

(資料 運命-2)

(2) ラットにおける代謝試験

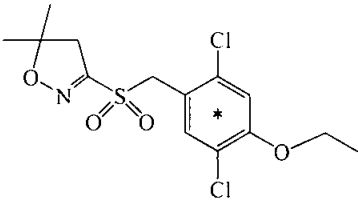
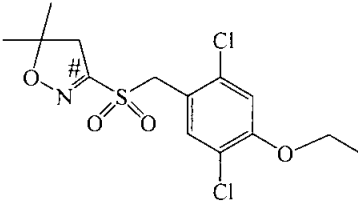
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

修正書 1 発行年: 2011 年

供試標識化合物: ベンゼン環-U-またはイソキサゾリン環-3 位を ^{14}C で標識した。

名称	ベンゼン環-U- ^{14}C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ^{14}C フェノキサスルホン
化学構造	 * ^{14}C 標識の位置	 # ^{14}C 標識の位置
化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ^{14}C (U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ^{14}C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

[申請者注: 以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由:

供試動物: Han Wistar 系ラット [Cr1:WI(Han)]

週齢: 雄 6 - 10 週齢; 雌 8 - 12 週齢

体重: 雄 186 - 226 g; 雌 179 - 214 g (投与時)

試験方法

投与方法: Bz 標識体または Is 標識体を、1% Tween 80 を含む 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁させ、経口投与した。ラットは飼料および水を自由に摂取させた (絶食は行わなかった)。用量は体重 kg 当り 10 mg および 1000 mg とした。投与液量は体重 kg 当り 5 mL とした。

投与経路および用量の設定根拠: ヒトが被験物質に暴露される経路として経口投与を選択した。関連するガイドラインでは、用量は観察される影響の見られる最低の用量 (LOAL) および無影響量 (NOEL) で試験をすべきと規定されていることから、高用量として毒性試験の限界用量である 1000 mg/kg を、低用量として NOEL と予想される 10 mg/kg を選択した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験群の構成：

試験は次に示す試験項目および試験群で実施した。

試験群の構成

試験群	試験項目	標識体	投与量 (mg/kg)	比放射能 ^a (MBq/mg)	動物数	
					雄	雌
1	排泄／組織内分布	Bz	10	0.99	4	4
2	排泄／組織内分布	Is	10	0.91	4	4
3	排泄／組織内分布	Bz	1000	0.010	4	4
4	血漿／全血中の薬物動態	Bz	10	0.99	12	12
5	血漿／全血中の薬物動態	Is	10	0.91	12	12
6	血漿／全血中の薬物動態	Bz	1000	0.0101	12	12
7	血漿／全血中の薬物動態	Is	1000	0.0097	12	12
8	組織内分布	Bz	10	1.00	9	9
9	組織内分布	Is	10	1.00	9	9
10	組織内分布	Bz	1000	0.0106	9	9
11	胆汁排泄	Bz	10	0.99	5 ^b	-
12	胆汁排泄	Is	10	0.99	5 ^b	-

^a 比放射能は投与液の dpm から申請者が算出した。

^b 3 匹の動物からの試料を確保するため 2 匹の予備動物を含め、手術・投与・試料採取を行った。

1) 排泄／組織内分布試験（第 1、2 および 3 群）

ラット雄雌各 4 匹に 10 mg/kg または 1000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後ラットを個別別に代謝ケージに収容した。尿は投与後 0 - 6、6 - 24 時間、その後は 24 時間間隔で 168 時間まで個体ごとに採取した。糞は 24 時間間隔で投与後 168 時間まで個体ごとに採取した。予備試験（資料 運命-1）において揮発性物質として排泄された割合が 0 - 72 時間で 2% TAR 未満であったことから呼気中の放射エネルギーの測定は実施しなかった。

投与後 168 時間にラットを致死させ、次の組織／器官を分析用として摘出した。また致死直前に、血液試料を心臓穿刺により採取した。

副腎、骨、骨髓、脳、精巣上体（雄）、脂肪（腹部）、消化管（内容物を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、卵巣（雌）、下垂体、カーカス、坐骨神経、脾臓、精巣（雄）、甲状腺、子宮（雌）

2) 胆汁排泄試験（第 11 および 12 群）

胆管カニューレを施したラット雄 5 匹に Bz 標識体または Is 標識体を 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。動物は個別別に代謝ケージに収容し、人工胆汁代替液を投与後 24 時間にわたり十二指腸カニューレを通して注入した。胆汁は投与後 0 - 3、3 - 6、6 - 9、9 - 12、12 - 24 および 24 - 48 時間に採取した。尿および糞は投与後 0 - 24 および 24 - 48 時間に採取した。48 時間後に、ラットを致死させ、消化管、肝臓および屍体を採取した。試料の分析は各群 3 匹について行い、2 匹の予備動物は分析に用いなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 血漿および全血の薬物動態試験 (第 4、5、6 および 7 群)

ラット雄雌各 12 匹に Bz 標識体または Is 標識体を 10 mg/kg または 1000 mg/kg の用量で単回経口投与した。動物は雄雌各 4 匹の小群 3 組に分けた。血液試料 (約 0.4 mL) を各小群から下記の時間に尾静脈から採取し、最終の血液試料は心臓穿刺により採取した。

小群 1: 投与前、投与後 1、4、24、96 時間

小群 2: 投与後 0.25、2、6、48、120 時間

小群 3: 投与後 0.5、3、12、72 時間

全体: 投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120 時間

4) 組織内分布試験 (第 8、9 および 10 群)

Bz 標識体または Is 標識体を 10 mg/kg の用量で、もしくは Bz 標識体を 1000 mg/kg の用量で、ラット雄雌各 9 匹に単回経口投与した。雄雌各 3 匹の動物よりなる群を血漿中薬物動態試験から得た濃度に基づく下記の時点で致死させた。

時間 (hours)	10 mg/kg		1000 mg/kg	
	Bz 標識体 雄および雌	Is 標識体 雄および雌	Bz 標識体 雄	Bz 標識体 雌
T_{max} 時	4	24	3	12
Half T_{max} 時	12	72	24	24
定量可能な最終時	48	120	48	48

放射エネルギー測定のための試料の前処理:

放射エネルギー測定のための試料の前処理は次のように行った。

尿: 直接測定に用いた。量の少ない試料は逆浸透水で希釈した。

糞: アセトニトリルで 2 回抽出した後、アセトニトリル/水 (1/1, v/v) で 1 回抽出した。抽出できない残渣は風乾後、燃焼法により放射エネルギーを測定した。

ケージ洗浄液: 直接測定に用いた。

胆汁: 直接測定に用いた。量の少ない試料は逆浸透水で希釈した。

組織: 副腎、骨髄、下垂体、坐骨神経および甲状腺は、溶解後直接放射エネルギーを測定した。

卵巣、子宮および精巣上体は 2 部分に秤り分け、溶解後放射エネルギーを測定した。骨は小片に切り刻み、2 反復の少量試料を採り、燃焼後放射エネルギーを測定した。脳、脂肪、心臓、腎臓、肺、骨格筋、脾臓および精巣は均質化した後、3 反復の少量試料を量り、溶解後放射エネルギーを測定した。肝臓および消化管 (内容物を含む) は均質化した後、3 反復の少量試料を量り、燃焼後放射エネルギーを測定した。また、組織中の放射性成分の特徴付けのために、次の処理を行った; T_{max} 時の肝臓および腎臓の小分け試料をアセトニトリルで 2 回抽出した後、アセトニトリル/水 (1/1, v/v) で 1 回抽出した。また T_{max} 時の血漿試料をアセトニトリルで 1 回抽出した後、アセトンで 1 回抽出した。

血液: 血漿試料は直接、全血は燃焼後測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

カーカス： カーカスは、水酸化ナトリウム(80 g/L)を含んだ水、メタノールおよび Triton X-405 混合液(6/3/1, v/v) で可溶化したのち、放射エネルギーを測定した。

5) 代謝物の同定

放射エネルギーの測定：

液体シンチレーションカウンターにより放射エネルギーを測定した。固体試料はサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、燃焼生成物を Carbosorb E に吸収させ、液体シンチレーターと混合した。

高速液体クロマトグラフ法 (HPLC)：

定量分析の際は、試料注入後カラムからの溶出画分を採取し放射能測定を行った。全溶出放射エネルギーに対する各画分中の放射エネルギーの割合を算出した。

クロマトグラム上での一致による試料中の親化合物および代謝物()の確認は、試料と参照物質溶液とを共注入し、放射能および UV 吸収クロマトグラムを照合した。代謝物の確認は、試料と予備試験(資料 運命-1) で単離した放射性成分 の溶液を共注入し、単一ピークとして溶出させることにより確認した。 は、予備試験で質量分析法および薄層クロマトグラフ法により として同定された。

薄層クロマトグラフ法 (TLC)：

順相 TLC は、既製の Merck silica gel 60 F₂₅₄ ガラスプレート、厚さ 0.25 mm で行なった。溶媒系 C および D は選別した試料を分析するとき用いた。溶媒系 G は血漿および肝臓抽出物、ならびに血漿中の特徴付けの際に、カルボン酸化合物の分析に用いた。試料中の親化合物は、試料と被験物質溶液との重ね添付後に共展開をし、クロマトグラム上で照合して確認した。クロマトグラム上の照合は、紫外線照射下でプレート上のスポットとそのラジオクロマトグラムが一致することを目視観察により照合した。参照標準品 ことで確認した。

展開溶媒系 C：

展開溶媒系 D：

展開溶媒系 G：

薬物動態学的解析：

ソフトウェア WinNonlin Pro (version 5, Pharsight Corp, USA) を用いて血漿および全血中放射能濃度のデータ平均値を処理した。「検出せず」(nd) として報告された濃度は薬物動態学的処理ではゼロとして入力した。

クロマトグラフ分析および代謝物の同定：

尿： 次の表に示した期間に採取した尿のプール試料を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試料	雄	雌
第1および3群	0 - 48 時間	0 - 48 時間
第2群	0 - 96 時間	0 - 96 時間
第11および12群	0 - 48 時間	-

尿の酵素分解： 第1、2および3群からプールした尿試料の酵素処理を行った。

糞抽出物： 次の表に示した期間に採取した糞の抽出物をプールした試料を用いた。必要に応じて、固形物を除くため糞抽出物を遠心分離、またはクロマトグラフ分析の前に窒素気流下で濃縮した。

試料	雄	雌
第1および3群	0 - 48 時間	0 - 48 時間
第2群	0 - 48 時間	0 - 48 時間
第11および12群	0 - 48 時間	-

胆汁： 次の表に示した期間に採取した胆汁のプール試料を用いた。アセトン添加および遠心分離により胆汁試料の脱塩をした。試料を分析した。

試料	雄
第11および12群	0 - 48 時間

肝臓、腎臓および血漿抽出物： 抽出試料のプール物を調製し、窒素気流下で濃縮した。濃縮試料についてクロマトグラフ分析を行った。

血漿中代謝物の単離および誘導化： ^{14}C 標識体を 10 mg/kg の用量で投与した雄ラット（第9群）の血漿（24 時間）から、HPLC を用いて放射性成分を単離した。その後これらの一部を誘導化に用いた。は、誘導化および分析のために数回にわたり血漿、腎臓および肝臓抽出物から単離した。誘導化には、

を HPLC により分析した。

質量分析法： 尿、胆汁、血漿抽出物、参照標準品および参照標準品を誘導化した参照物質について必要に応じて質量分析法により分析した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果

1) 排泄試験 (第1、2および3群)

排泄された放射エネルギーを表1、放射エネルギーの累計を表2に示した。

表1. Bz 標識体および Is 標識体を単回投与したラットの尿、糞中排泄 (第1、2および3群)

試料	Bz 標識体				Is 標識体	
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿						
0 - 6 h	4.43	3.13	0.35	0.20	2.63	2.75
6 - 24 h	6.55	6.03	1.60	1.58	10.78	9.00
24 - 48 h	0.55	0.73	0.68	1.20	2.95	2.30
48 - 72 h	0.10	0.13	0.05	0.18	1.70	1.35
72 - 96 h	0.05	0.05	0.00	0.00	1.40	0.93
96 - 120 h	0.03	0.00	0.00	0.00	0.95	0.75
120 - 144 h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.73	0.58
144 - 168 h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50	0.38
尿の合計	11.70	10.05	2.68	3.15	21.63	18.03
ケージ洗浄液	0.35	0.28	0.05	0.08	1.10	1.05
糞						
0 - 24 h	82.33	80.65	85.58	70.48	61.23	64.53
24 - 48 h	3.20	6.45	10.25	25.15	1.93	4.18
48 - 72 h	0.10	0.10	0.75	0.98	0.98	1.05
72 - 96 h	0.03	0.00	0.00	0.00	0.68	0.80
96 - 120 h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50	0.45
120 - 144 h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.35
144 - 168 h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.30
糞の合計	85.65	87.20	96.58	96.60	65.90	71.65
消化管/内容物	0.00	0.00	0.00	0.00	1.53	1.15
カーカス	0.03	0.05	0.00	0.00	4.45	3.53
総回収率	97.73	97.58	99.30	99.83	94.60	95.40

表中の数値は投与量に対する割合 (%TAR) で示した。

[申請者注: 合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

表2. 排泄量の累計 (尿+糞)

試料	Bz 標識体				Is 標識体	
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿+糞						
0 - 24 h	93.30	89.80	87.53	72.25	74.63	76.28
24 - 48 h	97.05	96.98	98.45	98.60	79.50	82.75
48 - 72 h	97.25	97.20	99.25	99.75	82.18	85.15
72 - 96 h	97.33	97.25	99.25	99.75	84.25	86.88
96 - 120 h	97.35	97.25	99.25	99.75	85.70	88.08
120 - 144 h	97.35	97.25	99.25	99.75	86.75	89.00
144 - 168 h	97.35	97.25	99.25	99.75	87.53	89.68

表中の数値は投与量に対する割合 (%TAR) で示した。

Bz 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、0 - 168 時間の尿中排泄量は、雄および雌でそれぞれ 11.7%TAR および 10.1%TAR であった。尿中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された (雄で 11.5%TAR; 雌で 9.9%TAR)。0 - 168 時間の糞中排泄量は、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

雄および雌でそれぞれ 85.7% TAR および 87.2% TAR であった。糞中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された（雄で 85.5% TAR ; 雌で 87.1% TAR）。放射性成分の排泄は速やかであり、0 - 48 時間の間に 97.0 - 97.1% TAR が排泄された。投与後 168 時間のカーカス中の放射エネルギーは 0.05% TAR 以下であった。全体（組織を除く）の放射能回収率は、雄および雌でそれぞれ 97.7% TAR および 97.6% TAR であった。

Bz 標識体を投与量 1000 mg/kg で単回経口投与したとき、0 - 168 時間の尿中排泄量は、雄および雌でそれぞれ 2.7% TAR および 3.2% TAR であった。尿中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された（雄で 2.6% TAR ; 雌で 3.0% TAR）。0 - 168 時間の糞中排泄量は、雄および雌でともに 96.6% TAR であった。糞中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された（雄で 95.8% TAR ; 雌で 95.6% TAR）。放射性成分の排泄は比較的速やかであり、0 - 48 時間の間に雄および雌でそれぞれ 98.5% TAR および 98.6% TAR が排泄された。投与後 168 時間のカーカス中に放射能はまったく検出されなかった。全体（組織を除く）の放射能回収率は、雄および雌でそれぞれ 99.3% TAR および 99.8% TAR であった。

Is 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、0 - 168 時間の尿中排泄量は、雄および雌でそれぞれ 21.6% TAR および 18.0% TAR であった。尿中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された（雄で 16.4% TAR ; 雌で 14.1% TAR）。0 - 168 時間の糞中排泄量は、雄および雌でそれぞれ 65.9% TAR および 71.7% TAR であった。糞中には放射性成分の大部分が 0 - 48 時間の間に排泄された（雄で 63.2% TAR ; 雌で 68.7% TAR）。放射能の排泄は速やかであり、0 - 48 時間の間に 79.5 - 82.8% TAR が排泄された。投与後 168 時間のカーカス中に 3.5 - 4.5% TAR の放射エネルギーが検出された。全体（組織を除く）の放射能回収率は、雄および雌でそれぞれ 94.6% TAR および 95.4% TAR であった。

2) 胆汁排泄試験 (第 11 および 12 群)

胆管カニューレを施した雄ラットに Bz 標識体および Is 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したあとの排泄の結果を表 3 に示した。胆汁、尿、肝臓およびカーカス中の放射エネルギーの平均値の合計として吸収率を計算した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 3. Bz 標識体および Is 標識体を単回投与した胆管カニューレ雄ラットの排泄

試料	採取期間	Bz 標識体	Is 標識体
		10 mg/kg	10 mg/kg
		雄	雄
胆汁	0 - 3 h	5.68	12.02
	3 - 6 h	5.73	6.76
	6 - 9 h	6.23	4.24
	9 - 12 h	2.85	2.32
	12 - 24 h	3.53	4.70
	24 - 48 h	0.63	1.20
	胆汁の合計	24.63	31.24
尿	0 - 24 h	13.75	6.70
	24 - 48 h	0.50	0.72
	尿の合計	14.25	7.42
ケージ洗浄液	0 - 48 h	0.33	0.14
糞	0 - 24 h	49.80	48.10
	24 - 48 h	4.65	3.82
	糞の合計	54.45	51.92
肝臓	0 - 48 h	0.00	0.20
消化管/内容物	0 - 48 h	0.10	1.56
カーカス	0 - 48 h	0.23	2.44
総回収率		93.98	94.92
吸収率 [Ⓐ]		39.10	41.30

表中の数値は投与量に対する割合 (%TAR) で示した。

[Ⓐ] 胆汁、尿、肝臓およびカーカスの合計

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

Bz 標識体を投与量 10 mg/kg で雄ラットに単回経口投与したとき 0 - 48 時間の間に、胆汁中に 24.6%TAR が排泄された。胆汁排泄の大部分が 0 - 24 時間に起こった (24.0%TAR)。0 - 48 時間の尿中排泄量は 14.3%TAR であった。0 - 48 時間の糞中排泄量は 54.5%TAR であった。排泄は速やかで、0 - 48 時間に 93.3%TAR が排泄された。48 時間時点でのカーカス中の放射能は 0.2%TAR であった。全体の回収率は 94.0%TAR であった。胆汁、尿、肝臓およびカーカスの放射エネルギーを合計した吸収率は 39.1% と算出された。

Is 標識体を投与量 10 mg/kg で雄ラットに単回経口投与したとき 0 - 48 時間の間に、胆汁中に 31.2%TAR が排泄された。胆汁排泄の大部分が 0 - 24 時間に起こった (30.0%TAR)。0 - 48 時間の尿中排泄量は 7.4%TAR であった。0 - 48 時間の糞中排泄量は 51.9%TAR であった。排泄は速やかで、0 - 48 時間に 90.6%TAR が排泄された。48 時間時点でのカーカス中の放射エネルギーは 2.4%TAR であった。全体の回収率は 94.9%TAR であった。胆汁、尿、肝臓およびカーカスの放射エネルギーを合計した吸収率は 41.3% と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 血漿および全血の薬物動態試験 (第 4、5、6 および 7 群)

Bz 標識体または Is 標識体を投与量 10 mg/kg で投与したときの血漿中の放射能濃度を表 4 に、全血中の放射能濃度を表 5 に示した。また Bz 標識体または Is 標識体を投与量 1000 mg/kg で投与したときの血漿中の放射能濃度を表 6 に、全血中の放射能濃度を表 7 に示した。また、血漿および全血中の薬物動態パラメーターの数値をそれぞれ表 8 および表 9 に示した。

表 4. Bz 標識体または Is 標識体を投与量 10 mg/kg で投与したときの血漿中の放射能濃度

採取時間 (hours)	小群	Bz 標識体		Is 標識体	
		10 mg/kg		10 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
投与前	1	0.000	0.000	0.000	0.000
0.25	2	0.243	0.345	0.074	0.113
0.5	3	0.470	0.417	0.202	0.222
1	1	0.588	0.619	0.333	0.371
2	2	0.640	0.806	0.752	0.910
3	3	0.747	0.699	1.021	1.294
4	1	0.884	0.970	2.043	2.093
6	2	0.675	0.844	2.972	3.130
12	3	0.372	0.463	3.609	3.516
24	1	0.213	0.299	4.103	3.738
48	2	0.094	0.135	2.442	2.862
72	3	0.057	0.074	1.495	1.558
96	1	0.055	0.080	1.627	1.568
120	2	0.033	0.040	0.957	1.082

表中の数値は $\mu\text{g eq/g}$ で示した。

表 5. Bz 標識体または Is 標識体を投与量 10 mg/kg で投与したときの全血中の放射能濃度

採取時間 (hours)	小群	Bz 標識体		Is 標識体	
		10 mg/kg		10 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
投与前	1	0.000	0.000	0.000	0.000
0.25	2	0.131	0.192	0.060	0.082
0.5	3	0.261	0.224	0.160	0.172
1	1	0.341	0.330	0.276	0.299
2	2	0.351	0.450	0.598	0.734
3	3	0.425	0.399	0.841	1.056
4	1	0.534	0.569	1.736	1.644
6	2	0.412	0.524	2.587	2.695
12	3	0.263	0.308	3.116	3.059
24	1	0.181	0.261	3.508	3.150
48	2	0.115	0.168	2.252	2.595
72	3	0.105	0.121	1.456	1.514
96	1	0.087	0.144	1.491	1.408
120	2	0.061	0.085	0.899	0.993

表中の数値は $\mu\text{g eq/g}$ で示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 6. Bz 標識体または Is 標識体を投与量 1000 mg/kg で投与したときの血漿中の放射能濃度

採取時間 (hours)	小群	Bz 標識体		Is 標識体	
		1000 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
投与前	1	0.000	0.000	0.000	0.000
0.25	2	8.148	8.678	3.096	2.243
0.5	3	9.962	10.93	2.343	2.531
1	1	8.409	10.30	2.825	2.666
2	2	9.021	9.910	3.724	2.735
3	3	12.55	10.70	4.261	3.231
4	1	9.893	12.07	4.675	4.170
6	2	8.811	12.18	6.112	4.046
12	3	10.83	12.49	9.002	6.707
24	1	7.342	3.867	17.08	16.66
48	2	1.321	1.727	24.00	45.81
72	3	0.652	2.001	2.724	10.94
96	1	0.000	0.760	3.242	4.210
120	2	0.000	0.000	1.728	8.256

表中の数値は $\mu\text{g eq/g}$ で示した。

表 7. Bz 標識体または Is 標識体を投与量 1000 mg/kg で投与したときの全血中の放射能濃度

採取時間 (hours)	小群	Bz 標識体		Is 標識体	
		1000 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
投与前	1	0.000	0.000	0.000	0.000
0.25	2	4.385	4.581	2.499	1.813
0.5	3	5.842	6.011	1.893	2.102
1	1	4.668	5.711	2.387	2.238
2	2	5.016	5.431	3.337	2.229
3	3	7.058	6.088	3.539	2.594
4	1	6.043	7.210	4.020	3.729
6	2	5.185	6.808	5.131	3.327
12	3	6.537	7.754	7.843	5.731
24	1	4.716	2.525	14.64	14.72
48	2	0.375	0.427	21.68	38.94
72	3	0.000	1.456	3.065	10.70
96	1	0.639	0.280	3.569	4.214
120	2	0.000	0.000	1.612	7.678

表中の数値は $\mu\text{g eq/g}$ で示した。

Bz 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中の放射能濃度は投与後 4 時間に 0.884 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 0.970 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した。1000 mg/kg の投与では、血漿中の放射能濃度は 12.55 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 12.49 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) の最高値にそれぞれ 3 および 12 時間で達した (表 4 および 6)。

Bz 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、全血中の放射能濃度は投与後 4 時間に 0.534 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 0.569 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した。1000 mg/kg の投与では、全血中の放射能濃度は 7.058 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 7.754 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) の最高値にそれぞれ 3 および 12 時間で達した (表 5 および 7)。

Is 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中の放射能濃度は投与後 24 時間に 4.103 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 3.738 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した。1000 mg/kg の

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投与では、血漿中の放射能濃度は投与後 48 時間に 24.00 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 45.81 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した (表 4 および 6)。

Is 標識体を投与量 10 mg/kg で単回経口投与したとき、全血中の放射能濃度は投与後 24 時間に 3.508 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 3.150 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した。1000 mg/kg の投与では、全血中の放射能濃度は投与後 48 時間に 21.68 $\mu\text{g eq/g}$ (雄) および 38.94 $\mu\text{g eq/g}$ (雌) と最高値に達した (表 5 および 7)。

表 8. フェノキサスルホンを単回投与したときの血漿中の薬物動態パラメーター

試験群	標識体	投与量 (mg/kg)	性別	C_{\max}	T_{\max}	AUC_{all}	$t_{1/2}$
4	Bz	10	雄	0.884	4	18.6	52.4 ^a
4	Bz	10	雌	0.970	4	24.0	46.6 ^a
5	Is	10	雄	4.10	24	268	50.1 ^a
5	Is	10	雌	3.74	24	274	54.0 ^a
6	Bz	1000	雄	12.6	3	361	13.9
6	Bz	1000	雌	12.5	12	391	35.1 ^a
7	Is	1000	雄	24.0	48	1170	21.6 ^a
7	Is	1000	雌	45.8	48	1960	27.3 ^a

C_{\max} : $\mu\text{g eq/g}$; AUC_{all} : $\mu\text{g eq h/g}$; T_{\max} および $t_{1/2}$: hours

^a 数値が統計学的な基準を満たしていないことから近似値である。

表 9. フェノキサスルホンを単回投与したときの全血中の薬物動態パラメーター

試験群	標識体	投与量 (mg/kg)	性別	C_{\max}	T_{\max}	AUC_{all}	$t_{1/2}$
4	Bz	10	雄	0.534	4	17.3	79.6 ^a
4	Bz	10	雌	0.569	4	23.1	63.9 ^a
5	Is	10	雄	3.51	24	241	53.1 ^a
5	Is	10	雌	3.15	24	244	57.0 ^a
6	Bz	1000	雄	7.06	3	217	22.9 ^a
6	Bz	1000	雌	7.75	12	224	60.4 ^a
7	Is	1000	雄	21.7	48	1070	21.8 ^a
7	Is	1000	雌	38.9	48	1730	28.7 ^a

C_{\max} : $\mu\text{g eq/g}$; AUC_{all} : $\mu\text{g eq h/g}$; T_{\max} および $t_{1/2}$: hours

