

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

<インダノファン・クロメプロップ・ダイムロン・ベンスルフロンメチル水和剤>

(1) 急性毒性

NH-102 のラットにおける急性経口毒性試験

(混合製剤資料-NH1)

試験機関：(株)環境バイリス研究所

報告書作成年：2002年、2003年[GLP 対応]

検 体：NH-102 フロアブル(ダイナマン D フロアブル)

- ①インダノファン 2.8%
- ②クロメプロップ 7.0%
- ③ダイムロン 8.0%
- ④ベンスルフロンメチル 1.0%

試験動物：SD系ラット、雌雄8週齢、体重 雄 250.7~269.2g 雌 160.3~181.6g
1群雄5匹、5群雌各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：検体を注射用水に懸濁し、一夜絶食させたラットに一回経口投与した。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について剖検し、器官及び組織の肉眼的病理検査を行なった。また、投与直前、1、3、7、10および14日に体重を測定した。

結 果：

投与方法	雄	雌
	経 口	
投与量(mg/kg)	2000	592, 769, 1000, 1300, 1690
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	967 (95%信頼限界： 794-1245)
死亡開始時間及び終了時間	投与30分後のみ	投与30分以内に開始 投与1時間後に終了
症状発現及び消失時間	投与30分後に発現 投与6時間後に消失	投与30分後に発現 投与2時間後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	-	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<2000	592

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

雄において、1例の死亡が認められた。体重推移に被験物質に起因すると思われる影響は認められなかった。一般状態では、死亡例に発声、振戦、痙攣、流涎、立毛、呼吸不全、チアノーゼ、自発運動量減少、軟便、下痢が、生存例に流涎、自発運動量減少、軟便、下痢、被毛汚染が観察された。剖検において死亡例の肺にうっ血が認められた。

雌においては、769mg/kg以上の各群で死亡例がみられた。体重推移に被験物質に起因すると思われる影響は認められなかった。一般状態では、発声、振戦、痙攣、流涎、流涙、自発運動量減少、軟便、下痢、側臥位が観察された。剖検において死亡例の肺にうっ血が認められた。

以上より、本剤のラットにおけるLD₅₀は、雄で2000mg/kg以上、雌で967mg/kg(95%信頼限界 794-1245mg/kg)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デュポン株式会社にある。」

NH-102 のラットにおける急性経皮毒性試験

(混合製剤資料- NH2)

試験機関：(株)環境バイリス研究所

報告書作成年：2002年[GLP 対応]

検 体：NH-102 フロアブル(ダイナマン D フロアブル)

- ① インダノファン 2.8%
- ② クロメプロップ 7.0%
- ③ ダイムロン 8.0%
- ④ ベンスルフロンメチル 1.0%

試験動物：SD系ラット、雄8週齢、雌10週齢 体重 雄273.6～299.1g 雌203.5～220.7g
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：被験物質を注射用水に懸濁しリント布(4×5cm)に取り、剃毛したラット背部皮膚に閉塞貼付した。24時間後リント布を除去し、適用部位を水で清拭し、残存する被検物質を除去した。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について剖検し、器官及び組織の肉眼的病理検査を行なった。また、投与直前、1、3、7、10および14日に体重を測定した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

雌雄とも死亡例は認められず、体重推移に被検物質に起因すると思われる影響は見られなかった。一般状態および剖検所見に異常は認められなかった。

以上より、本剤のラットにおけるLD50は、雌雄とも2000mg/kg以上であった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性及び皮膚感作性
NH-102 水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(混合製剤資料-NH3)

試験機関：(株)環境バイリス研究所
報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体：NH-102 フロアブル(ダイナマン D フロアブル)

- ①インダノファン 2.8%
- ②クロメプロップ 7.0%
- ③ダイムロン 8.0%
- ④ベンスルフロンメチル 1.0%

試験動物：日本白色種ウサギ、17 週齢、体重 3.08～3.14kg、1 群雌 3 匹

試験期間：72 時間観察

方 法：被検物質 0.5mL をリント布(2.5×2.5cm)に取り、刈毛した背部皮膚に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残存した検体を微温湯で洗い流した。

観察項目：暴露終了 30 分、24、48、および 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無等を観察した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1 時間目	24 時間目	48 時間目	72 時間目	7 日
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0	0

注)表中の点数は 3 匹の平均値である。

いずれの観察時点においても刺激性変化は認められず、皮膚一時刺激指数は0であった。
以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して中劇物であると判断される。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

NH-102 水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(混合製剤資料-NH4)

試験機関：(株)環境バイリス研究所

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体：NH-102 フロアブル(ダイナマンD フロアブル)

- ①インダノファン 2.8%
- ②クロメプロップ 7.0%
- ③ダイムロン 8.0%
- ④ベンスルフロンメチル 1.0%

試験動物：日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 2.02～2.14kg、1 群雄 3 匹

試験期間：7 日間観察

方 法：被検物質 0.1mL を右眼の下眼瞼結膜囊内に適用し、被検物質の漏出を避けるために約 1 秒間両瞼を合わせた。3 匹は 30 秒後に生理食塩水で洗眼した。左眼は対照眼とし、処置を行わなかった。その他の 3 匹については洗眼しなかった。

試験項目：適用後 1、24、48、72、96 時間、及び 7 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性の分類は Kay and Calandra の方法に従った。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	合計*			110	4	0	0	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	合計*			110	4	0	0	0	0

* 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デュポン株式会社にある。」

非洗眼群では、被検物質適用 1 時間後に、全例に結膜の発赤および浮腫(いずれも評点 1)が認められた。これらの症状は 24 時間後までに消失した。最大平均評点は 4 であった。洗眼群では、被検物質適用 1 時間後に、全例に結膜の発赤および浮腫(いずれも評点 1)が認められた。これらの症状は 24 時間後までに消失した。最大平均評点は 4 であった。

以上から、本剤のウサギの眼に対する刺激性は軽微であると判断された。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

NH-102 水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(混合製剤資料-NH5)

試験機関：(株)環境バイリス研究所

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体：NH-102 フロアブル(ダイナマン D フロアブル)

①インダノファン	2.8%
②クロメプロップ	7.0%
③ダイムロン	8.0%
④ベンスルフロンメチル	1.0%

試験動物：ハートレイ系モルモット、7週齢、体重 394.2~416.7g

感作群 20 匹、刺激対照群 10 匹、陽性対照群；1 群 10 匹

試験期間：30 日間(48 時間観察)

方 法：[Buehler 法]

投与量の設定根拠：予備検討において感作および惹起ともに皮膚反応が認められなかった 100%(原液)を選択した。

感作；左側腹部を剪毛、剃毛し、被検物質原液 0.2mL をリント布(2.5×2.5cm)に塗布し、6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様に処理し、感作を行った。

陽性対照群には 1% DCNB(2, 4-dinitrochlorobenzene)のオリーブ油溶液 0.2mL を同様に 6 時間閉塞貼付した。また、刺激対照群には注射用水を同様に塗布した。

惹起；最終感作の 14 日後に剪毛、剃毛した右側腹部に被検物質原液 0.2mL を、陽性対照として DCNB の 0.1 および 0.25% オリーブ油溶液 0.2mL をリント布(2.5×2.5cm)に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下式により感作陽性率(%)を求めた。

$$\text{感作陽性率(\%)} = \frac{\text{各群の陽性反応を示した動物数}}{\text{各群の動物数}} \times 100$$

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
			24 時間後				48 時間後					
			皮膚反応評点				皮膚反応評点				24 時間	48 時間
			0	1	2	3	0	1	2	3		
被検物質	感作群	20	20				20				0	0
	皮膚刺激群 10%検体	10	10				10				-	-
陽性対照	0.1%	10	1	5	4		2	7	1		90	80
	0.25%	10	1	3	3	3	2	5	3		90	80

被検物質群では、惹起 24 および 48 時間後の観察における感作群の感作陽性率は 0%であった。一方、陽性対照群では、惹起 24 および 48 時間後の観察において明らかな陽性反応が認められ、感作陽性率はいずれの惹起濃度においても各々 90 および 80%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して感作性は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デュポン株式会社にある。」

<ベンスルフロンメチル・メフェナセット粒剤>

(1) 急性毒性

DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)のラットにおける急性経口及び経皮毒性試験

(混合製剤資料-T1)

試験機関：(株)新日本科学

報告書作成年：1986年[GLP 対応]

検 体：DPX-84T 粒剤 (ザーク粒剤 25)

①ベンスルフロンメチル 0.25%

②メフェナセット 4.0%

試験動物：SPF 用 Crj:CD(SD)系ラット(8週齢) 1群雌雄各 10匹

試験期間：14日間観察

方 法：経口投与では、検体を局方注射用蒸留水に懸濁させ、1回強制経口投与した。経皮投与では、検体を局方注射用蒸留水でペースト状にし、剪毛した背部中央に塗布した。塗布時間(24時間)経過後は塗布面を温湯で十分に洗い、検体を除去した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重測定も行なった。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経 口	経 皮
投与量(mg/kg)	雌雄 5000	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000	雌雄 >5000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与後 1日目に発現 " 2日目までに消失	中毒例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5000	雌雄 5000

経口投与において、投与後 1日目にのみ各ケージで灰白色便が見られたが、これは大量の検体投与によるもので毒性学的には意義のないものと考えられた。

その他、どちらの投与に関しても、毒性臨床症状及び剖検における肉眼的異常は認められなかった。体重減少も認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

DPX-84T 粒剤（ザーク粒剤 25）のマウスにおける急性経口毒性試験

（混合製剤資料-T2）

試験機関：（株）新日本科学

報告書作成年：1986年[GLP 対応]

検 体：DPX-84T 粒剤（ザーク粒剤 25）

①ベンスルフロンメチル 0.25%

②メフェナセット 4.0%

試験動物：SPF 用 ICR 系マウス（5 週齢）1 群雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察

方 法：検体を局方注射用蒸留水に懸濁させ、1 回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察し、この間体重測定も行なった。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与後 1 日目に発現 " 2 日目までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5000

投与後 1 日目にのみ各ケージで灰白色便が見られたが、これは大量の検体投与によるもので毒性学的には意義のないものと考えられた。

その他、毒性臨床症状及び剖検における肉眼的異常は認められなかった。体重減少も認められなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)のウサギにおける眼一次刺激性試験

(混合製剤資料-T6)

試験機関：(株)新日本科学

報告書作成年：1987年[GLP 対応]

検 体：DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)

① ベンスルフロメチル 0.25%

② メフェナセット 4.0%

試験動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ(3~4ヶ月齢) 一群雄 6匹

試験期間：7日間観察

方 法：検体 1000 mg(微粉末)をウサギの右目に投与し、6匹は2分後に微温湯で洗眼した。
残り 6匹については洗眼しなかった。左目は無処理対照眼とした。

結 果：観察した刺激性変化の採点(Draize 法による)は以下の表の通りである。

項目		投 与 後 時 間						
		1 時間目	4 時間目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	7 日目
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	4.00	5.33	0.67	0	0	0	0
洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	0.67	5.33	0.33	0	0	0	0

角膜及び虹彩の刺激性変化は、各群全例において認められなかった。

結膜の刺激性変化として、投与後 4 時間目までに洗眼及び非洗眼群において発赤(評点 1)、浮腫(評点 1)、分泌物(評点 1~2)が認められたが、これらはいずれも投与後 2 日以内に回復した。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対し弱い刺激性を有するものと判断する。
また、投与 2~3 分後の洗眼により刺激性の軽減が認められた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(混合製剤資料-T7)

試験機関：(株)新日本科学

報告書作成年：1987年[GLP対応]

検 体：DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)

①ベンスルフロンメチル 0.25%

②メフェナセット 4.0%

試験動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ(3~4ヶ月齢) 一群雄6匹

試験期間：7日間観察

方 法：刈毛した動物の背部の正常及び損傷皮膚(各々2カ所)の各々1カ所に検体 0.5gを局方白色ワセリンに混合して塗布したリント布(2.5cm四方)を適用し、各々残り1カ所には対照として白色ワセリンのみを同様に適用した。適用時間は24時間とし、皮膚に残った検体は微温湯に浸した脱脂綿で拭き取った。

試験項目：適用終了後24、28、72時間目及び7日目に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点(Draize法による)は以下の表の通りである。

変 化	適 用 後 時 間							
	24 時間目		48 時間目		72 時間目		7 日 目	
	正常	損傷	正常	損傷	正常	損傷	正常	損傷
紅斑、痂皮	0	0.17	0	0.17	0	0	0	0
浮 腫	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計	0	0.17	0	0.17	0	0	0	0
一次刺激指数* : 0.04								

注) 表中の点数は6匹中の平均値である。

* 一次刺激指数(Primary irritation index, P. I. I.):

24及び72時間後における正常及び損傷皮膚の平均評点の平均値。

Mild: $T \leq 2$, Moderate: $2 < T < 6$, Severe: $6 \leq T$

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

検体適用部位の損傷皮膚では、24 及び 48 時間目にごく軽度の紅斑が 1 例に観察されたが、痂皮の形成及び浮腫の形成は認められなかった。その後、紅斑は消失し、72 時間及び 7 日目には何の変化も観察されなかった。他方、検体適用部位の正常皮膚と白色ワセリン適用部位の正常皮膚では、紅斑、痂皮の形成及び浮腫の形成のいずれの異常症状も観察されなかった。

検体適用部位に現れた刺激性の強さ (P. I. I) は 0.04 と低い値であり、Draize の基順に従って評価すると Mild(軽度)と判定される極めて弱いものであった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して極めて弱い刺激性を有するものと思われる。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

DPX-84T 粒剤(ザーク粒剤 25)のモルモットにおける皮膚感作性試験

(混合製剤資料-T8)

試験機関：(株)新日本科学

報告書作成年：1987年[GLP 対応]

検 体：DPX-84T 粒剤 (ザーク粒剤 25)

①ベンスルフロンメチル 0.25%

②メフェナセット 4.0%

試験動物：ハートレイ系 モルモット(7～8週齢)、1群雄 20匹

試験期間：約 4週間

方 法：[Maximization 法]

モルモットを以下のように群分けした。

- I. 検体投与群…感作・惹起とも検体投与(20匹)
- II. 検体に対する陰性対照群…惹起でのみ検体投与(20匹)
- III. 陽性物質* 投与群…感作・惹起とも DNCB 投与(20匹)

* 陽性物質として DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)を用いた。

感 作；肩甲骨上を刈毛し、この部位の 4 x 6cm 皮膚区画に以下の 3液を皮内投与した。陰性対照群は刈毛のみ行なった。尚、検体及び DNCB の調製はそれぞれ蒸留水及び 85% エタノール水溶液を用いて行なった。

(1)FCA 0.1 mL

(2)検体の 50% 懸濁液(または DNCB の 0.25% 溶液)0.1mL

(3)検体の 50% 懸濁液(または DNCB の 0.25% 溶液)0.05mL に等量の FCA を加え乳化物としたもの 0.1mL

感作皮内投与後 6日目に同部位を再び刈毛し、10% ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏を塗布した。その翌日、同部位に感作塗布として塗布液(検体の 50% 白色ワセリン軟膏)または DNCB の 1%白色ワセリン軟膏を 48時間閉鎖貼付した。陰性対照群は再び刈毛のみ行なった。

惹 起；感作塗布後 2週間目に各動物の右側腹部を刈毛し、2 x 2cm 皮膚区画に各群該当の塗布液(I、II群：検体の 50% 白色ワセリン軟膏、III群：DNCB の 1%白色ワセリン軟膏)を 24時間閉鎖貼付した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

観察項目： 惹起貼付除去後 24 及び 48 時間目に適用部位の観察を行なった。

結 果： 惹起による皮膚反応において、検体投与群及び検体に対する陰性対照群ではいずれの観察時においても異常な皮膚反応は認められず、検体投与群の皮膚感作率〔(感作陽性動物数/使用動物数) × 100〕は 0%であった。また、陽性物質投与群では、軽度の紅斑、中等度の紅斑または浮腫を伴う強い紅斑が全例に認められたため、皮膚感作率は 100%であった。

