

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.1	M-1.1 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	血中濃度 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.5 mg/kg 1000 mg/kg 単回経口投与	低投与群では、雌雄とも血中濃度は約 0.5 時間で最高に達した後速やかに減少した。分配半減期は 1 時間以内、投与 3 時間後に排泄期が始まり、生物学的半減期は 4.4~5.8 時間であった。 高投与群の血中濃度は雌雄とも約 0.25 時間で最高に達した後速やかに減少した。分配半減期は 1 時間未満、排泄期の生物学的半減期は 7.6~11.6 時間であった。 高投与群の AUC は低投与群の 140~300 倍高いのみであり、投与レベルに比例していなかった。	(1998)	256
9.1.2	M-1.2 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	吸収分布排泄 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.5 mg/kg 1000 mg/kg 単回経口投与	24 時間後に尿糞中に 90%以上が排泄され、168 時間後では組織中に残存する放射能は 0.5%未満であった。主要な排泄経路は低投与群が尿 (168 時間後で 49.1~68.2%排泄)、高投与群は糞 (168 時間後で 94.2~97.6%排泄)であった。 組織内分布は T _{max} で主に腎臓、肝臓及び血液で高い値を示した後速やかに減少した。168 時間後では殆どの組織で定量限界未満となった。投与レベル、標識化合物、雌雄の比較において組織分布のパターンに大きな相違はなかった。	(1999)	259

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
9.1.3	M-1.3 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	吸収分布排泄 [¹⁴ C] 0.5mg/kg 15回反復 経口投与	主要な排泄経路は尿であり、168 時間後で投与量の 62.8~72.8%が排泄された。単回投与と比較して反復投与の方がより多くの放射能を尿中に排泄した。168 時間後の糞への排泄量は 20.8~31.6%であった。組織内分布は 0.5 時間後で主に腎臓、肝臓及び血液で高い値を示したが、投与量の 66~76%は消化管内にあった。168 時間後では組織中に残存する放射能は 0.3%未満となった。単回投与との比較において組織分布のパターンに大きな相違はなかった。	(1999)	270
9.1.4	M-1.4 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	胆汁排泄 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.5 mg/kg 1000 mg/kg 単回経口投与	胆汁への排泄率は、低投与群の雄で 12~22%、雌で 29~39%、高投与群の雄で 0.8~1.1%、雌で 1.3~1.4%であり、両投与レベルとも雄より雌の方が多かった。 尿中への排泄率は低投与群で 30~55%、高投与群で 2.3~4.4%であり、24 時間以内に殆どが排泄された。	(1998)	276
9.1.5	M-1.5	動物代謝				(1999)	283

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.1.6	M-1.6 GLP	動物代謝	ラット雄			(1999)	286
9.2.1	M-2.1 GLP	植物代謝	トマト	代謝残留 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 茎葉散布 100 g ai/ha 4回処理 及び 400 g ai/ha 4回処理	果実中総放射能の残留レベルは、 0.08~0.29 ppm であり、表面洗浄し た果実の残留放射能は 0.04~0.05 ppm であった。 果実中の残留放射能の殆どが親化合 物(A)であった。	(1999)	289
9.2.2	M-2.2	植物代謝	トマト	土壌吸収移行 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 土壌散布 100 g ai/ha 4回処理	土壌に処理した放射能の大部分は土 壌表層に留まっており、植物体へは ほとんど吸収されなかった。果実及 び茎葉の残留放射能はそれぞれ <0.01 ppm 及び<0.02ppm と低いレ ベルであった。しかも、果実中の放 射能は極性代謝物の割合が高く、こ れらの大部分は植物生体成分となっ ているものと考えられた。	(1999)	295
9.2.3	M-2.3	植物代謝	トマト 幼植物	茎葉吸収移行 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 茎葉処理 100 g ai/ha 1回処理	シヅクファミドは処理葉表面からほとん ど吸収されず、葉表面にそのまま残 っていた。また、吸収されたシヅクファミ ドも他の部位への移行はほとんど無 かった。	(1999)	298

<代謝分解試験一覧表 (4)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.2.4	M-2.4 GLP	植物代謝	ばれいしょ	代謝残留 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 茎葉散布 100 g ai/ha 5 回処理 及び 400 g ai/ha 5 回処理	塊茎中の放射能残留レベルは極めて低く、0.002 ppm 以下であった。その大部分は 代謝の進行した糖、酸および澱粉等の生体成分に取り込まれたものであった。その他に親化合物 (A) 及び	(1999)	303
9.2.5	M-2.5 GLP	植物代謝	ぶどう	代謝残留 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 茎葉散布 100 g ai/ha 5 回処理	果実中総放射能の残留レベルは、0.4 ~ 0.5 ppm 程度であった。 果実中の残留放射能の大部分 (57 ~ 58%) が親化合物 (A) であった。 2 種類のワインの残留放射能レベルはそれぞれ 0.2 ppm 及び 0.3 ppm であった。 残留放射能の約 5 ~ 11% は未変化体の親化合物 (A) であった。	(1999)	309
9.2.6	M-2.6 GLP	植物代謝	水稻	代謝残留 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 土壌散布 9.4 g ai/ha (1 倍量) 94 g/ha (10 倍量) 1 回処理	1 倍量処理の地上部試料の残留は全ての部位で 0.002 ppm と非常に小さく、根部では 0.053 ppm であった。10 倍量処理の稲わら、玄米、もみ殻中の残留はそれぞれ 0.024 ppm、0.014 ppm、0.012 ppm であった。	(2011)	317

<代謝分解試験一覧表 (5)>

抄録番号	資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.3.1	M-3.1 GLP	土壌分解等	好氣的土壌	土壌代謝 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.1 ppm 1 回処理 20±2℃	シヅファミド [®] は速やかに分解し、土壌半減期は ≤5 日および DT ₉₀ は 33~44 日であった。 結合性残渣は処理 59 日後には処理量の 50% 程度まで増加したが、土壌に強く結合しており、溶脱や植物による吸収は容易には起こらないと考えられた。揮発性代謝物は検出されなかったが、CO ₂ は 59 日間で処理放射能の >10% 検出された。	(1997)	322
9.3.1. a	M-3.1.a GLP	土壌分解等	好氣的 湛水土壌	土壌代謝 [¹⁴ C] 0.1 ppm 1 回処理 25±2℃	水層中の放射能は時間と共に減少し、それに伴い、土壌中の放射能が増加した。 シヅファミド [®] は速やかに分解し、試験系全体の半減期が 1.6 日、DT ₉₀ が 7.9 日であった。 結合性残渣は処理 120 日後には処理量の 18% 程度まで増加した。120 日間の試験期間中に生成した炭酸ガスは 7% 程度であり、有機揮発性物質の生成は無視できるほど微量であった。	(2011)	327
9.3.2	M-3.2 GLP	土壌分解等	嫌氣的 湛水土壌	土壌代謝 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.1 ppm 1 回処理 20±2℃	シヅファミド [®] は速やかに分解し、土壌半減期が 4.8~6.8 日、DT ₉₀ が 28.0~37.6 日であった。 結合性残渣は処理 360 日後には処理量の 80% 程度まで増加した。360 日間の試験期間中に生成した炭酸ガスは 3% 程度であり、有機揮発性物質は検出されなかった。	(1998)	334
9.3.3	M-3.3	土壌分解等	日本 土壌 4 種類	土壌吸脱着 [¹⁴ C-Bz] 0.0068 ppm ~ 0.0562 ppm 25℃	各土壌における、K _F ^{adsoc} 値 (有機炭素吸着係数) は 375~615 と比較的高い値を示し、吸着が強いことを示した。脱着過程における K _F ^{adsoc} 値も高い値を示し、吸着が強いことを示した。	石原産業 (1999)	338

<代謝分解試験一覧表 (6)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.3.4	M-3.4 GLP	土壌分解等	海外 土壌 4種類	土壌吸脱着 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.0032 ppm ~ 0.0364 ppm 20±2℃	各土壌における、 $K_{F^{adsoc}}$ 値 (有機炭素吸着係数)は 657~2900 と高い値を示し、吸着が強いことを示した。脱着過程における $K_{F^{adsoc}}$ 値も高い値を示し、吸着が強いことを示した。	(1998)	340
9.3.5	M-3.5 GLP	土壌分解等	熟成 土壌	カラム リーチング [¹⁴ C] [¹⁴ C] 100 g ai/ha 90 時間熟成 200 mm 相当降雨	溶脱物中には、処理放射能の約 0.7~0.8%が存在しており、主要な溶脱物は であつた。処理放射能の大部分 (85~90%)がカラムの一番上の土壌画分に見出され、その他のカラム画分については処理量の 5%以上を含むものはなかつた。カラムからの放射能の回収は、処理量の 90.2~97.6%の範囲であつた。	(1998)	343
9.3.6	M-3.6 GLP	土壌分解等	非熟成土壌	カラム リーチング [¹⁴ C] [¹⁴ C] 100 g ai/ha 200 mm 相当降雨	溶脱物中には、処理放射能の約 0.1~0.4% が存在した。処理した放射能の大部分 (80~95%)がカラムの一番上の土壌画分に見出された。一つのカラムで上から 2 番目の土壌画分に処理量の 5%を超える放射能が見られたが、その他のカラム画分については処理量の 5%以上を含むものはなかつた。カラムからの放射能の回収は、処理量の平均 90.5%であつた。	(1998)	345

<代謝分解試験一覧表 (7)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.4.1	M-4.1 GLP	加水分解	pH 4 pH 5 pH 7 pH 9 緩衝液	加水分解性 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.07 ppm 25±1℃ 50±1℃	シヅファミドの 25℃における加水分解半減期は、pH 4 で 12.3~12.4 日、pH 5 で 12.6~13.3 日、pH 7 で 12.1~12.3 日及び pH 9 で 10.6~11.8 日であった。	(1997)	348
9.4.2	M-4.2	光分解	自然水 蒸留水	水中光分解性 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.07 ppm 21±3℃	どちらの標識化合物においても、また蒸留水、琵琶湖水、日野川水のどの供試水中においても、光を照射することでシヅファミドは急速に分解し、光分解半減期は、東京の春の太陽光下換算で、24~33 分であった。蒸留水と自然水との間における差はなかった。 また、 [¹⁴ C]CO ₂ も生じたと推察された。	(1999)	352
9.4.3	M-4.3 GLP	光分解	pH 5 緩衝液	水中光分解性 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 0.07 ppm 25±2℃	水中で光を照射することにより、シヅファミドは急速に分解した。 また [¹⁴ C]CO ₂ が、 生成が認められた。シヅファミドの光分解半減期は、東京の春の太陽光下換算で、43~52 分であった。	(1999)	357
9.4.4	M-4.4 GLP	光分解	土壌	土壌表面 光分解性 [¹⁴ C] [¹⁴ C] 100 g ai/ha 20±3℃	シヅファミドは暗所対照区および光照射区の両方で分解した。 平均回収率は光照射区においては処理量の 94.6%であり、暗所対照区では 94.1%であった。 抽出可能な放射能は、時間 0 においては処理量の 93.8%であり、30 日後には暗所対照区で 78.4%、光照射区で 56.4%まで減少した。	(1999)	362

<代謝分解試験一覧表 (8)>

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	頁
9.5.1	M-5.1 GLP	生物濃縮性 試験	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	流水式 [¹⁴ C] 1.0 µg/L 10 µg/L 15±1℃	BCF _{ss} =186 (試験濃度 1 µg/L) BCF _{ss} =286 (試験濃度 10 µg/L) 魚体全体からの蓄積残留物質の排出は、両濃度区で各々24 時間以内に >89%および 69%を速やかに排泄した。有意な生物濃縮性は認められなかった。	(1999)	365

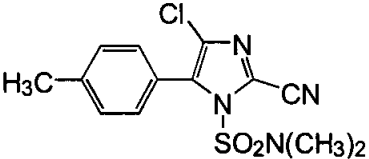
<代謝分解試験の手引き>

以下にその構造式、化学名、標識位置及び略称を示す。

(I) ^{14}C 標識体 - 略称 [^{14}C] シアゾファミド

(II) ^{14}C 標識体 - 略称 [^{14}C] シアゾファミド

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
A	親化合物	シアゾファミド	4-chloro-2-cyano- <i>N,N</i> -dimethyl-5- <i>p</i> -tolylimidazole-1-sulfonamide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物代謝に関する試験

9.1.1 ^{14}C シアゾファミドの Sprague-Dawley ラットへの経口投与後における 血液中放射能の薬物動態研究 (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試動物： Sprague-Dawley ラット (Crl : CD BR BAF/Plus) Charles River Laboratories

雄；8 週齢、199±18 g

雌；8 週齢、179±13 g

各群供試ラット数； 雄 5 匹、雌 5 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18.9～25.6℃、相対湿度 40～70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液； ^{14}C 標識検体と非標識検体とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75%カルボキシメチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低薬量及び高薬量投与用を夫々調製した。

投与量；

投与方法；ラット体重 1 kg 当たり 10 mL の投与溶液はシリンジを用いて単回経口投与した。
 血液中濃度；検体は経口投与したのち、飼育ケージに収め、72 時間にわたって頸静脈カニューレから経時的に血液を採取した。試料は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定し、血液中の推移を調べた。

試験結果： $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドを 0.5 mg/kg で単回経口投与した場合、血液中の放射能濃度は雄、雌とも 0.5 時間で最高に達した (雄で C_{\max} 335~354 ng·eq./g、雌で C_{\max} 243~281 ng·eq./g)。

排泄期の生物学的半減期は 4.4~5.8 時間であった。

$[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドを 1000 mg/kg で単回経口投与した場合、血液中の放射能濃度は雄、雌とも 0.25 時間で最高に達した (雄で C_{\max} 48,111~54,243 ng·eq./g、雌で C_{\max} 66,614~75,557 ng·eq./g)。

AUC は高投与群において雄よりも雌の方が高かったが、低投与群では低かった。また、高投与群の AUC は低投与群の 140~300 倍高いのみであり、投与レベルに比例していなかった。生物学的半減期は高投与群の方が低投与群よりも約 2 倍ほど長かったが、雌雄、標識位置による大きな違いはなかった。

薬物動態学的パラメータの平均値

標識位置	投与量 (mg/kg)	性	分配半減期 (時間)	生物学的半減期 (時間)	AUC (ng·eq./g·hr)	C_{\max} (ng·eq./g)	T_{\max} (時間)
	0.5	雄		4.4		335 (335)	0.50 (0.50)
	0.5	雌		4.6		243 (260)	0.50 (0.44)
	1000	雄		7.6		48,111 (48,111)	0.25 (0.25)
	1000	雌		9.7		75,557 (75,557)	0.25 (0.25)
	0.5	雄		4.8		354 (389)	0.50 (0.55)
	0.5	雌		5.8		281 (295)	0.50 (0.40)
	1000	雄		10.4		54,243 (54,243)	0.25 (0.25)
	1000	雌		11.6		66,614 (66,614)	0.25 (0.25)

注) C_{\max} は T_{\max} 時における血液中濃度平均
 C_{\max} の () 内は個体別 C_{\max} 値の平均
 T_{\max} の () 内は個体別 T_{\max} 値の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液中の¹⁴C シアゾファミド濃度の経時的変化

経過時間 (時間)	血液中の濃度 (ng-eq./g)			
	0.5 mg/kg 投与		1000 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.25	250	221	48111	75557
0.5	335	243	32389	54143
1	195	133	18952	25446
1.5	131	75	13425	14054
3	47	24	7406	4779
6	17	14	2925	2503
8	11	10	2158	1643
24	1	1	1574	735
48	0	0	694	160
72	0	0	72	92

血液中の¹⁴C シアゾファミド濃度の経時的変化

経過時間 (時間)	血液中の濃度 (ng-eq./g)			
	0.5 mg/kg 投与		1000 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.25	305	274	54244	66614
0.5	354	281	37490	46831
1	265	154	20195	20196
1.5	165	93	12842	10317
3	58	32	5290	4177
6	20	25	2324	4349
8	12	14	1688	1957
24	2	2	1590	1184
48	1	1	146	311
72	1	1	44	34

9.1.2 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの Sprague-Dawley ラットへの経口投与後における放射能の排泄及び体内分布に関する研究 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試動物： Sprague-Dawley ラット(Crl：CD BR BAF/Plus) Charles River Laboratories

雄：8 週齢、195～228 g (投与時)

雌：8 週齢、172～202 g (投与時)

各群供試ラット数；雄 3～5 匹、雌 3～5 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18.9～25.6℃、相対湿度 40～70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液； ^{14}C 標識検体と非標識検体とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75%カルボキシメチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低薬量及び高薬量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット 1 匹当たり 1.2～2.1 mL の投与溶液をシリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低薬量投与で 0.5 mg/kg、及び高薬量投与で 1000 mg/kg であった。

試料採取；尿は投与後 6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

糞は投与後 12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。また、代謝ゲージは水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、各組織及び死骸は投与後 4 時点 [T_{max} (低投与群では投与後 0.5 時間、高投与群では投与後 0.25 時間)、 $T_{1/2}$ (低投与群では投与後 5.5 時間、高投与群では投与後 10 時間)、 T_{24h} (投与後 24 時間)、 T_{168h} (投与後 168 時間)]の暴露期間終了時にラットを屠殺し、それぞれを採取した。

放射能の測定；尿、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC)を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

代謝物の分析；

試験結果：

放射能の回収；ラットに投与した放射能の平均回収率 (尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計)は全群において 90%以上であった。

排泄；投与放射能はいずれの動物群からも速やかに排泄され、投与 24 時間後 (T_{24h})では尿及び糞中に投与量の 90%以上が排泄され、投与 168 時間後 (T_{168h})では、投与量の 0.5%未満が、組織中に残存するのみであった。低投与群における主要な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後の雄及び雌でそれぞれ投与量の 64.82%~68.22% (ケージ洗浄液含む)及び 49.03%~50.82% (ケージ洗浄液含む)が尿に排泄された。一方、高投与群の主要な排泄経路は糞であり、投与 168 時間後の雄及び雌でそれぞれ投与量の 94.22%~96.85%及び 95.65%~97.51%が糞中に排泄された。標識化合物の違いによる排泄率の大きな相違は認められなかったが、低投与群の雌雄の比較では尿への排泄率が雄の方が雌よりも大きかった。

