

2. 原体中混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

① 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No. 代謝物-1)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : Han Wistarラット、10-12週齢、体重164-198g、
1群雌3匹 (300mg/kg群は3匹、50mg/kg群は6匹) (計9匹)

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与前夜より投与後約3時間まで絶食させた。

最初に雌3匹に300mg/kgを投与したところ全動物が死亡したため、次に50mg/kgを雌3匹に投与した。50mg/kg投与では全動物が生存したため、さらに雌3匹に同じ用量(50mg/kg)を投与し、生存を確認した。

観察・検査項目：症状及び生死を、投与日は投与後15及び30分、その後は1時間ごとに4時間まで、投与後2-4日は1日2回、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与前日、投与当日(1日)、4、8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	50、300
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	50-200
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間/投与後2時間
症状発現時間及び消失時間	投与後30分/投与後3時間
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	50
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	50

死亡；300mg/kg群の全動物が、投与後1から2時間に死亡した。50mg/kg群で死亡は認められなかった。

症状；300mg/kg群で、軟便、腹側部陥凹、運動失調及び呼吸困難が認められた。50mg/kg群で異常は認められなかった。

体重；50mg/kg群では、1匹で投与後8から15日に体重減少が認められたが、他の動物は順調に増加した。

肉眼的病理検査；300mg/kg群で、肺の赤色化、暗調化ないし膨化、肝臓の暗調化、胃底部粘膜表面の赤色化が認められた。50mg/kg群で異常は認められなかった。

② 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 代謝物-2)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %
供試動物 : SDラット、8-12週齢、体重197-254g、1群雌6匹
観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)
投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を0.5%加水キミカルルース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与前夜より投与後約4時間まで絶食させた。

最初に雌3匹に2000mg/kgを投与したところ死亡が認められなかったため、さらに雌3匹に同じ用量を投与した。

観察・検査項目：症状及び生死を、投与日は投与後30分、1、2及び4時間に、それ以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与開始前、投与後7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2500*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後1時間/投与後3日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

* : GHS法による評価

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 1匹で投与後1時間から嗜眠及び円背位が認められたが、投与後3日には消失した。

体重 ; 全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

(2) 変異原性

① 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料No. 代謝物-3)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスジン要求性のサレネ細菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート3枚 (溶媒対照はプレート5枚) を用いて2回実施した。1回目はプレート法で、0.064-5000 µg/プレートの範囲の8濃度について実施した。2回目はプレートインキュベーション法でWP2uvrA株は8.192-5000µg/プレート、TA98、TA100、TA1535及びTA1537株 (S-9Mix非存在下) は1.638-1000µg/プレート、TA1537株 (S-9Mix存在下) は0.5243-20µg/プレートの各々8濃度について実施した。

結果の判定は、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ統計学的に有意に増加し、かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性とした。

陽性対照として2-ニトロフルoren (2NF)、アジ化ナトリウム (SA)、9-アミノアクリジン (9AA)、4-ニトロキノリン 1-オキサイド (NQO)、ベンゾ (a) ピレン (BP) 及び2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2回の試験のいずれにおいても、S-9Mixの有無にかかわらず、再現性及び用量依存性のある復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、S-9Mixの有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表1: 1回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	118	22	9	27	8
検体	0.064	-	100	25	9	24	10
	0.32	-	110	22	9	26	11
	1.6	-	97	22	15	23	6
	8	-	113	19	10	20	6
	40	-	108	23	10	23	7
	200	-	116	19	16	26	7
	1000	-	29*	8*	11	5	7*
	5000#	-	-*	-*	-*	-*	-*
溶媒対照 (DMSO)	-	+	93	17	12	29	15
検体	0.064	+	79	24	19	30	13
	0.32	+	98	17	12	37	14
	1.6	+	91	19	12	37	15
	8	+	93	21	12	24	12
	40	+	87	24	14	30	11
	200	+	85	21	17	35	10*
	1000	+	-*	9*	12	10*	-*
	5000#	+	-*	-*	4*	-*	-*
陽性 対照	SA	2	-	660	662		
	NQO	2	-			957	
	2NF	5	-				819
	9AA	50	-				282
	2AA	5	+	771	221		72
		10	+			124	
	BP	10	+				316

表中の復帰変異コロニー数は3枚（溶媒対照は5枚）のプレートの平均値

SA: アジ化ナトリウム NQO: 4-ニトロキノリン 1-オキシド 2NF: 2-ニトロフルオレン
 9AA: 9-アミノアクリジン 2AA: 2-アミノアントラセン BP: ベンゾ (a) ピレン

#: 析出 *: 生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2：2回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニ数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	89	9	10	26	8
検体	1.638	-	71	22 \uparrow		21	8
	4.096	-	71	17		23	5
	8.192	-			13		
	10.24	-	83	15		19	6
	20.48	-			12		
	25.6	-	76	16		26	3
	51.2	-			11		
	64	-	82	12		18	8
	128	-			10		
	160	-	86	13		22	7
	320	-			8		
	400	-	126	11		24	3
	800	-			9		
	1000	-	-*	8*		14*	3*
2000	-			3			
5000#	-			2*			
溶媒対照 (DMSO)	-	+	81	14	9	32	8
検体	0.5243	+					8
	1.311	+					6
	1.638	+	62	14		28	
	3.277	+					7
	4.096	+	76	13		38	
	8.192	+			13		9
	10.24	+	70	11		30	
	20.48	+			11		10
	25.6	+	69	7		37	
	51.2	+			12		10
	64	+	81	14		29	
	128	+			14		8*
	160	+	94	14		28	
	320	+			12		8*
	400	+	87	10		25	
	800	+			12		
1000	+	-*	-*		-*		
2000	+			6			
5000#	+			4*			
陽性 対照	SA	2	-	478	379		
	NQO	2	-		769		
	2NF	5	-			700	
	9AA	50	-				109
	2AA	5	+	584	115		35
	BP	10	+			63	
	BP	10	+			324	

表中の復帰変異コロニ数は3枚(溶媒対照は5枚)のプレートの平均値

SA: アジ化ナトリウム NQO: 4-ニトロキノリン 1-オキサイド 2NF: 2-ニトロフォルン
9AA: 9-アミノアクリジン 2AA: 2-アミノアントラセン BP: ベンゾ(a)ピレン

統計学的検定法: Dunnett検定 \uparrow : $p \leq 0.001$

#: 析出 *: 生育阻害

空欄は実施せず

② 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料No. 代謝物-4)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート3枚を用いて50-5000µg/プレートの範囲の5濃度について、プレート法で2回実施した。

結果の判定は、少なくとも1つ以上の菌株で、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ統計学的に有意に増加し、かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性とした。

陽性対照としてN-エチル-N-ニトロ-N-ニトログアニジン (ENNG)、9-アミアカリジン (9AA)、

4-ニトピリン-1-オキシド (NQO)、ベンゾ (a) ピレン (BP) 及び2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2回の試験のいずれにおいても、S-9Mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、S-9Mixの有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表1: 1回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	87	30	21	14	9
検体	50	-	90	31	20	13	7
	150	-	84	28	19	14	9
	500	-	82	31	18	11	11
	1500	-	71	33	21	16	9
	5000	-	73	23	21	14	5
溶媒対照 (DMSO)	-	+	91	11	25	23	17
検体	50	+	91	10	26	21	16
	150	+	97	12	18	32	15
	500	+	91	8	19	23	13
	1500	+	92	9	22	25	17
	5000	+	78	11	16	24	14
陽性 対照	ENNG	2	-		1197		
		3	-	670			
		5	-		1113		
	NQO	0.2	-			166	
		80	-				668
	2AA	1	+	1200			
		2	+		371		373
10		+			602		
BP	5	+				345	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG: N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキサイド

9AA: 9-アミノアクリジン

2AA: 2-アミノアントラセン

BP: ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2：2回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	89	20	22	21	15
検体	50	-	76	25	21	21	14
	150	-	72	25	29	17	10
	500	-	91	30	24	27	12
	1500	-	79	20	27	21	13
	5000	-	75	29	27	30	19
溶媒対照 (DMSO)	-	+	93	13	37	38	17
検体	50	+	88	15	32	32	20
	150	+	87	11	28	30	17
	500	+	83	11	32	30	19
	1500	+	88	13	22	29	18
	5000	+	72	17	32	32	18
陽性 対照	ENNG	2	-			851	
		3	-	570			
		5	-		372		
	NQO	0.2	-			190	
	9AA	80	-				1042
	2AA	1	+	934			
		2	+		262		348
		10	+			589	
BP	5	+				280	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

ENNG：N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキサイド

9AA：9-アミノアクリジン

2AA：2-アミノアントラセン

BP：ベンゾ(a)ピレン

③ 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-5)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : ICRマウス、体重25-32g、1群雄6匹

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。

検体を0.5%メチルブルー (MC) 水溶液に懸濁し、53.01、105.0及び210.1 mg/kgの用量で1日1回、2日間強制経口投与した。同様に溶媒対照として0.5%MC水溶液を1日1回、2日間強制経口投与した。陽性対照としてシロホスファミド (CPA) の水溶液を検体投与後2日に単回強制経口投与した。投与容量は20 ml/kgとした。投与終了後24時間に屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタール固定後、ギムザ染色を施し、顕微鏡下で1動物当たり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合についても調べた。

結果の判定は、少なくとも1濃度以上において、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加した場合を陽性とした。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群であるCPAでは、小核を有する多染赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	6	0.09	59.08
	検体	53.01		6	0.04	51.85
		105.0		6	0.20	55.54
		210.1		6	0.18	55.25
	陽性対照 (CPA)	40		6	1.27 [☆]	53.57

χ^2 検定 \uparrow : $p \leq 0.001$

MC: メチルカルロス水溶液

CPA: シロフォスファミド

PCE: 多染性赤血球数

NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

④ 代謝物 のマウスを用いた小核試験

(資料No. 代謝物-6)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : ICRマウス、7-8週齢、体重21-30g、1群雄7匹 (陽性対照群は5匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として、小核誘発性を調べた。検体を0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し2000 mg/kgの用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として0.5%CMC水溶液を、陽性対照としてシロホスファミド (CPA) を単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。投与後24時間目に検体、溶媒対照群の各7匹及び陽性対照群5匹を、同じく投与後48時間目に検体及び溶媒対照群の各7匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本作製した。

骨髄標本は、メタール固定後、ギムザ染色を施し、顕微鏡下で1動物当たり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果の判定は、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して、統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性とした。

投与量設定根拠 :

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%CMC)	-	雄	7	0.13	52.83
	検体	2000		7	0.08	51.73
	陽性対照 (CPA)	50		5	2.42 [☆]	53.74
48	溶媒対照 (0.5%CMC)	-		7	0.01	44.81
	検体	2000		7	0.05	43.83

Student-t検定 値: p<0.001

CMC: メチルセルロース水溶液

CPA: シロホスファミド

PCE: 多染性赤血球数

NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

3. 製剤

3-1. 17.7%フロアブル

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 製剤-1)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%フロアブル剤
〔組成〕 アミルプロム原体 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : SDラット、8-12週齢、体重180-195g、1群雌3匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を蒸留水に希釈し、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与前日の夕方より投与後約4時間まで絶食させた。

観察・検査項目：生死の確認を少なくとも1日2回、症状を投与直後、その当日は頻繁に、それ以降は1日2回、14日間観察した。体重は投与開始前、8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後約30分/投与後1時間
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；流涎が投与後30分に1例認められたが、1時間以内に消失した。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 製剤-2)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%アブソリュート

[組成] アミルブロム原体 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : SDラット、8-12週齢、体重 ; 雄342-385g 雌196-205g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体は原液のまま、前日刈毛した背部皮膚に直接塗布した。投与容量は4.55ml/kgとした。塗布部位(約5×5cm)はガーゼ及び閉塞性被覆物で覆った。塗布24時間後に被覆物を取り除き、残余検体を微温湯で洗い流した。

観察・検査項目 : 生死の確認を少なくとも1日2回、症状を投与日は頻繁に、それ以降は1日2回、14日間観察した。投与部位の刺激性変化を1日1回、14日間観察した。体重を投与開始前、投与後8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	求められなかった
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

刺激性変化 : 被覆物除去後に雌1匹でごく軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、翌日には消失した。

体重 ; 体重増加抑制が、投与後8日に雌1匹で、投与後15日に雌2例で認められたが、他の動物は順調に増加した。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

③ ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. 製剤-3)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%アゾフル剤

[組成] アミルブロム原体 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : SDラット、雄8週齢 雌9週齢、体重；雄253-269g 雌211-234g、
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察 (暴露日を0日として起算)

暴露方法 : 蒸留水で1:1希釈した検体をエアゾル化し、4時間鼻部暴露させた。
暴露空気をガラスフィルターで捕集し、重量測定法により実際濃度を算出した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/l)		46
実際濃度 (mg/l)		6.43
粒子径分布* (%)	≤ 10 μm	88.99
	≤ 4.0 μm	44.41
	≤ 1.0 μm	2.12
空気力学的質量中位径 (μm)		4.365
呼吸可能な粒子 (<10μm) の割合 (%)		約89%
チャンバ-容積 (l)		40
チャンバ-内通気量 (l/分)		30.0
暴露条件		エアゾル、4時間、鼻部暴露

*: カスケードインパクターを用いて測定した

観察・検査項目：生死は、1日2回、14日確認した。

症状は、暴露当日は、暴露前、暴露開始後15、30、45分及び1、2、3、4時間、暴露終了直後及び暴露終了後1、2時間に観察した。暴露後1日以降は少なくとも1日1回、14日間観察した。

体重は、暴露前、7日及び14日に測定した。

肉眼的病理検査は観察期間終了時に全動物について行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果

投与経路	吸入	
	雄	雌
性別		
暴露濃度 (mg/l)	6.43	6.43
LC ₅₀ (mg/l)	> 6.43	> 6.43
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	暴露終了直後/9日	暴露終了直後/5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	6.43	6.43

死亡；死亡は認められなかった。

症状；暴露終了直後から多数の動物で鼻/顔の汚れ（赤色）、湿性う音、被毛の濡れ/汚れ（黄褐色）が、暴露後3日から雄1匹で糞及び摂餌量の減少が認められたが、暴露後9日にはすべて消失した。

体重；全動物が体重増加を示した。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 製剤-4)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%アブソリュート

[組成] アミルプロピル 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18週齢、体重 3.00-3.17kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察 (暴露日を0日として起算)

投与方法 : 各動物の背部皮膚を刈毛し、検体投与部位には検体0.5mlを均一に湿らせた2.5×2.5cmのリント布を、対照部位にはリント布のみを貼付し、さらに半閉塞性被覆物で覆った。暴露時間は4時間とし、残余検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後1、24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

一般状態は暴露直後及び暴露終了後1、4、5時間に、それ以降は1日1回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。刺激性の評価は、Draize法を参考とした刺激性区分より判断した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

動物番号	項目	最高 採点	暴露後時間			
			1h	24h	48h	72h
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)			0.0			

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であり、「刺激性なし」に分類された。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して、刺激性はないものと判断された。

② ヲキ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 製剤-5)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%70ア[®]ル剤

[組成] アミルブ[®]ロム原体 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : 日本白色種ヲキ[®]、15週齢、体重 2.60-2.92kg、非洗眼/洗眼群 各雌3匹

観察期間 : 6日間観察 (適用日を0日として起算)

投与方法 : 検体0.1mlを直接左眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、1秒間眼瞼を閉じあわせた。右眼は無処理対照眼とした。洗眼群の3匹は、適用30秒後に100mlの注射用水で30秒間洗眼した。

観察項目 : 適用後1、24、48、72時間、その後は6日まで1日1回、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性の評価は、Kay and Calandraの方法を参考とし、判断した。一般状態は適用直後及び適用後1-6時間までは1時間ごとに、それ以降は1日1回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

《非洗眼群》

項目			最高 採点	適用後時間							
				1h	24h	48h	72h	4d	5d	6d	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	混濁	4	1	1	0	0	0	0	0
			面積*	4	1	1	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	2	2	2	0	0	0	0	
	動物 番号 1102	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0	0	0
			面積*	4	1	2	2	1	0	0	0
		虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	1	2	1	0	0	0	0	
動物 番号 1103	角膜	混濁	4	1	1	1	0	0	0	0	
		面積*	4	1	1	1	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0		
	浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0		
	分泌物*	3	2	2	1	0	0	0	0		
合計**			330	41	55	29	9	2	2	0	
平均 ¹⁾			110	13.7	18.3	9.7	3.0	0.7	0.7	0	

*: 農水省ガイドラインには記載なし

** : 適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点 (最高110点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

項目			最高 評点	適用後時間						
				1h	24h	48h	72h	4d	5d	6d
洗眼群** (3匹平均)	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0.3	0.3	0
		面積*	4	1	2	1.7	1	0.3	0.3	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1.7	1	0.7	0.3	0
		浮腫	4	1.3	1.3	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	1.3	1.3	1	0	0	0	0
	合計 ¹⁾		110	12.3	24.3	13.7	7.0	3.0	2.3	0

*: 農水省ガイドラインには記載なし

** : 適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点 (最高110点)

角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が非洗眼群及び洗眼群ともに全動物で適用後1時間から認められ、適用後24時間で最大となったが、48時間以降は次第に軽減し、適用後6日には全て消失した。

虹彩の異常が、非洗眼群の1匹及び洗眼群の全動物で、適用後24時間に認められたが、適用後48時間には全て消失した。

眼のその他の変化として、閉眼が非洗眼群及び洗眼群とも適用直後より観察されたが、適用48時間後には全動物で消失した。

なお、対照眼の観察では、いずれの群においても角膜、虹彩及び結膜に変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があると判断された。

尚、洗眼による刺激性の軽減は認められなかった。

(3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 製剤-6)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : 17.7%フロアブル剤

[組成] アミルブロン原体 17.7% (200g/L)
界面活性剤、水等 82.3%

供試動物 : ハートレ-エルモット、6週齢、体重325-412g

検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹、陽性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (35日間)

試験操作 : [Buehler法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	感作投与液	惹起投与液
検体投与群	20	100%検体液	75%検体液
陰性対照群	10	注射用水	75%検体液
陽性対照群	10	1%DNCBエタノール溶液	0.25%DNCBエタノール溶液

感作投与 ; 左側胴部 (5×5cm) を刈毛・剃毛し、感作投与溶液0.2mlを塗布したリト布 (2.5×2.5cm) を貼付し、6時間閉塞貼付した。感作投与を感作開始日 (0日)、3、5、7、10、12、14、17及び19日の9回行った。

惹起投与 ; 感作後33日に、刈毛・剃毛した右側胴部 (5×5cm) に惹起投与液0.2mlを塗布したリト布 (2.5×2.5cm) を貼付し、6時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

陽性対照群 ; 陽性対照物質としてDNCB (1-Chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた。陽性対照物質の感作濃度は1%、惹起濃度は0.25%とした。

観察項目 : 各感作の翌日並びに惹起貼付除去後24及び48時間に投与部位の皮膚反応 (紅斑・痂皮及び浮腫) を肉眼的に観察し、採点した。一般状態は1日1回毎日観察し、体重は感作開始日 (0日)、惹起日 (33日) 及び観察終了日 (35日) に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

採点及び評価方法；各観察時に下記に示したDraize法に従い採点し、平均評点を算出するとともに、評点1以上を陽性とする陽性率を求め、検体投与群と陰性対照群の平均評点及び陽性率を比較し、感作性を評価した。

紅斑及び痂皮形成：

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑（真赤）からわずかな痂皮形成（深部創傷）まで	4

浮腫形成：

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫（かろうじて識別できる）	1
軽度浮腫（はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる）	2
中等度浮腫（約1mm膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり）	4

結果：各観察時における結果を次表に示す。

群	処理		匹数	感作反応動物数										陽性動物数	陽性率(%)			
				皮膚反応評点（紅斑・痂皮/浮腫）														
	感作	惹起		24時間後					48時間後									
				0	1	2	3	4	平均	0	1	2	3			4	平均	
検体投与群	100% 検体液	75% 検体液	20	20/20	0	0	0	0	0	0	20/20	0	0	0	0	0	0	0
陰性対照群	注射用水	75% 検体液	10	10/10	0	0	0	0	0	0	10/10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照群	1%DNCB イタノール溶液	0.25%DNCB イタノール溶液	10	0	0/1	1/4	9/5	0	5.3	0	0/1	1/6	9/3	0	5.1	10	100	

検体投与群では、いずれの動物においても感作反応は認められず、感作率は0%であった。

一方、陽性対照群では、全動物で評点1-3の紅斑あるいは浮腫が認められ、各観察時期における平均評点は5.3及び5.1であり、感作率は100%であった。

症状及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断した。

3-2. 0.5%粉剤

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 製剤-7)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2008年

検体純度 : 0.5%粉剤

[組成] アミルプロム原体 0.50%
 鉱物質微粉等 99.5%

供試動物 : SDラット、8週齢、体重186-198g、1群雌6匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は10 ml/kgとした。動物は投与前に約16時間絶食させた。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日（投与直前）、投与後1、3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 製剤-8)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2008年

検体純度 : 0.5%粉剤

[組成] アミルブ ロム原体 0.50%
 鉱物質微粉等 99.5%

供試動物 : SDラット、8週齢、体重；雄269-280g 雌208-226g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を4×5cmのリト布に載せた後、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日（投与直前）、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 製剤-9)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2008年

検体純度 : 0.5%粉剤

[組成] アミルプロム原体 0.50%
 鉱物質微粉等 99.5%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18週齢、体重 2.99-3.18kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 検体0.5gを2.5×2.5cmのリト布に載せた後、刈毛した背部皮膚に4時間閉塞貼付した。
 貼付終了後にリト布を除去し、残余検体を洗浄した。

観察項目 : リト布除去後1、24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。得られた採点から皮膚一次刺激性指数 (Primary Irritation Index, P. I. I.) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

動物 番号	項目	最高 採点	暴露後時間			
			1h	24h	48h	72h
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)			0.0			

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であり、「無刺激物」に分類された。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断された。

② ウキ* を用いた眼刺激性試験

(資料No. 製剤-10)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2008年

検体純度 : 0.5%粉剤

[組成] アミルグロム原体 0.50%
 鉍物質微粉等 99.5%

供試動物 : 日本白色種ウキ*, 15週齢、体重 2.22-2.75kg、非洗眼/洗眼群 各雌3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 検体0.1gを左眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群は、適用後30秒に注射用水で洗眼した。
 右眼は無処理対照眼とした。

観察項目 : 適用後1、24、48及び72時間に刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性強度はKay & Calandraの方法に従って分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

《非洗眼群》

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0
動物 番号 1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物*	3	1	0	0	0	
合計**			330	22	0	0	0	
平均 ¹⁾ **			110	7.3	0	0	0	

*: 農水省ガイドラインには記載なし

** : 適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点 (最高110点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

《洗眼群》

項目			最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
洗眼群** (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積*	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
	合計 ¹⁾		110	0	0	0	0

*：農水省ガイドラインには記載なし

**：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

非洗眼群では、適用後1時間に結膜に刺激性変化が認められ、適用後1時間での刺激性変化が最も強かった。適用後24時間には全ての刺激性変化は消失した。

洗眼群ではいずれの観察時期においても刺激性変化は認められなかった。

刺激性強度は非洗眼群で「極軽度刺激物」、洗眼群で「無刺激物」に分類され、洗眼効果が認められた。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、極軽度の刺激性があると判断された。尚、洗眼による刺激性の軽減が認められた。

(3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 製剤-11)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2008年

検体純度 : 0.5%粉剤

[組成] アミルグロム原体 0.50%
鉍物質微粉等 99.5%

供試動物 : ハートレ-エルモット、5-6週齢、体重323-393g

検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (30日間)

試験操作 : [Buehler法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	感作投与液	惹起投与液
検体投与群	20	50%検体液	25%検体液
陰性対照群	10	注射用水	25%検体液

感作投与 ; 左側胴部 (約5×5cm) を刈毛・剃毛し、感作投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を貼付し、6時間閉塞貼付した。同様の処理を7日間隔で合計3回行った。

惹起投与 ; 最終感作後14日に、刈毛・剃毛した右側胴部 (約5×5cm) に惹起投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径約2.5cm) を貼付し、6時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に投与部位の皮膚反応を観察し、採点した。一般状態は毎日観察し、体重は感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日)、惹起日 (28日) 及び観察終了日 (30日) に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

採点及び評価方法；各観察時に下記に示したMagnusson & Kligmanの基準に従い採点し、評点1以上を陽性とする陽性率 (%) を求め、検体投与群と陰性対照群の反応の程度及び陽性率を比較し、感作性を評価した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果：各観察時における結果を次表に示す。

群	処理		匹数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				皮膚反応評点										24時間	48時間
	感作	惹起		24時間後					48時間後						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	100% 検体液	25% 検体液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水	25% 検体液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性 対照	1%DNCB イタノール溶液	0.25%DNCB イタノール溶液	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
	イタノール	0.25%DNCB イタノール溶液	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

検体投与群及び陰性対照群では、いずれの動物においても感作反応は認められず、陽性率は0%であった。

尚、直近に実施したモット陽性対照物質 (DNCB : 2,4-ジニトロクロベンゼン) に対する感作性の確認試験 (2007年7月11日~2007年9月28日) では、陽性率は100%であった。

一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断した。

3-3. 50%顆粒水和剤

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 製剤-12)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2007年

検体純度 : 50%水和剤

[組成] アミルグロム原体 50.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 50.0%

供試動物 : SDラット、8週齢、体重188-200g、1群雌6匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は10 mL/kgとした。動物は投与前に約16時間絶食させた。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日（投与直前）、投与後1、3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 製剤-13)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2007年

検体純度 : 50%水和剤

[組成] アミルグロム原体 50.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 50.0%

供試動物 : SDラット、8週齢、体重；雄268-276g 雌210-235g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を4×5cmのリト布に載せた後、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：症状及び生死を14日間観察した。体重は投与日（投与直前）、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；異常は認められなかった。

体重；全動物で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ヲギ[®]を用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 製剤-14)

試験機関 : (GLP対応)
報告書作成年 : 2007年

検体純度 : 50%水和剤

[組成] アミル[®]ロム原体 50.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 50.0%

供試動物 : 日本白色種ヲギ[®]、17-18週齢、体重 3.22-3.36kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 検体0.5gを2.5×2.5cmのリト布に載せた後、刈毛した背部皮膚に4時間閉塞貼付した。
貼付終了後にリト布を除去し、残余検体を洗浄した。

観察項目 : リト布除去後1、24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。得られた採点から皮膚一次刺激性指数 (Primary Irritation Index, P. I. I.) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

動物番号	項目	最高採点	暴露後時間			
			1h	24h	48h	72h
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)			0.0			

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であり、「無刺激物」に分類された。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はヲギ[®]の皮膚に対して、刺激性はないものと判断された。

② ウキギ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 製剤-15)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2007年

検体純度 : 50%水和剤

[組成] アミルグロム原体 50.0%
界面活性剤、鉱物質微粉等 50.0%

供試動物 : 日本白色種ウキギ[®]、15週齢、体重 2.27-2.77kg、非洗眼/洗眼群 各雌3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 検体0.1gを左眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群は、適用30秒後に注射用水で洗眼した。右眼は無処理対照眼とした。

観察項目 : 適用後1、24、48及び72時間に刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性強度はKay & Calandraの方法に従って分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

《非洗眼群》

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0
	動物 番号 1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0
動物 番号 1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	
		分泌物*	3	1	1	0	0	
合計**			330	28	18	4	0	
平均 ¹⁾ **			110	9.3	6.0	1.3	0	

* : 農水省ガイドラインには記載なし

** : 適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点 (最高110点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

《洗眼群》

項目			最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
洗眼群** (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積*	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0.7	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌物*	3	1.3	0.3	0	0
	合計 ¹⁾		110	6.7	2.0	0	0

*：農水省ガイドラインには記載なし

**：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

非洗眼群は、適用後1時間から結膜に刺激性変化が認められ、適用後1時間での刺激性変化が最も強かった。適用後24時間以降刺激性変化は回復傾向を示し、適用後72時間で全ての刺激性変化が消失した。洗眼群は、適用後1時間に結膜に刺激性変化が認められたが、適用後48時間には全ての刺激性変化が消失した。

刺激性強度は非洗眼群で「軽度刺激物」、洗眼群で「極軽度刺激物」に分類され、洗眼効果が認められた。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると判断された。

尚、洗眼による刺激性の軽減が認められた。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 製剤-16)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2007年

検体純度 : 50%水和剤

[組成] アミルグロム原体 50.0%
界面活性剤、鉍物質微粉等 50.0%

供試動物 : ハートレ-モルモット、6週齢、体重323-411g

検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (24日間)

試験操作 : [Maximization法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	処理		
		感作		惹起
		皮内投与	経皮投与	経皮投与
検体投与群	20	①注射用水-FCA [*] エマルジョン ②10%検体液 ③20%検体液-FCA [*] エマルジョン	50%検体液	25%検体液
陰性対照群	10	①注射用水-FCA [*] エマルジョン ②注射用水 ③注射用水-FCA [*] エマルジョン	注射用水	25%検体液

* FCA : ポイント完全アジゴバント

感作皮内投与 : 肩甲部を刈毛・剃毛し、左右各々の区画 (2×4cm) に、感作皮内投与液①、②及び③を各々0.1mlずつ投与した。

感作経皮投与 : 感作皮内投与後7日に、同部位に感作経皮投与液0.2mlを均一に塗布したパッチ (2×4cm) を48時間閉塞貼付した。

惹起経皮投与 : 感作皮内投与後21日に、左側腹部を刈毛・剃毛し、惹起経皮投与液0.1mlを均一に塗布したパッチ (1.5×1.5cm) を24時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の皮膚反応を観察し、採点した。一般状態は毎日観察し、体重は感作開始日(0日)、経皮感作日(7日)、惹起日(21日)及び観察終了日(24日)に全動物の体重を測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記に示したMagnusson & Kligmanの基準に従い採点し、評点1以上を陽性とする陽性率(%)を求め、検体投与群と陰性対照群の平均評点及び陽性率を比較し、感作性を評価した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

群	処理			匹数	感作反応動物数										陽性率(%)	
	感作		惹起		皮膚反応評点										24時間	48時間
	皮内投与	経皮投与	経皮投与		24時間後					48時間後						
					0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	10% 検体液	50% 検体液	25% 検体液	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
	注射用水	注射用水	25% 検体液	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10	100	100
	オリーブ油	オリーブ油	0.1% DNCB	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0

検体投与群及び陰性対照群では、いずれの動物においても感作反応は認められず、陽性率は0%であった。

尚、直近に実施したモット陽性対照物質(DNCB: 2,4-ジニトロクロベンゼン)に対する感受性の確認試験(2007年7月11日~2007年9月28日)では、陽性率は100%であった。一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

4. 参考

①

(資料No. 追加-7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 追加-8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

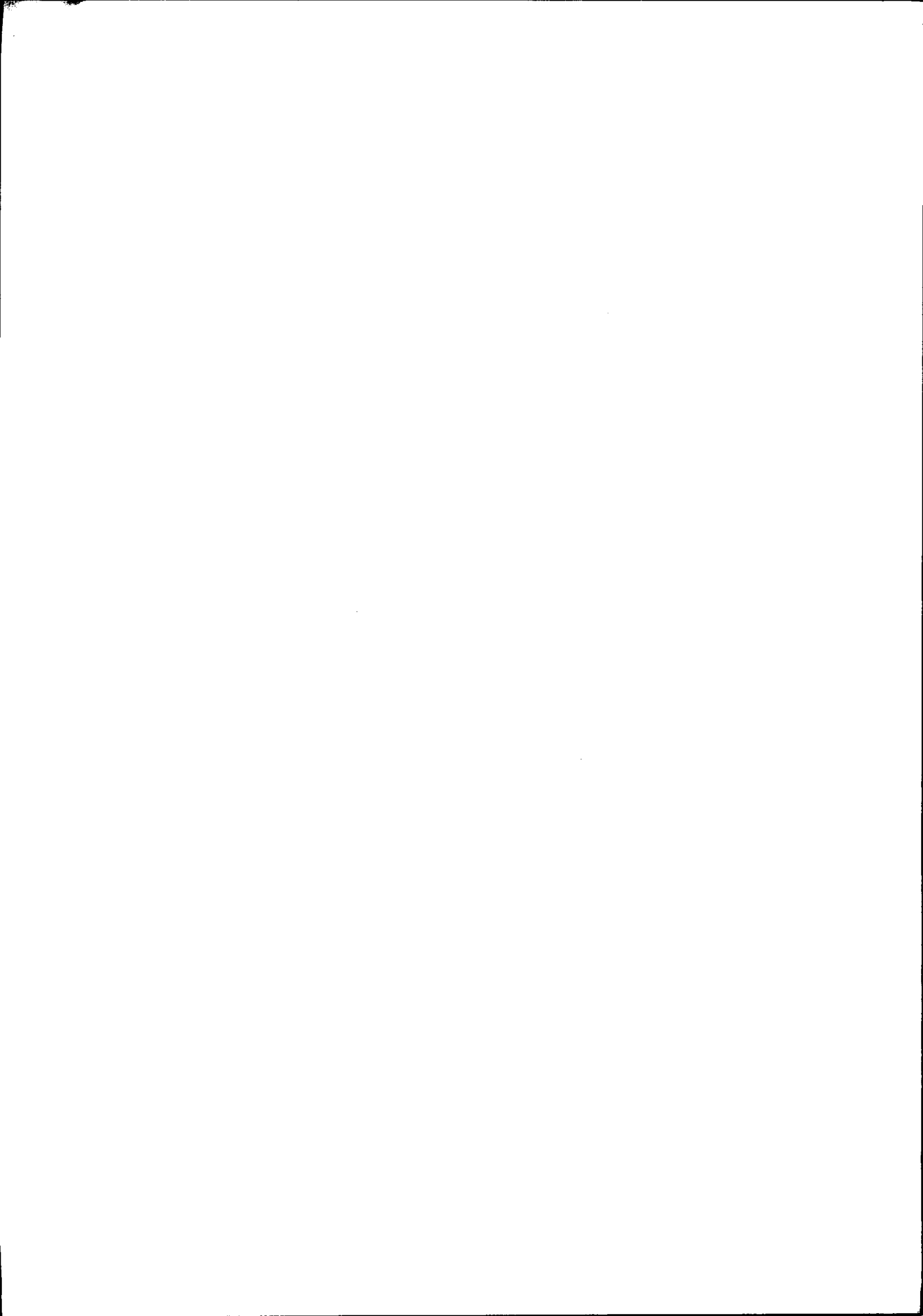
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③

