

4. 水中動態に関する試験

(1) マンデストロピン R 体の滅菌緩衝液中加水分解動態試験

(資料 IV-1)

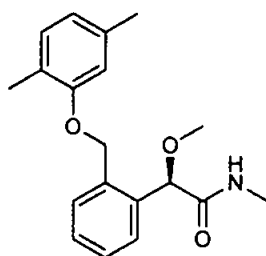
試験機関：Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

供試化合物： [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

構造式：



*：標識位置

化学名： (R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルキシ)-オトリル]アセトアミド

比放射能：

放射化学的純度：

供試水： 以下の3種類の緩衝液を使用した。

pH 4 緩衝液：0.05 M フタル酸カリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

pH 7 緩衝液：0.05 M リン酸二水素カリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

pH 9 緩衝液：0.05 M 四ホウ酸ナトリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

各緩衝液を脱酸素後、オートクレーブ滅菌した。

試験方法：マンデストロピン R 体をアセトニトリルに溶解して、濃度 0.142 mg/mL の処理液を調製した。滅菌条件下で、処理液 21.5 μL をガラスバイアルに入れて窒素ガス気流下で溶媒を除去後、各滅菌緩衝液 3 mL を添加し、超音波処理により溶解して、被験物質濃度約 1 μg/mL の試験水を調製した。50±0.5℃で5日間暗条件下でインキュベーションした。処理 0、0.1 および 5 日後に各 pH から試料を 2 連で採取した。揮発性化合物の捕集は行わなかった。試験水は、LSC および分析

用標品との逆相 HPLC コクロマトグラフィーに供して、マンデストロピン R 体および分解物の同定および定量を行った。処理 5 日後の試料をキラル HPLC に供して、マンデストロピン R 体の異性化がなかったことを確認した。また、代表サンプルを用いて、2 次元 TLC による同定確認を実施した。

試験結果：試験水中の放射能分布について表 1 に示す。

¹⁴C 分布：試験水中の処理放射能の平均回収率は 102.0~105.0%AR であり、容器壁への吸着はなく、揮発性物質の発生もなかったことが示された。pH 4、7 および 9 において、処理 5 日後の試験水中に、マンデストロピン R 体はそれぞれ 104.5%AR、103.1%AR および 102.9%AR 存在し、分解物は検出されず、光学異性化も認められなかったことから、マンデストロピン R 体は、加水分解的に安定であることが示された。

推定半減期：pH 4、7 および 9 滅菌緩衝液中において、分解したマンデストロピン R 体は 10%未満であったことから、25℃における加水分解半減期は 1 年以上と推定された。

表 1 試験水中の放射能分布 (50℃)

pH		処理放射能に対する割合 (%AR) *		
		0 日後	0.1 日後	5 日後
4	マンデストロピン R 体	102.2	103.1	104.5
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.9	0.1	0.4
	合計	103.1	103.3	105.0
7	マンデストロピン R 体	101.7	101.5	103.1
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.5	0.7	0.4
	合計	102.2	102.2	103.5
9	マンデストロピン R 体	101.9	101.7	102.9
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.2	0.3	0.2
	合計	102.2	102.0	103.1

ND：検出せず

*：数値は 2 連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

**：主要なピークのない分離不能な放射能画分

(2) マンデストロピン S 体の滅菌緩衝液中加水分解動態試験

(資料 IV-2)

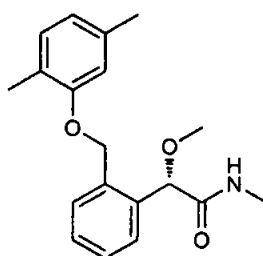
試験機関：Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

供試化合物： [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体

構造式：



*：標識位置

化学名： (S)-2-メチル-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセトアミド

比放射能：

放射化学的純度：

供試水： 以下の3種類の緩衝液を使用した。

pH 4 緩衝液：0.05 M フタル酸カリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

pH 7 緩衝液：0.05 M リン酸二水素カリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

pH 9 緩衝液：0.05 M 四ホウ酸ナトリウム溶液に、0.05 M 水酸化ナトリウム溶液または0.05 M 塩酸を添加して pH を調整した。

各緩衝液を脱酸素後、オートクレーブ滅菌した。

試験方法：マンデストロピン S 体をアセトニトリルに溶解して、濃度 0.145 mg/mL の処理液を調製した。滅菌条件下で、処理液 20.5 μL をガラスバイアルに入れて窒素ガス気流下で溶媒を除去後、各滅菌緩衝液 3 mL を添加し、超音波処理により溶解して、被験物質濃度約 1 μg/mL の試験水を調製した。50±0.5°C で 5 日間暗条件下でインキュベーションした。処理 0、0.1 および 5 日後に各 pH から試料を 2 連で採取した。揮発性化合物の捕集は行わなかった。試験水は、LSC および分析用標品との逆相 HPLC コクロマトグラフィーに供して、マンデストロピン S 体および

分解物の同定および定量を行った。処理 5 日後の試料をキラル HPLC に供して、マンデストロピン S 体の異性化がなかったことを確認した。また、代表サンプルを用いて、2 次元 TLC による同定確認を実施した。

試験結果：試験水中の放射能分布について表 1 に示す。

¹⁴C 分布：試験水中の処理放射能の平均回収率は 98.7~100.4%AR であり、容器壁への吸着はなく、揮発性物質の発生もなかったことが示された。pH 4、7 および 9 において、処理 5 日後の試験水中に、マンデストロピン S 体はそれぞれ 98.9%AR、99.0%AR および 99.1%AR 存在し、分解物は検出されず、光学異性化も認められなかったことから、マンデストロピン S 体は、加水分解的に安定であることが示された。

推定半減期：pH 4、7 および 9 滅菌緩衝液中において、分解したマンデストロピン S 体は 10%未満であったことから、25℃における加水分解半減期は 1 年以上と推定された。

表 1 試験水中の放射能分布 (50℃)

pH		処理放射能に対する割合 (%AR) *		
		0 日後	0.1 日後	5 日後
4	マンデストロピン S 体	99.8	98.9	98.9
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.5	0.6	0.5
	合計	100.4	99.5	99.4
7	マンデストロピン S 体	98.7	98.2	99.0
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.7	0.6	0.5
	合計	99.4	98.8	99.5
9	マンデストロピン S 体	99.2	98.0	99.1
	未同定分解物	ND	ND	ND
	バックグラウンド**	0.5	0.7	0.3
	合計	99.7	98.7	99.4

ND：検出せず

*：数値は 2 連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

**：主要なピークのない分離不能な放射能画分

(3) マンデストロピン R 体の滅菌自然水中光分解動態試験

(資料 IV-3)

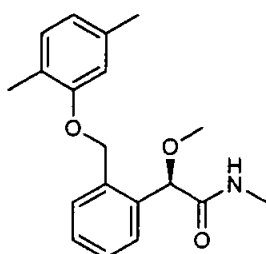
試験機関: Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

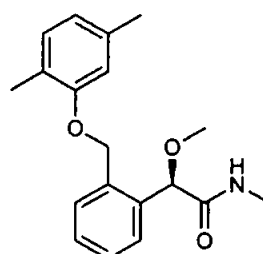
報告書作成年: 2010 年

供試化合物: [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体
[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

構造式:



[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体



[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

*: 標識位置

化学名: (R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリロキシ)-o-トリル]アセトアミド

	[フェノキシ- ¹⁴ C] 標識体	[ベンジル- ¹⁴ C] 標識体
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水: 英国 North Yorkshire の Fountains Abbey から採取 (2009 年 5 月 21 日) した自然水。pH 約 7~8。

0.2 mm のフィルターでろ過後、ガンマ線滅菌して使用した。

光源: キセノンランプ (Hanau Suniest 光照射装置 (Alplas Technology 製))、波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去した。

光強度: [ベンジル-¹⁴C] 標識体: 27.7 W/m²、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体: 26.7 W/m²
(波長範囲 300~400 nm)

それぞれ、日本の春季 (北緯 35 度、4~6 月) の自然太陽光の約 3.6 倍 ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 3.4 倍 ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) に相当した。

試験方法： ^{14}C マンデストロピン R 体のアセトニトリル溶液を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水 25 mL を添加して、被験物質濃度約 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水を調製した。

ガラス製の試験容器を用い、照射区試料には石英ガラス製の蓋で密栓した。照射区試料は、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ で 8 日間、人工太陽光を連続照射した。暗所対照区試料は $25\pm 2^\circ\text{C}$ で 8 日間 ([フェノキシ- ^{14}C] 標識体) または 14 日間 ([ベンジル- ^{14}C] 標識体)、暗条件下で静置した。試料上部に滅菌した加湿空気を通気し、揮発性化合物をポリウレタンフォーム栓、1 個のエタンジオールトラップおよび 2 個の 2 M 水酸化ナトリウムトラップで捕集した。

照射区試料は処理 0、1、2、3、4、6 および 8 日後、暗所対照区試料の [ベンジル- ^{14}C] 標識体は処理 0、1、2、3、4、6 および 14 日後、[フェノキシ- ^{14}C] 標識体は処理 0 および 8 日後に 2 連で採取した。採取した試料は、メタノール 5 mL の入った容器に移し替えた後、2 連で LSC 分析に供して、各試料中の放射能を求めた。また、直接 HPLC および 2 次元 TLC 分析に供して、マンデストロピン R 体および分解物を同定・定量した。試験容器はメタノール 25 mL を用いて洗浄し、洗浄液を LSC 分析に供した。試料採取時毎に、フォーム栓の抽出液および各トラップを LSC 分析に供して、回収された放射能を測定した。

マンデストロピン R 体の半減期は一次速度式 (SF0) を用いて算出した。

試験結果：

^{14}C 分布：[ベンジル- ^{14}C] または [フェノキシ- ^{14}C] 標識体を処理した試料の放射能分布の経時変化を、それぞれ表 1 および 2 に示す。試験期間中の全試料の物質収率は 96.5 ~ 100.1%AR (%AR：処理量に対する割合 (%)) の範囲であった。

分解：照射区のマンデストロピン R 体は、[ベンジル- ^{14}C] 標識体では処理 0 日後の 97.9%AR から同 8 日後には 19.9%AR まで減少し、[フェノキシ- ^{14}C] 標識体では 95.9%AR から 25.0%AR まで減少した。暗所対照区において、マンデストロピン R 体は安定であり、いずれの試料採取時においても 94%AR 以上がマンデストロピン R 体として回収された。全試料についてマンデストロピン S 体への異性化は認められなかった。

照射区における主要分解物は S-2200-OR であり、[ベンジル- ^{14}C] 標識体では同 4 および 6 日後に最大で 15.9%AR 生成した後、同 8 日後には 9.5%AR まで減少した。[フェノキシ- ^{14}C] 標識体では同 3 日後に最大で 12.6%AR 生成した後、試験終了時には 11.4%AR まで減少した。

他の分解物として S-2200-ORC、S-2200-PR および De-Xy-S-2200 の生成が認められた。S-2200-PR は、両標識体で同 4 日後に最大で 8.1%AR ([ベンジル- ^{14}C] 標識

体) および 6.6%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成した。S-2200-ORC は、それぞれ 6 および 8 日後に最大で 6.8%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 6.5%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成し、De-Xy-S-2200 は 8 日後に最大で 6.7%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) 生成した。光照射区において、多数の未同定分解物も検出されが、同 8 日後に [ベンジル-¹⁴C] 標識体で最大 5.9%AR 検出されたことを除き、他は 5%AR 未満であった。

揮発性化合物は、主としてフォーム栓および水酸化ナトリウムトラップから回収され、同 8 日後に最大で 2.7%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 回収された。

マンデストロピン R 体の主要水中光分解経路は、*o*-ベンジルエーテル結合のラジカル開裂により生成したベンジルラジカルとフェノキシラジカルの *o* または *p* 位の再結合による S-2200-OR または S-2200-PR の生成であった。また、ヒドロキシルラジカルとベンジルラジカルとの反応による De-Xy-S-2200 の生成、および S-2200-OR の環化反応による S-2200-ORC の生成も認められ、その他複数の微量分解物を経て揮発性化合物へ分解が進行すると考えられた。推定光分解経路を図 1 に示す。

推定半減期：下表にマンデストロピン R 体の自然水中における半減期 (DT₅₀) および 90% 消失期間 (DT₉₀) を示す。暗条件下において、マンデストロピン R 体の分解は認められなかった。

自然水	キセノン ランプ光		東京、春換算の太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)	
	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	DT ₉₀
[ベンジル- ¹⁴ C] 標識体	3.4 日	11.2 日	12.1 日	39.9 日
[フェノキシ- ¹⁴ C] 標識体	4.1 日	13.7 日	14.0 日	46.9 日
両標識体	3.7 日	12.4 日	12.9 日	43.3 日

表1 滅菌自然水中における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピンR体および分解物の経時変化

照射区	処理量に対する割合 (%)						
	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	6日後	8日後
試料採取時点	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	6日後	8日後
自然水	99.1	98.2	98.4	97.6	97.9	97.6	94.8
マンデストロピンR体	97.9	85.9	68.9	50.9	42.6	29.9	19.9
マンデストロピンS体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	5.4	10.5	10.7	15.9	15.9	9.5
S-2200-ORC	ND	0.2	1.2	2.1	3.8	6.8	5.9
S-2200-PR	ND	3.3	5.8	7.3	8.1	7.0	3.9
De-Xy-S-2200	ND	1.0	2.3	4.7	3.5	4.5	6.7
DX-CA-S-2200**	ND	ND	ND	0.2	0.8	0.5	1.1
ピーク A***	ND	ND	0.5	2.0	3.0	2.6	4.6
5-COOH-S-2200**	ND	ND	ND	0.3	0.3	0.7	0.2
MCBX**	ND	ND	0.1	0.2	0.2	0.2	0.4
未同定分解物	ND	1.1	6.6	17.7	18.3	28.2	41.9
個数****	0	1	12	21	16	20	19
最大値****	NA	1.2	2.2	2.5	2.7	4.1	5.9
バックグラウンド*****	1.2	1.3	2.4	1.5	1.4	1.2	0.7
試験装置洗浄液	0.5	1.1	0.9	1.4	1.6	1.4	2.2
揮発性化合物	NA	0.1	0.5	0.5	0.6	0.1	1.0
フォーム栓	NA	0.1	0.5	0.5	0.6	ND	0.4
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOHトラップ1	NA	ND	ND	ND	ND	0.1	0.6
NaOHトラップ2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
物質収支	99.5	99.3	99.8	99.4	100.1	99.1	97.9
暗所対照区							
試料採取時点	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	6日後	14日後
自然水	99.1	97.7	98.3	98.0	98.0	98.4	97.8
マンデストロピンR体	97.9	97.1	97.6	96.6	95.6	98.2	97.4
マンデストロピンS体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	ND	ND	0.6	0.9	ND	ND
未同定分解物	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
個数****	0	0	0	0	1	0	0
バックグラウンド*****	1.2	0.6	0.7	0.7	1.3	0.2	0.3
試験装置洗浄液	0.5	1.2	1.1	1.6	1.7	1.3	1.0
揮発性化合物	NA	ND	ND	0.3	0.2	ND	ND
フォーム栓	NA	ND	ND	0.3	0.2	ND	ND
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOHトラップ1	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOHトラップ2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
物質収支	99.5	98.9	99.4	99.8	99.8	99.6	98.8

NA:適用せず ND:検出せず

*: 数値は2連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 2次元TLCでは検出されず。

*** : ピークAは、2-COOH-S-2200とHPLC保持時間が一致したが、2次元TLCでは複数の未同定分解物から成ることが示された。各成分の最大量は1.7%ARであった。

**** : 2連の試料のうち多い方の数値を記載した。

***** : HPLC分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表2 自然水中における[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンR体および分解物の経時変化

光照射区	処理量に対する割合 (%) ¹						
	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	6日後	8日後
試料採取時点							
自然水	96.8	96.1	96.7	96.7	94.7	94.0	93.7
マンデストロピンR体	95.9	81.0	74.5	59.0	51.2	32.1	25.0
マンデストロピンS体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	4.6	8.3	12.6	10.0	11.3	11.4
S-2200-ORC	ND	ND	0.7	1.9	2.2	4.7	6.5
S-2200-PR	ND	3.4	5.0	6.0	6.6	5.6	4.9
ピークA**	ND	1.9	2.5	3.9	5.1	6.3	7.2
5-COOH-S-2200***	ND	ND	ND	0.2	0.5	ND	0.3
MCBX**	ND	ND	ND	0.1	0.2	ND	0.3
未同定分解物	ND	3.2	3.9	11.2	17.0	32.1	36.3
個数****	0	4	7	12	14	14	17
最大値****	NA	1.8	1.8	2.4	2.6	3.8	4.2
バックグラウンド*****	0.9	2.0	1.7	1.8	1.9	2.0	2.0
試験容器洗浄液	0.6	1.4	1.1	1.0	1.1	1.1	0.9
揮発性化合物	NA	0.5	0.9	0.6	2.3	1.4	2.7
フォーム栓	NA	0.5	0.8	0.4	1.8	0.5	0.7
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	0.1
NaOHトラップ1	NA	0.1	0.1	0.3	0.6	0.9	1.9
NaOHトラップ2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	0.1
物質収支	97.4	98.0	98.6	98.3	98.0	96.5	97.3
暗所対照区							
自然水	96.8	NA	NA	NA	NA	NA	95.7
マンデストロピンR体	95.9	NA	NA	NA	NA	NA	94.2
マンデストロピンS体	ND	NA	NA	NA	NA	NA	ND
バックグラウンド*****	0.9	NA	NA	NA	NA	NA	1.4
装試験容器洗浄液	0.6	NA	NA	NA	NA	NA	1.6
揮発性化合物	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.4
フォーム栓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.4
エタンジオール	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND
NaOHトラップ1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND
NaOHトラップ2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND
物質収支	97.4	NA	NA	NA	NA	NA	97.6

NA：適用せず ND：検出せず

*： 数値は2連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

**： ピークAは、2-COOH-S-2200 および/または2,5-dimethylphenolとHPLC保持時間が一致したが、2次元TLCでは複数の未同定分解物から成ることが示された。各成分の最大量は2.8%ARであった。

***： 2次元TLCでは検出されず。

****： 2連の試料のうち多い方の数値を記載した。

*****： HPLC分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

図1 マンデストロピンR体の滅菌自然水中における推定光分解経路

(4) マンデストロピン S 体の滅菌自然水中光分解動態試験

(資料 IV-4)

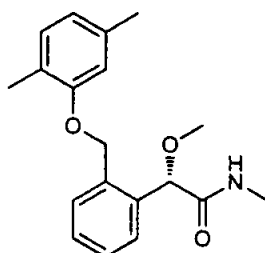
試験機関: Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試化合物: [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体

構造式:



*: 標識位置

化学名: (S)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセトアミド

標識位置:

比放射能:

放射化学的純度:

供試水: 英国 North Yorkshire の Fountains Abbey から採取 (2009 年 5 月 21 日) した自然水。pH 約 7~8。

0.2 mm のフィルターでろ過後、ガンマ線滅菌して使用した。

光源: キセノンランプ (Hanau Suntest 照射装置 (Alpias Technology 製))、波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去した。

光強度: 25.1 W/m² (波長範囲 300~400 nm)

日本の春季 (北緯 35 度、4~6 月) の自然太陽光の約 3.2 倍に相当した。

試験方法: [¹⁴C] マンデストロピン S 体のアセトニトリル溶液を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水 25 mL を添加して、被験物質濃度約 1.0 μg/mL の試験水を調製した。

ガラス製の試験容器を用い、照射区試料には石英ガラス製の蓋で密栓した。照射区試料は、25±2℃で 10 日間、人工太陽光を連続照射した。暗所対照区試料は 25±2℃で同期間、暗条件下で静置した。試験上部に滅菌した加湿空気を通気し、揮発性化合物をポリウレタンフォーム栓、1 個のエタンジオールトラップ

および2個の2 M水酸化ナトリウムトラップで捕集した。

光照射区および暗所対照区試料を処理0、1、2、4、6、8および10日後に2連で採取した。採取した試料は、メタノール5 mLの入った容器に移し替えた後、2連でLSC分析に供して、試料中の放射能を求めた。また、直接HPLCおよび2次元TLC分析に供して、マンデストロピンS体および分解物を同定・定量した。試験容器はメタノール25 mLを用いて洗浄し、洗浄液をLSC分析に供した。フォーム栓の抽出液および各トラップをLSC分析に供して、回収された放射能を測定した。

マンデストロピンS体の半減期は一次速度式(SF0)を用いて算出した。

試験結果：

¹⁴C分布：放射能分布の経時変化を表1に示す。試験期間中の全試料の物質収支は96.4～98.9%AR(%AR：処理量に対する割合(%))の範囲であった。

分解：光照射区のマンデストロピンS体は、処理0日後の95.1%ARから同10日後には31.4%ARまで減少した。暗所対照区において、マンデストロピンS体はほぼ安定であり、いずれの試料採取時においても90%AR以上がマンデストロピンS体として回収された。全試料についてマンデストロピンR体への異性化は認められなかった。

光照射区における主要分解物はS-2200-ORであり、同4日後に最大で11.5%AR生成した。

他の分解物としてS-2200-ORC、S-2200-PRおよびDe-Xy-S-2200の生成が認められた。S-2200-PRは、同4および6日後に最大で6.2%AR生成した。S-2200-ORおよびDe-Xy-S-2200は経時的に増加し、同10日後に最大でそれぞれ5.0および6.1%AR生成した。光照射区において、多数の未同定分解物が検出されたが、最大で4.0%ARであった。

暗所対照区では、経時的にDe-Xy-S-2200が増加し、同10日後に最大で4.9%AR生成した。

揮発性化合物はフォーム栓および水酸化ナトリウムトラップから回収され、光照射区および暗所対照区においてそれぞれ最大で1.5%AR(同4日後)、1.1%AR(同10日後)であった。

マンデストロピンS体の主要水中光分解経路は、*o*-ベンジルエーテル結合のラジカル開裂により生成したベンジルラジカルとフェノキシラジカルの*o*-または*μ*-位の再結合によるS-2200-ORまたはS-2200-PRの生成であった。また、ヒドロキシルラジカルとベンジルラジカルの反応によるDe-Xy-S-2200の生成、およびS-2200-ORの環化反応によるS-2200-ORCの生成も認められ、その他多数の微量分解物を経て揮発性化合物へ分解が進行すると考えられた。推定光分解経路を図1に示す。

推定半減期：下表にマンデストロピン S 体の自然水中における半減期 (DT₅₀) および 90% 消失期間 (DT₉₀) を示す。光照射区の半減期は、暗条件下での分解の補正を行わなかった。

自然水	キセノン ランプ光		東京、春換算の太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)		暗所対照区	
	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	DT ₉₀
[ベンジル- ¹⁴ C] 標識体	6.4 日	21.2 日'	20.5 日	68.1 日	302 日'	>1000 日'

