

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-6)

マウスにおける急性経口毒性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：5.7 %フロアブル剤
組成；ベンゾピシクロン 5.7 %
水、界面活性剤 等 94.3 %

供試動物：ICR 系マウス、6～8 週齢、体重：雄 20～25 g 雌 20～23 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を蒸留水で希釈して経口投与した(投与容量 0.1 ml/10 g)。動物は投与前に約 3～4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

一般状態、体重推移及び剖検においても検体の影響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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-7)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：5.7 %フロアブル剤

組成；ベンゾピシクロン 5.7 %
水、界面活性剤 等 94.3 %

供試動物：SD 系ラット、8～12 週齢、体重：雄 218～236 g 雌 206～231 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を原液のまま刈毛した背部皮膚(面積は体表の約 10 %)に均一に塗布し、処理部位を外科用ガーゼで半閉塞処理し、24 時間後ガーゼを除去し、水を浸した脱脂綿で処理部位を清拭し、観察を行った。

観察・検査項目：皮膚反応を含む中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

一般状態、体重推移及び剖検においても検体の影響は認められなかった。また、処理部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-5)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：5.7 %フロアブル剤

組成；ベンゾピシクロン 5.7 %
水、界面活性剤 等 94.3 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重 2.50~2.87 kg、一群 6 匹

試験期間：72 時間観察

投与方法：検体の 0.5 ml をガーゼパッチ (2.5×2.5 cm) に均一にのせ、刈毛した動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目：貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間に処理部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。また、刺激性の分類も Draize 法によって行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	1.0	0.8	0.0	0.0
浮腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0
合計	8	1.3	0.8	0.0	0.0

表の点数は 6 匹の平均値である。

貼付後 1 及び 24 時間にごく軽度の紅斑がそれぞれ 6 例及び 5 例に、また、貼付後 1 時間にごく軽度の浮腫が 2 例に認められたが、貼付後 48 時間にはいずれも消失した。

以上の結果から、ベンゾピシクロン 5.7 %水和剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性があ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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-2)

ウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：5.7 %フロアブル剤

組成；ベンゾピシクロン 5.7 %
水、界面活性剤 等 94.3 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重 2.50~2.70 kg、非洗眼群 6 匹

試験期間：72 時間観察

投与方法：検体の 0.1 ml を右目に投与し、洗眼しなかった。なお、軽度の疼痛反応があったため、局所麻酔薬(0.5 %塩酸プロキシメタカイン)を用いた。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。刺激性の分類は Kay and Calandra の修正評価基準によって行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

群	項目	最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 6 匹平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	2.0	1.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.3	0.2	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	0.2	0.0	0.0
	合計*	110	10.7	2.7	0.0	0.0	

*Draize 法による評価点(最高 110 点)

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜で認められた変化の評価点(Draize 法による)は、投与後 1 あるいは 24 時間でそれぞれ 10.7 あるいは 2.7 であったが、これらの変化は投与後 48 時間には消失した。

以上の結果から、ベンゾピシクロン 5.7 %水和剤はウサギの眼粘膜に対して、ごく軽度の刺激性があるものと考えられた。

(資料 3-3)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：5.7 %フロアブル剤

組成；ベンゾピシクロン	5.7 %
水、界面活性剤 等	94.3 %

供試動物：ハートレー系雄白色モルモット、8～12 週齢、体重 289～403 g、検体処理群 20 匹 (対照群 10 匹)、陽性対照群 10 匹 (対照群 10 匹)

試験期間：30 日間観察

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：予備試験において、感作濃度及び惹起濃度を設定した。感作濃度は、検体原液及び蒸留水で 75、50 あるいは 25 %とした検体を皮膚に 6 時間閉塞暴露し、軽度から中等度の皮膚刺激のみが認められる最高濃度とし、惹起濃度は、皮膚刺激の認められない最高濃度及びその下の濃度とした。その結果、検体原液においても皮膚反応が認められなかったため、感作濃度を検体原液、惹起濃度を検体原液及び 75 %検体とした。

感作：検体処理群において、検体原液を染み込ませた吸収性コットンパッチ (20×20 mm) を刈毛した動物の左側胴部にあて、外科用粘着テープで固定し、アルミホイルで覆い、さらに伸縮性粘着包帯で保護し 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群は、0.5 % 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) 無水エタノール溶液を同様な方法により処理した。また、各非感作群には、検体を用いないあるいは溶媒のみを同様な方法により処理した。感作処理は 0 (初回感作日)、7 及び 14 日目の計 3 回行った。

惹起：最終感作の 14 日後に感作処理と同様な方法により、検体原液あるいは 75 %検体、0.05 あるいは 0.025 % DNCB 無水エタノール溶液を染み込ませたパッチを該当する各群の動物の右側胴部に 6 時間閉塞貼付することで惹起処理を行った。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の評価は Draize の基準により行った。
体重は 0 及び 30 日目に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果：各観察時間において皮膚反応が認められた動物数等を下表に示す。なお、検体処理群の1例が14日目に呼吸器系の問題で死亡したが、偶発的なものと考えられた。

群		供試動物数	皮膚反応が認められた動物数										感作陽性率 (%)**				
			24 時間後					48 時間後					24hr	48hr			
感 作	惹 起	数	皮膚反応評点*					計	皮膚反応評点*					計	24hr	48hr	
			0	1	2	3	4		5	6	7	8	0				1
検 体	検体原液	検体原液	19	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0/19	0	0
		75 %検体	19	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0/19	0	0
処 理	無処理	検体原液	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		75 %検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	0.5 %DNCB	0.05 %DNCB	10	0	3	7	0	0	10/10	3	6	1	0	0	7/10	100	70
		0.025 %DNCB	10	0	7	3	0	0	10/10	5	5	0	0	0	5/10	100	50
無水エタノール	0.05 %DNCB	0.05 %DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		0.025 %DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

*皮膚反応評点は紅斑(最大4)と浮腫(最大4)の合計点

**感作陽性率(%)=皮膚反応が認められた動物数/供試動物数×100

検体処理群において、皮膚反応はなんら認められなかった。一方、陽性対照群において、軽度の紅斑及び浮腫が全動物の皮膚に認められた。

体重推移において、検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、ベンゾピシクロン 5.7 %水和剤の皮膚感作性は陰性であると考えられた。

(資料 1-8)

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
 英|社 [GLP 対応]
 報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成；ベンゾピシクロン 3.0 %
 無機塩、界面活性剤 等 97.0 %

供試動物：SD 系ラット、8~12 週齢、体重：雄 200~237 g 雌 200~231 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を落花生油に懸濁して経口投与した(投与容量 1 ml/100 g)。動物は投与前に一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)あるいは死亡時に測定した。試験終了時あるいは死亡時に全動物の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	3162、3976、5000、6207、7906
LD ₅₀ (95 %信頼限界) (mg/kg)	雄 5052(4369-5842) 雌 3738(2741-5099)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 4 時間から発現 投与後 1 日目に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 8 日目に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<3162
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 3162 雌 最低投与量において死亡 が認められた

主な中毒症状としては、雌雄に関係なく背弯姿勢、嗜眠、腹臥、運動失調、立毛及び呼吸困難等が観察された。

剖検所見としては、死亡例で肺の出血、肝臓の暗赤色化、腎臓の暗赤色化、腺胃粘膜の出血、前胃部の腐肉形成あるいは小腸の出血等が観察された。生存例の一部で腎臓の暗赤色化あるいは前胃部粘膜の白色巣が観察された。

(資料 1-9)

マウスにおける急性経口毒性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成：ベンゾピシクロン 3.0 %
無機塩、界面活性剤 等 97.0 %

供試動物：ICR 系マウス、6～8 週齢、体重：雄 21～28 g 雌 20～24 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を落花生油に懸濁して経口投与した(投与容量 0.1 ml/10 g)。動物は投与前に 3～4 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)あるいは死亡時に測定した。試験終了時あるいは死亡時に全動物の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000、2515、3162、3976、5000、6287
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>5000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 30 分から発現 投与後 1 日目に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 1 日目に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 3976
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 3162 雌 3976

主な中毒症状としては、雌雄に関係なく背弯姿勢が観察された。また、死亡例において運動失調及び呼吸困難等が観察された。

剖検所見としては、死亡例で肺の出血、肝臓の暗赤色化、腎臓の暗赤色化、腺胃粘膜の出血あるいは前胃部の腐肉形成等が観察された。生存例の一部で前胃部粘膜の病巣痕が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-10)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成：ベンゾピシクロン 3.0 %
無機塩、界面活性剤 等 97.0 %

供試動物：SD 系ラット、8～12 週齢、体重：雄 214～221 g 雌 200～221 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を蒸留水で湿らせ、刈毛した背部皮膚(面積は体表の約 10%)に均一に塗布し、処理部位を外科用ガーゼで半閉塞処理し、24 時間後ガーゼを除去し、水を浸した脱脂綿で処理部位を清拭し、観察を行った。

観察・検査項目：皮膚反応を含む中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日目から発現 投与後 3 日目に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

一般状態、体重推移及び剖検においても検体の影響は認められなかった。処理部位の皮膚に雄の 1 例で毛細血管性出血が投与後 1 及び 2 日目に認められた。その他の異常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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-6)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成；ベンゾピシクロン 3.0 %
無機塩、界面活性剤 等 97.0 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12～16 週齢、体重 2.53～3.03 kg、一群 6 匹

試験期間：72 時間観察

投与方法：検体の 0.5 g を蒸留水で湿らせ後、ガーゼパッチ (2.5×2.5 cm) に均一にのせ、刈毛した動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目：貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間に処理部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。また、刺激性の分類も Draize 法によって行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0.7	0.5	0.0	0.0
浮腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0
合計	8	1.0	0.5	0.0	0.0

表の点数は 6 匹の平均値である。

貼付後 1 及び 24 時間にごく軽度の紅斑がそれぞれ 4 例及び 3 例に、また、貼付後 1 時間にごく軽度の浮腫が 2 例に認められたが、貼付後 48 時間にはいずれも消失した。

以上の結果から、ベンゾピシクロン 3.0 %粒剤はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性があ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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-3)

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英|国 [GLP 対応]
報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成：ベンゾピシクロン 3.0 %
無機塩、界面活性剤 等 97.0 %

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢、体重 2.72~3.02 kg、非洗眼群 6 匹
洗眼群 3 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体の 0.1 ml (約 88 mg) を右目に投与し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。なお、軽度の疼痛反応があったため、局所麻酔薬 (0.5 %塩酸プロキシメタカイン) を用いた。

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。刺激性の分類は Kay and Calandra の修正評価基準によって行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

群	項目		最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日**
非洗眼群 6匹平均	角膜 混濁	程度	4	0.2	0.8	0.8	0.7	0.0	0.0
		面積	4	2.2	0.8	0.7	0.5	0.0	0.0
	虹彩		2	1.0	0.8	0.5	0.5	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	2.2	2.0	1.8	0.8	0.0
		浮腫	4	2.0	2.0	1.8	1.7	0.7	0.0
		分泌物	3	3.0	2.3	1.7	1.2	0.3	0.0
	合計*		110	19.8	22.2	17.7	15.2	3.7	0.0
洗眼群 3匹平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.3	0.3	0.0	—	—
		面積	4	0.0	0.3	0.3	0.0	—	—
	虹彩		2	1.0	0.0	0.0	0.0	—	—
	結膜	発赤	3	2.0	1.0	0.0	0.0	—	—
		浮腫	4	2.0	1.0	0.0	0.0	—	—
		分泌物	3	1.3	1.0	0.0	0.0	—	—
	合計*		110	15.7	7.7	1.7	0.0	—	—

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

** 投与後 7 日に 1 匹が回復していたため、投与後 14 日の値は 5 匹の平均

— : 72 時間で回復したため実施していない

非洗眼群において、角膜に半透明な混濁、虹彩に炎症及び結膜に中等度の刺激性変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

化が認められた。変化の評価点(Draize 法による)は、投与後 24 時間で最高(22.2)となり、その後これらの変化は投与後 14 日には消失した。

洗眼群において、一時的な虹彩の炎症及び結膜の中等度の刺激性変化が認められ、また、角膜の刺激性変化は 1 例で認められた。変化の評点は、投与後 1 時間で最高(15.7)となり、その後これらの変化は投与後 72 時間には消失した。

以上の結果から、ベンゾピシクロン 3.0 %粒剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと考えられ、洗眼によりその刺激性は軽減され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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 3-4)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度：3.0 %粒剤

組成；ベンゾピシクロン	3.0 %
無機塩、界面活性剤 等	97.0 %

供試動物：ハートレー系雌白色モルモット、8~12 週齢、体重 300~387 g、検体処理群 20 匹(対照群 10 匹)、陽性対照群 10 匹(対照群 10 匹)

試験期間：30 日間観察

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：予備試験において、感作濃度及び惹起濃度を設定した。感作濃度は、蒸留水で 75、50、25 あるいは 10 %とした検体を皮膚に 6 時間閉塞暴露し、軽度から中等度の皮膚刺激のみが認められる最高濃度とし、惹起濃度は、皮膚刺激の認められない最高濃度及びその下の濃度とした。その結果、75 %検体においても皮膚反応が認められなかったので、感作濃度を 75 %検体、惹起濃度を 75 及び 50 %検体とした。

感作：検体処理群において、75 %検体を染み込ませた吸収性コットンリントパッチ(20×20 mm)を刈毛した動物の左側胴部にあて、外科用粘着テープで固定し、アルミホイルで覆い、さらに伸縮性粘着包帯で保護し 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群は、0.5 % 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) 無水エタノール溶液を同様な方法により処理した。また、各非感作群には、各溶媒のみを同様な方法により処理した。感作処理は 0(初回感作日)、7 及び 14 日目の計 3 回行った。

惹起：最終感作の 14 日後に感作処理と同様な方法により、75 あるいは 50 %検体、0.05 あるいは 0.025 % DNCB 無水エタノール溶液を染み込ませたパッチを該当する各群の動物の右側胴部に 6 時間閉塞貼付することで惹起処理を行った。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の評価は Draize の基準により行った。
体重は 0 及び 30 日目に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 : 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数等を下表に示す。

群		供試動物数	皮膚反応が認められた動物数										感作陽性率 (%)**					
			24 時間後					48 時間後										
			感 作	惹 起	皮膚反応評点*					皮膚反応評点*					24hr	48hr		
0 1-2 3-4 5-6 7-8					計	0 1-2 3-4 5-6 7-8					計							
検 体	検体原液	75 %検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
		50 %検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
処 理	無処理	75 %検体	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		50 %検体	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	0.5 %DNCB	0.05 %DNCB	10	1	3	6	0	0	9/10	2	5	3	0	0	8/10	90	80	
		0.025 %DNCB	10	1	8	1	0	0	9/10	4	6	0	0	0	6/10	90	60	
	無水エタノール	0.05 %DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	
		0.025 %DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	

*皮膚反応評点は紅斑(最大 4)と浮腫(最大 4)の合計点

**感作陽性率(%) = 皮膚反応が認められた動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、皮膚反応はなんら認められなかった。一方、陽性対照群において、軽度の紅斑及び浮腫が 1 例を除いた動物の皮膚に認められた。
体重推移において、検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、ベンゾビシクロン 3.0 %粒剤の皮膚感作性は陰性であると考えられた。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
A-1	ラットにおける代謝	ラット SD系	<p>試験項目： 吸収、分布及び排泄</p> <p>試験方法： ¹⁴C-A環標識体及び ¹⁴C-B環標識体</p> <p>単回経口：10 mg/kg (低用量) 胆管カニューレ：10 mg/kg</p> <p>反復経口：10 mg/kg 7回</p> <p>単回経口：500 mg/kg (高用量)</p>	<p>単回経口投与による消化管からの吸収率は低用量の場合 9~28%であった。高用量では3~5%であり低用量の場合より低かった。</p> <p>単回経口投与による尿及び糞への排泄は低用量の場合はそれぞれ 2%及び 91~95%であり高用量の場合は0.5~0.7%(尿)と 95~99%(糞)であった。主排泄経路は低・高用量ともに糞であった。呼気中への排泄は 0.1%以下であった。</p> <p>経口投与後の放射能は組織中に広く分布した。組織中の濃度は肝臓、腎臓を除き概して血漿中濃度より低かった。低用量における肝臓と腎臓中の最高濃度はそれぞれ 3.38 及び 2.23 μg 親化合物相当/g(μg eq./g)であった。反復経口投与後の組織分布は単回経口投与に比べ増加し、7日間の連続投与終了後の組織中濃度は単回投与のほぼ 2倍であった。</p>	ハフティンソンライフサイエンス社 (1999)	206
			<p>試験項目：血中動態</p> <p>試験方法： ¹⁴C-A環標識体</p> <p>単回経口：10 mg/kg</p> <p>反復経口：10 mg/kg 7回</p> <p>単回経口：500 mg/kg</p>	<p>単回経口投与後の血漿中濃度は低用量の場合、雄及び雌ともに6時間で最高に到達し、最終相の半減期(消失半減期)は雄及び雌でそれぞれ 32 と 54 時間であった。高用量の場合雄及び雌でそれぞれ 3 と 6 時間で最高に到達し、消失半減期は 32(雄)と 43 時間(雌)であった。</p> <p>反復経口投与終了後の血漿中濃度は雄及び雌でそれぞれ 3 と 4 時間で最高に到達し、最終半減期は 53(雄)及び 57 時間(雌)であった。</p>		
			<p>試験項目：代謝</p> <p>試験方法： ¹⁴C-A環標識体及び ¹⁴C-B環標識体</p> <p>単回経口：10 mg/kg</p> <p>胆管カニューレ：10 mg/kg</p> <p>単回静脈：10 mg/kg</p> <p>単回経口：500 mg/kg</p>	<p>標識化合物は経口投与後、一部は消化管から吸収されるが大部分は吸収されず未代謝のまま糞中に排泄された。消化管から吸収されたものまたは静脈投与されたものは性・投与量に関係なく広範に代謝され尿及び胆汁中に排泄された。</p> <p>尿から 種類以上、胆汁から 種類以上の代謝物が分離され、その内主要な 一つの代謝物が同定された。尿・胆汁に共通する代謝物として</p> <p>および の 一つが同定された。その他に尿からは が同定され、 胆汁からは</p>		

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
				(資料 A-3)が同定された。他の代謝物はいずれも単一で 2 %を超えるものはなかった。尿及び胆汁中には親化合物は検出されなかった。 糞中の代謝物は未代謝の親化合物を除くと大部分は胆汁中代謝物と一致した。		
A-2	ラットにおける代謝	ラット SD系	試験項目： 体内分布(脳下垂体) 試験方法： ¹⁴ C-A環標識体 単回経口：10 mg/kg	血漿中の放射能濃度は資料 A-1 のものよりやや高く、吸収率が高くなったと推定されるが、資料 A-1 で未測定であった脳下垂体中の放射能濃度は性および調査時点に係らず検出限界以下であった。 赤血球中の放射能濃度は資料 A-1 のもの(計算値)よりやや高いものであったが、対血漿濃度比では顕著な差はなかった。	(財)残留農業研究所 (1999)	226
A-3	ラットにおける代謝	ラット SD系	試験項目： 胆汁中代謝物の分析 試験方法： ¹⁴ C-A環標識体及び ¹⁴ C-B環標識体 胆管カニューレ：10 mg/kg	資料 A-1 試験で未同定であったラット胆汁中代謝物は複数の代謝物で構成されていた。その主成分はであった。	(財)残留農業研究所 (1999)	228
P-1	水稲中の代謝	イネ ジャポニカ種 品種：日本晴	試験項目：代謝運命 試験方法： ¹⁴ C-A環標識体及び ¹⁴ C-B環標識体 2種類の標識体をフロアブル製剤とし、イネ幼苗を栽培中の湛水状態の土壌ポットにそれぞれ別々に出水面処理した 処理量：300 g a. i. /ha (予定最大慣行施用量)	田面水施用された標識化合物は処理 42 日後までの早期に少量がイネ体中に吸収され、 や などに代謝された。収穫期において、稲わら中には及びきわめて多数の微量代謝物(極性～水溶性)が残留した。これらの茎葉中代謝物の玄米への移行性はきわめて低いものである。 収穫期の稲わら中の放射性総残留物(TRR)レベルは A 環標識体処理の場合で 0.289 ppm 親化合物相当(ppm eq.)、B 環標識体の場合で 0.545 ppm eq. であり B 環標識体の方が高く、B 環標識体に固有な水田土壌中の分解物(おそらく)がイネ体中に吸収されて茎葉部に移行し、複数の極性代謝物(糖抱合体)に変換され残留すると考えられる。 玄米中の TRR レベルは 0.045 ppm eq. (A 環標識体)及び 0.039 ppm eq. (B 環標識体)であり、稲わらとは逆に A 環標識体の方が高かった。玄米中の主放射性残留物はいずれの標識体でも、それらが土壌中で分解して発生した ¹⁴ CO ₂ がイネ体に取り込まれて炭酸同化作用によりデンプンなどの正常成分となったものであった。	(財)残留農業研究所 (1999)	229

