

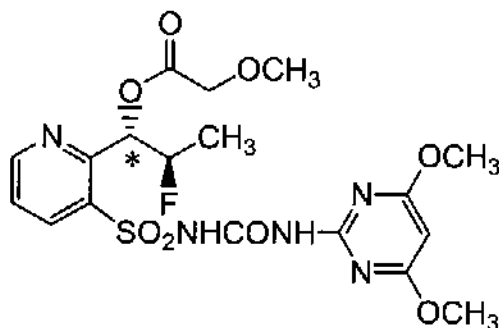
9.1 動物代謝

9.1.1 ラットにおける代謝 (資料 No. M-1.1)

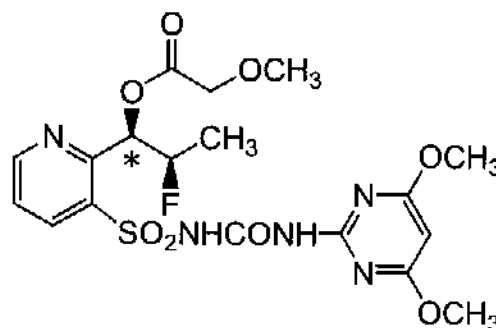
試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

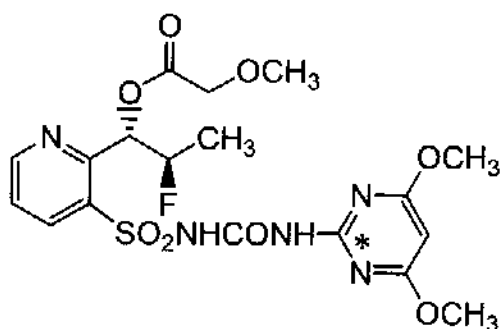
供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの



[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロンの



[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロンの

* : 標識位置

化学名 : N-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

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。

供試動物

Han Wistar 系ラット (HsdBr| Han:Wist) Harlan (UK)

雄： 投与時 7～11 週令、体重 184～251 g

雌： 投与時 10～14 週令、体重 157～210 g

試験方法

飼育管理： 水 (胆汁排泄試験は 4% グルコースを含む) 及び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。検体投与後、ラットは、排泄バランス及び胆汁排泄試験についてはガラス製代謝ケージに、組織分布、全身オートラジオグラフィ及び血液/血漿キネティクスの各試験についてはステンレス製ケージに入れ、温度 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 15\%$ 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 時間当たり約 15 回の新鮮な空気の人れ換えを行った。

投与溶液： ^{14}C 標識検体と非標識検体 (化学純度) とを計画した比放射能となるように溶液中で混合し、溶媒を留去したのち、1% (w/v) メチルセルロース水溶液に均一に再懸濁することにより、投与液を調製した。

投与方法： ラット体重 1 kg 当たり 5 mL の投与溶液を、シリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低用量投与で 5 mg/kg、及び高用量投与で 150 mg/kg とした。

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石原産業株式会社にある。

試験群： 試験群の構成を以下の表に示す。

| 試験名 | 標識 | 用量 (mg/kg) | 群 数 | 群 構成 | 採取試料及び 採取時点(時間) | 屠殺時間 (時間) |
|-----------------|------------------------|---------------|--------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| 血液/血漿 キネティクス | [α -Py]erythro | 5 | 3 | ♂4 ♀4 | 血液/血漿：0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 | 120 |
| | | 150 | 3 | | | |
| | [α -Py]threo | 5 | 3 | | | |
| 排泄バランス (予備) | [α -Py]erythro | 5 | 1 | ♂1 | 尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞, ケージ洗液：24, 48, 72, 96, 120 呼気：24, 48, 72 | 120 |
| | [2-Pm]crythro | 5 | 1 | ♀1 | | |
| 排泄バランス | [α -Py]erythro | 5 | 1 | ♂4 ♀4 | 尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞, ケージ洗液：24, 48, 72, 96, 120 組織：120 | 120 |
| | | 150 | 1 | | | |
| | [α -Py]threo | 5 | 1 | | | |
| 組織分布 | [α -Py]erythro | 5 | 4 | ♂4 ♀4 | 各組織：0.5, 2, 24, 120* ¹ | 0.5, 2, 24, 120* ¹ |
| | | 150 | 4 | | 各組織：0.5, 3, 24, 120* ¹ | 0.5, 3, 24, 120* ¹ |
| 全身オート ラジオグラフ | [α -Py]erythro | 5 | 4 | ♂1 ♀1 | 0.5, 2, 24, 120 | 0.5, 2, 24, 120 |
| 胆汁排泄 | [α -Py]erythro | 5 | 1 | ♂3* ² ♀3* ² | 胆汁：3, 6, 9, 12, 24, 48 尿, 糞：24, 48 ケージ洗液, 肝臓, 消化管, カーガス：48 | 48 |
| | | 150 | 1 | | | |

*投与回数・経路は全て単回経口投与

*¹排泄バランス試験の動物を使用

*²胆汁排泄試験は各群雌雄 5 匹ずつで試験を開始したが、一部の動物において手術からの完全な回復がみられないなどの理由で、データは各群 3 匹で示している。

申請者注 1) 日本国農林水産省ガイドライン『5. 局長通知別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」について』の動物体内運命試験 2.-(2)項 (36 ページ)に『単回投与試験による被験物質等の血漿中濃度の半減期が 48 時間以上で、かつ器官又は組織中の被験物質等の半減期が血漿中濃度の半減期より明らかに長いことが示唆された場合等は蓄積性が予想されることから反復投与を行なうことが望ましい』とあるが、本試験はこれに該当しなかった為、反復投与試験を行っていない。

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／血漿キネティクス試験

採取試料及び採取時点：

血液；全ての試験群で投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間で採取した。

採取時点の詳細； 試験群 1；投与前, 1, 4, 24, 96 時間

試験群 2；0.25, 2, 6, 48, 120 時間

試験群 3；0.5, 3, 12, 72 時間

採取方法； 網床型ステンレスケージで飼育し、尾静脈よりヘパリン処理チューブに血液約 0.4 mL を採取した。血液の一部は放射能測定に用い、残りは遠心分離して血漿を採取した。

排泄バランス(予備)試験

採取試料及び採取時点：

尿； 全ての試験群で投与後 6, 24, 48, 72, 96, 120 時間で採取

糞、ケージ洗液； 全ての試験群で投与後 24, 48, 72, 96, 120 時間で採取

呼気； 全ての試験群で投与後 24, 48, 72 時間で採取

採取方法：

尿、糞； 代謝ケージで個体別飼育し、冷却した受器にて各試料を採取した。

呼気； 2-エトキシエタノール：エタノールアミン (3:1, v/v) を入れたトラップを 2 つ連続して代謝ケージに接続し、呼気を捕集した。

ケージ洗液； 代謝ケージを投与後 24 時間間隔で水洗浄し、洗液を採取した。

排泄バランス試験

採取試料及び採取時点：

尿； 全ての試験群で投与後 6, 24, 48, 72, 96, 120 時間で採取

糞、ケージ洗液； 全ての試験群で投与後 24, 48, 72, 96, 120 時間で採取

組織； 全ての試験群において投与後 120 時間で採取

採取方法：

尿、糞； 代謝ケージで個体別飼育し、冷却した受器にて各試料を採取した。

ケージ洗液； 代謝ケージを投与後 24 時間間隔で水洗浄し、洗液を採取した。

組織分布

採取時点：低用量投与群は、投与後 0.5, 2, 24, 120 時間、高用量投与群は投与後 0.5, 3, 24, 120 時間で採取

採取試料：下記組織及び臓器を採取した。

副腎、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳、精巣上体、脂肪(腹部)、消化管及び内容物、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、卵巣、睪臓、脳下垂体、前立腺、精囊、皮膚(毛を除く)、脾臓、精巣、甲状腺、子宮、カーカス

採取方法：試験群 4 群のうち、3 群は組織分布試験用動物として網床型ステンレスケージで飼育し、他の 1 群は排泄バランス試験の動物を使用したため、ガラス製代謝ケージで飼育

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。

した。屠殺後解剖して、各組織及び臓器を採取した。

全身オートラジオグラフ

採取時点：投与後 0.5, 2, 24, 120 時間で採取した。

採取試料：ラット個体

採取方法：網床型ステンレスケージで飼育し、屠殺した。

胆汁排泄試験

採取試料及び採取時点：

胆汁； 全ての試験群において投与後 3, 6, 9, 12, 24, 48 時間で採取

尿、糞； 全ての試験群において投与後 24, 48 時間で採取

ケージ洗液； 全ての試験群において投与後 48 時間で採取

肝臓、消化管、カーカス； 全ての試験群において投与後 48 時間で採取

採取方法：胆管カニューレションしたラットを代謝ケージで個体別飼育し、各試料を採取した。

胆汁； カニューレより採取した。消失胆汁の補充として、タウロコール酸ナトリウム／塩化ナトリウム溶液を胃に輸液した。

尿、糞； 冷却した受器にて各試料を採取した。

ケージ洗液； 代謝ケージを投与後 48 時間に水洗浄し、洗液を採取した。

分析法

各試料の放射能は下記の方法で測定した。

| 試料 | 放射能の測定方法 |
|-------------------------------|--|
| 血液 | 試料の一部をサンプルオキシダイザーで燃焼後、液体シンチレーション計数法 (LSC) で測定 |
| 血漿、尿、ケージ洗液、呼気トラップ溶液、胆汁 | 一部を採取して直接 LSC 測定 |
| 糞 | 適量の水を加えて均一化し、一部をサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC 測定 |
| 副腎、骨髄、卵巣、子宮、精巣上体、前立腺、脳下垂体、甲状腺 | 全量を組織溶解剤で可溶化後、LSC 測定 |
| 消化管及び内容物、肝臓、脾臓 | はさみで細かく切断し、一部を採取して、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC 測定 |
| カーカス | 水酸化ナトリウム水溶液／メタノール／Triton X-405 混合液 (6/3/1, v/v/v) で可溶化後、一部を採取して LSC 測定 |
| 全身オートラジオグラフ | ラットを凍結後、矢状切片標本を作製し、X 線フィルムに露出、現像し、オートラジオグラフを得た。オートラジオグラフは視覚的評価によった。 |

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。

代謝物の分析、同定

分析試料を以下の表に示す。

| 分析試料 | 試験名 | 標識 | 用量 (mg/kg) | 性別 | 試料 |
|-----------------|--------|-----------------------------------|---------------|--------|--|
| 尿 | 排泄バランス | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ ♀ | 0~24 時間プール |
| | | | 150 | | |
| | | [α -Py] <i>threo</i> | 5 | | |
| | 排泄バランス | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ | 0~6, 6~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120 時間 |
| 糞 | 排泄バランス | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ ♀ | 0~48 時間プール |
| | | | 150 | | |
| | | [α -Py] <i>threo</i> | 5 | | |
| | 排泄バランス | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ | 0~24, 24~48 時間 |
| 胆汁 | 胆汁排泄 | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ | 0~48 時間プール |
| | | | 150 | ♀ | |
| 血漿、腎臓、 肝臓、精巣 | 組織分布 | [α -Py] <i>erythro</i> | 5 | ♂ | 30 分 |
| | | | 150 | ♀ | |

分析方法：

尿； ・ 試料を遠心し、上清を直接 HPLC 及び TLC で分析した。

・ pH5 に調整後、 β -グルクロニダーゼ/スルファターゼで酵素加水分解し、HPLC 及び TLC で分析した。

糞； アセトニトリルで 2 回、アセトニトリル：水混液 (1:1, v/v) で 1 回抽出し、上清を直接あるいは濃縮後、HPLC 及び TLC で分析した。

胆汁； ・ HPLC 及び TLC で分析した。

・ pH5 に調整後、 β -グルクロニダーゼ/スルファターゼで酵素加水分解し、HPLC 及び TLC で分析した。

血漿； 固相抽出法による処理後、TLC で分析した。

腎臓、肝臓、精巣；アセトニトリルで 2 回、アセトニトリル：水 (1:1, v/v) で 1 回抽出した液を遠心後、上清を TLC で分析した。

代謝物の特徴付け及び同定：

HPLC 及び TLC による合成代謝物標品とのコクロマトグラフィとマススペクトロメトリー分析によって、化学的特徴付けあるいは同定を行った。

試験結果：

血液／血漿キネティクス試験：

血漿中の放射能濃度は全ての場合において、30分に最大となった。血漿中最大放射能濃度 (C_{max})の値は雌よりも雄において少し高かった。 $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]erythro$ -フルセトスルフロンを投与した場合、低用量投与群における C_{max} 値は、雄で $7.666\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で $6.188\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。また、高用量投与群の C_{max} 値は、雄で $86.52\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で $84.03\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。 $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]threo$ -フルセトスルフロンの低用量投与群における C_{max} 値は、*erythro* 放射性標識化合物を投与した場合と比較して少し低く、雄で $7.101\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で $5.295\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。全てのグループにおいて、血漿中濃度は最高濃度に達した後、時間と共に二相性を示して減衰し、検出限界以上の放射能が測定された最終の時間は、低用量では 48 時間、高用量では 24 時間 (雄)及び 48 時間 (雌)であった。 C_{max} 及び血漿中放射能濃度時間曲線下面積 (AUC_{120})は、投与量の増加に従い増加した。増加の程度は、投与量の増加割合 (30 倍)と比較して、 C_{max} においては 11.3~13.6 倍と小さかったが、 AUC_{120} については、25.2~32.8 倍と概ね比例していた。 AUC_{120} は、両投与量において雌の方が雄よりも低かった。また、 AUC_{120} は、*threo* 標識体に比べて、*erythro* 標識体を投与した時の方が少し大きく、その比 (*erythro* 体/*threo* 体)は雄で 1.1、雌で 1.3 であった。

血液中の放射能濃度は、 $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]erythro$ -フルセトスルフロンの投与群のみ測定した。血液中放射能測定の場合の最大濃度 (C_{max})は、高用量の雌で投与後 1 時間だったが、低用量及び高用量の雄では、血漿と同様 30 分であった。また、 C_{max} が雌よりも雄で少し高かった点も、血漿の場合と同様であった。低用量投与群においては、 C_{max} は雄で $4.512\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で $3.275\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。また、高用量投与群では、雄で $50.45\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で $47.69\ \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。血液中濃度は、最高濃度に達した後時間と共に減衰し、検出限界以上の放射能が測定された最終の時間は、低用量群では 24 時間 (雄)及び 72 時間 (雌)、高用量群では 24 時間であった。血液中の放射能濃度は、血漿中の濃度より低かった。放射能濃度時間曲線下面積 (AUC_{120})を比較すると、血漿／血液の放射能比は、雄においては 1.7 (低用量)及び 2.5 (高用量)、雌においては 1.8 (両投与用量)であった。このことは、放射能が血球にはあまり入らないことを示唆している。血液中の C_{max} 及び AUC_{120} と投与量との間の相関は、血漿における場合と概ね同様であった。

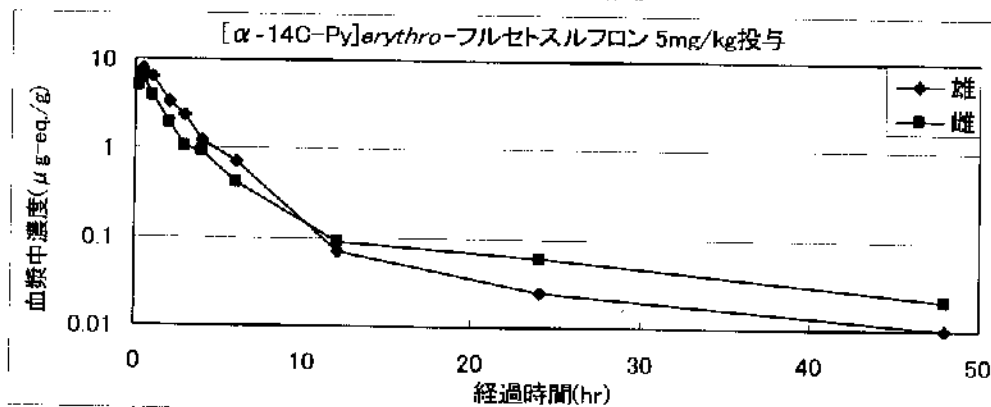
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血漿中放射能濃度の経時変化 (各群 4 匹の平均値) 及び薬物動態パラメータ

| 採取時間 (時間) | [α -Py]erythro | | | | [α -Py]threo | |
|--|--|-------|----------|-------|----------------------|-------|
| | 5mg/kg | | 150mg/kg | | 5mg/kg | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | 血漿中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) | | | | | |
| 0.25 | 5.787 | 5.085 | 34.59 | 39.44 | 3.830 | 4.163 |
| 0.5 | 7.666 | 6.188 | 86.52 | 84.03 | 7.101 | 5.295 |
| 1 | 6.375 | 3.962 | 83.03 | 83.96 | 5.799 | 3.851 |
| 2 | 3.410 | 1.945 | 81.51 | 47.45 | 3.020 | 1.549 |
| 3 | 2.391 | 1.074 | 32.19 | 28.39 | 1.402 | 0.718 |
| 4 | 1.244 | 0.923 | 34.02 | 17.85 | 0.867 | 0.318 |
| 6 | 0.724 | 0.412 | 29.21 | 9.547 | 0.591 | 0.484 |
| 12 | 0.070 | 0.091 | 7.696 | 10.97 | 0.049 | 0.058 |
| 24 | 0.025 | 0.061 | 4.162 | 8.053 | 0.132 | 0.024 |
| 48 | 0.010 | 0.021 | nd | 0.205 | 0.006 | 0.003 |
| 72 | nd | nd | nd | nd | nd | nd |
| 96 | nd | nd | 0.330 | 0.415 | nd | nd |
| 120 | nd | nd | nd | nd | nd | nd |
| | 薬物動態パラメータ | | | | | |
| C_{\max} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) | 7.666 | 6.188 | 86.52 | 84.03 | 7.101 | 5.295 |
| T_{\max} (時間) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| AUC_{120} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{g}$) | 20.99 | 15.04 | 529.1 | 493.7 | 19.02 | 11.62 |
| $t_{1/2}$ (時間) | 13.4 | 16.8 | 6.5 | 6.9 | 5.9 | 8.4 |

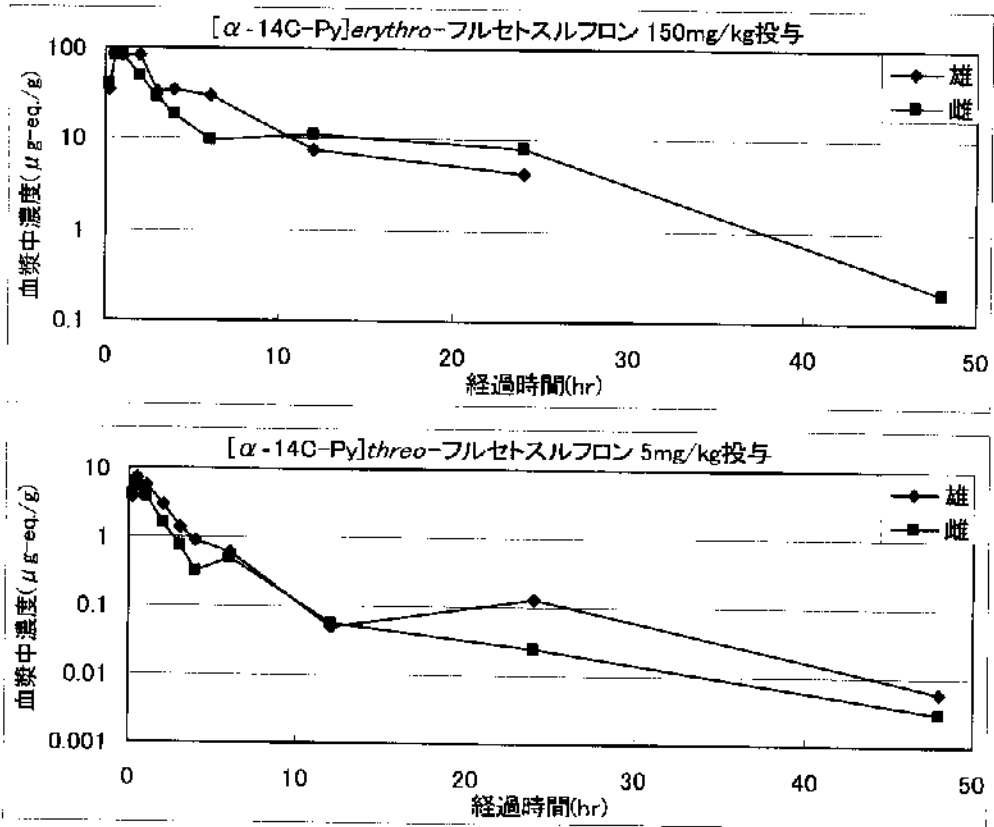
nd : 検出限界以下

血漿中の放射能濃度推移



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。

血漿中の放射能濃度推移 (続き)



