

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

## 1. 動物代謝に関する試験

1) [ ] 標識ポリオキシシン B を用いたラット体内における代謝試験 (資料 M-1.1)

試験機関：三菱化学メディエンス株式会社  
熊本研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：

構造式；

\*： 標識位置

化学名； 5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxopyrimidinyl)- $\beta$ -D-allofuranuronic acid

標識化合物名； ポリオキシシン B

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由：ポリオキシシン B の分子内で安定な位置であり、代謝及び分解後の挙動を正しく評価できるため。

供試動物：Sprague Dawley (Cr1 ; CD(SD)) 系ラット (投与時 8 週齢)、

投与時体重；雄 260.2~312.1g、雌 163.5~214.9g

飼育環境：入手後安楽死させるまで井戸水及びラット飼育用固形飼料を自由に摂取させ、下記環境の動物室で飼育した。検疫期間は 6~7 日であり、その後馴化飼育した。

温度 24°C (実測値；22~26°C)、湿度 55% (実測値；46~60%)、明暗サイクル 12 時間 (7 時点灯、19 時消灯)、新鮮空気換気回数 10~25 回/時。

ケージ：馴化飼育期間中はステンレススチール製ケージで群飼育した。投与後のすべての

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

各個体はガラス製代謝ケージに個体別に収容して無拘束飼育した。

試験方法：

投与量及び投与方法

供試標識化合物を水に溶解して投与液を調製し、5 mL/kg の容量で強制経口投与した。

投与量は、高用量群は 1000 mg/kg、低用量群は 10 mg/kg とした（表 1）。

用量設定根拠

表 1 試験群と試験項目

試験群	投与量 (mg/kg)	回数・経路	動物数	試験項目	試料採取時間 (試験期間)
1a	10	単回経口投与	雌雄 4 匹	血漿中濃度	96
1b	1000	単回経口投与	雌雄 4 匹	血漿中濃度	96
2a	10	単回経口投与	雌雄 4 匹	尿糞呼気排泄	96
2b	1000	単回経口投与	雌雄 4 匹	尿糞呼気排泄	96
3a	10	単回経口投与	雄 4 匹	胆汁排泄	48
3b	1000	単回経口投与	雄 4 匹	胆汁排泄	48
4a	10	単回経口投与	雌雄 4 匹	組織内分布	1、6、24、96
4b	1000	単回経口投与	雌雄 4 匹	組織内分布	1、6、24、96

1) 吸収・排泄試験

血漿中放射能濃度

投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72 及び 96 時間に尾静脈より血液を採取し、遠心分離により血漿を得た。

排泄試験

尿糞呼気排泄は、尿は投与後 0～10、10～24 及び 24 時間毎に 96 時間まで、糞は投与後 24 時間毎に 96 時間まで、呼気は投与後 0～24 時間まで採取した。胆汁排泄は、胆汁及び尿は投与後 0～10、10～24 及び 24～48 時間に、糞は投与後 24 時間毎に 48 時間まで採取した。

2) 組織内分布試験

投与後 1、6、24 及び 96 時間に下記組織を採取した。

血液、血漿、大脳、小脳、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、肺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、膀胱、骨格筋（大腿筋）、骨髄（大腿骨）、大腿骨、脊髄、腸間膜リンパ節、褐色脂肪（背部皮下）、白色脂肪（腎臓周辺）、皮膚（腰部）、精巣（雄）、精巣上体（雄）、前立腺（雄）、精囊（雄）、卵巣（雌）、子宮（雌）、胃、小腸、大腸（盲腸を含む）、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物（盲腸内容物を含む）

### 3) 代謝物の定量と同定

#### 代謝物の定量

排泄試験及び組織内分布試験で採取した尿、糞、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓を用いた。代謝物はメタノールで抽出し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析での放射能ピーク面積を定量した。

#### 代謝物の同定

HPLC 分析における標準化合物とのコクロマトグラフィー並びに、放射能ピーク単離物の質量分析（LC-MS）分析により同定した。

### 4) 放射能の測定

#### 血漿、尿及び胆汁

シンチレーターを加えた後、液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した。

#### 糞及び消化管内容物

水を加えてホモジナイズした後、ホモジネートを燃焼し Carbo-Sorb に吸着させてシンチレーターを加えた後、LSC により測定した。

#### 血液及び組織

直接燃焼し、上記と同様に測定した。

結果：

#### 1) 吸収・排泄試験

##### 血漿中放射能濃度（1a 及び 1b 群、表 2）

低投与量で単回経口投与後、血漿中放射能濃度は雌雄とも 1 時間後に最高濃度（ $C_{max}$ 、2.98 及び 3.95  $\mu\text{g eq./mL}$ ）に達した。その後、血漿中放射能濃度は速やかに消失し、24 時間後には雄は検出限界以下（ND）となり、雌は  $C_{max}$  の 1.4% となった。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 1.43 時間（雄）及び 1.65 時間（雌）であった。また、雌雄とも血漿中放射能濃度が認められた投与後 10 時間までの血漿中放射能濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-10h}$ ）は 6.03  $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ （雄）及び 7.85  $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ （雌）であった。

高投与量で単回経口投与後、血漿中放射能濃度は雄が 2 時間後に  $C_{max}$ （77.5  $\mu\text{g eq./mL}$ ）に達し、雌が 1 時間後に  $C_{max}$ （106  $\mu\text{g eq./mL}$ ）に達し、低投与量の 26 倍（雄）及び 27 倍（雌）であった。その後、血漿中放射能濃度は速やかに消失し、24 時間後には雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

はNDとなり、雄は $C_{max}$ の2.8%となった。 $t_{1/2}$ は1.35時間（雄）及び1.88時間（雌）であった。また、 $AUC_{0-10h}$ は265  $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ （雄）及び354  $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ （雌）であり、低投与量の44倍（雄）及び45倍（雌）であった。

表2 血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメーター

時間	血漿中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ )			
	10 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.5	1.64	3.05	29.7	46.4
1	2.98	3.95	61.9	106
2	1.52	1.59	77.5	94.4
3	0.548	0.491	50.1	51.0
6	0.0786	0.182	6.45	13.3
10	0.0411	0.0774	1.47	4.56
24	ND	0.0556	2.20	ND
48	ND	0.0578	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND
96	ND	0.0404	2.15	2.93
$C_{max}$ ( $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ )	2.98	3.95	77.5	106
$t_{max}$ (時間)	1.00	1.00	2.00	1.00
$t_{1/2}$ (時間)	1.43	1.65	1.35 <sup>1)</sup>	1.88
$AUC_{0-10h}$ ( $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ )	6.03	7.85	265	354
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ )	6.38	11.3	316	443

数値は4匹の平均値、ND：検出限界以下

<sup>1)</sup> 2個体は $t_{max}$ ～6時間の血漿中放射能濃度より算出

$C_{max}$ ：血漿中最高放射能濃度

$t_{max}$ ：血漿中最高放射能濃度の到達時間

$t_{1/2}$ ：消失半減期 ( $t_{max}$ から投与後10時間までで算出)

$AUC_{0-10h}$ ：投与後10時間までで算出した血漿中放射能濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-t}$ ：放射能が検出された時点までで算出した血漿中放射能濃度－時間曲線下面積

#### 尿糞呼気排泄 (2a及び2b群、表3-1)

低投与量で単回経口投与後、放射能の総回収率は投与量の95.7%（雄）及び96.0%（雌）であり、投与した大部分の放射能が尿中へは0～10時間に、糞中へは0～24時間に排泄された。雌雄とも糞中への排泄が主経路であり、投与後96時間までの糞中排泄率は63.8%（雄）及び52.8%（雌）であった。投与後96時間までの尿中排泄率は30.8%（雄）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

及び 41.8%（雌）であり、投与後 0～24 時間の呼気中への排泄は雌雄とも 1%未満であった。また、最終時点である投与後 96 時間の体内に残留している放射能は検出されなかった。

高投与量で単回経口投与後、放射能の総回収率は投与量の 96.3%（雄）及び 96.0%（雌）であり、投与した大部分の放射能が尿中へは 0～10 時間に、糞中へは 0～24 時間に排泄された。低投与量と同様に雌雄とも糞中への排泄が主経路であり、投与後 96 時間までの糞中排泄率は 78.0%（雄）及び 75.5%（雌）であった。投与後 96 時間までの尿中排泄率は 16.2%（雄）及び 18.4%（雌）であり、投与後 0～24 時間の呼気中への排泄は雌雄とも 1%未満であった。また、最終時点である投与後 96 時間の体内に残留している放射能は検出されなかった。

呼気中の排泄率が極めて僅かであったことから、吸収された放射能は尿に排泄され、その吸収率は低投与量で 30.8～41.8%、高投与量で 16.2～18.4%であり、投与量の増加に伴い低下した。

表 3-1 放射能の尿糞中累積排泄率及び体内残存率

時間	排泄率（投与量に対する割合、%）							
	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0～10	26.8	—	36.0	—	13.0	—	16.0	—
～24	30.6	58.1	41.5	45.2	15.5	69.0	18.1	63.9
～48	30.7	63.5	41.7	52.3	16.0	77.1	18.3	74.8
～72	30.8	63.8	41.8	52.8	16.1	77.8	18.4	75.3
～96	30.8	63.8	41.8	52.8	16.2	78.0	18.4	75.5
呼気（0～24）	0.4		0.5		0.2		0.3	
ケージ洗浄（0～96）	0.7		0.9		1.8		1.7	
体内残存率	ND		ND		ND		ND	
総回収率	95.7		96.0		96.3		96.0	

数値は 4 匹の平均値、ND：検出限界以下、—：測定せず

#### 胆汁排泄（3a 及び 3b 群、表 3-2）

本試験は雄ラットのみで実施した。単回経口投与後、投与後 48 時間までの放射能の総排泄率は、低投与量が投与量の 82.8%、高投与量が投与量の 69.5%であった。投与した放射能の胆汁中への排泄は投与量の 0.4%以下と僅かであり、糞中へは未吸収の放射能が排泄されると推測された。

表 3-2 放射能の尿糞胆汁中累積排泄率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

時間	排泄率（投与量に対する割合、%）					
	雄					
	10 mg/kg			1000 mg/kg		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
0～10	30.8	—	0.3	23.3	—	0.2
～24	39.5	11.8	0.4	35.0	10.7	0.3
～48	43.1	39.3	0.4	38.7	30.5	0.3
総排泄率	82.8			69.5		

数値は4匹の平均値、—：測定せず

## 2) 組織内分布試験

### 低投与量群（4a群、表4-1～4-3）

組織中放射能濃度は、大腸は投与後6時間に、それ以外の組織は血漿中放射能濃度の $t_{max}$ である投与後1時間に最高濃度を示した。

投与後1時間の組織中放射能濃度は、消化管以外では腎臓（38.3（雄）・31.8（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）、肝臓（5.74（雄）・4.87（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）及び膀胱（5.07（雄）・7.27（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）で比較的高く、血漿の12.5（雄）・8.4（雌）、1.8（雄）・1.3（雌）及び1.6（雄）・1.8（雌）倍であった。その他の組織は、いずれも血漿中放射能濃度より低かった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の67.9%（雄）・65.3%（雌）であり、その他の組織では腎臓（2.7%（雄）・2.3%（雌））及び肝臓（1.6%（雄）・1.4%（雌））が比較的高かった。

投与後6時間の組織中放射能濃度は、消化管以外では腎臓（3.96（雄）・2.85（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）、肝臓（1.98（雄）・1.80（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）で高く、血漿の51.1（雄）・48.8（雌）及び25.4（雄）・30.9（雌）倍であった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の63.1%（雄）・60.8%（雌）であり、消化管以外の組織は雌雄とも投与量の0.6%以下であった。

投与後24時間の組織中放射能濃度は血漿を含め多くの組織が検出限界以下であり、消化管以外では腎臓（0.119（雄）・0.345（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）、肺（0.109（雄）・0.0103（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）及び肝臓（0.0986（雄）・0.0715（雌） $\mu\text{g eq./g}$ ）が比較的高い濃度であったが、その濃度は投与後1時間の0.3%（雄）・1.1%（雌）、9.0%（雄）・0.8%（雌）及び1.7%（雄）・1.5%（雌）であった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の2.9%（雄）・2.6%（雌）であり、消化管以外の組織は雌雄とも投与量の0.1%未満であった。

投与後96時間の組織中放射能濃度は大腸を除き検出限界以下であり、放射能の分布率の合計は投与量の0.1%未満（雄）・0.2%（雌）であった。

### 高投与量群（4b群、表4-4～4-6）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

組織中放射能濃度は、肝臓、大腸及び精嚢は投与後 6 時間に、それ以外の組織は血漿中放射能濃度の  $t_{max}$  付近である投与後 1 時間に最高濃度を示した。

投与後 1 時間の組織中放射能濃度は、消化管以外では腎臓(861(雄)・611(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )、肝臓(148(雄)・122(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )及び膀胱(131(雄)・207(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )で比較的高く、血漿の 7.0(雄)・5.3(雌)、1.2(雄)・1.0(雌)及び 1.1(雄)・1.7(雌)倍であった。その他の組織は、いずれも血漿中放射能濃度より低かった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の 78.4%(雄)・79.1%(雌)であり、消化管以外の組織では骨格筋(0.6%(雄)・1.4%(雌))、皮膚(0.8%(雄)・0.8%(雌))、腎臓(0.6%(雄)・0.5%(雌))及び肝臓(0.4%(雄)・0.4%(雌))が比較的高かった。

投与後 6 時間の組織中放射能濃度は、消化管以外では腎臓(339(雄)・235(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )及び肝臓(160(雄)・142(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )で高く、血漿の 35.6(雄)・29.8(雌)及び 18.3(雄)・18.3(雌)倍であった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の 76.2%(雄)・69.5%(雌)であり、消化管以外の組織では肝臓(0.5%(雄)・0.5%(雌))及び腎臓(0.3%(雄)・0.2%(雌))が比較的高かった。

投与後 24 時間の組織中放射能濃度は血漿を含め多くの組織が検出限界以下であり、消化管以外では腎臓(6.59(雄)・10.4(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )及び肝臓(5.13(雄)・6.15(雌)  $\mu\text{g eq./g}$ )が比較的高い濃度であったが、その濃度は最高濃度を示した投与後 1 若しくは 6 時間の 0.8%(雄)・1.7%(雌)及び 3.2%(雄)・4.3%(雌)であった。放射能の分布率は、消化管内容物が投与量の 4.0%(雄)・4.0%(雌)であり、組織は雌雄とも投与量の 0.1%以下であった。

投与後 96 時間の組織中放射能濃度は全ての組織で検出限界以下であり、放射能の分布率の合計は投与量の 0.1%未満(雄)・0.1%(雌)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-1 10 mg/kg 投与群における組織中放射能濃度推移

組織	組織中放射能濃度 (µg eq./mL or g)							
	10 mg/kg							
	雄				雌			
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血漿	3.12	0.0773	ND	ND	3.74	0.0600	ND	ND
血液	1.83	0.0734	ND	ND	2.17	0.128	ND	ND
大脳	0.0848	0.0368	ND	ND	0.0560	0.0152	ND	ND
小脳	0.0543	0.00995	ND	ND	0.0515	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	0.183	ND	ND	ND
眼球	0.464	0.0696	ND	ND	0.417	0.0652	ND	ND
ハーパー腺	0.504	0.0629	ND	ND	0.383	0.0614	ND	ND
顎下腺	0.513	0.0523	ND	ND	0.585	0.0488	ND	ND
甲状腺	0.559	ND	ND	ND	0.634	ND	ND	ND
胸腺	0.271	0.0538	ND	ND	0.264	0.0508	0.0099	ND
肺	1.21	0.100	0.109	ND	1.29	0.0840	0.0103	ND
心臓	0.551	0.0359	ND	ND	0.566	0.0211	ND	ND
肝臓	5.74	1.98	0.0986	ND	4.87	1.80	0.0715	ND
腎臓	38.3	3.96	0.119	ND	31.8	2.85	0.345	ND
副腎	0.740	0.0831	ND	ND	0.555	0.0762	ND	ND
脾臓	0.366	0.103	0.0203	ND	0.344	0.0958	0.0909	ND
膵臓	0.575	0.150	ND	ND	0.567	0.0952	ND	ND
膀胱	5.07	0.432	0.0298	ND	7.27	0.194	ND	ND
骨格筋	0.307	0.00980	ND	ND	0.298	0.0110	ND	ND
骨髄	0.315	0.0333	ND	ND	0.524	ND	ND	ND
大腿骨	0.561	0.0740	0.0111	ND	0.650	0.0833	0.0175	ND
脊髄	0.0592	ND	ND	ND	0.0715	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	2.26	0.146	0.046	ND	1.75	0.111	0.0304	ND
褐色脂肪	0.433	0.0262	ND	ND	0.467	0.0250	ND	ND
白色脂肪	0.196	ND	ND	ND	0.246	ND	ND	ND
皮膚	1.27	0.0542	ND	ND	1.36	0.0477	0.00955	ND
精巣 (雄)	0.333	0.0423	ND	ND	—	—	—	—
精巣上体 (雄)	0.843	0.0727	0.0235	ND	—	—	—	—
前立腺 (雄)	0.896	0.335	0.0365	ND	—	—	—	—
精囊 (雄)	0.483	0.290	ND	ND	—	—	—	—
卵巣 (雌)	—	—	—	—	1.08	0.0793	ND	ND
子宮 (雌)	—	—	—	—	1.50	0.0831	0.0103	ND
胃	1.74	0.288	ND	ND	2.86	0.145	0.0399	ND
小腸	77.5	0.896	0.173	ND	62.5	1.07	0.0735	ND
大腸	2.45	26.8	0.541	0.0112	2.36	19.2	0.377	0.0494

数値は 4 匹の平均値、ND : 検出限界以下



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-2 10 mg/kg 投与群における組織中放射能濃度推移

組織	組織中放射能濃度 (対血漿比)							
	10 mg/kg							
	雄				雌			
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血漿	1	1	NC	NC	1	1	NC	NC
血液	0.6	1.0	NC	NC	0.6	2.2	NC	NC
大脳	<0.1	0.6	NC	NC	<0.1	0.5	NC	NC
小脳	<0.1	0.3	NC	NC	<0.1	NC	NC	NC
脳下垂体	NC	NC	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
眼球	0.2	1.0	NC	NC	0.1	1.1	NC	NC
ハーパー腺	0.2	0.8	NC	NC	0.1	1.1	NC	NC
顎下腺	0.2	0.7	NC	NC	0.2	0.8	NC	NC
甲状腺	0.2	NC	NC	NC	0.2	NC	NC	NC
胸腺	0.1	0.7	NC	NC	0.1	0.9	NC	NC
肺	0.4	1.3	NC	NC	0.4	1.5	NC	NC
心臓	0.2	0.5	NC	NC	0.2	0.5	NC	NC
肝臓	1.8	25.4	NC	NC	1.3	30.9	NC	NC
腎臓	12.5	51.1	NC	NC	8.4	48.8	NC	NC
副腎	0.3	1.1	NC	NC	0.2	1.3	NC	NC
脾臓	0.1	1.3	NC	NC	0.1	1.7	NC	NC
膵臓	0.2	1.8	NC	NC	0.2	1.6	NC	NC
膀胱	1.6	5.3	NC	NC	1.8	3.2	NC	NC
骨格筋	0.1	0.2	NC	NC	0.1	0.4	NC	NC
骨髄	0.1	1.0	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
大腿骨	0.2	1.0	NC	NC	0.2	1.4	NC	NC
脊髄	<0.1	NC	NC	NC	<0.1	NC	NC	NC
腸間膜リンパ節	0.8	1.8	NC	NC	0.5	1.9	NC	NC
褐色脂肪	0.1	0.6	NC	NC	0.1	0.6	NC	NC
白色脂肪	0.1	NC	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
皮膚	0.4	0.7	NC	NC	0.4	0.8	NC	NC
精巣 (雄)	0.1	0.5	NC	NC	—	—	—	—
精巣上体 (雄)	0.3	0.9	NC	NC	—	—	—	—
前立腺 (雄)	0.3	3.7	NC	NC	—	—	—	—
精囊 (雄)	0.2	4.0	NC	NC	—	—	—	—
卵巣 (雌)	—	—	—	—	0.3	1.4	NC	NC
子宮 (雌)	—	—	—	—	0.4	1.4	NC	NC
胃	0.6	3.6	NC	NC	0.8	2.5	NC	NC
小腸	24.8	11.6	NC	NC	17.9	17.1	NC	NC
大腸	0.8	338.8	NC	NC	0.7	308.5	NC	NC