・網掛けの試験成績は残留農業安全性評価委員会で評価済みである

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
P-2	水稲幼苗における吸収、移行及び代謝	イネ ジャポニカ種 品種：日本晴	試験項目：代謝運命 試験方法： ^{14}C -A環標識体 標識体を水和剤製剤とし、イネ幼苗を栽培中の灌水状態の土壌ポットにそれぞれ別々に田面水処理した 処理量：300 g a. i. /ha (予定最大慣行施用量)	田面水に施用された標識化合物はイネに吸収され、茎葉中の放射能の割合は処理1日後に施用量の約2%に達した後、緩やかに増加し、5日後をピークに減少した。根中放射能の割合は処理1日後に施用量の0.3%検出されたのち、7日後まではほぼ一定であったが、14日後に1.5%に増加した。 田面水中の放射能の割合は処理30分後では施用量の約68%であったのに対し、1日後では約15%と著しく減少し、その後しだいに減少した。 土壌中の放射能の割合は田面水中放射能の減少に応じて増加し、処理30分後では施用量の約30%であったのが、1日後で75%、3日後以降は90%前後であった。 いずれの試料でも試料中放射能は液々分配により大半が有機層画分に分布したものの、経時的に水層、抽出残渣画分への分布が増加した。 いずれの試料からも未代謝のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)と が検出された。その他に複数の微量代謝物が存在し、茎葉から、土壌から 及び が検出された。田面水ではが僅かに検出された。	第一化学薬品(株) (1997)	237
S-1	水田土壌中の代謝	埼玉土壌 埼玉土壌	試験項目： 灌水条件下の代謝運命 試験方法等： ^{14}C -A環標識体及び ^{14}C -B環標識体 2種類の標識体をそれぞれ乾土1g当り0.3 μg ずつ灌水状態の土壌に別々に混和処理した	灌水条件下の埼玉土壌に施用した標識化合物は2相性の減衰曲線を描いて速やかに分解した。第1相及び第2相の半減期はそれぞれ約11日及び約104日でありDT ₅₀ は約13日と算出された。 主代謝分解経路はへの加水分解であり、その他の経路として、 及び への変換が認められた。ベンゾイル骨格の開裂は顕著ではなくが微量認められたのみでピシクロオクタン環(A環)に固有の分解物は検出されなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量は168日後で施用量の約3%(B環標識体処理土壌)～約6%(A環標識体処理土壌)であった。 $^{14}\text{CO}_2$ への無機化率がB環標識体よりA環標識体の方が高かったのはベンゾイル骨格が開裂した後、A環標識体炭素は速やかに $^{14}\text{CO}_2$ に無機化されるため	(財)残留農業研究所 (1999)	242

・網掛けの試験成績は残留農業安全性評価委員会で評価済みである

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
				と推定された。 土壌から抽出可能な放射能が減少するに伴って抽出後の土壌残渣中の放射能が増加し、施用 168 日後に施用量の約 24% に達した。この結合型残留物はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質画分中に分布していた。		
S-2	水田土壌中の代謝	埼玉十塚 畑壌土	試験項目： 畑条件下の代謝運命 (埼玉水田土壌を用いた畑条件下での代謝運命) 試験方法等： ^{14}C -A 環標識体及び ^{14}C -B 環標識体 2 種類の標識体をそれぞれ乾土 1 g 当たり 0.3 μg ずつ畑条件の土壌に別々に混和処理した	畑条件下の埼玉土壌に施用した標識化合物の分解速度は比較的遅く、一次減衰式を適合して算出した半減期は 550 日～560 日であった。 すべての分析試料で土壌抽出物中の主要放射性成分として未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) が検出されたのみで放射性代謝物は検出されなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ が有意に発生し累積発生量は 168 日後で施用量の 10% (B 環標識体処理土壌)～11% (A 環標識体処理土壌) であった。 土壌から抽出可能な放射能が減少するに伴って抽出後の土壌残渣中の放射能が増加し、施用 168 日後に施用量の 8～9% となった。この結合型残留物はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質画分中に分布していた。	(財) 残留農薬研究所 (1999)	253
PC-10	土壌吸着試験	水田土壌	試験項目： 水田土壌に関する土壌吸着係数 試験方法等： 直接投入と助剤を用いて試験溶液を調製した。助剤を用いた試験溶液で、土壌への吸着及び脱着を検討した	ベンゾピシクロン (SB-500) の直接投入による水溶性試験溶液は調製できなかった。また、助剤を用いた試験溶液による試験では、ベンゾピシクロン (SB-500) は土壌へ 1 時間以内に吸着され、脱着もされなかった。以上より、ベンゾピシクロン (SB-500) は水のみでの試験溶液の調製が困難であり、土壌への吸着が速やかで強固なため、水相中に検出されない。従って、土壌吸着係数の測定は不可能と判断した。	(株) エス・ディー・エス バイオテック (1999)	257
PC-11	水中光分解試験	蒸留水 自然水	試験項目： 水中での光分解速度 試験方法等： 純品溶液を試験水に添加し、キセノンランプを照射した	蒸留水中あるいは自然水 (田面水) 中で速やかに加水分解され、光分解速度は測定できなかった。代謝物は暗所では定量的に生成した。光照射区では 3 日後まで経時的に増加したが、その後は光分解を受け、14 日後には検出限界程度に減少した。	(財) 残留農薬研究所 (1999)	260
L-1	水中光分解試験	自然水 緩衝液	試験項目： ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) の光分解運命 試験方法等： の ^{14}C -A 環標識体及び ^{14}C -B 環標識体	はキセノン照射により半減期約 7.6 日 (緩衝液) 及び 3.6 日 (田面水) の速度で急速に光分解された。田面水中の光分解速度は緩衝液中よりも速やかであり、明らかに光増感作用が認められた。 主要光分解物は と 及び であった。いずれの標識	(財) 残留農薬研究所 (1999)	263

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会 で評価済みである

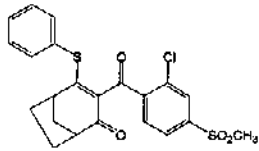
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
			2 種類の標識体をそれぞれ 30 ppm の濃度で試験液に別々に添加しキセノン光を照射した	体でも、照射時間の増大と共に ¹⁴ CO ₂ の生成量が増加し、試料中に溶存する放射エネルギーが減少した。田面水中では緩衝液中より ¹⁴ CO ₂ の生成量が多かった。		
PC-8	加水分解試験	緩衝液	試験項目： pH の関数としての加水分解性 試験方法等： 純品溶液を緩衝液に添加し、一定温度で暗所に保持した pH 4, 7, 9, (25, 40, 60 °C) pH 1.2 (37 °C)	すべての pH において速やかに加水分解をうけた。25 °C における推定半減期は pH 4.0、7.0、9.0 において、それぞれ 17.77、16.52、12.31 時間であった。	コーリアンズ社 (1999)	267

・網掛けの試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済みである

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

<代謝物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
ベンゾピシ クロン (SB-500) (SAN 1315 H)		親化合物	3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]- 4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-o ne	

(続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

<代謝物一覧表>続き

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

<標識化合物合成法>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

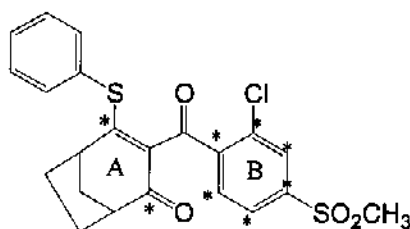
1. 動物における代謝

(資料 A-1)

(1) ^{14}C 標識ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) を用いたラット体内における代謝試験

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス社
報告書作成年：1999 年

供試標識化合物：A 環標識体および B 環標識体
(化学構造)



* : A 環標識体標識位置

* : B 環標識体標識位置

化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試動物：SD 系ラット (6-10 週令)、体重 (190~240 g)

方法：

高用量は、これまでのデータから、代謝試験の用量として十分に高い 500 mg/kg とした。この用量については、代謝試験実施上限界に近いとの事から、可能か否かの予備試験が行われ、その結果可能との判断をもって設定された。

低用量は高用量に対して十分低い量とし、また、長期毒性試験から求められるであろう無毒性量も想定しながら、これまでに蓄積されたデータを基に影響の無い量として 10 mg/kg を設定した。

A 環及び B 環標識体を用いた低用量単回経口投与による予備試験の結果、投与後の放射能の排泄パターンは両標識体間で類似し、投与量の 2~4% が尿中に排泄され、残りのほとんどは糞中に排泄された。投与 5 日後にラット体内に保持されている放射能は約 1% であった。投与 48 時間後までの呼気中への排泄はわずかで A 環標識体で 0.04~0.11%、B 環標識体では 0.02% 未満であった。投与後 120 時間までに排泄された放射能のほとんどすべては 96 時間後までに採取されたものであ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

った。以上のことから当試験の大部分の実験ではA環標識体を用いて実施した。ただし一部の試験はB環標識体も用いた。また、呼気のモニタリングは一部の試験を除き省略し、排泄物の採取は96時間後に終了した。

1) 吸収・排泄

標識化合物を下表のとおり投与し、予め設定された時間間隔毎に168時間後まで採取した血液および血漿中の放射能を測定した。また、予め設定された時間間隔で96時間後まで採取した尿、糞および最終採取時点の所定組織(一部の試験)中の放射能を測定した。

試験番号	投与方法	投与量 (mg/kg)	標識体	動物群	採取試料
2a	単回経口投与	低用量(10)	A	雌雄各2匹	尿、糞および呼気
2b	単回経口投与	低用量(10)	B	雌雄各2匹	尿、糞および呼気
2c	単回経口投与	低用量(10)	A	雌雄各5匹	尿、糞および組織
2d	単回経口投与	高用量(500)	A	雌雄各5匹	尿、糞および組織
2e	単回経口投与	低用量(10)	B	雌雄各5匹	尿、糞および組織
2f	単回経口投与	高用量(500)	B	雌雄各5匹	尿、糞および組織
3a	単回経口投与	低用量(10)	A	雌雄各5匹×3群	血液および血漿
3b	単回経口投与	高用量(500)	A	雌雄各5匹×3群	血液および血漿
3c	反復経口投与 ^a	低用量(10)	A	雌雄各5匹×3群	血液および血漿

試験番号2aおよび2bは予備試験として行い、尿および糞は予め設定された時間間隔で120時間後まで、呼気は48時間後まで採取した。

^a 1日1回、7日間連続で標識化合物を経口投与

胆管カニューレションを施したラットに標識化合物を下表のとおり投与し、予め設定された時間間隔で48時間後まで採取した胆汁、尿および糞中の放射能を測定した。

試験番号	投与方法	投与量 (mg/kg)	標識体	動物群	採取試料
4a	単回経口投与 ^a	低用量(10)	A	雌雄各3匹	胆汁、尿および糞
4b	単回経口投与 ^a	高用量(500)	A	雌雄各3匹	胆汁、尿および糞
4c	単回経口投与 ^a	低用量(10)	B	雌雄各3匹	胆汁、尿および糞

^a 胃カニューレ経由で投与した

分析方法

各試料中の放射能の測定は以下のように行った。

尿、胆汁、ケージ洗液、糞抽出液(後述)および血漿の液体試料は試料の一部をとり液体シンチレーション法により測定した。

糞試料は投与後48時間までのものはアセトンにより抽出し、遠心分離で抽出液と残渣に分けた。残渣および48時間以降の糞試料は均質化した後、一部をとり燃焼処理した。

血液、肝臓、脾臓および消化管および内容物は一部をとり燃焼処理した。その他の組織は可溶化した後、一部を採り液体シンチレーション法により測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

燃焼処理試料

燃焼処理により発生した $^{14}\text{CO}_2$ を吸収液に捕集し液体シンチレーション法により測定した。

2) 分布

標識化合物を下表のとおり投与し、予め設定された時間間隔毎に雌雄各3匹ずつの所定組織中の放射能を測定した。

試験番号	投与方法	投与量 (mg/kg)	標識体	動物群	採取試料
5a	単回経口投与	低用量(10)	A	雌雄各6匹	所定組織
5b	単回経口投与	高用量(500)	A	雌雄各6匹	所定組織
5c	反復経口投与 ^a	低用量(10)	A	雌雄各9匹	所定組織
5d	単回経口投与	低用量(10)	B	雌雄各3匹	所定組織

^a 1日1回、7日間連続で標識化合物を経口投与

分析方法

各試料中の放射能の測定は第1回目の屠殺時の消化管および内容物以外は、前記1)吸収・排泄での方法と同様に行った。第1回目の屠殺時の消化管および内容物はアセトンで抽出後、抽出液と残渣に別けた。抽出液は液体シンチレーション法により、残渣は燃焼処理により測定した。

3) 代謝

標識化合物を下表のとおり投与し、予め設定された時間間隔で48時間後まで採取した尿および糞を各試験および排泄物ごとに別々に合わせたものを以下の方法で分析した。

試験番号	投与方法	投与量 (mg/kg)	標識体	動物群	採取試料
2k	単回静脈投与	低用量(10)	A	雄5匹	尿、糞
2l	単回静脈投与	低用量(10)	B	雄5匹	尿、糞

分析方法

上記の排泄試験(試験番号2a、2b、2c、2d、2e、2f、2kおよび2l)で投与後0~48時間に採取した尿、糞抽出液および胆汁をそれぞれの試験、雌雄および排泄物ごとに別々に合わせた。各試料中の放射性成分の分析を薄層クロマトグラフィー(TLC)および逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行ったが、尿および胆汁に含まれる放射能が少量のため定量分析はTLCによった。また放射性成分の定性分析は参照物質の合成標準品とのコクロマトグラフィーを行うとともに尿、胆汁および糞の抽出物の各試料を互いにコクロマトグラフィーに供することにより行った。単離精製した代謝物はLC/MS、GC/MSによるマスペクトル分析を行った。一部の尿および胆汁試料は β -グルクロニダーゼ/スルファターゼ酵素とインキュベートし分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果：

1) 吸収・排泄

1-1) 低・高用量 単回経口投与後の血中放射能濃度推移

結果を下表に示すと共に、血漿中および全血中濃度の経時変化を図 1(低用量)および図 2(高用量)に示す。

試験番号	3a				3b			
	10 mg/kg 単回経口				500 mg/kg 単回経口			
	血漿		全血		血漿		全血	
投与量								
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後時間(hours)								
0.25	0.02	0.03	a	a	0.87	1.05	b	b
0.5	0.07	0.06	a	a	1.24	1.47	1.17	b
1	0.11	0.11	0.08	0.09	1.68	1.44	0.95	b
2	0.22	0.24	0.18	0.20	1.92	1.74	1.07	1.01
3	0.28	0.25	0.21	0.19	2.04	1.68	1.19	1.08
4	0.30	0.33	0.19	0.26	2.04	1.93	1.03	0.96
6	0.37	0.37	0.30	0.32	2.01	2.06	1.08	1.15
12	0.24	0.29	0.23	0.24	1.56	1.74	1.00	1.08
24	0.17	0.22	0.14	0.22	1.68	1.53	1.39 ^c	1.06
48	0.10	0.13	0.14	0.18	0.74	1.01	b	1.01
72	0.06	0.09	0.09	0.11	b	b	b	b
96	a	0.07	0.08	0.12	b	b	b	b
120	a	a	0.08	0.11	b	b	b	b
168	a	a	a	0.07	b	b	b	b
Tmax(hours)	6	6	6	6	3	6	3	6
Cmax(μg eq./g)	0.37	0.37	0.30	0.32	2.04	2.06	1.19	1.15
AUC _{1-6h} (μg eq. hr/g)	11.6	16.1	16.8	23.7	79.0	83.9	18.3	61.2
AUC _∞ (μg eq. hr/g)	13.6	20.6	25.4	32.7	106.8	134.0	86.7	423.4
半減期(hours)	31.9	53.7	99.1	90.1	31.7	42.6	51.9	258.7

A 環標識体を使用した。

数値は 5 匹の平均値で単位表示のないものは μg 親化合物相当/g(μg eq./g)を示す。

a: 少なくとも 4 匹以上のものが検出限界以下(血漿、全血とも; 約 0.05 μg eq./g)であった。

b: 少なくとも 4 匹以上のものが検出限界以下(血漿; 約 0.7 μg eq./g、全血; 約 0.9 μg eq./g)であった。

^c 異常値(キネティクスパラメーターの計算には用いなかった)

血漿中放射能濃度は低用量の場合、雄および雌ともに 6 時間後に最高値 0.37 μg 親化合物相当/g(μg eq./g)に到達し、最終相の半減期(消失半減期)は雄および雌でそれぞれ 32 時間と 54 時間であった。高用量の場合、雄および雌でそれぞれ 3 時間と 6 時間で最高値(雄: 2.04、雌: 2.06 μg eq./g)に到達し、消失半減期はそれぞれ 32 時間(雄)と 43 時間(雌)であった。

全血中放射能濃度は低用量の場合、雄および雌ともに 6 時間で最高値(雄: 0.30、雌: 0.32 μg eq./g)に達し、消失半減期は雄および雌でそれぞれ 99 時間と 90 時間であった。高用量の場合、雄および雌でそれぞれ 3 時間と 6 時間で最高値(雄: 1.19、雌: 1.15 μg eq./g)に到達し、消失半減期はそれぞれ 52 時間(雄)と 259 時間(雌)であった。

1-2) 低用量反復経口投与後の血中放射能濃度推移

結果を下表に示すと共に、血漿中および全血中濃度の経時変化を図 3 に示す。

試験番号	3c			
	10 mg/kg 7日間反復経口			
	血漿		全血	
性	雄	雌	雄	雌
3日目投与直前	0.17	0.20	0.17	0.19
5日目投与直前	0.25	0.31	0.31	0.35
7日目投与直前	0.25	0.38	0.37	0.47
最終投与後時間(hours)				
0.25	0.27	0.42	0.36	0.46
0.5	0.34	0.45	0.41	0.49
1	0.32	0.47	0.40	0.52
2	0.38	0.52	0.42	0.53
3	0.49	0.54	0.53	0.58
4	0.46	0.56	0.53	0.59
6	0.36	0.52	0.48	0.54
12	0.41	0.47	0.49	0.56
24	0.26	0.40	0.37	0.49
48	0.18	0.30	0.29	0.40
72	0.15	0.22	0.30	0.37
96	0.09	0.17	0.25	0.38
120	0.07	0.12	0.23	0.28
168	0.04	0.07	0.18	0.21
Tmax(hours)	3	4	3	4
Cmax(μ g eq./g)	0.49	0.56	0.53	0.59
AUC ₁₆₈ (μ g eq. hr/g)	25.4	38.6	48.1	61.5
AUC _∞ (μ g eq. hr/g)	28.3	44.3	90.8	100.7
半減期(hours)	52.7	56.9	160.7	124.0

△環標識体を使用した。

数値は5匹の平均値で単位表示のないものは μ g eq./gを示す。

反復経口投与終了後の血漿中放射能濃度は雄および雌でそれぞれ3時間と4時間で最高値(雄:0.49、雌:0.56 μ g eq./g)に到達し、消失半減期はそれぞれ53時間(雄)と57時間(雌)であった。

全血中放射能濃度は雄および雌でそれぞれ3時間と4時間で最高値(雄:0.53、雌:0.59 μ g eq./g)に到達し、消失半減期はそれぞれ161時間(雄)と124時間(雌)であった。

投与量が10 mg/kgから500 mg/kgに増加するに伴い最高血漿中放射能濃度(C_{max})と血中濃度時間曲線下面積(AUC₁₆₈)で特徴付けられる全身曝露の速度と程度は高くなったが、その増加は投与量の増大比より小さく、この用量レベル範囲では用量依存性が認められた。

雄と雌の C_{max} を比較した場合、いずれの投与方法でも雌雄で類似していたが、AUC₁₆₈を比較した場合、低用量単回および反復経口投与後では雌雄で異なり雌の方が大きかった。しかし高用量ではAUC₁₆₈の性差は認められなかった。低用量で7日間反復経口投与後のラットの C_{max} とAUC₁₆₈は単回経口投与後のものより大きかった。

低用量の単回経口投与および7日間反復経口投与後では、分布相以降の全血中の放射能濃度は血

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

漿中のものより高く、後期において血球中へ放射能が取り込まれることを示唆していた。しかし、高用量では放射能の全血：血漿比はかなり1を下回っており、高用量レベルでは血漿への親和性が第一であることを示していた。すべての処理群で C_{max} 比(全血：血漿)は ≤ 1.08 であり、放射能濃度が最高となる時点での赤血球への選択的な取り込みは認められなかった。ファーマコキネティクス分析に基づく赤血球への放射能の取り込みに関するこれらの結論は、次項 1-3)に記載した赤血球中濃度の計算値により再確認された。

1-3) 血漿および全血中放射能濃度より算出した血球中濃度推移

結果を下表に示す。

投与量	10 mg/kg 単回経口		500 mg/kg 単回経口		10 mg/kg 7日間反復経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
3日目投与直前					0.17	0.18
5日目投与直前					0.38	0.40
7日目投与直前					0.51	0.58
最終投与後時間(hours)						
0.25	-	-	-	-	0.47	0.51
0.5	-	-	1.09	-	0.49	0.54
1	0.04	0.07	0.09	-	0.49	0.58
2	0.13	0.15	0.07	0.15	0.47	0.54
3	0.13	0.12	0.19	0.38	0.58	0.63
4	0.06	0.18	a	a	0.61	0.63
6	0.22	0.26	a	0.08	0.62	0.56
12	0.22	0.18	0.34	0.31	0.58	0.67
24	0.10	0.22	1.05	0.51	0.50	0.60
48	0.19	0.24	-	1.01	0.42	0.52
72	0.13	0.13	-	-	0.48	0.55
96	-	0.18	-	-	0.44	0.63
120	-	-	-	-	0.42	0.47
168	-	-	-	-	0.34	0.37