(資料No. 追加-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日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。



IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																																																					
M-1 GLP	動物体内運命に関する試験 (単回投与) 1) 尿糞中排泄 2) 胆汁中排泄 3) 血中濃度推移 4) 組織中濃度 5) 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物	Han Wistar 雌雄ラット	標識及び 標識 NC-224 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は 標識 NC-224 10mg/kg (低用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 48h までにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率 (%、0-120h) : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>98</td> <td>85</td> <td>80</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>108</td> <td>98</td> <td>93</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし (120h 後の総残留率 : 0.5%未満) 2) 胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率 (0-48h) : 雄 41%、雌 40% ・吸収率は雄 50%、雌 49%と推定 3) 血漿中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>4.8</td> <td>6.0</td> <td>2.1</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₁₂₀ (µg*h/g)</td> <td>67</td> <td>120</td> <td>39</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>35</td> <td>20</td> <td>26</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> 4) 組織中濃度推移 ・全ての組織で 2 時間で最も高く、以後経時的な減衰が認められた。 5) 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	10	12	13	14	糞	98	85	80	82	合計	108	98	93	95	パラメーター	標識		標識		雄	雌	雄	雌	Cmax (µg/g)	4.8	6.0	2.1	3.3	Tmax (h)	2	2	3	6	AUC ₀₋₁₂₀ (µg*h/g)	67	120	39	67	T _{1/2} (h)	35	20	26	18	2004 年	IX-11
				標識		標識																																																					
雄	雌	雄		雌																																																							
尿	10	12	13	14																																																							
糞	98	85	80	82																																																							
合計	108	98	93	95																																																							
パラメーター	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (µg/g)	4.8	6.0	2.1	3.3																																																							
Tmax (h)	2	2	3	6																																																							
AUC ₀₋₁₂₀ (µg*h/g)	67	120	39	67																																																							
T _{1/2} (h)	35	20	26	18																																																							
標識及び 標識 NC-224 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は 標識 NC-224 1000mg/kg (高用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 48h までにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率 (%、0-120h) : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>100</td> <td>97</td> <td>91</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>102</td> <td>98</td> <td>92</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし (120h 後の総残留率 : 0.05%未満) 2) 胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率 (0-48h) : 雄 3%、雌 1% ・吸収率は雄 5%、雌 5%と推定 3) 血漿中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (µg/g)</td> <td>22</td> <td>30</td> <td>12</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₁₂₀ (µg*h/g)</td> <td>924</td> <td>1380</td> <td>214</td> <td>508</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>13</td> <td>13*</td> <td>8</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> * : 薬物動態解析データ定義の許容範囲外		標識		標識		雄	雌	雄	雌	尿	3	1	1	1	糞	100	97	91	89	合計	102	98	92	90	パラメーター	標識		標識		雄	雌	雄	雌	Cmax (µg/g)	22	30	12	22	Tmax (h)	12	12	6	12	AUC ₀₋₁₂₀ (µg*h/g)	924	1380	214	508	T _{1/2} (h)	13	13*	8	8					
	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	3	1	1	1																																																							
糞	100	97	91	89																																																							
合計	102	98	92	90																																																							
パラメーター	標識		標識																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (µg/g)	22	30	12	22																																																							
Tmax (h)	12	12	6	12																																																							
AUC ₀₋₁₂₀ (µg*h/g)	924	1380	214	508																																																							
T _{1/2} (h)	13	13*	8	8																																																							

<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																														
				4) 組織中濃度推移 ・全ての組織で12時間で最も高く、以後、経時的な減衰が認められた。 5) 尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は低用量(10mg/kg)と同様 ・糞から未変化体(記号A)が83~89%検出																																
M-2 GLP	動物体内運命に関する試験 (反復投与) 1) 尿糞中排泄 2) 組織中濃度 3) 尿及び糞中代謝物	Han Wistar 雌雄ラット	標識 NC-224 10mg/kg (低用量) 13日間非標識 NC-224 を反復経口投与し、14日目に標識体を経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は48hまでにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>11</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>83</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94</td> <td>97</td> </tr> </table> ・組織残留性なし(120h後の総残留率: 0.4%未満) 2) 尿及び糞中代謝物 ・代謝物は単回経口投与と同様 ・糞から未変化体(記号A)が38~42%検出		雄	雌	尿	11	13	糞	83	84	合計	94	97	2005年	IX-30																		
	雄	雌																																		
尿	11	13																																		
糞	83	84																																		
合計	94	97																																		
M-3	動物体内運命に関する試験 (腸肝循環) 1) 胆汁採取 2) 再吸収率 3) 尿、糞及び胆汁中代謝物	Han Wistar 雄ラット	標識 NC-224 10mg/kgで1回経口投与したカニューレットより胆汁を採取(0-6h)し、別のカニューレットの十二指腸に胆汁を注入	1) 胆汁採取 ・胆汁中排泄率(0-6h):16-19% 2) 再吸収率 ・胆汁中排泄率(0-24h):34% ・再吸収率は48%と推定 3) 尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は単回投与と同様	2004年	IX-35																														
M-4 GLP	植物代謝に関する試験	ぶどう	標識及び標識 NC-224 20%7077F製剤(w/v) 100g ai/haを10日間間隔で3回 茎葉散布 処理0及び7日後に果実、14日後に果実及び葉を採取	14日後の総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(%TRR): <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>標識</th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">果実</td> <td>TRR</td> <td>0.289ppm</td> <td>0.537ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>89%TRR</td> <td>93%TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>8%TRR</td> <td>6%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>3%TRR</td> <td>2%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">葉</td> <td>TRR</td> <td>6.076ppm</td> <td>9.185ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>71%TRR</td> <td>61%TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>15%TRR</td> <td>23%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>14%TRR</td> <td>16%TRR</td> </tr> </tbody> </table> 14日後の主要代謝物(>2%TRR)及び濃度(ppm): 果実;アミルブロム(記号A) 83~84%TRR、0.244~0.448ppm 葉;アミルブロム(記号A) 52~58%TRR、3.543~4.788ppm 果実にはアミルブロム(記号A)が主に残留			標識	標識	果実	TRR	0.289ppm	0.537ppm	表面洗液	89%TRR	93%TRR	抽出液	8%TRR	6%TRR	残渣	3%TRR	2%TRR	葉	TRR	6.076ppm	9.185ppm	表面洗液	71%TRR	61%TRR	抽出液	15%TRR	23%TRR	残渣	14%TRR	16%TRR	2004年	IX-41
		標識	標識																																	
果実	TRR	0.289ppm	0.537ppm																																	
	表面洗液	89%TRR	93%TRR																																	
	抽出液	8%TRR	6%TRR																																	
	残渣	3%TRR	2%TRR																																	
葉	TRR	6.076ppm	9.185ppm																																	
	表面洗液	71%TRR	61%TRR																																	
	抽出液	15%TRR	23%TRR																																	
	残渣	14%TRR	16%TRR																																	

<代謝分解試験一覧表(3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																																																								
M-5 GLP	植物代謝に関する試験	ばれいしょ	<p>標識及び標識 NC-224</p> <p>20%707A[®] 剤 (w/v)</p> <p>100g ai/ha を7日間隔で5回</p> <p>茎葉散布</p> <p>処理0、7及び14日後に塊茎及び茎葉を採取</p>	<p>14日後の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>標識</th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">塊茎</td> <td>TRR</td> <td><0.01ppm</td> <td>0.023ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>-</td> <td>82%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>-</td> <td>25%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">茎葉</td> <td>TRR</td> <td>3.112ppm</td> <td>6.038ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>72%TRR</td> <td>77%TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>10%TRR</td> <td>15%TRR</td> </tr> <tr> <td></td> <td>残渣</td> <td>18%TRR</td> <td>8%TRR</td> </tr> </tbody> </table> <p>14日後の主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) :</p> <p>塊茎; 主要代謝物なし 茎葉; アミスル[®] ロム (記号 A) 75~78%TRR、2.329~4.701ppm 塊茎中各代謝物は 10%TRR/0.01ppm 未満</p>			標識	標識	塊茎	TRR	<0.01ppm	0.023ppm	抽出液	-	82%TRR	残渣	-	25%TRR	茎葉	TRR	3.112ppm	6.038ppm	表面洗液	72%TRR	77%TRR	抽出液	10%TRR	15%TRR		残渣	18%TRR	8%TRR	2004年	IX-49																												
		標識	標識																																																											
塊茎	TRR	<0.01ppm	0.023ppm																																																											
	抽出液	-	82%TRR																																																											
	残渣	-	25%TRR																																																											
茎葉	TRR	3.112ppm	6.038ppm																																																											
	表面洗液	72%TRR	77%TRR																																																											
	抽出液	10%TRR	15%TRR																																																											
	残渣	18%TRR	8%TRR																																																											
M-6 GLP	植物代謝に関する試験	トマト	<p>標識及び標識 NC-224</p> <p>20%707A[®] 剤 (w/v)</p> <p>120g ai/ha を7日間隔で3回</p> <p>茎葉散布</p> <p>処理0及び3日後に果実、7日後に果実及び茎葉を採取</p>	<p>7日後の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>標識</th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">果実</td> <td>TRR</td> <td>0.241ppm</td> <td>0.182ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>92%TRR</td> <td>92%TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>6%TRR</td> <td>7%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>3%TRR</td> <td>1%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">茎葉</td> <td>TRR</td> <td>5.581ppm</td> <td>5.909ppm</td> </tr> <tr> <td>表面洗液</td> <td>88%TRR</td> <td>85%TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>8%TRR</td> <td>9%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>4%TRR</td> <td>6%TRR</td> </tr> </tbody> </table> <p>14日後の主要代謝物 (>2%TRR) 及び濃度 (ppm) :</p> <p>果実; アミスル[®] ロム (記号 A) 91~92%TRR、0.167~0.220ppm 茎葉; アミスル[®] ロム (記号 A) 86~90%TRR、5.028~5.100ppm 果実にはアミスル[®] ロム (記号 A) が主に残留</p>			標識	標識	果実	TRR	0.241ppm	0.182ppm	表面洗液	92%TRR	92%TRR	抽出液	6%TRR	7%TRR	残渣	3%TRR	1%TRR	茎葉	TRR	5.581ppm	5.909ppm	表面洗液	88%TRR	85%TRR	抽出液	8%TRR	9%TRR	残渣	4%TRR	6%TRR	2004年	IX-57																										
		標識	標識																																																											
果実	TRR	0.241ppm	0.182ppm																																																											
	表面洗液	92%TRR	92%TRR																																																											
	抽出液	6%TRR	7%TRR																																																											
	残渣	3%TRR	1%TRR																																																											
茎葉	TRR	5.581ppm	5.909ppm																																																											
	表面洗液	88%TRR	85%TRR																																																											
	抽出液	8%TRR	9%TRR																																																											
	残渣	4%TRR	6%TRR																																																											
M-14 GLP	植物代謝に関する試験	水稻	<p>標識及び標識 NC-224</p> <p>50%顆粒水和剤 (w/w)</p> <p>69.6µg ai/cm² で1回</p> <p>セル苗箱処理 (播種時)</p> <p>2.5葉期の稚苗 (処理15日後)、青刈り期 (処理105日後) 及び収穫期 (処理126日後) に地上部を採取</p>	<p>青刈り及び収穫時の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TAR 及び %TRR) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>標識</th> <th>標識</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">青刈り</td> <td>%TAR</td> <td>0.93%</td> <td>1.05%</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.011ppm</td> <td>0.015ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>33.5%TRR</td> <td>48.4%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>66.5%TRR</td> <td>51.6%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">玄米</td> <td>%TAR</td> <td>0.02%</td> <td>0.10%</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.002ppm</td> <td>0.010ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>-</td> <td>45.9%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>-</td> <td>54.1%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">籾殻</td> <td>%TAR</td> <td>0.01%</td> <td>0.04%</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.003ppm</td> <td>0.013ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>-</td> <td>63.7%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>-</td> <td>36.3%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">稲藁</td> <td>%TAR</td> <td>0.89%</td> <td>0.93%</td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td>0.044ppm</td> <td>0.049ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>34.1%TRR</td> <td>39.5%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>65.9%TRR</td> <td>60.5%TRR</td> </tr> </tbody> </table> <p>青刈り及び収穫時の代謝物 : 青刈り、玄米、籾殻、稲藁中の各代謝物は 10%TRR/0.01ppm 未満</p>			標識	標識	青刈り	%TAR	0.93%	1.05%	TRR	0.011ppm	0.015ppm	抽出液	33.5%TRR	48.4%TRR	残渣	66.5%TRR	51.6%TRR	玄米	%TAR	0.02%	0.10%	TRR	0.002ppm	0.010ppm	抽出液	-	45.9%TRR	残渣	-	54.1%TRR	籾殻	%TAR	0.01%	0.04%	TRR	0.003ppm	0.013ppm	抽出液	-	63.7%TRR	残渣	-	36.3%TRR	稲藁	%TAR	0.89%	0.93%	TRR	0.044ppm	0.049ppm	抽出液	34.1%TRR	39.5%TRR	残渣	65.9%TRR	60.5%TRR	2010年	IX-63
		標識	標識																																																											
青刈り	%TAR	0.93%	1.05%																																																											
	TRR	0.011ppm	0.015ppm																																																											
	抽出液	33.5%TRR	48.4%TRR																																																											
	残渣	66.5%TRR	51.6%TRR																																																											
玄米	%TAR	0.02%	0.10%																																																											
	TRR	0.002ppm	0.010ppm																																																											
	抽出液	-	45.9%TRR																																																											
	残渣	-	54.1%TRR																																																											
籾殻	%TAR	0.01%	0.04%																																																											
	TRR	0.003ppm	0.013ppm																																																											
	抽出液	-	63.7%TRR																																																											
	残渣	-	36.3%TRR																																																											
稲藁	%TAR	0.89%	0.93%																																																											
	TRR	0.044ppm	0.049ppm																																																											
	抽出液	34.1%TRR	39.5%TRR																																																											
	残渣	65.9%TRR	60.5%TRR																																																											

<代謝分解試験一覧表(4)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁						
M-15 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中運命試験)	英国底質土壌 (埴壤土及び埴土)	標識及び 標識 NC-224 100g ai/ha 相当処理 (0.3~0.7 mg/kg 処理) 還元状態下 温度: 20℃	全系(水相+底質相)の分解速度(半減期): アミスプロロム(記号 A); 40~80 日 分解生成物最大比率 (>10%dose): 土壌抽出残渣: 17-29%/120 日 処理 120 日後の土壌残渣のヒューミン・腐食酸比: 77-95%	2004 年	IX-71						
M-16 参考	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中運命試験)	日本水田土壌 (壤土)	標識及び 標識 NC-224 7mg/kg 処理 還元状態下 温度: 25℃	全系(水相+底質相)の分解速度(半減期): アミスプロロム(記号 A); 36 日 分解生成物最大比率 (>10%dose): 土壌抽出残渣: 10-11%/58 日	2009 年	IX-81						
M-17 参考	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中光分解運命試験)	日本水田土壌 (壤土)	標識及び 標識 NC-224 7mg/kg 処理 温度: 25℃ 光源: キセノンランプ (425W/m ²)	分解半減期: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>化合物名</td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> </tr> <tr> <td>アミスプロロム</td> <td>20 日</td> <td>84 日</td> </tr> </table> 主要光分解物及び最大生成量: 処理 14 日後の土壌残渣のフルボ酸/腐食酸/ヒューミン比:	化合物名	人工光	太陽光	アミスプロロム	20 日	84 日	2009 年	IX-86
化合物名	人工光	太陽光										
アミスプロロム	20 日	84 日										
M-7 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	米国土壌 (砂壤土)	標識及び 標識 NC-224 0.5 mg/kg 処理 含水量: pF2.5 の 75% (最大容水量の 26.1%) 温度: 25℃	分解速度(半減期): アミスプロロム(記号 A); 17 日 分解生成物最大比率 (>10%dose): 土壌抽出残渣: 土壌残渣のフルボ酸/腐食酸/ヒューミン比:	2004 年	IX-91						
M-8 GLP	土壌中運命に関する試験 (土壌表面光分解試験)	米国土壌 (砂壤土)	標識及び 標識 NC-224 0.5 mg/kg 処理 含水量: pF2.5 の 75% 温度: 25℃ 光源: キセノンランプ (425W/m ²)	分解速度: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>照射区</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>半減期(日)</td> <td>13</td> <td>11</td> </tr> </table> 分解生成物最大比率 (>10%dose): 照射区 暗所区		照射区	暗所区	半減期(日)	13	11	2004 年	IX-97
	照射区	暗所区										
半減期(日)	13	11										

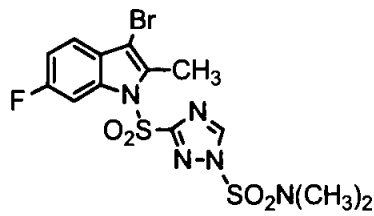
<代謝分解試験一覧表(5)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																														
M-9 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命試験)	酢酸緩衝液 (pH4) 酢酸緩衝液 (pH7) 酢酸緩衝液 (pH9) いずれも脱酸素後滅菌	標識及び 標識 NC-224 濃度： 0.05 mg/L 温度：25℃	アミルブロムの半減期： <table border="1"> <tr> <th>pH</th> <th>半減期</th> <th>相関係数 (r)</th> </tr> <tr> <td>4</td> <td>79日</td> <td>0.983</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>77日</td> <td>0.962</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>5日</td> <td>0.998</td> </tr> </table> <p>主要分解物 (>10%) 及び最大生成量： pH4； pH7； pH9；</p>	pH	半減期	相関係数 (r)	4	79日	0.983	7	77日	0.962	9	5日	0.998	2004年	IX-103																		
pH	半減期	相関係数 (r)																																		
4	79日	0.983																																		
7	77日	0.962																																		
9	5日	0.998																																		
M-10 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	滅菌酢酸緩衝液 (pH4)	標識及び 標識 NC-224 濃度： 0.05 mg/L 温度：25℃ 光源： キノンランプ (425W/m ²)	分解半減期： <table border="1"> <tr> <th>化合物名</th> <th>人工光</th> <th>太陽光</th> <th>暗所区</th> </tr> <tr> <td>アミルブロム</td> <td>6h</td> <td>26h</td> <td>算出不可</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>主要光分解物及び最大生成量：</p>	化合物名	人工光	太陽光	暗所区	アミルブロム	6h	26h	算出不可									2004年	IX-108														
化合物名	人工光	太陽光	暗所区																																	
アミルブロム	6h	26h	算出不可																																	
M-11 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	滅菌自然水	標識及び 標識 NC-224 濃度： 0.05 mg/L 温度：25℃ 光源： キノンランプ (425W/m ²)	分解半減期： <table border="1"> <tr> <th>化合物名</th> <th>人工光</th> <th>太陽光</th> <th>暗所区</th> </tr> <tr> <td>アミルブロム</td> <td>5h</td> <td>20h</td> <td>>48h</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>算出不可</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>主要光分解物及び最大生成量：</p>	化合物名	人工光	太陽光	暗所区	アミルブロム	5h	20h	>48h				算出不可					2004年	IX-114														
化合物名	人工光	太陽光	暗所区																																	
アミルブロム	5h	20h	>48h																																	
			算出不可																																	
M-12 GLP	土壌吸脱着試験	砂壤土(3) 壤土(4) 壤質砂土(5) 埴壤土(2) 埴土(6)	標識 NC-224 土壌/水 =1/100 5濃度： 0.0005~ 0.05 mg/L 温度：25℃	吸着平衡化時間：24h 脱着平衡化時間：24, 48h 吸脱着パラメータ： <table border="1"> <tr> <th>土壌タイプ</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>K_F^{adsoc}</th> <th>K_F^{des}</th> <th>K_F^{desoc}</th> </tr> <tr> <td>3</td> <td>223</td> <td>10129</td> <td>271</td> <td>12311</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>259</td> <td>8156</td> <td>310</td> <td>9795</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>221</td> <td>44231</td> <td>275</td> <td>54923</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>378</td> <td>11822</td> <td>677</td> <td>21167</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>147</td> <td>10487</td> <td>166</td> <td>11863</td> </tr> </table> <p>移動性の区分：非移動性</p>	土壌タイプ	K _F ^{ads}	K _F ^{adsoc}	K _F ^{des}	K _F ^{desoc}	3	223	10129	271	12311	4	259	8156	310	9795	5	221	44231	275	54923	2	378	11822	677	21167	6	147	10487	166	11863	2004年	IX-120
土壌タイプ	K _F ^{ads}	K _F ^{adsoc}	K _F ^{des}	K _F ^{desoc}																																
3	223	10129	271	12311																																
4	259	8156	310	9795																																
5	221	44231	275	54923																																
2	378	11822	677	21167																																
6	147	10487	166	11863																																
M-13 GLP	の土壌吸脱着試験	埴壤土(2) 砂壤土(3) 壤土(4) 壤質砂土(5)	標識 土壌/水 =1/20, 1/100 5濃度： 0.0136~ 1.36 mg/L 温度：20℃	吸着平衡化時間：24h 脱着平衡化時間：6, 24h 吸脱着パラメータ： <table border="1"> <tr> <th>土壌タイプ</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>K_F^{adsoc}</th> <th>K_F^{des}</th> <th>K_F^{desoc}</th> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>移動性の区分：低移動性~非移動性</p>	土壌タイプ	K _F ^{ads}	K _F ^{adsoc}	K _F ^{des}	K _F ^{desoc}	2					3					4					5					2005年	IX-124					
土壌タイプ	K _F ^{ads}	K _F ^{adsoc}	K _F ^{des}	K _F ^{desoc}																																
2																																				
3																																				
4																																				
5																																				

<代謝分解試験一覧表(6)>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁
水産 -13 GLP	生物濃縮性試験	ブルギル	標識 及び 標識 NC-224 試験水濃 度： 0.05 及び 0.5 µg/L	取込期間：14 日間 排泄期間：28 日間 濃縮係数： 0.05 µg/L 試験区；63.8-176 0.5 µg/L 試験区；86.2-144 生物濃縮判断：低濃縮性 排泄速度：速やかで、低蓄積性	2005 年	IX-127

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 アミスルブロム	NC-224 IT-1	3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide 3-(3-ブ ロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-N,N-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝分解物一覧表（2）

--	--	--	--	--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝分解物一覧表（3）

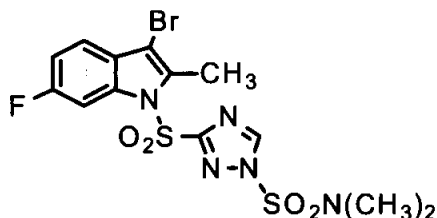
--	--	--	--	--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

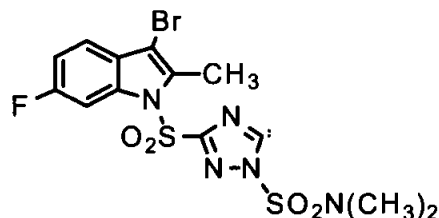
NC-224 (アミルブ'ロム) の代謝・分解試験に使用した被験物質について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、標識 NC-224 と標識 NC-224 の 2 種の ^{14}C 標識
化合物を合成した。



標識 NC-224



標識 NC-224

代謝試験は、基本的に両標識体を被験物質として使用した。適宜、標識体あるいは
標識体のみを供試した。

2. 標識位置設定理由

3. ^{14}C 標識化合物の名称

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の名称を以下のように表記した。

標識 NC-224 → [^{14}C] NC-224 あるいは [^{14}C] 標識体

標識 NC-224 → [^{14}C] NC-224 あるいは [^{14}C] 標識体

4. 比放射能の表示

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

5. IUPAC 名

ISO 名申請前の IUPAC 名は以下の通りであり、全ての代謝・分解試験に使用された。

ISO 名申請前の IUPAC 名

1-((1-[(dimethylamino)sulfonyl](1,2,4-triazol-3-yl))sulfonyl)-3-bromo-6-fluoro-2-methylindole

ISO 名申請時に IUPAC 名は以下のように変更されたため、本抄録中では変更後の IUPAC 名を使用した。

ISO 名申請時の IUPAC 名

3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-*N,N*-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

1. 動物体内運命に関する試験

①ラット体内における代謝試験（単回経口投与）

資料No. M-1

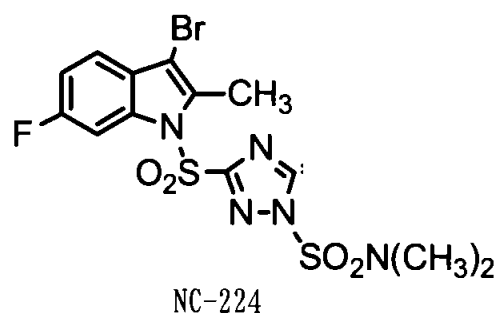
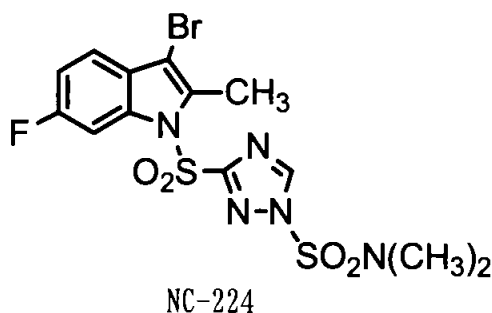
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能； 標識体 MBq/mg、 標識体 MBq/mg

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試動物：Han Wistar ラット、雄；7-10週令（187-255 g）、雌；10-14週令（157-213 g）

試験方法：

投与；非標識体で希釈した各標識体を0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。低用量は10 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で単回強制経口投与した。
用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1		低用量	単回経口	雌雄各1	排泄/ハラス予備	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞：24, 48, 72, 96, 120
2		低用量	単回経口	雌雄各1	排泄/ハラス予備	呼気：24、屍体(屠殺)：120
3		低用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞：24, 48, 72, 96, 120
4		低用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	
5		高用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	各組織(屠殺)：120
6		高用量	単回経口	雌雄各4	排泄/組織分布	

次頁へ続く

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
7		低用量	単回経口	雌雄各4	胆汁排泄	胆汁:3, 6, 9, 12, 24, 48 尿/糞:24, 48
8		高用量	単回経口	雌雄各4	胆汁排泄	肝臓/消化管/屍体:48
9		低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	血液:
10		低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第1副群; 投与前, 1, 4, 24, 96
11		高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第2副群; 0.25, 2, 6, 48, 120
12		高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第3副群; 0.50, 3, 12, 72
13		低用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):2, 24
14		高用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):12, 72

試験項目;

排泄/バランス予備: 被験物質を投与後、ガラス製代謝ケージに收容した。各動物毎に尿及び糞を冷却受器の中に採取した。呼気は2-エトキシエタール:エタールアミン(3:1, v/v)を入れた2連の捕集容器中を通過させた。投与120時間後に頸椎脱臼により屠殺し、屍体を分析に供した。

排泄/組織分布: 被験物質を投与後、ガラス製代謝ケージに收容した。各動物毎に尿及び糞を冷却受器の中に採取した。屠殺直前にイソフルンを使用して麻酔し、心臓穿刺により心臓から血液を採取した。採取した血液をパリン処理した試験管に移し、一部を放射能測定及びヘマトクリット測定用とし、残りは遠心分離して血漿中放射能測定用とした。血液採取後、頸椎脱臼により屠殺し、臓器/組織(副腎、骨、骨髄、脳、精巣上体、眼球、脂肪、内容物含む消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、精囊、皮膚、脾臓、精巣、甲状腺、子宮及び屍体)を採取した。

胆汁排泄: 麻酔下で胆管と十二指腸にカニューレを挿入し、胆管カニューレを作製した。5日間の回復期間中に正常な胆汁の流れを確認し、カニューレを2チャンネル回転台に装着後、ガラス製代謝ケージに收容した。被験物質を投与後、尿、糞及び胆汁を採取した。投与48時間後に頸椎脱臼により屠殺し、肝臓、消化管(内容物含む)及び残りの屍体に分けた。

血中濃度推移: 1投与群あたり24匹(雌雄各12匹)のラットを用い、血液採取に関する動物愛護の観点から8匹(雌雄各4匹)で構成される3群に分けた。血液をラット尾静脈からパリン処理した試験管中に採取した。遠心分離により血漿と血球を分離した。

組織分布: 排泄/組織分布の項に記載したように組織/臓器を採取した。

分析法;

尿:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

尿中代謝物分析 (原報告書Flow chart 4参照)

糞 :

糞中代謝物分析 (原報告書Flow chart 1参照)

胆汁 :

胆汁中代謝物分析 (原報告書Flow chart 5参照)

屍体 :

組織/臓器 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

肝臓中代謝物分析 (原報告書Flow chart 2)

血漿 :

血漿中代謝物分析 (原報告書Flow chart 3)

分 析 機 器 ;

結 果：

予 備 排 泄；72時間までに両標識体ともに投与放射能の90%以上が排泄され、120時間までに糞に75%以上、尿に12-21%排泄された。0-24時間に揮発性物質として排泄された放射能は両標識体ともに検出限界未満であった。この結果から本試験での揮発性物質の測定は省略した。屍体は検出限界以下であり、雌雄間及び標識間に大きな差は認められなかった（投与群1及び2）。

排泄/組織分布；低用量における120時間までの尿糞中排泄率を表1及び図1に、120時間後の各組織中濃度及び分布率を表2にそれぞれ示した（投与群3及び4）。

低用量

表1. 10 mg/kg投与した雌雄ラットにおける放射能の排泄率（原報告書Table 4及び9）

試料	時間 (h)	[] NC-224		[] NC-224	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	3.20	3.09	4.64	4.88
	6-24	5.51 (8.71)	7.24 (10.33)	6.43 (11.07)	6.84 (11.72)
	24-48	0.84 (9.55)	1.48 (11.81)	1.49 (12.56)	1.38 (13.10)
	48-72	0.12 (9.67)	0.31 (12.12)	0.38 (12.94)	0.41 (13.51)
	72-96	0.04 (9.71)	0.11 (12.23)	0.13 (13.07)	0.13 (13.64)
	96-120	0.02 (9.73)	0.05 (12.28)	0.06 (13.13)	0.07 (13.71)
	尿合計	9.73	12.28	13.12	13.70
ケージ洗浄		0.37	0.80	0.88	1.30
糞	0-24	75.36	65.76	69.08	69.77
	24-48	21.52 (96.88)	17.54 (83.30)	8.56 (77.64)	10.76 (80.53)
	48-72	0.78 (97.66)	1.53 (84.83)	1.83 (79.47)	0.77 (81.30)
	72-96	0.12 (97.78)	0.33 (85.16)	0.19 (79.66)	0.19 (81.49)
	96-120	0.05 (97.83)	0.11 (85.27)	0.07 (79.73)	0.26 (81.75)
	糞合計	97.81	85.27	79.73	81.75
屍体		ND	ND	ND	ND
合計		107.90	98.35	93.73	96.75