^a 数値が統計学的な基準を満たしていないことから近似値である。

薬物動態学的因子 AUC_{all} を解析したとき、曝露の程度は各投与群で雄雌とも同等であったが、投与量間における曝露の割合の増加 (C_{\max} 値の比較) は投与量が比例的に増加するときに比べ、約 80 - 95% 低かった。Is 標識体を高用量投与した雌を除き、雄雌動物間の血漿および全血中濃度には差は見られなかった。Is 標識体を高用量で投与した雌では、雄の約 2 倍の血中濃度を示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 組織内分布試験 (第 1、2、3、8、9 および 10 群)

結果を表 10~12 に示した。また組織/血漿の比を表 13~15 に示した。

表 10. Bz 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率

試料	T _{max} (投与 4 時間)				投与 12 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	0.947	0.46	0.636	0.31	0.465	0.23	0.341	0.17
全血	0.567	0.48	0.375	0.32	0.339	0.29	0.239	0.21
血球	0.007	0.02	nd	0.00	0.117	0.04	0.073	0.03
脳	0.030	0.00	0.017	0.00	0.019	0.00	0.013	0.00
心臓	0.221	0.01	0.145	0.01	0.108	0.00	0.081	0.00
腎臓	1.896	0.20	0.781	0.07	0.643	0.06	0.310	0.03
肝臓	1.544	0.83	1.122	0.51	0.559	0.29	0.471	0.21
肺	0.268	0.02	0.166	0.01	0.145	0.01	0.100	0.01
脾臓	0.108	0.00	0.085	0.00	0.079	0.00	0.049	0.00
副腎	0.400	0.00	0.112	0.00	0.086	0.00	0.064	0.00
下垂体	0.150	0.00	0.106	0.00	0.346	0.00	0.086	0.00
甲状腺	0.498	0.00	0.111	0.00	0.986	0.00	0.100	0.00
精巣上体	0.281	0.01	-	-	0.118	0.00	-	-
精巣	0.135	0.02	-	-	0.077	0.01	-	-
卵巣	-	-	0.261	0.00	-	--	0.145	0.00
子宮	-	-	0.223	0.00	-	-	0.149	0.00
骨	0.100	0.07	0.027	0.02	0.057	0.04	0.023	0.02
骨髄	0.095	0.00	0.069	0.00	0.066	0.00	0.073	0.00
脂肪 (腹部)	0.276	0.24	0.051	0.04	0.152	0.13	0.041	0.04
骨格筋 (大腿部)	0.073	0.40	0.038	0.21	0.038	0.22	0.029	0.16
消化管および内容物	63.04	76.7	96.03	97.7	22.83	34.0	20.03	27.1
坐骨神経	0.132	0.00	0.083	0.00	0.099	0.00	0.068	0.00
カーカス	0.241	1.96	0.097	0.88	0.445	3.68	0.511	4.64

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率 (%) で示した。

nd 検出せず、 - 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 10. Bz 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率 (続き)

試料	器官・組織中濃度 (μg eq/g)							
	投与 48 時間				投与 168 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	0.079	0.04	0.075	0.04	0.014	0.01	0.017	0.01
全血	0.096	0.09	0.085	0.07	0.043	0.03	0.050	0.04
血球	0.128	0.05	0.102	0.04	0.087	0.03	0.102	0.03
脳	0.007	0.00	0.005	0.00	0.003	0.00	0.002	0.00
心臓	0.023	0.00	0.020	0.00	0.012	0.00	0.008	0.00
腎臓	0.105	0.01	0.043	0.00	0.021	0.00	0.016	0.00
肝臓	0.115	0.07	0.081	0.04	0.020	0.01	0.024	0.01
肺	0.032	0.00	0.029	0.00	0.012	0.00	0.014	0.00
脾臓	0.020	0.00	0.020	0.00	0.008	0.00	0.010	0.00
副腎	0.017	0.00	0.016	0.00	0.008	0.00	0.008	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.010	0.00	0.000	0.00	0.017	0.00
甲状腺	0.034	0.00	0.020	0.00	0.009	0.00	0.012	0.00
精巣上体	0.019	0.00	-	-	0.003	0.00	-	-
精巣	0.013	0.00	-	-	0.003	0.00	-	-
卵巣	-	-	0.028	0.00	-	-	0.006	0.00
子宮	-	-	0.024	0.00	-	-	0.006	0.00
骨	0.008	0.01	0.007	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
骨髄	0.021	0.00	0.020	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
脂肪 (腹部)	0.009	0.01	0.010	0.01	0.003	0.00	0.002	0.00
骨格筋 (大腿部)	0.011	0.06	0.007	0.04	0.004	0.02	0.004	0.02
消化管および内容物	0.076	0.13	0.075	0.08	0.004	0.01	0.006	0.01
坐骨神経	0.030	0.00	0.021	0.00	0.075	0.00	0.015	0.00
カーカス	0.022	0.20	0.022	0.20	0.005	0.04	0.008	0.06

器官・組織中濃度は μg eq/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)で示した。

- 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 11. Bz 標識体 1000 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率

試料	T _{max} (雄：投与 3 時間、雌：12 時間)				投与 24 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	17.02	0.08	12.22	0.06	3.351	0.02	4.676	0.02
全血	10.39	0.08	7.467	0.06	2.576	0.02	3.246	0.03
血球	0.362	0.00	0.408	0.00	1.131	0.00	0.884	0.00
脳	0.545	0.00	0.342	0.00	0.209	0.00	0.237	0.00
心臓	3.899	0.00	2.261	0.00	0.861	0.00	1.001	0.00
腎臓	20.24	0.02	5.441	0.01	3.722	0.00	2.910	0.00
肝臓	14.42	0.07	6.666	0.02	3.690	0.02	3.696	0.02
肺	6.668	0.00	3.149	0.00	1.046	0.00	1.359	0.00
脾臓	1.750	0.00	1.233	0.00	0.594	0.00	0.685	0.00
副腎	5.312	0.00	1.883	0.00	0.211	0.00	1.017	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
甲状腺	4.257	0.00	1.583	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
精巣上部	7.118	0.00	-	-	0.737	0.00	-	-
精巣	3.359	0.00	-	-	0.479	0.00	-	-
卵巣	-	-	3.287	0.00	-	-	1.412	0.00
子宮	-	-	4.262	0.00	-	-	1.442	0.00
骨	2.073	0.01	0.682	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
骨髄	2.491	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
脂肪 (腹部)	4.496	0.04	1.395	0.01	0.741	0.01	0.664	0.01
骨格筋 (大腿部)	1.398	0.07	0.752	0.04	0.267	0.01	0.359	0.02
消化管および内容物	7929	97.8	3400	41.2	189.1	2.27	452.4	5.71
坐骨神経	3.622	0.00	2.049	0.00	1.010	0.00	1.608	0.00
カーカス	4.506	0.38	63.04	5.49	3.168	0.27	11.34	1.01

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率(%)で示した。

- 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 11. Bz 標識体 1000 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率(続き)

試料	投与 48 時間				投与 168 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	1.932	0.01	2.165	0.01	0.282	0.00	0.478	0.00
全血	1.654	0.01	2.007	0.02	0.795	0.01	1.156	0.01
血球	1.145	0.00	1.726	0.01	1.630	0.01	2.236	0.01
脳	0.178	0.00	0.128	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
心臓	0.551	0.00	0.574	0.00	0.127	0.00	0.210	0.00
腎臓	2.283	0.00	1.294	0.00	0.434	0.00	0.422	0.00
肝臓	2.137	0.01	1.685	0.01	0.394	0.00	0.601	0.00
肺	0.780	0.00	0.786	0.00	0.000	0.00	0.123	0.00
脾臓	0.472	0.00	0.538	0.00	0.000	0.00	0.219	0.00
副腎	0.000	0.00	0.281	0.00	0.000	0.00	0.134	0.00
下垂体	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
甲状腺	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
精巣上部	0.454	0.00	-	-	0.000	0.00	-	-
精巣	0.319	0.00	-	-	0.000	0.00	-	-
卵巣	-	-	0.815	0.00	-	-	0.116	0.00
子宮	-	-	0.825	0.00	-	-	0.139	0.00
骨	0.000	0.00	0.116	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
骨髄	0.000	0.00	0.000	0.00	0.232	0.00	0.000	0.00
脂肪 (腹部)	0.127	0.00	0.227	0.00	0.000	0.00	0.000	0.00
骨格筋 (大腿部)	0.218	0.01	0.172	0.01	0.000	0.00	0.000	0.00
消化管および内容物	19.66	0.27	9.589	0.12	0.113	0.00	0.192	0.00
坐骨神経	0.000	0.00	0.437	0.00	0.000	0.00	0.728	0.00
カーカス	0.543	0.05	0.671	0.06	0.000	0.00	0.163	0.01

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率(%)で示した。

- 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 12. Is 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率

試料	T _{max} (投与 24 時間)				投与 72 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	3.591	1.77	3.156	1.56	2.141	1.09	1.871	0.91
全血	3.131	2.70	2.732	2.36	2.082	1.85	1.776	1.51
血球	2.320	0.86	2.081	0.77	1.994	0.76	1.628	0.59
脳	0.478	0.05	0.431	0.05	0.115	0.01	0.098	0.01
心臓	1.213	0.05	1.083	0.04	0.746	0.03	0.588	0.02
腎臓	2.002	0.20	1.684	0.15	1.091	0.11	0.946	0.09
肝臓	1.929	1.15	1.795	0.88	1.119	0.65	1.059	0.46
肺	2.215	0.14	1.937	0.11	1.332	0.08	1.114	0.07
脾臓	1.412	0.05	1.196	0.03	0.814	0.03	0.650	0.02
副腎	0.788	0.00	0.768	0.00	0.467	0.00	0.447	0.00
下垂体	0.507	0.00	0.691	0.00	0.503	0.00	0.462	0.00
甲状腺	0.844	0.00	0.690	0.00	1.004	0.00	0.566	0.00
精巣上体	1.461	0.04	-	-	0.825	0.02	-	-
精巣	1.449	0.20	-	-	0.751	0.12	-	-
卵巣	-	-	1.371	0.01	-	-	0.761	0.01
子宮	-	-	1.861	0.04	-	-	1.008	0.03
骨	0.998	0.67	0.844	0.57	0.663	0.46	0.571	0.38
骨髄	1.139	0.05	0.770	0.03	0.749	0.03	0.460	0.02
脂肪 (腹部)	0.354	0.31	0.264	0.23	0.247	0.22	0.137	0.12
骨格筋 (大腿部)	0.777	4.35	0.637	3.59	0.327	1.89	0.250	1.38
消化管および内容物	6.457	10.2	5.848	6.80	3.821	5.79	3.367	3.70
坐骨神経	1.204	0.00	1.113	0.00	0.999	0.00	0.734	0.00
カーカス	1.610	14.0	1.273	11.8	1.090	9.91	0.926	8.28

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率(%)で示した。

- 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 12. Is 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による器官・組織中放射能平均濃度および分布率 (続き)

試料	投与 120 時間				投与 168 時間			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血漿	1.220	0.67	1.206	0.62	0.507	0.25	0.506	0.22
全血	1.136	1.09	1.097	1.00	0.517	0.44	0.501	0.38
血球	0.986	0.40	0.919	0.36	0.533	0.19	0.494	0.16
脳	0.074	0.01	0.073	0.01	0.033	0.00	0.038	0.00
心臓	0.383	0.02	0.347	0.01	0.173	0.01	0.166	0.01
腎臓	0.615	0.07	0.605	0.06	0.284	0.03	0.302	0.02
肝臓	0.582	0.36	0.579	0.32	0.260	0.15	0.272	0.11
肺	0.714	0.05	0.672	0.04	0.323	0.02	0.319	0.02
脾臓	0.429	0.02	0.397	0.01	0.193	0.01	0.189	0.00
副腎	0.276	0.00	0.260	0.00	0.153	0.00	0.144	0.00
下垂体	0.297	0.00	0.224	0.00	0.250	0.00	0.256	0.00
甲状腺	0.439	0.00	0.316	0.00	0.341	0.00	0.337	0.00
精巣上体	0.431	0.01	-	-	0.178	0.01	-	-
精巣	0.389	0.06	-	-	0.173	0.02	-	-
卵巣	-	-	0.491	0.01	-	-	0.214	0.00
子宮	-	-	0.602	0.03	-	-	0.267	0.01
骨	0.368	0.27	0.344	0.24	0.136	0.09	0.140	0.08
骨髄	0.405	0.02	0.274	0.01	0.238	0.01	0.265	0.01
脂肪 (腹部)	0.124	0.12	0.080	0.07	0.066	0.06	0.053	0.04
骨格筋 (大腿部)	0.179	1.11	0.153	0.90	0.085	0.47	0.078	0.39
消化管および内容物	2.125	3.50	1.883	2.51	0.963	1.50	0.945	1.14
坐骨神経	0.473	0.00	0.409	0.00	0.305	0.00	0.307	0.00
カーカス	0.724	7.08	0.632	6.10	0.513	4.46	0.431	3.55

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率(%)で示した。

- 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 13. Bz 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による放射能濃度の組織：血漿の比率

試料	組織：血漿濃度の比率							
	10 mg/kg							
	雄				雌			
	4 時間	12 時間	48 時間	168 時間	4 時間	12 時間	48 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血	0.602	0.726	1.22	3.15	0.591	0.701	1.13	3.06
血球	0.011	0.248	1.63	6.48	na	0.209	1.35	6.28
脳	0.032	0.041	0.083	0.247	0.027	0.038	0.073	0.136
心臓	0.238	0.236	0.287	0.810	0.226	0.239	0.273	0.488
腎臓	2.21	1.39	1.32	1.54	1.23	0.929	0.576	1.02
肝臓	1.71	1.22	1.44	1.51	1.75	1.38	1.09	1.61
肺	0.283	0.313	0.408	0.855	0.262	0.293	0.384	0.822
脾臓	0.117	0.179	0.248	0.612	0.135	0.143	0.260	0.586
副腎	0.387	0.187	0.221	0.607	0.179	0.189	0.209	0.503
下垂体	0.161	0.671	na	na	0.168	0.255	0.451	2.03
甲状腺	0.676	1.76	0.432	1.32	0.176	0.288	0.390	1.23
精巣上体	0.336	0.255	0.241	0.253	-	-	-	-
精巣	0.147	0.163	0.159	0.220	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.419	0.433	0.379	0.397
子宮	-	-	-	-	0.355	0.443	0.324	0.387
骨	0.094	0.125	0.109	na	0.041	0.067	0.094	na
骨髄	0.097	0.147	0.266	na	0.106	0.217	0.416	na
脂肪（腹部）	0.316	0.374	0.124	0.245	0.083	0.121	0.136	0.177
骨格筋（大腿部）	0.077	0.084	0.134	0.290	0.060	0.087	0.097	0.230
消化管および内容物	71.4	48.2	0.976	0.292	153	58.6	1.02	0.393
坐骨神経	0.145	0.217	0.384	8.74	0.133	0.204	0.284	0.985
カーカス	0.265	1.04	0.276	0.355	0.156	1.410	0.298	0.528

na 該当なし、 - 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 14. Bz 標識体 1000 mg/kg 単回経口投与による放射能濃度の組織：血漿の比率

試料	組織：血漿濃度の比率							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	3 時間	24 時間	48 時間	168 時間	12 時間	24 時間	48 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血	0.609	0.783	0.858	2.89	0.607	0.705	0.936	2.45
血球	0.020	0.379	0.595	5.93	0.029	0.206	0.823	4.76
脳	0.032	0.064	0.097	na	0.028	0.051	0.075	na
心臓	0.228	0.258	0.293	0.919	0.188	0.214	0.269	0.563
腎臓	1.17	1.12	1.20	1.63	0.453	0.637	0.595	0.883
肝臓	0.845	1.12	1.12	1.44	0.567	0.803	0.811	1.33
肺	0.385	0.317	0.412	na	0.261	0.288	0.363	0.704
脾臓	0.103	0.182	0.253	na	0.104	0.147	0.257	0.602
副腎	0.302	0.229	na	na	0.155	0.214	0.309	0.961
下垂体	na	na	na	na	na	na	na	na
甲状腺	0.349	na	na	na	0.514	na	na	na
精巣上体	0.401	0.224	0.239	na	-	-	-	-
精巣	0.195	0.145	0.169	na	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.279	0.307	0.389	0.835
子宮	-	-	-	-	0.376	0.303	0.383	0.438
骨	0.130	na	na	na	0.060	na	0.142	na
骨髄	0.153	na	na	3.27	na	na	na	na
脂肪（腹部）	0.251	0.233	0.205	na	0.122	0.140	0.132	na
骨格筋（大腿部）	0.084	0.081	0.116	na	0.063	0.077	0.099	na
消化管および内容物	473	54.7	9.54	0.547	282	88.9	4.18	0.422
坐骨神経	0.224	0.492	na	na	0.168	0.349	0.480	2.50
カーカス	0.265	0.928	0.290	na	5.60	2.22	0.298	0.71

na 該当なし、 - 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 15. Is 標識体 10 mg/kg 単回経口投与による放射能濃度の組織：血漿の比率

試料	組織：血漿濃度の比率							
	10 mg/kg							
	雄				雌			
	24 時間	72 時間	120 時間	168 時間	24 時間	72 時間	120 時間	168 時間
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
全血	0.872	0.975	0.931	1.02	0.865	0.950	0.908	0.995
血球	0.647	0.938	0.807	1.05	0.659	0.872	0.760	0.988
脳	0.132	0.054	0.060	0.065	0.137	0.053	0.061	0.075
心臓	0.337	0.350	0.315	0.339	0.342	0.315	0.288	0.326
腎臓	0.559	0.512	0.508	0.561	0.534	0.507	0.499	0.596
肝臓	0.538	0.526	0.483	0.519	0.573	0.561	0.479	0.543
肺	0.617	0.622	0.589	0.638	0.613	0.597	0.560	0.630
脾臓	0.393	0.381	0.353	0.381	0.379	0.348	0.329	0.374
副腎	0.217	0.218	0.223	0.304	0.241	0.239	0.215	0.288
下垂体	0.139	0.231	0.232	0.496	0.220	0.246	0.182	0.519
甲状腺	0.232	0.485	0.359	0.674	0.211	0.305	0.261	0.667
精巣上体	0.407	0.391	0.361	0.355	-	-	-	-
精巣	0.401	0.352	0.318	0.343	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.435	0.408	0.403	0.425
子宮	-	-	-	-	0.592	0.539	0.501	0.533
骨	0.278	0.308	0.305	0.269	0.268	0.306	0.286	0.280
骨髄	0.318	0.352	0.328	0.466	0.246	0.248	0.226	0.520
脂肪 (腹部)	0.099	0.116	0.100	0.132	0.086	0.073	0.066	0.101
骨格筋 (大腿部)	0.216	0.154	0.146	0.168	0.202	0.133	0.127	0.154
消化管および内容物	1.80	1.80	1.74	1.94	1.90	1.79	1.60	1.91
坐骨神経	0.337	0.467	0.392	0.605	0.351	0.392	0.336	0.598
カーカス	0.448	0.511	0.590	1.04	0.404	0.495	0.525	0.843

- 試料なし

Bz 標識体を 10 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、総じて、初期時点での組織内濃度は雌よりも雄のほうが高く、時間の経過とともに減少した。投与後 4 時間 (血漿中 T_{max}) において濃度が高い組織は、肝臓 (雄 1.544 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.122 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 1.896 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.781 $\mu\text{g eq/g}$)、ならびに血漿 (雄 0.947 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.636 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

投与後 12 時間には、多くの組織中の濃度は T_{max} 時点の濃度のおよそ半分から 3 分の 1 に減少した。濃度が高い組織は、甲状腺 (雄 0.986 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 0.559 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.471 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 0.643 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.310 $\mu\text{g eq/g}$) ならびに血漿 (雄 0.465 $\mu\text{g eq/g}$;

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

雌 0.341 $\mu\text{g eq/g}$) であった。濃度が増加した組織は、血球 (雄 0.117; 雌 0.073 $\mu\text{g eq./g}$)、下垂体 (雄 0.346 $\mu\text{g eq./g}$) および甲状腺 (雄 : .986 $\mu\text{g eq./g}$) であった。

投与後 48 時間には、多くの組織中の濃度が T_{max} 時点の濃度のおよそ 10 - 20% に減少した。放射能濃度の高い組織は、肝臓 (雄 0.115 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.081 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 0.105 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.043 $\mu\text{g eq/g}$)、および血漿 (雄 0.079 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.075 $\mu\text{g eq/g}$) であった。血球中の濃度は 0.102 - 0.128 $\mu\text{g eq/g}$ に増加し続けた。

投与後 168 時間では、組織中濃度はさらに減少しており、血球中でもっとも高かった (雄で 0.087 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.102 $\mu\text{g eq/g}$)。

投与後 4 時間における組織 : 血漿の比は、肝臓 (1.71 - 1.75) および腎臓 (1.23 - 2.21) で高く、ほかの組織での比は 1 より小さかった。組織 : 血漿の比が時間とともに増加した組織は、血球、全血、脳、心臓、肺、脾臓、副腎 (雌)、下垂体 (雌)、甲状腺 (雌)、骨 (雌)、骨髄、脂肪 (雌)、骨格筋、および坐骨神経であった。

Bz 標識体を 1000 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、血漿中 T_{max} の時点 (雄で 3 時間、雌で 12 時間) では、組織内濃度は雌よりも雄のほうが高く、時間とともに減少した。濃度が高い組織は、血漿 (雄 17.02 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 12.22 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 10.39 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 7.467 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 14.42 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 6.666 $\mu\text{g eq/g}$)、および腎臓 (雄 20.24 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 5.441 $\mu\text{g eq/g}$) であった。投与後 12 時間の雌動物のカーカス中の放射能濃度は 63.04 $\mu\text{g eq/g}$ であった。

投与後 24 時間における組織内濃度は、概ね雄動物で T_{max} 時点の濃度の約 25%、また、雌動物では T_{max} 時点の濃度の約 50% であった。濃度が高い組織は、血漿 (雄 3.351 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 4.676 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 2.576 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 3.246 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 3.722 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 2.910 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 3.690 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 3.696 $\mu\text{g eq/g}$) であった。血球中の濃度は雄 1.131 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.884 $\mu\text{g eq/g}$ に増加した。

投与後 48 時間において組織内濃度の高い組織は、血漿 (雄 1.932 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 2.165 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 1.654 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 2.007 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 2.283 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.294 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 2.137 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.685 $\mu\text{g eq/g}$)、および血球 (雄 1.145 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.726 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

168 時間の最終の致死時間では、組織内濃度は一層減少しており、血球でもっとも高かった (1.630 - 2.236 $\mu\text{g eq/g}$)。

T_{max} 時点における組織 : 血漿の比は、全血 (雄 0.609; 雌 0.607)、肝臓 (雄 0.845; 雌 0.567)、腎臓 (雄 1.17; 雌 0.453) および雌動物の甲状腺 (0.514) で高く、この時点での他のすべての組織 : 血漿の比は 0.4 以下であった。組織 : 血漿の比が時間とともに増加した組織は、全血、脳、心臓、肝臓、腎臓 (雄)、肺、脾臓、副腎 (雌)、卵巣、子宮、骨 (雌)、骨格筋 (雌) および坐骨神経 (雌) であった。

Is 標識体を 10 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、雄雌間の組織内濃度はほぼ同等であり、概して濃度は時間とともに減少した。(血漿中で T_{max} の) 投与後 24 時間に (消化管および内容物を除き) 放射能濃度が高い組織は、血漿 (雄 3.591 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 3.156 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 3.131 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 2.732 $\mu\text{g eq/g}$)、血球 (雄 2.320 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 2.081 $\mu\text{g eq/g}$)、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腎臓 (雄 2.002 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.684 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 1.929 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.795 $\mu\text{g eq/g}$)、肺 (雄 2.215 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.937 $\mu\text{g eq/g}$) および子宮 (1.861 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

投与後 72 時間には、多くの組織内の濃度が T_{max} 時点の濃度の約半分から 3 分の 2 に減少した。濃度の高い組織は、血漿 (雄 2.141 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.871 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 2.082 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.776 $\mu\text{g eq/g}$)、血球 (雄 1.994 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.628 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 1.091 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.946 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 1.119 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.059 $\mu\text{g eq/g}$)、および肺 (雄 1.332 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.114 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

投与後 120 時間には、多くの組織内の濃度が T_{max} 時点の濃度の約 3 分の 1 に減少した。濃度の高い組織は、血漿 (雄 1.220 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.206 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (雄 1.136 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 1.097 $\mu\text{g eq/g}$)、血球 (雄 0.986 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.919 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (雄 0.615 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.605 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (雄 0.582 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.579 $\mu\text{g eq/g}$)、および肺 (雄 0.714 $\mu\text{g eq/g}$; 雌 0.672 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

投与後 168 時間には、組織内濃度は一層減少しており、濃度が高い組織は、血漿 (0.506 - 0.507 $\mu\text{g eq/g}$)、全血 (0.501 - 0.517 $\mu\text{g eq/g}$) および血球で (0.494 - 0.533 $\mu\text{g eq/g}$) であった。

組織 : 血漿の比は 24 時間で全血 (雄 0.872; 雌 0.865)、血球 (雄 0.647; 雌 0.659)、腎臓 (雄 0.559; 雌 0.534)、肝臓 (雄 0.538; 雌 0.573)、肺 (雄 0.617; 雌 0.613)、および子宮 (0.592) で高く、ほかの組織では 0.5 を下まわった。組織 : 血漿の比が時間とともに増加した組織は、副腎 (雄)、下垂体 (雄) およびカーカスであった。

5) 代謝物の同定

尿中の代謝物 :

結果を表 16 に示した。

すべての尿試料中では である。HPLC クロマトグラフィー上での代謝物プロファイルは、それぞれの放射性標識体により特異的であったが、雄雌による違いはなかった。

10 mg/kg の用量で Bz 標識体を投与した動物の尿試料中には、少なくとも 種類の代謝物が認められ、最大で %TAR であった。HPLC コクロマトグラフにより代謝物が尿中代謝物として同定された。

なお、質量分析法による検索で、
の存在が確認された。

10 mg/kg の用量で Is 標識体を投与した動物の尿試料中には、分離できる代謝物が最大種類認められた。 %TAR を示し、 と同定された。HPLC 分析での主要な放射性成分は、極性画分 (最大で %TAR) に認められたが、TLC 分析 (溶媒系 C) により複数の放射性成分に分けられ、最大の成分で %TAR であった。

Bz 標識体を 1000 mg/kg の用量で投与した動物では、投与量に対する尿中の放射能回収率が低かったことから、尿中代謝物の定量は行わなかった。クロマトグラフィー上のプロファ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

イルは低用量投与で見られたものと類似していた。

表 16. 10 mg/kg 投与群における尿中の主な代謝物（投与量に対する割合；%TAR）

代謝物	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

糞抽出物中の代謝物：

結果を表 17 に示した。

糞抽出物における主な放射性成分は、
 における の割合は、両標識体で %TAR であった。1000 mg/kg の高用量投与
 における の割合は %TAR であった。Bz 標識体を 10 mg/kg の用量で投与
 した動物（第 1 群）からプールした糞抽出物中で が（ %TAR）として同定
 された。糞抽出物中に %TAR を超える は存在しなかった。