A環標識体を使用した。

数値は血球中濃度($\mu\text{g eq./g}$)を示し、1-1)および 1-2)の血漿と全血中の濃度からヘマトクリット値を 0.46 と仮定して算出した。

- : 血漿あるいは全血中の濃度が検出限界以下であったため計算できなかった。

a : 計算値が0より小さかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1-4) 低・高用量単回経口投与における尿および糞への排泄
結果を下表に示す。

試験番号	2c		2e		2d		2f	
投与量	10 mg/kg				500 mg/kg			
標識体種類	A		B		A		B	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (hours)								
0-6	0.62	0.53	0.76	0.54	0.15	0.21	0.16	0.20
6-24	1.40	1.29	0.89	0.80	0.30	0.21	0.28	0.22
24-48	0.49	0.36	0.29	0.20	0.15	0.09	0.06	0.14
48-72	0.12	0.11	0.08	0.08	0.04	0.07	0.01	0.03
72-96	0.10	0.08	0.06	0.06	0.01	0.02	0.01	0.01
Cagewash	0.05	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.01	0.03
尿小計+cagewash	2.79	2.40	2.11	1.71	0.66	0.60	0.54	0.62
糞 (hours)								
0-24	89.8	85.6	84.8	81.0	81.5	68.1	93.1	86.8
24-48	5.49	8.76	5.67	10.4	14.1	27.7	3.06	7.82
48-72	0.62	0.99	0.44	0.81	1.14	3.38	0.13	0.12
72-96	0.25	0.19	0.11	0.20	0.09	0.27	0.02	0.25
糞小計	96.1	95.5	91.0	92.4	96.9	99.3	96.4	95.0
総排泄	99.0	97.9	93.1	94.1	97.6	99.8	96.9	95.6
カーカス	1.13	1.09	0.93	0.73	0.08	0.07	<0.12	<0.12
総回収率	99.9	99.2	94.1	94.8	97.7	99.9	96.9	95.6

数値は5匹の平均で投与量に対する割合(%)を示す。

単回経口投与後の放射能の排泄パターンは低用量または高用量の各レベルにおいてA環とB環標識体間および雌雄間で類似していた。即ち、低用量(10 mg/kg) A環標識体投与後のラットの尿中への排泄は雄および雌でそれぞれ投与量の2.79%と2.40%であり、B環標識体の場合は2.11%(雄)と1.71%(雌)であった。糞中への排泄はA環標識体投与の雄および雌でそれぞれの96.1%と95.5%であり、B環標識体の場合は91.0%(雄)と92.4%(雌)であった。A環標識体投与96時間後のラット体内の総残留放射能は雄および雌でそれぞれ1.13%と1.09%であり、B環標識体の場合は0.93%(雄)と0.73%(雌)であった。

高用量(500 mg/kg) A環標識体投与後のラットの尿中への排泄は雄および雌でそれぞれ投与量の0.66%と0.60%であり、B環標識体の場合は0.54%(雄)と0.62%(雌)であった。糞中への排泄はA環標識体投与の雄および雌でそれぞれの96.9%と99.3%であり、B環標識体の場合は96.4%(雄)と95.0%(雌)であった。ラット体内の総残留放射能はいずれの場合でも0.1%未満であった。

すべての場合で尿中及び糞中への排泄は多くが投与48時間以内に完了し、総回収率は94.1~99.9%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1-5) 胆汁中および尿、糞への排泄
結果を下表に示す。

試験番号	4a		4c		4b	
投与量	10 mg/kg				500 mg/kg	
標識体種類	A		B		A	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁 (hours)						
0-3	1.07	0.64	1.15	1.61	0.10	0.17
3-6	1.63	0.80	1.86	2.87	0.14	0.18
6-12	1.78	1.43	3.98	5.16	0.41	0.38
12-24	2.30	2.24	3.88	3.60	0.71	0.58
24-48	0.66	1.11	0.76	0.92	0.42	0.21
胆汁小計	7.45	6.24	11.6	14.2	1.78	1.51
尿 (hours)						
0-24	1.80	1.43	3.17	7.28	0.46	0.62
24-48	0.47	0.90	0.67	2.31	0.25	0.33
Cagewash	0.07	0.34	0.30	0.26	0.06	0.08
尿小計+cagewash	2.35	2.67	4.14	9.8	0.77	1.03
糞 (hours)						
0-24	61.0	30.9	63.8	49.5	51.3	77.3
24-48	20.5	49.8	10.5	23.9	38.8	29.0
糞小計	81.5	80.7	74.3	73.4	90.1	106
カーカス	1.74	2.43	2.58	3.88	1.25	2.14
総回収率	93.1	92.1	92.7	101	93.9	111
消化管吸収率 ^a	9.8~11.5	8.9~11.3	15.8~18.4	24.0~27.9	2.6~3.8	2.5~4.7

数値は3匹の平均で投与量に対する割合(%)を示す。

^a 報告書中には本数値の概算した上限と下限が示されているが、本表中の数値は申請者の計算による。計算は以下のように行った。

消化管内容物を別けて測定しなかったため、カーカスは消化管内の未吸収のものを含んでいる可能性がある。そこで消化管吸収率はカーカス分を合計しないものを最小値とし、カーカス分を合計したものを最高値とし、幅を持たせて表示した。

消化管吸収率(最小値) = 尿小計+cagewash+胆汁小計

消化管吸収率(最高値) = 尿小計+cagewash+胆汁小計+カーカス

低用量(10 mg/kg)で投与後48時間までのラットの胆汁中に排泄された放射能はA環標識体の場合、雄および雌でそれぞれ投与量の7.45%と6.24%であり、B環標識体の場合は11.6%(雄)と14.2%(雌)であった。後述するように、胆汁中の代謝物はすべてA環およびB環標識体に共通するので、この胆汁中の排泄量の差は標識位置の差に起因するものでないことはほぼ確実であり、以下のような要因によるものと思われる。すなわち、当実験に使用したB環標識体の粒径サイズがA環標識体より小さかったことにより、放射能の吸収率がB環標識体の方で高くなった。また、実質投与量がA環標識体8.9~9.0 mg/kgであったのに対しB環標識体6.0~7.3 mg/kgにすぎなかったことから吸収率が高くなった。手術およびカニューレーションの間のストレスの程度が2種類の群で異なっていたことなどが要因として考えられる。

高投与量(500 mg/kg)の48時間までの胆汁中に排泄された放射能はA環標識体の場合、雄および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

雌でそれぞれ投与量の 1.78 %と 1.51 %であり差はなかった。正常ラットと同様に投与量の尿中への排泄は低かった。すべての場合で投与量の残りは糞中に排泄された。

尿と胆汁への排泄から算出した 48 時間後までの吸収率の下限値は 9~10 % (A 環標識体低用量)、16~24 % (B 環標識体低用量) および 3 % (A 環標識体高用量) であった。また上限値 (カーカス中の放射能を含む) は 11~12 % (A 環標識体低用量)、18~28 % (B 環標識体低用量)、および 4~5 % (A 環標識体高用量) であった。

2) 組織分布

2-1) A 環標識体 低用量 単回経口投与した雄・雌ラットの組織分布の経時変化

組織中の放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) の分析結果を以下の表に示す。

試験番号 屠殺時間 (hours)	5a					
	6		24		96	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.131	0.0619	0.0542	0.0372	<0.0617	<0.0450
骨	0.0198	0.0686	0.0090	<0.0132	<0.0123	<0.0144
骨髓 (大腿骨)	0.0973	0.0701	0.0596	0.0423	<0.0715	<0.118
脳	0.0365	0.0177	0.0121	0.0088	<0.0086	<0.0085
精巣上体	0.100	-	0.0490	-	0.0120	-
眼	0.0700	0.0387	0.0277	0.0223	<0.0129	<0.0124
腹部脂肪	0.0651	0.0415	0.0172	0.0131	<0.0178	<0.0181
消化管 (内容物を含む)	92.6	91.1	2.72	5.47	0.126	0.0951
心臓	0.114	0.0717	0.0646	0.0384	0.0181	0.0273
腎臓	1.30	2.23	1.10	2.11	0.620	1.02
肝臓	3.06	3.36	2.57	3.38	1.67	1.81
肺	0.153	0.0911	0.0637	0.0488	0.0262	0.0417
腸管膜リンパ節	0.0954	0.0655	0.0411	0.0312	<0.0261	<0.0289
骨筋肉	0.0657	0.0288	0.0211	0.0136	0.0073	0.0087
卵巣	-	0.0786	-	0.0448	-	0.0290
膵臓	0.109	0.0674	0.0357	0.0310	0.0177	0.0189
皮膚	0.0834	0.0477	0.0502	0.0378	0.0225	0.0280
脾臓	0.0803	0.0582	0.0320	0.0327	0.0210	0.0273
下顎腺	0.0918	0.0427	0.0388	0.0268	0.0105	0.0150
精巣	0.0768	-	0.0269	-	0.0084	-
胸腺	0.0686	0.0325	0.0256	0.0189	0.0147	0.0169
甲状腺及び上皮小体	0.171	0.106	0.113	0.120	<0.153	<0.173
子宮	-	0.0808	-	0.0575	-	0.0326
全血	0.226	0.210	0.141	0.129	0.0794	0.121
血漿	0.272	0.263	0.169	0.153	0.0684	0.0833
赤血球 ^a	0.172	0.148	0.108	0.101	0.092	0.165

数値は濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) を示す。

^a 赤血球中の濃度は全血と血漿の濃度からヘマトクリット値を 0.46 と仮定して申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

組織中の分布率(投与量に対する%)の分析結果を以下の表に示す。

試験番号	5a					
	6		24		96	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.0003	0.0002	0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0002
骨	0.0113	0.0130	0.0054	<0.0074	<0.0076	0.0073
骨髓(大腿骨)	0.0035	0.0025	0.0022	0.0015	<0.0028	<0.0041
脳	0.0033	0.0016	0.0011	0.0008	<0.0007	<0.0006
精巣上体	0.0012	-	0.0008	-	0.0002	-
眼	0.0008	0.0005	0.0003	0.0002	<0.0001	<0.0002
腹部脂肪	0.0460	0.0305	0.0131	0.0098	<0.0138	<0.0117
消化管(内容物を含む)	67.3	72.6	3.03	4.23	0.0998	0.0671
心臓	0.0048	0.0028	0.0027	0.0015	0.0007	0.0008
腎臓	0.127	0.190	0.106	0.177	0.0580	0.0695
肝臓	1.76	1.51	1.42	1.66	0.807	0.715
肺	0.0086	0.0046	0.0039	0.0025	0.0014	0.0019
腸管膜リンパ節	0.0097	0.0067	0.0043	0.0032	<0.0029	<0.0028
骨筋肉	0.304	0.135	0.107	0.0654	0.0364	0.0363
卵巣	-	0.0004	-	0.0003	-	0.0002
膵臓	0.0036	0.0025	0.0012	0.0012	0.0006	0.0005
皮膚	0.153	0.0830	0.0911	0.0707	0.0444	0.0458
脾臓	0.0027	0.0016	0.0012	0.0008	0.0007	0.0006
下顎腺	0.0015	0.0007	0.0008	0.0005	0.0002	0.0003
精巣	0.0075	-	0.0029	-	0.0009	-
胸腺	0.0021	0.0011	0.0008	0.0005	0.0004	0.0003
甲状腺及び上皮小体	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0002
子宮	-	0.0013	-	0.0010	-	0.0005
全血	0.160	0.151	0.105	0.0940	0.0607	0.0773
カーカス	0.938	0.560	0.371	0.888	0.108	0.127

数値は投与量に対する割合(%)を示す。

A環標識体の低用量単回経口投与後の放射能は組織中に広く分布し、雌雄でほぼ同様であった。ほぼすべての組織中で放射能濃度は投与6時間後に最高となった。肝臓、腎臓および消化管とその内容物を除き組織中の濃度は概して0.1 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ より低かった。雄の肝臓と腎臓中の最高濃度はそれぞれ3.06および1.30 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であり、雌ではそれぞれ3.38(肝臓、24時間後)および2.23 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ (腎臓)であった。その他の組織中の最高濃度は0.02~0.17 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であった。雌雄共に組織中濃度は時間の経過と共に概ね同様な速度で減少した。しかし、雌ラットの数種類の組織では雄に比べ減衰が遅いことが認められた。肝臓における半減期は雄および雌でそれぞれ106時間と93.8時間で、腎臓における半減期は85.0時間(雄)と76.2時間(雌)であった。

肝臓、腎臓、赤血球(申請者の計算による)および消化管とその内容物を除き組織中の濃度は通常は血漿中濃度の1/2未満であったが、肝臓、腎臓および赤血球では屠殺時での組織：血漿中濃度比はそれぞれ11~24(肝臓)、5~14(腎臓)および0.6~2(赤血球)であった。

投与%からみると6時間後の消化管とその内容物から回収された比率が最も高かったが(67.3~72.6%)、24時間後には3~4%まで低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2-2) B環標識体 低用量 単回経口投与した雌雄ラットの組織分布

組織中の濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$) および分布率 (投与量に対する%) の分析結果を以下の表に示す。

試験番号	5d			
	濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)		分布率 (投与量%)	
分析項目	6		6	
屠殺時間 (hours)	6		6	
性	雄	雌	雄	雌
副腎	0.0887	0.0635	0.0001	0.0001
骨	0.0178	<0.0148	0.0096	<0.0079
骨髄(大腿骨)	<0.131	<0.359	<0.0044	<0.0120
脳	0.127	<0.0226	0.0114	<0.0017
精巣上体	0.0819	-	0.0010	-
眼	0.0482	<0.0278	0.0005	<0.0003
腹部脂肪	0.0481	0.0271	0.0328	0.0184
消化管(内容物を含む)	96.2	81.6	96.9	82.2
心臓	0.101	0.0686	0.0038	0.0023
腎臓	0.951	1.35	0.0760	0.103
肝臓	2.46	2.78	0.916	0.972
肺	0.115	0.0779	0.0052	0.0033
腸管膜リンパ節	0.0895	0.0713	0.0086	0.0068
骨筋肉	0.0490	0.0236	0.214	0.102
卵巣	-	0.0730	-	0.0004
膵臓	0.0844	0.0709	0.0026	0.0024
皮膚	0.0741	0.0379	0.128	0.0650
脾臓	0.0638	0.0485	0.0017	0.0010
下顎腺	0.0697	0.0381	0.0016	0.0007
精巢	0.0565	-	0.0055	-
胸腺	0.0452	0.0295	0.0012	0.0005
甲状腺及び上皮小体	0.216	<0.267	0.0001	<0.0001
子宮	-	0.0769	-	0.0011
全血	0.207	0.180	0.140	0.121
血漿	0.271	0.225		
カーカス			0.688	0.249
赤血球*	0.132	0.127		

* 赤血球中の濃度は全血と血漿の濃度からヘマトクリット値を 0.46 と仮定して申請者が計算した。

B環標識体の低用量単回経口投与6時間後の放射能の組織分布はA環標識体の場合の投与6時間後のものと本質的に同様であった。雄の肝臓と腎臓中の放射能濃度はそれぞれ 2.46 および 0.95 $\mu\text{g eq. /g}$ であり、雌ではそれぞれ 2.78(肝臓)および 1.35 $\mu\text{g eq. /g}$ (腎臓)であった。その他の組織中の放射能濃度は 0.02~0.22 $\mu\text{g eq. /g}$ であった。

放射能の組織：血漿濃度比は、肝臓と腎臓ではそれぞれ 9~12 および 4~6 であり、その他の組織では通常は 1/2 未満であった。

投与量%からみると消化管とその内容物から回収された比率が最も高く投与量の 82.2~96.9 % 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2-3) A環標識体 低用量 反復経口投与した雌雄ラットの組織分布の経時変化
組織中の放射能濃度($\mu\text{g eq. /g}$)の分析結果を以下の表に示す。

試験番号	5c					
	3		4		96	
屠殺時間(hours)	3	4	24	48	96	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.154	0.135	0.0738	0.0738	0.0364	0.0484
骨	0.120	0.0268	0.0232	0.0153	0.0094	0.0123
骨髄(人腿骨)	0.0775	0.0826	0.0471	0.0806	<0.0336	<0.0673
脳	0.113	0.0447	0.0279	0.0223	<0.0124	0.0179
精巣上部	0.367	-	0.101	-	0.0314	-
眼	0.0761	0.0627	0.0516	0.0357	0.0199	0.0222
腹部脂肪	0.104	0.0656	0.0398	0.0269	<0.0167	0.0274
消化管(内容物を含む)	191	179	3.13	0.826	0.0809	0.117
心臓	0.245	0.174	0.114	0.0899	0.0477	0.0761
腎臓	1.92	3.06	1.70	2.28	1.24	1.88
肝臓	6.34	6.90	6.08	3.71	3.59	3.32
肺	0.243	0.234	0.150	0.147	0.0899	0.148
腸管膜リンパ節	0.152	0.232	0.0625	0.0446	0.0184	0.0311
骨筋肉	0.101	0.0690	0.0494	0.0265	0.0169	0.0244
卵巣	-	0.170	-	0.0876	-	0.0916
脾臓	0.213	0.143	0.0876	0.0907	0.0337	0.0509
皮膚	0.183	0.171	0.148	0.108	0.0748	0.0877
脾臓	0.150	0.157	0.0987	0.0885	0.0538	0.0924
下顎腺	0.205	0.163	0.0862	0.0783	0.0344	0.0548
精巣	0.100	-	0.0565	-	0.0147	-
胸腺	0.0972	0.0872	0.0528	0.0458	0.0270	0.0400
甲状腺及び上皮小体	0.198	0.127	0.109	0.117	<0.0626	0.107
子宮	-	0.250	-	0.120	-	0.107
全血	0.533	0.625	0.433	0.458	0.277	0.418
血漿	0.500	0.554	0.332	0.275	0.101	0.180
赤血球 ^a	0.572	0.708	0.552	0.673	0.484	0.697

数値は濃度($\mu\text{g eq. /g}$)を示す。

^a 赤血球中の濃度は全血と血漿の濃度からヘマトクリット値を0.46と仮定して申請者が計算した。

A環標識体の低用量反復経口投与終了後の放射能の組織分布は雄と雌で同様であった。ほぼすべての組織で投与3時間後(雄)と4時間後(雌)に放射能濃度は最高となった。最高放射能濃度は上述の単回経口投与のそれらの約2倍であった。雄の肝臓と腎臓中の最高放射能濃度はそれぞれ6.34および1.92 $\mu\text{g eq. /g}$ であり、雌の場合は6.90(肝臓)および3.06 $\mu\text{g eq. /g}$ (腎臓)であった。その他の組織中(消化管とその内容物を除く)の最高放射能濃度は0.04~0.71 $\mu\text{g eq. /g}$ であった。低用量単回経口投与の場合と同様に雌のラットのいくつかの組織は雄に比べ減少速度が遅かった。肝臓中の放射能の半減期は雄および雌でそれぞれ108時間と88.1時間で、腎臓における半減期は150時間(雄)と131時間(雌)であった。

肝臓、腎臓、赤血球(申請者の計算による)および消化管とその内容物を除き組織中の放射能濃度は通常は血漿中濃度の1/2未満であった。肝臓、腎臓および赤血球ではすべての屠殺時点で組織：血漿濃度比はそれぞれ12~36(肝臓)、4~12(腎臓)および1~5(赤血球)であり、単回経口投与のそれらと同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2-4) A環標識体 高用量 単回経口投与した雌雄ラットの組織分布
組織中の放射能濃度($\mu\text{g eq. /g}$)の分析結果を以下の表に示す。

試験番号	5b					
	6		48		96	
屠殺時間(hours)						
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	1.16	0.768	<1.35	<0.893	<1.76	<1.26
骨	<0.473	<0.413	<0.510	<0.384	<0.477	<0.426
骨髄(大腿骨)	<2.11	<2.65	<1.94	<3.22	<3.11	<5.00
脳	<0.327	<0.371	<0.705	<0.840	<0.332	<0.352
精巣上体	1.06	-	<1.34	-	<1.10	-
眼	<0.607	<0.598	<0.640	<0.614	<0.850	<0.829
腹部脂肪	<0.615	0.475	<0.755	<1.45	<0.399	<0.461
消化管(内容物を含む)	7670	4720	8.81	48.5	0.778	1.31
心臓	0.820	0.564	<0.614	<0.827	<0.385	<0.427
腎臓	5.87	6.33	1.66	2.75	1.46	2.44
肝臓	13.3	13.7	8.43	7.96	5.36	5.40
肺	0.970	0.726	<0.655	<0.689	0.298	<0.383
腸管膜リンパ節	0.861	0.620	<0.571	<0.551	<0.685	<0.623
骨筋肉	0.468	<0.312	<0.499	<0.500	<0.229	<0.284
卵巣	-	0.743	-	<0.930	-	<0.804
膵臓	1.14	0.595	<0.836	<0.973	0.371	<0.383
皮膚	0.643	0.512	<0.634	<0.981	0.288	0.574
脾臓	1.14	<0.986	<1.04	<1.02	<0.754	<1.08
下顎腺	0.749	<1.01	<1.00	<1.19	<0.651	<0.743
精巣	0.537	-	<0.582	-	<0.382	-
胸腺	0.587	<0.808	<0.811	<0.898	<0.563	<0.627
甲状腺及び上皮小体	3.41	<3.04	<3.56	<3.07	<3.82	<4.89
子宮	-	0.877	-	<0.921	-	<0.784
全血	1.96	1.85	0.934	1.54	0.532	0.514
血漿	2.19	1.96	0.776	1.05	0.371	0.423
赤血球*	1.69	1.72	1.12	2.12	0.721	0.621

