

(2) 皮膚感作性

① 5%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 15)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年 1997 年

検体純度 : 5%水和剤

(組成) ハロスルフロンメチル 5%
鉍物質微粉、界面活性剤等 残分

供試動物 : Hartley 系モルモット 雌、開始時週齢 6 週齢、体重 302~370g (平均 339.8g)

検体感作群及び同非感作群 : 各 20 匹

陽性物質感作群及び同非感作群 : 各 10 匹 合計 60 匹

試験期間 : 感作開始から惹起終了後 48 時間迄 (30 日間)

試験方法 : (Buchler 法)

スケジュール ; -1 日 : 刈毛剃毛 (左胸背部)

0 日 : 感作 I → 6 時間保持

6 日 : 刈毛剃毛

7 日 : 感作 II → 6 時間保持

13 日 : 刈毛剃毛

14 日 : 感作 III → 6 時間保持

27 日 : 刈毛剃毛 (右胸背部)

28 日 : 惹起 → 6 時間保持

29 日 : 24 時間後判定 (惹起終了後)

30 日 : 48 時間後判定 (惹起終了後)

投与量設定根拠 ;

方法 ;

[検体、陽性物質の調製]

検体は乳鉢を用いて粉碎し、注射用蒸留水で所定濃度となるよう懸濁調製した。調製濃度は感作、惹起共 50% (w/v) とした。陽性物質 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) は 80% (v/v) エタノールで必要濃度に溶解した。

[感作 I] モルモット左胸背部を約 5×5cm の広さに前日刈毛剃毛し、検体感作群は検体懸濁液 0.4ml を、約 2×2cm のフランネルパッチに均一に広げ、左胸背部皮膚に貼付した。約 5×5cm のサージカルテープで固定し、閉鎖パッチとして 6 時間保持した。陽性物質感作群は 0.1% (w/v) DNCB エタノール溶液 0.4ml を用いて同様の操作を行った。検体非感作群は注射用蒸留水のみを、陽性物質非感作群は 80% (v/v) エタノールのみを用いて、感作群と同様の操作をした。

[感作 II] 感作 I と同様の操作を 7 日目に実施した。

[感作 III] 感作 I と同様の操作を 14 日目に実施した。

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。

[惹起]最終感作終了後14日目(28日目)に、前日に刈毛剃毛したモルモット右胸背部皮膚に検体感作群、検体非感作群は50% (w/v) 検体懸濁液 0.4ml を、陽性物質感作群及び陽性物質非感作群は0.05% (w/v) DNCB エタノール溶液 0.4ml をそれぞれ約2×2cmのフランネルパッチに均一に広げ貼付した。約5×5cmのサージカルテープで固定し、閉鎖パッチとして6時間保持した。

皮膚反応の評価

肉眼的に変化なし.....	0
軽度の紅斑.....	1
中等度の紅斑.....	2
強度の紅斑及び浮腫.....	3

[その他の観察項目]

体重を0及び30日目に測定し、一般状態を毎日観察した。

処置と結果：皮膚反応の評価

使用動物数	感作処理 (左胸背部閉鎖パッチ)			惹起処理 (右胸背部閉鎖パッチ) (28日)	平均皮膚反応強度										陽性反応動物数	感作率
	感作Ⅰ (0日)	感作Ⅱ (7日)	感作Ⅲ (14日)		24時間 (29日)					48時間 (30日)						
					皮膚反応評点					皮膚反応評点						
					0	1	2	3	平均	0	1	2	3	平均		
検体感作群 雌 20	50% (w/v) 検体 0.4	同 左	同 左	50% (w/v) 検体 0.4	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0%
検体非感作群 雌 20	溶媒注射用蒸留水 0.4	同 左	同 左	50% (w/v) 検体 0.4	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0%
陽性物質感作群 雌 10	0.1% (w/v) DNCB エタノール液 0.4	同 左	同 左	0.05% (w/v) DNCB エタノール液 0.4	0	2	6	2	2.0	0	6	4	0	1.4	10	100%
陽性物質非感作群 雌 10	溶媒 80% (v/v) エタノール 0.4	同 左	同 左	0.05% (w/v) DNCB エタノール液 0.4	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0%

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

体重、一般症状；検体処理による影響は認められなかった。

検体感作群の感作率は0%であった。また平均皮膚反応強度は、両観察時共0、検体非感作群も0であった。一方 DNCB を処理した陽性物質感作群は感作率 100%、平均皮膚反応強度は 2.0、陽性物質非感作群は感作率 0%で信頼性を十分保証しているものとする。