血液中放射能濃度の経時的変化 (各群 4 匹の平均値)

| 採取時間 (時間) | [α-Py]erythro | | | |
|-----------|------------------|-------|----------|-------|
| | 5mg/kg | | 150mg/kg | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | 血液中濃度 (μg-eq./g) | | | |
| 0.25 | 3.361 | 2.995 | 19.84 | 22.46 |
| 0.5 | 4.512 | 3.275 | 50.45 | 45.95 |
| 1 | 3.898 | 2.362 | 49.19 | 47.69 |
| 2 | 2.056 | 1.147 | 46.30 | 24.89 |
| 3 | 1.174 | 0.604 | 16.07 | 13.45 |
| 4 | 0.690 | 0.512 | 19.86 | 11.02 |
| 6 | 0.413 | 0.234 | 18.07 | 5.885 |
| 12 | 0.040 | 0.053 | 4.605 | 5.625 |
| 24 | 0.018 | 0.036 | 2.529 | 4.790 |
| 48 | nd | 0.005 | nd | nd |
| 72 | nd | 0.004 | nd | nd |
| 96 | nd | nd | nd | nd |
| 120 | nd | nd | nd | nd |

nd : 検出限界以下

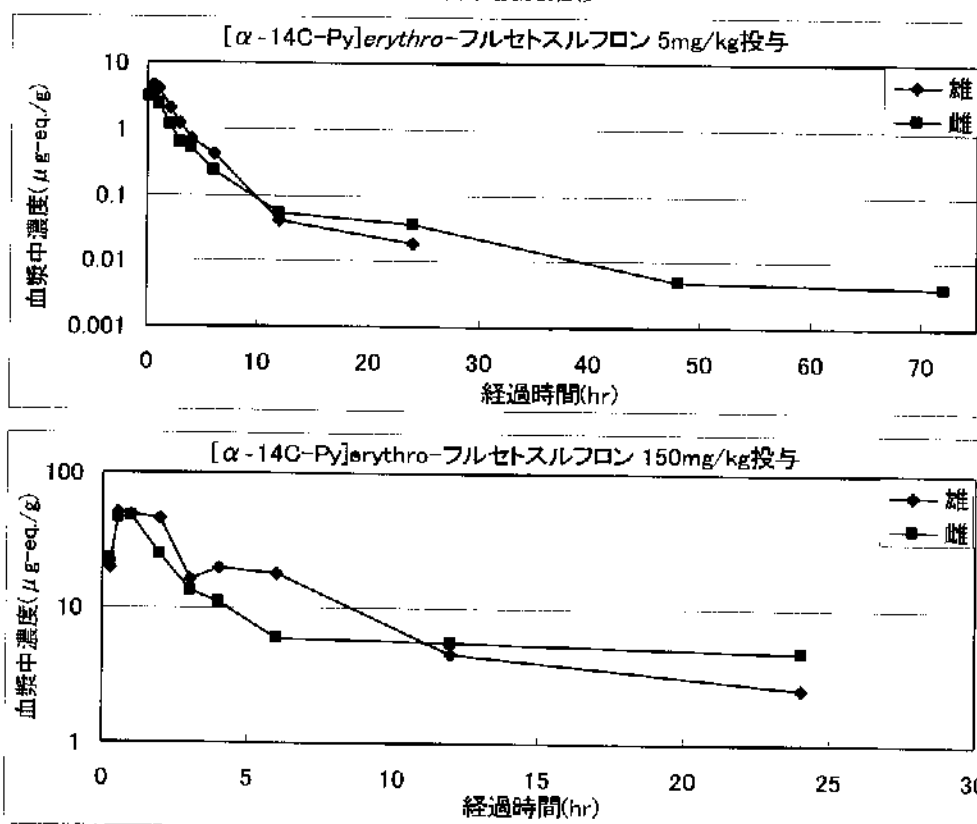
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液中放射能の薬物動態パラメータ

| | [α -Py]erythro | | | |
|--|------------------------|-------|-----------|-------|
| | 5 mg/kg | | 150 mg/kg | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | 薬物動態パラメータ | | | |
| C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) | 4.512 | 3.275 | 50.45 | 47.69 |
| T_{max} (時間) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1 |
| AUC_{120} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{g}$) | 12.06 | 8.544 | 213.2 | 273.9 |
| $t_{1/2}$ (時間) | 2.9 | 14.6 | 6.8 | 59.2 |

nd : 検出限界以下

血液中濃度推移



排泄バランス (予備)試験 :

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの標識体を使用して、各群雌雄ラット1匹ずつを用いて排泄バランスの予備試験を実行した。この予備試験は低用量で行った。[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの投与における放射能の回収は、92.68% (雄)及び80.57% (雌)であった。また、[^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロンの投与においては、回収は101.88% (雄)及び96.57% (雌)であった。[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの投与した雌ラットの回収が低かったのは、0~6時間の尿試料放射能分析時の損失によるものと考えられる。この投与群を除くと、各投与群において投与後最初の24時間以内に投与した放

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。

射能の 89%以上が排泄された。主要排泄経路は尿であり、投与した放射能のうち、59.87~84.83%は尿中に排泄された。また糞中にも 14.70~24.92%が排泄された。呼気中には 72 時間後までに放射能は検出されなかった。従って、この他の試験では、呼気の採取は行わなかった。投与後 120 時間におけるカーカス中には検出可能な放射能は存在しなかった。雌雄間及び投与した放射性標識型の違いで、排泄パターンに大きな違いはなかった。

フルセトスルフロニ低用量(5mg/kg)投与ラットにおける排泄バランス(投与量に対する%)

| 試料 | 採取時間 | [α -Py]erythro | | [2-Pm]erythro | |
|-------|-----------|------------------------|-------|---------------|-------|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 尿 | 0-6 時間 | 52.53 | 38.38 | 60.12 | 57.34 |
| | 6-24 時間 | 23.25 | 17.68 | 16.54 | 9.98 |
| | 24-48 時間 | 0.37 | 0.69 | 2.02 | 1.68 |
| | 48-72 時間 | 0.03 | 0.22 | 1.33 | 0.22 |
| | 72-96 時間 | 0.01 | 0.32 | 0.62 | 0.07 |
| | 96-120 時間 | 0.01 | 0.36 | 1.72 | 0.05 |
| | 小計 | 76.20 | 57.65 | 82.35 | 69.34 |
| ケージ洗液 | 0-24 時間 | 1.63 | 1.82 | 1.67 | 1.88 |
| | 24-48 時間 | 0.10 | 0.05 | 0.23 | 0.19 |
| | 48-72 時間 | 0.01 | 0.04 | 0.24 | 0.09 |
| | 72-96 時間 | 0.01 | 0.07 | 0.09 | 0.03 |
| | 96-120 時間 | 0.03 | 0.24 | 0.25 | 0.12 |
| | 小計 | 1.78 | 2.22 | 2.48 | 2.31 |
| 糞 | 0-24 時間 | 14.03 | 13.87 | 14.04 | 22.28 |
| | 24-48 時間 | 0.60 | 6.56 | 2.61 | 2.35 |
| | 48-72 時間 | 0.04 | 0.15 | 0.19 | 0.22 |
| | 72-96 時間 | 0.02 | 0.08 | 0.17 | 0.05 |
| | 96-120 時間 | 0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.02 |
| | 小計 | 14.70 | 20.70 | 17.05 | 24.92 |
| 呼気 | 0-24 時間 | nd | nd | nd | nd |
| | 24-48 時間 | nd | nd | nd | nd |
| | 48-72 時間 | nd | nd | nd | nd |
| | 小計 | nd | nd | nd | nd |
| カーカス | | nd | nd | nd | nd |
| 総回収 | | 92.68 | 80.57 | 101.88 | 96.57 |

nd : 検出限界以下

排泄バランス試験：

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを低用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収は、投与量の 97.99% (雄)及び 96.88% (雌)であった。主要な排泄経路は尿であり、尿中への排泄 (以下尿中への排泄の数値はケージ洗液を含む)は、投与量の 65.51% (雄)及び 74.29% (雌)であった。一方、糞中への排泄もある程度みられ、32.17% (雄)及び 22.45% (雌)であった。尿中に排泄された放射能のほとんどが、投与後 24 時間までに排泄され (雄 ; 63.68%、雌 ; 69.28%)、また糞中に排泄された放射能のほとんどが、投与後 48 時間までに排泄された (雄 ; 29.68%、雌 ; 21.75%)。投与後 120 時間の屠殺時において、採取した組織及び器官中の放射能は、投与量の 0.03% (雄)及び 0.02% (雌)であった。また、カーカス中の放射能は投与量の 0.27% (雄)及び 0.12% (雌)であった。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを高用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収は、投与量の 94.96% (雄)及び 95.67% (雌)であった。低用量投与群と比較して、尿への排泄は少なく、糞への排泄が多かった。尿中への排泄は投与量の 60.22% (雄)及び 46.61% (雌)であった。一方、糞中への排泄は 34.69% (雄)及び 48.98% (雌)であった。尿中に排泄された放射能のほとんどが投与後 24 時間までに排泄され (雄 ; 58.67%、雌 ; 43.64%)、また糞中に排泄された放射能のほとんどが投与後 48 時間までに排泄された (雄 ; 34.14%、雌 ; 48.39%)。投与後 120 時間の屠殺時において、採取した組織及び器官中の放射能は、投与量の 0.01% (雌雄共)であった。また、カーカス中の放射能は、投与量の 0.04% (雄)及び 0.07% (雌)であった。

[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロンを低用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収は、投与量の 99.80% (雄)及び 99.10% (雌)であった。尿中への排泄は投与量の 74.62% (雄)及び 74.38% (雌)であった。一方、糞中への排泄は 25.04% (雄)及び 24.47% (雌)であった。この結果は、[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを低用量で投与した場合と概ね同様であった。尿中に排泄された放射能のほとんどは投与後 24 時間までに排泄され (雄 ; 72.68%、雌 ; 70.27%)、糞中に排泄された放射能のほとんどは、投与後 48 時間までに排泄された (雄 ; 24.16%、雌 ; 23.70%)。投与後 120 時間の屠殺時において、採取した組織及び器官中の放射能は、投与量の 0.02% (雄)及び 0.01% (雌)であった。また、カーカス中の放射能は投与量の 0.13% (雄)及び 0.24% (雌)であった。これらの結果は、[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの低用量投与群と、概ね同様であった。

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。

フルセトスルフロンの投与ラットにおける排泄バランス (各群 4 匹の平均値、投与量に対する%)

| 試料 | 採取時間 | [α -Py]erythro | | | | [α -Py]threo | |
|-------------|-----------|------------------------|-------|-----------------|-------|----------------------|-------|
| | | 低用量 (5 mg/kg) | | 高用量 (150 mg/kg) | | 低用量 (5 mg/kg) | |
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 尿 | 0-6 時間 | 45.79 | 57.97 | 27.42 | 22.30 | 52.67 | 50.36 |
| | 6-24 時間 | 16.97 | 9.01 | 30.17 | 19.89 | 18.86 | 16.24 |
| | 24-48 時間 | 0.58 | 3.58 | 0.99 | 1.88 | 0.44 | 2.31 |
| | 48-72 時間 | 0.18 | 0.32 | 0.16 | 0.33 | 0.15 | 0.37 |
| | 72-96 時間 | 0.15 | 0.31 | 0.13 | 0.16 | 0.34 | 0.14 |
| | 96-120 時間 | 0.06 | 0.10 | 0.04 | 0.10 | 0.39 | 0.15 |
| | 小計 | 63.73 | 71.29 | 58.89 | 44.66 | 72.84 | 69.55 |
| ケージ洗液 | 0-24 時間 | 0.92 | 2.30 | 1.08 | 1.45 | 1.15 | 3.67 |
| | 24-48 時間 | 0.33 | 0.44 | 0.13 | 0.40 | 0.06 | 0.71 |
| | 48-72 時間 | 0.19 | 0.14 | 0.04 | 0.06 | 0.17 | 0.15 |
| | 72-96 時間 | 0.03 | 0.07 | 0.06 | 0.03 | 0.26 | 0.16 |
| | 96-120 時間 | 0.31 | 0.05 | 0.02 | 0.03 | 0.15 | 0.15 |
| | 小計 | 1.79 | 3.01 | 1.33 | 1.96 | 1.78 | 4.84 |
| 尿及びケージ洗液の合計 | | 65.51 | 74.29 | 60.22 | 46.61 | 74.62 | 74.38 |
| 糞 | 0-24 時間 | 24.37 | 16.88 | 31.80 | 41.10 | 22.15 | 21.30 |
| | 24-48 時間 | 5.31 | 4.87 | 2.34 | 7.29 | 2.01 | 2.40 |
| | 48-72 時間 | 1.79 | 0.41 | 0.21 | 0.48 | 0.32 | 0.39 |
| | 72-96 時間 | 0.35 | 0.18 | 0.29 | 0.09 | 0.38 | 0.27 |
| | 96-120 時間 | 0.35 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 0.18 | 0.11 |
| | 小計 | 32.17 | 22.45 | 34.69 | 48.98 | 25.04 | 24.47 |
| 組織及び器官 | | 0.03 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.01 |
| カーカス | | 0.27 | 0.12 | 0.04 | 0.07 | 0.13 | 0.24 |
| 総回収 | | 97.99 | 96.88 | 94.96 | 95.67 | 99.80 | 99.10 |

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。

組織分布： [α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを低用量で単回経口投与した後の放射能の組織分布は、雌雄の動物において概ね同様であった。濃度は一般に投与後 30 分において最も高かった。最も高い放射能濃度を示したのは、消化管及び内容物 (雄；35.76 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌 36.23 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)、肝臓 (雄；10.83 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；15.43 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)及び腎臓 (雄；8.819 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；8.679 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)であった。投与後 30 分における血漿中放射能濃度は、7.440 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雄)及び 6.553 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雌)であった。組織中の放射能濃度は時間と共に急速に減少した。投与後 24 時間において、消化管中の濃度は 0.505 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雄)及び 1.148 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雌)であったが、その他の全ての組織においては 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 未満となった。投与後 120 時間になると、組織中濃度は多くの場合に検出限界以下となり、消化管が 0.009 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雄)及び 0.010 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雌)であったのを除き、0.004 μg 当量/g 未満であった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管 (内容物を含む)、腎臓及び肝臓を除き、ほとんどの組織及び採取時点で、これらの値は 1 未満であった。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを高用量で単回経口投与した後の放射能の組織分布は、低用量の場合と同様に、雌雄の動物において概ね同様であった。濃度は一般的には投与後 30 分において最も高くなった。投与後 30 分において、最も高い放射能濃度を示したのは、消化管及び内容物 (雄；1164 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；1450 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)、肝臓 (雄；76.44 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；111.5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)、腎臓 (雄；89.58 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；95.53 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)及び雄の精囊 (112.0 μg 当量/g)であった。投与後 30 分における血漿中放射能濃度は、94.05 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雄)及び 92.23 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雌)であった。低用量の場合と同様に、組織中の放射能濃度は時間と共に急速に減少した。投与後 24 時間では、消化管中の濃度は 13.20 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雄)及び 29.87 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ (雌)であり、雌の肝臓が 1.541 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ であったことだけを除き、その他の全ての組織においては 1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 未満となった。投与後 120 時間においては、組織中濃度は多くの場合に検出限界以下となり、検出できた組織においても、消化管 (雄；0.083 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$ 、雌；0.138 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$)を除き、0.030 μg 当量/g 未満となった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管 (内容物を含む)、腎臓、肝臓、雄の骨髄及び精囊を除いて、これらの値は 1 未満であった。

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。

[α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの単回投与後の組織中の放射能濃度 (5mg/kg 投与)

(4匹の平均値、 μ g-eq./g)

| 組織 | 30分 | | 2時間 | | 24時間 | | 120時間 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | 1.808 | 1.337 | 0.922 | 0.478 | 0.014 | 0.007 | nd | nd |
| 骨 | 0.208 | 0.204 | 0.127 | 0.045 | 0.008 | 0.007 | nd | nd |
| 骨髓 | 1.644 | 1.347 | 0.892 | 3.521 | nd | nd | nd | nd |
| 脳 | 0.266 | 0.164 | 0.118 | 0.065 | 0.003 | 0.003 | nd | nd |
| 精巣上体 | 0.864 | ---- | 0.726 | ---- | 0.008 | ---- | 0.001 | ---- |
| 脂肪 | 0.472 | 0.370 | 0.259 | 0.193 | nd | 0.006 | nd | nd |
| 消化管及び内容物 | 35.76 | 36.23 | 20.59 | 20.10 | 0.505 | 1.148 | 0.009 | 0.010 |
| 心臓 | 2.102 | 1.583 | 0.876 | 0.522 | 0.007 | 0.009 | 0.002 | nd |
| 腎臓 | 8.819 | 8.679 | 4.093 | 3.186 | 0.020 | 0.043 | 0.001 | 0.001 |
| 肝臓 | 10.83 | 15.43 | 8.722 | 7.061 | 0.038 | 0.091 | 0.004 | 0.003 |
| 肺 | 2.440 | 2.204 | 1.162 | 0.762 | 0.010 | 0.017 | 0.002 | nd |
| 筋肉 | 0.734 | 0.552 | 0.335 | 0.176 | 0.006 | 0.006 | 0.001 | nd |
| 卵巣 | ---- | 1.627 | ---- | 0.597 | ---- | 0.013 | ---- | nd |
| 膵臓 | 1.616 | 1.400 | 0.804 | 0.716 | 0.009 | 0.013 | nd | nd |
| 脳下垂体 | nc | 2.557 | 2.984 | 0.940 | nd | nd | nd | nd |
| 前立腺 | 5.700 | ---- | 5.931 | ---- | 0.011 | ---- | 0.004 | ---- |
| 精嚢 | 4.467 | ---- | 0.694 | ---- | 0.012 | ---- | nd | ---- |
| 皮膚 | 1.510 | 1.183 | 0.750 | 0.448 | 0.015 | 0.013 | 0.002 | 0.001 |
| 脾臓 | 0.979 | 0.850 | 0.396 | 0.269 | 0.006 | 0.009 | nd | nd |
| 精巣 | 0.542 | ---- | 0.701 | ---- | 0.006 | ---- | nd | ---- |
| 甲状腺 | 4.181 | 4.095 | 1.543 | 2.137 | 0.071 | 0.047 | nd | nd |
| 子宮 | ---- | 1.121 | ---- | 0.493 | ---- | 0.013 | ---- | 0.001 |
| カーカス | 0.165 | 0.127 | 0.097 | 0.035 | 0.008 | 0.011 | 0.003 | 0.001 |
| 血漿 | 7.440 | 6.553 | 3.625 | 2.153 | 0.014 | 0.031 | nd | nd |
| 血球 | nd | nd | nd | nd | 0.005 | 0.003 | nd | nd |
| 血液 | 4.428 | 3.834 | 2.054 | 1.246 | 0.011 | 0.021 | nd | nd |

nd : 検出限界以下

nc : 試料重量測定値異常の為、算出不可能

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。

[α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの単回投与後の組織内分布 (5 mg/kg 投与)

(4匹の平均値、投与量に対する%)

| 組織 | 30分 | | 2時間 | | 24時間 | | 120時間 | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 骨 ^a | 0.22 | 0.22 | 0.13 | 0.05 | 0.01 | 0.01 | nd | nd |
| 骨髄 ^a | 0.11 | 0.09 | 0.06 | 0.24 | nd | nd | nd | nd |
| 脳 | 0.05 | 0.03 | 0.02 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 精巣上体 | 0.03 | ---- | 0.02 | ---- | <0.01 | ---- | <0.01 | ---- |
| 脂肪 ^a | 0.65 | 0.52 | 0.35 | 0.28 | nd | 0.01 | nd | nd |
| 消化管及び内容物 | 63.03 | 58.71 | 33.73 | 34.34 | 1.03 | 2.14 | 0.02 | 0.02 |
| 心臓 | 0.15 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd |
| 腎臓 | 1.23 | 1.30 | 0.61 | 0.46 | <0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 肝臓 | 8.75 | 10.95 | 7.19 | 5.34 | 0.03 | 0.07 | <0.01 | <0.01 |
| 肺 | 0.22 | 0.23 | 0.11 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd |
| 筋肉 ^a | 6.48 | 4.94 | 2.93 | 1.59 | 0.05 | 0.06 | 0.01 | nd |
| 卵巣 | ---- | 0.02 | ---- | 0.01 | ---- | <0.01 | ---- | nd |
| 膵臓 | 0.07 | 0.09 | 0.05 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 脳下垂体 | nc | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd | nd | nd |
| 前立腺 | 0.08 | ---- | 0.09 | ---- | <0.01 | ---- | <0.01 | ---- |
| 精囊 | 0.17 | ---- | 0.03 | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 皮膚 ^a | 5.27 | 4.18 | 2.59 | 1.60 | 0.05 | 0.05 | 0.01 | 0.01 |
| 脾臓 | 0.04 | 0.04 | 0.03 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 精巣 | 0.13 | ---- | 0.18 | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 甲状腺 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 子宮 | ---- | 0.06 | ---- | 0.02 | ---- | <0.01 | ---- | <0.01 |
| カーカス | 17.32 | 14.93 | 10.05 | 4.21 | 0.90 | 1.37 | 0.27 | 0.12 |
| 血漿 ^a | 5.78 | 5.16 | 2.79 | 1.71 | 0.01 | 0.03 | nd | nd |
| 血球 ^a | nd | nd | nd | nd | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 血液 ^a | 6.01 | 5.28 | 2.77 | 1.73 | 0.01 | 0.03 | nd | nd |
| 合計 ^b | 97.29 | 91.77 | 54.94 | 46.28 | 1.97 | 3.62 | 0.29 | 0.14 |

nd : 検出限界以下

nc : 試料重量測定値異常の為、算出不可能

a : 体重あたりの組織重量%値から算出した : 骨 ; 5.46%、骨髄 ; 0.35%、脂肪 ; 7.1%、筋肉 ; 45.5%、皮膚 ; 18%、血漿 ; 4%、血球 ; 3%、血液 ; 7%

b : 合計には、骨、骨髄、脂肪、筋肉、皮膚、血漿及び血球の数値は加算していない。

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。

[α - ^{14}C -Py]erythroフルセトスルフロンの単回投与後の放射能濃度の組織/血漿比 (5 mg/kg 投与)

(4 匹の平均値)

| 組織 | 30 分 | | 2 時間 | | 24 時間 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | 0.242 | 0.205 | 0.256 | 0.220 | 0.962 | 0.157 |
| 骨 | 0.030 | 0.031 | 0.037 | 0.021 | 0.640 | 0.242 |
| 骨髓 | 0.222 | 0.206 | 0.249 | 1.53 | nc | nc |
| 脳 | 0.039 | 0.025 | 0.032 | 0.030 | 0.185 | 0.123 |
| 精巣上体 | 0.115 | ---- | 0.196 | ---- | 0.570 | ---- |
| 脂肪 | 0.064 | 0.057 | 0.076 | 0.088 | nc | 0.156 |
| 消化管及び内容物 | 4.99 | 5.55 | 5.85 | 9.37 | 37.2 | 45.0 |
| 心臓 | 0.285 | 0.243 | 0.243 | 0.242 | 0.466 | 0.279 |
| 腎臓 | 1.19 | 1.32 | 1.15 | 1.50 | 1.48 | 1.40 |
| 肝臓 | 1.46 | 2.37 | 2.47 | 3.34 | 2.74 | 2.97 |
| 肺 | 0.329 | 0.337 | 0.324 | 0.352 | 0.691 | 0.545 |
| 筋肉 | 0.099 | 0.084 | 0.093 | 0.083 | 0.416 | 0.201 |
| 卵巣 | ---- | 0.248 | ---- | 0.276 | ---- | 0.414 |
| 膵臓 | 0.207 | 0.217 | 0.226 | 0.327 | 0.632 | 0.425 |
| 脳下垂体 | nc | 0.399 | 0.991 | 0.452 | nc | nc |
| 前立腺 | 0.755 | ---- | 1.54 | ---- | 0.758 | ---- |
| 精囊 | 0.705 | ---- | 0.187 | ---- | 0.903 | ---- |
| 皮膚 | 0.204 | 0.182 | 0.210 | 0.208 | 1.07 | 0.446 |
| 脾臓 | 0.132 | 0.130 | 0.111 | 0.125 | 0.448 | 0.286 |
| 精巣 | 0.073 | ---- | 0.194 | ---- | 0.401 | ---- |
| 甲状腺 | 0.591 | 0.600 | 0.422 | 1.19 | 5.23 | 1.21 |
| 子宮 | ---- | 0.172 | ---- | 0.224 | ---- | 0.422 |
| カーカス | 0.023 | 0.020 | 0.027 | 0.016 | 0.615 | 0.412 |
| 血球 | nc | nc | nc | nc | 0.311 | 0.161 |
| 血液 | 0.596 | 0.586 | 0.568 | 0.578 | 0.746 | 0.683 |

nc : 試料重量測定値異常または検出限界以下のため、算出不可能

投与後 120 時間後の動物においては、血漿中濃度が検出限界以下であったため、計算不能であった。

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。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの単回投与後の組織中の放射能濃度 (150 mg/kg 投与)