数値は濃度($\mu\text{g eq. /g}$)を示す。

* 赤血球中の濃度は全血と血漿の濃度からヘマトクリット値を0.46と仮定して申請者が計算した。

A環標識体の高用量単回経口投与後の放射能の組織分布は上述の低用量単回経口投与の場合と同様に雄と雌でほぼ同等であり、すべての組織で投与6時間後に放射能濃度は最高となった。最高放射能濃度はほとんどの組織で単回経口投与の場合の約3~12倍の濃度であったが(用量レベルは50倍)、骨髄(22~38倍)、甲状腺と上皮小体(20~29倍)のように高いものもあった。血漿中の最高放射能濃度は低用量単回経口投与の場合より約7~8倍高かった。雄の肝臓と腎臓中の最高放射能濃度はそれぞれ13.3および5.87 $\mu\text{g eq. /g}$ であり、雌のそれらはそれぞれ13.7(肝臓)および6.33 $\mu\text{g eq. /g}$ (腎臓)であった。雌雄共に組織中の濃度は時間の経過と共に減少し、肝臓における半減期は雄および雌でそれぞれ68.8時間と67.4時間で、腎臓における半減期は45.7時間(雄)と66.6時間(雌)であった。

肝臓、腎臓、赤血球(申請者の計算による)および消化管とその内容物を除き組織中の濃度は通常は血漿中濃度の1/2未満であった。肝臓、腎臓および赤血球ではすべての屠殺時点で組織：血漿濃度比はそれぞれ6~14(肝臓)、2~6(腎臓)および0.8~2(赤血球)であり、低用量単回経口投与の場

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

合と同等か、それらより低かった。

組織中の分布率(投与量に対する%)の分析結果を以下の表に示す。

試験番号 屠殺時間(hours)	5b					
	6		48		96	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.0001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
骨	<0.0054	<0.0048	<0.0064	<0.0046	<0.0059	<0.0048
骨髄(大腿骨)	<0.0015	<0.0019	<0.0015	<0.0024	<0.0024	<0.0035
脳	<0.0006	<0.0007	<0.0013	<0.0015	<0.0006	<0.0006
精巣上体	0.0003	-	<0.0005	-	<0.0003	-
眼	<0.0002	<0.0001	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002
腹部脂肪	<0.0089	0.0070	<0.0121	<0.0223	<0.0063	<0.0066
消化管(内容物を含む)	77.9	79.2	0.217	1.04	0.0155	0.0212
心臓	0.0007	0.0004	<0.0005	<0.0007	<0.0003	<0.0004
腎臓	0.0105	0.0110	0.0033	0.0048	0.0031	0.0039
肝臓	0.126	0.122	0.0976	0.0775	0.0604	0.0480
肺	0.0010	0.0007	<0.0008	<0.0007	0.0003	<0.0004
腸管膜リンパ節	0.0018	0.0013	<0.0013	<0.0011	<0.0015	<0.0012
骨筋肉	0.0451	0.0287	<0.0510	<0.0488	<0.0232	<0.0259
卵巣	-	0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001
膵臓	0.0005	0.0003	<0.0005	<0.0006	0.0003	<0.0003
皮膚	0.0246	0.0191	<0.0257	<0.0377	0.0116	0.0207
脾臓	0.0007	<0.0005	<0.0006	<0.0006	<0.0005	<0.0005
下顎腺	0.0003	<0.0003	<0.0004	<0.0005	<0.0003	<0.0003
精巣	0.0012	-	<0.0014	-	<0.0009	-
胸腺	0.0004	<0.0003	<0.0005	<0.0004	<0.0003	<0.0003
甲状腺及び上皮小体	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
子宮		0.0003	-	<0.0003	-	<0.0003
全血	0.0288	0.0273	0.0148	0.0232	0.0084	0.0073
カーカス	0.749	0.0823	0.0613	0.317	<0.151	<0.120

数値は投与鼠に対する割合(%)を示す。

A環標識体の高用量単回経口投与後の放射能の分布率(投与量%)は6時間後の消化管とその内容物から回収される比率が最も高かった(77.9~79.2%)が、この比率は48時間後には0.1~0.3%に低下した。

2-5) A環標識体を投与した雄雌ラットの腎臓及び肝臓中の放射能の半減期
主要組織中の放射能濃度の半減期を下表にまとめた。

投与量 投与方法	10 mg/kg				500 mg/kg	
	単回経口		反復経口		単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎臓	85.0	76.2	150	131	45.7	66.6
肝臓	106	93.8	108	88.1	68.8	67.4

数値は3匹の平均値から求めた(単位: hours)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

ラット胆汁中の代謝物

試験番号	4a		4b		4c	
標識体	A				B	
投与量	10 mg/kg		500 mg/kg		10 mg/kg	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
代謝物						
番号	識別記号					

標識化合物投与 48 時間後までに採取した尿、糞および胆汁中の代謝物は TLC により分析され、少なくとも 種類(尿)、 種類(糞)およびの 種類(胆汁)の代謝物が分離された。その内主要な 一つの代謝物が同定された。

尿中代謝物は低用量経口投与の場合、主代謝物は であり、そのレベルは最高で投与量の 0.5 %であった。その他に

、 及び が同定された。 は のピシクロオクタン環部分が酸化された物であるが、水酸基が付く位置は特定できなかった。静脈投与の場合の主代謝物は であり、そのレベルは投与量の 5.4 %であった。他の代謝物は投与量の 2 %を超えることはなかった。

胆汁中代謝物は 種類の標識体間で質的な差は認められなかった。個別の代謝物レベルは投与量のく0.1~3.1 % であり大部分はく0.1 %であった。これらのうち つは尿中に同定された代謝物、 および と一致した。 は を主成分とする複数の代謝物を含んでいた(資料 A-3)。

いずれの尿及び胆汁中にも親化合物は検出されなかった。また酵素加水分解試験の結果、尿、胆汁中のいずれの代謝物もグルクロン酸もしくは硫酸抱合体ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

経口投与したラットの糞のアセトン抽出により糞中放射能の少なくとも74%が抽出され、静脈投与のラットの糞からは33~44%が抽出された。糞中の代謝物は未代謝の親化合物以外は胆汁中の代謝物とのクロマトグラフィーにより大部分が共通であることが示された。糞中の代謝物のうち胆汁中の代謝物と一致し、その他に、およびがそれぞれ、およびと一致した。個々の代謝物のレベルは静脈内投与の糞中のが投与量の3%で最も高かった。アセトンで抽出されない糞中の放射能は胆汁中代謝物に付加的に見られたように多数の極めて高極性の代謝物で構成されていると推定される。静脈内投与ラットの糞には親化合物は存在していなかった。経口投与したラットの糞中の主放射性成分は親化合物のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)であり、未吸収のものが排泄されたと考えられる。このベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は糞抽出物中の放射能の少なくとも90%以上を占めていた。

以上のように経口投与の場合主排泄経路は糞中への排泄であり、その主要成分は未吸収の親化合物ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)であった。体内に取り込まれたベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は投与経路または投与量もしくは供試動物の性別に関係なく広範囲に代謝され、多数の代謝物が生成することが認められた。主要な代謝経路は、およびの生成と、の生成である。ベンゾイル骨格の開裂に由来するピシクロオクタン環(A環)に固有の代謝物はに比べ個々のレベルでは微量なため検出されない程度まで代謝されたものと考えられる。

ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)のラット体内中での推定代謝分解経路図を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 1 低用量(10 mg/kg)単回経口投与後の血中濃度推移

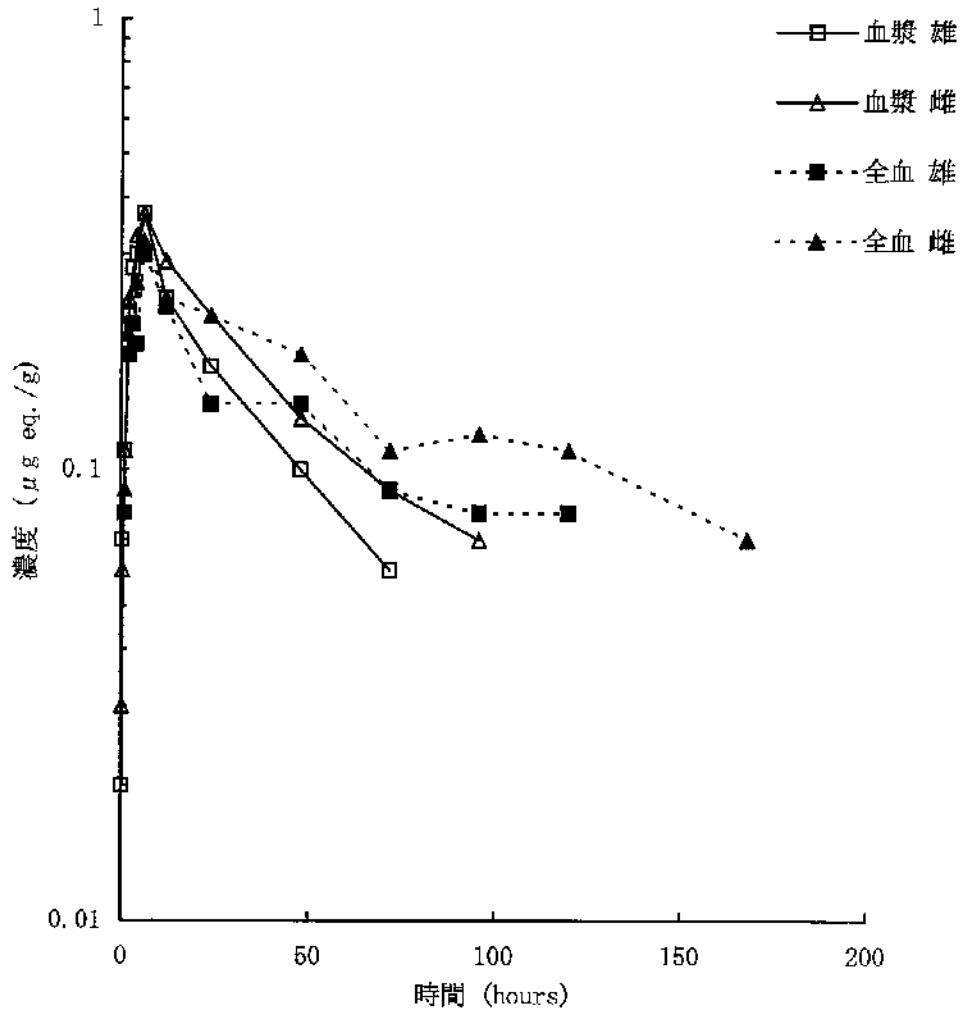


図 2 高用量(500 mg/kg)単回経口投与後の血中濃度推移

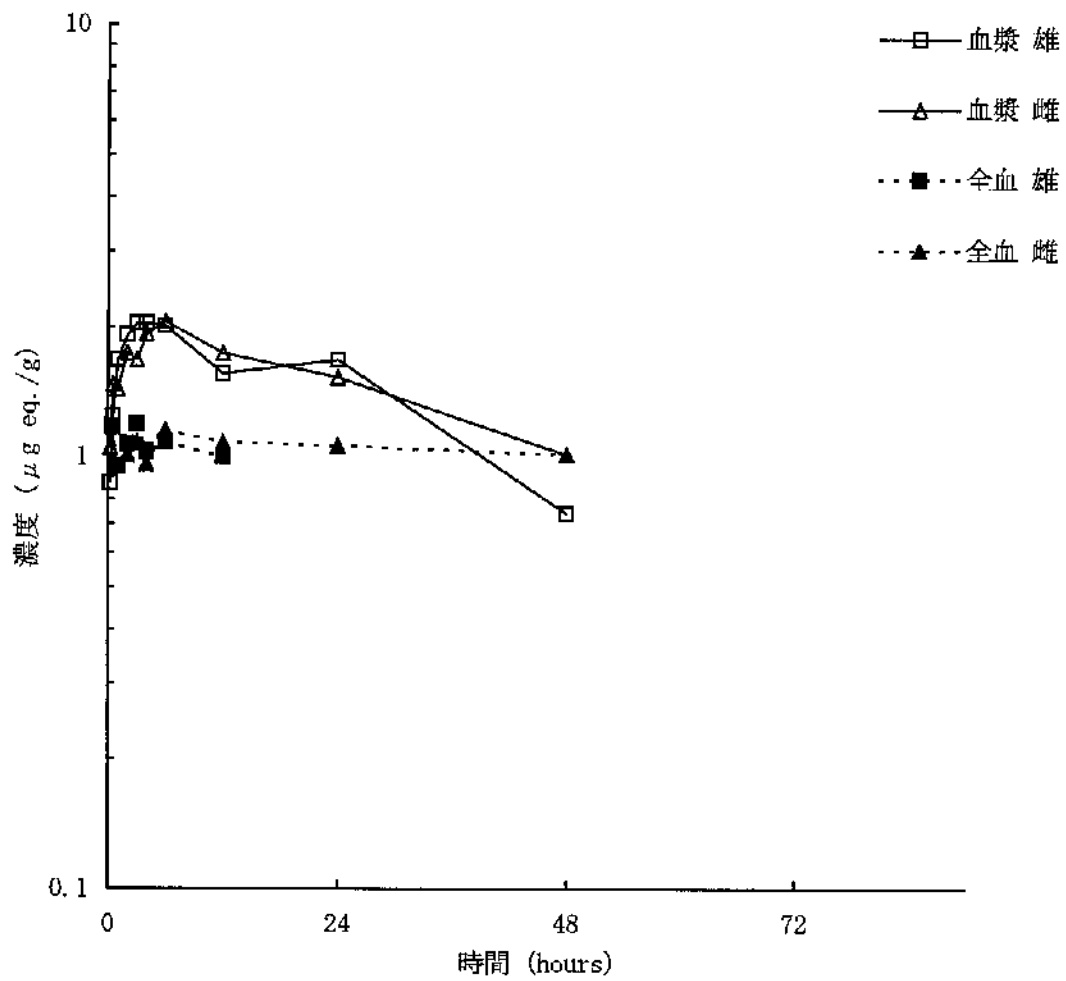
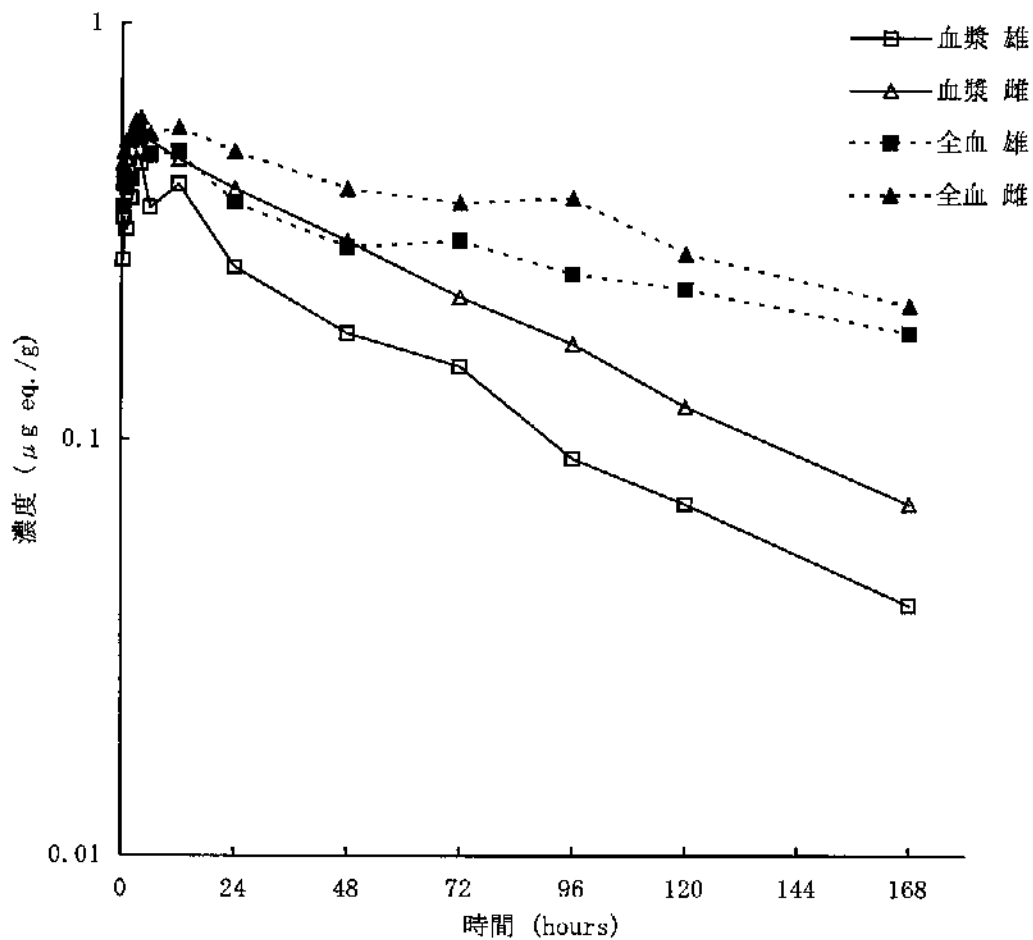


図 3 低用量(10 mg/kg)7日間反復経口投与後の血中濃度推移



(資料 A-2)

(2) ラットにおける体内分布(脳下垂体)

試験機関：(財)残留農業研究所
報告書作成年：1999年

供試標識化合物：A環標識体

〈化学構造〉

資料 A-1 と同じ

化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

放射化学的純度：

供試動物：SD系ラット(7週令)、体重(雄；210.5±4.4 g、雌；176.4±2.4 g)

方法：

当試験は資料 A-1 において脳下垂体への放射能分布が未測定であったため、それを補足するために実施されたものであり、基礎的な試験条件(ラット系統、投与液組成、用量、調査時点)は資料 A-1 の条件に合致させた。投与方法はA環標識体の低用量(10 mg/kg 体重)単回経口投与とした。

投与後 6、24 および 96 時間毎に雌雄各 3 匹ずつの所定組織を採取した。血液(全血)は一部をとり、残部を遠心分離し血漿と血球に分離し、その一部をとった。脳下垂体は全量をとり、それぞれの放射能を測定した。

分析方法

各組織は可溶化処理した後、液体シンチレーション法により測定した。

結果：

所定組織中の放射能濃度を次表に示す。

屠殺時間	6 時間	24 時間	96 時間
雄			
全血	0.534±0.014	0.437±0.066	0.177±0.042
赤血球	0.397±0.051	0.454±0.085	0.340±0.113
血漿	0.605±0.013	0.443±0.055	0.077±0.006
脳下垂体	<0.225	<0.240	<0.234
雌			
全血	0.525±0.005	0.528±0.141	0.188±0.011
赤血球	0.366±0.012	0.577±0.138	0.381±0.015
血漿	0.618±0.019	0.519±0.161	0.092±0.018
脳下垂体	<0.180	<0.175	<0.180

数値は 3 匹の平均値±標準偏差で単位はμg 親化合物相当/g(μg eq./g)を示すが、血漿の濃度はμg eq./mL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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

所定組織中の放射能濃度の対血漿濃度比を次表に示す。

屠殺時間	6 時間	24 時間	96 時間
雄			
全血	0.9±0.0	1.0±0.0	2.3±0.4
赤血球	0.7±0.1	1.0±0.1	4.3±1.1
血漿	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0
脳下垂体	<0.4	<0.6	<3.0
雌			
全血	0.8±0.0	1.0±0.1	2.1±0.4
赤血球	0.6±0.0	1.1±0.2	4.2±1.0
血漿	1.0±0.0	1.0±0.0	1.0±0.0
脳下垂体	<0.3	<0.5	<2.1

数値は3匹の平均値±標準偏差を示す。

脳下垂体中の放射能分布率(投与量に対する%)を次表に示す。

屠殺時間	6 時間	24 時間	96 時間
雄	<0.0001	<0.0001	<0.0001
雌	<0.0001	<0.0001	<0.0001

数値は3匹の平均値±標準偏差を示し、単位は投与量に対する割合(%)で示す。

全血、血漿および赤血球は全量を採取しなかったため投与量%は算出しなかった。

血漿中の放射能濃度は資料 A-1 のものに比べてやや高い傾向を示したが、最終調査時点では同等となった。すなわち、雌雄いずれも投与 6 時間後では 0.6 $\mu\text{g eq. /g}$ であり、時間の経過とともに低下し 96 時間後では 0.077(雄)および 0.092 $\mu\text{g eq. /g}$ (雌)であった。資料 A-1 の 96 時間後の血漿中濃度は 0.0684(雄)および 0.0833(雌) $\mu\text{g eq. /g}$ であり顕著な差は認められなかった。

上記のように全血および血漿中の放射能濃度は資料 A-1 のものに比べてやや高い傾向を示し、資料 A-1 より吸収率が高くなったことが推定されるが、脳下垂体中の放射能濃度は雌雄および調査時点に係りなく検出限界以下であった。