* : 外挿値

表1 滅菌自然水中における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体および分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%) [*]						
	0日後	1日後	2日後	4日後	6日後	8日後	10日後
照射区							
自然水	96.5	96.6	94.1	96.9	95.2	95.8	95.4
マンデストロピン S 体	95.1	86.0	72.0	54.0	46.5	46.6	31.4
マンデストロピン R 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	4.3	5.3	11.5	8.3	6.8	10.4
S-2200-ORC	ND	ND	0.2	2.0	2.9	2.5	5.0
S-2200-PR	ND	2.9	3.9	6.2	6.2	5.3	5.3
De-Xy-S-2200	ND	1.1	2.8	2.9	4.8	5.6	6.1
DX-CA-S-2200 ^{**}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.4
ピーク A ^{***}	ND	ND	ND	1.6	2.5	2.3	4.3
5-COOH-S-2200 ^{**}	ND	ND	ND	ND	0.3	0.2	0.1
MCBX ^{**}	ND	ND	0.1	ND	0.2	ND	ND
未同定分解物	ND	1.2	7.1	14.3	23.2	21.1	29.9
個数 ^{****}	0	1	33	25	25	21	26
最大値 ^{****}	NA	1.3	1.7	2.9	3.5	2.9	4.0
バックグラウンド ^{*****}	1.4	1.1	2.7	4.3	0.3	4.9	2.7
試験容器洗浄液	1.8	0.7	1.3	0.6	1.1	0.7	1.5
揮発性化合物	NA	1.0	1.0	1.5	1.2	1.3	1.0
フォーム栓	NA	1.0	1.0	1.5	1.2	1.2	0.8
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOHトラップ1	NA	ND	ND	ND	ND	0.1	0.2
NaOHトラップ2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
物質収支	98.3	98.2	96.4	98.9	97.5	97.7	97.8
暗所対照区							
自然水	96.5	95.1	95.6	96.4	95.6	96.5	95.7
マンデストロピン S 体	95.1	90.3	92.8	93.0	93.2	92.3	90.2
マンデストロピン R 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	0.8	ND	2.6	0.6	2.8	4.9
未同定分解物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
バックグラウンド ^{*****}	1.4	4.0	2.8	0.9	1.7	1.4	0.7
試験容器洗浄液	1.8	1.0	0.8	0.8	1.2	0.7	1.2
揮発性化合物	NA	1.1	0.4	0.5	0.4	0.5	1.1
フォーム栓	NA	1.1	0.4	0.5	0.3	0.5	1.0
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOHトラップ1	NA	ND	ND	0.1	0.1	0.1	0.1
NaOHトラップ2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND
物質収支	98.3	97.2	96.8	97.7	97.1	97.7	98.0

NA: 適用せず ND: 検出せず

*: 数値は 2 連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 2次元 TLC では検出されず。

*** : ピーク A は、2-COOH-S-2200 と HPLC 保持時間が一致したが、2次元 TLC の R_f 値が異なったため、ピーク A 中に 2-COOH-S-2200 は存在しないと考えられた。

**** : 2 連の試料のうち多い方の数値を記載した。

***** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

図1 マンデストロピンS体の滅菌自然水中における推定光分解経路

(5) マンデストロピン R 体の滅菌緩衝液中光分解動態試験

(資料 IV-5)

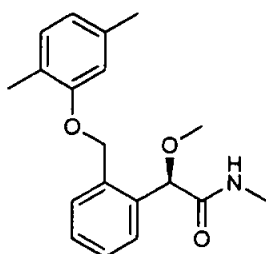
試験機関：Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

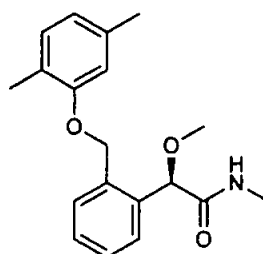
報告書作成年：2010 年

供試化合物： [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体
[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

構造式：



[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体



[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

*：標識位置

化学名： (R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリロキシ)-オトリル]アセトアミド

[フェノキシ-¹⁴C] 標識 [ベンジル-¹⁴C] 標識体
体

標識位置

比放射能

放射化学的純度

供試水： 0.01 M リン酸緩衝液 (pH 7.0±0.2)

リン酸二水素カリウムと水酸化ナトリウムを化学的特性が既知の市販の水で混合して調製した。オートクレーブ滅菌して使用した。

光源： キセノンランプ (Hanau Suntest 光照射装置 (Alplas Technology 製))、波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去した。

光強度：

光分解試験： [ベンジル-¹⁴C] 標識体：26.1 W/m²、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体：23.8 W/m²
(波長範囲 300~400 nm)

それぞれ、日本の春季 (北緯 35 度、4~6 月) の自然太陽光の約 3.4 ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 3.1 倍 ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) に相当した。

量子収率測定：[フェノキシ- ^{14}C]標識体：19.6 W/m² (波長範囲 300~400 nm)

試験方法：

光分解実験：[^{14}C]マンデストロビン R 体のアセトニトリル溶液を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水 25 mL を添加して、被験物質濃度約 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水を調製した。

ガラス製の試験容器を用い、照射区試料には石英ガラス製の蓋で密栓した。照射区試料は、25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ で30日間、人工太陽光を連続照射した。暗所対照区試料は、25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ で同期間、暗条件下で静置した。試料上部に滅菌した加湿空気を通し、揮発性化合物をポリウレタンフォーム栓、1個のエタンジオールトラップおよび2個の2 M 水酸化ナトリウムトラップで捕集した。

照射区試料は処理 0、1、2、4、7、14、21 および 30 日後、暗所対照区試料は 0、7、14 および 30 日後に 2 連で採取した。採取した試料は、メタノール 5 mL の入った容器に移し替えた後、2 連で LSC 分析に供して、各試料中の放射能を求めた。また、直接 HPLC および二次元 TLC 分析に供して、マンデストロビン R 体および分解物を同定・定量した。試験容器はメタノール 25 mL を用いて洗浄し、洗浄液を LSC 分析に供した。試料採取時毎に、フォーム栓の抽出液および各トラップを LSC 分析に供して、回収された放射能を測定した。[フェノキシ- ^{14}C]標識体の照射区試料の水酸化ナトリウムトラップ中の放射能について、塩化バリウム溶液を添加し、Ba $^{14}\text{CO}_3$ として沈殿させることにより、二酸化炭素であることを確認した。

マンデストロビン R 体、S-2200-OR および S-2200-PR の半減期は、速度論的モデルリングソフトウェアを用い、一次速度式 (SF0) に適合させ算出した。

量子収率測定：[フェノキシ- ^{14}C]マンデストロビン R 体を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水 15 mL を添加して、被験物質濃度約 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の量子収率測定用の緩衝液試料を調製した。また、*p*-ニトロアセトフェノン (濃度 1.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$) およびピリジン (濃度 6.00 mg/mL) の 2 成分から成る化学光量計を調製した。照射区の緩衝液および光量計試料には石英ガラス製の蓋で密栓し、25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ の同一照射条件下で人工太陽光を 3 日間連続照射した。暗所対照区試料は、25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ で同期間、暗条件下で静置した。揮発性化合物の捕集は行わなかった。処理 0、1、2 および 3 日後に緩衝液および光量計試料を採取し、HPLC 分析に供した。

試験結果：

^{14}C 分布：[ベンジル- ^{14}C]または[フェノキシ- ^{14}C]標識体を処理した試料の放射能分布の経時変化を、それぞれ表 1 および 2 に示す。試験期間中の全試料の物質収率は 90.7 ~ 101.7%AR (%AR : 処理量に対する割合 (%)) の範囲であった。

分解： 光照射区のマンデストロピン R 体は、[ベンジル-¹⁴C] 標識体では処理 0 日後の 97.1%AR から同 30 日後には 2.5%AR まで減少し、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体では 98.7%AR から 0.5%AR まで減少した。暗所対照区において、マンデストロピン R 体は安定であり、いずれの試料採取時においても 93%AR 以上がマンデストロピン R 体として回収された。全試料についてマンデストロピン S 体への異性化は認められなかった。

光照射区における主要分解物は S-2200-OR および S-2200-ORC であった。S-2200-OR は、同 7 日後に最大で 24.0%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 21.6%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) となった後、同 30 日後には 6.7%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 2.4%AR まで減少し ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体)、その分解半減期は約 5.1 日 (日本の春季の太陽下では約 16 日) と算出された。S-2200-ORC は、[ベンジル-¹⁴C] 標識体で同 30 日後に最大で 16.0%AR、および [フェノキシ-¹⁴C] 標識体で同 21 日後に最大で 17.7%AR 生成した。

他の分解物として S-2200-PR および De-Xy-S-2200 の生成が認められ、S-2200-PR は、同 4 日後に最大で 9.3%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 9.6%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成し、その分解半減期は約 2.5 日 (日本の春季の太陽下では約 8 日) と算出された。De-Xy-S-2200 は、同 21 日後に最大で 4.6%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) 生成した。光照射区において、多数の未同定分解物も検出されたが、各成分は 6.8%AR 以下であった。

揮発性化合物は、処理 30 日後に最大で 1.5%AR ([ベンジル-¹⁴C] 標識体) および 8.9%AR ([フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成した。

マンデストロピン R 体の量子収率は 0.283 であった。

マンデストロピン R 体の主要水中光分解経路は、*o*-ベンジルエーテル結合のラジカル開裂により生成したベンジルラジカルとフェノキシラジカルの *o*-または *p*-位の再結合による S-2200-OR または S-2200-PR の生成であった。また、ヒドロキシルラジカルとベンジルラジカル^aの反応による De-Xy-S-2200 の生成、S-2200-OR の環化反応による S-2200-ORC の生成も認められ、その他複数の微量分解物を経て最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。推定光分解経路を図 1 に示す。

a 申請者注：

報告書にはフェノキシラジカルと記載されているが、誤りがあるため申請者が修正した。

推定半減期：下表にマンデストロピン R 体の緩衝液中における半減期 (DT_{50}) および 90% 消失期間 (DT_{90}) を示す。暗条件下において、マンデストロピン R 体の分解は認められなかった。

自然水	キセノン ランプ光		東京、春換算の太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)	
	DT_{50}	DT_{90}	DT_{50}	DT_{90}
[ベンジル- ^{14}C] 標識体	5.3 日	17.5 日	17.8 日	58.6 日
[フェノキシ- ^{14}C] 標識体	3.6 日	12.0 日	11.0 日	36.6 日
両標識体	4.4 日	14.6 日	14.1 日	46.7 日

表1 pH 7 滅菌緩衝液中における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体および分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%)'							
	0 日後	1 日後	2 日後	4 日後	7 日後	14 日後	21 日後	30 日後
照射区								
緩衝液	97.9	97.3	97.1	100.0	98.5	96.6	96.9	97.2
マンデ'ストロピ'N 体	97.1	83.1	72.6	61.2	39.3	11.8	4.9	2.5
マンデ'ストロピ'S 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	5.7	11.3	18.7	24.0	17.4	6.9	6.7
S-2200-ORC	ND	0.1	0.7	1.9	5.7	12.3	10.7	16.0
S-2200-PR	ND	3.8	6.4	9.3	9.2	3.2	1.6	1.6
De-Xy-S-2200	ND	0.6	0.5	0.5	2.6	2.8	4.6	4.5
DX-CA-S-2200**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.7	ND
ピーク A***	ND	ND	0.6	1.2	4.7	7.3	6.8	7.2
5-COOH-S-2200**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.3	ND
MCBX**	ND	0.1	ND	ND	ND	0.3	ND	ND
未同定分解物	ND	2.2	4.2	5.8	11.5	39.3	58.9	56.3
個数****	0	3	7	5	10	19	25	26
最大値****	NA	1.6	2.3	3.2	3.3	5.2	6.5	6.8
バックグラウンド*****	0.7	1.6	0.7	1.4	1.5	2.1	1.5	2.4
試験容器洗浄液	1.2	1.7	1.5	1.7	1.3	1.2	1.2	1.2
揮発性化合物	NA	0.2	0.6	ND	ND	0.6	1.2	1.5
フォーム栓	NA	0.2	0.6	ND	ND	0.3	0.1	0.2
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOH トラップ 1	NA	ND	ND	ND	ND	0.4	1.1	1.3
NaOH トラップ 2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
物質収支	99.0	99.1	99.2	101.6	99.8	98.4	99.2	99.9
暗所対照区								
緩衝液	97.9	NA	NA	NA	96.1	95.9	NA	95.2
マンデ'ストロピ'N 体	97.1	NA	NA	NA	93.2	94.8	NA	93.8
マンデ'ストロピ'S 体	ND	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
De-Xy-S-2200	ND	NA	NA	NA	ND	0.2	NA	ND
未同定分解物	ND	NA	NA	NA	0.1	ND	NA	ND
個数****	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
バックグラウンド*****	0.7	NA	NA	NA	2.8	0.8	NA	1.4
試験容器洗浄液	1.2	NA	NA	NA	1.7	1.2	NA	3.5
揮発性化合物	NA	NA	NA	NA	0.3	1.2	NA	0.7
フォーム栓	NA	NA	NA	NA	0.3	1.2	NA	0.7
エタンジオール	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
NaOH トラップ 1	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
NaOH トラップ 2	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
物質収支	99.0	NA	NA	NA	98.1	98.3	NA	99.3

NA: 適用せず ND: 検出せず

*: 数値は 2 連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 2 次元 TLC では検出されず。

*** : ピーク A は、2-COOH-S-2200 と HPLC 保持時間が一致したが、2 次元 TLC では複数の未同定分解物から成ることが示された。各成分の最大量は 2.5%AR であった。

**** : 2 連の試料のうち多い方の数値を記載した。

***** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表 2 pH 7 滅菌緩衝液中における [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体および分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%) *							
	0 日後	1 日後	2 日後	4 日後	7 日後	14 日後	21 日後	30 日後
照射区								
緩衝液	99.9	100.1	99.6	98.5	97.7	93.9	86.9	81.1
マンデストロピン R 体	98.7	85.6	69.9	44.8	26.2	7.1	1.7	0.5
マンデストロピン S 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	6.5	13.1	19.8	21.6	15.6	4.7	2.4
S-2200-ORC	ND	ND	0.9	3.4	8.2	16.5	17.7	12.2
S-2200-PR	ND	4.1	7.5	9.6	8.5	3.6	1.5	1.2
ピーク A**	ND	1.2	2.9	4.1	5.3	4.5	5.0	4.9
5-COOH-S-2200***	ND	ND	0.2	0.2	0.8	0.9	1.5	1.0
MCBX***	ND	ND	ND	0.2	0.5	0.4	0.3	0.1
未同定分解物	ND	1.6	3.9	14.7	25.4	43.4	53.3	57.0
個数****	0	1	5	19	17	29	27	33
最大値****	NA	1.8	2.9	3.8	3.7	6.6	4.9	5.8
バックグラウンド*****	1.2	1.2	1.3	1.7	1.3	1.8	1.3	1.8
試験容器洗浄液	0.7	1.5	1.4	1.3	1.5	1.0	0.7	0.8
揮発性化合物	NA	0.2	0.7	0.9	1.6	3.2	7.5	8.9
フォーム栓	NA	0.2	0.6	0.6	0.6	0.9	0.7	0.7
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
NaOH トラップ 1	NA	ND	0.1	0.4	1.0	2.3	6.7	8.1
NaOH トラップ 2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1
物質収支	100.6	101.7	101.6	100.7	100.7	98.1	95.0	90.7
暗所対照区								
緩衝液	99.9	NA	NA	NA	98.2	96.5	NA	96.5
マンデストロピン R 体	98.7	NA	NA	NA	98.0	95.2	NA	96.0
マンデストロピン S 体	ND	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
バックグラウンド*****	1.2	NA	NA	NA	0.2	1.3	NA	0.5
試験容器洗浄液	0.7	NA	NA	NA	1.8	2.2	NA	2.1
揮発性化合物	NA	NA	NA	NA	0.4	0.4	NA	0.2
フォーム栓	NA	NA	NA	NA	0.4	0.4	NA	0.1
エタンジオール	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
NaOH トラップ 1	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	0.1
NaOH トラップ 2	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
物質収支	100.6	NA	NA	NA	100.3	99.0	NA	98.7

NA: 適用せず ND: 検出せず

*: 数値は 2 連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : ピーク A は、2-COOH-S-2200 および/または 2,5-dimethylphenol と HPLC 保持時間が一致したが、2 次元 TLC では複数の未同定分解物から成ることが示された。各成分の最大量は 4.1%R であった。

***: 2 次元 TLC では検出されず。

****: 2 連の試料のうち多い方の数値を記載した。

*****: HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

図1 マンデストロピンR体の滅菌緩衝液中における推定光分解経路

(6) マンデストロピン S 体の滅菌緩衝液中光分解動態試験

(資料 IV-6)

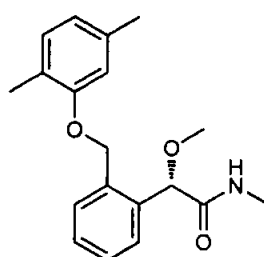
試験機関：Covance Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

供試化合物： [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体

構造式：



*：標識位置

化学名： (S)-2-(3,4-メトキシフェニル)-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)-o-トリル]アセトアミド

標識位置：

比放射能：

放射化学的純度：

供試水： 0.01 M リン酸緩衝液 (pH 7.0±0.2)

リン酸二水素カリウムと水酸化ナトリウムを化学的特性が既知の市販の水で混合して調製した。オートクレーブ滅菌して使用した。

光源： キセノンランプ (Atlas Suntest CPS+ 光照射装置 (Alphas Technology 製))、
波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去した。

光強度：

光分解試験： 25.1 W/m² (波長範囲 300~400 nm)

日本の春季 (北緯 35 度、4~6 月) の自然太陽光の約 3.2 倍に相当した。

量子収率測定： 17.60 W/m² (波長範囲 300~400 nm)

試験方法：

光分解実験： [¹⁴C] マンデストロピン S 体のアセトニトリル溶液を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水 25 mL を添加して、被験物質濃度約 1.0 µg/mL の試験水

を調製した。

ガラス製の試験容器を用い、光照射区試料には石英ガラス製の蓋で密栓した。光照射区試料は、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で30日間、人工太陽光を連続照射した。暗所対照区試料は、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で同期間、暗条件下で静置した。試料上部に滅菌した加湿空気を通気し、揮発性化合物をポリウレタンフォーム栓、1個のエタンジオールトラップおよび2個の2 M水酸化ナトリウムトラップで捕集した。

光照射区試料は処理0、1、2、4、7、14、21および30日後、暗所対照区試料は0、7、14および30日後に2連で採取した。採取した試料は、メタノール5 mLの入った容器に移し替えた後、2連でLSC分析に供して、各試料中の放射能を求めた。また、直接HPLCおよび二次元TLC分析に供して、マンデストロピンS体および分解物を同定・定量した。試験容器はメタノール25 mLを用いて洗浄し、洗浄液をLSC分析に供した。試料採取時毎に、フォーム栓の抽出液および各トラップをLSC分析に供して、回収された放射能を測定した。

マンデストロピンS体、S-2200-ORおよびS-2200-PRの半減期は、速度論的モデリングソフトウェアを用い、一次速度式(SF0)に適合させ算出した。

量子収率測定： $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピンS体を試験容器に添加し、溶媒を除去した後、供試水15 mLを添加して、被験物質濃度約1.0 $\mu\text{g/mL}$ の量子収率測定用の緩衝液試料を調製した。また、*p*-nitroacetophenone (濃度1.65 $\mu\text{g/mL}$) およびピリジン (濃度6.00 mg/mL) の2成分から成る化学光量計を調製した。光照射区の緩衝液および光量計試料は、石英ガラス製の蓋で密栓し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の同一照射条件下で人工太陽光を3日間連続照射した。暗所対照区試料は、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で同期間、暗条件下で静置した。揮発性化合物の捕集は行わなかった。

処理0、1、2および3日後に緩衝液および光量計試料を採取し、HPLC分析に供した。

試験結果：

^{14}C 分布：放射能分布の経時変化を表1に示す。試験期間中の全試料の物質収率は96.5~98.1%AR (%AR：処理量に対する割合(%))の範囲であった。

分解：光照射区のマンデストロピンS体は、処理0日後の93.4%ARから同30日後には2.7%ARまで減少した。暗所対照区において、マンデストロピンS体は安定であり、いずれの試料採取時においても93%AR以上がマンデストロピンS体として回収された。全試料についてマンデストロピンR体への異性化は認められなかった。

光照射区における主要分解物はS-2200-ORおよびS-2200-ORCであった。S-2200-ORは、同7日後に最大で18.6%ARとなった後、同30日後には3.9%ARま

で減少し、その分解半減期は約 4.0 日（日本の春季の太陽光下では約 13 日）と算出された。S-2200-ORC は、同 14 日および 30 日後に最大 10.5%AR 生成した。他の分解物として S-2200-PR および De-Xy-S-2200 が認められた。S-2200-PR は、同 4 日後に最大で 7.5%AR 生成し、その分解半減期は約 2.2 日（日本の春季の太陽光下では約 7 日）と算出された。De-Xy-S-2200 は、同 30 日後に最大で 7.2%AR 生成した。光照射区において、多数の未同定分解物も検出されが、同 21 日後に最大成分が 8.1%AR 検出されたことを除き、ほとんどが 5%AR 以下であった。揮発性化合物はフォーム栓および水酸化ナトリウムトラップから回収され、光照射区および暗対照区において、それぞれ最大で 2.4%AR（同 30 日後）および 1.8%AR（同 14 日後）生成した。

マンデストロピン S 体の量子収率は 0.269 であった。

マンデストロピン S 体の主要水中光分解経路は、*o*-ベンジルエーテル結合のラジカル開裂により生成したベンジルラジカルとフェノキシラジカルの *o* または *p*-位の再結合による S-2200-OR または S-2200-PR の生成であった。また、ヒドロキシラジカルとベンジルラジカルの反応による De-Xy-S-2200 の生成、S-2200-OR の環化反応による S-2200-ORC の生成も認められ、その他複数の微量分解物を経て揮発性化合物へ分解が進行すると考えられた。推定光分解経路を図 1 に示す。