組織分布； T_{max} における低投与動物群では、放射能濃度は腎臓、肝臓及び血液で最も高い値を示した。高投与群においても低投与群と類似したパターンを示したが、副腎、脂肪、肺などが腎臓、肝臓よりも高い値を示す動物群もみられた。組織中放射能濃度は T_{max} 後速やかに減少し、投与 24 時間後 (T_{24h})では半数以上の組織で定量限界未満又は定量限界レベルまで減少した。投与 168 時間後 (T_{168h})では一部の臓器、肝臓、腎臓及び副腎組織を除いて、全て定量限界未満 (低投与群 $LQ < 0.001$ ppm、高投与群 $LQ < 0.5$ ppm)となった。投与レベル、標識化合物及び雌雄の比較において、組織分布のパターンに大きな相違は認められなかった。

代謝物の同定；

投与放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

屠殺時間	回収部位	低投与群 (0.5 mg/kg)				高投与群 (1000 mg/kg)			
		[¹⁴ C]		[¹⁴ C]		[¹⁴ C]		[¹⁴ C]	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} ¹⁾	尿	0.79	2.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ケージ洗液	2.29	2.25	0.72	0.76	0.01	0.02	0.00	0.02
	糞	0.03	0.01	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00
	組織	92.22	91.11	90.39	92.34	100.88	94.52	98.95	96.48
	合計	95.33	95.38	91.11	93.17	100.90	94.54	98.95	96.50
T _{1/2} ²⁾	尿	48.74	16.37	31.25	13.38	1.37	0.87	1.48	1.08
	ケージ洗液	10.74	7.94	6.95	5.88	0.22	0.14	0.16	1.21
	糞	0.23	0.15	0.21	0.00	40.41	4.66	23.32	29.91
	組織	31.12	68.81	53.63	75.86	58.96	92.97	76.13	62.71
	合計	90.83	93.27	92.04	95.13	100.96	98.64	101.09	94.90
T _{24h}	尿	57.26	48.99	58.31	35.81	1.98	1.99	2.51	1.72
	ケージ洗液	3.28	1.94	2.46	8.85	0.14	0.19	0.17	0.13
	糞	39.09	47.43	32.03	50.22	98.96	89.12	92.18	94.95
	組織	0.70	3.77	1.27	2.08	2.50	10.17	4.09	4.55
	合計	100.33	102.14	94.07	96.96	103.58	101.46	98.95	101.35
T _{168h}	尿	57.49	44.70	59.83	42.27	2.28	2.30	3.24	1.85
	ケージ洗液	7.33	6.12	8.49	6.84	0.31	0.31	0.40	0.28
	糞	30.35	44.82	29.70	46.81	94.22	95.65	96.79	97.53
	組織	0.07	0.04	0.27	0.23	0.00	0.00	0.03	0.02
	合計	95.24	95.68	98.30	96.15	96.81	98.25	100.46	99.69

1) T_{max} = 低投与群では投与後 0.5 時間、高投与群では投与後 0.25 時間

2) T_{1/2} = 低投与群では投与後 5.5 時間、高投与群では投与後 10 時間

低投与群における尿+ケージ洗浄液中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

採取時間 (時間)	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	雄	雌	雄	雌
6	44.19±11.18	21.25±9.52	36.25±5.72	20.39±2.96
12	17.67±11.11	23.44±9.91	11.05±4.65	19.10±3.39
24	2.48±1.25	5.37±0.76	7.34±1.47	8.35±4.03
48	0.29±0.19	0.53±0.24	12.60±10.69	0.74±0.43
72	0.07±0.02	0.10±0.05	0.62±0.62	0.21±0.12
96	0.05±0.02	0.06±0.04	0.15±0.12	0.09±0.05
120	0.02±0.01	0.02±0.01	0.13±0.10	0.06±0.05
144	0.03±0.03	0.03±0.01	0.04±0.02	0.03±0.02
168	0.03±0.01	0.03±0.01	0.06±0.05	0.05±0.06
合計	64.82±2.27	50.82±3.29	68.22±6.80	49.03±4.99

高投与群における尿+ケージ洗浄液中の排泄放射能 (投与放射能に対する%)

採取時間 (時間)	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	雄	雌	雄	雌
6	1.18±0.18	0.76±0.35	1.61±0.15	0.60±0.76
12	0.59±0.08	0.69±0.34	0.50±0.24	0.87±0.52
24	0.43±0.14	0.55±0.26	0.65±0.61	0.37±0.22
48	0.29±0.10	0.50±0.56	0.76±1.25	0.23±0.28
72	0.07±0.03	0.09±0.09	0.07±0.07	0.04±0.05
96	0.01±0.02	0.01±0.00	0.01±0.01	0.01±0.01
120	0.00±0.01	0.00±0.00	0.03±0.06	0.01±0.00
144	0.00±0.01	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
168	0.01±0.02	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.01
合計	2.59±0.21	2.61±0.85	3.64±1.84	2.13±0.89

低投与群における糞中の排泄放射能（投与放射能に対する%）

採取時間 (時間)	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	雄	雌	雄	雌
12	8.69±9.75	2.46±5.50	7.03±13.86	9.48±16.27
24	20.08±11.71	36.98±5.40	7.20±7.91	34.30±10.92
48	1.21±0.71	4.82±2.67	13.78±8.95	2.69±1.91
72	0.19±0.12	0.18±0.12	1.31±1.21	0.16±0.13
96	0.08±0.03	0.20±0.19	0.18±0.12	0.05±0.03
120	0.05±0.02	0.12±0.17	0.09±0.06	0.04±0.02
144	0.02±0.02	0.03±0.03	0.04±0.02	0.02±0.02
168	0.03±0.01	0.03±0.02	0.03±0.02	0.02±0.01
合計	30.35±4.19	44.82±5.27	29.65±8.09	46.74±8.54

高投与群における糞中の排泄放射能（投与放射能に対する%）

採取時間 (時間)	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	雄	雌	雄	雌
12	39.44±18.88	14.18±31.70	46.58±31.53	23.24±32.85
24	50.26±17.74	70.98±27.98	38.96±17.99	70.81±35.27
48	4.26±2.13	9.20±9.41	10.69±16.62	3.06±3.70
72	0.22±0.15	1.25±1.64	0.59±0.85	0.34±0.57
96	0.02±0.01	0.03±0.02	0.02±0.02	0.01±0.01
120	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.01
144	0.01±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00	0.04±0.08
168	0.00±0.00	0.00±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00
合計	94.22±3.59	95.65±4.49	96.85±8.00	97.51±3.88

低投与動物群の雄における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

組織	[¹⁴ C] シアゾファミド				[¹⁴ C] シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	0.4240	0.0239	LQ	LQ	0.1793	0.0313	0.0011	LQ
脳	0.0101	ND	ND	ND	0.0039	LQ	ND	ND
心臓	0.1248	0.0095	ND	ND	0.0623	0.0115	LQ	LQ
肺	0.1453	0.0112	LQ	ND	0.0649	0.0137	ND	LQ
肝臓	0.4546	0.0483	0.0031	0.0014	0.1822	0.0594	0.0035	LQ
副腎	0.1655	0.0075	LQ	LQ	0.0509	0.0123	LQ	LQ
腎臓	1.7232	0.0798	0.0039	0.0012	0.7154	0.1101	0.0034	LQ
骨	0.0613	0.0058	LQ	ND	0.0280	0.0080	LQ	ND
筋肉	0.0476	0.0039	LQ	ND	0.0213	0.0054	LQ	ND
脂肪	0.1674	0.0233	LQ	ND	0.0551	0.0322	ND	LQ
精巣	0.0297	0.0104	LQ	ND	0.0111	0.0085	ND	ND
脾臓	0.0564	0.0035	ND	ND	0.0260	0.0051	LQ	LQ
膵臓	0.0860	0.0073	LQ	LQ	0.0333	0.0122	LQ	ND
甲状腺	0.1009	0.0067	ND	LQ	0.0513	0.0219	0.0019	ND
胸腺	0.0348	0.0024	ND	ND	0.0161	0.0041	ND	ND

ND : 未検出 (<0.0002 ppm)、LQ : 定量限界未満 (<0.001 ppm)

低投与動物群の雌における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

組織	[¹⁴ C] シアゾファミド				[¹⁴ C] シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	0.3336	0.0342	LQ	ND	0.1520	0.0283	LQ	LQ
脳	0.0087	LQ	ND	ND	0.0042	LQ	ND	ND
心臓	0.0937	0.0117	ND	LQ	0.0439	0.0092	LQ	LQ
肺	0.1313	0.0184	LQ	LQ	0.0578	0.0137	LQ	LQ
肝臓	0.7757	0.1656	0.0067	0.0017	0.3099	0.1103	0.0063	LQ
副腎	0.1701	0.0173	0.0015	0.0011	0.0527	0.0121	0.0024	ND
腎臓	1.2348	0.1424	0.0080	0.0017	0.5347	0.1024	0.0066	0.0013
骨	0.0380	0.0088	LQ	ND	0.0197	0.0045	LQ	ND
筋肉	0.0269	0.0062	0.0088	ND	0.0149	0.0024	ND	ND
脂肪	0.1496	0.0219	LQ	LQ	0.0953	0.0356	LQ	ND
卵巣	0.1641	0.0246	0.0013	ND	0.0524	0.0096	ND	LQ
子宮	0.1025	0.0180	ND	LQ	0.0591	0.0177	LQ	ND
脾臓	0.0497	0.0063	LQ	ND	0.0237	0.0046	LQ	LQ
膵臓	0.0632	0.0101	LQ	LQ	0.0306	0.0173	ND	ND
甲状腺	0.1088	0.0176	ND	ND	0.0444	0.0109	0.0016	ND
胸腺	0.0326	0.0050	ND	LQ	0.0146	0.0035	ND	ND

ND : 未検出 (<0.0002 ppm)、LQ : 定量限界未満 (<0.001 ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

高投与動物群の雄における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	28.9	1.0	0.6	ND	22.1	3.2	0.6	LQ
脳	3.3	ND	ND	ND	1.7	ND	ND	ND
心臓	9.8	LQ	ND	ND	8.2	1.2	ND	LQ
肺	9.6	0.7	0.8	ND	8.8	1.5	LQ	LQ
肝臓	25.1	4.2	1.2	LQ	23.8	5.3	1.5	ND
副腎	13.4	ND	ND	LQ	9.9	1.2	0.6	ND
腎臓	64.9	6.5	2.2	LQ	35.7	8.5	1.5	ND
骨	3.8	0.6	LQ	ND	4.5	1.2	LQ	ND
筋肉	4.1	LQ	LQ	ND	7.9	LQ	ND	ND
脂肪	11.0	2.8	0.7	ND	10.3	2.3	ND	ND
精巣	1.6	LQ	ND	ND	1.4	0.6	ND	ND
脾臓	4.0	LQ	ND	ND	4.2	0.8	ND	ND
膵臓	5.9	1.1	LQ	LQ	5.2	1.6	ND	ND
甲状腺	22.4	ND	ND	ND	5.9	0.6	0.5	ND
胸腺	2.5	ND	ND	ND	2.6	0.5	ND	ND

ND : 未検出 (<0.2 ppm)、LQ : 定量限界未満 (<0.5 ppm)

高投与動物群の雌における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	34.2	1.0	1.5	ND	29.4	2.7	0.9	ND
脳	1.0	ND	ND	ND	1.0	ND	ND	ND
心臓	10.5	LQ	0.6	ND	9.7	0.9	LQ	LQ
肺	14.6	0.8	0.7	ND	30.7	1.3	LQ	LQ
肝臓	41.2	5.7	6.5	LQ	31.3	10.0	3.1	ND
副腎	58.3	LQ	ND	ND	15.3	1.4	0.6	LQ
腎臓	69.9	4.8	5.9	0.5	57.1	7.9	2.3	ND
骨	4.6	LQ	LQ	ND	7.2	0.8	LQ	ND
筋肉	3.7	0.5	LQ	ND	3.5	ND	ND	ND
脂肪	62.4	1.2	1.9	LQ	10.0	2.3	LQ	ND
卵巣	21.7	1.0	1.1	ND	18.4	LQ	ND	ND
子宮	12.7	1.0	ND	ND	10.7	ND	LQ	ND
脾臓	6.0	ND	LQ	ND	6.5	0.7	LQ	ND
膵臓	7.7	LQ	0.6	LQ	8.2	0.7	LQ	ND
甲状腺	28.0	LQ	ND	ND	6.3	ND	ND	ND
胸腺	3.9	ND	ND	ND	3.7	ND	ND	ND

ND : 未検出 (<0.2 ppm)、LQ : 定量限界未満 (<0.5 ppm)

低投与動物群の雄における組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	5.27	0.30	0.00	0.00	2.25	0.40	0.20	0.00
脳	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
心臓	0.09	0.01	0.00	0.00	0.05	0.01	0.00	0.00
肺	0.15	0.01	0.00	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00
肝臓	3.32	0.32	0.03	0.01	1.23	0.41	0.04	0.01
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	3.03	0.13	0.00	0.00	1.26	0.20	0.01	0.00
骨	0.71	0.07	0.01	0.00	0.33	0.10	0.01	0.00
筋肉	4.20	0.34	0.04	0.00	1.90	0.49	0.04	0.00
脂肪	2.31	0.32	0.01	0.00	0.76	0.46	0.00	0.00
精巣	0.07	0.02	0.00	0.00	0.02	0.02	0.00	0.00
脾臓	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.05	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
死骸	12.51	1.25	0.18	0.05	6.67	2.32	0.25	0.25
消化管	67.63	29.07	0.48	0.00	78.79	50.23	0.95	0.01
合計	92.22	31.12	0.70	0.07	90.39	53.63	1.27	0.27

消化管は内容物を含む。

低投与動物群の雌における組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	4.05	0.42	0.01	0.00	1.91	0.40	0.01	0.01
脳	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
心臓	0.06	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
肺	0.12	0.02	0.00	0.00	0.06	0.02	0.00	0.01
肝臓	4.19	0.98	0.06	0.01	1.80	0.78	0.06	0.00
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	1.72	0.21	0.01	0.00	0.85	0.17	0.01	0.00
骨	0.43	0.10	0.00	0.00	0.23	0.04	0.00	0.00
筋肉	2.32	0.54	0.84	0.00	1.33	0.16	0.01	0.00
脂肪	2.01	0.30	0.01	0.00	1.33	0.59	0.01	0.00
卵巣	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
子宮	0.05	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
脾臓	0.02	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
死骸	8.11	2.68	0.41	0.02	4.27	1.71	0.39	0.21
消化管	72.69	64.47	3.28	0.00	83.35	72.75	1.60	0.01
合計	91.11	68.81	3.77	0.04	92.34	75.86	2.08	0.24

消化管は内容物を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

高投与動物群の雄における組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	0.18	0.01	0.00	0.00	0.14	0.02	0.00	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
肝臓	0.08	0.02	0.01	0.00	0.08	0.02	0.01	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	0.06	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
骨	0.02	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
筋肉	0.18	0.01	0.01	0.00	0.36	0.02	0.00	0.00
脂肪	0.08	0.02	0.01	0.00	0.07	0.02	0.00	0.00
精巣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
死骸	0.91	1.82	0.11	0.00	5.90	4.10	0.11	0.00
消化管	99.63	57.11	2.37	0.00	92.78	71.97	3.96	0.03
合計	100.88	58.96	2.50	0.00	98.95	76.13	4.09	0.03

消化管は内容物を含む。

高投与動物群の雌における組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	¹⁴ C シアゾファミド				¹⁴ C シアゾファミド			
	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}	T _{max}	T _{1/2}	T _{24h}	T _{168h}
血液	0.22	0.01	0.01	0.00	0.18	0.02	0.01	0.00
脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
心臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
肝臓	0.12	0.02	0.03	0.00	0.08	0.03	0.01	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	0.05	0.00	0.00	0.00	0.04	0.01	0.00	0.00
骨	0.03	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.17	0.01	0.02	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00
脂肪	0.43	0.01	0.01	0.00	0.07	0.02	0.02	0.00
卵巣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
死骸	0.77	6.08	0.63	0.00	2.60	7.90	0.35	0.01
消化管	93.33	86.86	9.49	0.00	93.54	54.75	4.18	0.01
合計	94.52	92.97	10.17	0.00	96.48	62.71	4.55	0.03

消化管は内容物を含む。

低投与ラットにおける代謝物の分布 (投与量に対する%)

サンプル	放射能成分	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
		雄	雌	雄	雌
尿 ¹⁾					
糞 ²⁾	シアゾファミド(A)	20.8	17.7	18.4	13.5

1) 尿は投与後 0~24 時間に採取した試料を分析

2) 糞は投与後 0~48 時間に採取した試料を分析

高投与ラットにおける代謝物の分布 (投与量に対する%)

サンプル	放射能成分	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
		雄	雌	雄	雌
尿 ¹⁾					
糞 ²⁾	シアゾファミド(A)	85.1	92.9	89.2	78.4

1) 尿は投与後 0~24 時間に採取した試料を分析

2) 糞は投与後 0~48 時間に採取した試料を分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[¹⁴C] 低投与ラットの肝臓及び腎臓における代謝物の分布 (投与量に対する%)

サンプル	放射能成分	雄	雌
肝臓 0.5 時間 (T _{max}) 採取試料			
腎臓 0.5 時間 (T _{max}) 採取試料			

9.1.3 [$^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$]シアゾファミドの Sprague-Dawley ラットへの反復経口投与後における放射能の排泄及び体内分布に関する研究 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試動物： Sprague-Dawley ラット (Cr1 : CD BR BAF/Plus) Charles River Laboratories

雄；7 週齢、240 ± 11.9 g (標識検体投与時)