当試験の赤血球中の放射能濃度は投与 24 時間後で最高となり、それ以降は緩やかに減少した。資料 A-1 の組織分布試験の全血と血漿中の濃度から算出した赤血球中の濃度と比較するとやや高い傾向を示したが、放射能の赤血球への親和性は低いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 A-3)

(3) ベンゾピシクロン(SB-500)のラット胆汁中代謝物の定性分析

試験機関：(財)残留農薬研究所
報告書作成年：1999年

供試標識化合物：A環標識体およびB環標識体

(化学構造)

資料 A-1 と同じ

化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-8-en-2-one

放射化学的純度；

供試動物：SD系ラット(7週令)、体重(雄：213.9±13.4 g、雌：177.8±4.5 g)

方法：

当試験は資料 A-1 において未同定であった胆汁中代謝物を同定するために実施されたものであり、基礎的な試験条件(ラット系統、投与液組成、用量、調査時点)は資料 A-1 の条件に合致させた。投与方法は低用量(10 mg/kg 体重)単回経口投与とした。

分析方法

投与後 48 時間までに採取された胆汁を TLC で分析した。TLC 条件は資料 A-1 において実施されたものと同じとし、当該試験で識別された胆汁中代謝物を特定した。該当両分を分取し、HPLC と C18 カートリッジカラムによる固相抽出(SPE)により精製した後、合成標品とのクロマトグラフィーおよび LC/MS による質量分析により同定を行った。

結果：

胆汁中代謝物は資料 A-1 と同様に雌雄および¹⁴C 標識位置に係らず検出された。TLC により分取したものを HPLC で分析した結果、複数の代謝物により構成されていた。そのうちの約 40 % を占めていた主成分はベンゾピシクロン(SB-500)のフェニルチオ基が置換した
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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 植物における代謝試験

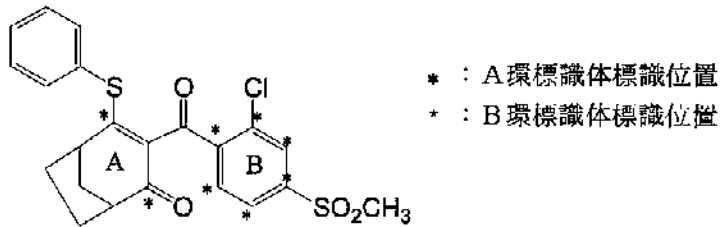
(資料 P-1)

(1) 水稲における代謝試験

試験機関：(財)残留農薬研究所
報告書作成年：1999年

供試標識化合物：

(化学構造)



化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

比放射活性；A環標識体
B環標識体

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試植物：イネ(品種：日本晴)

水田土壌を充填したワグネルポットに水を入れ湛水状態としたものに2.5葉期のイネ幼苗を移植した。移植7日後に、このポットの田面水に標識化合物を施用し、温度と湿度を制御した自然太陽光下のRI温室中で生育させた。栽培期間中は田面水の水深を3 cmに維持したが、登熟期イネ体の採取20日前以降は落水し畑状態に維持した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

方法：

〈試験溶液の調製〉

A環標識体標品またはB環標識体標品に実用 SC 製剤の白試料を添加しガラス製ホモジナイザーで粉碎した。これに水を加え希釈した後、よく攪拌して施用液とした。

〈処理方法、処理量および採取時期〉

A環標識体またはB環標識体の施用液の適量を、それぞれ別々にイネ幼苗を移植したポットの田面水に添加した。処理量はベンゾピシクロン (SAN 1315 H) の予定最大慣行施用量である 300 g a. i. /ha とした。処理 42 日後 (短期試験) および処理 119 日後 (登熟期試験) にイネ体を採取し、短期試験では茎葉部と根部にわけ、登熟期試験では玄米、籾殻、茎葉部 (稲わら) および根部にわけ、それぞれ分析に供した。

〈分析方法〉

各試料の一部を採り、アセトニトリル：水=8:2(v/v)を加え磨砕抽出した後、吸引ろ過により抽出液と抽出残渣に分けた。抽出液と抽出残渣中の放射能を測定し、放射性総残留物 (TRR) のレベルを測定した。短期試験の茎葉部と登熟期試験の玄米および稲わらの抽出液は減圧濃縮により大部分のアセトニトリルを除き図 1 に示す方法で C18 カートリッジカラムを用いた固相抽出 (SPE) を行い、水溶出液中に溶出する高極性の SPE-水溶性残留物、SPE-ベンゼン溶出液中に溶出する低極性残留物、SPE-メタノール溶出液中に溶出する極性残留物に分離した。SPE-ベンゼン溶出液および SPE-メタノール溶出液中の放射性成分を HPLC で分離、分離し各溶出フラクションの放射能を測定 (HPLC 分析) した。また、SPE-メタノール溶出液および SPE-水溶出液の一部を 0.2 M の HCl で酸加水分解し、SPE で再分離し SPE-ベンゼン溶出液および SPE-メタノール溶出液中に移行する放射性成分を HPLC 分析した。

登熟期試験の玄米および稲わらの抽出残渣は図 2、図 3 に示した方法で分離し、各画分に含まれる放射能を測定し、抽出残渣中の放射性成分の特徴付けを行った。

すべての液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター法により、またすべての固体試料中の放射能は燃焼法により測定した。

結果：

1) 吸収・移行

田面水に施用された供試標識化合物はイネに吸収され、A環標識体およびB環標識体処理の登熟期イネ体各組織中の放射性総残留物 (TRR) レベルおよび玄米中に移行した放射能の施用量比 (%) は次表に示すとおりであった。

登熟期イネ体各組織の TRR レベル [単位：ppm 親化合物相当 (ppm eq.)]

イネ体組織	A環標識体処理試料	B環標識体処理試料
稲わら	0.2887	0.5452
根	0.3466	0.3912
玄米	0.0448 (0.16 %)*	0.0389 (0.14 %)*
籾殻	0.1308	0.1302

*：施用量 %

いずれの標識体試料でも、TRR レベルは根と稲わらで高く、籾殻がこれに次ぎ、可食部である玄米では低かった。標識体間の比較では、稲わらではB環標識体処理試料の方が高く、B環に固有な

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

水田土壌中の分解物が吸収されることを示した。稲わらとは逆に、玄米ではA環標識体処理試料の方が高かった。玄米中の主放射性残留物は、いずれの標識体試料でも、それらが土壌中で分解して発生した¹⁴C₂O₂がイネに取り込まれ、炭酸同化作用でデンプンなどの正常成分となったものであり、玄米中の TRR レベルの差は水田土壌中での無機化率の差 (A環標識体>B環標識体) を反映していると推定された。

2) 分布

稲わらおよび玄米中の放射性残留物の抽出および分画結果を次表にまとめた。

稲わらおよび玄米中の放射性残留物の抽出と分画 (2 連分析試料の分析値の平均)

画分	稲わら		玄米	
	A環標識体	B環標識体	A環標識体	B環標識体
抽出液	0.2079 (72.00)	0.3824 (70.15)	0.0105 (23.37)	0.0110 (28.17)
SPE-水溶出液	0.0571 (19.74)	0.1088 (19.93)	0.0049 (11.04)	0.0051 (13.03)
SPE-ベンゼン溶出液	0.0115 (3.99)	0.0158 (2.90)	0.0004 (0.96)	0.0004 (1.08)
SPE-メタノール溶出液	0.1305 (45.21)	0.2351 (43.16)	0.0055 (12.22)	0.0052 (13.36)
抽出残渣	0.0808 (28.00)	0.1628 (29.85)	0.0344 (76.63)	0.0279 (71.83)
TRR	0.2887 (100.00)	0.5452 (100.00)	0.0448 (100.00)	0.0389 (100.00)

表中の上段の数値は試料中濃度 (ppm eq.) を示し、下段の () 内の数値は%TRR を示す。

いずれの標識体でも稲わら中の放射性残留物の抽出率は比較的高く (70~72 %)、抽出液の SPE 分析ではその多くが極性画分 (SPE-メタノール溶出液) に回収された。また、いずれの標識体でも玄米中の放射性残留物の抽出率は低く (23~28 %)、そのレベルもきわめて低かった (いずれの標識体でも 0.011 ppm eq.)。

稲わらと玄米の抽出残渣中の放射性残留物の特徴付け分析結果を次表にまとめた。

稲わらの抽出残渣中の放射性残留物の特徴付け (2 連分析試料のうちの 1 試料の分析値)

画分	A環標識				B環標識			
	濃度 (ppm eq.)		分布率 (%TRR)		濃度 (ppm eq.)		分布率 (%TRR)	
抽出残渣	0.0801		27.27		0.1566		29.46	
ペクチン	0.0099		3.37		0.0378		7.11	
リグニン	0.0248		8.43		0.0592		11.14	
ヘミセルロース	0.0238	/	8.10	/	0.0849	/	15.98	/
セルロース	/	0.0195	/	6.63	/	0.0670	/	12.61
残渣	0.0232	0.0233	7.91	7.92	0.0324	0.0396	6.09	7.44
合計回収	0.0817	0.0774	27.81	26.35	0.2144	0.2037	40.32	38.31

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

玄米の抽出残渣中の放射性残留物の特徴付け(2連分析試料のうちの1試料の分析値)

画分	A環標識		B環標識体	
	濃度(pp meq.)	分布率(%TRR)	濃度(ppm eq.)	分布率(%TRR)
抽出残渣	0.0350	77.62	0.0283	72.27
緩衝液リンス液	0.0053	11.78	0.0034	8.77
デンプン	0.0182	40.44	0.0134	34.33
タンパク質	0.0037	8.26	0.0079	20.20
残渣	0.0131	28.98	0.0094	24.14
合計回収	0.0403	89.46	0.0342	87.44

稲わらの抽出残渣中の放射性残留物は、ペクチン、リグニン、ヘミセルロースおよびセルロース画分に分布していた。また玄米の抽出残渣中の放射性残留物の主体はデンプンとタンパク質であった。これは上述のようにA環標識体およびB環標識体の水田土壌中での分解により発生した¹⁴C₂が炭酸同化作用によりイネ体中でデンプンなどの正常成分を生じたものと推測される。

3)代謝

短期試験の茎葉部と登熟期試験の稲わらおよび玄米の抽出液中の代謝物のHPLC分析結果(SPE-メタノール溶出液およびSPE-ベンゼン溶出液の分析結果をまとめたもの)を次表に示す。

代謝物	A環標識体			B環標識体		
	短期茎葉	稲わら	玄米	短期茎葉	稲わら	玄米
親化合物 ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)	0.0045 (0.886)	0.0002* (0.067*)	<0.0002 (<0.455)	0.0044 (0.696)	0.0009* (0.169*)	<0.0001 (<0.272)

表中の上段の数値は試料中濃度(ppm eq.)を示し、下段の()内の数値は%TRRを示す。

* HPLC上でベンゾピシクロン(SAN 1315 H)あるいは の明確なピークは認められず、必ずしも当該成分の存在を示すものではなく、複数の放射性成分による定量値と推定される。

標識化合物施用 42 日後の茎葉部抽出液中の代謝物の HPLC 分析から未代謝のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)のほか代謝物として

および が検出された。

登熟期稲わらの抽出液中の代謝物の HPLC 分析からは、主代謝物として と微量の が認められたほか、極めて多数の未同定微量放射性成分が検出されたが、これらを個々に分離、定量することは困難であった。稲わらの抽出液中には未代謝のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は検出されなかった。

玄米抽出液中の代謝物の HPLC 分析では明確な放射性ピークは検出されず、代謝物の確認は出来なかった。HPLC からの放射能の溶出パターンは基本的には稲わらのものと類似していた。玄米に稲

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

わら中の主代謝物である が存在していたとしても TRR の約 1 % (0.0004 ppm eq.) である。玄米中からも未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は検出されなかった。

稲わら抽出液の SPE-メタノール溶出液および SPE-水溶出液の酸加水分解物を HPLC 分析した結果を次表にまとめた。

加水分解成分		A 環標識体		B 環標識体	
		SPE-MeOH ^a	SPE-Aq ^b	SPE-MeOH ^a	SPE-Aq ^b
親化合物 ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)		0.0006 ^c (0.215 ^c)	0.0008 ^c (0.260 ^c)	0.0017 ^c (0.320 ^c)	0.0003 ^c (0.062 ^c)
代謝分解物					
		/	/		

表中の上段の数値は試料中濃度 (ppm eq.) を示し、下段の () 内の数値は %TRR を示す。

^a SPE-MeOH は SPE-メタノール溶出液を示す。 ^b SPE-Aq は SPE-水溶出液を示す。

^c HPLC 上でベンゾピシクロン (SAN 1315 H) あるいは の明確なピークは認められず、必ずしも当該成分の存在を示すものではない。

稲わらの SPE-メタノール溶出液を酸加水分解に供すると、A 環と B 環の両標識体に共通する が主に生成するほか、ベンゾイル骨格の開裂に由来する分解物の が生成した。また、SPE-水溶出液の酸加水分解でも、 が生成するほか、 と が生成した。 は SPE-水溶出液の酵素 (セルラーゼ) による加水分解でも生成することから複数の糖抱合体で存在すると考えられる。しかし、酸加水分解により生成する はそれをアグリコンとする抱合体が存在するのではなく 等のアルキルアミン置換体が酸加水分解により に変換されやすいことから、 やその類縁体が存在し加水分解により に変化したアーティファクトであると考えられる。 もまた基本骨格が同じである多数の微量代謝物の加水分解により生成したのと考えられる。

4) まとめ

これらの結果から次のようにまとめられる。田面水施用したベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は処理 42 日後以内の早期に少量がイネ体中に吸収され、アミン置換体やエタノールアミン置換体などに代謝される。収穫期においては、稲わら中にはアミン置換体および極めて多数の微量代謝物 (極性～水溶性) が残留している。これらの微量代謝物は基本骨格が同じか類似である。そのほか、おそらく土壤中で生成した B 環のみを有する分解物 がイネに吸収されて茎葉部に移行し、糖抱合体と思われる複数の極性代謝物に変換されて残留する。しかし、これらの茎葉中代謝物の玄米への移行は極めて低いものである。

ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) のイネ体中での推定代謝分解経路を図 4 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 1 抽出液中の放射性残留物の C18 カートリッジカラムを用いた固相抽出(SPE)による分画スキーム

図 2 玄米抽出残渣中の放射性残留物の特徴付けにおける分画スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 3 茎葉抽出残渣中の放射性残留物の特徴付けにおける分画スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 4 ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)のイネ体中での推定代謝分解経路

(資料 P-2)

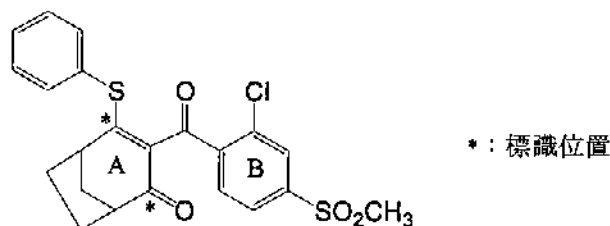
(2) 水稻幼苗における吸収、移行および代謝

試験機関：第一化学薬品(株)

報告書作成年：1997 年

供試標識化合物：

〈化学構造〉



化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

比放射活性：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試植物：イネ(品種：日本晴)

水田土壌を 200 ml 容ビーカーに入れ湛水状態としたものに 2 葉期のイネ幼苗を移植した。移植 3 日後に、このポットの田面水に標識化合物を施用し、温度と照度を制御したグロースチャンパー中で生育させた。栽培期間中は田面水の水深を 1~3 cm に維持した。

方法：

〈試験溶液の調製〉

標識体標品と水和剤担体を乳鉢で混合し水和剤を調製し、これに水を加え希釈した後、よく攪拌して施用液とした。

〈処理方法、処理量および採取時期〉

施用液をイネ幼苗を移植した容器の田面水に添加した。処理量はベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の予定最大慣行施用量である 300 g a. i. /ha とした。処理後 30 分, 1, 3, 5, 7 および 14 日の各時点でイネ体、土壌および田面水を採取し、イネ体は茎葉部と根部にわけ、それぞれ分析に供した。

〈分析方法〉

— 茎葉部、根部および土壌 —

試料に 1 M 塩酸とアセトニトリル：ジクロロメタン=1:1 (v/v) を加え図 1 に示す方法で分画し有機層、水層および抽出残渣に分けた。この有機層と水層および抽出残渣中の放射能を測定し、その合計を放射性総残留物(TRR)のレベルとした。一部の茎葉と根部の水層についてはβ-グルコシダー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

ゼトセルラーゼで酵素処理を行った後、同様に有機層と水層に分け、それぞれ放射能を測定し、有機層に移行する放射性成分を測定した。

- 田面水 -

田面水は1 M 塩酸と蒸留水を加えジクロロメタン：酢酸エチル=1:1(v/v)で抽出し有機層と水層に分けた。この有機層と水層の放射能を測定し、その合計を放射性総残留物(TRR)のレベルとした。

すべての液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター法により、またすべての固体試料中の放射能は燃焼法により測定した。

- 代謝物の分析 -

各試料の有機層を濃縮し想定代謝分解物と HPLC および TLC のクロマトグラフィーにより代謝物の同定を行った。

結果：

1) 吸収・移行

田面水に施用された標識化合物はイネに吸収され、茎葉中放射能の割合は処理1日後に施用量の1.9%に達した後緩やかに増加し、5日後をピークに減少する傾向にあった。根中放射能の割合は処理1日後に施用量の0.3%検出されたのち、7日後まではほぼ一定であったが、14日後に1.5%に増加した。田面水中の放射能の割合は処理30分後では施用量の68.3%であったのに対し、1日後では15.2%と著しく減少し、その後しだいに減少し14日後では0.4%であった。土壌中の放射能の割合は田面水中放射能の減少に応じて増加し、処理30分後では施用量の30.3%であったのが、1日後で74.6%、3日後で92.5%、それ以降は90%前後であった。

各試料部位中の放射能の採取時間毎の分布割合は次表に示すとおりであった。

試料部位	30分	1日	3日	5日	7日	14日
イネ体茎葉部	0.2	1.9	1.6	2.8	1.0	1.6
イネ体根部	0.1	0.3	0.2	0.3	0.3	1.5
田面水	68.3	15.2	3.0	1.0	1.2	0.4
土壌	30.3	74.6	92.5	90.2	92.7	88.5
合計	98.9	92.0	97.3	94.3	95.2	92.0

数値は施用量に対する割合(%)で示す。

2) 分布

いずれの試料でも試料中放射能の大半は有機層画分に分布したものの、経時的に水層、抽出残渣画分への分布が増加した。茎葉(3、5、7、14日)および根(5、7、14日)の水層を酵素加水分解し、有機層で分配したところ、有機層に移行する放射能は微量で大部分は水層に残留した。

各試料中の放射能の分画結果を次表にまとめた。

茎葉部、根部、土壌および田面水中の放射能の分画

試料・画分		30分	1日	3日	5日	7日	14日
茎葉部	有機層	0.164 (98.9)	1.589 (97.1)	0.860 (87.4)	0.980 (88.7)	0.175 (67.1)	0.126 (53.8)
	水層	<0.001 (0.1)	0.015 (0.9)	0.062 (6.3)	0.058 (5.2)	0.039 (15.1)	0.029 (12.1)
	抽出残渣	0.002 (0.9)	0.032 (2.0)	0.063 (6.3)	0.066 (6.0)	0.047 (17.8)	0.080 (34.1)
	合計	0.165 (100)	1.636 (100)	0.984 (100)	1.104 (100)	0.262 (100)	0.234 (100)
根部	有機層	0.112 (97.2)	0.213 (76.7)	0.223 (90.3)	0.160 (71.9)	0.091 (62.9)	0.127 (62.5)
	水層	0.003 (1.9)	0.068 (21.2)	0.011 (4.7)	0.041 (17.1)	0.019 (13.5)	0.022 (10.6)
	抽出残渣	0.001 (0.9)	0.006 (2.1)	0.012 (5.0)	0.024 (11.0)	0.032 (23.6)	0.055 (26.9)
	合計	0.116 (100)	0.287 (100)	0.247 (100)	0.225 (100)	0.142 (100)	0.203 (100)
土壌	有機層	0.145 (94.3)	0.330 (90.5)	0.380 (81.5)	0.355 (74.3)	0.377 (77.3)	0.372 (78.0)
	水層	<0.001 (0.1)	<0.001 (0.1)	0.004 (0.8)	0.010 (2.2)	0.012 (2.5)	0.016 (3.5)
	抽出残渣	0.008 (5.5)	0.035 (9.4)	0.083 (17.7)	0.112 (23.6)	0.098 (20.2)	0.088 (18.5)
	合計	0.153 (100)	0.365 (100)	0.466 (100)	0.478 (100)	0.487 (100)	0.477 (100)
田面水	有機層	(99.9)	(99.2)	(84.9)	(78.0)	(82.9)	(84.8)
	水層	(0.1)	(0.8)	(15.1)	(22.0)	(17.1)	(15.2)
	合計	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

表中の上段の数値は試料中濃度 [ppm 親化合物相当 (ppm eq.)] を示し、下段の () 内の数値は %TRR を示す。
田面水は各試料ごとに全量が一定でないため試料中濃度 (ppm eq.) は算出しなかった。