推定半減期：下表にマンデストロピン S 体の緩衝液中における半減期 (DT₅₀) および 90% 消失期間 (DT₉₀) を示す。暗条件下において、マンデストロピン S 体の分解は認められなかった。

pH 7 緩衝液	キセノン ランプ光		東京、春換算の太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)	
	DT ₅₀	DT ₉₀	DT ₅₀	DT ₉₀
[ベンジル- ¹⁴ C] 標識体	4.6 日	15.3 日	14.8 日	49.3 日

b 申請者注：

報告書にはフェノキシラジカルと記載されているが、誤りがあるため申請者が修正した。

表1 pH 7 滅菌緩衝液中における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体および分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%)'							
	0 日後	1 日後	2 日後	4 日後	7 日後	14 日後	21 日後	30 日後
照射区								
緩衝液	95.1	94.3	94.9	95.6	95.5	93.6	94.1	94.3
マンデストロピン S 体	93.4	80.7	73.8	48.7	37.3	6.5	2.8	2.7
マンデストロピン R 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-2200-OR	ND	7.4	10.0	15.7	18.6	9.7	5.1	3.9
S-2200-ORC	ND	0.1	0.6	2.3	3.8	10.5	7.3	10.5
S-2200-PR	ND	4.0	5.7	7.5	7.0	2.4	1.9	1.1
DX-CA-S-2200**	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	ND	3.0
De-Xy-S-2200	ND	ND	0.4	2.7	1.4	3.2	5.1	7.2
5-COOH-S-2200**	ND	ND	ND	ND	0.3	0.7	0.3	0.2
ピーク A***	ND	ND	ND	1.5	3.3	6.3	4.7	5.2
MCBX**	ND	ND	ND	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3
未同定分解物	ND	1.6	2.4	14.4	20.6	50.4	65.2	56.5
個数****	0	1	2	29	27	32	33	29
最大値****	NA	1.9	2.2	3.2	2.5	7.2	8.1	5.9
バックグラウンド*****	1.7	0.4	2.0	2.8	3.0	3.2	1.5	3.8
試験容器洗浄液	1.9	1.3	2.1	2.5	1.9	1.2	1.2	1.2
揮発性化合物	NA	2.1	0.2	0.1	0.7	1.8	2.0	2.4
フォーム栓	NA	2.1	0.2	0.1	0.5	1.1	0.4	0.3
エタンジオール	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
NaOH トラップ 1	NA	ND	ND	ND	0.2	0.7	1.6	2.0
NaOH トラップ 2	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1
物質収支	97.0	97.6	97.1	98.1	98.0	96.5	97.3	97.9
暗所対照区								
緩衝液	95.1	NA	NA	NA	94.1	93.9	NA	95.1
マンデストロピン S 体	93.4	NA	NA	NA	93.9	93.5	NA	94.7
マンデストロピン R 体	ND	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
未同定分解物	ND	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
個数****	0	NA	NA	NA	0	0	NA	0
バックグラウンド*****	1.7	NA	NA	NA	0.2	0.4	NA	0.4
試験容器洗浄液	1.9	NA	NA	NA	2.1	1.5	NA	2.1
揮発性化合物	NA	NA	NA	NA	0.4	1.8	NA	0.2
フォーム栓	NA	NA	NA	NA	0.4	1.8	NA	0.2
エタンジオール	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
NaOH トラップ 1	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
NaOH トラップ 2	NA	NA	NA	NA	ND	ND	NA	ND
物質収支	97.0	NA	NA	NA	96.5	97.2	NA	97.4

NA: 適用せず ND: 検出せず

*: 数値は 2 連の平均値を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 2 次元 TLC では検出されず。

*** : ピーク A は、2-COOH-S-2200 と HPLC 保持時間が一致したが、2 次元 TLC では複数の未同定分解物から成ることが示された。各成分の最大量は 2.0%AR であった。

**** : 2 連の試料のうち多い方の数値を記載した。

***** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

図1 マンデストロピン S 体の滅菌緩衝液中における推定光分解経路

5. 土壌吸着性に関する試験

マンデストロピンの土壌吸着性試験

(資料 V)

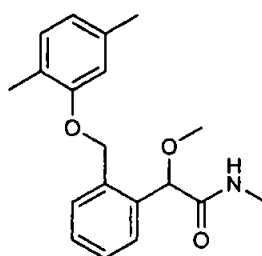
試験機関: Covance Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物: [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン (以下、¹⁴C マンデストロピンと略す)

構造式:



*: 標識位置

化学名: (RS)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリルオキシ)]アセトアミド

標識位置:

放射化学的純度:

比放射能:

供試土壌: 土壌の特性を以下に示す。土壌は風乾し 2mm の篩に通し、使用前に十分混合した。

表 1

土壌 No.	SK961089	SK104691	SK179618	SK566696	埼玉 (火山灰)
採取場所	英国	英国	英国	英国	日本 (埼玉県)
USDA 土性分類	埴壤土	シルト質 埴土	埴土または シルト質埴土	埴質砂土	砂埴土
OECD 土壌型	2	3	4	5	4
pH (CaCl ₂)	7.4	6.1	5.0	4.0	5.6
有機炭素含有率 (%)	5.0	2.5	3.9	1.3	3.1
砂 ¹ (%)	40	22	32	86	59
シルト ¹ (%)	32	60	50	5	25
粘土 ¹ (%)	28	18	18	9	16
陽イオン交換容量 (mEq/100 g)	40.9	17.9	23.3	8.2	46.6

1: USDA 粒子径分布

試験方法：OECD ガイドライン 106 (2000 年 1 月)、EPA ガイドラインシリーズ 163-1 および農林水産省ガイドライン (12 農産第 8147 号、2-9-10 項、2000 年 11 月) に準拠した。

[処理液の調製]

[¹⁴C] マンデストロピンのアセトニトリル原液に、必要に応じて非標識体マンデストロピンのアセトニトリル原液を添加して同位体希釈し、溶媒除去後 0.01 M 塩化カルシウム水溶液に再溶解して各濃度の処理液を調製した。

[予備試験]

1) 土壌/水相比の決定

各土壌試料 (乾土 5 g 相当) に 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 22.5 mL (土壌/水相比 = 1 : 5 w/v) を加え、25 ± 2°C の暗所条件下で一晩振盪することによって試料を平衡化した。これに 10 µg/mL の [¹⁴C] マンデストロピン処理液 2.5 mL を添加し、濃度が約 1 µg/mL になるよう調製した。これを 24 時間振盪して遠心分離後、上清中の放射能を LSC 分析に供した。

2) 平衡時間の測定

吸着試験：乾土 5g に 0.01M 塩化カルシウム水溶液 22.5mL (土壌/水相比=1:5) を加え、25 ± 2°C の暗所条件下で一晩平衡化後、水相中の濃度が 0.8 µg/mL となるように [¹⁴C] マンデストロピン処理液 2.5 mL を添加し、25 ± 2°C の暗所条件下で 3、6、24 および 48 時間連続振盪した。各設定時間終了時の試料を遠心分離し、上清を LSC 分析に供した。

脱着試験：吸着試験と同様に調製した土壌を 25 ± 2°C の暗所条件下で 24 時間振盪後、遠心分離して上清を取り出し、それと同量の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を加えて攪拌後、25 ± 2°C の暗所条件下で 3、6、24 および 48 時間連続振盪した。各設定時間終了時の試料を遠心分離し、上清を LSC 分析に供した。

3) 安定性および異性体比の測定

吸着平衡化時間の測定において吸着試験および脱着試験の 48 時間後の試料を用いてマンデストロピンの安定性と異性体比を調べた。上清除去後、土壌にアセトン：水 (9 : 1, v/v) およびアセトンを加え振盪抽出し、遠心分離して得られた抽出液を LSC 分析に供した。抽出後の土壌残渣は、燃焼分析した後、LSC 分析に供した。また、上清および抽出液は、濃縮後 HPLC で分析して安定性と異性体比を測定した。

[高次試験]

1) 土壌スラリーの調製

各土壌試料（乾土 5 g 相当）に 0.01 M 塩化カルシウム溶液 22.5 mL（土壌／水相比＝1:5）を加え、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所条件下で、一晚振盪することにより平衡化し土壌スラリーを調製した。

2) 吸着・脱着操作および分析

上清の初期濃度が 0.008、0.04、0.08、0.4 および 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように各土壌スラリーに所定濃度の [^{14}C] マンデストロピンの処理液 2.5 mL を添加した。各処理濃度とも 2 連で実施した。 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所条件下で 24 時間振盪した後、遠心分離して上清と土壌に分離し、上清を LSC 分析に供した。

吸着平衡後、上清を除去し、それと同量の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を加えて攪拌混合し、さらに 24 時間振盪後、遠心分離し、上清を LSC 分析に供した。

脱着平衡後の最高濃度の試料は、上清を除去し、アセトンを加えて 20 分間振盪後、遠心分離してアセトン層と土壌に分離した。アセトン抽出液は、LSC 分析に供し、土壌は風乾後、燃焼分析し LSC 分析に供した（図 1）。

3) 物質収支

各土壌の最高濃度（0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の試料について物質収支を確認した。土壌はアセトンで抽出後、遠心分離し、上清を LSC 分析に供した。抽出後の土壌残渣は風乾し、燃焼分析に供した。物質収支は、吸着および脱着時の上清、土壌抽出液、および土壌残渣中の放射能の合計を処理放射能で除して求めた。

試験結果：

[予備試験]

1) 土壌／水相比の決定

上清の放射能の割合は、処理放射能の 21.9～40.5% であり、土壌に吸着された被験物質は 59～79% であったことから、1:5 の土壌／水相比が高次試験に適切であると判断した。

2) 平衡時間の測定

吸着試験：全ての土壌において、得られた結果をもとに水相中の濃度が平衡に達した 24 時間を吸着平衡時間とした。

脱着試験：全ての土壌において、得られた結果をもとに水相中の濃度が平衡に達した 24 時間を脱着平衡時間とした。

3) 安定性および異性体比の測定

48 時間後の吸着平衡後および脱着平衡後の放射能の平均回収率は、それぞれ 101.5% 以上および 95.2% 以上であり、[^{14}C] マンデストロピンは、48 時間の吸着平衡後では処理放射能の 99.4%～101.4%、24 時間の吸着平衡とそれに続く 48 時間の脱着平衡後では処理放射能の 92.7%～102.6% が系内に残存し安定であった。

吸着平衡後における ^{14}C マンデストロピン R 体/S 体の異性体比は 48.9~50.2% / 49.3~50.3%、脱着平衡後での ^{14}C マンデストロピン R 体/S 体比は 46.0~50.9% / 46.7~51.8%と安定であった。

したがって、高次試験における ^{14}C マンデストロピン R 体および S 体の割合は、予備的に求めた処理液中の割合である R 体：平均 49.32%および S 体：平均 49.83%を計算に用いた。

[高次試験]

1) 吸着

各土壌におけるフロイントリッヒ等温式のパラメーターの吸着過程について表 2 および表 3 に示す。

^{14}C マンデストロピン、 ^{14}C マンデストロピン R 体および ^{14}C マンデストロピン S 体の吸着係数 K^{ads}_f は、いずれも 7~18 であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{FOC}}$ 値は、それぞれ 287~797、274~742 および 274~743 であった。フロイントリッヒ式は試験に供した全土壌に対して良好に適合し、 r^2 値は 0.9940 を超え、 $1/n$ 値は 0.8888~0.9615 の範囲であった。土壌移行度の分類基準に従うと、マンデストロピンおよびその 2 種の異性体は 'slightly mobile~moderately mobile' (Hollis) または 'low mobility~medium mobility' (McCall) であることが示された。

2) 脱着

各土壌におけるフロイントリッヒ等温式のパラメーターの脱着過程について表 4 および表 5 に示す。

^{14}C マンデストロピン、 ^{14}C マンデストロピン R 体および ^{14}C マンデストロピン S 体の脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{FOC}}$ は、それぞれ 9~22、9~21 および 9~21 であり、有機炭素含有率で補正した脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{FOC}}$ は、それぞれ 340~1003、316~925 および 316~926 であった。フロイントリッヒ式は試験した全土壌に対して良好に適合し、 r^2 値は 0.9882 を超え、 $1/n$ 値は 0.8856~0.9584 の範囲であった。

3) 物質収支

高次試験の最高濃度の試料の物質収支を表 6 に示す。

各土壌における平均物質収支は処理量の 95.4~103.9%であった。

表2 $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピンのフロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

供試土壌	$1/n$ ¹⁾	K_{ads_F} ¹⁾	r^2 ¹⁾	OC% ²⁾	$K_{ads_{FOC}}$ ³⁾
SK961089	0.9163	15	0.9968	5.0	296
SK104691	0.9315	7	1.0000	2.5	287
SK179618	0.9615	18	0.9992	3.9	466
SK566696	0.8981	10	0.9940	1.3	797
埼玉(火山灰)	0.8888	12	0.9970	3.1	397

- 1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌中の有機炭素含有率
- 3) K_{ads_F} 値を各土壌の OC で割り求めた有機炭素吸着係数

表3 $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体および $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体のフロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

供試土壌	被験物質	$1/n$ ¹⁾	K_{ads_F} ¹⁾	r^2 ¹⁾	OC% ²⁾	$K_{ads_{FOC}}$ ³⁾
SK961089	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン R 体	0.9163	14	0.9968	5.0	279
	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン S 体					279
SK104691	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン R 体	0.9315	7	1.0000	2.5	274
	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン S 体					274
SK179618	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン R 体	0.9615	18	0.9992	3.9	453
	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン S 体					454
SK566696	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン R 体	0.8981	10	0.9940	1.3	742
	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン S 体					743
埼玉(火山灰)	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン R 体	0.8888	11	0.9970	3.1	367
	$[^{14}\text{C}]$ マンデ' ストロピ' ン S 体					367

- 1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌中の有機炭素含有率
- 3) K_{ads_F} 値を各土壌の OC で割り求めた有機炭素吸着係数

表4 $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピンのフロイントリッヒ脱着等温式のパラメーター

供試土壌	$1/n$ ¹⁾	K^{des}_F ¹⁾	r^2 ¹⁾	OC% ²⁾	$K^{\text{des}}_{\text{FOC}}$ ³⁾
SK961089	0.8949	17	0.9934	5.0	340
SK104691	0.9398	9	0.9996	2.5	378
SK179618	0.9584	22	0.9976	3.9	562
SK566696	0.8856	13	0.9882	1.3	1003
埼玉(火山灰)	0.8910	15	0.9957	3.1	497

- 1) Freundlich の脱着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌中の有機炭素含有率
- 3) K^{des}_F 値を各土壌の OC で割り求めた有機炭素脱着係数

表5 $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体および $[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体のフロイントリッヒの脱着等温式パラメーター

供試土壌	被験物質	$1/n$ ¹⁾	K^{des}_F ¹⁾	r^2 ¹⁾	OC% ²⁾	$K^{\text{des}}_{\text{FOC}}$ ³⁾
SK961089	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体	0.8949	16	0.9934	5.0	316
	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体					316
SK104691	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体	0.9398	9	0.9996	2.5	362
	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体					362
SK179618	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体	0.9584	21	0.9976	3.9	546
	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体					546
SK566696	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体	0.8856	12	0.9882	1.3	925
	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体					926
埼玉(火山灰)	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン R 体	0.8910	14	0.9957	3.1	460
	$[^{14}\text{C}]$ マンデストロピン S 体					461

- 1) Freundlich の脱着等温式による定数項と相関係数
- 2) 土壌中の有機炭素含有率
- 3) K^{des}_F 値を各土壌の OC で割り求めた有機炭素脱着係数

表6 高次試験における物質収支

土壌における物質収支 (%) ^{1, 2)}				
SK961089	SK104691	SK179618	SK566696	埼玉
103.9	102.1	102.6	99.9	95.4

- 1) 数値は 2 連の平均値 (申請者が算出した)
- 2) 処理濃度 : 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$

6. 分解要因

(1) マンデストロピン R 体の土壌表面光分解動態試験

(資料 VI-1)

試験機関: Covance Laboratories Ltd

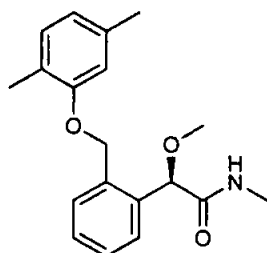
[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

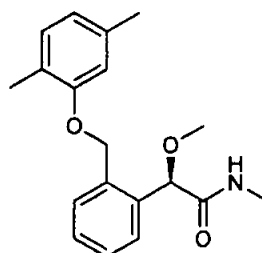
供試標識化合物: [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体

[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

構造式:



[フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体



[ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体

*: 標識位置

化学名: (R)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシロキシ)-o-トリル]アセアミド

	[フェノキシ- ¹⁴ C] 標識体	[ベンジル- ¹⁴ C] 標識体
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試土壌: 以下の特性をもつ英国土壌を使用した。

採取場所	Farditch Farm, Chelmorton, Derbyshire
土性*	シルト質壤土
粒径分布*	
砂 (%)	26
シルト (%)	54
粘土 (%)	20
pH (水)	7
有機炭素含量 (%)	3.5
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	29.4
容水量 pF 2.5 (0.33 bar) (%)	34.3

*: USDA 分類

光源： キセノンランプ (Hanau Suntest 照射装置、波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去)

光強度： 20.5~28.3 W/m² (波長範囲 300~400 nm)
東京、春季 (北緯 35 度、4~6 月) の自然太陽光強度の 2.6~3.6 (平均 3.1) 倍¹に相当する。

試験方法： 2 mm の篩にかけた乾土 3 g 相当の土壌を逆浸透水と混合後、トレーに入れ、濡れたスパチュラを用いて均一な厚さに広げた。土壌は風乾させ、土壌薄層試料 (約 3 mm) を調製した。土壌試料は、水分含量を 0.33 bar における最大容水量の 75% に調整後、ガラス製試験容器に入れた。標識被験物質のアセトニトリル溶液を設定濃度約 8.4 µg/g 乾土 (200 g ai/ha 相当) となるように土壌表面に処理した。処理土壌試料の入った試験容器は、石英ガラス製の蓋で密閉し、20±2℃ で 30 日間、キセノンランプ光を連続照射した。暗所対照区試料は、20±2℃ に設定した恒温室内において同期間、暗条件下で静置した。試験期間中の土壌水分含量は、0.33 bar における最大容水量の 75% になるように調整した。土壌試料上部に加湿空気を通気し、揮発性物質を 2 個の 2 M NaOH トラップで捕集した。光照射区および暗所対照区試料は以下の時点に 2 連で採取した。

試料採取時点

[ベンジル-¹⁴C] : 0 (処理直後)、5、8、13、17、23 および 30 日後

[フェノキシ-¹⁴C] : 0 (処理直後)、3、8、13、17、23 および 30 日後

採取した試料は、図 1 のスキームに従って抽出および分析し、マンデストロピン R 体および分解物を分析用標品とのクロマトグラフィーにより同定・定量した。一部の試料については、キラル HPLC 分析に供し、マンデストロピン R 体の異性化を確認した。NaOH トラップ中に回収された放射能は、LSC 分析により測定した。

マンデストロピン R 体の半減期は、一次速度式 (SFO) を用いて算出した。

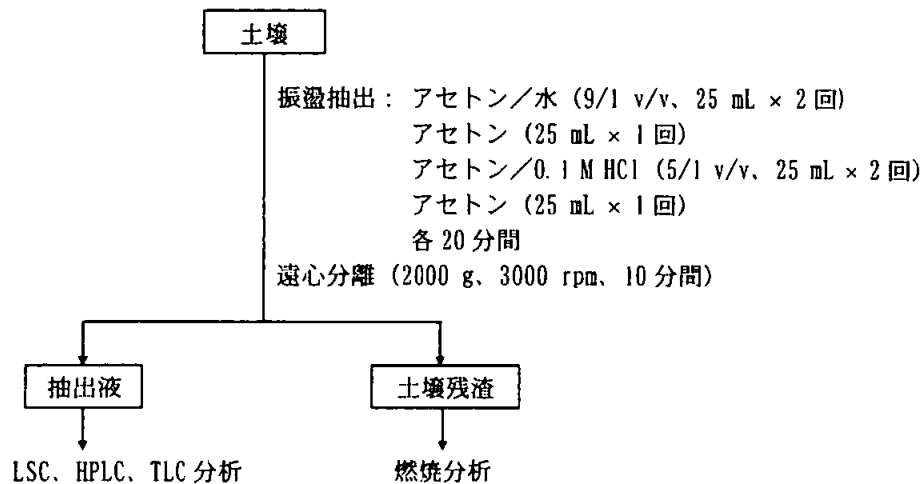


図1 土壤の抽出および分析スキーム

試験結果:

¹⁴C 分布: [ベンジル-¹⁴C] および [フェノキシ-¹⁴C] マンデストロピン R 体を照射した光照射および暗所対照区試料の放射能分布の経時変化を表 1~4 に示す。

試験期間中の物質収支は、90.6~99.0%AR (%AR: 処理量に対する割合 (%)) であった。また、処理 30 日後における土壤抽出液および土壤残渣中の放射能は、光照射区でそれぞれ 80.2~82.5%AR および 5.7~9.6%AR であり、暗所対照区でそれぞれ 86.2~88.0%AR および 5.7~8.2%AR であった。揮発性物質は、同 30 日後に 2.4~4.8%AR (光照射区)、1.0~1.5%AR (暗所対照区) 生成した。

分解: 処理 30 日後のマンデストロピン R 体の残存量は、光照射区で 62.6~66.7%AR であり、暗所対照区で 69.3~71.6%AR であった。

光照射区における主要分解物は 2-COOH-S-2200 および 5-COOH-S-2200 であり、それぞれ最大で 6.7%AR (同 23 日後、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体) および 6.4%AR (同 30 日後、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成した。他の分解物として、DX-CA-S-2200 (最大 4.5%AR、同 23 日後、[ベンジル-¹⁴C] 標識体)、De-Xy-S-2200 (最大 1.8%AR、同 30 日後、[ベンジル-¹⁴C] 標識体)、S-2200-OR (最大 1.5%AR、同 23 日後、[ベンジル-¹⁴C] 標識体) および MCBX (最大 0.2%AR、同 17 日後、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体) が生成した。暗所対照区における主要分解物は、5-COOH-S-2200 であり、最大で 8.1%AR (同 30 日後、[フェノキシ-¹⁴C] 標識体) 生成した。他の分解物として、光照射区と同様の 5 種の分解物も認められたが、いずれも 4.9%AR 以下であった。

マンデストロピン R 体の S 体への異性化は認められなかった。

表1 土壤表面における[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンR体および分解物の経時変化(光照射区)

試料採取時点(日)	処理量に対する割合(%) [*]						
	0	5	8	13	17	23	30
土壤	97.1	98.2	96.1	96.3	94.4	94.5	88.2
中性抽出液	96.8	94.1	90.6	88.0	85.1	80.8	76.0
酸性抽出液 (中性+酸性抽出液)	0.2 ^{**}	2.7 ^{**}	3.2 ^{**}	5.1	5.6	7.1	6.7
マンデストロピンR体	95.8	86.0	81.0	78.4	72.7	67.6	62.6
マンデストロピンS体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	1.3	1.0	1.2	1.4	1.3	1.8
DX-CA-S-2200	ND	1.4	1.7	2.8	3.8	4.5	4.0
2-COOH-S-2200	ND	1.6	2.3	3.6	4.3	5.1	5.0
5-COOH-S-2200	ND	1.7	2.5	4.0	4.4	5.6	5.0
S-2200-OR	ND	0.6	0.9	1.0	1.2	1.5	1.2
極性分解物	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	ND
微量未同定分解物	ND	0.1	0.3	0.4	0.9	0.5	0.5
最大未同定分解物	ND	0.3	0.3	0.7	0.8	0.8	1.3
バックグラウンド ^{***}	0.9	1.0	0.6	1.0	1.1	0.5	1.1
土壤残渣	0.1	1.5	2.4	3.3	3.8	6.7	5.7
NaOHトラップ	NA	0.2	0.4	0.6	1.0	1.1	2.4
物質収支	97.1	98.4	96.4	96.8	95.4	95.6	90.6