表 17. 糞抽出物中の主な代謝物（投与量に対する割合；%TAR）

代謝物	10 mg/kg				1000 mg/kg	
	Bz 標識体		Is 標識体		Bz 標識体	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
合計						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

胆汁中の代謝物：

結果を表 18 および 19 に示した。

は、すべての胆汁試料中で %TAR より少なかった。

Bz 標識体を投与した場合、唯一の主要な代謝物として が %TAR 検出された。一方、Is 標識体を投与した場合、唯一の主要な代謝物として が %TAR 検出された。質量分析による解析で、これら代謝物はそれぞれが : であることが示唆された。どちらの代謝物も、酵素および/あるいは pH 5 の緩衝液とのインキュベーションにより、クロマトグラフィー上でのプロファイルが変化し、各標識体について一つの主な放射性成分が生成した。Bz 標識体を投与した動物の胆汁試料では、緩衝液/酵素とのインキュベーション後の主な放射性成分は : %TAR であり、この成分は として同定された。Is 標識体を投与した動物の胆汁試料では、緩衝液/酵素とのインキュベーション後の主な放射性成分は %TAR であり、この成分は として同定された。Bz 標識体を投与した動物の胆汁で が (%TAR) として同定された。%TAR を超える は胆汁中にはなかった。

表 18. Bz 標識体 10 mg/kg を投与した雄ラット胆汁中の主な代謝物 (投与量に対する割合 ; %TAR)

代謝物	無処理	インキュベーション/酵素処理		
		対照	酵素	酵素 + 阻害剤
合 計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

表 19. Is 標識体 10 mg/kg を投与した雄ラット胆汁中の主な代謝物 (投与量に対する割合 ; %TAR)

代謝物	無処理	インキュベーション/酵素処理		
		対照	酵素	酵素 + 阻害剤
合 計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血漿抽出物中の代謝物：

結果を表 20 に示した。

クロマトグラフィー上の代謝物のプロファイルは、大部分がそれぞれの放射性標識体により特異的であった。親化合物はいずれの血漿試料にも検出されなかった。Bz 標識体を投与した動物の血漿中では、主要な代謝物 が同定され、血漿中放射エネルギーの %であった。もう一つの代謝物 が高用量投与の雄動物に同定され、血漿中放射エネルギーの %であった。

Is 標識体を投与した動物の血漿中では、代謝物 が同定され、血漿中放射エネルギーの %であった。他に 種類の代謝物が Is 標識体の試料中に見出され、 %であった。

表 20. 血漿抽出物中の主な代謝物（血漿中放射能に対する割合；%）

代謝物	10 mg/kg				1000 mg/kg	
	Bz 標識体		Is 標識体		Bz 標識体	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌

腎臓抽出物中の代謝物：

結果を表 21 に示した。

クロマトグラフィー上の代謝物のプロファイルは、大部分がそれぞれの放射性標識体により特異的であった。 はいずれの腎臓試料にも検出されなかった。Bz 標識体を投与した動物の腎臓試料中では、主要な代謝物として （腎臓中放射エネルギーの %）および （腎臓中放射エネルギーの %で）が検出された。代謝物 は として同定された。また、高用量を投与した雄ラットでは、代謝物 が腎臓中放射エネルギーの %を占めた。Is 標識体を投与した動物の腎臓試料中には 種類の主要な代謝物があり、クロマトグラフィー上のプロファイルは血漿のものと類似していた。代謝物 は、それぞれ腎臓中放射エネルギーの %を占める代謝物であった。 は と同定された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 21. 腎臓抽出物中の主な代謝物（腎臓中放射能に対する割合；％）

代謝物	10 mg/kg				1000 mg/kg	
	Bz 標識体		Is 標識体		Bz 標識体	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出放射能の割合 (濃度；ppm)						

肝臓抽出物中の代謝物：

結果を表 21 に示した。

クロマトグラフィー上の代謝物のプロファイルは、大部分がそれぞれの放射性標識体により特異的であった。は、いずれの肝臓試料にも検出されなかった。Bz 標識体を投与した動物の肝臓試料中では、種類の主要な代謝物が認められ、極性代謝物である

が、肝臓中放射エネルギーのそれぞれ

％を占める代謝物であった。代謝物はと同定された。Is 標識体を投与した動物の肝臓試料中では、種類の主要な代謝物があり、クロマトグラフィー上でのプロファイルは血漿および腎臓のものと非常に良く類似していた。代謝物

は、それぞれ肝臓中放射エネルギーの％を占める代謝物であった。はと同定された。

表 22. 肝臓抽出物中の主な代謝物（肝臓中放射能に対する割合；％）

代謝物	10 mg/kg				1000 mg/kg	
	Bz 標識体		Is 標識体		Bz 標識体	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出放射能の割合 (濃度；ppm)						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血漿および肝臓抽出物中代謝物の特徴づけ：

代謝物 および は血漿、肝臓および腎臓抽出物中に共通していた。血漿および肝臓抽出物から単離した試料を用いて、これら代謝物の同定のための検討を行なった。

単離した代謝物 を、 を用いて誘導化した。質量分析による検索により、

と想定されたが、さらなる質量分析および順相 TLC 分析による検索の結果、これらの代謝物がクロマトグラフィー上で異なる性質を持つことが判明した。また、代謝物 はいずれも易蒸発性であり、37°Cでの濃縮により代謝物 に分解した。

いくつかの市販されている と TLC 溶媒系 G を用いて順相 TLC を行ったが、代謝物と一致するものはなかった。使用した は次の通り：

代謝物 は、どちらもイオン化しにくい低分子量の化合物 (90 - 120 の間) である。いずれもある条件下で揮発性を示す。代謝物 は： に類似した性質を持つ物質として特徴づけられた。

まとめ

排泄

Bz 標識体を 10 mg/kg および 1000 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射性成分の大部分 (> 97% TAR) が 48 時間以内に尿糞中に排泄された。排泄は主として糞中になされた。尿中への排泄割合は投与量 1000 mg/kg のときより 10 mg/kg のときの方が高かった。

Is 標識体を 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、48 時間までに 80 - 83% TAR が尿糞中に排泄され、168 時間後までには 88 - 90% TAR が排泄された。排泄は主として糞中になされた。以下に単回経口投与後 0 - 168 時間の間の放射能の排泄について要約した。結果は投与量に対する %TAR で示した。

	Bz 標識体				Is 標識体	
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.7	10.1	2.7	3.2	21.6	18.0
糞	85.7	87.2	96.6	96.6	65.9	71.7
カーカス	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	4.5	3.5
合計 ^a	97.7	97.6	99.3	99.8	94.6	95.4

^a ケージ洗浄液および消化管とその内容物を含む

吸収

胆管カニューレションを施した雄ラットに Bz 標識体および Is 標識体を 10 mg/kg の用量で

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

単回経口投与したとき、吸収率はいずれの標識体とも同等で、胆汁が排泄の重要な経路であった。以下に、胆管カニューレ処理したラットに単回経口投与した後 0 - 48 時間の間の放射能の排泄について要約した。結果は投与量に対する%TAR で示した。

	Bz 標識体	Is 標識体
胆汁	24.6	31.2
尿	14.3	7.4
糞	54.5	51.9
肝臓	nd	0.2
カーカス	0.2	2.4
合計 ^a	94.0	94.9
吸収率	39.1	41.3

^a ケージ洗浄液および消化管とその内容物を含む
 吸収率 = 胆汁、尿、肝臓およびカーカスの合計値

血中の薬物動態

薬物動態学的因子 AUC_{all} による曝露の程度は各投与量で雄雌とも同等であったが、各投与量間の曝露程度の比率 (C_{max} の比較) は投与量の増加比率よりも小さかった。総じて、雄雌間に血中濃度の差はなかったが、Is 標識体を高用量で投与した雌ラットでは雄の約 2 倍の血中濃度を示した。以下に血漿および全血中の薬物動態パラメータを示した。

血漿中の薬物動態パラメータ

	10 mg/kg 単回投与				1000 mg/kg 単回投与			
	AUC_{all}	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_{all}	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$
Bz 標識体								
雄	18.6	0.884	4	52.4	361	12.6	3	13.9
雌	24.0	0.970	4	46.6	391	12.5	12	35.1
Is 標識体								
雄	268	4.10	24	50.1	1170	24.0	48	21.6
雌	274	3.74	24	54.0	1960	45.8	48	27.3

C_{max} : $\mu\text{g eq/g}$; AUC_{all} : $\mu\text{g eq h/g}$; T_{max} および $t_{1/2}$: hours

全血中の薬物動態パラメータ

	10 mg/kg 単回投与				1000 mg/kg 単回投与			
	AUC_{all}	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$	AUC_{all}	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$
Bz 標識体								
雄	17.3	0.534	4	73.6	217	7.06	3	22.9
雌	23.1	0.563	4	63.9	224	7.75	12	60.4
Is 標識体								
雄	241	3.51	24	53.1	1070	21.7	48	21.8
雌	244	3.15	24	57.0	1730	38.9	48	28.7

C_{max} : $\mu\text{g eq/g}$; AUC_{all} : $\mu\text{g eq h/g}$; T_{max} および $t_{1/2}$: hours

組織中分布

組織中の放射能濃度は、低用量投与のとき Is 標識体を投与した動物で、Bz 標識体を投与

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

した動物より高かった。単回経口投与後の組織中の蓄積は非常に低く、組織中の放射能濃度は168時間後では1% TAR 以下であった。Bz 標識体を投与した動物では、組織：血漿濃度の比は総じて全血、肝臓、腎臓、甲状腺および坐骨神経以外の組織で1より小さかった。Is 標識体を投与した動物では、組織：血漿の濃度比は全血以外のすべての組織で1より小さかった。

代謝

糞抽出物中では、
が主な成分で、
%TAR を示し最大であった。他の試料中における
の割合はいずれも %TAR 未満であった。

胆汁中に主要な代謝物
種類が同定された。Bz 標識体を投与した動物の胆汁中で
が同定され、
%TAR を示した。Is 標識体を投与した動物の胆汁中で
が同定され、
%TAR を示した。胆汁中のその他の代謝物はいずれも %TAR 未満であった。

Bz 標識体を投与した動物の尿中に %TAR を超える代謝物はなかったが、代謝物
が同定された。Is 標識体を投与した動物の尿中で代謝物
が同定され、
約 %TAR が検出された。他には尿中に %TAR を超える代謝物はなかった。

Bz 標識体を投与した動物の T_{max} 時点における血漿中の主な代謝物として
が同定された。
は Bz 標識体を投与した動物の肝臓および腎臓中においても重要な代謝物であった。
は Is 標識体を投与した動物の血漿、腎臓および肝臓中で同定された。別の
種類の代謝物が
いずれの組織抽出試料中でも検出され、うち
種類は低分子量の
に
類似した特徴を有していた。

同定した代謝物の要約を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物	尿 %TAR	糞抽出物 %TAR	胆汁 %TAR	肝臓抽出物 % liver ($\mu\text{g eq/g}$)	血漿抽出物 % plasma ($\mu\text{g eq/g}$)	腎臓抽出物 % kidney ($\mu\text{g eq/g}$)

注：表中の 10 mg/kg および 1000 mg/kg はいずれも投与量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) 想定代謝経路

想定代謝経路を図1に示した。

図1. フェノキサスルホンのラットにおける推定代謝経路

3) ラットにおける反復経口投与代謝試験

試験機関：

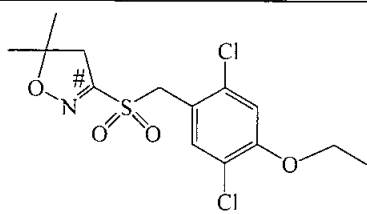
[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

修正書1発行年：2010年

修正書2発行年：2011年

供試標識化合物： イソキサゾリン環-3位を ^{14}C で標識した。

名称	イソキサゾリン環-3- ^{14}C フェノキサスルホン
化学構造	 <p style="text-align: right;"># ^{14}C 標識の位置</p>
化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ^{14}C]oxazole
ロット番号	
比放射能	
放射化学的純度	

[申請者注：以下、Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

非放射性被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419)

純度：

供試動物： Han Wistar 系ラット雌 [Cr1:WI(Han)]

週齢：雌 約 8 - 9 週齢 (投与開始時)

体重：雌 162 - 179 g (投与開始時)；雌 175 - 195 g (最終投与時)

試験方法

投与方法： 非放射性被験物質を 1% Tween 80 を含む 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁させ、13 日間反復経口投与を行った後、14 日目に Is 標識体を単回経口投与した。投与量は体重 kg 当り 10 mg とした。投与液量は体重 kg 当り 5 mL とした。

投与経路および投与量の設定根拠： ヒトが被験物質に暴露される経路として経口投与を選択した。反復投与試験における投与量は、関連するガイドラインでは無影響量 (NOEL) の低用量区で試験をすべきと規定されていることから、単回投与試験 (資料 運命-2) の低用量区である 10 mg/kg を選択した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験群の構成：

試験は次に示す試験項目および試験群で実施した。

試験群	試験項目	標識体	投与量 (mg/kg)	比放射能 ^a (MBq/mg)	動物数
					雌
1	排泄／組織内分布	Is	10	1.04	4
2	血漿／全血中の薬物動態	Is	10	1.04	12

^a 比放射能は投与液の dpm から申請者が算出した。

1) 排泄／組織内分布試験（第1群）

雌ラット4匹に13日間、1日1回非標識の被験物質を10 mg/kgの用量で反復経口投与し、14日目に放射性標識被験物質を10 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与後ラットを個体別に代謝ケージ内に収容した。尿は投与後0 - 6, 6 - 24時間、その後は24時間間隔で168時間まで個体ごとに採取した。糞は24時間間隔で投与後168時間まで個体ごとに採取した。

投与後168時間に致死させ、次の組織／器官を分析用として摘出した。また致死直前に、血液試料を心臓穿刺により採取した。

副腎、骨、骨髄、脳、脂肪（腹部）、消化管（内容物を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、カーカス、坐骨神経、脾臓、骨格筋（大腿）、甲状腺、子宮

2) 血漿および全血の薬物動態試験（第2群）

雌ラット12匹に13日間、1日1回非標識の被験物質を10 mg/kgの用量で反復経口投与し、14日目にIs標識体を10 mg/kgの用量で単回経口投与した。動物は4匹の小群3組に分けた。血液試料（約0.4 mL）を各小群から下記の時間に尾静脈から採取し、最終の血液試料は心臓穿刺により採取した。

小群1： 投与前、投与後1、4、24、96時間

小群2： 投与後0.25、2、6、48、120時間

小群3： 投与後0.5、3、12、72、168時間

全体： 投与前、投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120、168時間

放射能測定のための試料の前処理：

試料中の放射能測定試料の前処理は次のように行った。

尿： 直接測定に用いた。

糞： 抽出物1および抽出物2はアセトニトリルで抽出した。その後、抽出物3をアセトニトリル／水（1/1、v/v）で1回抽出した。抽出できない残渣は風乾後、燃焼法により放射エネルギーを測定した。

ケージ洗浄液： 直接測定に用いた。

組織： 副腎、骨髄、下垂体、坐骨神経および甲状腺は、溶解後直接放射エネルギーを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

卵巣および子宮は2部分に量り分け、溶解後放射エネルギーを測定した。骨は小片に切り刻み、2反復の少量試料を採り、燃焼後放射エネルギーを測定した。脳、脂肪、心臓、腎臓、肺、骨格筋および脾臓は均質化した後、3反復の少量試料を採り、溶解後放射エネルギーを測定した。肝臓および消化管（内容物を含む）は均質化した後、3反復の少量試料を採り、燃焼後放射エネルギーを測定した。

血液： 血漿試料は直接、全血は燃焼後放射エネルギーを測定した。

カーカス： カーカスは、水酸化ナトリウム(80 g/L)を含んだ水、メタノールおよび Triton X-405 混合液 (6/3/1、v/v/v) で可溶化したのち、放射エネルギーを測定した。

放射エネルギーの測定：

液体シンチレーションカウンターにより放射エネルギーを測定した。固体試料はサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、燃焼生成物を Carbosorb E に吸収させ、液体シンチレーターと混合した。

高速液体クロマトグラフ法 (HPLC)：

定量分析の際は、試料注入後カラムからの溶出画分を採取し放射能測定を行った。全溶出放射エネルギーに対する各画分中の放射エネルギーの割合を算出した。

クロマトグラム上での一致による試料中の親化合物の確認は、試料と参照物質溶液とを共注入し、放射能およびUV吸収クロマトグラムを照合した。

薄層クロマトグラフ法 (TLC)：

順相 TLC は、既製の Merck silica gel 60 F₂₅₄ ガラスプレート、厚さ 0.25 mm、で行った。展開溶媒系は以下のものを用いた。

展開溶媒系 C：

展開溶媒系 D：

試料中の親化合物は、試料と被験物質溶液との重ね添付後に共展開をし、クロマトグラム上で照合して確認した。クロマトグラム上の照合は、紫外線照射下でのプレート上のスポットとラジオクロマトグラムが一致することを目視観察により照合した。参照標準品はヨウ素蒸気槽で発色させ、確認した。

薬物動態学的解析：

ソフトウェア WinNonlin Pro (version 5, Pharsight Corp, USA) を用いて血漿および全血中放射能濃度のデータ平均値を処理した。「検出せず」(nd) として報告された濃度は薬物動態学的処理ではゼロとして入力した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

クロマトグラフ分析および代謝物の同定：

尿： 次に示した尿のプール試料を用いた。

雌	
第1群	0 - 120 時間

尿の酵素分解： プールした尿試料の酵素処理を行った。各尿プール物を少量ずつ3点採り、等量の0.2M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5)と混合した。そのうちの1点は一夜37°Cでインキュベーションし(対照区)、他の2点はβ-グルクロニダーゼ/スルファターゼ(Type H-1, Helix pomatia)、または、β-グルクロニダーゼ/スルファターゼおよびβ-グルクロニダーゼの特異的阻害剤(D-グルカル酸-1,4-ラクトン)の混合物、いずれかとインキュベーションした。

糞抽出物： 次に示した糞の抽出試料を調製した。

	雌	抽出物
第1群	0 - 24 時間	1 - 3
	24 - 48 時間	1

試験結果

1) 排泄/組織内分布試験(第1群)

排泄された放射エネルギーを表1に、排泄量の累計を表2に示した。また、組織中の放射能濃度の分析結果を表3に、組織/血漿の比を表4に示した。

表1. 非標識体を13日間反復投与した後Is標識体を単回投与したときの尿、糞中排泄

試料	時間 ^a	放射能の割合
尿	0 - 6 h	3.95
	6 - 24 h	8.20
	24 - 48 h	2.40
	48 - 72 h	1.35
	72 - 96 h	0.98
	96 - 120 h	0.68
	120 - 144 h	0.55
	144 - 168 h	0.45
	尿の合計	18.55
ケージ洗浄液	0 - 168 h	1.45
糞	0 - 24 h	62.98
	24 - 48 h	3.38
	48 - 72 h	1.70
	72 - 96 h	1.45
	96 - 120 h	1.05
	120 - 144 h	0.88
	144 - 168 h	0.65
糞の合計	72.08	
消化管/内容物	168 h	1.60
カーカス	168 h	3.45
総回収率	0 - 168 h	97.13

^a 最終投与後の時間、 数値は投与量に対する割合(%TAR)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 2. 排泄量の累計 (尿+糞)

試料	時間 ^a	放射能の割合
尿+糞	0 - 24 h	75.13
	24 - 48 h	80.90
	48 - 72 h	83.95
	72 - 96 h	86.38
	96 - 120 h	88.10
	120 - 144 h	89.53
	144 - 168 h	90.63

^a 最終投与後の時間、 数値は投与量に対する割合 (%TAR)

10 mg/kg の用量で 13 日間非放射性被験物質を反復経口投与した後、10 mg/kg の用量で Is 標識体を単回経口投与したとき 0 - 168 時間の尿中排泄量は、18.6%TAR であった。尿中には放射性成分の大部分 (14.6%TAR) が 0 - 48 時間に排泄された。0 - 168 時間の糞中排泄量は、72.1%TAR であった。糞中には放射性成分の大部分 (66.4%TAR) が 0 - 48 時間の間に排泄された。放射性成分の排泄は中程度に早く、Is 標識体投与後 0 - 48 時間に 80.9%TAR が排泄された。投与後 168 時間のカーカス中に 3.5%TAR の放射能が検出された。全体 (組織を除く) の放射能回収率は、97.1%TAR であった。

表 3. 非標識体を 13 日間反復投与した後、Is 標識体を単回投与後 168 時間における器官・組織中放射能平均濃度および分布率

試料	濃度	分布率
血漿	0.881	0.36
全血	0.869	0.63
血球	0.847	0.25
脳	0.050	0.00
心臓	0.291	0.01
腎臓	0.472	0.04
肝臓	0.371	0.15
肺	0.548	0.03
脾臓	0.307	0.01
副腎	0.250	0.00
下垂体	0.363	0.00
甲状腺	0.484	0.00
卵巣	0.387	0.00
子宮	0.528	0.01
骨	0.260	0.15
骨髄	0.442	0.02
脂肪 (腹部)	0.129	0.09
筋肉 (大腿部)	0.113	0.53
消化管および内容物	1.452	1.62
坐骨神経	0.507	0.00
カーカス	0.450	3.43
組織からの総回収率 (%TAR)	-	1.55

器官・組織中濃度は $\mu\text{g eq/g}$ 、分布率は投与放射能に対する比率 (%) で示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 4. 非標識体を 13 日間反復投与した後、¹⁴C 標識体を
単回投与後 168 時間における放射能濃度の組織：血漿の比率

試料	組織：血漿の比率
血漿	1.000
全血	0.988
血球	0.967
脳	0.056
心臓	0.333
腎臓	0.539
肝臓	0.422
肺	0.621
脾臓	0.347
副腎	0.281
下垂体	0.414
甲状腺	0.548
卵巣	0.441
子宮	0.593
骨	0.293
骨髄	0.491
脂肪（腹部）	0.142
筋肉（大腿部）	0.128
消化管および内容物	1.700
坐骨神経	0.576
カーカス	0.517

10 mg/kg の用量で 13 日間非放射性被験物質を反復経口投与した後、10 mg/kg の用量で ¹⁴C 標識体を単回経口投与後 168 時間における組織中の放射能濃度は、概して低かった。放射能濃度が高かった組織（消化管を除く）は、血漿、全血および血球（0.847 - 0.881 μ g eq/g）であった。濃度が低かった組織は、脂肪、骨格筋および脳であった。

組織：血漿の濃度比は（消化管を除き）全血および血球（0.967 - 0.988）で高かった。その他の組織ではすべて 0.7 以下であった。

2) 血漿および全血の薬物動態試験（第 2 群）

10 mg/kg の用量で 13 日間非放射性被験物質を反復経口投与した後、10 mg/kg の用量で ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血漿中および全血中の放射能濃度を表 5 に示した。また、血漿および全血中の薬物動態パラメーターの数値をそれぞれ表 6 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 5. 非標識体を 13 日間反復投与した後 Is 標識体を
単回投与したときの血漿および全血中の放射能濃度

採取時間 ^a	小群	血漿	全血
投与前	1	0.000	0.000
0.25	2	0.111	0.085
0.5	3	0.324	0.265
1	1	0.437	0.368
2	2	0.694	0.593
3	3	1.087	0.938
4	1	2.078	1.768
6	2	2.820	2.487
12	3	3.828	3.387
24	1	4.847	4.274
48	2	3.700	3.231
72	3	2.670	2.281
96	1	2.369	2.305
120	2	1.543	1.600
168	3	1.011	0.970

^a 最終投与後の時間 数値は $\mu\text{g eq/g}$

10 mg/kg の用量で 13 日間非放射性被験物質を反復経口投与した後、10 mg/kg の用量で Is 標識体を単回経口投与したとき、血漿中の放射能濃度は最終投与後 24 時間に $4.847 \mu\text{g eq/g}$ と最高値に達した。全血中放射能濃度でも最終投与後 24 時間で最高値 $4.274 \mu\text{g eq/g}$ に達した。

表 6. 非標識体を 13 日間反復投与した後 Is 標識体を単回投与
したときの血漿中の薬物動態パラメーター

試料	C_{\max}	T_{\max}	AUC	$t_{1/2}$
血漿	4.85	24	518	63.2
全血	4.27	24	490	69.6

C_{\max} : $\mu\text{g eq/g}$; AUC: $\mu\text{g eq h/g}$; T_{\max} および $t_{1/2}$: hours

血漿中放射能濃度の半減期は 63.2 時間であり、全血中のそれは 69.6 時間であった。蓄積に関する式、すなわち蓄積比 (Accumulation ratio) $R = 1/(1 - e^{-k\tau})$ 、ここで τ は投与の間隔である、を用いたとき、24 時間間隔の反復投与における蓄積の比は 4.3 であると計算され、反復投与では単回投与の 4.3 倍高い C_{\max} および AUC が得られるものと予想された。血漿 AUC に対する全血 AUC の比は、0.95 であり、放射能が血漿とほとんど同じ濃度で血球中に分布することが示された。

なお、Is 標識体を 10 mg/kg の用量で単回経口投与をしたとき (資料 運命-2) の雌の血漿における実測 C_{\max} 、 AUC_{0-11} および $t_{1/2}$ は、それぞれ、3.47、274 および 53.9、また全血における実測 C_{\max} 、 AUC_{0-11} および $t_{1/2}$ は、それぞれ、3.15、244 および 56.9 であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 代謝—放射性成分の割合

尿中の代謝物：

結果を表 7 に示した。

は尿中に検出されなかった。は尿中の主な代謝物（ %TAR）として同定された。HPLC 分析での主な放射性成分は、（ %TAR）であった。他の放射性成分はすべて %TAR 未満であった。TLC 分析（溶媒系 C）で極性画分が多くの代謝物に分かれ、その最大値は %TAR であった。酵素および/あるいは pH 5 の緩衝液とインキュベーションしたとき、代謝物のプロファイルに大きな変化はなかった。