以上の結果より、ハロスルフロメチル5%水和剤はモルモット皮膚に対して感作性はないものと判断された。

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 Nu.	試験の種類 及び項目	供試 動植物等	投与化合物 投与量・投与方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1	動物における 代謝試験 尿糞中排泄、 臓器中濃度、 尿糞中代謝物	雌雄ラット	標識体、 標識体 5mg/kg 単回経口 250mg/kg 単回経口 5mg/kg/day 15日間反復経口	(排泄) 投与後 168 時間までに尿糞中に投与放射活性の 85-100%が排泄。 尿糞中への排泄割合はほぼ同じ。 (臓器残留) 臓器残留性は認められない。 (代謝分解) 主要代謝反応は 性差及び標識位置による差なし。 動態は 5mg/kg 投与とほぼ同じ。 反復投与による動態への影響殆どなし。	(1990 年)	IX-9
M-2-1	動物における 代謝試験 血中濃度、 臓器中濃度、 全身オートラジオ グラフィ、 胆汁排泄、 臓器及び胆汁 中代謝物	雌雄ラット 及び 妊娠ラット	標識体、 標識体 5mg/kg 単回経口	(血中濃度推移) α 相半減期 1.1~1.4 時間。 (臓器中濃度、全身オートラジオグラフィ) 投与後 0.5 時間に各臓器に分布後速やかに消失。 (臓器中代謝物) 投与後 0.5 時間の血漿、肝では親化合物が主要化合物。以後代謝物増加。 (胆汁排泄) 投与後 8 時間までに 29~50%が排泄。 尿中排泄率と合わせた吸収率は 61~87%と推定。 (胆汁中代謝物) 胆汁中には親化合物は検出されない。	(1991 年)	IX-18
M-2-2	動物における 代謝試験 胆汁排泄	雄ラット	標識体、 標識体 30mg/kg 単回経口	(尿糞中排泄) 投与後 48 時間までに尿中に 51~58%、糞中に 5~8%排泄。 (胆汁排泄) 投与後 48 時間までに 33~39%が排泄。 (吸収率) 胆汁排泄率に尿中排泄率及び屍体中残存率を加えた吸収率は 86~92%。	(1994 年)	IX-24
M-2-3	動物における 代謝試験	人工胃液 人工腸液 雄ラット	標識体 2ppm 添加 37°C、4 時間インキュベーション 標識体 30mg/kg 単回経口	は、人工胃液中では検出されない。人工腸液中では 0.2%検出。 は、投与後 28 時間までの糞中には検出されない。 投与後 28 時間までの尿中には、 が 0.006%検出 (LC/MS 測定)。 が 0.2%検出。	(2000 年)	IX-26

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	処理化合物 処理量・処理方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3	動物における代謝試験 尿糞及びミルク中排泄、臓器中濃度、臓器、尿及びミルク中代謝物	泌乳期牛	標識体、 標識体 0.3mg/kg/day 4日間反復投与 (飼料中10ppm相当)	(排泄) 24時間以内に主に尿中に排泄。 ミルクへの移行0.1%以下。 (分布) 放射活性濃度はミルク0.003-0.021ppm、 組織0.027ppm以下。 (代謝分解) 尿、肝、腎及びミルクの抽出液中主要成分は親化合物。	(1991年)	IX-31
M-4	動物における代謝試験 排泄物及び卵中排泄、臓器中濃度、臓器、尿及び卵中代謝物	産卵期ワドリ	標識体、 標識体 0.8mg/kg/day 4日間反復投与 (飼料中10ppm相当)	(排泄) 24時間以内に排泄。 卵への移行0.2%以下。 (分布) 放射活性濃度は卵白0.006-0.064ppm、 卵黄0.008-0.057ppm、もも肉、胸肉、 脂肪、脂肪付き皮膚<0.01ppm、肝 0.125-0.196ppm、腎0.027-0.042ppm。 (代謝分解) 肝、腎、卵白及び卵黄抽出液中の主要成分は親化合物。	(1991年)	IX-37
M-5	植物における代謝試験 飼い葉、葉部、蔗茎中濃度、代謝物	さとうきび	標識体、 標識体 0.5ポント ai/エーカ (5.6g ai/a) 発芽前土壌処理及び 発芽後葉面処理	(吸収、移行) 発芽前処理：土壌中代謝物の選択的吸収。放射活性濃度は飼い葉>葉部>蔗茎。 発芽後処理：処理葉からの移行性低い。放射活性濃度は両標識体で同等。 (主要残留成分) 発芽前処理： 発芽後処理：親化合物を主要成分として同定。	(1993年)	IX-43
M-6	植物における代謝試験 まぐさ、生牧草、飼い葉、穀粒中濃度、代謝物	とうもろこし	標識体、 標識体 0.5ポント ai/エーカ (5.6g ai/a) 発芽前土壌処理及び 発芽後葉面処理	吸収、移行及び代謝分解はさとうきびと類似。 (主要残留成分) 発芽前処理：茎葉、穀粒とも 発芽後処理：茎葉では親化合物、穀粒では	(1991年)	IX-49
M-6-2	植物における代謝試験	水稻	標識体、 標識体 実用量0.6g ai/a 40倍量24g ai/a 移植5日後、約3葉期苗ポットの田面水処理	実用量処理後の総放射性残留物濃度(TRR)： 玄米1.3~4.8ppb、 稲わら42.2~98.6ppb 10%TRR以上の代謝物： 玄米： 稲わら：	(2000年)	IX-55