以上の結果から、モルモットを用いた Maximization 法において、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
20-1	動物体内運命	ラット	Phe 標識体 単回投与	吸収・排泄 ・投与 48～72 時間以内に大部分が排泄された。 ・排泄経路については用量間で差が認められた。	米国デュポン社中央研究所 (1984)	IX-7
			低用量： 6mg/kg 低用量前処理： 16mg/kg 高用量： 2000mg/kg	呼吸 ・呼吸への排泄は認められなかった。 分布 ・特定臓器への蓄積は認められなかった。 代謝 ・主要代謝物として、尿からは が、糞からは が認められた。		
20-2			Phe 標識体 単回投与 2000 mg/kg	吸収・排泄 ・投与 48 時間までに投与量の 49%以上が排泄された。 呼吸 ・呼吸への排泄の可能性は小さかった。 分布 ・いずれの臓器においても残留放射活性は極めて低かった。 ・96 時間後の体内残留率は投与量の 0.15～0.80%であった。 代謝 ・主要代謝物として、尿及び糞から が 認められた。糞中にはも存在した。	米国デュポン社ハスケル研究所 (1986)	IX-13

*:平成 3 年 3 月 27 日提出

Phe 標識体・・・フェニル環標識 DPX-F5384

Pyr 標識体・・・ピリミジン環標識 DPX-F5384

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
20-8* (追加) [GLP]	動物体内 運命	ラット	Phe 標識体 単回投与 低用量: 20 mg/kg 前処理・低用量: 20 mg/kg 高用量: 1000 mg/kg Pyr 標識体 単回投与 1000 mg/kg	血中動態 ・血漿中 C _{max} : 14.8~216.1 μg 当量/g ・血漿中半減期: 5.3~9.0 時間 ・低用量群と比較して高用量群では吸収率が低かった。	英国ヘイズルトン研究所 (1990)	IX-18
				胆汁排泄 ・投与 48 時間までに、雄で 29%、雌で 16%が胆汁中に排泄された。		
				分布 ・組織中濃度において、標識体間に差はなかった。		
				代謝 ・主要な代謝物は であつた。 ・マイナーな代謝物として が存在した。 ・推定代謝経路は先に報告したものと同様であつた。		
20-3	植物体内 運命	イネ (Japonica 種)	Phe 標識体 及び Pyr 標識体 水田処理 90g ai/ha	分布 試験期間を通して茎葉部の放射活性は低く(), 可食部の残留放射能も ppm と小さかった。	米国デュポン社中央研究所 (1984)	IX-34
				代謝 が検出されたが、いずれの放射活性も 前後とごく僅かであつた。		
20-4	植物体内 運命	イネ (Indica 種)	Phe 標識体 モデル水田処理: 40g ai/ha 200g ai/ha 水耕処理: 10 ppm	分布 ・4 ヶ月後の総残留放射能は、わらにおいて 根部において 、穀粒において であつた。 ・可食部である穀粒への残留量は小さかった。	米国デュポン社中央研究所 (1984)	IX-37
				代謝 ・主要な残留物として が検出された。		

Phe 標識体・・・フェニル環標識 DPX-F5384

Pyr 標識体・・・ピリミジン環標識 DPX-F5384

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁	
20-5	嫌氣的湛水 土壤中運命	長野土壤 栃木土壤 (いずれも 微砂質壤土)		減衰	DT ₅₀ 長野土壤：5～6 週 栃木土壤：53 週	米国デュポ ン社中央研 究所 (1986)	IX-42
				代謝	・水層から土壤への放射活性の 移行が認められた。 ・結合性残留物が経時的に増加 し、その割合は 53 週目で処理 放射能の約 %であった。 ・主要代謝分解物は であった。		
20-6	好氣的湛水 土壤中運命	長野土壤 栃木土壤 カフォルニア土壤 (いずれも 微砂質壤土)	Phe 標識体 及び Pyr 標識体 0.01ppm 土壤処理	減衰	DT ₅₀ 各土壤：約 2 ヶ月	米国デュポ ン社中央研 究所 (1986)	IX-46
				代謝	・CO ₂ として回収されたものは 処理放射能の 以下であっ た。 ・主要代謝分解物は であった。		
20-7	好氣的 土壤中運命	長野土壤 栃木土壤 カフォルニア土壤 (いずれも 微砂質壤土)		減衰	DT ₅₀ 各土壤：約 4 週間	米国デュポ ン社ハスケ ル研究所 (1986)	IX-49
				代謝	・いずれの土壤においても、代 謝分解のパターンは同様であ った。 ・処理放射能の %が結 合性残留物として残留した。 ・主要代謝分解物は あった。		

Phe 標識体・・・フェニル環標識 DPX-F5384

Pyr 標識体・・・ピリミジン環標識 DPX-F5384

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

〈代謝分解試験一覧表〉(続き)

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
21 [GLP]	加水分解 運命試験	緩衝液 pH 4 pH 7 pH 9 25°C	Phe 標識体 及び Pyr 標識体 1.0 ppm	半減期 DT ₅₀ pH4 : 6 日 pH7 : 安定 pH9 : 141 日	リセルカ社 (2002)	IX-54
				分解物 ・主要な加水分解物として が生成された。		
22 [GLP]	水中光分解 運命試験	pH 7 緩衝液 自然水 25°C	Phe 標識体 及び Pyr 標識体 1.0 ppm	半減期 DT ₅₀ 10~89 日	リセルカ社 (2003)	IX-57
				分解物 ・主要な光分解物として が生成された。 ・暗所対照区では分解はほ とんど起こらなかった。		
23 [GLP]	土壌吸着性	水田土壌 軽埴土 3 種 砂壌土 1 種	非放射能標識 純品 0.0522~ 1.014 mg/L	K _F ^{ads} : 17.62~95.79 K _{FOC} ^{ads} : 1075~4826	(財)日本食 品分析セン ター (2006)	IX-63

Phe 標識体・・・フェニル環標識 DPX-F5384

Pyr 標識体・・・ピリミジン環標識 DPX-F5384

〈参考資料〉

資料 No.	試験の種類	供試化合物	処理量	試験場所 (報告年)	頁
20- 参考 1	加水分解運命試験	Phe 標識体 及び Pyr 標識体	1 及び 10 ppm	米国デュポン社 中央研究所 (1983)	IX-61
20- 参考 2	水中光分解運命試験		10 ppm	米国デュポン社 中央研究所 (1984)	IX-62

Phe 標識体・・・フェニル環標識 DPX-F5384

Pyr 標識体・・・ピリミジン環標識 DPX-F5384

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

〈代謝分解物一覧表〉

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
-	親化合物	DPX-F5384 ベンスルフロンメチル	メチル=2-[[[[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]メチル]ベンゾエート	

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

〈代謝分解物一覧表〉(続き)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

1. 動物体内における代謝

標識体ベンスルフロロンメチルを用いたラットにおける代謝試験

(資料 20-1)

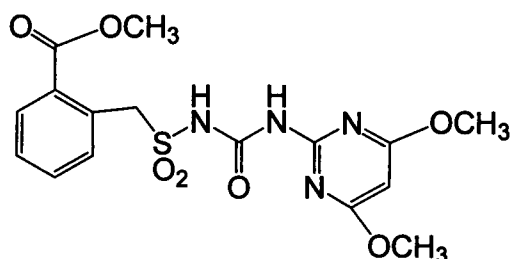
試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：

化学構造

* 標識位置



化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；

放射化学的純度； %以上

供試動物：チャールズリバーCD系ラット 1群雌雄各 2匹

方法：

投与用量及び投与用量；低用量群、低用量・前処理群、高用量群、及び高用量・再試験群の4試験群を設定した。低用量群は6 mg/kg()を強制経口投与し、低用量・前処理群は非放射性DPX-F5384混入飼料(100 ppm)で21日飼育した後に、16 mg/kg()を強制経口投与した。高用量群及び高用量・再試験群はそれぞれ2000 mg/kg()、2000 mg/kg()を強制経口投与した。

投与後は、ラットを1匹ずつガラス製代謝ケージに収容し、通常の飼料で飼育した。

試料採取；投与後6、24、48、72及び96時間目に尿及び糞を採取した。各試験群中1匹の雄ラットを呼気代謝ケージに収容し、投与後6、24、48、72及び96時間目に呼気中排泄物を採取した。

投与後96時間目に、クロロホルムを吸入させて屠殺し、以下の臓器または組織を採取した。

血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管、精巣または卵巣、脳、皮膚、筋肉、脂肪、及びカーカス

試料分析；各試料は、秤量後凍結保存し、適当量を取ってそのまままたは燃焼処理し液体シンチレーションカウンターによって放射活性を測定した。

尿は、ヘキサン、次いで酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を濃縮して(ヘキサン層は放射活性を含まないため廃棄)TLC、HPLC、GC-MS等によって代謝物を分離、同定、

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

定量した。抽出については、上記溶媒抽出法その他 Bond-Elut®によるカラム分離法も用いた。極性代謝物については、酵素分解試験も実施した。

糞はヘキサン、ジクロロメタン/メタノール等で順次抽出し、放射活性を有する抽出物を濃縮後 TLC、HPLC、GC-MS 等によって、代謝物の分離、同定、定量を行なった。

結果：

排泄；尿・糞中における放射活性の排泄率^a及び体内残留率(共に対投与量%)を以下の表に示した。

投与群		尿					糞					総排泄率 (尿+糞)	体内残留 (%)
		(時間)					(時間)						
		6	24	48	72	96	6	24	48	72	96	96	96
低用量群 (6 mg/kg)	雄 1	0.6	61.4	65.3	65.8	66	— ^b	17.4	32.6	33.7	34.8	100.8	0.2
	2	7.5	48.0	49.6	49.8	49.9	—	45.8	52.3	52.7	53.0	102.9	0.1
	雌 1	13.1	41.2	44.1	46.2	46.8	—	29.7	52.4	56.5	57.3	104.1	0.6
	2	10.5	53.9	60.7	61.7	62.3	—	12.8	32.0	34.2	34.6	96.9	1.1
低用量・ 前処理群 (16 mg/kg)	雄 1	—	56.2	65.9	66.9	67.1	—	0.3	37.4	39.5	39.9	107.0	0.3
	2	—	39.1	47.1	47.6	48.1	—	6.7	38.9	41.7	41.9	90.0	0.2
	雌 1	—	57.9	61.5	62.0	62.0	—	12.4	26.6	27.7	27.9	89.9	0.1
	2	—	45.7	50.1	50.5	50.7	—	8.2	29.9	31.4	32.1	82.8	0.5
高用量群 2000 mg/kg 雄 1: 2: 雌 1: 2: 19.5 μCi	雄 1	0.8	19.0	27.5	28.0	28.1	—	5.3	49.9	51.5	51.5	79.6	0.1
	2	1.3	20.0	30.1	30.9	31.1	—	0.4	43.1	47.3	47.6	78.7	0.4
	雌 1	0.5	8.9	23.9	28.6	29.0	—	<0.1	24.7	34.6	35.3	64.3	0.2
	2	1.3	13.4	28.7	31.1	31.6	0.9	0.9	28.8	40.9	41.8	73.4	0.3
高用量・ 再試験群 2000 mg/kg 雄 1: 2: 雌 1: 2: 15.4 μCi	雄 1	1.5	22.9	47.4	49.7	50.1	<0.05	10.7	43.9	46.4	47.1	97.2	0.1
	2	1.3	17.6	32.6	34.4	34.6	<0.05	8.8	58.8	59.5	59.7	94.3	0.2
	雌 1	0.6	1.5	4.1	6.8	11.9	0.3	0.3	4.6	46.5	64.2	80.4 ^c	2.1 ^c
	2	—	7.4	16.9	20.3	21.0	<0.05	0.1	44.9	62.3	63.5	84.5	0.2

a 投与後各時間までの累積排泄率

b 尿または糞の排泄が認められなかった

c 投与後 120 時間目

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

全ての試験群において、投与した放射活性のほぼ全量が屠殺時(96 時間目)までに尿及び糞に排泄され、呼気への排泄は認められなかった。屠殺時における体内の残留放射活性は投与量に関係なく大部分のラットで投与量の 1%以下であった。

低用量群と低用量・前処理群における排泄は速やかで、投与後 24 時間で 50% が排泄され、48 時間でほぼ完了した。2 つの高用量群における排泄速度は低用量群より約 24 時間遅く、72 時間で大部分が排泄された。しかしこの遅れは高用量群の動物が極めて多量の濃厚な懸濁液を投与され、投与後 24 から 48 時間目まで糞・尿ともに全般的に排泄量が少なかったことによるもので、代謝の遅れと言うよりは、投与に伴う物理的作用を反映していると思われた。

また、高用量群の懸濁液では放射活性の正確な測定が難しく、1 回目の試験の回収率(投与量%)が低かったので、この用量での再試験を行なった。

低用量群では尿と糞への排泄率は同等で、低用量・前処理群では尿が主排泄経路であり、2 つの高用量群では糞への排泄率が高かった。しかし全般的に尿・糞での排泄比率は同等で、いずれも DPX-F5384 の排泄に重要な働きをしていることを示した。

体内分布；高用量・再試験群(2000 mg/kg 投与)のラットの屠殺時(投与後 96 時間目)における放射活性の体内分布を以下の表に示した。

臓器 及び組織	μg 当量/g(組織) ^a				対投与量%			
	雄		雌		雄		雌	
	1	2	1	2	1	2	1	2
血液	1.0	0.9	3.4	1.8	<0.002	0.002	0.008	0.004
心臓	0.3	0.5	2.1	0.3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肺	0.2	0.4	2.8	0.7	<0.001	<0.001	0.001	0.001
肝臓	12.4	4.5	8.8	5.2	0.039	0.013	0.019	0.012
脾臓	0.1	0.3	1.1	0.3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎臓	4.0	1.7	17.2	6.1	0.002	<0.001	0.008	0.003
消化管	2.4	1.2	240	12.5	0.017	0.010	1.36	0.060
精巣	N. D. ^b	N. D.			0	0		
卵巣			13.6	0.2			0.002	<0.001
脂肪	N. D.	0.2	2.7	0.4	— ^c	—	—	—
皮膚	1.2	1.0	22.0	0.8	—	—	—	—
筋肉	N. D.	N. D.	1.1	0.3	—	—	—	—
脳	N. D.	N. D.	0.3	0.6	0	0	<0.001	<0.001

a. ¹⁴C-DPX-F5384 当量(μg)/g(組織)

b. バックグラウンド以下

c. 脂肪、皮膚、筋肉については対投与量%を算出しなかった

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

96 時間後の臓器中の放射活性濃度は低用量群及び低用量・前処理群では極めて低く、肺、心臓、脾臓等では 0.01 μg 当量/g(組織)以下であった。

血中濃度は 0.008~0.020 μg 当量/g で、肝臓及び腎臓ではこれより僅かに高めであった。高用量群では残留放射活性の濃度は投与量に比例して高く(16 mg/kg 対 2000 mg/kg)、肝臓と腎臓では血液よりも高い値を示した。しかし、投与量に対する臓器内濃度の比率は各群とも極めて低く(多くの臓器・組織で投与量の 0.001%以下)、特定の臓器に放射活性が貯留、または蓄積する傾向は全く認められなかった。

代 謝：投与後 48 時間目の尿及び糞中の放射活性の分布を下記の表に示した。

投与群		尿における総残留放射能(%TRR) ^a (投与後 48 時間目)							
		原点	RU1*	RU2*	RU3*				RU4*
低用量群	雄 1	15.7							—
	2	13.2							—
	雌 1	14.4							—
	2	13.2							—
低用量・ 前処理群	雄 1	20.7							—
	2	15.7							—
	雌 1	9.9							—
	2	10.8							—
高用量群	雄 1	22.3							1.0
	2	30.2							1.8
	雌 1	34.4							1.9
	2	25.5							1.1

a. 分析した抽出物は全て溶媒抽出法により得たものである

b. この部位に放射活性は検出できなかった

* RU1: 未同定代謝物 (Rf 値 0.11)

RU2: " (" 0.22)

RU3: " (" 0.28)

RU4: " (" 0.95)

