

IX. 動物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

| 資料 No.    | 試験の種類     | 供試動物等   | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要   | 試験機関 (報告年) | 頁   |
|-----------|-----------|---------|--|---|------------|-----|
| A-1 (GLP) | ラットにおける代謝 | ラット SD系 | <p>標識部位：<br/>フェニル環の <sup>14</sup>C ユニフォーム標識</p> <p>試験項目：吸収、排泄<br/>試験方法：<br/>低用量単回経口；<br/>10 mg/kg<br/>高用量単回経口；<br/>500 mg/kg<br/>尿、ケージ洗液、糞；<br/>24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 時間後に採取</p> <p>尿、ケージ洗液；6, 12 時間後にも採取 (500 mg/kg 用量のみ)</p> <p>呼気；6, 12, 24, 48 時間後に採取 (予備試験のみ)</p> | <p>投与された <sup>14</sup>C はほぼ定量的に回収された (&gt;89%)。投与量の大部分は糞に排泄され、10 mg/kg 用量では雄で 67%、雌で 50%、500 mg/kg 用量では雄で 77%、雌で 71% で 10 mg/kg よりも 500 mg/kg で多く排泄された。糞に次いで尿に多く排泄され、10 mg/kg 用量では雄で 29%、雌で 46% であり、また 500 mg/kg 用量では雄で 12%、雌で 16% で 10 mg/kg の方が多かった。10 mg/kg 用量では 24 時間で投与量の 90% 以上が排泄され、500 mg/kg 用量では 48 時間で投与量の 88% 以上が排泄された。</p> <p>呼気中 (CO<sub>2</sub> 捕集剤および揮発性有機物捕集剤中) には放射能は検出されなかった。</p>           | (2001)     | 100 |
|           |           |         | <p>試験項目：胆汁代謝<br/>試験方法：<br/>低用量単回経口；<br/>10 mg/kg<br/>高用量単回経口；<br/>500 mg/kg<br/>胆汁；1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72 時間後に採取<br/>尿、ケージ洗液；<br/>6, 12, 24, 48, 72 時間後に採取<br/>糞；24, 48, 72 時間後に採取</p> <p>血液、消化管と内容物、カーカス；72 時間後に採取</p>   | <p>胆汁、尿および糞への放射能の排泄は用量依存性であった。10 mg/kg 用量では胆汁中への排泄は最も多く 51-61% で、次いで尿に 14-17%、糞に 11-16% であった。500 mg/kg 用量では、投与量の大半 (57%) は糞中に排泄され、胆汁では 17-27%、尿では 6-9% であった。消化管に残留した量は各投与量の 5% 未満であった。</p> <p>10 mg/kg 用量では 72 時間で投与量の 89% 以上が胆汁、尿 (ケージ洗液を含む)、糞に排泄され、500 mg/kg 用量では 72 時間で投与量の 84-92% が排泄された。</p> <p>ペンディメタリンの吸収率 (胆汁+尿+ケージ洗液+カーカス (消化管を含まず) は 10 mg/kg 用量では雄で 80%、雌で 74%、500 mg/kg では雄で 35%、雌で 28% であった。</p> |            |     |
|           |           |         | <p>試験項目：血中キチクス<br/>試験方法：<br/>低用量単回経口；<br/>10 mg/kg<br/>高用量単回経口；<br/>500 mg/kg<br/>血液；0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72 時間後に</p>   | <p>血漿中：<br/>10 mg/kg；<br/>T<sub>max</sub><br/>C<sub>max</sub><br/>AUC<sub>0-72</sub><br/>AUC<sub>0-∞</sub><br/>500 mg/kg；<br/>T<sub>max</sub></p>   |            |     |

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

| 資料<br>No. | 試験の<br>種類 | 供試動<br>植物等 | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要   | 試験機関<br>(報告年) | 頁 |
|-----------|-----------|------------|--|---|---------------|---|
|           |           |            | 採取 (10 mg/kg 用量)<br>2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48,<br>72 時間後に採取 (500<br>mg/kg 用量)  | C <sub>max</sub><br>AUC <sub>0-72</sub><br>AUC <sub>0-∞</sub><br>半減期は 10 mg/kg では雄で 時間、<br>雌で 時間、500 mg/kg では雄で<br>時間、雌で 時間であった。<br>血漿 C <sub>max</sub> および AUC 値の比較により<br>求めた 2 つの用量の相対的体内暴露は<br>用量依存性であった。  |               |   |
|           |           |            | 試験項目：組織分布<br>試験方法：<br>低用量単回経口；<br>10 mg/kg<br>高用量単回経口；<br>500 mg/kg<br>各組織；<br>1, 4, 24, 168 時間後に採<br>取 (10 mg/kg)<br>3, 7, 24, 168 時間後に採<br>取 (500 mg/kg) | 投与された放射能の全回収率は 87 %<br>以上であった。1-h, 3-h, 4-h, 7-h では<br>投与量の 71-93 % が組織およびカーカ<br>ス中でみられ、24-h では 83-96 % が排<br>泄中に見られた。<br>10 mg/kg での組織濃度は脂肪 (雄の<br>み) および脾臓 (雌のみ) を除き全組織<br>で投与後 時間でピークとなり、雄の<br>脂肪、雌の脾臓での組織濃度は 時間<br>でピークとなった。500 mg/kg では脂肪<br>(雄のみ) および子宮 (雌のみ) を除<br>き全組織で投与後 時間でピークとな<br>り、雄の脂肪、雌の子宮での組織濃度<br>は 時間でピークとなった。<br>その後組織内濃度は各投与量とも<br>全組織で経時的に減少した。10 mg/kg<br>における 168 時間後の組織濃度は肝<br>臓、腎臓、全血で高く、雄では肝臓で<br>雌では全血で<br>が最も高かった。500 mg/kg における<br>168 時間後の組織濃度は肝臓、腎臓、<br>全血、脾臓、腸間膜脂肪で高く、肝臓<br>(雄)、肝臓 (雌)<br>で最も高かった。<br>肝臓、腎臓についての組織内濃度の<br>半減期は 10 mg/kg の雄では肝臓で<br>時間、腎臓で 時間、10 mg/kg<br>での雌では肝臓で 時間、腎臓で<br>時間であり、500 mg/kg での雄で<br>は肝臓で 時間、腎臓では 時<br>間、500 mg/kg での雌では肝臓で<br>時間、腎臓で 時間であった。 |               |   |
|           |           |            | 試験項目：代謝<br>試験方法：<br>低用量単回経口；<br>10 mg/kg<br>高用量単回経口；<br>500 mg/kg<br>吸収、排泄試験ー<br>尿中代謝物；24, 48, 72  | 尿中代謝物には極性で水溶性化合<br>物が認められたが、ペンディメタリン<br>は見られなかった。10 mg/kg、500<br>mg/kg 共に主要代謝物は雄では<br>でそれぞれ投与量の % および<br>% であり、雌では て %<br>および % であった。<br>糞中での主要代謝物はペンディメ  |               |   |

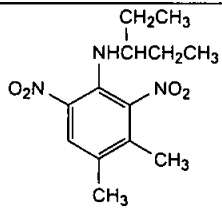
| 資料<br>No.    | 試験の<br>種類       | 供試動<br>植物等                           | 試験項目・試験方法等  | 試験結果の概要  | 試験機関<br>(報告年) | 頁   |
|--------------|-----------------|--------------------------------------|---|--|---------------|-----|
|              |                 |                                      | 時間後に採取 (10 mg/kg)<br>6, 12, 24, 48 時間後に採<br>取 (500 mg/kg)<br>糞中代謝物 ; 24, 48 時間<br>後に採取<br><br>胆汁代謝試験－<br>胆汁中代謝物、尿、糞 ;<br>48 h 時間までの各採取<br>時点でのプール胆汁試<br>料の一部を用量群で混<br>合   | タリンであり、10 mg/kg 用量の雄で投<br>与量の 5 %、雌で 2 %、500 mg/kg 用量<br>の雄で 38 %、雌で 33 %であった。10<br>mg/kg 用量の<br>、500 mg/kg 用量の<br><br>は各投与量の %未満であった。<br>胆汁中代謝物では<br><br>が検出<br>された。これらは吸収、排泄試験の尿<br>中で見られた代謝物と一致していた。<br>主要代謝物は 10 mg/kg では<br>であり、投与量の約 %とな<br>った。次いで<br>であり投与量の<br>%であった。500 mg/kg では<br>が主要代<br>謝物であり、投与量の %となった。<br>次いで<br>であり、投与量の %であった。<br>重要代謝物は HPLC および MS で同定<br>された。   |               |     |
| S-1<br>(GLP) | 土壌中<br>での動<br>態 | 土<br>壌 (壤<br>土)、<br>土<br>壌 (砂壤<br>土) | 標識部位：<br>フェニール環標識体<br>試験項目：<br>好気条件下の代謝運命<br>試験方法：<br>アセトニトリルに溶解<br>した溶液を 3.3 ppm (乾土<br>重あたり) の濃度で添加<br>し、蓋をして CO <sub>2</sub> および<br>揮発性有機物トラップ<br>を連結し、暗所でインキ<br>ュベートした。<br>試料採取：<br>処理日 (0 日)、3、7、14、<br>30、62、90、120 および<br>181 日後 | ベンディメタリンの半減期 (DT <sub>50</sub> ) は<br>土壌で 95 日、土壌で 157 日<br>であった。主要生成物は お<br>よび土壌結合残留物であり、 は最<br>大で各々 で<br>であった。マイナーな代謝物として および<br>が検出され、それらは最大でそれ<br>ぞれ<br><br>および であった。代<br>謝物 の半減期は両土壌のデー<br>タから であった。<br>土壌結合残留物は、最大で<br><br>であった。土壌結合残留物を<br>で抽出したところ、抽出物<br>量は 土壌で<br>%AD、 土壌で<br>%AD であった。抽出物の主<br>なものはいずれにおいても未変化の<br>ベンディメタリンであり、代謝物の主<br>要なものは であった。その他<br>抽出物中で見られたマイ<br>ナーな代謝物もそれぞれ存在してい<br>た。<br>土壌結合残留物の<br>抽出残さは<br>分画に、それぞれ 土壌で<br>%、 土壌では | (2001)        | 132 |

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

| 資料 No.      | 試験の種類   | 供試動物等                  | 試験項目・試験方法等  | 試験結果の概要   | 試験機関 (報告年) | 頁   |
|-------------|---------|------------------------|---|---|------------|-----|
|             |         |                        |   | %の割合で存在した。  |            |     |
| PC-11       | 加水分解試験  | 緩衝液 (pH 4, 7, 9)       | 試験項目:加水分解速度<br>試験方法:<br>試験溶液に緩衝液を添加し、50℃で暗所に5日間保持した。  | pH 4、pH 7およびpH 9における分解率はそれぞれ-2.1、-3.6および0.7%でいずれも分解は認められなかった。よってベンディメタリンの25℃における半減期はいずれのpHでも1年以上と推定された。   | (2001)     | 145 |
| L-1         | 水中光分解試験 | 精製水<br>自然水             | 試験項目:<br>水中光分解速度および想定分解物の定量<br><br>試験方法:<br>試験濃度は0.20 μg/mlとし、25±2℃でキセノン光を照射し、照射開始前、照射6時間、1, 2, 3, 4, 5および7日後の各時期に試料を採取した。また、暗所対照区を設けた。 | ベンディメタリンの分解率は7日後で精製水93%、自然水>97%であり、太陽光換算の推定半減期はそれぞれ8.8日および6.4日と計算された。分解速度は自然水>精製水であり、光増感物質等の影響が考えられた。暗所対照区のベンディメタリン分解率は7日後で精製水4%、自然水2%であった。<br>分解物の生成率は精製水と自然水で最大でもそれぞれ%および%であった。<br>はいずれも検出されなかった。                     | (2002)     | 147 |
| PC-10       | 土壌吸着試験  | 砂質壤土、<br>壤土、埴土、<br>重埴土 | 試験項目:土壌吸着係数<br>試験方法:<br>土壌3gに3.5mlの蒸留水を加え一昼夜静置したものに、0.02、0.05、0.10および0.20 μg/mlの試験溶液を加え、4時間振とうし、水層を分析した。                                | 砂質壤土、壤土、埴土および重埴土の吸着係数(Kd)はそれぞれ、3020、347、109625および $4.90 \times 10^7$ であり、土壌中の有機炭素含有量はそれぞれ、0.51、5.69、2.32および3.84(%)であった。これらより土壌吸着定数(Koc)は $3.0 \times 10^6$ となり、Kd値と有機炭素含有量との相関性はほとんど認められず、むしろ粘土含有量と高い相関を示した(相関係数0.586)。 | (2001)     | 155 |
| PC-19 (GLP) | 生物濃縮性   | コイ                     | ジメチルスルホキシドに溶解、希釈した被験物質を試験用水に添加、連続流水式で60日間暴露。9もしくは16日間排泄。<br>低濃度区 0.1 μg/L<br>高濃度区 1 μg/L  | 低濃度区の平均濃縮係数 BCFss;1600倍<br>高濃度区の平均濃縮係数 BCFss;1600倍<br><br>取込期間11~60日後における濃縮倍率は、低濃度区では1100~2000、高濃度区では1000~2000の範囲で推移した。   | (2008)     | 160 |

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

<代謝物一覧表>

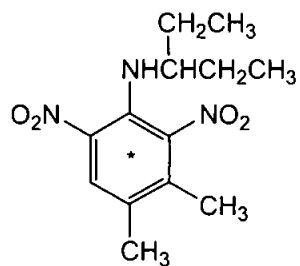
| 名称       | 由来 | 化学名  | 構造式   |
|----------|----|--|---|
| ペンディメタリン | 動物 | N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン<br><N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-xylidine> |  |
|          |    |  |   |

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

| 名称 | 由来 | 化学名 | 構造式 |
|----|----|-----|-----|
|    |    |     |     |

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

標識化合物の合成法（標識部位は\*）



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

1. 動物代謝に関する試験

(資料 A-1)

<sup>14</sup>C 標識ペンディメタリンのラットにおける代謝試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

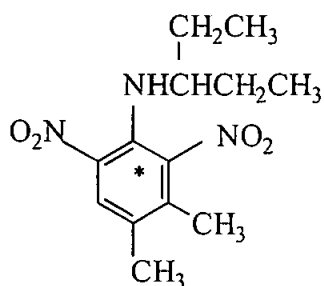
供試標識化合物：

供試化合物名； [<sup>14</sup>C] ペンディメタリン

CAS： *N*-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine

IUPAC： *N*-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidine

化学構造および標識部位；



\*：フェニール環の <sup>14</sup>C ユニフォーム標識

|         |                                     |
|---------|-------------------------------------|
|         | フェニール環の <sup>14</sup> C<br>ユニフォーム標識 |
| 比放射能    |                                     |
| 放射化学的純度 |                                     |