数値は 4 匹の平均値、NC : 算出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-3 10 mg/kg 投与群における組織中分布率

組織	組織中分布率（投与量に対する割合、%）							
	10 mg/kg							
	雄				雌			
	1時間	6時間	24時間	96時間	1時間	6時間	24時間	96時間
血漿	1.0	<0.1	ND	ND	1.2	<0.1	ND	ND
血液	1.0	<0.1	ND	ND	1.3	0.1	ND	ND
大脳	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
小脳	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
眼球	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
ハーダー腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
顎下腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
甲状腺	<0.1	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
胸腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	ND
肺	<0.1	<0.1	<0.1	ND	0.1	<0.1	<0.1	ND
心臓	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
肝臓	1.6	0.6	0.1	ND	1.4	0.6	<0.1	ND
腎臓	2.7	0.3	<0.1	ND	2.3	0.2	<0.1	ND
副腎	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1	ND	<0.1	<0.1	<0.1	ND
膵臓	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
膀胱	<0.1	<0.1	<0.1	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
骨格筋	1.5	0.1	ND	ND	1.5	0.1	ND	ND
白色脂肪	0.1	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	ND
皮膚	2.2	0.1	ND	ND	2.4	0.1	<0.1	ND
精巣（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
精巣上体（雄）	<0.1	<0.1	<0.1	ND	—	—	—	—
前立腺（雄）	<0.1	<0.1	<0.1	ND	—	—	—	—
精囊（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
卵巣（雌）	—	—	—	—	<0.1	<0.1	ND	ND
子宮（雌）	—	—	—	—	<0.1	<0.1	<0.1	ND
胃	0.1	<0.1	ND	ND	0.2	<0.1	<0.1	ND
小腸	10.2	0.1	<0.1	ND	10.4	0.2	<0.1	ND
大腸	0.2	1.8	<0.1	<0.1	0.2	1.5	<0.1	<0.1
胃内容物	0.3	0.1	0.1	ND	1.0	0.1	0.1	ND
小腸内容物	67.5	0.5	0.2	<0.1	64.2	14.9	0.3	0.1
大腸内容物	0.1	62.5	2.6	<0.1	0.1	45.8	2.2	0.1
計	87.5	66.1	2.9	<0.1	85.0	63.5	2.5	0.2

数値は4匹の平均値、ND：検出限界以下、<0.1：0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-4 1000 mg/kg 投与群における組織中放射能濃度推移

組織	組織中放射能濃度 (µg eq./mL or g)							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血漿	124	9.72	ND	ND	117	7.79	ND	ND
血液	74.5	5.62	ND	ND	68.2	4.90	ND	ND
大脳	2.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	2.20	ND	ND	ND	0.960	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	14.3	3.45	ND	ND	12.4	3.99	ND	ND
ハーパー腺	13.3	3.82	ND	ND	14.8	3.65	ND	ND
顎下腺	22.1	3.23	ND	ND	19.2	3.06	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	10.7	3.05	ND	ND	8.68	3.14	ND	ND
肺	45.9	7.38	ND	ND	44.4	5.93	ND	ND
心臓	20.5	2.06	ND	ND	19.5	1.05	ND	ND
肝臓	148	160	5.13	ND	122	142	6.15	ND
腎臓	861	339	6.59	ND	611	235	10.4	ND
副腎	22.5	ND	ND	ND	16.2	ND	ND	ND
脾臓	14.4	6.49	ND	ND	12.2	6.68	ND	ND
膵臓	19.9	7.09	ND	ND	32.3	8.22	ND	ND
膀胱	131	37.8	ND	ND	207	27.2	ND	ND
骨格筋	11.9	1.24	ND	ND	26.5	ND	ND	ND
骨髓	18.8	ND	ND	ND	16.0	ND	ND	ND
大腿骨	18.1	7.39	ND	ND	17.1	6.44	ND	ND
脊髄	2.53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	61.8	9.96	2.27	ND	69.5	12.5	2.60	ND
褐色脂肪	15.6	2.04	ND	ND	15.9	1.33	ND	ND
白色脂肪	18.8	ND	ND	ND	6.02	ND	ND	ND
皮膚	45.5	5.81	1.68	ND	46.7	4.78	ND	ND
精巣 (雄)	10.1	1.81	ND	ND	—	—	—	—
精巣上体 (雄)	22.9	5.40	ND	ND	—	—	—	—
前立腺 (雄)	32.5	6.91	ND	ND	—	—	—	—
精囊 (雄)	16.1	17.0	ND	ND	—	—	—	—
卵巣 (雌)	—	—	—	—	31.4	5.15	ND	ND
子宮 (雌)	—	—	—	—	56.3	7.05	ND	ND
胃	103	42.7	ND	ND	519	25.3	ND	ND
小腸	7030	93.9	3.88	ND	4930	137	3.34	ND
大腸	156	2830	61.5	ND	280	1680	52.0	ND

数値は 4 匹の平均値、ND : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-5 1000 mg/kg 投与群における組織中放射能濃度推移

組織	組織中放射能濃度（対血漿比）							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血漿	1	1	NC	NC	1	1	NC	NC
血液	0.6	0.6	NC	NC	0.6	0.6	NC	NC
大脳	<0.1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
小脳	<0.1	NC	NC	NC	<0.1	NC	NC	NC
脳下垂体	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
眼球	0.1	0.4	NC	NC	0.1	0.5	NC	NC
ハーパー腺	0.1	0.4	NC	NC	0.1	0.5	NC	NC
顎下腺	0.2	0.4	NC	NC	0.2	0.4	NC	NC
甲状腺	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
胸腺	0.1	0.4	NC	NC	0.1	0.4	NC	NC
肺	0.4	0.8	NC	NC	0.4	0.8	NC	NC
心臓	0.2	0.2	NC	NC	0.2	0.3	NC	NC
肝臓	1.2	18.3	NC	NC	1.0	18.3	NC	NC
腎臓	7.0	35.6	NC	NC	5.3	29.8	NC	NC
副腎	0.2	NC	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
脾臓	0.1	0.7	NC	NC	0.1	0.8	NC	NC
膵臓	0.1	0.8	NC	NC	0.3	1.1	NC	NC
膀胱	1.1	4.0	NC	NC	1.7	3.5	NC	NC
骨格筋	0.1	0.3	NC	NC	0.2	NC	NC	NC
骨髓	0.2	NC	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
大腿骨	0.2	0.8	NC	NC	0.2	0.9	NC	NC
脊髄	<0.1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
腸間膜リンパ節	0.5	1.2	NC	NC	0.6	1.6	NC	NC
褐色脂肪	0.1	0.2	NC	NC	0.2	0.4	NC	NC
白色脂肪	0.2	NC	NC	NC	0.1	NC	NC	NC
皮膚	0.4	0.6	NC	NC	0.4	0.6	NC	NC
精巣（雄）	0.1	0.2	NC	NC	—	—	—	—
精巣上体（雄）	0.2	0.6	NC	NC	—	—	—	—
前立腺（雄）	0.3	0.7	NC	NC	—	—	—	—
精囊（雄）	0.2	1.6	NC	NC	—	—	—	—
卵巣（雌）	—	—	—	—	0.3	0.7	NC	NC
子宮（雌）	—	—	—	—	0.5	1.0	NC	NC
胃	0.8	6.4	NC	NC	4.2	3.1	NC	NC
小腸	55.2	12.5	NC	NC	42.8	17.9	NC	NC
大腸	1.3	421.9	NC	NC	2.5	216.5	NC	NC

数値は 4 匹の平均値、NC：算出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4-6 1000 mg/kg 投与群における組織中分布率

組織	組織中分布率（投与量に対する割合、%）							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血漿	0.4	<0.1	ND	ND	0.4	<0.1	ND	ND
血液	0.5	<0.1	ND	ND	0.4	<0.1	ND	ND
大脳	<0.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	<0.1	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
ハーパー腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
顎下腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
肺	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
心臓	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
肝臓	0.4	0.5	<0.1	ND	0.4	0.5	<0.1	ND
腎臓	0.6	0.3	<0.1	ND	0.5	0.2	<0.1	ND
副腎	<0.1	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
脾臓	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
膵臓	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
膀胱	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	<0.1	ND	ND
骨格筋	0.6	0.1	ND	ND	1.4	ND	ND	ND
白色脂肪	0.1	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
皮膚	0.8	0.1	0.1	ND	0.8	0.1	ND	ND
精巣（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
精巣上体（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
前立腺（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
精囊（雄）	<0.1	<0.1	ND	ND	—	—	—	—
卵巣（雌）	—	—	—	—	<0.1	<0.1	ND	ND
子宮（雌）	—	—	—	—	<0.1	<0.1	ND	ND
胃	0.1	<0.1	ND	ND	0.3	<0.1	ND	ND
小腸	9.6	0.2	<0.1	ND	7.7	0.3	<0.1	ND
大腸	0.1	2.0	0.1	ND	0.3	1.3	<0.1	ND
胃内容物	0.5	0.1	ND	ND	4.7	<0.1	ND	ND
小腸内容物	76.1	0.9	0.1	<0.1	74.0	0.6	0.1	<0.1
大腸内容物	1.8	75.2	3.9	<0.1	0.4	68.9	3.9	0.1
計	91.1	79.1	4.1	<0.1	90.7	71.8	4.2	0.1

数値は 4 匹の平均値、ND：検出限界以下、<0.1：0.1%未満

#### 血球移行率

下式により血球への移行率を算出し、結果を下表に示す。

$$\text{血球移行率} = \{1 - C_p / C_b \times (100 - H_t) / 100\} \times 100$$

$C_p$ ：血漿中放射能濃度、 $C_b$ ：血液中放射能濃度、 $H_t$ ：Hct 値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

投与量	雄				雌			
	1時間	6時間	24時間	96時間	1時間	6時間	24時間	96時間
10 mg/kg	0.8	34.9	NC	NC	0.0	56.5	NC	NC
1000 mg/kg	0.8	7.0	NC	NC	0.6	7.1	NC	NC

数値は4匹の平均値、単位：%、NC:算出せず

投与1時間後における血球移行率は、0.0~0.8%であった。6時間後の移行率は低投与量で34.9~56.5%、高投与量で7.0~7.1%であった。

### 3) 代謝物の定量と同定

#### 尿、糞及び胆汁中代謝物の定量 (表5-1~表5-2)

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は \_\_\_\_\_ であり、0~24時間の尿及び糞中に排泄された割合は試料中放射能の \_\_\_\_\_ (投与量の \_\_\_\_\_) であった。ポリオキシン B は試料中放射能の 3.8~20.5% (投与量の 1.4~5.8%) であり、低用量に比べて高用量が高かった。また、尿中に投与量の 0.2%と微量であるが、 \_\_\_\_\_ が排泄された。一方、胆汁中には、 \_\_\_\_\_ のみが微量検出された ( \_\_\_\_\_ )。

表5-1 尿、糞及び胆汁中代謝物

代謝物	代謝物の排泄率 (試料中の放射能に対する割合、%)														
	10 mg/kg							1000 mg/kg							
	雄			雌				雄			雌				
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	
採取時間(h)	0-10	10-24	0-24	0-10	10-24	0-24	0-10	10-24	0-24	0-10	10-24	0-24	0-10	10-24	0-24
ポリオキシン B(A)	4.1	8.4	4.2	13.9	3.8	7.3	7.4	14.4	15.4	20.5	17.2	14.6	9.8	9.0	
前処理回収率	86.8	95.1	89.0	99.3	90.5	91.6	90.4	81.0	94.3	92.6	99.5	82.0	91.8	93.5	

ND : 検出されず

表5-2 尿、糞及び胆汁中代謝物

代謝物	代謝物の排泄率 (投与量に対する割合、%)										
	10 mg/kg						1000 mg/kg				
	雄			雌			雄			雌	
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
ポリオキシン B(A)	1.4	2.4	<0.1	1.8	3.3	2.3	14.1	<0.1	2.5	5.8	
合計	30.6	58.1	0.3	41.5	45.2	15.5	69.0	0.2	18.1	63.9	

尿及び糞：0~24時間、胆汁：0~10時間、

ND : 検出されず、<0.1 : 0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

血漿、肝臓及び腎臓中代謝物の定量（表 5-3～表 5-6）

血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は であり、血漿、肝臓及び腎臓中放射能の を占めた。次いでポリオキシシン B が 21.0%以下の割合を占め、微量であるが が低投与量の雌の腎臓中に の割合で検出された。

表 5-3 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物の割合（10 mg/kg）

代謝物	代謝物の割合（試料中の放射能に対する割合、%）											
	雄						雌					
	血漿		肝臓		腎臓		血漿		肝臓		腎臓	
	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間
ポリオキシシン B(A)	2.4	ND	ND	18.2	3.5	11.4	2.7	ND	ND	18.3	4.4	21.0
前処理回収率	87.6	NC	93.7	94.0	88.1	88.2	85.9	NC	94.6	93.4	90.0	91.0

ND：検出されず

表 5-4 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物の濃度（10 mg/kg）

代謝物	代謝物の濃度（ $\mu\text{g eq./mL or g}$ ）											
	雄						雌					
	血漿		肝臓		腎臓		血漿		肝臓		腎臓	
	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間
ポリオキシシン B(A)	0.0749	ND	ND	0.360	1.34	0.451	0.101	ND	ND	0.329	1.40	0.599
計	3.12	0.0773	5.74	1.98	38.3	3.96	3.74	0.0600	4.87	1.80	31.8	2.85

ND：検出されず

表 5-5 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物の割合（1000 mg/kg）

代謝物	代謝物の割合（試料中の放射能に対する割合、%）											
	雄						雌					
	血漿		肝臓		腎臓		血漿		肝臓		腎臓	
	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間
ポリオキシシン B(A)	15.1	ND	ND	11.8	6.7	13.8	13.1	ND	11.3	20.5	4.5	13.8
前処理回収率	86.0	76.3	93.3	94.5	90.7	88.5	85.9	71.6	91.9	95.0	89.4	89.6

ND：検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 5-6 血漿、肝臓及び腎臓中代謝物の濃度 (1000 mg/kg)

代謝物	代謝物の濃度 (µg eq./mL or g)											
	雄						雌					
	血漿		肝臓		腎臓		血漿		肝臓		腎臓	
	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間	1時間	6時間
ポリオキシン B(A)	18.7	ND	ND	18.9	57.7	46.8	15.3	ND	13.8	29.1	27.5	32.4
計	124	9.72	148	160	861	339	117	7.79	122	142	611	235

ND：検出されず

#### 代謝物の同定

代謝物の定量で確認された 、 及び  は、HPLC でのコ・クロマトグラフィー及び LC-MS 分析により、保持時間及びスペクトルが一致したことにより同定された。

まとめ：

ポリオキシン B を 10 及び 1000 mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移、尿糞呼気胆汁中排泄、組織中分布及び代謝物組成を検討した。

- 経口投与されたポリオキシン B の吸収は早く、投与後 1 もしくは 2 時間に  $C_{max}$  を示した後、 $t_{1/2}$  が 1.35~1.88 時間で速やかに消失した。高投与量の  $C_{max}$  は低投与量の 26 及び 27 倍、 $AUC_{0-10h}$  は低投与量の 44 及び 45 倍であり、吸収量は投与容量に比例しなかった。
- 経口投与されたポリオキシン B は速やかに排泄され、投与後 48 時間には排泄がほぼ終了した。主排泄経路は糞中であり、高投与量は低投与量に比べて吸収率が低下したことにより尿中への排泄率が低かった。呼気中へはほとんど排泄されなかった。また、排泄パターンに顕著な性差は認められなかった。
- 胆汁中へはほとんど排泄されず、吸収されたポリオキシン B 及び代謝物は主に尿中に排泄され、糞には未吸収の放射能が排泄された。尿及び胆汁への排泄率から推測した吸収率は低投与量が 43.5%、高投与量が 39.0% と推定された。また、排泄パターンに顕著な用量差は認められなかった。
- 組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後 1 時間に最高濃度を示した。消化管以外の組織では腎臓、肝臓及び膀胱が他の組織に比べて比較的高い濃度であったが、血漿と同様に速やかに低下し、投与後 24 時間以降は多くの組織で検出限界以下となった。投与後 96 時間の分布率は投与量の 0.1% 以下であったことから、特定の組織に放射能が残留する可能性は低いと考えられた。
- 経口投与されたポリオキシン B は主に  として排泄され、微量ながら  も確認された。血漿、肝臓及び腎臓も排泄物と同様に  の放射能が  として存在し、残りのほとんどがポリオキシン B であった。また、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

- 胆汁中へはほとんど排泄されず、糞中には  が高い割合で存在したことから、ポリオキシシン B は主に消化管内で  へ代謝されることが示唆された。図 1 にポリオキシシン B の推定代謝経路を示す。
- ・ 上記の結果に顕著な性差及び用量差は認められなかった。

図 1 ポリオキシシン B のラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

- 2) [ ]ポリオキシシン A を用いたラット体内における代謝試験 (資料 M-1.2)  
試験機関：三菱化学メディエンス株式会社  
熊本研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2011 年

供試標識化合物：

構造式；

\*= の標識位置

化学名；

1-[5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-  
1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-  
2,4-dioxypyrimidinyl)- $\beta$ -D-allofuranuronoyl]-3-  
ethylidene-2-azetidincarboxylic acid

標識化合物名； [ ]ポリオキシシン A

ロット番号； CP-3716

放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：ポリオキシシン A の分子内で安定な位置であり、代謝及び分解後の挙動を正しく評価できるため。

供試動物：

系統；SD 系 (Cr1:CD (SD)) 雌雄ラット、投与時週齢；8 週齢、投与時体重；雄 224.6  
~267.8g、雌 174.9~213.7g

飼育環境：入手後安楽死させるまで井戸水及びラット飼育用固型飼料を自由に摂取させ、  
下記環境の動物室で飼育した。検疫期間は 5 日であり、その後馴化飼育した。

温度 24°C (実測値；24.5~26.8°C)、湿度 55% (実測値；46.1~62.6%)、明暗サイクル  
12 時間 (7 時点灯、19 時消灯)、新鮮空気換気回数 10~25 回/時。

ケージ：検疫・馴化飼育期間中はステンレススチール製ケージで群飼育した。投与後の  
すべての各個体はガラス製代謝ケージに個別別に収容して無拘束飼育した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

試験方法：

投与；投与前 16～18 時間から絶食させたラットに単回強制経口投与し、投与後 4 時間まで絶食させた。投与液は、[ ]ポリオキシシン A を非放射性ポリオキシシン A（純度）で放射能希釈し、蒸留水に溶解して調製した。

低用量は 10 mg/kg、高用量は 1000 mg/kg とした。

用量設定根拠；本試験に先だって別途実施したラット 90 日間反復経口投与毒性試験において、200 ppm で無影響濃度、20000 ppm で影響が認められたことから、高用量を 1000 mg/kg とし、低用量はその 1/100 の 10 mg/kg とした。

試験群及び検討項目：検討項目及び試験群を下表に示す。

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	動物数	検討項目	試料採取時点 (時間)
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	血漿中 放射能濃度	投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、 96
1000				
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	排泄 バランス	尿：投与後 0-10、10-24、24-48、48-72、 72-96 糞：投与後 0-24、24-48、48-72、72-96 呼気：投与後 0-24 ケージ洗液：投与後 24、48、72、96
1000		雄 3 匹		
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	組織中 放射能濃度	投与後 3、24、96
1000		雄 3 匹		

試料の採取：

(1) 血漿中放射能濃度測定試験

血液試料をラットの尾静脈からヘパリン処理ガラスキャピラリーで採取。

血液試料を遠心分離して血漿試料を調製した。

(2) 排泄バランス試験

尿、糞、呼気及びケージ洗液を採取した。

尿及び糞は代謝ケージにより、氷冷下で個別採取した。呼気中の放射性物質は排気を二酸化炭素吸収剤（メチルセロソルブ/モノエタノールアミン）に導入して捕集した。ケージ洗液は試料採取後に精製水でケージ内を洗浄し、ケージ洗浄液を回収した。投与後 96 時間の採取では、精製水で洗浄後、メタノールでも洗浄してその洗液も採取し、水洗浄液と合わせた。投与後 96 時間の全試料採取後に、動物を安楽死させ、2 mol/L KOH 水溶液で溶解後、動物体内の残存放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### (3) 組織中放射能濃度測定試験