いずれも展開溶媒をジクロロメタン：メタノール：アンモニア水(100:33.5:2, v/v/v)とした時の Rf 値である。

(注)DPX-F5384 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デュポン株式会社にある。」

投与群		糞における総残留放射能(%TRR) ^a (投与後 48 時間目)							
		DPX- F5384 ^b					原点 ^b	RF1 ^{c*}	RF2 ^{c*}
低用量群	雄 1	5.5					13.9	4.3	12.9
	2	3.3					11.9	4.1	6.9
	雌 1	3.8					8.3	3.2	3.0
	2	3.9					8.1	1.6	2.9
低用量・ 前処理群**	雄 1	—					10.6	16.6	—
	2	—					10.8	16.3	—
	雌 1	—					10.9	14.8	—
	2	—					9.4	13.1	—
高用量群	雄 1	14.5					4.6	5.5	1.2
	2	17.9					7.5	13.5	4.3
	雌 1	6.1					4.9	3.7	5.0
	2	11.2					5.6	2.1	1.2

a. 数値は合計 100%になるようにしてある

b. 逆相系プレート(CS5)を用い、ジクロロメタン:アセトニトリル:水:酢酸(150:27:0.3:2.7、v/v/v/v)を溶媒として展開した結果から得たものである

c. シリカゲルプレートを用いジクロロメタン:メタノール:アンモニア水(150:50:3、v/v/v)を溶媒として展開した結果から得たものである

d. この部位に放射活性は検出できなかった

* RF1 : 未同定代謝物 (Rf 値シリカゲルプレート 0.17)

RF2 : " (" 0.22)

** シリカゲルプレート(LKF6)を用いジクロロメタン:メタノール:アンモニア水(100:33.5:2、v/v/v)を溶媒として展開した結果から得たものである。逆相系でも分析した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

尿及び糞中代謝物の組成は、DPX-F5384 が種々の代謝物にほぼ完全に代謝されることを示している。DPX-F5384 の主代謝経路は、

生成されることが認められた。第 2 の経路は

が生成された。この第 2 の経路による代謝

物は糞中で検出され(高用量群の特に雄に多い)が、尿中では検出されなかった。上記 2 つの主要代謝物

を生成すると考えられた。

尿中代謝物として

及び若干の未同定代

謝物が検出された。

溶媒抽出法で検出された尿中主要代謝物

検出されないか、あるいは微量であることから、

が起きていることが

示唆される。従って、

の量が過少となっている可能性が高

い。さらに、原点の放射活性の約 % が

され、

生じるので

とその抱合体

は少なく見積っても尿中代謝物の

%を占めていると考えられる。

糞中放射活性の大部分を占めているのは

であった。その他、未変化の

及び若干の未同定代謝物が検出された。

未変化の DPX-F5384 は、尿からは検出されなかったが、糞では 24、48 及び 72 時間目の高用量群試料(糞中放射活性の 90% 以上を含む)で検出された比率が比較的高く、各試料中放射活性の ~ % を占めており、その分の比率が低かった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

標識体ベンスルフロロンメチルのラットにおける代謝試験

(資料 20-2)

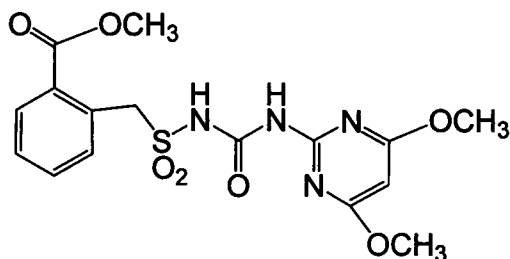
試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1986 年

供試標識化合物：

化学構造

* 標識位置



化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；

放射化学的純度； %

供試動物：チャールズリバーCr1:CD®(SD)BR系ラット雌雄各 2 匹

方 法：

投与用量及び投与方法；2000 mg/kg (設定用量)を強制経口投与した。投与後は、ラットを 1 匹ずつガラス製代謝ケージに収容し、通常の飼料で飼育した。

実質投与量；	雄 1	—	1890 mg/kg
	2	—	1940 mg/kg
	雌 1	—	1900 mg/kg
	2	—	1900 mg/kg

試料採取；投与後 6、24、48、72 及び 96 時間目に尿及び糞を採取した。

雌雄各 1 匹のラットを呼気代謝ケージに収容し、投与後 6、24、48、72 及び 96 時間目に呼気中排泄物を採取した。

投与後 96 時間目に、クロロホルムを吸入させて屠殺し、以下の臓器または組織を採取した。

血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管、精巣または卵巣、脳、大腿(骨髄採取用)、皮膚、筋肉、脂肪及びカーカス

試料分析；各試料は秤量後凍結保存し、適当量を取ってそのまままたは燃焼処理し、液体シンチレーションカウンターによって放射活性を測定した。

尿は、Bond-Elut®カラム分離法で抽出し、メタノール抽出層を濃縮して TLC、HPLC、GC-MS 等によって代謝物を分離、同定、定量した。極性代謝物については、酵素分

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

解試験も実施した。

糞はヘキサン、ジクロロメタン/メタノール等で順次抽出し、放射活性を有する抽出物を濃縮後 TLC、HPLC、GC-MS 等によって、代謝物の分離、同定、定量を行った。組織では、肝臓及び消化管中に高い放射活性が検出された(投与量の 0.013~0.26%)のでこれら 2 つについて抽出を試みたが、TLC で定量できるほどの量は得られなかった。

結果：

排泄；尿・糞中における放射活性の排泄率^a及び体内残留率(共に対投与量%)を以下の表に示した。

投与群		尿					糞					総排泄率 (尿+糞)	体内 残留率
		時間					時間					時間	時間
		6	24	48	72	96	6	24	48	72	96	96	96
2000 mg/kg 雄 1:	1	1.9	17.1	41.2	42.5	42.6	<0.01	2.7	42.9	47.6	48.6	91.2	0.3
	2	1.8	17.7	42.4	44.8	45.3	0.07	6.7	35.2	47.2	48.0	93.3	0.2
2: 雌 1:	1	1.2	15.0	56.0	62.8	63.1	<0.01	6.9	19.3	34.0	35.3	98.5	0.2
	2	1.9	12.0	38.8	46.8	47.5	0.08	0.08	10.4	31.1	36.6	84.1	0.8

a. 投与後各時間までの累積排泄率

放射活性は尿及び糞中に排泄され、呼気には殆ど排泄されなかった

(CO₂または揮発性物質として排泄されたのは投与量の 0.2%以下)。また、96 時間後の体内残留率は投与量の 0.15~0.80%に過ぎなかった。

投与後 48 時間目までに、全てのラットが投与量の 49% 以上を排泄していた。排泄は、雄の方が雌より速やかだった。

尿、糞中への排泄率は雄ラットでは同等であった(尿 43~45%、糞 48~49%)が、雌ラットでは尿排泄の方が多かった(尿 55%、糞 36%)。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

体内分布；ラットの屠殺時(投与後 96 時間目)における放射活性の体内分布を以下の表に示した。

臓器及び組織	μg 当量/g(組織) ^a				対投与量%			
	雄		雌		雄		雌	
	1	2	1	2	1	2	1	2
血液 ^e	1.35	1.77	2.00	2.16	0.003	0.004	0.004	0.005
心臓	0.29	0.22	0.34	0.62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肺	0.46	0.58	0.72	0.76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝臓	6.14	10.38	5.05	5.29	0.017	0.028	0.014	0.013
脾臓	0.29	0.03	0.34	0.45	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎臓	2.05	1.97	3.39	3.56	0.001	0.001	0.001	0.001
消化管	4.48	8.50	6.28	42.42	0.029	0.059	0.041	0.26
精巣	0.22	0.22	—	—	<0.001	<0.001	—	—
卵巣	—	—	0.12	0.66	—	—	<0.001	<0.001
脂肪 ^b	0.44	0.56	0.30	0.84	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚 ^b	1.83	3.54	2.10	5.33	0.001	0.004	0.002	0.005
筋肉 ^b	0.09	0.11	0.78	0.98	<0.001	<0.001	0.001	0.001
脳	0.01	0.16	0.02	N. D. ^c	<0.001	<0.001	<0.001	N. D.
大腿(骨髄)	1.40	0.67	0.34	0.84	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
カーカス ^d	2.66	1.30	0.98	5.75	0.21	0.10	0.09	0.52

- a. [ピリミジン-2-¹⁴C] DPX-F5384 当量(μg)/g(組織)
 b. 脂肪、皮膚及び筋肉の値は屠殺時に採取した部分に基づいている
 c. バックグラウンド以下
 d. 各組織を取り除いた後の残骸
 e. 血液の容量単位は mL

全ての動物において 96 時間後の臓器中の放射活性濃度は極めて低く、心臓、肺、脾臓、精巣または卵巣、脳、大腿部より採取した骨髄、及び脂肪試料中の濃度はそれぞれ投与量の 0.001%以下であった。

血中濃度は 1.35~2.16 μg 当量/mL で、雌の方が雄より僅かに高かった。雄では、肝臓中の濃度の方が消化管よりもやや高かったが、雌ではその逆の傾向を示した。全体的には、雌雄ラットにおける組織中の放射活性レベルは同等であった。

代謝物；尿抽出物に対する HPLC 分析に引き続いた質量分析の結果、

が同定された。及び は、それぞれの対照標品と同等の HPLC 保持時間を持ち、最初の 3 つに関しては TLC の Rf 値も同等であった。また、 が、対照標品との TLC の Rf 値の比較により仮同定された。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

4 匹の試験動物において、
 は尿中放射活性の %を占め、
 は %、 は %、 は %
 及び未変化の DPX-F5384 は 1%以下であった。また、尿中放射活性の %が原点に存在していた。

6 及び 24 時間目尿試料における主要代謝物は、 (%)であった。
 投与後 48 時間目においても雄ラット 1 及び雌ラット 2 では
 が主要代謝物であったが、他の 2 匹では
 が主になっていた。後半の試料採取時(72 及び 96 時間目)には、
 が最も多く検出され、
]はその次であった。 は、48、72 及び 96
 時間目の尿試料においてのみ検出された。72 及び 96 時間目尿試料中に認められた
 の微量代謝物(それぞれ投与量の 1%以下)は、同定しなかった。

結果を以下に示す。

試料		尿における総残留放射能(%TRR)						
		原点						
48 時間	雄 1	2.1						
	2	2.8						
	雌 1	3.5						
	2	5.0						
72 時間	雄 1	4.0						
	2	2.2						
	雌 1	3.5						
	2	4.2						

a. - : 検出されなかった

糞抽出物に対する HPLC 分析に引き続いた質量分析の結果、DPX-F5384、
 が同定された。

また、これら 3 種の化合物は対照標品と比較して TLC の Rf 値及び HPLC の保持時間が同等なことからも同定された。

4 匹の試験動物に関して、
 は糞中放射活性の %を占め、DPX-F5384
 は 19.8%、 は %であった。糞中放射活性の 24.5%(投与量の 10%)
 が原点に存在していた(非極性化合物、逆相系)。また、この他 種の微量代謝物が
 認められ、それぞれ糞中放射活性の ~ %を占めていた。

雄の 24 及び 48 時間目糞試料中では、未変化の DPX-F5384 が主要な化合物であり、
 がそれに続いていた。雄の 72 及び 96 時間目糞試料中では、
 が主要代謝物であった。雄ラット 2 の 72 時間目糞試料には、有意
 な量の (%)が含まれていた。雌ラットに関しては、全ての採取時
 の糞試料において が主要代謝物であった。雌の糞抽出物中では、

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

放射活性を含んだ未変化の DPX-F5384 及び も認められた。

結果を以下に示す。

試料		糞における総残留放射能量(%TRR)						
			DPX-F5384					
48 時間	雄 1		45.3					
	2		7.3					
	雌 1		8.4					
	2		23.8					
72 時間	雄 1		11.4					
	2		9.9					
	雌 1		6.7					
	2		5.8					

a. - : 検出されなかった

ベンスルフロメチルの動物内における推定代謝経路

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

標識体ベンスルフロメチルのラットにおける代謝試験

(資料 20-8)

試験機関：英国ヘイズルトン研究所

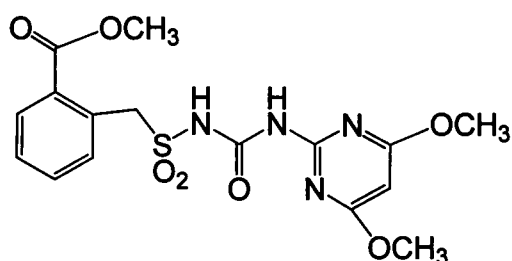
報告書作成年：1990年[GLP 対応]

試験の目的：この試験は先に実施したベンスルフロメチルのラットにおける吸収、排泄、代謝に関する試験(資料 No. 20-1, 2)を補足し、特に血中動態、胆汁排泄及び臓器分布の経時的変化等を明らかにするために実施されたものである。

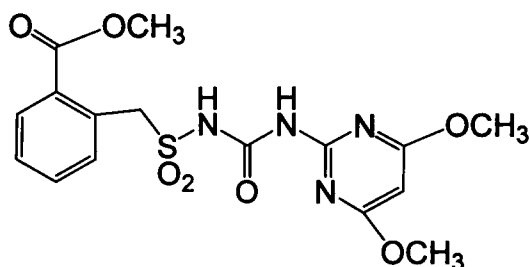
供試標識化合物：

化学構造：

*標識位置



フェニル(U)標識体



ピリミジン-2-標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

(略号：DPX-F5384)

比放射活性；フェニル標識体： 、ピリミジン標識体：

放射化学的純度；フェニル標識体： 、ピリミジン標識体：

供試動物：SpragueDawley(Crl:(SD)CDBR)ラット

雌雄合計 179 匹

〔 A 群—♂25、♀25、B 群—♂5、♀5
C 群—♂25、♀25、D 群—♂25、♀30
E 群—♂7、♀7 〕

方法：

投与量及び投与方法；以下のように供試動物の試験群を設定した。投与液はアセトン+コ

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。」

ーン油(3:7)で調製し、体重1kg当り8mLを投与した。投与後はガラス製代謝ケージに1匹ずつ入れ、粉末飼料と水を自由に摂取させた。

- A. 低投与量群；フェニル標識体 20mg/kg1 回強制経口投与
- B. 前処理・低投与量群；非放射性ベンスルフロメチル 20mg/kg ずつ 15 日間
投与後フェニル標識体 20mg/kg1 回強制経口投与
- C. 高投与量群；フェニル標識体 1000mg/kg1 回強制経口投与
- D. 高投与量群；ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回強制経口投与
- E. 胆汁排泄試験群；胆管にカニューレーション処理したラットにフェニル標識体
20mg/kg1 回強制経口投与

試料採取

血中動態試験；A、C、D群の雌雄5匹ずつについて、投与後0、1、2、4、6、12、24、36、48、72、96時間に尾血管より採血し、その半量は遠心して血漿を採取した。また、下記排泄試験と同様に96時間までの尿、糞を採取した。

排泄試験；A、B、C、D群の雌雄各5匹ずつについて、投与後0～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168時間の尿、糞及び0～12、12～24間のCO₂捕集液を採取した。ケージ洗液、ケージ付着物も採取した。96または168時間後に動物をエチルエーテル麻酔下で放血させiii)と同様の組織を採取した。

臓器分布試験；A、C、D群について、投与後1、4、12、24(D群雌のみ)時間に雌雄各5匹をエーテル麻酔下で放血し、次の臓器または組織試料を採取した。

血液、血漿、脳、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、精巣、卵巣、子宮、皮膚、骨格筋、脂肪(腹部)、骨髓(大腿骨)、消化管内容物、カーカス

胆汁排泄試験；E群の雌雄各7匹の胆管にカニューレーション処理を施し、1夜回復させたのち薬剤を投与した。投与後0～1、1～2、2～4、4～6、6～12、12～24時間の胆汁、0～12、12～24時間の尿、糞を採取した。

放射活性測定；各試料は秤量後凍結保存し、適量を取って液体そのまま、固体試料は燃焼処理後液体シンチレーションカウンターによって放射活性を測定した。

代謝物の分析；

尿；A、B、C、D群の排泄試験用動物の尿の一部を群、性、採取時点ごとにプールした。この尿の適量をC18カートリッジにチャージし、0.1N塩酸、蒸留水、メタノールで順次溶出した。メタノール画分(尿中放射活性の約90%を含む)を濃縮しTLCにより代謝物を分離し、リニアアナライザーによりその分布率を測定した。

糞；A、B、C、D群の排泄試験用動物の糞の一部を群、性、採取時点ごとにプールし

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

て磨砕し凍結乾燥した。その適量をヘキサン、ジクロロメタン-メタノール、ジクロロメタン-メタノール-炭酸アンモニウム混液で抽出した。抽出液を合わせて乾固しメタノールに溶かして TLC により代謝物を分離し、分布率を測定した。

胆汁と血漿; E 群の胆汁を性と採取時点ごとにプールした A, C, D 群の組織分布試験用動物の血漿を群、性、採取時点ごとにプールした。両試料ともその適量をアセトンメタノール混液で抽出し、抽出液を乾固し、残留物をメタノールに溶かして TLC に供した。