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

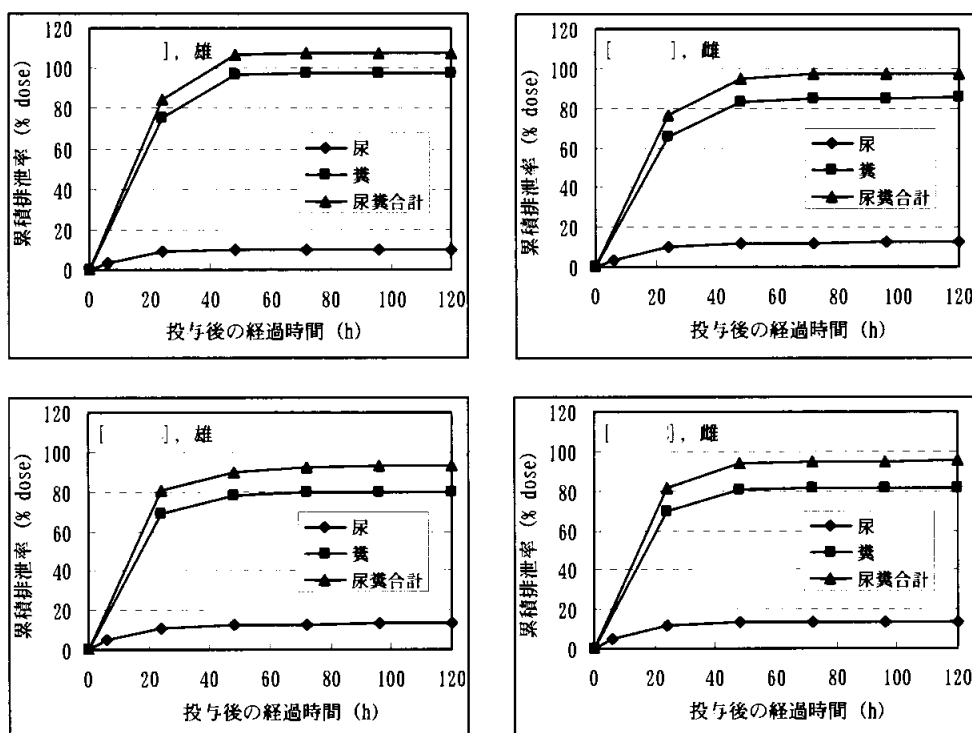


図1. 10 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率（原報告書Figure 1及び3）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

両標識体それぞれ10 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は9.7-14%、糞中に排泄された放射能は80-98%であり、120時間での屍体中放射能は検出限界以下であった。全体の回収は93%以上であった。尿中放射能の大部分は48時間までに排泄された(9.6-13%)。糞中の大部分の放射能も48時間までに排泄された(78-97%)。標識間及び雌雄間に実質的な差は認められなかった。

表2. 10 mg/kg投与後120時間における各組織中濃度及び分布率(原報告書Table 5, 6, 10及び11)

試料	[] NC-224				[] NC-224			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.007	0.01
消化管	0.010	0.01	0.009	0.01	0.026	0.03	0.024	0.03
心臓	ND	ND	ND	ND	0.012	ND	ND	ND
腎臓	0.068	0.01	0.102	0.01	0.100	0.01	0.087	0.01
肝臓	0.222	0.11	0.110	0.06	0.489	0.23	0.279	0.13
肺	ND	ND	0.007	ND	0.039	ND	0.025	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	ND	ND	ND	ND	0.004	0.01	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND	0.030	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
全血	0.016	0.02	0.011	0.01	0.232	0.19	0.099	0.08
血球	0.014	0.01	0.004	ND	0.490	0.17	0.224	0.08
血漿	0.025	0.01	0.024	0.01	0.034	0.02	0.024	0.01
屍体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
総残留率		0.14		0.09		0.47		0.25

濃度は μg NC-224換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 該当試料なし、消化管は内容物を含む。

投与120時間後の各組織中濃度は、[]標識体投与では主に肝臓と腎臓に放射能が検出され、次いで、消化管、全血、血球、肺(雌)及び血漿に放射能が検出された。それ以外は検出限界以下であった。[]標識体投与では主に血球、肝臓、全血及び腎臓に放射能が検出され、次いで、脂肪(雌)、消化管、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

心臓（雄）、肺、皮膚（雄）、脾臓（雄）及び血漿に放射能が検出された。それ以外は検出限界以下であった。総残留率は投与放射能に対して、[] 標識体投与で0.2%未満、[] 標識体投与で0.5%未満と低比率であった。

高用量における120時間までの尿糞中排泄率を表3及び図2に、各組織中濃度及び分布率を表4にそれぞれ示した（投与群5及び6）。

高用量

表3. 1000 mg/kg投与した雌雄ラットにおける放射能排泄率（原報告書Table 4及び9）

試料	時間 (h)	[] NC-224		[] NC-224	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	0.27	0.09	0.29	0.33
	6-24	0.33 (0.60)	0.14 (0.23)	0.40 (0.69)	0.49 (0.82)
	24-48	1.14 (1.74)	0.63 (0.86)	0.12 (0.81)	0.32 (1.14)
	48-72	0.26 (2.00)	0.02 (0.88)	0.03 (0.84)	0.07 (1.21)
	72-96	0.50 (2.50)	0.05 (0.93)	0.01 (0.85)	0.02 (1.23)
	96-120	0.14 (2.64)	0.01 (0.94)	ND (0.85)	0.00 (1.23)
	尿合計	2.64	0.93	0.85	1.23
ケージ洗淨		0.16	0.46	0.09	0.13
糞	0-24	65.87	66.13	83.07	55.55
	24-48	28.61 (94.48)	29.07 (95.20)	8.03 (91.10)	32.25 (87.80)
	48-72	4.96 (99.44)	1.04 (96.24)	0.12 (91.22)	1.04 (88.84)
	72-96	0.54 (99.98)	0.54 (96.78)	0.01 (91.23)	0.05 (88.89)
	96-120	0.09 (100.07)	0.02 (96.80*)	0.01 (91.24)	0.01 (88.90)
	糞合計	99.82	96.81	91.23	88.89
屍体		ND	ND	ND	ND
合計		102.61	98.20	92.17	90.25

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。*: 申請者が計算し、修正値を記載した。

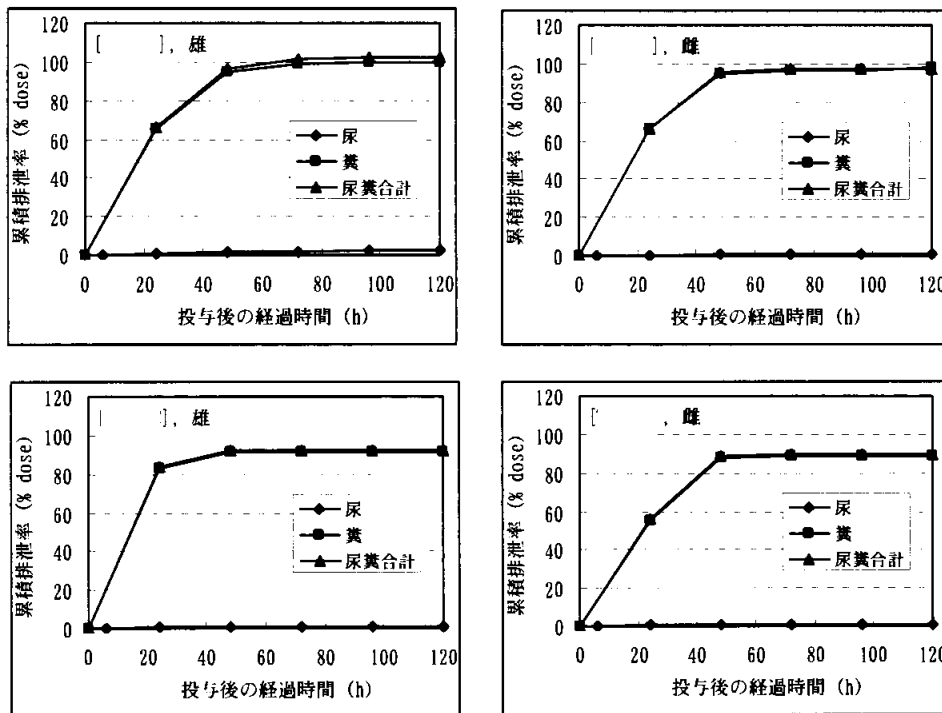


図2. 1000 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率（原報告書Figure 1及び3）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

両標識体それぞれ1000 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は0.9-2.6%、糞中に排泄された放射能は89-100%であり、120時間での屍体中放射能は検出限界以下であった。全体の回収は90%以上であった。尿中放射能の大部分は48時間までに排泄された(0.8-1.7%)。糞中の大部分の放射能も48時間までに排泄された(88-95%)。標識間及び雌雄間に実質的な差は認められなかった。

表4. 1000 mg/kg投与後120時間における各組織濃度及び分布率(原報告書Table 7, 8, 12及び13)

試料	[] NC-224				[] NC-224			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
消化管	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.229	0.00
心臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.705	ND	1.24	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	6.63	0.03	2.07	0.01	3.49	0.01	2.36	0.01
肺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
膵臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣・	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
全血	0.900	0.01	ND	ND	3.81	0.02	2.33	0.02
血球	1.87	0.01	ND	ND	9.56	0.03	6.10	0.02
血漿	0.358	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
屍体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
総残留率		0.04		0.01		0.04		0.03

濃度はµg NC-224換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 該当試料なし、消化管は内容物を含む。

投与120時間後の各組織中濃度は、[] 標識体投与では主に肝臓及び血球(雄)に放射能が検出され、次いで、腎臓、全血(雄)及び血漿(雄)に放射能が検出された。それ以外は検出限界以下であった。[] 標識体投与では主に血球、全血及び肝臓に放射能が検出され、次いで、消化管(雌)に放射能が

検出された。それ以外は検出限界以下であった。総残留率は投与放射能に対して、両標識体ともに0.04%以下と低比率であった。

以上より、低用量と高用量の排泄パターンに関して、標識間での差、または性差は実質的には認められなかった。尿中排泄率は、高用量よりも低用量の方が高かった。逆に、糞中排泄率は低用量よりも高用量の方が高かった。低用量と高用量の投与120時間後の組織中に残留している放射能は両標識体とも低かった。

胆汁排泄；加ユレラットを用いて〔 〕標識体を投与（低用量及び高用量）した時の胆汁、尿及び糞中の排泄率を表5に示した（投与群7及び8）。

表5.〔 〕標識体10 mg/kg及び1000 mg/kgを投与した雌雄ラットの胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率（原報告書Table 14及び15）

試料	時間 (h)	10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-3	16.82	13.92	0.43	0.19
	3-6	9.78 (26.60)	9.71 (23.63)	0.53 (0.96)	0.18 (0.37)
	6-9	5.33 (31.93)	6.60 (30.23)	0.54 (1.50)	0.14 (0.51)
	9-12	2.80 (34.73)	3.51 (33.74)	0.35 (1.83)	0.17 (0.68)
	12-24	5.10 (39.83)	4.72 (38.46)	0.58 (2.43)	0.26 (0.94)
	24-48	0.93 (40.76)	1.09 (39.55)	0.43 (2.86)	0.31 (1.25)
	胆汁合計	40.75	39.54	2.86	1.24
尿	0-24	7.96	8.36	0.84	1.83
	24-48	0.62 (8.58)	0.83 (9.19)	0.26 (1.10)	1.12 (2.95)
	尿合計	8.58	9.18	1.09	2.94
ケージ洗淨		0.67	0.67	0.10	0.36
糞	0-24	40.29	39.81	71.06	68.53
	24-48	3.73 (44.02)	4.21 (44.02)	13.58 (84.64)	17.57 (86.10)
	糞合計	44.03	44.02	84.64	86.11
肝臓		0.18	0.09	0.03	0.02
消化管 (内容物含む)		0.15	2.70	2.75	4.83
屍体		0.33	0.59	0.76	0.72
合計		94.69	96.79	92.22	96.22
吸収率*		49.84	49.40	4.74	4.92

数値は投与放射能に対する比率(%)として示した。()内は累積排泄率を示す。

*: 吸収率=胆汁+尿+肝臓+屍体

低用量における胆汁中への排泄率は雌雄ともに約40%であった。吸収率は胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算したところ、49-50%であった。残りの放射能は糞中に検出され(44%)、全体の回収は94%以上であった。

高用量における胆汁中への排泄率は雌雄ともに低く1.2-2.9%であった。吸収率は4.7-4.9%であった。残りの放射能は糞中に検出され(85-86%)、全体の回収は92%以上であった。

血中濃度推移；各標識体を低用量及び高用量投与したときの血漿及び血液中放射能濃度推移を
表6、7及び図3～6に示した（投与群9、10、11及び12）。

低用量

表6. 10 mg/kg投与したときの血漿及び血液中濃度推移（原報告書Table 16, 18, 21及び23）

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg NC-224換算/g)				血液中濃度 (μg NC-224換算/g)			
	[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	0.545	0.785	0.192	0.292	0.319	0.470	0.106	0.165
0.5	1.61	1.99	0.761	0.819	0.879	1.04	0.424	0.462
1	2.24	2.65	1.39	1.72	0.707	1.48	0.809	1.02
2	4.80	5.96	1.85	2.51	2.25	2.85	1.14	1.53
3	3.58	4.46	2.07	1.92	2.15	2.31	1.31	1.19
4	2.92	3.64	2.07	2.45	1.82	2.13	1.38	1.59
6	3.55	4.51	1.68	3.27	2.19	2.85	1.23	2.12
12	2.08	4.25	1.07	1.66	1.34	2.68	0.905	1.15
24	0.511	1.34	0.483	1.05	0.366	0.859	0.573	0.770
48	0.202	0.614	0.121	0.326	0.172	0.408	0.344	0.324
72	0.105	0.165	0.057	0.055	0.113	0.129	0.270	0.129
96	0.059	0.060	0.032	0.049	0.070	0.059	0.237	0.129
120	0.049	0.060	0.017	0.030	0.071	0.057	0.227	0.135

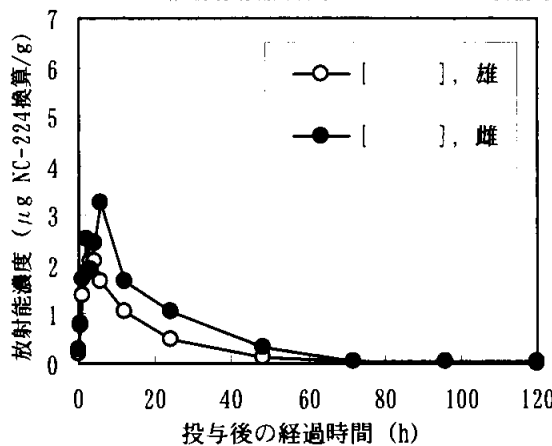
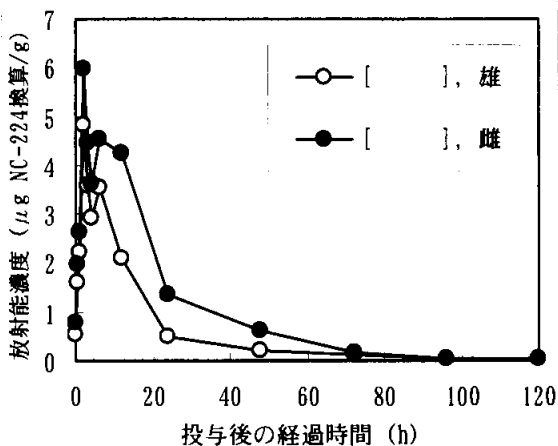


図3. 10 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移（原報告書Figure 7, 8, 11及び12）

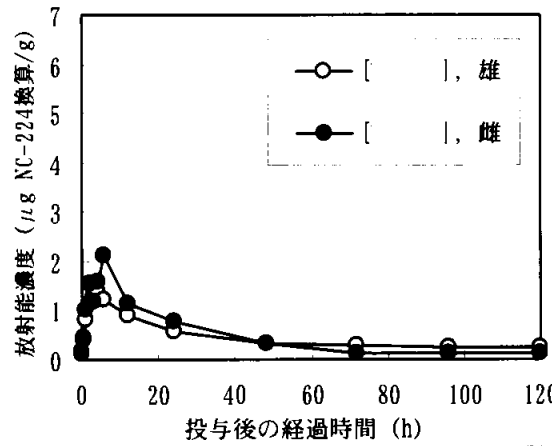
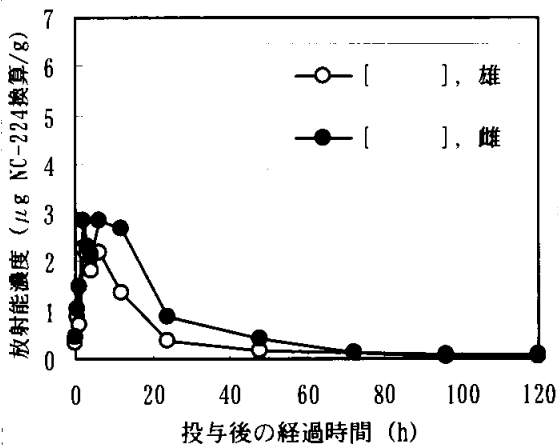


図4. 10 mg/kg投与したときの血液中濃度推移（原報告書Figure 9, 10, 13及び14）

高用量

表7. 1000 mg/kg投与したときの血漿及び血液中濃度推移 (原報告書Table 17及び22)

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg NC-224換算/g)				血液中濃度 (μg NC-224換算/g)			
	[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	3.03	5.22	ND	1.99	ND	0.970	7.65	5.31
0.5	10.5	17.2	5.21	6.69	1.41	ND	3.78	6.91
1	12.5	23.3	10.7	12.1	7.42	13.5	8.19	10.2
2	11.1	17.3	9.84	15.3	7.16	9.51	11.3	14.1
3	10.6	24.8	11.9	17.5	5.02	13.9	11.4	13.7
4	10.8	21.8	12.1	16.4	7.35	12.4	11.4	15.2
6	20.1	21.9	12.4	15.3	10.0	13.0	11.6	14.7
12	22.0	30.4	7.24	21.8	13.9	17.4	9.44	17.8
24	21.5	28.4	2.76	8.61	14.0	19.7	8.42	10.1
48	6.89	15.0	ND	1.10	5.79	7.61	5.85	5.43
72	1.71	2.16	ND	ND	ND	ND	5.22	5.81
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.66	4.67
120	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.92	2.92

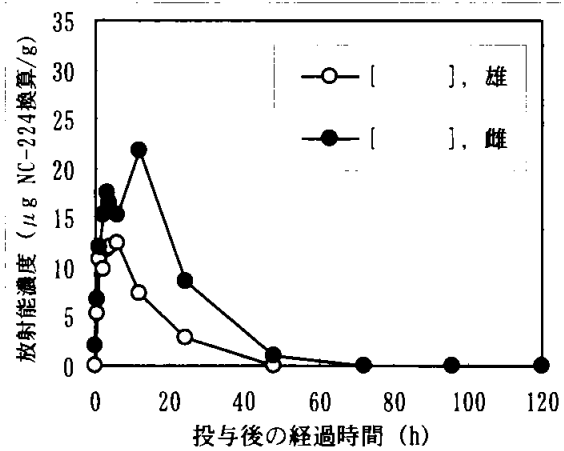
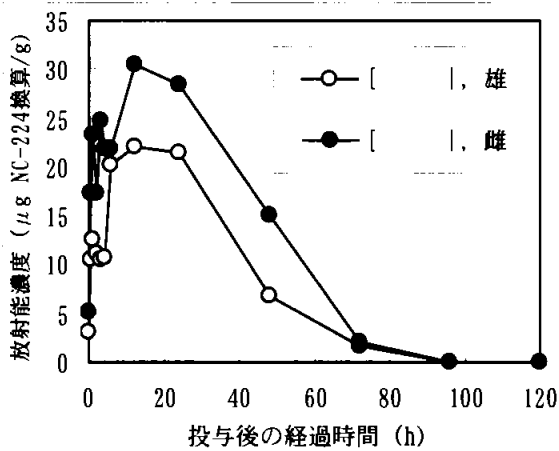


図5. 1000 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移 (原報告書Figure 7, 8, 11及び12)

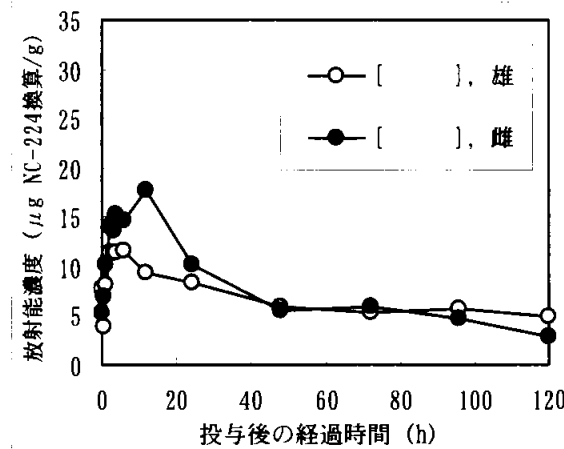
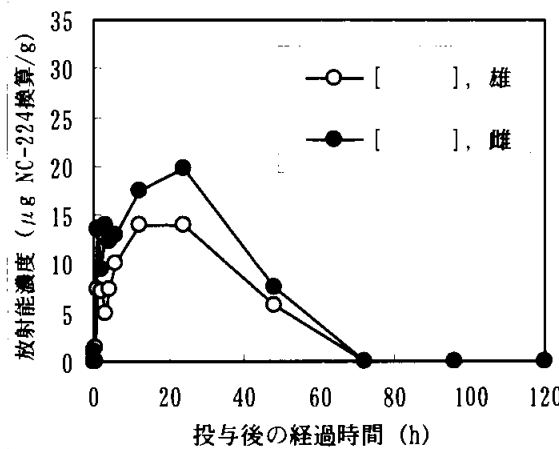


図6. 1000 mg/kg投与したときの血液中濃度推移 (原報告書Figure 9, 10, 13及び14)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

上記の結果を基に血漿及び血液中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表8にまとめた。

表8. 血漿及び血液における薬物動態パラメータ (原報告書Table 20及び25)

試料	性	[] NC-224				[] NC-224			
		Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC ₁₂₀	Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC ₁₂₀
10 mg/kg 血漿	雄	4.80	2	34.5	66.7	2.07	3	25.7	38.7
	雌	5.96	2	19.5	120	3.27	6	17.5	67.4
10 mg/kg 血液	雄	2.25	2	53.1*	44.8	1.38	4	120.8*	51.8
	雌	2.85	2	22.6	75.9	2.12	6	32.4*	54.4
1000 mg/kg 血漿	雄	22.0	12	13.1	924	12.4	6	8.3	214
	雌	30.4	12	12.9*	1380	21.8	12	8.3	508
1000 mg/kg 血液	雄	14.0	24	18.8*	585	11.6	6	121.3*	793
	雌	19.7	24	17.5*	800	17.8	12	63.2*	880

*:各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合しておらず、注意を要する。

各パラメータの単位は、Cmax: µg NC-224換算/g、Tmax: h、T_{1/2}: h、AUC₁₂₀: µg NC-224換算*h/g。

[] NC-224あるいは[] NC-224を雌雄ラットに低用量投与したときの血漿中薬物動態は、投与2~6時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 2.1-6.0 µg NC-224換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、18~35時間であった。AUC₁₂₀は39-120 µg NC-224換算*h/gであった。高用量投与したときは、6~12時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 12-30 µg NC-224換算/g) に達し、放射能消失半減期 (T_{1/2}) は8~13時間であった。また、AUC₁₂₀は214-1380 µg NC-224換算*h/gであった。血漿のCmax及びAUC₁₂₀値は、雄よりも雌の方が、また、[] 標識体よりも[] 標識体の方が高かった。データの統計処理では、性差及び標識間に差があることが示唆されたが、3群の副群を設けていることによる (本抄録IX-10参照) 個別データのばらつきに起因するものと考えられた。

一方、血液中薬物動態は、低用量投与後2~6時間、高用量投与後6~24時間で最高血液中濃度 (Cmax) に達した。

組織分布； [] 標識体を投与（低用量及び高用量）した時の各組織中濃度及び分布率を表9及び10に示した（投与群3、5、13及び14）。

低用量

表9. [] 標識体10 mg/kg投与した時の各組織中濃度及び分布率（原報告書Table 26～29）

試料	投与2時間後				投与24時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	1.54	ND	1.14	ND	0.244	ND	0.325	ND	ND	ND	ND	ND
骨	0.059	0.03	0.067	0.04	0.008	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髓	0.212	0.01	0.326	0.01	ND	ND	0.035	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.085	0.01	0.097	0.01	0.007	ND	0.018	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	0.251	0.01	-	-	0.052	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	0.083	ND	0.080	ND	0.009	ND	0.039	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.164	0.12	0.202	0.14	0.044	0.03	0.072	0.05	ND	ND	ND	ND
消化管	109	96.65	120	85.92	3.75	3.77	7.07	5.52	0.010	0.01	0.009	0.01
心臓	0.803	0.03	1.23	0.04	0.117	0.00	0.335	0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	1.71	0.12	3.40	0.22	0.435	0.04	1.65	0.11	0.068	0.01	0.102	0.01
肝臓	4.52	1.83	4.72	1.62	1.14	0.52	1.08	0.39	0.222	0.11	0.110	0.06
肺	0.498	0.02	0.782	0.04	0.091	0.00	0.197	0.01	ND	ND	0.007	ND
筋肉	0.155	0.71	0.204	0.93	0.025	0.12	0.045	0.20	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	0.627	ND	-	-	0.147	ND	-	-	ND	ND
膵臓	0.477	0.01	0.540	0.02	0.056	ND	0.119	0.00	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	1.19	ND	0.485	ND	ND	ND	0.053	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	0.611	0.00	-	-	0.046	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	0.486	0.00	-	-	0.303	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	0.248	0.45	0.311	0.56	0.053	0.10	0.099	0.17	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.182	0.00	0.260	0.01	0.042	ND	0.071	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	0.204	0.02	-	-	0.058	0.01	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	0.416	ND	0.513	ND	0.032	ND	0.113	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	0.574	0.01	-	-	0.181	ND	-	-	ND	ND
全血	0.935	0.66	1.27	0.89	0.174	0.13	0.322	0.22	0.016	0.02	0.011	0.01
血球	ND	ND	ND	ND	0.015	0.00	0.010	0.00	0.014	0.01	0.004	ND
血漿	1.71	0.69	2.47	0.99	0.278	0.11	0.552	0.22	0.025	0.01	0.024	0.01
屍体	0.040	0.29	0.034	0.26	0.011	0.08	0.019	0.14	ND	ND	ND	ND
総残留率		100.69		90.48		4.73		6.69		0.14		0.09

濃度は $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND：検出せず、-：試料なし、消化管は内容物を含む

[] NC-224 を 10 mg/kg で投与した 2 時間後では、体内残留放射能の大部分が消化管 (109-120 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、86-97%) に存在した。また、肝臓 (4.5-4.7 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、1.6-1.8%)、腎臓 (1.7-3.4 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.1-0.2%) 及び血漿 (1.7-2.5 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.7-1.0%) から検出された。その他の組織中の濃度は、全て血漿中濃度より低かった。24 時間後、放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度は他の組織と比べると高かった。120 時間後、放射能濃度はさらに減衰したが、肝臓 (0.11-0.22 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.06-0.11%) 及び腎臓 (0.07-0.10 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.01%) から放

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

射能が認められた。消化管、全血、血球及び血漿からは、低濃度の放射能 (0.004-0.025 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.01-0.02%) が検出された。その他の組織は全て検出限界未満であった。

高用量

表10. [] 標識体 1000 mg/kg 投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書 Table 30~33)

試料	投与12時間後				投与72時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	5.60	ND	10.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	1.17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣上体	2.04	ND	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	1.77	0.01	4.40	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
消化管	2620	34.20	6380	50.16	5.84	0.06	3.59	0.03	ND	ND	ND	ND
心臓	5.61	ND	11.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	10.9	0.01	26.9	0.02	2.38	ND	2.54	ND	0.705	ND	1.24	ND
肝臓	33.4	0.14	39.5	0.13	11.5	0.06	3.81	0.01	6.63	0.03	2.07	0.01
肺	3.85	ND	9.65	0.00	0.321	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	1.53	0.08	2.37	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	9.41	ND	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
膵臓	3.36	ND	7.56	ND	0.149	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	2.75	ND	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
精囊	1.73	ND	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	2.09	0.04	5.42	0.10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	1.52	ND	3.38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	2.74	ND	-	-	0.977	ND	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	6.98	ND	-	-	ND	ND	-	-	ND	ND
全血	7.05	0.06	14.2	0.10	1.57	0.01	1.04	0.01	0.900	0.01	ND	ND
血球	0.208	ND	ND	ND	1.76	0.01	0.697	ND	1.87	0.01	ND	ND
血漿	11.7	0.05	28.0	0.11	1.42	0.01	1.13	0.01	0.358	0.00	ND	ND
屍体	3.94	0.31	3.31	0.24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
総残留率		34.55		50.66		0.13		0.06		0.04		0.01

濃度は $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 試料なし、消化管は内容物を含む

[] NC-224 を 1000 mg/kg で投与した 12 時間後では、体内残留放射能の大部分が消化管 (2620-6380 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、34-50%) に存在した。また、肝臓 (33-40 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.13-0.14%)、腎臓 (11-27 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.01-0.02%) 及び血漿 (12-28 $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、0.05-0.11%) から放射能が検出された。その他の組織中の値は、全て血漿中濃度より低かった。72 時間後、放射能濃度は減衰したが、肝臓、消化管及び腎臓中の放射能濃度は他の組織に比べると高かった。その他の組織中の濃度は、全て血漿中濃度より低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

120 時間後、特に肝臓 (2.1-6.6 μg NC-224 換算/g, 0.01-0.03%) 及び血球 (雄で 1.9 μg NC-224 換算/g, 0.01%) から放射能が認められた。腎臓、全血 (雄) 及び血漿 (雄) からは、低濃度の放射能 (0.36-1.2 μg NC-224 換算/g, 0.01% 以下) が検出された。その他の組織は全て検出限界未満であった。体内残留放射能率は 0.01-0.04% であった。

以上より、組織中の放射能濃度は、いずれの用量及びいずれの性においても肝臓と腎臓が最も高かった。120 時間後の血球濃度については、[] 標識体よりも [] 標識体の方が高かった。

代 謝 物；尿及び胆汁中代謝物に酵素を処理した結果を表 1 1 及び 1 2 にそれぞれ示した。また、糞、肝臓及び血漿中で定性・定量された代謝物を表 1 3 ~ 1 5 に、まとめた。

尿中代謝物

表 1 1. 10 mg/kg 投与した時の尿 (0-48 時間) 中代謝物と酵素処理による影響 (原報告書 Table 36, 37, 39 及び 40)

標識体	ラット	代謝物 (記号)	無処理	コントロール	酵素処理	酵素+阻害剤処理
[] NC-224	雄					
	雌					
[] NC-224	雄					
	雌					

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

胆汁中代謝物

表12. [] 標識体を 10 mg/kg 投与した時の胆汁 (0-48 時間) 中代謝物と酵素処理による影響 (原報告書 Table 46 及び 47)

ラット	代謝物 (記号)	無処理	コントロール	酵素処理	酵素+阻害剤処理
雄					
雌					

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

糞中代謝物

表13. 糞抽出液中の代謝物 (原報告書 Table 41 及び 43)

代謝物 (記号)	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224		[] NC-224	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
NC-224 (A)	52.4	44.7	40.5	42.5	88.0	89.3	86.0	83.2

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。ND: Not detected - : 該当なし

[] 標識体 1000 mg/kg 投与は 0-72h、その他は 0-48h プールの糞の抽出液を使用。

糞抽出液中の代謝物プロフィールは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差及び標識体間の差は実質的には認められなかった。主要な糞中成分は未変化体の NC-224 (記号 A) であり、低用量及び高用量レベルでそれぞれ投与量の 41-52% 及び 83-89% を占めていた。

肝臓中代謝物

表 1 4. [] 標識体投与後の肝臓抽出液中の代謝物 (原報告書 Table 48)

代謝物 (記号)	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	雄 (投与 2h 後)		雌 (投与 2h 後)		雄 (投与 12h 後)		雌 (投与 12h 後)	
	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g
抽出液	80.7	3.63	88.0	4.12	69.7	24.5	84.6	32.7
酢酸 ¹⁴ C	69.6	3.13	79.2	3.71	65.5	23.1	81.6	31.6
水画分	11.1	0.500	8.8	0.412	4.2	1.48	3.0	1.16
残渣	19.3	0.869	12.0	0.562	30.3	10.7	15.4	5.96
合計	100.0	4.50	100.0	4.68	100.0	35.2	100.0	38.7