標識位置選定理由：基本骨格のベンゼン環に標識した。

被験物質の同一性の確認： で MS により確認

保存条件：使用時を除き、暗所<-20℃



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

供試動物：Sprague-Dawley CrI:CD/BR ラット

各試験項目に使用したラットの週齢と体重を表1に示す。

表1 ラット週齢および体重

| 試験系      | ラット<br>週齢<br>(投与時<br>or 外科的<br>処置時) | ラット<br>1群匹数 |   | ラット体重 (g)<br>(投与時) |         |                |         |
|----------|-------------------------------------|-------------|---|--------------------|---------|----------------|---------|
|          |                                     | ♂           | ♀ | 10 mg/kg 設定用量      |         | 500 mg/kg 設定用量 |         |
|          |                                     |             |   | ♂                  | ♀       | ♂              | ♀       |
| 予備排泄     | 7-9                                 | 3           | 3 | 219-220            | 166-175 | 205-213        | 156-172 |
| 分布、代謝、排泄 |                                     | 4           | 4 | 168-185            | 145-165 | 200-248        | 165-186 |
| 胆汁代謝     |                                     | 4           | 4 | 220-239            | 171-190 | 218-246        | 162-186 |
| 予備薬物動態   |                                     | 3           | 3 | 193-227            | 156-183 | 225-252        | 193-204 |
| 薬物動態     |                                     | 4           | 4 | 252-270            | 187-204 | 264-282        | 195-212 |
| 経時的体内分布  |                                     | 4           | 4 | 161-190            | 125-164 | 203-234        | 157-186 |

飼育環境；入手後から屠殺時まで投与前を除き、飼料および水を自由に摂取させ、下記環境に飼育した。

馴化および検疫期間；最低 5 日

温度；18-26℃ (64-79 °F)

湿度；30 - 70 %

空気；最低 10 回/h 新鮮空気交換

照明；12 時間の明暗サイクル

ケージ；試験項目ごとに下記の飼育ケージおよび飼育状態で飼育した。

馴化および検疫期間；ステンレス製ケージで個別飼育

予備排泄試験；ガラス製代謝ケージで、投与直後から屠殺まで個別飼育

予備薬物動態試験、薬物動態試験、単回投与排泄分布試験、胆汁排泄試験；

Nalgene 代謝ケージで、投与直後から屠殺まで個別飼育

方法：

1) 投与用量

用量；10 mg/kg および 500 mg/kg

投与方法：

単回経口強制投与

動物は投与前 16-18 時間および投与後 4 時間は絶食させた。

用量設定根拠：

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

投与液の調製：

[ $^{14}\text{C}$ ] ペンディメタリンを非放射性ペンディメタリン(純度 %)で放射能希釈し、0.75 % (w/v) メチルセルローズ/水溶液に均一に溶解 (10 mg/kg 用量) または懸濁 (500 mg/kg 用量) して投与液とした。

投与液の放射化学的純度：

HPLC/LSC で分析し、10 mg/kg 設定用量では %であり、500 mg/kg 設定用量では %であった。

投与量実測値：

各試験でラットに投与された用量は設定用量 10 および 500 mg/kg に対し、それぞれ 8.63-11.05 mg/kg および 496.73-527.72 mg/kg であった。

投与液の保存条件：使用時を除き冷蔵庫に保管。

2) 試験群；試験群の構成を表 2 に示す。

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

表2 試験群の構成

| 試験項目                     | 用量<br>(mg/kg) | 群数 | 群構成       | 採取試料および<br>採取時点(投与後時間)  | 屠殺時間<br>(時間)      |
|--------------------------|---------------|----|-----------|---|-------------------|
| 予備排泄                     | 10            | 1  | ♂3,<br>♀3 | 尿; 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>糞; 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168   | 168               |
|                          | 500           | 1  | ♂3, ♀3    | ケージ洗液; 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>呼気; 6, 12, 24, 48  |                   |
| 分布、代謝、<br>排泄             | 10            | 1  | ♂4, ♀4    | 尿、ケージ洗液;<br>24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>(10 mg/k 用量)   | 168               |
|                          | 500           | 1  | ♂4, ♀4    | 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>(500 mg/k 用量)<br>糞; 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168<br>血液; 168<br>組織; 168<br>カーカス; 168          |                   |
| 胆汁代謝                     | 10            | 1  | ♂4, ♀4    | 尿、ケージ洗液; 6, 12, 24, 48, 72<br>糞; 24, 48, 72   | 72                |
|                          | 500           | 1  | ♂4, ♀4    | 胆汁; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72<br>血液; 72<br>消化管と内容物; 72<br>カーカス; 72  |                   |
| 予備薬物動態                   | 10            | 1  | ♂3, ♀3    | 尿、糞、ケージ洗液;<br>24, 48, 72 (10 mg/kg 用量)  | 72, 24            |
|                          | 500           | 1  | ♂3, ♀3    | 24 (500 mg/kg 用量)<br>血液; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48,<br>72 (10 mg/kg 用量)<br>1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24<br>(500 mg/kg 用量)              |                   |
| 薬物動態                     | 10            | 1  | ♂4, ♀4    | 尿、糞、ケージ洗液; 24, 48, 72<br>血液; 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72<br>(10 mg/kg 用量)   | 72                |
|                          | 500           | 1  | ♂4, ♀4    | 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72<br>(500 mg/kg 用量)   |                   |
| 経時的体内<br>分布 <sup>a</sup> | 10            | 1  | ♂4, ♀4    | 尿、ケージ洗液;  | 1, 3, 4, 7,<br>24 |
|                          | 500           | 1  | ♂4, ♀4    | 1, 4, 6, 12, 24 (10 mg/kg 用量)<br>3, 6, 7, 12, 24 (500 mg/kg 用量)<br>糞、血液、組織、カーカス;<br>1, 4, 24 (10 mg/kg 用量)<br>3, 7, 24 (500 mg/kg 用量) |                   |

<sup>a</sup> 分布、代謝および排泄試験の168hのデータも採用。

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

### 3) 吸収・排泄

試料を採取する試験系と各試験での採取試料および採取時点は表 2 に示す。  
各試験での尿、糞、ケージ洗液の採取方法は下記である。

尿；ドライアイスに浸した容器に連続的に採取。

糞；アルミホイルで覆った容器をドライアイスに浸し、連続的に採取。

ケージ洗液；中間採取時点では尿・糞採取後ケージを蒸留水で洗浄し 洗液を採取した。  
最終採取時点では水で洗浄後、メタノールで洗浄し、洗液を採取し、混合した。

採取試料は分析まで、 $<-10^{\circ}\text{C}$ に保存した。

次に各試験に特有の試料の採取方法を示す。

#### 3-1) 予備排泄試験

呼吸；1N NaOH 溶液の捕集容器 2 個とクロモソルブ捕集チューブ 1 個に吸着させて採取。

#### 3-2) 分布、代謝、排泄試験

血液；動物をエーテル麻酔後、背側大動脈から採血。採取試料は分析まで、冷蔵庫に保存した。

組織、カーカスは 4) 項に記載する。

#### 3-3) 胆汁代謝試験

胆汁；胆汁カニューレおよび十二指腸カニューレをラットに挿入し、胆汁カニューレから胆汁を、十二指腸カニューレから置換胆汁酸塩溶液を輸液した。胆汁の採取容器はアルミホイルで覆い、ドライ/ウエットアイスに浸し、連続採取した。

血液；動物をエーテル麻酔後、背側大動脈から採血。採取試料は分析まで、冷蔵庫に保存した。

組織、カーカスは 4) 項に記載する。

#### 3-4) 薬物動態試験

血液；頸静脈カニューレをラットに挿入し、採取。採取試料は分析まで、冷蔵庫に保存した。

調査項目： $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、薬物濃度曲線下面積 (AUC) および  $T_{1/2}$

### 4) 分布

試料を採取する試験系と各試験での採取試料および採取時点は表 2 に示す。

採取試料は血液を除き、分析まで、 $<-10^{\circ}\text{C}$ に保存し、血液は冷蔵庫に保存した。組織および臓器は各採取時点で、エーテル麻酔後、背側動脈で瀉血し、採取した。以下に各試験での採取臓器を示す。

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

4-1) 分布、代謝、および排泄試験、経時的体内分布試験

脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、消化管と内容物、骨(大腿骨)、骨髄、筋(半膜様筋)、腸間膜脂肪、精巣(雄)、卵巣(雌)、子宮(雌)、脾臓、膵臓、甲状腺、胸腺、全血および血漿、カーカス

4-2) 胆汁代謝試験

消化管と内容物およびカーカス

5) 分析法

全試料の放射能は液体シンチレーション計数法(LSC)で定量した。試料は重量で分取し、2連で分析した。ウルチマゴールド™液体シンチレーションカクテルを各液体試料に添加した。計数効率外部標準比法により測定した。

各試料の放射能は下記の方法で測定した。

5-1) 尿・ケージ洗液および胆汁

・重量測定後、一部を直接液体シンチレーション計数法(LSC)で測定した。

5-2) 糞

・予備排泄試験の試料

重量測定後、ドライアイスと混合し、ミキサーで均一化する。均一化物の一部を自動燃焼装置で酸化燃焼した後LSCで測定した。

・分布、代謝、および排泄試験、胆汁代謝試験、経時的体内分布試験

重量測定後、水と混合し、ポリトロンで均一化した。均一化物の一部を自動燃焼装置で酸化燃焼した後LSCで測定した。

燃焼効率および対照処理群から得られた試料のバックグラウンド値で補正した。

5-3) 組織

・脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、筋、腸間膜脂肪、精巣、卵巣、子宮、脾臓、膵臓、甲状腺、骨髄、胸腺；

試料を細断し、可溶化剤と混合する。可溶化剤として、

を使用した。可溶化剤と混合した試料を57℃で一夜振とうしてインキュベートした。試料量に応じ、全量または一部をLSC測定した。

・骨；酸化燃焼後LSC測定

・血液；全血を2分し、1つは血漿を得る為、遠心分離、他の1つは酸化燃焼後LSC測定。血漿は直接LSC測定。

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

・消化管；

a) 経時的体内分布試験 1, 4 h の採取時点 (10 mg/kg 用量) および 3, 7, 24 h の採取時点 (500 mg/kg 用量) の試料は でホモジナイズ後、遠心分離した。上澄液は直接 LSC 測定 (抽出可能画分)。残渣は酸化燃焼後 LSC 測定 (結合放射能)。両画分の合計を消化管の放射能量とした。

b) その他の全試料は水でホモジナイズし、一部を酸化燃焼後 LSC 測定。

・カーカス；可溶化後 LSC 測定。

6) 代謝

6-1) 分析用試料調製

6-1-1) 分布、代謝、および排泄試験

採取試料、採取時点、調製方法および分析法を表 3 に示す。

表 3 試料調製方法 (分布、代謝、および排泄試験)

| 採取試料 | 用量 (mg/kg) | 採取時点          | プール試料採取時間 | 調製方法 | 分析法 |
|------|------------|---------------|-----------|------|-----|
| 尿    | 10         | 4, 24, 48, 72 | 0-72      |      |     |
|      | 500        | 6, 12, 24, 48 | 0-48      |      |     |
| 糞    | 10         | 24, 48, 72    | 0-72      |      |     |
|      | 500        | 24, 48        | 0-48      |      |     |

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

下図に糞の抽出をフローシートに要約する。

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

#### 6-1-2) 胆汁代謝試験

採取試料、採取時点、調製方法および分析法を4に示す。

表4 試料調製方法(胆汁代謝試験)

| 採取試料 | 用量<br>(mg/kg) | 採取<br>時点                                  | フール試料<br>採取時間 | 調製方法 | 分析法 |
|------|---------------|---|---------------|------|-----|
| 尿    | 10<br>500     | 6, 12,<br>24, 48                          | 0-48          |      |     |
| 糞    | 10<br>500     | 24, 48                                    | 0-48          |      |     |
| 胆汁   | 10<br>500     | 1, 2, 4,<br>6, 8, 10<br>12, 16,<br>24, 48 | 0-48          |      |     |

#### 6-2) HPLC 分析

#### 6-3) 代謝物の同定

結果:

##### 1) 吸収・排泄

##### ① 血漿濃度推移

血漿濃度推移の結果を表4-5 および図1に示す。

最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ , ppm ペンディメタリン相当として計算) は 10 mg/kg 設定用量で到達し、500 mg/kg 設定用量のよりも速かった。排泄半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 500 mg/kg 設定用量でとなり、10 mg/kg 設定用量のよりも僅かに長かった。薬物動態パラメーターにおいて明らかな性差はなかった。

血漿  $C_{max}$  および AUC 値の比較により求めた2つの設定用量の相対的体内暴露は用量依存性であった(非直線性)。これは胆汁排泄試験で測定したペンディメタリン由来放射能の吸収量の結果と一致していた。



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

表5 血漿中残留量 (ppm ベンディメリン eq)

|        | 10 mg/kg 用量 |     |        | 500 mg/kg 用量 |     |
|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|
|        | 雄           | 雌   |        | 雄            | 雌   |
| 時間 (h) | 平均値         | 平均値 | 時間 (h) | 平均値          | 平均値 |
| 0.5    |             |     | 2      |              |     |
| 1      |             |     | 3      |              |     |
| 2      |             |     | 4      |              |     |
| 3      |             |     | 6      |              |     |
| 4      |             |     | 8      |              |     |
| 6      |             |     | 10     |              |     |
| 8      |             |     | 12     |              |     |
| 24     |             |     | 24     |              |     |
| 48     |             |     | 48     |              |     |
| 72     |             |     | 72     |              |     |

表6 薬物動態パラメーター

| パラメーター  | 10 mg/kg 用量 |       |     |       | 500 mg/kg 用量 |       |     |       |
|---|-------------|-------|-----|-------|--------------|-------|-----|-------|
|   | 雄           |       | 雌   |       | 雄            |       | 雌   |       |
|   | 平均値         | S. D. | 平均値 | S. D. | 平均値          | S. D. | 平均値 | S. D. |
| $T_{max}$<br>(h)  |             |       |     |       |              |       |     |       |
| $C_{max}$<br>( $\mu\text{g-eq/g}$ )                         |             |       |     |       |              |       |     |       |
| $AUC_{0-72h}$<br>( $\mu\text{g-eq} \cdot \text{h/g}$ )      |             |       |     |       |              |       |     |       |
| $AUC_{0-\infty h}$<br>( $\mu\text{g-eq} \cdot \text{h/g}$ ) |             |       |     |       |              |       |     |       |
| 半減期 (h)   |             |       |     |       |              |       |     |       |

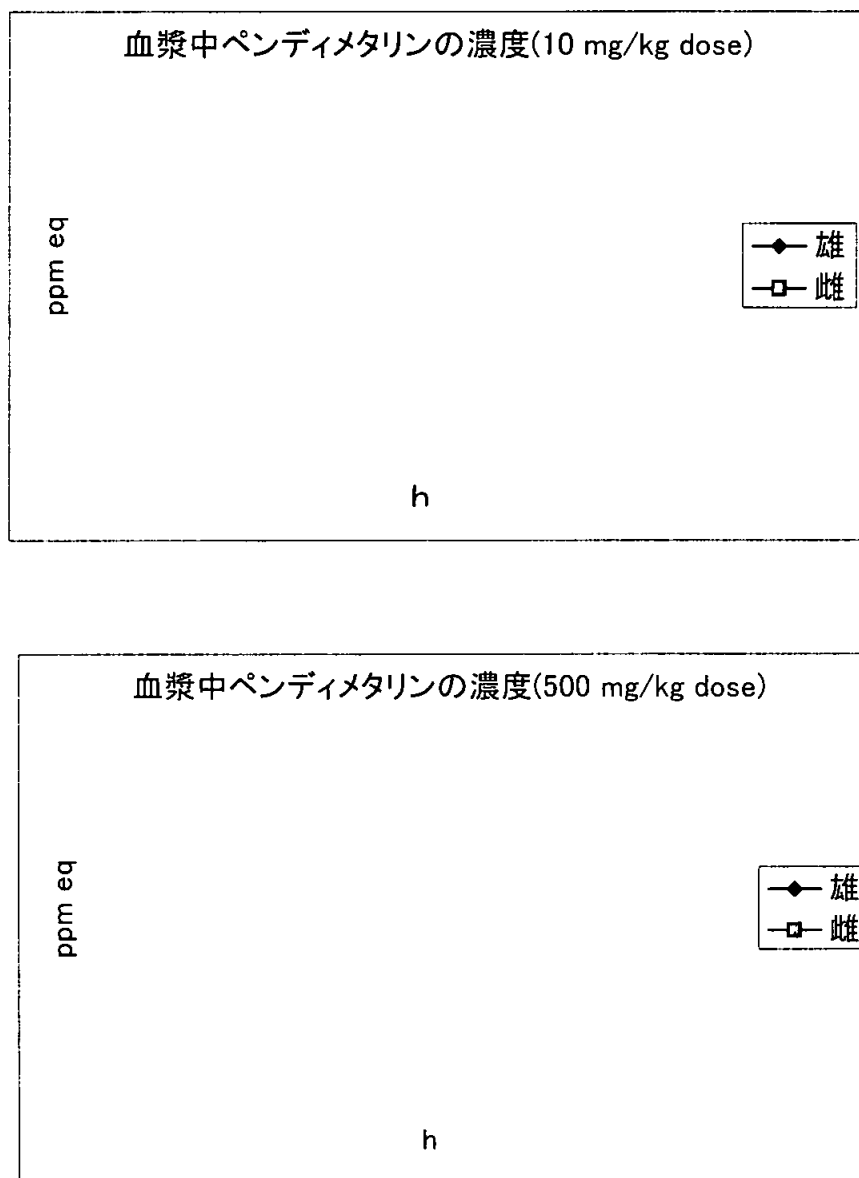


図 1 血漿中の残留濃度 (薬物動態試験)