ラットを 2%イソフルラン吸入麻酔下で、開腹、後大静脈腹部から採血後、腹部大動脈を切断放血により安楽死させ、以下の組織を摘出した。

大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、皮膚（腰部）、骨格筋（大腿筋）、大腿骨、骨髄（大腿骨）、白色脂肪（腎周辺）、褐色脂肪（背部皮下）、膀胱、胃、小腸、大腸（盲腸を含む）、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物（盲腸内容物を含む）、卵巣、子宮

血液試料は放射能及びヘマトクリット値の測定と遠心分離して血漿試料の調製を行った。各消化管から生理食塩液で内容物を洗い出し、消化管内容物とした。

分析方法：

#### (1) 放射能測定

尿、呼吸捕集液、ケージ洗液及び血漿試料の一部を直接、液体シンチレーション計数（LSC）で、放射能測定した。糞及び消化管内容物は、各々精製水及び生理食塩液でホモジナイズしてその一部を、血液はその一部を、臓器・組織は、全量又は細切したものの一部を、それぞれ燃焼処理後、LSC法で放射能を測定した。カーカスは可溶化後、LSCで測定した。

#### (2) 代謝物の同定及び定量

##### 1) 分析試料の調製

雌雄ラットの血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞（ホモジネート）中の代謝物を調査した。血漿、肝臓、腎臓試料は 3 個体分を等量混合し、尿及び糞ホモジネートは 3 個体分を重量比に応じて混合して分析用試料を調製した。血漿分析試料は一部を直接 LSC 測定して放射能を測定した。肝臓及び腎臓分析試料の一部に精製水（2 倍量）を加えてホモジナイズし、ホモジネートを調製、酸化燃焼後 LSC により放射能測定した。

##### 2) 代謝物の定量及び特徴付け

各分析用試料について以下に示す前処理を行ったのち、HPLC 分析して各試料中の放射性代謝物を HPLC-RAD あるいは HPLC-溶出液画分の分取-LSC 測定により定量した。また参照標準品との HPLC コクロマトグラフィーにより、代謝物の同定/特徴付けを行った。さらに、尿及び糞中の主要代謝物を HPLC で単離し、HPLC/MS<sup>®</sup>で同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

前処理方法； \_\_\_\_\_

結 果：

1. 吸収・排泄

(1) 血漿中濃度推移

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターを表 1 に示す。

血漿中の放射能濃度は、投与後 1.17～3.00 時間 ( $t_{max}$ ) で最高値 ( $C_{max}$  : 低用量で 0.219～0.252  $\mu\text{g eq./mL}$ 、高用量で 6.79～8.43  $\mu\text{g eq./mL}$ ) に達したのち、3.15～5.16 時間の半減期で速やかに消失し、低用量では 48 時間後以降、高用量では 10 (雌) 又は 24 (雄) 時間以降は検出されなかった。 $C_{max}$  及び最終測定時間までの血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) は、用量の増加に伴い上昇したが、その比率は用量比 (100 倍) より低かった。また、放射能の血漿中濃度推移に大きな性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 血漿中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. / mL}$ ) の推移

時間 (h)	血漿			
	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.5	0.108	0.122	6.96	6.17
1	0.160	0.144	7.36	6.39
2	0.170	0.201	6.68	6.17
3	0.219	0.252	8.04	5.10
6	0.165	0.103	4.53	1.98
10	0.0480	0.0854	2.10	ND
24	0.0257	0.0681	ND	ND
48	ND	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND
$C_{max}$ ( $\mu\text{g eq. / mL}$ )	0.219	0.252	8.43	6.79
$t_{max}$ (h)	3.00	3.00	2.33	1.17
$t_{1/2}$ (h)	3.15	5.16	3.98	4.03
$AUC_{0-10h}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	1.46	1.40	51.8	32.6
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	1.88	2.48	51.8	29.1

表中数値は 3 匹の平均値、 $t_{1/2}$  : 半減期、ND: 検出せず。

(2) 排泄

尿、糞及び呼気への放射能の排泄率を表 2 及び 3 に示す。

放射能の排泄は投与後 24 時間までにはほぼ終了し、投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ 2.7~7.7%及び 88.6~92.3%が排泄され、主要排泄経路は糞であった。呼気中への排泄率は僅かであり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカス中放射能は投与量の 0.1%以下であったことから、体内への放射能の残留は低かった。これらの排泄結果に性差は認められなかった。

表 2. 10 mg/kg 群における放射能の排泄 (投与量%)

時間 (h)	低用量 (10 mg/kg)									
	雄					雌				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	5.1	-	-	-	5.1	4.5	-	-	-	4.5
-24	7.5	81.0	0.5	0.5	89.5	6.4	85.0	0.7	0.3	92.4
-48	7.7	87.7	-	0.5	96.4	6.6	89.1	-	0.3	96.7
-72	7.7	88.4	-	0.5	97.1	6.6	89.3	-	0.3	96.9
-96	7.7	88.6	-	0.6	97.3	6.6	89.4	-	0.4	97.1
カーカス	<0.1					<0.1				
総回収率	97.3					97.1				

表中数値は累積放射能 (3 匹の平均値)。- : 測定せず。<0.1 : 0.1%未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 1000 mg/kg 群における放射能の排泄(投与量%)

時間 (h)	高用量 (1000 mg/kg)				
	雄				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	1.4	-	-	-	1.4
-24	2.5	87.2	0.5	0.4	90.6
-48	2.7	91.8	-	0.4	95.4
-72	2.7	92.1	-	0.4	95.7
-96	2.7	92.3	-	0.6	96.0
カーカス	<0.1				
総回収率	96.0				

表中数値は累積放射能（3匹の平均値）。

-：測定せず。<0.1：0.1%未満

### (3) 吸収率

吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測し、10 mg/kg 群で 7.3~8.2%、1000 mg/kg 群で 3.2%であり、用量の増加に伴い吸収率は減少した。

## 2. 体内分布

単回投与後の組織中放射能測定結果を表 4~7 に、血球移行率を表 8 に示す。

雌雄ラットにおける組織中放射能は、投与後 3 時間に最大濃度を示し、総回収率は投与量の 90.6~92.3%であった。消化管を除く組織では、腎臓、肝臓、膀胱、前立腺、腸間膜リンパ節、膵臓及び精嚢が他の組織と比べ比較的高い濃度（10 mg/kg 群；0.0965~4.65 µg eq./g 対血漿比 0.4~21.1、1000 mg/kg 群；1.79~87.9 µg eq./g 対血漿比 0.3~13.4）であったが、その濃度は血漿と同様に速やかに低下した。投与後 24 時間以降は多くの組織で検出限界以下であり、投与後 96 時間の各組織における放射能の分布率は、投与量の 0.1%未満であったことから、組織中に放射能が残留する可能性は低いと考えられた。血球への移行率は低用量群で 1.7~5.9%、高用量群で 15.6%であった。また、高用量は低用量に比べ吸収率が低下したことにより、組織への分布率も低下したが、これらの組織中放射能の分布に性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4. 雄における組織中放射能の分布 ( $\mu\text{g eq./mL}$ , g)

組織	低用量 (10 mg/kg)			高用量 (1000 mg/kg)
	3 h	24 h	96 h	3 h
血漿	0.289	ND	ND	6.57
血液	0.168(0.6)	ND	ND	4.53(0.7)
大脳	0.0114(<0.1)	ND	ND	ND
小脳	0.0124(<0.1)	ND	ND	ND
脊髄	0.00757(<0.1)	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND
眼球	0.0435(0.2)	ND	ND	1.61(0.2)
ハーダー腺	0.0439(0.2)	0.0145(NC)	ND	1.58(0.3)
顎下腺	0.0530(0.2)	ND	ND	2.10(0.3)
腸間膜リンパ節	0.466(1.6)	ND	ND	36.3(5.5)
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	0.0288(0.1)	ND	ND	1.44(0.2)
心臓	0.0524(0.2)	ND	ND	1.53(0.2)
肺	0.115(0.4)	ND	ND	3.08(0.5)
肝臓	1.07(3.7)	0.0860(NC)	ND	22.1(3.4)
副腎	0.0506(0.2)	ND	ND	ND
腎臓	4.65(16.4)	0.267(NC)	0.0406(NC)	87.9(13.4)
脾臓	0.0576(0.2)	ND	ND	2.80(0.4)
膵臓	0.0965(0.4)	ND	ND	16.7(2.6)
前立腺	0.542(1.9)	ND	ND	2.55(0.4)
精巣	0.0358(0.1)	ND	ND	1.39(0.2)
精巣上体	0.0563(0.2)	ND	ND	1.88(0.3)
精囊	0.281(1.0)	ND	ND	1.79(0.3)
皮膚	0.108(0.4)	ND	ND	3.35(0.5)
骨格筋	0.0297(0.1)	ND	ND	1.28(0.2)
大腿骨	0.0340(0.1)	ND	ND	1.73(0.3)
骨髓	0.0342(0.2)	ND	ND	ND
白色脂肪	0.0285(0.1)	ND	ND	1.67(0.2)
褐色脂肪	0.0337(0.1)	ND	ND	0.877(0.2)
膀胱	0.839(2.9)	ND	ND	20.7(3.1)
胃	1.50(5.5)	ND	ND	96.9(14.6)
小腸	35.4(114.9)	0.189(NC)	0.0112(NC)	934(142.4)
大腸	11.7(42.2)	0.718(NC)	ND	4910(761.7)

表中数値は3匹の平均値、( ) の値は対血漿比。

ND: 検出せず、NC: 計算せず。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 5. 雌における組織中放射能の分布 ( $\mu\text{g eq.}/\text{mL, g}$ )

組織	低用量 (10 mg/kg)		
	3 h	24 h	96 h
血漿	0.184	ND	ND
血液	0.113(0.6)	ND	ND
大脳	0.0116(0.1)	ND	ND
小脳	0.00770(0.1)	ND	ND
脊髄	0.00730(0.1)	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND
眼球	0.0329(0.2)	ND	ND
ハーパー腺	0.0371(0.2)	ND	ND
顎下腺	0.0380(0.2)	ND	ND
腸間膜リンパ節	0.156(0.8)	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND
胸腺	0.0275(0.1)	ND	ND
心臓	0.0344(0.2)	ND	ND
肺	0.0812(0.4)	ND	ND
肝臓	0.487(2.6)	0.0373(NC)	ND
副腎	0.0524(0.3)	ND	ND
腎臓	3.88(21.1)	0.283(NC)	0.0345(NC)
脾臓	0.0417(0.2)	ND	ND
膵臓	0.124(0.7)	ND	ND
皮膚	0.0832(0.4)	ND	ND
骨格筋	0.0262(0.1)	ND	ND
大腿骨	0.0332(0.2)	ND	ND
骨髓	ND	ND	ND
白色脂肪	0.0502(0.3)	ND	ND
褐色脂肪	0.0337(0.2)	ND	ND
膀胱	0.188(1.0)	ND	ND
胃	0.539(2.9)	ND	ND
小腸	12.0(64.5)	0.255(NC)	0.0182(NC)
大腸	52.7(297.8)	0.435(NC)	ND
卵巣	0.0986(0.5)	ND	ND
子宮	0.0961(0.5)	ND	ND

表中数値は3匹の平均値、( )の値は対血漿比。

ND: 検出せず、NC: 計算せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 6. 雄における組織中放射能の分布 (投与量%)

組織	低用量 (10 mg/kg)			高用量 (1000 mg/kg)
	3 h	24 h	96 h	3 h
血漿	0.1	ND	ND	<0.1
血液	0.1	ND	ND	<0.1
大脳	<0.1	ND	ND	ND
小脳	<0.1	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND
眼球	<0.1	ND	ND	<0.1
ハーパー腺	<0.1	<0.1	ND	<0.1
顎下腺	<0.1	ND	ND	<0.1
甲状腺	ND	ND	ND	ND
胸腺	<0.1	ND	ND	<0.1
心臓	<0.1	ND	ND	<0.1
肺	<0.1	ND	ND	<0.1
肝臓	0.3	<0.1	ND	0.1
副腎	<0.1	ND	ND	ND
腎臓	0.4	<0.1	<0.1	0.1
脾臓	<0.1	ND	ND	<0.1
膵臓	<0.1	ND	ND	<0.1
前立腺	<0.1	ND	ND	<0.1
精巣	<0.1	ND	ND	<0.1
精巣上部	<0.1	ND	ND	<0.1
精囊	<0.1	ND	ND	<0.1
皮膚	0.2	ND	ND	0.1
骨格筋	0.2	ND	ND	0.1
白色脂肪	<0.1	ND	ND	<0.1
膀胱	<0.1	ND	ND	<0.1
胃	0.1	ND	ND	<0.1
小腸	5.5	<0.1	<0.1	1.3
大腸	0.9	<0.1	ND	3.3
胃内容物	0.2	0.1	ND	0.1
小腸内容物	61.4	0.2	<0.1	24.2
大腸内容物	22.4	1.7	<0.1	61.3
総計	91.6	2.1	<0.1	90.6

表中数値は3匹の平均値、ND: 検出せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 7. 雌における組織中放射能の分布 (投与量%)

組織	低用量 (10 mg/kg)		
	3 h	24 h	96 h
血漿	0.1	ND	ND
血液	0.1	ND	ND
大脳	<0.1	ND	ND
小脳	<0.1	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND
眼球	<0.1	ND	ND
ハーパー腺	<0.1	ND	ND
顎下腺	<0.1	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND
胸腺	<0.1	ND	ND
心臓	<0.1	ND	ND
肺	<0.1	ND	ND
肝臓	0.1	<0.1	ND
副腎	<0.1	ND	ND
腎臓	0.3	<0.1	<0.1
脾臓	<0.1	ND	ND
膵臓	<0.1	ND	ND
皮膚	0.2	ND	ND
骨格筋	0.1	ND	ND
白色脂肪	<0.1	ND	ND
膀胱	<0.1	ND	ND
胃	<0.1	ND	ND
小腸	1.9	0.1	<0.1
大腸	3.8	<0.1	ND
胃内容物	<0.1	0.1	ND
小腸内容物	42.2	0.4	<0.1
大腸内容物	43.5	1.0	<0.1
卵巣	<0.1	ND	ND
子宮	<0.1	ND	ND
総計	92.3	1.6	<0.1

表中数値は3匹の平均値、ND: 検出せず

表 8. 血球への移行率

		低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
		雄	雌	雄
移行率 (%)	3 h	1.7	5.9	15.6
	24 h	NC	NC	-
	96 h	NC	NC	-

NC: 計算せず、-: 適用なし。

$$\text{血球移行率} = \{1 - C_p/C_b \times (100 - H_t) / 100\} \times 100$$

$C_p$ : 血漿中放射能濃度、 $C_b$ : 血液中放射能濃度、 $H_t$ : Hct 値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### 3. 代謝

#### (1) 放射性代謝物の分布

尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓中の放射性代謝物の組成確認及びクロマトグラフィー及びLC/MSあるいはLC/MS/MSにより同定及び特徴付けを行った結果を表9～10に示す。

表 9-1. 尿及び糞中放射性成分の分布(試料中%)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (1000 mg/kg)		
	雄		雌		雄		
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
M1							
M2							
M3							
M4							
M5							
M6							
M7							
M8							
M9	ポリキシン A(B)	12.8	52.4	8.8	42.4	18.2	76.9
前処理回収率		96.9	81.1	97.2	80.2	96.4	85.3

ND: 検出せず

表 9-2. 尿及び糞中放射性成分の分布(投与量%)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (1000 mg/kg)		
	雄		雌		雄		
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
M1							
M2							
M3							
M4							
M5							
M6							
M7							
M8							
M9	ポリキシン A(B)	1.0	42.4	0.6	36.0	0.5	67.1
計		7.5	81.0	6.4	85.0	2.5	87.2

ND: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 10-1. 血漿、肝臓及び腎臓中放射性成分の分布（試料中%）

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)						高用量 (1000 mg/kg)			
	雄			雌			雄			
	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	
M1										
M2										
M3										
M4										
M5										
M6										
M7										
M8										
M9	ポリオキシン A(B)	8.9	ND	7.4	5.7	ND	8.7	7.8	ND	13.5
前処理回収率		87.9	94.1	95.0	83.0	93.0	95.9	90.0	92.9	95.3

ND: 検出せず

表 10-2. 血漿、肝臓及び腎臓中放射性成分の分布 (µg eq./mL, g)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)						高用量 (1000 mg/kg)			
	雄			雌			雄			
	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	
M1										
M2										
M3										
M4										
M5										
M6										
M7										
M8										
M9	ポリオキシン A(B)	0.0257	ND	0.344	0.0105	ND	0.338	0.512	ND	11.9
計		0.289	1.07	4.65	0.184	0.487	3.88	6.57	22.1	87.9

ND: 検出せず

尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓中にはポリオキシン A を含む計 9 種類の放射性成分が検出された。

尿では 5 種類の放射性成分が、

及びポリオキシン A と同定された。主要成分

は であり、尿中放射能の であつたが、投与量の

であつた。その他の成分は何れも投与量の であつた。

糞では 4 種類の放射性成分が

及びポリオキシン A と同定された。主要成分は 及びポリオキシン A で

あり、10 mg/kg 群では、それぞれ糞中放射能の 及び

42.4~52.4% (36.0~42.4% AD) であり、1000 mg/kg 群では、それぞれ糞中放射能の

及び 76.9% (67.1% AD) であつた。その他の成分はいずれも糞中放

射能の であつた。

血漿、肝臓及び腎臓中では 5 種類の放射性成分が、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

、及びポリオキシシン A と同定された。主要成分は  
であり、試料中放射能の であった。

(2) 、 、及びポリオキシシン A  
の LC/MS 及び LC/MS/MS による同定

、 、及びポリオキシシン A  
参照標準品の LC/MS 及び LC/MS/MS 測定結果を下表に示す。各放射性成分は、HPLC によ  
り単離し、LC/MS 及び LC/MS/MS 測定し、得られたスペクトル及び保持時間が対応する  
参照標準品と一致することによって同定した。

化合物	保持時間 (分)	[M-H] <sup>-</sup> (m/z)	プロダクトイオン (m/z)
ポリオキシシン A	13.18	615.2	141.1、298.5、326.4、386.6、528.6

以上の結果より、投与されたポリオキシシン A は消化管内もしくは吸収後に速やかに  
に代謝された。吸収された放射能は尿中に主に として排泄され、  
組織中への残留は認められなかった。また、吸収率、組織中分布率及び尿中排泄率は用量  
増加により低下したが、吸収、分布、代謝及び排泄に性差は認められなかった。ポリオキ  
シン A の推定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

図 1. ポリオキシン A のラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3) [ ]ポリオキシシン K を用いたラット体内における代謝試験 (資料 M-1.3)

試験機関：三菱化学メディエンス株式会社  
熊本研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

供試標識化合物：

構造式；

\*= の標識位置

化学名； 1-[5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-  
1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-  
dioxypyrimidinyl)- $\beta$ -D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-  
2-azetidincarboxylic acid

標識化合物名； [ ]ポリオキシシン K

ロット番号； CP-3718

放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：ポリオキシシン K の分子内で安定な位置であり、代謝及び分解後の挙動を正しく評価できるため。

供試動物：

系統；SD 系 (Cr1:CD (SD)) 雌雄ラット、投与時週齢；8 週齢、

投与時体重；雄 245.4~271.6g、雌 201.6~207.0g

飼育環境：入手後安楽死させるまで井戸水及びラット飼育用固型飼料を自由に摂取させ、  
下記環境の動物室で飼育した。検疫期間は 6 日であり、その後馴化飼育した。

温度 24°C (実測値；23.4~25.8°C)、湿度 55% (実測値；46.8~70.0%)、明暗サイクル  
12 時間 (7 時点灯、19 時消灯)、新鮮空気換気回数 10~25 回/時。

ケージ：検疫・馴化飼育期間中はステンレススチール製ケージで群飼育した。投与後の  
すべての各個体はガラス製代謝ケージに個別別に収容して無拘束飼育した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

試験方法：

投与；投与前 16～19 時間から絶食させたラットに単回強制経口投与し、投与後 4 時間まで絶食させた。投与液は、[ ]ポリオキシシン K を非放射性ポリオキシシン K（純度）で放射能希釈し、蒸留水に溶解して調製した。

低用量は 10 mg/kg、高用量は 1000 mg/kg とした。

用量設定根拠；本試験に先だって別途実施したラット 90 日間反復経口投与毒性試験において、200 ppm で無影響濃度、20000 ppm で影響が認められたことから、高用量を 1000 mg/kg とし、低用量はその 1/100 の 10 mg/kg とした。