表 7. 非標識体を 13 日間反復投与した後 Is 標識体を単回投与したときの尿中の主な代謝物

放射性成分	無処理	インキュベーション/酵素処理		
		対照	酵素	酵素+ 阻害剤
合 計				

数値は投与量に対する割合；%TAR

糞抽出物中の代謝物：

結果を表 8 に示した。

が糞抽出物中の主な成分であり、 %TAR であった。その他糞抽出物中に存在する代謝物はいずれも %TAR 未満であった。

表 8. 糞抽出物中の主な代謝物

放射性成分	抽出試料
合 計	

数値は投与量に対する割合；%TAR

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 想定代謝経路

想定代謝経路を以下に示した。

フェノキサスルホンのラットにおける推定代謝経路

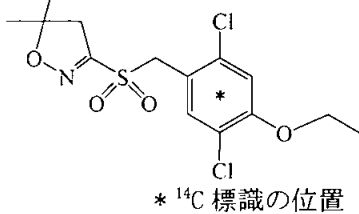
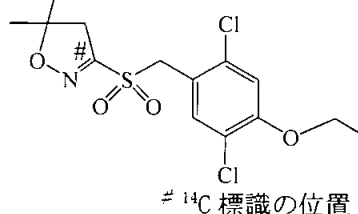
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(資料 運命-4)

(4) マウスにおける代謝試験

試験機関：
[非 GLP]
報告書作成年：2010 年

供試標識化合物： ベンゼン環-U-またはイソキサゾリン環-3 位を ^{14}C で標識した。

名称	ベンゼン環-U- ^{14}C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ^{14}C フェノキサスルホン
化学構造	 * ^{14}C 標識の位置	 # ^{14}C 標識の位置
化学名*	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ^{14}C (U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ^{14}C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

* [申請者注：以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試動物： ICR 系マウス [Cr1j:CD-1]、8 週齢、1 群につき雄雌各 1 または 2 匹

投与時の体重 雄 36.3 - 42.3 g、雌 23.5 - 27.3 g

供給者 日本チャールス・リバー(株)

飼育環境： 動物には市販の固型飼料および水道水を自由に摂取させ、下記環境で飼育した。

馴化期間： 7 日以上

温度： 20~24℃

照明： 12 時間の明暗サイクル (6:00 - 18:00 明期)

ケージ： アルミニウム製、性別群飼育 (10 匹/ケージ)、チップ交換で衛生状態を維持した。

代謝ケージ： 標識化合物を投与したマウスはガラス製代謝ケージで投与群別に飼育した。

試験方法：

投与用量および投与液

用量： 5 mg/kg

投与方法： 単回経口投与

投与液量： 雄：平均 5.67 mL/kg、雌：平均 5.92 mL/kg

投与経路および投与量の設定根拠： ヒトが被験物質に暴露される経路として経口が重要であり、ラットでの体内運命との比較の為に経口投与を選択した。投与量はマウスに影響が無いと予想される 5 mg/kg を選択した。

投与液の調製： Bz 標識体または Is 標識体を、少量の Tween 80 を加えた 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し投与液とした。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験群の構成

群	標識体	試験項目	設定量 (mg/kg)	比放射能 (MBq/mg)	動物数	
					雄	雌
1	Bz	全血の薬物動態	5	6.445	2	2
2	Is		5	4.394	2	2
3	Bz	組織代謝物の同定	5	6.445	1	1
4	Is		5	4.394	1	1
5	Bz	糞尿排泄／代謝物の同定	5	6.445	2	2
6	Is		5	4.394	2	2

各投与群における平均投与用量

群	標識体	試験項目	実測投与量 (mg/kg)	
			雄	雌
1	Bz	全血の薬物動態	6.0	6.9
2	Is		6.3	6.4
3	Bz	組織代謝物の同定	6.2	7.5
4	Is		6.1	6.5
5	Bz	糞尿排泄／代謝物の同定	5.8	6.2
6	Is		6.1	6.3

試料の採取と測定

1) 全血中の薬物動態 (1-2 群)

Bz 標識体および Is 標識体をそれぞれ 5 mg/kg の用量で、マウス雄雌各 2 匹に単回経口投与した。投与後、マウスは雄雌別にガラス製代謝ケージに収容した。

血液 (2.4 - 7.4 mg) を尾静脈からヘパリン処理したマイクロヘマトクリット管に採取した。

採取時間：投与後 1、2、4、6、10、24、48、72 および 96 時間

放射能測定用試料の前処理法：採取した血液に蒸留水 0.5 mL、メタノール 0.5 mL およびシンチレーター 8 mL を加え、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能濃度を測定した。

2) 排泄試験 (5-6 群)

Bz 標識体および Is 標識体をそれぞれ 5 mg/kg の用量で、マウス雄雌各 2 匹に単回経口投与した。投与後、マウスは雄雌別に 2 匹を 1 つのガラス製代謝ケージに収容し、尿および糞の採取をドライアイス冷却下で行った。呼気中の放射エネルギーの測定は実施しなかった。96 時間後の最終試料採取後、マウスを屠殺し、残存放射能の測定に供した。代謝ケージの内面はメタノールで洗浄した。放射能の測定は、尿、糞、ケージ洗浄液および屍体について実施した。

採取時間：尿試料および糞試料を投与後 96 時間まで 24 時間毎に採取した。

放射能測定用試料の前処理法：

尿： 50 μ l をバイアル瓶に取り LSC で放射能濃度を測定した。

糞： 適量の水を加えて膨潤させ均一化した。その一部を試験管に秤り取り、アセトニトリルで超音波抽出後、遠心分離 (2000 rpm、3 分) し上澄みを採取した。この抽出操作を 3 回行い、抽出液を合わせた。抽出液の一定量を取り LSC で放射能濃度を測定した。抽出残渣は風乾後、重量を測定し、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼させ LSC で放射能濃度を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 代謝物の同定/特徴付け (3-4 群、5-6 群)

供試試料： 分析には、雄雌マウス別々にプール保管した下表に示す試料を供試した。

血液および臓器の採取： 投与7時間後にエーテル麻酔し、腹部大静脈より血液を採取した。
その後、肝臓および腎臓を摘出した。

試料	分析に用いたサンプル	
	Bz 標識体	Is 標識体
尿	0-24 時間、24-48 時間	0-24 時間、24-48 時間
糞	0-24 時間	0-24 時間
全血、肝臓、腎臓	投与7時間後	投与7時間後

放射能測定用試料の前処理法：

肝臓および腎臓： 肝臓および腎臓の重量を測定後、水約 10 ml を加えポリトロンでホモジネートした。その 0.05 ml をバイアル瓶に取り LSC で放射能濃度を測定した。

組織からの放射性成分の抽出：

全血： 採取した血液の 0.4 ml ~ 全量に、水 1 ml、塩化ナトリウム 0.5 g を加え、アセトニトリルで2回抽出した。

肝臓および腎臓：

クロマトグラム分析および代謝物の同定：

尿： 試料を直接供試した。

糞： アセトニトリル抽出液を供試した。

全血： アセトニトリル抽出液を供試した。

肝臓および腎臓： アセトニトリル抽出液を供試した。

各試料は HPLC 法および TLC 法で分析し、代謝物の同定は参照標準品とのコクロマトグラフィーにより行った。尿代謝物はさらに LC/MS 分析で同定した。

試験結果：

1) 全血の薬物動態 (第 1 - 2 群)

5 mg/kg で単回経口投与したマウスの全血中放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

採取時間 hr	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
投与前	na	na	na	na
1	0.323	0.408	0.824	1.824
2	0.237	0.342	1.304	2.227
4	0.214	0.271	2.152	2.431
6	0.231	0.204	2.667	2.495
10	0.280	0.231	3.815	2.916
24	0.174	0.146	1.505	2.148
48	0.118	0.113	0.572	1.274
72	0.112	0.086	0.277	1.256
96	0.081	0.073	0.165	0.840

na 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5 mg/kg で単回経口投与したマウスの全血における薬物動態パラメータ (平均値)

標識位置	性別	1 st ピーク		2 nd ピーク		t _{1/2} elim (h)	AUC ₀₋₉₆ (h·μg eq/g)
		T _{max} (h)	C _{max} (μg eq/g)	T _{max} (h)	C _{max} (μg eq/g)		
Bz 標識体	雄	1	0.323	10	0.280	55 ^a	14.1
	雌	1	0.408	10	0.231	56 ^a	12.6
Is 標識体	雄	10	3.815	—	—	19	100.4
	雌	10	2.916	—	—	43	155.3 ^b

C_{max} : 最大平均血中濃度、T_{max} : 最大血中濃度到達時間、t_{1/2} : 血中半減期、

AUC₀₋₉₆ : 投与後 0~96 時間時点までの血中濃度-時間曲線下面積

^a 2nd ピークの時点から計算した半減期

^b AUC₀₋₄₈ は 2 匹のデータ、AUC₄₈₋₉₆ は 1 匹が死亡したため、1 匹のデータから算出

Bz 標識体を投与したマウスにおける全血中の放射性成分濃度は、雄雌共に投与後 1 時間および 10 時間の 2 時点で極大値を示し、腸肝循環することが示唆された。2 つ目の血中濃度の極大値 (C_{max}) の時点から計算した半減期 (t_{1/2} elim) および血液中濃度・時間曲線下面積 (AUC₀₋₉₆) は雄雌でほぼ等しかった。

Is 標識体を投与したマウスにおける放射性成分濃度は、投与後 10 時間に C_{max} に到達した。C_{max} 時点からの t_{1/2} elim は雄で 19 時間、雌で 43 時間であった。AUC₀₋₉₆ は雄で 100.4 h·μg eq/g、雌で 155.3 h·μg eq/g であり、雌で排泄が遅くなる傾向が認められた。

Is 標識体を投与したマウスでは、Bz 標識体を投与したものに比べ C_{max} が 7.2~11.8 倍、AUC₀₋₉₆ が 7.2~12.2 倍高い値を示し、標識位置の違いにより全血中の薬物動態の違いが認められた。

2) 糞尿排泄 (5-6 群)

投与 96 時間後までの尿および糞への累積排泄率は、Bz 標識体を投与したマウスでは雄で尿 48% TAR、糞 44% TAR、雌で尿 64% TAR、糞 27% TAR であった。Is 標識体を投与したマウスでは雄で尿 59% TAR、糞 32% TAR、雌で尿 64% TAR、糞 28% TAR であった。投与 96 時間後の屍体中の放射エネルギーは 0.7~2.2% TAR であった。試験期間を通じて 95~97% TAR の放射エネルギーが回収された。75% TAR 以上が 24 時間までに排泄され、24 時間以降の排泄は緩やかであった。排泄率は両標識体共に糞より尿で高く、雄雌間で顕著な違い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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5 mg/kg で単回経口投与したマウスの尿および糞中排泄

試料	経過時間 (hours)	放射能の排泄割合 (%TAR)			
		Bz 標識体		Is 標識体	
		雄	雌	雄	雌
尿	24	42.22	53.42	49.40	54.75
	48	3.84	6.44	5.98	5.28
	72	1.38	2.81	2.48	2.18
	96	1.00	1.09	1.09	1.35
	小計	48.44	63.76	58.95	63.56
糞	24	40.27	21.61	30.09	26.37
	48	2.22	4.41	1.04	1.02
	72	0.45	0.78	0.26	0.33
	96	1.01	0.42	0.31	0.24
	小計	43.95	27.22	31.70	27.96
屍体	96	0.67	2.21	1.43	1.31
ケージ洗浄液	96	2.91	3.34	2.65	1.79
合計		95.97	96.53	94.73	94.62

表中の数値は処理放射エネルギーに対する割合で示した。

排泄率の累計 (尿および糞の合計)

試料	経過時間 (hours)	放射能排泄率の累計 (%TAR)			
		Bz 標識体		Is 標識体	
		雄	雌	雄	雌
尿および糞	24	82.49	75.03	79.49	81.12
	48	88.55	85.88	86.51	87.42
	72	90.38	89.47	89.25	89.93
	96	92.39	90.98	90.65	91.52

表中の数値は処理放射エネルギーに対する割合で示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 代謝物の同定/特徴付け (第 3-4 および 5-6 群)

尿、糞、全血および臓器中に同定した代謝物とその生成量を各々の表に示した。

尿中の主な代謝物：投与量に対する割合 (%TAR)

代謝物	0-24 時間尿			
	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

0-24 時間における尿中には Bz 標識体で 個、Is 標識体で 個の代謝物が検出され、上記代謝物が同定された。両標識体共に代謝物プロファイルは雄雌間で異なった。 %TAR を超える代謝物は であったが、 の生成量は雄より雌で多く、明確な差が認められた。

糞中の主な代謝物：投与量に対する割合 (%TAR)

代謝物	0-24 時間糞			
	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
アセトニトリル画分				
メタノール画分 抽出残渣				
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

糞中の放射エネルギーの大部分は であった。 が同定され、 (% TAR) であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

全血中の主な代謝物：全血中における割合（％）

代謝物	投与7時間後の全血			
	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
アセトニトリル画分				
水面分 抽出残渣				
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

全血中には Bz 標識体で 個、Is 標識体で 個の代謝物が検出され、上記代謝物が同定された。

肝臓中の主な代謝物：肝臓中における割合（％）

代謝物	投与7時間後の肝臓			
	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
アセトニトリル画分				
水面分 抽出残渣				
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

腎臓中の主な代謝物：腎臓中における割合（％）

代謝物	投与7時間後の腎臓			
	Bz 標識体		Is 標識体	
	雄	雌	雄	雌
アセトニトリル画分				
水面分 抽出残渣				
合計				

[申請者注：合計値は数値のラウンドの関係で必ずしも各成分の合計とは一致しない。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肝臓および腎臓における投与 時間後の放射性成分濃度は、肝臓 1.020~2.592 µg eq/g、腎臓 0.522~5.048 µg eq/g であった。肝臓中放射性成分濃度は雄雌間に差が無かった。一方、腎臓中放射性成分濃度は雄で 2.008~5.048 µg eq/g、雌で 0.522~0.728 µg eq/g であり、雄雌差が認められた。

肝臓中には Bz 標識体で 個、Is 標識体で 個の代謝物が検出され、上記代謝物が同定された。
腎臓中には Bz 標識体で 個、Is 標識体で 個の代謝物が検出され、上記代謝物が同定された。

同定した代謝物の要約：

代謝物	尿 %TAR	糞 %TAR	全血 % in whole blood (µg eq/g)	肝臓 % in liver (µg eq/g)	腎臓 % in kidney (µg eq/g)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

同定した代謝物の要約 (続き)

	尿 % dose	糞 % dose	全血 % in whole blood ($\mu\text{g eq/g}$)	肝臓 % in liver ($\mu\text{g eq/g}$)	腎臓 % in kidney ($\mu\text{g eq/g}$)

尿および糞：0-24 時間試料の HPLC 分析による定量値

全血、肝臓および腎臓：投与後 7 時間試料の TLC 分析による定量値

フェノキサスルホンのマウスにおける代謝は、ベンゼン環とイソキサゾリン環との間で開裂が起こった。尿中より排泄された代謝物は雄雌間で異なった。主要な代謝物は、

であり、 の生成量は雄より雌で多く、雄雌差が認められた。

その他、

が同定されたが、 %TAR 未満であった。糞中放射エネルギーの大部分が であり、 が微量検出された。

血中代謝物として 肝臓および腎臓代謝物として が同定された。

マウスにおけるフェノキサスルホンの想定代謝経路を次頁に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

マウスにおけるフェノキサスルホンの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(資料 運命・5)

(5)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

○

○

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 植物代謝に関する試験

(1) イネにおける代謝試験

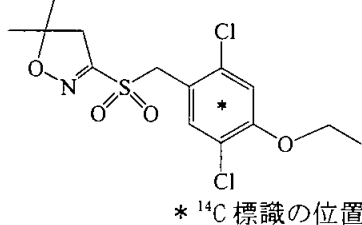
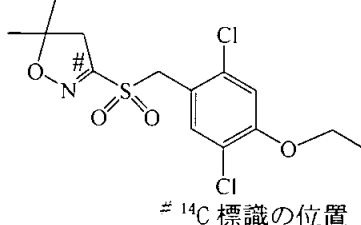
(資料 運命-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

供試標識化合物：ベンゼン環-U-またはイソキサゾリン環-3位を¹⁴Cで標識した。

名称	ベンゼン環-U- ¹⁴ C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ¹⁴ C フェノキサスルホン
化学構造		
化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ¹⁴ C(U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ¹⁴ C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

[申請者注：以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：イネ (*Oryza sativa* L.、品種：キヌヒカリ)

試験系：試験区は生育室に設置した。試験場所は、英国 Cambridgeshire にある Huntingdon Life Sciences で、2区の薬剤処理区(標識体毎に3コンテナ)を設けた。コンテナ(40 cm x 70 cm x 40 cm、プラスチック製)には土壌を約15 cmの深さに詰め、水深を約3 cmに湛水した。1コンテナ当り16束のイネ苗(第三本葉期、播種後3-4週)を移植した。移植後、生育にあわせ水深および日照を調整し、適宜、施肥を行い栽培管理した。殺虫剤および殺菌剤は使用しなかった。

供試土壌は英国で採取し、pH 6.8、有機物含量が1.4%の埴壤土を用いた。

移植日：2008年7月3日

標識体処理日：2008年7月10日および8月7日(2回処理)

試料採取日：第1回2008年8月14日、第2回2008年11月4-5日、収穫2008年11月27日

方法：

白試料製剤：2%粒剤に相当する白試料を使用した。

散布薬量：登録申請上の最大使用量である有効成分量200 g/haを散布目標薬量とした。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

調製方法： Bz および Is 標識体を各々非標識体で希釈し、比放射能約 1.7 MBq/mg のアセトニトリル溶液を調製した。乳鉢にて白試料と混合後、溶媒を除去し均質な粉末とした。製剤調製前および施用時（1 回目および 2 回目施用時）にこの一部を秤取り、放射能量および放射化学的純度を測定した。

標識体処理： 各コンテナ当たり製剤 280 mg (5.6 mg a. i./コンテナ 0.28 m²) を秤取り、約 20 g の土壌と混合し、水面施用した。処理は移植後 7 日および 35 日の計 2 回行った。

採取時期： 2 回目施用の 7 日後に茎葉および根を採取、89-90 日後 (Bz 標識体が 89 日、Is 標識体が 90 日) に穂、茎葉および根を採取、112 日後 (収穫期) に最終収穫物 (玄米、籾殻、稲藁、根) を採取した。

分析方法：

1) 全放射能残留量の測定

採取した試料を小片に刻み、ドライアイスが存在下で微粉に磨砕・均質化したのち、燃焼法/LSC により放射能量を測定した。この操作により試料中の全放射能残留量 (TRR) を求めた。

2) 抽出分画

操作法を Scheme-1 に示す。試料に

の放射能量を LSC で測定した。

抽出後の残渣を燃焼法により放射能量を測定した。

3) 代謝物の定性・同定

で分析した。代謝物の同定は参照標準品とのクロマトグラフィーにより行い、さらに LC/MS 分析で確認した。HPLC および TLC の分析条件は以下の通りである。

HPLC条件 1

カラム：
移動相：
グラジェント：

HPLC条件 2

カラム：
移動相：
グラジェント：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

順相TLCの展開溶媒

C:

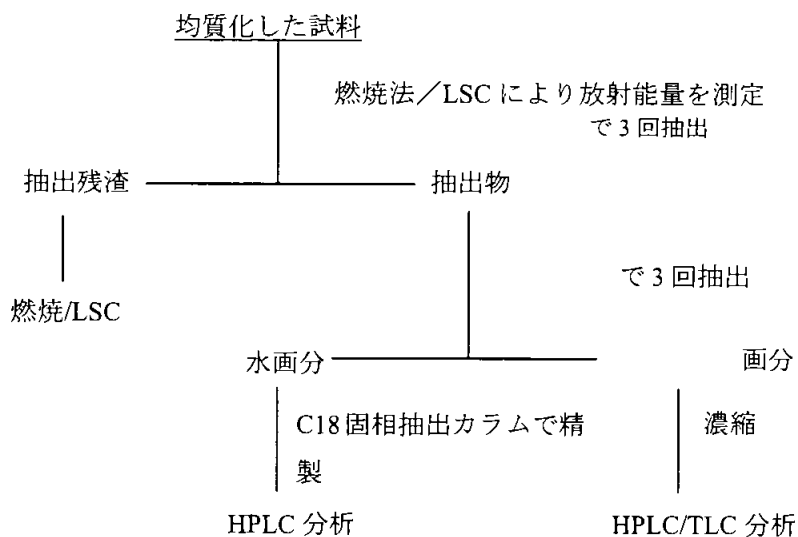
D:

E:

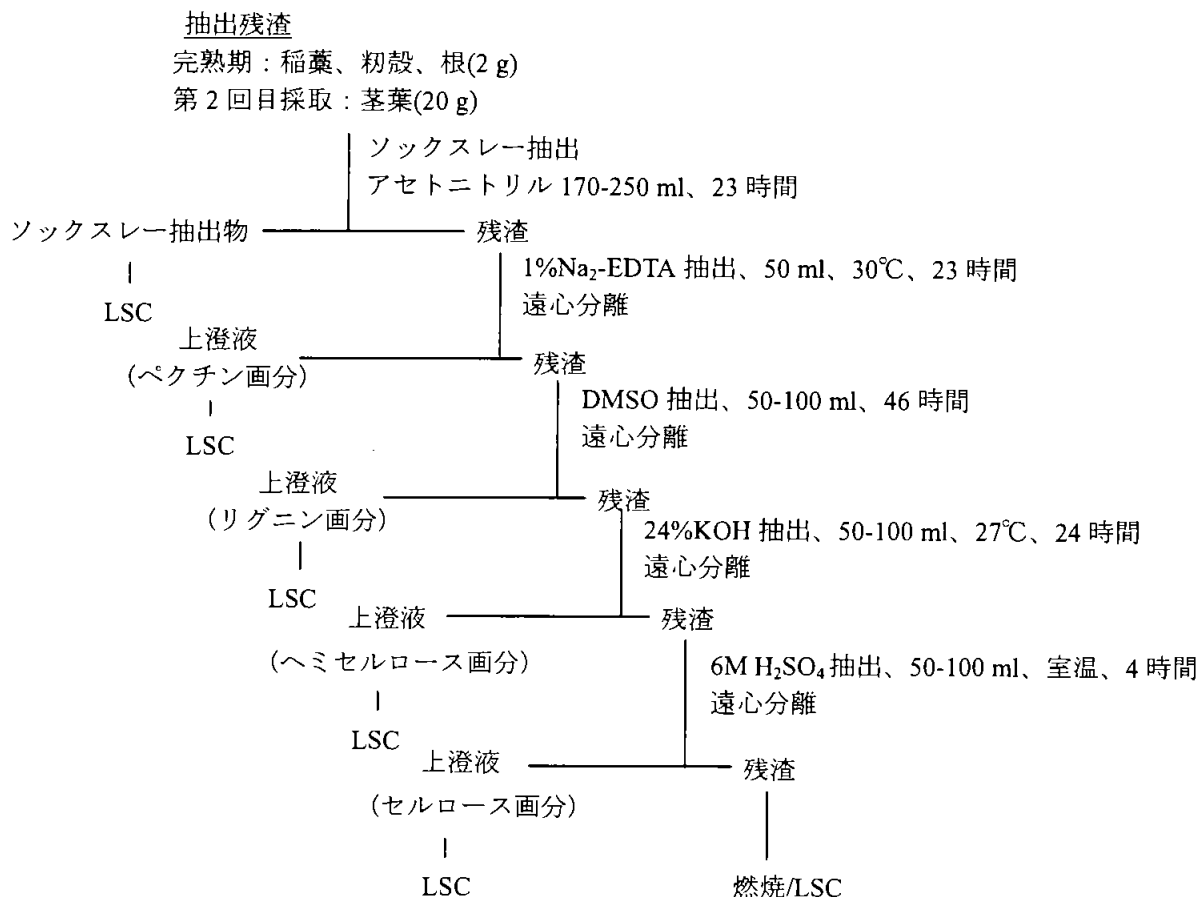
4) 抽出残渣の定性

完熟期の稲藁、籾殻、および根、ならびに、第2回目採取の茎葉の抽出残渣について、Scheme-2に示す化学的処理を行った。玄米の抽出残渣はScheme-3に示す酵素的処理を行った。また、細胞内天然構成物の分画による抽出残渣の特徴付け (Langebartels and Harms, 1985) も、完熟期の稲藁、籾殻および玄米、ならびに、第2回目採取の茎葉についてScheme-4に準じて実施した。