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

② 排泄

1) 予備排泄試験

結果を表 7 に示す。

すべての非カニューレションラットに投与された<sup>14</sup>Cはほぼ定量的に回収され500 mg/kg 設定用量の雌(79.09%)を除き全ての用量群で>91%であった。呼気中(CO<sub>2</sub>捕集剤および揮発性有機物捕集剤)には放射能は検出されなかった。投与量の大部分は糞に排泄され、次に尿に排泄された。500 mg/kg 設定用量では放射能の排泄は雄および雌で同じであった。10 mg/kg 設定用量では雄に比べ雌でより多くの放射能が尿中に排泄された。

表 7 投与量の回収% (予備排泄試験)

| 試料                  | 10 mg/kg 用量 |       | 500 mg/kg 用量 |       |
|---------------------|-------------|-------|--------------|-------|
|                     | 雄           | 雌     | 雄            | 雌     |
|                     | 平均値         | 平均値   | 平均値          | 平均値   |
| 尿                   | 17.70       | 25.02 | 9.81         | 11.70 |
| 糞                   | 74.67       | 50.11 | 75.11        | 58.10 |
| ケージ洗液               | 8.73        | 23.77 | 7.00         | 9.30  |
| CO <sub>2</sub> 捕集剤 | ND          | ND    | ND           | ND    |
| 揮発性有機物捕集剤           | ND          | ND    | ND           | ND    |
| 計                   | 101.10      | 98.89 | 91.92        | 79.09 |

ND=検出せず(検出限界未満)

2) 分布、代謝および排泄試験

結果を表 8-10 に示す。

すべての非カニューレションラットに投与された<sup>14</sup>Cはほぼ定量的に回収され全ての用量群で>89%であった。投与量の大部分は糞に排泄され、次いで尿に排泄された。尿中への排泄は10 mg/kg 設定用量では、雄よりも雌で多く、また500 mg/kg 用量よりも多かった(10 mg/kg 用量;雄で28.53%,雌で45.63%;500 mg/kg 用量;雄で11.52%,雌で15.81%)。反対に糞中への排泄は500 mg/kg 用量(雄で76.60%,雌で71.42%)では、10 mg/kg 用量(雄で66.99%,雌で50.06%)でよりもより多かった。

10 mg/kg 設定用量では、24時間で投与量の90%以上が排泄され、500 mg/kg 設定用量では48時間で投与量の88%以上が排泄された。

表 8 投与量の回収% (分布、代謝および排泄試験、0-168 h)

| 試料    | 10 mg/kg 用量 |       | 500 mg/kg 用量 |       |
|-------|-------------|-------|--------------|-------|
|       | 雄           | 雌     | 雄            | 雌     |
|       | 平均値         | 平均値   | 平均値          | 平均値   |
| 尿     | 28.53       | 45.63 | 11.52        | 15.81 |
| 糞     | 66.99       | 50.06 | 76.60        | 71.42 |
| ケージ洗液 | 1.99        | 2.23  | 1.98         | 2.49  |
| 組織    | 0.12        | 0.21  | 0.06         | 0.08  |
| カーカス  | 0.10        | 0.16  | 0.09         | 0.10  |
| 計     | 97.73       | 98.29 | 90.25        | 89.88 |

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

表 9 累積排泄 (分布、代謝、排泄試験, 10 mg/kg 設定用量)

| 10 mg/kg<br>用量 | 平均投与量% |       |           |       | 平均投与量% |       |           |       |
|----------------|--------|-------|-----------|-------|--------|-------|-----------|-------|
|                | 雄      |       |           |       | 雌      |       |           |       |
| 時間 (h)         | 尿      | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    | 尿      | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    |
| 6              | NS     | NS    | NS        | NA    | NS     | NS    | NS        | NA    |
| 12             | NS     | NS    | NS        | NA    | NS     | NS    | NS        | NA    |
| 24             | 27.94  | 64.60 | 1.80      | 94.34 | 44.41  | 45.76 | 2.01      | 92.18 |
| 48             | 28.31  | 66.43 | 1.92      | 96.66 | 45.10  | 49.01 | 2.13      | 96.24 |
| 72             | 28.41  | 66.71 | 1.96      | 97.08 | 45.25  | 49.55 | 2.20      | 97.00 |
| 96             | 28.46  | 66.84 | 1.96      | 97.26 | 45.35  | 49.81 | 2.20      | 97.36 |
| 120            | 28.49  | 66.90 | 1.96      | 97.35 | 45.42  | 49.89 | 2.20      | 97.51 |
| 144            | 28.52  | 66.95 | 1.96      | 97.43 | 45.46  | 49.95 | 2.20      | 97.61 |
| 168            | 28.53  | 66.99 | 1.99      | 97.51 | 45.63  | 50.06 | 2.23      | 97.92 |

NS=試料未採取。 NA=適用せず。

表 10 累積排泄 (分布、代謝、排泄試験, 500 mg/kg 設定用量)

| 500 mg/kg<br>用量 | 平均投与量% |       |           |       | 平均投与量% |       |           |       |
|-----------------|--------|-------|-----------|-------|--------|-------|-----------|-------|
|                 | 雄      |       |           |       | 雌      |       |           |       |
| 時間 (h)          | 尿      | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    | 尿      | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    |
| 6               | 2.47   | NS    | 0.32      | 2.79  | 1.85   | NS    | 0.34      | 2.19  |
| 12              | 6.60   | NS    | 1.08      | 7.68  | 6.02   | NS    | 0.95      | 6.97  |
| 24              | 10.52  | 69.22 | 1.77      | 81.51 | 12.73  | 59.47 | 2.36      | 74.56 |
| 48              | 11.35  | 75.67 | 1.81      | 88.83 | 15.55  | 70.54 | 2.46      | 88.55 |
| 72              | 11.44  | 76.22 | 1.82      | 89.48 | 15.70  | 71.18 | 2.46      | 89.34 |
| 96              | 11.48  | 76.44 | 1.82      | 89.74 | 15.75  | 71.37 | 2.46      | 89.58 |
| 120             | 11.51  | 76.51 | 1.82      | 89.84 | 15.79  | 71.40 | 2.46      | 89.65 |
| 144             | 11.52  | 76.53 | 1.83      | 89.88 | 15.80  | 71.42 | 2.46      | 89.68 |
| 168             | 11.52  | 76.60 | 1.98      | 90.10 | 15.81  | 71.42 | 2.49      | 89.72 |

NS=試料未採取。

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

③ 胆汁排泄

結果を表 11-13 に示す。

カニキュレーションラットに投与された<sup>14</sup>Cは、ほぼ定量的に胆汁、尿、糞、ケージ洗液、消化管と内容物、およびカーカス中に回収された。投与された放射能の全回収率は全用量群で88%以上であった。

胆汁、尿および糞への放射能の排泄は用量依存性であった。放射能の排泄は各群で雄・雌間で同じであり、10 mg/kg用量では、投与量の排泄は胆汁中(51-61%)に多く、次いで尿(14-17%)、糞(11-16%)であった。500 mg/kg用量では、投与量の大半(57%)は糞中に排泄され、胆汁は17-27%、尿は6-9%であった。消化管に残留した投与量は各用量で5%未満であった。

10 mg/kg用量では、72時間で投与量の89%以上が排泄され(胆汁、尿、糞、ケージ洗液)、500 mg/kg用量では72時間で投与量の84-92%が排泄された。

表 11 投与量の回収% (胆汁代謝試験)

|       | 10 mg/kg 用量 |       | 500 mg/kg 用量 |       |
|-------|-------------|-------|--------------|-------|
|       | 雄           | 雌     | 雄            | 雌     |
| 試料    | 平均値         | 平均値   | 平均値          | 平均値   |
| 胆汁    | 61.01       | 51.06 | 27.45        | 17.41 |
| 尿     | 14.05       | 17.45 | 5.94         | 8.52  |
| 糞     | 11.45       | 15.99 | 57.34        | 56.59 |
| ケージ洗液 | 4.81        | 4.88  | 1.37         | 1.75  |
| 消化管   | 2.12        | 0.25  | 0.06         | 4.32  |
| カーカス  | 0.38        | 0.41  | 0.26         | 0.18  |
| 計     | 93.82       | 90.04 | 92.42        | 88.76 |

表 12 累積排泄 (胆汁代謝試験, 10 mg/kg 設定用量)

| 10 mg/kg<br>用量 | 平均投与量% |       |       |           |       | 平均投与量% |       |       |           |       |
|----------------|--------|-------|-------|-----------|-------|--------|-------|-------|-----------|-------|
|                | 雄      |       |       |           |       | 雌      |       |       |           |       |
| 時間 (h)         | 胆汁     | 尿     | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    | 胆汁     | 尿     | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    |
| 1              | 5.19   | NS    | NS    | NS        | 5.19  | 0.68   | NS    | NS    | NS        | 0.68  |
| 2              | 17.80  | NS    | NS    | NS        | 17.80 | 10.87  | NS    | NS    | NS        | 10.87 |
| 4              | 33.19  | NS    | NS    | NS        | 33.19 | 26.46  | NS    | NS    | NS        | 26.46 |
| 6              | 41.48  | 6.12  | NS    | 1.95      | 49.55 | 35.64  | 9.44  | NS    | 2.67      | 47.75 |
| 8              | 46.80  | NS    | NS    | NS        | 54.87 | 40.25  | NS    | NS    | NS        | 52.36 |
| 10             | 52.30  | NS    | NS    | NS        | 60.37 | 43.92  | NS    | NS    | NS        | 56.03 |
| 12             | 55.04  | 12.37 | NS    | 4.29      | 71.70 | 46.23  | 13.85 | NS    | 4.19      | 64.27 |
| 16             | 57.78  | NS    | NS    | NS        | 74.44 | 48.54  | NS    | NS    | NS        | 66.58 |
| 24             | 59.58  | 13.94 | 9.35  | 4.54      | 87.41 | 50.43  | 16.59 | 13.76 | 4.63      | 85.41 |
| 48             | 60.97  | 14.04 | 11.42 | 4.79      | 91.22 | 50.98  | 17.30 | 15.68 | 4.78      | 88.74 |
| 72             | 61.01  | 14.05 | 11.45 | 4.81      | 91.32 | 51.06  | 17.45 | 15.99 | 4.88      | 89.38 |

NS=試料未採取。

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

表 13 累積排泄 (胆汁代謝試験, 500 mg/kg 設定用量)

| 500<br>mg/kg<br>用量 | 平均投与量% |      |       |           |       | 平均投与量% |      |       |           |       |
|--------------------|--------|------|-------|-----------|-------|--------|------|-------|-----------|-------|
|                    | 雄      |      |       |           |       | 雌      |      |       |           |       |
| 時間 (h)             | 胆汁     | 尿    | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    | 胆汁     | 尿    | 糞     | ケージ<br>洗液 | 累計    |
| 1                  | 0.13   | NS   | NS    | NS        | 0.13  | 0.26   | NS   | NS    | NS        | 0.26  |
| 2                  | 1.54   | NS   | NS    | NS        | 1.54  | 1.83   | NS   | NS    | NS        | 1.83  |
| 4                  | 3.75   | NS   | NS    | NS        | 3.75  | 4.01   | NS   | NS    | NS        | 4.01  |
| 6                  | 6.02   | 2.08 | NS    | 0.37      | 8.47  | 5.74   | 2.28 | NS    | 0.43      | 8.45  |
| 8                  | 8.61   | NS   | NS    | NS        | 11.06 | 7.41   | NS   | NS    | NS        | 10.12 |
| 10                 | 11.53  | NS   | NS    | NS        | 13.98 | 9.13   | NS   | NS    | NS        | 11.84 |
| 12                 | 16.20  | 3.96 | NS    | 0.88      | 21.04 | 11.17  | 4.52 | NS    | 0.99      | 16.68 |
| 16                 | 20.87  | NS   | NS    | NS        | 25.71 | 13.20  | NS   | NS    | NS        | 18.71 |
| 24                 | 25.87  | 5.57 | 55.87 | 1.30      | 88.61 | 15.24  | 8.03 | 53.32 | 1.70      | 78.29 |
| 48                 | 27.33  | 5.89 | 57.29 | 1.35      | 91.86 | 17.33  | 8.49 | 55.60 | 1.75      | 83.17 |
| 72                 | 27.45  | 5.94 | 57.34 | 1.37      | 92.10 | 17.41  | 8.52 | 56.59 | 1.75      | 84.27 |

NS=試料未採取。

#### ④ 放射能の吸収

結果を表 14 に示す。

ペンディメタリン由来放射能の吸収量は胆汁排泄試験で胆汁, 尿, ケージ洗液およびカーカス (消化管を含まず) 中の投与量の%の合計として求めた。吸収量は用量依存性であった。

投与量の約 74-80 %が 10 mg/kg 設定用量で吸収され, 投与量の約 28-35 %が 500 mg/kg 設定用量で吸収された。500 mg/kg 用量でよりも 10 mg/kg 用量で, 投与量に対してより多くの吸収 (%) が見られた。各用量群で僅かな性差がみられ, 雌よりも雄の方がより高い吸収量であった。

胆汁排泄は放射能の排泄において主要な役割を果たしていた。

表 14 放射能の吸収

| 設定用量 (mg/kg) | 性 | ペンディメタリン由来放射能の吸収% |
|--------------|---|-------------------|
| 10           | 雄 | 80.25             |
| 10           | 雌 | 73.80             |
| 500          | 雄 | 35.02             |
| 500          | 雌 | 27.86             |

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

2) 組織分布

2-1) 放射能分布

結果を表 15-20 に示す。

投与された放射能の全回収率は全用量群で 87 %以上であった。1-h, 3-h, 4-h および 7-h の屠殺時点では、投与量の大半は組織およびカーカス中にみられたが (71-93 %) 24-h では組織およびカーカス中には極少量であり、大半が排泄物中にみられた (組織およびカーカス中で 2-9 %, 排泄物中で 83-96 %)。

