

			膚(0.0555)、血漿(0.0527)
反復投与	低用量	肝臓(0.0122)、腎臓(0.0035)、胃腸管(0.0018)、赤血球(0.0013)、脾臓及び骨(いずれも 0.0006)、肺(0.0005)、心臓(0.0004)、筋肉、脳及び血漿(いずれも 0.0003)	肝臓(0.0127)、胃腸管(0.0120)、腎臓(0.0053)、赤血球(0.0048)、皮膚(0.0016)、肺(0.0014)、脾臓(0.0013)、骨(0.0010)、心臓(0.0010)、カーカス(0.0008)、血漿(0.0007)

また、Wistar ラット (雄 6 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを低用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィによる経時的な体内分布解析が実施された。

投与 1 時間後には、最高濃度の放射能が胃や小腸に認められた。血液含量が多い肺、心臓 (心房内)、腎臓及び肝臓には全身よりも高い濃度が観察され、速やかな吸収と投与直後からの腎排泄が示唆された。脂肪、精巣及び筋肉では低く、中枢神経系、眼球及び大腸下部では非常に低い濃度であったことから、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドは初回通過効果により極性化合物に代謝され、血液脳関門を通過しないと考えられた。

投与 4 時間後には、肝臓及び腎臓で高い濃度を示し、腸肝循環が示唆された。心臓や肺などの血液含量の多い組織では体内濃度と比較して高く、脊髄、脳及び大腸下部では低かった。

投与 8 時間後には、胃や腸を除くと、肝臓、腎臓、血液及び肺を含め非常に低い濃度であったことから、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの大部分が大腸へ排泄される過程であることが示唆された。

投与 24 時間後には、腸、肝臓及び腎臓を除き、体内には放射能の残留は認められなかった。投与 48 時間後でも 24 時間後と同じオートラジオグラムが得られ、速やかな体内消失が示された。(参照 5)

### ⑤ 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (1)②] で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)③] で得られた投与後 1 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されなかった。主要代謝物は II 及び X であった。II 及び X の合計で尿中排泄率の 91% 以上 (低用量群)、74% 以上 (高用量群)、82% 以上 (反復投与群) を占めた。尿中代謝物の種類及び生成割合に反復投与の影響は認められなかった。

糞中では親化合物が主要成分であった。代謝物は、尿と同様に II 及び X が各 0.1~2.9% TAR 検出された他、III 及び IX が少量検出された。反復投与量群の糞は分析されなかった。

胆汁中に親化合物は検出されなかった。主要代謝物は尿中と同様に II 及び X であ

り、その他にVIIIが検出された。また、いずれの試料においても、未同定代謝物で単一の成分として4%TARを超えるものは認められなかった。

ラットに[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを投与した場合の主要代謝経路は、テトラゾリノン環窒素とカルボニルの C-N 結合の開裂によるIIの生成であった。IIはグルクロン酸抱合を受けてXとなり、両者とも主として尿中に排泄された。(参照5)

表4 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェントラザミド	代謝物	
単回 経口投与	低用量	雄	尿	n.d.	X(63.5)、II(13.1)
			糞	1.6	II(0.4)、III(0.2)、IX(0.2)、X(0.2)
		雌	尿	n.d.	II(45.4)、X(39.4)
			糞	0.6	II(0.6)、III(0.2)、IX(0.2)、X(0.1)
	高用量	雄	尿	n.d.	X(25.7)、II(6.2)
			糞	28.5	II(2.9)、IX(0.8)、X(0.6)
		雌	尿	n.d.	X(23.3)、II(13.4)
			糞	8.9	II(2.6)、III(1.3)、IX(0.8)、X(1.1)
反復 経口投与	低用量	雄	尿	n.d.	X(56.0)、II(12.6)
	雌	尿	n.d.	X(39.2)、II(25.6)	
単回 十二指腸投与	低用量	雄	胆汁	n.d.	II(4.3)、VIII(3.7)、X(1.5)

n.d.: 検出されず

## (2) ラット② ([cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド)

### ① 血中濃度推移

Wistar ラットに[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを低用量 (1.5 mg/kg 体重、一群雌雄各5匹) または高用量 (75 mg/kg 体重、一群雄5匹) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表5に示されている。