試験群及び検討項目：検討項目及び試験群を下表に示す。

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	動物数	検討項目	試料採取時点 (時間)
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	血漿中 放射能濃度	投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、 96
1000		雄 3 匹		
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	排泄 バランス	尿：投与後 0-10、10-24、24-48、48-72、 72-96 糞：投与後 0-24、24-48、48-72、72-96 呼気：投与後 0-24 ケージ洗液：投与後 24、48、72、96
1000		雄 3 匹		
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	組織中 放射能濃度	投与後 3
1000		雄 3 匹		

試料の採取：

(1) 血漿中放射能濃度測定試験

血液試料をラットの尾静脈からへパリン処理ガラスキャピラリーで採取。

血液試料を遠心分離して血漿試料を調製した。

(2) 排泄バランス試験

尿、糞、呼気及びケージ洗液を採取した。

尿及び糞は代謝ケージにより、氷冷下で個別採取した。呼気中の放射性物質は排気を二酸化炭素吸収剤（メチルセロソルブ/モノエタノールアミン）に導入して捕集した。ケージ洗液は試料採取後に精製水でケージ内を洗浄し、ケージ洗浄液を回収した。投与後 96 時間の採取では、精製水で洗浄後、メタノールでも洗浄してその洗液も採取し、水洗浄液と合わせた。投与後 96 時間の全試料採取後に、動物を安楽死させ、2 mol/L KOH 水溶液で溶解後、動物体内の残存放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### (3) 組織中放射能濃度測定試験

ラットを 2%イソフルラン吸入麻酔下で、開腹、後大静脈腹部から採血後、腹部大動脈を切断放血により安楽死させ、以下の組織を摘出した。

大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、皮膚（腰部）、骨格筋（大腿筋）、大腿骨、骨髄（大腿骨）、白色脂肪（腎周辺）、褐色脂肪（背部皮下）、膀胱、胃、小腸、大腸（盲腸を含む）、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物（盲腸内容物を含む）、卵巣、子宮

血液試料は放射能及びヘマトクリット値の測定と遠心分離して血漿試料の調製を行った。各消化管から生理食塩液で内容物を洗い出し、消化管内容物とした。

### 分析方法：

#### (1) 放射能測定

尿、呼気捕集液、ケージ洗液及び血漿試料の一部を直接、液体シンチレーション計数（LSC）で、放射能測定した。糞及び消化管内容物は、各々精製水及び生理食塩液でホモジナイズしてその一部を、血液はその一部を、臓器・組織は、全量又は細切したものの一部を、それぞれ燃焼処理後、LSC 法で放射能を測定した。カーカスは可溶化後、LSC で測定した。

#### (2) 代謝物の同定及び定量

##### 1) 分析試料の調製

雌雄ラットの血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞（ホモジネート）中の代謝物を調査した。血漿、肝臓、腎臓試料は 3 個体分を等量混合し、尿及び糞ホモジネートは 3 個体分を重量比に応じて混合して分析用試料を調製した。血漿分析試料は一部を直接 LSC 測定して放射能を測定した。肝臓及び腎臓分析試料の一部に精製水（2 倍量）を加えてホモジナイズし、ホモジネートを調製、酸化燃焼後 LSC により放射能測定した。

##### 2) 代謝物の定量及び特徴付け

各分析用試料について以下に示す前処理を行ったのち、HPLC 分析して各試料中の放射性代謝物を HPLC-RAD あるいは HPLC-溶出液画分の分取-LSC 測定により定量した。また参照標準品との HPLC コクロマトグラフィーにより、代謝物の同定/特徴付けを行った。さらに、糞中の主要代謝物を HPLC で単離し、HPLC/MS<sup>n</sup>で同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

前処理方法； \_\_\_\_\_

## 結 果：

### 1. 吸収・排泄

#### (1) 血漿中濃度推移

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターを表 1 に示す。

血漿中の放射能濃度は、投与後 2.33～2.67 時間 ( $t_{max}$ ) で最高値 ( $C_{max}$ ：低用量で 3.01～3.44  $\mu\text{g eq. / mL}$ 、高用量で 36.2  $\mu\text{g eq. / mL}$ ) に達したのち、1.83～3.69 時間の半減期で速やかに消失した。 $C_{max}$  及び最終測定時間までの血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) は、用量の増加に伴い上昇したが、その比率は用量比 (100 倍) より低かった。また、放射能の血漿中濃度推移、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  に大きな性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 血漿中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. / mL}$ ) の推移

時間 (h)	血漿		
	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
	雄	雌	雄
0.5	0.839	1.11	9.98
1	1.97	2.46	19.5
2	2.92	3.21	33.9
3	2.81	3.11	33.9
6	0.961	0.869	9.14
10	0.193	0.189	8.80
24	ND	0.359	5.04
48	ND	0.250	ND
72	ND	0.0757	ND
96	ND	0.121	ND
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g eq. / mL}$ )	3.01	3.44	36.2
$t_{\text{max}}$ (h)	2.33	2.33	2.67
$t_{1/2}$ (h)	1.89	1.83	3.69
$\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	14.2	15.3	171
$\text{AUC}_{0-t}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	15.9	32.6	248

表中数値は 3 匹の平均値、 $t_{1/2}$  : 半減期、ND: 検出せず。

(2) 排泄

尿、糞及び呼気への放射能の排泄率を表 2 及び 3 に示す。

放射能の排泄は投与後 24 時間までにほぼ終了し、投与後 96 時間までの尿及び糞中に低用量群ではそれぞれ 70.0~70.9% AD 及び 23.8~26.3% AD が、高用量群ではそれぞれ 10.7% AD 及び 81.0% AD が排泄された。放射能は低用量群では主に尿中に排泄されたが、高用量群では吸収率が低下し、多くが糞中に排泄された。呼気中への排泄率は僅か (0.7~0.9% AR) であり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカス中放射能は投与量の 0.5% 以下であったことから、体内への放射能の残留は低かった。これらの排泄結果に性差は認められなかった。

表 2. 10 mg/kg 群における放射能の排泄 (投与量%)

時間 (h)	低用量 (10 mg/kg)									
	雄					雌				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	59.4	-	-	-	59.4	58.9	-	-	-	58.9
-24	69.7	24.2	0.8	1.1	95.8	70.4	20.4	0.9	1.5	93.2
-48	70.0	26.1	-	1.1	98.1	70.8	23.2	-	1.6	96.6
-72	70.0	26.2	-	1.1	98.2	70.9	23.7	-	1.7	97.3
-96	70.0	26.3	-	1.2	98.3	70.9	23.8	-	2.0	97.7
カーカス	0.1					0.2				
総回収率	98.4					97.8				

表中数値は累積放射能 (3 匹の平均値)、- : 測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 1000 mg/kg 群における放射能の排泄(投与量%)

時間 (h)	高用量 (1000 mg/kg)				
	雄				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	5.6	-	-	-	5.6
-24	9.8	73.8	0.7	1.2	85.4
-48	10.4	79.3	-	1.3	91.8
-72	10.6	80.7	-	1.5	93.5
-96	10.7	81.0	-	2.9	95.2
カーカス	0.5				
総回収率	95.7				

表中数値は累積放射能（3匹の平均値）、-：測定せず。

### (3) 吸収率

吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測し、10 mg/kg 群で 70.8～71.8%、1000 mg/kg 群で 11.4%であり、用量の増加に伴い吸収率は減少した。

## 2. 体内分布

単回投与後の3時間における組織中放射能測定結果を表4～5に、血球移行率を表6に示す。

雌雄ラットにおける組織中放射能の総回収率は投与量の61.4～91.9%であった。消化管を除く組織では、腎臓、肝臓及び膀胱が他の組織と比べ比較的高い濃度（10 mg/kg 群；1.95～50.4 µg eq./g 対血漿比 0.7～17.9、1000 mg/kg 群 135～678 µg eq./g 対血漿比 3.8～18.8）であったが、腎臓及び膀胱は尿中への排泄によるものと考えられた。また、高用量は低用量に比べ吸収率が低下したことにより、組織への分布率も低下したが、これらの組織中放射能の分布に性差は認められなかった。血球への移行率は低用量群で5.0～6.8%、高用量群で6.2%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4. 組織中放射能の分布 ( $\mu\text{g eq./mL, g}$ )

組織	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
	雄	雌	雄
血漿	3.72	2.83	35.9
血液	2.24(0.6)	1.78(0.6)	22.4(0.6)
大脳	0.0978(<0.1)	0.121(<0.1)	ND
小脳	0.123(<0.1)	0.125(<0.1)	ND
脊髄	0.0980(<0.1)	0.108(<0.1)	ND
脳下垂体	ND	ND	ND
眼球	0.481(0.1)	0.385(0.1)	ND
ハーダー腺	0.406(0.1)	0.357(0.1)	4.12(0.2)
顎下腺	0.680(0.2)	0.453(0.2)	10.3(0.3)
腸間膜リンパ節	1.44(0.4)	1.04(0.4)	34.8(1.0)
甲状腺	ND	ND	ND
胸腺	0.385(0.1)	0.273(0.1)	10.7(0.3)
心臓	0.585(0.1)	0.426(0.2)	8.49(0.2)
肺	1.26(0.3)	0.942(0.3)	19.6(0.5)
肝臓	10.9(2.9)	8.47(3.0)	135(3.8)
副腎	0.452(0.1)	0.303(0.1)	21.3(0.6)
腎臓	45.6(12.3)	50.4(17.9)	678(18.8)
脾臓	0.877(0.2)	0.753(0.3)	17.9(0.5)
膵臓	0.639(0.2)	0.351(0.1)	15.8(0.4)
前立腺	0.357(0.1)	/	16.2(0.4)
精巣	0.327(0.1)		8.86(0.2)
精巣上体	0.622(0.2)		15.8(0.4)
精囊	0.250(0.1)		8.51(0.2)
皮膚	1.32(0.4)	1.13(0.4)	18.9(0.5)
骨格筋	0.381(0.1)	0.232(0.1)	5.91(0.2)
大腿骨	0.367(0.1)	0.264(0.1)	11.5(0.3)
骨髓	0.725(0.2)	0.566(0.2)	ND
白色脂肪	0.101(0.1)	0.158(0.1)	10.4(0.3)
褐色脂肪	0.468(0.1)	0.373(0.1)	9.06(0.2)
膀胱	7.45(2.0)	1.95(0.7)	176(4.8)
胃	0.969(0.3)	1.52(0.6)	56.3(1.6)
小腸	23.5(6.3)	16.3(6.0)	1170(33.6)
大腸	2.72(0.7)	2.31(0.9)	2900(83.5)
卵巣	/	0.669(0.2)	/
子宮		1.41(0.5)	

表中数値は3匹の平均値、( )の値は対血漿比。

ND: 検出せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 5. 組織中放射能の分布 (投与量%)

組織	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
	雄	雌	雄
血漿	1.2	0.9	0.1
血液	1.3	1.0	0.1
大脳	<0.1	<0.1	ND
小脳	<0.1	<0.1	ND
脳下垂体	ND	ND	ND
眼球	<0.1	<0.1	ND
ハーパー腺	<0.1	<0.1	<0.1
顎下腺	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	ND	ND	ND
胸腺	<0.1	<0.1	<0.1
心臓	<0.1	<0.1	<0.1
肺	<0.1	<0.1	<0.1
肝臓	3.2	2.5	0.4
副腎	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	3.8	3.8	0.5
脾臓	<0.1	<0.1	<0.1
膵臓	<0.1	<0.1	<0.1
前立腺	<0.1	/	<0.1
精巣	<0.1		<0.1
精巣上体	<0.1		<0.1
精囊	<0.1		<0.1
皮膚	2.3	1.9	0.3
骨格筋	1.9	1.1	0.3
白色脂肪	<0.1	0.1	<0.1
膀胱	<0.1	<0.1	<0.1
胃	<0.1	0.1	<0.1
小腸	2.3	1.4	1.3
大腸	0.2	0.2	1.8
消化管内容物	0.1	0.2	0.1
小腸内容物	52.6	46.4	19.6
大腸内容物	0.7	2.7	67.3
卵巣	/	<0.1	/
子宮		<0.1	
計	68.5	61.4	91.9

表中数値は3匹の平均値、ND: 検出せず、<0.1: 0.1%未満。

表 6. 投与後3時間における血球への移行率

	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
	雄	雌	雄
移行率 (%)	5.0	6.8	6.2

$$\text{血球移行率} = \{1 - C_p / C_b \times (100 - H_t) / 100\} \times 100$$

$C_p$ : 血漿中放射能濃度、 $C_b$ : 血液中放射能濃度、 $H_t$ : Hct 値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### 3. 代謝

#### (1) 放射性代謝物の分布

尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓中の放射性代謝物の組成確認及びクロマトグラフィー及びLC/MSあるいはLC/MS/MSにより同定及び特徴付けを行った結果を表7～8に示す。

表 7-1. 尿及び糞中放射性成分の分布(試料中%)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (1000 mg/kg)		
	雄		雌		雄		
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
M1							
M2							
M3							
M4							
M5							
M6							
M7	ポリリキシンK(C)	ND	15.9	2.7	12.4	5.3	72.8
M8							
前処理回収率	97.1	80.7	97.4	78.8	97.7	86.3	

ND: 検出せず。

表 7-2. 尿及び糞中放射性成分の分布(投与量%)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)				高用量 (1000 mg/kg)		
	雄		雌		雄		
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
M1							
M2							
M3							
M4							
M5							
M6							
M7	ポリリキシンK(C)	ND	3.8	1.9	2.5	0.5	53.7
M8							
計	69.7	24.2	70.4	20.4	9.8	73.8	

ND: 検出せず。

表 8-1. 血漿、肝臓及び腎臓中放射性成分の分布 (試料中%)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)						高用量 (1000 mg/kg)			
	雄			雌			雄			
	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	
M1										
M2										
M3										
M4										
M5										
M6										
M7	ポリリキシンK(C)	3.7	0.8	7.8	1.6	1.6	9.0	4.3	ND	9.7
M8										
前処理回収率	88.3	96.5	96.0	86.3	96.1	95.8	93.9	96.3	95.6	

ND: 検出せず。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 8-2. 血漿、肝臓及び腎臓中放射性成分の分布 (µg eq./mL, g)

放射性成分	低用量 (10 mg/kg)						高用量 (1000 mg/kg)			
	雄			雌			雄			
	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	
M1										
M2										
M3										
M4										
M5										
M6										
M7	ポリオキシ K (C)	0.138	0.0872	3.56	0.0595	0.174	4.10	1.54	ND	65.8
M8										
計		3.72	10.9	45.6	2.83	8.47	50.4	35.9	135	678

ND: 検出せず。

尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓中にはポリオキシ K を含む計 8 種類の放射性成分が検出された。

尿では 3 種類の放射性成分が、  
ポリオキシ K と同定された。主要成分は  
であり、低用量群  
では尿中放射能の  
、高用量群では尿中放射能の  
であった。その他の成分は何れも  
であった。

糞では 5 種類の放射性成分が  
及びポリオキシ K と同定された。主要成分は低用量群では  
(糞中放射能の  
)、高用量群ではポ  
リオキシ K (糞中放射能の 72.8%、53.7% AD) であり、用量の増加に伴い、消化管で  
分解されるポリオキシ K の割合は低くなった。さらに  
放射性成分と  
して高用量群で  
(糞中放射能の  
) が検出され  
たが、糞のみに認められた  
を含むその他の成分はいずれも糞中放射能の  
であった。

血漿、肝臓及び腎臓中では 4 種類の放射性成分が、  
及びポリオキシ K と同定された。主要成分は  
であり、試料中放射能の  
であった。

(2) 及びポ  
リオキシ K の LC/MS 及び LC/MS/MS による同定

及びポ  
リオキシ K 参照標準品の LC/MS 及び LC/MS/MS 測定結果を下表に示す。各放射性成分  
は、HPLC により単離し、LC/MS 及び LC/MS/MS 測定し、得られたスペクトル及び保持時  
間が対応する参照標準品と一致することによって同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

化合物	保持時間 (分)	[M-H] <sup>-</sup> (m/z)	プロダクトイオン (m/z)
ポリオキシン K	12.79	585.2	111.0、298.5、326.3、386.5

以上の結果より、投与されたポリオキシン K は消化管内もしくは吸収後に速やかに  
に代謝された。吸収された放射能のほとんどは尿中に  
として排泄され、組織中への残留は認められなかった。また、吸収率、組織中分布  
率及び尿中排泄率は用量増加により低下したが、吸収、分布、代謝及び排泄に性差は認め  
られなかった。ポリオキシン K の推定代謝経路を図 1 に示す。

図 1. ポリオキシン K のラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

- 4) [ ]ポリオキシシンLを用いたラット体内における代謝試験 (資料 M-1.4)  
試験機関：三菱化学メディエンス株式会社  
熊本研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2011 年

供試標識化合物：

構造式：

\*= の標識位置

化学名； 5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)- $\beta$ -D-allofuranuronic acid

標識化合物名； [ ]ポリオキシシンL

ロット番号； CP-3756

放射化学的純度；

比放射能；

標識位置の設定理由：ポリオキシシンLの分子内で安定な位置であり、代謝及び分解後の挙動を正しく評価できるため。

供試動物：

系統；SD系 (Cr1:CD (SD)) 雌雄ラット、投与時週齢；8週齢、

投与時体重；雄 241.0~266.7g、雌 181.6~204.7g

飼育環境：入手後安楽死させるまで井戸水及びラット飼育用固型飼料を自由に摂取させ、下記環境の動物室で飼育した。検疫期間は6日であり、その後馴化飼育した。

温度；22.1~24.3°C (実測値)、湿度；47.0~65.6% (実測値)、明暗サイクル 12 時間 (7 時点灯、19 時消灯)、新鮮空気換気回数 10~25 回/時。

ケージ：検疫・馴化飼育期間中はステンレススチール製ケージで群飼育した。投与後のすべての各個体はガラス製代謝ケージに個別別に収容して無拘束飼育した。

試験方法：

投与；投与前 16~18 時間から絶食させたラットに単回強制経口投与し、投与後 4 時間まで絶食させた。投与液は、[ ]ポリオキシシンLを非放射性ポリオキシシンL (

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

）で放射能希釈し、蒸留水に溶解して調製した。

低用量は 10 mg/kg、高用量は 1000 mg/kg とした。

用量設定根拠；本試験に先だって別途実施したラット 90 日間反復経口投与毒性試験において、200 ppm で無影響濃度、20000 ppm で影響が認められたことから、高用量を 1000 mg/kg とし、低用量はその 1/100 の 10 mg/kg とした。

試験群及び検討項目：検討項目及び試験群を下表に示す。

用量 (mg/kg)	回数・ 経路	動物数	検討項目	試料採取時点 (時間)
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	血漿中 放射能濃度	投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、 96
1000				
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	排泄 バランス	尿：投与後 0-10、10-24、24-48、48-72、 72-96 糞：投与後 0-24、24-48、48-72、72-96 呼気：投与後 0-24 ケージ洗液：投与後 24、48、72、96
1000		雄 3 匹		
10	単回 経口	雌雄 各 3 匹	組織中 放射能濃度	投与後 1
1000		雄 3 匹		

試料の採取：

(1) 血漿中放射能濃度測定試験

血液試料をラットの尾静脈からヘパリン処理ガラスキャピラリーで採取。

血液試料を遠心分離して血漿試料を調製した。

(2) 排泄バランス試験

尿、糞、呼気及びケージ洗液を採取した。

尿及び糞は代謝ケージにより、氷冷下で個別採取した。呼気中の放射性物質は排気を二酸化炭素吸収剤（メチルセロソルブ/モノエタノールアミン）に導入して捕集した。ケージ洗液は試料採取後に精製水でケージ内を洗浄し、ケージ洗浄液を回収した。投与後 96 時間の採取では、精製水で洗浄後、メタノールでも洗浄してその洗液も採取し、水洗浄液と合わせた。投与後 96 時間の全試料採取後に、動物を安楽死させ、2 mol/L KOH 水溶液で溶解後、動物体内の残存放射能を測定した。

(3) 組織中放射能濃度測定試験

ラットを 2%イソフルラン吸入麻酔下で、開腹、後大静脈腹部から採血後、腹部大動脈を切断放血により安楽死させ、以下の組織を摘出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、顎下腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、膵臓、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、皮膚（腰部）、骨格筋（大腿筋）、大腿骨、骨髄（大腿骨）、白色脂肪（腎周囲）、褐色脂肪（背部皮下）、膀胱、胃、小腸、大腸（盲腸を含む）、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物（盲腸内容物を含む）、卵巣、子宮