ND: 検出せず。

*: 数値は2連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液はHPLC分析せず。

***: HPLC分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表 2 土壌表面における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン R 体および分解物の経時変化 (暗所対照区)

試料採取時点 (日)	処理量に対する割合 (%) *						
	0	5	8	13	17	23	30
土壌	97.1	96.4	96.1	96.5	95.0	92.8	93.6
中性抽出液	96.8	92.1	90.9	88.3	85.4	79.1	80.4
酸性抽出液	0.2**	2.9**	3.4**	5.0	5.7	7.4	7.6
(中性+酸性抽出液)							
マンデストロピン R 体	95.8	87.9	85.3	82.1	77.4	70.7	69.3
マンデストロピン S 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1
DX-CA-S-2200	ND	0.6	0.9	1.9	1.9	2.2	2.8
2-COOH-S-2200	ND	1.1	1.5	2.6	3.2	4.1	4.6
5-COOH-S-2200	ND	1.7	2.5	4.4	5.2	6.2	6.9
MCBX	ND	ND	ND	0.1	0.2	ND	0.2
微量未同定分解物	ND	ND	0.2	0.3	0.4	0.4	0.6
最大未同定分解物	ND	0.1	0.3	0.8	1.2	1.6	2.6
バックグラウンド***	0.9	0.6	0.1	1.0	1.5	1.1	0.9
土壌残渣	0.1	1.5	2.0	3.2	4.0	6.5	5.7
NaOH トラップ	NA	0.1	ND	0.1	ND	0.7	1.0
物質収支	97.1	96.5	96.1	96.6	95.0	93.5	94.6

ND : 検出せず、NA : 分析せず、あるいは適用なし。

* : 数値は 2 連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液は HPLC 分析せず。

*** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表3 土壌表面における[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピンR体および分解物の経時変化
(光照射区)

試料採取時点 (日)	処理量に対する割合 (%) *						
	0	3	8	13	17	23	30
土壌	95.2	95.7	97.8	94.5	93.9	92.3	89.9
中性抽出液	94.9	91.8	90.5	82.6	80.9	78.4	74.5
酸性抽出液	0.3**	1.7**	2.8**	4.6	5.1	5.2	5.8
(中性+酸性抽出液)							
マンデストロピンR体	94.0	88.7	83.1	75.8	72.3	68.2	66.7
マンデストロピンS体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2-COOH-S-2200	ND	0.8	2.3	4.1	5.2	6.7	5.9
5-COOH-S-2200	ND	1.2	2.7	4.4	5.3	5.9	6.4
MCBX	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
S-2200-OR	ND	ND	0.9	1.3	1.1	0.8	0.8
微量未同定分解物	ND	ND	ND	0.1	0.3	0.4	ND
最大未同定分解物	ND	0.3	0.2	0.2	0.3	0.7	0.1
バックグラウンド***	0.8	0.6	1.2	1.3	1.2	0.8	0.5
土壌残渣	0.1	2.3	4.5	7.4	7.9	8.8	9.6
NaOHトラップ	NA	0.5	1.3	1.4	1.9	2.4	4.8
物質収支	95.2	96.2	99.0	95.9	95.7	94.7	94.7

ND: 検出せず、NA: 分析せず、あるいは適用なし。

*: 数値は2連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液はHPLC分析せず。

*** : HPLC分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表 4 土壌表面における[フェノキシ-¹⁴C]マンデストロピン R 体および分解物の経時変化
(暗所対照区)

試料採取時点 (日)	処理量に対する割合 (%) *						
	0	3	8	13	17	23	30
土壌	95.2	97.3	95.5	95.2	96.4	96.0	94.4
中性抽出液	94.9	93.6	89.5	85.9	86.3	84.4	79.6
酸性抽出液	0.3**	1.8**	2.9**	4.4	4.8	5.2	6.6
(中性+酸性抽出液)							
マンデストロピン R 体	94.0	90.3	83.9	81.2	81.3	78.4	71.6
マンデストロピン S 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2-COOH-S-2200	ND	1.1	1.5	2.9	3.1	3.6	4.9
5-COOH-S-2200	ND	1.4	2.5	4.6	5.2	5.8	8.1
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	ND
S-2200-OR	ND	ND	ND	ND	0.2	0.9	0.5
微量未同定分解物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
最大未同定分解物	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	0.2
バックグラウンド***	0.8	0.7	1.5	1.6	1.3	0.4	0.9
土壌残渣	0.1	2.0	3.2	5.0	5.4	6.5	8.2
NaOH トラップ	NA	0.2	0.4	0.7	0.6	0.9	1.5
物質収支	95.2	97.4	95.9	95.9	96.9	96.9	95.9

ND : 検出せず、NA : 分析せず、あるいは適用なし。

* : 数値は 2 連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液は HPLC 分析せず。

*** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

推定半減期：光照射区および暗所対照区におけるマンデストロビン R 体の分解半減期を下表に示す。光照射条件において、マンデストロビン R 体は分解が促進され、その半減期は、それぞれ約 52 および 72 日であった。東京、春季の自然太陽光下における土壌表面での半減期¹は、約 64 日であった。

標識体	試験系における半減期			東京、春季の自然太陽光下における半減期 ¹		
	光照射区	暗所対照区 (土壌代謝)	光分解 [*]	光照射区 ^{**}	光分解 ^{***}	光分解 + 土壌代謝 ^{****}
[ベンジル- ¹⁴ C]	49.19 日	61.66 日	238.97 日	153.87 日	748.12 日	57.16 日
[フェノキシ- ¹⁴ C]	55.60 日	84.52 日	161.16 日	173.56 日	504.55 日	72.40 日
両標識体	52.29 日	71.68 日	192.50 日	163.12 日	602.65 日	63.88 日

*： 暗所対照区における土壌代謝速度を差し引いて補正した、光分解のみによる半減期

**： 光照射区での分解速度から換算した東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における分解半減期

***： *で得られた試験系下での光分解速度から換算した東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における光分解半減期

****： ***で得られた光分解速度に土壌代謝速度を加味して補正した、東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における土壌表面での分解半減期

推定光分解経路：マンデストロビン R 体の主要土壌表面光分解経路は、フェノキシ基の 2 または 5 位のメチル基の酸化による 2-COOH-S-2200 または 5-COOH-S-2200 の生成であった。また、フェニルエーテル結合の開裂による De-Xy-S-2200 の生成、およびその酸化物 DX-CA-S-2200 の生成も認められ、その他 MCBX および S-2200-OR も少量生成した。その後、複数の微量分解物を経て、速やかに土壌に結合するか、または最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。マンデストロビン R 体の推定土壌表面光分解経路図を図 2 に示す。

図2 マンデストロピンR体の土壌表面における推定光分解経路

(2) マンデストロピン S 体の土壌表面光分解動態試験

(資料 VI-2)

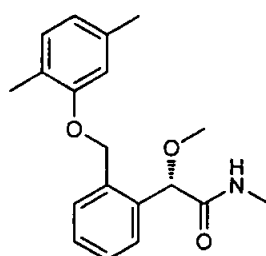
試験機関: Covance Laboratories Ltd

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物: [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体

構造式:



*: 標識位置

化学名: (S)-2-メキシ-N-メチル-2-[α-(2,5-キシリロキシ)-o-トリル]アセトアミド

標識位置:

比放射能:

放射化学的純度:

供試土壌: 以下の特性をもつ英国土壌を試験に使用した。

採取場所	Farditch Farm, Chelmorton, Derbyshire
土性*	シルト質壤土
粒径分布*	
砂 (%)	26
シルト (%)	54
粘土 (%)	20
pH (水)	7
有機炭素含量 (%)	3.5
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	29.4
容水量 pF 2.5 (0.33 bar) (%)	34.3

*: USDA 分類

光源: キセノンランプ (Hanau Suntest 光照射装置、波長 290 nm 未満の光をフィルターで除去)

光強度： 22.7～28.6 W/m² (波長範囲 300～400 nm)
東京、春季（北緯 35 度、4～6 月）の自然太陽光強度の 2.9～3.7（平均 3.3）倍¹⁾に相当する。

試験方法： 2 mm の篩にかけた乾土 3 g 相当の土壌を逆浸透水と混合後、トレーに入れ、濡れたスパチュラを用いて均一な厚さに広げた。土壌は風乾させ、土壌薄層試料（約 3 mm）を調製した。土壌試料は、水分含量を 0.33 bar における最大容水量の 75%に調整後、ガラス製試験容器に入れた。標識被験物質のアセトニトリル溶液を設定濃度約 8.4 μg/g 乾土（200 g ai/ha 相当）となるように土壌表面に処理した。処理土壌試料の入った試験容器は、石英ガラス製の蓋で密閉し、20±2℃で 30 日間、キセノンランプ光を連続照射した。暗所対照区試料は、20±2℃に設定した恒温室内において同期間、暗条件下で静置した。試験期間中の土壌水分含量は、0.33 bar における最大容水量の 75%になるように調整した。土壌試料上部に加湿空気を通気し、揮発性物質を 2 個の 2 M NaOH トラップで捕集した。光照射区および暗所対照区試料は、0（処理直後）、3、8、13、17、22 および 30 日後に 2 連で採取した。採取した試料は、図 1 のスキームに従って抽出および分析し、マンデストロピン S 体および分解物を分析用標品とのクロマトグラフィーにより同定・定量した。一部の試料については、キラル HPLC 分析に供し、マンデストロピン S 体の異性化を確認した。NaOH トラップに回収された放射能は、LSC 分析により測定した。

マンデストロピン S 体の半減期は、一次速度式 (SF0) を用いて算出した。

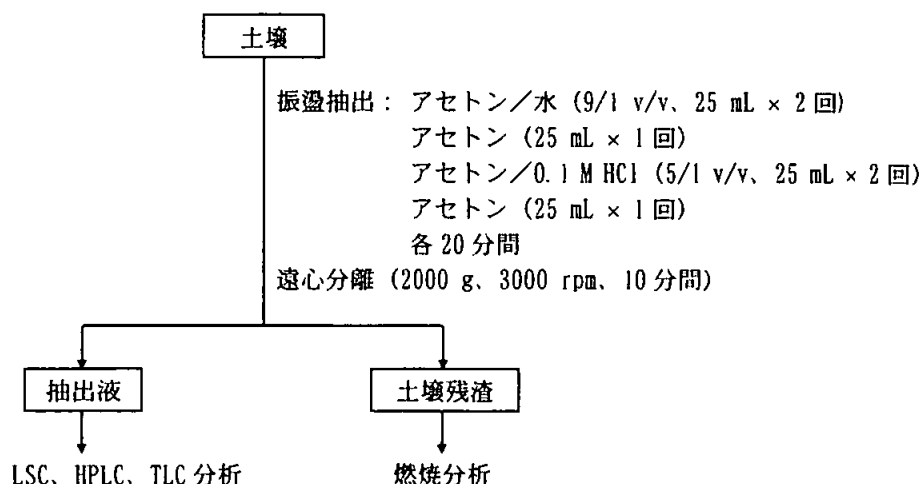


図1 土壤の抽出および分析スキーム

試験結果：

^{14}C 分布：[ベンジル- ^{14}C] マンデストロピン S 体を処理した光照射区および暗所対照区試料の放射能分布の経時変化を、それぞれ表 1 および 2 に示す。

試験期間中の物質収支は、93.1~100.9%AR (%AR：処理量に対する割合 (%)) であった。処理 30 日後における土壤抽出液および土壤残渣中の放射能は、光照射区でそれぞれ 89.0%AR および 4.4%AR、暗所対照区でそれぞれ 89.1%AR および 3.9%AR であった。揮発性物質は、同 30 日後に最大で 1.2%AR (光照射区) および 0.7%AR (暗所対照区) 生成した。

分解：処理 30 日後のマンデストロピン S 体の残存量は、光照射区で 65.9%AR、暗所対照区で 75.8%であった。

光照射区における主要分解物は、DX-CA-S-2200 であり、同 30 日後に最大で 5.5%AR 生成した。他の分解物として、De-Xy-S-2200 (最大 3.0%AR、同 13 および 30 日後)、2-COOH-S-2200 (同 4.8%AR、同 30 日後)、5-COOH-S-2200 (同 3.5%AR、同 30 日後)、MCBX (同 0.6%AR、同 30 日後) および S-2200-OR (同 1.6%AR、同 30 日後) が生成した。暗所対照区においては、S-2200-OR を除く光照射区と同様の 5 種の分解物が生成したが、いずれも 4.7%AR 以下であった。

マンデストロピン S 体の R 体への異性化は認められなかった。

表1 土壌表面における[ベンジル-¹⁴C]マンデストロピンS体および分解物の経時変化(光照射区)

試料採取時点(日)	処理量に対する割合(%) [*]						
	0	3	8	13	17	22	30
土壌	98.3	97.4	96.1	94.5	94.7	94.8	93.4
中性抽出液	97.9	93.7	89.8	87.5	87.9	86.0	82.0
酸性抽出液	0.4 ^{**}	2.3 ^{**}	4.3	4.5	4.4	5.7	7.1
(中性+酸性抽出液)							
マンデストロピンS体	96.5	87.2	83.0	77.7	78.1	76.4	65.9
マンデストロピンR体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	1.4	0.9	3.0	2.0	2.4	3.0
DX-CA-S-2200	ND	0.7	2.4	2.5	3.3	3.2	5.5
2-COOH-S-2200	ND	0.9	2.1	2.5	2.6	2.7	4.8
5-COOH-S-2200	ND	1.1	1.8	2.4	2.0	2.8	3.5
MCBX	ND	0.2	ND	ND	0.4	ND	0.6
S-2200-OR	ND	0.8	0.9	1.0	1.0	1.2	1.6
微量未同定分解物	ND	ND	0.4	ND	ND	0.8	ND
最大未同定分解物	ND	ND	0.8	0.4	1.0	0.8	1.0
バックグラウンド ^{***}	1.4	1.4	1.7	2.3	1.7	1.2	3.1
土壌残渣	0.1	1.4	2.0	2.6	2.5	3.3	4.4
NaOHトラップ	NA	0.2	0.4	0.5	0.5	0.8	1.2
物質収支	98.3	97.5	96.5	95.0	95.1	95.6	94.5

ND: 検出せず。

*: 数値は2連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液はHPLC分析せず。

*** : HPLC分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

表 2 土壌表面における [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン S 体および分解物の経時変化 (暗所対照区)

試料採取時点 (日)	処理量に対する割合 (%) *						
	0	3	8	13	17	22	30
土壌	98.3	96.5	95.4	100.4	94.1	93.3	92.4
中性抽出液	97.9	92.9	88.7	90.9	84.6	81.6	81.5
酸性抽出液	0.4**	2.4**	4.9	6.1	6.2	7.5	7.2
(中性+酸性抽出液)							
マンデ'ストロピ'ン S 体	96.5	89.4	85.3	86.2	80.6	74.3	75.8
マンデ'ストロピ'ン R 体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
De-Xy-S-2200	ND	ND	0.5	ND	ND	0.2	ND
DX-CA-S-2200	ND	0.3	1.7	2.8	2.3	4.0	3.8
2-COOH-S-2200	ND	0.7	1.5	2.5	2.6	3.5	2.9
5-COOH-S-2200	ND	0.6	2.4	3.7	3.7	4.7	4.6
MCBX	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	ND
微量未同定分解物	ND	ND	0.3	ND	ND	0.2	0.4
最大未同定分解物	ND	0.4	0.5	0.2	0.3	1.2	0.6
バックグラウンド***	1.4	1.5	1.2	1.5	1.4	1.2	1.1
土壌残渣	0.1	1.3	2.0	3.5	3.4	4.4	3.9
NaOH トラップ	NA	0.2	0.1	0.5	ND	0.4	0.7
物質収支	98.3	96.7	95.5	100.9	94.1	93.7	93.1

ND : 検出せず、NA : 分析せず、あるいは適用なし。

* : 数値は 2 連の平均を示す。報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

** : 酸性抽出液は HPLC 分析せず。

*** : HPLC 分析において主要なピークのない分離不能な放射能画分。

推定半減期：光照射区および暗所対照区におけるマンデストロピン S 体の分解半減期を下表に示す。光照射条件において、マンデストロピン S 体は分解が促進され、その半減期は、それぞれ約 64 日および 83 日であった。東京、春季の自然太陽光下における土壌表面での半減期¹は、約 76 日であった。

試験系における半減期			東京、春季の自然太陽光下 における半減期 ¹		
光照射区	暗所対照区 (土壌代謝)	光分解 [*]	光照射区 ^{**}	光分解 ^{***}	光分解 + 土壌代謝 ^{****}
63.75 日	82.91 日	277.20 日	209.22 日	912.18 日	75.67 日

- *： 暗所対照区における土壌代謝速度を差し引いて補正した、光分解のみによる半減期
- **： 光照射区での分解速度から換算した東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における分解半減期
- ***： *で得られた試験系下での光分解速度から換算した東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における光分解半減期
- ****： ***で得られた光分解速度に土壌代謝速度を加味して補正した、東京（北緯 35 度）、春季（4～6 月）における土壌表面での分解半減期

推定光分解経路：マンデストロピン S 体の主要土壌表面光分解経路は、フェノキシ基の 2 または 5 位のメチル基の酸化による 2-COOH-S-2200 または 5-COOH-S-2200 の生成であった。また、フェニルエーテル結合の開裂による De-Xy-S-2200 の生成、およびその酸化物 DX-CA-S-2200 の生成も認められ、その他 MCBX および S-2200-OR も少量生成した。その後、複数の微量分解物を経て、速やかに土壌に結合するか、または最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。マンデストロピン S 体の推定土壌表面光分解経路図を図 2 に示す。

図2 マンデストロピンS体の土壌表面における推定光分解経路

7. 生物濃縮性に関する試験

マンデストロピンの魚類濃縮性試験

(資料 VII)

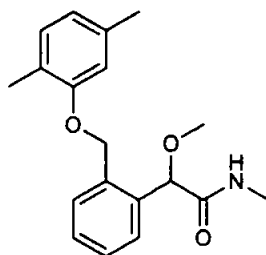
試験機関: Smithers Viscient

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

供試標識化合物: [ベンジル-¹⁴C] マンデストロピン

構造式:



*: 標識位置

化学名: (R,S)-2-メチル-N-メチル-2-[α-(2,5-キシロキシ)-o-トリル]-アセトアミド

比放射能:

放射化学的純度:

供試生物: ブルーギル (学名 *Lepomis macrochirus*)

1群 155 尾 (暴露区) および 154 尾 (対照区)

体長: 37~45 mm、体重: 平均 1.0 g (0.80~1.2 g)

試験前に 14 日間以上、明 16/暗 8 時間周期、水温 22~23°C で馴化した。

方法: 連続流水式にて魚を試験水に 28 日間暴露後 (取込期間)、被験物質を含まない清水に移して 7 日間の排泄期間を設けた。経時的に魚および試験水を採取した後、各試料中のマンデストロピン濃度を測定した。

試験期間: 取込期間; 28 日間

排泄期間; 7 日間

試験濃度区: 暴露区 (1.0 および 10 μg/L の 2 濃度) および対照区を設定した。

試験濃度は、マンデストロピンのブルーギルに対する急性毒性値 (96 h-LC₅₀ = 2.3 mg/L) の 1/100 以下である 10 μg/L (高濃度区) および 1/1000 以下である 1.0 μg/L

(低濃度区)とした。

処理液の調製：試験直前に標識被験物質原液および非標識被験物質原液を合わせてアセトンで定容し、0.020 mg/mL (低濃度区用) および0.20 mg/mL (高濃度区用) の処理液を調製した。

試験水の調製：試験水は連続流水系希釈装置を用いて調製した。処理液および井戸水をそれぞれ0.02l および420 mL/分の流速で混合器へ送液して試験水を調製後、連続的に試験水槽へ導入した。試験水の換水率は8回/日であり、6.5時間毎に水槽容量の90%が交換された。

環境条件：馴化期間および試験期間(取込および排泄期間)中は1日あたり魚重量の1~2%の餌を与えた。馴化および試験期間中は水温22~23℃、照明周期は明16/暗8時間とした。

観察および測定：試験水の温度、溶存酸素濃度およびpHを毎日測定した。対照区の温度は連続的に記録した。総有機炭素(TOC)を週1回測定した。また、魚の外観、生死や異常行動について毎日観察して記録した。

試料採取時期：

取込期間； 1、3、7、14、21、24、28日後(魚および試験水)
0日後(試験水のみ)
排泄期間； 1、3、7日後(魚および試験水)

採取試料：魚試料	取込期間(試料採取日)	各6尾/試料採取日
	取込期間14、28日後(追加試料)	各15~25尾(代謝物同定用)
	排泄期間	各6尾/試料採取日
水試料	取込および排泄期間(試料採取日)	各10 mL × 3連(LSC分析用) 各1000 mL × 2連(HPLC分析用)

分析方法：

魚体中の被験物質濃度および脂質含量；魚試料の抽出および分析スキームを図1に示す。全魚体は重量を測定後、可食部および非食部に分割した。各部位はクロロホルム/メタノールおよびアセトンを用いて順次抽出し、クロロホルム/メタノール画分は更に分画した。各抽出層はLSC分析にて放射能量を測定後、標品とのHPLC/RAMコクロマトグラフィー分析により「魚体中の被験物質濃度(C_f)」を求めた。抽出残渣は燃焼分析に供した。また、クロロホルム/メタノール抽出

液については飽和食塩水で分配し、クロロホルム層を脱水ろ過および乾固して得られた残留物重量から魚体の脂質含量を求めた。主要な未同定代謝物を含む画分は、スルファターゼまたはグルクロニダーゼを用いて酵素加水分解に供し、アセトニトリルを加えて遠心分離後、上清を減圧濃縮し、酵素反応により遊離した化合物を標品との TLC および HPLC/RAM コクロマトグラフィーにより同定した。また、各部位の抽出液はキラル HPLC 分析に供し、S-2200 の R/S 比を求めた。

試験水中の被験物質濃度；試験水中の放射エネルギーは直接 LSC 分析により求めた。試験水 1000 mL をジクロロメタンで分配し、有機層を濃縮後、標品との HPLC/RAM コクロマトグラフィー分析により「試験水中の被験物質濃度 (C₀)」を求めた。また、試験水をキラル HPLC 分析に供し、S-2200 の R/S 比を求めた。