(4匹の平均値、 $\mu\text{g-cq/g}$)

| 組織 | 30分 | | 3時間 | | 24時間 | | 120時間 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | 17.96 | 13.17 | 9.514 | 4.412 | nd | 0.112 | nd | nd |
| 骨 | 4.098 | 3.336 | 2.432 | 0.968 | nd | 0.076 | nd | nd |
| 骨髓 | 43.30 | 36.53 | nc | 5.324 | 0.791 | nd | nd | nd |
| 脳 | 2.838 | 2.573 | 1.739 | 0.951 | 0.082 | 0.060 | nd | nd |
| 精巣上体 | 17.70 | ---- | 10.56 | ---- | 0.167 | ---- | nd | ---- |
| 脂肪 | 7.503 | 5.302 | 8.530 | 1.440 | nd | 0.048 | nd | nd |
| 消化管及び内容物 | 1164 | 1450 | 977.8 | 935.3 | 13.20 | 29.87 | 0.083 | 0.138 |
| 心臓 | 25.28 | 22.22 | 12.76 | 4.718 | 0.175 | 0.243 | nd | nd |
| 腎臓 | 89.58 | 95.53 | 46.27 | 17.86 | 0.565 | 0.629 | nd | nd |
| 肝臓 | 76.44 | 111.5 | 48.04 | 41.62 | 0.883 | 1.541 | 0.030 | nd |
| 肺 | 30.06 | 29.80 | 16.16 | 6.133 | 0.207 | 0.308 | nd | nd |
| 筋肉 | 9.286 | 7.948 | 4.762 | 1.964 | 0.117 | 0.116 | nd | nd |
| 卵巣 | ---- | 17.88 | ---- | 5.123 | ---- | 0.198 | ---- | nd |
| 膵臓 | 19.71 | 15.43 | 20.49 | 5.249 | 0.147 | 0.255 | nd | nd |
| 脳下垂体 | 26.23 | 24.78 | 13.80 | 5.957 | nd | nd | nd | nd |
| 前立腺 | 40.77 | ---- | 27.01 | ---- | 0.140 | ---- | nd | ---- |
| 精囊 | 112.0 | ---- | nc | ---- | 0.166 | ---- | nd | ---- |
| 皮膚 | 17.35 | 15.05 | 10.04 | 4.457 | 0.785 | 0.255 | nd | nd |
| 脾臓 | 14.09 | 13.34 | 6.635 | 3.470 | 0.084 | 0.105 | nd | nd |
| 精巣 | 7.699 | ---- | 9.717 | ---- | 0.157 | ---- | nd | ---- |
| 甲状腺 | 19.22 | 28.44 | 21.28 | 5.525 | nd | nd | nd | nd |
| 子宮 | ---- | 19.09 | ---- | 4.944 | ---- | 0.256 | ---- | nd |
| カーカス | 2.242 | 1.360 | 1.863 | 0.618 | 0.134 | 0.280 | 0.010 | 0.015 |
| 血漿 | 94.05 | 92.23 | 43.72 | 19.24 | 0.425 | 0.572 | nd | nd |
| 血球 | 0.235 | 1.767 | 0.696 | 0.062 | 0.145 | 0.155 | nd | nd |
| 血液 | 59.25 | 57.20 | 26.94 | 11.99 | 0.319 | 0.411 | nd | nd |

nd : 検出限界以下

nc : 試料重量測定値異常の為、算出不可能

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。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの単回投与後の組織内分布 (150 mg/kg 投与)

(4 匹の平均値、投与量に対する%)

| 組織 | 30 分 | | 3 時間 | | 24 時間 | | 120 時間 | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | <0.01 | nd | nd |
| 骨 ^a | 0.16 | 0.12 | 0.09 | 0.04 | nd | 0.01 | nd | nd |
| 骨髄 ^a | 0.11 | 0.09 | nc | 0.01 | <0.01 | nd | nd | nd |
| 脳 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 精巣上体 | 0.02 | ---- | 0.02 | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 脂肪 ^a | 0.37 | 0.26 | 0.41 | 0.07 | nd | <0.01 | nd | nd |
| 消化管及び内容物 | 79.16 | 81.12 | 61.00 | 59.76 | 0.92 | 1.89 | 0.01 | 0.01 |
| 心臓 | 0.06 | 0.05 | 0.03 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 腎臓 | 0.48 | 0.50 | 0.24 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 肝臓 | 2.39 | 3.00 | 1.35 | 1.20 | 0.03 | 0.04 | <0.01 | nd |
| 肺 | 0.11 | 0.11 | 0.05 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 筋肉 ^a | 2.94 | 2.49 | 1.49 | 0.62 | 0.04 | 0.04 | nd | nd |
| 卵巣 | ---- | 0.01 | ---- | <0.01 | ---- | <0.01 | ---- | nd |
| 膵臓 | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 脳下垂体 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd | nd | nd |
| 前立腺 | 0.02 | ---- | 0.01 | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 精囊 | 0.11 | ---- | nc | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 皮膚 ^a | 2.17 | 1.86 | 1.24 | 0.56 | 0.10 | 0.03 | nd | nd |
| 脾臓 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 精巣 | 0.07 | ---- | 0.09 | ---- | <0.01 | ---- | nd | ---- |
| 甲状腺 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd | nd | nd |
| 子宮 | ---- | 0.03 | ---- | 0.01 | ---- | <0.01 | ---- | nd |
| カーカス | 8.07 | 5.79 | 6.63 | 2.49 | 0.48 | 1.11 | 0.04 | 0.07 |
| 血漿 ^a | 2.62 | 2.54 | 1.20 | 0.53 | 0.01 | 0.02 | nd | nd |
| 血球 ^a | 0.01 | 0.04 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | nd | nd |
| 血液 ^a | 2.88 | 2.75 | 1.30 | 0.58 | 0.02 | 0.02 | nd | nd |
| 合計 ^b | 93.45 | 93.43 | 71.16 | 64.19 | 1.45 | 3.06 | 0.05 | 0.08 |

nd：検出限界以下

nc：試料重量測定値異常の為、算出不可能

a：次に示す体重あたりの組織重量%値から算出した：骨；5.46%、骨髄；0.35%、脂肪；7.1%、筋肉；45.5%、皮膚；18%、血漿；4%、血球；3%、血液；7%

b：合計には、骨、骨髄、脂肪、筋肉、皮膚、血漿及び血球の数値は加算していない。

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。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロロン単回投与後の放射能濃度の組織/血漿比 (150 mg/kg 投与)
(4 匹の平均値)

| 組織 | 30 分 | | 3 時間 | | 24 時間 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 副腎 | 0.190 | 0.143 | 0.203 | 0.229 | nc | 0.144 |
| 骨 | 0.043 | 0.037 | 0.051 | 0.053 | nc | 0.137 |
| 骨髓 | 0.444 | 0.385 | nc | 0.277 | 2.21 | nc |
| 脳 | 0.030 | 0.028 | 0.041 | 0.050 | 0.202 | 0.098 |
| 精巣上体 | 0.186 | ---- | 0.235 | ---- | 0.424 | ---- |
| 脂肪 | 0.079 | 0.058 | 0.160 | 0.079 | nc | 0.062 |
| 消化管及び内容物 | 12.5 | 16.2 | 25.1 | 51.7 | 31.4 | 49.8 |
| 心臓 | 0.269 | 0.242 | 0.295 | 0.246 | 0.442 | 0.452 |
| 腎臓 | 0.960 | 1.05 | 1.01 | 0.925 | 1.40 | 1.06 |
| 肝臓 | 0.814 | 1.22 | 1.17 | 2.22 | 2.11 | 2.68 |
| 肺 | 0.318 | 0.323 | 0.381 | 0.318 | 0.501 | 0.532 |
| 筋肉 | 0.099 | 0.087 | 0.110 | 0.103 | 0.289 | 0.203 |
| 卵巣 | ---- | 0.195 | ---- | 0.271 | ---- | 0.350 |
| 膵臓 | 0.209 | 0.171 | 0.438 | 0.271 | 0.363 | 0.429 |
| 脳下垂体 | 0.279 | 0.262 | 0.332 | 0.312 | nc | nc |
| 前立腺 | 0.419 | ---- | 0.777 | ---- | 0.415 | ---- |
| 精囊 | 1.09 | ---- | nc | ---- | 0.414 | ---- |
| 皮膚 | 0.184 | 0.163 | 0.228 | 0.227 | 1.97 | 0.456 |
| 脾臓 | 0.149 | 0.144 | 0.155 | 0.188 | 0.163 | 0.169 |
| 精巣 | 0.082 | ---- | 0.226 | ---- | 0.386 | ---- |
| 甲状腺 | 0.206 | 0.303 | 0.445 | 0.288 | nc | nc |
| 子宮 | ---- | 0.202 | ---- | 0.260 | ---- | 0.437 |
| カーカス | 0.024 | 0.015 | 0.045 | 0.032 | 0.326 | 0.544 |
| 血球 | 0.002 | 0.017 | 0.023 | 0.004 | 0.373 | 0.260 |
| 血液 | 0.630 | 0.618 | 0.621 | 0.625 | 0.762 | 0.715 |

nc：試料重量測定値異常または検出限界以下のため、算出不可能

投与後 120 時間後の動物においては、血漿中濃度が検出限界以下であったため、計算不能であった。

全身オートラジオグラフ：

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを低用量で単回経口投与した時の放射能分布の定性的評価を、全身オートラジオグラフィを用いて行った。投与後 30 分において、放射能は全ての組織及び器官にわたって分布しており、消化管、膀胱及び心臓中の血液に最も高いレベルで存在していた。2 時間後になると、放射能レベルは少し低くなったが、まだ全身に分布していた。投与後 24 時間には、消化管及び膀胱にかなりのレベルの放射能が存在しているだけとなり、120 時間後になると、放射能は全身を通じて視覚的にはほとんど検出不能となった。

胆汁排泄試験：

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを低用量で胆管カニューレションしたラットに単回経口投与した場合の放射能の回収は、投与量の 92.73% (雄)及び 93.22% (雌)であった。胆汁中への排泄量は投与量の 9.95% (雄)及び 8.15% (雌)であった。また尿中への排泄量は投与量の 71.21% (雄)及び 72.10% (雌)であり、糞中への排泄量は投与量の 10.98% (雄)及び 10.82% (雌)であった。投与後 48 時間の屠殺時において、カーカス、肝臓及び消化管 (内容物を含む)中の放射能の合計は、投与量の 0.59% (雄)及び 2.15% (雌)であった。吸収率は胆汁、尿、ケージ洗液、肝臓及びカーカスの放射エネルギーを合計することで求め、雄においては投与量の 81.45%、雌においては 81.47%であった。

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンを高用量で胆管カニューレションしたラットに単回経口投与した場合の放射能の回収は、投与量の 97.57% (雄)及び 98.90% (雌)であった。胆汁中への排泄量は 10.28% (雄)及び 11.04% (雌)であった。また尿中への排泄量は投与量の 59.42% (雄)及び 60.99% (雌)であり、糞中への排泄量は 26.69% (雄)及び 21.73% (雌)であった。投与後 48 時間の屠殺時において、カーカス、肝臓及び消化管 (内容物を含む)中の放射能の合計は、投与量の 1.18% (雄)及び 5.14% (雌)であった。吸収率は、高用量投与群では、低用量投与群よりも少し低くなり、雄において投与量の 70.24%、雌において 73.02%であった。

胆汁中への排泄量が少なかったことから、フルセトスルフロンの動物体内での動態において、腸肝循環の寄与は、あるとしても小さいものであると示唆される。このことは、投与後 48 時間までに放射能が急速に排泄され、かつ定量的な回収がなされていることによっても示され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石原産業株式会社にある。

[α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの投与したラットにおける
胆汁排泄 (各群 3 匹の平均値、投与量に対する%)

| 試料 | 採取時間 | 低用量 (5 mg/kg) | | 高用量 (150 mg/kg) | |
|-------------|----------|---------------|-------|-----------------|-------|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 尿 | 0-24 時間 | 67.07 | 67.14 | 49.20 | 50.98 |
| | 24-48 時間 | 2.49 | 2.89 | 5.87 | 6.81 |
| | 小計 | 69.56 | 70.02 | 55.07 | 57.79 |
| ケージ洗液 | 0-48 時間 | 1.65 | 2.08 | 4.35 | 3.20 |
| 尿及びケージ洗液の合計 | | 71.21 | 72.10 | 59.42 | 60.99 |
| 胆汁 | 0-3 時間 | 5.50 | 6.15 | 3.32 | 2.80 |
| | 3-6 時間 | 2.11 | 1.24 | 1.99 | 1.48 |
| | 6-9 時間 | 1.01 | 0.35 | 1.47 | 1.16 |
| | 9-12 時間 | 0.63 | 0.24 | 1.25 | 1.07 |
| | 12-24 時間 | 0.61 | 0.16 | 1.85 | 2.94 |
| | 24-48 時間 | 0.09 | 0.01 | 0.40 | 1.60 |
| | 小計 | 9.95 | 8.15 | 10.28 | 11.04 |
| 糞 | 0-24 時間 | 9.19 | 7.78 | 23.00 | 19.53 |
| | 24-48 時間 | 1.79 | 3.04 | 3.69 | 2.20 |
| | 小計 | 10.98 | 10.82 | 26.69 | 21.73 |
| 肝臓 | | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.10 |
| 消化管及び内容物 | | 0.30 | 0.93 | 0.64 | 4.15 |
| カーカス | | 0.28 | 1.21 | 0.53 | 0.89 |
| 総回収 | | 92.73 | 93.22 | 97.57 | 98.90 |
| 吸収率* | | 81.45 | 81.47 | 70.24 | 73.02 |

* : 吸収率 = 尿(小計) + ケージ洗液 + 胆汁(小計) + 肝臓 + カーカス

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。

代謝物の分析、同定：

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。

排泄バランス試験における尿中のフルセトスルフロロン及び代謝物の分布
(0~24時間、投与量に対する%)

| 標識位置 | [α -Py]erythro | | | | [α -Py]threo | |
|---------------|------------------------|------|-----------------|------|----------------------|------|
| | 低用量 (5 mg/kg) | | 高用量 (150 mg/kg) | | 低用量 (5 mg/kg) | |
| 用量 | | | | | | |
| 性 | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| フルセトスルフロロン(A) | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 試料中全放射能量 | 62.8 | 67.0 | 57.6 | 42.2 | 71.5 | 66.6 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

排泄バランス試験 ([α - 14 C-Py]erythroフルセトスルフロンの低用量、雄)における
採取時間ごとの尿中のフルセトスルフロンの分布 (投与量に対する%)

| 採取時間 | 0~6 | 6~24 | 24~48 | 48~72 | 72~96 | 96~120 |
|---------------|------|------|-------|-------|-------|--------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| フルセトスルフロンの(A) | nd | nd | nd | <0.1 | <0.1 | nd |
| | | | | | | |
| 試料中全放射能 | 45.8 | 17.0 | 0.6 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |

nd : 検出限界以下

排泄バランス試験における糞中のフルセトスルフロンの分布
(0~48時間、投与量に対する%)

| 標識位置 | [α -Py]erythro | | | | [α -Py]threo | |
|---------------|------------------------|------|-----------------|------|----------------------|------|
| | 低用量 (5 mg/kg) | | 高用量 (150 mg/kg) | | 低用量 (5 mg/kg) | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| フルセトスルフロンの(A) | 0.2 | 0.1 | 9.1 | 17.1 | <0.1 | <0.1 |
| | | | | | | |
| 試料中全放射能 | 27.3 | 19.9 | 32.2 | 46.4 | 20.9 | 21.3 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

排泄バランス試験 ($[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]erythro$ -フルセトスルフロンの低用量、雄)における採取時間ごとの糞中のフルセトスルフロンの分布 (投与量に対する%)

| 採取時間 | 0~24 | 24~48 |
|---------------|------|-------|
| | | |
| | | |
| | | |
| フルセトスルフロンの(A) | 0.2 | nd |
| | | |
| 試料中全放射能 | 22.4 | 4.9 |

nd : 検出限界以下

胆汁排泄試験 ($[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]erythro$ -フルセトスルフロンの投与)における胆汁中のフルセトスルフロンの分布 (0~48時間、投与量に対する%)

| 用量 | 低用量 (5 mg/kg) | | 高用量 (150 mg/kg) | |
|---------------|------------------|-----|--------------------|------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 性 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| フルセトスルフロンの(A) | nd | nd | nd | nd |
| | | | | |
| 試料中全放射能 | 10.0 | 8.2 | 10.3 | 11.0 |

nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

各組織中のフルセトスルフロンの分布

([α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの低用量 (5 mg/kg)投与 30 分後、雄ラット)

| 組織 | 血漿 | | 腎臓 | | 肝臓 | | 精巣 | |
|---------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| | μ g-eq./g | %TRR | μ g-eq./g | %TRR | μ g-eq./g | %TRR | μ g-eq./g | %TRR |
| 抽出画分 | 5.974 | 80.3 | 8.546 | 96.9 | 10.34 | 95.5 | 0.538 | 99.2 |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| フルセトスルフロンの(A) | 0.091 | 1.2 | nd | nd | 0.099 | 0.9 | nd | nd |
| | | | | | | | | |
| 合計 | 7.440 | 100.0 | 8.819 | 100.0 | 10.83 | 100.0 | 0.542 | 100.0 |

nd : 検出限界以下

μ g-eq./g : 親化合物換算 %TRR : 組織中放射能の%

各組織中のフルセトスルフロンの分布

([α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの低用量 (5 mg/kg)投与 30 分後、雌ラット)

| 組織 | 血漿 | | 腎臓 | | 肝臓 | |
|---------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| | μ g-eq./g | %TRR | μ g-eq./g | %TRR | μ g-eq./g | %TRR |
| 抽出画分 | 6.101 | 93.1 | 8.427 | 97.1 | 14.74 | 95.5 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| フルセトスルフロンの(A) | 0.128 | 1.9 | nd | nd | 0.218 | 1.4 |
| | | | | | | |
| 合計 | 6.553 | 100.0 | 8.679 | 100.0 | 15.43 | 100.0 |

nd : 検出限界以下

μ g-eq./g : 親化合物換算 %TRR : 組織中放射能の%

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。

各組織中のフルセトスルフロロン及び代謝物の分布

($[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]$ erythro-フルセトスルフロロン高用量 (150 mg/kg)投与 30分後、雄ラット)

| 組織 | 血漿 | | 腎臓 | | 肝臓 | | 精巣 | |
|---------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR |
| 抽出画分 | 85.30 | 90.7 | 86.09 | 96.1 | 71.39 | 93.4 | 7.630 | 99.1 |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| フルセトスルフロロン(A) | 4.640 | 4.9 | nd | nd | 2.927 | 3.6 | 0.457 | 5.9 |
| | | | | | | | | |
| 合計 | 94.05 | 100.0 | 89.58 | 100.0 | 76.44 | 100.0 | 7.699 | 100.0 |

nd : 検出限界以下

$\mu\text{g}\text{-eq./g}$: 親化合物換算 %TRR : 組織中放射能の%

各組織中のフルセトスルフロロン及び代謝物の分布

($[\alpha\text{-}^{14}\text{C}\text{-Py}]$ erythro-フルセトスルフロロン高用量 (150 mg/kg)投与 30分後、雌ラット)

| 組織 | 血漿 | | 腎臓 | | 肝臓 | |
|---------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR | $\mu\text{g}\text{-eq./g}$ | %TRR |
| 抽出画分 | 90.39 | 98.0 | 92.38 | 96.7 | 104.8 | 94.0 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| フルセトスルフロロン(A) | 3.878 | 4.2 | nd | nd | 3.050 | 2.7 |
| | | | | | | |
| 合計 | 92.23 | 100.0 | 95.53 | 100.0 | 111.5 | 100.0 |

nd : 検出限界以下

$\mu\text{g}\text{-eq./g}$: 親化合物換算 %TRR : 組織中放射能の%

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。

フルセトスルフロンのラットにおける想定代謝経路図

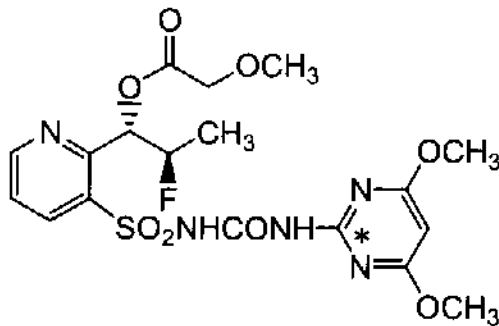
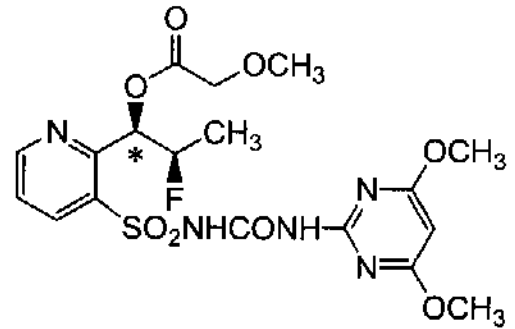
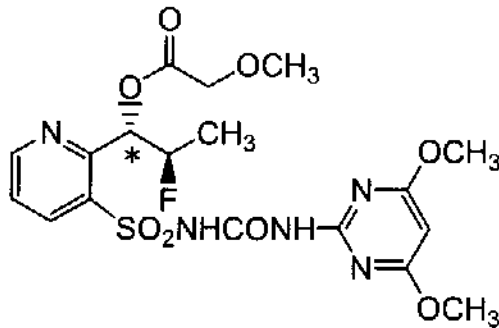
9.2 植物代謝

9.2.1 植物体内運命に関する試験

フルセトスルフロンの稲における代謝試験 (資料 No.M-2.1)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物



申請者注) 報告書には *erythro* 体及び *threo* 体の構造式が上記構造式の対掌体で記載されているが、本抄録では *erythro* 体及び *threo* 体の構造式を統一して記載しているため、上記構造式を記載した。