10 mg/kg 用量では、組織濃度は脂肪 (雄のみ) および脾臓 (雌のみ) を除き全組織で投与後 1 時間でピークとなった; 雄ラットの脂肪および雌ラットの脾臓中の組織濃度は 4 時間でピークとなった。その後組織中濃度は全組織で経時的に減少した。168 時間後の組織濃度は、高レベルの残留が肝臓、腎臓および全血でみられ、雄で全血の 0.036 ppm から肝臓の 0.099 ppm であり、雌では全血の 0.042 ppm から腎臓の 0.115 ppm であった。他の全組織の残留レベルは 0.03 ppm 未満かあるいは検出できなかった。

500 mg/kg 用量では、組織濃度は脂肪 (雄のみ) および子宮 (雌のみ) を除き全組織で投与後 3 時間でピークとなった; 雄ラットの脂肪および雌ラットの子宮中の組織濃度は 7 時間でピークとなった。その後組織中濃度は全組織で経時的に減少した。168 時間後の組織濃度は、高レベルの残留が肝臓、腎臓、全血、脾臓および腸間膜脂肪でみられ、雄で脾臓の 0.940 ppm から肝臓の 2.812 ppm であり、雌では腸間膜脂肪の 1.175 ppm から肝臓の 3.663 ppm であった。他の全組織の残留レベルは 1 ppm 未満かあるいは検出できなかった。

組織中残留レベルで性による差は認められなかった。

表 15 投与量の回収% (経時的体内分布試験、分布、代謝および排泄試験、10 mg/kg 用量)

| 10 mg/kg<br>用量 | 雄     |       |       |       | 雌     |       |       |       |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                | 1-h   | 4-h   | 24-h  | 168-h | 1-h   | 4-h   | 24-h  | 168-h |
| 屠殺時点 (h)       | 1-h   | 4-h   | 24-h  | 168-h | 1-h   | 4-h   | 24-h  | 168-h |
| 試料             | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値   |
| 尿              | 0.40  | 13.37 | 30.01 | 28.53 | 1.88  | 9.95  | 42.85 | 45.63 |
| 糞              | 0.02  | 0.19  | 63.85 | 66.99 | 0.03  | 0.51  | 49.59 | 50.06 |
| ケージ洗液          | 1.18  | 4.17  | 2.39  | 1.99  | 1.82  | 7.37  | 2.52  | 2.23  |
| 組織             | 87.51 | 71.90 | 1.87  | 0.12  | 86.75 | 72.94 | 1.65  | 0.21  |
| カーカス           | 5.03  | 4.37  | 0.55  | 0.10  | 6.18  | 5.09  | 0.61  | 0.16  |
| 計              | 94.03 | 90.60 | 98.67 | 97.73 | 95.72 | 93.37 | 97.22 | 98.29 |

168-h: 分布、代謝、および排泄試験での結果

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

表 16 投与量の回収% (経時的体内分布試験、分布、代謝および排泄試験、500 mg/kg 用量)

| 500 mg/kg 用量 | 雄      |       |       |       | 雌      |       |       |       |
|--------------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
|              | 3-h    | 7-h   | 24-h  | 168-h | 3-h    | 7-h   | 24-h  | 168-h |
| 屠殺時点 (h)     | 3-h    | 7-h   | 24-h  | 168-h | 3-h    | 7-h   | 24-h  | 168-h |
| 試料           | 平均値    | 平均値   | 平均値   | 平均値   | 平均値    | 平均値   | 平均値   | 平均値   |
| 尿            | 1.10   | 4.17  | 7.57  | 11.52 | 1.65   | 4.14  | 14.89 | 15.81 |
| 糞            | <0.005 | 0.13  | 75.94 | 76.60 | <0.005 | 23.56 | 64.47 | 71.42 |
| ケージ洗液        | 0.70   | 0.82  | 3.04  | 1.98  | 0.46   | 0.88  | 3.23  | 2.49  |
| 組織           | 84.81  | 82.68 | 3.15  | 0.06  | 81.35  | 69.03 | 7.99  | 0.08  |
| カーカス         | 3.07   | 2.28  | 0.49  | 0.09  | 3.85   | 2.27  | 1.04  | 0.10  |
| 計            | 89.68  | 90.08 | 90.19 | 90.25 | 87.32  | 92.96 | 91.62 | 89.88 |

168-h: 分布、代謝、および排泄試験での結果

表 17 組織中の残留量 (ppm ベンゼン・イタリン eq, 10 mg/kg 用量)

| 10 mg/kg 用量 | 雄       |         |       |       | 雌       |         |       |       |
|-------------|---------|---------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|
|             | 1-h     | 4-h     | 24-h  | 168-h | 1-h     | 4-h     | 24-h  | 168-h |
| 屠殺時点 (h)    | 1-h     | 4-h     | 24-h  | 168-h | 1-h     | 4-h     | 24-h  | 168-h |
| 試料          | 平均値     | 平均値     | 平均値   | 平均値   | 平均値     | 平均値     | 平均値   | 平均値   |
| 肝臓          | 12.920  | 9.434   | 0.582 | 0.099 | 18.019  | 9.657   | 0.418 | 0.054 |
| 腎臓          | 8.634   | 6.514   | 0.446 | 0.059 | 15.423  | 8.818   | 0.689 | 0.115 |
| 心臓          | 1.610   | 0.809   | 0.037 | ND    | 2.751   | 1.513   | 0.044 | ND    |
| 脾臓          | 0.478   | 0.340   | 0.045 | ND    | 0.316   | 0.450   | 0.043 | ND    |
| 血液          | 1.992   | 1.338   | 0.103 | 0.036 | 2.547   | 1.430   | 0.102 | 0.042 |
| 血漿          | 3.500   | 2.464   | 0.764 | ND    | 4.275   | 2.471   | 0.539 | ND    |
| 肺           | 1.430   | 0.809   | 0.072 | ND    | 1.906   | 0.996   | 0.101 | 0.010 |
| 甲状腺         | 0.781   | 0.239   | ND    | ND    | 1.238   | 0.637   | 0.040 | ND    |
| 脂肪          | 2.269   | 2.397   | 0.161 | ND    | 3.134   | 2.660   | 0.211 | 0.003 |
| 膵臓          | 0.889   | 0.735   | 0.074 | ND    | 1.442   | 0.963   | 0.097 | 0.010 |
| 脳           | 0.254   | 0.112   | 0.012 | ND    | 0.470   | 0.190   | 0.017 | ND    |
| 胸腺          | 0.391   | 0.227   | 0.022 | ND    | 0.574   | 0.323   | 0.013 | ND    |
| 骨           | 0.458   | 0.342   | 0.047 | 0.008 | 0.658   | 0.451   | 0.051 | 0.007 |
| 骨髄          | 0.394   | 0.126   | ND    | ND    | 0.736   | ND      | ND    | ND    |
| 筋           | 0.497   | 0.347   | 0.040 | ND    | 0.702   | 0.408   | 0.046 | 0.002 |
| 副腎          | 1.380   | 0.903   | 0.068 | ND    | 2.588   | 1.330   | 0.089 | ND    |
| 精巣(卵巣)      | 0.420   | 0.365   | 0.024 | ND    | 1.850   | 1.418   | 0.214 | ND    |
| 子宮          |         |         |       |       | 1.320   | 0.962   | 0.151 | ND    |
| 消化管と内容物     | 126.769 | 105.218 | 0.852 | 0.013 | 125.836 | 116.554 | 0.788 | 0.100 |
| カーカス        | 0.682   | 0.594   | 0.071 | 0.010 | 0.912   | 0.697   | 0.077 | 0.018 |

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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 18 組織中の残留量 (ppm ベンゾイタリン eq. 500 mg/kg 用量)

| 500 mg/kg<br>用量 | 雄        |          |        |       | 雌        |          |         |       |
|-----------------|----------|----------|--------|-------|----------|----------|---------|-------|
|                 | 3-h      | 7-h      | 24-h   | 168-h | 3-h      | 7-h      | 24-h    | 168-h |
| 屠殺時点 (h)        | 3-h      | 7-h      | 24-h   | 168-h | 3-h      | 7-h      | 24-h    | 168-h |
| 試料              | 平均値      | 平均値      | 平均値    | 平均値   | 平均値      | 平均値      | 平均値     | 平均値   |
| 肝臓              | 126.479  | 96.117   | 13.779 | 2.812 | 158.674  | 63.242   | 27.973  | 3.663 |
| 腎臓              | 91.909   | 62.495   | 11.718 | 1.654 | 76.363   | 39.223   | 29.665  | 3.098 |
| 心臓              | 32.428   | 20.873   | 1.941  | ND    | 38.368   | 16.211   | 7.174   | ND    |
| 脾臓              | 16.253   | 9.372    | 1.894  | 0.940 | 11.995   | 7.338    | 3.480   | 1.299 |
| 血液              | 39.229   | 25.080   | 3.373  | 1.268 | 38.053   | 18.528   | 7.337   | 2.112 |
| 血漿              | 58.871   | 35.772   | 3.073  | ND    | 60.762   | 25.958   | 9.271   | ND    |
| 肺               | 27.023   | 17.418   | 2.986  | ND    | 29.846   | 15.061   | 5.756   | 0.840 |
| 甲状腺             | 21.875   | 13.547   | 1.814  | ND    | 22.987   | 10.752   | 5.009   | ND    |
| 脂肪              | 130.545  | 161.306  | 17.216 | 1.673 | 111.436  | 93.478   | 38.806  | 1.175 |
| 膵臓              | 34.666   | 24.278   | 4.869  | 0.671 | 44.634   | 24.098   | 8.490   | 0.621 |
| 脳               | 10.703   | 4.841    | 0.366  | ND    | 12.221   | 2.973    | 1.105   | ND    |
| 胸腺              | 14.968   | 8.002    | 1.198  | 0.246 | 14.446   | 6.437    | 2.287   | 0.219 |
| 骨               | 11.312   | 8.595    | 1.901  | 0.446 | 11.352   | 7.101    | 2.596   | 0.674 |
| 骨髄              | 28.479   | 9.967    | ND     | ND    | 22.292   | 7.885    | 2.257   | ND    |
| 筋               | 14.924   | 10.439   | 1.817  | 0.120 | 15.453   | 8.638    | 4.065   | 0.155 |
| 副腎              | 58.941   | 38.044   | 3.658  | 0.363 | 81.701   | 28.978   | 18.761  | ND    |
| 精巣(卵巣)          | 13.169   | 8.510    | 1.181  | ND    | 54.693   | 39.094   | 29.692  | 0.927 |
| 子宮              |          |          |        |       | 34.794   | 70.092   | 49.709  | ND    |
| 消化管と<br>内容物     | 6973.675 | 3803.640 | 89.623 | 0.189 | 6232.681 | 3354.171 | 274.736 | 0.123 |
| カーカス            | 20.701   | 15.615   | 3.225  | 0.481 | 26.886   | 15.735   | 6.842   | 0.585 |

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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 19 組織中の残留量 (% 投与量, 10 mg/kg 用量)

| 10 mg/kg<br>用量 | 雄      |        |        |       | 雌      |        |        |        |
|----------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                | 1-h    | 4-h    | 24-h   | 168-h | 1-h    | 4-h    | 24-h   | 168-h  |
| 屠殺時点 (h)       | 1-h    | 4-h    | 24-h   | 168-h | 1-h    | 4-h    | 24-h   | 168-h  |
| 試料             | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値   | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    |
| 肝臓             | 4.26   | 3.09   | 0.31   | 0.06  | 5.29   | 3.03   | 0.21   | 0.03   |
| 腎臓             | 0.74   | 0.55   | 0.04   | 0.01  | 1.27   | 0.76   | 0.06   | 0.01   |
| 心臓             | 0.07   | 0.03   | <0.005 | ND    | 0.11   | 0.06   | <0.005 | ND     |
| 脾臓             | 0.01   | 0.01   | <0.005 | ND    | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND     |
| 血液             | 1.24   | 0.83   | 0.07   | 0.03  | 1.59   | 0.89   | 0.08   | 0.03   |
| 血漿             | 1.37   | 0.97   | 0.04   | ND    | 1.68   | 0.97   | 0.03   | ND     |
| 肺              | 0.09   | 0.05   | <0.005 | ND    | 0.13   | 0.06   | 0.01   | <0.005 |
| 甲状腺            | <0.005 | <0.005 | ND     | ND    | <0.005 | <0.005 | <0.005 | ND     |
| 脂肪             | 1.56   | 1.65   | 0.13   | ND    | 2.17   | 1.83   | 0.17   | <0.005 |
| 膵臓             | 0.02   | 0.02   | <0.005 | ND    | 0.04   | 0.03   | <0.005 | <0.005 |
| 脳              | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND    | 0.05   | 0.02   | <0.005 | ND     |
| 胸腺             | 0.01   | 0.01   | <0.005 | ND    | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND     |
| 骨              | 0.27   | 0.20   | 0.03   | 0.01  | 0.38   | 0.26   | 0.04   | 0.01   |
| 骨髄             | <0.005 | <0.005 | ND     | ND    | <0.005 | ND     | ND     | ND     |
| 筋              | 2.19   | 1.53   | 0.20   | ND    | 0.31   | 1.80   | 0.24   | 0.01   |
| 副腎             | <0.005 | <0.005 | <0.005 | ND    | 0.01   | <0.005 | <0.005 | ND     |
| 精巣 (卵巣)        | 0.05   | 0.04   | <0.005 | ND    | 0.01   | 0.01   | <0.005 | ND     |
| 子宮             |        |        |        |       | 0.03   | 0.02   | <0.005 | ND     |
| 消化管と<br>内容物    | 80.98  | 67.26  | 1.44   | 0.02  | 78.18  | 68.03  | 1.29   | 0.14   |
| カーカス           | 5.03   | 4.36   | 0.55   | 0.10  | 6.18   | 5.09   | 0.61   | 0.16   |
| 計              | 92.53  | 76.26  | 2.42   | 0.22  | 92.94  | 78.03  | 2.26   | 0.37   |

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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 20 組織中の残留量 (% 投与量, 500 mg/kg 用量)

| 500 mg/kg<br>用量 | 雄      |        |        |        | 雌      |        |        |        |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                 | 3-h    | 7-h    | 24-h   | 168-h  | 3-h    | 7-h    | 24-h   | 168-h  |
| 屠殺時点 (h)        | 3-h    | 7-h    | 24-h   | 168-h  | 3-h    | 7-h    | 24-h   | 168-h  |
| 試料              | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    | 平均値    |
| 肝臓              | 0.71   | 0.63   | 0.13   | 0.03   | 0.98   | 0.43   | 0.24   | 0.03   |
| 腎臓              | 0.15   | 0.09   | 0.02   | <0.005 | 0.12   | 0.07   | 0.05   | <0.005 |
| 心臓              | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND     | 0.03   | 0.01   | 0.01   | ND     |
| 脾臓              | 0.01   | <0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.01   | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 血液              | 0.48   | 0.32   | 0.05   | 0.02   | 0.47   | 0.23   | 0.10   | 0.03   |
| 血漿              | 0.45   | 0.29   | 0.03   | ND     | 0.47   | 0.20   | 0.08   | ND     |
| 肺               | 0.03   | 0.02   | <0.005 | ND     | 0.03   | 0.02   | 0.01   | <0.005 |
| 甲状腺             | 0.02   | <0.005 | <0.005 | ND     | 0.03   | <0.005 | <0.005 | ND     |
| 脂肪              | 1.76   | 2.27   | 0.27   | 0.03   | 1.53   | 1.29   | 0.58   | 0.02   |
| 膵臓              | 0.01   | 0.01   | <0.005 | <0.005 | 0.02   | 0.01   | 0.01   | <0.005 |
| 脳               | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND     | 0.02   | 0.01   | <0.005 | ND     |
| 胸腺              | 0.01   | <0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.01   | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 骨               | 0.13   | 0.10   | 0.02   | 0.01   | 0.13   | 0.08   | 0.03   | 0.01   |
| 骨髄              | <0.005 | <0.005 | ND     | ND     | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 筋               | 1.29   | 0.94   | 0.18   | 0.01   | 0.14   | 0.76   | 0.39   | 0.02   |
| 副腎              | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.01   | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 精巣(卵巣)          | 0.03   | 0.02   | <0.005 | ND     | 0.06   | 0.01   | 0.03   | <0.005 |
| 子宮              |        |        |        |        | 0.02   | 0.03   | 0.02   | ND     |
| 消化管と<br>内容物     | 83.32  | 81.56  | 2.94   | 0.01   | 79.53  | 68.22  | 7.52   | <0.005 |
| カーカス            | 3.07   | 2.28   | 0.49   | 0.09   | 3.85   | 2.27   | 1.04   | 0.10   |
| 計               | 87.88  | 84.97  | 3.64   | 0.15   | 85.20  | 71.30  | 9.03   | 0.17   |