血漿中放射能の T<sub>1/2</sub> は 16.1~37.0 時間であり、経口投与された[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの排泄は速やかであると考えられた。(参照6)

表5 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量
	雄	雌	雄
T <sub>max</sub> (分)	66.0	100	137
C <sub>max</sub> (µg/g)	1.01	1.71	6.38
T <sub>1/2</sub> (時間)	16.1	37.0	16.4

## ② 排泄

Wistar ラットに[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の糞及び尿中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 48 時間の糞尿中に 85.7~95.7%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間の尿中に低用量群（雌雄）では 68.2~76.2%TAR、高用量群（雄）では 40.6%TAR が排泄された。高用量群では糞への排泄が高く、投与された[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの多くが吸収されずに排泄されたと考えられた。また、呼気への排泄は極微量であり、CO<sub>2</sub>やその他の揮発性物質には代謝されないと考えられた。（参照 6）

表 6 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量				高用量	
	雄		雌		雄	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞
24 時間	63.0	16.7	70.5	12.5	38.5	53.8
48 時間	68.2	17.5	76.2	13.8	40.6	55.1

## ③ 体内分布

Wistar ラットに[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

投与 48 時間後のラット体内における放射能残留量は、胃腸管（及び放射能の汚染の恐れのある皮膚）を除く動物体合計で 2.3~5.4%TAR であったが、雌の方が約 2 倍高かった。最も高い放射能濃度を示したのは肝臓であり、低用量群で 0.690~1.16 µg/g、高用量群で 7.20 µg/g であった。次いで腎臓の放射能濃度が高く、主要排泄経路が尿中であることに起因すると考えられた。（参照 6）

表 7 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	雄	雌
低用量	肝臓(0.690)、腎臓(0.147)、肺(0.119)、 血漿(0.0867)	肝臓(1.16)、腎臓(0.332)、肺(0.289)、 甲状腺(0.151)、血漿(0.137)
高用量	肝臓(7.20)、甲状腺(4.29)、腎臓(2.32)、 赤血球(1.62)、肺(1.29)、血漿(1.20)	

## ④ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)②]で得られた投与後 48 時間の尿及び投与後 24 時間の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 8 に示されている。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物はX IIであった。次いで多く認められた代謝物はX I及びX IVであった。その他、6種類の微量代謝物が尿中からのみ検出され、その量は雌雄、投与量による差はなく0.2~2.9% TARであった。

糞中では、親化合物が低用量群で0.4~0.6% TAR、高用量群では未吸収と考えられる分を含めて18.8% TARが検出された。主要代謝物は、低用量群ではX II、高用量群ではX Iであり、他に少量のX IVが検出された。

ラットに経口投与された[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドは、テトラゾリノン環側鎖のカルボニル基が水酸基により求核攻撃を受け、テトラゾリノン環の窒素とカルボニルのC-N結合が開裂した後、脱炭酸を受けてX IやX IIが生成する一方、カルボニルが生体内有機酸によって求核攻撃を受けて抱合体が生成するものと考えられた。(参照6)

表8 尿及び糞における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	フェントラザミド	代謝物
単回 経口投与	雄	尿	n.d.	X II(36.5)、X IV(11.4)、X I(8.1)、X IX(1.4)、X X I(1.4)、X VIII(1.3)、X V(1.2)、X X II(1.0)
		糞	0.6	X II(7.5)、X I(1.6)、X IV(1.0)
	雌	尿	n.d.	X II(25.2)、X I(16.9)、X IV(12.9)、X IX(2.9)、X X I(2.9)、X VIII(2.6)、X X II(1.9)、X VI(1.2)、X V(1.1)
		糞	0.4	X II(5.1)、X I(1.4)、X IV(0.5)
	雄	尿	n.d.	X II(25.1)、X IV(4.2)、X VIII(2.2)、X I(1.5)、X X II(0.9)、X X I(0.8)、X IX(0.2)
		糞	18.8	X I(6.0)、X II(4.6)、X IV(0.1)

n.d.: 検出されず

### (3) 経口投与後の動物体内における消長及び動態

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドまたは[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを低用量 (1.5 mg/kg 体重) で単回経口投与し、ラット体内における消長及び動態について検討された。