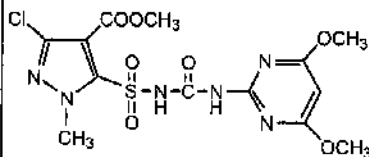
<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	処理化合物 処理量・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-7	植物における 一括残留分析 蔗茎中残留成分 の一括分析	さとうき び			(1997年)	IX-66
M-8	植物における 一括残留分析 茎葉、生食用 子実及び種子 中残留成分の 一括分析	とうもろ こし			(1997年)	IX-70
M-8-2 及び M-8-3	植物における 一括残留分析 玄米及び稲わ ら中残留成分 の一括分析	水稻			(2000年)	IX-74
M-11	湛水条件土壌 における代謝 試験 (日本土壌)	軽埴土 2土壌 (埼玉、栃 木)	標識体、 標識体 0.06ppm(実用量) 0.6ppm(高用量) 28℃	半減期：4.8～6.0日 主要分解反応；	(1997年)	IX-80
M-9-1	畑条件土壌に おける代謝試 験 (日本土壌)	砂質埴壤 土(埼玉) 重埴土 (茨城)	標識体、 標識体 0.15ppm 28℃	半減期：砂質埴壤土；8.9～9.4日 重埴土；14.0～14.4日 主要分解反応；	(1997年)	IX-88
M-9-2	畑条件土 壌における代 謝試験 (日本土壌)	砂質埴壤 土(埼玉) 重埴土 (茨城)	標識体 0.08ppm、 28℃	半減期：砂質埴壤土；82.9日 重埴土；40.6日 分解物： 炭酸ガス	(1997年)	IX-97
M-10	畑条件土壌に おける代謝試 験 (米国土壌)	シルト質埴 壤土 砂壤土	標識体、 標識体 0.1ppm(実用量) 1.0ppm(高用量) 25℃	半減期：シルト質埴壤土；13.7～18.3日 砂壤土；8.45～13.6日 主要分解反応；	(1991年)	IX-101

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	処理化合物 処理量・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-16	加水分解	滅菌緩衝液 pH 5 pH 7 pH 9	標識体、 標識体 5ppm 25℃	半減期 pH5 ; 25~29 日、 pH7 ; 14~15 日、 pH9 ; 18~20 時間 主要分解反応 pH5、pH7 ; pH7、pH9 ;	(1991年)	IX-108
M-14	水中光分解 キノンランプ連続照射	滅菌蒸留水 河川水	標識体 5ppm 25℃	滅菌蒸留水における半減期 ; 照射区 12.2 日、暗所区 32.2 日 河川水における半減期 ; 照射区 7.9 日、暗所区 5.2 日 光分解物 :	(1997年)	IX-112
M-15	水中光分解 太陽光照射	滅菌緩衝液 pH5 及び pH9	標識体、 標識体 5ppm 25℃	半減期 pH5 : 照射区 24 日、暗所区 30 日 pH9 : 照射区 0.6 日、暗所区 0.6 日	(1993年)	IX-116
M-15-2	ハロスピロンメチル転位体の水中光分解 キノンランプ連続照射	河川水	標識ハロスピロンメチル転位体、 標識ハロスピロンメチル転位体 5ppm 25℃	半減期 照射区 7.7~8.4 日 暗所区 267~365 日以上	(2000年)	IX-110
M-12	土壌吸着試験 (日本土壌)	軽埴土、 砂埴土、 シルト質埴土、 埴土	標識体 0.008、0.04、0.2、1ppm (4濃度段階) 25℃。	土壌吸着係数 $K = 0.92 \sim 13.41$ 土壌有機物吸着係数 $K_{oc}' = 27.9 \sim 286$	(1997年)	IX-123
M-13	親化合物及び代謝物の土壌吸着試験 (米国土壌) ハロスピロンメチル	シルト質埴土、 砂埴土、 壤質砂土 シルト質埴土	標識体 0.1、0.35、0.7、1.0ppm (4濃度段階)	KI ハロスピロンメチル ; 0.32~3.56 Koc' ハロスピロンメチル ; 31.10~199.22	(1991年)	IX-126

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物	ハロスルホンメチル	methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate メチル=3-クロロ-5-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルカルバモイルスルファモイル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシレート	

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

<代謝分解物一覧表> (続き)

記号	由来	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日産化学工業株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> (続き)