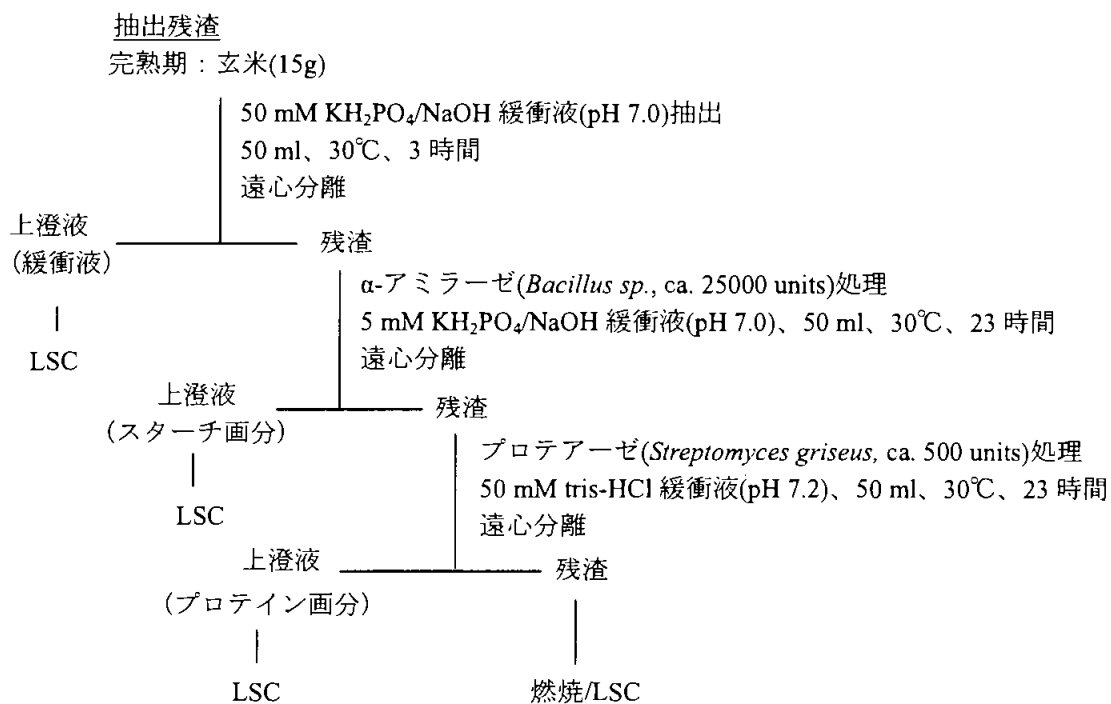
Scheme-1 試料からの抽出・分画



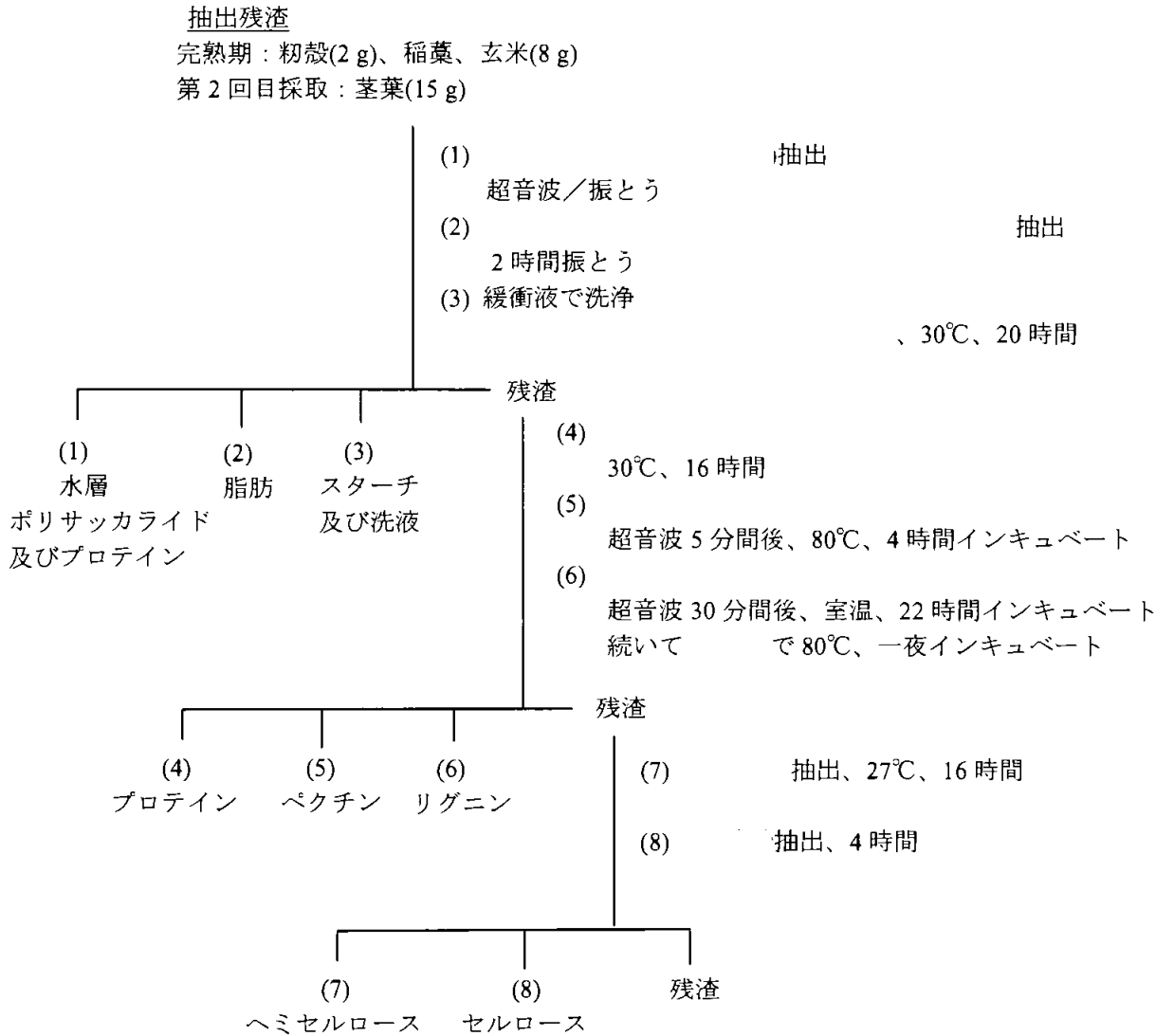
Scheme-2 抽出残渣の化学的処理



Scheme-3 抽出残渣の酵素的処理



Scheme-4 抽出残渣の細胞内天然構成物分画



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果：

1) 散布薬量

各標識体の実際の散布薬量は以下の通りであった（目標量 200 g ai/ha）。

試験区	第1回散布 (g a. i. /ha)	第2回散布 (g a. i. /ha)
Bz 標識体	231	204
Is 標識体	220	187

2) 各試料中の放射性残留物の総量

試料	試料	全放射能残留量(ppm)	
		Bz 標識体	Is 標識体
第1回 (施用7日後)	茎葉	0.392	0.435
	根	0.177	0.140
第2回 (施用89-90日後)	穂	0.077	0.202
	茎葉	0.144	0.216
	根	0.232	0.186
最終収穫 (施用112日後)	玄米	0.131	0.310
	籾殻	0.122	0.283
	稲藁	0.214	0.295
	根	0.287	0.184

最終収穫における全放射能残留量 (TRR) は、Bz 標識体および Is 標識体で、それぞれ玄米が 0.131 ppm および 0.310 ppm、籾殻が 0.122 ppm および 0.283 ppm、稲藁が 0.214 ppm および 0.295 ppm、根が 0.287 ppm および 0.184 ppm であった。

3) 採取試料の抽出分画

試料を

で抽出した。

3-1) 第1回採取試料の抽出分画

試験区	画分	茎葉		根	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体	溶媒抽出物	67.1	0.263	66.9	0.118
		37.3	0.146	47.9	0.085
	水	29.8	0.117	19.0	0.034
	抽出残渣	32.9	0.129	33.1	0.059
	合計	100	0.392	100	0.177
Is 標識体	溶媒抽出物	53.3	0.232	51.0	0.071
		41.3	0.180	40.6	0.057
	水	12.0	0.052	10.4	0.014
	抽出残渣	46.7	0.203	49.0	0.069
	合計	100	0.435	100	0.140

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3-2) 第2回採取試料の抽出分画

試験区	画分	穂		茎葉		根	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体	溶媒抽出物	10.7	0.008	46.2	0.067	35.6	0.083
		4.5	0.003	16.5	0.024	23.1	0.054
	水	6.2	0.005	29.7	0.043	12.5	0.029
	抽出残渣	89.3	0.069	53.8	0.077	64.4	0.149
	合計	100	0.077	100	0.144	100	0.232
Is 標識体	溶媒抽出物	15.1	0.031	42.5	0.092	50.6	0.094
		7.5	0.015	17.1	0.037	29.6	0.055
	水	7.6	0.015	25.4	0.055	21.0	0.039
	抽出残渣	84.9	0.171	57.5	0.124	49.4	0.092
	合計	100	0.202	100	0.216	100	0.186

3-3) 最終収穫試料の抽出分画

試験区	画分	玄米		籾殻		稲藁		根	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体	溶媒抽出物	1.4	0.002	9.2	0.011	53.4	0.114	29.2	0.084
		0.7	0.001	5.9	0.007	17.4	0.037	21.0	0.060
	水	0.7	0.001	3.3	0.004	36.0	0.077	8.2	0.024
	抽出残渣	98.6	0.129	90.8	0.111	46.6	0.100	70.8	0.203
	合計	100	0.131	100	0.122	100	0.214	100	0.287
Is 標識体	溶媒抽出物	4.1	0.013	19.8	0.056	45.3	0.134	20.7	0.038
		1.3	0.004	13.3	0.038	21.0	0.062	17.5	0.032
	水	2.8	0.009	6.5	0.018	24.3	0.072	3.2	0.006
	抽出残渣	95.9	0.297	80.2	0.227	54.7	0.161	79.3	0.146
	合計	100	0.310	100	0.283	100	0.295	100	0.184

最終収穫試料の溶媒抽出物は、Bz 標識体で玄米が 0.002 ppm (1.4%TRR)、籾殻が 0.011 ppm (9.2%TRR)、稲藁が 0.114 ppm (53.4%TRR)、根が 0.084 ppm (29.2%TRR) であった。Is 標識体では玄米が 0.013 ppm (4.1%TRR)、籾殻が 0.056 ppm (19.8%TRR)、稲藁が 0.134 ppm (45.3%TRR)、根が 0.038 ppm (20.7%TRR) であった。両標識体共に稲藁のみ溶媒抽出物が 0.1 ppm を超えた。

両標識体共に放射能の大部分が抽出残渣に検出された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) 溶媒抽出物の HPLC 分析

試料を逆相 HPLC 条件 1 により分析した。Is 標識体試料の分析には、高極性代謝物の分離の為に逆相 HPLC 条件 2 も用いた。代謝物の同定は、HPLC および TLC による合成参照物質とのコクロマトグラフ法により行った。

4-1) 第 1 回採取試料抽出物の HPLC 分析

試験区	化合物	茎葉				根			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体									
	抽出物の合計								
Is 標識体									
	抽出物の合計								

[申請者注：表中には HPLC 条件 1 の定量結果を記載した。高極性化合物を分離できる HPLC 条件 2 では化合物に分離し、これらは.....と推定される。]

4-2) 第 2 回採取試料抽出物の HPLC 分析

試験区	化合物	茎葉				根			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体									
	抽出物の合計								
Is 標識体									
	抽出物の合計								

[申請者注：表中には HPLC 条件 1 の定量結果を記載した。高極性化合物を分離できる HPLC 条件 2 では化合物に分離し、これらは.....と推定される。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4-3) 最終収穫試料抽出物の HPLC 分析

試験区	化合物	玄米*				籾殻*			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体									
	抽出物の合計								
	化合物	稲藁				根			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出物の合計									

米および籾殻については全放射性残留量が少ないため、HPLC 分析を行なわなかった。

**検出された未同定代謝物のうちの最大

nd : 不検出、- : 分析せず

試験区	化合物	玄米*				籾殻			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Is 標識体									
	抽出物の合計								
	化合物	稲藁				根			
				水				水	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出物の合計									

* 玄米については全放射性残留量が少ないため、HPLC 分析を行なわなかった。

[申請者注 : 表中には HPLC 条件 1 の定量結果を記載した。高極性化合物を分離できる HPLC 条件 2 では化合物に分離し、これらはと推定される。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

最終収穫試料は、Bz 標識体では稲藁および根の抽出物に有意な残留が認められた。HPLC 分析により、
 は稲藁で僅か %TRR (ppm)、根で %TRR (ppm)
 であった。稲藁では、代謝物 が %TRR (ppm、 と水画分の合計) を占める主代謝物であった。また、 が %TRR (ppm) 検出された。その他の代謝物は全て何れの画分とも %TRR (ppm) であった。

Is 標識体では稲藁、根および籾殻の抽出物を分析した。 は稲藁で %TRR (ppm)、根で %TRR (ppm)、籾殻で %TRR (ppm) であった。極性代謝物は稲藁および籾殻の酢酸エチル画分中で最大 %TRR (ppm)、稲藁の水層画分中で %TRR (ppm) であった。

Is 標識体の稲藁および籾殻の酢酸エチル画分を HPLC 条件 2 で分析した結果、 が稲藁で %TRR (ppm)、籾殻で %TRR (ppm) 検出された。

5) 抽出残渣の特徴付け

第 2 回採取の茎葉、ならびに最終収穫の玄米、籾殻、稲藁および根の抽出残渣について、残留物の特徴付けをする為、種々の徹底抽出操作を行なった。

5-1) 抽出残渣の化学的処理

試験区	画分	茎葉 (第 2 回採取)		籾殻		稲藁		根	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体	抽出部の合計								
	ソックスレー								
	ペクチン								
	リグニン								
	ヘミセルロース								
	セルロース								
	非抽出部								
	合計								
Is 標識体	抽出部の合計								
	ソックスレー								
	ペクチン								
	リグニン								
	ヘミセルロース								
	セルロース								
	非抽出部								
	合計								

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5-2) 抽出残渣の酵素的処理

試験区	画分	玄米	
		%TRR	ppm
Bz 標識体	抽出部の合計		
	緩衝液		
	スターチ		
	プロテイン		
	非抽出部		
合計			
Is 標識体	抽出部の合計		
	緩衝液		
	スターチ		
	プロテイン		
	非抽出部		
合計			

5-3) 抽出残渣の細胞内天然構成物分画

試験区	画分	茎葉 (第2回採取)		玄米		籾殻		稲藁	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
Bz 標識体	抽出部の合計								
	水層								
	脂質								
	バッファー洗液								
	スターチ								
	プロテイン								
	ペクチン								
	リグニン								
	ヘミセルロース								
	セルロース								
	非抽出部								
合計									
Is 標識体	抽出部の合計								
	水層								
	脂質								
	バッファー洗液								
	スターチ								
	プロテイン								
	ペクチン								
	リグニン								
	ヘミセルロース								
	セルロース								
	非抽出部								
合計									

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

細胞内天然構成物への分画で最も情報が得られた。

第 2 回採取の茎葉の抽出残渣中放射能は、両標識体とも大部分が画分に取り込まれた。には %TRR 存在し、その他の画分は %TRR であった。

玄米の抽出残渣中放射能は大部分が画分に取り込まれた。画分は %TRR 存在し、その他の画分は %TRR であった。
籾殻の抽出残渣中放射能は大部分が画分に取り込まれた。画分は %TRR 存在し、その他の画分は %TRR であった。

稲藁中の抽出残渣中放射能は大部分が画分に取り込まれた。画分は %TRR 存在し、その他の画分は %TRR であった。

6) 代謝物の同定

7) 代謝経路

フェノキサスルホンのイネにおける代謝は、

同定できた代謝物は であり、想定代謝経路を以下に示した。

[申請者注：フェノキサスルホンは、

一部は植物体の構成成分に取り込まれるものと考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

イネにおけるフェノキサスルホンの想定代謝経路

3. 土壌中動態に関する試験

(資料 運命-7)

(1) 好氣的湛水土壤中動態試験

試験機関：

[GLP 対応]

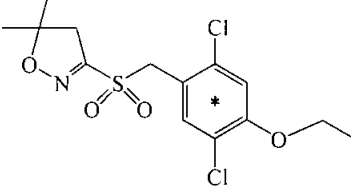
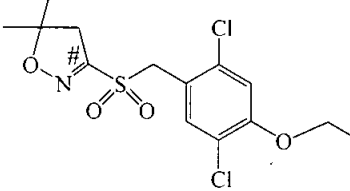
報告書作成年：2009 年

修正書 1 発行年：2009 年

修正書 2 発行年：2009 年

修正書 3 発行年：2011 年

供試標識化合物： ベンゼン環-U-またはイソキサゾリン環-3 位を ^{14}C で標識した。

名称	ベンゼン環-U- ^{14}C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ^{14}C フェノキサスルホン
化学構造	 * ^{14}C 標識の位置	 # ^{14}C 標識の位置
化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ^{14}C (U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ^{14}C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

[申請者注：以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌： 埴壤土（ ）を用いた。土壌は試験に使用する前に 2 mm の篩を通した。土壌の性質は以下の通りであった。

項目	測定値
粒径組成	
0.063 mm - 2 mm (%)	32
0.002 mm - 0.063 mm (%)	37
<0.002 mm (%)	31
土性分類 (BS 3882)	埴壤土
pH (水)	6.8
pH (0.01M CaCl_2)	6.1
有機物含有量 (%)	1.4
陽イオン交換容量 (meq/100g)	16.4

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

供試土壌中の微生物数：

好気性細菌、嫌気性細菌、放線菌および菌類の生息数を調査した。その結果を次表に示す。

試料検査時期	好気性細菌 (cfu/mL)	好気性細菌 孢子 (cfu/mL)	嫌気性細菌 (cfu/mL)	嫌気性細菌 孢子 (cfu/mL)	放線菌 (cfu/mL)	糸状菌 (cfu/mL)
試験開始時	3.85×10^6	3.05×10^6	2.95×10^6	7.15×10^5	6.20×10^4	7.45×10^2
試験終了時	2.15×10^6	2.70×10^6	6.10×10^5	8.50×10^5	1.28×10^4	1.90×10^3

試験方法：

供試土壌の調製：

ガラス容器に乾土重 100 g 相当の土壌を入れ、蒸留水 100 mL を加えた（水深約 2 cm）。滅菌条件の試験区として、土壌を入れた容器をオートクレーブで滅菌し（115°C、45 分間、1 回/日で 3 日間）、滅菌蒸留水を加えた。

揮発性成分の捕集： 揮発性成分の捕集のため以下のトラップを設置し、約 60 mL/min で通気した。

トラップ 1：エチルジゴール

トラップ 2：1M 水酸化カリウム水溶液

トラップ 3：1M 水酸化カリウム水溶液

標識体の処理方法：

Bz 標識体および Is 標識体のアセトニトリル溶液を調製した。非滅菌土壌には Bz 標識体または Is 標識体の、滅菌土壌には Bz 標識体のアセトニトリル溶液を供試土壌の表層水に処理した。乾土壌当たりのアセトニトリル濃度（v/w）は 0.5% となるようにした。処理後、表層水と土壌はよく混合した。両標識体ともに処理量は、申請を予定している有効成分使用量である 0.2 kg ai/ha の 2 倍にあたる乾土重当たり 0.4 mg/kg とした。採取時期毎の処理容器数は各標識体当り 1 反復とした。

培養方法： 培養は 25°C の暗所で行った。試験開始前に 26 日間の順化を行った。

試料の採取： 以下の日程で表層水および土壌試料を採取した。

条件	処理標識体	採取時期
非滅菌条件	Bz 標識体	処理 0、7、14、30、59、91、120、178 日後
	Is 標識体	処理 0、7、14、30、59、91、120、178 日後
滅菌条件	Bz 標識体	処理 0、30、91、178 日後

分析方法：

試料の分析： 容器から表層水を傾けて採取した。採取した表層水および土壌試料は図 1 に示したスキームに従って抽出し、LSC で放射エネルギーを測定した。抽出した試料は HPLC、または必要に応じて TLC 分析に供し、参照物質とのコクロマトグラフィーで代謝分解物の定量あるいは同定・特徴付けを行った。

抽出残渣の特徴付け：

抽出残渣が 10% TAR 以上の土壌試料について、図 2 に示したスキームに従ってフミン酸、フルボ酸およびヒューミン画分に分画し、各画分中の放射エネルギーを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

揮発性成分の特徴付け：

Bz 標識体処理した非滅菌土壌試験区の水酸化カリウムトラップ溶液に炭酸ナトリウムを加えた後、飽和塩化バリウム溶液を加えて遠心分離した。分離した上澄み液の放射エネルギーを測定することで放射性二酸化炭素量を測定した。

LC/MS/MS 分析：

代謝分解物同定のため、土壌抽出試料を LC/MS/MS 分析に供した。

図 1 試料の抽出スキーム

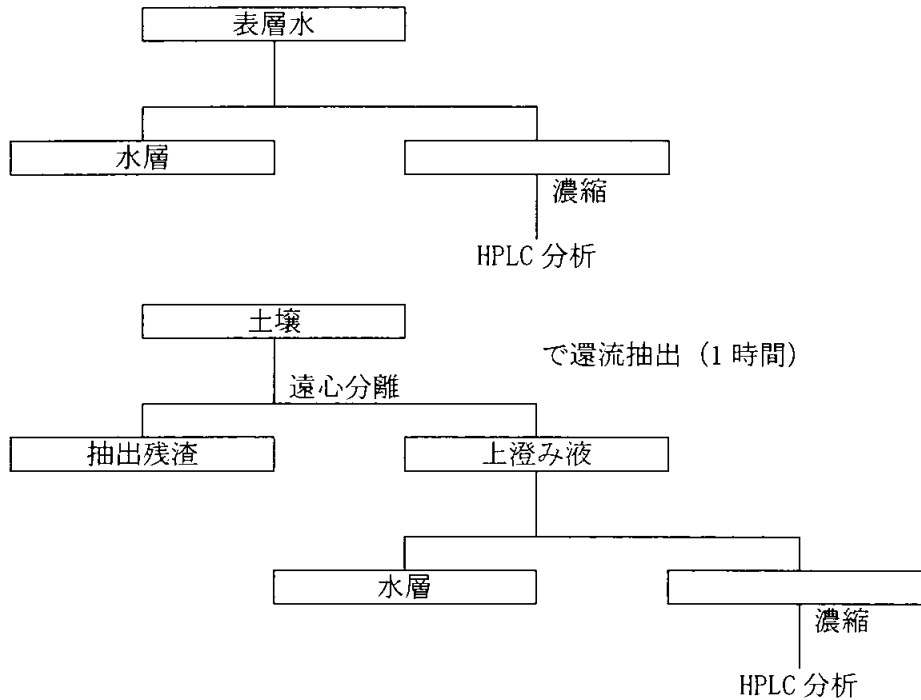
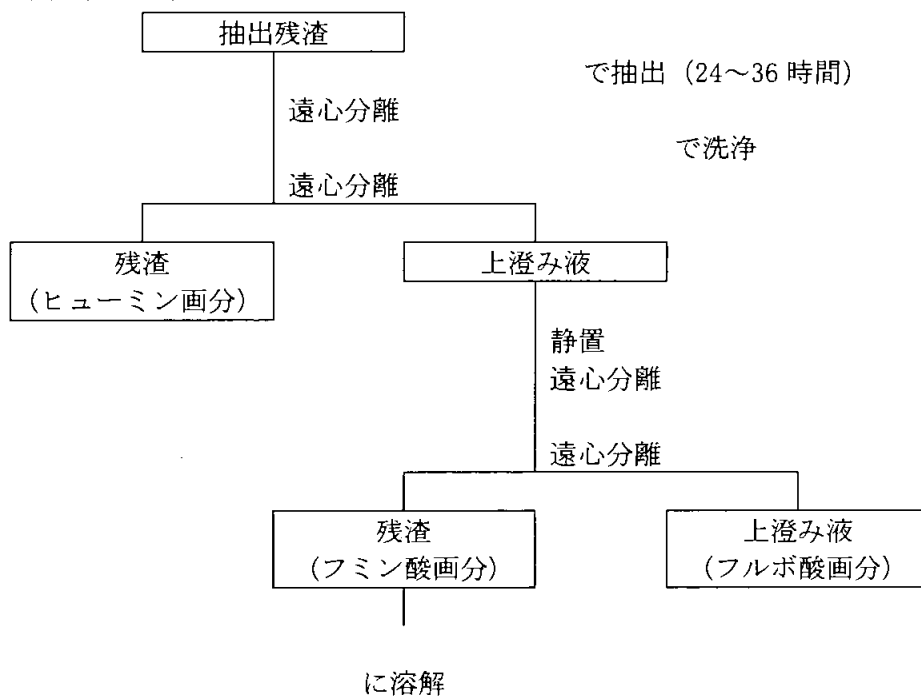


図 2 抽出残渣の特徴付けスキーム



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

処理濃度：処理濃度の実測値は以下の通りであった。

処理標識体	濃度 (mg/kg*)
Bz 標識体	0.416
Is 標識体	0.397

*：乾土当たり

放射エネルギーの回収率：結果を以下の表に示す。

非滅菌条件における Bz 標識体処理土壌の放射エネルギー回収率 処理放射エネルギーに対する割合、%TAR

試料採取 (日)	表層水		土壌			揮発性成分			回収 合計		
	水層	小計	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計			
0	88.7	1.1	89.8	4.3	<0.1	1.0	5.3	-	-	-	95.1
7	23.0	0.6	23.6	68.0	0.6	4.9	73.5	nd	<0.1	<0.1	97.1
14	11.1	0.4	11.5	79.4	0.7	8.4	88.5	<0.1	nd	<0.1	100.0
30	7.6	1.1	8.7	74.9	1.1	9.9	85.9	<0.1	nd	<0.1	94.6
59	5.9	0.4	6.3	76.8	4.1	9.2	90.1	<0.1	0.2	0.3	96.7
91	7.5	0.6	8.1	74.1	2.4	12.5	89.0	<0.1	1.1	1.1	98.2
120	4.0	2.8	6.8	70.2	4.3	15.6	90.1	<0.1	1.6	1.6	98.5
178	6.0	1.6	7.6	65.8	3.4	18.4	87.6	0.1	3.0	3.1	98.3

-：測定せず

nd：検出されず

非滅菌条件における Is 標識体処理土壌の放射エネルギー回収率 処理放射エネルギーに対する割合、%TAR

試料採取 (日)	表層水		土壌			揮発性成分			回収 合計		
	水層	小計	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計			
0	82.0	0.6	82.6	10.7	0.5	1.1	12.3	-	-	-	94.9
7	20.1	0.7	20.8	68.9	0.6	4.4	73.9	0.1	0.2	0.3	95.0
14	11.1	0.9	12.0	79.8	1.2	6.2	87.2	0.1	0.3	0.4	99.6
30	8.8	1.2	10.0	73.5	1.2	5.6	80.3	0.1	0.9	1.0	91.3
59	4.1	1.0	5.1	72.7	1.8	6.8	81.3	0.1	5.4	5.5	91.9
91	10.3	2.3	12.7	71.0	3.4	4.7	79.1	0.2	5.2	5.4	97.2
120	2.7	1.1	3.8	55.9	1.2	9.2	66.3	0.2	23.9	24.1	94.2
178	1.5	0.3	1.8	43.6	6.1	8.6	58.3	0.2	29.4	29.6	89.7

-：測定せず

滅菌条件における Bz 標識体処理土壌の放射エネルギー回収率 処理放射エネルギーに対する割合、%TAR

試料採取 (日)	表層水		土壌			揮発性成分			回収 合計		
	水層	小計	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計			
0	88.2	1.0	89.2	4.0	0.6	1.6	6.2	-	-	-	95.4
30	14.1	1.0	15.1	72.1	0.5	4.3	76.9	nd	nd	nd	92.0
91	6.7	2.7	9.4	70.6	3.5	10.0	84.1	nd	0.1	0.1	93.6
178	4.9	6.5	11.4	57.4	6.7	23.3	87.4	nd	0.2	0.2	99.0

-：測定せず

nd：検出されず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非滅菌条件での Bz 標識体処理土壌の総回収率は 94.6~100.0%TAR であった。表層水中の放射エネルギーは経時的に減衰し、処理直後で 89.8%TAR であったのに対し、処理 7 日後で 23.6%TAR、処理 178 日後で 7.6%TAR となった。一方、土壌中の放射エネルギーは処理直後で 5.3%TAR であったが、処理 59 日後では 90.1%TAR まで増加し、その後 87.6%TAR まで減少した。土壌からの抽出可能な放射性成分は抽出残渣および揮発性成分の増加に伴い減少し、処理 178 日後には 69.2%TAR となった。抽出残渣は処理 178 日後で 18.4%TAR となり、放射性二酸化炭素は処理 178 日後で 3.0%TAR となった。

非滅菌条件での Is 標識体処理土壌の総回収率は 89.7~99.6%TAR であった。表層水中の放射エネルギーは経時的に減衰し、処理直後で 82.6%TAR であったのに対し、処理 7 日後で 20.8%TAR、処理 178 日後で 1.8%TAR となった。一方、土壌中の放射エネルギーは処理直後で 12.3%TAR であったが、処理 59 日後では 81.3%TAR まで増加し、その後 58.3%TAR まで減少した。土壌からの抽出可能な放射性成分は、処理 178 日後に 49.7%TAR まで減少し、抽出残渣は 8.6%TAR、放射性二酸化炭素は 29.4%TAR となった。