3) 代謝

各試料の有機層を HPLC で分離定量した結果を次表にまとめた。代謝物が検出された。その他の代謝物は分離したピークとならず極性の高い複数の微量代謝物が重なっていたので、未知極性代謝物群として評価した。

茎葉では未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) が処理 1 日後に TRR% で 95.6 % 検出されたのち経時的に減少し、未知極性代謝物群が増加した。根では SAN 1315 H が処理 30 分後に TRR の 89.6 % 検出されたのち経時的に減少し、未知極性代謝物群の割合が増加した。

田面水ではベンゾピシクロン (SAN 1315 H) が処理 30 分後に TRR の 96.8 % 検出されたのち経時的に減少し、未知極性代謝物群の割合が増加した。土壌ではベンゾピシクロン (SAN 1315 H) が処理 30 分後に TRR の 92.1 % 検出されたのち経時的に減少し、未知極性代謝物群の割合が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

茎葉部，根部，土壌および田面水中の代謝物の定量

試料・個分		30分	1日	3日	5日	7日	14日
茎葉部	ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	0.151 (90.8)	1.563 (95.6)	0.695 (70.6)	0.812 (73.6)	0.082 (31.3)	0.022 (9.3)
根部	ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	0.106 (89.6)	0.192 (68.4)	0.208 (82.9)	0.123 (60.2)	0.049 (35.2)	0.041 (18.9)
土壌	ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	0.142 (92.1)	0.314 (85.9)	0.330 (70.8)	0.286 (59.8)	0.303 (62.2)	0.266 (55.8)
田面水	ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	(96.8)	(84.4)	(40.1)	(30.5)	(12.3)	(10.9)

表中の上段の数値は試料中濃度 (ppm eq.) を示し、下段の () 内の数値は%TRR を示す。

田面水は各試料ごとに全量が一定でないため試料中濃度 (ppm eq.) は算出しなかった。

HPLC では未知極性代謝物群の同定が困難であったため、2次元 TLC による同定を行った。茎葉では、未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) と の他、原点付近に放射能が多く検出され、 がわずかに検出された。根ではベンゾピシクロン (SAN 1315 H)、 の他、原点付近に放射能が多く検出された。

土壌ではベンゾピシクロン (SAN 1315 H)、 および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

が検出された他、原点付近に放射能が多く検出された。

田面水ではベンゾピシクロン(SAN 1315 H)、 の他、 がわずかに検出された。

以上の結果から、ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は処理直後(30分後)においてイネ体茎葉部および根部、土壌、田面水のいずれの試料中からも検出されたが、時間の経過とともに や多数の未知極性代謝物に変換されることが判った。イネ体茎葉部、土壌および田面水の未知極性代謝物群には が含まれ、土壌ではさらに を含むことが確認された。

図 1 茎葉部・根部および土壌中の放射性物質の抽出分画スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 土壌における運命

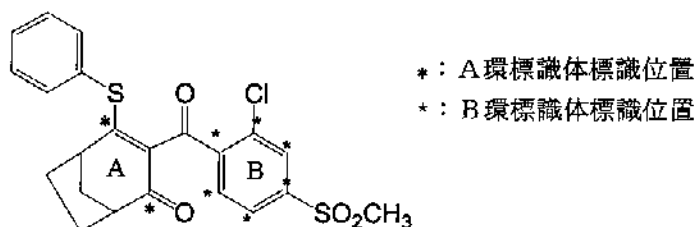
(資料 S-1)

(1) 水田土壌中での代謝運命：湛水条件下での代謝運命

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1999 年

供試標識化合物：A 環標識体および B 環標識体
(化学構造)



化学名：3-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-(phenylthio)bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

供試土壌：埼玉土壌(埼玉県農業試験場の水田圃場より採取)

土性	粘土含量 (%)	主要粘土鉱物	pH(H ₂ O)	有機炭素含有率 (%)	陽イオン交換容量 (meq./100 g 乾土)	リン酸吸収係数
埴壤土	21.0	伊利石, モンモリロナイト	5.3	0.98	10.0	490

方法：

(処理方法、処理量および採取時期)

A 環標識体または B 環標識体を、それぞれ別々に水深約 1 cm の湛水条件とした土壌に乾土当り 0.3 mg/kg の濃度で混和処理した。施用量は、ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の予定最大慣行施用量(300 g a. i./ha)を散布した際に土壌の表層 10 cm に均一に分布した場合の土壌中濃度(0.3 mg/kg)である。処理後の土壌は 25±1 °C の暗所条件下で最長で 168 日間インキュベートし、それらを経時的に採取して田面水と土壌に分離した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(分析方法)

土壌はアセトニトリルおよびメタノール/塩酸による振とう抽出を順次行った。吸引ろ過により抽出液と抽出残渣に分け、抽出液と抽出残渣中の放射能を測定した。田面水と土壌抽出液の濃縮液を図1に示すC18カートリッジカラムを用いた固相抽出法で精製し、それぞれHPLCで分析して主要放射性成分の定量と同定を行った。また、各標識体を処理した土壌から発生する揮発性分解物を通気試験でトラップし定量と同定を行った。

メタノール/塩酸抽出後の土壌残渣のうち代表的なものを図2に示す手順で腐植抽出法による抽出を行い、放射能を分画した。

すべての液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター法により、またすべての固体試料中の放射能は燃焼法により測定した。

結果：

1) 分解速度

湛水条件下の埼玉土壌に施用した標識化合物は2相性の減衰曲線を描いて速やかに分解した。第1相および第2相の半減期はそれぞれ約11日および約104日であり、 DT_{50} は約13日、 DT_{90} は約57日と算出された。

(これらの数値は試験終了後に以下のように再考察された。すなわち、試験最終期に抽出法が改良され、親化合物と主代謝分解物である C_{12} の土壌からの抽出率が向上した。再試験が可能であったB環標識体処理168日後の余剰試料について分析を行い、減衰曲線を再考察した結果 DT_{50} については変わらないが DT_{90} はほぼ2倍の約120日になると推定された。ただし抽出法の変更によっても代謝物プロファイルには差がなく、代謝経路の本質的な変更はなかった。補足試験参照)

2) 土壌中代謝物

湛水条件土壌における標識化合物の主代謝分解経路は C_{12} への分解であり、そのほかの主要な経路として C_{12} へのS酸化、フェニルチオ基の置換反応に起因する C_{12} および C_{12} への変換が認められた。ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)のベンゾイル骨格の開裂は顕著ではなく、A環標識体に固有な代謝物は検出されず、B環標識体固有代謝物である C_{12} が微量認められたのみであった。

主代謝物の C_{12} は28日後に施用量の10~11%に急速に増加し、84日後に約14%の最高レベルに達した後若干減少した。施用量の10%を超えて検出された代謝分解物は C_{12} のみであった。

C_{12} は84日後に施用量の約5%の最高レベルに達し、その後若干減少した。 C_{12} と C_{12} は56日後に約3%の最高レベルに達するまでほぼ経時的に増加した後、減少した。 C_{12} と C_{12} の合計レベルは試験期間を通じて経時的に増加して168日後には約5%となった。168日後の両者のレベルはそれぞれ約1%および約4%であった。 C_{12} は試験期間を通じて施用量の1%未満であった。

3) 田面水中代謝物

田面水と土壌に添加した標識化合物は施用直後では土壌相に分布していたが、ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の分解に伴い土壌中で生成した放射性成分が田面水中に遊離した。田面水中の放射性残留物のレベルは施用28日後で施用量の5.5%、168日後で8.9%~10.1%であった。田面水中に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

遊離された放射性成分の主体は _____ であり、その他に比較的水溶性の高い化合物である _____、 _____ および _____ が検出された。

4) 放射性気体

標識化合物を施用した埼玉土壌からは、放射性二酸化炭素($^{14}\text{CO}_2$)が有意に発生し、その累積発生量は168日後で施用量の2.6%(B環標識体)~6.4%(A環標識体)であった。発生した放射性気体と土壌残留放射能を合わせた施用168日後での ^{14}C バランスは約96%(A環標識体)~101%(B環標識体)であった。

5) 抽出不能残渣中の放射能の特徴付け

標識化合物を施用した埼玉土壌から抽出可能な放射能の量は経時的に減少した。それに伴って抽出後の土壌残渣中の放射能が顕著に増加し、168日後で施用量の53%~55%となった。この有機溶媒で徹底抽出を行っても抽出不可能な結合型残留物はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質中に分布していた。これは抽出不能画分中の放射性残留物の多くがイオン結合またはアルカリで加水分解されうる共有結合により土壌有機物に結合しているものであることを示唆していた。

(この結果は試験終了後に以下のように訂正された。すなわち、試験最終期に抽出法が改良され、親化合物と _____ の土壌からの抽出率が向上したことにより、再試験が可能であったB環標識体処理168日後試料の再分析の結果、土壌残渣中の放射能は施用量の24%となり、53%~55%は過大評価であった。補足試験参照)

以上の結果を表1から表7にまとめた。また土壌中の推定代謝経路を図3に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1 標識化合物施用後の湛水状態の埼玉土壌の各画分中の放射能分布

画分	経過日数						
	0日	14日	28日	42日	56日	84日	168日
A環標識体							
田面水	0.15	3.33	5.50	6.95	7.19	7.89	8.90
土壌	102.54	98.42	92.85	91.38	90.55	89.53	83.28
アセトニトリル抽出物	99.93	64.96	42.40	35.08	31.59	27.87	21.92
MeOH/塩酸抽出物	1.71	5.26	6.83	7.46	6.83	8.17	8.77
未抽出残渣	0.90	28.20	43.62	48.84	52.14	53.49	52.60
総 ¹⁴ C回収率	102.69 (0.3123)	101.74 (0.3095)	98.35 (0.2956)	98.32 (0.2991)	97.74 (0.2973)	97.42 (0.2963)	92.18 (0.2804)
B環標識体							
田面水	0.27		5.46		8.50	9.45	10.14
土壌	99.98		93.61		93.70	92.84	87.28
アセトニトリル抽出物	94.84		41.98		31.50	28.61	22.53
MeOH/塩酸抽出物	2.61		7.71		6.67	8.94	9.55
未抽出残渣	2.52		43.91		55.53	55.28	55.20
総 ¹⁴ C回収率	100.25 (0.3063)		99.07 (0.3028)		102.21 (0.3119)	102.29 (0.3121)	97.42 (0.2973)

数値は施用量に対する割合(%)を示し、()内の数値は試料中濃度[mg 親化合物相当/kg dry soil (mg eq./kg dry soil)]を示す。

表 2 標識化合物処理後の湛水状態の埼玉土壌より発生する放射性気体および土壌中代謝物とのトータルバランス

画分	積算日数	A環標識体処理土壌		B環標識体処理土壌	
		発生量	(累積量)	発生量	(累積量)
気体(¹⁴ CO ₂)					
0-28日	(4週)	0.69	(0.69)	0.10	(0.10)
29-56日	(8週)	0.60	(1.29)	0.29	(0.39)
57-84日	(12週)	0.86	(2.15)	0.55	(0.93)
85-112日	(16週)	1.16	(3.30)	0.54	(1.47)
113-140日	(20週)	1.45	(4.76)	0.51	(1.99)
141-168日	(24週)	1.67	(6.42)	0.60	(2.58)
気体(¹⁴ CO ₂)合計		6.42		2.58	
気体採取終了時試料中残留放射能		89.83		98.03	
田面水		9.96		10.71	
土壌アセトニトリル抽出物		23.91		25.23	
土壌MeOH/塩酸抽出物		7.67		9.38	
未抽出残渣		48.28		52.71	
総 ¹⁴ C回収率		96.25		100.61	

数値は施用量に対する割合(%)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 3 標識化合物施用後の湛水状態の埼玉土壌の土壌相抽出物中におけるベンゾピシクロン(SAN 1315 H)および代謝物の残留レベル

代謝物	経過日数						
	0日	14日	28日	42日	56日	84日	168日
A環標識体							
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	98.03 (0.2982)	53.98 (0.1642)	25.60 (0.0769)	14.57 (0.0443)	11.28 (0.0343)	6.96 (0.0212)	3.66 (0.0111)
B環標識体							
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	94.13 (0.2872)	/	23.73 (0.0725)	/	9.28 (0.0283)	6.05 (0.0185)	3.68 (0.0112)
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			

表中の上段の数値は施用量に対する割合(%)を示し、下段の()内の数値は試料中濃度(mg eq./kg dry soil)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株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

表 4 標識化合物施用後の湛水状態の埼玉土壌の田面水中におけるベンゾピシクロン (SAN 1315 H) および代謝物の残留レベル

代謝物	経過日数					
	14日	28日	42日	56日	84日	168日
A環標識体						
ベンゾピシクロン (SAN 1315 II)	0.14 (0.0009)	0.05 (0.0001)	0.03 (0.0001)	0.02 (0.0001)	0.02 (0.0001)	0.01 (0.0000)
B環標識体						
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)		0.03 (0.0001)		0.02 (0.0001)	0.02 (0.0000)	0.01 (0.0000)

表中の上段の数値は施用量に対する割合 (%) を示し、下段の () 内の数値は試料中濃度 (mg eq./kg dry soil) 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 5 標識化合物施用後の湛水状態の埼玉土壤中(土壌相と田面水の合計)のベンゾピシクロン (SAN 1315 H)および代謝物の残留レベル

代謝物	経過日数						
	0日	14日	28日	42日	56日	84日	168日
A環標識体							
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	98.03 (0.2982)	54.12 (0.1650)	25.65 (0.0771)	14.60 (0.0444)	11.30 (0.0344)	6.98 (0.0212)	3.67 (0.0112)
B環標識体							
ベンゾピシクロン (SAN 1315 II)	94.13 (0.2872)	/	23.76 (0.0726)	/	9.31 (0.0284)	6.06 (0.0185)	3.70 (0.0113)
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			
		/		/			

表中の上段の数値は施用量に対する割合(%)を示し、下段の()内の数値は試料中濃度(mg eq./kg dry soil)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 6 標識化合物を処理した湛水状態の埼玉土壌の 168 日後における未抽出残渣中の放射能の特徴付け

画分	A 環標識体		B 環標識体	
	放射能 (Bq/g)	割合 (%)	放射能 (Bq/g)	割合 (%)
未抽出残渣	52.60	(100.00)	55.20	(100.00)
NaOH 抽出液	43.07	(81.90)	44.01	(79.72)
フルボ酸画分	36.73	(69.83)	39.12	(70.88)
腐植酸画分	6.34	(12.06)	4.89	(8.85)
精製腐植酸	2.56	(4.88)	1.04	(1.87)
溶媒洗浄液	3.78	(7.19)	3.96	(7.18)
ヒューミン画分	9.42	(17.91)	10.64	(19.28)
総 ^{14}C 回収率	52.49	(99.81)	54.65	(99.00)

数値は施用量に対する割合 (%) を示し、() 内の数値は未抽出残渣中の放射能に対する割合 (%) を示す。

図 1 土壌抽出液および田面水中の放射性残留物の C18 カートリッジカラムを用いた固相抽出(SPE)による分画スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 2 土壌有機物に結合した放射性残留物の抽出と分画

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

図 3 ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) の水田土壌中での推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 7 異なる抽出法によるB環標識体処理 168 日後の湛水状態の埼玉土壌の再抽出試験
(補足試験)のまとめ

画分	本試験における 分析結果 ^a	抽出法-1 ^b	抽出法-2 ^c
田面水	10.14	10.34	10.11
土壌	87.28	83.55	84.86
抽出物	32.08	28.54	61.20
主要放射性成分			
ベンゾピリシオン(SAN 1315 H)	3.68	8.22	16.12
総 ¹⁴ C 回収率	97.42	93.88	94.97

表中の数値は施用量に対する割合(%)を示す。

^a 本試験試料(表 1 および表 3 参照)

^b アセトニトリルおよびメタノール/0.1 M 塩酸による連続抽出(本試験と同じ方法)

^c アセトニトリル/0.5 M クエン酸による抽出(土壌残留試験で用いた方法)

(資料 S-2)

(2) 水田土壌中での代謝運命：畑条件下での代謝運命

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1999 年

供試標識化合物：A 環標識体および B 環標識体
〈化学構造〉
資料 S-1 と同じ

供試土壌：埼玉土壌(資料 S-1 と同じ)

方法：

〈処理方法、処理量および採取時期〉

A 環標識体または B 環標識体を、それぞれ別々に含水量を最大容水量の 45% の畑条件とした土壌に乾土当り 0.3 mg/kg の濃度で混和処理した。施用量は、ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の予定最大慣行施用量(300 g a. i./ha)を散布した際に土壌の表層 10 cm に均一に分布した場合の土壌中濃度(0.3 mg/kg)である。処理後の土壌は 25±1 °C の暗所条件下で最長で 168 日間インキュベートし、それらを経時的に採取した。

〈分析方法〉

土壌はアセトニトリルによる振とう抽出を行い、吸引ろ過により抽出液と抽出残渣に分けた。抽出残渣はさらにアセトニトリルを用いたソックスレー抽出に供した。アセトニトリル抽出液とソックスレー抽出液およびソックスレー抽出後の土壌残渣中の放射能をそれぞれ測定した。アセトニトリル抽出液とソックスレー抽出液をそれぞれ濃縮乾固し、少量のアセトニトリルに溶解し HPLC で分析して主要放射性成分の定量と同定を行った。また、各標識体を処理した土壌から発生する揮発性分解物を通気試験でトラップし定量と同定を行った。

ソックスレー抽出後の土壌残渣のうち代表的なものを 1 M 塩酸で振とう抽出し、吸引ろ過により濾液(塩酸洗浄液両分)と土壌残渣に分けた。この土壌残渣を資料 S-1 に示した手順と同じ方法で腐植抽出法による抽出を行い、放射能を分画した。

すべての液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター法により、またすべての固体試料中の放射能は燃焼法により測定した。

結果：

1) 分解速度

畑条件下の埼玉土壌に施用した標識化合物の分解速度は比較的遅く、一次減衰式を適合して算出した際の土壌中半減期は約 550 日～560 日であった。

2) 土壌中代謝物

標識化合物を施用した埼玉土壌のアセトニトリル抽出液とソックスレー抽出液中の主放射性成分として未代謝のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)が唯一検出されたのみであり、放射性代謝物は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3) 放射性気体

標識化合物を施用した埼玉土壌からは、放射性二酸化炭素($^{14}\text{CO}_2$)が有意に発生し、その累積発生量は168日後で施用量の10%(B環標識体)~11%(A環標識体)であった。発生した放射性気体と土壌残留放射能を合わせた施用168日後における ^{14}C バランスはいずれの標識体でも約101%であった。

4) 抽出不能残渣中の放射能の特徴付け

標識化合物を施用した埼玉土壌から抽出可能な放射能の量は経時的に減少した。それに伴って抽出後の土壌残渣中の放射能が増加し、168日後で施用量の8%~9%となった。この有機溶媒で徹底抽出を行っても抽出不可能な結合型残留物はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質中に分布していた。これは抽出不能画分中の放射性残留物の多くがイオン結合またはアルカリで加水分解されうる共有結合により土壌有機物に結合しているものであることを示唆していた。

以上の結果からベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は畑条件下の水田土壌中で、緩やかではあるが着実に代謝分解され、ひとたび代謝変換を受けたベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の分解速度は急速であり、A環部位およびB環部位のいずれも、中間体が検出されることなく速やかに CO_2 にまで無機化されるものと結論された。

これらの結果を表1から表4にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 1 標識化合物施用後の畑状態の埼玉土壌の各画分中の放射能分布

画分	経過日数				
	0日	28日	56日	84日	168日
A環標識体					
アセトニトリル抽出物	100.51	88.46	83.21	78.97	73.42
ソックスレー抽出物	<0.46	6.24	6.48	6.65	8.62
未抽出残渣	0.53	4.52	6.04	7.91	7.81
総 ¹⁴ C回収率	101.04 (0.3071)	99.23 (0.3016)	95.74 (0.2910)	93.52 (0.2842)	89.85 (0.2731)
B環標識体					
アセトニトリル抽出物	101.23	85.39	/	77.91	73.30
ソックスレー抽出物	0.23	6.61	/	8.50	8.88
未抽出残渣	0.44	4.93	/	7.87	8.70
総 ¹⁴ C回収率	101.90 (0.3107)	96.92 (0.2960)	/	94.28 (0.2879)	90.88 (0.2771)

数値は施用量に対する割合(%)を示し、()内の数値は試料中濃度[mg 親化合物相当/kg dry soil (mg eq./kg dry soil)]を示す。

表 2 標識化合物施用後の畑状態の埼玉土壌中のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)および他の放射性成分の残留レベル

成分	経過日数				
	0日	28日	56日	84日	168日
A環標識体					
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	96.53 (0.2934)	91.67 (0.2786)	85.65 (0.2603)	82.27 (0.2500)	77.96 (0.2370)
B環標識体					
ベンゾピシクロン (SAN 1315 H)	97.10 (0.2961)	88.63 (0.2707)	/	82.51 (0.2520)	77.72 (0.2370)
			/		
			/		

表中の上段の数値は施用量に対する割合(%)を示し、下段の()内の数値は試料中濃度(mg eq./kg dry soil)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 3 標識化合物処理後の畑状態の埼玉土壌より発生する放射性気体および土壌中代謝物とのトータルバランス