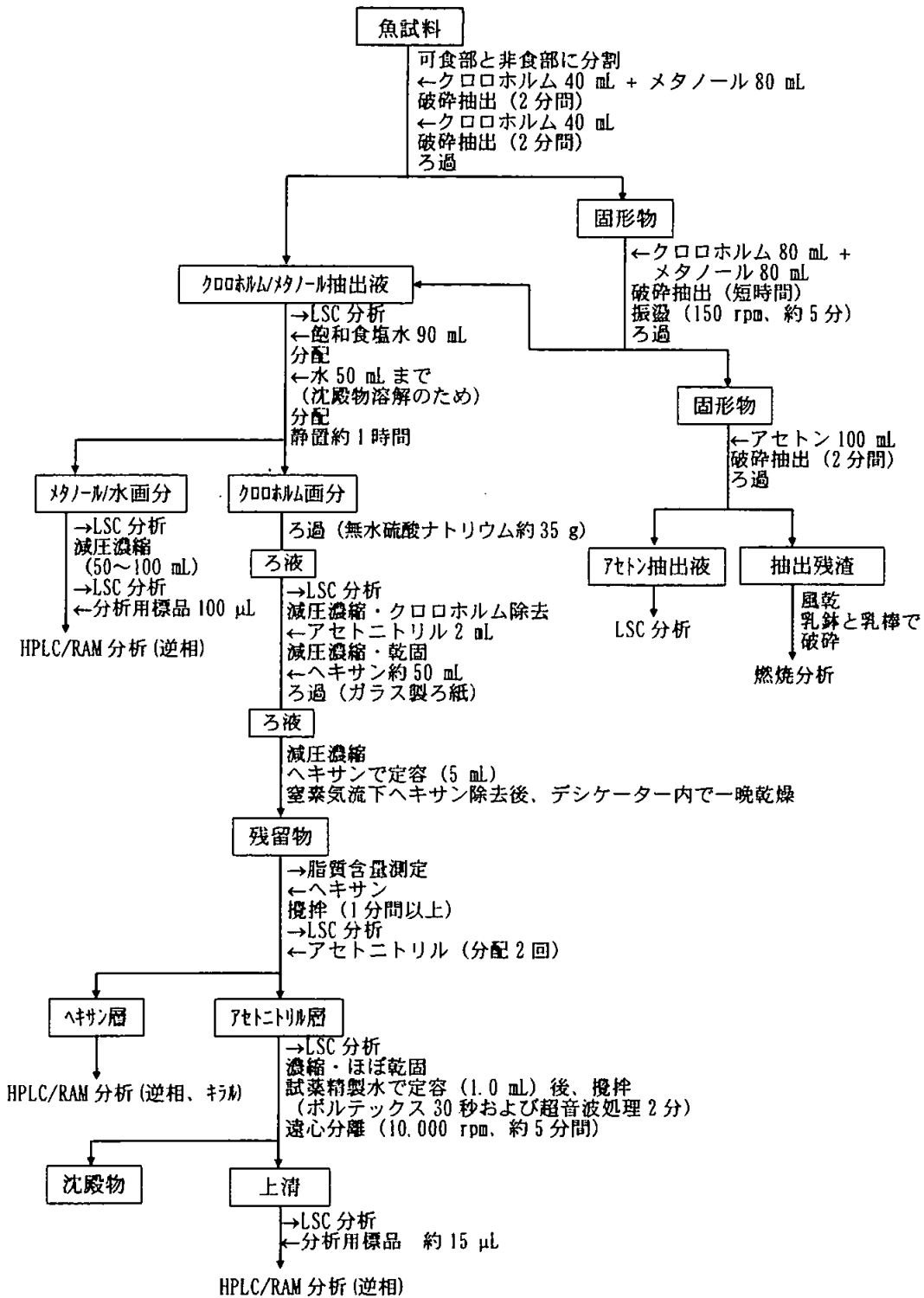


図1 魚試料の抽出および分析スキーム

計 算：定常状態（取込 21、24 および 28 日後）におけるマンデストロピンの濃度 C_1 および C_0 の各平均値から、「定常状態での濃縮係数 ($BCF_{ss} = C_1/C_0$)」を計算した。魚体中のマンデストロピンは、排泄 1 日後にはすでに未検出であったため、排泄半減期、動的濃縮係数 (BCFK) は算出できなかった。

結 果：

(1) 全魚体中の被験物質濃度

マンデストロピン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間 (日)						
	1	3	7	14	21	24	28
1.0	0.018	0.023	0.023	0.021	0.034	0.027	0.019
10	0.191	0.220	0.241	0.246	0.275	0.232	0.255

N. D. : 検出せず

マンデストロピン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	排泄期間 (日)		
	1	3	7
1.0	N. D.	N. D.	N. D.
10	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. : 検出せず

全魚体中のマンデストロピン濃度は取込 3~7 日後までに定常状態に到達したと考えられた。取込期間中の被験物質濃度は低濃度区および高濃度区でそれぞれ 0.018~0.034 $\mu\text{g/g}$ および 0.191~0.275 $\mu\text{g/g}$ であった。供試魚を清水に移したところ被験物質は速やかに排泄され、1 日後にはすでに検出限界未満であった。魚体中の代謝物分布を表 1 および 2 に示す。魚体のメタノール/水抽出液中の主要残留物はマンデストロピン水酸化体 (2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ 、5- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ および 4- OH-S-2200) のグルクロン酸あるいは硫酸抱合体であり、取込期間中の最大生成量は魚体中全放射能 (TRR) の 61.39% (低濃度区、取込 1 日後) および 15.68% (高濃度区、取込 21 日後) であった。なお、マンデストロピン R 体/S 体の異性体比は 41.0~59.2%/40.8~59.0% と安定であった。

以上の結果より、マンデストロピンのブルーギルにおける代謝経路は、主にフェノキシ基 4 位もしくは 2 または 5 位のメチル基の水酸化と、それに続くグルクロン酸および硫酸の抱合体であると考えられた。

(2) 試験水中の被験物質濃度

マンデストロピン濃度 (µg/L)

試験区 (µg/L)	取込期間 (日)							
	0	1	3	7	14	21	24	28
1.0	1.009	1.007	0.990	1.033	1.022	1.059	0.991	1.055
10	10.087	10.180	10.302	10.674	10.787	10.326	10.300	10.409

取込期間における試験水中のマンデストロピンの平均濃度は、低濃度および高濃度区においてそれぞれ 0.990~1.059 µg/L および 10.087~10.787 µg/L であった。試験水中の ¹⁴C に占めるマンデストロピンの割合は 95% を超え、マンデストロピンは水中で安定であった。なお、試験水中のマンデストロピン R 体/S 体の異性体比は 46.9~51.7%/48.3~53.1% と安定であった。

排泄期間では、高濃度区において 1 日後の試験水に ¹⁴C が 0.149 µg/L 検出されたが、それ以外は両濃度区において未検出であった。試験水中の ¹⁴C は微量もしくは検出限界未満であったため、HPLC 分析は実施しなかった。

(3) 濃縮係数

① BCF_{ss} :

試験区 (µg/L)	基準	部位	魚体中濃度* (C _f)	水中濃度* (C _w)	濃縮係数 (BCF _{ss})
1.0	マンデストロピン	全魚体	27	1.035	26
10	マンデストロピン	全魚体	254	10.345	25

* : 濃度単位 µg/kg

C_f : 取込期間 21、24 および 28 日後の魚体中濃度の平均

C_w : 取込期間 21、24 および 28 日後の水中濃度の平均

BCF_{ss} = C_f/C_w

マンデストロピンの定常状態における BCF 値は 25~26 倍であった。

② BCF_k : マンデストロピンは排泄期間を通して魚体から検出されなかったことから、マンデストロピンに関する BCF_k は計算しなかった。

(4) 観察 : 試験期間中、試験区および対照区の水質は 22~23℃、pH 6.1~7.3 であった。試験期間を通じて溶存酸素濃度は飽和溶存酸素量の 60% を超え、TOC は取込および排泄期間においてそれぞれ 0.81~19 mg C/L および 0.57~1.0 mg C/L であった。また、魚の死亡、異常行動等は認められなかった。

(5) 脂質含量 : 低濃度区、高濃度区および対照区における供試魚の全魚体の湿重量に基づく脂質含量はそれぞれ 2.45~3.94%、2.48~3.84%、2.00~3.68% であった。

表1：魚体中の被験物質およびその代謝分解物の経時的変化（低濃度区：全魚体）

化合物	魚体中の放射能に対する割合 (%)									
	取込期間 (日)							排泄期間 (日)		
	1	3	7	14	21	24	28	1	3	7
抽出 ¹⁴ C	97.74	97.43	96.59	95.58	96.33	96.15	96.15	93.66	88.82	17.49
マンデ'ストロピ'ン	23.36	19.12	20.75	17.13	15.32	15.79	11.61	ND	ND	ND
10分	ND	ND	7.65	4.30	7.00	7.98	10.01	3.53	8.57	ND
11分	5.54	5.31	ND	5.18	3.48	4.17	6.50	12.09	8.89	ND
16分*	61.39	40.57	44.22	38.26	42.43	28.80	39.75	39.75	33.96	ND
17分	ND	13.36	ND	ND	ND	2.98	1.68	2.33	0.98	ND
19分*	4.12	15.34	15.44	11.45	7.76	5.36	5.38	12.38	10.19	ND
未同定代謝物	3.34	3.72	8.53	19.26	20.36	31.07	21.21	23.58	26.24	17.49
未抽出 ¹⁴ C	2.26	2.57	3.41	4.42	3.67	3.85	3.85	6.34	11.18	82.51

ND：検出せず

*：16 および 19 分のピークは、マンデ'ストロピ'ン水酸化体のグルクロン酸または硫酸抱合体。

表2：魚体中の被験物質およびその代謝分解物の経時的変化（高濃度区：全魚体）

化合物	魚体中の放射能に対する割合 (%)									
	取込期間 (日)							排泄期間 (日)		
	1	3	7	14	21	24	28	1	3	7
抽出 ¹⁴ C	98.19	97.57	97.49	97.20	96.53	96.88	96.81	94.81	91.61	57.02
マンデ'ストロピ'ン	22.87	23.76	23.71	15.62	20.10	15.88	15.44	ND	ND	ND
10分	4.32	3.27	2.95	3.00	2.64	1.56	3.05	2.86	ND	0.78
11分	6.42	4.01	3.15	2.83	3.71	2.39	2.75	1.07	6.16	5.40
16分*	36.50	37.32	38.01	43.59	44.11	47.46	44.25	50.37	42.41	16.69
17分	4.12	8.79	7.55	0.79	ND	2.58	2.18	4.62	3.22	ND
19分*	15.57	10.02	11.99	14.60	15.68	13.64	8.44	14.80	13.42	1.25
未同定代謝物	8.39	10.41	10.13	16.76	10.29	13.36	20.71	21.09	26.40	32.91
未抽出 ¹⁴ C	1.81	2.43	2.51	2.80	3.47	3.12	3.19	5.19	8.39	42.98

ND：検出せず

*：16 および 19 分のピークは、マンデ'ストロピ'ン水酸化体のグルクロン酸または硫酸抱合体。

マンデストロピンの動植物および環境中における代謝分解

マンデストロピンの哺乳動物、植物、土壌および水中における代謝・分解は下記の通りであり、予想代謝経路を図1に、また、結果の概要は添付の表にまとめた。

動物：

R体、S体投与

フェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したマンデストロピンR体およびS体を5 mg/kgでラットに強制単回経口投与したところ、R体では投与後72時間目までに95%以上、S体では投与後120時間目までに94%以上が体外へ排泄され、S体の排泄はR体よりも緩徐であった。投与後7日目での組織中の残存放射能は、R体では0.2%、S体では0.9%であった。主要排泄経路は糞であった。主要な代謝経路は、メチル基やフェニル基の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、脱メチル化とそれに続く酸化によるものであり、主要な代謝物として、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM および 4-OH-S-2200などが認められた。R体とS体とでは代謝物の生成割合が異なっていたものの、生成する種類は同じであった。これらの代謝物の生成割合の差異は、R体とS体およびそれらの代謝物の代謝に関与するCYP分子種における代謝クリアランスが異なるために生じたと考えられた。

単回投与

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したマンデストロピンを用いて、低用量5 mg/kgあるいは高用量1000 mg/kgでラットに強制単回経口投与した。経口投与されたマンデストロピンのラットにおける体内吸収率は、胆汁排泄試験の結果から、90%以上と算出された。吸収されたマンデストロピンは、ラット体内で速やかに代謝され、マンデストロピンおよび代謝物は投与後72時間目までに80%以上が体外へ排泄された。投与後168時間目の組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓、脾臓、子宮、卵巣で他に比べ高かったが、残存放射能は2%以下であった。主要排泄経路は糞であった。主要な代謝経路は、メチル基やフェニル基の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、脱メチル化とそれに続く酸化によるものであった。主要な代謝物として、5-COOH-S-2200、5-CA-S-2200-NHM、5-CA-MCBX-NDM および 4-OH-S-2200などが認められた。以上の代謝および体内動態に性差は認められなかった。

反復投与

フェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したマンデストロピンを5 mg/kgでラットに14日間反復経口投与した。投与した放射能の排泄は、投与期間中一定であり、24時間ごとに、総投与量の約5%が排泄された。主要排泄経路は糞中排泄であり、総投与量の大部分が、14日目までに排泄された。各組織における放射能濃度は、10日目または14日目投与後2時間に最大となり、14日目投与後2時間の残存放射能は12%であった。14日間投与終了後168時間には0.2%に減少し、336時間後には0.1%以下になった。反復投与による放射能の明ら

かな蓄積はなく、投与終了後には顕著に減少した。また、組織への放射能の分布に性差は認められず、代謝物の種類には、反復投与による顕著な影響はなかった。

植物：

レタス

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンを伸張期のレタスに 800 g ai/ha の処理量で植物全体に 10 日間隔で 2 回散布し、各処理 5 日後にレタス葉を採取した。1 回および 2 回散布のレタス葉での総残留放射能はそれぞれ 27.940 ~ 35.110 ppm および 41.587 ~ 43.137 ppm であった。レタスにおけるマンデストロピンの代謝分解挙動はいずれの試料においてもほぼ同様の傾向が認められ、主要残留物は未変化の親化合物 (89.0 ~ 93.9%TRR) であり、その他微量代謝物として De-Xy-S-2200 (0.7%TRR)、2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (最大 0.7%TRR)、4-OH-S-2200 糖抱合体 (同 2.8%TRR)、5- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 1.5%TRR) および MCBX (同 1.0%TRR) が生成した。抽出残渣中の ^{14}C は 0.2 ~ 1.1%TRR と僅かであった。全試料において、マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。

マンデストロピンのレタスにおける主要代謝分解経路は、フェノキシ基の 4 位もしくは 2 位または 5 位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。

小麦

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンを節間伸張期の小麦に 300 g ai/ha の処理量で植物全体に 1 回散布し、処理 7 日および 14 日後にそれぞれ青刈り (Forage) および干草 (Hay)、同 104 日後に麦わら (Straw) ならびに穀粒 (Grain) を収穫した。青刈り、干草、麦わらおよび穀粒での総残留放射能 (TRR) はそれぞれ 10.435 ~ 11.142 ppm、6.213 ~ 9.040 ppm、1.851 ~ 2.493 ppm および 0.012 ~ 0.089 ppm であった。青刈りおよび干草では同様の代謝分解挙動が認められ、主要残留物として未変化のマンデストロピン (22.7 ~ 59.9%TRR)、2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (最大 12.6%TRR) および 4-OH-S-2200 糖抱合体 (同 13.1%TRR) が検出された。その他微量代謝物として De-Xy-S-2200 (同 3.2%TRR)、5- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 6.9%TRR)、2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ (同 1.3%TRR) および MCBX (同 2.8%TRR) が生成した。麦わらでのマンデストロピンの残留量は 1.4 ~ 2.0%TRR であり、代謝物として De-Xy-S-2200 (11.8%TRR)、2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ (同 9.5%TRR)、4-OH-S-2200 (同 1.5%TRR)、5- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ (同 2.9%TRR)、5-COOH-S-2200 (同 4.6%TRR) および MCBX (同 0.7%TRR) が生成した。可食部である穀粒ではマンデストロピンは検出されず、主要残留物は De-Xy-S-2200 (60.6%TRR) であり、微量代謝物として 2- $\text{CH}_2\text{OH-S-2200}$ (同 3.1%TRR) が生成した。抽出残渣中の ^{14}C は青刈り、干草、麦わらおよび穀粒でそれぞれ 5.5 ~ 5.8%TRR、8.1 ~ 10.9%TRR、32.5 ~ 37.6%TRR および 27.3 ~ 33.0%TRR であった。全試料において、マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。

マンデストロピンの小麦における主要代謝分解経路は、フェノキシ基の 4 位もしくは 2 位または 5 位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、5 位メチル基のカルボキシル基

への酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。

なたね

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンをなたねの開花期に 400 g ai/ha の処理量で植物全体に1回あるいは2週間間隔で2回散布した。1回散布区では処理54日後に種子を、2回散布区では2回目処理14日後および40日後にそれぞれ青刈り (Forage) および種子を収穫した。青刈り、1回および2回散布区の種子での総残留放射能はそれぞれ $3.438\sim 3.993 \text{ ppm}$ 、 $0.051\sim 0.110 \text{ ppm}$ および $0.469\sim 0.644 \text{ ppm}$ であった。青刈りでは未変化のマンデストロピンは $19.8\sim 22.4\%$ TRR であり、主要代謝物として $2\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (最大 12.4% TRR) および 4-OH-S-2200 糖抱合体 (同 35.6% TRR) が検出された。その他微量代謝物として $5\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 5.1% TRR)、 $2\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ (同 0.2% TRR) および MCBX (0.2% TRR) が生成した。抽出残渣中の ^{14}C は $7.5\sim 8.4\%$ TRR であった。1回散布区の種子では、未変化のマンデストロピンは検出されず、代謝物として $2\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 3.6% TRR)、 4-OH-S-2200 糖抱合体 (同 8.0% TRR)、 5-COOH-S-2200 (同 8.7% TRR) および高極性成分 (同 90.7% TRR) が生成した。一方、2回散布区の種子では、マンデストロピンは $25.1\sim 30.7\%$ TRR 残留し、代謝物として 4-OH-S-2200 糖抱合体 (同 14.5% TRR)、 $2\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 6.5% TRR)、 $5\text{-CH}_2\text{OH-S-2200}$ 糖抱合体 (同 3.6% TRR)、 5-COOH-S-2200 (同 3.4% TRR) および高極性成分 (同 53.8% TRR) が生成した。種子における抽出残渣中の ^{14}C は $0.1\sim 18.6\%$ TRR であった。全試料において、マンデストロピンの R/S 比は $1/1$ とほぼ一定であった。

マンデストロピンのなたねにおける主要代謝分解経路は、フェノキシ基の4位もしくは2位または5位のメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化、5位メチル基のカルボキシル基への酸化およびO-脱メチル化であり、その一部は植物構成成分に取り込まれた。

土壌：

好氣的土壌中動態試験

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン R 体、またはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン S 体を4種類の土壌 [Speyer 5M (砂壤土、pH 8.2、有機炭素含量 1.3%)、Speyer 2.2 (壤質砂土、pH 6.0、有機炭素含量 2.1%)、SK920191 (埴壤土、pH 7.9、有機炭素含量 3.8%)、Chelmorton (シルト質壤土、pH 6.6、有機炭素含量 3.4%)] に乾土あたり 0.8 ppm の割合で添加し、好氣的条件下 20°C の暗所で水分含量を $\text{pF } 2$ となるように調整し120日間インキュベーションした。マンデストロピン R 体および S 体の半減期は $50.6\sim 322.6$ 日であり、試験終了時には処理放射能 (TAR) の $22.5\sim 71.7\%$ まで減少した。いずれの土壌においてもマンデストロピン R 体および S 体はほぼ同様の代謝分解を受けた。主要代謝分解物は 5-COOH-S-2200 であり、処理59日後に最大で 16.9% TAR (Speyer 5M および SK920191) 検出された。その他の代謝分解物として 2-COOH-S-2200 (最大 8.6% TAR、処理59日後、SK920191) および DX-CA-S-2200 (同 4.1% TAR、処理120日後、Chelmorton) が生成した。いずれの土壌においても MCBX は

0.6% TAR 以下と微量であった。試験期間中に生成した $^{14}\text{CO}_2$ および土壌残渣は経時的に増加傾向を示し、処理 120 日後にそれぞれ最大 25.1% TAR および 33.2% TAR に達した。分析した全試料においてマンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。試験期間中の物質収支は 93.8~102.3% TAR であった。

マンデストロピンの好氣的土壌中における主要代謝分解経路は、フェノキシ基の 2 位または 5 位のメチル基の酸化、O-脱メチル化およびフェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。

好気土壌中動態試験において主要代謝分解物として同定された 5-COOH-S-2200 の消失半減期を求めるため、3 種類の土壌 [SK104691 (シルト質壤土、pH 6.5、有機炭素含量 3.2%)、SK920191 (埴壤土、pH 7.6、有機炭素含量 4.1%)、Speyer 5M (砂壤土、pH 8.3、有機炭素含量 1.2%)] に乾土あたり 0.88 ppm の割合でフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識した 5-COOH-S-2200 を添加し、好氣的条件下 20°C の暗所で水分含量を pF 2 となるように調整し 120 日間インキュベーションした。5-COOH-S-2200 の消失半減期は 21.9~41.0 日であった。

嫌氣的土壌中動態試験

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン R 体、またはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン S 体を加西土壌 (砂壤土、pH 6.0、有機物含量 3.4%) に乾土あたり 1.4 ppm の割合で添加し、嫌気条件下 25°C の暗所で 181 日間インキュベーションした。マンデストロピン R 体の半減期は 14 年以上であり、2% TAR を超える代謝分解物は認められなかった。一方、マンデストロピン S 体の分解は R 体より速く消失半減期は約 1.5 年と推定された。マンデストロピン S 体の主要代謝分解物は MCBX (S 体) であり、処理 181 日後に最大で 17.0% TAR 検出された。その他の代謝分解物はいずれも処理量の 1.3% TAR 以下であった。分析した全試料においてマンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。試験期間中に生成した $^{14}\text{CO}_2$ および $^{14}\text{CH}_4$ は合わせて 0.9% TAR 以下、土壌残渣は 3.3% TAR 以下であった。物質収支は 99.4~102.5% TAR であった。

マンデストロピン S 体の嫌氣的土壌中における主要代謝分解経路は O-脱メチル化であった。

土壌表面光分解試験

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン R 体、またはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピン S 体を、英国土壌 (シルト質壤土) を用いて調製した土壌薄層 (厚さ約 3 mm) に乾土あたり 8.4 ppm (200 g ai/ha 相当) の割合で均一に処理し、波長 290 nm 未満の光をフィルター除去したキセノンランプ光 (20.5~28.6 W/m²、300~400 nm) を 20±2°C で 30 日間連続照射した。光照射下においてマンデストロピン R 体および S 体の分解は促進され、自然太陽光下 (東京、春季) における消失半減期は 63.9~75.7 日であった。試験期間を通して、処理放射能 (TAR) の 5% を超える分解物は、2-COOH-S-2200 (最大 6.7% TAR、処理 23 日後)、5-COOH-S-2200 (同 6.4% TAR、