雌；7 週齢、172 ± 11.9 g (標識検体投与時)

各群供試ラット数；雄 2 匹、雌 2 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。非標識検体投与の 14 日間は餌の制限はしなかったが、 ^{14}C 標識検体投与前 16~18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。ラットは代謝ケージに入れ、温度 18.3~25.6℃、相対湿度 30~70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；非標識検体又は ^{14}C 標識検体の投与液は 0.75%メチルセルロース水溶液に懸濁させて調製した。

投与方法；ラットに非標識検体投与液を 0.5 mg/10 mL/kg-bwt の割合で、1 日 1 回、14 日間にわたり反復経口投与したのち、15 日目に ^{14}C 標識検体投与液の 0.5 mg/10 mL/kg-bwt を 1 回経口投与した。投与レベルは 0.5 mg/kg の 1 レベルのみで実施した。

試料採取；尿は投与後 6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

は投与後 12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。また、代謝ゲージは水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、各組織及び死骸は 0.5、24 及び 168 時間の暴露期間終了時にラットを屠殺し、それぞれを採取した。

放射能の測定；尿、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンタ（LSC）を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

代謝物の分析；

試験結果：

放射能の回収；ラットに投与した放射能の平均回収率（尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計）は全群において 87.7～94.6%であった。

投与放射能の回収率（投与放射能に対する%）

回収部位	0.5 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.42	1.77	33.62	39.59	47.16	53.16
ケージ 洗浄液	0.49	0.86	14.10	7.75	25.63	9.65
糞	0.05	0.01	6.80	23.67	20.77	31.61
組織	81.73	88.81	38.61	21.95	0.29	0.21
合計	87.69	91.44	93.12	92.96	93.85	94.62

組織は消化管を含む。

排泄； シアゾファミドは単回投与よりも反復投与の方が尿中により多くの放射能を排泄した。反復投与の尿排泄は雄で遅かったが、次表の通り 48 時間後には全ての動物群でほぼ完全に排泄された。168 時間後の尿排泄量は雄で 72.79%、雌で 62.81%であった。糞への排泄量は、単回投与よりも反復投与の方が少なく、反復投与の雄で遅れて排泄された。168 時間後の糞排泄量は雄で 20.77%、雌で 31.61%であった。

組織分布；

代謝物；

尿+ケージ洗浄液中への放射能の排泄（投与放射能に対する%）

採集時間	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
6 時間	44.19±11.18	44.49±4.62	21.25±9.52	31.62±2.47
12 時間	17.67±11.10	9.73±1.47	23.44±9.91	16.83±6.96
24 時間	2.48±1.25	6.86±4.09	5.37±0.76	13.97±0.21
48 時間	0.29±0.19	10.98±0.59	0.52±0.24	1.12±0.47
72 時間	0.07±0.02	0.54±0.32	0.10±0.05	0.14±0.06
96 時間	0.04±0.02	0.10±0.05	0.06±0.04	0.08±0.04
120 時間	0.02±0.01	0.07±0.08	0.03±0.01	0.02±0.01
144 時間	0.03±0.03	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01
168 時間	0.02±0.02	0.01±0.01	0.02±0.01	0.03±0.02
合計	64.82±2.72	72.79±0.13	50.81±3.29	62.81±4.36

糞中への放射能の排泄（投与放射能に対する%）

採集時間	雄		雌	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
12 時間	8.87±9.76	0.00±0.00	2.46±5.50	1.20±1.69
24 時間	20.08±11.71	1.78±2.51	36.98±5.41	25.04±3.21
48 時間	1.21±0.71	17.02±2.92	4.82±2.67	5.06±2.16
72 時間	0.19±0.12	1.50±0.85	0.18±0.11	0.20±0.08
96 時間	0.08±0.03	0.23±0.04	0.20±0.20	0.06±0.00
120 時間	0.05±0.02	0.16±0.03	0.12±0.17	0.02±0.00
144 時間	0.02±0.02	0.06±0.01	0.03±0.03	0.02±0.01
168 時間	0.02±0.00	0.03±0.00	0.03±0.02	0.02±0.01
合計	30.35±4.19	20.77±1.28	44.82±5.27	31.61±0.75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

反復投与における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

回収部位	0.5 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.237	0.067	0.006	0.003	LQ	LQ
脳	0.007	0.004	LQ	LQ	LQ	LQ
心臓	0.082	0.040	0.002	0.002	LQ	LQ
肺	0.139	0.329	0.005	0.003	LQ	LQ
肝臓	0.268	0.377	0.011	0.020	LQ	0.002
副腎	0.187	0.057	0.015	LQ	LQ	LQ
腎臓	0.917	0.441	0.019	0.020	LQ	0.002
骨	0.051	0.018	0.003	0.003	LQ	LQ
筋肉	0.026	0.020	0.005	0.002	LQ	LQ
脂肪	0.260	0.097	0.010	0.009	LQ	LQ
精巣／卵巢	0.019	0.055	0.002	0.004	0.002	LQ
子宮	—	0.051	—	0.003	—	LQ
脾臓	0.054	0.045	0.004	0.014	LQ	LQ
膵臓	0.099	0.039	0.007	0.005	LQ	LQ
甲状腺	0.196	0.444	0.013	0.005	LQ	LQ
胸腺	0.025	0.023	LQ	LQ	LQ	LQ
死骸	0.052	0.051	0.006	0.005	0.002	LQ
消化管	4.902	4.728	1.581	0.722	0.003	LQ

消化管は内容物を含む。

LQ : 定量限界未満 (<0.001 ppm)

反復投与における組織中放射能の分布（投与量に対する％）

回収部位	0.5 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	3.09	0.86	0.08	0.04	0.00	0.01
脳	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.07	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
肺	0.13	0.47	0.01	0.01	0.00	0.00
肝臓	1.91	2.73	0.10	0.24	0.01	0.02
副腎	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
腎臓	1.76	0.84	0.04	0.05	0.00	0.00
骨	0.62	0.22	0.04	0.04	0.00	0.00
筋肉	2.41	1.84	0.47	0.23	0.01	0.05
脂肪	3.77	1.38	0.15	0.13	0.01	0.02
精巣／卵巣	0.05	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00
子宮	—	0.03	—	0.00	—	0.00
脾臓	0.02	0.02	0.00	0.01	0.00	0.00
膵臓	0.05	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.02	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
死骸	8.23	7.71	0.89	0.70	0.22	0.17
消化管	66.40	76.02	37.51	20.92	0.06	0.02
合計	81.73	88.81	38.61	21.95	0.29	0.21

消化管は内容物を含む。

合計には筋肉、脂肪及び骨の数値を加えない（これらは死骸の数値に含まれている）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿、糞及び血漿中における代謝物の分布 (投与量に対する%)

サンプル	放射能成分	雄	雌
尿 12～24 時間 採取試料			
糞 24～48 時間 採取試料			
血漿* 0～0.5 時間 採取試料			

9.1.4 [14C]シアゾファミドの Sprague-Dawley ラットへの
経口投与後における胆汁排泄試験 (資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試動物：Sprague-Dawley ラット (CrI : CD BR BAF/Plus) Charles River Laboratories

雄；8 週齢、158~235 g

雌；8 週齢、144~222 g

各群供試ラット数；雄 3 匹、雌 3 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち、カニユーレ処置を行った。薬剤投与前の手術後の回復期間を最低 3 日間おいた。検体投与前 16~18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18.3~25.6℃、相対湿度 40~70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体と非標識検体とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75%カルボキシメチルセルローズ水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低薬量及び高薬量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット 1 匹当たり 1.2~2.4 mL の投与溶液をシリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低薬量投与で 0.5 mg/kg、及び高薬量投与で 1000 mg/kg であった。

試料採取；検体は経口投与したのち、飼育ケージに収め、72 時間にわたって胆汁、尿及び糞を経時的に採集した。又、薬剤投与 72 時間後にラットを屠殺し、血液及び死骸を採

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

取した。更に代謝ゲージは水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。放射能の測定；尿、胆汁、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC)を用いて放射能を測定した。糞、血液、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

代謝物の分析；

試験結果：

胆汁への排泄；投与放射能は速やかに吸収され、胆汁中への排泄量は投与後 1~2 時間で最高となったのち、6~8 時間後にはほとんど排泄されなくなった。低投与群の胆汁排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 12.2~22.1%及び 28.9~38.8%であった。また、高投与群の胆汁排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 0.8~1.1%及び 1.3~1.4%であった。両投与レベルにおいて雌の方が雄よりも胆汁への排泄率は大きかった。

尿中への排泄；尿放射能のほとんどは投与後 24 時間以内に排泄された。低投与群の尿排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 41.0~61.6% (ケージ洗浄液含む)及び 40.5~43.6% (ケージ洗浄液含む)であった。また、高投与群の尿排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 4.04~5.16% (ケージ洗浄液含む)及び 2.73~3.56% (ケージ洗浄液含む)であった。両投与レベルとも雌雄間の差は大きなものではなかった。

糞中への排泄；低投与群の糞排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 9.8~42.32%及び 18.6~22.4%であった。また、高投与群の糞排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 94.7~95.0%及び 94.7~96.0%であった。高投与群では投与放射能の大部分が糞中に排泄された。

血液及び死骸中の放射能；投与 72 時間後における血液中放射能量は両投与レベルとも投与量の平均 0.02%以下であった。また、投与 72 時間後における死骸中の放射能は、 $[^{14}\text{C}]$ 低投与群の雄を除いて投与量の平均 1%未満であった。

物質収支；物質収支は、低投与群で投与量の平均 94.5%~98.3%、高投与群では投与量の平均 98.9%~101.1%と良好な結果であった。

吸収率；吸収率 (胆汁、尿、ケージ洗浄液及び血液中放射能の投与量に対する 72 時間累積%の合計)は、低投与群で 53.2~83.8%、高投与群では 4~6%であった。

胆汁中代謝物の同定；

尿中代謝物の同定；

糞中代謝物の同定；

想定代謝経路；

低投与動物における物質収支の概要

経過時間 (時間)	投与量に対する累積%、平均±SD				
	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド		
	雄	雌	雄	雌	
胆汁	1	3.89 ±1.34	8.73 ±6.15	6.95 ±0.88	2.97 ±1.26
	2	7.24 ±5.71	15.23 ±12.28	16.05 ±4.62	16.68 ±3.77
	4	9.65 ±6.77	21.09 ±14.55	20.35 ±5.20	24.64 ±3.65
	6	10.58 ±6.85	23.97 ±14.24	21.38 ±5.47	30.39 ±3.95
	8	11.22 ±6.71	25.69 ±14.15	21.65 ±5.42	32.84 ±4.12
	10	11.73 ±6.50	27.17 ±14.23	21.86 ±5.34	35.05 ±4.27
	12	11.96 ±6.38	28.05 ±14.12	21.97 ±5.31	36.74 ±4.32
	16	12.08 ±6.32	28.72 ±13.99	22.05 ±5.30	38.24 ±4.50
	24	12.16 ±6.29	28.87 ±13.97	22.10 ±5.32	38.73 ±4.57
	48	12.22 ±6.27	28.90 ±13.97	22.13 ±5.31	38.78 ±4.59
72	12.23 ±6.27	28.91 ±13.97	22.14 ±5.30	38.79 ±4.59	
尿	6	22.76 ±4.94	18.36 ±11.52	48.89 ±9.99	18.30 ±12.39
	12	27.23 ±9.69	33.37 ±15.52	53.59 ±9.25	34.19 ±6.69
	24	29.57 ±11.25	35.88 ±17.91	54.63 ±9.15	36.03 ±6.34
	48	30.32 ±11.15	36.12 ±17.87	54.95 ±8.96	36.16 ±6.30
	72	30.51 ±11.04	36.21 ±17.86	55.00 ±9.01	36.21 ±6.26
ケージ 洗浄液	6	4.65 ±1.22	3.99 ±1.16	4.94 ±2.23	2.51 ±1.80
	12	8.21 ±3.00	6.83 ±1.12	5.63 ±2.57	3.87 ±0.58
	24	9.83 ±2.78	7.19 ±1.11	6.23 ±2.99	4.21 ±0.60
	48	10.23 ±2.60	7.31 ±1.08	6.39 ±3.07	4.27 ±0.64
	72	10.48 ±2.65	7.39 ±1.03	6.62 ±3.36	4.30 ±0.67
血液	72	0.02 ±0.03	0.01 ±0.01	0.00 ±0.00	0.01 ±0.00
吸収率*	72	53.23 ±10.09	72.52 ±15.65	83.76 ±5.08	79.31 ±4.96
死骸	72	2.44 ±1.81	0.67 ±0.29	0.91 ±0.47	0.47 ±0.47
糞	12	25.38 ±11.30	7.37 ±10.64	1.00 ±1.60	4.18 ±7.00
	24	38.39 ±16.03	21.31 ±13.32	7.56 ±1.23	17.73 ±6.17
	48	41.00 ±14.79	22.12 ±13.41	9.28 ±2.33	18.46 ±5.56
	72	42.32 ±13.79	22.35 ±13.40	9.82 ±2.76	18.56 ±5.52
合計	72	98.00 ±5.57	95.54 ±2.61	94.49 ±1.89	98.33 ±3.09

* : 吸収率(72)=胆汁(72)+尿(72)+ケージ洗浄液(72)+血液(72)

高投与動物における物質収支の概要

経過時間 (時間)	投与量に対する累積%、平均±SD				
	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド		
	雄	雌	雄	雌	
胆汁	1	0.257±0.089	0.294±0.201	0.061±0.099	0.153±0.124
	2	0.429±0.096	0.487±0.354	0.122±0.119	0.534±0.249
	4	0.552±0.101	0.604±0.405	0.196±0.155	0.718±0.314
	6	0.632±0.100	0.689±0.417	0.275±0.140	0.826±0.363
	8	0.671±0.117	0.775±0.400	0.308±0.137	0.883±0.386
	10	0.698±0.137	0.835±0.388	0.338±0.146	0.933±0.400
	12	0.726±0.137	0.883±0.385	0.379±0.148	0.970±0.418
	16	0.768±0.153	0.978±0.398	0.471±0.182	1.064±0.469
	24	0.876±0.142	1.200±0.523	0.660±0.252	1.226±0.588
	48	1.048±0.139	1.310±0.628	0.763±0.293	1.348±0.552
	72	1.060±0.153	1.312±0.632	0.764±0.293	1.353±0.550
尿	6	2.09 ±0.43	0.43 ±0.72	2.27 ±0.39	2.06 ±0.28
	12	2.42 ±0.48	1.56 ±1.17	2.69 ±0.50	2.17 ±0.33
	24	2.74 ±0.49	1.96 ±0.99	3.61 ±0.70	2.53 ±0.09
	48	3.53 ±1.16	2.27 ±1.15	4.36 ±1.08	2.81 ±0.30
	72	3.58 ±1.17	2.29 ±1.15	4.41 ±1.13	2.82 ±0.31
ケージ 洗浄液	6	0.21 ±0.02	0.18 ±0.16	0.34 ±0.01	0.51 ±0.15
	12	0.30 ±0.07	0.34 ±0.22	0.45 ±0.04	0.64 ±0.26
	24	0.39 ±0.11	0.40 ±0.23	0.62 ±0.09	0.71 ±0.30
	48	0.45 ±0.15	0.44 ±0.25	0.72 ±0.10	0.73 ±0.31
	72	0.46 ±0.14	0.44 ±0.26	0.75 ±0.12	0.74 ±0.32
血液	72	0.01 ±0.01	0.00 ±0.00	0.00 ±0.01	0.00 ±0.00
吸収率*	72	5.11 ±1.34	4.05 ±1.21	5.93 ±1.54	4.91 ±0.76
死骸	72	0.24 ±0.14	0.14 ±0.12	0.15 ±0.06	0.11 ±0.06
糞	12	2.72 ±4.70	39.25 ±27.51	27.05 ±46.83	0.01 ±0.01
	24	90.00 ±6.30	86.05 ±5.52	79.04 ±18.40	85.04 ±12.22
	48	94.57 ±5.82	94.66 ±2.19	94.91 ±7.60	95.90 ±2.13
	72	94.70 ±5.90	94.72 ±2.15	94.98 ±7.63	95.96 ±2.10
合計	72	100.05 ±5.85	98.92 ±0.95	101.06 ±9.17	100.99 ±1.34

* : 吸収率(72)=胆汁(72)+尿(72)+ケージ洗浄液(72)+血液(72)

低投与ラットにおける残留放射能の分布

性	標識位置	成分	投与量に対する%			
			胆汁	尿	糞	合計
雄	[¹⁴ C]					
	[¹⁴ C]					
雌	[¹⁴ C]					
	[¹⁴ C]					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドのラットにおける想定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.5

(資料 No. M-1.5)

試験機関

報告書作成年 1999 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石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.6

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2 植物代謝に関する試験

9.2.1 トマトにおける代謝試験 (資料 No. M-2.1)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

CAS number： 120116-88-3

供試植物： トマト (品種：Bush Beefsteak)

トマトにおける代謝試験は Ricerca, Inc. (7528 Auburn Road, Painesville, OH 44077, USA)の放射性物質管理区の、圃場条件下で行われた。

1996年3月18日にポットに播種し、温室内で管理した。1996年4月3日に壤質砂土を入れた3インチポットに苗を移植した。それらの苗を1996年4月19日に同じ壤質砂土を入れた10インチポットにさらに移植した。1996年5月15日にそれら植物を屋外の簡易温室に移し、1996年5月28日まで置いた。

試験方法：

試験溶液の調製；両標識化合物を約10%となるように製剤白試料に加え、10%SC剤として100 g/ha/週の処理量で4週間連続処理した。代謝物同定用の試料を得るために、400 g/ha/週の処理量で4週連続処理という高濃度処理(4×)も行った。収穫は、最終処理1日後に行った。

処理方法；処理区をスプレー用のテントで囲い、プラスチック製の袋を、そのテントの枠の内側に止めた。袋のスリットからスプレー容器をテントの中に入れ、その後そのスリットをテープで塞いだ。遠心管(50 mL)に白試料50~200 µlと水約35~37.5mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