画分		A環標識体処理土壌		B環標識体処理土壌	
気体($^{14}\text{CO}_2$)	積算日数	発生量	(累積量)	発生量	(累積量)
0 - 14日	(2週)	0.99	(0.99)	0.93	(0.93)
15 - 28日	(4週)	1.13	(2.12)	1.12	(2.06)
29 - 42日	(6週)	1.07	(3.19)	1.01	(3.07)
43 - 56日	(8週)	1.04	(4.23)	0.97	(4.03)
57 - 70日	(10週)	0.97	(5.20)	0.91	(4.95)
71 - 84日	(12週)	0.90	(6.10)	0.88	(5.82)
85 - 98日	(14週)	0.87	(6.97)	0.83	(6.65)
99 - 112日	(16週)	0.83	(7.81)	0.77	(7.42)
113 - 126日	(18週)	0.78	(8.59)	0.73	(8.15)
127 - 140日	(20週)	0.76	(9.35)	0.71	(8.86)
141 - 154日	(22週)	0.72	(10.07)	0.67	(9.53)
155 - 168日	(24週)	0.67	(10.75)	0.64	(10.17)
気体($^{14}\text{CO}_2$)合計		10.75		10.17	
気体採取終了時試料中残留放射能		90.13		90.80	
土壌アセトニトリル抽出物		74.45		73.67	
土壌ソックスレー抽出物		7.82		7.66	
未抽出残渣		7.86		9.47	
総 ^{14}C 回収率		100.88		100.97	

数値は施用量に対する割合(%)を示す。

表 4 標識化合物を処理した畑状態の埼玉土壌の168日後における未抽出残渣中の放射能の特徴付け

画分	A環標識体		B環標識体	
	放射能	(割合)	放射能	(割合)
未抽出残渣	7.81	(100.00)	8.70	(100.00)
塩酸洗浄液画分	1.55	(19.86)	1.73	(19.74)
NaOH抽出液	4.77	(61.04)	5.07	(58.27)
フルボ酸画分	3.77	(48.28)	3.99	(46.14)
腐植酸画分	1.00	(12.76)	1.07	(12.13)
精製腐植酸	0.47	(5.99)	0.55	(6.11)
溶媒洗浄液	0.53	(6.76)	0.52	(6.03)
ヒューミン画分	1.30	(16.64)	1.64	(18.91)
総 ^{14}C 回収率	7.62	(97.53)	8.44	(96.92)

数値は施用量に対する割合(%)を示し、()内の数値は未抽出残渣中の放射能に対する割合(%)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

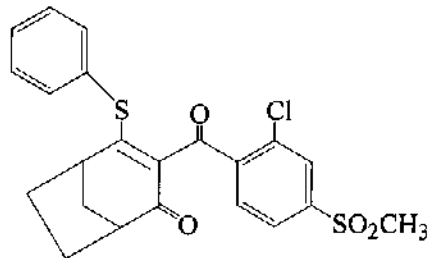
(資料 PC 10)

4. 土壌吸着試験

試験機関：(株)エス・ディー・エス バイオテック
報告書作成年：1999年

ベンゾピシクロン(SB-500)の土壌吸着係数は、① 水溶解度が小さいため、水のみでの試験溶液の調製が困難であること、② 土壌への吸着が速やかで強固なため、水相中に検出されないことより、測定不可能である。

供試化合物： 化学構造：



化学名：3-(2-クロロ-4-メシルベンゾイル)-2-フェニルチオピシクロ
オクト-2-エン-4-オン

純度：

供試土壌：

採取場所	北海道立 上川農試	植調 古川試験場	植調研究所 圃場	日植防 高知試験場
土性	LiC/暗色表層 褐色低地土	LiC/細粒 強グライ土	LiC	LiC/沖積 鈣質土壌
有機炭素含有率(%)	4.92	2.97	2.83	1.21
陽イオン交換容量 (me/ 100 g)	22.0	27.7	22.9	11.3
リン酸吸収係数	1140	830	920	390
粘度鉱物の種類	モンモリロナイトカオリン 鉱物クォライト	モンモリロナイトカオリン 鉱物	アロフェン、ハロサイト	クォライトイソライト

試験方法： 供試土壌の調製：

土壌 5 g に蒸留水約 5 ml を加え、25 °C で 1~3 日間攪拌(85~90 回/分)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

試験溶液の作成：

ベンゾピシクロン (SB-500) の水溶解度 0.05 mg/L より、飽和濃度の 1/2 が試験溶液濃度となる。0.01 mol/L 塩化カルシウム溶液中に過剰のベンゾピシクロン (SB-500) を投入し、飽和溶液を作成した。また、助剤 (アセトニトリル 0.2 %) を用い、0.02 mg/L の試験溶液を作成した。

吸着平衡化時間の測定：

調製した土壌に助剤を用いた試験溶液 20 ml を添加し、25 °C で攪拌 (85 ~ 90 回/分) した。1、3 及び 5 時間後に、水相および土壌相についてベンゾピシクロン (SB-500) の濃度あるいは量を分析した。

脱着試験：

吸着平衡化時間の測定と同様の方法で試料を調製し、18 時間後に水相を採取し、ベンゾピシクロン (SB-500) の濃度を分析した。土壌相に塩化カルシウム溶液 20 ml を添加し、さらに 18 時間攪拌後、水相および土壌相を分析に供した。

分析方法：

水相は酢酸エチル/ジクロロメタン混液で抽出した。土壌相はアセトニトリル/0.5 M クエン酸混液で抽出後、酢酸エチル/ジクロロメタン混液で抽出した。各試料はアセトニトリルに転溶後高速液体クロマトグラフで分析した。

結果：

試験溶液の調製：

塩化カルシウム溶液にベンゾピシクロン (SB-500) を直接投入して調製した飽和溶液の濃度はそれぞれ異なった。これはベンゾピシクロン (SB-500) の水溶解度が小さいことによる。

n	分析値 (mg/L)
1	< 0.005
2	< 0.005
3	0.007
4	0.022
5	0.064
6	0.083

吸着平衡化時間の測定：

いずれの水相試料からもベンゾピシクロン (SB-500) は検出されなかった。土壌相からは添加量の 60~80 % が検出された。

ベンゾピシクロン (SB-500) は土壌へ 1 時間以内に吸着された。

経過時間	分析値				
	分析対象	北海道上川	植調古川	植調研究所	日植防高知
1 時間	水相 (µg/ml)	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
	土壌相 (µg)	0.314 (78 %)	0.234 (58 %)	0.250 (62 %)	0.261 (66 %)
3 時間	水相 (µg/ml)	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
5 時間	水相 (µg/ml)	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005

土壌相分析の () 内は、添加量 0.4 µg に対する回収率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

脱着試験：

いずれの水相試料からもベンゾピシクロン(SB-500)は検出せず、土壌から脱着されなかった。試験開始 36 時間後の土壌相からは添加量の 60～80 % が検出された。

ベンゾピシクロン(SB-500)は土壌に強く吸着され、土壌中で 36 時間後まで安定であった。

経過時間	分析値				
	分析対象	北海道上川	植調古川	植調研究所	日植防高知
18 時間	水相 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
36 時間	水相 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
	土壌相 (μg)	0.278 (70 %)	0.308 (77 %)	0.306 (76 %)	0.252 (63 %)

土壌相分析の()内は、添加量 0.4 μg に対する回収率

試験の結果より、ベンゾピシクロン(SB-500)の土壌吸着係数は次の理由で測定不可能と判断した。

- ① ベンゾピシクロン(SB-500)の水溶解度が小さいため、水のみでの試験溶液の調製が困難である。
- ② 助剤を使用すれば試験溶液を調製できるが、ベンゾピシクロン(SB-500)の土壌への吸着が速やかで強固なため、水相中に検出されない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

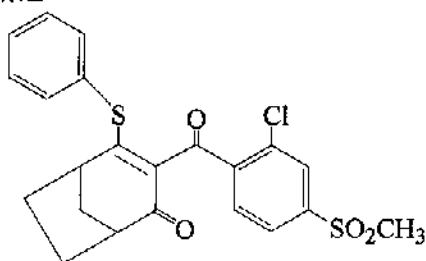
5. 水中光分解試験

(資料 PC-11)

(1) ベンゾピシクロン(SB-500)の水中光分解試験

試験機関：(財) 残留農薬研究所
報告書作成年：1999年

供試化合物： 化学構造：



化学名：3-(2-クロロ-4-メシルベンゾイル)-2-フェニルチオピシクロ[3.2.1]
オクト-2-エン-4-オン

純度：

供試水： 蒸留水(高速液体クロマトグラフ用純水)
自然水(田面水：埼玉県農業試験場の水田圃場より採取した土壌を用いて調製、
採取年月日：99年5月6日)

供試水	蒸留水	自然水
pH(17 °C)	6.6	8.8
電気伝導率(25 °C)	8.05 ms/m	0.15 ms/m
蒸発残留物	-	166 mg/L
BOD	-	4.9 mg/L
COD _{MN}	-	9.1 mg/L
浮遊物質	-	< 2 mg/L
溶存酸素	-	9.8 mg/L
滅菌の有無	濾過滅菌	濾過滅菌

光源： キセノンショートアークランプ(290 nm 以下の紫外線と 800 nm 以上の赤外線を
フィルターでカット)

光量： 17.1 W/m²(波長範囲 290~400 nm)、144 W/m²(波長範囲 290~800 nm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

試験方法： 助剤： アセトニトリル
 試験濃度： 0.02 mg/L
 試験温度： 25±1 °C
 試験期間： 14 日間
 試験容器： 石英製試料瓶(照射区)直径 4.8 cm×高さ 10.5 cm
 褐色ガラス製試料瓶(暗所対照区)直径 4.8 cm×高さ 10.5 cm
 分析方法： 酸性条件でベンゾピシクロン(SB-500)および分解物を逆性ポリマーミニカラムに吸着させ、酢酸/アセトニトリル溶液で分離溶出させた。NH₂ミニカラムで精製後、アセトニトリル/水に溶解し、高速液体クロマトグラフ装置で濃度を分析した。
 半減期の算出法： 濃度(log₁₀Ct)対時間(t)でプロットし、最小二乗法で回帰直線の傾き(-k/2.303)を求め、半減期(0.693/k)を算出した。

結果： 推定半減期

供試水	推定半減期 (時間)	
	光照射区	暗所対照区
蒸留水	16.6	16.0
自然水(田面水)	21.7	17.6

濃度の経時変化

試験水	試験区	成分	分析値 (mg/L)						
			直後	4 時間後	8 時間後	1 日後	3 日後	7 日後	14 日後
蒸留水	暗所対照区	SB-500	0.020	0.016	0.015	0.007	N.A.	< 0.001	< 0.001
	光照射区	SB-500	0.020	0.017	0.015	0.009	0.001	< 0.001	< 0.001
自然水	暗所対照区	SB-500	0.021	0.017	0.015	0.008	N.A.	< 0.001	< 0.001
	光照射区	SB-500	0.021	0.017	0.015	0.009	0.002	< 0.001	< 0.001

N.A.:分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

ベンゾピシクロン(SB-500)の分解：

照射区においても暗所対照区においても急速に分解し、7日後において検出限界(0.001 mg/L)以下であった。蒸留水と田面水、あるいは照射区と暗所対照区で、分解速度の差はほとんどなかった。水中においては、光分解より加水分解による消失が主であると考えられた。

加水分解物の消長：

は、自然水と蒸留水において経時的に増加し、暗所対照区では7日後に0.012~0.013 mg/L、14日後には0.014 mg/Lとなった。照射区では3日後に0.007~0.009 mg/Lとなり、以降速やかに減少した。水中において光分解を受けることが示唆された。

は、自然水の3日後に検出限界程度検出されたのみであった。

は、蒸留水の3日後に検出限界程度検出されたのみであった。

ベンゾピシクロン(SB 500)の推定分解経路：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 L-1)

(2) ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) の水中光分解試験

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1999 年

供試標識化合物： の ^{14}C -A 環標識体および ^{14}C -B 環標識体

(化学構造)

* : A 環標識体標識位置

* : B 環標識体標識位置

化学名；

放射化学的純度；

供試標識化合物の選定理由；

供試水：

緩衝液；10 mM 酢酸緩衝液
pH 5.0 ± 0.05
光増感物質を含まない
濾過滅菌済

田面水；埼玉県農業試験場の水田圃場より採取した土壌を用い調整したもので、当該土壌は資料 S-1 の土壌中での代謝運命試験で使用したものと同一である。

pH 6.6
濾過滅菌済

光源：

規格 ; キセノンショートアークランプ (6.5 kW)
分光分布 ; 290 nm ~ 800 nm の範囲で自然太陽光に近い照射スペクトルを示す。
光学フィルター ; 290 nm 以下の紫外線および 800 nm 以上の赤外線をそれぞれカットする 2 枚のフィルターを使用した。

光量： 16.46 W/m² (290-400 nm)
133.04 W/m² (290-800 nm)

キセノン光の 1 日当りの積算放射照度 (300-400 nm) は 396 W・時/m² で自然太陽光の約 1.7 倍である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

試験方法：

水中残留物分析試験と揮発性物質捕集試験の2種類の試験を実施した。

〈試験系の調製〉

A環標識体またはB環標識体を、それぞれ別々にアセトニトリルに溶解し 3000 ppm の施用液を調製した。これを各供試水に初濃度が の水溶解度(約 200 ppm)の 1/2 を下回る 30 ppm になるように添加した。共溶媒のアセトニトリルの濃度は 1 %である。

試験容器は水中残留物分析試験の照射区では約 100 mL 容の石英ガラス製ネジ口試料瓶(直径約 4.8 cm, 高さ約 10.5 cm)を用い、暗所対照区では同様の褐色ガラス製ネジ口試料瓶を用いた。揮発性物質捕集試験では約 30 mL 容の石英ガラス製共栓試験管(内径約 2 cm, 高さ約 11 cm)を用いた。

照射区試料は光源からの距離約 80 cm の位置に直立に置きキセノン光を連続的に照射した。暗所対照区試料はアルミ箔で覆って完全に遮光した。これらの試験水の温度は 25±1 °C に保った。

試験期間は 14 日間とし、水中残留物分析試験では所定時間毎に試料の一部を採り HPLC で分析することにより、 の光分解速度と光分解物の生成パターンを調査した。揮発性物質捕集試験では照射期間中に試料から発生した放射性気体を捕集し¹⁴C₂O₂を主眼とする揮発性分解物の生成量を調査した。

〈分析方法〉

水中残留物分析試験では各調査時点で採取した試料溶液に溶存する放射能濃度を測定した。またその一部を直接 HPLC に注入し放射性成分の定量を行った。揮発性物質捕集試験では照射終了後、試験容器にアルカリ捕集管とエチレングリコール捕集管を連結し通気して照射期間中に生成した揮発性放射性物質を捕集し各捕集液中の放射能を測定した。また通気後に水中に残存する放射能も測定し¹⁴C-バランスを調べた。

すべての液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター法により測定した。

〈半減期の算定方法〉

半減期は以下の方法で計算した。すなわち の水中での分解を 1 次反応とみなし、次式を得る。

$$dC/dt = -kC \quad (1)$$

式に dt を乗じ、積分すると次式が得られる。

$$\ln (C/C_0) = -kt \quad (2)$$

$$\text{または } \log (C/C_0) = -kt/2.303 \quad (3)$$

ここで、C は任意の時間 t における の濃度、C₀ は初濃度、k は減衰速度定数である。

C/C₀ は、[任意の時間 t における の残存率 / t=0 における残存率] に等しい。そこで、濃度の代わりに の施用量% を時間に対してプロットし、最小二乗法を用いて算出した回帰直線の傾き (-k/2.303) から、減衰速度定数 k が得られる。この際の半減期 (T_{1/2}) は次式より算出した。

$$T_{1/2} = 0.693/k \quad (4)$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果：

1) 分解速度

表 1 推定半減期(単位：日)

供試水	緩衝液	田面水
照射区		
A環標識体	7.49	3.63
B環標識体	7.68	3.54
平均	7.68	3.58

暗所対照区ではいずれも分解は認められなかった。

緩衝液中の A環標識体はキセノン光照射により半減期約 7.6 日の速度で急速に光分解された。この結果 B環標識体は直接光分解により分解することが明らかとなった。キセノン光と自然太陽光との放射照度の比較から A環標識体は太陽光下では半減期 13 日程度の速度で分解されると推定された。

田面中の B環標識体は緩衝液中と同様にキセノン光照射により半減期約 3.6 日の速度で急速に光分解された。光分解速度は緩衝液よりも速やかであり、明らかに光増感作用が認められた。キセノン光と自然太陽光との放射照度の比較から、太陽光下の田面水における B環標識体の半減期は 6 日程度と推定された。

2) 水中光分解物

緩衝液または田面水中の照射区から検出され、同定された主要放射性光分解物と未変化の放射能の残留量を表 2 にまとめた。また、揮発性物質捕集試験結果を表 3 にまとめた。

表 2 主要光分解物と未変化の ^{131}P -070 の残留量

成分	緩衝液				田面水			
	0 日後	3 日後	7 日後	14 日後	0 日後	3 日後	7 日後	14 日後
A環標識体								
水中残留放射能	101.27	99.09	90.68	76.87	100.91	97.62	85.24	62.84
B環標識体								
水中残留放射能	102.45	101.97	98.13	87.77	102.29	101.31	94.12	74.41

数値は施用量に対する割合 (%) を示す。

表 3 照射 14 日後の ^{14}C 発生量

供試水	緩衝液	田面水
A環標識体	42.49	45.33
B環標識体	30.08	37.47

数値は施用量に対する割合 (%) 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

緩衝液中では、直接光分解により $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ のベンゾイル骨格が開裂し、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ と $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ を生成したほか、一部は閉環反応により $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ となった。いずれの標識体処理試料でも、照射時間の増大と共に放射性二酸化炭素 $^{14}\text{CO}_2$ が生成し溶液中から揮散・消失するため試料中に溶存する放射エネルギーが減少した。

田面水中でも、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ の光分解物の生成パターンは緩衝液と同様であり、それらの生成量は緩衝液中よりも多かった。また $^{14}\text{CO}_2$ の生成量も緩衝液中よりも多かった。

14 日間の照射後に水中に残留する放射能と放射性気体 ($^{14}\text{CO}_2$) の合計から求めた ^{14}C -バランスは 92~95 %であった。

これらの結果は A 環標識体および B 環標識体のいずれもが直接光分解により最終的に $^{14}\text{CO}_2$ にまで分解されること、 $^{14}\text{CO}_2$ までの無機化は光増感作用で促進されることを示すものであった。

以上の結果をもとに $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ の水中での推定光分解経路を次図にまとめた。光分解は環境水中での大きな消失要因になるものであり、その親化合物であるベンゾピシクロン (SAN 1315 II) 自体の顕著な分解経路にもなると考えられる。

図 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ の水中での推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

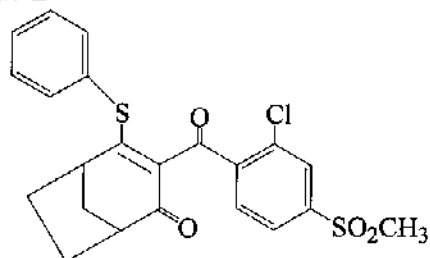
(資料 PC-8)

6. 加水分解試験

試験機関：コーヴァンス

報告書作成年：1999年

供試化合物： 化学構造：



化学名：3-(2-クロロ-4-メシルベンゾイル)-2-フェニルチオピシクロ[3.2.1]
オクト-2-エン-4-オン

純度：

供試水溶液： pH 4.0 クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝液
pH 7.0 リン酸二水素カリウム-リン酸水素三ナトリウム緩衝液
pH 9.0 ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液
pH 1.2 塩化カリウム-塩酸緩衝液

試験方法： アセトニトリルに溶解した被験物質を各緩衝液に添加し、試験濃度は 20 $\mu\text{g/L}$ とした。予備試験は 50 $^{\circ}\text{C}$ において 24 時間で実施し、本試験は 25、40、60 $^{\circ}\text{C}$ において 2~32 時間で実施した。ジクロロメタンで抽出した試験溶液中の被験物質をアセトニトリルに溶解し、高速液体クロマトグラフで定量した。各 pH、各温度における半減期を対数濃度-時間をプロットして求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果：

推定半減期

設定試験温度(°C)	pH	推定半減期(時間)
25	4.0	17.77
	7.0	16.52
	9.0	12.31
40	4.0	5.82
	7.0	4.87
	9.0	3.25
60	4.0	1.41
	7.0	1.35
	9.0	0.69
37	1.2	6.46