代謝物の同定と確認; 各試料中の代謝物は少なくとも 2 種の溶媒系による TLC で、想定代謝物の標準品とのクロマトグラフィーによって同定した。また TLC リニアアナライザーによって分布率を測定した。

尿中の抱合体と思われる代謝物のゾーンを TLC からかき取り、グロクロニダーゼで処理した後、抽出、TLC で分析した。

尿中の ODM-DPX-F5384[1]に相当する代謝物のゾーンを集め、TLC と HPLC によって精製し、EI と CI の質量分析によって確認した。

結果:

血中動態試験; 放射活性の血漿中動態に関するパラメータを表 1 にまとめた。詳しいデータは文末の附表 1 に示す。血漿中最高濃度(C_{max})に達する時間(T_{max})は、低投与量群(20mg/kg)では投与後 1 時間であったが、高投与量群(1000mg/kg)では 6~13 時間で、雌の方が遅い傾向が見られた。投与後 72 時間までに全ての動物で血漿中濃度は検出限界以下となった。

消失の半減期は 5~9 時間で、投与量や性との関係は認められなかった。 C_{max} 及び血漿中放射活性曲線の下部面積(AUC)は高投与量群のほうが高かったが、投与量の比に比例しておらず、高投与量群では吸収率が低下していることを示唆している。

血中の放射活性濃度は血漿中濃度と平行して推移し、全ての時点で血漿中濃度の約 50%であり、放射活性物質には血球との親和性がないことを示している(附表 1)。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1. 血漿中動態に関するパラメータ(個体ごとに計算した値の群ごとの平均値、原報の要約の表 1.2)

投与群	性	血漿中最 高濃度 (C_{max}) ($\mu\text{g eq/g}$)	血漿中最高 濃度到達時 間(T_{max}) (h)	放射活性曲 線下面積 AUC(0- ∞) ($\mu\text{g eq. h/g}$)	Kel (/h)	血漿中濃 度半減期 ($t_{1/2}$) (h)
A	雄	16.80	1	106.0	0.11	7.0
	雌	14.78	1	130.7	0.08	9.1
C	雄	181.37	6	2925.5	0.09	8.1
	雌	192.13	9	4088.4	0.12	7.5
D	雄	213.16	6	2856.5	0.12	6.3
	雌	216.10	13	3650.0	0.13	5.3

A 群：フェニル標識体 20mg/kg1 回投与 Kel：消失速度定数

C 群：フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与 $t_{1/2}$ ：消失の半減期

D 群：ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

申請者注：この表の C、D 群の C_{max} の値は付表 1 の値と異なっている。

これは T_{max} が個体ごとに異なっているため、その時点での C_{max} を平均したためである。

排泄試験；放射活性の回収状況を表 2 にまとめた。排泄状況は文末の付表 2 に示した。

放射活性の排泄は ^{14}C 標識位置及び投与量に関係なく、投与 48 時間以内にほぼ完了した。

また、どの群でも排泄経路に有意な性差は認められなかった。20mg/kg のベンスルフロメチルによる 15 日間の前処理は、排泄経路及び速度に大きな影響は与えなかった。

^{14}C 標識の位置(フェニルまたはピリミジニル- ^{14}C ：ともに 1000mg/kg 投与)は排泄経路及び速度に無関係であった。

排泄経路は投与量によって変化し、低投与量群では尿に 44~58%、糞に 27~42%排泄されたのに対し、高投与量群では尿での排泄率が 22~30%で糞に比べて低く、吸収率が低下したことを示唆している。

表 2. 雌雄ラットからの放射活性の回収率の平均値(0~96 時間後)

(原報の要約の表 1.3)

	A 群		B 群		C 群		D 群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	49.9	57.8	47.0	44.1	24.8	30.2	24.0	22.4
糞	31.6	27.3	39.3	41.8	58.2	56.8	64.3	66.2
ケージ洗液	11.1	9.1	7.5	10.2	3.8	4.8	3.0	6.0
他の試料*	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
合計	92.8	94.5	94.2	96.3	86.9	92.0	91.5	94.7

*他の試料：ケージ付着物+呼吸+残存飼料+組織臓器

B 群：非標識ベンスルフロメチル 20mg/kg を 15 日間投与した後

フェニル標識体 20mg/kg を 1 回投与。A、C、D 群は表 1 と同じ。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

胆汁排泄；胆汁への排泄状況を表3に示す。胆汁には投与48時間までに雄は29%雌は16%が排泄され、低投与量群では胆汁への排泄が糞中排泄の大部分を占めていると言える。

カニューレ処理による便秘のため、96時間後でも放射活性の大部分が消化管及び消化管内容物に存在していた。

表3. 胆管カニューレ処理したラットにおける放射活性の回収率の平均値(0~24時間後)
(原報の要約の表1.4)

	胆汁	尿	糞	ケージ洗液	組織	合計
雄	29.3	23.3	0.8	4.9	32.5 ¹⁾	90.8
雌	15.7	14.1	1.4	6.6	51.7 ²⁾	89.5

1)96時間後に測定。30.4%が消化管と消化管内容物に存在した。

2)96時間後に測定。47.7%が消化管と消化管内容物に存在した。

吸収率(申請者による推定)；ベンスルフロメチルの消化管からの吸収率については原報告書に特に記載されていない。しかし低投与量1回投与群では糞中に親化合物が存在せず糞中放射活性の大部分が胆汁への排泄とみられることから、吸収は95%以上であると推定される。

前処理群及び高投与量群では後記のように糞中に親化合物が存在するので、これを未吸収物と考え、吸収率は前処理群で95%程度、高投与量群では80%程度と推定される。

臓器分布；臓器分析の結果を文末の附表3にまとめた。

組織中濃度は低投与量群(20mg/kg)では投与後1時間でピークに達したが、高投与量群フェニル標識体(1000mg/kg)では雌雄とも4時間、ピリミジン標識体(1000mg/kg)では雄で4時間、雌で12時間でピークに達した。

標識位置が異なっても組織中濃度には大差はなかった。3つの投与群全てにおいて放射活性の濃度が高かったのは、消化管内容物、消化管、血漿、肝臓、腎臓及び高投与量群の皮膚であった。

標識位置の異なる2つの高投与量群で、投与1時間後に肺に特に高い濃度の放射活性(200~400 μ g/g、対血漿比2~5)が検出されたが、12時間後には血漿濃度以下となった。この例外を除けば、全ての群のいずれの時点でも、消化管及びその内容物以外では血漿中濃度よりも有意に高い濃度を示す臓器、組織はなかった。

組織中の濃度は高投与量群の方が低投与量群より高かったが、投与量の比(50倍)に比例はしていなかった。

全体量でみると、放射活性の大部分は消化管内容物、消化管、カーカス及び肝臓に存在していた。臓器分布には統計的に有意な性差は認められなかった。

投与後12~24時間以内に組織中の放射活性濃度は著しく減少し、96時間後には殆どの臓器で放射活性は検出されなくなった。

代謝試験；

代謝物の分布；尿、糞、胆汁及び血漿中の放射活性の90%以上が抽出され、TLCで分析された。

尿及び糞での分析結果を文末の附表4、5にまとめた。

代謝物の性質は性や投与後の時間と無関係であった。非標識ベンスルフロメチルによる前処理は、尿、糞、血漿の代謝物のプロフィールに影響しなかった。尿の代謝物のプロフィールは投与量に無関係であった。全ての群の尿で認められた主要代謝物は、

により生成する
であり、尿中放射活性の%(投与量の%)を占めていた。加水分解物の
も、より少ない量(尿中放射活性の%、投与量の%)がフェニル標識体(両投与量)投与群に見出された。また、有意な量(尿中放射活性の%、投与量の%)のおそらく抱合体と思われる極性化合物が全ての群の尿に検出された。その他、
、
等種の微量代謝物が検出された。

DOM-DPX-F5384 はまた全ての群の糞でも検出され、糞中放射活性の約%(投与量の%)を占めた。糞中には未変化の親化合物も検出され、糞中放射活性に対する比率は低投与量群では%で、高投与量群では約%(投与量の%)に増加した。尿と同じく
もフェニル標識体投与群の糞にのみ検出され、糞中放射活性の%(投与量の2~11%)を占めた。

その他、
、
等種の微量代謝物が検出された。

胆汁は2つの主要代謝物、
と極性代謝物を含んでおり、それらは胆汁中放射活性のそれぞれ約%及び%(投与量のそれぞれ8~14%と6~11%に相当)を占めていた。その他、
種の微量代謝物(未同定)が検出された。

血漿中放射活性の大部分は、全ての群で親化合物であり、その濃度/時間のパターンは概して全放射活性のそれと同じであった。また、
、
等の微量代謝物も検出されたが、総量でも親化合物の11%以下であった。

代謝物の確認；1000mg/kg(両方の標識体)を投与した動物の尿にはクロマトグラフ的に抱合体と思われる化合物が含まれていた。しかし同じ試料を-20℃で4~10ヵ月保存した後に再分析するとそのピークは見掛け上消滅し、
に相当する化合物の量が増加した。この化合物を単離し、質量分析によって
であることを確認した。

次の化合物は試料中に10%以上のレベルで存在したので、分離して少なくとも2種の溶媒系でのコクロマトグラフィーによって同定した。

(フェニル標識体、尿)、
(フェニル標識体、ピリミジン標識体、尿)、
ベンスルフロメチル(フェニル標識体、糞)。さらにも、尿から分離されたグルクロニドを酵素で加水分解した後、3種の溶媒系でのコクロマトグラフィーによって同定された(両標識体、尿)。そのレベルは試料

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

中放射活性の10%以下であった。は尿中の代謝物をメタノールで抽出した場合にのみ検出され、未処理の尿を直接 TLC に供した場合に検出されなかった。従ってこの化合物はとおそらくのメタノール分解によるアーチファクトである可能性が強い。

結論：経口投与されたベンスルフロメチルの吸収は良好で、低投与量群では95%以上と推定される。吸収の絶対量は高投与量群の方が多いが、吸収率は高投与量群の方が低投与量群より小さい。吸収されたベンスルフロメチルは、動物の性、投与量、非標識化合物による前処理に関係なく、体内に広く分布する特定の臓器に貯留することではなく、広範に代謝され、主として尿と胆汁経路で急速に排泄されることにより、96時間後の体組織中の残留量は無視しうる量となる。

主要な代謝経路としては、があり、はそのまま、に排泄される。ベンスルフロメチルの加水分解的開裂も起こってを生成する。他のマイナーな代謝経路としては、の生成や、の生成が存在する。推定された代謝経路は先に報告したものと変わらない。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表1. ¹⁴C-ベンスルフロメチル投与後の全血及び血漿中放射活性濃度(各5匹平均、 μ g当量/mL)

[全血] (原報告の表I、IIによる)

経過時間 (hr)	A群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	7.75	7.01	41.88	47.97	48.60	38.31
2	4.28	4.29	65.15	69.25	83.83	49.67
4	1.97	1.64	99.26	100.94	112.59	80.68
6	1.65	1.78	82.85	99.20	82.17	103.48
12	2.32	1.94	69.76	76.99	96.46	121.33
24	0.91	2.21	24.84	64.91	12.61	37.42
36	0.10	0.23	8.52	13.77	3.65	6.84
48	ND	0.04	ND	3.70	1.58	1.49
72	ND	0.03	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 検出せず

A群: フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C群: フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D群: ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

[血漿] (原報告の表III、IVによる)

経過時間 (hr)	A群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	16.80	14.78	79.44	89.87	99.33	77.16
2	8.90	8.42	121.95	125.42	153.48	93.36
4	4.34	4.23	175.98	179.00	202.78	143.94
6	3.35	3.27	150.12	176.31	138.12	183.59
12	4.45	3.61	125.97	143.88	166.68	202.33
24	1.76	4.39	42.79	114.47	21.31	68.59
36	0.24	0.45	13.81	18.93	7.87	11.30
48	0.03	0.07	2.11	5.91	2.88	1.90
72	ND	ND	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 検出せず

A群: フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C群: フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D群: ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表2. ¹⁴C-ベンンスルフロンメチル投与後の放射活性の排泄(各5匹平均、対投与量%)

(原報の表 XI~XVII による)

時間 (h r)	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿								
0~12	28.3	16.8	25.1	22.3	13.1	10.7	8.7	11.3
12~24	12.4	17.0	10.5	14.7	9.4	11.9	7.6	8.1
24~48	8.9	22.8	10.1	6.9	2.0	7.4	6.4	5.0
48~72	0.2	1.1	1.2	0.1	0.2	0.2	1.0	0.2
72~96	0.1	0.2	0.1	0.1	ND	ND	0.2	0.1
合計	49.9	57.9	47.0	44.1	24.7	30.2	23.9	24.7
糞								
0~12	4.3	1.4	NR	NR	NR	NR	7.3	NR
12~24	13.0	2.0	17.9	23.0	40.1	21.2	19.0	34.0
24~48	18.0	12.7	15.5	17.6	17.5	33.1	35.5	29.3
48~72	1.4	12.2	4.8	1.2	0.5	2.5	7.6	2.1
72~96	0.9	2.1	1.1	ND	0.1	0.1	0.7	0.8
合計	37.6	30.4	39.3	41.8	58.2	56.9	70.1	66.2
ケージ洗液								
0~12	7.1	5.3	4.3	6.7	1.7	2.1	0.5	3.5
12~24	2.7	2.3	2.0	2.7	1.7	2.1	1.5	1.8
24~48	0.8	1.0	0.7	0.6	0.3	0.5	0.6	0.4
48~72	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
72~96	0.4	0.2	0.2	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2
合計	11.2	9.0	7.5	10.2	3.9	4.9	2.9	0.6

ND: 検出せず NR: 試料なし

A群: フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

B群: 20mg/kg で15日間投与後フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C群: フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D群: ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

時間 (h r)	E群	
	雄	雌
胆汁		
0~1	2.1	1.2
1~2	4.9	2.5
2~4	6.9	4.1
4~6	2.4	2.3
6~12	4.5	2.6
12~24	8.4	3.3
合計	29.2	16.0

E群: フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表 3-1. ¹⁴C-ベンンスルフロメチル投与後のラット組織中の¹⁴C濃度、対投与量%

(各 5 匹の平均値、 μg 当量/g、%)

(原報の表 XVIII~XXV による)

3-1. A群(フェニル標識体、20mg/kg1 回投与)

組織	投与時間		雄				雌			
	1	4	12	96	1	4	12	96		
血漿	13.59 (-)	3.28 (-)	3.06 (-)	ND (-)	16.19 (-)	5.05 (-)	6.08 (-)	ND (-)		
血液	8.32 (-)	1.80 (-)	1.67 (-)	0.01 (-)	9.27 (-)	2.65 (-)	3.61 (-)	ND (-)		
骨髄	2.24 (-)	0.68 (-)	0.43 (-)	0.45 (-)	2.60 (-)	1.02 (-)	0.93 (-)	0.69 (-)		
骨	0.55 (-)	0.21 (-)	0.17 (-)	- (-)	0.73 (-)	0.28 (-)	0.25 (-)	- (-)		
脳	0.46 (0.02)	0.11 (<0.01)	0.11 (<0.01)	ND (ND)	0.49 (0.03)	0.18 (0.01)	0.20 (0.01)	ND (ND)		
カーカス	2.49 (10.69)	0.67 (2.91)	0.57 (2.39)	0.03 (0.1)	3.27 (14.56)	1.44 (0.39)	0.90 (3.81)	0.06 (0.2)		
脂肪	3.64 (-)	0.54 (-)	0.21 (-)	ND (-)	3.83 (-)	1.93 (-)	0.50 (-)	ND (-)		
消化管内容物	212.25 (56.52)	135.34 (59.89)	102.32 (46.17)	0.09 (ND)	168.65 (47.80)	179.03 (58.80)	77.24 (32.48)	0.17 (0.1)		
消化管	55.10 (13.06)	49.95 (10.23)	39.04 (12.90)	ND (ND)	47.21 (13.92)	37.60 (7.89)	61.50 (18.73)	0.03 (<0.1)		
生殖腺	1.21 (0.06)	0.39 (0.02)	0.32 (0.02)	ND (ND)	18.32 (0.02)	21.36 (0.01)	1.35 (0.01)	ND (ND)		
心臓	2.60 (0.05)	0.65 (0.01)	0.61 (0.01)	0.01 (ND)	2.77 (0.06)	0.98 (0.02)	1.13 (0.03)	ND (ND)		
腎臓	16.80 (0.72)	2.08 (0.09)	1.65 (0.07)	0.03 (ND)	21.34 (1.02)	3.34 (0.15)	3.15 (0.16)	0.08 (<0.1)		
肺臓	5.88 (0.16)	5.05 (0.15)	0.80 (0.02)	ND (ND)	6.96 (0.22)	2.75 (0.08)	1.48 (0.05)	0.01 (<0.1)		
肝臓	14.11 (2.41)	4.36 (0.78)	2.67 (0.60)	ND (ND)	13.58 (2.63)	5.46 (1.05)	5.21 (1.21)	ND (ND)		
筋肉	1.23 (-)	0.41 (-)	0.23 (-)	ND (-)	2.06 (-)	0.41 (-)	0.37 (-)	ND (-)		
皮膚	2.45 (-)	1.09 (-)	0.63 (-)	0.02 (-)	3.20 (-)	1.72 (-)	1.10 (-)	0.08 (-)		
脾臓	6.86 (0.08)	0.38 (<0.01)	0.31 (<0.01)	ND (ND)	4.33 (0.06)	0.84 (0.01)	0.51 (0.01)	ND (ND)		
子宮	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	5.28 (0.06)	3.02 (0.05)	1.22 (0.02)	0.01 (<0.01)		