滅菌条件においても非滅菌条件と同様の傾向を示した。処理直後で 89.2%TAR であった表層水中の放射エネルギーは、178 日後では 11.4%TAR となった。土壌中の抽出可能な放射性成分、抽出残渣および揮発性成分は処理 178 日でそれぞれ 64.1%TAR、23.3%TAR および 0.2%TAR であった。

放射性成分の同定および定量：

HPLC 分析による非滅菌条件における表層水および土壌抽出液中の放射性成分の割合は以下の通りであった。

非滅菌条件における放射性成分の割合（表層水および土壌抽出液の合計）

標識体	試料採取 (日)	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR	
		親化合物	
Bz 標識体	0	90.1	
	7	86.2	
	14	84.8	
	30	74.8	
	59	67.1	
	91	59.6	
	120	61.5	
	178	39.4	
Is 標識体	0	90.2	
	7	85.9	
	14	86.3	
	30	74.1	
	59	71.3	
	91	60.2	
	120	50.3	
	178	38.5	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

滅菌条件における放射性成分の割合（表層水および土壌抽出液の合計）

標識体	試料採取 (日)	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR	
		親化合物	
Bz 標識体	0	88.7	
	30	82.5	
	91	67.9	
	178	46.5	

非滅菌条件において、フェノキサスルホンは経時的に減衰し、処理 178 日後の Bz 標識体で 39.4%TAR、Is 標識体で 38.5%TAR となった。また主要な分解物として Bz 標識体では [] を、Is 標識体では [] を HPLC および TLC によるクロマトグラフィーで同定した。[] は培養期間中に最大 [] %TAR (処理 [] 日後) および [] %TAR (処理 [] 日後) が検出され、[] は処理 [] 日後に最大の [] %TAR に達した。その他、未同定分解物として [] 個の放射性成分が検出されたが、それぞれの放射エネルギーは Bz 標識体では最大で [] %TAR、Is 標識体では最大で [] %TAR であった。

滅菌条件において、フェノキサスルホンは経時的に減衰し、処理 178 日で 46.5%TAR となった。また、主要な分解物として [] が検出され、それぞれ処理 [] 日後で [] %TAR および [] %TAR が生成した。

抽出残渣の特徴付け：

抽出残渣を分画した結果を下表に示した。

標識体	条件	試料	画分(処理放射エネルギーに対する割合、%TAR)			
			ヒューミン	フルボ酸	フミン酸	合計
Bz 標識体	非滅菌	処理 178 日	12.9	1.9	3.6	18.4
	滅菌	処理 178 日	17.0	1.5	4.8	23.3
Is 標識体	非滅菌	処理 120 日	5.8	1.9	1.5	9.2

抽出残渣は主にヒューミン画分に分画された。

揮発性成分の特徴付け：

水酸化カリウム中の放射性成分を塩化バリウムで沈殿させた結果、水酸化カリウムトラップに捕集された放射性成分は放射性二酸化炭素であることが確認された。

LC/MS/MS 分析：

Bz 標識体処理区の土壌抽出試料の LC/MS/MS 分析により、[] の存在が確認された。

分解速度： フェノキサスルホンの分解を非線形回帰で表し、一次反応モデルにより解析した結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

条件	試料	動態モデル	DT ₅₀	DT ₉₀
非滅菌	表層水	DFOP	3.2 日	15 日
	土壌	SFO	190 日	630 日
	合計	SFO	159 日	527 日
滅菌	表層水	DFOP	9.1 日	47 日
	土壌	SFO	247 日	821 日
	合計	SFO	198 日	657 日

SFO: Simple First Order

DFOP: Double First Order in Parallel

推定代謝分解経路：

フェノキサスルホンの好氣的湛水土壌中における代謝分解経路は、以下のように考えられた。

次に、好氣的湛水土壌中における推定代謝分解経路を示す。

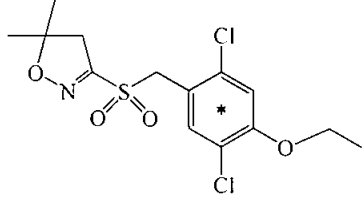
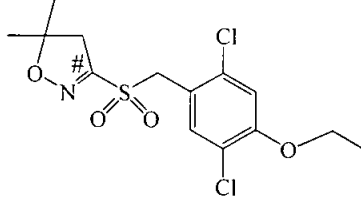
(2) 好氣的土壤中動態試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物： ベンゼン環-U-またはイソキサゾリン環-3 位を ^{14}C で標識した。

名 称	ベンゼン環-U- ^{14}C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ^{14}C フェノキサスルホン
化学構造	 <p style="text-align: center;">* ^{14}C 標識の位置</p>	 <p style="text-align: center;"># ^{14}C 標識の位置</p>
化学名*	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ^{14}C (U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ^{14}C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

* [申請者注：以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌：埴壤土（ ）を用いた。土壌は試験に使用する前に 2 mm の篩を通した。土壌の性質は以下の通りであった。

項目	測定値
粒径組成	
0.063 mm - 2 mm (%)	32
0.002 mm - 0.063 mm (%)	38
<0.002 mm (%)	30
土性分類 (BS 3882)	埴壤土
pH (水)	6.8
pH (0.01M CaCl ₂)	6.3
有機物含有量 (%)	2.3
陽イオン交換容量 (meq/100g)	19.5

供試土壌中の微生物活性：

微生物バイオマスを調査した。その結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試料検査時期	微生物バイオマス (mg C/kg)
試験開始時	1025
試験終了時	426

試験方法：

供試土壌の調製：

ガラス容器に乾土重 200 g 相当の土壌を入れ、蒸留水を最大容水量の 50%となるように加えた。滅菌条件の試験区として、土壌を入れた容器をオートクレーブで滅菌し（115℃、45 分間、1 回/日で 3 日間）、滅菌蒸留水を最大容水量の 50%となるように加えた。

揮発性成分の捕集：揮発性成分の捕集のため以下のトラップを設置し、約 60 mL/min で通気した。

トラップ 1：エチルジゴール

トラップ 2：1M 水酸化カリウム水溶液

トラップ 3：1M 水酸化カリウム水溶液

標識体の処理方法：

Bz 標識体および Is 標識体のアセトニトリル溶液を調製した。非滅菌土壌には Bz 標識体または Is 標識体の、滅菌土壌には Bz 標識体のアセトニトリル溶液を土壌表面に処理した。乾土壌当たりのアセトニトリル濃度 (v/w) は 0.5%となるようにした。両標識体ともに処理量は、申請を予定している有効成分使用量である 0.2 kg ai/ha の 2 倍にあたる乾土重当たり 0.4 mg/kg とした。採取時期毎の処理容器数は各標識体当り 1 反復とした。

培養方法： 培養は 25℃の暗所で行った。試験開始前に 26 日間の順化を行った。

試料の採取： 以下の日程で試料を採取した。

条件	処理標識体	採取時期
非滅菌条件	Bz 標識体	処理 0、7、14、30、60、92、120、179 日後
	Is 標識体	処理 0、7、14、30、60、92、120、179 日後
滅菌条件	Bz 標識体	処理 0、30、92、179 日後

分析方法：

試料の分析： 採取した試料は図 1 に示したスキームに従って抽出し、LSC で放射エネルギーを測定した。

抽出した試料は HPLC、または必要に応じて TLC 分析に供し、参照物質とのコクロマトグラフィーで分解物の定量あるいは同定・特徴付けを行った。

抽出残渣の特徴付け：

抽出残渣が 10%以上の土壌試料について、図 2 に示したスキームに従ってフミン酸、フルボ酸およびヒューミン画分に分画し、各画分中の放射エネルギーを測定した。

揮発性成分の特徴付け：

水酸化カリウムトラップ溶液に捕集された放射性成分の特徴付けを、Bz 標識体および Is 標識体を処理した非滅菌土壌試験区について行った。トラップ溶液に炭酸ナトリウムを加えた後、飽和塩化バリウム溶液を加えて遠心分離した。分離した上澄み液の放射エネルギーを測定することで放射性二酸化炭素量を測定した。

図1 試料の抽出スキーム

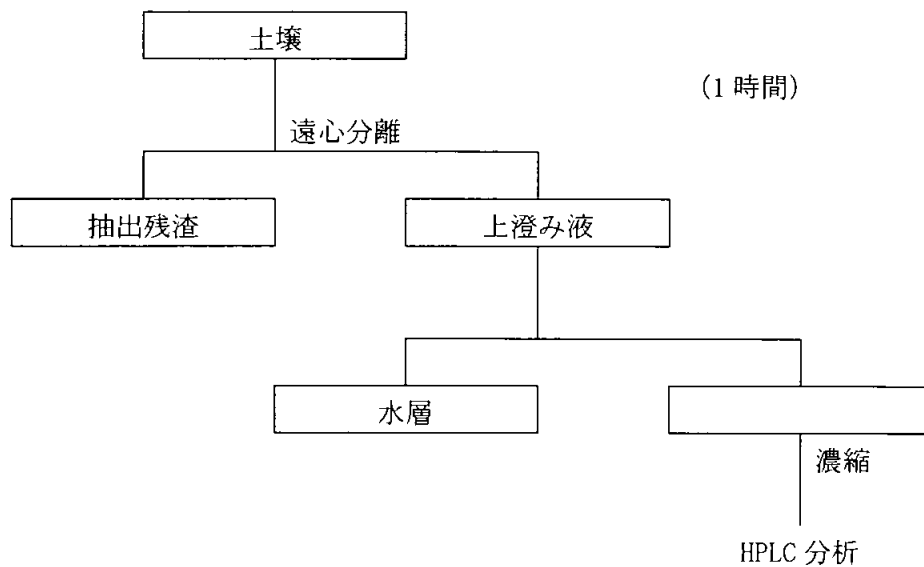
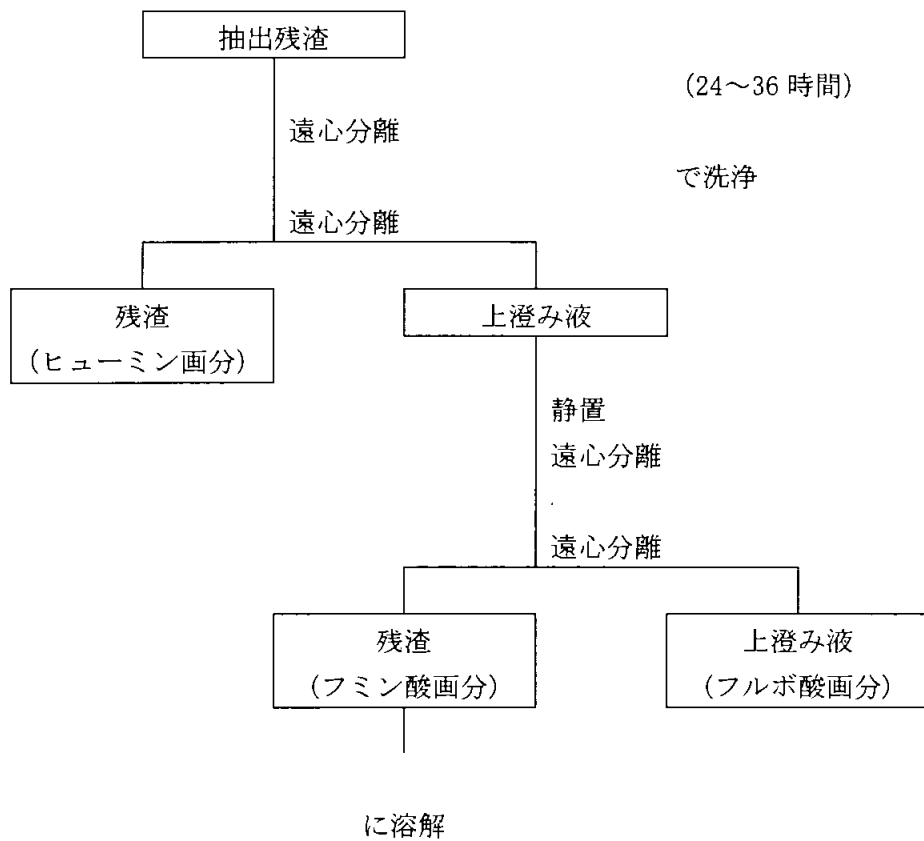


図2 抽出残渣の特徴付けスキーム



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

処理濃度： 処理濃度の実測値は以下の通りであった。

処理標識体	濃度 (mg/kg*)
Bz 標識体	0.389
Is 標識体	0.390

*：乾土当たり

放射エネルギーの回収率： 結果を以下の表に示す。

非滅菌条件における Bz 標識体処理土壌の放射エネルギー回収率

試料 採取 (日)	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR							回収 合計
	土壌			揮発性成分				
	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計		
0	96.2	0.7	2.9	99.8	-	-	-	99.8
7	90.4	1.4	5.2	97.0	nd	1.6	1.6	98.6
14	87.4	1.6	5.7	94.7	nd	2.7	2.7	97.4
30	83.8	1.5	5.4	90.7	nd	5.7	5.7	96.4
60	73.6	2.5	11.3	87.4	nd	10.4	10.4	97.8
92	68.0	3.0	14.4	85.4	nd	12.7	12.7	98.1
120	66.8	1.9	13.3	82.0	nd	13.8	13.8	95.8
179	58.9	2.8	14.9	76.6	nd	19.3	19.3	95.9

-：測定せず

nd：検出されず

非滅菌条件における Is 標識体処理の放射エネルギー回収率

試料 採取 (日)	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR							回収 合計
	土壌			揮発性成分				
	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計		
0	94.5	1.8	2.3	98.6	-	-	-	98.6
7	91.7	1.2	3.7	96.6	nd	2.1	2.1	98.7
14	89.7	1.6	4.1	95.4	0.1	3.7	3.8	99.2
30	86.2	0.9	5.0	92.1	0.1	6.9	7.0	99.1
60	81.1	1.3	7.3	89.7	nd	8.2	8.2	97.9
92	75.6	1.4	8.9	85.9	<0.1	15.0	15.0	100.9
120	69.2	0.4	9.8	79.4	<0.1	17.9	17.9	97.3
179	60.4	1.1	11.1	72.6	0.1	25.3	25.4	98.0

-：測定せず

nd：検出されず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

滅菌条件における Bz 標識体処理の放射能量回収率

試料 採取 (日)	処理放射能量に対する割合、%TAR							回収 合計
	土壌			揮発性成分				
	水層	抽出 残渣	小計	有機性	CO ₂	小計		
0	95.1	1.6	2.0	98.7	-	-	-	98.7
30	97.0	1.8	1.6	100.4	nd	nd	nd	100.4
92	94.6	4.3	3.1	102.0	nd	<0.1	<0.1	102.0
179	92.6	2.3	2.8	97.7	nd	<0.1	<0.1	97.7

- : 測定せず nd : 検出されず

非滅菌条件での Bz 標識体処理土壌の総回収率は 95.8~99.8%TAR であった。土壌からの抽出可能な放射性成分は抽出残渣の増加に伴い減少し、処理直後で 96.9%TAR であったのに対し、処理 179 日後には 61.7%TAR となった。抽出残渣は処理 179 日後で 14.9%TAR となり、放射性二酸化炭素は処理 179 日後で 19.3%TAR となった。

非滅菌条件での Is 標識体処理土壌の総回収率は 97.3~100.9%TAR であった。土壌からの抽出可能な放射性成分は Bz 標識体処理土壌と同様に減少し、処理直後で 96.3%TAR であったのに対し、処理 179 日後には 61.5%TAR となった。抽出残渣は処理 179 日後で 11.1%TAR、放射性二酸化炭素は処理 179 日後で 25.3%TAR となった。

滅菌条件では、179 日後の抽出可能な放射性成分が 94.9%TAR であり、抽出残渣は最大 3.1%TAR であった。放射性揮発性成分は処理 179 日後においても 0.1%TAR 未満であった。

放射性成分の同定および定量：

HPLC 分析による非滅菌条件の土壌抽出液中の放射性成分の割合は以下の通りであった。

土壌抽出液中の放射性成分の割合

条件	試料 採取 (日)	処理放射能量に対する割合、%TAR	
		Bz 標識体	Is 標識体
		親化合物	親化合物
非滅菌	0	94.2	93.7
	7	90.0	90.4
	14	85.9	88.8
	30	82.1	85.3
	60	70.4	80.6
	92	66.8	74.2
	179	57.5	59.2
滅菌	0	94.5	
	30	95.5	
	92	91.7	
	179	91.2	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

非滅菌条件における Bz 標識体処理土壌においては、フェノキサスルホンが主要な放射性成分であり、その割合は経時的に減少し、処理 179 日後で 57.5%TAR となった。その他、
が検出されたが、いずれも %TAR 以下であった。

非滅菌条件における Is 標識体処理土壌においてもフェノキサスルホンが主要な放射性成分であり、その割合は経時的に減少し、処理 179 日後で 59.2%TAR となった。その他、
が検出され、最大 %TAR であった。

滅菌条件においては、フェノキサスルホンが主要な放射性成分であり、その割合は処理直後で 94.5%TAR、処理 179 日後で 91.2%TAR となり、減衰は僅かであった。その他、
が検出され、いずれも %TAR 未満であった。

抽出残渣の特徴付け：

抽出残渣を分画した結果を下表に示した。

標識体	条件	試料	画分(処理放射エネルギーに対する割合、%TAR)			
			ヒューミン	フルボ酸	フミン酸	合計
Bz 標識体	非滅菌	処理 179 日	8.2	3.0	3.8	14.9
Is 標識体	非滅菌	処理 179 日	5.2	4.1	1.8	11.1

抽出残渣は主にヒューミン画分に分画された。

分解速度： フェノキサスルホンの分解を非線形回帰で表し、一次反応モデルにより解析した結果を次表に示す。

条件	標識体	動態モデル	DT ₅₀	DT ₉₀
非滅菌	Bz	SFO	243 日	809 日
	Is	SFO	279 日	925 日
滅菌	Bz	SFO	2773 日	9211 日

SFO: Simple First Order

推定分解経路：

以下に、好氣的土壌中におけるフェノキサスルホンの推定分解経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(資料 運命-9)

(3) 嫌氣的土壤中動態試験

フェノキサスルホンは水溶解度が 10 mg/L 以下 (0.17 mg/L) であり、「土壤中における移動性が低いこと」に該当することから、平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号、平成 20 年 3 月 31 日一部改正 (19 消安第 14966 号) 第 4. 試験成績の提出の除外について、別表 2 に基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4. 水中動態に関する試験等

(資料 物化-14)

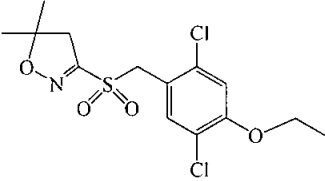
(1) 加水分解動態試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

供試化合物： 非標識体のフェノキサスルホンを用いた。

名称	フェノキサスルホン	化学名*	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole
化学構造		ロット番号	
		純度	

*[申請者注：報告書における化学名は、3-[(2,5-dichloro-4-ethoxyphenyl)methylsulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethylisoxazole であるが、抄録では ISO の命名した IUPAC 名で表記した。]

供試化合物の設定理由：

非標識体での試験を実施した。

予備試験において pH 4、7 及び 9 (25°C) での推定半減期がいずれも 1 年以上であった為、標識体を用いた試験は実施しなかった。

試験系および緩衝液の調製方法：

溶液はすべて精製水で調製した。次の緩衝液を用いた。

pH 4 リン酸緩衝液：オルトリン酸水素二ナトリウム十二水和物 (10.1 g) 及びオルトリン酸二水素カリウム (6.0 g) 水溶液にオルトリン酸を加え pH 4.0 に調整、精製水で体積を 2000 mL とした。

pH 7 リン酸緩衝液：オルトリン酸二水素カリウム (13.6 g) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) 水溶液に 1 M 塩酸を加え pH 7.0 に調整、精製水で体積を 2000 mL とした。

pH 9 ホウ酸緩衝液：0.1 M ホウ酸を 0.1 M 塩化カリウム水溶液 (250 mL) に加え、これを 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (106.5 mL) に加え pH 9.0 に調整、精製水で体積を 500 mL とした。

試験方法：

試料調製： 2 連でバイアル瓶に緩衝液 (50 mL) を入れ、窒素でページし、試験温度 (50°C) で保温した。これにフェノキサスルホンのアセトニトリル溶液 (約 8~9 mg/L) を 0.08 mg/L とするよ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

うに一定量 (0.5 mL) 加え、暗所にて 50°C の恒温槽でインキュベートした。

試料採取： フェノキサスルホンのアセトニトリル溶液添加の直後、約 2 時間後、および約 120 時間後に各試験溶液から一部 (2.5 mL) をサンプリングした。

試料分析： 各時点でサンプリングした溶液 (2.5 mL) をアセトニトリルで 5 mL に定容後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。pH 9 の試験溶液については、アセトニトリルで 10 mL に定容後、同様に分析した。

pH および温度測定： 各試験溶液の pH および温度は常時測定した。

試験結果：

試験溶液の pH： 試験溶液の pH は下表の通り、試験期間中に大きな経時変化はなかった。

設定 pH	pH の実測値 (2 連平均)	
	試験開始時	試験終了時
4	4.1	4.2
7	7.1	7.1
9	9.1	9.1

定量結果および半減期：フェノキサスルホンの定量結果を下表に示した。pH 4、7 または 9 の緩衝液中、50±0.5°C の条件でフェノキサスルホンの濃度に大きな変化は認められなかった。120 時間 (5 日間) にわたり加水分解を実施した場合の分解率は何れも 10% 未満であった。この結果を環境条件 (25°C) での半減期に換算すると、半減期は 1 年を超える結果となった。

pH	フェノキサスルホンの試験溶液中濃度 (2 連平均値、mg/L)			加水分解率 (%)	25°C での 推定半減期
	調製直後	2 時間後	120 時間後		
4	0.07673	0.07725	0.08450	0	1 年以上
7	0.08075	0.07759	0.08455	0	1 年以上
9	0.07905	0.08007	0.07136	9.7	1 年以上

結論：フェノキサスルホンは、酸性、中性および塩基性の条件下で加水分解に対して安定であった。

(2) 水中光分解動態試験

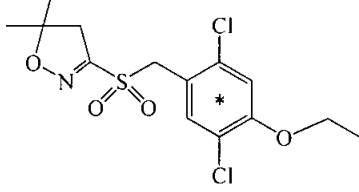
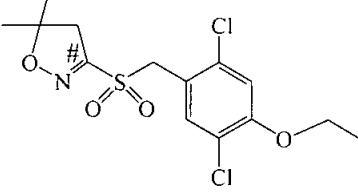
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試化合物：フェノキサスルホン (KIH-1419)

構造式および標識位置：

名称	ベンゼン環-U- ¹⁴ C フェノキサスルホン	イソキサゾリン環-3- ¹⁴ C フェノキサスルホン
化学構造	 * ¹⁴ C 標識の位置	 # ¹⁴ C 標識の位置
化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ¹⁴ C(U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxybenzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-[3- ¹⁴ C]oxazole
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		

[申請者注：以下、Bz 標識体および Is 標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

試験系：

試験水： 以下の試験水を使用した。

人工自然水（フミン酸水溶液）： 水酸化ナトリウム水溶液にフミン酸を加え、ろ過した後、硫酸で pH 7.01 に調整した。調製した溶液を更に 0.22 μm のフィルターでろ過し、4 日間直射日光に曝した。その後、370 nm で 0.500 の吸収となるよう蒸留水で希釈し、使用時には 0.01 M リン酸緩衝液で 10 倍に希釈、0.22 μm のフィルターでろ過を行った。

蒸留水： HPLC 級の蒸留水をオートクレーブで滅菌した（121℃、15 分間）。

試験容器および器具類の滅菌：

内径 2.5 cm、高さ 8.5 cm の珪酸ガラス製で石英の窓を持つ円筒形の容器を試験容器として用いた。試験容器およびガラス器具は使用前にオートクレーブで滅菌した（121℃、15 分間）。また、試験溶液の調製は無菌的に実施し、試験溶液の滅菌状態は最終採取試料の微生物検査により確認した。

光分解装置： 光分解装置にはキセノンアークランプを光源とした Suntest accelerated exposure

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

unit (Heraeus Equipment Ltd) を使用し、290 nm 以下の波長をフィルターによりカットした。光照射強度は光照射の開始時および終了時に 250~800 nm の範囲で測定した。照射期間中の平均照射量 (300~400 nm) は蒸留水試験区で 40.2 W/m²、フミン酸水溶液試験区で 42.0 W/m² (Bz 標識体) および 43.2 W/m² (Is 標識体) であった。

光照射中の温度管理：

試験溶液の水温は約 25°C に保った。暗下対照区容器は遮光下で約 25°C に保った。

試験方法：

試験溶液の調製：

試験溶液濃度をフェノキサスルホンの水溶解度 (0.17 mg/L) の 1/2 以下である 0.08 mg/L に設定した。各標識体のアセトニトリル溶液を調製し、所定量を各試験水 (蒸留水またはフミン酸水溶液) に添加して試験溶液を調製した。試験溶液中のアセトニトリルは体積比で約 0.1% であった。

揮発性成分の捕集： 揮発性成分の捕集のため以下のトラップを設置し、約 5 mL/min で通気した。

トラップ 1：エチルジゴール

トラップ 2：1M 水酸化カリウム水溶液

トラップ 3：1M 水酸化カリウム水溶液

試料の採取： 光照射区および暗下対照区試料は以下の通り試料を採取した。

試験水	標識体	採取時期
蒸留水	Bz	処理 0、1、2、3、4、5、7 日
	Is	処理 0、1、2、3、4、5、7 日
フミン酸水溶液	Bz	処理 0、1、2、3、4、5、7 日
	Is	処理 0、1、2、3、4、5、7 日

試験水の物理化学的特性：

パラメータ	蒸留水	フミン酸水溶液
pH	6.67	7.0
溶存酸素量 (%)	84.3	94.7
懸濁物質 (g/L)	na	0.0008
電気伝導率 (μS/cm)	1.82	1503
全蒸発残留物量 (g/L)	na	1.35
全溶存有機炭素量 (mg C/L)	na	5.66
370 nm での吸収	na	0.044

na：該当なし

分析方法：

放射エネルギーの測定： 測定は LSC で行った。

放射性成分の検出および定量：

採取した試料は HPLC 分析を行い、一定間隔で溶出液を採取し、放射エネルギーを測定、またはラジオクロマトグラムから直接評価することによって放射性成分を定量した。

放射性成分の同定および特徴づけ：

各放射性成分は、採取試料と参照物質の HPLC への同時注入による UV クロマトグラムとの比較により評価した。さらに、採取試料は順相の二次元 TLC で分析を用い、参照物質とのコ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