を入れ、混合後、 ^{14}C シアゾファミドアセトニトリル溶液 0.5 mL を加えた（通常処理区）。この処理液の入った遠心管をサイホン式散布機に取り付け、遠心管中の混合液を植物に散布した。さらに、同じ被験物質の入った別の遠心管を散布器に装着し、テントの別の側から散布した。

グループ*	被験物質	総処理量	処理量、処理回数
I	対照区	—	—
II	^{14}C シアゾファミド	400 g/ha	100 g/ha×4回
III	^{14}C シアゾファミド	1600 g/ha	400 g/ha×4回
IV	^{14}C シアゾファミド	400 g/ha	100 g/ha×4回
V	^{14}C シアゾファミド	1600 g/ha	400 g/ha×4回

*：グループII及びIVの試料は、残留レベルを調べるもので、グループIII及びVの試料は、必要に応じて代謝物の同定に用いるために調製した。

分析方法：

試験結果：

1) 吸 収

グループII及びIVにおいて、植物体に処理された量は、薬剤投下量の 89.8%及び84.7%であった。トマト果実を収穫し、グループII及びIVの果実試料の表面の残留量を求めるために均質化前にアセトニトリルで洗浄した。得られた果実表面及び果実内の残留放射能を以下の表に示す。残留放射能は、試料間でばらついていたが、放射能の殆どが果実表面に残留し、果実内の残留放射能は 0.04~0.05 ppm であることが判明した。

試料	グループII [^{14}C]		グループIV [^{14}C]	
	ppm	果実中残留放射能 %	ppm	果実中残留放射能 %
果実	0.2896	100	0.0801	100
表面洗浄液	0.2393	82.63	0.0434	54.18
表面洗浄後の果実	0.0503	17.37	0.0367	45.82

2) 分 布

表面洗浄したグループⅡ及びⅣの果実をジュースとパルプに分けた。表面洗浄した果実中の残留¹⁴Cの約71～87%がパルプ中にあり、残り13～29%がジュース中に存在した。グループⅡのパルプ中の放射性残留物の75%が抽出可能であった。またグループⅣのパルプ中の放射性残留物の約90%が抽出可能であった。

グループⅡ及びⅣの果実の結合性残渣は、それぞれ0.0091及び0.0021 ppmであった。結合性残渣は、一連の分解及び可溶化段階で遊離した。遊離放射能はパルプ中の残留放射能の6.4～25.6%に相当した。それらが、種々の細胞壁構成物に分布することが見出された。

3)代謝及び残留

表面洗浄液、パルプ及びジュースの抽出物のHPLC分析に基づく、果実中の放射性残留物の主な成分の濃度を以下に示す。

グループⅡ [¹⁴C]の果実の表面洗浄液、絞り粕 (パルプ)及びジュース中の代謝物分布

	表面洗浄液 ppm	絞り粕 ppm	ジュース ppm	合計 ppm	分布** %
シアゾファミド(A)	0.2058	0.0149	0.0005	0.2212	76.4

** 果実中総放射能に対する%

グループIV [¹⁴C]の果実の表面洗浄液、絞り粕 (パルプ)及びジュース中の代謝物分布

		表面洗浄液	絞り粕	ジュース	合計	分布**
		ppm	ppm	ppm	ppm	%
	シアゾファミド(A)	0.0392	0.0238	0.0010	0.0640	79.9

** 果実中総放射能に対する%

果実中ではシアゾファミド(A) 主要な代謝物として同定され、それら以外の代謝物は、グループIIでは全て3 ppb未滿のレベルであり、グループIVでは0.5 ppb未滿のレベルであった。

更に、グループII及びIVの茎葉試料を分析した。茎葉試料を均質化し、一連の溶媒で抽出し、抽出可能物質と非抽出可能物質への¹⁴Cの分布を調べた。グループIIの茎葉中の結合残渣は1.86%であった。その結合残渣の約65%の放射能が、細胞壁成分の分解や可溶化により遊離した。

親化合物は茎葉中では大部分未変化のまま残っていた。単一の代謝物で最も重要なものは

他の代謝物の大部分は、グループII及びIVのジュースやパルプ及び茎葉の抽出物のHPLC分析において、代謝物を特定した。その内、代謝物を同定もしくは定性を行った。

グループⅡ及びⅣの茎葉中の代謝物分布

		グループⅡ [¹⁴ C]		グループⅣ [¹⁴ C]	
		ppm	分布 (%)**	ppm	分布 (%)**
	シアゾファミド(A)	9.704	79.12	10.612	77.64

** 茎葉中総放射能に対する%

シアゾファミドは本試験及び環境運命試験等から多くの代謝分解反応が起こりうることを示している。光誘導反応がこれらの反応に少なくとも部分的に関与している可能性があるし、植物の酵素によって誘導される反応もあると考えられる。これらの反応には以下のようなものがある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

トマトにおけるシアゾファミドの代謝経路

9.2.2 土壌処理したシアゾファミドのトマト植物体中での挙動 (資料 No. M-2.2)

試験機関

報告書作成年 1999 年

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

検体植物： トマト (品種：ポンテローザ)

試験方法：

薬剤処理量；1 回当たり 100 g /ha、これを 1 週間間隔で計 4 回処理した。

薬剤処理及び育成；結実初期のトマトに、10%SC 剤に調製した薬液をポット土壌の表面 (1/2000 a) にピペットを用いて滴下した。処理を行った検体は、昼間温度 22℃、夜間温度 17℃ に設定された RI 温室で育成した。

分析試料；通常の条件である 1 週間間隔 4 回処理、PHI (Pre-harvest Interval) 1 日を想定して、処理開始 22 日後に試料を採取した。検体植物は茎葉、果実、根部に分けた。土壌は表層より約 4 cm ずつに分けて採取した。

果実の分析方法；果実は磨砕後、遠心分離によってポマス (pomace：しぼりかす) とジュース (juice：しぼり汁) に分けた。ポマスはさらに有機溶媒抽出を行い、抽出液は濃縮後、ジュースと合わせ、液-液分配、カラムクロマトグラフィで分画した。抽出液やジュースの放射エネルギーは液体シンチレーションアナライザー (LSA) を用いて測定した。抽出液の一部を濃縮して RI-HPLC 分析に供した。ポマスや抽出残渣の放射エネルギーは乾燥後、サンプルオキシダイザーを用いて燃焼させて測定した。

茎葉の分析方法；茎葉は磨砕後、有機溶媒抽出を行った。抽出液は濃縮後、液-液分配、カラムクロマトグラフィで分画した。抽出液の放射エネルギーは LSA を用いて測定した。抽出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

液は一部を濃縮して RI-HPLC 分析に供した。抽出残渣の放射エネルギーは乾燥後、サンプルオキシダイザーを用いて燃焼させて測定した。

土壌の分析方法；土壌は、各層を乳鉢で均一になるまですりつぶし、それぞれ一部をとってサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、含有放射エネルギーを計った。

試験結果：

1) 土壌中の移行

土壌では処理層 (0~4 cm) から ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 74.9%、 ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 66.0% が検出され、それ以下の層では ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの <1%、 ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの <3% しか検出されなかった。

2) 植物体への吸収

果実からは ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 0.2% (0.005 ppm)、 ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 0.2% (0.004 ppm) が検出された。茎葉からは ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 0.2% (0.010 ppm)、 ^{14}C シアゾファミド区で処理放射エネルギーの 0.3% (0.014 ppm) が検出された。また、果実中の放射エネルギーは、極性の高いものの割合が高かった。

結論： 以上のことより、土壌表層に処理した薬剤は植物体へほとんど吸収されず、しかも、下方への浸透移行もほとんど見られず、処理した土壌表層に留まっていると考えられた。また、植物体への吸収は処理量から見ればごくわずかであった。

放射能の分布： ^{14}C シアゾファミド

		放射能 ($\times 10^4$ dpm)	処理量に 対する割合 (%)	濃度 (ppm)
果実	ジュース	8.5	< 0.1	0.001*
	ポマス	31.6	0.2	0.004*
茎葉		37.1	0.2	0.010
土壌	0-4cm	15404.3	74.9	
	4-8cm	201.4	1.0	
	8-12cm	96.4	0.5	
	12-16cm	17.1	0.1	
	16-26cm	41.8	0.2	
合計		15838.0	76.9	

*：果実重量基準

放射能の分布： ^{14}C シアゾファミド

		放射能 ($\times 10^4$ dpm)	処理量に 対する割合 (%)	濃度 (ppm)
果実	ジュース	17.4	0.1	0.002*
	ポマス	19.4	0.1	0.002*
茎葉		67.9	0.3	0.014
土壌	0-4cm	14944.4	66.0	
	4-8cm	593.8	2.6	
	8-12cm	234.8	1.0	
	12-16cm	76.8	0.3	
	16-26cm	85.5	0.4	
合計		16039.9	70.8	

*：果実重量基準

9.2.3 トマト幼植物による吸収移行性試験 (資料 No. M-2.3)

試験機関

報告書作成年 1999 年

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

検体植物： トマト (品種：ポンテローザ)

試験方法：

薬剤処理量；125~127 ppm 処理薬液を調製し、その 40 μ L を塗布した。薬液濃度はトマト代謝試験 (資料 No. M-2.1) で処理した薬液濃度に相当し、40 μ L は葉上に塗布できた最大葉量である。

処理及び育成；明期 25 $^{\circ}$ C、暗期 20 $^{\circ}$ C / 12 時間の条件に設定された人工気象器内で、興津水耕液を用いてトマトを水耕栽培した。6~7 葉期まで生育した時点で、トマト幼植物第 4 葉の葉 1 枚に薬液を塗布した。処理を行った検体は引き続き人工気象器内で育成した。

分析試料；処理 3 日後、7 日後および 14 日後に試料を採取した。

放射能の測定；検体は表面を 80%アセトニトリルで洗浄後、処理葉とその他の部位を 8 箇所に分け、それぞれを 80%アセトニトリルで抽出した。抽出液の放射エネルギーは液体シンチレーションアナライザー (LSA) を用いて測定した。抽出液は一部を濃縮して RI-HPLC 分析に供した。それぞれの残渣 (PES) についてもサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、放射能を測定した。

オートラジオグラフィ (ARG)；検体は表面を 80%アセトニトリルで洗浄後、ろ紙上で乾燥させ、標本を作製した。標本に X 線フィルムを密着させ、4 $^{\circ}$ C で 2 週間露出した後、X 線フィルムを現像した。

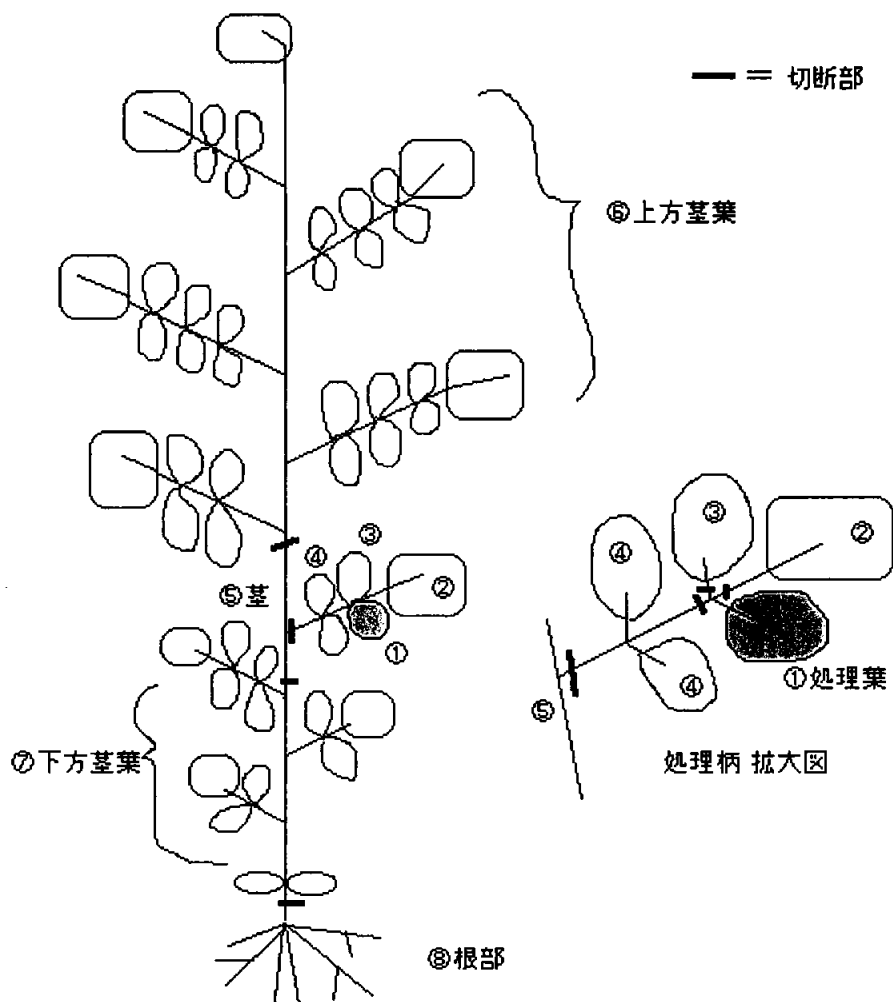
試験結果：

1) 吸 収

[¹⁴C]シアゾファミド区においては、処理7日及び14日後では、トマト幼植物体の表面洗浄液中から処理した放射能の87.1~114.8%が検出され、洗浄後のトマト幼植物体中から処理放射能の0.4~0.6%が検出された。[¹⁴C]シアゾファミド区においては、トマト幼植物体の表面洗浄液中から処理した放射能の96.9~104.4%が検出され、洗浄後のトマト幼植物体中から処理放射能の0.3~0.5%が検出された。このことから[¹⁴C]シアゾファミド及び[¹⁴C]シアゾファミドともに、葉表面からはほとんど吸収されず、葉表面にそのまま残っていると考えられた。

2) 移 行

洗浄後のトマト幼植物体の各部位の放射能の分布を求めたところ、[¹⁴C]シアゾファミド区においては処理葉から処理放射能の0.3~0.5%が検出され、[¹⁴C]シアゾファミド区においては処理葉から処理放射能の0.2~0.3%が検出された。一方、処理葉以外の茎葉からは両ラベルとも放射能はほとんど検出されなかった。また、ARGにおいても、処理葉の部位のみわずかに黒く感光しており、この事からもシアゾファミドは吸収されたとしても、他の部位への移行はほとんどないと考えられた。



- ① 処理葉
- ② 処理葉の先の葉
- ③ 処理葉の向かいの葉
- ④ 処理葉の下の葉
- ⑤ 処理柄に面した茎
- ⑥ 上方茎葉全て
- ⑦ 下方茎葉全て
- ⑧ 根部

トマト幼植物のサンプリング部位

幼植物中の放射能量： $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド

7日後

	総残留量		洗浄液		採取部位 番号	洗浄後の残留量	
	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)		放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)
処理葉	139.0	87.0	138.5	86.7	①	0.5	0.3
その他の 茎葉	0.8	0.5	0.6	0.4	②	< 0.1	< 0.1
					③	< 0.1	< 0.1
					④	< 0.1	< 0.1
					⑤	< 0.1	< 0.1
					⑥	< 0.1	< 0.1
					⑦	< 0.1	< 0.1
⑧	< 0.1	< 0.1					
合計	139.8	87.4	139.2	87.1		0.6	0.4

14日後

	総残留量		洗浄液		採取部位 番号	洗浄後の残留量	
	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)		放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)
処理葉	184.1	115.2	183.4	114.7	①	0.7	0.5
その他の 茎葉	0.3	0.2	0.1	0.1	②	0.1	< 0.1
					③	< 0.1	< 0.1
					④	< 0.1	< 0.1
					⑤	< 0.1	< 0.1
					⑥	< 0.1	< 0.1
					⑦	0.1	< 0.1
⑧	< 0.1	< 0.1					
合計	184.4	115.4	183.5	114.8		0.9	0.6

*=処理放射能 ($159.8 \times 10^4 \text{dpm}$)に対する割合

幼植物中の放射能量： $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド

7日後

	総残留量		洗浄液		採取部位 番号	洗浄後の残留量	
	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)		放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)
処理葉	198.2	104.7	197.7	104.4	①	0.5	0.3
その他の 茎葉	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	②	< 0.1	< 0.1
					③	< 0.1	< 0.1
					④	< 0.1	< 0.1
					⑤	< 0.1	< 0.1
					⑥	< 0.1	< 0.1
					⑦	< 0.1	< 0.1
⑧	< 0.1	< 0.1					
合計	198.2	104.7	197.7	104.4		0.5	0.3

14日後

	総残留量		洗浄液		採取部位 番号	洗浄後の残留量	
	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)	放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)		放射能 ($\times 10^4\text{dpm}$)	割合* (%)
処理葉	183.8	97.1	183.4	96.9	①	0.4	0.2
その他の 茎葉	0.7	0.4	0.1	0.1	②	< 0.1	< 0.1
					③	< 0.1	< 0.1
					④	< 0.1	< 0.1
					⑤	< 0.1	< 0.1
					⑥	0.5	0.3
					⑦	< 0.1	< 0.1
⑧	< 0.1	< 0.1					
合計	184.5	97.5	183.5	96.9		1.0	0.5

*=処理放射能 ($159.8 \times 10^4\text{dpm}$)に対する割合

9.2.4 ばれいしょにおける¹⁴Cシアゾファミドの植物代謝試験 (資料 No. M-2.4)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolyimidazole-1-sulfonamide

供試作物： ばれいしょ (圃場試験；Kennebec 種、温室試験；Superior 種)

試験方法：

薬剤処理；両標識化合物を約 10%となるように製剤白試料に加え、10%SC 剤として 100 g/ha/週の処理量で 5 週連続処理の設計とした。また、代謝物同定用の試料を得るために、400 g/ha/週の処理量で 5 週連続処理という高濃度処理 (4×)も計画した。しかし病害が発生したこと、植物の成熟が早かったことから、2 および 3 回目の処理の後には植物の葉の老化が始まった。そのためこの時点で植物を採集した。試験設計の詳細を以下に示す。