* : 標識位置

化学名 : *N*[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]]-3-pyridinesulfonamide

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試植物 : 稲 (品種 : ササニシキ)

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。

栽培条件： 温室内で栽培 (育苗箱を 25~28℃の暗所に 3 日間置いた後)

昼間 25℃、夜間 15℃ (15 時間点灯)；育苗箱で 3~4 週間及び

40 cm×70 cm×40 cm 深の水槽に移し播種 3 ヶ月後までの間

昼間 27℃、夜間 20℃ (15 時間点灯)；播種約 3 ヶ月後から 1 ヶ月間

昼間 27℃、夜間 20℃ (12 時間点灯)；播種約 4 ヶ月後から

試験方法：

被験物質の製剤調製及び処理：

茎葉処理区：各 ¹⁴C-フルセトスルフロン 2.2 mg をアセトニトリルに溶解し、2.2 mg の白試料に添加した。溶媒留去後、55 mL の水で懸濁し散布液を調製し、その約 51 mL を 2 つの水槽にスプレー処理した。処理は 4~6 葉期に行った。

土壌処理区：各 ¹⁴C-フルセトスルフロン 1.65 mg をアセトニトリルに溶解し、548.35 mg の白試料に添加した。溶媒留去後、50 g の風乾土壌に混ぜ、2 つの水槽に均等になるよう処理を行った。処理は 4~6 葉期に行った。

処理量の設定根拠：

採取部位：

茎葉処理区：処理直後／葉部、根部、処理 7 日後／葉部、中間収穫／穂、根部、残りの植物体、
収穫期／藁、根部、玄米、籾殻

土壌処理区：処理 7 日後／葉部、中間収穫／穂、根部、残りの植物体、
収穫期／藁、根部、玄米、籾殻

根部採取時、土壌を水で洗い流し、その洗液は破棄した。

分析方法： 葉部、藁はアセトニトリルで洗浄後、凍結ドライアイスと共に砕いた。その一部を採取し、燃焼法で放射能濃度を測定した。更に残りの一部にアセトニトリルを加え、ホモジナイザーで抽出を行った。遠心分離で上清と残渣に分けた。抽出はアセトニトリル (2 回)、アセトニトリル／水 (1:1, v/v) (1 または 2 回)、更に必要に応じて水で抽出を繰り返した。

根部及び籾殻は、一部を採取しアセトニトリルを加え、ホモジナイザーで抽出を行った。遠心分離で上清と残渣に分けた。抽出はアセトニトリル (2 回)、アセトニトリル／水 (1:1, v/v) (2~3 回)、更に水で (1 または 3 回)抽出を繰り返した。

各抽出液は、参照標準品との HPLC 及び TLC でのクロマトグラフィーで代謝物の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

同定を行った。

また、抽出残渣は、更に塩酸、水酸化ナトリウムで徹底した抽出を行った。

放射能測定：葉部、藁の表面洗浄液及び抽出液中の放射活性は、液体シンチレーションカウンター(LSC)により、葉部、藁の細断したもの及び抽出残渣中の放射活性は試料燃焼装置で燃焼後LSCにて測定した。

試験結果：

1) 放射能分布

茎葉処理後、葉の総残留放射能は、処理直後で1.29~2.12 ppm、処理7日後で1.12~1.31 ppmであった。残りの植物体では、中間の採取で0.037~0.039 ppmであった。藁においては、収穫期で0.118~0.226 ppmと僅かに値が上昇した。根部では、処理直後で0.002~0.011 ppmであったのに対し、収穫期で最大0.023 ppmと増加した。中間の採取での穂からは、0.002~0.004 ppm 検出され、収穫期の玄米および籾殻から、各々0.004 ppm 以下、0.006~0.015 ppm 検出された。

表1 茎葉処理後 (40 g a.i./ha)の各部の総残留放射能濃度

ppm (µg [フルセトスルフロン換算]/g 生重量)

| 標識 | 処理直後 | | 処理7日 | 中間収穫(開花後) | | | 収穫期 | | | |
|---------------|------|-------|------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 葉部 | 根部 | | 葉部 | 穂 | 残りの植物体 | 根部 | 藁 | 根部 | 玄米 |
| [α-Py]erythro | 1.29 | 0.002 | 1.17 | 0.004 | 0.039 | 0.022 | 0.226 | 0.023 | 0.004 | 0.012 |
| [2-Pm]erythro | 2.12 | 0.006 | 1.31 | 0.002 | 0.037 | 0.020 | 0.118 | 0.018 | 0.003 | 0.006 |
| [α-Py]threo | 1.57 | 0.011 | 1.12 | ns | ns | ns | 0.191 | 0.017 | 0.004 | 0.015 |

ns：収穫せず

土壌(粒剤)処理後、葉中の総残留放射能は処理7日後で0.025~0.054 ppm 検出された。中間に収穫された残りの植物体からは、0.006~0.023 ppm、収穫期の藁からは、0.032~0.108 ppm の範囲で検出された。根部においては、中間で採取されたものおよび収穫期で採取されたものから、0.030~0.039 ppm 検出された。中間で採取された穂からは、0.002~0.005 ppm、収穫期で採取された玄米および籾殻からは、それぞれ0.004 ppm 以下および0.005~0.015 ppm 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石原産業株式会社にある。

表2 十壌処理後 (30 g a.i./ha)の各部の総残留放射能濃度

ppm (μg [フルセトスルフロン換算]/g 生重量)

| 標識 | 処理7日 | 中間収穫 | | | 収穫期 | | | |
|------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 葉部 | 穂 | 残りの植物体 | 根部 | 藁 | 根部 | 玄米 | 籾殻 |
| [α -Py]erythro | 0.054 | 0.005 | 0.023 | 0.033 | 0.108 | 0.032 | 0.004 | 0.015 |
| [2-Pm]erythro | 0.025 | 0.002 | 0.006 | 0.034 | 0.032 | 0.030 | 0.003 | 0.005 |
| [α -Py]threo | 0.043 | ns | ns | ns | 0.086 | 0.039 | 0.004 | 0.014 |

ns : 収穫せず

中間採取及び収穫期採取の試料の非抽出残留物が、10%TRR 以上 (0.05 ppm 以上)となった。更に弱い酸、弱いアルカリで室温下にて処理をし、必要に応じて強酸及び強アルカリでリフレックスさせたが、更なる抽出物は葉部及び藁で 0.005 ppm 以下であった。

2) 代謝

茎葉処理区 :

3 標識体の葉部及び藁中の主要成分は、未変化体のフルセトスルフロン(A)で、処理直後で 83.4 ~ 83.7%TRR (1.08 ~ 1.77 ppm)が検出され、その後、収穫期では 48.7 ~ 60.8%TRR (0.072 ~ 0.115 ppm)と減少した。

中間採取および収穫期で採取された

フルセトスルフロン(A)は最大 2.2%TRR (0.001 ppm)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石原産業株式会社にある。

表3 [α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物濃度

ppm (μ g [フルセトスルフロロン換算]/g 生重量)

| 収穫時期 | 直後 | | | 7日後 | | | 中間収穫(開花後) | | | | 収穫期 | | | |
|---------------|-----------|-------|------|-----------|-------|-------|-----------|-------|-------|--------|-----------|-------|-------|-------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 葉 | | | 根 | 葉 | | | 根 |
| 部位 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| ppm | | | | | | | | | | | | | | |
| 抽出可能放射能 | 0.822 | 0.449 | 1.27 | 0.886 | 0.270 | 1.16 | 0.015 | 0.022 | 0.037 | 0.017 | 0.082 | 0.127 | 0.209 | 0.015 |
| フルセトスルフロロン(A) | 0.757 | 0.324 | 1.08 | 0.797 | 0.140 | 0.937 | 0.011 | 0.010 | 0.021 | <0.001 | 0.073 | 0.037 | 0.110 | 0.001 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | 0.003 | | | 0.005 | 0.006 | | | 0.007 |
| 抽出残渣 | 0.019 | | | 0.014 | | | <0.001 | | | <0.001 | 0.011 | | | 0.001 |

* ; 未同定代謝物の合計、()内は最も残留のあった未同定代謝物の値

nd ; 未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

表4 [α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物分布率

%TRR (総回収放射能に対する%)

| 収穫時期 | 直後 | | | 7日後 | | | 中間収穫(開花後) | | | | 収穫期 | | | |
|---------------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|------|-----------|------|------|------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 葉 | | | 根 | 葉 | | | 根 |
| 部位 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| %TRR | | | | | | | | | | | | | | |
| 抽出可能放射能 | 63.7 | 34.8 | 98.5 | 75.7 | 23.1 | 98.8 | 37.4 | 57.4 | 94.8 | 77.8 | 36.3 | 56.3 | 92.6 | 65.4 |
| フルセトスルフロロン(A) | 58.6 | 25.1 | 83.7 | 68.1 | 11.9 | 80.0 | 28.2 | 26.5 | 54.7 | 0.9 | 32.5 | 16.2 | 48.7 | 2.2 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | 5.2 | | | 20.6 | 2.5 | | | 32.1 |
| 抽出残渣 | 1.5 | | | 1.2 | | | 0.1 | | | 1.6 | 5.0 | | | 2.4 |

* ; 上段は、未同定代謝物の合計、下段は最も残留のあった未同定代謝物の値、()内は未同定代謝物の数

nd; 未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表5 [2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物濃度

ppm (µg [フルセトスルフロン換算]/g 生重量)

| 収穫時期 | 直後 | | | 7日後 | | | 中間収穫(開花後) | | | | 収穫期 | | | |
|--------------|-----------|-------|------|-----------|-------|------|-----------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 葉 | | | 根 | 葉 | | | 根 |
| 部位 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| 抽出可能放射能 | 1.26 | 0.825 | 2.09 | 0.977 | 0.317 | 1.29 | 0.012 | 0.021 | 0.033 | 0.017 | 0.057 | 0.054 | 0.111 | 0.011 |
| フルセトスルフロン(A) | 1.18 | 0.592 | 1.77 | 0.879 | 0.153 | 1.03 | 0.010 | 0.010 | 0.020 | 0.001 | 0.051 | 0.021 | 0.072 | nd |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | <0.001 | | | 0.002 | 0.001 | | | 0.005 |
| 抽出残渣 | 0.034 | | | 0.016 | | | 0.004 | | | 0.001 | 0.006 | | | 0.001 |

* ; 未同定代謝物の合計、()内は最も残留のあった未同定代謝物の値

nd ; 未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

表6 [2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物分布率

%TRR (総回収放射能に対する%)

| 収穫時期 | 直後 | | | 7日後 | | | 中間収穫(開花後) | | | | 収穫期 | | | |
|--------------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|------|-----------|------|------|------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 葉 | | | 根 | 葉 | | | 根 |
| 部位 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| 抽出可能放射能 | 59.5 | 38.9 | 98.4 | 74.6 | 24.2 | 98.8 | 31.6 | 56.1 | 87.7 | 82.5 | 48.0 | 45.7 | 93.7 | 62.0 |
| フルセトスルフロン(A) | 55.6 | 27.9 | 83.5 | 67.1 | 11.7 | 78.8 | 26.9 | 26.3 | 53.2 | 6.5 | 42.9 | 17.9 | 60.8 | nd |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | 2.5 | | | 11.0 | 1.0 | | | 31.9 |
| 抽出残渣 | 1.6 | | | 1.2 | | | 9.8 | | | 6.6 | 5.3 | | | 6.1 |

* ; 上段は、未同定代謝物の合計、下段は最も残留のあった未同定代謝物の値、()内は未同定代謝物の数

nd ; 未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表7 [α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物濃度

ppm (μg [フルセトスルフロン換算]/g 生重量)

| 収穫時期 部位 | 直後 | | | 7日後 | | | 収穫期 | | | 根 |
|--------------|-----------|-------|------|-----------|-------|-------|-----------|-------|-------|--------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 莖 | | | |
| ppm | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| 抽出可能放射能 | 1.05 | 0.512 | 1.56 | 0.861 | 0.243 | 1.10 | 0.078 | 0.101 | 0.179 | 0.009 |
| フルセトスルフロン(A) | 0.979 | 0.329 | 1.31 | 0.799 | 0.129 | 0.928 | 0.071 | 0.044 | 0.115 | <0.001 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | 0.003 | | | 0.007 |
| 抽出残渣 | 0.008 | | | 0.016 | | | 0.008 | | | 0.001 |

* ; 未同定代謝物の合計、()内は最も残留のあった未同定代謝物の値
nd:未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

表8 [α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロン 40 g a.i./ha 茎葉処理後の代謝物分布率

%TRR (総回収放射能に対する%)

| 収穫時期 部位 | 直後 | | | 7日後 | | | 収穫期 | | | 根 |
|--------------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|------|
| | 葉 | | | 葉 | | | 莖 | | | |
| %TRR | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | 表面 洗浄液 | 抽出 | 合計 | |
| 抽出可能放射能 | 66.9 | 32.6 | 99.5 | 76.9 | 21.7 | 98.6 | 40.9 | 53.1 | 94.0 | 54.1 |
| フルセトスルフロン(A) | 62.4 | 21.0 | 83.4 | 71.3 | 11.6 | 82.9 | 37.3 | 22.9 | 60.2 | 0.9 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | | | ns | | | 1.6 | | | 42.6 |
| 抽出残渣 | 0.5 | | | 1.4 | | | 4.3 | | | 3.1 |

* ; 上段は、未同定代謝物の合計、下段は最も残留のあった未同定代謝物の値、
()内は未同定代謝物の数、 nd:未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

土壌処理区：

表9 [α - ^{14}C -Py]erythroフルセトスルフロン 30 g a.i./ha 土壌処理後の代謝物濃度及び分布率

| 採取時期 | 7日後 | | 中間収穫 | | | | 収穫期 | | | |
|--------------|-------|------|--------|------|--------|------|-------|------|-------|------|
| | 葉部 | | 葉部 | | 根部 | | 葉部 | | 根部 | |
| | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR |
| 抽出可能放射能 | 0.051 | 94.9 | 0.020 | 88.6 | 0.023 | 71.1 | 0.093 | 86.3 | 0.022 | 68.5 |
| フルセトスルフロン(A) | 0.006 | 10.9 | 0.001 | 3.1 | <0.001 | 0.9 | 0.003 | 2.4 | nd | nd |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | ns | 0.002 | 9.4 | 0.010 | 28.6 | 0.014 | 12.0 | 0.009 | 28.6 |
| 抽出残渣 | 0.003 | 5.1 | <0.001 | 2.0 | <0.001 | 0.3 | 0.002 | 1.6 | 0.001 | 3.0 |

nd : 未検出、 ns; 酸/アルカリ抽出実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 10 [2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロン 30 g a.i./ha 土壌処理後の代謝物濃度及び分布率

| 収穫時期 部位 | 7日後 | | 中間収穫 | | 収穫期 | | | |
|--------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 葉部 | | 根部 | | 葉 | | 根部 | |
| | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR |
| 抽出可能放射能 | 0.023 | 92.6 | 0.026 | 75.0 | 0.026 | 82.5 | 0.020 | 66.0 |
| フルセトスルフロン(A) | 0.005 | 21.6 | nd | nd | 0.001 | 3.3 | nd | nd |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | ns | 0.007 | 21.6 | 0.004 | 13.7 | 0.008 | 25.9 |
| 抽出残渣 | 0.002 | 7.4 | 0.001 | 3.2 | 0.001 | 3.7 | 0.002 | 8.0 |

nd :未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

表 11 [α -¹⁴C-Py]threo-フルセトスルフロン 30 g a.i./ha 土壌処理後の代謝物濃度及び分布率

| 収穫時期 部位 | 7日後 | | 収穫期 | | | |
|--------------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 葉部 | | 葉 | | 根部 | |
| | ppm | %TRR | ppm | %TRR | ppm | %TRR |
| 抽出可能放射能 | 0.041 | 94.5 | 0.074 | 85.9 | 0.018 | 47.0 |
| フルセトスルフロン(A) | 0.005 | 11.2 | 0.003 | 4.0 | nd | nd |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 酸/アルカリ抽出の合計 | ns | ns | 0.010 | 12.4 | 0.019 | 48.6 |
| 抽出残渣 | 0.002 | 5.5 | 0.001 | 1.7 | 0.002 | 4.5 |

nd :未検出、 ns;酸/アルカリ抽出実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3) まとめ

藁と根部中の代謝物は、定性的に同じであった。

籾殻の総残留放射濃度は 0.005~0.015ppm であったが、抽出物の有機溶媒可溶画分および水溶性画分は、それぞれ 0.01 ppm 未満であった。

玄米の総残留放射能濃度は、0.003~0.004 ppm であった。

水稲中の主要成分は、未変化体のフルセトスルフロンの(A)、
であった。

異性体である *erythro* と *threo* 体間で分解性に大きな
相違はなかった。

フルセトスルフロンの稲中の想定代謝経路

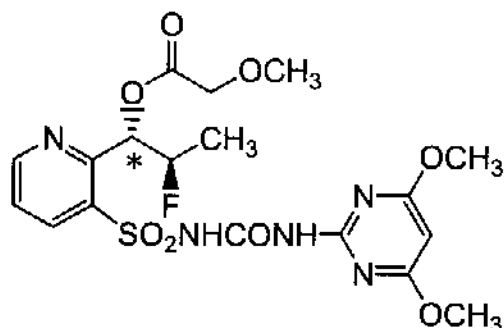
9.3 土壌代謝

9.3.1 フルセトスルフロンの好気/嫌気 (水田)条件下の土壌における代謝 (資料 No. M-3.1)

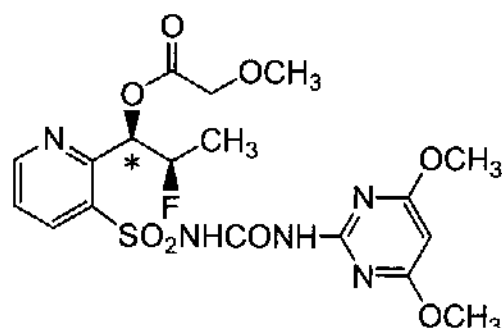
試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

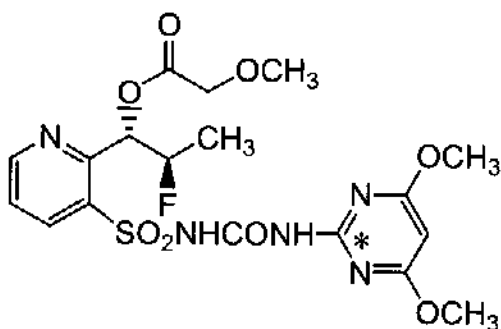
供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロン



[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロン



[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロン

* : 標識位置

化学名 : *N*-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試土壌 : 三重土壌 [水田土壌、埴壤土、pH 6.4、有機炭素含量 2.3%、粒度分布 (砂 31.44%、

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。

沙土 43.77%、粘土 24.79%)]

試験方法：

薬剤処理量 0.03 ppm
処理量の設定根拠

処理液の調製

各標識体ごとに $[^{14}\text{C}]$ フルセトスルフロンの保存溶液を必要量取り、アセトニトリルで定容し、処理液を調製した。

処理

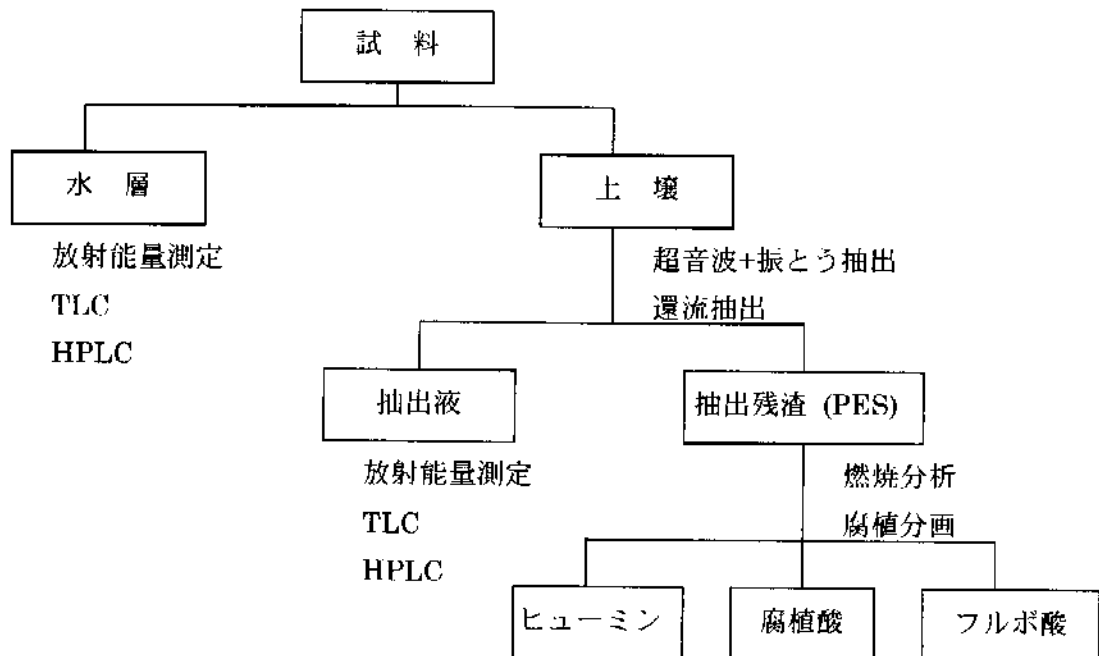
土壌 500 g (乾土相当)をガラス容器に入れ、土壌層の厚さが約 5 cm となるようにした。これに水層の厚さが約 5 cm となるように蒸留水約 680 mL を加えた。この湛水土壌の水層表面に上記処理液 160~185 μL (15 μg)を処理し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ ・暗所で 180 日間インキュベートした。微生物の影響も調べるため、湛水した滅菌土壌 (水も滅菌)にも処理し、同じ条件下でインキュベートした。

採取時期

処理直後及び処理 0.25、1、3、7、14、30、90 及び 180 日後に土壌試料を採取した (滅菌土壌区は処理直後及び処理 7、14 及び 30 日後)。

分析方法

土壌及び水層は分けて分析し、土壌はアセトニトリル及びアセトニトリル/水混液で 4 回抽出した。更に処理 30 日後以降の試料については還流抽出を行い、また、抽出溶媒に酸を添加した。水層及び土壌抽出液は液体シンチレーション計測により放射エネルギーを測定し、薄層クロマトグラフィー (TLC)または高速液体クロマトグラフィー (HPLC)により分析した。抽出残渣 (PES)は燃焼分析により測定した。更に、抽出残渣を腐植分画してその性格を調べた。