クロマトグラフィーにより UV 吸収と放射性成分とを比較した。

Is 標識体関連分解物の検討：

Is 標識体で検出された分解物の検討のため、Is 標識体を 30 mg/L の濃度となるよう蒸留水に加え、7 日間の光照射を行うことで試料を調製した。照射後の溶液を酢酸エチルで抽出し、GC/MS に供した。

計算方法：

半減期の算出：

フェノキサスルホンの水中での光分解を非線形回帰で表し、一次反応モデルにより半減期を算出した。この半減期とキセノン光の平均照射量から太陽光下（北緯 35°C：東京、春：4～6 月）での推定半減期を算出した。

試験結果：

試験溶液の温度： 試験溶液の水温は試験期間を通じて 25±2°C であった。

試験溶液の滅菌状態：

最終採取試料の微生物検査の結果、蒸留水試験区での試験期間中の滅菌状態が維持されていたことが確認された。一方、フミン酸水溶液の照射区では低レベルの微生物汚染が、暗下対照区では高レベルの微生物汚染が確認された。

高レベルの微生物汚染が検出されたフミン酸水溶液の暗下対照区においてフェノキサスルホンの分解がみられなかったことから、照射区で検出された低レベルの微生物汚染は、フェノキサスルホンの分解に影響を与えなかったと考えられる。

試験溶液の pH： 最終試料採取時の試験溶液の pH は以下の通りであった。

試験水	光照射区		暗下対照区	
	Bz 標識体	Is 標識体	Bz 標識体	Is 標識体
蒸留水	7.36	7.17	7.64	7.29
フミン酸水溶液	7.09	7.01	6.97	7.02

試験溶液中のフェノキサスルホン濃度：

調製した試験溶液中のフェノキサスルホンの初期濃度は以下の通りであった。

試験水	初期濃度 (mg/L)	
	Bz 標識体	Is 標識体
蒸留水	0.090	0.089
フミン酸水溶液	0.080	0.089

物質収支： 各試料における放射エネルギーの回収率を次表に示した。蒸留水の光照射区における Bz 標識体および Is 標識体の総回収率はそれぞれ 91.7～97.1% TAR および 92.8～99.3% TAR であった。Bz 標識体処理で生成した揮発性成分は最大 6.7% TAR であり、全て二酸化炭素であった。また、Is 標識体処理における揮発性成分は最大 5.9% TAR であり、大部分が二酸化炭素 (5.5% TAR) であった。

フミン酸水溶液の光照射区における Bz 標識体および Is 標識体の総回収率はそれぞれ 85.1～100.3% および 95.6～100.3% であった。生成した揮発性成分は Bz 標識体処理で最大 4.4%

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

TAR、Is 標識体処理で最大 2.1% TAR であった。その大部分は二酸化炭素であり、Bz 標識体で最大 4.4% TAR、Is 標識体で最大 1.4% TAR であった。

蒸留水試験区の物質収支

処理 標識体	照射 日数 (日)	回収率 (処理放射エネルギーに対する割合、%)							
		光照射区				暗下対照区			
		試験 溶液	揮発性成分		合計	試験 溶液	揮発性成分		合計
有機性	¹⁴ CO ₂		有機性	¹⁴ CO ₂					
Bz 標識体	0	97.1	na	na	97.1	-	-	-	-
	1	94.9	nd	0.2	95.1	89.3	nd	nd	89.3
	2	94.9	nd	0.8	95.7	113.4	nd	nd	113.4
	3	94.0	nd	0.6	94.6	99.4	nd	nd	99.4
	4	91.5	nd	0.2	91.7	99.8	nd	nd	99.8
	5	94.2	nd	1.9	96.1	98.4	nd	nd	98.4
	7	86.6	nd	6.7	93.3	99.1	nd	nd	99.1
Is 標識体	0	95.5	na	na	95.5	-	-	-	-
	1	96.6	nd	1.1	97.7	106.0	nd	nd	106.0
	2	94.1	0.3	0.7	95.1	104.4	0.2	0.2	104.8
	3	93.4	0.4	5.5	99.3	105.0	nd	0.3	105.3
	4	95.8	0.3	1.1	97.2	103.7	nd	nd	103.7
	5	86.7	0.9	5.2	92.8	103.4	nd	0.3	103.7
	7	91.1	0.7	3.2	95.0	104.9	nd	0.3	105.2

- : 暗下対照区の 0 日後試料は光照射区の 0 日後試料と共通
na : 分析せず、 nd : 検出されず

フミン酸水溶液試験区の物質収支

処理 標識体	照射 日数 (日)	回収率 (処理放射エネルギーに対する割合、%)							
		光照射区				暗下対照区			
		試験 溶液	揮発性成分		合計	試験 溶液	揮発性成分		合計
有機性	¹⁴ CO ₂		有機性	¹⁴ CO ₂					
Bz 標識体	0	100.3	na	na	100.3	-	-	-	-
	1	84.8	0.3	nd	85.1	83.8	nd	0.6	84.4
	2	96.6	nd	0.5	97.1	99.0	nd	0.2	99.2
	3	95.4	nd	2.2	97.6	102.4	nd	0.3	102.7
	4	94.8	nd	3.0	97.8	100.9	nd	nd	100.9
	5	93.8	nd	1.9	95.7	99.7	nd	2.2	101.9
	7	92.2	nd	4.4	96.6	101.2	nd	0.1	101.3
Is 標識体	0	97.3	na	na	97.3	-	-	-	-
	1	95.4	0.2	0.3	95.9	97.1	nd	nd	97.1
	2	96.1	0.3	0.5	96.9	98.3	nd	0.5	98.8
	3	94.7	0.3	0.6	95.6	98.2	nd	0.4	98.6
	4	94.6	0.4	1.1	96.1	96.0	nd	nd	96.0
	5	93.9	0.7	1.4	96.0	97.4	nd	nd	97.4
	7	98.5	0.4	1.4	100.3	96.3	nd	0.4	96.7

- : 暗下対照区の 0 日後試料は光照射区の 0 日後試料と共通
na : 分析せず、 nd : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

フェノキサスルホンおよび分解物の定量：

放射性成分の処理放射エネルギーに対する割合を下表に示した。フェノキサスルホンは蒸留水中で光照射により分解し、照射7日にBz標識体が46.9%TAR、Is標識体が39.9%TARまで減少した。Bz標識体の主要分解物として 2,4,6-トリクロロフェノールが検出され、最大 10.1%TARであった。また、Bz標識体処理区において検出された 2,4,6-トリクロロフェノールは 1個以上の分解物に分けられ、それぞれの放射エネルギーは最大で 10.1%TARであった。Is標識体の主要分解物は 2,4,6-トリクロロフェノールであり、最大 10.1%TARが検出された。

フェノキサスルホンはフミン酸水溶液中で光照射により分解し、照射7日にBz標識体が53.7%TAR、Is標識体が57.7%TARまで減少した。Bz標識体の主要分解物として 2,4,6-トリクロロフェノールが検出され、最大 10.1%TARであった。また、Bz標識体処理区において検出された 2,4,6-トリクロロフェノールは 1個以上の分解物に分けられ、それぞれの放射エネルギーは最大で 10.1%TARであった。Is標識体の主要分解物は 2,4,6-トリクロロフェノールであり、最大 10.1%TARが検出された。

暗下対照区においてフェノキサスルホンの分解はみられず、7日後の蒸留水中で92.6~98.3%TAR、フミン酸水溶液中で89.0~93.8%TARの親化合物が検出された。

蒸留水中におけるフェノキサスルホンおよび分解物の推移

処理 標識体	日数	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR		
		親化合物		
光照射区	0	95.2		
	1	85.4		
	2	74.6		
	Bz 標識体	3	75.3	
		4	58.6	
		5	59.9	
		7	46.9	
Is 標識体	0	94.7		
	1	86.0		
	2	72.0		
	3	27.3*		
	4	61.0		
	5	10.8*		
	7	39.9		
暗下 対照区	1	86.5		
	2	99.9		
	Bz 標識体	3	93.7	
		4	93.8	
		5	93.7	
		7	92.6	
	Is 標識体	1	99.7	
2		101		
3		98.9		
4		99.8		
7		98.3		

*：前後の採取試料の分析値およびもう一方の標識体処理の分析値から異常値と判断した。半減期算出にはこの値を除いた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

フミン酸水溶液中におけるフェノキサスルホンおよび分解物の推移

処理 標識体	日数	処理放射エネルギーに対する割合、%TAR		
		親化合物		
光照射区	0	97.9		
	1	78.2		
	2	83.1		
	Bz 標識体	3	68.9	
		4	62.7	
		5	60.8	
		7	53.7	
Is 標識体	0	96.0		
	1	88.4		
	2	79.7		
	3	76.3		
	4	65.7		
	5	38.8*		
	7	57.7		
暗下 対照区	1	81.0		
	2	95.1		
	Bz 標識体	3	95.7	
		4	91.5	
		5	92.4	
		7	93.8	
	Is 標識体	1	92.2	
2		94.1		
3		90.8		
4		92.0		
5		91.4		
7		89.0		

*：前後の採取試料の分析値およびもう一方の標識体処理の分析値から異常値と判断した。半減期算出にはこの値を除いた。

Is 標識体関連分解物の検討：

Is 標識体試験区で検出された分解物の同定のため、Is 標識体を 30 mg/L の濃度で蒸留水に加えて 7 日間光照射を行った試料を で抽出し、GC/MS 分析を行った結果、 が分解物として同定された。

推定半減期：フェノキサスルホンの半減期は、蒸留水中で 152 時間、フミン酸水溶液中で 210 時間と算出された。また、東京、春の太陽光下での半減期は蒸留水中で 33 日、フミン酸水溶液中で 46 日と推定された。

供試水	推定半減期	
	キセノン光下	北緯 35° 春の太陽光換算
蒸留水	152 時間	33 日
フミン酸水溶液	210 時間	46 日

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

推定分解経路：

以下に、フェノキサスルホンの推定水中光分解経路を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(資料 運命-10 参考)

(3) 水中光分解試験

試験機関：

[非 GLP]

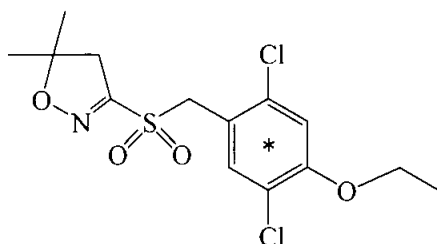
報告書作成年：2009 年

目的：[申請者注：フェノキサスルホンの水中光分解動態試験（資料 運命-10）において、幾つかの試料で分解物の定量値に異常値が検出されたことから、フェノキサスルホンの水中光分解速度の再現性を確認する。]

供試化合物： フェノキサスルホン (KIH-1419)

構造式および標識位置：

[Benzene-U-¹⁴C]フェノキサスルホン
(Bz 標識体)



ロット番号：

比放射能：

放射化学的純度：

試験系：

試験水： 以下の試験水を使用した。

蒸留水： 蒸留水を 0.45 μm のフィルターでろ過滅菌した。

試験容器： 内径 3 cm、高さ 11 cm の石英ガラス製で石英の窓を持つ円筒形の容器を試験容器として用いた。

光分解装置： 光分解装置にはキセノンアークランプを光源とした Suntest accelerated exposure unit (Heraeus Equipment Ltd) を使用し、290 nm 以下の波長をフィルターによりカットした。照射期間中の平均照射量 (300~400 nm) は 35.8 W/m²であった。

光照射中の温度管理：

試験溶液の水温は約 25°C に保った。

試験方法：

試験溶液の調製：

試験溶液濃度をフェノキサスルホンの水溶解度 (0.17 mg/L) の 1/2 以下である 0.08 mg/L に設定した。Bz 標識体のアセトニトリル溶液の所定量を試験容器に移し、溶媒を風乾させた後、試験水を加えて試験溶液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試料の採取：以下の通り試料を採取した。

採取時期： 試験溶液調製直後および照射 1、3、5 日後

分析方法：

放射エネルギーの測定： 測定は LSC で行った。

放射性成分の検出および定量：

採取した試料は で抽出し、溶媒を留去した。その残渣を
混合溶液に溶解して HPLC 分析に供した。

計算方法：

半減期の算出：

フェノキサスルホンの水中での光分解を非線形回帰で表し、一次反応モデルにより半減期を算出した。この半減期とキセノン光の平均照射量から太陽光下（北緯 35°C：東京、春：4～6 月）での推定半減期を算出した。

試験結果：

試験溶液の温度： 試験溶液の水温は試験期間を通じて 25±2°C であった。

物質収支： 各試料における放射エネルギーの回収率を下表に示した。回収率は処理放射エネルギーの 96.1～101.4% であった。

照射日数	抽出割合 (%)		濃度 ¹⁾ (mg/L)	回収率 ²⁾ (%)
	水層			
0	3.4	96.6	0.077	100.0
1	5.0	95.1	0.078	101.4
3	7.7	92.3	0.077	99.4
5	9.5	90.5	0.074	96.1

1)：フェノキサスルホン換算濃度

2)：処理放射エネルギーに対する割合

フェノキサスルホンおよび分解物の推移：

放射性成分の処理放射エネルギーに対する割合を下表に示した。フェノキサスルホンは光照射により分解し、照射 5 日後には 57.0%AR まで減少した。また、分解物として が最大 % AR 検出された。

フェノキサスルホンおよび分解物の推移

照射 日数	処理放射エネルギーに対する割合、%	
	親化合物	
0	89.3	
1	73.1	
3	63.7	
5	57.0	

-：検出されず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

推定半減期：フェノキサスルホンの半減期は、186 時間と算出された。また、太陽光下での半減期は 36 日と推定された。

供試水	推定半減期	
	キセノン光下	北緯 35° 春の太陽光換算
蒸留水	186 時間	36 日

[申請者註：本試験におけるフェノキサスルホンの水中光分解速度は、水中光分解動態試験（資料 運命-10）において異常値を除いて算出した結果（太陽光換算の推定半減期：33 日）と差がなかった。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

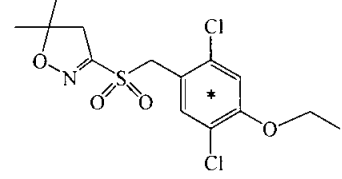
5. 土壌吸脱着性

(資料 物化-13)

(1) 土壌吸脱着試験

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：ベンゼン環-Uを¹⁴Cで標識した。

名称	ベンゼン環-U- ¹⁴ C フェノキサスルホン	化学名	3-[(2,5-dichloro-4-ethoxy-[ring- ¹⁴ C(U)]benzyl)sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole
化学構造	 <p>* ¹⁴C 標識の位置</p>	ロット番号	
		比放射能	
		放射化学的純度	

供試土壌：4種類の土壌を使用した。

I :

II :

III :

IV :

項目		I	II	III	IV
土壌群		黒ボク土 (火山灰土壌)	灰色低地土	褐色森林土	灰色低地土
土性(USDA法)		L(壤土)	L(壤土)	L(壤土)	SiC(シルト質埴土)
粒 径 組 成	極粗砂 2.0-1.0 mm	0.9	<0.1	2.9	<0.1
	粗砂 1.0-0.5 mm	5.0	0.3	7.5	0.6
	中砂 0.5-0.25 mm	13.4	4.2	13.3	4.4
	細砂 0.25-0.10 mm	15.4	17.6	14.9	3.6
	極細砂 0.10-0.05 mm	8.1	15.7	12.2	2.5
	シルト 0.05-0.002 mm	39.3	41.7	32.0	42.3
	粘土 0.002 mm 以下	17.9	20.5	17.2	46.6
有機炭素含有率(oc%)		2.96	1.17	0.44	3.49
pH (H ₂ O) [°C]		5.3 [20]	6.2 [21]	6.5 [21]	6.0 [21]
(CaCl ₂) [°C]		5.1 [22]	5.7 [21]	5.9 [22]	5.8 [22]
陽イオン交換容量 CEC (cmolc/kg)		22.4	16.1	11.2	31.9
リン酸吸収係数 P ₂ O ₅ (mg/100g)		1480	830	320	1180
最大容水量 (%)		95.4	50.8	57.0	92.3
主要粘土鉱物		A, Ch-Vt ¹⁾	Kn ²⁾	Ht7, It ³⁾	It, Ch ⁴⁾
OECD 土壌分類		No. 4 類似	No. 3 類似	No. 5 類似	No. 2 類似

1) : アロフェン、緑泥石・バーミキュライト中間体

2) : カオリン鉱物

3) : 7Åハロサイト、イライト

4) : イライト、緑泥石(クロライト)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

供試土壌の調製：

土壌 1.5 g に 0.01M-CaCl₂ 水溶液 36 ml を加え、25°C の恒温庫内で 12 時間振とうして調製した。

試験母液：

試験母液濃度を 0.08 mg/L に設定した。フェノキサスルホン標識体のアセトン溶液を風乾後、0.01M-CaCl₂ 水溶液を加え、超音波で溶解して調製した。

試験溶液：

試験母液又は調製した試験溶液から 0.04, 0.02, 0.01, 0.008 mg/L の 0.01M-CaCl₂ 水溶液を調製した。

試験方法：

1) 吸着平衡化試験

4 種類の調製土壌に試験母液 4 ml を加え、25°C に設定した恒温庫内で 24、48 および 72 時間振とうした。振とうした試料は、遠心分離後、上澄み液の放射エネルギーを LSC で測定した。

2) 脱着平衡化試験

4 種類の調製土壌に試験母液 4 ml を加え、25°C に設定した恒温庫内で 72 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液全量を分別し、放射エネルギーを LSC で測定した。残渣に分別した上澄み液と同液量の 0.01M-CaCl₂ 水溶液を加え、再び 25°C に設定した恒温庫内で 6、24 および 48 時間振とうした。振とうした試料は、遠心分離後、上澄み液の放射エネルギーを LSC で測定した。

3) 等温吸着試験

試料溶液濃度を 0.008, 0.004, 0.002, 0.001, 0.0008 mg/L に設定した。

4 種類の調製土壌に試験母液およびこれを希釈した各試験溶液 4 ml を加え、25°C に設定した恒温庫内で 72 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液全量を分別し、放射エネルギーを LSC で測定した。

4) 等温脱着試験

等温吸着試験で得られた土壌に、分別した上澄み液と同液量の 0.01M-CaCl₂ 水溶液を加え、25°C に設定した恒温庫内で 48 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液を分別した。0.001 mg/L および 0.0008 mg/L 試験区を除く 3 試験区は上澄み液の放射エネルギーを LSC で測定した。0.001 mg/L および 0.008 mg/L 試験区は分別した上澄み液を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧濃縮後、一定容とし放射エネルギーを LSC で測定した。

土壌濃度を求めるため、土壌に 混合液および一定量の
フェノキサスルホン標品（安定化の為）を加えて室温下で振とう抽出し、続いて抽出を同溶媒で
1 回、 で 1 回行った。抽出液を合わせ、 0.001 mg/L および 0.0008
mg/L 試験区を除く 3 試験区は放射エネルギーを LSC で測定した。0.001 mg/L および 0.008 mg/L 試験区
は溶媒を減圧濃縮後、一定容とし放射エネルギーを LSC で測定した。更に、土壌残渣の土壌乾燥重量を測定し、サンプルオキシダイザーで放射エネルギーを測定した。

計算方法：

溶液濃度 (mg/L) = LSC 測定値 (MBq) ÷ 比放射能 (MBq/mg) ÷ LSC 測定容量 (L)

溶液中の化合物量 (mg) = 溶液濃度 (mg/L) × 溶液容量 (L)

処理化合物量 (mg) = 処理溶液濃度 (mg/L) × 添加量 (L)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

土壌中の化合物量 (mg) = 処理化合物量 (mg) - 溶液中の化合物量 (mg)

土壌吸着量 (mg) = 処理化合物量 (mg) - 吸着平衡時の上澄み液濃度 (mg/L) × 溶液容量 (L)

吸着平衡時の土壌濃度 (mg/kg) = 土壌吸着量 (mg) ÷ 供試乾土重量 (kg)

土壌脱着量 (mg) = 脱着平衡時の上澄み液濃度 (mg/L) × 溶液容量 (L)

脱着平衡時の土壌濃度 (mg/kg) = [土壌吸着量 (mg) - 土壌脱着量 (mg)] ÷ 供試乾土重量 (kg)

また、土壌および溶液中濃度から Freundlich の吸着・脱着係数、有機炭素吸着・脱着係数を求めた。

試験結果：

1) 吸着平衡化試験

上澄み液中濃度の推移を下表に示した。この結果から、サンプリング期間当りの変化率が 10%以下となる 72 時間を吸着平衡化時間とした。

なお、サンプリング n 回目の変化率 (%) の計算は以下の通りである。

$$\text{変化率 (\%)} = \{ (n-1 \text{ 回時濃度}) - (n \text{ 回時濃度}) \} \div (n-1 \text{ 回時濃度}) \times 100$$

振とう時間 (hr)	I		II	
	濃度 (mg/L)	変化率 (%)	濃度 (mg/L)	変化率 (%)
0	0.00761	該当なし	0.00761	該当なし
24	0.00314	58.8	0.00577	24.3
48	0.00260	17.2	0.00515	10.8
72	0.00249	4.3	0.00494	4.0

振とう時間 (hr)	III		IV	
	濃度 (mg/L)	変化率 (%)	濃度 (mg/L)	変化率 (%)
0	0.00761	該当なし	0.00761	該当なし
24	0.00455	40.2	0.00303	60.2
48	0.00427	6.1	0.00320	-5.5
72	0.00409	4.2	0.00295	7.9

2) 脱着平衡化試験

上澄み液中濃度の推移を下表に示した。この結果から、サンプリング期間当りの変化率が 10%以下となる 48 時間を脱着平衡化時間とした。

なお、サンプリング n 回目の変化率 (%) の計算は以下の通りである。

$$\text{変化率 (\%)} = \{ (n \text{ 回時濃度}) - (n-1 \text{ 回時濃度}) \} \div (n-1 \text{ 回時濃度}) \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

振とう時間 (hr)	I		II	
	濃度 (mg/L)	変化率 (%)	濃度 (mg/L)	変化率 (%)
0	0.000107	該当なし	0.0000645	該当なし
6	0.00106	891.1	0.000569	783.3
24	0.00123	16.7	0.00101	76.5
48	0.00133	7.5	0.00100	-0.7

振とう時間 (hr)	III		IV	
	濃度 (mg/L)	変化率 (%)	濃度 (mg/L)	変化率 (%)
0	0.000102	該当なし	0.0000908	該当なし
6	0.00109	966.6	0.000886	875.7
24	0.00128	18.0	0.00115	29.4
48	0.00135	5.4	0.00110	-3.8

3) 等温吸着試験

吸着パラメーターを下表に示した。

土 壤	$1/n^{1)}$	K_F^{ads}	$r^{1)}$	oc% ²⁾	$K_F^{ads} oc^{3)}$
I	0.908	28.8	0.997	0.0296	973
II	0.836	5.1	0.998	0.0117	436
III	0.917	14.5	0.999	0.0044	3295
IV	0.968	36.9	0.992	0.0349	1057

- 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^{ads} を oc% で割り求めた有機炭素吸着係数

4) 等温脱着試験

脱着パラメーターを下表に示した。

土 壤	$1/n^{1)}$	K_F^{des}	$r^{1)}$	oc% ²⁾	$K_F^{des} oc^{3)}$
I	0.941	62.2	0.998	0.0296	2101
II	0.839	14.5	0.993	0.0117	1239
III	0.925	28.9	0.998	0.0044	6579
IV	0.909	51.7	0.999	0.0349	1482

- 1) : Freundlich の脱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^{des} を oc% で割り求めた有機炭素脱着係数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) 物質収支

物質収支を下表に示した。

土壌	画分	回収率(%)				
		0.008 mg/L 試験区	0.004 mg/L 試験区	0.002 mg/L 試験区	0.001 mg/L 試験区	0.0008 mg/L 試験区
I	吸着上澄み液	34.5	33.0	28.4	30.3	30.0
	脱着上澄み液	14.3	13.2	14.8	13.4	13.6
	土壌	43.8	44.3	46.4	48.3	48.2
	合計	92.5	90.6	89.6	92.0	91.8
II	吸着上澄み液	69.1	63.9	60.1	60.2	59.0
	脱着上澄み液	10.9	11.9	13.4	10.6	12.0
	土壌	17.2	19.0	20.8	22.8	22.2
	合計	97.2	94.8	94.4	93.6	93.2
III	吸着上澄み液	52.8	50.3	47.5	48.1	47.1
	脱着上澄み液	16.3	16.9	16.3	16.2	16.3
	土壌	24.0	25.9	26.8	29.3	27.9
	合計	93.1	93.1	90.6	93.7	91.3
IV	吸着上澄み液	35.5	35.6	32.6	35.8	33.8
	脱着上澄み液	13.3	12.4	12.1	11.1	11.5
	土壌	46.6	45.6	46.7	46.8	47.0
	合計	95.4	93.6	91.4	93.8	92.3

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6. 生物濃縮性

(資料 物化-17)

フェノキサスルホンの n-オクタノール/水分配係数は 3.5 未満(資料 物化-11)であることから、平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号、平成 20 年 3 月 31 日一部改正 19 消安第 14966 号) 第 4. 試験成績の提出の除外について、別表 2 に基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

7. 代謝分解のまとめ

1. 動物代謝に関する試験

(1) 吸収

①ラット血中濃度推移

Han Wistar 系ラット（一群雄雌各 4 匹）に、ベンゼン環- ^{14}C フェノキサスルホン（以下「Bz 標識体」）又はイソキサゾリン環- ^{14}C フェノキサスルホン（以下「Is 標識体」）を 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 1000 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討した（資料 運命-2）。また同系ラット雌（一群 4 匹）に低用量で非標識体を 13 日間反復経口投与した後、14 日目に Is 標識体を低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討した（資料 運命-3）。

血漿および全血中の薬物動態パラメーターは表 1 に示されている。

総じて Is 標識体を投与した動物で Bz 標識体を投与した動物よりも T_{\max} および C_{\max} の値が大きかった。曝露の程度はそれぞれの標識体投与群で雄雌とも同等であったが、用量間における曝露の割合の増加（ C_{\max} 値の比較）は用量が比例的に増加すると仮定した場合より約 80 - 95%低かった。雄雌動物間の血中濃度には概ね差が見られなかったが、Is 標識体を高用量で投与した雌では、雄の約 2 倍の血中濃度を示した。