グループ	処 理	検体数	予定した 1 年の 総処理量	実際の 1 年の 総処理量
I	未処理	3	0	0
* II	[¹⁴ C] シアゾファミド	4	500 g/ha	200~300 g/ha
** III	[¹⁴ C] シアゾファミド	3	2000 g/ha	1200 g/ha
IV	[¹⁴ C] シアゾファミド	4	500 g/ha	300 g/ha
** V	[¹⁴ C] シアゾファミド	3	2000 g/ha	1200 g/ha

* 3 検体は 200 g/ha (グループ II a)、そして 1 検体は 300 g/ha (グループ II b)

** 高濃度処理区

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

圃場試験では被験物質の総処理量が、予定していた最大の処理量より少なかったの
で、温室において高濃度処理試験を再び行った。

グループ	処理	検体数	処理回数	1年の総処理量
A	無処理	6	0	0
B	[¹⁴ C] シアゾファミド	6	5	2000 g/ha
C	[¹⁴ C] シアゾファミド	6	5	2000 g/ha

分析試料；両試験とも最終処理の1週間後に検体を採集し、塊茎および茎葉に分けた。

分析方法；

試験結果；

塊 茎； ばれいしょ塊茎中の ¹⁴C 残留値は極めて低く、通常の処理量のグループの残留値の
最高値は 2 ppb 以下であった。高濃度処理グループの場合も残留値は極めて低かっ
た (0.02 ppm またはそれ以下)。各試料で抽出される ¹⁴C 量は残留放射能の 43.1~
69.9%であった。

グループ		表面の ¹⁴ C 残留値 (平均値、ppm)	塊茎中の ¹⁴ C 残留値 (平均値、ppm)
圃場条件 (通常の処理量)	II b(¹⁴ C)	0.00005	0.0008
	IV(¹⁴ C)	0.00027	0.0019
温室条件 (高濃度処理量)	B(¹⁴ C)	0.0023	0.0165
	C(¹⁴ C-Im)	0.0014	0.0217

親化合物シアゾファミド(A)の量は通常の処理量のグループも高濃度処理のグルー
プも 2 ppb またはそれ以下であった。

結合性残渣は
残留放射能の を占めたが、主にばれいしょの澱粉に存在しており、こ
のことからシアゾファミドは植物体中で、生体成分に取り込まれる程度にまで分解
されると考えられた。

グループB及びCの塊茎表面洗浄液中の代謝物分布

グループ	シアゾファミド(A)	
	ppm	分布(%)**
B (¹⁴ C)		79.8
C (¹⁴ C)		67.4

** 塊茎表面洗浄液中総残留放射能に対する%

グループIIb、IV、B及びCの塊茎の代謝物分布

グループ	シアゾファミド(A)		結合性残渣	
	ppm	分布(%)**	ppm	分布(%)**
IIb (¹⁴ C)	n.d	n.d	0.0003	34.6 ~51.6
IV (¹⁴ C)	0.0006	1.5	0.0014 ~0.0023	58.0 ~60.9
B (¹⁴ C)	0.0003 ~0.0018	1.7~9.5	0.0028 ~0.0032	16.5 ~20.2
C (¹⁴ C)	0.0005 ~0.0022	2.4~9.5	0.0098 ~0.0114	40.9 ~54.1

n.d=検出限界以下

** 塊茎中総残留放射能に対する%

茎 葉； 塊茎中の残留量が極めて少なかったため、ばれいしょにおけるシアゾファミドの代謝経路をさらに調べるために、グループB及びCの茎葉部も分析した。茎葉中の残留放射能の95.04~95.19%が親化合物シアゾファミド(A)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石原産業株式会社にある。

グループ B の茎葉中の代謝物分布 (^{14}C シアゾファミド)

		表面洗浄液 ppm	抽出液 ppm	合計 ppm	分布** %
	シアゾファミド(A)	25.875	35.234	61.109	95.04

** 茎葉中総残留放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

グループ C の茎葉中の代謝物分布 (^{14}C シアゾファミド)

		表面洗浄液 ppm	抽出液 ppm	合計 ppm	分布** %
	シアゾファミド(A)	13.865	49.449	63.314	95.19

** 茎葉中総残留放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ばれいしょにおけるシアゾファミドの代謝経路

9.2.5 ブドウにおける代謝試験 (資料 No. M-2.5)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolylimidazole-1-sulfonamide

CAS number； 120116-88-3

供試植物： ブドウ (品種：Pinot Noir)

本試験は、圃場条件下で実施した。試験を実施した圃場は、スイスの Buus, Basel-Land (Winery E. Löw CH-4463 Buus/BL) の 100 ha の広さのぶどう園で、典型的なワイン用ぶどうである Pinot Noir (赤用) が、約 13300 本植えられている (3.5 ha)。この圃場では、15~20 年間ぶどうが栽培されている。

試験方法：

試験溶液の調製；白試料 432 mg、水 96 mL、48 mg の被験物質を含む保存溶液 3.90~3.93 mL を処理直前に混合し処理液を調製した。保存溶液中の標識化合物は、非標識の被験物質により希釈され、最終の比放射能は、Bz 標識で 0.511 MBq/mg (Lot RIC 849-01) と Im 標識で 0.513 MBq/mg であった。保存溶液の濃度は [^{14}C] シアゾファミドは、12.317 mg/mL、 [^{14}C] シアゾファミドは、12.221 mg/mL であった。

処理方法；ハンドヘルド散布器を使用して、上下左右に散布器を動かすことで散布溶液が均一に植物体にかかるように処理を行った。処理前に土壌表面と処理するぶどうの反対側をプラスチックシートで覆い、周囲の環境に放射性物質が飛散するのを防いだ。ぶどうの葉上の溶液が乾いてから、処理液の半量をプラスチックカバーの反対から植物体に均一になるよう散布した。

処理量は、100 g./ha の割合で計 5 回処理した。第一回目の処理は、膨らんだつぼ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

みが群集した開花前に行い、後の4回の処理は、第一回処理から等間隔(21~25日)で行った。ブドウの収穫は最終処理後44日目に行った。

グループ	被験物質	総処理量	処理量、処理回数
I	対照区	—	—
II	[¹⁴ C] シアゾファミド	500 g/ha	100 g/ha×5回
III	[¹⁴ C] シアゾファミド	500 g/ha	100 g/ha×5回

分析方法；

試験結果：

- 1) 分布： 各区のブドウ果実(510 g)をパルプ(絞り粕)とジュースに分けた。果実、パルプ及びジュース中の残留放射能レベルを以下に示す。

試料	グループII [¹⁴ C] シアゾファミド処理区		グループIII [¹⁴ C] シアゾファミド処理区	
	ppm	果実における 残留放射能の%	ppm	果実における 残留放射能の%
果実	0.5040	100	0.4449	100
パルプ	0.4119	81.7	0.3631	81.6
ジュース	0.0774	15.4	0.0730	16.4
ブレンダー-洗浄液	0.0147	2.9	0.0088	2.0

果実には0.44~0.50 ppmの放射能が残留していたが、ブレンダー-洗浄液の放射能は0.009~0.015 ppm(果実における残留放射能の2.0~2.9%に相当)と少なく、大部分はパルプに残留していた(0.36~0.41 ppm、果実における残留放射能の81.6~81.7%に相当)。

グループII及びIIIの果実中の結合性残渣は、それぞれ0.0743 ppmと0.0657 ppmであった。結合性残渣を一連の分解及び可溶化のステップを行うことにより遊離させた。その結果、その残留物は種々の細胞壁の構成物に分布していることが判明した。

- 2) 代謝 ジュース及びパルプから得られた抽出可能残留物を有機溶媒抽出とクロマトグラフィーにより分画した。果実中のシアゾファミドの代謝物プロフィールはジュースとパルプの放射性画分の HPLC 分析に基づいて導き出した。放射性残留物の主要成分の濃度は以下の表に示す。

グループ II (^{14}C シアゾファミド処理区)の果実の絞り粕 (パルプ)、ジュース及びブレンダー洗浄液中の代謝物分布

		絞り粕	ジュース	洗浄液	合計	分布***
		ppm	ppm	ppm	ppm	%
	シアゾファミド(A)	0.2799	0.0036	0.0083	0.2918	57.9

*** 果実中総残留放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

グループⅢ (^{14}C シアゾファミド処理区)の果実の絞り粕 (パルプ)、ジュース及び
ブレンダー洗浄液中の代謝物分布

		絞り粕	ジュース	洗浄液	合計	分布***
		ppm	ppm	ppm	ppm	%
	シアゾファミド(A)	0.2410	0.0064	0.0052	0.2526	56.8

*** 果実中総残留放射能に対する%

グループⅡ、Ⅲ共に果実中に、シアゾファミド(A)

主要な代謝物として同定され、それら

以外の代謝物は未同定のものを含めて全て 0.01 ppm 以下であった。

最終的に ^{14}C が生体成分に取り込まれているかどうかを確認するために、

再結晶化したものに

は放射活性があった。そのようにして、シアゾファミドは植物の炭素貯蔵の中に収まる充分小さな化合物に分解し、生体成分に再吸収されたことが結論付けられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

無処理区と各標識した被験物質を処理した区のプロウ果実の約 750 g を 2 種のワインを調製するのに用いた。フリーランワイン (vin de Goutte) は発酵試料をナイロンバッグでろ過して調製し、ワイン (vin de presse) は手でバッグの中の絞り粕を押さえることで残りの液体を絞り出すことにより調製した。グループ II と III のフリーランワイン (vin de goutte) 及びワイン (vin de presse) 中の主な ^{14}C 成分の放射性残留物と濃度を以下に示す。

グループ II 及び III のフリーランワイン (Vin de Goutte) 中の代謝物分布

		グループ II [^{14}C]		グループ III [^{14}C]	
		ppm	分布(%)**	ppm	分布(%)**
	シアゾファミド(A)	0.0155	7.2	0.0104	5.4

** ワイン中総残留放射能に対する%

グループⅡ及びⅢのワイン (Vin de Presse)中の代謝物分布

		グループⅡ		グループⅢ	
		ppm	分布(%)***	ppm	分布(%)***
	シアゾファミド(A)	0.0350	10.9	0.0267	10.2

ワイン中の主要な代謝物として、シアゾファミド(A)

が同定され、それら以外の代謝物は未同定のものを
含めて全て 0.01 ppm 以下であった。

蒸留によってエタノールを得、そのエタノールの放射能を LSC 及び HPLC-LSC で
分析を行った。その結果、そのエタノール中の残留放射能がワインの残留放射能の
1.1~1.3%であることが判明した。

ブドウ中のシアゾファミドの代謝経路を更に理解する上で、茎葉試料も分析した。
茎葉中における放射性残留物の主要成分の濃度を以下の表に示す。

グループⅡ及びⅢの茎葉中の代謝物分布

		グループⅡ		グループⅢ	
		ppm	分布(%)**	ppm	分布(%)**
	シアゾファミド(A)	0.2320	34.2	0.1784	41.1

** 茎葉中総残留放射能に対する%

茎葉中の主要な代謝物として親化合物シアゾファミド(A) (0.18~0.23 ppm、全茎葉部残留放射能の 34~41%に相当)の他が同定された。その他の代謝物は全茎葉部残留放射能の 1%以下であった。果実 (パルプ、ジュース)及び茎葉中の同定代謝物から次ページに示す代謝パターンを想定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ブドウにおけるシアゾファミドの代謝経路

9.2.6 水稻における代謝試験 (資料 No. M-2.6)

試験機関

報告書作成年 2011年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試植物： 水稻 (品種：*japonica* 種、CM205)

育苗箱 (36 cm²、深さ 3 cm)3 つにそれぞれ 110 の種を植えつけ、直ちに処理し、その 25 日後、3 葉期に達した時点で育苗箱から水田に移した。水田は 1 m² の木枠内に作成し、土壌の深さは 40 cm であった。1 つの育苗箱から 1 つの水田に稲苗を移植し、同時に育苗箱中の土壌も水田に移した。稲は湛水状態で栽培した。

播種：2010 年 6 月 4 日

移植：2010 年 6 月 29 日

試験方法：

試験溶液の調製； [¹⁴C]および [¹⁴C]シアゾファミドを混合し、9.4%SC 製剤用白試料および水を加えて 1 倍量(9.4 g /ha)処理用の処理液とした。

また、 [¹⁴C]および [¹⁴C]シアゾファミドおよび非標識のシアゾファミド(5.04 mg)を加え、9.4%SC 製剤用白試料および水を加えて 10 倍量 (94 g /ha)用処理液とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

作成した処理液中の比放射能、放射化学的純度は以下に示す。

処理液(設定用量)	比放射能	放射化学的純度
1 倍量 (9.4 g/ha)		
10 倍量 (94 g/ha)		

処理； ピペットマンを用いて処理液を育苗箱の土壌表面に処理した。処理は播種後直ちに行った。処理に用いた器具は水で洗浄し、その洗浄水も処理した。

処理日：2010年6月4日

収穫； 1 倍量処理 - (未成熟期) 茎葉、(成熟期) 稲わら、玄米、もみ殻、根部

10 倍量処理 - (成熟期) 稲わら、玄米、もみ殻

収穫日：(未成熟期) 2010年10月12日(PHI 130日)

(成熟期) 2010年11月5日(PHI 154日)

分析方法：

試験結果：

処理量； 実際に達成された処理量は1倍、10倍でそれぞれ9.95 g/ha (推奨使用量の1.06倍)、91.6 g/ha (同9.74倍)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石原産業株式会社にある。

総残留放射能；均一試料の燃焼分析の結果、1倍量処理の地上部（未成熟茎葉、稲わら、玄米、もみ殻）試料の残留は全ての部位で 0.002 ppm であり、無視できるレベルであったため、これ以上の分析は行わなかった。根部では 0.053 ppm であった。10倍量処理の稲わら、玄米、もみ殻中の残留はそれぞれ 0.024 ppm、0.014 ppm、0.012 ppm であった（表 1）。

吸収・移行；処理した放射能のうち、植物試料中から回収された放射能の割合は 1倍量処理で 3.70%であった。このうちの大部分（3.36%）は根部から回収され、未成熟茎葉、稲わら、もみ殻、玄米中の放射能はそれぞれ処理量の 0.08%、0.16%、0.03%、0.07% であった。10倍量を処理した稲全体から回収された放射能は処理量の 0.33%であり（ただし根は分析していない）、稲わら、もみ殻、玄米でそれぞれ 0.25%、0.02%、0.06%であった。

（以下、%TRR および ppm は抽出液中に回収された放射能および抽出残渣中の放射能の合計値を総残留放射能（TRR）として算出された。）

抽出； 試料中の放射能のうち抽出されるものは少なく、ほとんどの試料で <0.01 ppm であった。抽出残渣中に残留した割合は多かったが、抽出残渣中の残留濃度はいずれの部位でも <0.05 ppm であった。玄米（10倍量）、稲わら（10倍量）、根部（1倍量）でそれぞれ 92.9%TRR（0.013 ppm）、54.2～65.2%TRR（0.013～0.015ppm）、79.7%TRR（0.047 ppm）が抽出残渣中に残留した。

代謝；

以上の結果より、播種時にシアゾファミドを育苗箱処理した時、残留は小さく、

シアゾファミドの稲における推定代謝経路を下に示す。

水稻におけるシアゾファミドの代謝経路

表 1 試料部位ごとの総残留放射能 (ppm)*および処理量に対する%

	1 倍量		10 倍量	
	ppm	%処理	ppm	%処理
未成熟茎葉	0.002	0.08	NA	NA
稲わら	0.002	0.16	0.024	0.25
玄米	0.002	0.07	0.014	0.06
もみ殻	0.002	0.03	0.012	0.02
根部	0.053	3.36	NA	NA
合計	-	3.70	-	0.33

NA：適用なし

*：均質化試料の燃焼分析より算出

表 2 植物試料からの抽出 (ppm)

試料	玄米 10 倍	稲わら 10 倍 (抽出 1)	稲わら 10 倍 (抽出 2)	根部 1 倍
アセトニトリル/水抽出液 (% TRR)	0.001 (7.1%)	0.009 (37.5%)	0.008 (34.8%)	0.012 (20.3%)
ソックスレー抽出液 (% TRR)	0.000 (0%)	0.002 (8.3%)	NA	NA
PES (% TRR)	0.013 (92.9%)	0.013 (54.2%)	0.015 (65.2%)	0.047 (79.7%)
TRR* (% TRR)	0.014 (100%)	0.024 (100%)	0.023 (100%)	0.059 (100%)

NA：適用なし

*：TRR は抽出液中および PES 中の放射能の合計から算出した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3 土壤中動態に関する試験

9.3.1 [¹⁴C]シアゾファミドの好氣的土壤代謝試験 (資料 No. M-3.1)

試験機関

報告書作成年 1997年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌： 壤質砂土 (アメリカ、オハイオ州 Madison)

試験方法：

薬剤処理量； 100 g a.i./ha(0.1 ppm)

処理量の設定根拠；

インキュベーション； 土壌の水分を 75% WHC (1/3 bar)になるよう調整し、両標識化合物をアセトニトリル溶液として土壌に添加し、20°C±2°C・暗所で 59 日間インキュベートした。

¹⁴CO₂； 土壌から発生する ¹⁴CO₂を捕集するため 1N NaOH 溶液の入った捕集装置を通した。

放射能分析； 経時的に土壌試料を採取し、アセトニトリル/水混液で振とう抽出した。抽出液の一定量を取って液体シンチレーションアナライザーを用いて放射エネルギーを測定した。また、抽出液の一定量を濃縮して RI 検出器付の HPLC を用いて分析した。抽出残渣 (PES)は燃焼し、発生する ¹⁴CO₂は液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。更に、抽出残渣の腐植分画、塩酸処理でその性格を調べた。