同 30 日後) および DX-CA-S-2200 (同 5.5% TAR、処理 30 日後) であった。その他 5% TAR 未満の微量分解物として、De-Xy-S-2200 (同 3.0% TAR、処理 13 および 30 日後)、MCBX (同 0.6% TAR、処理 30 日後) および S-2200-OR (同 1.6% TAR、処理 30 日後) が生成した。NaOH トラップに捕集された揮発性物質および土壌残渣は経時的に増加傾向を示し、処理 30 日後にそれぞれ最大で 4.8% および 9.6% TAR に達した。分析した全試料において試験期間中にマンデストロピンの R/S 異性化は認められなかった。物質収支は 90.6~100.9% TAR であった。

マンデストロピンの土壌表面における主要光分解経路は、フェノキシ基の 2 位または 5 位のメチル基の酸化、フェニルエーテル結合の開裂とそれに続く酸化であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌へ強固に吸着された。

土壌吸着性

フェノキシ基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンを 5 段階の濃度で調製した 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 25 mL と 5 種類の土壌 [SK961089 (英国、埴壤土)、SK104691 (英国、シルト質埴壤土)、SK179618 (英国、埴土またはシルト質埴土)、SK566696 (英国、埴質砂土)、埼玉火山灰 (砂埴土)] 各 5 g を、25°C の暗条件下で 24 時間振盪して吸着および脱着試験を行なった。試験操作中、マンデストロピンの R/S 比は 1/1 とほぼ一定であった。いずれの土壌においても吸着および脱着パターンはフロイントリッヒ等温式に良く適合し ($r^2 \geq 0.9882$)、同式より求めた吸着係数 K^{ads}_f および有機炭素吸着係数 K^{ads}_{foc} 値はそれぞれ 7~18 および 287~797、脱着係数 K^{des}_f および有機炭素脱着係数 K^{des}_{foc} 値はそれぞれ 9~22 および 340~1003 であった。McCall らによる土壌移行度によれば "Medium~Low" に分類された。

水中:

加水分解動態試験

フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンの R 体あるいは S 体を pH 4、7 および 9 の滅菌緩衝液に添加し、約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水を調製後、暗条件下、 $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で 5 日間静置して加水分解試験を実施した。処理 5 日後のマンデストロピンの R 体および S 体の残存量は、pH 4、7 および 9 の滅菌緩衝液において処理放射能 (TAR) の 98.9% 以上であり、25°C における消失半減期はいずれも 1 年以上と推定された。全試料において試験期間中に分解物は検出されず、マンデストロピンの R/S 異性化も認められなかった。物質収支は 98.7~105.0% TAR であった。

以上のことから、マンデストロピンは加水分解的に安定と考えられた。

水中光分解動態試験

フェノキシ基あるいはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンの R 体、またはフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したマンデストロピンの S 体を、滅菌緩衝液 (pH 7) および滅菌自然水 (Fountains Abbey から採取、pH 7~8) に添加し、約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水を調製した。各試験水を滅菌したガラス製試験容器に入れ、石英ガラス製の蓋で密栓

し、波長 290 nm 未満の光をフィルター除去したキセノンランプ光(23.8~27.7 W/m²、300~400 nm)を 25±1℃ (緩衝液)あるいは 25±2℃ (自然水)で最大 30 日間連続照射した。光照射下においてマンデストロビン R 体および S 体の分解は促進され、自然太陽光下(東京、春季)での半減期は、緩衝液中で 11.0~17.8 日、自然水中で 12.1~20.5 日であった。処理放射能(TAR)の 10%を越える主要分解物は、S-2200-OR(最大 24.0%TAR、処理 7 日後、緩衝液)および S-2200-ORC(同 17.7%TAR、処理 21 日後、緩衝液)であった。その他の分解物として、S-2200-PR(同 9.6%TAR、処理 4 日後、緩衝液)および De-Xy-S-2200(同 7.2%TAR、処理 30 日後、緩衝液)が生成した。S-2200-OR および S-2200-PR は、自然太陽光下(東京、春季)での消失半減期約 13~16 日および約 7~8 日で、光照射により更に分解された。処理 30 日後にフェノキシ標識体試料から ¹⁴C₂ が最大 8.2%TAR 生成したが、ベンジル標識体試料では揮発性物質は 2.4%TAR 以下と微量であった。全試料において試験期間中にマンデストロビンの R/S 異性化は認められなかった。物質収支は 90.7%~101.7%TAR であった。

マンデストロビンの水中光分解における主要分解経路は、フェニルエーテル結合のラジカル開裂後の分子内転位とそれに続く環化反応、さらに光分解を受け最終的に二酸化炭素へと無機化された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 代謝分解の概要

動物代謝	ラット	試料	投与放射能に対する割合 (STAR)																													
			マンデルリン	2-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200	4-OH-S-2200	S-2200-PR	MCBX	De-Xr-S-2200	2-COOH-S-2200	5-COOH-S-2200	COOH-S-2200-Gluconamide	S-2200-OR	S-2200-ORC	DX-CA-S-2200	5-CA-2-IM-MCBX	5-CA-2-IM-MCEB(-2H)	5-CA-2-IM-S-2200	5-CA-S-2200-NM	5-CA-2-IM-S-2200-NM	5-CA-S-2200-NM	5-CA-MCBX-NM	5-CA-MCEB-NM	5-COOH-S-2200-methylated	2-COOH-S-2200-methylated	未同定	抽出残渣	合計				
動物代謝	ラット	[¹⁴ C]マンデルリンS体 単回経口投与、5 mg/kg	尿	0-3日間	雄	ND	ND	ND	0.0 G ¹⁾ 0.3	NA	ND	0.6	0.1	0.1	NA	NA	NA	0.6	1.0	NA	0.7	6.7	1.3	0.5	3.9	NA	NA	6.9 ¹⁾	-	21.6		
					雌	ND	ND	ND	0.6 G4.3	NA	ND	0.7	0.1	0.5	NA	NA	NA	0.4	0.6	NA	0.5	11.7	1.2	1.1	4.3	NA	NA	6.1 ²⁾	-	32.1		
			糞	0-3日間	雄	ND	ND	ND	5.6 G0.1	NA	ND	1.2	0.7	1.9	NA	NA	NA	<LOQ	1.1	NA	1.3	32.9	5.1	5.3	7.9	NA	NA	6.5 ³⁾	3.9	73.4		
					雌	ND	ND	ND	4.4 G0.2	NA	ND	1.1	0.7	3.0	NA	NA	NA	0.3	0.4	NA	1.8	29.5	3.1	4.5	5.2	NA	NA	4.5 ⁴⁾	4.1	62.8		
			[¹⁴ C]マンデルリンS体 単回経口投与、5 mg/kg	尿	0-4日間	雄	ND	ND	ND	0.0 G1.3	NA	ND	0.6	0.2	1.2	NA	NA	NA	ND	1.8	NA	1.1	1.3	0.6	<LOQ	0.6	NA	NA	6.6 ⁵⁾	-	15.3	
						雌	ND	ND	ND	0.0 G3.4	NA	ND	0.7	0.1	3.8	NA	NA	NA	ND	1.8	NA	1.6	1.7	0.6	0.3	2.6	NA	NA	8.2 ⁶⁾	-	24.8	
		糞		0-4日間	雄	ND	ND	ND	23.1 G1.8	NA	ND	3.1	1.8	18.0	NA	NA	NA	ND	1.8	NA	4.7	7.0	1.8	1.5	1.2	NA	NA	6.9 ⁷⁾	3.8	76.5		
					雌	ND	ND	ND	28.4 G0.5	NA	ND	3.6	1.3	11.6	NA	NA	NA	ND	0.9	NA	4.9	5.7	0.8	1.7	0.8	NA	NA	4.5 ⁸⁾	5.1	69.8		
		ラット		[¹⁴ C]マンデルリンS体 単回経口投与、5 mg/kg	尿	6時間後	雄	ND	0.024	ND	ND G0.028	NA	ND	ND	0.130	0.167	ND	NA	NA	ND	0.406	ND	0.449	1.392	0.513	0.180	0.560	ND	ND	1.921 ¹⁴⁾	-	5.767
							雌	ND	0.012	ND	0.026 G0.010	NA	ND	0.015	0.358	0.542	ND	NA	NA	ND	0.098	0.013	0.352	1.976	0.270	0.147	0.535	ND	ND	0.926 ¹⁵⁾	-	5.320
			12時間後			雄	ND	ND	0.003	ND G ND	NA	ND	0.019	0.086	0.360	ND	NA	NA	ND	0.203	ND	0.252	0.916	0.231	0.077	0.393	ND	ND	1.232 ¹⁶⁾	-	3.774	
						雌	ND	ND	ND	ND G ND	NA	ND	0.021	0.067	0.596	ND	NA	NA	ND	0.049	0.034	0.132	1.092	0.112	0.068	0.247	ND	ND	0.753 ¹⁷⁾	-	3.196	
	24時間後		雄			ND	ND	ND	ND G ND	NA	ND	0.049	0.090	0.479	ND	NA	NA	ND	0.147	0.070	0.121	0.869	0.124	0.076	0.484	ND	ND	0.805 ¹⁸⁾	-	3.428		
			雌			ND	ND	ND	ND G ND	NA	ND	0.062	0.179	1.250	ND	NA	NA	ND	0.123	ND	0.119	1.846	0.118	0.223	0.566	ND	ND	1.544 ¹⁹⁾	-	6.031		
	48時間後		雄		ND	ND	ND	ND G ND	NA	ND	0.054	0.024	0.253	ND	NA	NA	ND	0.118	ND	0.027	0.401	0.017	0.042	0.354	ND	ND	0.892 ²⁰⁾	-	2.229			
			雌		ND	ND	ND	ND G ND	NA	ND	0.090	0.037	0.866	ND	NA	NA	ND	0.058	0.044	0.050	0.781	0.041	0.137	0.421	ND	ND	1.458 ²¹⁾	-	4.018			
	糞		24時間後		雄	0.093	0.107	ND	3.285	NA	ND	0.392	0.420	3.794	ND	NA	NA	ND	ND	ND	3.240	12.48	5.232	ND	ND	ND	ND	ND	6.363 ²²⁾	-	34.40	
					雌	0.139	ND	0.168	7.082	NA	ND	0.776	ND	4.931	ND	NA	NA	ND	ND	ND	2.619	10.11	ND	ND	ND	ND	ND	7.199 ²³⁾	-	33.03		
			48時間後		雄	ND	ND	ND	3.168	NA	ND	0.607	0.301	2.306	ND	NA	NA	ND	ND	ND	1.369	5.579	1.058	ND	0.065	ND	ND	ND	6.353 ²⁴⁾	-	20.87	
					雌	ND	<LOQ	<LOQ	8.020	NA	ND	1.292	0.176	2.951	ND	NA	NA	ND	ND	ND	1.297	6.074	0.556	0.078	0.053	ND	ND	ND	4.526 ²⁵⁾	-	25.14	
		72時間後	雄	ND	0.046	0.151	1.392	NA	ND	0.297	0.056	0.781	ND	NA	NA	ND	ND	ND	0.159	1.182	0.124	ND	0.021	ND	ND	ND	2.293 ²⁶⁾	-	6.506			
			雌	ND	ND	ND	3.111	NA	ND	0.686	0.054	0.433	ND	NA	NA	ND	<LOQ	ND	0.058	0.382	0.127	0.014	0.011	ND	ND	ND	1.230 ²⁷⁾	-	6.287			
	96時間後	雄	ND	ND	0.061	1.629	NA	ND	0.435	ND	0.536	ND	NA	NA	ND	0.039	ND	0.096	0.625	0.071	ND	ND	ND	ND	ND	1.919 ²⁸⁾	-	5.410				
	胆汁	6時間後	雄	ND	ND	ND	G33.19	NA	ND	ND	1.627	20.376 ²⁹⁾	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	8.739	1.420	ND	ND	ND	ND	ND	13.400 ³⁰⁾	-	76.75			
雌			ND	ND	ND	G36.67	NA	ND	ND	3.255	21.703 ³¹⁾	NA	NA	ND	ND	ND	1.398	3.408	0.489	0.726	ND	ND	ND	ND	ND	8.786 ³²⁾	-	76.42				
12時間後		雄	ND	ND	ND	G0.594	NA	ND	ND	ND	0.240 ³³⁾	NA	NA	ND	ND	ND	ND	0.102	0.118	0.247	0.037	ND	ND	ND	ND	1.113 ³⁴⁾	-	2.490				
		雌	ND	ND	ND	G ND	NA	ND	ND	ND	0.125	2.006 ³⁵⁾	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	0.103	ND	ND	ND	ND	1.546 ³⁶⁾	-	3.915				
24時間後	雄	ND	ND	ND	G ND	NA	ND	ND	ND	0.048 ³⁷⁾	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	0.024	0.118	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.825 ³⁸⁾	-	1.074					
胆管系-7時間時の尿	24時間後	雄	ND	ND	0.275	ND G ND	NA	ND	ND	0.540	ND	ND	NA	NA	ND	0.629	ND	0.923	4.756	1.590	0.688	3.055	ND	ND	4.951 ³⁹⁾	-	17.42					
		雌	ND	ND	0.126	ND G ND	NA	ND	ND	0.222	2.256	ND	NA	NA	ND	0.141	ND	0.730	4.929	0.839	0.636	1.577	ND	ND	1.843 ⁴⁰⁾	-	13.30					

NA: 分析せず。ND: 検出されず。<LOQ: 定量限界未満。 -: 分析対象無しあるいは投与放射能に対する割合の算出に適用せず。

*1: G: グルクロン結合体。

- 16個の成分からなり、最大成分は2.5%。
- 13個の成分からなり、最大成分は2.1%。
- 8個の成分からなり、最大成分は2.7%。
- 9個の成分からなり、最大成分は1.7%。
- 14個の成分からなり、最大成分は1.3%。
- 11個の成分からなり、最大成分は3.6%。
- 7個の成分からなり、最大成分は2.0%。
- 7個の成分からなり、最大成分は1.7%。
- 4個の成分からなり、最大成分は9.248%。
- 4個の成分からなり、最大成分は7.290%。
- 3個の成分からなり、最大成分は0.113%。
- 2個の成分からなり、最大成分は1.898%。
- 2個の成分からなり、最大成分は0.031%。
- 21個の成分からなり、最大成分は0.339%。
- 21個の成分からなり、最大成分は0.284%。
- 23個の成分からなり、最大成分は0.152%。
- 16個の成分からなり、最大成分は0.293%。
- 17個の成分からなり、最大成分は0.142%。
- 15個の成分からなり、最大成分は0.780%。
- 20個の成分からなり、最大成分は0.184%。
- 10個の成分からなり、最大成分は0.463%。
- 12個の成分からなり、最大成分は1.060%。
- 22個の成分からなり、最大成分は1.500%。
- 21個の成分からなり、最大成分は1.200%。
- 26個の成分からなり、最大成分は1.476%。
- 26個の成分からなり、最大成分は0.358%。
- 20個の成分からなり、最大成分は0.299%。
- 21個の成分からなり、最大成分は0.258%。
- 17個の成分からなり、最大成分は2.963%。
- 12個の成分からなり、最大成分は3.171%。
- 11個の成分からなり、最大成分は0.278%。
- 12個の成分からなり、最大成分は0.507%。
- 7個の成分からなり、最大成分は0.443%。
- 19個の成分からなり、最大成分は0.805%。
- 18個の成分からなり、最大成分は0.523%。

表1 代謝分解の概要 (続き)

動物代謝	ラット	[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg	試料	投与放射能に対する割合 (XTAR)																				未測定	抽出残量	合計								
				マンデストロピン	2-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200	4-OH-S-2200	S-2200-PR	MCBX	De-Xy-S-2200	2-COOH-S-2200	5-COOH-S-2200	COOH-S-2200-Glucuronide	S-2200-OR	S-2200-ORC	DX-CA-S-2200	5-CA-2-IM-MCBX	5-CA-2-IM-MCBX(-2H)	5-CA-2-IM-S-2200	5-CA-S-2200-NHM	5-CA-2-IM-S-2200-NHM	5-CA-S-2200-NDM	5-CA-MCBX-NDM				5-COOH-S-2200-methylated	2-COOH-S-2200-methylated						
動物代謝	ラット	[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg	血液 ¹⁾	168時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.936	ND	ND	2.601 ¹⁾	-	11.24			
				雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.368	ND	ND	ND	-	2.368		
				0.5時間後	雄	3.733	ND	12.23	5.004	NA	12.15	ND	134.6	ND	ND	NA	NA	ND	5.560	43.37	35.98	93.49	39.64	41.38	15.01	9.929	342.465 ²⁾	-	794.3					
				雌	5.719	57.92	11.44	17.32	NA	ND	8.861	29.64	164.7	ND	NA	NA	ND	2.858	9.263	21.91	133.7	21.43	36.25	10.87	ND	273.951 ³⁾	-	805.5						
				2時間後	雄	ND	80.46	ND	18.15	NA	ND	6.843	ND	120.4	ND	NA	NA	ND	12.61	18.06	13.04	71.09	10.44	34.29	39.40	41.49	255.847 ⁴⁾	-	720.3					
				雌	ND	ND	ND	ND	NA	7.241	4.293	ND	108.7	ND	NA	NA	ND	ND	8.769	5.377	33.21	3.612	28.71	18.73	18.73	10.54	206.566 ⁵⁾	-	433.6					
			24時間後	雄	ND	ND	ND	<LOQ	NA	ND	<LOQ	ND	ND	NA	NA	<LOQ	3.006	<LOQ	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	54.119 ⁶⁾	-	76.48					
			雌	<LOQ	1.148	ND	<LOQ	NA	<LOQ	4.307	20.34	12.41	ND	NA	NA	ND	ND	1.853	ND	1.853	ND	2.226	2.14	4.038	9.189 ⁷⁾	-	69.14							
			72時間後	雄	ND	ND	ND	NA	ND	1.121	1.181	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	1.319	8.326 ⁸⁾	-	16.34						
			雌	ND	ND	ND	NA	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.642 ⁹⁾	-	3.172					
			ラット	[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg	[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg	肝臓 ¹⁾	168時間後	雄	4.005	34.77	ND	<LOQ	NA	ND	4.331	ND	15.22	ND	NA	NA	ND	ND	<LOQ	20.86	<LOQ	ND	<LOQ	ND	ND	20.909 ¹⁰⁾	-	116.1		
							雌	ND	32.78	ND	ND	NA	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	20.99	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	67.43
	0.5時間後	雄					ND	27.41	20.96	170.1	NA	ND	16.93	142.7	1628	ND	NA	NA	ND	114.5	ND	474.1	1439	374.9	1718	260.4	ND	ND	1675.47 ¹¹⁾	-	8063			
	雌	ND					ND	ND	312.9	NA	ND	64.48	42.67	3579	ND	NA	NA	ND	27.50	ND	480.7	1792	173.6	2222	237.1	ND	ND	549.02 ¹²⁾	-	9482				
	2時間後	雄					ND	20.77	ND	165.3	NA	ND	13.26	108.3	1017	ND	NA	NA	ND	34.03	ND	132.6	453.1	128.6	1128	347.4	ND	ND	872.13 ¹³⁾	-	4420			
	雌	ND					ND	ND	231.7	NA	ND	29.69	14.06	778.9	ND	NA	NA	ND	10.07	ND	80.33	227.2	26.24	745.2	311.2	ND	ND	183.18 ¹⁴⁾	-	2651				
	24時間後	雄				ND	108.0	15.87	ND	NA	ND	12.12	ND	105.7	ND	NA	NA	ND	5.458	ND	10.28	44.11	13.52	17.45	6.410	ND	ND	295.822 ¹⁵⁾	-	634.7				
	雌	ND				150.3	47.30	ND	NA	ND	28.36	11.51	144.0	ND	NA	NA	ND	2.313	ND	9.193	79.02	23.26	ND	3.470	ND	ND	108.672 ¹⁶⁾	-	608.8					
	72時間後	雄				ND	54.71	ND	ND	NA	ND	12.03	ND	19.01	ND	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	ND	5.638	ND	<LOQ	ND	ND	16.549 ¹⁷⁾	-	176.2				
	雌	ND				64.10	ND	ND	NA	ND	20.40	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	21.60	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	106.1		
	ラット	[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg				[ベンゾ[e]ピレン] ¹⁴ の代謝物 単回経口投与、 5 mg/kg	腎臓 ¹⁾	168時間後	雄	ND	19.15	<LOQ	ND	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.53 ¹⁸⁾	-	32.59
								雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	14.42	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			0.5時間後	雄	ND			ND	ND	ND	NA	ND	21.04	86.67	133.3	ND	NA	NA	ND	64.63	ND	328.9	668.6	85.17	86.67	172.1	ND	ND	858.369 ¹⁹⁾	-	2505			
			雌	ND	ND			ND	ND	NA	ND	ND	ND	503.6	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	1218	<LOQ	ND	122.6	ND	ND	579.78 ²⁰⁾	-	2503				
2時間後			雄	ND	ND			ND	17.42	NA	ND	18.10	45.35	121.2	ND	NA	NA	ND	19.23	ND	99.19	<LOQ	46.03	44.22	22.39	ND	ND	692.312 ²¹⁾	-	1131				
雌			ND	ND	ND			10.19	NA	ND	28.63	ND	168.1	ND	NA	NA	ND	ND	ND	24.28	ND	ND	50.65	98.90	ND	ND	397.44 ²²⁾	-	778.1					
24時間後	雄	ND	ND	ND	30.46	NA	ND	13.85	3.663	17.64	ND	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	8.449	ND	ND	10.68	ND	ND	51.234 ²³⁾	-	153.9								
雌	ND	ND	ND	19.01	NA	ND	9.018	ND	23.10	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	23.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	54.595 ²⁴⁾	-	134.8								
72時間後	雄	ND	9.173	ND	ND	NA	ND	ND	ND	<LOQ	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14.06 ²⁵⁾	-	47.26							
雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	12.52	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	-	20.79							

NA: 分析せず, ND: 検出されず, <LOQ: 定量限界未満, -: 分析対象無しあるいは投与放射能に対する割合の算出に適用せず。

*1: 濃度 (ng マンデストロピン相当量/g 組織) で表記。

- 1) 1個の成分からなり、最大成分は100.6 ng/g、
- 2) 25個の成分からなり、最大成分は49.54 ng/g、
- 3) 23個の成分からなり、最大成分は68.86 ng/g、
- 4) 18個の成分からなり、最大成分は99.29 ng/g、
- 5) 12個の成分からなり、最大成分は21.98 ng/g、
- 6) 8個の成分からなり、最大成分は2.510 ng/g、
- 7) 5個の成分からなり、最大成分は5.815 ng/g、
- 8) 3個の成分からなり、最大成分は0.998 ng/g、
- 9) 4個の成分からなり、最大成分は7.245 ng/g、
- 10) 7個の成分からなり、最大成分は770.0 ng/g、
- 11) 2個の成分からなり、最大成分は236.1 ng/g、
- 12) 7個の成分からなり、最大成分は229.0 ng/g、
- 13) 7個の成分からなり、最大成分は61.24 ng/g、
- 14) 20個の成分からなり、最大成分は68.23 ng/g、
- 15) 13個の成分からなり、最大成分は43.89 ng/g、
- 16) 2個の成分からなり、最大成分は10.03 ng/g、
- 17) 2個の成分からなり、最大成分は3.180 ng/g、
- 18) 12個の成分からなり、最大成分は256.5 ng/g、
- 19) 5個の成分からなり、最大成分は179.2 ng/g、
- 20) 12個の成分からなり、最大成分は273.5 ng/g、
- 21) 5個の成分からなり、最大成分は287.8 ng/g、
- 22) 8個の成分からなり、最大成分は15.71 ng/g、
- 23) 5個の成分からなり、最大成分は24.47 ng/g、
- 24) 1個の成分からなり、