数値は肝臓中放射能に対する比率及びNC-224換算濃度(µg/g)として示す。

肝臓抽出液中の代謝物プロファイルは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。

血漿中代謝物

表 1 5. [] 標識体投与後の血漿中の代謝物 (原報告書 Table 49)

代謝物 (記号)	10 mg/kg				1000 mg/kg			
	雄 (投与 2h 後)		雌 (投与 2h 後)		雄 (投与 12h 後)		雌 (投与 12h 後)	
	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g
酢酸 ¹⁴ C	62.3	1.13	56.4	1.42	63.6	8.08	69.5	20.2
水画分	37.7	0.682	43.6	1.09	36.4	4.62	30.5	8.85
合計	100.0	1.81	100.0	2.51	100.0	12.7	100.0	29.0

数値は血漿中の放射能比率(%)及びNC-224換算濃度(µg/g)として示す。

血漿中の代謝物プロファイルは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は実質的には認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②ラット体内における代謝試験（反復経口投与）

資料No. M-2



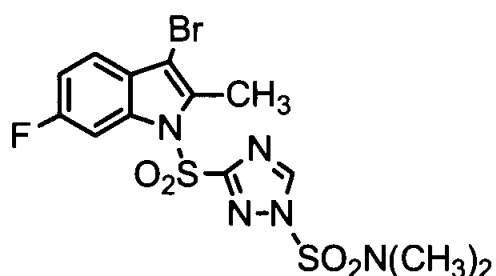
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

供試標識化合物：

構造式；



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度；

標識体選定理由；

非標識体純度； %

供試動物：Han Wistar ラット、雄；8-9週令（217-229 g）、雌；11-12週令（175-185 g）

試験方法：

投与；非標識体を0.5%メチルセロース水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。用量を10 mg/kg（低用量）とし、5 ml/kgの割合で1日1回、13日間反復強制経口投与した。更に、14日目に非標識体で希釈した標識体を0.5%メチルセロース水溶液中に懸濁し、同様に投与した。

用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1		低用量	反復経口	雌雄各4	排泄/組織分布	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞：24, 48, 72, 96, 120 各組織(屠殺)：120

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試料調製法；

尿：各動物毎に上記に示した採取時間にドライアイスで冷却した受器の中に採取した。

糞：各動物毎に上記に示した採取時間にドライアイスで冷却した受器の中に採取した。

血液：投与120時間後、イソフルランを使用して麻酔し、心臓穿刺により心臓から血液を採取した。採取した血液をパリン処理した試験管に移し、一部を放射能測定及びヘマトクリット測定用とし、残りは遠心分離して血漿中放射能測定用とした。

組織：血液採取後、頸椎脱臼により屠殺し、臓器/組織（副腎、骨、骨髄、脳、精巣上体、眼球、脂肪、内容物含む消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、精嚢、皮膚、脾臓、精巣、甲状腺、子宮及び屍体）を採取した。

分 析 法；

尿：

糞：

屍体：

組織/臓器：

分 析 機 器；

結 果：

排泄/組織分布；非標識体を10 mg/kgで13日間投与後、14日目に標識体を10 mg/kg投与した雌雄ラットの排泄率を表1及び図1に、最終投与120時間後の各組織濃度及び分布率を表2にそれぞれ示した。

表1. 非標識体を10 mg/kgで13日間投与後、14日目に標識体を10 mg/kg投与した雌雄ラットにおける放射能の排泄率 (原報告書Table 1)

試料	時間 (h)	雄	雌
尿	0-6	3.51	3.33
	6-24	5.80 (9.31)	4.56 (7.89)
	24-48	1.61 (10.92)	3.41 (11.30)
	48-72	0.37 (11.29)	1.28 (12.58)
	72-96	0.12 (11.41)	0.30 (12.88)
	96-120	0.06 (11.47)	0.11 (12.99)
	尿合計	11.47	12.99
ケージ洗浄		0.47	1.28
糞	0-24	70.34	61.99
	24-48	10.59 (80.93)	12.14 (74.13)
	48-72	1.18 (82.11)	8.15 (82.28)
	72-96	0.26 (82.37)	0.65 (82.93)
	96-120	0.16 (82.53)	1.10 (84.03)
	糞合計	82.52	84.04
屍体		0.09	0.16
合計		94.54	98.45

数値は投与放射能に対する比率 (%) として示した。()内は累積排泄率を示す。

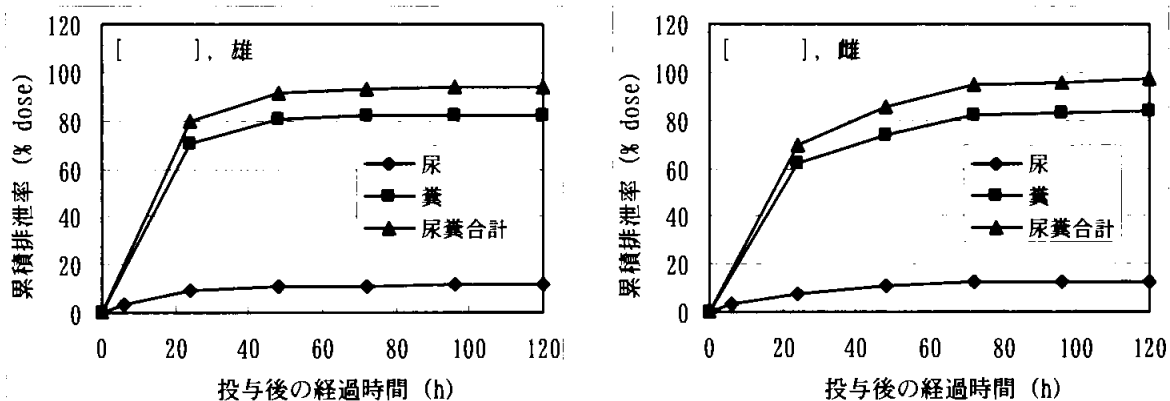


図1. 非標識体を10 mg/kgで13日間投与後、14日目に標識体を10 mg/kg投与した雌雄ラットの尿糞中放射能累積排泄率 (原報告書Figure 1)

120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は11-13%、糞中に排泄された放射能は83-84%であり、120時間での屍体中放射能は0.2%未満であった。全体の回収は94%以上であった。72時間以内に投与放射能の90%以上が排泄された。性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2. 非標識体を10 mg/kgで13日間投与後、14日目に標識体を10 mg/kg投与した雌雄ラットにおける120時間後の各組織中濃度及び分布率（原報告書Table 2及び3）

試料	雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	0.034	ND
骨	ND	ND	ND	ND
骨髓	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND
精巢上体	ND	ND	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	ND	0.014	0.01
消化管	0.015	0.02	0.022	0.03
心臓	0.008	ND	0.012	ND
腎臓	0.078	0.01	0.109	0.01
肝臓	0.388	0.17	0.246	0.09
肺	0.038	ND	0.031	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	0.010	ND
脾臓	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-
精囊	ND	ND	-	-
皮膚	0.011	0.02	ND	ND
脾臓	0.044	ND	0.030	ND
精巢	ND	ND	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	0.010	ND
全血	0.207	0.15	0.148	0.10
血球	0.449	0.14	0.315	0.10
血漿	0.032	0.01	0.053	0.03
屍体	0.012	0.09	0.023	0.16
総残留率		0.36		0.24

濃度は $\mu\text{g NC-224}$ 換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND：検出せず、-：試料なし、消化管は内容物を含む。

放射能濃度は、血球、肝臓、全血及び腎臓で高かった。次いで、副腎（雌）、屍体、脂肪（雌）、消化管、心臓、腎臓（雄）、肺、卵巣、皮膚（雄）、脾臓、子宮及び血漿から低濃度の放射能が検出された。各組織中の濃度及び分布率は、単回投与と類似しており、投与120時間後における組織残留は、投与放射能の0.4%未満と少なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代 謝 物；尿及び糞中で定性・定量された代謝物を表3にまとめた。

表3. 非標識体を10 mg/kgで13日間投与後、14日目に標識体を10 mg/kg投与したラット尿糞中代謝物
(原報告書Table 8)

代謝物	尿 % dose	糞 % dose
NC-224 (記号A)		38.4-42.3 (41-52)

数値の幅は雌雄の値を示す。

()内の数値は10 mg/kgで単回投与した時の投与放射能に対する比率を示す。

未変化のNC-224 (記号A) が主要な成分であり、その他の代謝物として、

が同定された。

③ラットにおける腸肝循環

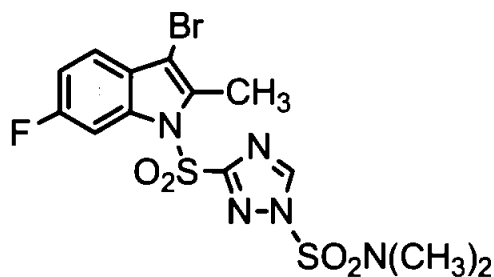
資料No. M-3

試験機関：

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式；



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

[] 標識体選定理由；

非標識体純度； %

供試動物：Han Wistar ラット、雄；7週令（胆汁採取用；183-186 g、再吸収検討用；212-230 g）

雄ラット選定理由；単回経口投与試験の胆汁排泄及び胆汁中代謝物プロファイルにおいて、性差が認められなかったため、代表として雄ラットを選択した。

試験方法：

(1) 胆汁の採取

投与；非標識体で希釈した標識体を0.5%メチルカロース水溶液中に懸濁し、胃ゾンデを用いて胆管にカニューレを施したラットに経口投与した。達成投与量は11.3-11.5 mg/kg、投与放射エネルギーは0.94 MBq/匹であった。

用量設定根拠；

試験設計；

(2) 再吸収の検討

投与；

試験設計；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 法；

尿及び胆汁；

糞；

肝臓；

消化管；

屍体；

分 析 機 器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結 果：

(1) 胆汁の採取

胆汁中排泄；投与後6時間までに排泄された胆汁は投与放射能の16-19%であった。

(2) 再吸収の検討

排泄/組織残留；胆汁、尿、糞中排泄率及び肝臓、消化管、屍体中残存率を表1に示した。

表1. 胆汁、尿、糞中排泄率及び肝臓、消化管、屍体中残存率（原報告書Table 1）

試料	時間 (h)	平均値	±	標準偏差
胆汁	0-3	4.2	±	2.7
	3-6	4.9	±	2.8
	6-24	25.0	±	4.5
	胆汁合計	34.1	±	6.6
尿	0-24	9.5	±	1.6
糞	0-24	14.2	±	4.7
消化管	24	39.0	±	10.1
肝臓	24	0.9	±	0.1
屍体	24	3.6	±	1.0
合計		101.3	±	1.7
再吸収率		48.1	±	5.7

数値は投与放射能に対する比率として示した。
再吸収率は胆汁、尿、肝臓及び屍体中放射能の合計として計算した。

投与後24時間までの胆汁に投与放射能の34%が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ9.5%及び14%が排泄された。肝、消化管及び屍体中の残存率はそれぞれ0.9%、39.0%及び3.6%であり、全体で投与放射能の101%が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝中残存及び屍体中残存の合計より、消化管からの胆汁の再吸収率は48%と計算された。

代 謝 物；HPLCにより定性・定量された胆汁及び尿糞中代謝物を表2及び表3に示した。

表2. 胆汁中代謝物（原報告書Table 3）

代謝物	NC-224 投与後胆汁 % dose		再吸収後胆汁 % dose	
	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3. 尿糞中代謝物 (原報告書Table 4)

代謝物	糞 % dose	尿 % dose

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ラット代謝試験のまとめ (資料No. M-1~M-3)

[] NC-224あるいは[] NC-224を雌雄ラットに低用量 (10 mg/kg) あるいは高用量 (1000 mg/kg) で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-1)。また、非標識NC-224を雌雄ラットに低用量で13日間経口投与し、14日目に[] NC-224を低用量投与した後の標識体の分布、代謝及び排泄試験も実施した (資料No. M-2)。更に、[] NC-224を低用量投与したラットから胆汁を採取し、腸肝循環試験を実施した (資料No. M-3)。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収 (血漿中薬物動態) (資料No. M-1)

[] NC-224あるいは[] NC-224を雌雄ラットに低用量で単回投与したときの血漿中薬物動態は、投与2~6時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 2.1-6.0 μg NC-224換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は、18~35時間であった。AUC₁₂₀は39-120 μg NC-224換算*h/gであった。高用量投与したときは、投与6~12時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 12-30 μg NC-224換算/g) に達し、放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は8~13時間であった。また、AUC₁₂₀は214-1380 μg NC-224換算*h/gであった。

胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算された吸収率は低用量投与で49~50%、高用量で4.7~4.9%であった。性差は認められなかった。

分布 (資料No. M-1, M-2)

[] NC-224を単回経口投与したとき、投与放射能の大部分が消化管に検出され、次いで肝臓、腎臓、血漿に主に分布していた。時間の経過にともない、それらの比率は減少した。[] NC-224あるいは[] NC-224を投与したとき、120時間後の血球濃度は、[] 標識体よりも[] 標識体の方が高かった。投与120時間後の総残留率は、[] 標識体投与で0.2%未満、[] 標識体投与で0.5%未満であった。[] 標識体を用いた低用量反復投与試験の場合、投与120時間後には主に肝臓と血球に放射能が残存していたが、総残留率は0.4%未満であった。性差及び標識間の差は認められなかった。

代謝 (資料No. M-1~M-3)

なお、糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

中から未変化体 (NC-224, 記号A) が低用量で約45%、高用量で約85%検出された。これらの反応は反復投与しても代謝速度及びパターンに大きな変化はなく、性差もないことが示された。

排泄 (資料No. M-1~M-3)

[]NC-224あるいは[]NC-224を低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の90%以上は48時間までに排泄され (尿：9.6~13%、糞：78~97%)、主たる排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄率は、約40%であつた。この傾向は低用量で反復投与しても変わらず、48時間までに尿中に11%、糞中に74~81%排泄された。両標識体をそれぞれ高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の89%以上は48時間までに排泄され (尿：0.8~1.7%、糞：88~95%)、主たる排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄率は、1~3%であつた。単回及び反復投与における標識体間及び雌雄間での大きな差は認められなかつた。

2. 植物代謝に関する試験

①ぶどうにおける代謝試験

資料No. M-4

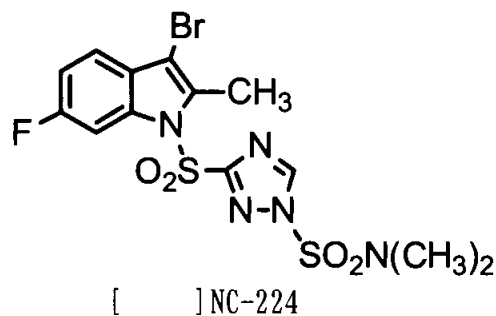
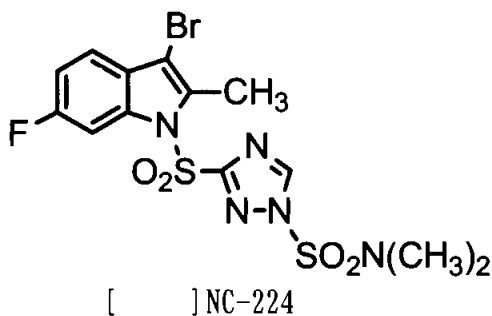
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試植物：ぶどう（品種：Thompson）

栽培条件；米国カリフォルニア州Tulare郡にあるぶどう園で商業用生産条件下にある典型的な成熟木を試験用を選択した。

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともに非標識体で希釈した被験物質に白試料を加え、20%7077製剤 (w/v) とした。製剤を水で2000倍に希釈し、100ppm散布液を調製した。

処理部位と方法；加圧式スプレーを用いて植物体全体に処理した。一部の果実（房）は移行性を評価するために、散布前にかごをして散布液が直接暴露しないようにした。散布液量は1回あたり100 ml/m²とし（100 g a. i. /ha処理相当）、処理回数は10日間の間隔で3回とした。

採取時期；果実は最終処理直後、7日後及び14日後（収穫時）、葉は収穫時にそれぞれ採取した。移行性の評価のための果実は収穫時に採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 法；

試料分析

分析用試料（果実及び葉）は、以下の分析フロー（原報告書Flow chart 1）に従って各画分に分け、放射能を測定後、HPLC分析に供した。

酵素処理（葉）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

抽出残渣分析

分 析 機 器 ；

結 果：

1) 浸透

[] 標識体あるいは [] 標識体を処理し、各時点で採取した果実及び葉における表面洗浄画分（以下、洗浄画分）、抽出画分及び残渣中の放射能分布結果を表1に示した。

表1. [] 標識体あるいは [] 標識体処理における放射能分布（原報告書Table 1及び2）

画分	[] NC-224				[] NC-224			
	果実			葉	果実			葉
	0 DALA*	7 DALA	14 DALA	14 DALA	0 DALA	7 DALA	14 DALA	14 DALA
洗浄画分	96.9 (0.445)	94.7 (0.120)	89.1 (0.258)	71.0 (4.314)	96.7 (0.939)	92.7 (0.767)	92.8 (0.498)	60.6 (5.565)
抽出画分	2.1 (0.010)	4.0 (0.005)	8.2 (0.024)	15.0 (0.913)	2.6 (0.026)	5.5 (0.045)	5.7 (0.031)	23.2 (2.133)
残渣	1.0 (0.005)	1.3 (0.002)	2.7 (0.008)	14.0 (0.849)	0.7 (0.007)	1.8 (0.015)	1.5 (0.008)	16.2 (1.488)
合計	100.0 (0.460)	100.0 (0.126)	100.0 (0.289)	100.0 (6.076)	100.0 (0.971)	100.0 (0.827)	100.0 (0.537)	100.0 (9.185)

数値は試料中放射能に対する比率(%TRR)を示す。()内の数値は濃度(ppm)を示す。

*: days after last application

果実の洗浄液中の放射能レベルは、最終施用後(0 DALA)の [] 標識体: 96.9%TRR (0.445 ppm) 及び [] 標識体: 96.7%TRR (0.939 ppm) から、収穫期(14 DALA)には [] 標識体: 89.1%TRR (0.258 ppm) 及び [] 標識体: 92.8% (0.498 ppm) に減少した。それに対応して、抽出画分の放射能レベルは、0 DALAの [] 標識体: 2.1%TRR (0.010 ppm) 及び [] 標識体: 2.6%TRR (0.026 ppm) から、14 DALAには [] 標識体: 8.2%TRR (0.024 ppm) 及び [] 標識体: 5.7%TRR (0.031 ppm) に増加した。また、残渣中放射能レベルは、0 DALAの [] 標識体: 1.0%TRR (0.005 ppm) 及び [] 標識体: 0.7%TRR (0.007 ppm) から、14 DALAには [] 標識体: 2.7%TRR (0.008 ppm) 及び [] 標識体: 1.5%TRR (0.008 ppm) に増加した。

2) 移行

散布時に被覆し、収穫時に採取した果実の分析結果を表2に示した。

表2. 処理期間中被覆された果実中の放射能分布（原報告書Table 3）

画分	[] 標識体		[] 標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
表面洗浄画分	ND	ND	ND	ND
抽出画分	ND	ND	ND	ND
残渣	ND	ND	100.0	0.0001
合計	ND	ND	100.0	0.0001

ND: 検出されず

表面洗浄画分、抽出画分及び残渣からほとんど放射能は検出されなかった([] 標識体処理の抽出残渣から0.0001ppmのみ検出)。処理部位から果実への移行性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

3) 分布及び代謝

[] 標識体及び [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果を表3及び表4にそれぞれ示した。また、最終処理14日後における果実及び葉中代謝物のまとめを表5に示した。

表3. [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果 (原報告書Table 1及び5)

画分	代謝物 (記号)	果実						葉	
		0 DALA*		7 DALA		14 DALA (収穫時)		収穫時	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
洗浄 画分	洗浄液	96.9	0.445	94.7	0.120	89.1	0.258	71.0	4.314
	アミスルブ ロム (A)	92.4	0.425	89.3	0.113	83.3	0.241	57.7	3.503
抽出 画分	抽出液	2.1	0.010	4.0	0.005	8.2	0.024	15.0	0.913
	酢酸エチル	1.1	0.005	3.1	0.004	4.5	0.013	11.1	0.675
	アミスルブ ロム (A)	-	-	-	-	1.0	0.003	0.7	0.040
	水面分	0.8	0.004	6.8	0.009	5.3	0.015	0.5	0.032
残渣		1.0	0.005	1.3	0.002	2.7	0.008	14.0	0.849
合計		100.0	0.460	100.0	0.126	100.0	0.289	100.0	6.076

* : days after last application, 0.0 : <0.05、0.000 : <0.0005、- : 分析せず、ND : 検出されず

合計 = 洗浄液 + 抽出液 + 残渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表4. [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果 (原報告書Table 2及び6より)

画分	代謝物	果実						葉	
		0 DALA*		7 DALA		14 DALA (収穫時)		収穫時	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
洗浄画分	洗浄液	96.7	0.939	92.7	0.767	92.8	0.498	60.6	5.565
	アミスルプロム(A)	93.1	0.904	85.2	0.705	82.2	0.442	51.5	4.730
抽出画分	抽出液	2.6	0.026	5.5	0.045	5.7	0.031	23.2	2.133
	酢酸エチル	1.4	0.014	2.0	0.016	3.1	0.017	7.5	0.689
	アミスルプロム(A)	-	-	-	-	1.2	0.006	0.6	0.058
	水画分	0.1	0.001	2.6	0.021	1.1	0.006	10.8#	0.994#
残渣		0.7	0.007	1.8	0.015	1.5	0.008	16.2	1.488
合計		100.0	0.971	100.0	0.827	100.0	0.537	100.0	9.185

*: days after last application, 0.0 : <0.05, 0.000 : <0.0005, - : 分析せず, ND : 検出されず

: HPLC分析に供し、少なくとも4成分に分離された (各成分5%TRR以下、0.454ppm以下)

合計=洗浄液+抽出液+残渣

表5. 最終処理14日後における果実及び葉中代謝物のまとめ (原報告書Table 7より)

代謝物 (記号)	[] 標識体				[] 標識体			
	果実		葉		果実		葉	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
アミスルプロム(A)	84.3	0.244	58.3	3.543	83.4	0.448	52.1	4.788

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

果実

収穫時(14 DALA)において果実の洗浄画分には90% TRR前後([] 標識体:約89% TRR、[] 標識体:約93% TRR)の放射能が検出され、その大部分がアミルグロム(記号A、82~83% TRR)であり、その他は10% TRR未満で

が検出された。

収穫時の

まとめの表から果実中に残留する主要化合物は親化合物(記号A)のみであり、約84% TRR検出された。残渣は経過日数にともない増加傾向を示したが、収穫時は1.5~2.7% TRRにすぎなかった。

葉

収穫時において葉の洗浄画分には61~71% TRRの放射能が検出され、その大部分がアミルグロム(記号A、52~58% TRR)であり、その他は10% TRR未満で少量の

が検出された。

収穫時のまとめの表から葉中に残留する主要化合物は親化合物(記号A)のみであり、52~58% TRR検出された。収穫時の残渣は14~16% TRRであった。

葉の抽出残渣の分析結果を表6に示した。

表6. 葉の抽出残渣分析による特徴付け(原報告書Table 4より)

処理条件	[] 標識体		[] 標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
アセトリル/水/リン酸 ソックスレー抽出	2.4	0.147	4.4	0.401
1M 塩酸抽出	1.8	0.109	2.1	0.191
1M 水酸化ナトリウム抽出	5.0	0.303	4.8	0.444
0.1M EDTA抽出	0.7	0.041	1.0	0.089
セルラーゼ、ヘスペリジンナーゼ、ペクチナーゼ、β-グルコシダーゼ処理	0.2	0.009	0.1	0.009
α-アミラーゼ処理	ND	ND	ND	ND
残渣	0.9	0.052	0.3	0.025
合計	10.9	0.662	12.6	1.159

ND: 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②ばれいしょにおける代謝試験

資料No. M-5

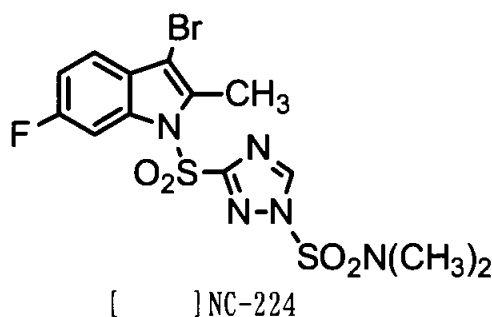
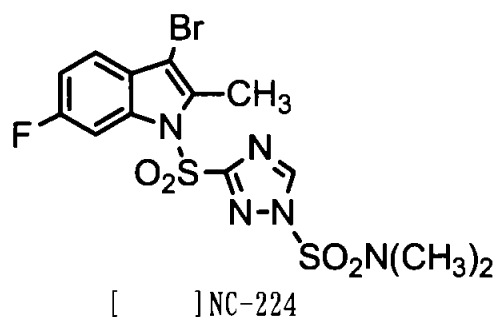
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-*N,N*-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試植物：ばれいしょ（品種：Maris piper）

栽培条件；直径約39cmのポットに砂壤土を入れ、深さが10cmになるように種芋を定植した。英国の野外に設置し、通常的气象条件下で生育させた。植物の生育を正常維持するために適切な肥料、殺虫剤及び殺菌剤を処理し、定期的に給水した。

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともに非標識体で希釈した被験物質に白試料を加え、20%7077製剤 (w/v) とした。製剤を水で1000倍に希釈し、200ppm散布液を調製した。

処理部位と方法；動力噴霧散布器を用いて植物体全体に処理した。散布液量は1回あたり50 ml/m² とし (100 g a. i. /ha処理相当)、処理回数は7日間の間隔で5回とした。

採取時期；茎葉部及び塊茎は最終処理直後、7日後及び14日後（収穫時）に採取した。

分析；塊茎は水洗して表面の土壌を除き、乾燥後以下の分析に供した。茎葉部は以下の分析7077に従って各画分に分け、放射能を測定後、HPLC分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

塊茎部分分析7D- (原報告書Flow chart 2)

茎葉部分分析7D- (原報告書Flow chart 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日産化学工業株式会社にある。

酵素処理の分析70- (原報告書Flow chart 3)

収穫時の茎葉部及び[]標識体処理の塊茎の抽出残渣については以下に示した抽出及び酵素処理によって特徴付けした。

抽出残渣の特徴付け (原報告書Flow chart 4)

分 析 機 器 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結 果：

1) 浸透及び移行

[] 標識体あるいは [] 標識体処理し、各時点で採取した茎葉部の表面洗浄画分（以下、洗浄画分）、抽出画分及び残渣、塊茎中の放射能分布結果を表1に示した。

表1. [] 標識体あるいは [] 標識体処理における放射能分布（原報告書Table 1及び2）

試料	画分	[] NC-224			[] NC-224		
		0 DALA*	7 DALA	14 DALA	0 DALA	7 DALA	14 DALA
茎葉	洗浄画分	87.7 (5.293)	81.4 (3.886)	72.3 (2.251)	90.1 (7.636)	86.5 (5.757)	77.0 (4.651)
	抽出画分	5.1 (0.311)	8.3 (0.395)	9.9 (0.307)	7.0 (0.592)	8.4 (0.559)	14.7 (0.886)
	残渣	7.1 (0.430)	10.4 (0.495)	17.8 (0.555)	2.9 (0.250)	5.1 (0.338)	8.3 (0.501)
	合計	100.0 (6.033)	100.0 (4.776)	100.0 (3.112)	100.0 (8.478)	100.0 (6.654)	100.0 (6.038)
塊茎	総放射能	100.0 (0.005)	100.0 (0.008)	100.0 (0.006)	100.0 (0.013)	100.0 (0.013)	100.0 (0.022)

数値は試料中放射能に対する比率(%TRR)を示す。()内の数値はアミダグロム換算濃度(ppm)を示す。

*: days after last application

茎葉の洗浄液中の放射能レベルは、最終施用後(0 DALA)の [] 標識体: 87.7%TRR (5.293 ppm) 及び [] 標識体: 90.1%TRR (7.636 ppm) から、収穫期(14 DALA)には [] 標識体: 72.3%TRR (2.251 ppm) 及び [] 標識体: 77.0% (4.651 ppm) に減少した。それに対応して、抽出画分の放射能レベルは、0 DALAで [] 標識体: 5.1%TRR (0.311 ppm) 及び [] 標識体: 7.0%TRR (0.592 ppm)、14 DALAで [] 標識体: 9.9%TRR (0.307 ppm) 及び [] 標識体: 14.7%TRR (0.886 ppm) であり、増加傾向を示した。また、残渣中放射能レベルは、0 DALAの [] 標識体: 7.1%TRR (0.430 ppm) 及び [] 標識体: 2.9%TRR (0.250 ppm) から、14 DALAには [] 標識体: 17.8%TRR (0.555 ppm) 及び [] 標識体: 8.3%TRR (0.501 ppm) に増加した。茎葉部から塊茎への移行性は確認され、その放射能濃度(アミダグロム換算)は、 [] 標識体処理で0.005~0.008ppm、 [] 標識体処理で0.013~0.022ppmであった。

2) 分布及び代謝

塊茎部

[] 標識体処理における塊茎中の放射能濃度は0.01ppmを超えることはなかったため、これ以上の分析は実施しなかった。

[] 標識体処理における塊茎の分析結果を表2に示した。

表2. [] 標識体処理における塊茎の分析結果（原報告書Table 3）

画 分	0 DALA*		7 DALA		14 DALA (収穫時)	
	% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm
含水アミノ酸抽出	82.9	0.011	91.5	0.012	82.2	0.018
酢酸E画分	5.0	0.001	ND	ND	5.5	0.001
水画分	80.3	0.011	82.8	0.010	60.1	0.013
抽出残渣	31.6	0.004	34.9	0.004	24.9	0.005
合 計	114.5	0.015	126.3	0.016	107.2	0.023

*: days after last application, ND: 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

塊茎の分析の結果、水画分及び抽出残渣中に10% TRRを超える放射能が検出された。収穫時の塊茎について更なる特徴付けを行ったところ、以下の5点が明確になった。

1. 水画分の酸性・アルカリ性加水分解処理：酢酸エチルで抽出されず。
2. 水画分の誘導体化：誘導体化されず（一級アミンを有さない）。
3. 水画分のHPLC分析条件検討：HILICカラムによって少なくとも4成分（各0.01ppm未満）に分離（TA及びTAAは有さない）。他のカラムには保持せず（糖抱合体、T-3及びT-4ではない）、高極性の化合物を確認。
4. 抽出残渣の苛烈抽出：加熱還流抽出及び塩酸抽出によりそれぞれ約11% TRR（0.002ppm）の放射能が遊離され、最終残渣中の放射能は4.7% TRR（0.001ppm）。
5. 抽出残渣のデンプン分析：3.1% TRR（0.001ppm）がデンプン画分に検出。

茎葉部

[] 標識体及び [] 標識体処理における茎葉部の分析結果を表3及び表4にそれぞれ示した。

表3. [] 標識体処理における茎葉部の分析結果（原報告書Table 1及び5）

画分	代謝物	0 DALA*		7 DALA		14 DALA (収穫時)	
		% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	ppm
洗浄画分	洗浄液	87.7	5.293	81.4	3.886	72.3	2.251
	アミルグロム(A)	84.6	5.102	78.5	3.750	69.6	2.165
抽出画分	抽出液	5.1	0.311	8.3	0.395	9.9	0.307
	酢酸エチル	4.1	0.245	6.8	0.326	7.4	0.230
	アミルグロム(A)	3.2	0.190	4.4	0.210	5.3	0.164
	水画分	1.0	0.063	1.5	0.073	2.3 ¹⁾	0.072 ¹⁾
残渣		7.1	0.430	10.4	0.495	17.8	0.555
合計		100.0	6.033	100.0	4.776	100.0	3.112

*: days after last application,

ND: 検出されず

¹⁾: HPLC分析により少なくとも4成分に分離された（各成分1.1% TRR以下, 0.035ppm以下）

合計=洗浄液+抽出液+残渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表4. [] 標識体処理における茎葉部の分析結果 (原報告書Table 2及び6)

画分	代謝物	0 DALA*		7 DALA		14 DALA (収穫時)	
		% TRR	ppm	% TRR	ppm	% TRR	Ppm
洗浄画分	洗浄液	90.1	7.636	86.5	5.757	77.0	4.651
	アミルグロム(A)	85.7	7.270	82.5	5.486	71.9	4.339
抽出画分	抽出液	7.0	0.592	8.4	0.559	14.7	0.886
	酢酸エチル	4.4	0.376	4.5	0.297	7.9	0.479
	アミルグロム(A)	3.8	0.319	4.0	0.265	5.9	0.357
	水画分	2.4	0.200	3.8	0.255	6.4 ¹⁾	0.387 ¹⁾
残渣		2.9	0.250	5.1	0.338	8.3	0.501
合計		100.0	8.478	100.0	6.654	100.0	6.038

*: days after last application.