試験結果：

分布

水層の放射能は 180 日後に 処理量 (AR) の 11.3~14.8% に減少した。
土壌の抽出放射能は 180 日後に [α - ^{14}C -Py] 標識体区で 51.0~55.2%AR に増加した。[2- ^{14}C -Pm] 標識体区においては 30 日後に 21.9%AR まで増加した後、180 日後までに 16.5%AR に減少した。
抽出残渣中の放射能は [α - ^{14}C -Py] 標識体区において、Day180 までに 30.8~37.1%AR に増加した。[2- ^{14}C -Pm] 標識体区においては 180 日後までに 60.3%AR まで増加した。
揮発性物質の生成量は極微量であった。[2- ^{14}C -Pm] 標識体区においては、Day180 までに 2.7%AR の二酸化炭素が検出された。
[α - ^{14}C -Py] 標識体区における回収率は 90.2~103.2%AR であった。[2- ^{14}C -Pm] 標識体区における回収率は 87.3~106.0%AR であった (表 1~3 参照)。
滅菌土壌区における回収率は 90.9~94.7%AR であった。Day30 において水層の放射能は 61.0%AR に減少し、土壌の抽出放射能は 27.4%AR に増加した。抽出残渣中の放射能は Day30 までに 6.3%AR まで増加した。揮発性物質は検出されなかった (表 4 参照)。

抽出残渣

抽出残渣中の放射能は時間の経過と共に増加し、[α - ^{14}C -Py] 標識区については Day180 に最高で 30.8~37.1%AR に達し、[2- ^{14}C -Pm] 標識区については Day180 に最高で 60.3%AR に達した。腐植分画の結果、放射能の大部分は標識位置に関わらずフルボ酸画分にあった (表 5 参照)。

代謝 (親化合物の分解)

本試験条件で速やかに分解し、水層における半減期 (DT_{50}) は 2.4~3.3 日であった。系全体 (水層+土壌) における DT_{50} は 2.2~3.1 日であった。滅菌土壌における DT_{50} は、水層及び系全体でそれぞれ 6.5 日及び 6.9 日であった (表 6~16 参照)。このことよりフルセトスルフロンの好気/嫌気 (水田) 条件下の土壌における分解には微生物の寄与があると考えられた。ただし、化学的分解の寄与もあると考えられた。

代謝 (分解物)

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 1. 放射能の分布 : [α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロロン区

処理量に対する割合 (%)

| 日 | 水層 | 抽出放射能 | 揮発性有機物 | CO ₂ (H) | 抽出残さ | 回収率 |
|------|------|-------|--------|---------------------|------|-------|
| 0 | 89.6 | 3.8 | nd | nd | 1.3 | 94.7 |
| 0.25 | 69.6 | 18.2 | nd | nd | 5.5 | 93.3 |
| 1 | 83.9 | 5.2 | nd | nd | 4.2 | 93.3 |
| 3 | 79.1 | 12.2 | nd | nd | 4.6 | 95.9 |
| 7 | 73.1 | 14.5 | nd | nd | 9.6 | 97.2 |
| 14 | 61.5 | 16.5 | nd | nd | 12.2 | 90.2 |
| 30 | 55.6 | 29.1 | nd | nd | 11.1 | 95.8 |
| 90 | 24.4 | 50.1 | nd | nd | 26.3 | 100.8 |
| 180 | 12.3 | 55.2 | 0.3 | nd | 30.8 | 98.6 |

nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 放射能の分布 : [2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロロン区

| 日 | 水層 | 抽出放射能 | 揮発性有機物 | CO ₂ (H) | 処理量に対する割合 (%) | |
|------|------|-------|--------|---------------------|---------------|-------|
| | | | | | 抽出残さ | 回収率 |
| 0 | 82.8 | 12.2 | nd | nd | 11.0 | 106.0 |
| 0.25 | 82.9 | 4.0 | nd | nd | 1.5 | 88.4 |
| 1 | 84.1 | 3.5 | nd | nd | 3.5 | 91.1 |
| 3 | 79.1 | 10.1 | nd | nd | 3.8 | 93.0 |
| 7 | 71.0 | 14.3 | nd | nd | 3.1 | 88.4 |
| 14 | 58.6 | 15.7 | nd | nd | 13.0 | 87.3 |
| 30 | 43.6 | 21.9 | nd | nd | 27.6 | 93.1 |
| 90 | 20.2 | 19.3 | nd | 0.9 | 60.3 | 100.7 |
| 180 | 11.3 | 16.5 | nd | 2.7 | 60.3 | 90.8 |

nd : 検出限界以下

表 3. 放射能の分布 : [α -¹⁴C-Py]threo-フルセトスルフロロン区

| 日 | 水層 | 抽出放射能 | 揮発性有機物 | CO ₂ (H) | 処理量に対する割合 (%) | |
|------|------|-------|--------|---------------------|---------------|-------|
| | | | | | 抽出残さ | 回収率 |
| 0 | 92.4 | 0.8 | nd | nd | < 0.8 | 93.2 |
| 0.25 | 87.6 | 6.0 | nd | nd | 3.9 | 97.5 |
| 1 | 84.5 | 4.6 | nd | nd | 4.0 | 93.1 |
| 3 | 78.8 | 10.3 | nd | nd | 4.6 | 93.7 |
| 7 | 72.3 | 14.1 | nd | nd | 8.3 | 94.7 |
| 14 | 62.5 | 16.7 | nd | nd | 17.8 | 97.0 |
| 30 | 47.3 | 35.3 | nd | nd | 9.3 | 91.9 |
| 90 | 22.1 | 54.4 | nd | nd | 21.8 | 98.3 |
| 180 | 14.8 | 51.0 | nd | 0.3 | 37.1 | 103.2 |

nd : 検出限界以下

表 4. 放射能の分布 : 滅菌土壌区([α -¹⁴C-Py] erythro-フルセトスルフロロンを処理)

| H | 水層 | 抽出放射能 | 揮発性有機物 | CO ₂ (H) | 処理量に対する割合 (%) | |
|----|------|-------|--------|---------------------|---------------|------|
| | | | | | 抽出残さ | 回収率 |
| 0 | 92.6 | 1.1 | nd | nd | < 0.8 | 93.7 |
| 7 | 73.3 | 15.2 | nd | nd | 3.0 | 91.5 |
| 14 | 68.1 | 19.3 | nd | nd | 3.5 | 90.9 |
| 30 | 61.0 | 27.4 | nd | nd | 6.3 | 94.7 |

nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. 抽出残渣の腐植分画

| ¹⁴ C 標識位置 | Day | 処理量に対する割合 (%) | | |
|---|-----|---------------|------|------|
| | | ヒューミン | フルボ酸 | 腐植酸 |
| [α - ¹⁴ C-Py]erythro | 30 | nd | 11.1 | nd |
| | 180 | 2.6 | 25.7 | 2.4 |
| [2- ¹⁴ C-Pm]erythro | 30 | 10.0 | 12.8 | 4.7 |
| | 180 | 18.9 | 30.8 | 10.5 |
| [α - ¹⁴ C-Py]threo | 30 | 1.5 | 7.8 | nd |
| | 180 | 3.2 | 31.5 | 2.3 |

nd : 検出限界以下

表 6. 分解物の推移 : [α -¹⁴C-Py]erythro-フルセトスルフロロン区、水層

| □ | フルトスルフロロン (A) | 処理量に対する割合 (%) | | | | | |
|------|---------------|---------------|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| 0 | 87.0 | | | | | | |
| 0.25 | 61.8 | | | | | | |
| 1 | 63.7 | | | | | | |
| 3 | 30.6 | | | | | | |
| 7 | 13.7 | | | | | | |
| 14 | 2.0 | | | | | | |
| 30 | 0.1 | | | | | | |
| 90 | 0.6 | | | | | | |
| 180 | 0.3 | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 7. 分解物の推移 : [α -¹⁴C-Py]erythro-フルセトスルフロロン区、土壌

| 日 | フルトスルフロロン (A) | 処理量に対する割合 (%) | | | | | |
|------|---------------|---------------|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| 0 | 3.2 | | | | | | |
| 0.25 | 14.8 | | | | | | |
| 1 | 1.5 | | | | | | |
| 3 | 0.7 | | | | | | |
| 7 | 0.4 | | | | | | |
| 14 | 0.7 | | | | | | |
| 30 | nd | | | | | | |
| 90 | 0.2 | | | | | | |
| 180 | 0.2 | | | | | | |

na : 未測定

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。

表 8. 分解物の推移：[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロン区、系全体(水層+土壌)

処理量に対する割合 (%)

| H | フルセトスルフロン (A) | | | | | | |
|------|------------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 90.2 | | | | | | |
| 0.25 | 76.6 | | | | | | |
| 1 | 65.2 | | | | | | |
| 3 | 31.3 | | | | | | |
| 7 | 14.1 | | | | | | |
| 14 | 2.7 | | | | | | |
| 30 | 0.1 | | | | | | |
| 90 | 0.8 | | | | | | |
| 180 | 0.5 | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 9. 分解物の推移：[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロン区、水層

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロン (A) | | | | | | |
|------|------------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 79.5 | | | | | | |
| 0.25 | 75.4 | | | | | | |
| 1 | 68.8 | | | | | | |
| 3 | 28.1 | | | | | | |
| 7 | 15.1 | | | | | | |
| 14 | 2.1 | | | | | | |
| 30 | nd | | | | | | |
| 90 | nd | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 10. 分解物の推移：[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロン区、土壌

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロン (A) | | | | | | |
|------|------------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 10.7 | | | | | | |
| 0.25 | 2.5 | | | | | | |
| 1 | 1.2 | | | | | | |
| 3 | 3.1 | | | | | | |
| 7 | nd | | | | | | |
| 14 | nd | | | | | | |
| 30 | nd | | | | | | |
| 90 | nd | | | | | | |
| 180 | nd | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 11. 分解物の推移：[2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロロン区、系全体(水層+上層)

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | | | | |
|------|----------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 90.2 | | | | | | |
| 0.25 | 77.9 | | | | | | |
| 1 | 70.0 | | | | | | |
| 3 | 31.2 | | | | | | |
| 7 | 15.1 | | | | | | |
| 14 | 2.1 | | | | | | |
| 30 | nd | | | | | | |
| 90 | nd | | | | | | |
| 180 | nd | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 12. 分解物の推移：[α-¹⁴C-Py]threo-フルセトスルフロロン区、水層

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | | | | |
|------|----------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 90.9 | | | | | | |
| 0.25 | 81.7 | | | | | | |
| 1 | 71.1 | | | | | | |
| 3 | 42.2 | | | | | | |
| 7 | 12.4 | | | | | | |
| 14 | 2.2 | | | | | | |
| 30 | nd | | | | | | |
| 90 | 0.5 | | | | | | |
| 180 | 0.2 | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 13. 分解物の推移：[α-¹⁴C-Py]threo-フルセトスルフロロン区、土壌

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | | | | |
|------|----------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | na | | | | | | |
| 0.25 | 3.8 | | | | | | |
| 1 | 1.3 | | | | | | |
| 3 | 1.3 | | | | | | |
| 7 | 0.2 | | | | | | |
| 14 | 0.8 | | | | | | |
| 30 | 0.2 | | | | | | |
| 90 | 0.1 | | | | | | |
| 180 | 0.1 | | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 14. 分解物の推移：[α - 14 C-Py]*threo*-フルセトスルフロロン区、系全体(水層+土壌)

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | | | |
|------|----------------|--|--|--|--|--|
| 0 | 90.9 | | | | | |
| 0.25 | 85.5 | | | | | |
| 1 | 72.4 | | | | | |
| 3 | 43.5 | | | | | |
| 7 | 12.6 | | | | | |
| 14 | 3.0 | | | | | |
| 30 | 0.2 | | | | | |
| 90 | 0.6 | | | | | |
| 180 | 0.3 | | | | | |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 15. 分解物の推移：滅菌土壌区*、系全体(水層+土壌)

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | |
|----|----------------|--|--|--|
| 0 | 90.3 | | | |
| 7 | 23.2 | | | |
| 14 | 37.4 | | | |
| 30 | 8.9 | | | |

nd : 検出限界以下

* : 滅菌土壌区は[α - 14 C-Py] *erythro*-フルセトスルフロロンを処理。

表 16. 分解速度：フルセトスルフロロン

水層

| 14 C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|---|----------------------|----------------------|----------------|
| [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> | 2.4 | 8.1 | 0.973 |
| [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> | 2.6 | 8.6 | 0.979 |
| [α - 14 C-Py] <i>threo</i> | 3.3 | 10.9 | 0.983 |
| 滅菌土壌 | 6.5 | 21.6 | 0.844 |

系全体(水層+土壌)

| 14 C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|---|----------------------|----------------------|----------------|
| [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> | 2.2 | 7.5 | 0.986 |
| [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> | 2.5 | 8.2 | 0.984 |
| [α - 14 C-Py] <i>threo</i> | 3.1 | 10.2 | 0.989 |
| 滅菌 ([α - 14 C-pyridine] <i>erythro</i>) | 6.9 | 23.1 | 0.794 |

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 17. 分解速度： Met-1(B)

水層

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-Py]erythro | 20.0 | 66.3 | 0.973 |
| [2- ¹⁴ C-Pm]erythro | 16.0 | 53.2 | 0.979 |
| [α- ¹⁴ C-Py]threo | 15.7 | 52.1 | 0.983 |

系全体(水層+土壌)

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-Py]erythro | 22.1 | 73.4 | 0.986 |
| [2- ¹⁴ C-Pm]erythro | 18.7 | 62.3 | 0.984 |
| [α- ¹⁴ C-Py]threo | 19.9 | 66.0 | 0.989 |

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。

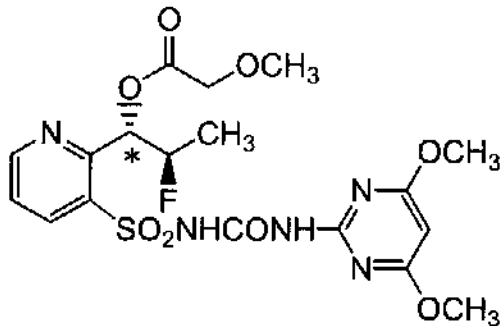
図 1. フルセトスルフロンの好気/嫌気 (水田)条件下の土壌における想定代謝経路

9.3.2 フルセトスルフロンの好気条件下の土壌における代謝 (資料 No. M-3.2)

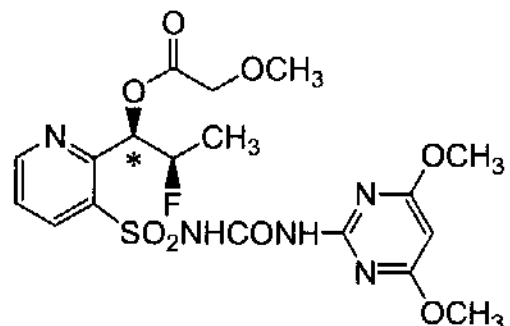
試験機関 Huntingdon Life Sciences, Ltd.

報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

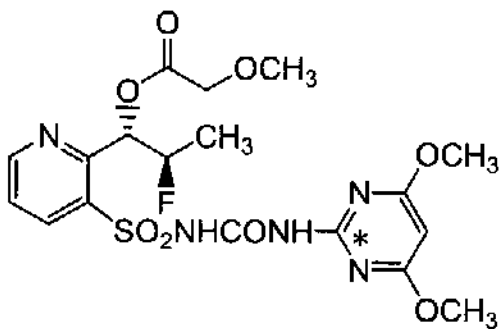
供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの



[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロンの



[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロンの

* : 標識位置

化学名 : *N*-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

供試土壌 : 三重土壌 [(畑上壤、埴壤土、pH 7.0、有機炭素含量 5.2%、粒度分布(砂 43.37%、シルト 35.28%、粘土 21.35%)]

試験方法：

薬剤処理量 0.2 ppm

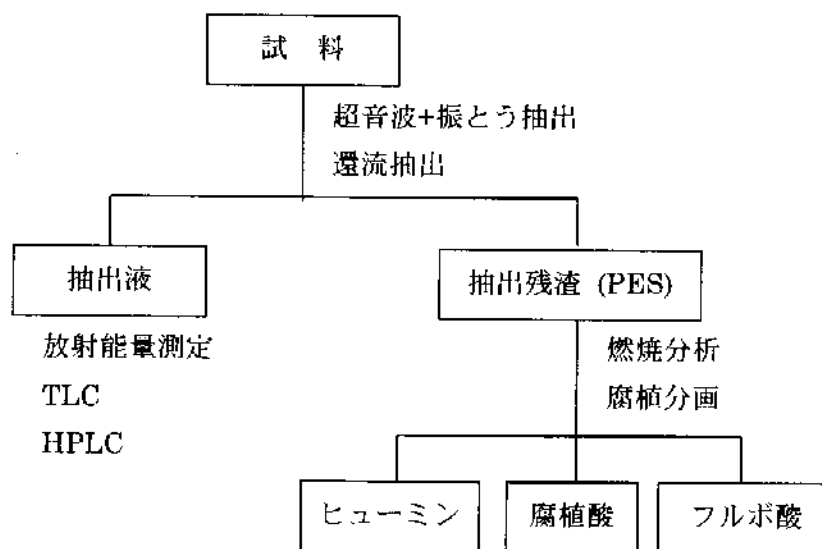
処理量の設定根拠

処理液の調製 各標識体ごとに $[^{14}\text{C}]$ フルセトスルフロンの保存溶液を必要量取り、アセトニトリル/水 (1:1, v/v)溶液で定容し、処理液を調製した。

処理 上記処理液 170 ~185 μL (20 μg)を土壌 100 g (乾土相当)に処理し、土壌の水分張力を pF2 (最大容水量の 62 %に相当)に維持して 25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ ・暗所で 1 年間インキュベートした。微生物の影響も調べるため、滅菌土壌にも処理し、同じ条件下でインキュベートした。

採取時期 処理直後及び処理 0.25、1、3、7、14、30、60、120、179、270 及び 365 日後に土壌試料を採取した (滅菌土壌区は処理直後及び処理 7、14 及び 30 日後)。

分析方法 土壌試料はアセトニトリル及びアセトニトリル/水混液で最大 8 回抽出した。土壌抽出液は液体シンチレーション計測により放射エネルギーを測定し、薄層クロマトグラフィー (TLC)または高速液体クロマトグラフィー (HPLC)により分析した。抽出残渣 (PES)は燃焼分析により測定した。更に、抽出残渣を腐植分画してその性格を調べた。



試験結果：

分布

抽出放射能は時間とともに減少し、Day365 には 43.2~51.6%AR (処理放射能)にまで減少した。これに対応して二酸化炭素への無機化及び抽出残渣中の放射能の増加が観察された。二酸化炭素は Day1 から検出され、Day365 に最高で 23.6~30.1%AR に達した。抽出残渣は最高で 22.1~29.9%AR (Day120~365)に達した。回収率は試験期間を通じて 92.9~113.0 %だった (表 1~3 参照)。

滅菌土壌区における回収率は 95.6~99.2%AR であった。土壌の抽出放射能は一定であった。抽出残渣中の放射能は Day14 に 2.7%AR まで増加した。揮発性物質は検出されなかった (表 4 参照)。

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。

抽出残渣 抽出残渣中の放射能は最高で 22.1～29.9%AR となった。腐植分画の結果、[α - ^{14}C -Py]標識体区については、放射能の大部分は Day30 にはフルボ酸画分にあるが、時間の経過と共にヒューミン画分の占める割合が増えることが分かった。[2- ^{14}C -Pm]標識体区についても時間の経過と共にヒューミン画分の占める割合が増えることが分かった (表 5 参照)。

代謝 (親化合物の分解)

本試験条件で速やかに分解し、土壌半減期 (DT_{50})は 0.085～0.102 H だった。 DT_{90} は 0.282～0.338 日だった。滅菌土壌における DT_{50} 及び DT_{90} はそれぞれ 10 日及び 33 日であった (表 6～10 参照)。このことよりフルセトスルフロンの好気条件下の土壌における分解には微生物の寄与があると考えられた。ただし、化学的分解の寄与もあると考えられた。

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。

表 1. 放射能の分布 : [α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロロン区
処理量に対する割合 (%)

| 日 | 抽出放射能 | 抽出残さ | CO ₂ (H) | 回収率 |
|------|-------|------|---------------------|-------|
| 0 | 96.8 | 1.9 | na | 98.7 |
| 0.25 | 93.9 | 2.2 | nd | 96.1 |
| 1 | 92.0 | 10.1 | nd | 102.1 |
| 3 | 91.9 | 8.8 | 0.1 | 100.8 |
| 7 | 96.6 | 3.2 | 0.2 | 100.0 |
| 14 | 91.4 | 5.8 | 0.6 | 97.8 |
| 30 | 84.1 | 10.1 | 1.9 | 96.1 |
| 60 | 81.8 | 11.9 | 7.0 | 100.7 |
| 120 | 77.2 | 12.0 | 10.4 | 99.6 |
| 179 | 63.9 | 20.5 | 15.8 | 100.2 |
| 270 | 58.6 | 18.9 | 22.9 | 100.4 |
| 365 | 47.5 | 22.1 | 28.6 | 98.2 |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 2. 放射能の分布 : [2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロロン区
処理量に対する割合 (%)

| 日 | 抽出放射能 | 抽出残さ | CO ₂ (H) | 回収率 |
|------|-------|------|---------------------|-------|
| 0 | 98.5 | 2.0 | na | 100.5 |
| 0.25 | 96.6 | 2.5 | nd | 99.1 |
| 1 | 99.0 | 4.2 | 0.1 | 103.3 |
| 3 | 98.0 | 4.4 | 0.2 | 102.6 |
| 7 | 88.1 | 5.9 | 0.7 | 94.7 |
| 14 | 90.1 | 6.9 | 1.4 | 98.4 |
| 30 | 75.8 | 14.1 | 3.9 | 93.8 |
| 60 | 73.9 | 13.1 | 7.8 | 94.8 |
| 120 | 67.7 | 29.9 | 15.4 | 113.0 |
| 179 | 57.5 | 28.8 | 22.1 | 108.4 |
| 270 | 51.0 | 24.5 | 27.8 | 103.3 |
| 365 | 43.2 | 24.4 | 30.1 | 97.7 |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 放射能の分布 : [α - ^{14}C -Py]*threo*-フルセトスルフロロン区
処理量に対する割合 (%)

| 日 | 抽出放射能 | 抽出残さ | CO ₂ (H) | 回収率 |
|------|-------|------|---------------------|-------|
| 0 | 92.4 | 0.8 | na | 93.2 |
| 0.25 | 94.1 | 1.4 | nd | 95.5 |
| 1 | 97.8 | 3.5 | nd | 101.3 |
| 3 | 89.2 | 12.5 | nd | 101.7 |
| 7 | 89.5 | 3.2 | 0.2 | 92.9 |
| 14 | 89.5 | 5.7 | 0.8 | 96.0 |
| 30 | 80.8 | 10.9 | 1.3 | 93.0 |
| 60 | 81.3 | 15.1 | 3.2 | 99.6 |
| 120 | 75.0 | 24.2 | 9.0 | 108.2 |
| 179 | 61.7 | 23.2 | 13.8 | 98.7 |
| 270 | 58.3 | 15.7 | 19.6 | 93.6 |
| 365 | 51.6 | 21.7 | 23.6 | 96.9 |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 4. 放射能の分布 : 滅菌上壤区 ([α - ^{14}C -Py]*erythro*-フルセトスルフロロンを処理)
処理量に対する割合 (%)

| 日 | 抽出放射能 | 抽出残さ | CO ₂ (H) | 回収率 |
|----|-------|------|---------------------|------|
| 0 | 98.2 | 0.3 | na | 98.5 |
| 7 | 93.8 | 1.8 | nd | 95.6 |
| 14 | 96.5 | 2.7 | nd | 99.2 |
| 30 | 94.9 | 1.8 | nd | 96.7 |

na : 未測定、nd : 検出限界以下

表 5. 抽出残渣の腐植分画

| ^{14}C 標識位置 | Day | 処理量に対する割合 (%) | | |
|--|-----|---------------|------|-----|
| | | ヒューミン | フルボ酸 | 腐植酸 |
| [α - ^{14}C -Py] <i>erythro</i> | 30 | 1.5 | 7.4 | 1.2 |
| | 60 | 2.2 | 7.8 | 1.9 |
| | 365 | 12.6 | 3.8 | 5.7 |
| [2- ^{14}C -Pm] <i>erythro</i> | 30 | 6.3 | 4.0 | 3.8 |
| | 60 | 5.0 | 4.4 | 3.7 |
| | 365 | 13.3 | 2.4 | 8.7 |
| [α - ^{14}C -Py] <i>threo</i> | 30 | 1.7 | 6.7 | 2.5 |
| | 60 | 3.2 | 6.7 | 5.1 |
| | 365 | 13.2 | 2.5 | 5.9 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. 分解物の推移：[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロン区