ND=検出せず。

## 2-2) 組織半減期

組織半減期を肝臓と腎臓について計算した。下表に結果を要約する。

| 性 | 設定用量<br>(mg/kg) | 組織半減期 (h) |    |
|---|-----------------|-----------|----|
|   |                 | 肝臓        | 腎臓 |
| 雄 | 10              |           |    |
| 雌 | 10              |           |    |
| 雄 | 500             |           |    |
| 雌 | 500             |           |    |

経時的体内分布試験の結果は、ベンディメタリン由来残留物の生体内蓄積の可能性がないことを示唆した。

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

### 3) 代謝

尿、糞、胆汁中の放射能成分について調査した。その結果、表 21 に示した代謝物等が同定または特徴付けされた。同定代謝物は HPLC の保持時間で識別した。

表 21 尿、糞、胆汁中のペンディメタリンの同定代謝物

| 試料 | 同定代謝物等 (保持時間と化学名) |
|----|-------------------|
| 尿  |                   |
| 糞  |                   |
| 胆汁 |                   |

#### 3-1) 分布、代謝および排泄試験の代謝物

##### ① 尿中代謝物

尿代謝物として極性で、水可溶性化合物が認められた。ペンディメタリンは各用量で、尿中にはみられなかった。10 mg/kg 用量の主要代謝物は雄で (投与量の %)、

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

雌で ( )%であった。他の全同定代謝物は雄および雌で各々投与量の %未満であった。500 mg/kg 用量においても 10 mg/kg 用量と同様で、雄では、 ( )%が、雌では、 ( )%が主要代謝物であった。他の全同定代謝物のレベルは雄および雌で各々投与量の %未満であった。尿中代謝物の残留レベルを表 22-25 に示す。

表 22 尿中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：10 mg/kg 用量：雄)

表 23 尿中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：10 mg/kg 用量：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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 24 尿中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：500 mg/kg 用量：雄)

表 25 尿中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：500 mg/kg 用量：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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

## ② 糞中代謝物

糞中の主要同定成分はペンディメタリンであった(10 mg/kg 設定用量:雄で投与量の %、雌で %:500 mg/kg 設定用量:雄で %, 雌で %)。(10 mg/kg) または (500 mg/kg) および (10 mg/kg, 500 mg/kg) は各投与量の %未満であった。個の未同定有機可溶性代謝物と多くの水可溶性未同定代謝物があった。抽出不能放射能量は投与量の約 %であった。糞中の代謝物の残留分布を表 26-29 に示す。

表 26 糞中代謝物の残留分布(分布、代謝、排泄試験:10 mg/kg 用量: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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 27 糞中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：10 mg/kg 用量：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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 28 糞中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：500 mg/kg 用量：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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 29 糞中代謝物の残留分布 (分布、代謝、排泄試験：500 mg/kg 用量：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(株)エス・ディー・エス バイオテックにある。

### 3-2) 胆汁代謝試験

#### ① 胆汁中代謝物

および  
が胆汁中代謝物として同定された。これは分布、代謝、排泄試験の尿中でみられた代謝物と一致していた。

10 mg/kg 用量群では、および が主要代謝物であり、投与量の約 %となった。  
次いで および であった(投与量の % )。

500 mg/kg 用量群では 10 mg/kg 用量群と同じ代謝物パターンが認められた。  
および が主要代謝物であり、投与量の約 %となった。次いで お  
よび であった(投与量の 1.8-4 %)。

表 30 に胆汁中の残留分布を示す。

表 30 胆汁中代謝物の残留分布

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

② 尿および糞

分布、代謝および排泄試験でみられた代謝パターンとほぼ同様であった。

尿では および が主用代謝物として認められ投与量の約 1-9 %であった。

糞ではペンディメタリンが主要同定物質であり、10 mg/kg 用量で投与量の 3%、500 mg/kg 用量で 35-40 %であった。結果を表 31-32 に示す。

表 31 尿中代謝物の残留分布 (胆汁代謝試験)

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

表 32 糞中代謝物の残留分布 (胆汁代謝試験)

#### 4) 代謝分解経路およびまとめ

図2に想定代謝経路を示す。

ペンディメタリンはさまざまな部位で代謝され代謝物の複合体の混合物となった。代謝経路は

を生成する経路と がみられた。これらの代謝経路の組み合わせが起き、多数の代謝物を生じた。未代謝のペンディメタリンもまた糞試料の抽出物にみられた。

胆汁カニユレート動物(胆汁代謝試験)および非カニユレート動物(分布、代謝および排泄試験)において、吸収されたペンディメタリンは肝臓で代謝され、代謝物の多くは、体内循環へと移り、最終的には尿により排泄された。想定代謝経路に示した同定代謝物の全ては尿中で認められた。ペンディメタリンは尿中に認められなかった。これらの代謝物は極性であり、水可溶性で体内から速やかに排泄された。放射性物質の生体内蓄積は、認められなかった。

同定代謝物の多くが胆汁中にもみられた。非カニユレート動物ではこれらの代謝物は胆汁から消化管に排泄されるが、糞抽出物中には胆汁代謝物は低レベルでみられたか、認められなかった。このことは胆汁代謝物が消化管でさらに代謝されることを示した。

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

U:尿代謝物、F:糞代謝物、B:胆汁代謝物

図2 ラットにおけるペンディメタリンの想定代謝経路





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

|                      |                   |                   |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| pH                   | 6.6               | 6.3               |
| 陽イオン交換容量 (meq/100 g) | 22.35             | 6.37              |
| 有機物質 (%)             | 8.49              | 0.34              |
| 容水量@飽和 (%)           | 73.08             | 29.44             |
| 容水量@ 1/3 バール (%)     | 46.08             | 14.50             |
| 容水量@ 15 バール (%)      | 25.64             | 5.42              |
| 砂 (%)                | 35.6              | 69.6              |
| シルト (%)              | 40.8              | 20.8              |
| 粘土 (%)               | 23.6              | 9.6               |
| 土性                   | 壤土                | 砂壤土               |
| かさ密度 (g/cc)          | 0.84              | 1.32              |
| 細菌数 (CFU/g 土壌)       | $8.7 \times 10^7$ | $7.7 \times 10^6$ |
| 真菌数 (CFU/g 土壌)       | $3.1 \times 10^5$ | $1.4 \times 10^4$ |

方法：

1. 試験土壌の調製

2-mm の篩を通し、礫および粗大有機物を除去し、水分含量測定後、乾土重 25 g 相当の生土をガラス製試料瓶にはかりとり、土壌中の水分含量を最大容水量の 50 % に調整して試験土壌とした。

2. 試験土壌の好氣的条件平衡化

試験土壌を、代謝容器(デシケーター)に入れ、加湿空気を流して、施用前暗所  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 27 日間平衡化した。

3. 施用液の調製

$[^{14}\text{C}]$ ペンディメタリンを 1,904  $\mu\text{g}$  および非放射性ペンディメタリン(純度 %) 2,700  $\mu\text{g}$  を に溶解し、約 0.33  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  (比放射能: dpm/ $\mu\text{g}$ ) の施用液を調製。

4. 施用

濃度: 3.3 ppm/乾土重

濃度設定根拠: 慣行使用量 3.2 kg a. i. /ha に相当する濃度とした。

処理方法: 平衡化後の試験土壌の表面に施用液 250  $\mu\text{l}$  を添加し、蓋をして、容器を振とうし、 $[^{14}\text{C}]$ ペンディメタリンを均一に施用した。均一化後、土壌水分含量を最大容水量の 50 % に再調整した。

## 5. 試験の実施

試験系： 施用試験土壌容器を代謝容器に入れ、CO<sub>2</sub>および揮発性有機物トラップを連結し、加湿空気を流して、暗所 25±1℃でインキュベートした。  
土壌試料の水分含量は定期的に試料重量を測定し、最大容水量の50%に再調整した。

採取時期：

土壌： 施用日(0日)、処理後 3, 7, 14, 30, 62, 90, 120, 150 および 181 日後  
CO<sub>2</sub>および揮発性有機物トラップ：  
処理後 3, 7, 14, 30, 62, 90, 120, 150 および 181 日後  
各トラップの捕集剤は採取時点で、新しいものと交換した。

## 6. 分析方法

測定方法：

LSC 分析： 液体試料の測定。  
燃焼分析： 固体試料の分析。燃焼後 LSC 測定。  
試料の測定値は燃焼効率で補正した。  
燃焼効率 =  $\frac{[^{14}\text{C}] \text{ペンディメタリン添加土壌の燃焼測定値}}{[^{14}\text{C}] \text{ペンディメタリン添加 LSC カクテル測定値}}$   
HPLC 分析： 逆相系カラムを用い、リニヤーグラジエント条件で分析。  
 [<sup>14</sup>C] は固体シンチレーターセル付放射能フロー検出器で検出した。  
LC/MS 分析： LC は逆相系カラムを用い、リニヤーグラジエント条件、  
MS は ESI (-) および APCI (+) 条件で分析

CO<sub>2</sub>および揮発性有機物トラップの分析： 直接 LSC 測定

土壌の分析： 超音波および振とう抽出。遠心分離により、固形物を除去した。抽出物は LSC 測定。固形物(抽出残渣)は風乾後、均一化し、燃焼後、LSC 測定。

抽出後の土壌抽出残渣の加水分解：

抽出残渣を 20℃ で還流抽出。遠心分離により、固形物を除去した。固形物をメタノールで洗浄、遠心分離した。洗浄液と抽出物は LSC 測定。固形物(抽出残渣)は風乾後、均一化し、燃焼後、LSC 測定。

加水分解後の土壌抽出残渣の分画：

加水分解後の土壌抽出残渣を 20℃ で還流抽出。遠心分離により、固形物を除去した。抽出物をメタノールで洗浄、遠心分離した。洗浄液と抽出物は LSC 測定。固形物(抽出残渣)は風乾後、均一化し、燃焼後、LSC 測定。

抽出残渣を 20℃ で振とう抽出。遠心分離により、固形物を除去した。除去した固形物を水で振とう洗浄し、洗浄液と抽出物を合わせ、LSC 測定。固形物(抽出残渣)は風乾後、均一化し、燃焼後、LSC 測定。

混合抽出物を、塩酸で pH 1 とし、生じた固形物を遠心分離により、

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

除去した。除去した固形物を再度、 で溶解、次いで  
塩酸で pH 1 とし、生じた固形物を遠心分離により、除去した。上清  
液は合わせ( 画分) LSC 測定。固形物( 画分) は風乾後、  
均一化し、燃焼後、LSC 測定。

画分を で液々分配により、抽出し、 相  
を HPLC 分析した。HPLC 溶出液を分画して、各画分を LSC 測定した。

代謝物の単離および精製：

分解速度： 施用量に対するパーセント (%AD) を濃度として使用し、非線型回帰分析で測定。

検出限界： LSC 分析でのバックグラウンドの 2 倍の値を検出限界とした。比放射能  
dpm/ $\mu$ g の [ $^{14}$ C] ペンディメタリンを用い、実試料の % を分析した時の検出  
限界は 0.003 ppm となった。

分析期間： 試料は採取後、直ちに分析開始し、3 日以内に分析終了した。従って保存安定  
性試験は実施しなかった。

分析法のスキームを図 1 に示す。

図 1. 土壌の分析法

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

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

結果：

1. 施用濃度  
誤差範囲は設定濃度 3.3 ppm(乾土重あたり)の5%以内であった。
2. 施用液の放射化学的純度  
HPLCで分析し、 %であった。
3. 放射能の分布  
結果を表1、2に示す。

物質収支： 物質収支は下式により、求めた。

物質収支 = (土壌抽出物放射能 + 結合放射能 + 揮発性物質放射能) / 施用放射能

全採取時点における総平均物質収支は、 土壌で、99.8%、 土壌で96.1%であった。

土壌抽出物放射能：

抽出可能放射能は、経時的に減少し、 土壌では100.0%AD(0日)から  
となり、 土壌では101.1%AD(0日)から となった。

結合放射能(抽出後の残渣中の放射能)：

結合放射能は、経時的に増加し、 土壌では1.0%AD(0日)から40.9%AD(181日)と  
なり、 土壌では0.3%AD(0日)から27.1%AD(150日)となった。

揮発性物質放射能：

$^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、 土壌では0.8%AD(181日)、 土壌では：  
となった。一方揮発性有機化合物は検出されなかった。

結合放射能の加水分解：

結合放射能は加水分解により、 土壌で %AD、 土壌で %ADを  
さらに抽出した。

加水分解後の結合放射能の分画：

加水分解後の結合放射能を に分画した結果、加水分解  
後の結合放射能は 画分に検出された。

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

表 1. 放射能の分布 (%AD)

表 2. 放射能の分布 (%AD)

表 3. 加水分解後 PES の分画 (dpm)

4. 代謝

土壌抽出物および加水分解抽出物中に認められた放射性残留物は下表であった。

| 土壌試料 | 測定試料    | 放射性残留物    |
|------|---------|-----------|
|      | 土壌抽出物   | ペンディメタリン, |
|      | 加水分解抽出物 | ペンディメタリン, |
|      | 土壌抽出物   | ペンディメタリン, |
|      | 加水分解抽出物 | ペンディメタリン, |

4-1. 放射性残留物の定量

土壌抽出物中の結果を表 4 に、加水分解抽出物中の結果を表 5 に示す。

土壌および 土壌とも、両抽出物中および全採取時点において主要放射性残留物はペンディメタリンであった。その残留濃度は土壌抽出物中で、3.30 - 1.52 ppm (100.0 - 46.1 %AD) であり、加水分解抽出物中で 0.000 - 0.534 ppm (0.0 - 16.2 %AD) であった。

次いで が 土壌に検出され、土壌抽出物中で、  
および加水分解抽出物中で ( ) 認められた。

がマイナーな放射性残留物として、 土壌に検出さ  
れ、その量は であった。

が 土壌にのみ認められ、土壌抽出物中で、 であ  
り、加水分解抽出物中で ( ) であった。

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

表 4-1. 土壌抽出物中の放射性残留物の分布 (%AD)

| 土壌<br>試料 | 残留物     | 日     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|---------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|          |         | 0     | 3    | 7    | 14   | 30   | 62   | 90   | 120  | 150  | 181  |
|          | ペンデイタリン | 98.8  | 83.8 | 70.9 | 66.3 | 61.1 | 49.5 | 49.0 | 46.1 | 46.9 | 49.4 |
|          |         |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|          | ペンデイタリン | 100.0 | 93.7 | 88.8 | 78.8 | 72.1 | 63.6 | 55.0 | 51.5 | 50.1 | 50.9 |
|          |         |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