と殺時における放射能の分布は表9に、尿、血漿、肝臓及び腎臓における代謝物は表10に示されている。

血漿では、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド投与群で投与60分後、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド投与群で投与120分後に最大濃度となり、その後いずれも減少したが、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドに比べて[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの血漿クリアランスは小さいことが示唆された。検出、同定された代謝物は、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドではII及びX、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドではX I、X II、X IV及びX X IIであった。

肝臓では、血漿と同様、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド投与群で投与 60 分後、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド投与群で投与 120 分後に最大濃度となった後に減少した。検出、同定された代謝物は、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドではII、VIII及びXであり、Xが優先的に検出され、経時的な消長は認められなかった。[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドでは、血漿中で検出されたX I、X II、XIV及びX X IIの他に、X X I及びX IXが認められた。最も多く検出された代謝物はX IIであり、次いで量的に多い代謝物はXIV及びX Iであった。

腎臓では、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド及び[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドともに、投与 60 分後に最大濃度となった後に減少した。検出、同定された代謝物は血漿と同じであったが、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの代謝物Xと、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドの代謝物X Iは増加傾向が認められた。

尿中で検出、同定された代謝物は、血漿及び腎臓で検出された種類と同様であり、回収量に対して高い割合で検出された。(参照 7)

表 9 経口投与後のと殺時における放射能の分布 (%TAR) \*

標識体		[phe- <sup>14</sup> C]フェントラザミド			[cyc- <sup>14</sup> C]フェントラザミド		
投与後経過時間 (分)		30	60	180	60	120	360
尿		3.8	32.8	49.7	4.9	14.6	21.5
糞		0	0	0	0	0	0.2
血漿	(%TAR)	1.4	0.7	0.2	0.9	0.9	0.6
	(µg/g)	0.64	0.99	0.17	0.65	0.80	0.44
肝臓	(%TAR)	0.9	2.5	0.6	4.4	8.8	6.5
	(µg/g)	0.35	0.96	0.18	1.64	3.43	2.59
腎臓	(%TAR)	1.5	2.2	0.5	1.4	1.1	0.7
	(µg/g)	2.75	4.30	0.96	2.43	2.00	1.23
皮膚		8.1	5.1	1.3	2.9	3.4	2.5
胃腸管		51.1	30.7	27.3	59.7	63.5	34.6
カーカス		13.6	9.1	2.6	10.4	11.6	9.9
合計		80.4	83.1	82.2	84.4	103.9	76.5

\* : 血漿、肝臓及び腎臓については、下段に放射能濃度 (µg/g) を示した。

表 10 尿、血漿、肝臓及び腎臓における代謝物（回収放射能に対する割合、%）

標識体 投与後 時間	[phe- <sup>14</sup> C]フェントラザミド			[cyc- <sup>14</sup> C]フェントラザミド		
	30分	60分	180分	60分	120分	360分
尿	X(56.6) II(39.0)	X(75.9) II(19.6)	X(76.7) II(20.2)	XII(23.9)、XIV(18.4)、 XXII(3.03)、XI(2.9)	XII(26.6)、XIV(22.9)、 XXII(15.7)、XI(5.0)	XII(31.5)、XIV(23.9)、 XXII(14.4)、XI(6.4)
血漿	II(47.3) X(46.9)	X(54.0) II(29.8)	X(51.5) II(27.6)	XIV(21.1)、XII(4.0)、 XI(1.1)、XXII(1.1)	XIV(10.2)、XII(4.5)、 XI(1.3)、XXII(0.8)	XII(3.9)、XI(3.3)、 XIV(2.6)、XXII(0.3)
肝臓	X(71.8) II(5.1) VIII(3.7)	X(63.4) II(5.3) VIII(4.6)	X(66.8) II(4.3) VII(4.1)	XII(17.8)、XIV(6.0)、 XI(3.7)、XXI(1.9)、 XXII(1.7)、XIX(0.8)	XII(11.4)、XIV(4.8)、 XI(3.4)、XXI(1.0)、 XIX(0.5)、XXII(0.4)	XII(5.4)、XI(5.1)、 XIV(1.5)、XIX(0.4)、 XXI(0.2)、XXII(0.2)
腎臓	II(54.0) X(42.5)	X(57.3) II(36.3)	X(55.8) II(36.3)	XII(22.5)、XI(15.4)、 XIV(14.4)、XXII(5.9)	XII(16.8)、XI(14.1)、 XIV(13.0)、XXII(1.4)	XI(28.4)、XII(9.3) XIV(3.8)、XXII(0.5)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①（[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド）