合計=洗浄液+抽出液+残渣

収穫時において茎葉部の洗浄画分には72% TRR以上の放射能が検出され、その大部分がアミルグロム(記号A)であり、その他は2% TRR未満で [] が検出された。

葉の酢酸エチル画分の酵素処理では、両標識処理とも酵素処理区と無処理区の差がなく、抱合体存在の証拠は確認されなかった。

[] 標識体処理の水画分はHPLC分析により、少なくとも4成分からなり、最大で1.1% TRRの代謝物が検出された。[] 標識体処理の水画分はHPLC分析により、少なくとも6成分からなり、その中でアミルグロム及び [] が検出された。

表5. 茎葉部の抽出残渣分析による特徴付け (原報告書Table 4)

処理条件	[] 標識体		[] 標識体	
	% TRR	ppm	% TRR	ppm
アセトリル/水/リン酸 ロックスレー抽出	3.0	0.092	1.5	0.094
1M 塩酸抽出	1.4	0.042	0.9	0.055
1M 水酸化ナトリウム抽出	3.7	0.114	1.9	0.115
0.1M EDTA抽出	1.9	0.058	0.8	0.051
セルラーゼ、ヘスペリジナーゼ、ペクチナーゼ、β-グルコシダーゼ 処理	0.5	0.017	0.1	0.009
α-アミラーゼ 処理	0.3	0.011	0.1	0.007
残渣	1.2	0.036	0.5	0.028
合計	11.9	0.370	5.9	0.359

10% TRR以上で濃度が0.01ppm以上であった[] 標識体処理の茎葉部残渣はロックスレー抽出、塩酸抽出、水酸化ナトリウム抽出及びEDTA抽出で1.4~3.7% TRR (0.042~0.114ppm) の放射能が抽出され、最終残渣には1.2% TRR (0.036ppm) のみが残存した。

両標識体処理の洗浄画分、酢酸エチル画分及び水画分で検出された代謝物を基に、ばれいしょ中の推定代謝経路を以下に示した。

③トマトにおける代謝試験

資料No. M-6

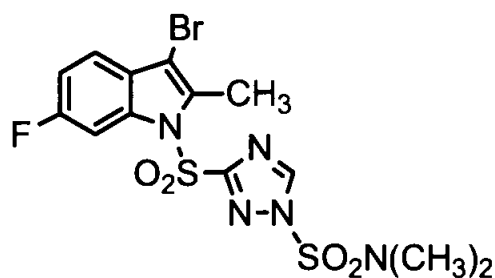
試験機関：

[GLP対応]

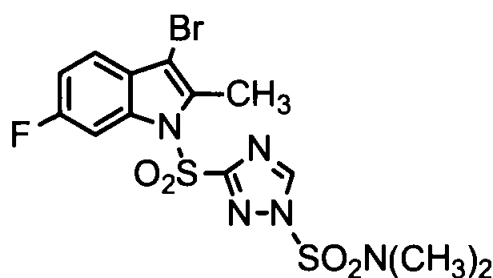
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式；



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %以上

供試植物：トマト（品種：Moneymaker）

栽培条件；市販の配合土を入れた直径約25cmのポットに定植し、英国 のピニル
区内で栽培した。植物の生育を正常維持するために適切に施肥し、定期的に給水した。

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともに非標識体で希釈した被験物質に白試料を加え、20%7077[®]製剤
(w/v)とした後、水を加えて120ppm散布液を調製した。

処理部位と方法；加圧式スプレーを用いて植物体全体に処理した。散布液量は1回あたり100 ml/m²
とし（120 g a. i. /ha処理相当）、処理回数は7日間の間隔で3回とした。

採取時期；果実は最終処理直後、3日後及び7日後（収穫時）、茎葉部は収穫時にそれぞれ
採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 ；

分 析 機 器 ；

結 果：

1) 浸透

[] 標識体あるいは [] 標識体を処理し、各時点で採取した果実及び茎葉における表面洗浄画分（以下、洗浄画分）、抽出画分及び残渣中の放射能分布結果を表1に示した。

表1. [] 標識体あるいは [] 標識体処理における放射能分布（原報告書Table 1及び2）

画分	[] NC-224				[] NC-224			
	果実			茎葉	果実			茎葉
	0 DALA*	3 DALA	7 DALA	7 DALA	0 DALA	3 DALA	7 DALA	7 DALA
洗浄画分	92.8 (0.279)	93.7 (0.239)	91.5 (0.220)	88.1 (4.914)	92.2 (0.278)	90.8 (0.116)	92.0 (0.168)	85.3 (5.039)
抽出画分	6.0 (0.018)	5.4 (0.014)	6.0 (0.014)	8.1 (0.455)	6.2 (0.019)	7.9 (0.010)	6.6 (0.012)	8.9 (0.528)
残渣	1.2 (0.004)	0.9 (0.002)	2.5 (0.006)	3.8 (0.212)	1.5 (0.005)	1.2 (0.002)	1.4 (0.003)	5.8 (0.342)
合計	100.0 (0.300)	100.0 (0.255)	100.0 (0.241)	100.0 (5.581)	100.0 (0.302)	100.0 (0.127)	100.0 (0.182)	100.0 (5.909)

数値は試料中放射能に対する比率(%TRR)を示す。()内の数値は濃度(ppm)を示す。

*: days after last application

果実の洗浄液中の放射能の比率は、最終施用（0 DALA）から収穫期（7 DALA）の間ではほぼ同様であり、0 DALAでは、[] 標識体：92.8%TRR（0.279 ppm）及び[] 標識体：92.2%TRR（0.278 ppm）、7 DALAでは、[] 標識体：91.5%TRR（0.220 ppm）及び[] 標識体：92.0%（0.168 ppm）であった。この傾向は、抽出画分の放射能レベルについても同様であり、0 DALAでは、[] 標識体：6.0%TRR（0.018 ppm）及び[] 標識体：6.2%TRR（0.019 ppm）、7 DALAでは、[] 標識体：6.0%TRR（0.014 ppm）及び[] 標識体：6.6%TRR（0.012 ppm）が検出された。残渣レベルは、0 DALAでは、[] 標識体：1.2%TRR（0.004 ppm）及び[] 標識体：1.5%TRR（0.005 ppm）、7 DALAでは、[] 標識体：2.5%（0.006 ppm）及び[] 標識体：1.4%TRR（0.003 ppm）であり、[] 標識体の方がにわずかに増加した。

2) 分布及び代謝

[] 標識体及び [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果を表2及び表3にそれぞれ示した。また、最終処理7日後における果実及び葉中代謝物のまとめを表4に示した。

表2. [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果 (原報告書Table 1及び3より)

画分	代謝物	果実						茎葉	
		0 DALA*		3 DALA		7 DALA		7 DALA	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
洗浄画分	洗浄液	92.8	0.279	93.7	0.239	91.5	0.220	88.1	4.914
	アミルブロム (A)	90.1	0.271	91.0	0.232	88.2	0.212	84.4	4.712
抽出画分	抽出液	6.0	0.018	5.4	0.014	6.0	0.014	8.1	0.455
	酢酸エチル	-	-	-	-	4.3	0.010	7.3	0.405
	アミルブロム (A)	-	-	-	-	3.1	0.008	5.7	0.316
	水面分	-	-	-	-	1.0	0.002	0.9	0.049
残渣		1.2	0.004	0.9	0.002	2.5	0.006	3.8	0.212
合計		100.0	0.300	100.0	0.255	100.0	0.241	100.0	5.581

*: days after last application, 0.0 : <0.05、0.000 : <0.0005、- : 分析せず、ND : 検出されず

合計 = 洗浄液 + 抽出液 + 残渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3. [] 標識体処理における各サンプル中の分析結果 (原報告書Table 2及び4より)

画分	代謝物	果実						茎葉	
		0 DALA*		3 DALA		7 DALA		7 DALA	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
洗浄画分	洗浄液	92.2	0.278	90.8	0.116	92.0	0.168	85.3	5.039
	アミスルブ ロム(A)	90.8	0.274	87.2	0.111	88.8	0.162	79.8	4.716
抽出画分	抽出液	6.2	0.019	7.9	0.010	6.6	0.012	8.9	0.528
	酢酸エチル	-	-	-	-	3.8	0.007	7.4	0.438
	アミスルブ ロム(A)	-	-	-	-	3.1	0.006	6.5	0.383
	水画分	-	-	-	-	2.6	0.005	1.2	0.071
残渣		1.5	0.005	1.2	0.002	1.4	0.003	5.8	0.342
合計		100.0	0.302	100.0	0.127	100.0	0.182	100.0	5.909

*: days after last application、0.0 : <0.05、0.000 : <0.0005、- : 分析せず、ND : 検出されず

合計 = 洗浄液 + 抽出液 + 残渣

表4. 最終処理7日後における果実及び茎葉中代謝物のまとめ (原報告書Table 5)

代謝物	[] 標識体				[] 標識体			
	果実		茎葉		果実		茎葉	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
アミスルブ ロム(A)	91.4	0.220	90.1	5.028	91.9	0.167	86.3	5.100

0.0 : <0.05、0.000 : <0.0005、ND : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

収穫時において果実及び茎葉部の洗浄画分には85% TRR以上（果実：約92% TRR、葉：約87% TRR）の放射能が検出され、その大部分がアミルグロム（記号A）であり、その他は2% TRR未満で
が検出された。

酢酸エチル画分では、果実で3.1% TRR以下、茎葉部で6.5% TRR以下であり、アミルグロム（記号A）、

が検出された。

洗浄画分以外で10% TRR以上検出された画分はなかった。

収穫時のまとめの表から果実及び茎葉中に残留する主要化合物は親化合物（記号A）のみであり、果実で約92% TRR、茎葉で86～90% TRR検出された。

両標識体処理の洗浄画分及び酢酸エチル画分で検出された代謝物を基に、トマト中の推定代謝経路を以下に示した。

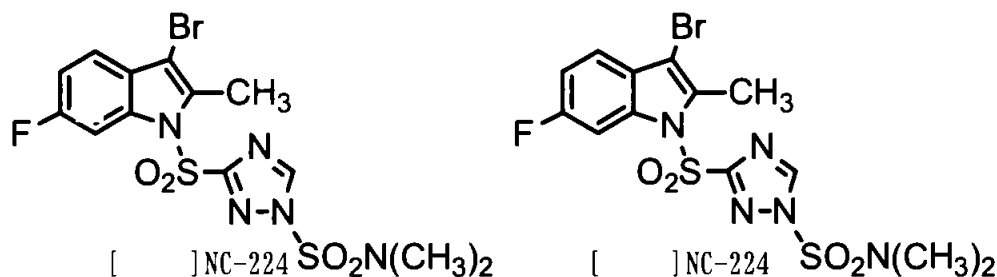
④水稲における運命（播種時処理）

資料No. M-14

試験機関：
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2010年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試植物：水稲（品種：Jシカ）

試験用土壌：播種から育苗期に用いた鉢苗箱用土壌は、市販の水稲用育苗培土（くみあい粒状培土D）を、移植後ポット用土壌は、白岡水田土壌（日産化学生物科学研究所内）を用いた。水田土壌は風乾後、1/5000 aワッポットに肥料と共に充填した。鉢苗箱用土壌及びポット用土壌の特性を以下にまとめた。

	くみあい粒状培土D	白岡水田土壌
土性	軽埴土	軽埴土
粒径組成 (wt%)	砂/シルト/粘土=38.6/25.8/35.6	砂/シルト/粘土=29.0/33.4/37.6
pH (H ₂ O/KCl)	4.8/4.2	5.9/5.2
有機炭素含量 (g/kg)	13.0	33.8
陽イオン交換容量 (cmol _c /kg)	29.4	25.1
リン酸吸収係数 (g/kg)	15.5	13.7
最大容水量 (g/kg)	829	952

方法：

試験溶液の調製；アセトリルに溶解した各被験物質に顆粒水和剤の白試料をそれぞれ加え、窒素乾固後良く混合した。蒸留水を加えて懸濁させ、顆粒水和剤処理液（アミルブム濃度 250 μg/mL）とした。

処理濃度の設定根拠；

採取時期；処理 15 日後の 2.5 葉期の稚苗、ポット移植後の青刈り期（処理 105 日後）及び収穫期（処理 126 日後）に地上部を採取した。

申請者注） 処理日から青刈り試料及び収穫試料の採取日までの日数は 2009 年 5 月 11 日の処理日を基に申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試料調製； 稚苗試料は、地上 0.5 cm のところで刈り取り、細断した。青刈り試料は、地上約 6 cm のところで刈り取り、細断後ドライバを加えたミキサー中で均一磨砕した。収穫試料は、地上約 6 cm のところで刈り取り、14 日間温室にて乾燥させ、玄米、籾殻、稲藁に分別し、玄米及び籾殻は、ドライバを加えたミキサー中で均一磨砕、稲藁は、細断後ドライバを加えたミキサー中で均一磨砕した。

分析方法； 分析操作は以下の分析フロー（原報告書 Figure 1）に従った。

(1) 稚苗及び青刈り試料分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(2) 収穫期試料分析

分析機器及び方法；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：各試料中の放射能分布を表1～3に示した。

表1. 処理放射能に対する割合、総放射性残留物濃度及び放射性残留物の分布 (原報告書Table 5～9)

[] 標識体処理区					
	稚苗	青刈り	玄米	籾殻	稲藁
%TAR (%)	0.08	0.93	0.02	0.01	0.89
TRR (ppm)	0.750	0.011	0.002	0.003	0.044
抽出液 (%TRR)	77.0	33.5	-	-	34.1
酢酸エフル画分 (%TRR)	59.5	20.3	-	-	25.4
水画分 (%TRR)	17.5	13.2	-	-	8.6
抽出残渣 (%TRR)	23.0	66.5	-	-	65.9
[] 標識体処理区					
	稚苗	青刈り	玄米	籾殻	稲藁
%TAR (%)	0.12	1.05	0.10	0.04	0.93
TRR (ppm)	1.256	0.015	0.010	0.013	0.049
抽出液 (%TRR)	92.6	48.4	45.9	63.7	39.5
酢酸エフル画分 (%TRR)	47.5	15.1	11.9	20.7	15.7
水画分 (%TRR)	45.1	33.3	34.0	43.0	23.8
抽出残渣 (%TRR)	7.4	51.6	54.1	36.3	60.5

-: 未分析、%TAR: 処理放射能に対する比率(%)、TRR: 総放射性残留物濃度、ppm: 親化合物換算濃度

全ての試料において、放射能の吸収率は処理放射能の1.1%未満であり、処理土壌から植物体への移行性は低かった。[] 標識体処理区のほうが[] 標識体処理区よりも処理放射能に対する比率及び総放射性残留濃度が高く、収穫期における総放射性残留濃度は玄米<籾殻<稲藁であり、可食部への移行は少なかった。放射能濃度を基に、稚苗及び稲藁の酢酸エフル画分及び水画分をHPLC/TLC分析に供した。

表2. 稚苗中放射能分布 (原報告書Table 12)

画分	[] 標識体		[] 標識体	
	% TRR	ppm	% TRR	ppm
抽出液	77.0	0.577	92.6	1.163
酢酸エフル画分	59.5	0.446	47.5	0.597
アミルブロム (A)	7.7	0.058	0.7	0.009
水画分	17.5	0.131	45.1	0.567
抽出残渣	23.0	0.172	7.4	0.093
合計	100.0	0.750	100.0	1.256

-: 分析せず

稚苗中の放射能は、[] 標識体処理で酢酸エフル画分に 59.5% TRR (0.446 ppm)、水画

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分に 17.5% TRR (0.131 ppm)、残渣に 23.0% TRR (0.172 ppm) 分布し、[] 標識体処理で酢酸¹⁴C画分に 47.5% TRR (0.597 ppm)、水画分に 45.1% TRR (0.567 ppm)、残渣に 7.4% TRR (0.093 ppm) 分布した。残留成分として酢酸¹⁴C画分からアミルブロム (記号 A) が 0.7~7.7% TRR (0.009~0.058 ppm)、
検出、同定された。

表 3. 稲藁中放射能分布 (原報告書 Table 13 及び 14)

画分	[] NC-224		[] NC-224	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出液	34.1	0.015	39.5	0.019
酢酸 ¹⁴ C画分	25.4	0.011	15.7	0.008
Fr. 1	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 2	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 3	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 4	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 5	0.0	0.000	1.3	0.001
Fr. 6	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 7	3.2	0.001	0.0	0.000
Fr. 8	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 9	0.0	0.000	2.6	0.001
Fr. 10	15.9	0.007	3.9	0.002
Fr. 11	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 12	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 13	3.2	0.001	3.9	0.002
Fr. 14	3.2	0.001	1.3	0.001
Fr. 15	0.0	0.000	1.3	0.001
Fr. 16	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 17	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 18	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 19	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 20	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 21	0.0	0.000	0.0	0.000
Fr. 22	0.0	0.000	1.3	0.001
水画分	8.6	0.004	23.8	0.012
Fr. 1	-	-	1.0	0.000
Fr. 2	-	-	5.9	0.003
Fr. 3	-	-	0.0	0.000
Fr. 4	-	-	4.9	0.002
Fr. 5	-	-	1.0	0.000
Fr. 6	-	-	0.0	0.000
Fr. 7	-	-	0.0	0.000
Fr. 8	-	-	1.0	0.000
未回収	-	-	10.1	0.005
抽出残渣	65.9	0.029	60.5	0.030
合計	100.0	0.044	100.0	0.049

-: 分析せず, 0.0: <0.05, 0.000: <0.0005

稲藁中の放射能は、[] 標識体処理で酢酸¹⁴C画分に 25.4% TRR (0.011 ppm)、水画分に 8.6% TRR (0.004 ppm)、残渣に 65.9% TRR (0.029 ppm) 分布し、[] 標識体処理で酢酸¹⁴C画分に 15.7% TRR (0.008 ppm)、水画分に 23.8% TRR (0.012 ppm)、残渣に 60.5% TRR (0.030 ppm) 分布した。稲藁中で同定された代謝物はなく、10% TRR 以上かつ 0.01 ppm 以上検出された画分はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

植物代謝試験のまとめ (資料No. M-4~M-6、M-14)

アミルブロンMの適用作物における作物残留分析成分を決定するため、ぶどう、ばれいしょ、トマト及び水稲の4作物での植物代謝試験を実施した。試験方法の概要を表1に示した。

表1. アミルブロンM植物代謝試験方法概要

作物	ぶどう	ばれいしょ	トマト	水稲
資料No.	M-4	M-5	M-6	M-14
供試標識体	[] 標識体及び [] 標識体			
処理剤型及び処理方法	水希釈した20%アミルブロンM製剤 (w/v) を動力噴霧散布器にて散布			水希釈した50%顆粒水和剤 (w/w) 滴下
処理濃度	100 ppm	200 ppm	120 ppm	250 ppm
処理量	100 g ai/ha	100 g ai/ha	120 g ai/ha	69.6 µg ai/cm ² セル苗箱処理
処理間隔	10日間	7日間	7日間	-
処理回数	3回	5回	3回	1回
最終処理後試料採取日	0、7、14日	0、7、14日	0、3、7日	2.5葉期: 15日 青刈り期: 105日 収穫期: 126日
試料分析部位	果実: 表面洗浄液、抽出液、残渣 葉: 表面洗浄液、抽出液、残渣	塊茎: 抽出液、残渣 茎葉: 表面洗浄液、抽出液、残渣	果実: 表面洗浄液、抽出液、残渣 茎葉: 表面洗浄液、抽出液、残渣	稚苗、青刈り、玄米、籾殻、稲藁: 抽出液、残渣

(1) 可食部及び茎葉部における放射能分布

各作物の収穫時期(最終採取日)における総放射性残留物濃度(TRR)及び各画分への分布比率(%TRR)を表2及び3に示した。

表2. [] 標識体処理後の可食部及び茎葉部における放射能分布

ぶどう果実		ぶどう葉		ばれいしょ塊茎		ばれいしょ茎葉		トマト果実		トマト茎葉	
最終処理14日後						最終処理7日後					
TRR = 0.289 ppm		TRR = 6.076 ppm		TRR = <0.01 ppm		TRR = 3.112 ppm		TRR = 0.241 ppm		TRR = 5.581 ppm	
分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR
洗浄	89.1	洗浄	71.0	分析せず	洗浄	72.3	洗浄	91.5	洗浄	88.1	
抽出	8.2	抽出	15.0		抽出	9.9	抽出	6.0	抽出	8.1	
残渣	2.7	残渣	14.0		残渣	17.8	残渣	2.5	残渣	3.8	
全果実	100.0	全葉	100.0		全茎葉	100.0	全果実	100.0	全茎葉	100.0	
稚苗		青刈り		玄米		籾殻		稲藁			
処理15日後		処理105日後		処理126日後							
TRR = 0.750 ppm		TRR = 0.011 ppm		TRR = <0.01 ppm		TRR = <0.01 ppm		TRR = 0.044 ppm			
分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR
抽出	77.0	抽出	33.5	分析せず	分析せず	抽出	34.1	抽出	34.1	抽出	34.1
残渣	23.0	残渣	66.5			残渣	65.9	残渣	65.9	残渣	65.9
全稚苗	100.0	全青刈り	100.0					全稲藁	100.0		

表3. [] 標識体処理後の可食部及び茎葉部における放射能分布

ぶどう果実		ぶどう葉		ばれいしょ塊茎		ばれいしょ茎葉		トマト果実		トマト茎葉	
最終処理14日後								最終処理7日後			
TRR = 0.537 ppm		TRR = 9.185 ppm		TRR = 0.023 ppm		TRR = 6.038 ppm		TRR = 0.182 ppm		TRR = 5.909 ppm	
分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR
洗浄	92.8	洗浄	60.6			洗浄	77.0	洗浄	92.0	洗浄	85.3
抽出	5.7	抽出	23.2	抽出	82.2	抽出	14.7	抽出	6.6	抽出	8.9
残渣	1.5	残渣	16.2	残渣	24.9	残渣	8.3	残渣	1.4	残渣	5.8
全果実	100.0	全葉	100.0	全塊茎	107.2	全茎葉	100.0	全果実	100.0	全茎葉	100.0
稚苗		青刈り		玄米		籾殻		稲藁			
処理15日後		処理105日後		処理126日後							
TRR = 1.256 ppm		TRR = 0.015 ppm		TRR = 0.010 ppm		TRR = 0.013 ppm		TRR = 0.049 ppm			
分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR
抽出	92.6	抽出	48.4	抽出	45.9	抽出	63.7	抽出	39.5		
残渣	7.4	残渣	51.6	残渣	54.1	残渣	36.3	残渣	60.5		
全稚苗	100.0	全青刈り	100.0	全玄米	100.0	全籾殻	100.0	全稲藁	100.0		

ばれいしょ塊茎及び水稻試料を除く全ての試料において、表面洗液中放射能が最も高く、60%以上が検出された。収穫時の果実と葉を比較すると、果実のほうが浸透性が低い傾向であり、抽出液及び残渣中の放射能比率が葉よりも低かった。ばれいしょの場合、塊茎中に最大で0.023 ppmの放射能が検出されたが、0.01 ppm未満の複数代謝物の合計値であることが確認された。また、水稻の稚苗を除く試料中の放射能濃度は最大で稲藁から0.049 ppm検出されたが、全て0.01 ppm未満の複数代謝物の合計値であることが確認された。

(2) 果実及び茎葉における代謝物

ぶどう果実・葉、ばれいしょ茎葉及びトマト果実・茎葉の収穫時における各代謝物の比率(%TRR)を表4に示した。

表4. 果実あるいは茎葉における代謝物の比率

代謝物	ぶどう果実	ぶどう葉	ばれいしょ茎葉	トマト果実	トマト茎葉
	最終処理14日後			最終処理7日後	
	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR
アミルグロム(記号A)	83.4-84.3	52.1-58.3	74.9-77.8	91.4-91.9	86.3-90.1

両標識体処理した時の値を範囲で示す。

ぶどう果実及びトマト果実中の残留成分を比較すると、アミルグロム(記号A)の比率がぶどうで約84% TRR (0.244~0.448 ppm)、トマトで約91% TRR (0.167~0.220 ppm)であり、その他は両果実とも1.2% TRR以下であった。

ぶどう葉、ばれいしょ茎葉及びトマト茎葉中の残留化合物を比較すると、アミルグロム(記号A)の比率がぶどうで約55% TRR、ばれいしょで約76% TRR、トマトで約88% TRRであり、その他は全て3% TRR以下であった。

主要残留成分はアミルグロム(記号A)のみであり、植物間の代謝様式に大きな差はみられなかった。

3. 土壌中運命に関する試験

①好氣的湛水土壌中運命試験

資料No. M-15

試験機関：

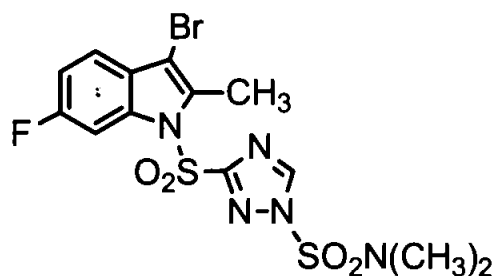
[GLP対応]

報告書作成年：2004年

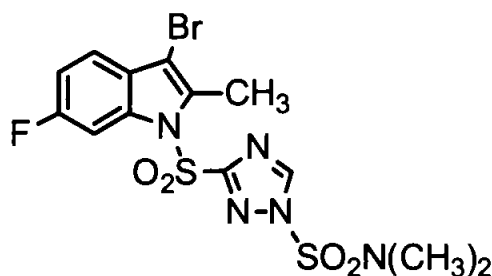
申請者注) SETACガイドラインに準拠した「水/底質系における分解性及び運命」試験を好氣的湛水土壌中運命試験に代替した。

供試標識化合物：

構造式：



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試底質土壌及び水：英国Cumbria州及びDerbyshire州で2003年1月に採取された底質土壌及び水を使用した。底質土壌特性を以下の表にまとめた。

採取場所	土性	粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
		砂	シルト	粘土			
Cumbria	埴壤土	31.43	49.21	19.36	12.2	5.9	46.2
Derbyshire	埴土	8.09	40.69	51.22	3.8	6.5	18.2

試験開始時と終了時に微生物活性を測定し、活性の維持を確認した。

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともにアセトリルに溶解し、試験溶液とした。

試験系；ガラスフラスコに乾土換算で82 gの埴壤土及び196 gの埴土を入れ、次いで水を779 g及び833 gになるようにそれぞれ加えた。各底質/水比は1/9.5及び1/4.25となる。

申請者注) 報告書には底質の厚さ及び水深についての記載はないが、試験機関に確認したところ、底質の厚さ：4-5 cm、水深：約6 cmであることが確認された。

溶存酸素濃度、pH及び酸化還元電位が安定するまで約1ヶ月間、20℃、暗所下で静置した。底質中の還元電位は試験を通じて-270 mV未満を示した。被験物質の処理量は100 g ai/ha相当とし、上面積57 cm²のフラスコあたり57 µgを水面に処理した。処理後、揮発物質を捕集するために2連の2M水酸化カリウム水溶液及び1連の20%イタールミンをトラップ液としてフラスコに接続し、二酸化炭素を含まない加湿空

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

気を供給しながら予備培養と同じ条件で培養した。

処理量の設定根拠；

採 取 時 期；サンプルは処理直後、1、2、7、14、30、59、90及び120日後に採取した（1連）。
トラップ溶液は処理50及び135日後に採取し、新しいものに交換した。

分 析 法；

分 析 機 器；

分解速度算出法；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：[] 標識体あるいは[] 標識体処理における増壊土及び増土試験系中の放射能分布を表1及び表2にそれぞれ示した。

表1. 増壊土試験系における放射能分布（原報告書Table 1、2、3及び4）

処理放射能に対する比率(%)									
処理後の経過日数	0	1	2	7	14	30	59	90	120
[] 標識体処理区									
アルカリトラップ	NA	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3	0.8	1.2	1.3
有機トラップ	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水相									
酢酸エチル画分	62.4	56.3	58.7	28.8	24.3	9.1	15.3	10.0	8.0
水画分	4.1	1.4	1.0	1.5	0.8	0.2	0.2	0.3	0.2
水相合計	66.4	57.7	59.7	30.2	25.1	9.4	15.5	10.3	8.2
底質相									
ソックスレー抽出液	24.2	23.1	32.9	50.3	53.2	40.6	52.7	43.5	45.1
酢酸エチル画分	23.7	22.4	32.8	50.8	52.7	39.9	52.6	43.1	45.2
水画分	ND	0.4	0.3	ND	0.2	ND	ND	0.1	0.3
抽出残渣	6.5	2.9	3.8	9.4	12.0	11.1	21.3	26.6	27.8
フラスコ洗浄液	0.1	4.8	0.2	0.2	0.2	19.5	1.1	7.2	6.2
底質相合計	30.8	30.8	36.9	59.9	65.4	71.1	75.1	77.3	79.0
総合計	97.2	88.5	96.6	90.2	90.6	80.8	91.4	88.8	88.6
[] 標識体処理区									
アルカリトラップ	NA	ND	ND	0.0	0.1	0.1	0.4	0.2	0.3
有機トラップ	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水相									
酢酸エチル画分	66.5	28.7	45.4	41.2	25.3	14.7	18.8	8.8	13.4
水画分	3.1	2.9	3.3	2.2	2.6	1.4	2.5	1.5	2.1
水相合計	69.6	31.7	48.7	43.3	27.9	16.1	21.3	10.3	15.4
底質相									
ソックスレー抽出液	18.0	31.5	38.8	38.0	48.4	38.1	48.8	38.0	48.2
酢酸エチル画分	18.0	30.2	38.0	37.9	47.7	37.3	45.2	36.7	46.9
水画分	0.1	0.8	0.5	0.2	0.5	0.5	1.1	0.8	1.5
抽出残渣	4.8	3.7	4.7	6.2	12.2	12.3	20.3	29.2	29.2
フラスコ洗浄液	0.0	16.2	0.3	0.2	2.2	16.8	0.3	8.9	0.9
底質相合計	22.8	51.4	43.8	44.3	62.8	67.2	69.4	76.1	78.4
総合計	92.4	83.0	92.4	87.7	90.9	83.4	91.1	86.7	94.1

NA：サンプルなし、ND：Not detected、0.0：<0.05

[] 標識体処理で、アルカリトラップから最大1.3%の放射能が検出された。水相中の放射能は処理直後の66.4%から120日後の8.2%に減少した。逆に底質相中の放射能は処理直後の30.8%から120日後の79.0%に増加した。両相とも酢酸エチル画分に大部分の放射能が転溶され、水画分からは最大4.1%（水相の処理直後）の放射能が検出された。抽出残渣中の放射能は処理直後の6.5%から120日後の27.8%に増加した。フラスコ洗浄液には0.1%から19.5%の放射能が検出された。放射能回収率は処理30日後の80.8%を除き、88.5%から97.2%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[] 標識体処理で、アルカリトラップ から最大0.4%の放射能が検出された。水相中の放射能は処理直後の69.6%から120日後の15.4%に減少した。逆に底質相中の放射能は処理直後の22.8%から120日後の78.4%に増加した。両相とも酢酸エチル画分に大部分の放射能が転溶され、水画分からは最大3.3%（水相の処理2日後）の放射能が検出された。抽出残渣中の放射能は処理直後の4.8%から120日後の29.2%に増加した。フラスコ洗浄液には<0.05%から16.8%の放射能が検出された。放射能回収率は処理1日後及び30日後の83.0%及び83.4%を除き、86.7%から94.1%の範囲であった。