表 4-2. 土壌抽出物中の放射性残留物の分布 (ppm)

| 土壌<br>試料 | 残留物     | 日    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|          |         | 0    | 3    | 7    | 14   | 30   | 62   | 90   | 120  | 150  | 181  |
|          | ペンデイタリン | 3.26 | 2.76 | 2.34 | 2.19 | 2.01 | 1.63 | 1.62 | 1.52 | 1.55 | 1.63 |
|          |         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|          | ペンデイタリン | 3.30 | 3.09 | 2.93 | 2.60 | 2.38 | 2.10 | 1.81 | 1.70 | 1.65 | 1.68 |
|          |         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |



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

表 5. 加水分解抽出物中の放射性残留物の分布

| 土壌<br>試料 | 残留物      | 日     |     |       |      |       |     |       |      |       |      |       |      |
|----------|----------|-------|-----|-------|------|-------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|
|          |          | 7     |     | 14    |      | 30    |     | 90    |      | 150   |      | 181   |      |
|          |          | Ppm   | %AD | ppm   | %AD  | ppm   | %AD | ppm   | %AD  | ppm   | %AD  | ppm   | %AD  |
|          | ペンディメタリン | 0.282 | 8.5 | 0.338 | 10.2 | 0.292 | 8.9 | 0.507 | 15.4 | 0.513 | 15.6 | 0.534 | 16.2 |
|          | ペンディメタリン | -     | -   | 0.059 | 1.8  | 0.102 | 3.1 | 0.237 | 7.2  | 0.137 | 4.2  | 0.000 | 0.0  |

-:分析なし。

4-2. 放射性残留物の同定

HPLC および MS 分析により、ペンディメタリン、  
造を同定した。

の化学構

ペンディメタリン:

HPLC コクロマトグラフィーおよび APCI (+) 質量分析により、同定した。

ESI (-) 質量分析により、分子量は であり、下記の異性体構造である。

2 種類の HPLC 条件で に分離し、その存在比は 1:1 であった。  
各単離物の分子量は APCI (+) 質量分析により、 は および は であっ  
た。MS 分析結果から、下記の構造であると同定した。

2種類のHPLC条件で を に分離し、その存在比は34:61であった。  
の分子量はAPCI (+)質量分析により であり、 の分子量はESI (-)質量分析によ  
り であった。MS分析結果から、下記の構造であると同定した。

#### 4-3. 分解速度

ペンディメタリン：  
結果を表6に示す。

指数関数的非線型1次式分析により、分解速度を求めた。  
好氣的土壤中でのペンディメタリンの半減期 ( $DT_{50}$ ) は、 土壤で95日および 土壤  
で157日であった。ペンディメタリンの  $DT_{90}$  値は、 および 土壤で2年より大であ  
った。

表6. ペンディメタリンの分解速度パラメーター

| 土壤 | k      | $r^2$  | $DT_{50}$ | $DT_{90}$ |
|----|--------|--------|-----------|-----------|
|    | 0.9147 | 0.9664 | 95        | > 2年      |
|    | 0.1056 | 0.9817 | 157       | > 2年      |

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

代謝分解物：

および 土壤のデータを合わせて求めた  $DT_{50}$  値は 35 日であり、相関係数は 0.9352 であった。

#### 4-4. 想定代謝分解経路

好氣的土壤中、ペンディメタリンは徐々に代謝された。主要経路は放射性物質の土壤への結合および代謝物の生成である。

想定代謝分解経路を図 3 に示す。

結論：

ペンディメタリンは好氣的土壤中で徐々に分解され、ペンディメタリンの主要分解生成物は代謝物 および結合残留物であった。

好氣的土壤中でのペンディメタリンの半減期は 土壤で 95 日であり、 土壤で 157 日であった。代謝物の半減期は両土壤のデータを用いると 35 日であった。

ペンディメタリンおよびその代謝分解物は好氣的土壤中で徐々に消失する。

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

図 3. 想定代謝分解経路

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

### 3. 水中動態に関する試験

#### (1) 加水分解試験

(資料 PC-11)

ペンディメタリンの加水分解性

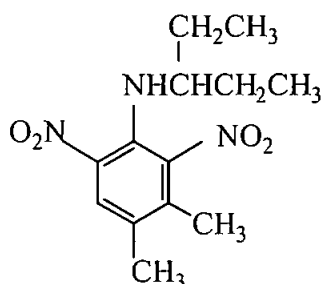
試験機関

報告書作成年 2001年

供試化合物： 化学名：N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

純度：... %

化学構造：



供試水溶液：

緩衝溶液； pH 4.0 フタル酸水素カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

pH 7.0 リン酸-カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液

pH 9.0 KCl 中ホウ酸-水酸化ナトリウム緩衝液

方法：

#### 1) 標準溶液の調製

ペンディメタリン 101.4 mg を 100 ml 褐色フラスコに取りメタノールで溶解、定容し、1013 mg/l 一次標準溶液を調製した。一次標準溶液 1.5 ml を 100 ml 褐色フラスコに取り、メタノールで定容し、15.2 mg/l 二次標準溶液を調製した。

#### 2) 試験溶液の調製

メスフラスコに各緩衝溶液を各々 200 ml とペンディメタリンの二次標準溶液 2 ml を加え、緩衝溶液で定容後振り混ぜ、試験溶液 0.152 mg/l (水溶解度 0.3 mg/l の 2分の1) とした。

#### 3) 試験条件

調製した pH 4.0、7.0、9.0 の試験溶液 50 ml 以上を共栓付三角フラスコに静かに満たし栓をし、水温 50±0.1℃ に調節してアルミホイルで覆った恒温水槽に浸漬し 5 分間静置した。その後、共栓の上からテーパージョイントクリップを施し、更にアルミホイルで覆って水槽に浸漬静置した。試験温度は試験溶液採取時および試験期間内で 3 時点以上を測定した。

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

4) 試験溶液の採取

試験溶液の採取は、0時間および5日後とし、各々のpH区から分析用試験溶液として50 ml 共栓付三角フラスコ1個(約60 ml)を採取し、分析に供した。

5) 試料溶液の調製

分析試料溶液は、試験溶液20 mlを分液ロートに取り、微酸性としたのち、  
で2回抽出し、  
で脱水処理後、40℃以下で溶媒を留去した。残留物に内部標準溶液2 mlを加え溶解し調製した。

6) 試料溶液の分析

試料溶液10 μlをHPLCに注入し、得られたクロマトグラフのピーク面積より試料溶液中の重量比を求めた。

結果：

1) 回収率

pH 4、pH 7およびpH 9緩衝溶液からのペンディメタリンの回収率は、いずれも92%以上と良好であった。

2) 加水分解性

pH 4、pH 7およびpH 9におけるペンディメタリンの分解率はそれぞれ-2.1、-3.6および0.7%でいずれも分解は認められなかった。よってペンディメタリンの25℃における半減期はいずれのpHでも1年以上と推定された(表1)。

表1. ペンディメタリンのpH別加水分解性(50℃)

| pH  | 4     | 7     | 9     |
|---|-------|-------|-------|
| pH測定値                                       | 4.01  | 6.99  | 9.02  |
| 初期濃度 $C_0$ (mg/l)                           | 0.140 | 0.139 | 0.144 |
| 5日後の最終濃度 $C_t$ (mg/l)                       | 0.143 | 0.144 | 0.143 |
| 分解率: $\frac{C_0 - C_t}{C_0} \times 100(\%)$ | -2.1  | -3.6  | 0.7   |

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

(2) 水中光分解性

(資料 L-1)

ペンディメタリンの水中光分解性

試験機関：

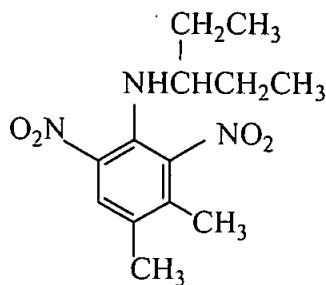
報告書作成年：2002年

供試化合物：

被験物質；化学名：N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

純度： %

化学構造：



想定分解物：

化学名：

純度： %

化学構造：

想定分解物：

化学名：

純度： %

化学構造：

想定分解物：

化学名：

純度： %

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

化学構造：

供試水：滅菌精製水 (滅菌ろ過器で滅菌)

滅菌自然水 (河川水、滅菌ろ過器で滅菌)

採取場所：荒川中流 / 埼玉県志木市秋ヶ瀬取水口付近

採取日：2002年3月14日

水質 pH：8.1 (15℃)

電気伝導率：23.4 mS/m

全蒸発残留物：168 mg/L

懸濁物質：6 mg/L

溶存酸素：11.3 mg/L

保存：6℃以下

光源：キセノンランプ

放射光スペクトルは 290～800 nm の範囲で自然光と近似

放射波長出力を 290 nm 以上に制御可能な特殊 UV ガラスフィルター使用

光強度：照射光のスペクトル測定波長範囲と放射照度

| 波長範囲                      | 試験溶液  | 開始前照度<br>(W/m <sup>2</sup> ) | 終了時照度<br>(W/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------|-------|------------------------------|------------------------------|
| 300～400 nm<br>(UV センサー)   | 滅菌精製水 | 36.2                         | 36.4                         |
|                           | 滅菌自然水 | 36.3                         | 36.5                         |
| 300～800 nm<br>(グローバルセンサー) | 滅菌精製水 | 402                          | 401                          |
|                           | 滅菌自然水 | 402                          | 402                          |

分析対象物質：ペンディメタリン、

[申請者注：ペンディメタリンの水中光分解は、\*から判断すると および  
を主分解物とし、それ以外に多数の微量分解物に分解されると推  
定された。そこで親化合物と共にこの二つの分解物および、それらがさらに分解し  
た時に生成すると想定される を含めた 4 化合物を分  
析対象物質とした。

\*



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

方法：

1) 試験溶液の調製

被験物質をアセトニトリルで溶解し、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の標準溶液を調製した。脱気した供試水 500 ml に標準溶液 1 ml を加え、各試験溶液 (0.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) とした。試験系のアセトニトリルの含有率は 0.2 % であった。

2) 試験条件

試験温度：25  $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

試験期間：7 日間

試験容器：

光照射区：10 mL 容石英ガラス製共栓試験管

暗所対照区：10 mL 容パイレックスガラス製共栓試験管 (アルミホイルで全体を覆い 25 $^{\circ}\text{C}$  の低温恒温器内 (暗所) に保持

試料採取：光照射開始前、6 時間、1、2、3、4、5 及び 7 日後の各時期に採取した。暗所対照区は 1、3、5 及び 7 日後の各時期とした。各試験 2 連で実施した。

3) 分析方法

採取した試験溶液に pH8.0 の緩衝液を添加し、  
抽出する。  
層に保留  
剤として 2 %  
を添加して減圧下で溶媒を留去した後  
で 2 mL に定容しガスクロマトグラフ (NPD) で分析対象物質の 4 成分を測定した。

4) 検出限界

各分析対象物質の検出限界は以下のとおりであった。

| 分析対象物質   | 検出限界 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |
|----------|----------------------------------|
| ベンディメタリン | 0.005                            |
|          | 0.002                            |
|          | 0.002                            |
|          | 0.004                            |

5) 半減期の算出方法

ベンディメタリンの水中での分解を一次反応とみなし、次式を得る。

$$-dC/dt = kC \dots\dots (a)$$

(a) 式に  $dt$  を乗じ、積分すると次式が得られる。

$$\ln(C_0/C) = kt$$

ここで、 $C$  は任意の時間  $t$  におけるベンディメタリンの濃度、 $C_0$  は初期濃度、 $k$  は分解速度定数である。分解速度定数  $k$  は最小二乗法による回帰式より、コンピュータ (Microsoft Excel 97) を用いて算出し、ベンディメタリンの半減期  $T_{1/2}$  は次式より算出した。

$$T_{1/2} = 0.693/k$$

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

結果：

1) 添加回収率

分析対象物質 4 物質の回収率は表 1 に示すとおり、いずれも良好であった。

表-1. 分析対象物質の添加回収率 (%)

| 試験溶液         | ペンディメタリン |      |      |      |
|--------------|----------|------|------|------|
| 滅菌精製水        | 98       | 91   | 98   | 90   |
| 滅菌自然水        | 98       | 93   | 96   | 90   |
| 添加濃度 (μg/mL) | 0.1      | 0.02 | 0.02 | 0.02 |

2) ペンディメタリンの水中光分解性

ペンディメタリンの滅菌精製水中および滅菌自然水中の推移を表-2 および表-3 に示し、滅菌精製水および滅菌自然水中の 3 種の分解物の分析結果を表-4 から表-7 に示した。表-8 にペンディメタリンの水中光分解の推定半減期を示し、表-9 に太陽光下での推定半減期を示した。

ペンディメタリンは滅菌精製水及び滅菌自然水(河川水)でキセノン光を 7 日間照射した場合、照射時間とともに分解した。滅菌精製水での推定半減期は 45 時間、滅菌自然水での推定半減期は 33 時間であった。自然太陽光に換算した半減期は滅菌精製水で 8.8 日、滅菌自然水で 6.4 日であり、滅菌精製水より滅菌自然水の方が分解は速かった。

は滅菌精製水でより検出され、に最大 μg/mL (生成率としてペンディメタリン換算で %) であり、は μg/mL であった。滅菌自然水ではより検出され、に最大 μg/mL であったが、日経つと検出限界程度となった。及びは滅菌精製水と滅菌自然水いずれも検出限界以下であった。

対照試験の暗所区ではペンディメタリンは 7 日間の試験期間中、滅菌精製水及び滅菌自然水ともに分解はみられず安定であった。分解物はいずれも検出されなかった。

表-2 滅菌精製水中のペンディメタリン濃度(2 連の平均値、単位 μg/mL)

| 光照射区  |            |          | 暗所対照区  |            |          |
|-------|------------|----------|--------|------------|----------|
| 光照射時間 | 濃度 (μg/mL) | 分解率※ (%) | 暗所保持時間 | 濃度 (μg/mL) | 分解率※ (%) |
| 開始前   | 0.194      |          | 開始前    | 0.194      |          |
| 6 時間後 | 0.176      | 9        | —      | —          | —        |
| 1 日後  | 0.130      | 33       | 1 日後   | 0.190      | 2        |
| 2 日後  | 0.095      | 51       | —      | —          | —        |
| 3 日後  | 0.068      | 65       | 3 日後   | 0.191      | 2        |
| 4 日後  | 0.045      | 77       | —      | —          | —        |
| 5 日後  | 0.032      | 84       | 5 日後   | 0.186      | 4        |
| 7 日後  | 0.014      | 93       | 7 日後   | 0.186      | 4        |

※ 開始前のペンディメタリン濃度に対する分解率 (%)

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

表-3 滅菌自然水中のペンディメタリン濃度(2連の平均値、単位  $\mu\text{g/mL}$ )

| 光照射区       |                            |             | 暗所対照区       |                            |             |
|------------|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|
| 光照射<br>時 間 | 濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 分解率※<br>(%) | 暗 所<br>保持時間 | 濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 分解率※<br>(%) |
| 開始前        | 0.192                      |             | 開始前         | 0.192                      |             |
| 6 時間後      | 0.162                      | 16          | —           | —                          | —           |
| 1 日後       | 0.122                      | 36          | 1 日後        | 0.184                      | 4           |
| 2 日後       | 0.072                      | 62          | —           | —                          | —           |
| 3 日後       | 0.046                      | 76          | 3 日後        | 0.186                      | 3           |
| 4 日後       | 0.032                      | 83          | —           | —                          | —           |
| 5 日後       | 0.020                      | 90          | 5 日後        | 0.194                      | 0           |
| 7 日後       | <0.005                     | >97         | 7 日後        | 0.188                      | 2           |