() : 内は対投与量(%)

- : 算出せず

NA: 検査項目に該当せず

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表 3-2. ^{14}C -ベンンスルフロメチル投与後のラット組織中の ^{14}C 濃度、対投与量%

(各 5 匹の平均値、 μg 当量/g、%) (原報の補遺 1.0、8.2 の表による)

3-2. B群(20mg/kg で 15 日間投与後フェニル標識体、20mg/kg1 回投与)

組織	投与時間	
	雄	雌
	96	96
血漿	0.01 (—)	ND (—)
血液	0.04 (—)	ND (—)
骨髄	ND (—)	ND (—)
骨	— (—)	— (—)
脳	ND (ND)	ND (ND)
カーカス	ND (ND)	ND (ND)
脂肪	ND (—)	ND (—)
消化管内容物	1.54 (0.1)	0.01 (<0.1)
消化管	0.14 (—)	ND (ND)
生殖腺	0.01 (<0.1)	ND (ND)
心臓	ND (ND)	0.01 (<0.1)
腎臓	0.05 (ND)	0.04 (<0.1)
肺臓	0.01 (<0.1)	ND (ND)
肝臓	0.09 (ND)	ND (ND)
筋肉	0.01 (—)	0.01 (—)
皮膚	0.01 (<0.1)	ND (ND)
脾臓	0.01 (ND)	ND (ND)
子宮	NA NA	0.01 (<0.1)

() : 内は対投与量(%)

— : 算出せず

NA: 検査項目に該当せず

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表 3-3. ¹⁴C-ベンンスルフロメチル投与後のラット組織中の ¹⁴C 濃度

(各 5 匹の平均値、 μg 当量/g、%)

(原報の表 XX、XXX、XXXI による)

3-3. C群(フェニル標識体、1000mg/kg1 回投与)

組織	投与時間		雄				雌			
	1	4	12	96	1	4	12	96		
血漿	69.07 (-)	124.02 (-)	97.36 (-)	ND (-)	78.71 (-)	129.60 (-)	103.91 (-)	ND (-)		
血液	42.53 (-)	69.18 (-)	56.27 (-)	ND (-)	44.40 (-)	85.32 (-)	65.59 (-)	ND (-)		
骨髄	14.54 (-)	ND (-)	28.25 (-)	ND (-)	26.40 (-)	ND (-)	26.50 (-)	ND (-)		
骨	5.09 (-)	4.92 (-)	6.92 (-)	- (-)	3.45 (-)	4.94 (-)	2.34 (-)	- (-)		
脳	6.24 (ND)	1.82 (ND)	4.96 (ND)	ND (ND)	3.63 (ND)	7.78 (0.01)	3.68 (ND)	ND (ND)		
カーカス	32.64 (2.53)	26.49 (2.02)	26.23 (2.39)	ND (ND)	59.61 (4.53)	69.97 (5.28)	32.71 (2.68)	0.06 (<0.1)		
脂肪	38.51 (-)	20.90 (-)	9.98 (-)	ND (-)	71.30 (-)	15.93 (-)	9.30 (-)	ND (-)		
消化管内容物	13270 (61.64)	8901 (60.28)	6190 (47.34)	ND (ND)	13646 (55.88)	8791 (48.36)	8286 (56.94)	0.17 (ND)		
消化管	3108 (15.89)	2843 (13.59)	1072 (6.05)	ND (ND)	3632 (16.77)	2752 (11.90)	2347 (13.32)	ND (ND)		
生殖腺	1.81 (ND)	12.72 (0.01)	11.47 (0.01)	ND (ND)	80.94 (ND)	49.71 (ND)	30.95 (ND)	ND (ND)		
心臓	19.21 (0.01)	27.21 (0.01)	23.36 (0.01)	ND (ND)	12.73 (0.01)	68.30 (0.02)	26.55 (0.01)	ND (ND)		
腎臓	70.99 (0.05)	138.76 (0.10)	74.50 (0.06)	ND (ND)	107.30 (0.08)	89.51 (0.07)	138.86 (0.13)	0.31 (<0.1)		
肺臓	176.67 (0.08)	57.18 (0.03)	76.68 (0.04)	ND (ND)	398.83 (0.22)	627.61 (0.36)	30.69 (0.02)	ND (ND)		
肝臓	59.38 (0.19)	104.76 (0.37)	67.45 (0.28)	ND (ND)	107.76 (0.31)	114.38 (0.35)	67.48 (0.25)	ND (ND)		
筋肉	13.76 (-)	8.99 (-)	11.93 (-)	ND (-)	11.81 (-)	21.07 (-)	9.05 (-)	ND (-)		
皮膚	81.94 (-)	22.21 (-)	25.49 (-)	ND (-)	93.54 (-)	88.10 (-)	37.39 (-)	1.21 (-)		
脾臓	32.50 (ND)	15.55 (ND)	13.91 (ND)	ND (ND)	39.62 (0.01)	25.13 (ND)	9.89 (ND)	ND (ND)		
子宮	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	43.94 (0.01)	48.93 (0.01)	45.29 (0.01)	0.01 (ND)		

() : 内は対投与量(%)

- : 算出せず

NA: 検査項目に該当せず

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表 3-4. ¹⁴C-ベンンスルフロメチル投与後のラット組織中の¹⁴C濃度、対投与量%

(各5匹の平均値、μg当量/g、%)

(原報の表 XX, XXI, XXXVI, XXXVII による)

3-4. D群(ピリミジン標識体、1000mg/kg 回投与)

組織	投与時間		雄				雌			
	1	4	12	96	1	4	12	24	96	
血漿	83.05	142.13	111.57	0.21	62.37	149.57	204.29	53.62	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
血液	45.19	81.96	53.98	ND	35.89	84.01	125.48	34.63	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
骨髓	17.61	38.47	25.64	ND	14.89	26.27	69.67	5.52	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
骨	5.49	11.60	5.75	ND	3.05	6.92	11.44	1.91	-	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
脳	1.90	6.71	3.71	ND	3.44	4.82	8.55	0.93	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
カーカス	40.01	57.23	31.91	0.71	67.27	95.07	35.34	41.85	ND	
	(2.88)	(3.93)	(2.43)	(-)	(4.98)	(6.68)	(2.62)	(3.14)	(-)	
脂肪	38.93	15.40	8.00	ND	55.34	16.52	29.67	0.93	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
消化管内容物	11407	10380	11014	12.16	16776	12366	21014	4788	ND	
	(69.02)	(65.21)	(46.72)	(-)	(65.67)	(56.66)	(42.10)	(28.64)	(-)	
消化管	2530	2407	1878	ND	2795	2927	4399	647	ND	
	(11.05)	(10.20)	(9.56)	(-)	(12.86)	(14.22)	(19.58)	(2.54)	(-)	
生殖腺	5.84	16.10	11.45	ND	97.20	84.95	91.51	13.60	ND	
	(0.01)	(0.01)	(0.01)	(-)	(ND)	(0.01)	(ND)	(ND)	(-)	
心臓	44.85	35.47	26.25	ND	14.56	34.93	48.91	12.37		
	(0.01)	(0.01)	(0.01)	(-)	(ND)	(0.01)	(0.02)	(0.01)	(-)	
腎臓	126.82	102.81	119.72	0.31	62.29	112.83	154.65	43.87	ND	
	(0.09)	(0.07)	(0.09)	(-)	(0.04)	(0.01)	(0.12)	(0.04)	(-)	
肺臓	311.23	182.84	29.15	ND	358.04	62.37	64.54	26.38	ND	
	(0.18)	(0.09)	(0.01)	(-)	(0.21)	(0.03)	(0.03)	(0.02)	(-)	
肝臓	173.44	124.12	78.87	ND	123.07	148.00	147.15	46.04	0.42	
	(0.56)	(0.38)	(0.30)	(-)	(0.37)	(0.46)	(0.43)	(0.19)	(-)	
筋肉	21.48	15.69	9.21	ND	9.91	12.26	17.23	3.93	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
皮膚	33.58	30.24	22.05	3.42	12.49	24.34	42.64	25.51	ND	
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
脾臓	147.52	18.93	11.44	ND	16.95	15.67	29.03	4.68	ND	
	(0.02)	(ND)	(ND)	(-)	(ND)	(ND)	(ND)	(ND)	(-)	
子宮	NA	NA	NA	NA	33.15	44.65	87.76	18.15	ND	
	NA	NA	NA	NA	(0.01)	(0.01)	(0.02)	(ND)	(-)	

() : 内は対投与量(%)

- : 算出せず

NA: 検査項目に該当せず

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表4. ^{14}C -ベンスルフロメチル投与後のラット尿中の代謝物(0~96時間後の尿の合計、対投与量%)

(原報の表 XVIII~XXV による)

代謝物	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ベンスルフロメチル	ND	ND	0.1	0.1	ND	ND	0.1	0.1

A群：フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

B群：20mg/kg で15日間投与後フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C群：フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D群：ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

(各採取時点ごとの試料を別々に分析したが、採取時点による質的な差は少ない為合計値のみを示した。)

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表5. ¹⁴C-ベンスルフロメチル投与後のラット糞中の代謝物(0~96時間後の糞の合計、対投与量%)
(原報の表LI~LIVによる)

代謝物	A群		B群		C群		D群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ベンスルフロメチル			3.8	4.3	16.4	13.3	19.9	23.2

1) : DPX-F5384 との含量

2) : 、 との含量

A群：フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

B群：20mg/kg で15日間投与後フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C群：フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D群：ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

(各採取時点ごとの試料を別々に分析したが、採取時点による質的な差は少ない為合計値のみを示した。)

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

付表 6. ¹⁴C-ベンンスルフロメチル投与後のラット胆汁中の代謝物(0~24 時間後の胆汁の合計、対投与量%)
(原報の表 LV による)

代謝物	E 群	
	雄	雌
ODM-DPX-F5384[1]	13.7	8.3

1) : 0~4 時間の合計

2) : 4~24 時間の合計

3) : 0.0 は 0.05%以下を示す。

E 群 : フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

付表 7. ¹⁴C-ベンンスルフロメチル投与後のラット血漿中の代謝物

(0~12 時間後の血漿の合計、濃度 mg/g)

(原報の表 LV I ~LV III による)

代謝物	A 群		C 群		D 群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ベンンスルフロメチル	15.9	22.0	221.6	246.4	195.9	375.4

A 群 : フェニル標識体 20mg/kg1 回投与

C 群 : フェニル標識体 1000mg/kg1 回投与

D 群 : ピリミジン標識体 1000mg/kg1 回投与

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

2. 植物における代謝

圃場栽培の Japonica 種イネにおける標識体ベンスルフロメチルの代謝

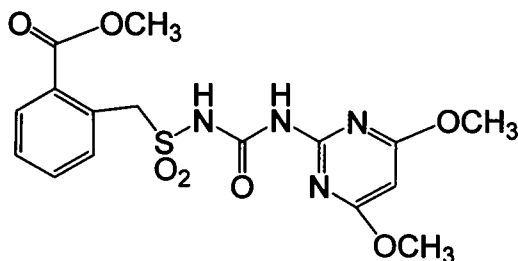
(資料 20-3)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1986 年

供試標識化合物：

化学構造：



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；フェニル標識体、ピリミジン標識体

放射化学的純度；%(両標識体とも)

供試植物：高さ約 15cm の水稲苗 (Japonica、品種不明)

方法：

薬剤処理；約 6 インチ高のイネ苗を 2 インチ湛水した水田 4 面に植え、各標識化合物の 0.3% 粒剤をそれぞれ 2 面ずつに処理した (処理量；90g ai/ha 相当)。

試料採取；処理前、処理後 30、60、90 日目及び収穫期 (99 日目) に、植物体、土壌 (6 インチ深) 及び田面水を採取した。土壌及び田面水については同時に対照試料も採取した。試料は分析時まで -20°C で冷凍保存した。

分析；水試料はそのまま液体シンチレーション計測 (LSC) し、放射活性を測定した。土壌試料は風乾し、植物体は茎葉と穀粒に分けて秤量後凍結乾燥し、それぞれ適量を取って燃焼後、LSC によって放射活性を測定した。植物体の一部は、クロロホルム、アセトニトリルで順次洗浄したのちアセトン/水 (1:1, v/v) で抽出した。抽出液のアセトンを留去し沈澱を分離した。残液 (上澄液) を pH10 に調整し *n*-ヘキサンまたはジクロロメタンで洗浄したのち、pH7 及び 3 下でジクロロメタン抽出した。

各画分の放射活性を測定し、放射活性を有する画分については濃縮して TLC 分析を行った。代謝物は対照標品とのクロマトグラフィーにより同定した。各代謝物の量は放射性ゾーンの面積をリニアアナライザーで測定して求めた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

結 果：

放射活性の分布

処理薬剤	試料		放射活性(ppm) ¹				
			0日	30日	60日	90日	99日
フェニル標識体 (90gai/ha)	植物体	茎葉	N.A. ²	0.005	0.006	0.005	0.004
		穀粒	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0.003
	土壌		0.013	0.010	0.010	0.010	0.010
	水		0.034	N.D. ³	N.D.	N.D.	N.D.
ピリミジン標識体 (90gai/ha)	植物体	茎葉	N.A.	0.003	0.009	0.009	0.007
		穀粒	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0.003
	土壌		0.005	0.005	0.009	0.013	0.008
	水		0.024	N.D.	0.006	0.007	0.005

1. 放射活性は μg (DPX-F5384 相当量)/g(試料)として表す。

2. 計測不能(試料なし)

3. 検出限界以下($<0.002\text{ppm}$)

イネ茎葉部中の放射活性は、試験期間中ほぼ一定でごく低く($\leq 0.009\text{ppm}$)、収穫時の穀粒中でも 0.003ppm と非常に低かった。土壌中の放射活性もほぼ一定で、DPX-F5384 換算で約 0.010ppm であった。田面水中の放射活性は、フェニル標識体では0日目のみ検出された(0.034ppm)のに対し、ピリミジン標識体では0日目と60日目から最終日まで低レベルで検出された($0.005\sim 0.024\text{ppm}$)。

植物体中の代謝物*

茎葉部中の 代謝物	放射活性(ppm) ¹							
	フェニル標識体処理				ピリミジン標識体処理			
	30日	60日	90日	99日	30日	60日	90日	99日
DPX-F5384	N.D. ²	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

1. 放射活性は μg (DPX-F5384 相当量)/g(試料)として表す

2. 検出限界以下($<0.0005\text{ppm}$)

3. 検出されず

*: 残留量がごく僅かであるため、総残留放射能に対する割合を算出することが出来なかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

イネ茎葉部において未変化の DPX-F5384 は検出されなかった。フェニル標識体処理の植物の茎葉では、種の代謝物、
が検出限界(0.0005ppm)より僅かに高い値で検出された。ピリミジン標識体処理の茎葉ではとのみが検出された。また、90 及び 99 日目の茎葉部試料で TLC プレートの原点に留まっていた放射活性の一部に β -グルコシダーゼ処理をしたが、有効ではなかった。穀粒の放射活性は両標識体処理とも 0.003ppm の低レベルで、このうち抽出されたのは 50%以下であり、TLC では明確な代謝物は検出できなかった。