[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを、移植10日後の水稻（品種：日本晴）に266 g ai/haの処理量で湛水表面に均一に処理し、処理59日後（青刈り）及び132日後（収穫期）の試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表11に示されている。

処理59日後の青刈り試料には、総処理放射能（TAR）の17.3%が移行していた。その後、収穫期には吸収移行量が増大したが、稲わらで21.7%TAR（2.38 mg/kg）、玄米で0.03%TAR（0.048 mg/kg）、もみ殻で0.02%TAR（0.156 mg/kg）、枝梗で0.6%TAR（0.500 mg/kg）であり、ほとんどが稲わら中に存在した。

青刈り、稲わら及び玄米のすべての試料において親化合物は検出されなかった。主要代謝物はVIであり、各試料中の総残留放射能（TRR）の43.0～50.3%を占めた。その他に、青刈りではII、V及びVII、稲わらではVII、玄米ではII及びIVが認められた。

湛水表面処理された[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドは、稲体内でIIとなり、メチル化体のIVや、抱合化を受けてV及びVIへ代謝されると考えられた。（参照8）

表 11 各試料における総残留放射能濃度及び代謝物 ([phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド)

採取 時期	試料	吸収量 (%TAR)	総残留放射能 濃度 (mg/kg)	代謝物 (上段 : %TRR、下段 : mg/kg)					
				II	IV	V	VI	VII	未同定
処理 59 日後	青刈り	17.3	0.937	3.2	n.d.	6.2	50.3	14.1	1.3
				0.030	—	0.058	0.471	0.132	0.012
処理 132 日後	稲わら	21.7	2.38	n.d.	n.d.	n.d.	43.0	14.9	18.3
				—	—	—	1.02	0.354	0.436
	玄米	0.03	0.048	3.6		n.d.	48.4	n.d.	4.8
				0.001	—	0.024	—	0.002	
	もみ殻	0.02	0.156						
枝梗	0.6	0.500							
稲全体	22.3	—							

/: 分析せず n.d.: 検出されず —: 該当せず

## (2) 水稻② ([cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド)

[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを、移植 10 日後の水稻(品種: 日本晴)に 266 g ai/ha の処理量で湛水表面に均一に処理し、処理 59 日後(青刈り)及び 131 日後(収穫期)の試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

処理 59 日後の青刈り試料には 4.5%TAR が移行していた。その後、吸収移行量はほとんど変わらず、収穫期では稲わらで 4.7%TAR (0.624 mg/kg)、玄米では 0.06%TAR (0.040 mg/kg)、もみ殻で 0.03%TAR (0.081 mg/kg)、枝梗で 0.2%TAR (0.123 mg/kg) であり、ほとんどが稲わら中に存在していた。

青刈り、稲わら及び玄米のすべての試料において親化合物は検出されなかった。代謝物として X I、X II、X IV 及び X XIV が認められた。X II の生成量が最も多く、青刈り及び稲わら中では 25.6~26.5%TRR を占めた。玄米中では、いずれの代謝物も 0.5~2.4%TRR と少量であり、42.8%TRR が天然成分のでんぷんに取り込まれていた。

湛水表面処理された [cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドは、主に加水分解及び土壌分解を受けて X I になると考えられた。さらに、稲体内には親化合物及び X I が吸収され、X I はシクロヘキサン環が水酸化されて主要代謝物の X II、あるいはエチル基が脱離して X IV になり、また、吸収された親化合物は X I あるいは推定代謝物のウレア-X I を経由して X XIV になると推定された。(参照 9)

表 12 各試料における総残留放射能濃度及び代謝物 ([cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド)

採取時期	試料	吸収量 (%TAR)	総残留放射能濃度 (mg/kg)	代謝物 (上段 : %TRR、下段 : mg/kg)				
				XI	XII	XIV	XXIV	未同定
処理 59日後	青刈り	4.5	0.164	10.4	25.6*	3.0	10.1	23.5
				0.017	0.042	0.005	0.017	0.038
処理 132日後	稲わら	4.7	0.624	17.0	26.5*	3.6	7.5	24.2
				0.107	0.164	0.022	0.047	0.151
	玄米	0.06	0.040	1.7	2.4**	0.5	1.4	9.5
				0.001	0.001	<0.001	0.001	0.004
	もみ殻	0.03	0.081					
枝梗	0.2	0.123						
稲全体	5.0	—						