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロン (A) | | | | | | |
|------|---------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 93.2 | | | | | | |
| 0.25 | 16.6 | | | | | | |
| 1 | 1.8 | | | | | | |
| 3 | 0.8 | | | | | | |
| 7 | 0.9 | | | | | | |
| 14 | 0.2 | | | | | | |
| 30 | 0.6 | | | | | | |
| 60 | 0.9 | | | | | | |
| 120 | 0.8 | | | | | | |
| 179 | 0.5 | | | | | | |
| 270 | 0.5 | | | | | | |
| 365 | 0.4 | | | | | | |

na : 未測定

表 7. 分解物の推移：[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロン区

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロン (A) | | | | | | |
|------|---------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 95.7 | | | | | | |
| 0.25 | 14.9 | | | | | | |
| 1 | 10.3 | | | | | | |
| 3 | 1.6 | | | | | | |
| 7 | < 0.1 | | | | | | |
| 14 | < 0.1 | | | | | | |
| 30 | < 0.1 | | | | | | |
| 60 | < 0.1 | | | | | | |
| 120 | < 0.1 | | | | | | |
| 179 | < 0.1 | | | | | | |
| 270 | < 0.1 | | | | | | |
| 365 | < 0.1 | | | | | | |

na : 未測定

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。

表 8. 分解物の推移：[α - 14 C-Py] *threo*-フルセトスルフロロン区

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | | | | |
|------|----------------|--|--|--|--|--|--|
| 0 | 90.1 | | | | | | |
| 0.25 | 13.6 | | | | | | |
| 1 | 1.1 | | | | | | |
| 3 | 2.3 | | | | | | |
| 7 | 0.5 | | | | | | |
| 14 | 0.4 | | | | | | |
| 30 | 0.3 | | | | | | |
| 60 | 0.8 | | | | | | |
| 120 | 0.4 | | | | | | |
| 179 | 0.1 | | | | | | |
| 270 | < 0.1 | | | | | | |
| 365 | 0.3 | | | | | | |

na : 未測定

表 9. 分解物の推移：滅菌上壤区([α - 14 C-Py] *erythro*-フルセトスルフロロンを処理)

処理量に対する割合 (%)

| 日 | フルセトスルフロロン (A) | | | |
|----|----------------|--|--|--|
| 0 | 92.2 | | | |
| 7 | 76.4 | | | |
| 14 | 13.4 | | | |
| 30 | 17.5 | | | |

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 10. 分解速度： フルセトスルフロン(A)

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-pyridine] <i>erythro</i> | 0.102 | 0.338 | 0.986 |
| [2- ¹⁴ C-pyrimidine] <i>erythro</i> | 0.085 | 0.282 | 0.964 |
| [αα- ¹⁴ C-pyridine] <i>threo</i> | 0.086 | 0.286 | 0.989 |
| 滅菌土壌 | 10 | 33 | 0.801 |

表 11. 分解速度：

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>erythro</i> | | | |
| [2- ¹⁴ C-Pm] <i>erythro</i> | | | |
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>threo</i> | | | |

表 12. 分解速度：

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-pyridine] <i>erythro</i> | | | |
| [α- ¹⁴ C-pyridine] <i>threo</i> | | | |

表 13. 分解速度：

| ¹⁴ C 標識位置 | DT ₅₀ (日) | DT ₉₀ (日) | r ² |
|--|----------------------|----------------------|----------------|
| [α- ¹⁴ C-pyridine] <i>erythro</i> | | | |
| [2- ¹⁴ C-pyrimidine] <i>erythro</i> | | | |
| [α- ¹⁴ C-pyridine] <i>threo</i> | | | |

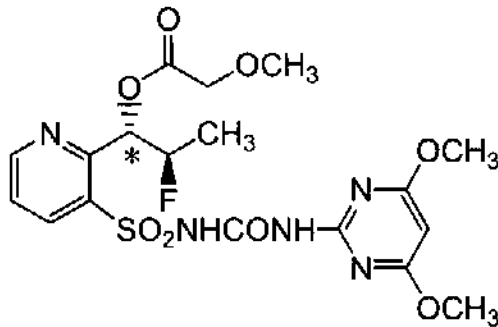
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. フルセトスルフロンの好気条件下の土壌における想定代謝経路

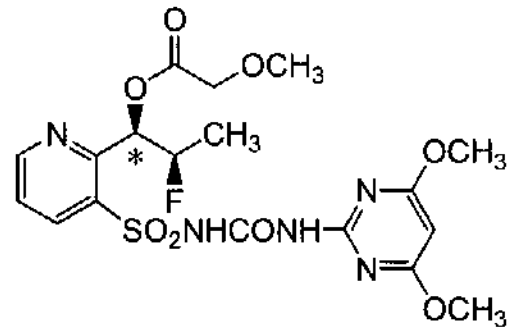
9.3.3 土壌吸脱着性試験 (資料 No. M-3.3)

試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.
報告書作成年 2004年 [GLP 対応]

供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロソ



[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロソ

* = ^{14}C 標識位置

化学名: *N*-[[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

ロット No.:

比放射能:

放射化学的純度:

供試土壌: Soil I (イギリス Bromsgrove、砂壤土、OECD106 土壌タイプ 5)
 Soil II (イギリス Elmton、埴壤土、OECD106 土壌タイプ 2)
 Soil III (デンマーク Flakkebjerg、砂壤土、OECD106 土壌タイプ 3)
 Soil IV (日本 Saitama、火山灰、OECD106 土壌タイプ 4)
 Soil V (ドイツ Speyer 2.2、壤質砂土、OECD106 土壌タイプ 5)
(表 1 参照)

試験方法: OECD ガイドラインに従い、フルセトスルフロソ-erythro 体を用いて予備試験及び本試験を行った。予備試験において、土壌/溶液比、吸着平衡時間及び脱着平衡時間を測定した。土壌/溶液比測定には 1 土壌、平衡時間測定には 5 土壌を用いた。本試験においては、5 土壌全てを用い、土壌吸着を調べるためフロイントリッヒ吸着等温式を求めた。また、土壌吸着が可逆的か不可逆的かを調べるためフロイントリッヒ脱着等温式を求めた。更に、異性体間比較を行うため、フルセトスルフロソ-threo 体を用いて吸着係数 (K_d)を測定した。

供試土壌の調製

土壌は 2 mm の篩にかけ、室温で風乾し、4℃で保存した。使用前、土壌は γ 線で滅菌した。フルセトスルフロンを添加する前に、土壌に 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加し（試験に用いる液量の 95%）、最低 15 時間水平方向に振盪（約 25℃・暗所）することにより平衡化した。

試験溶液の作製

[¹⁴C]erythro 体あるいは threo 体標準溶液を非標識フルセトスルフロんで放射能希釈し、0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加して 0.1 mg/mL（設定値）の試験溶液を作製した。予め平衡化された各々の試験区にこの試験溶液 1 mL を添加し、溶液濃度 4.93 ~ 5.02 mg/L を得た（アセトニトリル濃度 0.06~0.1% v/v）。低濃度試料用の試験溶液調製では、放射能希釈せずに試験溶液を作製し、上述同様に添加し、溶液濃度 1.01、0.25、0.105 及び 0.054 mg/L を得た（アセトニトリル濃度 0.1% v/v）。

予備試験

土壌/溶液比の測定

[¹⁴C]erythro 体、Soil I を用いて試験を実施した（24.3℃±0.6℃・暗所、溶液濃度 5.01 mg/L）。土壌/溶液比 1:1、1:5 及び 1:20 で試験した結果、最も吸着の大きかった土壌/溶液比 1:1 (w/v) を以後の試験で用いることとした（表 2 参照）。また、平衡化後フルセトスルフロンの分解が有意に起こっていたことから、微生物的分解を抑制するために、使用前に試験土壌を γ 線滅菌することとした。

吸着平衡時間の測定

土壌/溶液比 1:1 で試験を実施した（24.1℃±0.1℃・暗所、溶液濃度 5.02 mg/L）。平衡化後、依然としてフルセトスルフロンは分解したものの、滅菌処理することで分解を抑えることが出来た（表 3 参照）。フルセトスルフロンの分解を最小限にするため、以後の試験における吸着平衡時間は 4 時間とした。

脱着平衡時間の測定

4 時間の吸着平衡後、新たな溶液を添加して試験を実施した（24.5℃±0.1℃・暗所、溶液濃度 5.00 mg/L）。フルセトスルフロンの分解を考慮し、脱着率を一定にするため、本試験における脱着平衡時間は 8 時間とした（表 4 参照）。

本試験

土壌における [¹⁴C]erythro 体の吸着

土壌におけるフルセトスルフロンの吸着挙動を調べるために行った。土壌/溶液比及び吸着平衡時間は、予備試験において選択した値を用いた。各々の滅菌土壌 20 g（乾土相当）に、最終水量が 19 mL となるように 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加し平衡化した後、各濃度のフルセトスルフロンの試験溶液 1 mL を加え、水平方向

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。

に振盪した (25℃±0.4℃・暗所)。溶液濃度は 4.97、1.01、0.25、0.105 及び 0.054 mg/L とした。4 時間後に試料を採取し、遠心分離し、溶液の放射エネルギーを測定した (2 連)。得られた結果より、物質収支*及び吸着パラメーターを求めた。

土壌からの¹⁴C]erythro 体の脱着

土壌におけるフルセトスルフロンの脱着挙動を調べるために行った。土壌/溶液比及び脱着平衡時間は、予備試験において選択した値を用いた。上述の吸着後、溶液を除去し、除去した溶液と等量の新たな 0.01 M 塩化カルシウム溶液を土壌に添加し、水平方向に振盪した (25℃±0.1℃・暗所)。8 時間後に試料を採取し、遠心分離し、溶液の放射エネルギーを測定した (2 連)。得られた結果より、物質収支*及び脱着パラメーターを求めた。

土壌における¹⁴C]threo 体の吸着係数 (Kd)

異性体間の吸着挙動を比較するために行った。土壌/溶液比及び吸着平衡時間は、予備試験において選択した値を用いた。各々の滅菌土壌 20 g (乾土相当)に、最終水量が 19 mL となるように 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加し平衡化した後、フルセトスルフロンの試験溶液 1 mL を加え、水平方向に振盪した (24.7℃±0.1℃・暗所)。溶液濃度は 4.93 mg/L とした。4 時間後に試料を採取し、遠心分離し、溶液の放射エネルギーを測定した (2 連)。得られた結果より吸着パラメーターを求めた。

- * 物質収支 本試験における土壌試料について、吸着あるいは吸着/脱着後、溶液中の放射エネルギー、土壌を抽出して求めた放射エネルギー及び土壌の抽出残さを燃焼して求めた放射エネルギーの合計を、放射エネルギーの回収率として表した。

分析方法 溶液は遠心分離後、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。物質収支を求める際、遠心分離後の土壌をアセトニトリルあるいはアセトニトリル：水 (70:30 v/v)を用いて抽出し、抽出液中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を用いて測定した。抽出残物 (PES)は燃焼し、液体シンチレーションアナライザーを用いて燃焼生成物を測定した。また、溶液あるいは土壌抽出液の一部を TLC により分析し、フルセトスルフロンの分解割合を求めた。

試験結果

土壌における¹⁴C]erythro 体の吸着

物質収支を求めた結果、Soil 1-Vにおける回収率は 100.6~103.3%であった (表 5 参照)。また、吸着平衡後のフルセトスルフロンの残存割合を測定した結果、溶液におけるフルセトスルフロンの割合は 59.0~88.1%であった。土壌抽出液におけるフルセトスルフロンの割合は 43.0~76.8%であった (表 6 参照)。TLC 分析の結果をもとに正確なフルセトスルフロンの濃度を算出し、吸着パラメーターを求めた。フロイントリッヒ吸着係数 (K_f^{ads})は 0.085~0.238、それを土壌の有機炭素含有率で補正した K_f

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。

oc は 2.67~16.6 であり、傾き (1/n) は 0.85~0.93 であった。erythro 体は 5 十壌全てに対して弱い吸着を示した (表 7 参照)。

土壌からの¹⁴C]erythro 体の脱着

物質収支を求めた結果、Soil I-V における回収率は 96.0~102.4% であった (表 8 参照)。また、吸着/脱着平衡後のフルセトスルフロンの残存割合を測定した結果、溶液におけるフルセトスルフロンの割合は 11.3~64.4% であった。土壌抽出液におけるフルセトスルフロンの割合は、9.2~51.4% であった (表 9 参照)。TLC 分析の結果をもとに正確なフルセトスルフロンの濃度を算出し、脱着パラメーターを求めた。フロイントリッヒ脱着係数 (K_F^{des}) は 0.174~0.267、それを土壌の有機炭素含有率で補正した K_F^{oc} は 5.4~20.0 であり、傾き (1/n) は 0.93~0.98 であった。以上の結果より、各々の土壌においてフロイントリッヒ吸着係数及び脱着係数は近似しており、よってフルセトスルフロンの土壌への吸着は弱く、吸着は可逆的であると考えられた (表 10 参照)。

土壌における¹⁴C]threo 体の吸着係数 (Kd)

吸着平衡後のフルセトスルフロンの残存割合を TLC により測定し (表 11 参照)、正確なフルセトスルフロンの濃度を算出し、吸着パラメーターを求めた。吸着係数 (Kd) は 0.092~0.149 であり、threo 体は土壌への弱い吸着を示した。フルセトスルフロンの両異性体で算出した吸着係数 (Kd) は近似しており、土壌における移動性は同等であると考えられた (表 12 参照)。

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 1. 供試土壌

| | 土壌 | | | | |
|--------------------------------|------------|--------|-------------|---------|-----------|
| | I | II | III | IV | V |
| 採取場所 | Bromsgrove | Elmton | Flakkebjerg | Saitama | Speyer2.2 |
| 有機炭素含有率 (g/100 g soil) % | 1.1 | 3.2 | 1.3 | 3.7 | 2.8 |
| pH (0.01 M CaCl ₂) | 5.2 | 7.3 | 6.3 | 5.4 | 5.5 |
| pH (水) | 5.8 | 8.0 | 6.9 | 5.6 | 6.2 |
| 陽イオン交換容量 (mEq/100 g soil) | 11.7 | 28.7 | 13.5 | 24.6 | 11.8 |
| 土性分類(USDA) | 砂壤土 | 埴壤土 | 砂壤土 | 火山灰 | 壤質砂土 |
| 粒径分布(USDA) | | | | | |
| < 0.002 mm(粘土) % | 13.55 | 25.17 | 13.92 | 15.7 | 7.03 |
| 0.002-0.053 mm(シルト) % | 15.85 | 26.07 | 30.93 | 40.4 | 13.39 |
| 2-0.053 mm(砂) % | 70.60 | 48.76 | 55.15 | 43.9 | 79.57 |
| 窒素含有量(mg/kg) | 1133.9 | 3191.7 | 1049.8 | 2898.1 | 2239.8 |
| 有機物含有率 (g/100 g soil) % | 1.89 | 5.5 | 2.24 | 5.46 | 4.82 |
| OECD 106 による土壌分類 | 5 | 2 | 3 | 4 | 5 |

表 2. 土壌 / 溶液比の測定 (Soil I、溶液中の放射能)

| | 吸着時間 (時間) | | | | |
|-----------------|-------------------|------|------|------|-------|
| | 2 | 4 | 8 | 24 | 48 |
| 土壌/溶液比 1:1 w/v | 73.2 ^a | 64.7 | 60.4 | 75.4 | 75.3 |
| 土壌/溶液比 1:5 w/v | 87.6 | 82.1 | 81.3 | 99.6 | 88.9 |
| 土壌/溶液比 1:20 w/v | 92.5 | 98.6 | 95.8 | 99.2 | 100.1 |
| ブランク (土壌なし) | 100.3 | 89.1 | 99.9 | 93.2 | 101.0 |

^a 表の数値は処理量に対する割合 %

表 3. 吸着平衡時間の測定 (溶液中の放射能)

| 吸着平衡時間 (時間) | 2 | 4 | 8 | 24 | 48 |
|-------------|-------------------|------|------|------|------|
| Soil I | 82.3 ^a | 85.3 | 83.9 | 78.1 | 81.2 |
| Soil II | 94.9 | 89.8 | 87.3 | 81.3 | 76.8 |
| Soil III | 87.2 | 87.6 | 82.7 | 81.3 | 77.4 |
| Soil IV | 86.0 | 87.3 | 79.4 | 77.3 | 71.7 |
| Soil V | 77.2 | 78.0 | 78.2 | 73.9 | 71.9 |

^a 表の数値は処理量に対する割合 %

表 4. 脱着平衡時間の測定 (溶液中の放射能量)

| 脱着平衡時間 (時間) | 2 | 4 | 8 | 24 | 48 |
|-------------|-------------------|------|------|------|------|
| Soil I | 17.0 ^a | 23.1 | 19.2 | 21.0 | 22.6 |
| Soil II | 17.8 | 23.7 | 20.3 | 19.9 | 20.6 |
| Soil III | 18.7 | 22.5 | 20.5 | 21.4 | 21.8 |
| Soil IV | 14.2 | 16.6 | 15.8 | 14.1 | 14.0 |
| Soil V | 19.5 | 21.5 | 22.1 | 20.9 | 22.4 |

^a 表の数値はフルセトスルフロンの相当 μg

表 5. 物質収支 (吸着試験, erythro 体)

| 土壌 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
|------------------|-------------------|---------|----------|---------|--------|
| 水溶液 ^a | 48.2 ^b | 45.6 | 51.6 | 19.6 | 39.8 |
| 土壌抽出液 | 50.1 | 49.0 | 47.1 | 75.7 | 60.5 |
| 抽出残さ | 3.3 | 8.7 | 1.9 | 6.2 | 1.4 |
| 回収率 (%) | 101.6 | 103.3 | 100.6 | 101.5 | 101.7 |

^a 遠心分離後、土壌から分離した溶液のみを測定

^b 表の数値は処理量に対する割合 % (溶液濃度 4.97 mg/L)

表 6. 溶液及び土壌抽出液における放射性物質の割合 (吸着試験, erythro 体)

| 土壌抽出液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
|--------------|-------------------|---------|----------|---------|--------|
| フルセトスルフロンの割合 | 76.8 ^a | 43.0 | 73.5 | 69.9 | 55.3 |
| その他 | 23.2 | 57.0 | 26.5 | 30.1 | 44.7 |
| 溶液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
| フルセトスルフロンの割合 | 88.1 | 59.0 | 86.8 | 82.7 | 76.6 |
| その他 | 11.9 | 41.0 | 13.2 | 17.3 | 23.4 |

^a 表の数値は溶液または土壌抽出液中放射能に対する割合 % (溶液濃度 4.97 mg/L)

表 7. 吸着パラメーター (erythro 体)

| 供試土壌 | %有機炭素 | K_F^{ads} ^a | K_{Fom} ^b | K_{Foc} ^c | $1/n$ ^d |
|----------|-------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Soil I | 1.1 | 0.183 | 9.68 | 16.6 | 0.92 |
| Soil II | 3.2 | 0.085 | 1.55 | 2.67 | 0.88 |
| Soil III | 1.3 | 0.162 | 7.23 | 12.5 | 0.89 |
| Soil IV | 3.2 | 0.143 | 2.62 | 4.51 | 0.85 |
| Soil V | 2.8 | 0.238 | 4.94 | 8.50 | 0.93 |

^a フロイントリッヒ吸着係数

^b %有機物で補正したフロイントリッヒ吸着係数

^c %有機炭素で補正したフロイントリッヒ吸着係数

^d フロイントリッヒ吸着等温式の傾き

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。

表 8. 物質収支(脱着試験, erythro 体)

| 土壌 | Soil I ^c | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
|-------------------|---------------------|---------|----------|---------|--------|
| 吸着溶液 ^a | 49.4 ^b | 49.8 | 50.8 | 24.5 | 36.9 |
| 脱着溶液 ^a | 20.6 | 21.2 | 20.2 | 16.3 | 21.5 |
| 土壌抽出液 | 27.8 | 25.6 | 23.9 | 53.5 | 38.5 |
| 抽出残さ | 1.4 | 4.7 | 1.1 | 8.1 | 1.1 |
| 回収率(%) | 99.2 | 101.3 | 96.0 | 102.4 | 98.0 |

^a 遠心分離後、土壌から分離した溶液のみを測定

^b 表の数値は処理量に対する割合 %(溶液濃度 4.97 mg/L)