※ 開始前のペンディメタリン濃度に対する分解率(%)

表-4 滅菌精製水中の  
射区、2連の平均値、単位  $\mu\text{g/mL}$

濃度(光照)

表-5 滅菌精製水中の  
対照区、2連の平均値、単位  $\mu\text{g/mL}$

濃度(暗所)

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

表-6 滅菌自然水中の濃度(光照射区、2連の平均値、単位  $\mu\text{g/mL}$ )

表-7 滅菌自然水中の濃度(暗所対照区、2連の平均値、単位  $\mu\text{g/mL}$ )

表-8 ペンディメタリンの光分解速度(推定半減期)

| 試験溶液       | 推定半減期 | 分解速度定数 (k) | 相関係数 (r) |
|------------|-------|------------|----------|
| 滅菌精製水      | 45 時間 | 0.0154     | 0.999    |
| 滅菌自然水(河川水) | 33 時間 | 0.0208     | 0.993    |

表-9 ペンディメタリンの太陽光下での推定半減期

| 試験溶液       | 推定半減期 |
|------------|-------|
| 滅菌精製水      | 8.8 日 |
| 滅菌自然水(河川水) | 6.4 日 |

### 3) まとめ

ペンディメタリンはキセノン光の照射によりすみやかに分解され、分解速度は滅菌自然水(河川水) > 滅菌精製水であり、河川水に含まれる光増感物質等が影響したと考えられた。生成した  
 は滅菌精製水と滅菌自然水で最大でもそれぞれ および  $\mu\text{g/mL}$  であり、  
 生成率としてそれぞれ および に過ぎなかった。 と は  
 いずれも検出されなかった。

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

申請者注：

ペンディメタリンの水中光分解に関する多くの研究事例によるとペンディメタリンは  
：および を主要な分解物とし複雑な分解経路により多数の分解物に分解され  
ることが報告されている。本試験においても分解物として のみが検出され、そ  
の生成率は最大でも精製水で 5%、自然水で 3%であり試験期間中にピークに達し、その後減少する  
ことが認められた。このことは

に記載されている の微量な分解物が生成したこと、一つの分解物だけが  
と同定され生成率は最大でも %であったこと、他の分解物はいずれもそれ  
を下まわったことと良く一致する。このようにペンディメタリンは様々な光化学反応により  
を含む多数の分解物に分解されるので、 以外の特定の分解物が優  
先的に生成することはなく、その生成率はいずれも の生成率以下であると考え  
られる。また  $^{14}\text{C}$ でラベルしたペンディメタリンを用いて同様の試験を実施した場合でも試験濃度が  
低いことから、多数の低レベルの分解物を個々に同定することは難しく未同定分解物が多くなり、  
同定分解物のみの収支は今回定量した分析物質の収支と同程度と考えられる。

なお、文献から推定されるペンディメタリンの水中光分解経路は図-1 のとおりである。

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

図-1 ペンディメタリンの推定水中光分解経路

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

#### 4. 土壌吸着試験

(資料 PC-10)

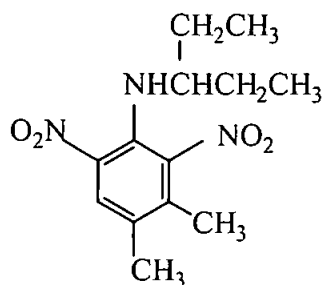
試験機関：

報告書作成年：2001年

供試化合物：化学名：N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

純度： %

化学構造：



供試土壌：

表 1.

| 採取場所<br>(送付年月日)         |                           |       |       |          |
|-------------------------|---------------------------|-------|-------|----------|
| 土性                      | 砂質壤土                      | 壤土    | 埴壤土   | 重埴土      |
| 土壌群名                    | 沖積                        | 洪積火山灰 | 沖積    | 沖積       |
| 有機炭素含有率 (%)             | 0.51                      | 5.69  | 2.32  | 3.84     |
| pH (H <sub>2</sub> O)   | 6.6                       | 6.3   | 5.6   | 5.3      |
| 陽イオン交換容量<br>(me/ 100 g) | 12.2                      | 33.1  | 16.0  | 27.2     |
| リン酸吸収係数                 | 620                       | 2230  | 1120  | 1120     |
| 水分 (%)                  | 2.5                       | 16.7  | 7.9   | 5.7      |
| 最大容水量 (%)               | 62.6                      | 113.2 | 100.4 | 113.7    |
| 粘土鉱物含量 (%)              | 10.5                      | 2.4   | 21.4  | 49.2     |
| 粘土鉱物の種類                 | モンモリロナイト<br>クロライト<br>イライト | アロフェン | クロライト | モンモリロナイト |

方法：

##### 1) 供試土壌の調製

各土壌は、前処理として風乾されて 2 mm の篩を通した。その後各土壌水分及び最大容水量を測定した(表 1)。

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

## 2) 試験溶液の作成

ペンディメタリン 20 mg を正確に秤量しアセトニトリルに溶解させて 398  $\mu\text{g/ml}$  アセトニトリル標準溶液を調製した(ペンディメタリン原液)。これを順次希釈して、7 濃度(0.20、1.99、2.99、9.95、19.9、49.8 および 99.5  $\mu\text{g/ml}$ )のアセトニトリル標準溶液を調製した。また、試験に用いる 0.01M 塩化カルシウム溶液は蒸留水を用いて調製し、調製後は冷蔵庫に保存した。

## 3) 水層からの添加回収試験

0.199  $\mu\text{g/ml}$  および 0.020  $\mu\text{g/ml}$  のペンディメタリン試験溶液を で抽出し減圧乾燥させ、残留物を に溶解させて GC/MS を用いて測定した。

## 4) 土壌からの添加回収試験

有機炭素含有量が最も高い 土壌 3.6 g(乾土相当 3 g)を遠沈管に取り、蒸留水を加えて放置した。これにペンディメタリンが 0.5 ppm になるように 2.99  $\mu\text{g/ml}$  アセトニトリル標準溶液を添加し、 (4:1, v/v)を加えて振とうした。直ちに遠心分離を行い、土壌層 を加えて吸引ろ過を行った。また遠心分離した上層も で抽出した。これらを陰イオン交換カートリッジカラムに通し、GC/MS を用いて測定した。

## 5) 乾土相当試験

試験溶液量と土壌量(乾土相当)との比は 10:1 とした。経時的に(0、2、4、8、16 および 48 時間)容器を取り出し遠心分離を行い、水層と土壌層を分離した。分離した水層から試験溶液を採取し水層からの添加回収試験と同様に分析を行った。

## 6) 平衡化時間の決定

水層中試験物質濃度(N回時)と前回採取時の水層中試験物質濃度(N-1回時)での変動率が下記の計算式で 10%以内となった時点平衡化時間とした。

$$\text{変動率} = [(N \text{ 回時の濃度}) - (N-1 \text{ 回時の濃度}) / (N-1 \text{ 回時の濃度})] \times 100$$

## 7) 平衡化時のペンディメタリンの物質収支

平衡化時間における土壌試料を分析した。この時の水層及び土壌層のペンディメタリン量を求め、初期に添加したペンディメタリン量に対する回収量を求めた。

## 8) 吸着試験(吸着等温線作成に向けた測定)

試験溶液量と土壌量との比は土壌 3 g に対し水 30 ml を用いて行われた。本試験を開始する前に土壌 3 g をその最大容水量以上の 3.5 ml の蒸留水 1 昼夜静置した後、0.02、0.05、0.10 および 0.20  $\mu\text{g/ml}$  の試験溶液を加え、平衡化時間(4 時間)振とうし、遠心分離を行って水層を分析した。



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

結果および考察：

1) 添加回収試験

ペンディメタリンの添加回収率は添加量 0.5 および 5  $\mu\text{g/ml}$  試験溶液 25 ml で 91 および 88 %であった。土壌では 土壌で回収率 97 %と良好な回収率を示した(表 2)。

表 2. ペンディメタリンの水層および土壌からの回収試験結果

| 試料          | 添加量 ( $\mu\text{g}$ ) | 回収量平均値 ( $\mu\text{g}$ ) | 平均回収率 (%) |
|-------------|-----------------------|--------------------------|-----------|
| 水層          | 0.5                   | 0.453                    | 91        |
|             | 5.0                   | 4.40                     | 88        |
|             | 0                     | N. D.                    | -         |
| 土壌<br>( 土壌) | 1.5                   | 1.45                     | 97        |
|             | 0                     | N. D.                    | -         |

試料：水層；0.01M 塩化カルシウム溶液 25 ml、土壌； 土壌 3 g

表中 N. D.：検出限界(水層：0.02  $\mu\text{g/ml}$ 、土壌 0.01  $\mu\text{g/g}$ )以下

-：算出せず

2) 平衡化時間

各土壌の平衡化時間を決めるために 0.20  $\mu\text{g/ml}$  ペンディメタリン試験溶液と乾土壌の比を 10:1 とし 2、4、8、16 および 48 時間後の水層中濃度の変化を測定した。その結果、各土壌とも振とう開始 4 時間後にペンディメタリンの変動率が 10%以下となったので、平衡化時間を 4 時間とした。

3) 平衡化時の物質収支結果

各土壌の物質収支は 土壌 96 %、 土壌 89 %、 土壌 72 %および 土壌 77 %であった。土壌間の差は水層では 2~5 %と比較的小さく、土壌では 66.5~92.6 %とかなりの差が認められた。

ペンディメタリンの土壌半減期が 30~90 日との報告例を考慮した場合、平衡化時間 4 時間の試験系での分解の可能性は低く、土壌間の吸着強度差に影響されたものと推定される(表 3)。

表 3. 各土壌における物質収支

| 試料   | 物質収支 (%) |      |    |     |
|------|----------|------|----|-----|
|      | 水層       | 土壌   | 合計 | 平均値 |
| 土壌 a | 4.9      | 89.0 | 94 | 96  |
| b    | 4.3      | 92.6 | 97 |     |
| 土壌 a | 5.3      | 83.1 | 88 | 89  |
| b    | 5.3      | 84.3 | 90 |     |
| 土壌 a | 3.3      | 66.5 | 70 | 72  |
| b    | 3.1      | 70.0 | 73 |     |
| 土壌 a | 2.0      | 74.8 | 77 | 77  |
| b    | 2.1      | 74.8 | 77 |     |

試験条件：温度 25℃、振とう時間(平衡化時間) 4 時間

物質収支 (%)：添加量に対する水層および土壌検出量(回収量)の割合

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

評価基準：原則として70～120%とした。

4) 吸着試験 (吸着等温線作成に向けた測定)

設定試験濃度0.05、0.10および0.20  $\mu\text{g/ml}$ の結果を用いて吸着等温線を作成した(表4)。各土壌における吸着等温線の相関係数は0.9685～0.9987であった。この吸着等温線から求めた土壌吸着係数(Kd)は、取手土壌で3020、佐倉土壌で347、藤代土壌で109625、竜ヶ崎土壌で $4.90 \times 10^7$ となった。

表4. フロインドリッヒの吸着等温線と土壌吸着係数(Kd)

| 土壌 | 成因    | 有機炭素含有量(%) | Kd/25℃             | 吸着等温線   |
|----|-------|------------|--------------------|---|
|    | 沖積    | 0.51       | 3020               | Log(x/m)=1.60LogC+3.48<br>相関係数:R <sup>2</sup> =0.9685 |
|    | 洪積火山灰 | 5.69       | 347                | Log(x/m)=1.18LogC+2.54<br>相関係数:R <sup>2</sup> =0.9698 |
|    | 沖積    | 2.32       | 109625             | Log(x/m)=2.12LogC+5.04<br>相関係数:R <sup>2</sup> =0.9987 |
|    | 沖積    | 3.84       | $4.90 \times 10^7$ | Log(x/m)=3.10LogC+7.69<br>相関係数:R <sup>2</sup> =0.9987 |

$$\text{Log}(x/m) = \log Kd + 1/n \log C_e$$

X: 平衡時、土壌に吸着された被験物質量( $\mu\text{g}$ )

土壌中の被験物質量は初期の水層中被験物質濃度と平衡時の水層中被験物質濃度の測定値を基に算出する。

m: 土壌乾重量(g)

Ce: 平衡時の水層中被験物質濃度( $\mu\text{g/ml}$ )

5) 吸着定数(Koc)の算出

各土壌のkd値と有機炭素含量の関係式は

$$Kd = 3.0 \times 10^6 (\text{有機炭素含量}(\%) / 100) + 5 \times 10^6$$

$$\text{相関係数 } R^2 = 0.051$$

となり、この関係式より求められるKocは $3.0 \times 10^6$ となった。これより、Kd値と有機炭素含有量との相関性はほとんど認められないが、もう一つの土壌選択基準項目である粒径組成量(粘土)を用い、算出された粘土含有量からKd値との相関性を調べた。

各土壌のKd値と粘土含有量の関係式は

$$Kd = 1.0 \times 10^6 (\text{粘土含有量}(\%) / 100) - 1 \times 10^7$$

$$\text{相関係数 } R^2 = 0.856$$

この結果、ペンディメタリンの土壌吸着は土壌中の有機炭素含有量より粘土含有量との高い相関性を示した。ペンディメタリンは有機物よりは粘土に吸着すると考えられた。

【申請者註】

試験結果を次ページの表にまとめる(申請者実施)。

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

表5. ペンディメタリンの吸着平衡定数および土壌中の有機炭素含有率に対する吸着の度合い

| 供試土壌 | $1/n^{1)}$ | $K_F^{ads\ 1)}$    | $r^{1)}$ | oc% <sup>2)</sup> | $K_F^{ads\ oc\ 3)}$ |
|------|------------|--------------------|----------|-------------------|---------------------|
|      | 1.60       | 3020               | 0.9841   | 0.51              | 5922                |
|      | 1.18       | 347                | 0.9848   | 5.69              | 61.0                |
|      | 2.12       | 109625             | 0.9993   | 2.32              | 47252               |
|      | 3.10       | $4.90 \times 10^7$ | 0.9993   | 3.84              | $1.28 \times 10^7$  |

注) 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 値を各土壌の oc% で割求めた有機炭素吸着係数

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

## 5. 生物濃縮性

(資料 PC-19)

コイを用いた濃縮性試験

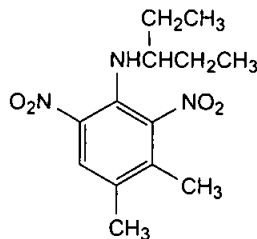
試験機関：

(GLP)

報告書作成年：2008年

被験物質： ペンディメタリン (純度 1%)

構造式：



化学名： *N*-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一用量 48尾、体長；7.0~11.9 cm

方法：

暴露条件；連続流水式 (2880 L/日/水槽)、2 濃度 (公比 10)、60 日間暴露、9 もしくは 16 日間排泄

実験期間；2008年6月20日~9月4日

試験濃度区；0.1 および 1  $\mu\text{g/L}$

試験液の調製；所定量の被験物質を秤量してジメチルスルホキシドに溶解し、被験物質の 10 倍量の HCO-40 を加えた後、ジメチルスルホキシドで定容し、1000 mg/L の原液を調製した。これをジメチルスルホキシドで希釈して試験原液 (被験物質濃度：5.00 および 50.0 mg/L) を調製した。この試験原液 0.04 mL/分および試験用水 2000 mL/分の割合 (2880 L/日) で 70 L 容ガラス製試験水槽内に流入させたものを試験液とした。