結論：90g ai./ha(通常の高使用量は 75g ai./ha)用量の ^{14}C -DPX-F5384 を処理した水田で生育した Japonica 種イネは、本除草剤をごく僅かな量しか吸収しなかった。イネ体中における代謝は急速且つ広範囲であり、収穫時のイネ体中に DPX-F5384 は検出されず、

微量代謝物が認められた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

温室栽培の Indica 種イネにおける ^{14}C -DPX-F5384 の代謝試験

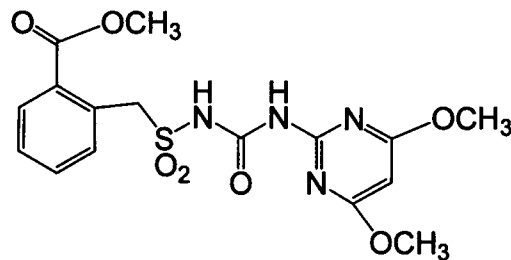
(資料 20-4)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1984 年

供試標識化合物：

化学構造：



*標識位置

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；

放射化学的純度；

供試植物：水稲苗(品種名：Star Bonnet)

方 法：

薬剤処理；土壌処理及び水耕処理の 2 種類の処理区を設けた。土壌処理は、苗を 4 ヶ月間温室(明期 14 時間/暗期 10 時間、人工光、室温(21℃前後))で育成し、その翌日に供試化合物の 0.33%粒剤を 40gai/ha(低用量区)、または 200gai/ha(高用量区)用量で処理し、4 ヶ月後の収穫期まで栽培して行なった。

水耕処理は、初期代謝物を得るため供試化合物()を 10ppm を含む水耕液で 24 時間栽培したのち、供試化合物を含まない水耕液で 24 時間栽培して行なった。

試料採取時期；処理 1~4 ヶ月後に植物全体を採取した。茎葉、根、穀粒に分けて秤量後、分析に供した。

分 析；採取した植物体を燃焼処理して、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。

凍結した植物体を細切し、アセトニトリルとクロロホルムで順次洗浄した後 80%アセトンで抽出した。抽出液のアセトンを留去し、水層を塩基性にしてヘキサンで洗浄後、中性及び酸性条件下でジクロロメタンによる抽出を行なった。洗浄液と抽出液の放射活性を測定した後 TLC によって代謝物を分離、同定、定量した。極性代謝物については β -グルコシダーゼ及びスルファターゼによる酵素試験も実施した。

同様の溶媒抽出法で主要な初期代謝物である を単離し、カラムクロマトグラフィーで精製後、質量分析によってその構造を確認した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

結 果：

放射活性分布；各採取時における植物体中の放射活性の分布を表に示した。

DPX-F5384 処理量(g/ha)	採取時期 (処理後)	植物体部位	総放射活性	
			ppm ^a	対処理量%
40	3ヵ月	根	0.093	2.7
		茎葉	0.019	2.7
		穀粒	0.020	0.2
	4ヵ月	根	0.045	6.2
		茎葉(わら)	0.023	3.4
		穀粒	0.009	0.2
200	1ヵ月	根	0.87	2.6
		茎葉	0.12	1.1
	2ヵ月	根	0.37	2.4
		茎葉	0.08	3.2
	3ヵ月	根	0.34	1.7
		茎葉(わら)	0.11	2.9
	4ヵ月	穀粒	0.08	0.2
		根	0.26	3.7
4ヵ月	茎葉(わら)	0.22	3.9	
	穀粒	0.07	0.2	

a. DPX-F5384 相当量

1～4ヵ月後に採取された植物体中の放射活性濃度は、採取時期による変動は小さく、また、いずれの時期においても根中濃度の方が茎葉中濃度より高くなっていた。収穫期の穀粒中濃度はかなり低い値であり低用量区で0.01ppm、高用量区で0.07ppm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デュポン株式会社にある。」

代 謝；モデル水田処理試験の各採取時における代謝物を以下に示す。

化合物名		放射活性(ppm ^a)							
		低用量区(400g ai/ha)			高用量区(200g ai/ha)				
		茎葉		穀粒	茎葉				穀粒
		3ヵ月	4ヵ月	4ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	4ヵ月
DPX-F5384	残留量	0.003	<0.001	<0.001	0.005	0.003	0.005	0.001	0.002
	%TRR	14	<5	<10	5	4	5	<1	3
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
	残留量								
	%TRR								
(合計)	残留量								
	%TRR								

a. DPX-F5384 相当量

b. 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デュポン株式会社にある。」

2) 24 時間の水耕試験 (10ppm DPX-F5384 処理) における代謝物

化合物名	DPX-F5384						
ppm ^a	2.2						
合計							

aDPX-F5384 相当量

b 本化合物は TLC、HPLC 及び質量分析によって同定された

*P1~3 : 未知の極性物質

24 時間の短期間水耕試験の結果から、DPX-F5384 は速やかに
 へ代謝されると推定される。

長期間のモデル水田試験では DPX-F5384 は主に、

に代謝され、

時間とともに増加する傾向が認められた。3 ヶ月目の茎葉には
 も僅かに検出された。 は幼植物では検出された

が、2 ヶ月後からは殆ど検出されなくなり、
 の比率が増加した。

また、収穫時(処理後 4 ヶ月目)の茎葉及び穀粒中の DPX-F5384 濃度は極めて低く、
 低用量区 (40g ai/ha) では 0.001ppm 以下、高用量区 (200g ai/ha) でも 0.001~
 0.002ppm に過ぎなかった。

また、 にβ-グルコシダーゼ及びスルファターゼによる酵素処理をして
 も明らかな変化はなかったことから、これらの
 ではないと考えられた。

次頁に、ベンスルフロロンメチルの植物における推定代謝経路を示す。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ベンスルフロメチルの植物内における推定代謝経路

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

3. 土壌における運命

日本の稲作水田土壌における ^{14}C -DPX-F5384 の嫌気的水系での代謝

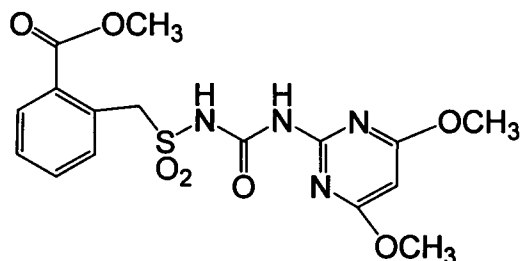
(資料 20-5)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1986 年

供試標識化合物：

化学構造；



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；フェニル標識体、ピリミジン標識体

放射化学的純度；(両標識体とも)

供試土壌：①長野稲作水田沈渣：微砂質壤土

有機物含量 2.3%、陽イオン交換容量 21.9meq/100g

②栃木稲作水田沈渣：微砂質壤土

有機物含量 12.6%、陽イオン交換容量 55.0meq/100g

方法：

薬剤処理；湛水状態で保存し、完全に嫌気の状態になった湿潤水田沈渣(1区 75g、乾土にして栃木約 40g、長野約 50g 相当)を 150mL の水とともにプラスチック瓶に入れ、各嫌気的水系試料を調製した。フェニル標識体またはピリミジン標識体を 0.1ppm(乾土当り)の濃度で処理した後、瓶を窒素で満たして密栓した。処理直後に採取した分析用の試料以外は 25°C 暗所でインキュベートした。

試料採取及び分析；処理日(処理直後)及び 2、4、8、16、25、53 週目に 1 瓶ずつを採取して抽出、分析に供した。各試料は遠沈して水層と沈渣に分け、水層は酢酸酸性としてジクロロメタンで抽出した。沈渣はメタノール/ジクロロメタン/2M 炭酸アンモニウム水溶液(MMA)で抽出、MMA 層を濃縮して有機溶媒を留去した後、酢酸酸性でジクロロメタン抽出した。MMA 抽出後の沈渣はアセトン/0.1M 炭酸アンモニウム水溶液(アセトン/AC)で還流抽出し抽出液を濃縮して有機溶媒を留去した後、酢酸酸性でジクロロメタン抽出した。

各抽出液及び残りの水層は一部を放射活性の測定に供し、残りは濃縮して TLC 及び

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。」

HPLC に供した。抽出後の沈渣は風乾後燃焼処理し放射活性を測定した。

結 果：

放射活性分布；全放射活性の回収率は栃木及び長野土壤の両系、両標識体を通じて 71～108%の範囲にあった。両系とも放射活性の大部分は沈渣に分布しており（栃木では 0 日目を除き 90%以上、長野では 70～90%）、全般的に、両系とも水層から土壤への放射活性の移行が認められた。沈渣中の放射活性は時間とともに抽出不能分が増加したが、この傾向は長野土壤の系で著しく、2 週間目では 15～20%、53 週目では 35～40%が抽出不能であった。栃木土壤の系では抽出不能分は最初の 25 週は約 10%で 53 週目には約 20%となった。

代謝物；ピリミジン標識体からは 種の主要代謝物が生成した。

は栃木土壤では 53 週目に最高値約 20%に、長野土壤では 1 ヶ月後に最高値 10～13%に達し、以後減少して 53 週目には 8%になった。

は両土壤系で、試験期間の中頃に 20～30%に達し、以後減少して 53 週目には僅か 1～2%になった。

また、DPX-F5384 よりも は、栃木の系で約 %、長野の系では約 %に達したが、1 種で処理した放射活性の %以上を占めるものは認められなかった。その他に分類した化合物は HPLC 分析におけるバックグラウンドの放射活性の総量と考えられた。

フェニル標識体からは 種の主要代謝物及び 1 種の微量代謝物が生成した。栃木土壤の系では

は試験期間中一定で約 20%を占めていたが、長野土壤の系では 8 週目（約 %）以後減少して 53 週目には %になった。 は長野土壤の系でのみ検出され 8 週目に %の最高値を示したが、53 週目には %に低下した。

も長野土壤の系でのみ検出されたが、試験期間中 %を越えることはなかった。

フェニル標識体からの極性代謝物は栃木土壤の系で 53 週目に約 %を示した。“その他”に分類した化合物は、長野の系で 16 週目に %に達したが、その後減少して 週目には %になった。また、フェニル標識体で処理した栃木土壤の系の 8 及び 16 週目試料で、未同定代謝物が高レベル（%）で見られたが、他の時期には全く見られなかったことから、これは不純物の混在によるものと思われた。

ピリミジン及びフェニル標識の DPX-F5384 で処理した栃木及び長野の系における水層及び土壤中の放射活性の組成を表 1 及び表 2 に示す。

結 論：DPX-F5384 は長野土壤の嫌気的水系では急速に（第 1 半減期＝5～6 週）、栃木土壤の系ではより緩やかに（第 1 半減期＝53 週）分解された。主要代謝物は加水分解物及び と であつた。これらの分解物は親化合物と同様に主に嫌気的水系の土壤部分に存在しており、次第に土壤との結合を強めた。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表1. プリミジン標識体処理：各放射性物質の残留量

供試 土壌	週	抽出層	対処理量%						
			DPX- F5384						
栃木 土壌	0	水層	19.2						
		沈渣	69.2						
		(合計)	88.4						
	2	水層	2.5						
		沈渣	70.8						
		(合計)	73.4						
	4	水層	2.7						
		沈渣	52.8						
		(合計)	55.6						
	8	水層	0.5						
		沈渣 1	12.5						
		(合計)	13.1						
	16	水層	0.5						
		沈渣	70.6						
(合計)		71.2							
25	水層 2	NA							
	沈渣	62.8							
	(合計)	62.8							
53	水層 2	NA							
	沈渣	43							
	(合計)	43							
長野 土壌	0	水層	5.5						
		沈渣	85.3						
		(合計)	90.9						
	2	水層	17.4						
		沈渣	36.4						
		(合計)	53.9						
	4	水層	20.8						
		沈渣	30.6						
		(合計)	51.4						
	8	水層	8.6						
		沈渣	25.8						
		(合計)	34.5						
	16	水層	<0.1						
		沈渣	13.9						
(合計)		13.9							
25	水層	<0.1							
	沈渣	21.3							
	(合計)	21.3							
53	水層	<0.1							
	沈渣	15.1							
	(合計)	15.1							

1：MMA 抽出物(処理量 65%)を操作中損失してしまい分析できなかったため、アセトン/AC 抽出物(処理量の 30%)のみの分析結果である。

2：水層には放射性物質が殆ど含まれていなかったため分析を行わなかった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表2. フェニル標識体処理：各放射性物質の残留量

供試 土壌	週	抽出層	対処理量%								
			DPX -F5384								
栃木 土壌	0	水層	16.6								
		沈渣	71								
		(合計)	87.6								
	2	水層	1.2								
		沈渣	58.8								
		(合計)	60								
	4	水層	2								
		沈渣	46.3								
		(合計)	48.3								
	8	水層	0.6								
		沈渣	63.7								
		(合計)	64.3								
16	水層	0.3									
	沈渣	57									
	(合計)	57.3									
25	水層	<0.1									
	沈渣	47.9									
	(合計)	47.9									
53	水層	<0.1									
	沈渣	42.1									
	(合計)	42.1									
長野 土壌	0	水層	5.7								
		沈渣	88.7								
		(合計)	94.5								
	2	水層	17.7								
		沈渣	35.6								
		(合計)	53.3								
	4	水層	19.1								
		沈渣	30.3								
		(合計)	49.4								
	8	水層	8.9								
		沈渣	21								
		(合計)	29.9								
16	水層	0.6									
	沈渣	19.7									
	(合計)	20.3									
25	水層	0									
	沈渣	15									
	(合計)	15									
53	水層	0.1									
	沈渣	17.2									
	(合計)	17.4									

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

標識体ベンスルフロンメチルの好気的水系における代謝

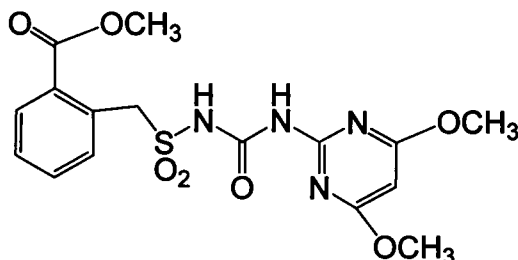
(資料 20-6)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

化学構造；



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；フェニル標識体、ピリミジン標識体

放射化学的純度；

供試土壌：①長野水田土壌(日本)：微砂質壤土

有機物含量 2.3%、陽イオン交換容量 21.9meq/100g

②栃木水田土壌(日本)：微砂質壤土

有機物含量 12.6%、陽イオン交換容量 55.0meq/100g

③カリフォルニア水田土壌(米国)：微砂質壤土

有機物含量 1.9%、陽イオン交換容量 17.5meq/100g

方法：

薬剤処理；各地区の土壌を、それぞれ10個の三角フラスコに75g(乾土50g相当)ずつ入れ、土壌層の上約1cmまで水を満たした。フラスコは25℃暗所の恒温槽中で14日間のブレインキュベーションを行い、土壌中微生物を活性化した好気的水系試料を調製した。土壌を入れた試験容器に、フェニル標識体またはピリミジン標識体を乾土当り約0.1ppm(フェニル標識体0.13ppm、ピリミジン標識体0.125ppm)の濃度で添加し、ブレインキュベーションと同様に25℃暗所の恒温槽中で密栓して保存した。CO₂モニタリング用の試験容器には水酸化ナトリウムトラップを装着した。各土壌当り1つのフラスコは、水酸化ナトリウムを入れたガス洗浄瓶と繋いで空気を減圧吸引し、¹⁴CO₂発生量を測定した。その他のフラスコは、1日に4回(1回30秒間)通気を行なった。

試料採取及び分析；処理後0、1、2、5(ピリミジン標識体処理の場合は4)、7、14、21及び30日目に1瓶ずつを採取して抽出、分析に供した。土壌試料の採取と同時に¹⁴CO₂

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

捕集用の水酸化ナトリウム溶液を入れかえ、捕集された $^{14}\text{CO}_2$ を定量した。
各試料は遠沈して水層と土層に分けた。水層は酢酸酸性としてジクロロメタンで抽出した。土層はメタノール/ジクロロメタン/2M 炭酸アンモニウム (MMA) で抽出し、MMA 層を濃縮して有機溶媒を留去した後、リン酸酸性でジクロロメタン抽出した。
MMA 抽出後の土層はアセトン/2M 炭酸アンモニウム (AA) で還流抽出し、抽出液を濃縮して有機溶媒を留去した後、BondElut[®]C2 カラムに通してアセトニトリルで溶出した。