^c Soil I のみ 1 連制分析

表 9. 溶液及び土壌抽出液における放射性物質の割合(脱着試験, erythro 体)

| 土壌抽出液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
|-----------|-------------------|---------|----------|---------|--------|
| フルセトスルフロソ | 51.4 ^a | 9.2 | 45.7 | 47.8 | 22.0 |
| その他 | 48.6 | 90.8 | 54.3 | 52.2 | 78.0 |
| 溶液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
| フルセトスルフロソ | 64.4 | 11.3 | 58.0 | 55.8 | 33.5 |
| その他 | 35.6 | 88.7 | 42.0 | 44.2 | 66.5 |

^a 表の数値は溶液または土壌抽出液中放射能に対する割合 %(溶液濃度 4.97 mg/L)

表 10. 脱着パラメーター(erythro 体)

| 供試土壌 | %有機炭素 | K_F^{des} ^a | K_{Fom} ^b | K_{Foc} ^c | 1/n ^d |
|----------|-------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Soil I | 1.1 | 0.220 | 11.6 | 20.0 | 0.93 |
| Soil II | 3.2 | 0.174 | 3.16 | 5.44 | 0.93 |
| Soil III | 1.3 | 0.239 | 10.7 | 18.4 | 0.98 |
| Soil IV | 3.2 | 0.267 | 4.90 | 8.42 | 0.94 |
| Soil V | 2.8 | 0.255 | 5.29 | 9.11 | 0.93 |

^a フロイントリッヒ脱着係数

^b %有機物で補正したフロイントリッヒ脱着係数

^c %有機炭素で補正したフロイントリッヒ脱着係数

^d フロイントリッヒ脱着等温式の傾き

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。

表 11. 溶液及び土壌抽出液における放射性物質の割合(吸着試験, *threo* 体)

| 土壌抽出液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
|------------|-------------------|---------|----------|---------|--------|
| フルセトスルフロロン | 77.9 ^a | 52.5 | 81.0 | 78.1 | 64.9 |
| その他 | 22.1 | 47.5 | 19.0 | 21.9 | 35.1 |
| 溶液 | Soil I | Soil II | Soil III | Soil IV | Soil V |
| フルセトスルフロロン | 80.3 | 58.3 | 83.7 | 83.7 | 72.7 |
| その他 | 19.7 | 41.7 | 16.3 | 16.3 | 27.3 |

^a 表の数値は溶液または土壌抽出液中放射能に対する割合 %

表 12. 吸着定数(Kd)の比較

| 供試土壌 | フルセトスルフロロン | |
|----------|------------------|----------------|
| | <i>erythro</i> 体 | <i>threo</i> 体 |
| Soil I | 0.171 | 0.098 |
| Soil II | 0.068 | 0.092 |
| Soil III | 0.149 | 0.122 |
| Soil IV | 0.102 | 0.093 |
| Soil V | 0.216 | 0.149 |

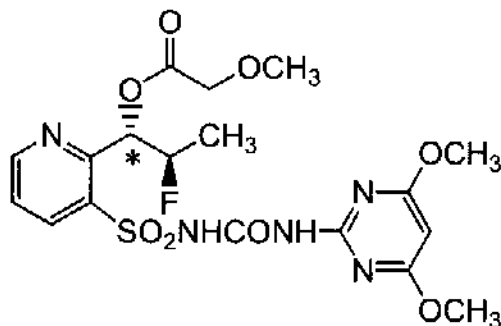
9.4 その他

9.4.1 フルセトスルフロンの加水分解運命試験 (資料 No. M-4.1)

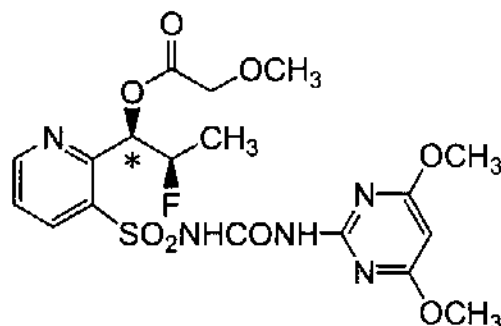
試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 2004 年 [GLP 対応]

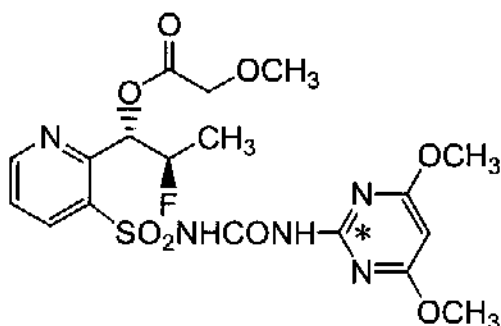
供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの



[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロンの



[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロンの

* : 標識位置

化学名 : *N*[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

ロット No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 :

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。

供試水溶液：

0.01M pH4 緩衝液

氷酢酸 (0.6 mL)を約 900 mL の水 (HPLC グレード)に加え、水酸化ナトリウム水溶液 (1M)で pH 4 になるように調整し、水で 1 L となるようにした。

0.01M pH7 緩衝液

リン酸二水素ナトリウム (1.57 g)を約 900 mL の水 (HPLC グレード)に加え、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M)で pH 7 になるように調整し、水で 1 L となるようにした。

0.01M pH9 緩衝液

ホウ酸 (0.618 g)を約 900 mL の水 (HPLC グレード)に加え、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M)で pH 9 になるように調整し、水で 1 L となるようにした。

各緩衝液は 121℃、15 分のオートクレーブにより滅菌した。

試験方法：

試験濃度 約 50 mg/L

試験濃度設定根拠 フルセトスルフロンの水溶解度 114 mg/L の 1/2 以下となる濃度とした。

試験温度 暗所 25℃ ± 1℃ (暗所)

採取時期 pH 4 では処理 0、1、3、5、7、14、21、28 日後に、pH 7 では処理 0、1、3、7、10、14、21、30 日後に、pH 9 では処理 0、0.25、0.5、1、2、3、5、7 日後に試料を採取した。

分析方法 試料は直接、重量、pH 及び全放射活性を測定し、HPLC、LC/MS/MS、TLC、LSC などを用いて分析に付した。

半減期の算定方法 加水分解率の算出には擬一次反応速度式 $[C] = [C]_0 e^{-kt}$ を適用し、これにより導かれた方程式 $t_{0.5} = \ln 2/k$ により半減期が求められた。

試験結果： 放射能の回収は 91.4 から 105.5%の範囲内であった (揮発性放射能を含まない)。

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。

erythro 体、*threo* 体の分解の割合と程度の違いは小さく、有意であるとは見なされなかった。それゆえ LGC-42153 の *erythro* 体、*threo* 体の相互変換は加水分解に影響はないと考えられた。

フルセトスルフロンの加水分解半減期は pH 4、7、9 でそれぞれ 12.1、69.1、1.7 日であった。

表 1 pH 4 における加水分解生成物の分布 (処理放射能に対する割合 [%])

[α - ^{14}C -Py]*erythro*-フルセトスルフロン

| | 日 | | | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| フルセトスルフロン | 97.5 | 91.6 | 82.4 | 65.1 | 62.4 | 39.3 | 26.7 | 20.6 |
| 合計 | 102.5 | 103.8 | 103.4 | 95.9 | 96.8 | 91.4 | 96.8 | 102.0 |

[α - ^{14}C -Py]*threo*-フルセトスルフロン

| | 日 | | | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| フルセトスルフロン | 98.6 | 92.8 | 86.0 | 76.3 | 69.6 | 43.9 | 27.5 | 23.3 |
| 合計 | 102.5 | 103.9 | 105.5 | 102.3 | 100.8 | 96.2 | 96.8 | 95.0 |

[2- ^{14}C -Pm]*erythro*-フルセトスルフロン

| | 日 | | | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| フルセトスルフロン | 92.7 | 83.0 | 79.1 | 70.9 | 62.1 | 38.2 | 26.2 | 18.1 |
| 合計 | 101.1 | 103.6 | 102.0 | 101.5 | 98.8 | 100.5 | 93.5 | 101.1 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表2 pH 7における加水分解生成物の分布 (処理放射能に対する割合 [%])

[α - 14 C-Py]erythro-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 | 30 |
| フルセトスルフロンの分布 | 91.0 | 89.0 | 87.2 | 83.9 | 84.2 | 79.7 | 73.2 | 65.3 |
| 合計 | 97.3 | 96.1 | 94.8 | 95.7 | 98.0 | 97.5 | 95.5 | 94.6 |

[α - 14 C-Py]threo-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 | 30 |
| フルセトスルフロンの分布 | 94.4 | 93.3 | 89.9 | 93.5 | 87.2 | 75.3 | 81.5 | 71.3 |
| 合計 | 96.6 | 96.5 | 94.6 | 100.6 | 96.8 | 97.0 | 101.2 | 94.2 |

[2- 14 C-Pm]erythro-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 1 | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 | 30 |
| フルセトスルフロンの分布 | 89.1 | 87.7 | 85.7 | 82.6 | 80.1 | 79.0 | 70.6 | 65.0 |
| 合計 | 94.8 | 93.6 | 92.7 | 93.2 | 94.8 | 95.1 | 91.4 | 91.9 |

- : 未検出

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。

表 3 pH9 における加水分解生成物の分布 (処理放射能に対する割合 [%])

[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 |
| フルセトスルフロンの割合 | 87.8 | 76.6 | 67.9 | 55.0 | 33.9 | 21.6 | 9.5 | 7.1 |
| 合計 | 95.0 | 94.3 | 95.3 | 95.1 | 94.9 | 92.1 | 93.8 | 93.7 |

[α - ^{14}C -Py]threo-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 |
| フルセトスルフロンの割合 | 90.0 | 83.6 | 76.0 | 64.6 | 43.4 | 28.6 | 10.4 | — |
| 合計 | 93.9 | 93.2 | 93.9 | 93.1 | 94.1 | 95.0 | 92.2 | 93.2 |

[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロンの分布

| | 日 | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 |
| フルセトスルフロンの割合 | 88.3 | 79.3 | 70.5 | 55.8 | 32.9 | 19.9 | 7.5 | 5.2 |
| 合計 | 95.2 | 95.1 | 95.9 | 93.9 | 95.4 | 94.9 | 94.2 | 94.5 |

— : 未検出

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。

表 4 フルセトスルフロンの加水分解半減期

| pH | 半減期 (日) | | | |
|----|--|--|---|------|
| | [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> - フルセトスルフロンの | [α - 14 C-Py] <i>threo</i> - フルセトスルフロンの | [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> - フルセトスルフロンの | 平均 |
| 4 | 12.1 | 12.6 | 11.7 | 12.1 |
| 7 | 65.7 | 75.8 | 66.6 | 69.1 |
| 9 | 1.8 | 1.6 | 1.6 | 1.7 |

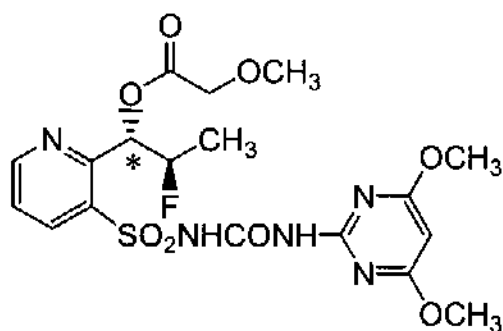
図 1 フルセトスルフロンの想定加水分解経路

9.4.2 フルセトスルフロン自然水及び pH7 緩衝液中における光分解運命試験 (資料 No. M-4.2)

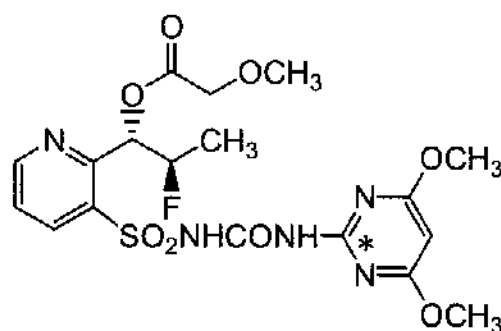
試験機関 Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物



[α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロン



[2- ^{14}C -Pm]erythro-フルセトスルフロン

* = ^{14}C 標識位置

標識位置： [α - ^{14}C -ピリジン]

[2- ^{14}C -ピリミジン]

バッチ No. :

比放射能 :

放射化学的純度 :

化学名： *N*-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-2-[2-fluoro-1-(methoxymethylcarbonyloxy)propyl]-3-pyridinesulfonamide

水溶解度： 114 mg/L

供試水溶液

pH7 緩衝液 正リン酸二水素ナトリウム水溶液 (1.56 g/900 mL) に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7 に調製し、水で 1000 mL に定容したものを使用した。使用前にはオートクレーブで滅菌し、pH が変化していないことを確認した。pH は 6.93~6.94 であった。

自然水 River Ouse, Godmanchester, Cambridgeshire, UK より、2003 年 8 月 28 日に採取したものを使用した。自然水は 0.212 mm の篩いに通した後 -4℃ で保管し、使用前にオートクレーブで滅菌した。pH は 8.02~8.31 であった。

光源 キセノンアーク光源光照射装置 (Suntest, Heraeus Equipment Ltd., Brentwood, Essex, UK)を用いた。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)し、エネルギースペクトル分布は自然太陽光と類似した。平均光強度は 51.4 W/m^2 (波長範囲 300~400 nm)又は 51.5 W/m^2 (波長範囲 290~400 nm)であり、自然水又は pH 7 緩衝液における 7 日間の照射期間は北緯 35 度 (東京)春の太陽光の約 46 日、又は北緯 40 度夏の太陽光の 23 日に相当した。

試験方法： 一定量の ^{14}C フルセトスルフロンの標準溶液 (アセトニトリル溶液)に供試水溶液を加えて、 50 mg/L 溶液を調製した。この溶液中のアセトニトリル濃度は 1%であった。この溶液の 20 mL ずつをホウケイ酸ガラス容器に分注し、キセノンランプ下に静置した。試験溶液の温度は $25 \pm 2^\circ\text{C}$ に維持し、連続的に攪拌した。試験中の光照射は連続で実施した。また暗所対照区の試験溶液を同様に調製し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 暗所に維持し、連続的に攪拌した。事前の予備試験で放射性揮発物の生成がみとめられなかったため、本試験では放射性揮発物の捕集は行わなかった。試料は試験開始後、0、12、24、36、48、96 及び 168 時間に採取し、分析に供した。

各試料は液体シンチレーションカウンター (LSC)で水溶液中の放射エネルギーを測定し、また放射能検出器付高速液体クロマトグラフ (HPLC-RAD)を用いて分析した。光分解物は標準品とのクロマトグラフィー (HPLC 及び TLC)により同定した。フルセトスルフロンの分解速度定数、 DT_{50} 及び DT_{90} は一次反応速度式を用いて計算した。

試験結果： pH 7 緩衝液においてフルセトスルフロンは、光照射区及び暗所対照区とも同様の速度で分解し、半減期 (DT_{50})は光照射区で 61.8 日 (北緯 35 度春の太陽光換算で 408.8 日、北緯 40 度夏の太陽光換算で 202.4 日)、暗所対照区で 55.8 日であった。

自然水においてフルセトスルフロンは分解し、7 日後には光照射区及び暗所対照区でそれぞれ処理放射能の 27.5~31.9%及び 1.6~15.5%まで減衰した。光照射区と暗所対照区におけるフルセトスルフロンの残存量の相違は最終 2 採取ポイント (96 及び 168 時間後)において顕著であった。pH 7~9 の範囲ではフルセトスルフロンの加水分解性が極めて敏感なため、非緩衝性の自然水中では照射/インキュベーション中の僅かな pH の変動がフルセトスルフロンの残存量に影響したものと考えられた。従って、 DT_{50} の計算ではこれら最終 2 採取ポイントのデータを省いて計算した。 DT_{50} は光照射区で 4.1 日 (北緯 35 度春の太陽光換算で 27.4 日、北緯 40 度夏の太陽光換算で 13.6 日)、暗所対照区で 2.7 日であった。

フルセトスルフロンは pH 7 緩衝液中及び自然水中とも、光照射溶液中よりも非照射溶液中においてより速い分解速度を示したが、これは、フルセトスルフロンの加水分解速度が pH 7~9 の範囲で pH の影響を非常に受けやすいため (加水分解半減

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。

期は 25℃、pH 7 で 66～76 H、pH 9 では 2 日未満)、インキュベーション期間中に生じる可能性のある極僅かな pH の変化により、溶液中のフルセトスルフロンの量に顕著な差が生じたためと考えられた。

試験期間を通じて、試料溶液中放射能の回収率は処理放射能の 94.7～104.7%であった。

結 論： フルセトスルフロンの光照射区及び暗所対照区における分解速度はほぼ同等であり、フルセトスルフロンの試験溶液中における分解は非光分解性であった。従って、pH 7 緩衝液中でのフルセトスルフロンの光分解における量子収率はゼロであった。

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。

表 1. フルセトスルフロンの自然水、25℃、光照射下における DT₅₀ 及び DT₉₀ 値

| | パラメーター | 実験データ | 北緯 35 度 春の太陽光換算 | 北緯 40 度 夏の太陽光換算 |
|---|----------------------|----------|--------------------|--------------------|
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>erythro</i> -フルセト スルフロンの | 分解速度定数 | 0.159538 | 0.024158 | 0.048759 |
| | R ² | 0.9203 | 0.9205 | 0.9204 |
| | DT ₅₀ (日) | 4.3 | 28.7 | 14.2 |
| | DT ₉₀ (日) | 14.4 | 95.3 | 47.2 |
| [2- ¹⁴ C-Pm] <i>erythro</i> -フルセト スルフロンの | 分解速度定数 | 0.174777 | 0.026464 | 0.053414 |
| | R ² | 0.9821 | 0.9822 | 0.9822 |
| | DT ₅₀ (日) | 4.0 | 26.2 | 13.0 |
| | DT ₉₀ (日) | 13.2 | 87.0 | 43.1 |
| 全体* | 分解速度定数 | 0.167158 | 0.025311 | 0.051087 |
| | R ² | 0.9509 | 0.9510 | 0.9510 |
| | DT ₅₀ (日) | 4.1 | 27.4 | 13.6 |
| | DT ₉₀ (日) | 13.8 | 91.0 | 45.1 |

* 全体の値は両データセットを用いて計算した値 (個別の値の平均値ではない)

表 2. フルセトスルフロンの自然水、25℃、暗所対照区における DT₅₀ 及び DT₉₀ 値

| | パラメーター | 実験データ | 北緯 35 度 春の太陽光換算 | 北緯 40 度 夏の太陽光換算 |
|---|----------------------|----------|--------------------|--------------------|
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>erythro</i> -フルセト スルフロンの | 分解速度定数 | 0.255003 | / | / |
| | R ² | 0.9912 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 2.7 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 9.0 | | |
| [2- ¹⁴ C-Pm] <i>erythro</i> -フルセト スルフロンの | 分解速度定数 | 0.308245 | / | / |
| | R ² | 0.8446 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 2.2 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 7.5 | | |
| 全体* | 分解速度定数 | 0.253711 | / | / |
| | R ² | 0.9724 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 2.7 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 9.1 | | |

* 全体の値は両データセットを用いて計算した値 (個別の値の平均値ではない)

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 3. フルセトスルフロンの pH7 緩衝液、25℃、光照射下における DT₅₀ 及び DT₉₀ 値

| | パラメーター | 実験データ | 北緯 35 度 春の太陽光換算 | 北緯 40 度 夏の太陽光換算 |
|--|----------------------|----------|--------------------|--------------------|
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>erythro</i> -フルセト スルフロン | 分解速度定数 | 0.010097 | 0.001527 | 0.003085 |
| | R ² | 0.9947 | 0.9946 | 0.9946 |
| | DT ₅₀ (日) | 68.6 | 453.8 | 224.7 |
| | DT ₉₀ (日) | 228.0 | 1507.5 | 746.5 |
| [2- ¹⁴ C-Pm] <i>erythro</i> -フルセト スルフロン | 分解速度定数 | 0.012320 | 0.001864 | 0.003764 |
| | R ² | 0.8563 | 0.8563 | 0.8564 |
| | DT ₅₀ (日) | 56.3 | 371.9 | 184.2 |
| | DT ₉₀ (日) | 186.9 | 1235.5 | 611.8 |
| 全体* | 分解速度定数 | 0.011209 | 0.001696 | 0.003424 |
| | R ² | 0.6892 | 0.6892 | 0.6892 |
| | DT ₅₀ (日) | 61.8 | 408.8 | 202.4 |
| | DT ₉₀ (日) | 205.4 | 1358.0 | 672.5 |

* 全体の値は両データセットを用いて計算した値 (個別の値の平均値ではない)

表 4. フルセトスルフロンの pH7 緩衝液、25℃、暗所対照区における DT₅₀ 及び DT₉₀ 値

| | パラメーター | 実験データ | 北緯 35 度 春の太陽光換算 | 北緯 40 度 夏の太陽光換算 |
|--|----------------------|----------|--------------------|--------------------|
| [α- ¹⁴ C-Py] <i>erythro</i> -フルセト スルフロン | 分解速度定数 | 0.011976 | | |
| | R ² | 0.9186 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 57.9 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 192.3 | | |
| [2- ¹⁴ C-Pm] <i>erythro</i> -フルセト スルフロン | 分解速度定数 | 0.012871 | | |
| | R ² | 0.9903 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 53.9 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 178.9 | | |
| 全体* | 分解速度定数 | 0.012423 | | |
| | R ² | 0.8476 | | |
| | DT ₅₀ (日) | 55.8 | | |
| | DT ₉₀ (日) | 185.3 | | |

* 全体の値は両データセットを用いて計算した値 (個別の値の平均値ではない)

表 5. [α - ^{14}C -Py]erythro-フルセトスルフロンの光分解における放射能の分布及び回収放射能

| 供試水溶液 | 試験区 | 時間 | フルセトスルフィン(A) (%)* | | | | 回収放射能 (%)** |
|------------|-----------|-----|----------------------|--|--|--|----------------|
| 自然水 | 光照射区 | 0 | 92.6 | | | | 100.3 |
| | | 12 | 83.4 | | | | 99.4 |
| | | 24 | 73.3 | | | | 102.0 |
| | | 36 | 64.8 | | | | 103.8 |
| | | 48 | 56.2 | | | | 102.3 |
| | | 96 | 37.2 | | | | 96.5 |
| | | 168 | 31.9 | | | | 97.7 |
| | 暗所 対照区 | 0 | 92.6 | | | | 100.3 |
| | | 12 | 78.9 | | | | 99.5 |
| | | 24 | 64.5 | | | | 101.2 |
| | | 36 | 55.5 | | | | 104.7 |
| | | 48 | 51.2 | | | | 104.4 |
| | | 96 | 29.5 | | | | 98.8 |
| | | 168 | 15.5 | | | | 97.2 |
| pH7 緩衝液 | 光照射区 | 0 | 95.1 | | | | 98.3 |
| | | 12 | 94.8 | | | | 98.5 |
| | | 24 | 94.0 | | | | 100.5 |
| | | 36 | 93.8 | | | | 98.8 |
| | | 48 | 93.6 | | | | 97.5 |
| | | 96 | 91.4 | | | | 94.8 |
| | | 168 | 88.7 | | | | 99.3 |
| | 暗所 対照区 | 0 | 95.1 | | | | 98.3 |
| | | 12 | 95.2 | | | | 99.7 |
| | | 24 | 94.0 | | | | 96.2 |
| | | 36 | 91.5 | | | | 99.4 |
| | | 48 | 92.9 | | | | 97.1 |
| | | 96 | 90.5 | | | | 98.7 |
| | | 168 | 87.5 | | | | 99.2 |