/: 分析せず n.d.: 検出されず —: 該当せず \*: 異性体 3 種 \*\*: 異性体 2 種

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドまたは[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを、水深 1.5 cm の湛水状態にした 2 種類の土壌 (火山灰・埴土及び沖積・埴壤土: 茨城) の水層に乾土あたり 300 g ai/ha (標準施用量) になるように添加し、28.1±1°C の暗条件下で 105 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、分解物同定・定量用として、標準施用量の 10 倍である 3,000 g ai/ha 処理区についても実施された。

放射能分布の経時的変化は表 13 に示されている。

処理直後では、水層に 3.3~4.1%TAR、土壌に 93.7~95.7%TAR が分布していた。CO<sub>2</sub> の生成量は経時的に増加した。水層における消長は、標識体間で大きく異なっており、また、いずれの土壌においても、抽出放射能量は [phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミド処理区でより高く、逆に発生した CO<sub>2</sub> 量と土壌結合性残留物の量は相対的に少なかった。

試験系全体において、親化合物は経時的に減少し、処理直後~3 日後に最大 78.9~87.4%TAR となり、試験終了時には 10.7~19.3%TAR となった。標識体及び土壌による大きな差はなかった。主要分解物は、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドでは II 及び IV、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドでは X I であった。最大で、II は 32.0~39.1%TAR (処理 35~70 日後)、IV は 10.6~13.1%TAR (試験終了時)、X I は 7.0~9.5%TAR (処理 16~35 日後) を占めた。これらの他に 5%TAR を超える分解物は認められなかった。

消失半減期は、沖積土壌で 10.0~10.7 日、火山灰土壌で 16.8~18.7 日であった。フェントラザミドは湛水土壌において、急速に水層から土壌へ移行し、II 及び IV、あるいは X I を経て、CO<sub>2</sub> まで分解されると考えられた。(参照 10)



表 13 放射能分布の経時的変化 (%TAR)

経過 日数	[phe- <sup>14</sup> C]フェントラザミド								[cyc- <sup>14</sup> C]フェントラザミド							
	火山灰・埴土				沖積・埴壤土				火山灰・埴土				沖積・埴壤土			
	CO <sub>2</sub>	水層	土壌		CO <sub>2</sub>	水層	土壌		CO <sub>2</sub>	水層	土壌		CO <sub>2</sub>	水層	土壌	
			抽出物	残渣			抽出物	残渣			抽出物	残渣			抽出物	残渣
0	-	3.3	84.3	10.8	-	4.1	85.2	9.0	-	3.4	83.2	12.5	-	3.4	86.9	6.8
3	<0.1	3.5	87.4	8.1	<0.1	6.6	84.4	6.2	0.1	1.3	87.5	10.2	<0.1	2.0	84.5	10.9
7	0.1	5.6	83.8	11.0	0.1	12.7	77.4	8.3	0.4	1.2	82.0	14.8	0.5	3.3	76.4	16.9
16	1.2	12.3	71.4	12.7	1.9	24.0	60.5	10.2	4.6	1.7	68.3	21.2	4.0	4.8	56.8	28.8
35	4.5	14.9	61.4	15.4	5.9	28.2	47.3	11.9	14.0	1.2	50.4	25.7	11.1	3.6	42.5	34.0
70	6.5	12.2	61.0	18.2	10.7	30.0	40.6	5.8	21.9	1.0	39.5	29.9	32.8	1.3	25.3	35.1
105	11.8	12.3	52.7	20.7	16.0	26.8	35.5	18.4	33.3	0.6	29.8	29.3	43.2	0.8	18.4	34.7

(2) 土壌吸着試験

[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを用い、4種類の水田土壌（軽埴土：宮城、石川及び茨城、砂壤土：宮崎）における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 12.2~40.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 500~3,340 であった。（参照 11）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（トリス酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドまたは[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドを 0.6 mg/L になるように添加した後、25 及び 40℃の暗所下で最長 35 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