表2. 埴土試験系における放射能分布（原報告書Table 5、6、7及び8）

処理放射能に対する比率 (%)									
処理後の経過日数	0	1	2	7	14	30	59	90	120
[] 標識体処理区									
アルカリトラップ°	NA	ND	ND	0.0	0.1	0.1	0.4	0.9	0.7
有機トラップ°	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水相									
酢酸エチル画分	67.9	68.8	72.2	43.3	37.1	6.0	4.7	9.2	8.1
水画分	0.1	0.7	0.4	0.7	0.9	0.1	0.2	0.4	0.3
水相合計	68.0	69.5	72.6	44.0	37.9	6.1	4.9	9.7	8.4
底質相									
ソックスレー抽出液	24.0	23.4	21.9	31.6	49.1	40.3	40.4	56.5	55.5
酢酸エチル画分	24.0	23.1	22.3	31.2	48.7	41.0	39.4	55.6	56.4
水画分	ND	0.7	0.0	0.1	0.1	ND	ND	ND	0.1
抽出残渣	4.1	1.9	1.6	3.3	7.5	6.2	7.1	9.5	17.1
フラスコ洗浄液	0.2	1.2	0.5	11.7	0.1	27.0	24.6	13.5	12.5
底質相合計	28.2	26.5	24.0	46.5	56.7	73.4	72.1	79.4	85.1
総合計	96.2	96.0	96.6	90.6	94.8	79.7	77.4	90.0	94.1
[] 標識体処理区									
アルカリトラップ°	NA	ND	ND	0.0	0.2	1.0	1.2	1.0	1.2
有機トラップ°	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水相									
酢酸エチル画分	72.1	61.0	66.4	49.6	18.3	15.7	12.3	7.3	12.4
水画分	0.8	1.4	2.0	4.4	6.4*	7.2*	5.4*	3.7	4.7
水相合計	72.8	62.4	68.4	54.0	24.7	22.9	17.7	11.0	17.1
底質相									
ソックスレー抽出液	17.3	25.4	14.3	21.8	28.6	35.2	48.5	29.9	44.1
酢酸エチル画分	17.1	25.3	14.4	21.7	27.1	33.6	45.4	28.7	42.2
水画分	0.0	0.4	0.1	0.2	0.7	1.1	1.4	1.1	1.3
抽出残渣	5.5	2.8	2.4	2.6	7.0	9.4	9.5	8.8	17.1
フラスコ洗浄液	0.0	3.0	6.8	13.6	24.8	17.8	12.0	34.3	13.7
底質相合計	22.8	31.3	23.5	38.0	60.5	62.4	70.0	72.9	74.9
総合計	95.6	93.6	91.9	92.0	85.5	86.2	88.8	85.0	93.2

NA：サンプルなし、ND：Not detected、0.0：<0.05、*：HPLC法2及びHPLC法3に供試

[] 標識体処理で、アルカリトラップ から最大0.9%の放射能が検出された。水相中の放射

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

能は処理直後の68.0%から120日後の8.4%に減少した。逆に底質相中の放射能は処理直後の28.2%から120日後の85.1%に増加した。両相とも酢酸エリ画分に大部分の放射能が転溶され、水画分からは最大0.9%（水相の処理14日後）の放射能が検出された。抽出残渣中の放射能は処理直後の4.1%から120日後の17.1%に増加した。フラスコ洗浄液には0.1%から27.0%の放射能が検出された。放射能回収率は処理30日後及び59日後の79.7%及び77.4%を除き、90.0%から96.6%の範囲であった。

[] 標識体処理で、アルカリラップから最大1.2%の放射能が検出された。水相中の放射能は処理直後の72.8%から120日後の17.1%に減少した。逆に底質相中の放射能は処理直後の22.8%から120日後の74.9%に増加した。両相とも主に酢酸エリ画分に放射能が転溶され、水画分からは最大7.2%（水相の処理30日後）の放射能が検出された。抽出残渣中の放射能は処理直後の5.5%から120日後の17.1%に増加した。フラスコ洗浄液には0.05%から34.3%の放射能が検出された。放射能回収率は全て85%以上であり、85.0%から95.6%の範囲であった。

抽出残渣の特徴付けを表3にまとめた。

表3. 処理90及び120日後の抽出残渣の特徴付け（原報告書Table 9、10、11及び12）

	標識体	処理後 日数	処理放射能に対する比率 (%)				
			フボ酸 (%)	腐植酸 (%)	ヒューミン (%)	合計 (%)	ヒューミン・腐植酸比*
埴壤土 抽出残渣		90	2.2	10.3	12.4	24.9	91%
		120	1.4	11.0	14.5	26.8	95%
		90	4.1	10.7	11.3	26.1	84%
		120	3.4	12.3	13.4	29.2	88%
埴土 抽出残渣		90	0.5	3.3	5.7	9.5	95%
		120	0.9	7.2	10.0	18.1	95%
		90	2.3	2.8	4.5	9.6	76%
		120	4.0	6.9	6.1	16.9	77%

*：申請者が算出した。

抽出残渣の分析の結果、両標識体ともにヒューミン画分及び腐植酸画分中の放射能比率が高く、両画分の比率は合計の76-95%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日産化学工業株式会社にある。

水相中の酢酸¹⁴C画分、一部水画分及び底質相酢酸¹⁴C画分中の代謝物比率を表4～表7にまとめた。

表4. [] 標識体処理における埴壤土系中の分析結果 (原報告書Table 13、14、15、16及び17)

画分及び代謝物(記号)		処理放射能に対する比率(%)								
		処理後の経過日数								
		0	1	2	7	14	30	59	90	120
水相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	62.3	55.1	55.8	23.3	16.3	2.2	1.1	0.6	0.2
	合計	62.3	56.3	58.5	28.5	24.2	9.1	15.2	9.9	7.9
底質相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	23.0	25.9*	30.4	44.7	43.6	47.8*	27.9	21.3*	22.9*
	合計	23.6	27.2	32.7	50.4	52.3	59.1	52.1	50.0	50.9
埴壤土 試験系 分析 まとめ	アミルブ ¹⁴ C (A)	85.3	81.0	86.2	68.1	59.9	50.0	29.0	21.8	23.1
	総合計+	85.9	83.5	91.2	78.9	76.5	68.2	67.3	59.9	58.8

ND: Not detected、*: フラスコ洗浄分を含む、*: 1%未満の複数成分の合計、+: 申請者が算出した

各サンプル分析の結果、アミルブ¹⁴C (記号A) は処理直後の85.3%から処理120日後の23.1%に減衰した。アミルブ¹⁴C (記号A) は水相及び底質相の両酢酸¹⁴C画分から検出されたが、処理7日以降は主に底質相に存在した。底質相におけるアミルブ¹⁴C (記号A) の最大レベルは処理30日後の47.8%であった。

表5. [] 標識体処理における埋壊土系中の分析結果 (原報告書Table 18、19、20、21及び22)

画分及び代謝物		処理放射能に対する比率 (%)								
		処理後の経過日数								
		0	1	2	7	14	30	59	90	120
水相 酢酸エチル 画分	アミルブロム (A)	64.2	24.5	39.7	28.8	12.5	1.7	0.8	0.2	0.0
	合計	66.3	28.5	44.9	40.9	25.2	14.5	18.7	8.7	13.2
底質相 酢酸エチル 画分	アミルブロム (A)	17.4	43.6*	34.7	33.9	39.7	40.0*	19.5	20.7*	10.7
	合計	17.8	46.0	37.6	37.7	47.4	53.9	44.9	45.3	46.7
埋壊土 試験系 分析 まとめ	アミルブロム (A)	81.6	68.1	74.4	62.7	52.1	41.7	20.4	21.0	10.7
	総合計+	84.1	74.5	82.5	78.6	72.6	68.4	63.6	54.0	59.9

ND : Not detected、0.0 : <0.05、* : フラスコ洗浄分を含む、† : 1.2%以下の複数成分の合計、

+ : 申請者が算出した

各サンプル分析の結果、アミルブロム (記号A) は処理直後の81.6%から処理120日後の10.7%に減衰した。アミルブロム (記号A) は水相及び底質相の両酢酸エチル画分から検出されたが、処理7日以降は主に底質相に存在した。底質相におけるアミルブロム (記号A) の最大レベルは処理1日後の43.6%であった。

表6. [] 標識体処理における埴土系中の分析結果 (原報告書Table 23、24、25、26及び27)

画分及び代謝物		処理放射能に対する比率 (%)								
		処理後の経過日数								
		0	1	2	7	14	30	59	90	120
水相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ Cロム (A)	67.3	67.6	70.5	38.7	21.6	2.3	0.5	0.8	0.5
	合計	67.3	68.5	71.7	43.0	37.0	6.0	4.7	9.2	8.1
底質相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ Cロム (A)	23.5	22.4	21.4	41.4*	39.8	61.5*	53.9*	46.9*	43.3*
	合計	24.0	23.0	22.1	42.8	48.3	67.7	63.6	68.7	68.4
埴壤土 試験系 分析 まとめ	アミルブ ¹⁴ Cロム (A)	90.9	90.0	91.9	80.2	61.5	63.8	54.4	47.8	43.8
	総合計+	91.3	91.5	93.8	85.8	85.3	73.7	68.3	77.9	76.5

ND: Not detected、*: フラスコ洗浄分を含む、*: 1.7%以下の複数成分の合計、+: 申請者が算出した

各サンプル分析の結果、アミルブ¹⁴Cロム (記号A) は処理直後の90.9%から処理120日後の43.8%に減衰した。アミルブ¹⁴Cロム (記号A) は水相及び底質相の両酢酸¹⁴C画分から検出されたが、処理7日以降は主に底質相に存在した。底質相におけるアミルブ¹⁴Cロム (記号A) の最大レベルは処理30日後の61.5%であった。

表7. []標識体処理における埴土系中の分析結果（原報告書Table 28、29、30、31、32、33及び34）

画分及び代謝物		処理放射能に対する比率 (%)								
		処理後の経過日数								
		0	1	2	7	14	30	59	90	120
水相 酢酸エチル 画分	アミルブロム (A)	69.4	55.4	56.4	40.1	4.9	2.6	0.5	0.2	0.5
	その他*	ND	ND	ND	ND	3.2	1.2	1.0	0.8	0.4
	合計	71.5	60.7	65.9	48.9	18.2	15.3	12.2	7.2	12.2
水相 水画分										
底質相 酢酸エチル 画分	アミルブロム (A)	16.6	24.6	20.4*	33.7*	48.0*	43.4*	39.3*	53.9*	34.3*
	合計	17.0	25.2	21.1	35.2	51.5	51.1	57.0	62.5	55.3
埴壤土 試験系 分析 まとめ	アミルブロム (A)	86.0	79.9	76.8	73.7	52.9	46.0	39.8	54.1	34.8
	総合計†	88.5	85.9	87.0	84.1	74.7	67.1	69.6	69.7	67.5

ND: Not detected、-: 分析せず、*: フラスコ洗浄分を含む、*: 2.8%以下の複数成分の合計、

†: 申請者が算出した

各サンプル分析の結果、アミルブロム（記号A）は処理直後の86.0%から処理120日後の34.8%に減衰した。アミルブロム（記号A）は水相及び底質相の両酢酸エチル画分から検出されたが、処理14日以降は主に底質相に存在した。底質相におけるアミルブロム（記号A）の最大値は処理90日後の53.9%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日産化学工業株式会社にある。

表4から表7のアミルブロム（記号A）及び の平均値に基づいたDT50及びDT90
を表8に示した。

表8. アミルブロム及び のDT50及びDT90（日）（原報告書Table 37及び38）

試験系	化合物名	水相		底質相		全系	
		DT50	DT90	DT50	DT90	DT50	DT90
埴壤土	アミルブロム	6	21	45	151	40	132
埴土	アミルブロム	7	24	114*	378*	80	266

*：統計学的に適合していない、-：データポイント不足により算出不可

計算ソフトによる計算の結果、埴壤土及び埴土の全系におけるアミルブロム（記号A）のDT50
及びDT90はそれぞれ40-80日及び132-266日であった。

②好氣的湛水土壤中運命試験（参考資料）

資料No. M-16

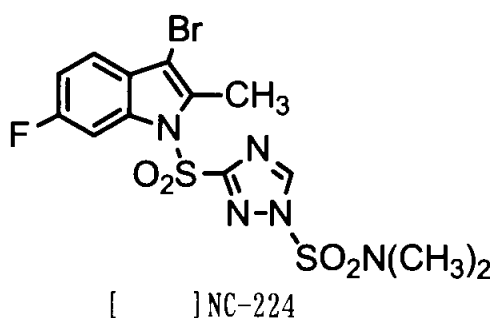
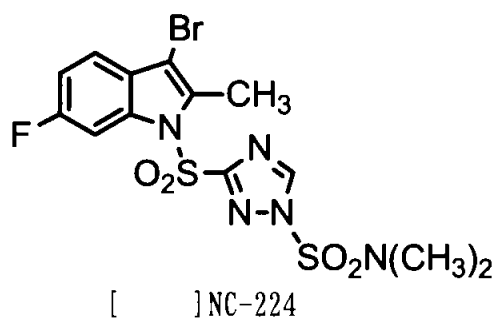
試験機関：

報告書作成年：2009年

目的：資料No. M-15は英国の底質土壌を用いたSETACガイドラインに準拠した試験であり、M-15を模倣する目的で日本土壌を用いた12農産第8147号、2-5-1に準拠したnon-GLP試験を実施した。

供試標識化合物：

構造式；



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌：日本植物防疫協会牛久研究所水田土壌；壤土（砂/シルト/粘土=44.0/30.3/25.7）

方法：乾土25g相当（土層深約7cm）に蒸留水を加え（水深約2cm）、25℃暗所下で21日間予備培養し、還元層（酸化還元電位：145.7mV）を確認後、乾土換算で7mg/kgになるように被験物質を処理した。予備培養と同条件でインキュベートし、処理0, 3, 7, 14, 28及び58日に各サンプルを分析に供した。分析法は、以下の分析フローに従った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

処理量の設定根拠；

分析機器；

分解速度算出法；親化合物の DT_{50} 及び DT_{90} は、該当成分の処理放射能に対する割合の対数と処理後日数より回帰式を作成して、ラベル毎に算出し、それらの平均値を採用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：[] 標識体あるいは[] 標識体処理における放射能分布を表1に、代謝物定量結果を表2及び表3に示した。

表1. 放射能分布 (原報告書Table 2及び3)

処理放射能に対する比率 (%)						
処理後の経過日数	0	3	7	14	28	58
[] 標識体処理区						
水相						
酢酸 ¹⁴ C画分	86.5	0.3	0.2	0.4	0.7	1.4
水画分	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
水相合計	86.5	0.3	0.2	0.4	0.7	1.6
土壌						
ソックス抽出液	15.2	88.7	96.9	95.3	86.8	80.1
酢酸 ¹⁴ C画分	15.2	88.7	96.9	95.3	86.6	79.8
水画分	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.2
抽出残渣	0.2	2.0	3.6	4.5	5.9	10.2
土壌合計	15.4	90.7	100.5	99.9	92.7	90.3
総合計	102.0	90.9	100.7	100.3	93.4	91.9
[] 標識体処理区						
水相						
酢酸 ¹⁴ C画分	91.2	0.4	1.2	0.5	0.9	1.0
水画分	0.2	0.0	0.1	0.0	0.3	0.4
水相合計	91.3	0.4	1.3	0.5	1.2	1.4
土壌						
ソックス抽出液	12.6	93.3	94.3	89.2	88.0	78.5
酢酸 ¹⁴ C画分	12.6	93.0	93.6	88.6	87.3	77.6
水画分	0.0	0.3	0.7	0.6	0.7	0.9
抽出残渣	0.2	2.4	4.4	5.7	6.6	10.7
土壌合計	12.8	95.7	98.7	94.9	94.6	89.2
総合計	104.1	96.1	100.0	95.4	95.8	90.6

0.0 : <0.05

[] 標識体処理で、水相中の放射能は、処理直後に処理放射能の 86.5%が存在し、処理 3 日後で 0.3%、処理 58 日後で 1.6%であった。土壌のソックス抽出画分中放射能は、処理 3 日後で 88.7%、処理 58 日後に 80.1%であった。抽出残渣中放射能は、処理 3 日後に 2.0%、その後経時的に増加し、処理 58 日後に 10.2%となった。放射能の回収率は、全ての試料において 90.9~102.0%であり、放射能の損失は無いと考えられた。

[] 標識体で、水相中の放射能は、処理直後に処理放射能の91.3%が存在し、処理3日後で0.4%、処理58日後に1.4%であった。土壌のソックス抽出画分中放射能は、処理3日後で93.3%、処理58日後に78.5%であった。抽出残渣中放射能は、処理3日後に2.4%、その後経時的に増加し、処理58日後に10.7%となった。放射能の回収率は、全ての試料において90.6~104.1%であり、放射能の損失は無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2. [] 標識体処理における代謝物の分析結果 (原報告書Table 4)

画分及び代謝物(記号)		処理放射能に対する比率(%)					
		処理後の経過日数					
		0	3	7	14	28	58
水相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	85.7	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0
	合計	86.5	0.3	0.2	0.4	0.7	1.4
土壌 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	15.0	78.9	75.1	72.0	49.9	30.4
	合計	15.2	88.7	96.9	95.3	86.6	79.8
分析 まとめ	アミルブ ¹⁴ C (A)	100.7	79.1	75.2	72.1	49.9	30.4
	総合計	101.8	88.9	97.1	95.7	87.3	81.3

0.0 : <0.05、* : 6%未満の複数成分の合計

表3. [] 標識体処理における代謝物の分析結果 (原報告書Table 5)

画分及び代謝物		処理放射能に対する比率(%)					
		処理後の経過日数					
		0	3	7	14	28	58
水相 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	90.2	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0
	合計	91.2	0.4	1.2	0.5	0.9	1.0
土壌 酢酸 ¹⁴ C 画分	アミルブ ¹⁴ C (A)	11.9	81.1	77.4	62.2	49.0	31.2
	合計	12.6	93.0	93.6	88.6	87.3	77.6
分析 まとめ	アミルブ ¹⁴ C (A)	102.1	81.5	78.1	62.2	49.0	31.2
	総合計	103.8	93.4	94.8	89.1	88.2	78.6

0.0 : <0.05、* : 3%以下の複数成分の合計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

アミルブロム（記号A）は時間の経過に伴い減少した。アミルブロム（記号A）の割合は[]
標識体処理直後で処理放射能の100.7%、処理58日後で30.4%であり、[]標識体処
理直後で102.1%、処理58日後で31.2%であった。アミルブロム（記号A）の減少に伴い、
が主要代謝物として検出、同定された。

③湛水土壤光分解運命試験 (参考資料)

資料No. M-17

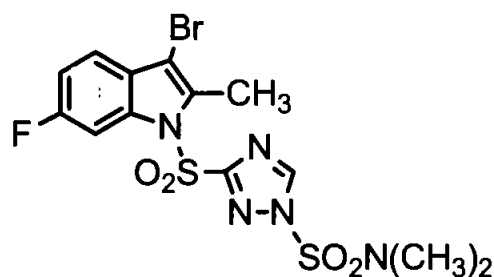
試験機関:

報告書作成年: 2009年

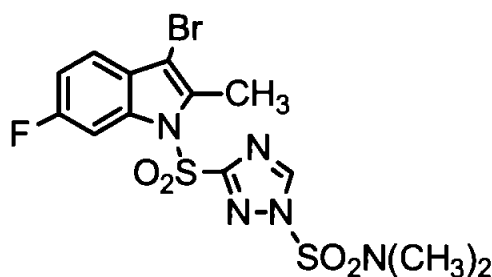
目的: 水田状態における光分解性を解明する目的で本試験を実施した。

供試標識化合物:

構造式:



[] NC-224



[] NC-224

化学名: 3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能: [] 標識体 MBq/mg、 [] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度: %

供試土壌: 日本植物防疫協会牛久研究所水田土壌; 壤土 (砂/シルト/粘土=44.0/30.3/25.7)

方法:

試験溶液の調製: 両標識体ともにアセトリルに溶解し、試験溶液とした。

試験系: 100 mL容ガラス製光分解試験容器 (光入射面は石英ガラス製、冷却ジャケット付、以下、光分解試験容器) に乾土換算で5 gの風乾した土壌を入れ (土壌厚さ; 約1 cm)、最大容水量の60%に土壌水分量を調節した。

処理及び湛水: 土壌表面に被験物質を処理した後、土壌表面を乱さないように蒸留水を加えて湛水し、水深を2 cmとし25±2℃に維持した。

処理量の設定根拠:

光源: 水銀ランプ (波長範囲 290~800 nm、人工光照射装置)

光強度: 425 W/m² (測定波長域 300~800 nm)

採取時期: サンプルは処理直後、7日後及び14日後に採取した。

分析法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 機 器 ；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：[] 標識体あるいは[] 標識体処理における放射能分布を表1に示した。

表1. 放射能分布（原報告書Table 2及び3）

		処理放射能に対する比率 (%)					
		[] 標識体処理区			[] 標識体処理区		
処理後の経過日数		0	7	14	0	7	14
水相	酢酸17画分	4.5	1.6	1.0	6.0	2.1	2.3
	水面分	0.0	1.4	1.5	0.0	11.8	5.9
	水相合計	4.5	3.0	2.5	6.0	13.9	8.2
土壌	ソックス抽出	90.6	80.4	71.3	98.8	88.2	77.5
	抽出残渣	0.2	16.0	21.8	0.1	3.9	15.1
	土壌合計	90.8	96.4	93.1	98.9	92.1	92.6
合計		95.2	99.3	95.6	104.9	106.0	100.8

0.0 : < 0.05

[] 標識体処理で、水相中の放射能は処理直後の4.5%から14日後の2.5%に減少した。逆に土壌中の放射能は処理直後の90.8%から14日後の93.1%に増加した。抽出残渣中の放射能は処理直後の0.2%から14日後の21.8%に増加した。放射能回収率は95.2%から99.3%の範囲であった。

[] 標識体処理で、水相中の放射能は処理直後に6.0%、7日後に13.9%、14日後に8.2%であった。土壌中の放射能は処理直後に98.9%、14日後に92.6%であった。抽出残渣中の放射能は処理直後の0.1%から14日後の15.1%に増加した。放射能回収率は100.8%~106.0%の範囲であった。

抽出残渣の特徴付けの結果を表2にまとめた。

表2. 処理7及び14日後の抽出残渣の特徴付け（原報告書Table 4）

	処理放射能に対する比率 (%)		
	[] 標識体処理区		[] 標識体処理区
処理後日数	7	14	14
フボ酸	4.2 (26.3)	5.4 (25.0)	7.7 (50.8)
腐植酸	5.1 (31.9)	6.4 (29.5)	2.9 (19.1)
ヒューミン	6.7 (41.8)	9.9 (45.4)	4.5 (30.1)
合計	16.0 (100.0)	21.8 (100.0)	15.1 (100.0)

()内は残渣中放射能に対する%

抽出残渣の分析の結果、処理14日後の[] 標識体ではフボ酸/腐植酸/ヒューミンの比率は約25/30/45であったのに対し、[] 標識体では50/20/30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日産化学工業株式会社にある。

水相及び土壌抽出液中の代謝物比率を表3にまとめた。

表3. [] 標識体及び [] 標識体処理における分析結果 (原報告書Table 5及び6)

画分及び代謝物 (記号)			処理放射能に対する比率 (%)					
			処理後経過日数					
			[] 標識体処理区			[] 標識体処理区		
			0	7	14	0	7	14
水相	酢酸エチル 画分	アミルブ ロム (A)	4.2	0.0	0.0	5.8	0.8	0.0
		合計	4.5	1.6	1.0	6.0	2.1	2.3
	水面分							
		合計	0.0	1.4	1.5	0.0	11.8	5.9
土壌 ソックスレー抽出 画分		アミルブ ロム (A)	86.2	69.6	57.9	94.4	72.5	57.4
		合計	90.6	80.4	71.3	98.8	88.2	77.5
	総合計		90.4	69.6	57.9	100.1	73.2	57.4
		総合計	95.2	99.3	95.6	104.9	106.0	100.8

0.0 : <0.05
 N.A. : 未分析
 -: 該当なし

湛水土壤光分解において、アミルブ ロム (記号 A) は光照射時間の経過とともに減少した。アミルブ ロム (記号 A) の割合は [] 標識体処理直後で処理放射能の 90.4%、処理 14 日後で 57.9% であり、 [] 標識体処理直後で処理放射能の 100.1%、処理 14 日後で 57.4% であった。アミルブ ロム (記号 A) の減少に伴い、 [] が主要分解物として検出、同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

アミルブロムの DT50 及び DT90 はそれぞれ 19.6 日及び 65.1 日であった。また、自然太陽光下（北緯 35°（東京）、春（4 月から 6 月））でのアミルブロム DT50 (DT50_{SUN}) は、84.2 日であった。

④好氣的土壤中運命試験

資料No. M-7

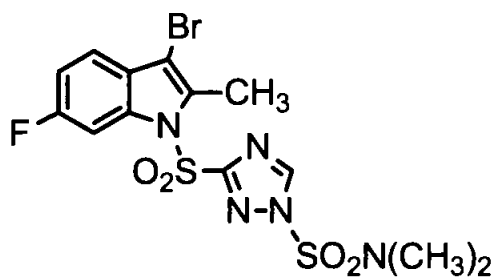
試験機関：

[GLP対応]

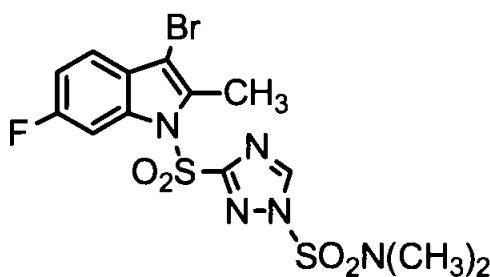
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌：米国ノースカロライナ州で採取された砂壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)	最大容水量
砂	シルト	粘土				
66	16	18	2.2	6.8	22.8	70.6

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともにアセトリルに溶解し、試験溶液とした。

試験系；ガラス容器に乾土換算で50 gの土壌を入れ（土壌深約2 cm）、pF2.5の75%となるように土壌水分量を調節し（最大容水量の26.1%に相当）、25±2℃、暗所下、加湿空気を供給しながら培養槽内で15日間予備培養した。試験溶液の処理後は、揮発物質を捕集するために2連の2M水酸化カリウム水溶液及び1連の20%イソアルブミンを培養槽に接続し、二酸化炭素を含まない加湿空気を供給しながら予備培養と同じ条件で培養した。

処理の方法；乾土換算で50 gの土壌に対し、0.5 mg/kgとなるように試験溶液を200~240μl 処理した。

処理量の設定根拠；

申請者注）国内における最大慣行施用量（1回施用）に基づく処理濃度は0.47 mg/kgであり、上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

記処理量は試験がトラインの処理濃度の規定を担保している。

採取時期；土壌サンプルは処理直後、1、3、7、14、31、59、90、120、181、273及び365日後に採取した（1連）。各トラップ溶液は1、3、7、14、23、31、59、90、120、150、181、212、244、273、303、335及び365日後に採取し、新しいものに交換した。

分析法；

分析機器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3. 土壌残渣の特徴付け結果 (原報告書Table 3)

標識体	採取時期 (処理後の日数)	[] 標識体			[] 標識体		
		59	181	365	59	181	365
残渣	%	40.7	55.7	69.4	46.3	55.4	54.8
	mg/kg	0.211	0.288	0.359	0.237	0.283	0.280
フマル酸	%	4.0	7.3	8.6	15.2	19.0	21.3
	mg/kg	0.021	0.038	0.045	0.078	0.097	0.109
腐植酸	%	14.0	18.7	18.3	13.6	15.8	16.2
	mg/kg	0.072	0.097	0.094	0.070	0.081	0.083
ヒューミン	%	21.9	26.1	30.7	16.6	20.5	17.6
	mg/kg	0.113	0.135	0.159	0.085	0.105	0.090
合計	%	39.9	52.0	57.6	45.5	55.3	55.1
365日後のフマル酸/腐植酸/ヒューミン比*		15/32/53			39/29/32		

% : 処理放射能に対する比率を示す。* : 申請者が算出した。

[] 標識体を処理した土壌残渣の分析の結果、主にヒューミン中の放射能比率が高く(残渣の半分以上)、次いで腐植酸(残渣の30%以上)であった。[] 標識体を処理した土壌残渣の分析の結果、3画分の比率はほぼ同じであった。

試験開始時及び試験終了時に測定した土壌微生物バイオマスの結果はそれぞれ575及び316 mg C/kg soilであり、試験期間中の土壌微生物活性に問題はなかった。

表1及び表2のフマル酸 (記号A) の平均値に基づいた (標識体処理14日後のデータは使用せず) ModelMakerによるDT₅₀及びDT₉₀を表4に示した。

表4. フマル酸及び のDT₅₀及びDT₉₀

化合物名	フマル酸	
一次減衰定数 (day ⁻¹)	0.0413	
DT ₅₀ (日)	17	
DT ₉₀ (日)	56	

ModelMakerによる計算の結果、フマル酸 (記号A) のDT₅₀及びDT₉₀はそれぞれ17及び56日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤ 土壌表面光分解試験

資料No. M-8

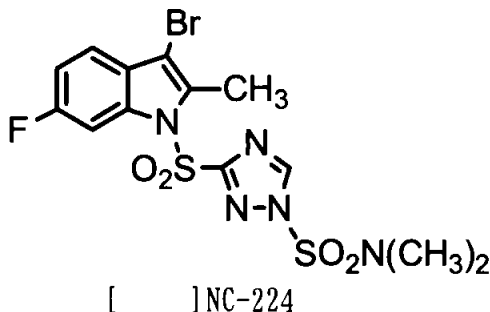
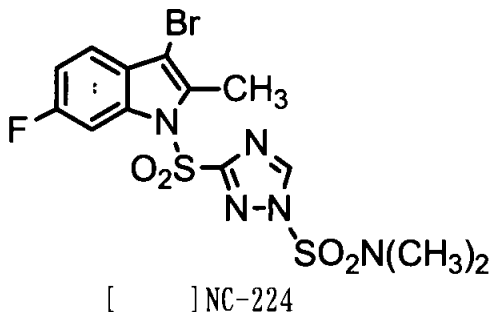
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌：米国ノースカロライナ州で採取された砂壤土を使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)	最大容水量
砂	シルト	粘土				
63	18	19	2.7	6.5	18.8	74.1

方法：

試験溶液の調製；両標識体ともにアセトリルに溶解し、試験溶液とした。

光源；キノンランプ（波長範囲290～800nm、UV特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置Heraeus Suntest CPSを使用した。

光強度；425W/m²（測定波長範囲290nm～800nm）

処理の方法；乾土換算で5 gの土壌に対し、0.5 mg/kgとなるように試験溶液を20～27 μl処理した。

処理量の設定根拠；

採取時期；土壌サンプルは、処理直後、1、3、7、10及び15日後に採取した（2連）。各トラップ溶液も同時に採取し、新しいものに交換した。

試験系；ガラス製シャーレ（直径3 cm、深さ1 cm）に乾土換算で5 gの土壌を入れ、pF2.5の75%となるように土壌水分量を調節し（最大容水量の24.9%に相当）、0.5 mg/kgになるように各試験溶液を土壌表面に均一に処理した。照射区用試料は50 ml容ガラス製光分解容器（上部は石英製ねじ口蓋）内に設置し、25±2℃で15日間照射した。試験期間中は二酸化炭素を含まない加湿空気を供給し、揮発物質を捕集するために2連の2M水酸化カリウム水溶液及び1連の20%イソノールミンを試験容器に接

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

続した。暗所区は試料にトラップを付けたまま25℃に設定したインキュベーター内に設置した。試験開始時及び終了時に土壤微生物バイオマスを測定した。

分 析 法；

分 析 機 器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：[] 標識体及び[] 標識体処理における各サンプル中の分析結果を表1及び表2にそれぞれ示した。

表1. [] 標識体処理における各サンプルの分析結果 (原報告書Table 1、2、6及び7)

試験区	代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)					
		0	1	3	7	10	15
照射区	KOHトラップ	-	0.0	0.2	0.7	0.9	1.2
	抽出液	96.9	89.1	88.1	81.7	78.4	77.8
	アミスルブ ロム (A)	93.9 (0.505)	72.2 (0.371)	71.0 (0.365)	60.5 (0.311)	52.5 (0.270)	45.5 (0.234)
	残渣	1.8 (0.010)	5.5 (0.028)	10.6 (0.054)	15.7 (0.081)	17.5 (0.090)	18.8 (0.096)
	合計	98.6	94.7	98.8	98.0	96.8	97.7
暗所区	KOHトラップ	-	0.9	0.1	0.3	0.3	0.3
	抽出液	-	86.0	90.3	81.3	77.9	75.5
	アミスルブ ロム (A)	-	79.8 (0.430)	71.9 (0.369)	60.0 (0.308)	55.4 (0.285)	36.6 (0.188)
	残渣	-	9.9 (0.053)	10.8 (0.056)	17.3 (0.089)	21.2 (0.109)	26.2 (0.135)
	合計	-	96.8	101.2	98.9	99.3	102.0

数値は処理放射能に対する比率を示す。()内は土壌中濃度 (mg/kg) を示す。

- : 設定なし、ND : 検出されず、合計 = KOHトラップ + 抽出液 + 残渣

申請者注) エナールミントラップ 中には放射能が検出されなかったため、記載を省略した。

表2. [] 標識体処理における各サンプルの分析結果 (原報告書Table 3、4、8及び9)