表1 代謝分解の概要 (続き)

試料		投与放射能に対する割合 (STAR)																				未測定	抽出残量	合計					
		マンデス トリン	2-CH ₂ OH- S-2200	5-CH ₂ OH- S-2200	4-OH- S-2200	S-2200- PR	MCBX	De-Xy- S-2200	2-COOH- S-2200	5-COOH- S-2200	COOH- S-2200 -Glucur onide	S-2200- OR	S-2200- ORC	DX-CA- S-2200	5-CA- 2-HM- MCBX	5-CA- 2-HM- MCBX (-2I)	5-CA- 2-HM- S-2200	5-CA- S-2200- NIM	5-CA- 2-HM- S-2200- NIM	5-CA- S-2200- NIM	5-CA- MCBX- NDM				5-COOH- S-2200- methyla ted	2-COOH- S-2200- methyla ted			
動物 代謝	【 ¹⁴ C】マンデス トリン、 単回経口 投与、 5 mg/kg	6時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.163	0.177	ND	NA	NA	ND	0.750	ND	0.588	1.291	0.606	0.326	0.538	ND	ND	2.204 ¹⁾	-	6.644	
			雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.142	0.244	ND	NA	NA	ND	0.122	ND	0.295	1.572	0.260	0.288	0.629	ND	ND	1.685 ²⁾	-	5.270	
		12時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.088	0.071	ND	NA	NA	ND	0.156	ND	0.136	0.436	0.123	0.043	0.230	ND	ND	0.789 ³⁾	-	2.082	
			雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.613	0.728	ND	NA	NA	ND	0.092	0.040	0.200	1.695	0.168	0.123	0.543	ND	ND	1.169 ⁴⁾	-	5.270	
		24時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.065	0.207	ND	NA	NA	ND	0.134	ND	0.125	0.799	0.118	0.054	0.499	ND	ND	0.980 ⁵⁾	-	3.042	
			雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.101	1.372	ND	NA	NA	ND	0.078	ND	0.142	1.873	0.144	0.239	0.606	ND	ND	1.495 ⁶⁾	-	5.059	
		48時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	0.040	0.181	ND	NA	NA	ND	0.124	ND	0.048	0.418	0.031	0.039	0.349	ND	ND	0.946 ⁷⁾	-	2.176	
			雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	0.288	ND	NA	NA	ND	0.048	ND	0.044	0.438	0.023	0.091	0.408	ND	ND	1.298 ⁸⁾	-	2.654	
		糞	24時間後	雄	0.081	0.141	0.292	2.447	NA	ND	ND	ND	3.289	ND	NA	NA	ND	0.148	ND	2.880	9.939	5.182	0.265	1.259	ND	ND	7.646 ⁹⁾	-	33.57
			雌	ND	ND	0.260	8.043	NA	ND	ND	0.355	3.874	ND	NA	NA	ND	0.140	ND	3.716	9.895	2.321	ND	ND	ND	ND	ND	6.059 ¹⁰⁾	-	32.56
			48時間後	雄	ND	ND	0.513	3.028	NA	ND	ND	ND	3.459	ND	NA	NA	ND	0.139	ND	1.655	6.685	1.139	ND	0.272	ND	ND	8.868 ¹¹⁾	-	25.66
		血液 ¹²⁾	72時間後	雄	ND	<LOQ	0.115	1.617	NA	ND	ND	0.242	2.398	ND	NA	NA	ND	ND	0.597	4.805	0.478	ND	<LOQ	ND	ND	ND	4.928 ¹²⁾	-	21.26
	雌		ND	<LOQ	0.104	3.042	NA	ND	0.011	<LOQ	0.520	ND	NA	NA	ND	ND	<LOQ	ND	0.208	1.590	0.051	ND	0.647	ND	ND	1.571 ¹³⁾	-	7.511	
	168時間後		雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	2.521	ND	NA	NA	ND	ND	ND	0.131	0.775	0.078	ND	0.115	ND	ND	0.931 ¹⁴⁾	-	5.927	
	肝臓 ¹⁵⁾	168時間後	雄	ND	22.11	ND	ND	NA	ND	ND	ND	16.98	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	-	3.316
		雌	ND	25.50	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14.52 ¹⁵⁾	-	70.83
	腎臓 ¹⁶⁾	168時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	<LOQ	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.51	<LOQ	ND	ND	ND	12.60 ¹⁶⁾	-	31.23
		雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10.92 ¹⁷⁾	-	14.13

NA: 分析せず。ND: 検出されず。<LOQ: 定量限界未満。 -: 分析対象無しあるいは投与放射能に対する割合の算出に適用せず。

*1: G: グルクロン酸結合体。*2: 濃度 (ng マンデストロピン相当量/g 組織) で表記。

- 1) 18 個の成分からなり、最大成分は 0.565%、2) 19 個の成分からなり、最大成分は 0.385%、3) 26 個の成分からなり、最大成分は 0.116%、4) 17 個の成分からなり、最大成分は 0.507%、5) 20 個の成分からなり、最大成分は 0.180%、6) 15 個の成分からなり、最大成分は 0.502%、7) 16 個の成分からなり、最大成分は 0.281%、8) 12 個の成分からなり、最大成分は 0.504%、9) 25 個の成分からなり、最大成分は 1.557%、10) 26 個の成分からなり、最大成分は 1.302%、11) 20 個の成分からなり、最大成分は 1.411%、12) 18 個の成分からなり、最大成分は 1.197%、13) 14 個の成分からなり、最大成分は 0.276%、14) 10 個の成分からなり、最大成分は 0.265%、15) 1 個の成分からなる、16) 1 個の成分からなる、17) 1 個の成分からなる、18) 2 個の成分からなり、最大成分は 9.00 ng/g。

表1 代謝分解の概要 (続き)

試料	分析時間	性別	投与放射能に対する割合 (NTAR)																								抽出濃度	合計		
			マブS-トロピン	2-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200	4-OH-S-2200	S-2200-PR	MCBX	De-Xy-S-2200	2-COOH-S-2200	5-COOH-S-2200	COOH-S-2200-Glucuronide	S-2200-OR	S-2200-ORC	DX-CA-S-2200	5-CA-2-IM-MCBX	5-CA-2-IM-MCBX(-2H)	5-CA-2-IM-S-2200	5-CA-2-IM-S-2200-NM	5-CA-2-IM-S-2200-NM	5-CA-2-IM-S-2200-NM	5-CA-2-IM-S-2200-NM	5-CA-MCBX	5-COOH-S-2200-methylated	2-COOH-S-2200-methylated	未測定				
[ベンゾトリス(1 ⁴ C)]のデストロピン、単回経口投与、1000 ng/kg	尿	6時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.033	0.100	ND	NA	NA	ND	0.144	ND	0.266	0.507	0.162	0.040	0.037	ND	ND	0.353 ¹⁾	-	1.642	-	1.642	
			雌	ND	ND	0.012	ND	NA	ND	0.019	0.380	ND	NA	NA	ND	0.012	ND	0.087	0.614	0.030	0.116	0.042	ND	ND	0.299 ²⁾	-	1.611			
		12時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.026	0.068	0.346	ND	NA	NA	ND	0.231	ND	0.507	0.693	0.185	0.027	0.008	ND	ND	0.732 ³⁾	-	2.849	-	2.849
			雌	ND	ND	0.021	ND	NA	ND	0.024	ND	0.849	ND	NA	NA	ND	0.053	0.027	0.140	0.927	0.056	0.050	ND	ND	ND	0.746 ⁴⁾	-	2.890		
		24時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.084	0.248	0.865	ND	NA	NA	0.052	0.348	0.591	0.519	1.557	0.197	0.068	0.117	ND	ND	1.178 ⁵⁾	-	5.922	-	5.922
			雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.062	0.166	2.227	ND	NA	NA	ND	0.146	ND	0.325	1.704	0.066	0.117	0.088	ND	ND	1.642 ⁶⁾	-	6.637		
	48時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.071	0.211	0.468	ND	NA	NA	0.075	0.147	0.194	0.190	1.397	0.063	0.063	0.103	ND	ND	2.298 ⁷⁾	-	6.267	-	6.267	
		雌	ND	ND	ND	ND	NA	ND	0.043	0.101	0.972	ND	NA	NA	ND	0.070	0.061	0.049	1.108	0.030	0.080	0.100	ND	ND	1.575 ⁸⁾	-	4.221			
	糞	24時間後	雄	3.915	ND	ND	3.589	NA	ND	1.048	<LOQ	3.801	ND	NA	NA	ND	0.527	ND	ND	3.003	0.996	<LOQ	0.144	ND	ND	8.335 ⁹⁾	-	27.15	-	27.15
			雌	5.028	ND	0.304	2.846	NA	ND	2.751	ND	5.744	ND	NA	NA	ND	ND	ND	3.560	4.394	1.066	ND	ND	ND	ND	7.410 ¹⁰⁾	-	32.99		
		48時間後	雄	<LOQ	ND	ND	4.954	NA	ND	1.899	<LOQ	6.898	ND	NA	NA	ND	<LOQ	ND	4.252	6.995	1.125	<LOQ	0.813	ND	ND	5.976 ¹¹⁾	-	35.49	-	35.49
			雌	0.461	0.367	0.834	9.946	NA	ND	1.684	0.775	2.968	ND	NA	NA	ND	ND	ND	1.483	4.165	0.444	<LOQ	0.438	ND	ND	8.717 ¹²⁾	-	32.44		
		72時間後	雄	ND	ND	ND	1.906	NA	0.040	0.343	ND	1.036	ND	NA	NA	ND	<LOQ	ND	0.487	1.845	ND	<LOQ	ND	ND	ND	1.182 ¹³⁾	-	7.747	-	7.747
			雌	660.9	531.8	ND	212.1	NA	ND	242.8	4122	11198	ND	NA	NA	ND	381.2	903.8	1128	2475	980.6	2069	362.7	903.8	4377.5 ¹⁴⁾	-	30740			
	血液*	2時間後	雄	931.1	388.4	ND	122.1	NA	442.7	156.0	1721	4930	ND	NA	NA	ND	<LOQ	<LOQ	288.6	966.7	125.5	449.4	<LOQ	362.9	5357.2 ¹⁵⁾	-	16960	-	16960	
			雌	599.0	ND	ND	ND	NA	ND	599.0	4618	27520	ND	NA	NA	ND	914.2	1650	1928	3904	1114	2133	809.1	924.7	5774.7 ¹⁶⁾	-	62540			
		8時間後	雄	1955	651.7	ND	ND	NA	ND	1139	825.2	ND	ND	NA	NA	ND	ND	284.6	457.5	3023	246.7	1498	273.6	2202	32413.8 ¹⁷⁾	-	44850	-	44850	
			雌	ND	ND	1103	ND	NA	ND	784.5	729.3	<LOQ	ND	NA	NA	ND	ND	ND	871.7	ND	ND	<LOQ	960.8	668.4 ¹⁸⁾	-	9685				
		36時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	181.7	203.8	2596	ND	NA	NA	273.9	ND	ND	<LOQ	ND	ND	651.9	ND	ND	3735.7 ¹⁹⁾	-	9221	-	9221	
			雌	ND	ND	ND	234.1	NA	ND	182.2	410.5	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	145.8	287.51 ²⁰⁾	-	1627				
	肝臓*	2時間後	雄	433.7	2557	8584	ND	NA	5250	614.4	1645	2313	ND	NA	NA	ND	1075	ND	ND	8937	3054	29890	2388	ND	23601.9 ²¹⁾	-	90360	-	90360	
			雌	445.3	4666	4642	ND	NA	<LOQ	1281	ND	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	7642	ND	41150	1439	ND	5336.5 ²²⁾	-	68500			
		8時間後	雄	ND	ND	ND	4420	NA	ND	4615	ND	86850	ND	NA	NA	ND	ND	ND	9063	19040	ND	4726	ND	ND	10286 ²³⁾	-	139000	-	139000	
			雌	ND	ND	<LOQ	10420	NA	ND	ND	ND	80800	ND	NA	NA	ND	ND	ND	2240	9770	ND	4358	ND	ND	3294 ²⁴⁾	-	110900			
36時間後		雄	ND	5129	6237	<LOQ	NA	<LOQ	1135	<LOQ	<LOQ	ND	NA	NA	<LOQ	<LOQ	ND	1093	6144	1147	17990	2871	ND	ND	11891.3 ²⁵⁾	-	60060	-	60060	
		雌	ND	8611	ND	4393	NA	ND	1909	<LOQ	ND	ND	NA	NA	ND	ND	ND	7677	1411	14760	2335	ND	ND	7754.5 ²⁶⁾	-	51320				
72時間後	雄	ND	3074	ND	ND	NA	<LOQ	<LOQ	ND	3019	ND	NA	NA	ND	ND	ND	1292	<LOQ	<LOQ	ND	1345	ND	ND	5558 ²⁷⁾	-	20880	-	20880		
	雌	<LOQ	5228	<LOQ	ND	NA	<LOQ	1905	ND	3914	ND	NA	NA	ND	ND	ND	2413	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	-	20240				
腎臓*	168時間後	雄	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	948.69	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	-	3006	-	3006		
		雌	ND	ND	<LOQ	1303	NA	ND	369.1	1012	11310	ND	NA	NA	ND	542.5	6947	11560	4525	ND	ND	ND	ND	15851.2 ²⁸⁾	-	55930				
	2時間後	雄	ND	ND	ND	478.9	NA	ND	563.4	435.1	11770	ND	NA	NA	ND	ND	ND	2335	9240	704.3	ND	ND	ND	ND	4982.7 ²⁹⁾	-	31300	-	31300	
		雌	ND	ND	ND	734.8	NA	ND	1004	1164	21300	ND	NA	NA	ND	ND	ND	4270	12210	1739	ND	ND	ND	ND	29167.6 ³⁰⁾	-	72750			
	8時間後	雄	ND	ND	ND	1451	NA	ND	1552	<LOQ	34700	ND	NA	NA	ND	ND	ND	3750	16390	754.4	ND	<LOQ	ND	ND	12650.4 ³¹⁾	-	72540	-	72540	
		雌	ND	ND	ND	982.1	NA	ND	<LOQ	ND	3127	ND	NA	NA	ND	ND	ND	4493	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND	6755 ³²⁾	-	20250			
36時間後	雄	ND	ND	ND	<LOQ	NA	ND	547.9	ND	4186	ND	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	4335	298.9	ND	ND	ND	ND	6013.4 ³³⁾	-	17790	-	17790		
	雌	ND	ND	ND	<LOQ	NA	ND	547.9	ND	4186	ND	NA	NA	ND	ND	ND	<LOQ	4335	298.9	ND	ND	ND	ND	6013.4 ³³⁾	-	17790				

NA: 分析せず。ND: 検出されず。<LOQ: 定量限界未満。-: 分析対象無しあるいは投与放射能に対する割合の算出に適用せず。

*1: G: グルクロン酸結合体。*2: 濃度 (ng マンデストロピン相当量/g 組織) で表記。

- 1) 13個の成分からなり、最大成分は0.126%、2) 14個の成分からなり、最大成分は0.091%、3) 16個の成分からなり、最大成分は0.230%、4) 15個の成分からなり、最大成分は0.208%、5) 12個の成分からなり、最大成分は0.177%、6) 12個の成分からなり、最大成分は0.302%、7) 19個の成分からなり、最大成分は0.757%、8) 15個の成分からなり、最大成分は0.374%、9) 12個の成分からなり、最大成分は3.263%、10) 22個の成分からなり、最大成分は0.746%、11) 5個の成分からなり、最大成分は1.359%、12) 23個の成分からなり、最大成分は1.697%、13) 7個の成分からなり、最大成分は0.363%、14) 11個の成分からなり、最大成分は691.7 ng/g、15) 5個の成分からなり、最大成分は3015 ng/g、16) 7個の成分からなり、最大成分は2317 ng/g、17) 12個の成分からなり、最大成分は23170 ng/g、18) 3個の成分からなり、最大成分は293.5 ng/g、19) 6個の成分からなり、最大成分は1873 ng/g、20) 2個の成分からなり、最大成分は196.4 ng/g、21) 10個の成分からなり、最大成分は8286 ng/g、22) 5個の成分からなり、最大成分は2980 ng/g、23) 2個の成分からなり、最大成分は5824 ng/g、24) 1個の成分からなり、最大成分は2438 ng/g、25) 11個の成分からなり、最大成分は2438 ng/g、26) 8個の成分からなり、最大成分は2669 ng/g、27) 3個の成分からなり、最大成分は2073 ng/g、28) 11個の成分からなり、最大成分は3289 ng/g、29) 4個の成分からなり、最大成分は2557 ng/g、30) 11個の成分からなり、最大成分は10070 ng/g、31) 10個の成分からなり、最大成分は3562 ng/g、32) 7個の成分からなり、最大成分は1792 ng/g、33) 6個の成分からなり、最大成分は1427 ng/g。

表1 代謝分解の概要 (続き)

動物代謝	ラット	試料	投与放射能に対する割合 (NTAR)																								抽出残量	合計				
			マンデ トロン	2-CH ₂ OH- S-2200	5-CH ₂ OH- S-2200	4-OH- S-2200	S-2200- PR	MCBX	De-Xy- S-2200	2-COOH- S-2200	5-COOH- S-2200	COOH- S-2200- Glucur onide	S-2200- OR	S-2200- ORC	DX-CA- S-2200	5-CA- 2-HM- MCBX	5-CA- 2-HM- MCBX (-2H)	5-CA- 2-HM- S-2200	5-CA- S-2200- NM	5-CA- S-2200- NM	5-CA- S-2200- NM	5-CA- S-2200- NM	5-CA- S-2200- NM	5-COOH- S-2200- methyla ted	2-COOH- S-2200- methyla ted	未特定						
動物代謝	ラット	尿	1日目 投与後 0-24時間	雄	ND	ND	NA	G*0.242	NA	ND	ND	0.149	0.471	0.090	NA	NA	ND	0.105	0.116	0.328	1.713	0.365	0.141	0.668	ND	ND	2.499 ^①	-	6.881			
				雌	ND	ND	NA	G1.048	NA	ND	ND	ND	0.635	0.598 ^①	NA	NA	ND	ND	ND	0.299	1.946	0.170	0.167	0.476	ND	ND	2.503 ^②	-	7.741			
			14日目 投与後 0-24時間	雄	ND	ND	NA	G0.023	NA	ND	ND	0.047	0.040	0.031 ^②	NA	NA	ND	ND	0.026	0.063	0.209	0.060	0.043	0.169	ND	ND	0.640 ^③	-	1.352			
				雌	ND	ND	NA	G0.147	NA	ND	ND	0.102	0.080	0.110 ^④	NA	NA	ND	0.016	ND	0.060	0.403	0.039	0.044	0.099	ND	ND	0.260 ^⑤	-	1.361			
			糞	1日目 投与後 0-24時間	雄	0.148	ND	NA	0.695	NA	ND	0.310	0.189	1.715	ND	NA	NA	ND	0.669	ND	1.506	6.747	2.403	0.497	1.167	ND	ND	1.607 ^⑥	-	17.64		
					雌	0.097	ND	NA	0.896	NA	ND	0.446	0.046	1.229	ND	NA	NA	ND	0.139	ND	1.150	3.693	0.521	0.275	0.314	ND	ND	0.789 ^⑦	-	9.594		
		14日目 投与後 0-24時間	雄	0.009	ND	NA	0.647	NA	ND	0.157	0.106	0.677	ND	NA	NA	ND	0.214	ND	0.408	1.471	0.458	0.179	0.360	ND	ND	1.196 ^⑧	-	5.784				
			雌	0.012	ND	NA	1.164	NA	ND	1.053	0.040	0.830	ND	NA	NA	ND	0.029	ND	0.298	1.266	0.114	0.154	0.128	ND	ND	0.442 ^⑨	-	6.529				
		血液*	1日目 投与後 2時間	雄	ND	ND	NA	G73.77	NA	ND	ND	22.65	116.0	86.46 ^⑩	NA	NA	ND	ND	ND	ND	54.86	ND	28.33	ND	ND	ND	ND	396.184 ^⑪	-	778.2		
				雌	ND	ND	NA	G67.94	NA	ND	ND	ND	66.43	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	55.04 ^⑫	-	229.7		
		14日目 投与後 2時間	雄	ND	ND	NA	G186.7	NA	ND	ND	108.5	131.1	76.79 ^⑬	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	49.21	ND	25.64	ND	ND	ND	ND	636.91 ^⑭	-	1215		
			雌	ND	ND	NA	G283.1	NA	ND	ND	ND	194.1	44.53	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	81.41	ND	27.14	ND	ND	ND	ND	239.46 ^⑮	-	869.8		
		肝臓*	14日間反 復経口投 与、 5 mg/kg	1日目 投与後 2時間	雄水相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	441.7	130.9	1127	ND	NA	NA	ND	ND	ND	176.5	303.3	88.25	1393	250.7	ND	ND	ND	ND	1102.16 ^⑯	-	5014
					雄有機相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	534.5	ND	1221	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	548.0	ND	2710	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	5014
					雌水相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	332.5	ND	745.4	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	64.77	163.9	30.20	651.2	105.7	ND	ND	ND	170.41 ^⑰	-	2254
				14日目 投与後 2時間	雌有機相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	ND	1238	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1016	ND	ND	ND	ND	ND	-	2254
					雄水相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	1286	172.2	1686	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	324.3	412.9	320.2	1331	1275	ND	ND	3260.69 ^⑱	-	10070	
					雄有機相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	1073	ND	2114	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	1135	ND	3885	1500	ND	ND	ND	364 ^⑲	-	10070	
		腎臓*	14日目 投与後 2時間	雌水相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	2081	32.15	1644	ND	NA	NA	ND	ND	ND	328.1	826.0	176.4	779.1	012.0	ND	ND	ND	1567.16 ^⑳	-	8244		
				雌有機相	ND	ND	NA	ND	NA	ND	1174	ND	2912	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	1790	ND	1787	580.4	ND	ND	ND	ND	-	8244		
		1日目 投与後 2時間	雄	ND	ND	NA	ND	NA	ND	83.35	66.5	179.2	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	85.22	310.6	146.9	ND	ND	ND	ND	ND	229.18 ^㉑	-	1101		
			雌	ND	ND	NA	ND	NA	ND	ND	ND	108.3	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	158.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LOQ	-	402.6		
		14日目 投与後 2時間	雄	ND	ND	NA	ND	NA	ND	111.0	72.79	216.0	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	104.3	372.2	135.9	64.02	365.8	ND	ND	ND	929.14 ^㉒	-	2371		
			雌	ND	ND	NA	ND	NA	ND	<LOQ	ND	417.6	ND	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	719.9	ND	ND	207.6	ND	ND	ND	171.4 ^㉓	-	1597		