Is 標識体の反復投与群における数値は、単回投与群の値と類似していた。

表 1 血漿および全血中の薬物動態パラメーター

標識体		Bz 標識体				Is 標識体				
投与量 (mg/kg 体重)		10、単回		1000、単回		10、単回		1000、単回		10、反復
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌
血漿	T_{\max} (時間)	4	4	3	12	24	24	48	48	24
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.884	0.970	12.6	12.5	4.10	3.74	24.0	45.8	4.85
	$t_{1/2}$ (時間)	52.4	46.6	13.9	35.1	50.1	54.0	21.6	27.3	63.2
全血	T_{\max} (時間)	4	4	3	12	24	24	48	48	24
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.534	0.569	7.06	7.75	3.51	3.15	21.7	38.9	4.27
	$t_{1/2}$ (時間)	79.6	63.9	22.9	60.4	53.1	57.0	21.8	28.7	69.6

② ラット吸収率

胆汁排泄試験 [1. (4) ②] より得られた胆汁、尿、肝臓およびカーカスの放射能回収率を合わせて算出した投与 48 時間後の体内吸収率は 39.1~41.3%であった。

③マウス血中濃度推移

CD-1 ラット（一群雄雌各 2 匹）に、Bz 標識体又は Is 標識体を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討した（資料 運命-4）。

血漿および全血中の薬物動態パラメーターは表 2 に示されている。

Bz 標識体を投与したマウスにおける全血中の放射性成分濃度は、雄雌共に投与後 1 時間および 10 時間の 2 時点で極大値を示した。 C_{\max} および $t_{1/2}$ の値に性別による違いはなかった。Is 標識体を投与したマウスにおける全血中 T_{\max} は 10 時間であった。Is 標識体投与群では雌で排泄が遅くなる傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 全血中の薬物動態パラメーター

標識体	Bz 標識体		Is 標識体		
投与量(mg/kg 体重)	5		5		
性別	雄	雌	雄	雌	
全血	T_{max} (時間)	1 及び 10	1 及び 10	10	10
	C_{max} (μ g/g)	0.323 及び 0.280	0.408 及び 0.231	3.82	2.92
	$t_{1/2}$ (時間)	55 ¹⁾	56 ¹⁾	19	43

¹⁾ 2 回目の極大値の時点から計算した半減期

(2) 分布

Han Wistar 系ラット（一群雄雌各 16 匹）に、Bz 標識体を低用量又は高用量で、又は Is 標識体を低用量で単回経口投与し、組織中分布について検討した（資料 運命-2）。また同系ラット雌（一群 12 匹）に低用量で非標識体を 13 日間反復経口投与した後、14 日目に Is 標識体を低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討した（資料 運命-3）。

主要臓器および組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

単回投与における組織中の放射能濃度は、低用量投与群では Is 標識体を投与した動物で、Bz 標識体を投与した動物より高かった。単回経口投与後の組織中の蓄積は非常に低く、組織中の放射能濃度は 168 時間後では投与量の 1% 以下であった。Bz 標識体を投与した動物では、組織：血漿の比は総じて全血、肝臓、腎臓、甲状腺および坐骨神経以外の組織で 1 より小さかった。Is 標識体を投与した動物では、組織：血漿の濃度比は全血以外のすべての組織で 1 より小さかった。反復投与における組織中濃度は、Is 標識体を単回投与した動物よりやや高く、投与 168 時間後における主要組織における残留放射能濃度は単回投与したときの約 1.7 倍であった。

表3 主要臓器および組織における残留放射能濃度 (μ g/g)

標識体	投与量、群	性別	T_{max} 付近*	投与 168 時間後
Bz 標識体	10 mg/kg 体重、 単回投与	雄	消化管および内容物(63.0)、腎臓(1.90)、肝臓(1.54)、血漿(0.95)、全血(0.57)	血球(0.09)、坐骨神経(0.08)、全血(0.04)、腎臓(0.02)、肝臓(0.02)、血漿(0.01)
		雌	消化管および内容物(96.0)、肝臓(1.12)、腎臓(0.78)、血漿(0.64)、全血(0.38)	血球(0.10)、全血(0.05)、肝臓(0.02)、下垂体(0.02)、血漿(0.02)、腎臓(0.02)、坐骨神経(0.02)
	1000 mg/kg 体重、 単回投与	雄	消化管および内容物(7929)、腎臓(20.2)、血漿(17.0)、肝臓(14.4)、全血(10.4)	血球(1.63)、全血(0.80)、腎臓(0.43)、肝臓(0.39)、血漿(0.28)
		雌	消化管および内容物(3400)、血漿(12.2)、全血(7.47)、肝臓(6.67)、腎臓(5.44)、	血球(2.24)、全血(1.16)、坐骨神経(0.73)、肝臓(0.60)、血漿(0.48)、腎臓(0.42)
Is 標識体	10 mg/kg 体重、 単回投与	雄	消化管および内容物(6.46)、血漿(3.59)、全血(3.13)、血球(2.32)	消化管および内容物(0.96)、血球(0.53)、全血(0.52)、血漿(0.51)、カーク(0.51)
		雌	消化管および内容物(5.85)、血漿(3.16)、全血(2.73)、血球(2.01)、	消化管および内容物(0.95)、血漿(0.51)、全血(0.50)、血球(0.49)、
	10 mg/kg 体重、 反復投与	雌	(測定せず)	消化管および内容物(1.45)、血漿(0.88)、全血(0.87)、血球(0.85)

* Bz 標識体 10 mg/kg 体重単回投与群では投与 4 時間後、1000 mg/kg 体重単回投与群では雄で投与 3 時間後、雌で投与 12 時間後、Is 標識体 10 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 代謝

①ラットにおける代謝

尿および糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた尿および糞、胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた尿、糞および胆汁、ならびに分布試験[1. (2)]で得られた T_{max} 付近の血漿、肝臓、腎臓を試料として、代謝物を同定・定量した。

尿、糞、胆汁および組織中の代謝物は表4に示されている。尿中には少なくとも 種類¹⁾の代謝物が認められ、Is 標識体に特異的な代謝物 が %TAR 認められた。他の代謝物は最大で %TAR であった。

糞中では大部分がフェノキサスルホンであった。

胆汁中では親化合物は検出されず、主要な代謝物は で、これは緩衝液中又は酵素とのインキュベーションにより に分解した。

組織中に共通する代謝物として、Bz 標識体に特異的な代謝物である が、Is 標識体に特異的な代謝物である が検出された。Is 標識体投与では、血漿、肝臓および腎臓中に分子量の共通する 一つの放射性成分が認められた。

主要な代謝反応は であった。

表4 尿、糞、胆汁および組織中の代謝物 (%TAR 又は%TRR)

標識体	投与量、群 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェノキサ スルホン	代謝物
Bz 標識体	10、単回	雄	尿	nd	
			糞	61.4	
			胆汁	nd	
			血漿 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
		肝臓 ¹⁾	nd		
		雌	尿	0.2	
			糞	63.3	
			血漿 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
	肝臓 ¹⁾		nd		
	1000、単回	雄	尿	nd	
			糞	87.6	
			血漿 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
		肝臓 ¹⁾	nd		
雌		尿	na		
		糞	91.5		
		血漿 ¹⁾	nd		
	腎臓 ¹⁾	nd			
肝臓 ¹⁾	nd				

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表4 尿、糞、胆汁および組織中の代謝物 (%TAR 又は%TRR) (続き)

標識体	投与量、群 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェノキサ スルホン	代謝物
Is 標識体	10、単回	雄	尿	nd	
			糞	55.0	
			胆汁	0.3	
			血漿 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
		肝臓 ¹⁾	nd		
		雌	尿	0.3	
			糞	61.1	
			血漿 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
	肝臓 ¹⁾		nd		
	10、反復	雌	尿	nd	
			糞	62.1	

na 分析せず。 nd 検出せず。

¹⁾ 血漿、腎臓および肝臓の数値は、それぞれの臓器中の放射エネルギーに対する割合 (%TRR)。

②マウスにおける代謝

CD-1 マウス (一群雄雌各 1 匹) に、Bz 標識体又は Is 標識体を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 7 時間後に採取した血液、肝臓、腎臓ならびに糞中排泄試験 [1. (4)③] で得られた尿および糞を試料として、代謝物を同定・定量した。

尿、糞、胆汁および組織中の代謝物は表 5 に示されている。尿中より排泄された代謝物は雄雌間で異なった。主要な代謝物は、 および であった。

の生成量は雄 (%TAR) より雌 (%TAR) で明らかに多く、雄雌で異なっていた。

主要な代謝反応は であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 5 尿、糞、胆汁および組織中の代謝物 (%TAR 又は %TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェノキサ スルホン	代謝物
Bz 標識体	5、単回	雄	尿	nd	
			糞	27.6	
			全血 ¹⁾	0.6	
			腎臓 ¹⁾	nd	
		肝臓 ¹⁾	nd		
		雌	尿	nd	
			糞	12.8	
			全血 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
			肝臓 ¹⁾	nd	
Is 標識体	10、単回	雄	尿	nd	
			糞	26.0	
			全血 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
		肝臓 ¹⁾	nd		
		雌	尿	nd	
			糞	23.1	
			全血 ¹⁾	nd	
			腎臓 ¹⁾	nd	
			肝臓 ¹⁾	nd	

nd 検出せず。

¹⁾ 全血、腎臓および肝臓の数値は、それぞれの臓器中の放射エネルギーに対する割合 (%TRR)。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) 排泄

①ラットにおける尿および糞中排泄

Han Wistar 系ラット（一群雄雌各 4 匹）に、Bz 標識体および Is 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、尿および糞中排泄について検討した（資料 運命-2）。また同系ラット雌（一群 4 匹）に低用量で非標識体を 13 日間反復経口投与した後、14 日目に Is 標識体を低用量で単回経口投与し、尿および糞中排泄について検討した（資料 運命-3）。

投与後 168 時間の尿および糞中排泄率は表 6 に示されている。

放射性成分の大部分が投与後 48 時間で排泄された（Bz 標識体で>97%、Is 標識体で>80%）。主要な排泄経路は糞中であつた。排泄の速度および経路に関して雄雌の差は認められなかつた。高用量投与では糞中への排泄量が増加した。Is 標識体投与では排泄が遅くなる傾向が認められた。

表 6 投与後 168 時間の尿および糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量、群	Bz 標識体				Is 標識体		
	10 mg/kg 体重		1000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌 ²⁾
尿	11.7	10.1	2.7	3.2	21.6	18.0	18.6
糞	85.7	87.2	96.6	96.6	65.9	71.7	72.8
カーカス	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	4.5	3.5	3.5
総回収率 ¹⁾	97.7	97.6	99.3	99.8	94.6	95.4	97.1

¹⁾ ケージ洗浄液および消化管とその内容物を含む

²⁾ 反復投与群

②ラットにおける胆汁中排泄

胆管カニューレを施した Han Wistar 系ラット（一群雄 5 匹）に、Bz 標識体または Is 標識体を低用量で単回投与して、胆汁中排泄を検討した。（試料 運命-2）

投与後 48 時間の胆汁、尿および糞中排泄率は表 7 に示されている。

胆汁は重要な排泄経路であつた。胆汁、尿、肝臓およびカーカスの放射能回収率を合わせて算出した投与 48 時間後の体内吸収率は 39~41%であつた。

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿および糞中排泄率 (%TAR)

標識体	Bz 標識体	Is 標識体
投与量(mg/kg 体重)	10 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重
性別	雄	雄
胆汁	24.63	31.24
尿	14.25	7.42
ケージ洗浄液	0.33	0.14
糞	54.45	51.92
肝臓	0.00	0.20
消化管/内容物	0.10	1.56
カーカス	0.23	2.44
総計	93.98	94.92
吸収率	39.10	41.30

③マウスにおける尿および糞中排泄

CD-1 マウス（一群雄雌各 2 匹）に、Bz 標識体又は Is 標識体を 5 mg/kg で単回経口投与し、尿お

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

よび糞中排泄について検討した（資料 運命-4）。

投与後 96 時間の尿および糞中排泄率は表 8 に示されている。

放射性成分の 75%以上が投与後 24 時間で排泄された。排泄率は糞より尿で高く、雄雌間で明確な違いは認められなかった。

表 8 投与後 92 時間の尿および糞中排泄率 (%TAR)

標識体	Bz 標識体		Is 標識体	
	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	48.4	63.8	59.0	63.6
糞	44.0	27.2	31.7	28.0
カーカス	0.7	2.2	1.4	1.3
総回収率 ¹⁾	96.0	96.5	94.7	94.6

¹⁾ ケージ洗浄液を含む

2. 植物代謝に関する試験

(1) イネ

生育室内でコンテナ栽培をしたイネ（品種：キヌヒカリ）に Bz 標識体または Is 標識体を粒剤（2%）白試料と混合したものを 200 g ai/ha の用量で、イネの移植後 7 日および 35 日の 2 回、水面に施用した。試料は、2 回目施用の 7 日後茎葉および根を、89-90 日後（ベンゼン環標識体が 89 日、イソキサゾリン環標識体が 90 日）に穂、茎葉および根を、112 日後に最終収穫物（玄米、籾殻、稲藁、根）を採取し、植物中の残留放射成分量および代謝物を検討した。（資料 運命-6）

各試料中の総残留放射性量を表 9、フェノキサスルホンおよび代謝物の濃度は表 10 に示されている。

表 9 各試料中の残留放射エネルギーの分布

試料採取時期	標識体	試料	溶媒抽出物		抽出残渣		総残留放射エネルギー mg/kg
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
第 2 回処理 7 日後	Bz 標識体	茎葉	0.263	67.1	0.129	32.9	0.392
		根	0.118	66.9	0.059	33.1	0.177
	Is 標識体	茎葉	0.232	53.3	0.203	46.7	0.435
		根	0.071	51.0	0.069	49.0	0.140
第 2 回処理 89-90 日後	Bz 標識体	穂	0.008	10.7	0.069	89.3	0.077
		茎葉	0.067	46.2	0.077	53.8	0.144
		根	0.083	35.6	0.149	64.4	0.232
	Is 標識体	穂	0.031	15.1	0.171	84.9	0.202
		茎葉	0.092	42.5	0.124	57.5	0.216
		根	0.094	50.6	0.092	49.4	0.186
第 2 回処理 112 日後	Bz 標識体	玄米	0.002	1.4	0.129	98.6	0.131
		籾殻	0.011	9.2	0.111	90.8	0.122
		稲藁	0.114	53.4	0.100	46.6	0.214
		根	0.084	29.2	0.203	70.8	0.287
	Is 標識体	玄米	0.013	4.1	0.297	95.9	0.310
		籾殻	0.056	19.8	0.227	80.2	0.283
		稲藁	0.134	45.3	0.161	54.7	0.295
		根	0.038	20.7	0.146	79.3	0.184

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 10 各試料中のフェノキサスルホンおよび主な代謝物の濃度

試料採取時期	標識体	試料	親化合物							
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
第 2 回処理 7 日後	Bz 標識体	茎葉	0.060	15.4						
		根	0.044	24.6						
	Is 標識体	茎葉	0.109	25.0						
		根	0.038	27.2						
第 2 回処理 89-90 日後	Bz 標識体	穂	(総残留放射エネルギーが微量であったことから分析せず)							
		茎葉	0.005	3.7						
		根	0.042	17.9						
	Is 標識体	穂	(総残留放射エネルギーが微量であったことから分析せず)							
		根	0.041	21.9						
第 2 回処理 112 日後	Bz 標識体	玄米	(総残留放射エネルギーが微量であったことから分析せず)							
		籾殻	(総残留放射エネルギーが微量であったことから分析せず)							
		稲藁	0.004	1.7						
	Is 標識体	根	0.020	7.1						
		玄米	(総残留放射エネルギーが微量であったことから分析せず)							
		籾殻	0.005	1.7						
		稲藁	0.003	1.2						
根	0.022	12.2								

玄米中の総残留放射エネルギーの大部分 (96~99%) は抽出残渣中に存在し、
画分に取り込まれていた。玄米中で 10%TRR 以上の代謝物はなかった。稲藁 (茎
葉) では Bz 標識体処理で代謝物 が %TRR 検出された。籾殻および稲藁中の抽出残渣中
放射能は大部分が 画分に取り込まれていた。
イネにおける主要な代謝経路は であった。

3. 土壌中動態に関する試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験

植壌土 () に、Bz 標識体および Is 標識体を乾土あたり 0.4 mg/kg とな
るように表層水に処理し、25°Cの暗条件下で 178 日間培養して好氣的湛水土壌中動態試験を実施
した。(資料 運命-7)

好氣的湛水土壌における放射エネルギー分布および分解物は表 11 に示されている。

フェノキサスルホンは緩やかに減衰し、処理 178 日後で両標識体とも 39%TAR が残存した。主
要な分解物として がそれぞれ最大で %TAR 認められ
た。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が認められ、処理 178 日後に最大 %TAR に達した。抽出残渣中の
放射エネルギーは %TAR となり、主にヒューミン画分 (5.8~12.9%TAR) に存在した。

フェノキサスルホンの好氣的湛水土壌における推定半減期は 159 日と算出された。

フェノキサスルホンの好氣的湛水土壌における分解反応は、
と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 11 好氣的湛水土壤における放射能量分布および分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数	回収率	親化合物				CO ₂
Bz 標識体	0	95.1	90.1				
	30	94.6	74.8				
	91	98.2	59.6				
	120	98.5	61.5				
	178	98.3	39.4				
Is 標識体	0	94.9	90.2				
	30	91.3	74.1				
	91	97.2	60.2				
	120	94.2	50.3				
	178	89.7	38.5				

(2) 好氣的土壤中動態試験

埴壤土 () に、Bz 標識体および Is 標識体のアセトニトリル溶液を乾土あたり 0.4 mg/kg となるように土壤表面に処理し、25℃の暗条件下で 179 日間培養して好氣的土壤中動態試験を実施した。(資料 運命-8)

好氣的土壤における放射能量分布および分解物は表 12 に示されている。

フェノキサスルホンは緩やかに減衰し、処理 179 日後で 57.5~59.2%TAR が残存した。Bz 標識体処理では 個の、Is 標識体処理では 一の分解物が検出されたが、その量は最大で %TAR であった。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が認められ、処理 178 日後に最大 %TAR に達した。抽出残渣中の放射能量は 11.1~14.9%TAR となり、主にヒューミン画分 (5.2~8.2%TAR) に存在した。

フェノキサスルホンの好氣的土壤における推定半減期は 243~279 日と算出された。

フェノキサスルホンの好氣的土壤における分解反応は、

が主なものと考えられた。

表 12 好氣的土壤における放射能量分布および分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数	回収率	親化合物		CO ₂
Bz 標識体	0	99.8	94.2		
	30	96.4	82.1		
	92	98.1	66.8		
	120	95.8	66.0		
	179	95.9	57.5		
Is 標識体	0	98.6	93.7		
	30	99.1	85.3		
	92	100.9	74.2		
	120	97.3	68.2		
	179	98.0	59.2		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 土壌吸脱着試験

フェノキサスルホンの土壌吸脱着試験が 4 種類の国内土壌（黒ボク土(火山灰土)： 、灰
色低地土： 、褐色森林土： 、灰色低地土：) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_f^{ads} は 5.1~36.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_f^{ads_{oc}}$ は 436
~3295 であった。

4. 水中動態に関する試験

(1) 加水分解動態試験

pH 4、pH 7 および pH 9 の各緩衝液に、非標識フェノキサスルホンを 0.08 mg/L となるように添
加した後、50°C で 120 時間、暗条件下でインキュベートして加水分解試験を実施した（資料 物
化-14）。

加水分解試験における分解率は表 13 に示されている。

120 時間後のフェノキサスルホンの分解率は、いずれの pH においても 10% 未満であり、25°C で
の半減期に換算した場合、1 年を超えると推定された。

表 13 120 時間後の加水分解率

pH	加水分解率 (%)	25°Cでの推定 半減期
pH 4	0	1年以上
pH 7	0	1年以上
pH 9	9.7	1年以上

(2) 水中光分解動態試験

滅菌蒸留水 (pH 6.7) および滅菌人工自然水 (フミン酸水溶液、pH 7.0) に Bz 標識体又は Is
標識体を 0.8 mg/L で添加した後、25°C で 7 日間、キセノンランプ光 (光強度：40.2~43.2 W/m²、
波長範囲：300~400 nm) を照射して水中光分解試験を実施した。

各試験水中における分解物は表 14、フェノキサスルホンの推定半減期は表 15 に示されている。

フェノキサスルホンは蒸留水中で光照射により分解し、各標識体に
が検出された。

表 14 各試験水中における分解物 (%TAR)

試験水		滅菌蒸留水				滅菌人工自然水			
照射時間(日)		0	1	4	7	0	1	4	7
Bz 標識体	親化合物	95.2	85.4	58.6	46.9	97.9	78.2	62.7	53.7
Is 標識体	親化合物	94.7	86.0	61.0	39.9	96.0	88.4	65.7	57.7

表 15 フェノキサスルホンの推定半減期

試験水		蒸留水	自然水
フェノキサスルホン	キセノン光	152 時間	210 時間
	太陽光換算 ¹⁾	33 日	46 日

¹⁾ 北緯 35° (東京)、春期 (4~6 月)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図. フェノキサスルホンの動植物、土壌等における代謝分解経路図

代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

放射能 (投与量) に対する割合(TAR)、積物については全残留量に対する割合と濃度

試験系	代謝分解物	放射性化合物	CO ₂	対称性量 回収率%
10 mg/kg	尿 48h	雄 nd 雌 nd		11.5
	糞 48h	雄 61.4 雌 63.3		9.9
	胆汁 48h	雄 nd 雌 nd		77.3
	血液* 4h	雄 nd 雌 nd		79.2
	腎臓* 4h	雄 nd 雌 nd		24.6
	肝臓* 4h	雄 nd 雌 nd		[0.73]
	糞	雄 87.6 雌 91.5		[0.43]
	血液* 3h	雄 nd 雌 nd		[1.77]
	腎臓* 3h	雄 nd 雌 nd		[0.66]
	肝臓* 3h	雄 nd 雌 nd		[1.12]
	尿 72h	雄 nd 雌 0.3		[0.077]
	糞 48h	雄 55.0 雌 61.1		92.0
胆汁 48h	雄 nd 雌 0.3		93.1	
血液* 24h	雄 nd 雌 nd		[14.9]	
腎臓* 24h	雄 nd 雌 nd		[8.91]	
肝臓* 24h	雄 nd 雌 nd		[20.1]	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		[4.60]	
糞 24h	雄 nd 雌 nd		[9.37]	
胆汁 24h	雄 nd 雌 nd		[3.40]	
血液* 7h	雄 nd 雌 nd		19.5	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		16.3	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		60.4	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		66.3	
糞 24h	雄 27.6 雌 12.8		31.2	
全血* 7h	雄 0.6 雌 nd		[3.57]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[3.16]	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[2.00]	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		[1.55]	
糞 24h	雄 26.0 雌 23.1		[1.66]	
全血* 7h	雄 nd 雌 nd		[1.47]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		42.2	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		53.4	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		40.3	
糞 24h	雄 26.0 雌 23.1		21.6	
全血* 7h	雄 nd 雌 nd		[0.35]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[0.28]	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[1.02]	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		[1.84]	
糞 24h	雄 26.0 雌 23.1		[5.05]	
全血* 7h	雄 nd 雌 nd		[0.52]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		49.4	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		54.7	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		30.1	
糞 24h	雄 26.0 雌 23.1		26.4	
全血* 7h	雄 nd 雌 nd		[3.33]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[1.51]	
肝臓* 7h	雄 nd 雌 nd		[2.59]	
尿 24h	雄 nd 雌 nd		[1.32]	
糞 24h	雄 26.0 雌 23.1		[2.01]	
全血* 7h	雄 nd 雌 nd		[0.73]	
腎臓* 7h	雄 nd 雌 nd			

* 数値は組織から抽出された放射能に対する割合、対称性回収率%の欄には組織中の放射能濃度 (pm) をカッコ内に示した。 nd: 不検出

代糖分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

処理量(投与量)に対する割合(TAR)、被物については全残留量に対する割合と濃度

試験系	代糖分解物			親化合物	CO ₂	対投与量 回収率%		
	イネ・Bz 標識	イネ・Is 標識	イネ・Is 標識					
土壌	好気的 曝水	%TRR [ppm]	nm	nm		100		
		初段階 縮わら	%TRR [ppm]	nm		[0.131]		
		縮わら	%TRR [ppm]	1.7		100		
	好気的 曝水	%TRR [ppm]	[0.004]	[0.004]		[0.122]		
		初段階 縮わら	%TRR [ppm]	nm		100		
		縮わら	%TRR [ppm]	1.7		[0.214]		
	好気的 曝水	%TRR [ppm]	[0.005]	[0.005]		[0.310]		
		初段階 縮わら	%TRR [ppm]	1.2		100		
		縮わら	ppm	[0.003]		[0.283]		
	水中 光分解	好気的 曝水	0日	90.1		0日	90.1	100
			30日	74.8		30日	74.8	[0.295]
			91日	59.6		120日	61.5	94.6
好気的 曝水		178日	39.4	178日	39.4	98.2		
		30日	74.1	30日	74.1	98.5		
		92日	60.2	120日	50.3	98.3		
好気的 曝水		178日	38.5	178日	38.5	94.9		
		0日	94.2	0日	94.2	91.3		
		30日	82.1	30日	82.1	97.2		
好気的 曝水		92日	66.8	92日	66.8	94.2		
		120日	66.0	120日	66.0	89.7		
		179日	57.5	179日	57.5	99.8		
好気的 曝水	0日	93.7	0日	93.7	96.4			
	30日	85.3	30日	85.3	98.1			
	92日	74.2	92日	74.2	95.8			
好気的 曝水	120日	68.2	120日	68.2	95.9			
	179日	59.2	179日	59.2	98.6			
	0日	95.2	0日	95.2	99.1			
好気的 曝水	1日	85.4	1日	85.4	100.9			
	4日	58.6	4日	58.6	97.3			
	7日	46.9	7日	46.9	98.0			
好気的 曝水	人工自然 曝水 (フミン 酸水溶液)	0日	97.9	0日	97.9	97.1		
	1日	78.2	1日	78.2	95.1			
	4日	62.7	4日	62.7	91.7			
好気的 曝水	7日	53.7	7日	53.7	93.3			
	0日	94.7	0日	94.7	100.3			
	1日	86.0	1日	86.0	85.1			
好気的 曝水	4日	61.0	4日	61.0	96.6			
	7日	39.9	7日	39.9	95.5			
	0日	96.0	0日	96.0	97.7			
好気的 曝水	人工自然 曝水 (フミン 酸水溶液)	1日	88.4	1日	88.4	97.2		
	4日	65.7	4日	65.7	95.0			
	7日	57.7	7日	57.7	97.3			
好気的 曝水	0日	96.1	0日	96.1	95.9			
	1日	86.0	1日	86.0	96.1			
	4日	65.7	4日	65.7	100.3			

* 数値は測定から抽出された被物に対する割合、対投与回収率%の欄には新継中の放射能濃度(ppm)をかつこ内に示した。

nm:測定せず



[付] フェノキサスルホンの開発年表 本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。