血液試料は放射能及びヘマトクリット値の測定と遠心分離して血漿試料の調製を行った。各消化管から生理食塩液で内容物を洗い出し、消化管内容物とした。

分析方法：

(1) 放射能測定

尿、呼気捕集液、ケージ洗液及び血漿試料の一部を直接、液体シンチレーション計数（LSC）で、放射能測定した。糞及び消化管内容物は、各々精製水及び生理食塩液でホモジナイズしてその一部を、血液はその一部を、臓器・組織は、全量又は細切したものの一部を、それぞれ燃焼処理後、LSC法で放射能を測定した。カーカスは可溶化後、LSCで測定した。

(2) 代謝物の同定及び定量

1) 分析試料の調製

雌雄ラットの血漿、肝臓、腎臓、尿及び糞（ホモジネート）中の代謝物を調査した。血漿、肝臓、腎臓試料は3個体分を等量混合し、尿及び糞ホモジネートは3個体分を重量比に応じて混合して分析用試料を調製した。血漿分析試料は一部を直接LSC測定して放射能を測定した。肝臓及び腎臓分析試料の一部に精製水（2倍量）を加えてホモジナイズし、ホモジネートを調製、酸化燃焼後LSCにより放射能測定した。

2) 代謝物の定量及び特徴付け

各分析用試料について以下に示す前処理を行ったのち、HPLC分析して各試料中の放射性代謝物をHPLC-RADあるいはHPLC-溶出液画分の分取-LSC測定により定量した。また参照標準品とのHPLCクロマトグラフィーにより、代謝物の同定/特徴付けを行った。さらに、尿中の主要代謝物をHPLCで単離し、HPLC/MS<sup>n</sup>で同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

前処理方法；

結 果：

1. 吸収・排泄

(1) 血漿中濃度推移

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターを表 1 に示す。

血漿中の放射能濃度は、投与後 0.667～1 時間 ( $t_{max}$ ) で最高値 ( $C_{max}$  : 低用量で 5.91～6.74  $\mu\text{g eq. / mL}$ 、高用量で 302～317  $\mu\text{g eq. / mL}$ ) に達したのち、1.45～1.98 時間の半減期で速やかに消失した。 $C_{max}$  及び最終測定時間までの血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-t}$ ) は、用量の増加に伴い上昇したが、その比率は用量比 (100 倍) より低かった。また、放射能の血漿中濃度推移、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  に大きな性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 血漿中放射能濃度(μg eq./mL)の推移

時間 (h)	血漿			
	低用量(10 mg/kg)		高用量(1000 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.5	4.53	6.64	127	215
1	5.91	6.38	302	317
2	2.60	1.83	266	183
3	1.09	0.760	156	90.0
6	0.180	0.191	29.2	21.9
10	0.0808	0.0994	18.4	9.86
24	ND	0.159	6.76	5.17
48	ND	0.0795	ND	ND
72	ND	0.194	4.37	8.17
96	ND	0.180	3.91	ND
$C_{max}$ (μg eq./mL)	5.91	6.74	302	317
$t_{max}$ (h)	1.00	0.667	1.00	1.00
$t_{1/2}$ (h)	1.45	1.53	1.98	1.76
AUC <sub>0-10h</sub> (μg eq.·h/mL)	12.3	12.3	1010	805
AUC <sub>0-t</sub> (μg eq.·h/mL)	14.1	24.8	1400	1140

表中数値は3匹の平均値、 $t_{1/2}$ :半減期、ND:検出せず。

(2) 排泄

尿、糞及び呼気への放射能の排泄率を表2及び3に示す。

放射能の排泄は投与後24時間までにはほぼ終了し、投与後96時間までの尿及び糞中に低用量群ではそれぞれ73.2~76.2%及び22.2~23.7%が、高用量群ではそれぞれ47.2%及び47.6%が排泄され、低用量群では主に尿中に排泄され、高用量群では、尿と糞に同程度排泄された。呼気中への排泄率は僅かであり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後96時間後のカーカス中放射能は投与量の0.2%であったことから、体内への放射能の残留は低かった。これらの排泄結果に性差は認められなかった。

表 2. 10 mg/kg 群における放射能の排泄(投与量%)

時間 (h)	低用量 (10 mg/kg)									
	雄					雌				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	64.6	-	-	-	64.6	67.1	-	-	-	67.1
-24	72.9	21.7	1.3	1.5	97.5	75.8	21.3	1.4	0.9	99.4
-48	73.2	23.4	-	1.6	99.4	76.1	22.1	-	1.0	100.7
-72	73.2	23.6	-	1.6	99.6	76.2	22.2	-	1.0	100.9
-96	73.2	23.7	-	2.0	100.1	76.2	22.2	-	1.2	101.0
カーカス	0.2					0.2				
総回収率	100.3					101.2				

表中数値は累積放射能(3匹の平均値)、-:測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 1000 mg/kg 群における放射能の排泄(投与量%)

時間 (h)	高用量 (1000 mg/kg)				
	雄				
	尿	糞	呼気	ケージ洗液	回収率
0-10	41.5	-	-	-	41.5
-24	47.0	44.1	1.1	0.7	93.0
-48	47.2	47.2	-	0.8	96.3
-72	47.2	47.5	-	0.9	96.8
-96	47.2	47.6	-	1.1	97.1
カーカス	0.2				
総回収率	97.2				

表中数値は累積放射能（3匹の平均値）。

-：測定せず。

### (3)吸収率

吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測し、10 mg/kg 群で 74.5～77.6%、1000 mg/kg 群で 48.3%であり、用量の増加に伴い吸収率はやや減少した。

## 2. 体内分布

単回投与後 1 時間における組織中放射能測定結果を表 4～5 に、血球移行率を表 6 に示す。

組織中放射能の総回収率は投与量の 58.1～79.7%であった。消化管を除く組織では、肝臓、腎臓、膀胱及び高用量の肺が他の組織と比べ比較的高い濃度（10 mg/kg 群；7.72～180 µg eq./g 対血漿比 1.4～26.9、1000 mg/kg 群；290～4340 µg eq./g 対血漿比 1.0～14.7）であったが、低用量の腎臓で投与量の 10.6～13.0%であった以外は何れも 5.0% AD 以下であった。腎臓及び膀胱は尿中への排泄によるものと考えられた。高用量の分布率は吸収率の低下により低用量に比べてやや低くなるが、組織中放射能の分布に性差は認められなかった。また、血球への移行率は低用量群で 0.0～2.7%、高用量群で 0.5%であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 4. 組織中放射能の分布 ( $\mu\text{g eq. / mL, g}$ )

組織	低用量 (10 mg/kg)		高用量 (1000 mg/kg)
	雄	雌	雄
血漿	6.74	5.59	296
血液	3.82(0.6)	3.40(0.6)	167(0.6)
大脳	0.0970(<0.1)	0.0990(<0.1)	6.01(<0.1)
小脳	0.124(<0.1)	0.0939(<0.1)	5.60(<0.1)
脊髄	0.144(<0.1)	0.106(<0.1)	6.83(<0.1)
脳下垂体	0.691(0.2)	0.509(0.1)	38.6(0.2)
眼球	0.951(0.1)	0.650(0.1)	43.1(0.1)
ハーパー腺	0.865(0.1)	0.799(0.1)	35.4(0.1)
顎下腺	1.08(0.2)	0.882(0.2)	54.8(0.2)
腸間膜リンパ節	2.27(0.4)	2.41(0.4)	276(1.0)
甲状腺	0.607(0.1)	0.743(0.2)	65.8(0.2)
胸腺	0.514(0.1)	0.519(0.1)	29.8(0.1)
心臓	1.08(0.2)	0.979(0.2)	52.9(0.2)
肺	2.73(0.4)	2.43(0.4)	591(2.1)
肝臓	11.1(1.7)	7.72(1.4)	290(1.0)
副腎	0.992(0.1)	0.898(0.2)	55.9(0.2)
腎臓	180(26.9)	136(24.3)	4340(14.7)
脾臓	0.849(0.1)	0.687(0.1)	71.1(0.2)
膵臓	1.38(0.2)	1.39(0.3)	160(0.6)
前立腺	1.09(0.2)	/	329(1.2)
精巣	0.631(0.1)		30.1(0.1)
精巣上部	1.09(0.2)		55.4(0.2)
精囊	0.749(0.1)		71.2(0.2)
皮膚	2.90(0.4)		2.60(0.5)
骨格筋	0.565(0.1)	0.511(0.1)	27.2(0.1)
大腿骨	1.09(0.2)	1.08(0.2)	48.9(0.2)
骨髓	0.715(0.1)	0.825(0.2)	44.0(0.2)
白色脂肪	0.385(0.1)	0.478(0.1)	21.7(0.1)
褐色脂肪	1.02(0.1)	1.06(0.2)	44.0(0.1)
膀胱	13.5(2.0)	8.48(1.5)	1730(6.1)
胃	7.32(1.1)	4.04(0.7)	467(1.5)
小腸	58.3(8.7)	38.0(6.9)	1850(6.3)
大腸	5.51(0.8)	5.42(1.0)	340(1.2)
卵巣	/	1.52(0.3)	/
子宮		2.34(0.4)	

表中数値は3匹の平均値。( )の値は対血漿比。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3)-4 滅菌 pH 7.0 緩衝液中の放射能の分布及び経時変化  
結果を表 4-1 及び表 4-2 に示す。

表 4-1 [ ]ポリオキシシン D 処理滅菌 pH 7.0 加水分解試料における放射能の分布

試料 (分)	PolyD <sup>1)</sup> (A) (14.3)												
% AR													
0 日後	95.0												
1 日後	95.4												
3 日後	79.2												
7 日後	68.3												
14 日後	62.0												
21 日後	53.8												
30 日後	51.0												

値は 2 連の平均値、nd: 検出せず

1) ポリオキシシン D,

表 4-2 [ ]ポリオキシシン D 処理滅菌 pH 7.0 加水分解試料における放射能の分布

試料 (分)	PolyD <sup>1)</sup> (A) (14.3)												
ppm													
0 日後	0.963												
1 日後	0.967												
3 日後	0.803												
7 日後	0.693												
14 日後	0.628												
21 日後	0.545												
30 日後	0.517												

値は 2 連の平均値、nd: 検出せず

1) ポリオキシシン D,

[ ]ポリオキシシン D は、0 日後の 95.0% AR から、30 日後では 51.0% AR に減少した。期間中 のみで 3 日後には 検出され、30 日後には した。その他、 は 0 日後に が検出され、30 日後には に増加した。 は 3 日後に が検出され、30 日後には に増加した。 は 7 日後に が検出され、30 日後には に増加した。さらに 認められたが、成分はすべて であった。 は 30 日後には 検出された。

3)-5 滅菌 pH 9.0 緩衝液中の放射能の分布及び経時変化  
結果を表 5 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 5-1 [ ]ポリオキシシン D 処理滅菌 pH 9.0 加水分解試料における放射能の分布

試料 (分)	Poly D <sup>1)</sup> (A) (14.3)								
% AR									
0 日後	95.4								
1 日後	71.5								
3 日後	52.7								
7 日後	28.9								
10 日後	21.1								
14 日後	14.4								
30 日後	9.1								

値は 2 連の平均値、nd: 検出せず

1) ポリオキシシン D,

表 5-2 [ ]ポリオキシシン D 処理滅菌 pH 9.0 加水分解試料における放射能の分布

試料 (分)	PolyD <sup>1)</sup> (A) (14.3)								
Ppm									
0 日後	0.967								
1 日後	0.725								
3 日後	0.535								
7 日後	0.293								
10 日後	0.214								
14 日後	0.146								
30 日後	0.092								

値は 2 連の平均値、nd: 検出せず

1) ポリオキシシン D,

[ ]ポリオキシシン D は、0 日後の 95.4% AR から、30 日後では 9.1% AR に減少した。期間中 10%を超えた分解物は

であった。 は 1 日後に が検出され、30 日後には に増加した。 は 1 日後に が検出され、14 日後には の最大量に増加し、30 日後には に減少した。 は 1 日後には が検出され、10 日後に の最大量に増加し、30 日後には まで減少した。 はいずれも であった。

4) [ ]ポリオキシシン D 及び分解物の同定

参照標準品との HPLC、TLC コクロマトグラフィー及び HPLC/MS により同定され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

た化合物を以下に示す。

[ ]ポリオキシシンD、

から単  
離して、HPLC/MS 及び HPLC/MS/MS で分析し、各成分の構造を決定した。

化合物	推定構造	推定根拠

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

5) 推定半減期 (DT<sub>50</sub>) 及び 90%消失時間 (DT<sub>90</sub>)

直線回帰分析を用いて推定した〔 〕ポリオキシシン D の分解速度、半減期及び DT<sub>90</sub> を下表及び図 1 に示す。

〔 〕ポリオキシシン D の加水分解				
pH	速度定数 (日)	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	r <sup>2</sup>
4.0	0.0023	301.3	1001.3	0.5824
5.0	0.0030	231.0	767.7	0.7951
7.0	0.0213	32.5	108.1	0.8857
9.0	0.0765	9.1	30.1	0.8499

〔 〕ポリオキシシン D の半減期は、滅菌 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液でそれぞれ、301、231、32.5 及び 9.1 日であった。

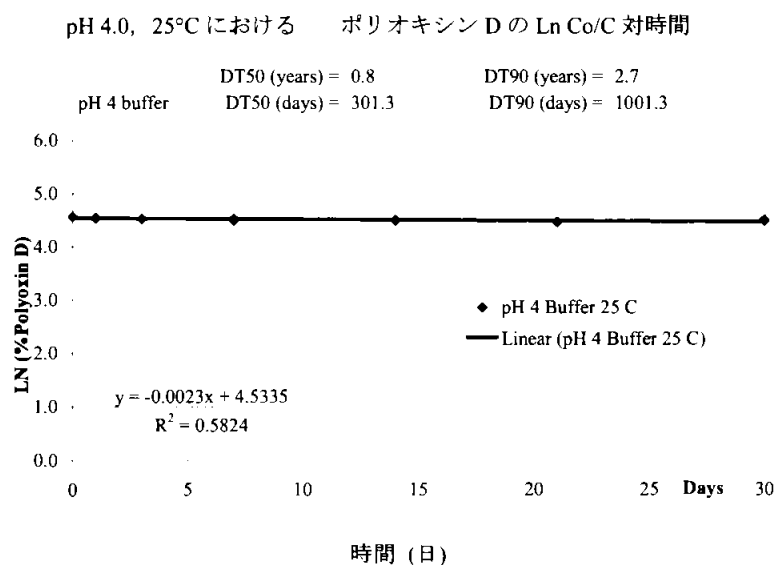


図 1-1 滅菌 pH 4.0 加水分解試料中の〔 〕ポリオキシシン D の減衰曲線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

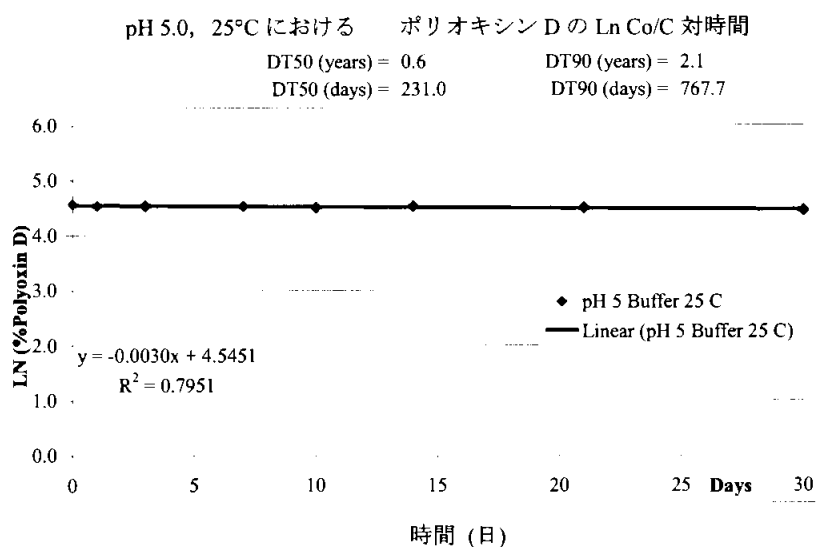


図 1-2 滅菌 pH 5.0 加水分解試料中の [ ]ポリオキシシン D の減衰曲線

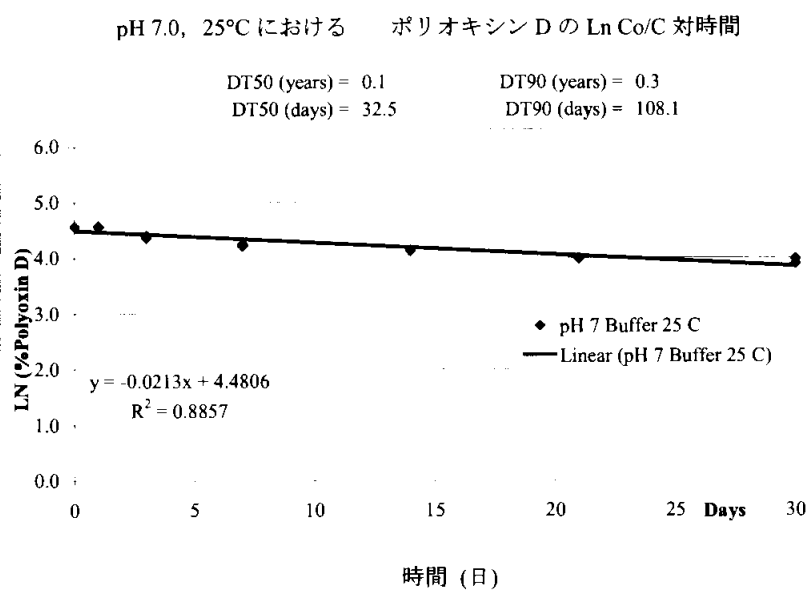


図 1-3 滅菌 pH 7.0 加水分解試料中の [ ]ポリオキシシン D の減衰曲線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

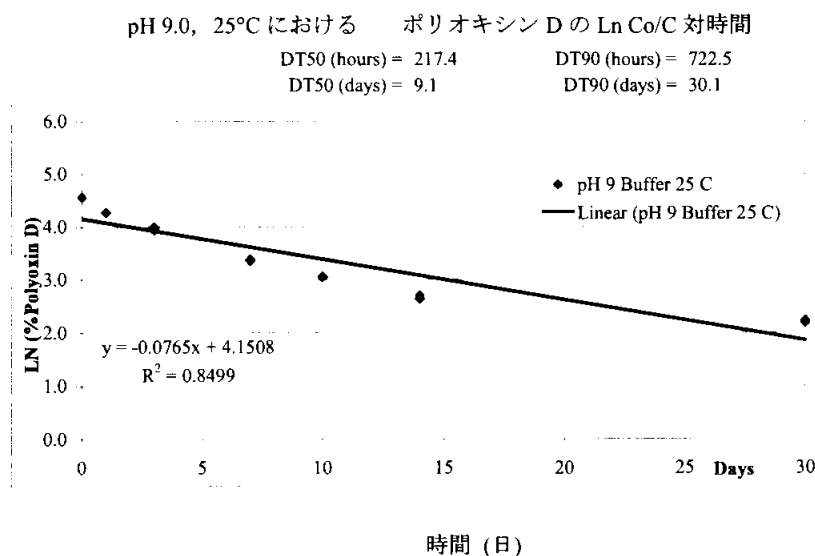


図 1-4 滅菌 pH 9.0 加水分解試料中の [ ]ポリオキシシン D の減衰曲線

#### 6) 推定加水分解経路

[ ]ポリオキシシン D は、 $25 \pm 0.1$  °C の滅菌 pH 4.0 及び滅菌 pH 5.0 緩衝液中で緩やかに加水分解され、滅菌 pH 7.0 及び滅菌 pH 9.0 では急速に加水分解した。主な加水分解物は最終的に [ ] が分解し、[ ] が生成される。特に pH 7.0 及び 9.0 に認めれる主要な分解物は [ ] の分解により形成され、[ ] が形成されるか、もしくは [ ] により形成される [ ] が形成された。

[ ] ポリオキシシン D の推定加水分解経路を図 2 に示す。

以上の結果から、環境中からのポリオキシシン D の主要な消失経路は水系における非生物的な加水分解であると推測される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