各抽出液及び残りの水層は一部を放射活性の測定に供し、各抽出液は残りを濃縮して HPLC 分析に供した。抽出後の土層は風乾後燃焼処理し放射活性を測定した。

結 果 :

放射活性分布 ; フェニル標識体処理の栃木土層の 0 日目試料を除いて、放射活性の 90%以上が系の土層に存在していた。土層中の放射活性は、大部分(存在量の 70%以上)が MMA 中に抽出され、引き続いての AA によるソクスレー抽出と合わせると抽出効率は 95%以上であった。

ピリミジン標識体処理の場合もフェニル標識体処理の放射活性分布と同様であった。土層中の放射活性は、大部分(存在量の 65~86%)が MMA 中に抽出され、引き続いての AA によるソクスレー抽出と合わせて抽出効率は 95%以上になった。

$^{14}\text{CO}_2$ として回収された放射活性は、3 種の土層全てにおいて低量で、総放射活性の 3%以下であった。

フェニル標識 DPX-F5384 からは代謝物として、

が同定された。このうち主要な代謝物は

30 日目の試料においても、

として回収された。

フェニル標識の DPX-F5384 の分解は、3 種の土層において比較的似ており、半減期は約 2 ヶ月と推定される。

ピリミジン標識 DPX-F5384 からは代謝物として、

が同定された。このうち主要な代

謝物は

であったが、処理量の 10%以下しか存在せず、
も処理量の であつた。

最終採取時(30 日目)の試料において、

、未変化

の DPX-F5384 であつた。ピリミジン標識の DPX-F5384 の分解は、フェニル標識の場合と同じく、3 種の土層において同様であり、半減期は約 2 ヶ月と推定される。

結 論 : DPX-F5384 で処理した好気的水系において、薬剤の大部分が土層に吸着される。この系において、DPX-F5384 の第 1 半減期は約 2 ヶ月である。分解は加水分解及び/または酸化条件下で起こると思われる。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1. 各標識体処理土壌における代謝物の残留量

供試土壌	日	対処理量%					対処理量%				
		フェニル標識体処理					ピリミジン標識体処理				
		DPX-F5384					DPX-F5384				
カリフォルニア土壌	0	96.5					94.8				
	1	86.4					95.4				
	2	86.1					-				
	5	87.9					84.8				
	7	69.8					82.3				
	14	78.7					78.4				
	21	71.7					71.6				
	30	66.8					71.3				
長野土壌	0	94.0					95.3				
	1	90.8					97.9				
	2	88.8					-				
	5	85.5					84.1				
	7	81.8					84.3				
	14	79.2					80.9				
	21	68.2					73.1				
	30	-					60.6				
栃木土壌	0	95.1					90.1				
	1	90.4					95.0				
	2	86.9					-				
	5	85.8					89.7				
	7	87.6					83.6				
	14	85.7					77.0				
	21	76.0					77.3				
	30	-					63.1				

N.D. : 検出されなかった (<0.5%)

- : 試料が水酸化ナトリウムで汚染されたため、分析しなかった

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ベンスルフロンメチルの好氣的土壤における代謝

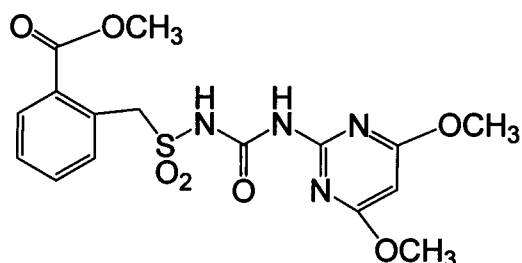
(資料 20-7)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

化学構造；



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

比放射活性；フェニル標識体、ピリミジン標識体

放射化学的純度；フェニル標識体、ピリミジン標識体

供試土壤：①長野水田土壤(日本)：微砂質壤土

有機物含量 2.3%、陽イオン交換容量 21.9meq/100g

②栃木水田土壤(日本)：微砂質壤土

有機物含量 12.6%、陽イオン交換容量 55.5meq/100g

③カリフォルニア水田土壤(米国)：微砂質壤土

有機物含量 1.9%、陽イオン交換容量 17.5meq/100g

方法：

薬剤処理；乾土50g相当の各生土(最大圃場容水量の70%含水)に、各標識化合物を濃度が0.1ppmとなるよう含水アセトン溶液として添加した。各土壤は側管に0.1Nの水酸化ナトリウム溶液を入れたバイオメーターフラスコに入れ、酸素を通した後栓をして25±3°Cの暗所でインキュベートした。滅菌土壤についても同様の処理を行った。好氣的条件を保つため、非滅菌土壤には少なくとも2週間に1回酸素を通した。滅菌土壤は10週間に1回酸素を通した。

全ての試験容器について、土壤中水分を最大圃場容水量の70%に維持するため、必要に応じて滅菌蒸留水を添加した。

試料採取；非滅菌土壤は薬剤処理日、処理後1、2、4、8、14、19、28及び36週目に、滅菌土壤は薬剤処理日、処理後10、20、30及び40週目にそれぞれ採取し、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デュポン株式会社にある。」

土壌採取と同時にフラスコ側管の水酸化ナトリウム溶液を入れ換え、捕集された $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ を定量した。

分析；各土壌試料は、炭酸アンモニウム、ジクロロメタン/メタノール/2M 炭酸アンモニウム(4:3:1、v/v/v)及びアセトンで順次抽出した。各溶媒抽出液は全て混合し、濃縮した。濃縮液は3~4℃で一夜冷却した後遠心分離し、上澄液を再び濃縮して乾固させた。

抽出残渣の土壌はアセトン/0.1M 炭酸アンモニウム(3:1、v/v)で1時間還流抽出後さらにアセトンで抽出し、抽出液を先の還流抽出液と混合し濃縮した。

各抽出液及び残渣土壌の放射活性をLSCにより測定した。TLC及びHPLCにより抽出液から代謝物を分離し、同定・定量した。

結果：

滅菌処理；滅菌土壌中の微生物密度は、試験開始時にはいずれの土壌においても検出限界(500個/g土壌)以下であったが、その後かなり増加した。これらの土壌は明らかに滅菌されていないかった。土壌中に存在したバクテリア及び菌の種類については調査しなかった。

放射活性の回収；土壌の種類及び処理薬剤の放射性標識位置にかかわらず、同様の放射活性分布の傾向が認められた。

溶媒抽出と熱アセトン還流抽出により抽出されない土壌“結合”放射活性量は時間とともに増加し、非滅菌土壌では試験終了時(36週後)に、処理した放射活性の12~35%となった。DPX-F5384の CO_2 への転換の程度から考えて、土壌と結合した放射性残留物の一部は微生物細胞にすでに取り込まれたものと考えられる。一方、滅菌土壌の“結合”放射活性量は5~21%(40週後)であり、非滅菌土壌の約半分であった。これはおそらく、熱処理によって土壌中の微生物密度が減少し、さらに放射活性を結合または取り込む土壌中の酵素やその他の物質が熱分解されたことによると思われる。

非滅菌の長野及びカリフォルニア土壌ではフェニル標識体から生じた $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の方がピリミジン標識体から生じたものより発生速度も早く、量も多かったが、栃木土壌では量は同等で且つ長野及びカリフォルニア土壌のピリミジン標識体の場合と同程度であった。また、捕集液中の放射活性が殆んど全部バリウム沈澱していることから、揮発性の放射活性が CO_2 としてのみ存在していたことを強く示唆している。一方、滅菌土壌では、いずれの地区においても、かなり多くの微生物を含んでいるにもかかわらず、両標識体処理とも CO_2 は殆んど生成されなかった。このことは、全ての微生物がDPX-F5384を完全に CO_2 に代謝する能力を持っているわけではないことを示唆している。

好氣的微生物活性の高い3種の土壌におけるDPX-F5384の第1半減期は約4週間であり、処理後36週目までには3回の半減期があった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

土壌中での DPX-F5384 の消失に伴ない、いくつかの不揮発性代謝物が生成された。

フェニル標識体処理土壌から抽出された代謝物は、

であり、ピリミジン標識体

処理土壌から抽出された代謝物は

であった。これらの

のものであり、フェニル環及びピリミジン環を含む化合物と考えられ、もう 1 種はフェニル環由来のものと考えられた。

非滅菌土壌中で検出された代謝物は、滅菌土壌中においても検出され、しばしば前者よりかなり高い濃度で認められた。このことから、非滅菌土壌中では微生物が代謝物をさらに分解し、無機化していると考えられた。

結 論：好氣的条件下において DPX-F5384 は、日本及び米国土壌中に存在する微生物によって急速に分解され、分解物はさらに CO₂ へと代謝される。

DPX-F5384 の分解速度及び代謝物の量に、多少の差は見られたが、試験した 3 種の土壌中における DPX-F5384 の運命は本質的には同じであった。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

表 1. 各標識体処理土壌における代謝物の残留量(非滅菌土壌)

試料	週	ピリミジン標識体				フェニル標識体					
		放射活性(ppb) ^a				放射活性(ppb) ^a					
		DPX-F5384				DPX-F5384					
カリフォルニア土壌	0	86				86					
	1	66				66					
	2	59				62					
	4	44				41					
	8	46				31					
	14	34				18					
	19	38				22					
	28	25				9					
36	29				10						
長野土壌	0	86				79					
	1	83				52					
	2	61				52					
	4	41				37					
	8	40				32					
	14	35				18					
	19	24				16					
	28	13				8					
36	22				8						
栃木土壌	0	69				67					
	1	38				31					
	2	54				53					
	4	49				36					
	8	35				28					
	14	27				18					
	19	18				14					
	28	18				10					
36	21				9						

a. ng (DPX-F5384 相当量) / g (乾土)

b. DPX-F5384 に対する TLC 上の相対移動距離

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ベンスルフロメチルの土壌中における推定代謝経路

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

4. 水中運命に関する試験

加水分解運命試験

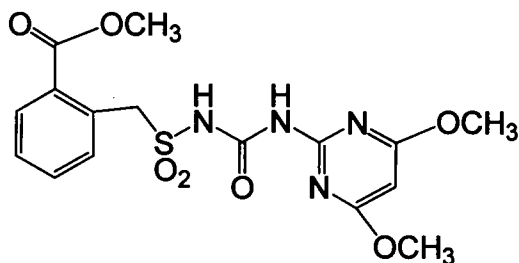
(資料-21)

試験機関：リセルカ社

報告書作成年：2002年[GLP 対応]

供試化合物：

化学構造：



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

放射化学的純度； %以上(ピリミジン環標識及びフェニル環標識)

比放射活性； (ピリミジン環標識)及び μ Ci/mg(フェニル環標識)

供試水溶液：以下の3種類の緩衝液を調整し、0.2 μ mのフィルターを通して滅菌したものを供試した。

pH4：0.01M 酢酸塩緩衝液

pH7：0.01M リン酸塩緩衝液

pH9：0.01M ホウ酸塩緩衝液

試験方法：¹⁴C標識ベンスルフロメチルのアセトニトリル溶液を滅菌済緩衝液で希釈して1.0ppmの試験溶液を調整した。試験溶液中のアセトニトリル濃度は1%未満であった。各試験溶液(約2mL)を分注した滅菌済み琥珀色ネジ栓付バイアルをアルミホイルで覆い、25 \pm 1 $^{\circ}$ Cの暗条件下でインキュベートした。分解物の同定用には、別の試験容器(5, 25mL)を用いた。

試料採取：pH4：処理後0, 2, 4, 6, 10, 21及び30日

pH7, 9：処理後及び0, 7, 14, 21及び30日

分析方法：試料の一部(100 μ L)を採取し、液体シンチレーションカウンター(LSC)で総放射能を測定した。その後、さらなる試料の一部(300 μ L)を用いてHPLCで分解物の同定及び定量を行った。pH4の試料は、半減期に相当する6日後にTLCで分解物を同定した。

半減期：加水分解半減期は一次反応速度式を用いて算出した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

結果：

放射能分布；ベンスルフロノメチルは、pH4 で速やかに分解され、加水分解物として及び
 が検出された。pH7 では試験期間中に分解はほとんど認められなかった。pH9 においては緩やかな分解により、加水分解物
 、及びが生じた。
 各 pH における緩衝液中の放射能分布及び分解を下表に示す。

pH4 における放射能分布

処理後 日数	ピリミジン環標識				フェニル環標識			
	ベンスル フロノメチル				ベンスル フロノメチル			
0	95.7				97.6			
2	74.9				76.6			
4	57.0				59.0			
6	49.5				48.7			
10	30.3				29.4			
21	10.3				8.2			
30	2.7				3.3			

表中数値は処理放射能に対する割合(%)nd:検出されず

pH7 における放射能分布

処理後 日数	ピリミジン環標識				フェニル環標識			
	ベンスル フロノメチル				ベンスル フロノメチル			
0	96.1				97.3			
7	103.8				98.0			
14	92.1				94.5			
21	94.2				94.4			
30	90.8				95.5			

表中数値は処理放射能に対する割合(%)nd:検出されず

pH9 における放射能分布

処理後 日数	ピリミジン環標識				フェニル環標識			
	ベンスル フロノメチル				ベンスル フロノメチル			
0	96.0				97.1			
7	92.9				96.2			
14	89.9				90.7			
21	86.2				89.3			
30	82.9				84.3			

表中数値は処理放射能に対する割合(%)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デュポン株式会社にある。」

以下にベンスルフロロンメチルの推定加水分解経路図を示す。

推定半減期：ベンスルフロロンメチルの加水分解推定半減期を下表に示す。

試験温度	pH	推定半減期	速度定数
25℃	4	6 日	0.1143
	7	安定	
	9	1 4 1 日	0.0049

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

水中光分解運命試験

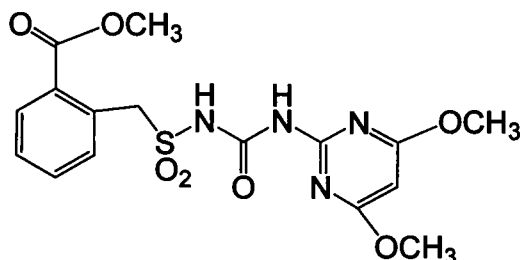
(資料-22)

試験機関：リセルカ社

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

供試化合物：

化学構造：



*標識位置 1:フェニル標識体
2:ピリミジン標識体

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

放射化学的純度； %以上(ピリミジン環標識及びフェニル環標識)

比放射能； (ピリミジン環標識)及び $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (フェニル環標識)

供試水：

滅菌自然水；①カプリニ農場(イタリア、カステナソ)より採取した池水(pH7.5)

0.2 μm のフィルターを通して滅菌した。

②テンマイルクリーク(米国、フロリダ)より採取した河川水(pH8.1)

0.2 μm のフィルターを通して滅菌後、1NHCLを用いてpH7に調整した。

滅菌緩衝液；pH7の0.01Mリン酸緩衝液は、緩衝液調整後に0.2 μm のフィルターを通して滅菌した。

光源：キセノンランプ(290nm以下の光はフィルターで除去)

光強度：496W/m²(一日あたりの積算値、測定波長範囲284-386nm)

試験方法：¹⁴C 標識ベンスルフロメチルのアセトニトリル溶液を滅菌済供試水で希釈して約1.0ppmの試験溶液を調整した。試験溶液中のアセトニトリル濃度は0.1%未満であった。各試験溶液は、滅菌済の試験容器に分注し、光照射器内に設置した。暗所対照区の試験容器はアルミホイルで覆い、暗条件下でインキュベートした。

試験温度：25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$

試験期間：15日間(連続光照射)

試験容器：石英製蓋つき広口瓶(滅菌済)

試料採取：池水：処理後0, 0.3, 1, 3, 7, 10及び15日

河川水及び緩衝液：処理後0, 2, 4, 7, 10, 12及び15日

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

分析方法：試料の一部(250 μ L)を採取し、液体シンチレーションカウンター(LSC)で総放射能を測定した。その後、さらなる試料の一部(250 μ L)を用いてHPLCによる分解物の定性を行った。HPLC/MSを用いた分解物の分析も実施した。

半減期：加水分解半減期は一次反応速度式を用いて算出した。

結果：

放射能分布；各供試水中の放射能分布を下表に示す。

自然水(カブリニ農場池、光照射区)における放射能分布[表中数値は処理放射能に対する割合(%)]