試験区	代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)					
		0	1	3	7	10	15
照射区	KOHトラップ	-	ND	0.1	0.7	1.2	2.0
	抽出液	96.1	86.7	90.4	87.4	82.3	72.7
	アミルブ ロム (A)	93.8 (0.505)	79.1 (0.426)	75.2 (0.391)	54.0 (0.280)	51.6 (0.268)	32.2 (0.167)
	残渣	2.6 (0.014)	12.8 (0.069)	9.8 (0.051)	14.4 (0.075)	16.1 (0.084)	25.4 (0.132)
	合計	98.7	99.5	100.3	102.5	99.6	100.1
暗所区	KOHトラップ	-	ND	ND	0.1	0.1	0.1
	抽出液	-	87.9	91.1	84.0	83.6	68.8
	アミルブ ロム (A)	-	79.1 (0.426)	74.0 (0.384)	59.9 (0.311)	51.7 (0.269)	31.5 (0.164)
	残渣	-	9.8 (0.053)	9.9 (0.051)	16.6 (0.086)	17.2 (0.089)	31.3 (0.162)
	合計	-	97.7	101.0	100.7	100.8	100.2

数値は処理放射能に対する比率を示す。()内は土壤中濃度 (mg/kg) を示す。

- : 設置なし、ND : 検出されず、合計 = KOHトラップ + 抽出液 + 残渣

申請者注) エタノールミントラップ 中には放射能が検出されなかったため、記載を省略した。

KOHトラップ 中から0.1~2%の放射能が検出され、両標識体処理とも照射区の方が若干多かった。土壌残渣は全ての区において経過日数にともない増加した。処理15日後の土壌残渣の特徴付けを表3に示した。アミルブ ロム (記号A) は全ての区において速やかに消失し、処理放射能の10%を超える代謝物として、
が検出、同定された。

表3. 処理15日後の土壤残渣の特徴付け (原報告書Table 5)

	[] 標識体		[] 標識体	
	照射区	暗所区	照射区	暗所区
残渣	19.2 (0.099)	26.3 (0.135)	25.4 (0.132)	31.3 (0.162)
フルボ酸	2.6 (0.013)	2.5 (0.013)	11.2 (0.058)	10.2 (0.053)
腐植酸	6.3 (0.033)	8.2 (0.042)	5.3 (0.027)	7.3 (0.038)
ヒューミン	10.1 (0.052)	15.0 (0.077)	7.7 (0.040)	10.5 (0.054)
合計	19.0	25.7	24.2	28.0

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。()内は土壤中濃度 (mg/kg) を示す。

処理15日後の各土壤残渣の特徴付けの結果、[] 標識体では主にヒューミン画分及び腐植酸に分配され、[] 標識体では3画分に分配された。

照射区及び暗所区のアミルグロム (記号A) の消失速度を比較するため、両標識体からの平均値を用いた減衰曲線を図1に示した。また、減衰曲線から算出した減衰定数及び半減期を表4にまとめた。

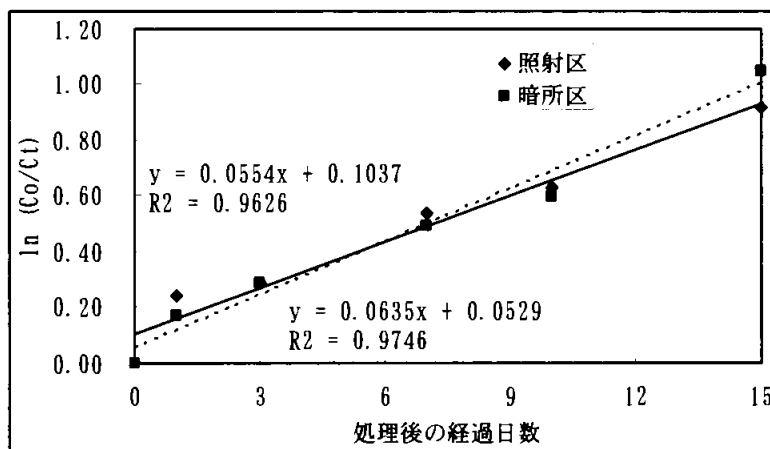


図1. アミルグロムの照射区及び暗所区における減衰曲線 (原報告書Figure 13)

表4. アミルグロムの照射区及び暗所区における半減期

	照射区	暗所区
減衰定数Kp (日 ⁻¹)	0.055	0.064
半減期 (日)	12.5	10.9

アミルグロム (記号A) の半減期は、照射区で13日、暗所区で11日であり、光照射による消失速度への影響は小さいことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

①加水分解運命試験

資料No. M-9

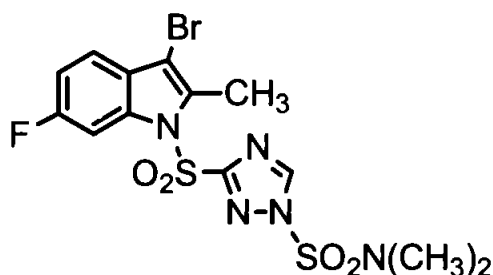
試験機関：

[GLP対応]

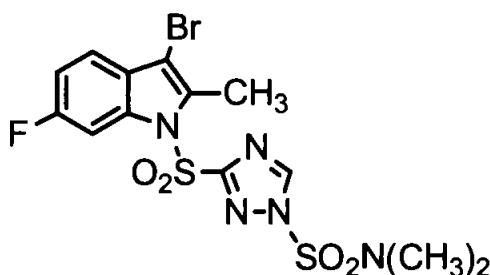
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式；



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 4.55 MBq/mg、[] 標識体 4.28 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試水溶液：pH 4 緩衝液；0.01M 酢酸に0.01M 酢酸ナトリウムを加え、pHを4.0に調整。

pH 7 緩衝液；0.01M 塩化カリウムに0.01M 酢酸を加え、pHを7.0に調整。

pH 9 緩衝液；0.01M 塩化カリウムに0.01M 酢酸を加え、pHを9.0に調整。

各緩衝液は15分間の窒素吹き込み後オートクレーブ滅菌（121℃、15分間）した。

試験方法：試験濃度は0.05 mg/L（被験物質の水溶解度は20℃で0.11 mg/L）とし、各50 mLの滅菌緩衝液中に被験物質のメタノール溶液を添加した（メタノールは0.5% v/v未満）。25℃、暗所下でインキュベートし、下表に示す処理後日数に試料を採取した。

	採取時間(単位：日)						
pH 4	0	5	9	15	20	26	30
pH 7							
pH 9	0	2	5	7	9	15	20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 法；試験水の分析は以下の分析70-に従って行った。

分 析 機 器；

分解速度算出法；NC-224 の半減期は NC-224 の平均初期濃度 (C_0) と t 時間での平均濃度 (C_t) の比の自然対数と処理後日数より速度定数 (K_p) を算出し、 $\ln 2/K_p$ の式より求めた。

結 果；各 pH の ^{14}C 分布を表 1、2 及び 3 に示した。

表 1. pH 4 における ^{14}C 分布 (原報告書 Table 3 及び 6)

標識体	分解物 (記号)	処理後の日数						
		0	5	9	15	20	26	30
[] 標識体	NC-224 (A)	92.9 (0.048)	90.5 (0.047)	86.6 (0.045)	84.4 (0.043)	82.8 (0.043)	79.1 (0.041)	75.3 (0.039)
	合計	92.9 (0.048)	94.3 (0.049)	94.3 (0.049)	96.5 (0.049)	97.8 (0.050)	97.6 (0.051)	95.4 (0.049)
[] 標識体	NC-224 (A)	105.2 (0.053)	91.3 (0.046)	85.6 (0.043)	81.0 (0.042)	74.3 (0.039)	73.1 (0.038)	72.6 (0.037)
	合計	105.2 (0.053)	96.0 (0.047)	93.0 (0.047)	92.1 (0.048)	88.1 (0.046)	90.6 (0.047)	94.2 (0.048)

数値は処理放射能に対する比率、() 内は濃度 (mg/L) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2. pH 7における¹⁴C分布 (原報告書 Table 4及び7)

標識体	分解物(記号)	処理後の日数						
		0	5	9	15	20	26	30
[標識体	NC-224 (A)	92.7 (0.048)	88.7 (0.046)	81.4 (0.043)	79.2 (0.041)	74.3 (0.038)	71.7 (0.036)	69.9 (0.036)
	合計	92.7 (0.048)	91.6 (0.048)	90.7 (0.048)	92.3 (0.048)	95.5 (0.051)	92.3 (0.047)	92.7 (0.048)
[標識体	NC-224 (A)	95.8 (0.049)	89.7 (0.046)	87.2 (0.044)	80.7 (0.042)	72.1 (0.037)	74.8 (0.039)	75.0 (0.039)
	合計	95.8 (0.049)	94.4 (0.049)	92.9 (0.047)	91.0 (0.047)	92.2 (0.048)	94.3 (0.049)	93.1 (0.049)

数値は処理放射能に対する比率、()内は濃度(mg/L)を示した。

表3. pH 9における¹⁴C分布 (原報告書 Table 5及び8)

標識体	分解物(記号)	処理後の日数						
		0	2	5	7	9	15	20
[標識体	NC-224 (A)	95.5 (0.049)	71.2 (0.036)	45.9 (0.024)	31.7 (0.016)	21.1 (0.011)	12.1 (0.006)	5.9 (0.003)
	合計	95.5 (0.049)	94.5 (0.048)	94.4 (0.049)	94.4 (0.048)	98.2 (0.051)	98.7 (0.050)	97.4 (0.050)
[標識体	NC-224 (A)	99.1 (0.050)	80.7 (0.041)	54.5 (0.028)	36.1 (0.018)	31.7 (0.016)	10.4 (0.005)	6.9 (0.004)
	合計	99.1 (0.050)	96.1 (0.049)	94.3 (0.049)	96.7 (0.049)	100.1 (0.051)	97.5 (0.051)	98.4 (0.051)

数値は処理放射能に対する比率、()内は濃度(mg/L)を示した。

pH 4、7 及び 9 における NC-224 の速度定数のグラフを図 1 に、推定半減期を表 4 に示した。

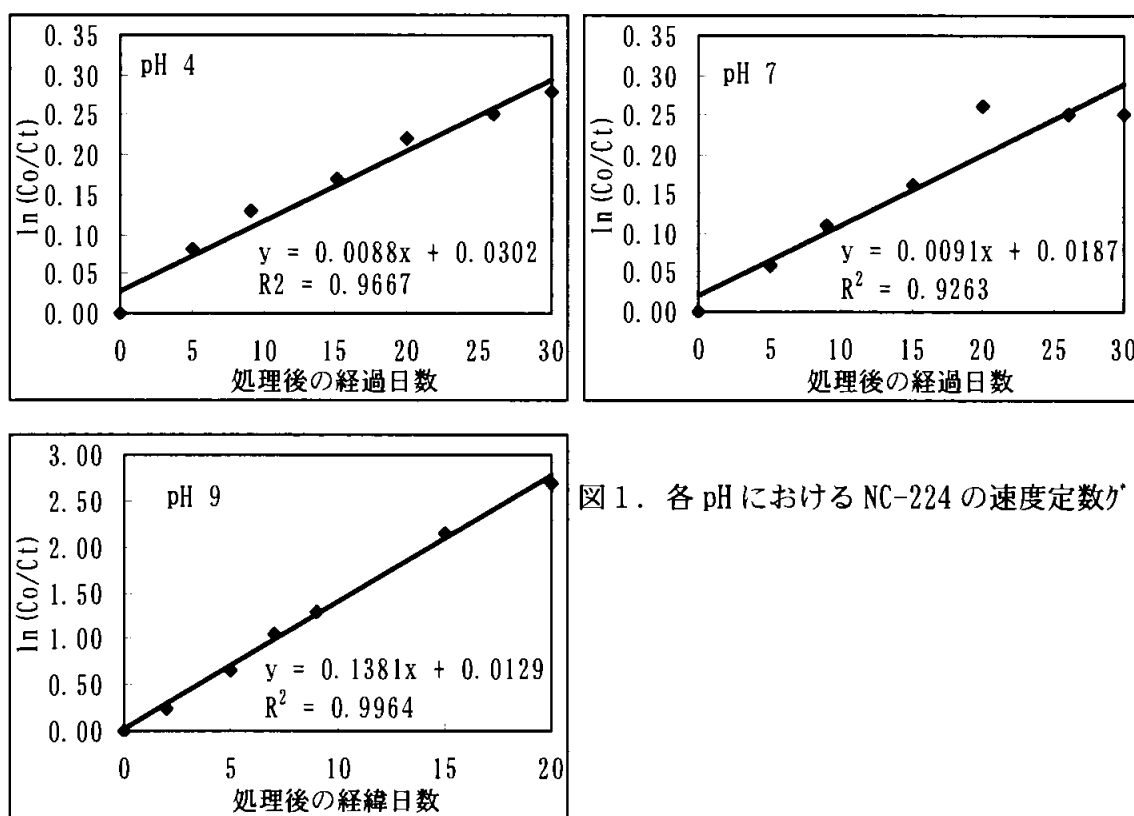


図 1. 各 pH における NC-224 の速度定数グラフ

表 4. 推定半減期

試験温度	pH	速度定数	半減期 (日)	相関係数 (r)
25 °C	4	0.00882	78.5	0.983
	7	0.00907	76.5	0.962
	9	0.138	5.0	0.998

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

NC-224 の推定加水分解経路を以下に示した。

②水中光分解運命試験

(1) 滅菌緩衝液中光分解運命試験

資料No. M-10

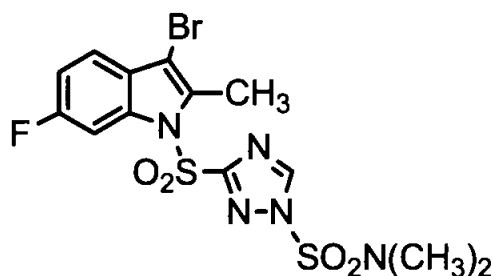
試験機関：

[GLP対応]

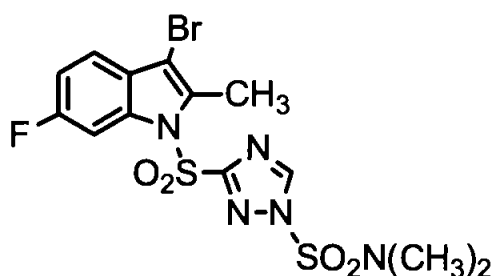
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試水：超純水を用いた 0.01M 酢酸に 0.01M 酢酸ナトリウムを加え、pH を 4.0 に調整したもの（以下緩衝液）をオートクレーブ滅菌（121℃、15～20 分間）して使用した。

光源：キノンランプ（波長範囲 290nm～800nm、UV 特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置 Heraeus Suntest CPS を使用した。

光強度：425W/m²（測定波長範囲 290nm～800nm）

試験方法：試験濃度は 0.05 mg/L（被験物質の水溶解度は 20℃で 0.11 mg/L）とし、50mL 緩衝液中に被験物質のアセトニトリル溶液を添加した（アセトニトリルは 0.5%、v/v 未満）。照射区用としてガラス製光分解試験容器（光入射面：石英ガラス製）、暗所区用としてバイアル容器を使用し、25±2℃、光照射及び暗所下でインキュベートした。揮発性有機物のトラップとして 20%イソアルブミン、炭酸ガストラップとして 2 連の 2M 水酸化カリウム水溶液を使用した（9、24 及び 48 時間の照射区試料のみ）。

予備試験の結果から本試験は下表に示す時間に試料採取した。

供試水	光条件	処理後時間 (h)						
		0	1	3	6	9	24	48
滅菌蒸留水	照射区	○	○	○	○	○	○	○
	暗所区	-	○	○	○	○	○	○

○：試験水を採取、-：未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

各トラップ中の放射能を測定後、試験水の分析を以下の分析フローに従って行った。

分析機器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：[] 標識体及び[] 標識体処理した滅菌緩衝液中の ^{14}C 分布をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

表 1. [] 標識体処理した滅菌緩衝液中の ^{14}C 分布 (原報告書 Table 7 及び 8)

試験区	分解物 (記号)	処理後の経過時間 (h)						
		0	1	3	6	9	24	48
照射区	KOH トラップ	-	-	-	-	0.9 (0.000)	2.2 (0.001)	4.5 (0.002)
	NC-224 (A)	99.2 (0.047)	78.8 (0.039)	65.1 (0.031)	42.5 (0.021)	16.2 (0.008)	7.3 (0.004)	ND
		合計	99.2 (0.047)	91.4 (0.044)	95.4 (0.046)	96.4 (0.048)	102.8 (0.048)	98.4 (0.047)
暗所区	NC-224 (A)	-	96.5 (0.048)	103.6 (0.049)	97.8 (0.049)	99.8 (0.047)	98.9 (0.049)	100.9 (0.048)
	合計	-	96.5 (0.048)	103.6 (0.049)	97.8 (0.049)	99.8 (0.047)	98.9 (0.049)	100.9 (0.048)

数値は処理放射能に対する平均比率 (%), () 内は平均濃度 (mg/L) を示した。- : 未実施
申請者注) イソールミントラップ[®] 画分に放射能は検出されなかったため、省略した。

a : 各々10%未満の2画分よりなる

表2. [] 標識体処理した滅菌緩衝液中の ^{14}C 分布 (原報告書 Table 9 及び 10)

試験区	分解物	処理後の経過時間 (h)						
		0	1	3	6	9	24	48
照射区	KOHトラップ	-	-	-	-	ND	ND	0.4 (0.000)
	NC-224 (A)	94.6 (0.048)	76.8 (0.039)	61.2 (0.031)	43.7 (0.022)	30.4 (0.015)	5.1 (0.003)	ND
	合計	94.6 (0.048)	92.2 (0.047)	93.4 (0.048)	97.0 (0.049)	96.6 (0.048)	99.4 (0.051)	97.9 (0.050)
暗所区	NC-224 (A)	-	97.7 (0.049)	95.7 (0.048)	93.7 (0.047)	95.9 (0.048)	98.2 (0.050)	95.8 (0.048)
	合計	-	97.7 (0.049)	95.7 (0.048)	93.7 (0.047)	95.9 (0.048)	98.2 (0.050)	95.8 (0.048)

数値は処理放射能に対する平均比率(%)、() 内は平均濃度 (mg/L) を示した。- : 未実施

滅菌緩衝液中において NC-224 (記号 A) は光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。

一方、暗所下では NC-224 (記号 A) は安定であり、分解物は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

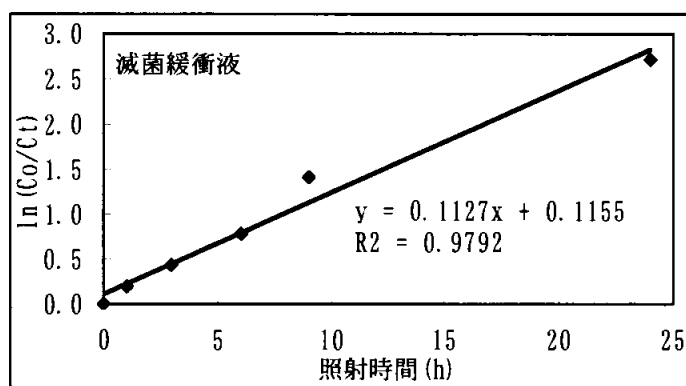


図1. NC-224 の光分解速度定数グラフ (原報告書 Figure 12)

表3. 光分解速度のまとめ

化合物名 (記号)	DT ₅₀ (h)		DT ₉₀ (h)
	実験値	北緯 35° 春の太陽光換算値	実験値
NC-224 (A)	6.1	26.2	20.4

暗所区の NC-224 は安定であり、分解物は検出されなかった。

NC-224 の量子収量は 0.19 であった。

NC-224 の推定分解経路を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(2) 滅菌自然水中光分解運命試験

資料No. M-11

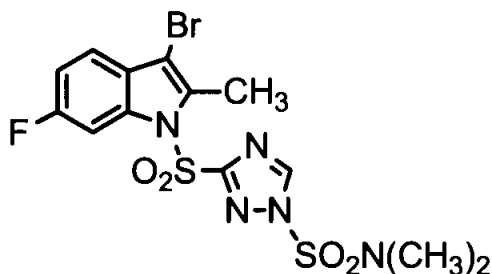
試験機関：

[GLP対応]

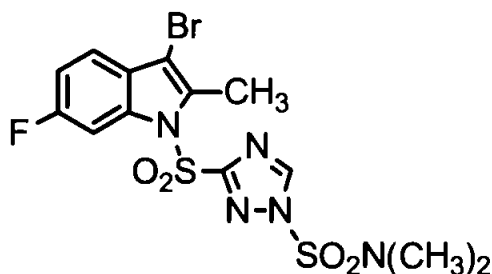
報告書作成年：2004年

供試標識化合物：

構造式：



[] NC-224



[] NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[] 標識体 MBq/mg、[] 標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

供試水：小貝川河川水（以下自然水）をオートクレーブ滅菌（121℃、20分間）して使用した。自然水は2004年5月6日に茨城県水海道市箕輪町じょうそう橋付近にて採取した。自然水の滅菌後のpHは7.6であった。

光源：セノンランプ（波長範囲290nm～800nm、UV特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置 SUNTEST XLS+を使用した。

光強度：425W/m²（測定波長範囲300nm～800nm）

試験方法：試験濃度は0.05 mg/L（被験物質の水溶解度は20℃で0.11 mg/L）とし、50 mLの滅菌自然水中に被験物質のアセトニトリル溶液を添加した（アセトニトリルは0.5%未満）。照射区用としてガラス製光分解試験容器（光入射面：石英ガラス製）、暗所区用としてガラス製試験管を使用し、25±2℃、光照射及び暗所下でインキュベートした。揮発性有機物のトラップとして2-エタノール、炭酸ガストラップとして2連の0.2M水酸化ナトリウム水溶液を使用した（6、9、24及び48時間の照射区試料のみ）。

下表に示す処理後時間に試料を採取した。

供試水	光条件	処理後時間 (h)						
		0	1	3	6	9	24	48
滅菌自然水	照射区	○	○	○	○	○	○	○
	暗所区	—	—	—	—	—	○	○

○：試験水を採取、—：未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分析機器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結 果： [] 標識体及び [] 標識体処理した滅菌自然水中の ¹⁴C 分布をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

表 1. [] 標識体処理した滅菌自然水中の ¹⁴C 分布 (原報告書 Table 14)

分解物 (記号)	処理後の経過時間 (h)								
	照射区							暗所区	
	0	1	3	6	9	24	48	24	48
酢酸 ¹⁴ C 画分	100.4 (0.052)	97.3 (0.051)	95.6 (0.050)	86.2 (0.045)	78.8 (0.041)	73.0 (0.038)	63.1 (0.033)	100.1 (0.052)	101.1 (0.053)
NC-224 (A)	98.6 (0.051)	84.9 (0.044)	70.3 (0.037)	39.2 (0.020)	15.2 (0.008)	2.8 (0.001)	<0.1 (<0.001)	93.8 (0.049)	91.6 (0.048)
水画分	<0.4 (<0.001)	1.2 (0.001)	4.2 (0.002)	10.8 ^a (0.006)	17.0 ^a (0.009)	21.3 ^a (0.011)	25.9 ^a (0.013)	<0.4 (<0.001)	<0.4 (<0.001)
有機トラップ ^o	—	—	—	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	—	—
アルカリトラップ ^o	—	—	—	0.2 (0.000)	0.4 (0.000)	1.4 (0.001)	2.9 (0.002)	—	—
合計 (回収)	100.4 (0.052)	98.5 (0.051)	99.8 (0.052)	97.2 (0.051)	96.2 (0.050)	95.7 (0.050)	91.9 (0.048)	100.1 (0.052)	101.1 (0.053)

数値は処理放射能に対する割合 (%) を示した。— : 未実施

申請者注 () 内の数値は処理濃度である 0.052 mg/L を基に申請者が濃度 (mg/L) を算出した。

a : 各々 10% 未満の成分からなる。

表2. [] 標識体処理した滅菌自然水中の ^{14}C 分布 (原報告書 Table 15)

分解物 (記号)	処理後の経過時間 (h)								
	照射区							暗所区	
	0	1	3	6	9	24	48	24	48
酢酸エチル画分	98.0 (0.051)	90.1 (0.047)	70.8 (0.037)	49.3 (0.026)	29.8 (0.015)	18.4 (0.010)	13.8 (0.007)	93.9 (0.049)	90.4 (0.047)
NC-224 (A)	97.6 (0.051)	88.1 (0.046)	67.7 (0.035)	41.1 (0.021)	17.4 (0.009)	3.4 (0.002)	<0.1 (<0.001)	92.0 (0.048)	88.3 (0.046)
水画分	0.7 (0.000)	11.8 (0.006)	27.9 (0.015)	50.6 (0.026)	70.4 (0.037)	79.8 (0.041)	84.2 (0.044)	4.7 (0.002)	8.0 (0.004)
有機トラップ ^a	—	—	—	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	—	—
アルカリトラップ ^a	—	—	—	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	0.1 (0.000)	—	—
合計 (回収)	98.6 (0.051)	101.8 (0.053)	98.7 (0.051)	99.9 (0.052)	100.2 (0.052)	98.2 (0.051)	98.1 (0.051)	98.6 (0.051)	98.5 (0.051)

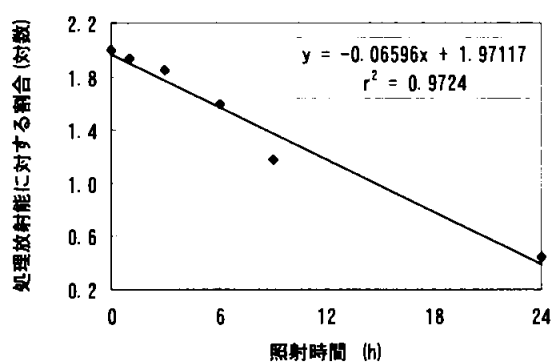
数値は処理放射能に対する割合 (%) を示した。— : 未実施

申請者注) () 内の数値は処理濃度である 0.052 mg/L を基に申請者が濃度 (mg/L) を算出した。

a: 各々10%未満の成分からなる。

滅菌自然水中において NC-224 (記号 A) は光照射時間の経過とともに速やかに減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。

[] 標識体処理の NC-224 消失曲線



[] 標識体処理の NC-224 消失曲線

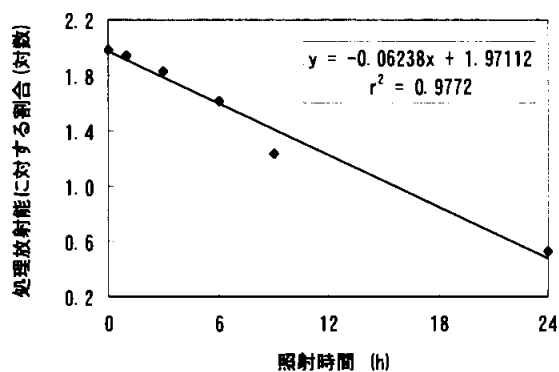


図 1. NC-224 の消失曲線 (原報告書 Figure 32 及び 33)

表 3. 推定半減期

化合物名 (記号)	照射区 (h)		暗所区 (h)
	実験値	北緯 35° 春の 太陽光換算値	
NC-224 (A)	4.7	20.2	> 48

NC-224 の半減期は両標識体の平均値を示す。- : 算出不可
 NC-224 の照射区における平均の DT_{90} (実験値) は 15.6 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

①NC-224 の土壌吸脱着試験

資料 No. M-12

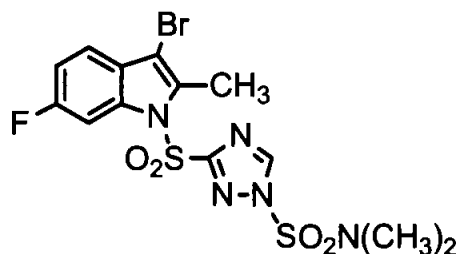
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物:

構造式:



[] NC-224

化学名; 3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-N,N-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能; MBq/mg

放射化学的純度; %

供試土壌: 本試験で使用した土壌の特性を以下に示した。

採取場所	Northwood, North Dakota, USA	埼玉県大里郡 岡部町*	Warsop, Nottinghamshire, England	South Witham, Lincolnshire, England	La Reina, Cordoba, Spain
OECD 土壌 No.	3	4	5	2	6
土性	砂壤土	壤土	壤質砂土	埴壤土	埴土
砂 (%)	66	43.9	85.66	33.26	21.20
シルト (%)	16	40.4	8.67	34.37	33.09
粘土 (%)	18	15.7	5.67	32.36	45.71
有機炭素含有率	2.2	3.17	0.5	3.2	1.4
pH (CaCl ₂)	6.4	5.3	4.3	7.4	7.1
陽イオン交換容量 (meq/100g)	22.8	46.3	6.2	34.4	30.2

*: 火山灰土壌

試験方法:

結 果： この土壌/溶液比における吸着平衡化時間と吸着率及び脱着平衡化時間と脱着率の結果を表1に、各土壌の吸着平衡化のグラフを図1に示した。

表1. 土壌/溶液比 1:100 における吸着/脱着平衡化時間及び吸着/脱着率

供試土壌 (タイプ)	土壌/ 溶液比	吸着平衡化 時間 (h)	吸着率 (%)	脱着平衡化 時間 (h)	脱着率 (%)
砂壤土 (3)	1:100	24	75.2	24	19.9
壤土 (4)	1:100	24	81.7	24	16.6
壤質砂土 (5)	1:100	24	72.0	24	24.2
埴壤土 (2)	1:100	24	78.6	48	22.7
埴土 (6)	1:100	24	63.3	48	33.0

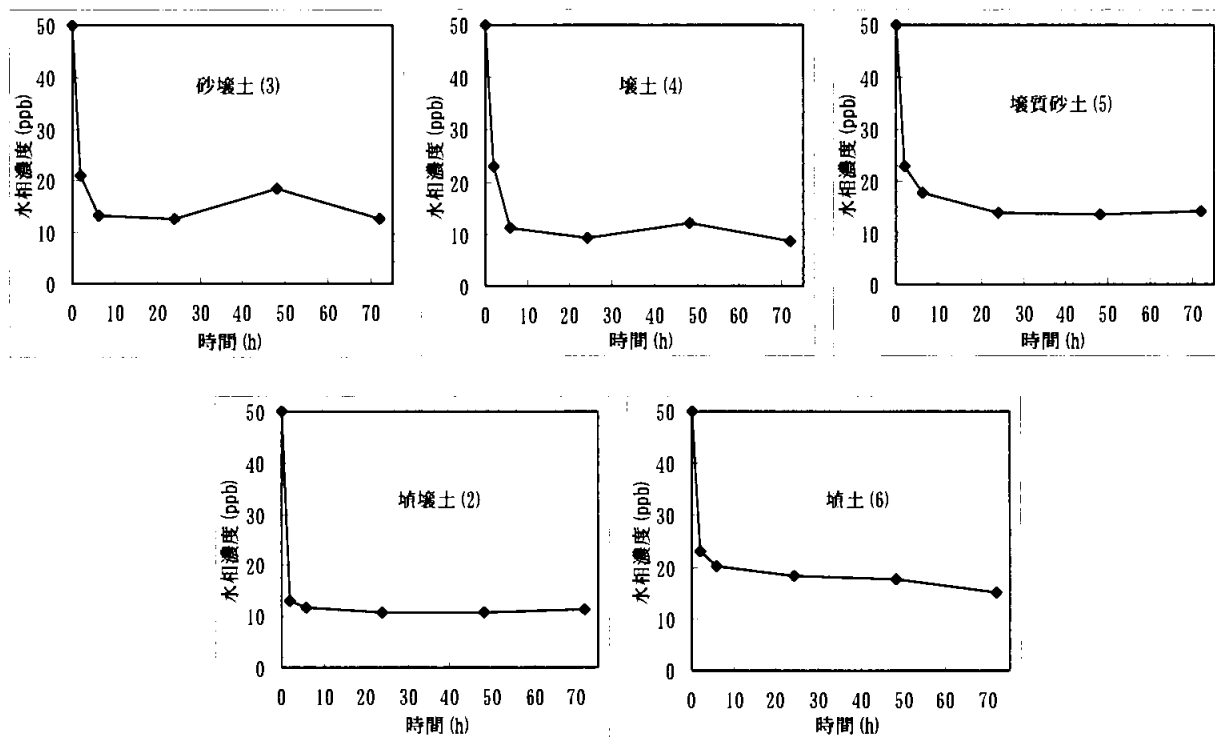


図1. 吸着平衡化のグラフ

申請者注) 吸着平衡化のグラフは原報告書 Table 2~6 のデータを基に申請者が作成した。

吸着平衡化時間における物質収支を表2にまとめた。

表2. 吸着平衡化時間における物質収支

供試土壌 (タイプ)	水相中放射能	土壌抽出液中 放射能	土壌残渣	合計 (NC-224 残存率)
砂壤土 (3)	23.6	65.5	7.0	96.1 (81.4) *
壤土 (4)	18.7	77.3	0.5	96.4 (93.6)
壤質砂土 (5)	25.1	66.9	0.3	92.2 (89.4)
埴壤土 (2)	20.5	73.6	1.7	95.8 (84.3) *
埴土 (6)	34.6	60.2	2.9	97.7 (85.6) *