環境条件；温度 23.2~25.1°C、白色蛍光灯による人工照明 (明 14 時間/暗 10 時間)。

観察および測定；試験水量を毎日 1 回、水温と溶存酸素濃度を週に 1 回、pH については実験期間中に 0.1  $\mu\text{g/L}$  区では 4 回、1  $\mu\text{g/L}$  区および対照区では 5 回それぞれ測定記録した。

魚の生死および症状；実験期間中 1 日に 2 回 (休日は 1 回) 目視観察した。

魚体中の被験物質濃度；取込 11, 18, 32, 46, 60 日後に各濃度区とも 2 群 (2 尾 1 群) の魚を試料とし被験物質濃度を測定した。

また、1  $\mu\text{g/L}$  区については排泄 1, 2, 3, 7, 9, 16 日後、0.1  $\mu\text{g/L}$  区については排泄 1, 2, 3, 9 日後に 2 群 (2 尾 1 群) の魚を試料とし被験物質濃度を測定した。

試験水中の被験物質濃度；各濃度区とも曝露開始前、曝露開始日および魚体試料採取時に試験液：200 mL (0.1  $\mu\text{g/L}$  区)、20 mL (1  $\mu\text{g/L}$  区) で被験物質濃度を測定した。

魚体中の脂質含量；取込 11, 18, 32, 46, 60 日後に各濃度区とも 2 群 (2 尾 1 群) で脂質含量を測

定した。対照区については、実験開始前および実験完了後に3群(2尾1群)で測定した。

結果：

(1) 魚体中の被験物質濃度 (ng/g)

| 試験区<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 取込期間 (日後) |      |      |      |      |      | 排泄期間 (日後) |      |      |     |     |     |
|----------------------------|-----------|------|------|------|------|------|-----------|------|------|-----|-----|-----|
|                            | 0         | 11   | 18   | 32   | 46   | 60   | 1         | 2    | 3    | 7   | 9   | 16  |
| 0.1                        | <13       | 154  | 107  | 167  | 143  | 171  | 130       | 86.5 | 79.1 | —   | <13 | —   |
| 1                          | <13       | 1675 | 1387 | 1455 | 1760 | 1275 | 1080      | 948  | 331  | 152 | 225 | <13 |

—:測定なし

取込期間 11~60 日後における各試験区の魚体中被験物質濃度は、0.1  $\mu\text{g/L}$  区では 94.9~184 ng/g、1  $\mu\text{g/L}$  区では 934~1930 ng/g の範囲で推移した。取込期間 32、46、60 日後の定常状態における魚体中の平均被験物質濃度は、0.1  $\mu\text{g/L}$  区では 160 ng/g、1  $\mu\text{g/L}$  区では 1500 ng/g であった。実験開始前の対照区では定量下限濃度未満 (<13 ng/g) であった。排泄期間 9 日後の 0.1  $\mu\text{g/L}$  区の魚体中被験物質濃度は定量下限濃度未満 (<13 ng/g) であったが、排泄残留率は約 8 % 以下であり排泄残留率 5 % を確認することはできなかった。しかし、排泄期間 16 日後の 1  $\mu\text{g/L}$  区における被験物質残留率は約 1 % 以下であることから、被験物質が魚体中から 95 % 以上排泄されるまでの期間は 9 日から 16 日程度と考えられた。

(2) 試験水中の被験物質濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )

| 試験区<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 取込期間 (日後) |        |        |        |       |        |
|----------------------------|-----------|--------|--------|--------|-------|--------|
|                            | 0         | 11     | 18     | 32     | 46    | 60     |
| 0.1                        | 0.0877    | 0.0915 | 0.0897 | 0.0939 | 0.101 | 0.0993 |
| 1                          | 0.956     | 0.895  | 0.943  | 0.962  | 0.936 | 0.969  |

試験水中の被験物質濃度は曝露期間を通してほぼ一定であった。

(3) 濃縮係数 (BCFss)

| 試験区<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 定常状態<br>(測定時間: 日後) | 魚体中濃度 (Cf)<br>(ng/g) | 水中濃度 (Cw)<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 濃縮係数 (BCFss) |
|----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------------|--------------|
| 0.1                        | 32~60              | 160                  | 0.0980                           | 1600         |
| 1                          | 32~60              | 1500                 | 0.956                            | 1600         |

取込期間 11~60 日後における濃縮倍率は、0.1  $\mu\text{g/L}$  区では 1100~2000、1  $\mu\text{g/L}$  区では 1000~2000 の範囲で推移した。

また、取込期間 32、46、60 日後における平均濃縮倍率はその 3 回の濃縮倍率の平均値に対して変動が 20% 以内であったため、定常状態に達していると判断した。

(4) 観察

水温 23.2~25.1 $^{\circ}\text{C}$ 、溶存酸素濃度 7.6-8.2 mg/L、pH 7.7-7.9 であった。試験開始時のコイの全長範囲は 7.0~11.9 cm であった。

実験期間中、死亡及び異常個体は認められなかった。

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

(5) 脂質含量 (%)

| 試験区<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 取込期間 (日後) |      |      |      |      |      |       |
|----------------------------|-----------|------|------|------|------|------|-------|
|                            | 実験開始前     | 11   | 18   | 32   | 46   | 60   | 実験完了後 |
| 対照区                        | 4.00      | —    | —    | —    | —    | —    | 5.00  |
| 0.1                        | —         | 4.82 | 4.56 | 5.39 | 4.86 | 6.26 | —     |
| 1                          | —         | 5.40 | 5.40 | 5.48 | 6.38 | 6.47 | —     |

—:測定なし

供試魚中の脂質含量は、0.1  $\mu\text{g/L}$  区では 3.92~7.25 %、1  $\mu\text{g/L}$  区では 4.07~6.82 %で推移した。対照区における脂質含量は、実験開始前が 4.00 %、実験完了後が 5.00 %であった。

以上の結果から、本剤の濃縮度は 1600 と考えられる。

### 代謝分解のまとめ

ペンディメタリンの動物、土壌、水中における代謝、分解、残留の概要、代謝分解経路図および概要表を以下に示す。

#### 動物：

吸収、排泄試験では、投与された  $^{14}\text{C}$  はほぼ定量的に回収された (>89%)。投与量の大部分は糞に排泄され、低用量 (10 mg/kg) では雄で 67%、雌で 50%、高用量 (500 mg/kg) では雄で 77%、雌で 71% で低用量よりも高用量で多く排泄された。糞に次いで尿に多く排泄され、低用量では雄で 29%、雌で 46% であり、また高用量では雄で 12%、雌で 16% であり低用量の方が多かった。低用量では 24 時間で投与量の 90% 以上が排泄され、高用量では 48 時間で投与量の 88% 以上が排泄された。

呼気中 ( $\text{CO}_2$  捕集剤および揮発性有機物捕集剤中) には放射能は検出されなかった。

胆汁排泄試験では、胆汁、尿および糞への放射能の排泄は用量依存性であった。低用量では胆汁中への排泄が最も多く 51~61% で、次いで尿に 14~17%、糞に 11~16% であった。高用量では、投与量の大半 (57%) は糞中に排泄され、胆汁では 17~27%、尿では 6~9% であった。消化管に残留した量は各投与量の 5% 未満であった。

低用量では 72 時間で投与量の 89% 以上が胆汁、尿、糞、ケージ洗液に排泄され、高用量では 72 時間で投与量の 84~92% が排泄された。

ペンディメタリンの吸収率 (胆汁+尿+ケージ洗液+カーカス (消化管を含まず)) は低用量では雄で 80.3%、雌で 73.8%、高用量では雄で 35.0%、雌で 27.9% であった。

血中キネティクス試験では、低用量での血漿中の  $T_{\max}$  は 時間 (雄)、 時間 (雌)、 $C_{\max}$  は  $\mu\text{g eq/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq/g}$  (雌)、 $\text{AUC}_{0-72}$  は  $\mu\text{g eq h/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq h/g}$  (雌)、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は  $\mu\text{g eq h/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq h/g}$  (雌) であり、高用量での血漿中  $T_{\max}$  は 時間 (雄)、... 時間 (雌)、 $C_{\max}$  は  $\mu\text{g eq/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq/g}$  (雌)、 $\text{AUC}_{0-72}$  は  $\mu\text{g eq h/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq h/g}$  (雌)、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は  $\mu\text{g eq h/g}$  (雄)、  $\mu\text{g eq h/g}$  (雌) であった。半減期は低用量では雄で 時間、雌で 時間、高用量では雄で 時間、雌で 時間であった。

血漿  $C_{\max}$  および AUC 値の比較により求めた 2 つの用量の相対的体内暴露は用量依存性であった。

組織分布では、投与された放射能の全回収率は 87% 以上であった。1、3、4、7 時間では投与量の 71~93% が組織およびカーカス中でみられ、24 時間では 83~96% が排泄物中に見られた。

低用量での組織濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間でピークとなったが、雄の脂肪、雌の脾臓での組織濃度は 4 時間でピークとなった。高用量ではほとんどの組織において投与後 3 時間でピークとなったが、雄の脂肪、雌の子宮での組織濃度は 7 時間でピークとなった。その後組織濃度は各投与量とも全組織で経時的に減少した。低用量における 168 時間後の組織濃度は肝臓、腎臓、全血で高く、雄では肝臓の 0.099 ppm、雌では全血の 0.042 ppm が最も高かった。高用量において 168 時間後の組織濃度は肝臓、腎臓、全血、脾臓、腸間膜脂肪で高く、雄雌とも肝臓の 2.812 (雄)、3.663 (雌) ppm が最も高かった。

肝臓、腎臓についての組織内濃度の半減期は低用量の雄の肝臓で 時間、腎臓で 時間、雌の肝臓で 時間、腎臓で 時間であり、高用量の雄の肝臓で 時間、腎臓では 時間、雌の肝臓で 時間、腎臓で 時間であった。

吸収、排泄試験の尿中において極性で水溶性化合物が多数認められたが、未変化のペンディメタリンは見られなかった。低用量、高用量共に主要代謝物は雄では 時間で、低用量では投与量の %、高用量では % であり、雌では 時間で、低用量では %、高用量では % であった。

糞中では未変化のペンディメタリンが主で、低用量の雄で投与量の 5%、雌で 2%、高用量の雄で

投与量の 38 %、雌で 33 %であった。 または  
および は各々投与量の %未満であった。  
胆汁中では  
が検出された。これらは吸収、排泄試験の尿中  
で見られた代謝物と一致していた。低用量では が主要代謝物であり、投与量の約  
~ %となった。次いで であり投与量の %であった。高  
用量では と が主要代謝物であり、投与量の %となった。次  
いで と であり、投与量の %であった。  
同定された化合物は尿と胆汁では各々 化合物、糞では未変化のペンディメタリンを含め 化合物  
であった。

#### 土壌：

ペンディメタリンの好氣的土壌における半減期 ( $DT_{50}$ ) は 土壌 (壤土) で 95 日、 土壌 (砂壤  
土) で 157 日であった。また  $DT_{90}$  値は および 土壌で 2 年よりも長いと推定された。主要生  
成物は代謝物 および土壌結合残留物であり、 は最大で各々  
であった。またマイナーな代謝物として および が検出され、それら  
は最大でそれぞれ および  
であった。代謝物 の半減期は両土壌のデータから： であった。

土壌結合残留物は、最大で % ( 土壌 日)、 % ( 土壌 日) であった。土壌結合残  
留物をメタノール/水/酢酸で抽出したところ、抽出物量は 土壌で 12 (7 日) ~ 24 (181 日) %AD、

土壌で 6 (14、30 日) ~ 11 (150 日) %AD であった。抽出物の主なものはいずれにおいても未変化  
のペンディメタリンであり、代謝物の主要なものは であった。その他アセトニトリル抽出物中  
で見られたマイナーな代謝物もそれぞれ存在していた。

土壌結合残留物の 抽出残さは 分画に、それぞれ  
土壌で、 %、 土壌では！ %の割合で存在した。

#### 水中：

加水分解試験では pH 4、pH 7 および pH 9 における分解率はそれぞれ -2.1、-3.6 および 0.7% で  
いずれも分解は認められなかった。よってペンディメタリンの半減期 (25°C) はいずれの pH でも 1 年  
以上と推定された。

水中光分解試験においてペンディメタリンはキセノン光の照射によりすみやかに分解され、分解  
率は 7 日後で精製水では 93 %、自然水では >97 % であり、太陽光換算の半減期はそれぞれ 8.8 日お  
よび 6.4 日と推定された。分解速度は自然水 > 精製水であり、光増感物質等の影響が考えられた。  
暗所対照区のペンディメタリン分解率は 7 日後で精製水 4 %、自然水 2 % であった。

分解物 の生成率は精製水と自然水で最大でもそれぞれ % および % であっ  
た。 と はいずれも検出されなかった。水中光分解では、  
更なる多数の微量な分解物が生成していると考えられる。



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

その他

土壌(砂質壤土)、土壌(壤土)、土壌(埴壤土)および土壌(重埴土)の土壌吸着係数(Kd)はそれぞれ3020、347、109625 および  $4.9 \times 10^7$  であり、土壌中の有機炭素含有量はそれぞれ0.51、5.69、2.32 および3.84(%)であった。これらより土壌吸着定数(Koc)は  $3.0 \times 10^6$  となり、Kd値と有機炭素含有量との相関性はほとんど認められず、むしろ粘土含有量と高い相関を示した(相関係数0.856)。

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

ペンディメタリンの動物・土壌および水中光の代謝分解経路図

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

代謝分解の概要

| 代謝分解物   |     |    | ペンディメタリン |           |  |
|---------|-----|----|----------|-----------|--|
| 動物(ラット) | 低用量 | 尿  | 0-72時間後  | ND        |  |
|         |     | 糞  | 0-72時間後  | 2.2-5.4   |  |
|         |     | 胆汁 | 0-48時間後  | ND        |  |
|         | 高用量 | 尿  | 0-48時間後  | ND        |  |
|         |     | 糞  | 0-48時間後  | 38.9-32.8 |  |
|         |     | 胆汁 | 0-48時間後  | ND        |  |
| 土壌      |     |    | 14日      | 66.3      |  |
|         |     |    | 30日      | 61.1      |  |
|         |     |    | 62日      | 49.5      |  |
|         |     |    | 90日      | 49.0      |  |
|         |     |    | 181日     | 49.4      |  |
|         |     |    | 14日      | 78.8      |  |
|         |     |    | 30日      | 72.1      |  |
|         |     |    | 62日      | 63.6      |  |
|         |     |    | 90日      | 55.0      |  |
|         |     |    | 181日     | 50.9      |  |

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

代謝分解の概要 (つづき)

| 代謝分解物         |                  |              | ベンディ<br>メタリン |      |
|---------------|------------------|--------------|--------------|------|
| 加水<br>分解      | 緩衝液<br>pH4, 7, 9 | 5日後<br>(50℃) | >92          |      |
| 水<br>中光<br>分解 | 精製<br>水          | 照射           | 3日後          | 35.0 |
|               |                  | 暗所           | 3日後          | 98.5 |
|               | 自然<br>水          | 照射           | 5日後          | 10.4 |
|               |                  | 暗所           | 5日後          | 97.9 |

ND: 検出されなかった、 -: 確認を行っていない、 /: 該当項目なし

附 ペンディメタリンの開発年表