処理後 日数	ピリミジン環標識			フェニル環標識		
	ベンズ メチル			ベンズ メチル		
0	96.5			99.2		
0.33	97.1			95.5		
1	81.7			91.4		
2	80.3			86.5		
3	68.4			81.2		
7	46.2			70.0		
10	38.3			58.5		
15	23.6			46.6		

自然水(テンマイルクリーク、光照射区)における放射能分布[表中数値は処理放射能に対する割合(%)]

処理後 日数	ピリミジン環標識			フェニル環標識		
	ベンズ メチル			ベンズ メチル		
0	93.4			95.7		
2	93.9			93.8		
4	89.5			94.4		
7	88.7			89.0		
10	86.2			86.4		
12	86.7			84.8		
15	85.1			85.6		

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

pH7 緩衝液(光照射区)における放射能分布[表中数値は処理放射能に対する割合(%)]

処理後 日数	ピリミジン環標識			フェニル環標識		
	ベンズル フロメチル			ベンズル フロメチル		
0	97.4			97.5		
2	94.8			91.2		
4	92.1			88.7		
7	83.9			79.6		
10	81.5			73.8		
12	82.5			68.0		
15	72.1			63.6		

pH7 緩衝液(暗所対照区)における放射能分布[表中数値は処理放射能に対する割合(%)]

処理後 日数	ピリミジン環標識			フェニル環標識		
	ベンズル フロメチル			ベンズル フロメチル		
0	95.5			97.0		
2	95.1			97.5		
4	95.5			95.3		
7	93.5			94.1		
10	93.7			96.5		
12	95.7			95.2		
15	95.3			95.4		

処理放射能の 以上検出された水中光分解物として
及び が検出された。
次頁にベンズルフロメチルの推定水中光分解経路図を示す。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

推定水中光分解経路図：

推定半減期；ベンスルフロンメチルの水中光分解推定半減期を下表に示す。

試験区	供試水	半減期	速度定数
光照射区	カブリニ農場池水	10 日	0.0712
	テンマイルクリーク河川水	89 日	0.0078
	滅菌緩衝液	29 日	0.0237
暗所対照区	滅菌緩衝液	安定	

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

^{14}C -DPX-F5384 の加水分解

(資料-20-参考-1)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1983年

要約

25℃の暗所において pH5、pH7、pH9 での ^{14}C -DPX-F5384 の加水分解性を 30 日間試験した。

DPX-F5384 は pH5 では半減期 11 日で加水分解された。主な放射性加水分解物は

と

であった。

pH7 と pH9 では DPX-F5384 の加水分解は緩やかで最初の放射活性の %が 30 日後も DPX-F5384 として残っていた。他の加水分解物は同定されなかったが、いくつかの高極性物質が検出された。

全ての試験溶液において、総放射活性に損失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デュポン株式会社にある。」

¹⁴C-DPX-F5384 の水中での光分解

(資料-20-参考-2)

試験機関：米国デュポン社中央研究所

報告書作成年：1984 年

要約

pH5、pH7、pH9 の滅菌した緩衝液中での 10ppm の ¹⁴C-DPX-F5384 の光分解性を試験した。モデル太陽光を照射した溶液中での DPX-F5384 の分解を、暗所に保存した対照溶液中での分解と比較した。全ての試験溶液は 25℃に保った。

¹⁴C-DPX-F5384 の光分解は非常に急速に進行し、第 1 半減期は 4 時間であった。光を照射した全ての溶液における分解速度は同じであった。暗所対照区の分解は pH に依存し、半減期は 9 日から 30 日以上まで開きがあった。

加水分解において最も安定な pH (pH9) において、DPX-F5384 の光分解によって数多くの分解物が生じ、その全てが低濃度で存在した。これらのうち最も多かったのは であり、
。より長時間モデル太陽光を照射すると放射活性の消失が生ずることは、中間分解物がさらに揮発性物質に分解することを示唆している。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

5. 土壌吸着性に関する試験

4 種水田土壌を用いた土壌吸着性試験

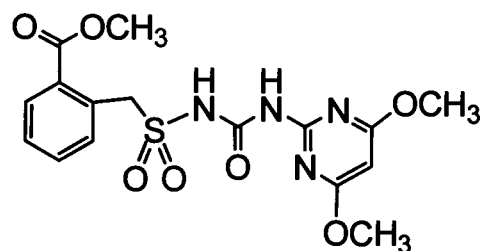
(資料 23)

試験機関：(財)日本食品分析センター
報告書作成年：2006年[GLP 対応]

供試標識化合物：ベンスルフロロンメチル

化学名；methyl α -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl-sulfamoyl)-*o*-toluate

化学構造；



供試土壌：以下の土壌を 2mm の篩を通して風乾させたものを試験に用いた。また、試験に先立ち水分含量を測定した。供試土壌の物理化学的性質を以下に示す。

土壌採取場所 No.	No. 2	No. 3	No. 6	No. 9
土壌群名	細粒 強グライ土			
採取場所	植調 古川試験地	新潟 第一試験地	植調研究所	日植防 宮崎試験農場
土性	軽埴土	軽埴土	軽埴土	砂壤土
砂%	14.0	24.4	28.0	73.2
粘土%	44.1	44.5	35.4	13.5
シルト%	41.9	31.1	36.6	13.3
有機炭素含有率%	3.37	1.23	2.60	1.49
pH H ₂ O	5.7	6.6	6.7	6.0
KCl	4.9	5.4	6.0	5.5
陽イオン交換用量 me/100g	27.7	21.5	21.5	8.3
リン酸吸収係数	830	790	820	490
粘土鉱物	モンモリロナイト カリン鉱物	モンモリロナイト カリン鉱物	モンモリロナイト カリン鉱物	パーキョライト カリン鉱物
その他			沖積土	
土壌水分含量	2.6	2.4	8.1	1.4

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

試験方法：

試験溶液；被験物質 1.0 mg を 0.01M CaCl₂ 溶液 200 mL に溶解し、48 時間攪拌したものをミリポアフィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。この飽和溶液を 0.01M CaCl₂ 溶液で希釈し、1.014、0.261、0.1749、0.1044 及び 0.0522 mg/L の処理液をそれぞれ調製した。

吸着操作；50mL 容共栓付遠沈管に乾土 5g 相当の土壌を量りとり、純水 5mL を添加した。遠沈管を密栓し、24 時間の振とうによる予備平衡化後、各濃度の処理液をそれぞれ添加した。試験容器を 25±1℃で 16 時間（宮崎土壌は 24 時間）振とう後、遠心分離し土壌と上清に分離した。宮崎土壌については 24 時間後も採取を行なった。また、各土壌に 0.01M CaCl₂ 水溶液 20mL を加えたもの、及び土壌なしで 0.01M CaCl₂ 水溶液 20mL に 0.261 mg/L の処理液を添加、振とうしたものを対照試料とした。

吸着平衡時間；予備試験の結果から、吸着平衡到達時間を 16 時間（宮崎土壌では 24 時間）とした。吸着平衡試験の結果を以下に示す。

予備試験は、上述と同様の操作で振とう操作を行い、4、8、及び 16 時間後にそれぞれ取り出し遠心分離した後、水相を分取し分析に供した。宮崎土壌については、24 時間後も採取を行なった。各経過時間における水相濃度変化率を次式から求め、この変化率が全ての土壌で 10%以内となった経過時間を吸着平衡時間とした。

$$\text{水相濃度変化率 (\%)} = \frac{n\text{時点濃度} - (n-1)\text{時点濃度}}{(n-1)\text{時点濃度}} \times 100$$

土壌番号 土性	振とう時間 (時間)	平均水相濃度 (mg/L)	水相濃度変化率 (%)
No. 2 軽埴土	4	0.0012	-
	8	0.0012	0
	16	0.0011	-4
No. 3 軽埴土	4	0.0012	-
	8	0.0010	-17
	16	0.0009	-10
No. 6 軽埴土	4	0.0266	-
	8	0.0169	-37
	16	0.0156	-8
No. 9 砂壤土	4	0.0537	-
	8	0.0456	-15
	16	0.0302	-33
	24	0.0320	6

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

分析；遠心分離により土壌と上清に分離した後、得られた水相にジクロロメタンを添加し強く振とうした。ジクロロメタン層を分取後、同様の操作を繰り返した。得られたジクロロメタン層をあわせろ過したものをロータリーエバポレーター濃縮後、窒素気流下で乾固した。

固相は 0.1N NaOH、アセトニトリルで抽出、ろ過し、残渣をさらにアセトンで抽出した。両抽出液をあわせ、ロータリーエバポレーターで濃縮後、窒素気流下で乾固した。水相及び固相抽出液からの濃縮残留物をシリカ-NH₂ ミニ充填カラムで精製し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて試料溶液中のベンスルフロメチル量を定量した。

得られた測定値を用いて、フロイントリッヒの吸着定数等の各種吸着パラメータを算出した。

結果：

物質収支：物質収支は、吸着平衡後の水相及び土壌の試験物質量を測定し、両者を加えたものを初期添加量で除して求めた。

物質収支は、72.0～79.0%の範囲内であった。また、回収試験(4 μ g 添加)の回収率は 84%であった。

吸着試験結果：フロイントリッヒの吸着等温式における相関係数は 0.9865～0.9991、ベンスルフロメチルは水相中濃度と吸着量の間で高い相関が見られた。有機炭素吸着含有率との相関は低かった。フロイントリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数、及びその有機炭素含有率補正值等各パラメータを以下に示す。

土壌番号	吸着指数 1/n	吸着平衡係数 K _F	相関係数 r	有機炭素 含有量 oc%	有機炭素 吸着係数 K _{Foc}
No. 2	0.652	95.79	0.9869	3.37	2842
No. 3	0.591	59.36	0.9865	1.23	4826
No. 6	0.808	27.96	0.9991	2.60	1075
No. 9	0.850	17.62	0.9992	1.49	1182

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

代謝分解のまとめ

ベンスルフロンメチル(DPX-F5384)は、有効成分投下量が極めて少量な水稲用除草剤である。ヒエを除く水田一年生及び多年生雑草に対して、ha 当り 75g の有効成分量で優れた効果を発揮するが、これは通常の薬剤の 1/10~1/100 に相当する。

本剤は動物、植物体内及び好気条件の土壤中において急速かつ広範囲に代謝される。主要代謝経路は2つ推定され、それらは水酸化及び加水分解によるものである。

動物体内における代謝：

動物に経口摂取された本化合物は急速に吸収、代謝、排泄される。排泄経路は尿と糞がほぼ同比率であり、ラットにおける 16mg/kg または 20mg/kg 投与では 48 時間、1000mg/kg または 2000mg/kg 投与では 48~72 時間で排泄はほぼ完了した。また、胆汁には投与 48 時間後までに雄は 29%、雌は 16%が排泄された。特定の臓器や組織に蓄積する傾向は見られなかった。尿、糞、胆汁中の代謝物を同定したところ動物体内での主要な代謝経路は

植物体内における代謝：

水田に施用された本化合物はイネによって吸収されるが、その量は極めて少なく、植物体中で速やかに代謝される。植物体中で初期に生成する主要な代謝物はあるが、この物質は急速に消失する。後期までごく微量に検出される代謝物はある。

収穫期の穀粒中の残留放射活性量は Japonica 種イネにおいて、0.003ppm と極めて低レベルであった。(資料 20-3、20-4)

土壌における運命：

水田に処理された本化合物は速やかに土壌吸着され、また加水分解される。親化合物の土壌中での半減期は土壌条件により異なるが、嫌気的水系条件下で1年以内である。

加水分解は非生物的にも進行し、主な生成物は

に変化する。この他土壌中では、

及び

も生成される。また、嫌気

的水系条件下では、

も有意に検出された。こ

れらの代謝物は微生物によってさらに代謝されて土壌結合残留物となり、好氣的土壌にお

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

いては炭酸ガスにまで分解される。(資料 20-5、20-6、20-7)また、水田圃場における土壌残留試験では、増減が著しく半減期は算出できなかったが、最大 60 日以内に入っているものと思われる。容器内試験における推定半減期は約 14~44 日、80%減衰期は約 31~102 日であった。(財)日本食品分析センター、1985 年)

水中光分解及び加水分解：

25℃の暗所においてベンスルフロメチル(DPX-F5384)の加水分解性を調べたところ、pH5の緩衝液中での半減期は 11 日で、主な加水分解物は

と
であった。一方、モデル太陽光下では水中における本化合物の半減期は pH にかかわらず 4 時間であり、多くの分解物を生じた。加水分解に対して最も安定な pH(pH9)でいずれの分解物も低濃度で存在し、より長くモデル太陽光を照射すると放射活性の消失が生じた。このことは中間分解物がさらに揮発性物質にまで分解されることを示唆している。(参考資料 20-参考 1、20-参考 2)

以上のように、本化合物の動物、植物体中及び土壌中における代謝反応は基本的には同様であり、自然界における一般的な経路で化合物が不活性化し、無影響化される。従って植物体中及び土壌中で生成された代謝物の安全性は、親化合物の毒性試験の結果から評価し得るとともに、本化合物が環境中に蓄積したり、特定の代謝物を累積したりする恐れは無いものと考えられる。

なお、代謝経路図及び代謝分解の概要は次頁以下に示した。

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。」

ベンズルフロンメチルの動植物、土壌及び水中における代謝分解経路図

「本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にあり。」

代謝分解の概要

* : 代謝物の番号は、前頁の代謝分解経路図を参照 (単位: 例外を除き対投与%)

動物	代謝分解物	DPX- F5384	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	未同定	投与量に 対する回収率			
																					代謝物		
ラット (雄)	20 mg/kg ¹ 投与	Phe ²	尿 24~48 時間後	14.5																			
		Pyr ³	糞 "	1.2																			
	20 mg/kg 投与 前処理・ 20 mg/kg 投与	Phe	尿 24~48 時間後	45.3																			
			尿 0~96 時間後	ND																			
	2000 mg/kg 投与	Phe	尿 0~96 時間後	0.1																			
			糞 "	3.8																			
		Pyr	尿 0~96 時間後	ND																			
			糞 "	19.9																			
	植物	Japonica 種イネ (90gai/ha 処理)	Phe	尿 0~96 時間後	0.1																		
				糞 "	19.9																		
Pyr		茎葉 30 日後 (ppm)	ND ⁵																				
		99 "	ND																				
		籾粒 99 "	ND																				
		茎葉 99 "	ND																				
Indica 種イネ (200 g ai/ha 処理)		Pyr	籾粒 99 "	ND																			
			茎葉 99 "	ND																			
土壌 (嫌気的水系)		長野土壌	Phe	茎葉 3ヶ月後	0.005																		
				4 "	5																		
	栃木土壌	Pyr	籾粒 4 "	<1																			
			4 "	0.002																			
			3 "	3																			
			土壌 53 週後	17.2																			
	長野土壌	Pyr	水 "	0.1																			
			土壌 53 週後	15.1																			
	長野土壌	Phe	水 "	<0.1																			
			土壌 53 週後	42.1																			
水 "			<0.1																				
土壌 53 週後			43.0																				
長野土壌	Pyr	土壌・水 21 日後	68.2																				
		" "	73.1																				
長野土壌	Phe	" "	76.0																				
		" "	77.3																				
長野土壌 ¹⁰	Pyr	カワホルニ7 土壌	" "	71.7																			
		" "	71.6																				
土壌 (好気的水系)	長野土壌 ¹⁰	Phe	土壌 36 週後	8																			
			" "	22																			
	栃木土壌 ¹⁰	Pyr	" "	9																			
			" "	21																			
カワホルニ7 ¹⁰ 土壌	Phe	" "	10																				
	Pyr	" "	29																				

注 1. 全ての組織及びカーカスに残留した放射活性は合わせても投与量の 1% 以下であり、又、呼吸中に排泄されたのは 0.2% 以下であったため、代謝物の分析は行なわなかった。
 2. フェニル標識体処理
 3. ビリミジン標識体処理

4. 単位: ppm
 5. 検出限界以下 (<0.0005ppm)
 6. 検出限界以下 (<0.001ppm)
 7. 水層には放射性物質がほとんど含まれていなかったため分析しなかった。
 8. 検出限界以下 (<0.5%)
 9. 単位: ppb
 10. 非オートクレープ土壌
 11. 0内は対投与量%
 12. 放射活性が低く、TLC で明確な代謝物を検出できなかった。