申請者註：水中光分解試験（資料 PC-11）の暗所対照区の分析結果において、
に生成している事より、主たる分解物は

が定量的

と推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

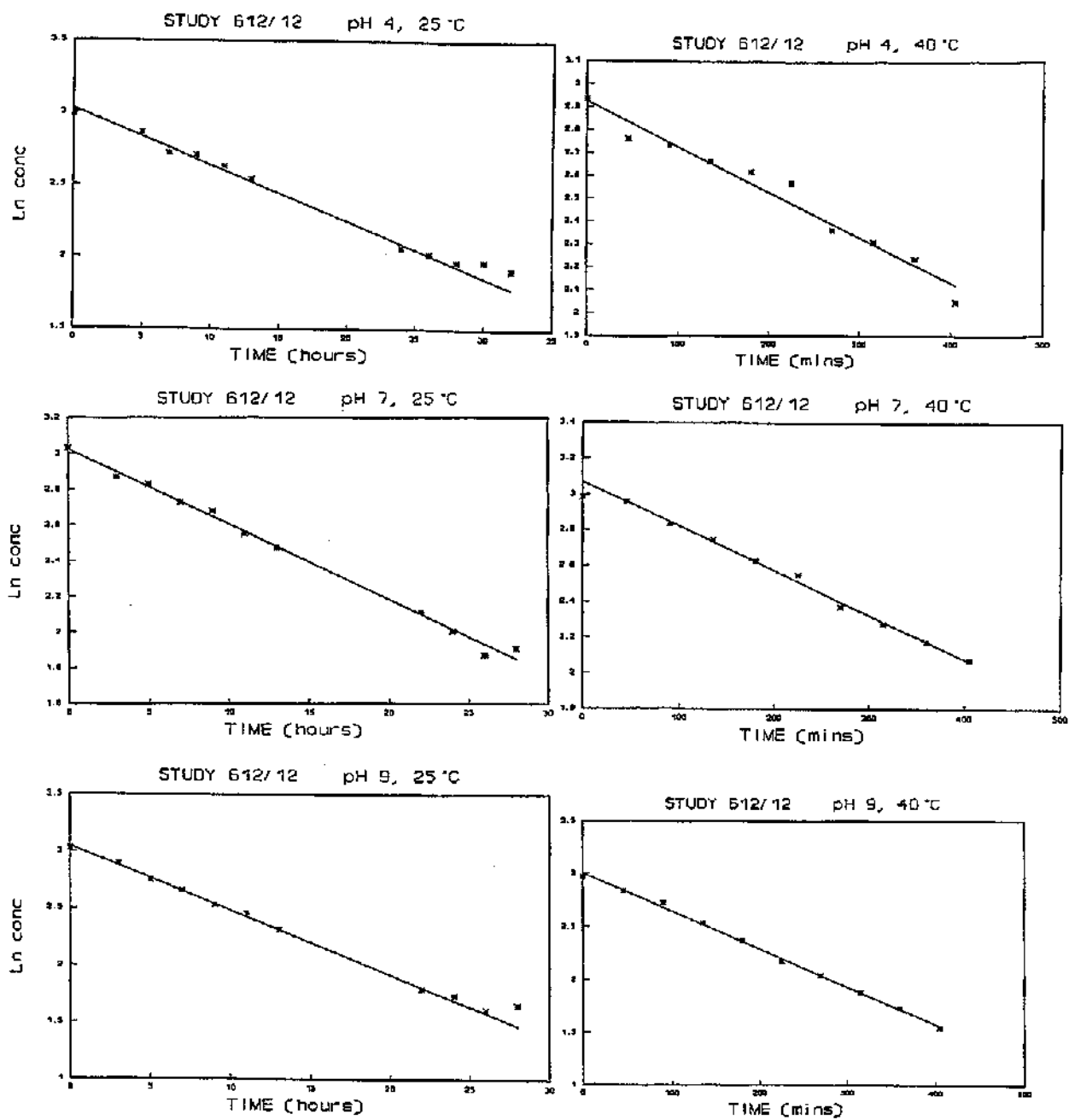


図1 25°Cにおける対数濃度—時間
(上より pH 4、7、9)

図2 40°Cにおける対数濃度—時間
(上より pH 4、7、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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

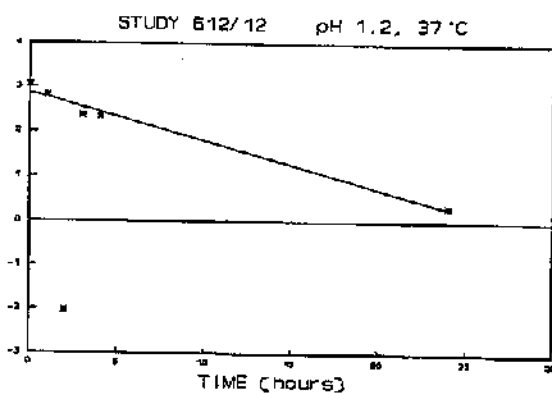
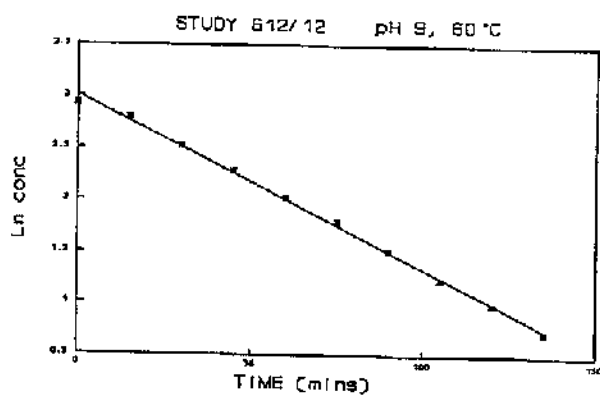
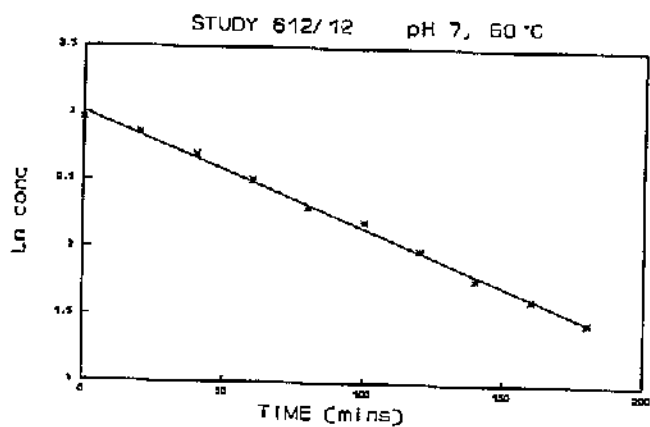
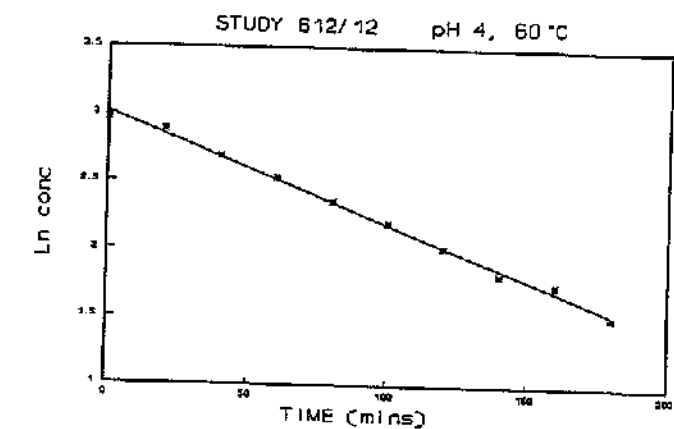


図3 60°Cにおける対数濃度-時間
(上より pH 4、7、9)

図4 pH1.2、37°Cにおける対数濃度-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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

代謝分解のまとめ

ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の動物、植物、土壌、環境における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路(図)および概要(表)を各々別頁に示した。

動物：

ラットを用いた代謝試験(資料 A-1)の結果から、ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の経口投与後における吸収率は低く 10 mg/kg 体重(低用量)の場合で 9~28 %、500 mg/kg 体重(高用量)では 5 %以下であった。投与 4 日後には投与量の 90 %以上が糞中に排泄され、その大部分は未代謝のベンゾピシクロン(SAN 1315 H)であった。一方、尿中に排泄された放射能は 3 %以下であり、胆汁中への排泄もまた同様に低く、低用量では投与量の 6~14 %、高用量では 1~2 %であった。

血漿中放射能濃度は低用量の場合、雄および雌ともに 6 時間で最高に到達し、その濃度は雄および雌ともに 0.37 μg 親化合物相当/g($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)で、最終相の半減期は雄および雌でそれぞれ 32 時間と 54 時間であった。投与量が低用量から高用量に増加するに伴い全身曝露は高くなったが、用量レベルと全身曝露は非線形の関係となり、用量依存性が認められた。低用量で反復経口投与した場合の全身曝露もまた単回経口投与のものより増加した。

経口投与後の放射能は体組織中に広く分布した。組織中の濃度は肝臓、腎臓を除き概して血漿中濃度より低かった。低用量で単回経口投与したラットにおける肝臓と腎臓中の最高濃度はそれぞれ 3.38 および 2.23 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ であった。低用量反復経口投与後の放射能の全身曝露は単回経口投与のものより大きく、7 日間連続投与後の組織中の濃度は単回投与の場合のほぼ 2 倍であった。

ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は経口投与後、一部は消化管から吸収されるが、大部分は吸収されず未代謝のまま糞中に排泄された。その割合は投与量に対して約 67~86 %であった。一旦、吸収されたものは性・投与量に関係なく広範囲に代謝され尿及び胆汁中に排泄された。尿から 種類以上、胆汁から 種類以上の代謝物が分離された。そのうち、主要な 一つの代謝物が同定された。尿および胆汁中に共通する代謝物として

及び が同定された。その他に尿からベンゾイル骨格が開裂した が、胆汁からは (資料 A-3) が同定された。いずれの尿および胆汁中にも親化合物は検出されなかった。糞中の代謝物は未代謝の親化合物を除くと大部分は胆汁中の代謝物と共通していた。

植物：

水稲中での代謝試験(資料 P-1, P 2)では田面水施用されたベンゾピシクロン(SAN 1315 H)は処理直後から少量がイネ体中に吸収され、処理 42 日後までの早期に、 や などに代謝された。登熟期の稲わら中には およびきわめて多数の微量代謝物(極性~水溶性)が残留し、これらの微量代謝物は基本骨格が同じであるかまたは類似したものである。

登熟期の稲わら中の放射性総残留物(TRR)レベルは 0.289 ppm eq. (A 環標識体)および 0.545 ppm eq. (B 環標識体)であり B 環標識体の方が高く、B 環標識体に固有な水田土壌中の分解物が吸収されることを示した。これは土壌または田面水中で生成した がイネ体中に吸収されて茎葉部に移行し、複数の糖抱合体に変換され残留したものと思われた。これらの茎葉中代謝物の玄米

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

への移行性はきわめて低いものである。

玄米中の TRR レベルは 0.045 ppm eq. (A 環標識体) および 0.039 ppm eq. (B 環標識体) であり稲わらとは逆に A 環標識体の方が高かった。玄米中の主放射性残留物は標識体が土壤中で分解して発生した $^{14}\text{CO}_2$ がイネ体に取り込まれて炭酸同化作用によりデンプンなどの正常成分となったものであり、土壤中での標識化合物の $^{14}\text{CO}_2$ への無機化率 (A 環標識体 > B 環標識体、資料 S-1) の差を反映するものであった。玄米中の放射能の抽出率は低く (23~28%)、そのレベルも極めて低かった (0.011 ppm eq.) ので抽出物中に確認された代謝物はなかった。玄米に稲わら中の主代謝物である ^{14}C が存在していたとしても TRR の約 1% (0.0004 ppm eq.) である。玄米中からも未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は検出されなかった。

植物中に確認された代謝物は ^{14}C を除くすべてのものが動物中の代謝物として確認されたものである。 ^{14}C は動物体内では急速に酸化され $^{14}\text{CO}_2$ に変化するため検出されなかったものと推定される。

土壌：

湛水状態の水田土壌中での代謝試験 (資料 S-1) において、ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は 2 相性の減衰曲線を描いて速やかに分解した。第 1 相および第 2 相の半減期はそれぞれ約 11 日および約 104 日であり、 DT_{50} は約 13 日と算出された。主代謝分解経路は ^{14}C への加水分解であり、その他に ^{14}C 、 ^{14}C および ^{14}C への変換が認められた。微量な代謝物として ^{14}C が認められたが、A 環標識体に固有の分解物は検出されなかった。

ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は、施用直後では土壌相に分布していたが、分解の進行に伴い土壌中で生成した主分解物 ^{14}C が主に田面水中に遊離した。

$^{14}\text{CO}_2$ の累積発生量は 168 日後で施用量の 2.6% (B 環標識体処理土壌) ~ 6.4% (A 環標識体処理土壌) であり、 $^{14}\text{CO}_2$ への無機化率は B 環標識体より A 環標識体の方が高かった。

土壌から抽出可能な放射能が減少するに伴って抽出後の土壌残渣中の放射能が増加し、施用 168 日後に施用量の 24% に達した。この有機溶媒で徹底抽出を行っても抽出不可能な結合型残留物はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質画分中に分布していた。

畑条件下の水田土壌に施用した場合 (資料 S-2)、ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) の分解速度は比較的遅く、一次減衰式を適合して算出した半減期は 550~560 日であった。土壌抽出物中の主要放射性成分としては未代謝のベンゾピシクロン (SAN 1315 H) が検出されたのみで放射性代謝物は検出されなかった。

$^{14}\text{CO}_2$ が有意に発生し累積発生量は 168 日後で施用量の 10% (B 環標識体処理土壌) ~ 11% (A 環標識体処理土壌) であった。

湛水条件下の土壌と同様に、土壌残渣中の結合型放射性残留物 (施用 168 日後で施用量の 8~9%) はフルボ酸画分を主体とする土壌腐植物質画分中に分布していた。

環境：

ベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は pH 4 から pH 9 の緩衝液中で半減期約 12 時間 (pH 9、25 °C) ~ 約 18 時間 (pH 4、25 °C) で速やかに加水分解され (資料 PC-8)、暗所では加水分解物として ^{14}C がほぼ定量的に生成した (資料 PC-11)。また田面水中に施用されたベンゾピシクロン (SAN 1315 H) は急速に土壌中に移行するが、土壌中で速やかに代謝分解され主として ^{14}C となり、その一

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

部が田面水中に移行した(資料 P-2、S-1)。

水中の はキセノン光照射により急速に分解され(資料 L-1、PC-11)、田面水中での光分解速度は緩衝液よりも速やかであり光増感作用が認められた。キセノン光と自然太陽光との放射照度の比較から、太陽光下の田面水における の半減期は6日程度と推定された。の主要光分解物は と および であったが、照射時間の増大と共に放射性二酸化炭素が生成し、最終的に CO₂ まで無機化されることが示された(資料 L-1)。

以上のことから、 の光分解は環境水中での大きな消失要因になるものであり、水田に施用されたベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の顕著な分解経路になると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

ベンゾピシクロン(SAN 1315 H)の動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 エス・ディー・エス バイオテックにある。

代謝分解の概要

動物	ラット	雄	代謝分解物	ベンゾエシ ボン														回収放射能の合計	投与量に 対する合 計回収率 (%)
動物	糞	0 ~ 48 時間後		66.8															91.0
	尿	0 ~ 48 時間後		ND															2.1
	胆汁	0 ~ 48 時間後		ND															11.6
植物	茎葉	42日後		0.0045 (0.886)														0.5050 (100.00)	
	稲わら	119日 後 加水分 解 ^b		ND														0.2887 (100.00)	
	玄米	119日 後		ND														0.1828 (62.23)	
	幼苗 茎葉	14日後		0.022 (9.3)														0.0448 (100.00)	0.16
	幼苗 根	14日後		0.041 (18.9)														0.234 (100)	
	茎葉	42日後		0.0044 (0.696)														0.203 (100)	
	稲わら	119日 後 加水分 解 ^b		ND														0.6401 (100.00)	
	玄米	119日 後		ND														0.5452 (100.00)	
					ND													0.3071 (60.16)	
					ND													0.0389 (100.00)	0.14

動物、土壌および水中光分解のデータは投与量% (施用量%) を示し、植物のデータは親化合物相当で表した濃度 (ppm eq.) と括弧付きで示した総残留放射能に対する割合 (% TRR) を示す。
動物のデータはB環標識体単回経口低投与量 (10 mg/kg) の試験データを用い、土壌のデータは灌水条件下のB環標識体の試験データを用いた。

「-」、ND および「/」はそれぞれ、「確認を行っていない」、「検出されなかった」および「該当する項目なし」を示す。

(続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社「エス・ディー・エス バイオテック」にある。

代謝分解の概要(続き)

代謝分解物	ベンゾピジン SP-500 SAV 1315 H 親化合物																	回収放射能の合計	投与量に 対する 回収率 (%)
土壌	28日後	23.73																	93.71
	55日後	9.28																	94.09
	84日後	6.05																	93.77
	168日後	3.68																	89.86
	168日後*	16.12																	84.86
田面 水	28日後	0.03																	5.46
	56日後	0.02																	8.50
	84日後	0.02																	9.45
	168日後	0.01																	10.14
水中 光分解	14日後	A環標識体																	93.13 ^f
	14日後	B環標識体																	95.45 ^f
加水分解 ^g	14日後	A環標識体																	92.36 ^f
	14日後	B環標識体																	92.51 ^f
蒸留 水 (pH6.6)		ND																	88.19

* 動物、土壌および水中光分解のデータは投与量%(施用量%)を示し、植物のデータは親化合物相当で表した濃度(ppm eq.)と括弧付きで示した総残留放射能に対する割合(% TRR)を示す。
^f 動物のデータはB環標識体単回経口低投与量(10 mg/kg)の試験データを用い、土壌のデータは灌水条件下のB環標識体の試験データを用いた。
^g 水中光分解のデータは1315P-070の試験データを用いた。

* 斜体字で示された168日後の土壌の分析は代謝試験とは別に補足試験として実施され、抽出溶媒を変更した方法で分析された。
^f 光分解試験は分解物同定試験とCO₂定量試験を別の試験系で行ったので、CO₂定量値と合計回収率は揮発性物質捕集試験のトータルバランスのデータを記載した。
^g 水中光分解試験での暗処理のデータを記載した。
 * 「-」、「ND」および「/」はそれぞれ、「確認を行っていない」、「検出されなかった」および「該当する項目なし」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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Thiophenol の代謝分解のまとめ

別表 Thiophenol の動物, 植物および土壌における代謝分解物のまとめ

構造式	CAS-No	試験対象:ラット	試験対象:ラット	試験対象:ヤギ(♀)	試験対象:マウス	試験対象:バレイシヨ
		被験物質 : thiophenol 文献 1 投与量 %	被験物質 : fonofos 文献 2 投与量 %	被験物質 : edifenphos 文献 3 投与量 %	被験物質 : edifenphos 文献 4 投与量 %	被験物質 : fonofos 文献 5 総残留放射能に対する割合 %

文献 1 : S-methylation, oxidation, hydroxylation and conjugation of thiophenol in the rat ; McBain J. B. and Menn J. J. (1969), Biochem. Pharmacol. , 18, 2282-2285
 文献 2 : Dyfonate Metabolism Studies II. Metabolic Pathway of O-Ethyl S-Phenyl Ethylphosphonodithioate in Rats ; McBain et al (1971), Pestic. Biochem. Physiol. 1, 356-365
 文献 3 : Metabolic Behavior of O-Ethyl S,S-Diphenyl Phosphorodithiolate (edifenphos) in Female goat ; Ueyama and Takase (1975), Agr. Biol. Chem., 39, 1719-1727
 文献 4 : Metabolism of Edifenphos(O-Ethyl Diphenyl Phosphorodithiolate) in Mouse and Rat ; Ueyama et al. (1978), Agr. Biol. Chem., 42, 885-887
 文献 5 : Metabolic Degradation of O-Ethyl S-Phenyl Ethylphosphonodithioate (Dyfonate) in Potato Plants ;McBain et al (1970), J. Agr. Food Chem.18, 1139-1144

別表 Thiophenol の動物、植物および土壌における代謝分解物のまとめ(続き)

構造式	CAS-No.	試験対象:イネ葉	試験対象:土壌微生物 ^a	試験対象:土壌微生物 ^b	試験対象:土壌
		被験物質:edifenphos 文献 6 ppm (親化合物相当)	被験物質 :fonofos 文献 7 施用量 %	被験物質 :fonofos 文献 8 施用量 %	被験物質 :edifenphos 文献 9 施用量 %

^a 土壌微生物は次の 4 種類 [*P. n.* : *Penicillium notatum*, *A. n.* : *Aspergillus niger*, *M. p.* : *Mucor plumbeus*, *R. a.* : *Rhizopus arrhizus*]
^b 土壌微生物は次の 1 種類 [*Rhizopus japonicus*]

^c 土壌タイプは次の 3 種類 [CB : (Sandy loam/Chiba), TG : (Volcanic ash loam/Tochigi), ST : (Alluvial clay loam/Saitama)]
 文献 6 : Metabolic Fate of O-Ethyl S,S-Diphenyl Phosphorodithiolate (Himozan) in Rice Plant ; Ueyama et al. (1973), Agr. Biol. Chem., 37, 1543-1551
 文献 7 : Metabolism of Dyfonate by soil fungi ; Flasihinski S.J. and Lichtenstein E. P. (1974), Can. J. Microbiol. 20, 399-411

文献 8 : Identification of [¹⁴C]Fonofos Metabolites Isolated from Insecticed-Treated Culture Media of the Soil Fungus *Rhizopus japonicus* ; Lichtenstein et al (1977), J. Agr. Food Chem.25, 845-848
 文献 9 : Movement and Metabolism of S-Benzyl O,O-Diisopropyl Phosphorothiolate(Kitazin P) and O-Ethyl S,S-Diphenyl Phosphorodithiolate(Edifenphos) in Various Types of Soil ; Tomizawa C., et al. (1976), J. Environ. Sci. Health, B11(3),231-251

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

附 ベンゾビシクロンの開発年表