NA: 分析せず。ND: 検出されず。<LOQ: 定量限界未満。-: 分析対象無しあるいは投与放射能に対する割合の算出に適用せず。
 *1: G: グルクロン結合体。*2: 濃度 (ng マンデストロピン相当量/g 組織) で表記。
 1) 2個の成分からなり、最大成分は0.412%。2) 3個の成分からなり、最大成分は0.011%。3) 2個の成分からなり、最大成分は0.059%。4) 2個の成分からなり、最大成分は66.54 ng/g。5) 2個の成分からなり、最大成分は62.57 ng/g。
 6) 19個の成分からなり、最大成分は0.367%。7) 19個の成分からなり、最大成分は0.954%。8) 25個の成分からなり、最大成分は0.105%。9) 16個の成分からなり、最大成分は0.114%。10) 7個の成分からなり、最大成分は0.430%。
 11) 8個の成分からなり、最大成分は0.163%。12) 19個の成分からなり、最大成分は0.267%。13) 13個の成分からなり、最大成分は0.060%。14) 8個の成分からなり、最大成分は138.2 ng/g。15) 1個の成分からなる。
 16) 14個の成分からなり、最大成分は147.4 ng/g。17) 4個の成分からなり、最大成分は91.50 ng/g。18) 8個の成分からなり、最大成分は483.9 ng/g。19) 3個の成分からなり、最大成分は84.53 ng/g。20) 23個の成分からなり、最大成分は677.7 ng/g。
 21) 1個の成分からなる。22) 17個の成分からなり、最大成分は212.7 ng/g。23) 3個の成分からなり、最大成分は105.1 ng/g。24) 8個の成分からなり、最大成分は157.4 ng/g。25) 1個の成分からなる。

表1 代謝分解の概要(続き)

試料			総放射能量に対する割合(%) (XTR)											抽出残量	合計		
			マンデストロピン	2-CH ₂ OH-S-2200	2-CH ₂ OH-S-2200 糖結合体	4-OH-S-2200	4-OH-S-2200 糖結合体	5-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200 糖結合体	MCIX	De-Xγ-S-2200	5-COOH-S-2200	その他				
レタス	[7,3- ¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 800 g ai/ha, 2回	最終散布 5日後	葉	91.1 (39.278)	ND (ND)	0.5 (0.226)	ND (ND)	2.7 (1.177)	ND (ND)	1.3 (0.545)	0.6 (0.265)	- (-)	ND (ND)	2.7 (1.163)	1.1 (0.494)	100.0 (43.137) ¹⁰⁾	
	[¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 800 g ai/ha, 2回	最終散布 5日後	葉	89.0 (36.996)	ND (ND)	0.7 (0.268)	ND (ND)	2.8 (1.152)	ND (ND)	1.5 (0.626)	1.0 (0.404)	0.7 (0.268)	ND (ND)	3.4 (1.429)	1.1 (0.443)	100.0 ¹⁰⁾ (41.587) ¹⁰⁾	
小麦	[7,3- ¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 300 g ai/ha, 1回	散布処理 7日後	青刈り	51.0 (5.684)	ND (ND)	10.6 (1.177)	ND (ND)	3.4 (0.375)	ND (ND)	6.2 (0.686)	0.3 (0.033)	- (-)	ND (ND)	22.9 ¹¹⁾ (2.546)	5.8 (0.642)	100.0 ¹⁰⁾ (11.142) ¹⁰⁾	
		散布処理 14日後	干し草	26.2 (1.630)	1.3 (0.081)	11.2 (0.697)	ND (ND)	13.1 (0.813)	ND (ND)	6.3 (0.389)	0.7 (0.046)	- (-)	ND (ND)	30.3 ¹²⁾ (1.878)	10.9 (0.677)	100.0 (6.213) ¹⁰⁾	
		散布処理 104日後	麦わら	1.4 (0.026)	9.5 (0.176)	ND (ND)	1.2 (0.023)	ND (ND)	2.1 (0.039)	ND (ND)	0.7 (0.012)	- (-)	2.9 (0.053)	44.7 ¹³⁾ (0.828)	37.6 (0.828)	100.0 ¹⁰⁾ (1.851) ¹⁰⁾	
			穀粒	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	- (-)	ND (ND)	67.0 ¹¹⁾ (0.006)	33.0 (0.004)	100.0 (0.012)	
	[¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 300 g ai/ha, 1回	散布処理 7日後	青刈り	59.9 (6.254)	0.2 (0.022)	5.5 (0.570)	ND (ND)	6.4 (0.563)	ND (ND)	4.3 (0.445)	2.8 (0.297)	3.2 (0.334)	ND (ND)	13.2 ¹²⁾ (1.381)	5.5 (0.569)	100.0 (10.435)	
		散布処理 14日後	干し草	22.7 (2.051)	0.9 (0.083)	12.6 (1.137)	ND (ND)	5.5 (0.496)	ND (ND)	6.9 (0.619)	0.8 (0.075)	1.5 (0.137)	ND (ND)	41.0 ¹⁰⁾ (3.707)	8.1 (0.734)	100.0 (9.040) ¹⁰⁾	
		散布処理 104日後	麦わら	2.0 (0.050)	6.4 (0.160)	ND (ND)	1.6 (0.038)	ND (ND)	2.9 (0.073)	ND (ND)	0.4 (0.010)	11.8 (0.294)	4.6 (0.114)	37.9 ¹¹⁾ (0.944)	32.5 (0.810)	100.0 (2.493)	
			穀粒	ND (ND)	3.1 (0.003)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	60.6 (0.054)	ND (ND)	9.0 (0.006)	27.3 (0.024)	100.0 (0.089)	
		[7,3- ¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 400 g ai/ha, 2回	最終散布 14日後	青刈り	19.8 (0.791)	0.2 (0.006)	12.1 (0.484)	ND (ND)	35.6 (1.420)	ND (ND)	5.1 (0.204)	ND (ND)	- (-)	ND (ND)	18.6 ¹⁰⁾ (0.751)	8.4 (0.335)	100.0 (3.993) ¹⁰⁾
			最終散布 40日後	種子	30.7 (0.144)	ND (ND)	6.5 (0.031)	ND (ND)	14.5 (0.068)	ND (ND)	3.1 (0.014)	ND (ND)	- (-)	3.4 (0.016)	27.2 ¹¹⁾ (0.128)	14.6 (0.069)	100.0 (0.469) ¹⁰⁾
[¹⁴ C]マンデストロピン 植物全体散布 400 g ai/ha, 2回	最終散布 14日後	青刈り	22.4 (0.771)	0.1 (0.004)	12.4 (0.427)	ND (ND)	27.0 (0.929)	ND (ND)	2.8 (0.096)	0.2 (0.006)	ND (ND)	ND (ND)	27.5 ¹⁰⁾ (0.947)	7.5 (0.259)	100.0 ¹⁰⁾ (3.438) ¹⁰⁾		
	最終散布 40日後	種子	25.1 (0.162)	ND (ND)	5.1 (0.033)	ND (ND)	11.1 (0.071)	ND (ND)	3.6 (0.023)	ND (ND)	ND (ND)	1.3 (0.006)	53.8 ¹¹⁾ (0.346)	0.1 (0.001)	100.0 ¹⁰⁾ (0.644)		

ND: 検出されず。-: 検出位置を含まない代謝物のため確認できず。

*: 括弧内の数値は、マンデストロピン換算濃度 (ppm) を示す。

- 7個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は3.0%TER (0.335 ppm)。
- 8個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は2.0%TER (0.123 ppm)。
- 8個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は7.3%TER (0.135 ppm)。
- 3個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は25.6%TER (0.003 ppm)。
- 5個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は3.3%TER (0.346 ppm)。
- 8個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は4.4%TER (0.400 ppm)。
- 7個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は4.0%TER (0.098 ppm)。
- 4個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は3.6%TER (0.146 ppm)。
- 4個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は3.7%TER (0.017 ppm)。

- 5個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、最大成分は4.6%TER (0.159 ppm)。
- 5個以上の複数の高極性代謝物群および微量成分から成り、各成分は8.8%TER未満 (0.044 ppm)。
- 小麦第2位を四捨五入したため、各値の和と合計が一致しない。
- 小麦第4位を四捨五入したため、各値の和と合計が一致しない。

表1 代謝分解の概要 (続き)

試料			投与または処理放射能に対する割合 (WTAR)																							抽出残量	揮発性 (CO ₂ ほか)	その他	総回収率
			マブスタトピン	2-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200	4-OH-S-2200	S-2200-PR	MCBX	De-Xy-S-2200	2-COOH-S-2200	5-COOH-S-2200	COOH-S-2200-Glucuronide	S-2200-OR	S-2200-ORC	DX-CA-S-2200	5-CA-2-IM-MCBX	5-CA-2-IM-MCBX (-2H)	5-CA-2-IM-S-2200	5-CA-S-2200-NM	5-CA-S-2200-NM	5-CA-S-2200-NM	5-CA-MCSX-NM	5-COOH-S-2200-methylated	2-COOH-S-2200-methylated					
好気的 土壌中 動物	[¹⁴ C]マブスタトピンR体、乾土あたり0.8 μg/g処理、20℃、暗所	砂壌土	120日後	35.3	NA	NA	NA	NA	0.3	-	4.9	12.5	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.3	19.6	1.4	95.6 ^d
		砂壌土	120日後	24.6	NA	NA	NA	NA	0.2	ND	3.6	11.6	NA	NA	NA	0.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29.2	25.1	1.6	98.2
		畑質砂土	120日後	63.8	NA	NA	NA	NA	0.6	ND	2.8	4.9	NA	NA	NA	5.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.7	4.2	6.6 ¹⁾	94.5 ^d
	[¹⁴ C]マブスタトピンR体、乾土あたり0.8 μg/g処理、20℃、暗所	畑壌土	120日後	22.5	NA	NA	NA	NA	0.2	ND	3.3	11.5	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33.2	23.2	2.3	96.3 ^d
		畑質砂土	120日後	43.1	NA	NA	NA	NA	0.4	ND	4.8	7.3	NA	NA	NA	3.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.0	14.4	2.1	94.0 ^d
		畑質砂土	120日後	34.7	NA	NA	NA	NA	0.3	ND	2.2	7.0	NA	NA	NA	0.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25.4	19.9	5.8 ²⁾	95.6
	[¹⁴ C]マブスタトピンS体、乾土あたり0.8 μg/g処理、20℃、暗所	畑質砂土	120日後	71.7	NA	NA	NA	NA	0.4	ND	2.8	3.5	NA	NA	NA	4.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.4	4.4	3.9	97.0 ^d
		畑壌土	120日後	39.4	NA	NA	NA	NA	0.1	ND	0.7	4.7	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27.3	18.1	4.8 ²⁾	95.1
		畑質砂土	120日後	49.0	NA	NA	NA	NA	0.4	ND	4.8	6.0	NA	NA	NA	4.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.4	12.2	1.9	96.8
	[¹⁴ C]マブスタトピンS-2200、乾土あたり0.88 μg/g処理、20℃、暗所	畑質砂土	120日後	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	8.2	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37.6	52.2	ND	98.0
		畑壌土	120日後	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	11.9	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48.4	38.0	0.3	98.6
		砂壌土	120日後	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	16.4	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36.6	40.6	1.9	95.4 ^d
好気的 土壌中 動物	[¹⁴ C]マブスタトピンR体、乾土あたり1.4 ppm処理、25℃、暗所	砂壌土	181日後	96.4	NA	NA	NA	0.0	-	0.0	0.0	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.7	0.1	0.1 ³⁾	100.1 ^d	
		砂壌土	181日後	94.4	NA	NA	NA	0.0	0.0	0.0	0.0	NA	NA	NA	0.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.3	0.9	0.2 ³⁾	99.4 ^d	
		砂壌土	181日後	79.1	NA	NA	NA	17.0	0.0	0.0	0.0	NA	NA	NA	0.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.8	0.2	0.2 ³⁾	100.1 ^d	

NA: 分析せず。ND: 検出されず、あるいは0.1%。 -: 検出位置を含まない代謝物のため確認できず。
 1) 最大成分は2.8%。
 2) HPLCにて未分析の酸性抽出成分を含む。
 3) バイオメーター洗浄液を含む。
 4) 数値の取り扱い(四捨五入)により、個々の数値とその合計値が一致しない。
 5) 報告書記載の数値をそのまま引用したため、個々の数値とその合計値が一致しない。

表1 代謝分解の概要(続き)

試料				投与または処理放射能に対する割合 (STAR)																							抽出 残量	揮発性 (CO ₂ ほ か)	その他 ¹⁾	総回 収率 ²⁾				
				ワグス トロン	2-CH ₂ OH- S-2200	5-CH ₂ OH- S-2200	4-OH- S-2200	S-2200- PR	MCBX	De-X- S-2200	2-COOH- S-2200	5-COOH- S-2200	COOH- S-2200- Glucou ronide	S-2200- OR	S-2200- ORC	DI-CA- S-2200	5-CA- 2-IM- MCBX	5-CA- 2-IM- S-2200	5-CA- 2-IM- S-2200- NDM	5-CA- S-2200- NDM	5-CA- MCBX- NDM	5-COOH- S-2200- methyla ted	2-COOH- S-2200- methyla ted	未測定										
土 壤 中 動 態	土 壤 表 面 光 分 解	[¹⁴ C] ワグストロン R体、試験濃 度約8.4 μg/g乾土、 20℃、セ ラノグ 照射下	8日後	83.1	NA	NA	NA	ND	ND	-	2.3	2.7	NA	0.9	ND	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.2	4.5	1.3	4.0	99.0			
			17日後	72.3	NA	NA	NA	ND	0.2	-	5.2	5.3	NA	1.1	ND	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.6	7.9	1.9	1.2	95.7		
			30日後	66.7	NA	NA	NA	ND	ND	-	5.9	6.4	NA	0.8	ND	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.1	9.6	4.8	0.5	94.7		
		[¹⁴ C] ワグストロン R体、試験濃 度約8.4 μg/g 乾土、20℃、 セラノグ 照射下	8日後	81.0	NA	NA	NA	ND	ND	1.0	2.3	2.5	NA	0.9	ND	1.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.6	2.4	0.4	3.8	96.4	
			17日後	72.7	NA	NA	NA	ND	ND	1.4	4.3	4.4	NA	1.2	ND	3.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.7	3.8	1.0	1.1	95.4		
			30日後	62.6	NA	NA	NA	ND	ND	1.8	5.0	5.0	NA	1.2	ND	4.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.8	5.7	2.4	1.1	90.6		
		[¹⁴ C] ワグストロン S体、試験濃 度約8.4 μg/g 乾土、20℃、 セラノグ 照射下	8日後	83.0	NA	NA	NA	ND	ND	0.9	2.1	1.8	NA	0.9	ND	2.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	2.0	0.4	1.7	96.5	
			17日後	78.1	NA	NA	NA	ND	0.4	2.0	2.6	2.0	NA	1.0	ND	3.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.0	2.5	0.5	1.7	95.1		
			30日後	65.9	NA	NA	NA	ND	0.6	3.0	4.8	3.5	NA	1.6	ND	5.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.0	4.4	1.2	3.1	94.5		
水 中 動 態	加 水 分 解	[¹⁴ C] ワグストロン R体、試験濃 度約1 μg/mL、 60℃、暗所	pH 4.0	0日後	102.2	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.9	103.1		
				0.1日後	103.1	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.1	103.3	
				5日後	104.5	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.4	105.0	
			pH 7.0	0日後	101.7	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.5	102.2
				0.1日後	101.5	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.4	103.5
				5日後	103.1	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.2	102.2	
		pH 9.0	0日後	101.9	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.2	102.2	
			0.1日後	101.7	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.3	102.0	
			5日後	102.9	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.2	103.1	
		[¹⁴ C] ワグストロン S体、試験濃 度約1 μg/mL、 60℃、暗所	pH 4.0	0日後	99.8	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.5	100.4	
				0.1日後	98.9	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.6	99.5	
				5日後	98.9	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.5	99.4	
			pH 7.0	0日後	98.7	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.7	99.4	
				0.1日後	98.2	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.6	98.8	
				5日後	99.0	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.5	99.5	
		pH 9.0	0日後	99.2	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.5	99.7		
			0.1日後	98.0	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.7	98.7		
			5日後	99.1	NA	NA	NA	ND	ND	ND	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA	NA	0.3	99.4		

NA: 分析せず。ND: 検出されず。-: 検出位置を含まない代謝物のため確認できず。

- 1) 未分析酸性抽出液。主要なピークのない分離不能な放射能成分の合計。
- 2) 数値の取り扱い(四捨五入)により、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

表1 代謝分解の概要 (続き)

試料	測定方法	測定条件	投与または処理放射能に対する割合 (STAR)																							未同定	抽出残液	揮発性 (CO ₂ ほか)	その他 ¹⁴⁾	総回収率 ¹⁵⁾	
			メチルステロイド	2-CH ₂ OH-S-2200	5-CH ₂ OH-S-2200	4-OH-S-2200	S-2200-PR	MCBX	De-Xy-S-2200	2-COOH-S-2200	5-COOH-S-2200	COOH-S-2200-Glucuronide	S-2200-OR	S-2200-ORC	DX-CA-S-2200	5-CA-2-HM-MCBX	5-CA-2-HM-MCBX (-2H)	5-CA-2-HM-S-2200	5-CA-2-HM-S-2200-NBM	5-CA-2-HM-S-2200-NBM	6-CA-MCBX-NBM	5-COOH-S-2200-methylated	2-COOH-S-2200-methylated								
水中動態 水中光分解	[7- ¹⁴ C]マブスタピリンR 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 自然水 (pH 7~8)	1日後	81.0	NA	NA	NA	3.4	ND	-	ND	ND	NA	4.6	ND	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.2	NA	0.6	5.3	98.0		
			4日後	61.2	NA	NA	NA	6.6	0.2 ¹⁾	-	ND	0.5 ²⁾	NA	10.0	2.2	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.0 ³⁾	NA	2.3	8.1	98.0	
			8日後	25.0	NA	NA	NA	4.9	0.3 ¹⁾	-	ND	0.3 ²⁾	NA	11.4	6.5	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36.3 ⁴⁾	NA	2.7	10.1	97.3	
		[7- ¹⁴ C]マブスタピリンR 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 自然水 (pH 7~8)	1日後	85.9	NA	NA	NA	3.3	ND	1.0	ND	ND	NA	5.4	0.2	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.1	NA	0.1	2.4	99.3
				4日後	42.6	NA	NA	NA	8.1	0.2 ¹⁾	3.5	ND	0.3 ²⁾	NA	15.9	3.8	0.8 ⁵⁾	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.3 ⁶⁾	NA	0.6	6.0	100.1
				8日後	19.9	NA	NA	NA	3.9	0.4 ¹⁾	6.7	ND	0.2 ²⁾	NA	9.5	5.9	1.1 ⁷⁾	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41.9 ⁸⁾	NA	1.0	7.5	97.9
		[7- ¹⁴ C]マブスタピリンS 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 自然水 (pH 7~8)	1日後	86.0	NA	NA	NA	2.9	ND	1.1	ND	ND	NA	4.3	ND	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	NA	1.0	1.8	98.2
				6日後	46.5	NA	NA	NA	6.2	0.2 ¹⁾	4.8	ND	0.3 ²⁾	NA	8.3	2.9	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.2 ⁹⁾	NA	1.2	3.9	97.5
				10日後	31.4	NA	NA	NA	5.3	ND	6.1	ND	0.1 ²⁾	NA	10.4	5.0	0.4 ¹⁾	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29.9 ¹⁰⁾	NA	1.0	8.5	97.8
	[7- ¹⁴ C]マブスタピリンR 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 硬水 pH 7.0	1日後	85.6	NA	NA	NA	4.1	ND	-	ND	ND	NA	6.5	ND	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.6	NA	0.2	3.9	101.7	
			14日後	7.1	NA	NA	NA	3.6	0.4 ¹⁾	-	ND	0.9 ²⁾	NA	15.8	15.5	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.4 ¹¹⁾	NA	3.2	7.3	98.1	
			30日後	0.5	NA	NA	NA	1.2	0.1 ¹⁾	-	ND	1.0 ²⁾	NA	2.4	12.2	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	57.0 ¹²⁾	NA	8.9	7.5	90.7	
	[7- ¹⁴ C]マブスタピリンR 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 硬水 pH 7.0	1日後	83.1	NA	NA	NA	3.8	0.1 ¹⁾	0.6	ND	ND	NA	5.7	0.1	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.2	NA	0.2	3.3	99.1	
			14日後	11.8	NA	NA	NA	3.2	0.3 ¹⁾	2.8	ND	ND	NA	17.4	12.3	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	39.3 ¹³⁾	NA	0.6	10.6	98.4	
			30日後	2.5	NA	NA	NA	1.6	ND	4.5	ND	ND	NA	6.7	16.0	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	56.3 ¹⁴⁾	NA	1.5	10.8	99.9	
	[7- ¹⁴ C]マブスタピリンS 体、試験濃度約1 µg/mL、25℃、セリウム照射下	減菌 硬水 pH 7.0	1日後	80.7	NA	NA	NA	4.0	ND	ND	ND	ND	NA	7.4	0.1	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.6	NA	2.1	1.7	97.6	
			14日後	6.5	NA	NA	NA	2.4	0.2 ¹⁾	3.2	ND	0.7 ²⁾	NA	9.7	10.5	0.6 ¹⁾	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	50.4 ¹⁵⁾	NA	1.8	10.7	96.5	
			30日後	2.7	NA	NA	NA	1.1	0.3 ¹⁾	7.2	ND	0.2 ²⁾	NA	3.9	10.5	3.0 ¹⁾	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	56.5 ¹⁵⁾	NA	2.4	10.2	97.9	

NA: 分析せず。ND: 検出されず。-: 検出位置を含まない代謝物のため確認できず。

- 2次元 TLC では検出されず。
- 14 個の成分からなり、最大成分は 6.6STAR。
- 17 個の成分からなり、最大成分は 4.2STAR。
- 16 個の成分からなり、最大成分は 2.7STAR。
- 19 個の成分からなり、最大成分は 5.9STAR。
- 25 個の成分からなり、最大成分は 3.5STAR。
- 26 個の成分からなり、最大成分は 4.0STAR。
- 29 個の成分からなり、最大成分は 6.6STAR。
- 33 個の成分からなり、最大成分は 5.8STAR。
- 19 個の成分からなり、最大成分は 5.2STAR。
- 26 個の成分からなり、最大成分は 6.8STAR。
- 32 個の成分からなり、最大成分は 7.2STAR。
- 29 個の成分からなり、最大成分は 5.9STAR。
- 最大 4.1STAR 以下の複数成分。試験容器洗浄液および主要なピークのない分離不能な放射能成分の合計。
- 数値の取り扱い (四捨五入) により、個々の数値とその合計値が一致しない試料あり。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。