図2 [ ]ポリオキシシンDの推定加水分解経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

#### 4. 2 水中光分解動態試験

(資料 M-3.3)

試験機関：Ricerca Biosciences, LLC (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：

化学構造；

\*= の標識位置

化学名； 5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-1,5-dideoxy- $\beta$ -D-allofuranuronic acid

標識化合物名； [ ]ポリオキシシン D

ロット番号； 04 BLY 102

放射化学的純

度；

比放射能；

標識位置の選定理由：分子内で最も安定な部位であり、分解後の化合物の挙動を適切に追跡できるため。

供 試 水：試験に用いた供試水について、次表にその特性をまとめる。

供試水	滅菌自然水 (池水)	滅菌 pH 緩衝液
供試水の調製方法	オハイオ州レイク郡のマディソンの Koi 池から採取 (約 4°C で冷蔵庫に保存)	pH 5.0、7.0、9.0 の緩衝液を調製*
採取日	2007 年 1 月 5 日	—
pH	6.7	pH 5.0 $\pm$ 0.1、pH 7.0 $\pm$ 0.1、pH 9.0 $\pm$ 0.1
溶存酸素 (mg/L)	9.1	—
電気伝導率 (mmhos/cm)	0.39	pH 5.0: 0.718、pH 7.0: 2.520、pH 9.0: 0.613
全蒸発残渣 (ppm)	86	—
全懸濁物質 (ppm)	4	—

\* 以下の各緩衝液を調製した。

pH 5.0 緩衝液；0.01 M 酢酸緩衝液 (酢酸ナトリウムと氷酢酸で調製)

pH 7.0 緩衝液；0.01 M リン酸緩衝液 (リン酸一ナトリウム二水和物とリン酸二ナトリウム (無水) で調製)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

pH 9.0 緩衝液；0.01 M ホウ酸緩衝液

光源：キセノンランプ（765 W/m<sup>2</sup>）

光照射装置；サンテスト XLS+（Atlas Electric Devices Co.、シカゴ、イリノイ州）

分光分布；250 nm～750 nm

光学フィルター；290 nm 未満の波長をカットするフィルターを使用

光強度；37.42 W/m<sup>2</sup>（波長範囲 300～400 nm）

放射照度；3.233 MJ/m<sup>2</sup>/day、東京・春における太陽光（0.672 MJ/m<sup>2</sup>/day）へ換算する際の換算数は 4.811

#### 試験方法：

溶解補助剤の使用；無

試験濃度；名目濃度 1 µg/mL（0.01 M 未満、水溶解度；>35.4 g/L（30°C））

実測濃度 1.006～1.009 µg/mL

試験温度；25±1°C

試験期間；11 日間（自然水及び緩衝液）

試験容器；石英製容器（内径 10 cm、高さ 5 cm、通気装置接続用ジョイント付き または内径 6 cm、高さ 7.2 cm、蓋付き）

供試水の滅菌；自然水及び緩衝液をそれぞれ濾過滅菌（0.2 µm）

試験溶液の調製；[ ]ポリオキシシンドの施用液を水で調製し（濃度；171、159 dpm/µL）、その 263 µL あるいは 264 µL を滅菌自然水または滅菌緩衝液の各 200 mL に添加し、名目濃度 1 µg/mL の添加試験溶液を調製した。

#### 試験系の調製；

照射区及び暗所対照区試料；照射区は試験容器に上記調製試験溶液 8 mL を分注。暗所対照区試料は各試験用液を 4 mL を分注。

各容器は密封して照射区試料は光源下（光源から 39cm の位置）の恒温水槽に容器を一部漬けて静置。暗所対照区試料は容器を蓋して環境チャンバー内の暗所に静置。

揮発性物質捕集用照射区試料；予備試験で極微量（2%未満）しか揮発性物質が検出されなかったため、本試験では通気試験系を調製しなかった。

採取時点及び採取試料；表 1 に示す。

表 1 試験区的设计

供試水	試料採取時点	
滅菌自然水	照射区及び暗所対照区	0、0.17、0.33、1、2、4、7、11 日
	揮発性物質の捕集	なし
pH 5.0、7.0 及び 9.0 緩衝液	照射区及び暗所対照区	0、0.17、0.33、1、2、4、7、11 日
	揮発性物質の捕集	なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

分析方法；各採取時点で、採取日に試料の放射エネルギーを LSC で測定した。さらに HPLC で分析し、試料中の放射性成分の分布を求めた。放射性成分の同定/特徴づけは、参照標準品との HPLC または TLC コクロマトグラフィー及び LC/MS/MS により行なった。本分析法における HPLC 回収率は 90%以上であった。

の確認；予備試験において揮発性物質捕集用（1N NaOH）溶液中の の生成量を確認したが、2% AR 未満と微量であったため、本試験の試料には揮発性物質捕集装置は用いなかった。

滅菌性の確認；0 時点及び照射後 11 日（自然水及び緩衝液）の最終試料についてプレート培養法により確認した。

半減期の算出方法；ポリオキシシン D の分解速度を一次反応式とみなし、次式により算出した。

$$\ln (C/C_0) = -k \cdot t$$

$$\text{あるいは } \ln (C) = -k \cdot t + \ln(C_0)$$

C = 任意の時間における水中のポリオキシシン D の濃度

C<sub>0</sub> = 0 時点におけるポリオキシシン D の濃度

k = 分解速度定数

t = 日単位の時間

よって、DT<sub>50</sub> = ln(2)/k 及び DT<sub>90</sub> = ln(10)/k により半減期及び 90%消失時間を求めた。

また、加水分解反応速度を除いた光分解のみの分解速度を次式により求めた。

$$k_{\text{光分解}} = k_{\text{測定値}} - k_{\text{加水分解 (暗所)}}$$

k<sub>光分解</sub> を用いて DT<sub>50 光分解</sub> を推定し、さらにこの k<sub>光分解</sub> を用いて春の東京における光分解速度定数を次式により求め、春の東京における DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> を推定した。

$$k_{\text{春の東京}} = k_{\text{光分解}} / C_F(4.811) + k_{\text{加水分解 (暗所)}}$$

$$DT_{50} (\text{補正}) = \ln(2) / k_{\text{春の東京}}$$

$$DT_{90} (\text{補正}) = \ln(10) / k_{\text{春の東京}}$$

量子収率の測定；化学光量計としてパラニトロアセトフェノン（PNAP）/ピリジンを  
用い、PNAP の量子収率との比較からポリオキシシン D の量子収率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果：

1) [ ]ポリオキシシンDの放射化学的純度：実測値、97.34% (HPLC)

2) 試験系の pH 及び滅菌性の維持

(1) 試験系の pH

滅菌自然水：6.7

pH 5.0 緩衝液：5.0、pH 7.0 緩衝液：7.0、pH 9.0 緩衝液：9.0

(2) 滅菌性の確認：滅菌状態は試験期間中維持されていた。

3) 物質収支

滅菌自然水及び滅菌緩衝液における物質収支を表2～5に示す。滅菌自然水及び滅菌緩衝液の放射能回収率は照射区では92.3～102.8%であり、暗所対照区では93.8～103.8%であった。

表2 滅菌自然水における放射能の物質収支

試料	照射区		暗所対照区	
	%AR	ppm	%AR	ppm
	試験液	試験液	試験液	試験液
0日	98.0	0.985	98.0	0.985
0.167日	96.3	0.968	97.8	0.984
0.333日	96.3	0.968	97.4	0.979
1日	97.7	0.982	98.4	0.990
2日	97.6	0.982	96.9	0.974
4日	97.5	0.981	98.1	0.986
7日	96.8	0.973	98.1	0.987
11日	93.8	0.944	97.7	0.983
総平均値（範囲）*	96.8 (93.4-98.4)	-	97.8 (96.4-98.6)	-

試験液は2連の平均値、\*：個別値の範囲。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3 pH 5.0 緩衝液における放射能の物質収支

試料	照射区		暗所対照区	
	%AR	ppm	%AR	ppm
	試験液	試験液	試験液	試験液
0 日	101.9	1.025	101.9	1.025
0.167 日	101.4	1.019	102.4	1.030
0.333 日	101.8	1.023	102.1	1.027
1 日	102.1	1.027	99.4	1.000
2 日	102.0	1.026	103.0	1.036
4 日	99.7	1.002	101.6	1.022
7 日	99.2	0.998	101.1	1.017
11 日	98.7	0.992	102.2	1.028
総平均値 (範囲)*	100.8 (98.3-102.8)	-	101.8 (97.9-103.8)	-

試験液は 2 連の平均値、\* : 個別値の範囲。

表 4 pH 7.0 緩衝液における放射能の物質収支

試料	照射区		暗所対照区	
	%AR	ppm	%AR	ppm
	試験液	試験液	試験液	試験液
0 日	100.0	1.009	100.0	1.009
0.167 日	98.7	0.995	99.5	1.004
0.333 日	100.3	1.012	99.4	1.003
1 日	98.2	0.991	100.6	1.015
2 日	98.3	0.992	99.3	1.002
4 日	100.3	1.012	99.9	1.009
7 日	96.5	0.974	100.5	1.014
11 日	98.2	0.990	99.4	1.003
総平均値 (範囲)*	98.8 (94.9-100.8)	-	99.8 (99.1-100.9)	-

試験液は 2 連の平均値、\* : 個別値の範囲。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 5 pH 9.0 緩衝液における放射能の物質収支

試料	照射区		暗所対照区	
	%AR	ppm	%AR	ppm
	試験液	試験液	試験液	試験液
0 日	100.0	1.009	100.0	1.009
0.167 日	99.2	1.001	99.0	0.999
0.333 日	98.5	0.994	98.6	0.994
1 日	99.1	1.000	98.2	0.991
2 日	98.8	0.996	96.3	0.972
4 日	98.7	0.996	99.9	1.008
7 日	99.2	1.001	99.0	0.999
11 日	92.7	0.936	98.6	0.995
総平均値 (範囲)*	98.3 (92.3-100.2)	-	98.7 (93.8-100.2)	-

試験液は 2 連の平均値、\*：個別値の範囲。

#### 4) 放射能の分布

##### (1) 照射区試料

照射区試料中に検出された主要分解物は  
であった。

##### (1)-1 滅菌自然水

結果を表 6 に示す。

[ ]ポリオキシン D は 0 日後の 93.4% AR から 1 日後に 13.5% AR に減少し、それ以降は検出されなかった。は、0 日後に 検出され、2 日後に に増加し、11 日後には に減少した。は、1 日後に 認められ、2 日後に に増加し、7 日後には に減少した。認められ、1 日後に に増加し、11 日後には に減少した。0.167 日後から検出され、11 日後には となった。さらにであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 6 滅菌自然水照射区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)													
	%AR													
0日	93.4													
0.167日	64.5													
0.333日	56.2													
1日	13.5													
2日	nd													
4日	nd													
7日	nd													
11日	nd													
ppm														
0日	0.939													
0.167日	0.649													
0.333日	0.565													
1日	0.136													
2日	nd													
4日	nd													
7日	nd													
11日	nd													

表中数値は2連の平均値、nd：検出せず  
その他の成分は個々には3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(1)-2 滅菌 pH 5.0 緩衝液

結果を表 7 に示す。

[ ] ポリオキシン D は 0 日後の 98.0% AR から 11 日後に 12.6% AR に減少した。  
 は、0 日後に され、4 日後に に増加し、  
 11 日後には に継続的に増加した。  
 であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表7 滅菌 pH 5.0 緩衝液照射区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)								
	%AR								
0日	98.0								
0.167日	93.7								
0.333日	91.0								
1日	86.3								
2日	66.8								
4日	61.5								
7日	36.9								
11日	12.6								
	ppm								
0日	0.986								
0.167日	0.943								
0.333日	0.915								
1日	0.868								
2日	0.671								
4日	0.618								
7日	0.371								
11日	0.127								

表中数値は2連の平均値、nd：検出せず  
 その他の成分は個々には3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(1)-3 滅菌 pH 7.0 緩衝液

結果を表8に示す。

[ ]ポリオキシンDは0日後の95.8%ARから4日後に28.0%ARに減少し、11日後には検出されなかった。は、0日後に 検出され、7日後に に増加し、11日後には に減少した。  
 は、0.333日後に 認められ、7日後に に増加し、11日後には に減少した。は0.167日後から検出され、11日後には となった。さらに になっていたが、各成分は であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 8 滅菌 pH 7.0 緩衝液照射区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)										
	%AR										
0 日	95.8										
0.167 日	90.3										
0.333 日	87.0										
1 日	71.9										
2 日	54.5										
4 日	28.0										
7 日	1.9										
11 日	nd										
ppm											
0 日	0.966										
0.167 日	0.911										
0.333 日	0.878										
1 日	0.726										
2 日	0.550										
4 日	0.282										
7 日	0.019										
11 日	nd										

表中数値は 2 連の平均値、nd : 検出せず  
 その他の成分は個々には 3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(1)-4 滅菌 pH 9.0 緩衝液

結果を表 9 に示す。

[ ]ポリオキシン D は 0 日後の 95.9% AR から 4 日後に 9.8% AR に減少し、11 日後には検出されなかった。 は、0 日後に 検出され、7 日後に 増加し、11 日後には 減少した。 は、0.167 日後に 認められ 7 日後に 増加し、11 日後には 減少した。 は 0.167 日後から検出され、11 日後には となった。さらに が、各成分は であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表9 滅菌 pH 9.0 緩衝液照射区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)												
	%AR												
0日	95.9												
0.167日	80.0												
0.333日	66.0												
1日	42.3												
2日	28.7												
4日	9.8												
7日	2.0												
11日	nd												
		ppm											
0日	0.968												
0.167日	0.808												
0.333日	0.666												
1日	0.427												
2日	0.289												
4日	0.099												
7日	0.020												
11日	nd												

表中数値は2連の平均値、nd：検出せず  
 その他の成分は個々には3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(2) 暗所対照区試料

暗所対照区試料中に検出された主要分解物は  
 であった。

(2)-1 滅菌自然水

結果を表10に示す。

[ ]ポリオキシンDは0日後の93.4% ARから4日後に82.0% ARに減少し、11日後  
 では68.8% ARに減少した。 が、分解生成物として0日後に  
 検出され、11日後には に増加した。 がマイナーピ  
 ークとして11日後に 検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 10 滅菌自然水暗所対照区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)							
	% AR							
0 日	93.4							
0.167 日	90.9							
0.333 日	91.2							
1 日	90.7							
2 日	84.5							
4 日	82.0							
7 日	77.4							
11 日	68.8							
		ppm						
0 日	0.939							
0.167 日	0.914							
0.333 日	0.917							
1 日	0.912							
2 日	0.850							
4 日	0.825							
7 日	0.779							
11 日	0.692							

表中数値は 2 連の平均値、nd : 検出せず  
その他の成分は個々には 3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(2)-2 滅菌 pH 5.0 緩衝液

結果を表 11 に示す。

[ ] ポリオキシン D は 0 日後の 98.0% AR から 11 日後には 94.5% AR に減少した。  
が、分解生成物として 0 日後に 検出され、4 日後に  
に増加、11 日後には に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 11 滅菌 pH 5.0 緩衝液暗所対照区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシン D (A)				
	%AR				
0 日	98.0				
0.167 日	96.1				
0.333 日	94.1				
1 日	91.1				
2 日	94.5				
4 日	90.6				
7 日	91.5				
11 日	94.5				
		ppm			
0 日	0.986				
0.167 日	0.966				
0.333 日	0.947				
1 日	0.916				
2 日	0.950				
4 日	0.911				
7 日	0.920				
11 日	0.950				

表中数値は 2 連の平均値、nd：検出せず  
その他の成分は個々には 3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(2)-3 滅菌 pH 7.0 緩衝液

結果を表 12 に示す。

[ ] ポリオキシン D は 0 日後の 95.8% AR から 11 日後に 78.3% AR に減少した。  
が、分解生成物として 0 日後に 検出され、4 日後に  
増加し、11 日後には 僅かに減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 12 滅菌 pH 7.0 緩衝液暗所対照区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシ D (A)					
	%AR					
0 日	95.8					
0.167 日	90.8					
0.333 日	89.2					
1 日	90.7					
2 日	88.2					
4 日	84.3					
7 日	79.7					
11 日	78.3					
ppm						
0 日	0.966					
0.167 日	0.916					
0.333 日	0.900					
1 日	0.915					
2 日	0.890					
4 日	0.851					
7 日	0.804					
11 日	0.790					

表中数値は 2 連の平均値、nd：検出せず  
その他の成分は個々には 3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

(2)-4 滅菌 pH 9.0 緩衝液

結果を表 13 に示す。

[ ] ポリオキシ D は 0 日後の 95.9% AR から 11 日後に 24.3% AR に減少した。  
 は 0.333 日後に 認められ、11 日後には 増加した。  
 は 2 日後に 認められ、7 日後に 増加し、11 日後  
 には 僅かに減少した。 は、1 日後に 認められ、  
 11 日後には 増加した。 は、 と  
 して 0 日後に 検出され、7 日後に 増加し、11 日後には  
 に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 13 滅菌 pH 9.0 緩衝液暗所対照区試料における放射能の分布

試料	ポリオキシ D (A)							
	% AR							
0 日	95.9							
0.167 日	90.7							
0.333 日	83.1							
1 日	70.9							
2 日	64.6							
4 日	48.0							
7 日	41.6							
11 日	24.3							
		ppm						
0 日	0.968							
0.167 日	0.915							
0.333 日	0.839							
1 日	0.715							
2 日	0.652							
4 日	0.484							
7 日	0.419							
11 日	0.245							

表中数値は 2 連の平均値、nd : 検出せず  
 その他の成分は個々には 3% AR (0.030 ppm) 未満であった。

6) 放射性成分の同定及び特徴づけ

下表に同定または特徴づけされた放射性成分をまとめる。

化合物名	同定及び/または特徴づけの方法
[ ] ポリオキシ D	HPLC コクロマトグラフィー、 2D-TLC コクロマトグラフィー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

7) 推定半減期 (DT<sub>50</sub>) 及び 90%消失時間 (DT<sub>90</sub>)

DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> 値を以下のデータを用いて一次線形回帰分析により推定した。

照射区：自然水；1日後まで、pH 5.0 緩衝液；11日後まで、

pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液；4日後まで

暗所対照区：自然水、pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液では 11 日後まで

さらに、光分解のみの速度定数を求め、加水分解を除いた DT<sub>50</sub> 値も求めた。

また、光分解のみの速度定数から東京春の太陽光における換算光分解速度定数を求め、これに加水分解速度定数を加味した春の東京における水中分解速度定数を求めた。この春の東京における水中分解速度定数を用いて春の東京の太陽光に換算した DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> 値を求めた。結果を表 14 及び 15 に、減衰曲線を図 1~8 に示す。

照射区の滅菌自然水ならびに滅菌 pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液中のポリオキシン D の半減期 (DT<sub>50</sub>) はそれぞれ 0.4 日、4.0 日、2.3 日及び 1.3 日、DT<sub>90</sub> はそれぞれ 1.2 日、13.2 日、7.6 日及び 4.2 日であった。一方、暗所対照区試料中のポリオキシン D の半減期は、滅菌自然水ならびに滅菌 pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液でそれぞれ 26.6 日、330 日、47.5 日及び 6.0 日であった。

また、春の東京における自然太陽光下に換算したポリオキシン D の DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は滅菌自然水では 1.6 日及び 5.5 日となった。滅菌 pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液では DT<sub>50</sub> はそれぞれ 18.3 日、9.3 日及び 3.4 日、DT<sub>90</sub> はそれぞれ 60.9 日、30.8 日及び 11.2 日となった。

表 14 ポリオキシン D の DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> 値

試料	速度定数 -k 測定値 (日 <sup>-1</sup> )	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	r <sup>2</sup>	速度定数 -k 光分解 (日 <sup>-1</sup> )	加水分解を 補正した DT <sub>50</sub> (日)
照射区滅菌自然水	1.9261	0.4	1.2	0.9884	1.8995	0.4
照射区滅菌 pH 5.0 緩衝液	0.1740	4.0	13.2	0.9587	0.1719	4.0
照射区滅菌 pH 7.0 緩衝液	0.3044	2.3	7.6	0.9955	0.2898	2.4
照射区滅菌 pH 9.0 緩衝液	0.5496	1.3	4.2	0.9771	0.4332	1.6
照射区 PNAP	0.4297	1.6	NA	0.9762	NA	NA
暗所対照区滅菌自然水	0.0261	26.6	88.2	0.9424	NA	NA
暗所対照区 滅菌 pH 5.0 緩衝液	0.0021	330	1097	0.0821	NA	NA
暗所対照区 滅菌 pH 7.0 緩衝液	0.0146	47.5	157.7	0.8372	NA	NA
暗所対照区 滅菌 pH 9.0 緩衝液	0.1164	6.0	19.9	0.9616	NA	NA

k 光分解 = k 測定値 - k 加水分解 (暗所)、NA= 適用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 15 春の東京におけるポリオキシシン D の DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> 値（試験成績に記載の結果）