25℃では、両標識体ともに pH 4 及び 7 において安定であり、試験終了時（処理 35 日後）に親化合物が 90.5~95.1%TAR を占めた。pH 9 では両標識体ともに分解し、試験終了時の親化合物は 62.6~72.0%TAR であった。一方、40℃では、pH 4 及び 7 においても分解が認められ、試験終了時の親化合物は、pH 4 及び 7 で 46.0~54.3%TAR、pH 9 で 5.9~8.2%TAR であった。

両標識体でそれぞれ 1 種類の加水分解物が同定された。[phe-<sup>14</sup>C]フェントラザミドでは II、[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミドでは X I であり、いずれも処理 28~35 日後に最大となった。最大値は、II 及び X I ともに 25℃で 5.5~8.2%TAR (pH 4 及び 7) または 23.5~29.9%TAR (pH 9)、40℃で 43.2~58.7%TAR (pH 4 及び 7) または 71.5~89.9%TAR (pH 9) であった。

試験期間中の放射能の総回収率は、概ね 92~107%TAR であったが、40℃では、pH 9 における[cyc-<sup>14</sup>C]フェントラザミド処理溶液のみ 81~99%TAR とやや低く、インキュベート期間が長くなるにつれて減少する傾向にあった。これは、生成した X I の一部が試験溶液から揮発することによると考えられた。

フェントラザミドの pH 4、7 及び 9 における推定半減期は、25℃ではそれぞれ 319、501 及び 69 日、40℃ではそれぞれ 35、36 及び 9 日であった。（参照 12）

## (2) 水中光分解試験 (精製水)

滅菌精製水に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドまたは[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドを 0.6 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で最長 22 日間、キセノン光 (光強度:  $1,020 \text{ W/m}^2$ 、波長: 300~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験期間中の放射能の総回収率は、光照射区で 84.8~97.4% TAR、暗所対照区で 96.3~104% TAR であった。

加水分解試験 [4. (1)] でも明らかなように、フェントラザミドは加水分解されるが、光照射によって分解速度が速くなり、試験終了時 (処理 22 日後) の親化合物は、光照射区で 37.4~42.0% TAR であった。なお、暗所対照区では 69.4~72.4% TAR であった。

[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドでは、分解物として II のみが同定され、光照射区では、処理 11 日後に最大 (21.7% TAR) となった。CO<sub>2</sub> の生成は処理 22 日後に最大 (13.4% TAR) であった。

[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドでは、X I、XXIII、XXV 及び XXVI が認められた。主要分解物は X I であり、光照射区で処理 7 日後に最大 (14.5% TAR) となった。XXIII 及び XXV はいずれも処理 22 日後に最大 (それぞれ 7.5 及び 5.0% TAR) となり、XXVI は処理 16 日後に最大 (4.5% TAR) となった。また、CO<sub>2</sub> の生成は、処理 22 日後に最大 (1.8% TAR) であった。

推定半減期は 14~17 日 (北緯 40 度、真夏正午の半減期換算では 62~75 日) であった。(参照 13)

## (3) 水中光分解試験 (自然水)

自然水 (ドイツ、河川水、pH 7.9) に [ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドまたは [ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドを 0.6 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で最長 22 日間、キセノン光 (光強度:  $1,020 \text{ W/m}^2$ 、波長: 300~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験期間中の放射能の総回収率は、光照射区で 83.8~99.0% TAR、暗所対照区で 95.5~101% TAR であった。試験終了時の親化合物は、光照射区で 25.9~28.2% TAR、暗所対照区では 69.0~76.0% TAR であった。

分解物は、精製水における試験 [4. (2)] と同じであった。[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドでは、II が光照射区で処理 11 及び 22 日後に最大 (18.0% TAR) となった。CO<sub>2</sub> は、処理 16 日後に最大 (9.7% TAR) であった。

[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]フェントラザミドでは、X I、XXIII 及び XXV がいずれも処理 22 日後に最大 (それぞれ 12.4、9.7 及び 5.8% TAR)、XXVI 及び CO<sub>2</sub> は処理 16 日後に最大 (それぞれ 6.0 及び 2.5% TAR) となった。

推定半減期は 11~13 日 (北緯 40 度、真夏正午の半減期換算では 46~55 日) であった。

[4. (2) 及び (3)] より、フェントラザミドの水中における光分解経路は、テトラ