試験結果：

親化合物の分解；本試験条件での土壌半減期 (DT₅₀)は ≤5 日であった。DT₉₀ は
では 44 日、 では 33 日であった。

¹⁴CO₂； 揮発性物質は検出されなかったが、¹⁴CO₂は試験終了までに>10%検出された。

土壌結合放射能；PES 中の放射能は試験の初期に増加し、 では処理 15 日後、また、
では処理 20 日後に最高となった。この後、PES 中の放射能は減少し、最
後には再び増加して で 47.6%、 で 50.4%となった。腐植分画の
結果、放射能の大部分はフルボ酸画分にあることが分かった。結合性残渣を塩酸で
処理したところ 9~19%の放射能が解離された。結合性残渣は共有結合しており、
リーチングや植物による吸収は容易には起こらないと考えられた。

分解物；

分解経路；本試験の結果から、好気的な土壌中におけるシアゾファミドの分解経路は図 1 のよ
うに想定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

放射能の分布および回収率－処理量に対する割合

日	抽出画分 (%)	抽出残渣 (%)	CO ₂ (%)	回収率 (%)
0	97.4	2.1	NA	99.5
1	94.8	6.6	0.1	101.5
3	86.5	14.1	0.5	101.1
5	72.0	22.5	1.4	95.9
10	58.5	33.5	4.4	96.4
15	46.3	45.6	7.1	99.0
20	52.3	29.6	9.1	91.0
26	45.7	30.9	10.8	87.4
30	50.8	35.0	11.6	97.4
44	37.9	44.0	13.1	95.0
59	34.9	47.6	14.1	96.6

放射能の分布および回収率－処理量に対する割合

日	抽出画分 (%)	抽出残渣 (%)	CO ₂ (%)	回収率 (%)
0	102.9	2.3	NA	105.2
1	93.8	6.2	0.1	100.1
3	86.9	14.1	0.4	101.4
5	78.4	19.4	0.9	98.7
10	62.5	33.8	2.6	98.9
15	51.5	41.7	4.3	97.5
20	39.9	47.9	5.7	93.5
26	42.3	44.4	7.5	94.2
30	47.7	38.8	8.6	95.1
44	42.4	41.8	10.8	95.0
59	31.0	50.4	11.9	93.3

主要な代謝物の推移－処理量に対する割合

日	シアゾファミド (A) (%)
0	93.7
1	84.0
3	63.3
5	41.7
10	33.1
15	19.3
20	16.1
26	12.3
30	15.9
44	8.9
59	6.9

主要な代謝物の推移－処理量に対する割合

日	シアゾファミド (A) (%)
0	101.3
1	85.0
3	66.7
5	53.8
10	31.9
15	25.1
20	16.8
26	13.2
30	11.6
44	8.7
59	5.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. シアゾファミドの好気的な土壌中における想定分解経路

9.3.1a ¹⁴C]シアゾファミドの好氣的湛水土壤中動態試験 (資料 No. M-3.1a)

試験機関

報告書作成年 2011年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

標識位置の設定根拠；

供試土壌： 熊谷水田土壌 (埼玉県熊谷市。壤土、pH 5.7、有機炭素含量 0.76%)

試験方法：

薬剤処理量；0.1 ppm (実投与量 0.0981~0.118 ppm)

処理量の設定根拠；

処理液の調製；供試標識化合物のアセトニトリル保存溶液を必要量取り、水およびアセトニトリルで希釈して処理液を調製した。アセトニトリルの濃度は、土壌に処理した際に土壌重量の 0.5%未満であった。

インキュベーション；土壌層の深さが 5 cm 以上、水層の深さが 1 cm 以上になるように、土壌 80 g (乾土相当)を脱イオン水 50 mL で湛水し、25℃の暗所で約 4 週間のプレインキュベートを行ったのち、薬剤処理し、120 日間インキュベートした。微生物の影響も調べるため、オートクレーブ滅菌土壌区も調製し、同じ条件下でインキュベートした。揮発性物質を捕集するため、10% NaOH 及びエチレングリコール入りの捕集

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

容器を設置した。

処理方法；上記処理液 100 μ L (7.85~9.44 μ g)を各試料の水層に直接加えた。試料容器を短時間攪拌し、供試標識化合物をサンプル全体に分散させた。

採取時期；処理直後及び処理 3、7、14、30、63 及び 120 日後に試料を採取した（滅菌土壌区は処理直後及び処理 1、3、8 及び 30 日後）。

分析方法；

試験結果：

分布； 非滅菌土壌において、水層中の放射能は時間と共に減少し、処理直後には処理放射能 (AR)の 69.2%から処理 63 日後に 2.1% AR まで減少し、120 日時点では AR の 2.4%であった。土壌からの抽出放射能は処理直後では 28.1% AR であったが時間と共に増加し、14 日時点に最大で 82.2%AR まで増加した後、120 日時点では 65.6% AR に減少した。抽出残渣(PES)における放射能は、処理直後の 0.2% AR から最大で 120 日までに AR の 18.4% AR に増加した。二酸化炭素は 120 日時点までに 6.7%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

AR に増加した。揮発性有機物質の生成は無視できるほどであった (<0.1%AR)。回収率は 92.9%~98.5%AR と良好であった (表 1)。

滅菌土壌区についても、水層中の放射能は時間と共に減少し、処理直後で 66.1% AR 含まれていたが、30 日時点では 1.3% AR にまで減少した。土壌抽出物は処理直後の 28.8% AR から 8 日時点で 90.7% AR まで増加し、30 日時点では 88.1% AR であった。PES も 30 日時点までに 6.8% AR に増加した。揮発性物質は捕集しなかったが、回収率は 94.8%~96.8%AR と良好であった (表 2)。

抽出残渣；唯一 20%AR を超えた非滅菌土壌区の 30 日反復試験サンプル A の PES(20.7%AR) について、腐植分画を行ったところ、10.0% AR がフルボ酸画分に、3.4% AR が腐植酸画分に、7.3% AR はヒューミン画分に残留していた (表 3)。

代謝 (親化合物の分解)；

非滅菌土壌における好氣的湛水条件下 25℃でのシアゾファミドの土壌中での分解速度 DT_{50} 値は 1.6 日で、 DT_{90} 値は 7.9 日であった (表 10)。

代謝 (分解物)；

代謝経路；本試験の結果から、好氣的な湛水土壌中におけるシアゾファミドの分解経路は図 1 のように想定された。

表 1. 放射能の分布：非滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	水層	土壌		揮発性物質		回収率
		抽出物	抽出残渣	有機揮発性物質	CO ₂	
0	69.2	28.1	0.2	NA	NA	97.5
3	18.7	74.1	2.6	0.0	0.4	95.7
7	10.8	77.3	5.1	0.0	0.6	93.6
14	7.1	82.2	7.2	0.0	1.1	97.5
30	5.3	75.2	15.5	0.0	2.6	98.5
63	2.1	73.8	18.1	0.0	1.9	95.9
120	2.4	65.6	18.4	0.0	6.7	92.9

2 反復の平均値。NA = 未測定

表 2. 放射能の分布：滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	水層	土壌		回収率
		抽出物	抽出残渣	
0	66.1	28.8	0.4	95.3
1	16.3	78.4	0.8	95.4
3	11.8	82.1	0.9	94.8
8	4.2	90.7	1.9	96.8
30	1.3	88.1	6.8	96.1

2 反復の平均値。

表 3. 抽出残渣の腐植分画

処理量に対する割合 (%)

PES サンプル	フルボ酸	腐植酸	ヒューミン
非滅菌土壌 30 日反復試験 サンプル A	10.0	3.4	7.3

表 4. 代謝物の挙動：水層・非滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	ソグ'ファミド (A)
0	64.9
3	13.4
7	1.7
14	0.3
30	0.0
63	0.0
120	0.0

2 反復の平均値。

表 5. 代謝物の挙動：土壌抽出物・非滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	シアゾファミド (A)
0	23.3
3	17.5
7	6.3
14	1.9
30	0.9
63	0.4
120	0.2

2 反復の平均値。

表 6. 代謝物の挙動：系全体(水層+土壌抽出物)・非滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	シアゾファミド (A)
0	88.2
3	30.9
7	7.9
14	2.1
30	0.9
63	0.4
120	0.2

2 反復の平均値。

表 7. 代謝物の挙動：水層・滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	シアゾファミド (A)
0	64.7
1	15.1
3	9.6
8	2.3
30	0.7

2 反復の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 8. 代謝物の挙動：土壌抽出物・滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	シゾ'ファミド (A)
0	25.3
1	56.6
3	38.6
8	37.3
30	6.3

2 反復の平均値。

表 9. 代謝物の挙動：系全体(水層+土壌抽出物)・滅菌土壌区

処理量に対する割合 (%)

日	シゾ'ファミド (A)
0	90.0
1	71.6
3	48.2
8	39.6
30	6.7

2 反復の平均値。

表 10. 分解速度

	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	
シゾ'ファミド (非滅菌土壌)	1.6	7.9	
シゾ'ファミド (滅菌土壌)	4.4	40.4	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. シアゾファミドの好氣的湛水土壤中における想定分解経路

9.3.2 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの嫌氣的湛水土壌代謝試験 (資料 No. M-3.2)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌； 砂壤土 (アメリカ、オハイオ州 Madison)

試験方法：

薬剤処理量； 100g a.i. / ha(0.1 ppm)

(申請者注) 処理量の設定根拠；

インキュベーション；土壌を Milli-Q 水で浸し (水と土壌との比は 2 : 1)、被験物質を加える前に嫌気条件下でプレインキュベートした。湛水された土壌は嫌気性の程度を調べた後、両標識化合物をアセトニトリル溶液として湛水土壌に添加し、嫌気条件下で $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ・暗所で 360 日間インキュベートした。

$^{14}\text{CO}_2$ 及び揮発性有機物；土壌から発生する $^{14}\text{CO}_2$ を捕集するため 1N NaOH トラップを用いた。また、揮発性有機物を捕集するため Carbotrap™ トラップを用いた。

放射能分析；経時的に試料を採取し、水相はろ過し、土壌はアセトニトリル/0.1N NaCl 水 (80:20) で抽出した。水相及び土壌抽出物双方は一定量を取って液体シンチレーションアナライザー (LSC) を用いて放射エネルギーを測定した。水相及び土壌抽出物双方は濃

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

縮し RI 検出器付き HPLC で直接分析し、その溶出液を 1 分間隔で採取した画分を LSC で分析した。結合性残渣は燃焼法で分析した。結合性残渣は、更に腐植分画と強酸による抽出で分析を行った。

試験結果：

親化合物の分解；嫌氣的湛水土壤においてシアゾファミドの分解速度は速く、
で土壤半減期 (DT₅₀)が 4.75 日、DT₉₀が 37.6 日、
で DT₅₀が 6.8 日、DT₉₀が 28.0 日であった。

¹⁴CO₂ 及び揮発性有機物；揮発性有機物は検出されなかったが、¹⁴CO₂ は試験終了までに両ラベルとも約 3% 検出された。

土壤結合性残渣 (PES)；PES 中の放射能は 7 日後(17~21%)から増加し始め、360 日後までに 80~83% になった。PES 中の放射能は主にフルボ酸及び腐植酸画分に認められ、ヒューミンに分画される放射能はこれらより若干低かった。また、3 N 塩酸を用いて PES を抽出した結果、非常に少量の放射能 (PES 中の放射能の約 12%) しか抽出されなかった。これらの結果より、これらの結合性残渣は、複雑な土壤成分と共有結合しており、通常の土壤 pH では、容易に溶脱したり、吸収されたりしないと考えられる。

分解物；

分解経路；本試験の結果から、

嫌氣的湛水土壤中におけるシアゾファミドの分解経路は図 1 のように想定された。

嫌氣的湛水土壤における $[^{14}\text{C}]$ -シアゾファミドの代謝

日	水相	抽出画分	抽出残渣	CO_2	物質収支		
					シアゾファミド(A)		
0時間後	10.2	96.9	0.8	↓	107.9	104.3	
6時間後	8.6	91.5	1.3		101.4	93.9	
1日後	8.0	91.8	3.0		102.7	84.2	
2日後	7.0	91.1	5.5		103.6	66.9	
3日後	6.4	89.0	7.2		0.0	102.6	67.0
7日後	8.9	77.6	16.6		0.1	103.2	34.0
10日後	6.6	71.7	24.0	0.1	102.4	32.1	
14日後	6.8	61.0	34.6	0.4	102.7	27.3	
21日後	5.6	49.7	45.2	0.7	101.2	16.8	
28日後	5.7	47.4	46.5	1.4	99.6	12.7	
42日後	4.2	37.2	59.6	1.9	102.8	11.2	
56日後	5.3	35.5	59.3	2.2	102.2	5.1	
70日後	3.1	29.7	67.8	2.5	103.0	3.8	
84日後	7.7	24.6	66.9	2.6	101.7	2.4	
120日後	2.6	27.7	68.0	2.9	101.3	1.8	
180日後	1.7	19.0	77.6	3.2	101.5	0.9	
271日後	1.4	18.4	78.4	3.3	101.5	0.5	
360日後	1.1	16.3	82.6	3.4	103.4	0.3	

嫌氣的湛水土壤における $[^{14}\text{C}]$ -シアゾファミドの代謝

日	水相	抽出画分	抽出残渣	CO_2	物質収支	
					シアゾファミド(A)	
0時間後	12.8	92.4	0.6	↓	105.7	102.6
6時間後	6.5	92.3	1.1		99.8	93.2
1日後	6.0	88.1	2.6		96.7	81.1
2日後	5.7	89.9	4.0		99.7	75.6
3日後	6.3	87.4	6.9		100.6	66.4
7日後	6.9	71.4	21.0		0.0	99.3
10日後	6.0	69.6	25.6	0.1	101.3	41.2
14日後	6.3	60.0	31.6	0.1	98.1	27.4
21日後	5.1	50.5	42.8	0.4	98.8	17.0
28日後	4.3	42.2	50.6	0.6	97.7	9.9
42日後	3.4	32.4	61.6	0.8	98.2	6.7
56日後	4.6	31.0	64.4	0.9	100.9	4.8
66日後	2.9	28.4	65.8	1.0	98.1	3.8
84日後	2.4	25.5	66.9	1.1	95.9	3.1
120日後	3.3	25.4	71.6	1.5	101.8	1.8
180日後	2.2	20.4	75.6	2.8	100.9	0.8
270日後	1.4	18.1	83.0	2.9	102.5	0.6
360日後	1.2	20.3	80.1	2.9	104.6	1.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. シアゾファミドの嫌氣的湛水土壤中における想定分解経路

9.3.3 日本土壌における土壌吸着試験 (資料 No. M-3.3)

試験機関

報告書作成年 1999 年

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌： 滋賀、茨城、安城および三重土壌の物理化学的性状を表 1 に示す。

土壌の物理化学的性状

土壌	滋賀	茨城	安城	三重
粒径組成				
粗砂 (2.0-0.2 mm)	45.5	—	20.5	29.0
細砂 (0.2-0.02 mm)	23.4	—	32.0	42.2
シルト (0.02-0.002 mm)	17.6	—	23.5	10.1
粘土 (0.002 mm 以下)	13.5	38.2	24.0	18.6
土性	砂壤土	軽埴土	埴壤土	砂質埴壤土
pH (H ₂ O) 1 : 2.5 20℃	7.5	6.5	7.0	5.9
pH (KCl) 1 : 2.5 17℃	6.6	—	6.5	4.7
全炭素* (×10 ⁻² kgkg ⁻¹)	0.80	2.57	1.88	3.73
全窒素* (×10 ⁻² kgkg ⁻¹)	0.07	—	0.19	0.08
陽イオン交換容量 (cmol(+)kg ⁻¹)	13.6	25.2	15.6	24.6
最大容水量* (×10 ⁻² kgkg ⁻¹)	48.9	99.4	67.0	—

*： 乾土あたりの表示

—： 測定値なし

試験方法：

供試土壌の調製；風乾後、2 mm 目の篩を通した。微生物分解を抑えるためオートクレーブ滅菌を行った。

試験溶液の作成； ^{14}C -シアゾファミドの保存溶液を 0.01 M CaCl_2 水溶液に添加し、攪拌および超音波処理を行って 56.2 $\mu\text{g/L}$ の試験溶液を作成した。この後、0.01 M CaCl_2 水溶液でこの試験溶液を順次希釈して 27.6、13.7 および 6.9 $\mu\text{g/L}$ の試験溶液を作成した（滋賀、安城および三重土壌）。茨城土壌の試験に用いる試験溶液も同様に作成し、54.7、27.2、13.7 および 6.8 $\mu\text{g/L}$ の試験溶液を得た。

吸着平衡時間の測定；各土壌 4g に、56.2 $\mu\text{g/L}$ （茨城土壌については 54.7 $\mu\text{g/L}$ ）の試験溶液 20 mL を加え、25 $^{\circ}\text{C}$ 、暗所のインキュベーター内で振とうした。3、6、24、30 および 48 時間後に試料を採取し、遠心分離後、上清中の放射エネルギーを測定した。上清中の放射エネルギーが平衡に達した時点を超えて吸着時間とした。

吸着操作；各土壌 4 g に、各濃度の試験溶液 20 mL を加え、25 $^{\circ}\text{C}$ 、暗所のインキュベーター内で先に求めた吸着平衡時間だけ振とうした。遠心分離後、上清中の放射エネルギーを測定した。また、土壌を含まない遠心管を用いて同様の操作を行なってこれをブランクとした。

物質収支；吸着操作終了後、脱着操作を行った。最終の脱着操作終了後、土壌は風乾し、燃焼分析により土壌中の放射エネルギーを測定した。水相の供試化合物量と土壌中の供試化合物の和を、最初に添加した試験溶液中の供試化合物量と比較して物質収支を求めた。