試料	速度定数 -k <sub>春の東京</sub> (日 <sup>-1</sup> )	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
照射区滅菌自然水	0.4214	1.6	5.5
照射区滅菌 pH 5.0 緩衝液	0.0378	18.3	60.9
照射区滅菌 pH 7.0 緩衝液	0.0748	9.3	30.8
照射区滅菌 pH 9.0 緩衝液	0.2064	3.4	11.2

人工太陽光を用いた場合の 1 日の照射に相当する東京での 4.811 日を相関係数として使用。  $k_{春の東京} = k_{光分解} / CF(4.811) + k_{加水分解}$  (暗所)

さらに春の東京における自然太陽光下に換算した半減期に関して、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号 農林水産省生産局生産資材課長通知）の水中光分解動態試験（2-6-2）に記載している換算方法に基づいて、半減期を算出したところ、ポリオキシシン D の DT<sub>50</sub> は、滅菌自然水で 1.9 日となり、滅菌 pH5.0、pH7.0、及び pH9.0 緩衝液では、それぞれ 19.2 日、11.0 日及び 6.3 日となった。なお、数値については申請者が算出した。

表 16 春の東京におけるポリオキシシン D の DT<sub>50</sub>（申請者算出）

試料	DT <sub>50</sub> (日)
照射区滅菌自然水	1.9
照射区滅菌 pH 5.0 緩衝液	19.2
照射区滅菌 pH 7.0 緩衝液	11.0
照射区滅菌 pH 9.0 緩衝液	6.3



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

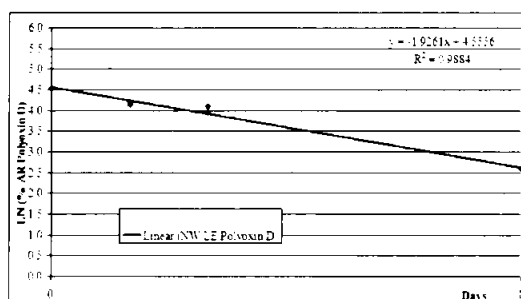


図1 照射区滅菌自然水中の  
[ ]ポリオキシシンドの減衰曲線

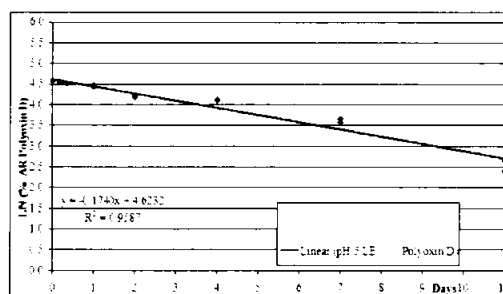


図2 照射区滅菌 pH5.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシンドの減衰曲線

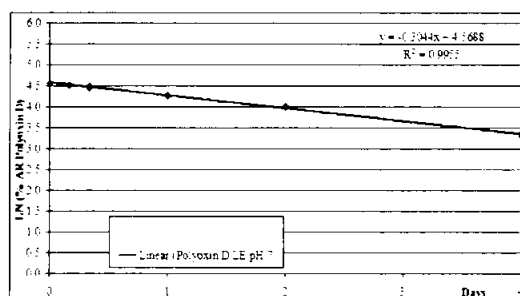


図3 照射区滅菌 pH7.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシンドの減衰曲線

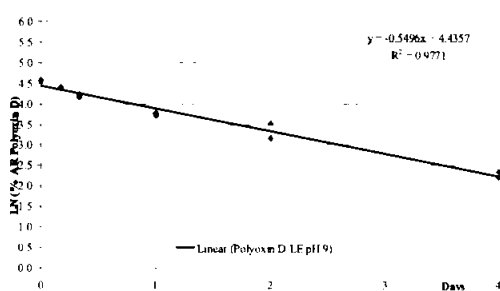


図4 照射区滅菌 pH9.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシンドの減衰曲線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

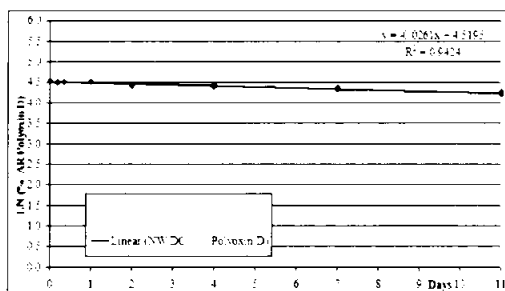


図5 暗所対照区滅菌自然水中の  
[ ]ポリオキシシ D の減衰曲線

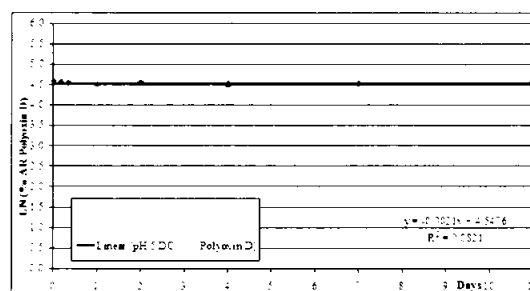


図6 暗所対照区滅菌 pH5.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシ D の減衰曲線

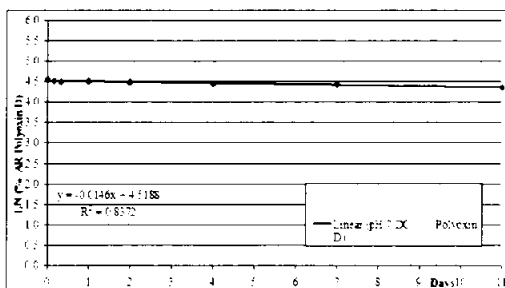


図7 暗所対照区滅菌 pH7.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシ D の減衰曲線

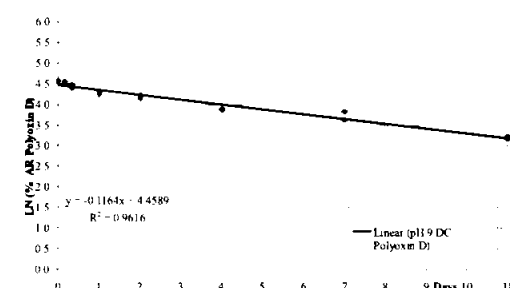


図8 暗所対照区滅菌 pH9.0 緩衝液中の  
[ ]ポリオキシシ D の減衰曲線

#### 8) ポリオキシシ D の量子収率

ポリオキシシ D の量子収率を化学光量計 PNAP の量子収率と比較することにより求めた。PNAP の光分解半減期 (DT<sub>50</sub>) は表 14 に示すように 1.6 日であり、滅菌緩衝液中のポリオキシシ D の半減期と類似していた。

滅菌 pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液中及び自然水中のポリオキシシ D の量子収率はそれぞれ 0.0064、0.0092、0.0081 及び 0.0087 であった。

#### 9) 推定分解経路

滅菌自然水及び滅菌緩衝液中のポリオキシシ D は、光分解条件下で速やかにかつ広範囲に分解した。光分解は最初がみられ、おそらく、推定中間体である を経て対応する を生成した。さらにポリオキシシ D の分解が生じ、により が生成されるか、あるいは が生成された。また、が検出された。自然水、pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液中ではポリオキシシ D 及び/あるいはその分解物の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

光分解が進み、 の極微量（2% AR 未満）の生成を伴う極性成分の複合混合物が形成された。

ポリオキシシン D の推定光分解経路を図 9 に示す。

当該試験結果に基づくと、光分解がポリオキシシン D の環境からの消失経路である。

図 9 滅菌自然水及び滅菌緩衝液におけるポリオキシシン D の推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

## 代謝分解のまとめ

ポリオキシシン D の動物、植物および土壌における代謝分解、加水分解及び水中光分解の概要を以下にまとめ、結果の概要を表 1 (M-98) に、推定代謝分解経路を図 1 (M-103) に示す。

### 1. 動物代謝 (M-1.1)

[ ]ポリオキシシン D の低用量 (10 mg/kg) および高用量 (1000 mg/kg) で単回経口投与を行い、投与後 96 時間までの薬物動態、排泄バランス (尿、糞、呼気排泄)、体内分布および代謝を調査した。

### 薬物動態

[ ]ポリオキシシン D の経口単回投与後の血漿中の薬物動態パラメーターを下表に示す。

時間 (h)	血漿			
	低用量(10 mg/kg)		高用量(1000 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
$C_{max}$ ( $\mu\text{g eq. /mL}$ )	0.0975	0.104	9.84	7.50
$t_{max}$ (h)	1.33	0.667	0.833	0.833
$t_{1/2}$ (h)	2.57	2.56	2.04	1.59
$AUC_{0-10h}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	0.427	0.375	28.6	23.2
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$ )	0.406	0.327	27.0	21.7

ラットに吸収された[ ]ポリオキシシン D は、投与後 0.667~1.33 時間 ( $t_{max}$ ) で最高値 ( $C_{max}$  : 低用量で 0.1  $\mu\text{g eq. /mL}$ 、高用量で 7.5~9.8  $\mu\text{g eq. /mL}$ ) に達したのち、1.59~2.57 時間の半減期で速やかに低下した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はほぼ用量に比例し、放射能の血漿中濃度推移、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  に大きな性差は認められなかった。

### 排泄

96 時間の排泄バランス試験を行った。ラットに投与された[ ]ポリオキシシン D の排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了し、投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量 (AD) の 2.0~2.7% 及び 91.8~94.1% が排泄され、主要排泄経路は糞であった。呼気中への排泄率は投与後 24 時間で 0.1% AD 以下と僅かであり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカス中放射能は 0.1% AD 以下であったことから、体内への放射能の残留は低かった。これらの排泄結果に用量差及び性差は認められなかった。

### 吸収率

経口投与排泄バランス試験の呼気及び尿中の排泄量から求めた吸収率は 10 mg/kg 群で 2.7~2.8%、1000 mg/kg 群で 2.0% であり、投与された放射能はほとんど吸収されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### 体内分布

[ ]ポリオキシシン D の経口投与後 1 時間における臓器・組織中の残留濃度を、10 mg/kg 群では雌雄ラットについて、1000 mg/kg 群では雄ラットについて調査した。

投与後 1 時間における消化管を除いた組織中放射能は、腸間膜リンパ節及び腎臓が他の組織と比べ比較的高い濃度（10 mg/kg 群；0.138～2.87  $\mu\text{g eq.}/\text{g}$  対血漿比 1.8～34.3、1000 mg/kg 群；141～199  $\mu\text{g eq.}/\text{g}$  対血漿比 21.5～30.5）であったが、その投与量に対する比率は 0.1% 以下であった。また、血球への移行率は低用量群で 3.9～4.9%、高用量群で 1.3% であった。これらの組織中の放射能の分布に用量差及び性差は認められなかった。

### 代謝

尿、糞、血漿、肝臓及び腎臓中で同定された代謝物は、[ ]ポリオキシシン D (A)、  
であった。

尿中には、親化合物 A、  
であったが、何れの化合物も  
が検出され、主要代謝物は  
であった。

糞中には、親化合物 A、  
であった。親化合物 A は 10 mg/kg 群では 1.5～4.2% AD、1000 mg/kg 群では 33.0% AD が検出された。その他の成分は  
が検出され、主要代謝物は  
であった。

血漿、肝臓及び腎臓中には  
が検出され、親化合物 A は検出されなかった。主要成分は、血漿及び腎臓では  
であり、それぞれ試料中放射能の  
であった。一方、肝臓中では  
が主要成分であり、肝臓中放射能の  
であった。しかしながら、  
であった。

以上の結果より、ポリオキシシン D の吸収率は低く、ほとんど吸収されずに糞中に排泄された。ポリオキシシン D は消化管内もしくは吸収後に速やかに  
に代謝された。吸収された放射能は尿中に主に  
として排泄され、組織中への残留は認められなかった。また、吸収、分布、代謝及び排泄に用量差又は性差は認められなかった。

## 2. 植物代謝（資料 M-2.1～2.3）

### (1) ブドウ（資料 M-2.1）

[ ]ポリオキシシン D を 250 g a. i./ha 相当濃度で 3 回（最終収穫前 50、40、30 日）にブドウ樹に散布した。最終散布後 1、14、30 日に果実を、最終散布後 30 日に葉試料を採取した。果実試料は、水で洗浄後、均質化し、一部試料を水で抽出、抽出液と抽出残渣に分画した。抽出液は固相カラムで放射性成分を分画した。洗浄液及び抽出液を LSC 及び HPLC 測定した。抽出残渣は、燃焼後 LSC 測定した。葉試料は細切後、水で洗浄した。洗浄後の葉試料は、果実試料と同様に処理した。ただし、抽出液の固相カラムによる分画は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC 及び TLC コクロマトグラフィー並びに LC/MS/MS により行った。抽出残渣中の放射性成分は化学的抽出法により特徴付けた。

#### 放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布

結果を下表に要約する。

採取	果実			葉
	1 日後	14 日後	30 日後	30 日後
TRR	0.520 (100)	0.538 (100)	0.495 (100)	20.7 (100)
表面洗浄液	0.439 (84.0)	0.411 (76.6)	0.311 (63.0)	14.9 (71.2)
洗浄後果実又は葉	0.081 (16.0)	0.127 (23.4)	0.184 (37.0)	5.77 (28.8)
抽出液	0.062 (12.2)	0.082 (14.9)	0.120 (24.1)	3.82 (19.0)
水溶性画分	0.010 (2.0)	0.020 (3.8)	0.035 (7.0)	-
極性画分	0.050 (10.0)	0.057 (10.3)	0.084 (16.8)	-
残渣	0.019 (3.7)	0.045 (8.5)	0.064 (12.9)	1.95 (9.8)

上段：ppm、( ) 内数値：%TRR、-：測定せず。

水溶性画分：C18 固相カラム抽出（水流出液）。

極性画分：C18 固相カラム抽出（MeOH/0.1%HFBA=1/1 溶出画分）。

HFBA：Heptafluorobutyric Acid

ブドウ果実の TRR は、最終散布 1、14、30 日後でそれぞれ 0.520、0.538、0.495 ppm であった。

果実に残留する放射能は水による表面洗浄で 84.0%（1 日後）、76.6%（14 日後）及び 63.0%（30 日後）TRR が回収されたが、経時的に減少した。洗浄後の果実から放射能は水で比較的効率良く抽出（12.2～24.1% TRR）され、抽出残渣は 3.7～12.9% TRR であった。抽出液は C18 固相カラムで水溶性画分と極性画分に分画し、放射能の大部分（10.0～16.8% TRR）は極性画分に認められた。

ブドウ葉の TRR は 20.7 ppm であった。果実と同様に表面洗浄液に、71.2% TRR が、抽出液に 19.0% TRR が回収された。

#### 代謝

果実極性画分及び葉抽出液画分中で同定された放射性成分はポリオキシシン D (A) 及び

であった。親化合物 D は表面洗浄液の主要成分（果実：26.9～69.9% TRR、葉：11.9% TRR）であり、果実の極性画分には検出されず、葉の抽出液では 0.8% TRR が検出さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

れた。 も表面洗浄液の主要成分（果実： 、葉： ）であり、極性画分及び抽出液中にも検出されたが、何れも であった。抽出残渣中の放射能は、大部分がペクチン、リグニン及びヘミセルロース画分に分布しており、放射能が植物体を構成する成分に取り込まれた可能性が強く示唆された。

(2) レタス（試料 M-2.2）

[ ] ポリオキシシン D を 300 g a. i. /ha 相当濃度で 3 回（最終収穫前 28、21、14 日）にレタスに散布した。最終散布後 7、14 日にレタスを採取した。レタス全体の試料を結球部と外葉部に分け、結球部は、細断、粉碎して分析試料を調製した。外葉部は細断、水で浸漬洗浄後、表面洗浄液と洗浄後外葉部に分画した。洗浄後外葉部は粉碎して分析試料を調製した。分析試料は水で抽出後、抽出液と抽出残渣に分画した。洗浄液及び抽出液は LSC 及び HPLC 測定、抽出残渣は燃焼後 LSC 測定した。放射性成分の特徴付けは HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーで行った。

放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布

結果を下表に要約する。

採取	レタス全体（外葉部＋結球部）			
	7 日後		14 日後	
TRR	2.516 (100)		1.996 (100)	
画分	外葉部		結球部	
採取	7 日後	14 日後	7 日後	14 日後
放射性残留物	2.49 (99.0)	1.89 (94.7)	0.025 (1.0)	0.107 (5.3)
表面洗浄液	2.15 (85.4)	1.58 (79.3)	-	-
洗浄後外葉部	0.343 (13.6)	0.307 (15.4)	-	-
抽出液	0.251 (10.0)	0.227 (11.4)	0.023 (0.9)	0.100 (5.0)
残渣	0.093 (3.7)	0.081 (4.0)	0.002 (0.1)	0.007 (0.3)

上段：ppm、（ ）内数値：%TRR、-：測定せず。

レタス全体の TRR は最終散布 7、14 日後でそれぞれ 2.516、1.996 ppm であった。最終散布 7、14 日後の放射性残留物は、それぞれ外葉部で 2.49 (99.0% TRR) ~1.89 (94.7% TRR) ppm、結球部で 0.025 (1.0% TRR) ~0.107 (5.3% TRR) ppm であり、若干、結球部への移行が認められた。外葉部に残留する放射能は水による表面洗浄で 79.3~85.4% TRR が回収された。洗浄後の外葉部から放射能は水で比較的効率良く抽出 (10.0~11.4% TRR) され、抽出残渣は 3.7~4.0% TRR であった。結球部に残留する放射能も水で効率良く抽出 (0.9~5.0% TRR) され、抽出残渣は 0.1~0.3% TRR であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### 代謝

表面洗浄液及び抽出液中でポリオキシシン D (A) 及び [ ] が同定された。  
親化合物 A は表面洗浄液 (18.8~29.6% TRR) にのみ検出され、 [ ] は表面洗浄液 ( ) 及び抽出液 ( ) に認められた。

#### (2) トマト (試料 M-2.3)

[ ] ポリオキシシン D を 100 g a. i. /ha 相当濃度で 3 回 (最終収穫前 15、8、1 日) にトマトに散布した。最終散布後 1、7、14 日に成熟果実を、最終散布後 14 日に茎葉部試料を採取した。果実試料は、水で洗浄後、均質化し、遠心分離してジュースと搾りかすに分画し、搾りかすは均質化した。14 日後収穫の搾りかす試料は、水及び水：塩酸 (100:1) 混液で抽出して、各抽出液と抽出残渣に分画した。葉部試料は均質化後、水で洗浄し、洗浄後の葉部試料を果実搾りかす 14 日後試料と同様に処理した。洗浄液及び抽出液は LSC 測定、搾りかす及び抽出残渣は燃焼後 LSC 測定した。さらに、最終収穫期の葉部の水洗浄液、水抽出液、トマト果実の表面洗浄液、搾りかすの水抽出液及びジュース (搾りかすの水抽出液及びジュースは固相カラムで精製後) は、HPLC 分析した。放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより行った。

#### 放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布

結果を下表に要約する。

採取	果実			葉
	1 日後	7 日後	14 日後	14 日後
TRR	0.138 (100)	0.099 (100)	0.103 (100)	3.078 (100)
表面(水)洗浄液	0.133 (96.0)	0.093 (93.9)	0.091 (87.7)	2.330 (75.7)
ジュース	0.003 (2.4)	0.004 (4.0)	0.007 (6.9)	-
搾りかす	0.002 (1.6)	0.002 (2.1)	0.006 (5.4)	-
100%水抽出液	-	-	0.004 (4.1)	0.465 (15.1)
水：塩酸抽出液 (100:1)	-	-	<0.001 (0.5)	0.094 (3.1)
抽出残渣	-	-	0.001 (0.8)	0.190 (6.2)