(%)* 試料中放射能に対する%

(%)** 処理放射能に対する%

— 該当せず

表 6. [2-¹⁴C-Pm]erythro-フルセトスルフロンの光分解における放射能の分布及び回収放射能

| 供試水溶液 | 試験区 | 時間 | 7β-スルホン(A) (%)* | | | | 回収放射能 (%)** |
|---------|-------|-----|-----------------|--|--|--|-------------|
| 自然水 | 光照射区 | 0 | 91.2 | | | | 99.4 |
| | | 12 | 81.3 | | | | 99.0 |
| | | 24 | 71.6 | | | | 97.8 |
| | | 36 | 66.4 | | | | 101.9 |
| | | 48 | 60.2 | | | | 99.4 |
| | | 96 | 39.2 | | | | 95.4 |
| | | 168 | 27.5 | | | | 94.7 |
| | 暗所対照区 | 0 | 91.2 | | | | 99.4 |
| | | 12 | 77.1 | | | | 98.0 |
| | | 24 | 54.9 | | | | 98.3 |
| | | 36 | 51.3 | | | | 102.0 |
| | | 48 | 52.1 | | | | 98.8 |
| | | 96 | 11.7*** | | | | 96.0 |
| | | 168 | 1.6*** | | | | 96.6 |
| pH7 緩衝液 | 光照射区 | 0 | 93.5 | | | | 100.1 |
| | | 12 | 92.9 | | | | 99.9 |
| | | 24 | 92.2 | | | | 99.6 |
| | | 36 | 91.7 | | | | 101.7 |
| | | 48 | 89.1 | | | | 98.2 |
| | | 96 | 86.9 | | | | 98.3 |
| | | 168 | 86.4 | | | | 99.0 |
| | 暗所対照区 | 0 | 93.5 | | | | 100.1 |
| | | 12 | 92.6 | | | | 101.4 |
| | | 24 | 92.2 | | | | 97.4 |
| | | 36 | 91.3 | | | | 100.6 |
| | | 48 | 90.3 | | | | 99.3 |
| | | 96 | 88.4 | | | | 99.9 |
| | | 168 | 85.4 | | | | 99.5 |

(%)* 試料中放射能に対する%

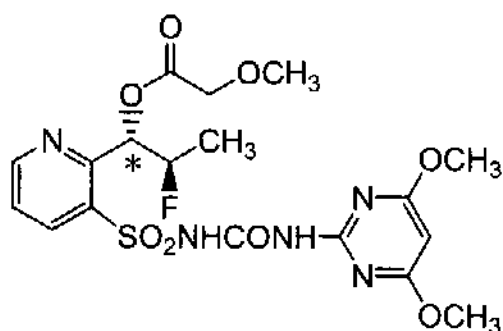
(%** 処理放射能に対する%

*** 半減期の計算に使用せず

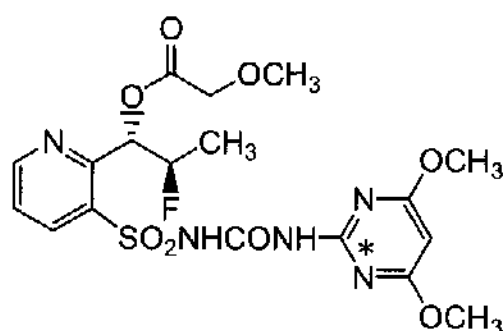
代謝分解のまとめ

フルセトスルフロンの動物、植物、土壌及び水中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、代謝分解経路を 361 頁に、結果の概要を 362-367 頁に示した。

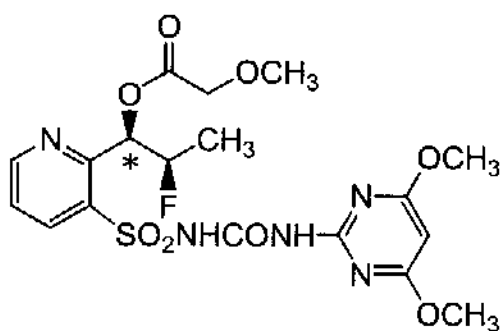
代謝試験には *erythro* 体フルセトスルフロンのピリジル環 α 位の炭素を ^{14}C で標識した [α - ^{14}C -Py]*erythro*-フルセトスルフロン及びピリミジン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識した [2- ^{14}C -Pm]*erythro*-フルセトスルフロン、並びに *threo* 体フルセトスルフロンのピリジル環 α 位の炭素を ^{14}C で標識した [α - ^{14}C -Py]*threo*-フルセトスルフロンをそれぞれ用いた。



[α - ^{14}C -Py]*erythro*-フルセトスルフロン



[2- ^{14}C -Pm] *erythro*-フルセトスルフロン



[α - ^{14}C -Py]*threo*-フルセトスルフロン

動物代謝

Han Wistar 系雌雄ラットを用いて以下の試験を実施した。

- 1)薬物動態 [α -Py]*erythro* 体の 5 及び 150 mg/kg 用量群及び [α -Py]*threo* 体の 5 mg/kg 用量群における投与後 120 時間までの血液及び血漿中放射能濃度の経時的推移を調べた。
- 2)排泄バランス 予備試験では [α -Py]*erythro* 体及び [2-Pm]*erythro* 体のそれぞれ 5 mg/kg 用量群における投与後 120 時間までの尿、糞及び呼気中排泄率を測定した。本試験では [α -Py]*erythro* 体の 5 及び 150 mg/kg 用量群及び [α -Py]*threo* 体の 5 mg/kg 用量群における投与後 120 時間までの尿及び糞中排泄率、及び 120 時間後の各組織中の放射能濃度を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- 3)組織分布 $[\alpha\text{-Py}]erythro$ 体の5及び150 mg/kg用量群における投与後120時間までの各組織中の放射能濃度を測定した。また、 $[\alpha\text{-Py}]erythro$ 体の5 mg/kg用量群における投与後120時間までの全身オートラジオグラフを行った。
- 4)胆汁排泄試験 $[\alpha\text{-Py}]erythro$ 体の5及び150 mg/kg用量群における投与後48時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率を測定した。また、48時間後の肝臓、消化管、カーカス等の放射能を測定し、吸収率を算出した。
- 5)代謝物同定 排泄バランス試験で得られた尿、糞、胆汁排泄試験で得られた胆汁及び組織分布試験で得られた血漿、肝臓、腎臓、精巣等の試料を用いて代謝物を調べた。

以上の試験結果に基づき、フルセトスルフロンのラットにおける「吸収」「排泄」「分布」「代謝」について下記のようにまとめた。

吸収 血漿中の放射能濃度のTmaxは全ての場合において30分であり、Cmaxは雌よりも雄において少し高かった。 $[\alpha\text{-}^{14}\text{C-Py}]erythro$ 体を投与した場合、低用量群におけるCmaxは雄で7.666 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で6.188 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であり、高用量群では雄で86.52 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で84.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。 $[\alpha\text{-}^{14}\text{C-Py}]thro$ 体の低用量におけるCmaxは $erythro$ 体と比較してやや低く、雄で7.101 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で5.295 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。全てのグループにおいて血漿中濃度は最高濃度に達した後、時間と共に二相性を示して減衰した。

血液中の放射能濃度のTmaxは高用量の雌で投与後1時間だったが、低用量及び高用量の雄では30分であった。血漿の場合と同様にCmaxは雌よりも雄で少し高く、低用量においては雄で4.512 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で3.275 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。高用量では、雄で50.45 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、雌で47.69 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。血液中濃度は最高濃度に達した後時間と共に減衰した。

投与後48時間までの吸収率(胆汁、尿、ケージ洗液、肝臓及びカーカスの値の合計)は、低投与群で81.45~81.47%、高投与群では70.24~73.02%であった(資料No. M-1.1)。

排泄 低用量での放射能の回収は96.88~99.80%であり、主要な排泄経路は尿であった。尿への排泄量は65.51~74.62%、糞への排泄量は22.45~32.17%であり、そのほとんどが24時間(尿)又は48時間(糞)までに排泄された。投与後120時間後の組織及びカーカス中に残存する放射能はそれぞれ0.03%以下及び0.27%以下であった。放射性標識体の違いで、排泄パターンに大きな違いはなかった。高用量での放射能の回収は94.96~95.67%であり、低用量と比較して糞への排泄割合が多かった。尿への排泄量は46.61~60.22%、糞への排泄量は34.69~48.98%であり、そのほとんどが24時間(尿)又は48時間(糞)までに排泄された。投与120時間後の組織及びカーカス中に残存する放射能はそれぞれ0.01%及び0.07%以下であった。

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。

胆汁への排泄率は、48 時間後までに低投与群の雄で 9.95%、雌で 8.15%、高投与群の雄で 10.28%、雌で 11.04%であり、両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった (資料 No. M-1.1)。

分布 放射能の組織分布は、雌雄の動物において概ね同様であった。低用量群では、Tmax で主に消化管及び内容物、肝臓及び腎臓で高い放射能濃度を示した。組織中濃度は時間と共に急速に減少し、24 時間で消化管を除く全ての組織で 0.1 µg-cq./g 未満となり、120 時間後には検出限界以下となった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管、腎臓及び肝臓を除くほとんどの組織及び採取時点で 1 未満であった。

高用量群では、Tmax で消化管及び内容物、肝臓、腎臓及び雄の精嚢で高い放射能濃度を示した。組織中の放射能濃度は時間と共に急速に減少し、24 時間で消化管及び雌の肝臓を除く全ての組織で 1 µg-cq./g 未満となった。投与後 120 時間においては、ほとんどの組織において検出限界以下となった。放射能濃度の組織/血漿の比は、消化管、腎臓、肝臓、雄の骨髄及び精嚢を除いて 1 未満であった。

投与後 30 分の全身オートラジオグラフィでは、放射能は全ての組織及び器官にわたって分布しており、特に消化管、膀胱及び心臓中の血液に高いレベルで存在していたが、120 時間後では全身を通じて視覚的にほとんど検出不能となった (資料 No. M-1.1)。

代謝

植物代謝

[¹⁴C]フルセトスルフロンを、40g a.i./ha (茎葉処理)又は30 g a.i./ha (土壌処理)の割合で、4～6 葉期の水稻に 1 回処理を行い、茎葉処理区では処理直後、7 日後、中間期 (118～142 日後)及び収穫期 (172～188 日後)に、土壌処理区では処理 7 日後、中間期 (112～139 日後)及び収穫期 (158～174 日後)に葉部、根部、藁、玄米等の採取を行った。

茎葉処理区における葉の総残留放射能は、処理直後で 1.29～2.12 ppm、処理 7 日後で 1.12～1.31 ppm、中間期で 0.037～0.039 ppm であった。また収穫期の玄米、籾殻、藁及び根部においてはそれぞれ 0.004 ppm 以下、0.006～0.015 ppm、0.118～0.226 ppm 及び 0.017～0.023 ppm であった。

茎葉処理区における葉部及び藁中の主要成分はフルセトスルフロン(A)で、処理直後に 83.4～83.7%TRR (1.08～1.77 ppm)が検出され、収穫期には 48.7～60.8%TRR (0.072～0.115 ppm)まで減少した。

土壌処理区における葉の総残留放射能は、処理 7 日後で 0.025～0.054 ppm、中間期で 0.006～0.023 ppm であった。また収穫期の玄米、籾殻、藁及び根部においてはそれぞれ 0.004 ppm 以下、0.005～0.015 ppm、0.032～0.108 ppm 及び 0.030～0.039 ppm 以下であった。

土壌代謝、土壌吸着及び水中運命

[¹⁴C]フルセトスルフロンの用いて好氣的湛水土壌代謝、好氣的土壌代謝、土壌吸着、加水分解及び水中光分解の各試験を実施した。

好氣的湛水土壌代謝

埴壤土 (三重水田土壌)を用いて、処理濃度 0.03 ppm、温度 25±2℃、湛水条件下におけるフルセトスルフロンの土壌代謝を調べた。好氣的湛水条件下でフルセトスルフロンの(A)は速やかに分解し、水層における半減期は 2.4～3.3 日、系全体 (水層+土壌)における半減期は 2.2～3.1 日であった。

結合性残渣は処理 180 日後までに処理量の 30.8～60.3%まで増加した。

好氣的土壌代謝

埴壤土 (三重畑土壌)を用いて、処理濃度 0.2 ppm、温度 25±2℃、好氣的条件下におけるフルセトスルフロンの土壌代謝を調べた。その結果、フルセトスルフロンの(A)の半減期は 0.085～0.102 日で速やかに分解した。

土壌吸着

予備試験において 1 土壌を用い、土壌：水比、吸着及び脱着平衡時間を測定した。次いで本試験において、全ての土壌について土壌吸着及び脱着に及ぼす濃度の影響を調べるため Freundlich の吸着及び脱着等温式を測定した。その結果、フルセトスルフロンの各土壌の吸着過程における、 K_{Foc} 値 (有機炭素吸着係数) は 2.67~16.6 と低い値を示し、吸着が小さいことを示した。脱着過程における K_{Foc} 値 (有機炭素脱着係数) も 5.44~20.0 と同様な値を示し、吸着は弱く可逆的であった。*erythro* 体と *threo* 体の K_d 値は近似しており土壌吸着性は同等であった (資料 No. M-3.3)。

加水分解

処理濃度 50 mg/L、温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ におけるフルセトスルフロンの pH 4、7 及び 9 の滅菌緩衝液中における加水分解性を調べた。フルセトスルフロンの加水分解半減期は pH 4、7 及び 9 でそれぞれ 12.1 日、69.1 日及び 1.7 日であった。

光分解 処理濃度 50 mg/L、温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下で、フルセトスルフロンの pH 7 滅菌緩衝液及び滅菌自然水中における光分解性をキセノンアークランプ照射により調べた。pH 7 緩衝液中におけるフルセトスルフロンの半減期は、光照射区で 61.8 日 (北緯 35 度春の太陽光換算で 408.8 日、北緯 40 度夏の太陽光換算で 202.4 日)、暗所対照区で 55.8 日であった。また、自然水中におけるフルセトスルフロンの半減期は光照射区で 4.1 日 (北緯 35 度春の太陽光換算で 27.4 日、北緯 40 度夏の太陽光換算で 13.6 日)、暗所対照区で 2.7 日であった。フルセトスルフロンの光照射区及び暗所対照区における分解速度はほぼ同等であり、フルセトスルフロンの試験溶液中における分解は非光分解性であった。

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。

フルセトスルフロンの動植物等における想定代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

| 動物 | 代謝分解物 | | A 7)代謝処理 | | | | | | | | | | | | | 合計 | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--------|-------------|--------|--------|--------|-----------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|----|------------|------------------------|-----------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|--|--|--|
| | ラット 5mg/kg [α- ¹⁴ C-Py] threo | 雄 雌 | 尿 % | 糞 % | 尿 % | 糞 % | 直接 % ²⁾ | 7日後 ppm | 7日後 % ²⁾ | 中間期 ppm | 中間期 % ²⁾ | 収穫期 ppm | 収穫期 % ²⁾ | 中間期 ppm | 中間期 % ²⁾ | | 収穫期 ppm | 収穫期 % ²⁾ | 直接 % ²⁾ | 7日後 ppm | 7日後 % ²⁾ | 中間期 ppm | 中間期 % ²⁾ | 収穫期 ppm | 収穫期 % ²⁾ | | | |
| 植物 | 水稲 [α- ¹⁴ C-Py] erythro 茎葉処理 | 葉 | 尿 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 糞 | <0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 根 | 直接 | 83.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 7日後 | 1.08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 中間期 | 80.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 収穫期 | 0.937 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 葉 | 中間期 | 54.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 収穫期 | 0.021 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 水稲 [2- ¹⁴ C-Pm] erythro 茎葉処理 | 葉 | 直接 | 83.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 7日後 | 1.77 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 根 | 7日後 | 78.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 中間期 | 1.03 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中間期 | | | 53.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 収穫期 | | | 0.020 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 葉 | 中間期 | 60.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 収穫期 | 0.072 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 水稲 [α- ¹⁴ C-Py] threo 茎葉処理 | 根 | 中間期 | 6.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 収穫期 | 0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 葉 | 直接 | nd | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 7日後 | 83.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 中間期 | 1.31 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 収穫期 | 82.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 根 | 直接 | 0.928 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 | 60.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 葉 | 中間期 | 0.115 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 収穫期 | 0.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 根 | 直接 | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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。

| 植物 | 代謝分解物 | A 7MeLSD7EJ | | | | | | | | | | | 合計 | | |
|--|-----------------------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|--|
| | | | 葉 | 茎 | 根 | 葉 | 茎 | 根 | 葉 | 茎 | 根 | 葉 | | | |
| 水稻 [α-14C-Py] <i>erythro</i> 土壤処理 | 7日後 % ²⁾ | 10.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | 中間期 % ²⁾ | 0.006 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 3.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.001 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 2.4 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.003 | | | | | | | | | | | | | |
| 水稻 [2-14C-Fm] <i>erythro</i> 土壤処理 | 中間期 % ²⁾ | 0.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | <0.001 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | ppm | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 % ²⁾ | 21.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.005 | | | | | | | | | | | | | |
| 水稻 [α-14C-Py] <i>threo</i> 土壤処理 | 收穫期 % ²⁾ | 3.3 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.001 | | | | | | | | | | | | | |
| | 中間期 % ²⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | ppm | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | ppm | | | | | | | | | | | | | |
| 好気的 の湛水 [α-14C-Py] <i>erythro</i> | 7日後 % ²⁾ | 11.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.005 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 4.0 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | 0.008 | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 收穫期 % ²⁾ | ppm | | | | | | | | | | | | | |
| 好気的 の湛水 [α-14C-Py] <i>erythro</i> | 0日後 % ³⁾ | 90.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 % ³⁾ | 14.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 30日後 % ³⁾ | 0.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 180日後 % ³⁾ | 0.5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日後 % ³⁾ | 90.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 % ³⁾ | 15.1 | | | | | | | | | | | | | |
| 好気的 の湛水 [2-14C-Pm] <i>erythro</i> | 30日後 % ³⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 180日後 % ³⁾ | nd | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日後 % ³⁾ | 90.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日後 % ³⁾ | 12.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 30日後 % ³⁾ | 0.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 180日後 % ³⁾ | 0.3 | | | | | | | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

| 代謝分解物 | | A | | | | | | | | | | | 合計 | | |
|--|--------------------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|
| | | 7日以内 ^③ | | | | | | | | | | | | | |
| 好氣的煙 [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> | 0日後 ^③ | 93.2 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3日後 ^③ | 0.8 | | | | | | | | | | | | | |
| | 60日後 ^③ | 0.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | 365日後 ^③ | 0.4 | | | | | | | | | | | | | |
| 好氣的煙 [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> | 0日後 ^③ | 95.7 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3日後 ^③ | 1.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 60日後 ^③ | <0.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 365日後 ^③ | <0.1 | | | | | | | | | | | | | |
| 好氣的煙 [α - 14 C-Py] <i>threo</i> | 0日後 ^③ | 90.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3日後 ^③ | 2.3 | | | | | | | | | | | | | |
| | 60日後 ^③ | 0.8 | | | | | | | | | | | | | |
| | 365日後 ^③ | 0.3 | | | | | | | | | | | | | |
| pH4 [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> | 0日 ^③ | 97.5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日 ^③ | 62.4 | | | | | | | | | | | | | |
| | 28日 ^③ | 20.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日 ^③ | 92.7 | | | | | | | | | | | | | |
| pH4 [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> | 7日 ^③ | 62.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 28日 ^③ | 18.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日 ^③ | 98.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日 ^③ | 69.6 | | | | | | | | | | | | | |
| pH7 [α - 14 C-Py] <i>erythro</i> | 28日 ^③ | 23.3 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日 ^③ | 91.0 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日 ^③ | 83.9 | | | | | | | | | | | | | |
| | 30日 ^③ | 65.3 | | | | | | | | | | | | | |
| pH7 [2- 14 C-Pm] <i>erythro</i> | 0日 ^③ | 89.1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日 ^③ | 82.6 | | | | | | | | | | | | | |
| | 30日 ^③ | 65.0 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日 ^③ | 94.4 | | | | | | | | | | | | | |
| pH7 [α - 14 C-Py] <i>threo</i> | 7日 ^③ | 93.5 | | | | | | | | | | | | | |
| | 30日 ^③ | 71.3 | | | | | | | | | | | | | |
| | 0日 ^③ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7日 ^③ | | | | | | | | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

| 代謝分解物 | A | 70147017 | | | | | | | | | | | 合計 | | | | |
|---|---|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------|-----------------------|------|------|------|
| | | 0時間 % ¹⁾ | 12時間 % ²⁾ | 48時間 % ²⁾ | 168時間 % ²⁾ | 0時間 % ²⁾ | 12時間 % ²⁾ | 48時間 % ²⁾ | 168時間 % ²⁾ | 0時間 % ²⁾ | 12時間 % ²⁾ | 48時間 % ²⁾ | | 168時間 % ²⁾ | | | |
| 光分解 pH7 緩衝液 [α- ¹⁴ C-Py] erythro | 明 | 95.1 | 94.8 | 93.6 | 88.7 | 95.1 | 95.2 | 92.9 | 87.5 | 93.5 | 92.9 | 89.1 | 86.4 | 93.5 | 92.6 | 90.3 | 85.4 |
| | 暗 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 明 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 暗 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pH7 緩衝液 [2- ¹⁴ C-Pm] erythro | 明 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 暗 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 明 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 暗 | | | | | | | | | | | | | | | | |

1) : 投与放射能に対する%

2) : 試料中放射能に対する%

3) : 処理放射能に対する%

4) : 推定代謝物 (硫酸化合物を含む)

5) : その他 HPLC 分析における微量ピークの総量及び酸アルカリ抽出物を含む

6) : 揮発性有機物を含む。CO₂は nd

nd : 検出されず

- : 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[附] 開発年表

フルセトスルフロンの開発年表