試験結果：

吸着平衡時間の測定；

吸着試験の結果

供試土壌	$1/n$ ¹⁾	$K_{\text{F}^{\text{ads}}}$ ¹⁾	r ¹⁾	OC% ²⁾	$K_{\text{F}^{\text{ads}}\text{OC}}$ ³⁾
滋賀	0.868	4.923	0.995	0.80	615
茨城	0.943	15.391	0.993	2.57	599
安城	0.864	8.082	0.997	1.88	430
三重	0.868	13.987	0.981	3.73	375

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) $K_{\text{F}^{\text{ads}}}$ 値を各土壌の OC (%) で割り求めた有機炭素吸着係数

9.3.4 海外土壌における土壌吸着試験 (資料 No. M-3.4)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌： 北アメリカ土壌 (EFS-072、壤質砂土、アメリカ、オハイオ州 Madison)

イギリス土壌 (EFS-097、砂壤土、イギリス Derby)

イギリス土壌 (EFS-099、砂壤土、イギリス Derby)

ドイツ土壌 (EFS-100、砂、ドイツ Speyer)

EFS 土壌番号	072	097	099	100
ヨーロッパの土壌型	---	---	---	2.1
採取場所 ^a	WF	SSLRC	SSLRC	BV
pH	6.5	7.6	6.9	5.9
CEC (meq / 100 g)	3.89	12.9	25.5	3.0
有機炭素 (%)	0.66	1.2	3.0	0.63
砂 (%) (USDA)	77.2	78.0	64.4	89.6
シルト (%) (USDA)	17.6	12.0	24.0	8.5
粘土画分 ^b (%) (USDA)	5.2	10.0	12.0	1.9
土壌分類 (U.S.)	壤質砂土	砂壤土	砂壤土	砂

^a SSLRC = Soil Survey and Land Research Center (イギリス Derby)

WF = Woodworth Farms (アメリカ、オハイオ州 Madison)

BV = Bezirks Verband Pfalz (ドイツ Speyer)

^b 粒径 <2 μm

試験方法：

供試土壌の調製；土壌試料は試験に供するまで冷蔵庫中で湿潤な状態で保存した。大きな残渣を取り除くために土壌はふるい（2 mm）に通した。また、分解を抑えるため放射線で滅菌した。

試験溶液の作成； $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドおよび $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド保存溶液を滅菌済0.01 M 塩化カルシウム溶液に添加し、順次希釈していくことにより、各濃度の試験溶液を調製した。0.01 M 塩化カルシウム溶液に保存溶液を添加して試験溶液を調製する際、有機溶媒の濃度は0.1% (v/v)以下であった。 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド試験溶液の濃度はEFS-072、EFS-099 およびEFS-100については0.0032、0.0113、0.0201 および0.0314 $\mu\text{g/mL}$ で、EFS-097については0.0041、0.0112、0.0211 および0.0346 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド試験溶液の濃度はEFS-072、EFS-099 およびEFS-100については0.0039、0.0122、0.0223 および0.0356 $\mu\text{g/mL}$ で、EFS-097については0.0046、0.0119、0.0221 および0.0364 $\mu\text{g/mL}$ であった。

吸着平衡時間の測定；土壌EFS-072、EFS-097 およびEFS-100については0.5 g（乾土相当）に、土壌EFS-099については0.25 g（乾土相当）に、約0.035 $\mu\text{g/mL}$ の試験溶液7.0mLを添加し、水平方向に激しく振盪した（ $20\pm 2^\circ\text{C}$ ・暗所）。2、6、24、30 および48時間後に試料を採取し、遠心分離し、液相の放射エネルギーを測定した（2連）。EFS-097 およびEFS-099は平衡に達する時間が早いため4 および8時間後にも試料を採取した。水相の放射エネルギーが一定になった時間を吸着平衡時間とした。

吸着操作；土壌EFS-072、EFS-097 およびEFS-100については0.5 g（乾土相当）、EFS-099については0.25 g（乾土相当）に各濃度の被験物質を含む0.01 M 塩化カルシウム溶液7.0 mLを加え、水平方向に振盪した（ $20\pm 2^\circ\text{C}$ ・暗所）。約24時間後（EFS-097においては5時間後）、試料を採取し、遠心分離し、液相の放射エネルギーを測定した。

物質収支；吸脱着試験における各試料の放射能の回収率は、吸脱着試験時の水相中の放射能、および土壌を燃焼、あるいは抽出して求めた放射能の合計として表した。

試験結果：

吸着平衡時間の測定；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

吸着試験の結果

[¹⁴C] シアゾファミド区

供試土壌	1/n ¹⁾	K _{F^{ads}} ¹⁾	r ¹⁾	OC% ²⁾	K _{F^{ads}OC} ³⁾
EFS072	0.8990	6.9599	0.9931	0.66	1062
EFS097	0.9999	13.4927	0.9981	1.2	1124
EFS099	1.1281	86.9961	0.9807	3.0	2900
EFS100	0.8060	4.1362	0.9924	0.63	657

[¹⁴C] シアゾファミド区

供試土壌	1/n ¹⁾	K _{F^{ads}} ¹⁾	r ¹⁾	OC% ²⁾	K _{F^{ads}OC} ³⁾
EFS072	1.0133	9.9862	0.9924	0.66	1524
EFS097	1.0092	14.1124	0.9980	1.2	1176
EFS099	1.0013	43.3112	0.9941	3.0	1444
EFS100	0.8478	5.1369	0.9797	0.63	815

- 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_{F^{ads}} 値を各土壌の OC (%) で割り求めた有機炭素吸着係数

物質収支；

9.3.5 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの熟成土壌カラムリーチング試験 (資料 No. M-3.5)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌； イギリス土壌 (EFS-097、壤質砂土、イギリス Bedfordshire)

試験方法：

薬剤処理量； 100 g a.i./ha

土壌カラム作成、土壌熟成およびリーチング；

各標識化合物に付き 2 連、計 4 つのカラムを用いて行った。上記壤質砂土を充填したカラムの上端に、同じ土壌に各標識シアゾファミドを添加して 90 時間インキュベートしたものを乗せ、暗所中で 48 時間にわたって、200 mm の降雨に相当する量 (181 mL/日×2 日) の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液をカラムの上端から流し、溶出してくる液を収集した。

放射能分析；溶出液は、一部を取って液体シンチレーションカウンターを用いて放射エネルギーを測定した。また一定量を濃縮して RI 検出器を備えた HPLC を用いて分析を行った。カラム土壌は、6 つの画分に分け、それぞれを 100 mL のアセトニトリル/水 (4:1, v/v) で振とう抽出した。抽出液は一定量を取って液体シンチレーションカウンターを用いて放射エネルギーを測定した。また、抽出液の一定量を濃縮して RI 検出器付の HPLC を用いて分析した。さらに液体クロマトグラフィ/マススペクトロメトリーも使い、HPLC の結果と合わせて、分解物の同定を行った。抽出残渣(PES)は風乾した後燃焼し、生成した $^{14}\text{CO}_2$ は液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

試験結果：

溶出液； 溶脱物中には、処理した ^{14}C のおよそ 0.7~0.8% および 0.8% が存在しており、主要な溶脱物は

カラム土壌；カラムは 6 つの等しい大きさの画分（上から 5 cm ずつ）に分割して分析が行われたが、 においては処理量のおよそ 84.8~88.4%が、また においては 89.8~90.7%が、カラムの一番上の土壌画分に見出された。その他のどの画分についても処理量の 5%以上を含むものはなかった。カラムからの ^{14}C の回収は、処理量の 90.2~97.6%の範囲であった。カラム土壌中に見出された主要な土壌分解物は

土壌リーチングカラムにおける放射能の分布および回収（処理放射能に対する%）

ラベル	土壌層 ¹⁾						溶出液	CO ₂	回収
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30			
	86.6	2.2	1.0	0.6	0.4	0.6	0.8	0.3	92.3
	90.3	3.3	1.6	0.7	0.3	0.3	0.8	0.3	97.4

1) カラムの上端を 0cm として（~30cm）

各カラムの土壌画分 1 に見出されたシアゾファミドおよび分解物の処理量に対する%

ラベル	シアゾファミド (A)
	39.8
	43.2

各カラムの土壌画分 2 に見出されたシアゾファミドおよび分解物の処理量に対する%

ラベル	シアゾファミド (A)
	0.4
	0.5

9.3.6 [14C]シアゾファミドの非熟成土壌カラムリーチング試験 (資料 No. M-3.6)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌： 北アメリカ土壌 (EFS072、壤質砂土、アメリカ、オハイオ州 Madison)

ドイツ土壌 (EFS101、砂質壤土、ドイツ標準土壌 2.3)

ドイツ土壌 (EFS102、壤質砂土、ドイツ標準土壌 2.2)

ドイツ土壌 (EFS109、砂土、ドイツ標準土壌 2.1)

試験方法：

薬剤処理量； 100g a.i./ha

土壌カラム作成およびリーチング；

2種の供試標識化合物と4種類の土壌の組み合わせで且つ各2連の、計16本のカラムを用いて行われた。上記供試土壌を充填したそれぞれのカラムの上端に、同じ土壌に相当量の各標識シアゾファミドを添加したものを乗せ、暗所中で48時間にわたり、200mmの降雨に相当する量(181mL/日×2日)の0.01M塩化カルシウム水溶液をカラムの上端から流し、溶出液を収集した。

放射能分析；各溶出液は、一部を取って液体シンチレーションカウンターを用いて放射エネルギーを測定した。

各カラム土壌は、6つの画分に分け、それぞれを100mLのアセトニトリル/水(4:1, v/v)で振とう抽出した。抽出液は一定量を取って液体シンチレーションカウンターを用いて放射エネルギーを測定した。また、抽出液の一定量を濃縮してRI検出器付の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

HPLC を用いて分析した。さらに液体クロマトグラフィ/マススペクトロメトリーも使い、HPLC の結果と合わせて、分解物の同定を行った。抽出残渣 (PES) は風乾した後燃焼し、生成した $^{14}\text{CO}_2$ は液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

試験結果：

溶出液； 溶脱物中には、処理した ^{14}C のおよそ 0.1~0.4% および 0.1% が存在した。

カラム土壌； においては処理量のおよそ 79.5~85.3%が、また においては 89.5~95.2%が、カラムの一番上の土壌画分に見出された。ただ一つのカラムにおいてのみ、上から 2 番目の土壌画分に処理量の 5%を越える放射能が見られたが、その他のどの画分も処理量の 5%以上を含むものはなかった。カラムからの ^{14}C の回収は、平均して処理量の 90.5%であった。カラム土壌中に見出された主要な土壌分解物は

[^{14}C] シアゾファミド処理土壌リーチングカラムでの放射能の分布および回収 (処理放射能に対する%)

土壌	土壌画分 ¹⁾						溶出液	回収
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30		
EFS072	81.9	5.3	1.3	0.5	0.3	0.2	0.3	89.8
EFS101	82.7	1.6	0.4	0.2	0.1	0.1	0.2	85.5
EFS102	83.7	0.4	0.2	0.2	0.1	0.0	0.1	84.7
EFS109	84.2	1.3	0.7	0.6	0.3	0.2	0.4	87.7

1) カラムの上端を 0 cm として (~30 cm)

[^{14}C] シアゾファミド処理土壌リーチングカラムでの放射能の分布および回収 (処理放射能に対する%)

土壌	土壌画分 ¹⁾						溶出液	回収
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30		
EFS072	90.8	0.5	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	92.1
EFS101	89.7	3.7	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1	94.7
EFS102	93.5	0.9	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	95.0
EFS109	92.7	0.6	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	94.3

1) カラムの上端を 0 cm として (~30 cm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

各カラムの土壌画分 (0~5 cm)の HPLC 分析結果 (ピーク比 %)・ ^{14}C]

土壌		ジソ ⁷ ファミド ⁷ (A)
EFS072		61.8
EFS101		45.9
EFS102		57.0
EFS109		62.3

各カラムの土壌画分 (0~5 cm)の HPLC 分析結果 (ピーク比 %)・ ^{14}C]

土壌		ジソ ⁷ ファミド ⁷ (A)
EFS072		72.3
EFS101		66.5
EFS102		72.3
EFS109		67.0

9.4 水中動態に関する試験

9.4.1 シアゾファミドの加水分解試験 (資料 No. M-4.1)

試験機関

報告書作成年 1997年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試水溶液： pH 4；0.1M 酢酸 (410 mL)と 0.1M 酢酸ナトリウム (90 mL)の混液を水で 1000mL に希釈して調製した。

pH 5；0.1M 酢酸 (148 mL)と 0.1M 酢酸ナトリウム (352 mL)の混液を水で 1000mL に希釈して調製した。

pH 7；0.1M リン酸二水素カリウム (500 mL)と 0.1M 水酸化ナトリウム (291 mL)の混液を水で 1000mL に希釈して調製した。

pH 9；塩化カリウム/ホウ酸 (500 mL)と 0.1M 水酸化ナトリウム (218 mL)の混液を水で 1000 mL に希釈して調製した。

各供試水溶液はオートクレーブによる滅菌を行った。試験溶液からの酸素の除去操作は実施しなかった。

試験方法： [¹⁴C]シアゾファミドおよび [¹⁴C]シアゾファミドを殺菌された pH 4、5、7 および 9 の緩衝液に加えた。各被験物質の濃度はほぼ 70 μg/L であり、25±1℃の暗所に静置した。追加試験は 50℃±1℃で行った。経時的に試験緩衝液をサンプリングし、radio-HPLC および液体シンチレーションカウンターで緩衝液中の放射量を測定し、また radio-HPLC および LC/MS で加水分解物の同定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 25℃で pH 4、5、7 および 9 の緩衝液におけるシアソファミドの主要加水分解物は

試験 30 日後、 pH 4、5 および 7 の溶液では 79~83% の放射能が存在し、pH 9 溶液では 74~77% の放射能が存在した。pH 9 溶液ではいくつかの反応が生じ、

試験の終盤では

pH 9 のサンプル中 の放射能で存在した。

各 pH での速度定数は、20℃での半減期を求めるため 50℃で決定した。加水分解のパターンは pH 4、5 および 7 のサンプルで

pH 9 のサンプルでは が生成された。20℃での半減期の決定は、 $1/T$ に対する $\ln K_h$ のプロット、ここで K_h は速度定数であり T は絶対温度であるが、この解析により行った。その結果、シアソファミドの 20℃における pH 4 での加水分解推定半減期は 24.6 日、pH 5 では 27.2 日、pH 7 では 24.8 日、そして pH 9 では 24.8 日であった。

pH 4 におけるシアソファミド の ^{14}C の分布 (25℃)

日	^{14}C シアソファミド		^{14}C シアソファミド	
	シアソファミド (A)%		シアソファミド (A)%	
0	100		100	
4	81		78	
7	67		65	
10	56		54	
14	44		45	
21	30		30	
30	19		18	

pH 5 におけるシアソファミド の ^{14}C の分布 (25℃)

日	^{14}C シアソファミド		^{14}C シアソファミド	
	シアソファミド (A)%		シアソファミド (A)%	
0	100		100	
4	81		79	
7	67		66	
10	59		57	
14	47		47	
21	33		31	
30	21		19	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

pH 7 におけるシアゾファミド の ¹⁴C の分布 (25℃)

日	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	シアゾファミド (A)%		シアゾファミド (A)%	
0	100		100	
4	78		79	
7	66		64	
10	55		57	
14	45		43	
21	29		31	
30	17		17	

pH 9 におけるシアゾファミド の ¹⁴C の分布 (25℃)

日	[¹⁴ C] シアゾファミド		[¹⁴ C] シアゾファミド	
	シアゾファミド (A)%		シアゾファミド (A)%	
0	100		100	
4	78		76	
7	62		63	
10	54		52	
14	41		40	
21	28		25	
30	17		14	

ND : 未検出

シアゾファミドの加水分解半減期

pH	25℃		20℃ (推定値)
	[¹⁴ C] シアゾファミド	[¹⁴ C] シアゾファミド	[¹⁴ C] シアゾファミド
4	12.4 日	12.3 日	24.6 日
5	13.3 日	12.6 日	27.2 日
7	12.1 日	12.3 日	24.8 日
9	11.8 日	10.6 日	24.8 日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドの加水分解における想定分解経路

9.4.2 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの蒸留水および自然水中における水中光分解試験 (資料 No. M-4.2)

試験機関

報告書作成年 1999 年

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試水： 下記供試水を非滅菌で使用した。また、琵琶湖水及び日野川水は浮遊物をろ紙濾過して使用した。

蒸留水 (高速液体クロマトグラフィ用、Nacalai-Teaque)

琵琶湖水 (採水場所：滋賀県草津市下寺町、1998年8月10日採取、pH 8.3)

日野川水 (採水場所：滋賀県蒲生郡竜王町川守、1998年6月29日採取、pH 8.0)

光源： 島津卓上型促進耐光性試験機 (サンテスタ XF-180)

キセノンランプ (1.8 kW)

最大放射照度 765 W/m² (測定波長 800 nm 以下)

試料設置位置における光強度の実測値 646 W/m² (波長範囲 300~800 nm)

特殊 UV ガラスフィルターを装着 (290 nm 未満の放射紫外線をカット)

試験方法： $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドおよび $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドを石英ガラス製の光分解容器中で、各供試水にそれぞれ溶解し(濃度 70 $\mu\text{g/L}$)、光分解装置内に静置した。試料を静置した位置での照度を 10 万ルクスとなるように調整し、容器を置いたトレイには約 2 cm の深さまで冷却水を連続的に流して温度を $21 \pm 3^\circ\text{C}$ に維持した。試験中の光の照射は 12 時間照射/12 時間非照射の 1 サイクルで実施した。また同様に調製した供試水溶液をアルミホイルで包み、暗所対照とした。経時的に水溶液をサンプリングし、液体シンチレーションカウンターで水溶液中の放射エネルギーを測定し、また HPLC で分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： まず、暗所対照においては、 $[^{14}\text{C}]$ および $[^{14}\text{C}]$ どちらの標識化合物においても、またどの供試水の場合においても、シアゾファミドは緩やかに分解し、1日後には90%程度まで減少した。一方、 $[^{14}\text{C}]$ および $[^{14}\text{C}]$ どちらの標識化合物においても、またどの供試水中においても、光を照射することによりシアゾファミドは急速に分解した。光を照射することにより分解が促進されることが明らかとなった。シアゾファミドの光分解の半減期は、3.7~5.0分であった。分解が急速であった為、蒸留水と自然水との間での差は確認できなかった。