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

* : NC-224 が平衡化中に分解しており、吸着及び脱着平衡化時における水相中と土壌抽出液中のNC-224の残存率を考慮して、吸着及び脱着係数を算出した。

また、NC-224 のガラス容器への吸着性については汚未処理のもの、汚処理済のもの及び汚処理したものに土壌を加えたもので比較したところ、汚未処理も汚処理も10%以上の吸着性を示したが、土壌を加えると1%未満となり、土壌の存在下では問題ないことが確認された。

全ての土壌において物質収支は許容範囲内である95.8から100.1%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日産化学工業株式会社にある。

吸着／脱着等温試験結果を表3にまとめた。

表3. 吸着／脱着等温試験結果

供試土壌 (タイ°)	OC%	pH	K_F^{ads}	$K_F^{ads oc}$	1/n	K_F^{des}	$K_F^{des oc}$	1/n
砂壤土 (3)	2.2	6.4	223	10129	0.9	271	12311	0.9
壤土 (4)	3.2	5.3	259	8156	0.9	310	9795	0.9
壤質砂土 (5)	0.5	4.3	221	44231	1.0	275	54923	1.0
埴壤土 (2)	3.2	7.4	378	11822	0.9	677	21167	1.0
埴土 (6)	1.4	7.1	147	10487	0.9	166	11863	0.9

各70mlリットルの等温式における相関係数は全て0.999以上であった。

以上の結果、NC-224は5種類の全ての土壌において非移動性と判断された。

②土壌中主要分解物 の土壌吸脱着試験

資料 No. M-13

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

供試標識化合物:

構造式:

化学名:

比放射能; MBq/mg

放射化学的純度; %

供試土壌: 本試験で使用した土壌の特性を以下に示した。

採取場所	South Witham, Lincolnshire, England	Northwood, North Dakota, USA	埼玉県大里郡 岡部町*	Warsop, Nottinghamshire, England
OECD 土壌 No.	2	3	4	5
土性	埴壤土	砂壤土	壤土	壤質砂土
砂 (%)	33.26	66	43.9	85.66
シルト (%)	34.37	16	40.4	8.67
粘土 (%)	32.36	18	15.7	5.67
有機炭素含有率	3.2	2.2	3.17	0.5
pH (CaCl ₂)	7.4	6.4	5.3	4.3
陽イオン交換容量 (meq/100g)	34.4	22.8	46.3	6.2

*: 火山灰土壌

試験方法:

結 果： 　　これら
の土壌/溶液比における吸着平衡化時間と吸着率及び脱着平衡化時間と脱着率の結果
を表1に、各土壌の吸着平衡化のグラフを図1に示した。

表1. 最適土壌/溶液比における吸着/脱着平衡化時間及び吸着/脱着率

供試土壌 (タイプ)	土壌/ 溶液比	吸着平衡化 時間 (hr)	吸着率	脱着平衡化 時間 (hr)	脱着率
埴壤土 (2)	1:20	24		6	
砂壤土 (3)	1:100	24		24	
壤土 (4)	1:100	24		24	
壤質砂土 (5)	1:20	24		24	

図1. 吸着平衡化のグラフ

申請者注) 吸着平衡化のグラフは原報告書 Table 2~5 のデータを基に申請者が作成した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

吸着平衡化時間における物質収支を表2にまとめた。

表2. 吸着平衡化時間における物質収支

供試土壌 (タイプ)	水相中放射能	土壌抽出液中 放射能	土壌残渣	合計
埴壤土 (2)				
砂壤土 (3)				
壤土 (4)				
壤質砂土 (5)				

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

吸着/脱着等温試験結果を表3にまとめた。

表3. 吸着/脱着等温試験結果

供試土壌 (タイプ)	OC%	pH	K_F^{ads}	$K_F^{ads oc}$	1/n	K_F^{des}	$K_F^{des oc}$	1/n
埴壤土 (2)	3.2	7.4						
砂壤土 (3)	2.2	6.4						
壤土 (4)	3.2	5.3						
壤質砂土 (5)	0.5	4.3						

各70mlドリット等の等温式における相関係数は全て0.993以上であった。

等温試験の最も高い濃度 (1.36 mg/L) における物質収支は100.4から102.8%であった。

以上の結果、土壌吸着性は土壌のpHに依存し、pHが低くなると吸着性が高くなることが示された。移動性区分は低移動性～非移動性であった。

6. 生物濃縮性試験

(資料 No. 水産-13)

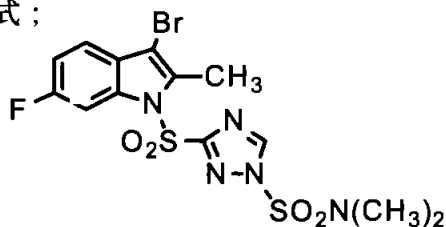
試験機関：

[GLP 対応]

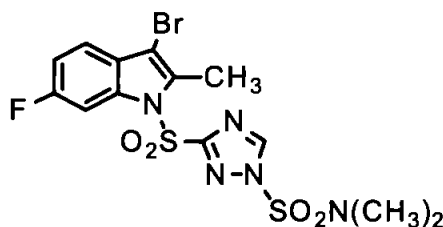
報告書作成年：2005 年

供試標識化合物：

構造式：



[]NC-224



[]NC-224

化学名；3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-*N,N*-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

比放射能；[]標識体 MBq/mg、[]標識体 MBq/mg

放射化学的純度； %

魚種：ブルギル (*Lepomis macrochirus*)、平均体長；5.0 cm、平均湿重量；1.6 g

成育条件；脱イ化した井戸水をスルス製水槽に入れ、通気した（飽和溶存酸素量の60%以上を維持）中に魚を入れた。1日16時間の照明を行い、市販されているフク状の魚用餌を与えた。暴露までの馴化期間は16日とした。水温は試験期間中21~24℃であった。

方法：OECD 305に準拠

試験溶液の調製；両標識体ともにDMF/メタノール=4/1の混合溶媒に溶解し、試験溶液とした。

暴露濃度；流水条件下で0.05及び0.5 µg/Lになるように[]NC-224試験溶液を送液した。また、魚中の代謝物同定のために0.5 µg/Lになるように[]NC-224試験溶液も送液した。被験物質を含まない溶媒対照区は溶媒による影響及び添加回収率を確認する目的で設定した。

暴露濃度の設定根拠；

暴露期間と排泄期間；14日間暴露後、脱イ化した井戸水が入った水槽に移し、28日間の排泄期間を設けた。

試料採取時期；水中放射能は暴露前1日から毎日LSCにて測定した。水中のNC-224濃度は、暴露前1日、暴露後3、8、10、12、14日に測定した（[]NC-224処理区は暴露前1日と暴露後14日のみ測定）。魚の採取時期は以下の表にまとめた。

標識体	暴露濃度 (µg/L)	暴露期間 (日)					排泄期間 (日)					
		3	8	10	12	14	1	2	3	5	10	28
[]NC-224	0.05	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○*
	0.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○*
[]NC-224	0.5	-	-	-	-	○	-	-	-	-	○	○*

○：採取、-：採取せず、*：可食部/非可食部に分けて分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分析法；

分析機器；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結 果：

1) 生物学的観察

試験期間中、0.5 µg []NC-224/L処理区の排泄期間中に1匹の死亡が確認されたのみであり、致死による本試験への影響はみられなかった。

2) 暴露期間中の水中総放射能濃度及びNC-224濃度

①水中総放射能濃度：0.05 µg []NC-224/L処理区、0.5 µg []NC-224/L処理区及び0.5 µg []NC-224/L処理区の暴露前日から暴露期間中の平均総放射能濃度は、それぞれ0.0541、0.565及び0.504 µg/Lであった。

②水中NC-224濃度：以下の表1にまとめた。

表1. 水中におけるNC-224濃度 (原報告書Table 6、7及び8)

暴露日数	NC-224濃度 (µg/kg)		
	0.05 µg []NC-224/L	0.5 µg []NC-224/L	0.5 µg []NC-224/L
-1	0.0407	0.403	0.446
3	0.0291	0.307	測定せず
8	0.0392	0.364	測定せず
10	0.0391	0.407	測定せず
12	0.0379	0.389	測定せず
14	0.0395	0.383	0.311
平均	0.0370	0.370	0.379

魚を入れる前までは名目濃度の80%以上で水中のNC-224濃度が一定していたが、魚を入れると総放射能濃度は名目濃度を確保していたにもかかわらず、水中のNC-224濃度はほとんどが80%を下回った。これは水中のNC-224が魚へ吸着あるいは吸収後、速やかに代謝され体外へ排出された結果であることが推測された。

3) 魚中総放射能濃度及びNC-224濃度

各処理区における魚中の平均総放射能濃度及びNC-224濃度を以下の表2にまとめた。

表2. 暴露期間及び排泄期間における魚中の平均総放射能濃度及びNC-224濃度 (原報告書Table 11、12、13、15及び16)

日数	平均濃度 (µg/L) 及び暴露最終時に対する%					
	0.05 µg []NC-224/L	暴露14日に 対する比率	0.5 µg []NC-224/L	暴露14日に 対する比率	0.5 µg []NC-224/L	暴露14日に 対する比率
暴露期間						
3	23.3 (6.52)	-	239 (31.9)	-	-	-
8	24.7 (5.34)	-	235 (44.4)	-	-	-
10	21.3 (4.39)	-	226 (39.8)	-	-	-
12	17.7 (2.36)	-	198 (53.4)	-	-	-
14	20.2 (3.71)	-	167 (48.7)	-	143 (43.8)	-
排泄期間						
1	10.8 (0.27)	53.5 (7.3)	73.4 (7.84)	44.0 (16.1)	-	-
2	3.8 (<0.1)	18.8 (<2.7)	46.3 (3.39)	27.7 (7.0)	-	-
3	4.0 (<0.1)	19.8 (<2.7)	33.2 (0.33)	19.9 (0.7)	-	-
5	2.1 (<0.1)	10.4 (<2.7)	26.9 (<0.1)	16.1 (<0.2)	-	-
10	2.8 (<0.1)	13.6 (<2.7)	26.4 (<0.1)	15.8 (<0.2)	16.7 (-)	11.7 (-)
28	1.1 (<0.1)	5.4 (<2.7)	9.3 (<0.1)	5.6 (<0.2)	5.6 (<0.1)	3.9 (<0.2)

()内の数値はNC-224濃度あるいはその比率を示す。-：該当せずあるいは測定せず

暴露期間：0.05 µg []NC-224/L処理区及び0.5 µg []NC-224/L処理区における魚中の平均総放射能濃度は、それぞれ17.7～24.7 µg/kg及び167～239 µg/kgとなった。0.5 µg []NC-224/L処理区は暴露14日で143 µg/kgであった。一方、0.05 µg []NC-224/L処理区及び0.5 µg []NC-224/L処理区における魚中の平均NC-224濃度も、それぞれ2.36～6.52 µg/kg及び31.9～53.4 µg/kgとなった。0.5 µg []NC-224/L処理区は暴露14日で43.8 µg/kgであった。暴露期間中の魚中の被験物質濃度推移は代謝と排泄が速やかであり、平衡状態を得ることはできなかった。暴露14日の時点で魚中の総放射能濃度及びNC-224濃度の増加がみられず、最高濃度に達していると判断されたため、暴露の最終時点をも14日とし、その後排泄期間に移行した。

排泄期間：低濃度及び高濃度ともに総放射能の排泄は5日（暴露開始から19日）まで速やかであり、その後は緩慢となった。排泄28日（暴露開始から42日）では暴露最終時点に対して3.9～5.6%が残留し、これらは主に非可食部の抽出残渣に検出された。NC-224の排泄速度は速やかであり、低濃度では2日（暴露開始から16日）以降、高濃度では5日（暴露開始から19日）以降全て検出限界未満となった。

暴露期間から排泄期間までの魚中の平均総放射能濃度及びNC-224濃度推移を図1に示す。

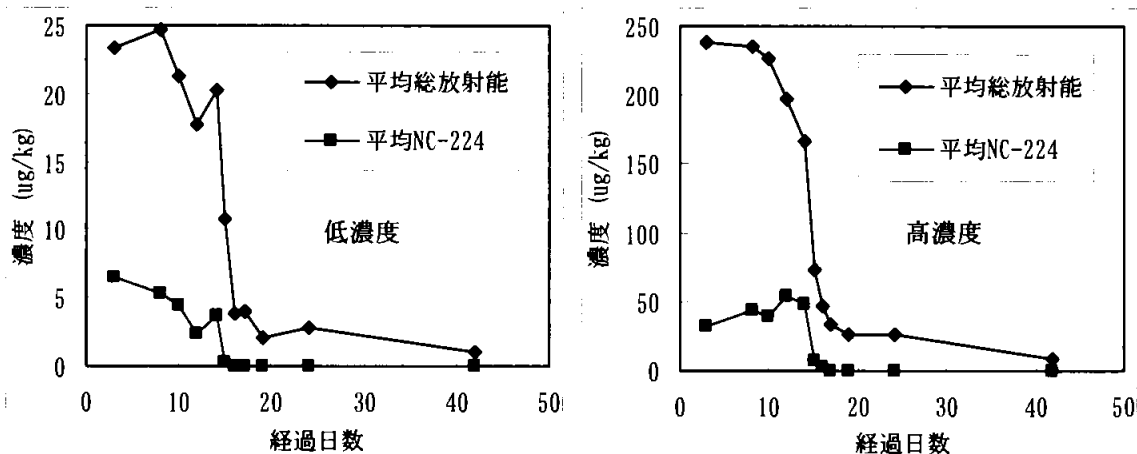


図1. []NC-224/L処理区における魚中の平均総放射能濃度及びNC-224濃度推移

[]NC-224処理区の総放射能とNC-224の排泄速度よりDT₅₀、DT₉₀及びDT₉₅を算出し、以下の表3にまとめた。

表3. []NC-224処理区の魚からの総放射能とNC-224の排出速度（原報告書結果）

処理区	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	DT ₉₅ (日)
総放射能			
0.05 µg []NC-224/L	0.94	9.61	43.3
0.5 µg []NC-224/L	0.82	19.4	37.0
NC-224			
0.05 µg []NC-224/L	0.26	0.88	1.14
0.5 µg []NC-224/L	0.40	1.32	1.72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

4) 生物濃縮係数 (BCF)

暴露期間の各分析時点における総放射能及びNC-224のBCFを算出し、以下の表4にまとめた。

表4. 総放射能及びNC-224のBCF

処理区	BCF				
	暴露3日	暴露8日	暴露10日	暴露12日	暴露14日
総放射能					
0.05 µg []NC-224/L	431	457	394	327	373
0.5 µg []NC-224/L	423	416	400	350	296
0.5 µg []NC-224/L	-	-	-	-	284
NC-224					
0.05 µg []NC-224/L	176	144	119	63.8	100
0.5 µg []NC-224/L	86.2	120	108	144	132
0.5 µg []NC-224/L	-	-	-	-	141

-: 計算せず

総放射能に基づいたBCFは最大で457であり、暴露14日では []NC-224処理で296~373、 []NC-224処理で284であった。NC-224に基づいたBCFは最大で176であり、暴露14日では100~141であった。全ての場合において、BCFが1000を超えることはなかった。

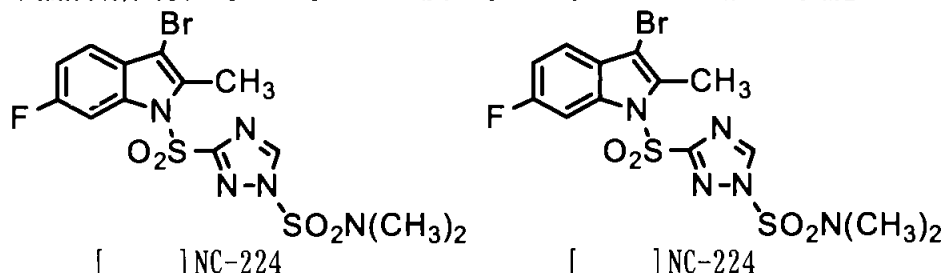
5) 魚中の代謝物

魚中の主要な分解物 (>10% TRR) は 及び []NC-224処理区の であった。

代謝分解のまとめ

アミルグロムの動物、植物、土壌等における代謝、分解、残留の要約は以下のとおりである。代謝分解経路をIX-137頁に、代謝分解物の概要をIX-138頁以降に示した。

アミルグロムの代謝分解試験は[]NC-224及び[]NC-224を用いて実施した。



動物（資料No. M-1～M-3）：

[]NC-224あるいは[]NC-224を雌雄ラットに低用量（10 mg/kg）あるいは高用量（1000 mg/kg）で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した（資料No. M-1）。また、非標識アミルグロムを雌雄ラットに低用量で13日間経口投与し、14日目に[]NC-224を低用量投与した後の標識体の分布、代謝及び排泄試験も実施した（資料No. M-2）。更に、[]NC-224を低用量投与したラットから胆汁を採取し、腸肝循環試験を実施した（資料No. M-3）。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収（資料No. M-1）

[]NC-224あるいは[]NC-224を雌雄ラットに低用量で単回経口投与したときの血漿中薬物動態は、投与2～6時間後に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、血漿中からの放射能消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、18～35時間であった。AUC₁₂₀は39-120 μg アミルグロム換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。高用量で単回経口投与したときは、投与6～12時間後に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、放射能消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は8～13時間であった。また、AUC₁₂₀は214-1380 μg アミルグロム換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。

胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算された吸収率は低用量の単回経口投与で49～50%、高用量で4.7～4.9%であり、性差は認められなかった。

分布（資料No. M-1、M-2）

[]NC-224あるいは[]NC-224を雌雄ラットに単回経口投与したとき、投与放射能の大部分が消化管に検出され、次いで肝臓、腎臓、血漿に主に分布していた。時間の経過にともない、それらの比率は減少し、投与120時間後の体内総残留率は、[]標識体投与で0.2%未満、[]標識体投与で0.5%未満であった。低用量で反復投与した場合、投与120時間後には主に肝臓と血球に放射能が残存していたが、体内総残留率は0.4%未満であった。

代謝 (資料No. M-1~M-3)

[]NC-224あるいは[]NC-224を雌雄ラットに単回経口投与したとき、肝臓から検出された主代謝物は

であった。胆汁からは、

が検出された。血漿から検出された主代謝物は肝臓と同様、

であった。尿中からは

同定されたが、いずれも投与量の0.8%以下であった。ラット糞中の主要な成分は未変化体 (アミルグロム、記号A) であり、低用量で投与量の約45%、高用量で約85%であった。

これらの反応は反復投与しても代謝速度及びパターンに大きな変化はないことが示された。

排泄 (資料No. M-1~M-3)

[]NC-224 あるいは[]NC-224 を雌雄ラットに低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の90%以上は48時間までに排泄され (尿: 9.6~13%、糞: 78~97%)、主たる排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄率は、約40%であつた。胆汁中放射能の約半分は、消化管より再吸収された後、再び胆汁中に排泄された。尿糞中排泄のパターンは反復投与しても変わらず、48時間までに尿中に11%、糞中に74~81%排泄された。[]NC-224 あるいは[]NC-224 を雌雄ラットに高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の89%以上は48時間までに排泄され (尿: 0.8~1.7%、糞: 89~99%)、主たる排泄経路は糞中であつた。胆汁中への排泄率は、1~3%であつた。標識体間及び雌雄間での実質的な差は認められなかつた。

植物 (資料No. M-4~M-6、M-14) :

[]NC-224 あるいは[]NC-224 を用いて、ぶどう (資料No. M-4)、ばれいしょ (資料No. M-5)、トマト (資料No. M-6) 及び水稻 (資料No. M-14) の4作物での植物体内運命試験を実施した。

ばれいしょ塊茎及び水稻試料を除く全ての試料において、果実及び(茎)葉に付着した放射能の多くは表面に残留し (残留放射能の71.0%以上)、経時的に内部に浸透した。処理部位から非処理部位への移行性はほとんど見られなかつた。収穫時における果実の総放射性残留物濃度 (TRR) は、ぶどうで[]標識体: 0.289 ppm、[]標識体: 0.537 ppm、トマトで[]標識体: 0.241 ppm、[]標識体: 0.182 ppmであつた。収穫時における(茎)葉の総放射性残留物濃度 (TRR) は、ぶどうで[]標識体: 6.076 ppm、[]標識体: 9.185 ppm、ばれいしょで[]標識体: 3.112 ppm、[]標識体: 6.038 ppm、トマトで[]標識体: 5.581 ppm、[]標識体: 5.581 ppm、[]標識体: 5.581 ppm、[]標識体: 5.581 ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

識体：5.909 ppmであった。

果実及び（茎）葉中の主要放射能成分はアミルグロム（記号A）であり、その他として、

が検

出された。

一方、ばれいしょの塊茎及び水稻の稚苗を除く試料中には0.01ppmを超える代謝物は検出されなかった。

これら3作物における代謝様式は類似しており、以下のものであった。

土壌（資料No. M-15～M-17、M-7及びM-8）：

[]NC-224あるいは[]NC-224を用いて、好気条件下の英国底質土壌（埴壤土及び埴土）及び日本牛久水田土壌（壤土）における好気湛水土壌代謝（資料No. M-15及びM-16）、日本牛久水田土壌（壤土）における湛水土壌光分解性（資料No. M-17）、米国土壌（砂壤土）における好気土壌代謝（資料No. M-7）及び土壌表面光分解性（資料No. M-8）について検討した。

好氣的湛水土壌中運命（資料No. M-15及びM-16）

アミルグロム（記号A）の半減期は36～80日であり、主要分解物として
が検出された。

湛水土壌光分解（資料No. M-17）

アミルグロム（記号A）の半減期は20日であり、

が検出された。

好氣的土壌中運命（資料No. M-7）

アミルグロム（記号A）の半減期は17日と速く、

が検出された。

土壌表面光分解 (資料 No. M-8)

アミルグロム(記号 A)は全ての区において速やかに消失し、処理放射能の 10%を超える分解物として
 が検出された。照射区におけるアミルグロムの消失速度及び の生成量
 は暗所区とほとんど変わらなかった

加水分解運命 (資料 No. M-9) :

[]NC-224 あるいは []NC-224 を用いて、pH4、7 及び 9 の滅菌緩衝液中 0.05ppm、25℃
 条件下の加水分解性について検討した (下表)。分解速度は pH 依存性であり、アルカリ条件下で速
 やかに分解した。

試験 pH	半減期 (日)	主要分解物
pH4	78.5	
pH7	76.5	
pH9	5.0	

()内の数値は処理放射能に対する最大生成比率 (両環有する分解物は両標識体の平均値) と処理後の経過日数

水中光分解運命 (資料 No. M-10 及び M-11) :

[]NC-224 あるいは []NC-224 を用いて、滅菌緩衝液及び滅菌自然水中 0.05ppm、25℃
 条件下キノンランプ光分解性について検討した (下表)。アミルグロムは速やかに光分解し、

が主要分解物として検出された。

供試水	半減期 (h)		主要分解物
	光照射区	暗所区	
滅菌緩衝液	6.1	算出不可	
滅菌自然水	4.7	>48	

()内の数値は処理放射能に対する最大生成比率と処理後の経過時間 (h)

土壤吸脱着 (資料 No. M-12 及び M-13) :

アミルブ ロム及び [] について [] 標識体を用いた土壤吸脱着試験を実施した。

日本の 1 火山灰土壤を含む 5 土壤 (アミルブ ロム : 砂壤土、壤土、壤質砂土、埴壤土、埴土) 及び [] における有機炭素吸着係数 $K_f^{ads} oc$ は、アミルブ ロムで 8156~44231 であり (非移動性)、 [] であった。

生物濃縮性 (資料 NO. 水産-13) :

[] NC-224 あるいは [] NC-224 を用いて、ブルギルにおける生物濃縮性試験を実施した。生物濃縮係数は最大で 176 であり、生物濃縮性は低いことが示唆された。また、排泄速度が速やかであることから蓄積性も低いことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝分解の概要(1) 動物、植物、土壌等代謝分解物比較

代謝分解物	緑化合物 A	合計
動物		
雄マウス	ND	9.6-
尿 0-48h		12.6
10mg/kg	40.5-	77.6-
単回経口	52.4	96.9
(M-1)	ND	40.8
胆汁 0-48h		
肝臓 2h	ND	
血液 2h	ND	
植物		
ぶどう 300g ai/ha	84.3	100.0
最終処理後	(0.24)	(0.29)
14日 (M-4)	58.3	100.0
葉	(3.54)	(6.08)
ばれいしよ 塊茎		
500g ai/ha	74.9	100.0
最終処理後	(2.33)	(3.11)
14日 (M-5)		
トマト 果実	91.4	100.0
360g ai/ha	(0.22)	(0.24)
最終処理後	90.1	100.0
7日 (M-6)	(5.03)	(5.58)
莖葉		
好気性 100g/ha	23.1	88.6
土壌 (M-15)		
120日後	5.3	91.7
好気性 0.5ppm		
土壌 (M-7)	(0.03)	(0.46)
181日後		
US 砂壌土 照射区	45.5	97.7
(M-8)		
15日後	(0.23)	(0.49)
表面 照射区	36.6	102.0
(M-8)		
15日後	(0.19)	(0.51)
光分解		
加水 滅菌緩衝液	74.0	94.8
分解 0.05ppm	(0.04)	(0.05)
25℃ (M-9)	72.5	92.9
	(0.04)	(0.05)
	6.4	97.9
	(0.00)	(0.05)
水中 滅菌緩衝液	6.2	98.9
光分解 照射区	(0.00)	(0.05)
(M-10)		
24時間	98.6	98.6
照射区	(0.05)	(0.05)
(M-11)		
24時間	3.1	97.0
照射区	(0.00)	(0.05)
(M-11)	92.9	99.4
照射区	(0.05)	(0.05)

注1) 動物(尿、糞及び胆汁)、土壌、加水分解、水中光分解の数値は処理放射能に対する%、動物(血液及び肝臓)及び植物の数値は試料中放射能に対する% (%TRR)、植物、土壌及び水中運命の30日以内の数値は濃度 (ppm) を表す。

2) 数値の幅は両標識体の値、胆汁、肝臓、血液、植物及び土壌は[] 標識体の値、それ以外は両標識体の平均値を示す。 3) NA: 該当なし。 4) ND: 検出されず。

6) 0.0: 0.005未満。 7) 0.00: 0.005未満。

代謝分解の概要 (2) 動物代謝

動物	代謝分解物		親化合物 A	[] 標識体の値を示す。												合計		
	10 mg/kg 単回経口	性別		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]			
ラット M-1	尿 0-48h	♂	ND														9.6-12.6	
		♀	ND														11.8-13.1	
	糞 0-48h	♂	40.5-52.4															77.6-96.9
		♀	42.5-44.7															80.5-83.3
	胆汁 0-48h	♂	ND															40.8
		♀	ND															39.5
	肝臓 2h	♂	ND															100.0
		♀	ND															100.0
	血漿 2h	♂	ND															100.0
		♀	ND															100.0
ラット M-2	尿 0-48h	♂	ND														0.8-2.5	
		♀	ND														0.9-1.1	
	糞 0-48, 72h	♂	86.0-88.0															91.1-99.4
		♀	83.2-89.3															87.8-96.2
	胆汁 0-48h	♂	ND															2.9
		♀	ND															1.2
	肝臓 2h	♂	ND															100.0
		♀	ND															100.0
	血漿 2h	♂	ND															100.0
		♀	ND															100.0
尿 0-48h	♂	ND															10.9	
	♀	ND															11.3	
	♂ 0-48h	38.4															80.9	
	♀ 0-72h	42.3															82.3	

1) 尿、糞及び胆汁の数値は投与放射能に対する%、肝臓及び血漿の数値は組織中放射能に対する%を示す。 2) 数値の幅は同標識体の値、胆汁、肝臓及び血漿は[] 標識体の値を示す。
 3) NA: 該当なし。 4) ND: 検出されず。

代謝分解の概要 (4) 土壤代謝

代謝分解物	親化合物 A																		合計	
好気性 水 土壌	好気性 水条件 UK 堆肥 土 100g ai/ha M-15	[] 処理直後	85.3																97.2	
		[] 14日後	59.9																	90.6
		[] 120日後	23.1																	88.6
		[] 処理直後	81.6																	92.4
		[] 14日後	52.1																	90.9
		[] 120日後	10.7																	94.1
		[] 処理直後	94.9 (0.478)																	101.3
		[] 31日後	24.6 (0.128)																	94.0
		[] 181日後	5.3 (0.027)																	91.7
		[] 365日後	1.8 (0.009)																	104.4
好気性 土壌	好気性 条件 US 砂 土 0.5 ppm M-7	[] 181日後	5.8 (0.030)																96.7	
		[] 365日後	1.8 (0.009)																92.2	
		[] 処理直後	93.9 (0.505)																98.6	
		[] 15日照射	45.5 (0.234)																97.7	
土壌 表面 光分解 US 砂 土 0.5 ppm 425W/m ² M-8	土壌 表面 光分解 US 砂 土 0.5 ppm 425W/m ² M-8	[] 15日照射	32.2 (0.167)																100.1	
		[] 15日暗所	36.6 (0.188)																	102.0

1) 数値は処理放射能に対する%, カッコ内の数値は濃度(mg/kg 乾土)を示す。 2) ND: 検出せず。 3) NA: 測定せず。

代謝分解の概要 (5) 加水分解

代謝分解物		親化合物 A							合計
加水分解 滅菌 緩衝液 0.05 ppm 25℃ M-9	pH4 酢酸緩衝液	処理直後	92.9/105.2 (0.048/0.053)						92.9/105.2 (0.048/0.053)
		15日後	84.4/81.0 (0.043/0.042)						96.5/92.1 (0.049/0.048)
		30日後	75.3/72.6 (0.039/0.037)						95.4/94.2 (0.049/0.048)
	pH7 酢酸緩衝液	処理直後	92.7/95.8 (0.048/0.049)						92.7/95.8 (0.048/0.049)
		15日後	79.2/80.7 (0.041/0.042)						92.3/91.0 (0.048/0.047)
		30日後	69.9/75.0 (0.036/0.039)						92.7/93.1 (0.048/0.049)
	pH9 酢酸緩衝液	処理直後	95.5/99.1 (0.049/0.050)						95.5/99.1 (0.049/0.050)
		9日後	21.1/31.7 (0.011/0.016)						98.2/100.1 (0.051/0.051)
		20日後	5.9/6.9 (0.003/0.004)						97.4/98.4 (0.050/0.051)

1) 数値は処理放射能に対する%、カッコ内の数値は濃度(mg/L)を示す。 2) 「/」の左は[], 右は[]の値を示す。 3) ND: 検出されず。 4) NA: 測定せず。

6) *: 10%未満の複数成分よりなる。

代謝分解の概要 (6) 水中光分解

代謝分解物	親化合物 A																		合計	
水中光分解	減菌緩衝液 M-10	人工照射	99.2/94.6 (0.047/0.048)																99.2/ 94.6	
		処理直後																		
		6 時間後	42.5/43.7 (0.021/0.022)																	96.4/ 97.0
		24 時間後	7.3/5.1 (0.004/0.003)																	98.4/ 99.4
		48 時間後	ND																100.9/ 97.9	
		48 時間後	100.9/95.8 (0.048/0.048)																100.9/ 95.8	
水中光分解	減菌自然水 M-11	人工照射	98.6/97.6 (0.051/0.051)																100.4/ 98.6	
		処理直後																		
		6 時間後	39.2/41.1 (0.020/0.021)																	97.2/ 99.9
		24 時間後	2.8/3.4 (0.001/0.002)																	95.7/ 98.2
		48 時間後	ND																91.9/ 98.1	
		48 時間後	91.6/88.3 (0.048/0.046)																101.1/ 98.5	

1) 数値は処理放射能に対する%、カッコ内の数値は濃度 (mg/L) を示す。 2) 減菌緩衝液は 2 連の平均値、減菌自然水は 1 連の実測値を示す。

3) 「/」の左は[]、右は[]の値を示す。 3) ND: 検出されず。 4) NA: 測定せず。

6) *: 10%未満の複数成分よりなる。 7) #: 1 連の分析値を示す。

6) *: 10%未満の複数成分よりなる