上段：ppm、( ) 内数値：%TRR、-：分析せず。

トマト果実の TRR は、最終散布 1、7、14 日後でそれぞれ 0.138、0.099、0.103 ppm であった。果実に残留する放射能は水による表面洗浄で 87.7~96.0% TRR が回収された。ジュース及び搾りかす中の放射性残留物は 6.9% TRR 以下であった。最終散布 14 日後果実の搾りかすから、水で 4.1% TRR、水塩酸混液で 0.5% TRR が抽出され、抽出残渣中の残留物は、0.8% TRR であった。

最終散布 14 日後の葉試料の TRR は 3.078 ppm であった。水洗浄液中に 75.7% TRR が回収された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

洗浄後の葉試料から、水で 15.1% TRR、水塩酸混液で 3.1% TRR が抽出され、抽出残渣中の残留物は、6.2% TRR であった。

### 代謝

表面洗浄液、ジュース及び 100%水抽出液中でポリオキシシン D (A) 及び

が同定された。親化合物 A は果実では表面洗浄液 (70.9% TRR) にのみ、葉部では水洗浄液 (52.2% TRR) と 100%水抽出液 (10.9% TRR) に認められた。は全画分に検出されたが、であった。

以上の結果から、ブドウ、レタス及びトマトに散布されたポリオキシシン D は植物体中でに代謝され、この代謝物 B が更なる分解を受け、高極性成分を経て、あるいは、ペクチン、リグニンやヘミセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれて結合型残留物を形成することが明らかとなった。

## 3. 土壌中動態

### (1) 好氣的土壌代謝 (資料 M-3.1)

[ ] ポリオキシシン D の好氣的畑地土壌における代謝・分解性を調査した。

埼玉土壌 (壤土) に [ ] ポリオキシシン D を 0.6 ppm/乾土 (600 g a. i./ha に基づく) で処理した。非滅菌土壌及び滅菌土壌を用いて試験した。乾土約 34.5 g を入れた土壌容器はデシケーターに入れ、デシケーターには揮発性物質捕集装置を接続し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所で好氣的条件下、最大 90 日間インキュベートした。経時的に土壌及び捕集液を採取した。なお、滅菌土壌では、揮発性物質捕集装置は接続しなかった。土壌試料は 10 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ /5 mM EDTA で抽出し、抽出液と残渣に分画した。液体試料は LSC 測定、固形物試料は燃焼後 LSC 測定した。抽出液中の放射性成分は HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより、抽出残渣中の放射性成分は腐植分画法により特徴付けた。

### 物質収支

非滅菌土壌及び滅菌土壌でそれぞれ施用放射能 (AR) の 92.3~101.2% (平均 97.3%) 及び 96.0~100.9% (平均 98.8%) であった。

### 放射能の分布

非滅菌土壌では、10 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ /5 mM EDTA で抽出される放射能は 0 日後の 90.7% AR から、90 日後には 27.8% AR に減少し、それに伴い結合残留物は、0 日後の 6.3% AR から 60 日後に最大 21.6% AR に増加し、90 日後には 17.9% AR に減少した。は急速に増加し、2 日後に、30 日後に、90 日後にはに達した。一方、揮発性有機化合物は検出されなかった。

滅菌土壌では、抽出性放射能は 0 日後で 92.5% AR であり、30 日後でも 77.1% AR が認められた。結合残留物は 0 日後の 7.6% AR から 30 日後には 19.5% AR に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

### 代謝

土壌抽出液中で同定/特徴付られた放射性成分はポリオキシシン D (A)、  
であった。

非滅菌土壌では、親化合物 A は 0 日後の 88.0% AR から経時的に減少し、90 日後では 1.8% AR となった。は 0 日後の から 14 日後に となり、その後 90 日後には に減少した。 は 2 日後から検出されたが、最大でも (14 日後) であった。

滅菌土壌では、親化合物 A は 0 日後の 92.5% AR から経時的に減少し、30 日後では 64.8% AR となった。は何れも であった。

### 半減期及び DT<sub>90</sub> 値

ポリオキシシン D (A) 及び の半減期並びに DT<sub>90</sub> 値を下表に示す。

	ポリオキシシン D			
	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)		
非滅菌土壌	15.9	52.9		
滅菌土壌	59.2	196.8		

ポリオキシシン D (A) は、非滅菌土壌において半減期 15.9 日で急速に分解され、  
で分解された。

以上の結果から、好氣的土壌条件下においてポリオキシシン D は主に  
を形成し、さらに分解して となり、さらに分解が生じ、二酸化炭素へと無機化されるか、あるいは土壌結合残留物として取り込まれることが明らかとなり、好氣的土壌条件下で自然土壌系から急速に消失すると推測される。

### 4. 水中動態 (資料 M-3.2~3.3)

#### (1) 加水分解 (資料 M-3.2)

[ ] ポリオキシシン D を 1.0 µg/mL となるように pH 4.0、5.0、7.0、9.0 の各滅菌緩衝液に添加し、25±0.1°C の暗所で最大 30 日間インキュベートした。試験溶液を経時的に採取し、放射エネルギー及び分布を LSC 及び HPLC 分析して求めた。試験液中の放射性成分は HPLC 及び TLC コクロマトグラフィー並びに LC/MS/MS により特徴付けた。

### 物質収支

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

滅菌 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 加水分解試料の物質収支は施用放射能（AR）の 97.3～101.9% AR であった。

### 分解

pH 4.0 緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はポリオキシシン D (A) 及び  
 であった。親化合物 A は、0 日後の 95.7% AR から、30 日後には 89.1% AR  
 に減少した。 が主要分解物であり、0 日後に 、14 日後に  
 30 日後に であった。その他の成分は個々には であった。

pH 5.0 緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はポリオキシシン D (A) 及び  
 であった。親化合物 A は、0 日後の 95.6% AR から、30 日後には 85.2% AR  
 に減少した。 が主要分解物であり、0 日後に 、21 日後に  
 30 日後には であった。その他の成分は個々には であった。

pH 7.0 緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はポリオキシシン D (A)、  
 であった。親化合物 A は、0 日後の 95.0% AR から、30 日後では 51.0% AR に減少した。  
 期間中 10% AR を超えた のみであり、3 日後に 、30 日後には  
 となった。その他の成分は個々には であった。

pH 9.0 緩衝液；加水分解試料中で同定された化合物はポリオキシシン D (A)、  
 で  
 あった。親化合物 A は、0 日後の 95.4% AR から、30 日後では 9.1% AR に減少した。期  
 間中 10% AR を超えた であった。 は 1 日後に 、30  
 日後に となった。 は 1 日後に 、14 日後に の最大と  
 なり、30 日後には に減少した。 は 1 日後に 、10 日後に  
 の最大となり、30 日後には に減少した。 を含むその他の成分は個々  
 には であった。

### 半減期及び DT<sub>90</sub> 値

ポリオキシシン D (A) の半減期及び DT<sub>90</sub> 値を下表に示す。

緩衝液	ポリオキシシン D	
	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
pH 4.0	301.3	1001.3
pH 5.0	231.0	767.7
pH 7.0	32.5	108.1
pH 9.0	9.1	30.1

[ ] ポリオキシシン D (A) は、25 ± 0.1 °C の滅菌 pH 4.0 及び滅菌 pH 5.0 緩衝液中で半減期 301～231 日で緩やかに加水分解され、滅菌 pH 7.0 及び滅菌 pH 9.0 では半減期 33～9 日で急速に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

加水分解された。

以上の結果から、ポリオキシシン D は、加水分解により、  
が形成されるか、もしくは により  
が形成され、最終的に が分解して を形成すると考えら  
れる。

#### (2) 水中光分解（資料 M-3.3）

[ ] ポリオキシシン D を 1.0 µg/mL となるように pH 5.0、7.0 及び 9.0 の緩衝液並びに自然水（池水）に添加し、キセノン光を用い、25±1°C で 37.42 W/m<sup>2</sup> (300~400 nm) の光強度で最大 11 日間連続照射した。また、暗所対照区試料も暗所で同様にインキュベートした。経時的に試料を採取して放射能を測定し、放射性成分は HPLC で定量した。さらに HPLC 及び TLC コクロマトグラフィー並びに LC/MS/MS により放射性成分を同定した。また、ポリオキシシン D の量子収率を化学光量計（パラニトロアセトフェノン（PNAP）/ピリジン）を用いて測定した。

#### 物質収支

滅菌自然水及び滅菌緩衝液の放射能回収率は照射区では 92.3~102.8% であり、暗所対照区では 93.8~103.8% であった。

#### 分解

光照射区試料中でポリオキシシン D (A)、  
が同定された。以下にその概要を示す。

自然水；親化合物 A は 0 日の 93.4% AR から 1 日後に 13.5% AR となり、2~11 日後まで検出されなかった。 は 0 日後 から検出され、2 日後に の最大となり 11 日後には に減少した。 は であった。その他に が検出され、1 日後に であったが、11 日後には に減少した。その他の成分は個々には であった。

pH 5.0 緩衝液；親化合物 A は 0 日後の 98.0% AR から 11 日後に 12.6% AR に減少した。 は 0 日後の から継続的に増加し、11 日後には となった。及びその他の成分は個々には であった。

pH 7.0 緩衝液；親化合物 A は 0 日後の 95.8% AR から 4 日後に 28.0% AR に減少し、11 日後には検出されなかった。 は 0 日後に 検出され、7 日後に に増加し、11 日後には に減少した。 は であった。その他に、 が検出され、7 日後に であったが、11 日後には に減少した。その他の成分は個々には であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

pH 9.0 緩衝液；親化合物 A は 0 日後の 95.9% AR から 4 日後に 9.8% AR に減少し、11 日後には  
検出されなかった。 は 0 日後に 検出され、7 日後に と  
なり、11 日後には に僅かに減少した。 は、7 日後に の最大とな  
り、11 日後には に減少した。その他の成分は個々には であった。

暗所対照区試料中でポリオキシシン D (A)、 が同定された。 は pH 9.0 緩衝  
液試料中でのみ検出された。以下にその概要を示す。

自然水；親化合物 A は 0 日の 93.4% AR から 11 日後に 68.8% AR となった。  
は何れも であった。

pH 5.0 緩衝液；親化合物 A は 98.0% AR から 11 日後には 94.5% AR に減少した。  
は何れも であった。

pH 7.0 緩衝液；親化合物 A は 0 日後の 95.8% AR から 11 日後に 78.3% AR に減少した。  
は何れも であった。

pH 9.0 緩衝液；親化合物 A は 0 日後の 95.9% AR から 11 日後に 24.3% AR に減少した。  
が主要分解物として検出され、その最大量はそれぞれ  
であった。 は  
何れも であった。

#### 半減期及び DT<sub>90</sub> 値

ポリオキシシン D (A) のキセノン光下における半減期及び DT<sub>90</sub> 値を下表に示す。

照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
自然水	0.4	1.2
pH 5.0 緩衝液	4.0	13.2
pH 7.0 緩衝液	2.3	7.6
pH 9.0 緩衝液	1.3	4.2
暗所対照区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
自然水	26.6	88.2
pH 5.0 緩衝液	330	1097
pH 7.0 緩衝液	47.5	157.7
pH 9.0 緩衝液	6.0	19.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

春の東京におけるポリオキシシン D の半減期及び DT<sub>90</sub> 値を下表に示す（報告書に記載の結果）。

照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)
自然水	1.6	5.5
pH 5.0 緩衝液	18.3	60.9
pH 7.0 緩衝液	9.3	30.8
pH 9.0 緩衝液	3.4	11.2

滅菌自然水及び滅菌緩衝液中のポリオキシシン D は、光分解条件下で速やかにかつ広範囲に分解した（春の東京における半減期：1.6～18.3 日）。

さらに春の東京における自然太陽光下に換算した半減期に関して、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）の水中光分解動態試験（2-6-2）に記載している換算方法に基づいて、半減期を算出したところ、ポリオキシシン D の DT<sub>50</sub> は、滅菌自然水で 1.9 日となり、滅菌 pH5.0、pH7.0、及び pH9.0 緩衝液では、それぞれ 19.2 日、11.0 日及び 6.3 日となった。なお、数値については申請者が算出した。

春の東京におけるポリオキシシン D の DT<sub>50</sub>（申請者算出）

試料	DT <sub>50</sub> (日)
照射区滅菌自然水	1.9
照射区滅菌 pH 5.0 緩衝液	19.2
照射区滅菌 pH 7.0 緩衝液	11.0
照射区滅菌 pH 9.0 緩衝液	6.3

#### 量子収率

滅菌 pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 緩衝液中及び自然水中のポリオキシシン D の量子収率はそれぞれ 0.0064、0.0092、0.0081 及び 0.0087 であった。

以上の結果から、水中のポリオキシシン D は光分解により、速やかに分解し、最初に が  
形成される。また、さらに が形成されるか、あ  
るいは が形成され、最終的に  
が形成されると推定される。 さらにポリオキシシン D 及び/あるいはその分解物の光分解が進み、の生成を伴う極性成分の複合混合物が形成される  
ことが明らかとなった。

#### 5. 土壌吸着性

ポリオキシシン D の土壌吸着係数は、分解により測定不能であった。[ ] ポリオキシシン D を用いた土壌中動態試験の結果から、ポリオキシシン D は、土壌中で急速に分解し、二酸化炭素まで無

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

機化され、土壌から急速に消失する。また土壌中には腐植等に取り込まれた結合型残留物として存在しているため、土壌中での浸透移行はないものと推定できる。従って当該農薬の成分物質が河川等の水系に流出することはないと考えられる。

#### 6. 生物濃縮性

ポリオキシシン D の n-オクタノール/水分配係数 (logPow) は -1.45 であり、3.5 未満であることから、試験省略。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 代謝分解の概要

代謝分解物			投与量または TRR に対する回収率%																							
			A																							
動物	ラット	NaOH 捕集液	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 0-24 時間	雄																						
				雌																						
			経口投与 高用量 (1000mg/kg) 0-24 時間	雄																						
				雌	-																					
		尿	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 0-24 時間	雄	0.4																					
				雌	0.4																					
			経口投与 高用量 (1000mg/kg) 0-24 時間	雄	0.6																					
				雌	-																					
		糞	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 0-24 時間	雄	1.5																					
				雌	4.2																					
			経口投与 高用量 (1000mg/kg) 0-24 時間	雄	33.0																					
				雌	-																					
	血漿 <sup>1)</sup>	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌																							
		経口投与 高用量 (1000mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌	-																						
	肝臓 <sup>1)</sup>	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌																							
		経口投与 高用量 (1000mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌	-																						
	腎臓 <sup>1)</sup>	経口投与 低用量 (10 mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌																							
		経口投与 高用量 (1000mg/kg) 1 時間	雄																							
			雌	-																						
植物	ブドウ	3 回処理	1 日後	表面洗浄液	69.9 (0.365)																					
				極性画分 <sup>2)</sup>	<LOD																					
			14 日後	表面洗浄液	39.4 (0.208)																					
		極性画分 <sup>2)</sup>		<LOD																						
		30 日後	表面洗浄液	26.9 (0.133)																						
			極性画分 <sup>2)</sup>	<LOD																						
	葉	30 日後	表面洗浄液	11.9 (2.388)																						
			抽出液	0.8 (0.164)																						

空欄：検出せず、-：適用なし、<sup>1)</sup>：分析値は µg eq./mL or g、<sup>2)</sup>：C18 カラムからのメタノール/HFBA 溶出画分、水溶出画分は代謝物の分析せず、<LOD：検出限界、A：親化合物 ポリオキシニン D。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

代謝分解物			投与量またはTRR に対する回収率%																	
			A																	
植物	レタス	全体	7日後	-	-															
			14日後	-	-															
		外葉部	7日後	表面洗浄液	29.6 (0.746)															
				抽出液	<LOD															
			14日後	表面洗浄液	18.8 (0.375)															
				抽出液	<LOD															
	結球部	7日後	表面洗浄液	-																
			抽出液	<LOD																
		14日後	表面洗浄液	-																
			抽出液	<LOD																
	トマト	3回処理	14日後	表面洗浄液	70.9 (0.073)															
				ジュース																
絞りかす <sup>4)</sup>																				
葉		14日後	水洗浄液	52.2 (1.606)																
	水抽出液 <sup>3)</sup>		10.9 (0.336)																	
土壌	畑地土壌	非滅菌土壌	0日後	88.0																
			2日後	66.6																
			7日後	42.2																
			14日後	20.1																
			30日後	14.6																
			60日後	2.6																
			90日後	1.8																
	滅菌土壌	0日後	92.5																	
7日後		83.5																		
30日後		64.8																		
水中	加水分解	pH 4.0 緩衝液	0日後	95.7																
			1日後	93.1																
			3日後	91.6																
			7日後	90.4																
			14日後	89.3																
			21日後	86.5																
			30日後	89.1																

空欄：検出せず、-：適用なし、()内数値は ppm、<LOD:検出限界未満、<sup>3)</sup>：水抽出液画分、水/塩酸混液の抽出液は代謝物の分析せず。  
A: 親化合物 ポリオキシンド、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

代謝分解物			投与量または TRR に対する回収率%																				
			A																				
水中	加水分解	pH 5.0 緩衝液	0 日後	95.6																			
			1 日後	92.8																			
			3 日後	92.6																			
			7 日後	92.2																			
			10 日後	90.0																			
			14 日後	92.2																			
			21 日後	89.3																			
		30 日後	85.2																				
		pH 7.0 緩衝液	0 日後	95.0																			
	1 日後		95.4																				
	3 日後		79.2																				
	7 日後		68.3																				
	14 日後		62.0																				
	21 日後		53.8																				
	pH 9.0 緩衝液	0 日後	95.4																				
		1 日後	71.5																				
		3 日後	52.7																				
		7 日後	28.9																				
		10 日後	21.1																				
		30 日後	9.1																				
	水中	光分解 照射区	自然水	0 日後	93.4																		
0.167 日後				64.5																			
0.333 日後				56.2																			
1 日後				13.5																			
2 日後																							
4 日後																							
7 日後																							
11 日後																							
pH 5.0 緩衝液			0 日後	98.0																			
			0.167 日後	93.7																			
			0.333 日後	91.0																			
			1 日後	86.3																			
			2 日後	66.8																			
			4 日後	61.5																			
			7 日後	36.9																			
11 日後	12.6																						

空欄：検出せず、-：適用なし、A：親化合物 ポリオキシシン D、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

代謝分解物				投与量または TRR に対する回収率%																		
				A																		
水中	光分解	照射区	pH 7.0 緩衝液	0 日後	95.8																	
				0.167 日後	90.3																	
				0.333 日後	87.0																	
				1 日後	71.9																	
				2 日後	54.5																	
				4 日後	28.0																	
				7 日後	1.9																	
				11 日後																		
		照射区	pH 9.0 緩衝液	0 日後	95.9																	
				0.167 日後	80.0																	
				0.333 日後	66.0																	
				1 日後	42.3																	
				2 日後	28.7																	
				4 日後	9.8																	
7 日後	2.0																					
11 日後																						
水中	光分解	暗所対照区	自然水	0 日後	93.4																	
				0.167 日後	90.9																	
				0.333 日後	91.2																	
				1 日後	90.7																	
				2 日後	84.5																	
				4 日後	82.0																	
				7 日後	77.4																	
				11 日後	68.8																	
		暗所対照区	pH 5.0 緩衝液	0 日後	98.0																	
				0.167 日後	96.1																	
				0.333 日後	94.1																	
				1 日後	91.1																	
				2 日後	94.5																	
				4 日後	90.6																	
7 日後	91.5																					
11 日後	94.5																					

空欄：検出せず、—：適用なし、  
A：親化合物 ポリオキシシンD、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

代謝分解物				投与量または TRR に対する回収率%												
				A												
水中 光分解 暗所対照区	pH 7.0 緩衝液	0 日後	95.8													
		0.167 日後	90.8													
		0.333 日後	89.2													
		1 日後	90.7													
		2 日後	88.2													
		4 日後	84.3													
		7 日後	79.7													
		11 日後	78.3													
	pH 9.0 緩衝液	0 日後	95.9													
		0.167 日後	90.7													
		0.333 日後	83.1													
		1 日後	70.9													
		2 日後	64.6													
		4 日後	48.0													
7 日後	41.6															
11 日後	24.3															

空欄：検出せず、-：適用なし、  
A：親化合物 ポリオキシシン D、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

図 1 ポリオキシシン D の代謝分解経路

M: 動物代謝

P: 植物代謝

S: 土壌中動態

H: 加水分解

L: 水中光分解

[ ]: 加水分解及び/又は水中光分解での想定中間分解物