シアゾファミド水中光分解の光照射下および暗所における
速度定数 (k)、相関係数 (R) および半減期 ($t_{1/2}$)

		k	R	$t_{1/2}$
$[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド				
蒸留水	光照射区	8.4 (hr ⁻¹)	-0.992	5.0 (min)
	暗黒区	5.2×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.811	321 (hr)
琵琶湖水	光照射区	10.9 (hr ⁻¹)	-1.000	3.8 (min)
	暗黒区	7.1×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.889	233 (hr)
日野川水	光照射区	8.3 (hr ⁻¹)	-0.994	5.0 (min)
	暗黒区	4.5×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.888	371 (hr)
$[^{14}\text{C}]$ シアゾファミド				
蒸留水	光照射区	11.4 (hr ⁻¹)	-0.999	3.7 (min)
	暗黒区	3.2×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.965	520 (hr)
琵琶湖水	光照射区	11.0 (hr ⁻¹)	-1.000	3.8 (min)
	暗黒区	7.2×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.961	232 (hr)
日野川水	光照射区	10.0 (hr ⁻¹)	-1.000	4.1 (min)
	暗黒区	4.7×10^{-2} (day ⁻¹)	-0.955	354 (hr)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

琵琶湖水、日野川水、および蒸留水中での ^{14}C -シアゾファミドの光分解 (光照射区)

	処理量に対する ^{14}C の%								
	時間 (hour)								
	0	0.167	0.333	0.5	1	2	3	6	24
[^{14}C] シアゾファミド 蒸留水 シアゾファミド (A)	91.9	16.8	5.7	0.8	0	0	0	0	0
琵琶湖水 シアゾファミド (A)	93.7	16.2	2.4	0	0	1.9	0	1.7	0
日野川水 シアゾファミド (A)	96.0	18.5	6.1	0	0	0	0	0	0
[^{14}C] シアゾファミド 蒸留水 シアゾファミド (A)	95.0	12.5	2.2	0.6	0	0	0	0	0
琵琶湖水 シアゾファミド (A)	94.4	13.7	2.4	0	0	0	0	0	0
日野川水 シアゾファミド (A)	94.8	16.6	3.4	0.6	0	0	0	0	0

供試水溶液中の放射能濃度の変化

	[¹⁴ C] シアゾファミド			[¹⁴ C] シアゾファミド		
	蒸留水	琵琶湖水	日野川水	蒸留水	琵琶湖水	日野川水
0分	100	100	100	100	100	100
10分	102	101	102	100	105	100
20分	103	101	102	99	104	101
30分	103	101	103	96	104	101
1時間	102	101	104	95	104	100
2時間	102	101	103	91	101	98
3時間	102	100	102	85	102	96
6時間	103	100	103	77	99	91
24時間	102	100	104	71	86	83

(0分を100とした時の%)

推定半減期

	供試水	測定半減期	北緯35度、春の 太陽光換算半減期*
[¹⁴ C] シアゾファミド	蒸留水	5.0分	33分
	琵琶湖水	3.8分	25分
	日野川水	5.0分	33分
[¹⁴ C] シアゾファミド	蒸留水	3.7分	24分
	琵琶湖水	3.8分	25分
	日野川水	4.1分	27分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドの水中光分解における想定分解経路

9.4.3 pH 5 における¹⁴Cシアゾファミドの水中光分解試験 (資料 No. M-4.3)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number ；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試水： 殺菌した pH 5 の緩衝液を使用した。

pH 5 の緩衝液は、148 mL の 0.1M 酢酸と 352 mL の 0.1M 酢酸ナトリウムとを混合し、水で 1000 mL に希釈して調製し、125℃、20 分間蒸気滅菌した。

光源： キセノンアークランプ (7000 W)

光強度は 11.95 W/m² (波長範囲 290~398 nm) (試料設置位置での波長毎実測値から算出)

特殊 UV ガラスフィルター (AM1 フィルター) を装着 (290 nm 未満の放射紫外線をカット)

試験方法： [¹⁴C]シアゾファミドおよび [¹⁴C]シアゾファミドを光分解容器中で、殺菌した pH 5 の 0.1 M 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液に溶解し (濃度 70 µg/L)、25±2℃で光分解装置内に静置した。また同様に調製した供試水溶液をアルミホイルで包み、暗所対照とした。試験期間は、 [¹⁴C]シアゾファミドでは 36 日間、 [¹⁴C]シアゾファミドでは 30 日間にわたり光を照射した。経時的に水溶液をサンプリングし、液体シンチレーションカウンターで水溶液中の放射エネルギーを測定し、また HPLC および LC/MS で分析し、分解物の同定を行った。

試験結果： まず、暗所対照においては、 [¹⁴C]および [¹⁴C]どちらの標識化合物においても、シアゾファミドは緩やかに分解し、26 日後に 21%まで減少した。一方、 [¹⁴C]および [¹⁴C]どちらの標識化合物においても、水中で光を照射することにより、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドは急速に分解した。光を照射することにより分解が促進されることが明らかとなった。

シアゾファミドの光分解の半減期は、 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドで 28 分、 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドでは 34 分であった。また、暗所対照区での半減期は、 $[^{14}\text{C}]$ 及び $[^{14}\text{C}]$ の両ラベルにおいていずれも約 12 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[¹⁴C] シアゾファミド及び分解物の放射能分布 (%)

時間 (分)	シアゾファミド (A)
0	95.0
10	68.5
20	55.4
30	40.8
40	34.8
50	27.2
60	21.7
70	15.3
80	14.7
90	12.0
120	5.4
180	0
240	0
360	0
(日)	
1	0
2	0
3	0
6	0
8	0
12	0
14	0
21	0
26	0
30	0
36	0

0=未検出、 * =HPLC 分析で検出されたピークの保持時間を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[¹⁴C] シアゾファミド及び分解物の放射能分布 (%)

時間 (分)	シアゾファミド (A)
0	96.7
10	77.7
20	64.9
30	51.7
40	39.4
50	36.2
60	29.9
70	22.6
80	19.7
90	16.4
120	8.9
180	1.8
240	0.0
360	0
(日)	
1	0
2	0
5	0
8	0
12	0
14	0
21	0
26	0
30	0

0=未検出、 * =HPLC 分析で検出されたピークの保持時間を示す。

シアゾファミドの光分解半減期 (pH 5、25℃)

		測定半減期	北緯 35 度、春の 太陽光換算半減期*
[¹⁴ C] シアゾファミド	光照射区	28 分	43 分
	暗所対照区	約 12 日	—
[¹⁴ C] シアゾファミド	光照射区	34 分	52 分
	暗所対照区	約 12 日	—

* : 換算は申請者が実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドの水中光分解における想定分解経路

9.4.4 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの土壌表面光分解試験 (資料 No. M-4.4)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； 4-chloro-2-cyano-*N,N*-dimethyl-5-*p*-tolylimidazole-1-sulfonamide

供試土壌： イギリス土壌 (EFS097、壤質砂土、イギリス Bedfordshire)

土壌は 2 mm の篩に通し、使用前に 4 時間、35℃で風乾した。

試験方法：

薬剤処理量； 100g a.i./ha

サンプル調製；上記土壌 (乾燥重約 10 g)をサンプル容器に量りとり、その後 $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドおよび $[^{14}\text{C}]$ シアゾファミドの処理液 (50 μL)を各々の容器に加え、できるだけ土壌の隅々まで平均して含まれるようにかきまぜ、容器の底に約 3 mm の厚さでできるだけ均等になるよう広げて置いた。

光照射； 上記サンプルに、 $20\pm 3^\circ\text{C}$ で 30 日間、12 時間オン 12 時間オフのサイクルとして、擬似太陽光 (フィルター付きのキセノンアークランプ)を用いて光照射を行った。

光源と自然光との比較；試験期間中、250~750 nm の範囲で照射強度をモニターし、オハイオ州の Painesville で測定した自然光のものと比較した。

揮発性物質および $^{14}\text{CO}_2$ ；揮発性物質捕捉の為にトラップは付けなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ 捕捉用の水酸化ナトリウム溶液トラップは各標識化合物の光照射区サンプル 1 つずつに取り付けた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

放射能分析；光照射区および暗所対照区のサンプルを適当な時間にアセトニトリルおよび水で抽出した。これの一定量を取って液体シンチレーションアナライザーを用いて放射エネルギーを測定した。また、抽出液の一定量を濃縮してRI検出器付のHPLCを用いて分析した。さらに液体クロマトグラフィ/マススペクトロメトリーも使い、HPLCの結果と合わせて、分解物の同定を行った。抽出残さは風乾した後燃焼し、生成した¹⁴CO₂は液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

試験結果： 供試化合物シアゾファミドは、暗所対照区および光照射区の両方のサンプルにおいて分解した。

平均の回収率は、光照射区のサンプルにおいては処理した¹⁴Cの94.6%であり、また暗所対照区では94.1%であった。抽出可能な¹⁴Cは、時間0においては処理量の93.8%であり、30日後の暗所対照区で78.4%、光照射区で56.4%まで減少した。

シアゾファミドの土壌表面光分解におけるDT₅₀およびDT₉₀

サンプル	DT ₅₀ (時間) ¹	DT ₉₀ (時間) ¹
[¹⁴ C] 光照射区	104	345
[¹⁴ C] 暗所対照区	113	376
[¹⁴ C] 光照射区	93	310
[¹⁴ C] 暗所対照区	95	315

¹ 光照射の時間

(すなわち、光照射区と暗所対照が共に暗黒下にある期間を含まない)

物質収支および¹⁴Cの分布ー、光照射区および暗所対照区

時間 (days)	抽出画分	結合	回収	光照射区
				シアゾファミド (A) TRR%
0	93.5	2.1	95.6	90.4
3	92.8	8.1	100.9	57.3
7	83.2	14.1	97.2	26.5
14	84.1	13.2	97.4	28.9
21	63.3	27	90.3	16.7
30	59.3	37	96.2	5.3

TRR% = 代謝物の割合 (HPLC チャートにおける%) × 抽出画分の%

(続き)

暗所対照区

時間 (days)	抽出画分	結合	回収	シアリ ¹⁴ ファミド ¹⁴ (A) TRR%
0	93.5	2.1	95.6	90.4
3	87.2	4.2	91.4	60.7
7	84	10.9	94.9	38.6
14	77.1	19.9	97	15.9
21	70	14.6	84.7	16.6
30	75.5	22.2	97.7	9.2

TRR% = 代謝物の割合 (HPLC チャートにおける%) × 抽出画分の%

物質収支および ¹⁴C の分布 — 照射区および暗所対照区

照射区

時間 (days)	抽出画分	結合	回収	シアリ ¹⁴ ファミド ¹⁴ (A) TRR%
0	94	2.1	96.1	90.9
3	86.8	5.4	92.2	53.1
7	81.5	10.4	91.9	33.0
14	69.9	23.1	93	18.9
21	72.4	29.7	102.1	11.5
30	53.5	28.7	82.3	5.0

暗所対照区

時間 (days)	抽出画分	結合	回収	シアリ ¹⁴ ファミド ¹⁴ (A) TRR%
0	94	2.1	96.1	90.9
3	97	5	102	66.9
7	89.2	9.3	98.5	41.8
14	80.9	14.2	95.1	18.6
21	58.5	16.7	75.2	7.8
30	81.2	19.6	100.7	8.2

TRR% = 代謝物の割合 (HPLC チャートにおける%) × 抽出画分の%

9.5 生物濃縮性試験

9.5.1 ニジマスにおける蓄積性試験 (資料 No. M-5.1)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

供試薬剤： ^{14}C -シアゾファミド

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、体重:平均 1.90 g、体長;平均 51 mm、
溶媒対照区 98 尾、10 $\mu\text{g/L}$ 処理区 98 尾、1.0 $\mu\text{g/L}$ 処理区 99 尾

試験条件： 水温 $15 \pm 1^\circ\text{C}$ 、人工照明下のホウケイ酸ガラス水槽 (100 L 容の水槽に試験水 81 L、
動力連続流水システム)で試験。 流量; 500 mL/分

試験方法： アセトンに溶解した検体により、設定濃度 1.0 及び 10 $\mu\text{g/L}$ に調製した試験システムにニジマスを放流し、6 日間にわたり暴露を行った後、希釈水のみ流水する同じ容積の新しい容器に魚を移し、その後 12 日間飼育した。試験期間中、採取時期毎に各区から 4 尾を無作為に選出し、解剖後、可食部、非可食部別に残存する総放射能濃度を測定した。

試験結果： 暴露期間中の試験溶液中の平均実測濃度及び、平衡状態 (4 日以内に到達)で記録された組織中の平均濃度から BCF 値を次の通り算出した。

試験方法	暴露濃度 ($\mu\text{g/L}$)	部 位	平衡状態での組織中濃度 (ppm) ¹⁾	生物濃縮係数	排泄半減期 ³⁾ (時間)
流水式 暴露時間: 6 日間 排泄時間: 12 日間	1.0	可食部	0.017	34.7 ²⁾	17.6
		非可食部	0.55	1102 ²⁾	8.2
		全身	0.091	186	9.3
	10	可食部	0.18	36.7 ²⁾	17.1
		非可食部	7.13	1455 ²⁾	26.4
		全身	1.40	286	29.0

注 1)、2): 申請者において 3、4、5 日の平均を計算し記載

3): 申請者において計算

代謝分解のまとめ

シアゾファミドの動物、植物、土壌及び水中における代謝、分解、残留の要約は以下のとおりであり、代謝分解経路および結果の概要を以下に示した。

動物代謝

血液中濃度は、低投与群では雌雄とも投与後約 0.5 時間で最高濃度に達し、その後、分配半減期が 1 時間以内、生物学的半減期が 4.5～5.8 時間で速やかに減少した。高投与群の血中濃度は雌雄とも投与後約 0.25 時間で最高濃度に達し、その後、分配半減期が 1 時間未満、生物学的半減期が 7.6～11.6 時間で速やかに減少した。高投与群の AUC は低投与群の 140～300 倍高いのみであり、投与レベルに比例しなかった。

投与放射能は 24 時間後に尿糞中に投与量の 90%以上が排泄され、168 時間後では組織中に残存する放射能は 0.5%未満となった。主要な排泄経路は低投与群が尿（168 時間後で 49.1～68.2%排泄）、高投与群は糞（168 時間後で 94.2～97.6%排泄）であった。胆汁への排泄率は、低投与群の雄で 12～22%、雌で 29～39%、高投与群の雄で 0.8～1.1%、雌で 1.3～1.4%であり、両投与レベルとも雄より雌の方が多かった。

組織内分布は T_{max} で主に腎臓、肝臓及び血液で比較的高い値を示したが、その後速やかに減少し、168 時間後では殆どの組織で定量限界未満となった。投与レベル、標識化合物、雌雄及び単回／反復投与の比較において組織分布のパターンに大きな相違は認められなかった。

植物代謝

トマト：果実中の残留放射能レベルは 0.08～0.29 ppm であり、その殆どが親化合物(A)であった。

土壌処理した場合、放射能の大部分は土壌表層に留まっており、植物体へはほとんど吸収されなかった。また、葉表面に塗布処理した場合、表面から内部へは殆ど吸収されず、また吸収されても他の部位への移行はほとんど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ばれいしょ：塊茎中の残留放射能レベルは極めて低く、0.002 ppm 以下であった。その大部分は分解が進んで糖、酸および澱粉等の生体成分に取り込まれたものであった。

ブドウ：果実中の残留放射能レベルは0.4~0.5 ppm であり、その大部分 (57~58%)が親化合物であった。

一方ワインでは、残留放射能レベルが0.2~0.3 ppm であり、

水稲： 推奨施用量を処理した 1 倍量処理群では地上部における残留はほとんど無く(0.002 ppm)、10 倍量処理群における残留は稲わらで0.024 ppm、玄米で0.014 ppm、もみ殻で0.012 ppm であった。抽出操作を実施した全ての試料で多くの放射能が抽出残渣中に残留したが(54.2~92.9%TRR)、いずれも<0.05 ppm であった。

土壌代謝

好氣的な土壌条件下ではシアゾファミドは速やかに分解され、DT₅₀は≤5 日およびDT₉₀は33~44 日であった。

好氣的湛水土壌でのシアゾファミドの分解も速く、DT₅₀が1.6 日、DT₉₀が7.9 日であった。

嫌氣的湛水土壌でのシアゾファミドの分解も速く、DT₅₀が4.8~6.8 日、DT₉₀が28.0~37.6 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドの $K_{F^{ads}oc}$ 値 (有機炭素吸着係数) は日本の 4 土壌で 375~615、海外の 4 土壌で 657~2900 と高く、吸着が強いことを示した。また、土壌吸着係数 $K_{F^{ads}}$ と有機炭素含有率 OC% の一次関数から求めた K_{oc} は、日本の 4 土壌で 347、海外の 4 土壌で 1528~3511 であった。脱着過程における $K_{F^{ads}oc}$ 値も高い値を示し、吸着が強いことを示した。また、熟成土壌及び非熟成土壌カラムでのシアゾファミドの移行性は、殆ど認められず (<1%)、処理放射能の大部分はカラムの上層画分に存在した。

加水分解

シアゾファミドは pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液中において徐々に加水分解を受け、25℃における半減期は 10.6 日 (pH 9)~13.3 日 (pH 5) であった。

光分解

シアゾファミドは蒸留水、琵琶湖水、日野川水及び pH 5 緩衝液のどの供試水中においても、光により速やかに分解し、半減期は東京の春の太陽光下換算で 24~52 分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

シアゾファミドの動植物等における想定代謝分解経路図

代謝物及び変化生成物の分布例

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[附] 開発年表

シアゾファミドの開発年表