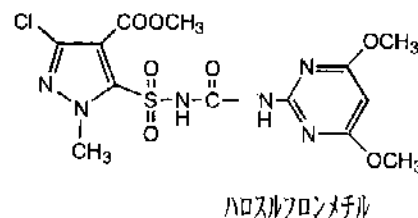
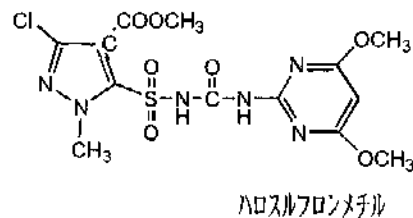
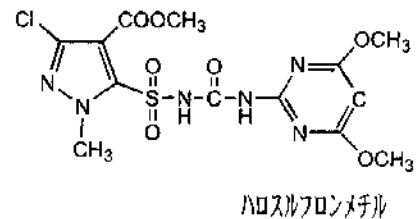
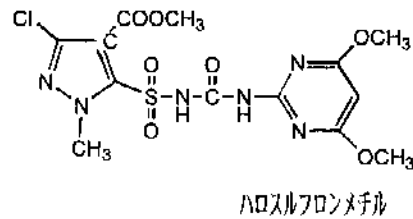
記号	由来	略称	化学名	構造式

申請者注) 代謝分解物の化学名は申請者が加川らの IUPAC 名に準じて命名した。また、略称は申請者が代謝分解に関する抄録中に限って統一した。由来に標品と記載されている化合物は代謝物の同定に使用した標品で、代謝物としては検出されなかった化合物を表す。

ハロスフロメチルの代謝・分解試験に使用した標識化合物について

1. 標識化合物

ハロスフロメチルと
ハロスフロメチルと
ハロスフロメチルの2種の 標識化合物及び
ハロスフロメチルの2種の安定同位元素標識化合物を合成した。



2. 標識位置設定理由

ハロスフロメチルは、ピラゾール環とピリミジン環がスルホニル結合で架橋された化学構造を有している。本化合物の代謝・分解試験を実施するにあたり、スルホニル結合開裂後のピラゾール環及びピリミジン環の動態が、それぞれ把握できるように各環を で標識した。

安定同位元素標識体は代謝物検索における質量分析結果の解析を容易にするため合成し、標識体と混合して、さとうきび代謝試験、とうもろこし代謝試験及び一部の土壌代謝試験に使用した。

3. 標識化合物の略称

各代謝試験報告書の中で ^{14}C 標識化合物は、様々な略称で記載されているが、本抄録中では理解し易いように以下のように統一して表記した。

ハロスフロメチル → 標識ハロスフロメチル

ハロスフロメチル → 標識ハロスフロメチル

4. 比放射活性の表示

各代謝試験報告書の中で 標識化合物の比放射活性は、様々な単位で記載されているが、本抄録中では、MBq/mg に統一して表記した。

換算係数は $1\text{mCi}=37\text{MBq}$ 、 $1\text{mmole}=434.8\text{mg}$ とした。

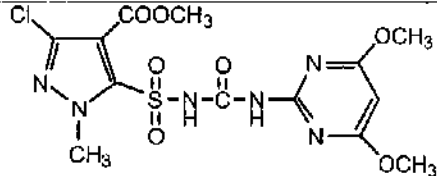
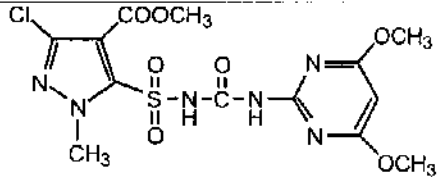
1. 動物における代謝試験

(1) ラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝分解

(資料 No. M-1)

試験機関 :
報告書作成年 : 1990 年

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		2.457 MBq/mg	
標識 ハロスフロメチル		2.146 MBq/mg	

化学名 ; Methyl

3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxylate

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、7~9 週齢、各投与群雌雄各 5 匹

投与群	標識化合物投与時体重
低用量単回投与	雄 126-145 g、雌 97-112 g
高用量単回投与	雄 125-148 g、雌 101-111 g
低用量反復投与	雄 250-281 g、雌 165-192 g

方法 : 投与及び投与量

標識ハロスフロメチルを非標識ハロスフロメチルで希釈し、1%Tween80 水溶液に懸濁させて以下の条件でラット胃内へ強制経口投与した。

投与群	標識化合物	投与量
低用量単回投与	標識ハロスフロメチル	5 mg / 2.0 MBq / 5 ml / kg
	標識ハロスフロメチル	5 mg / 2.9 MBq / 5 ml / kg
高用量単回投与	標識ハロスフロメチル	250mg / 1.8 MBq / 5 ml / kg
	標識ハロスフロメチル	250mg / 2.4 MBq / 5 ml / kg
低用量反復投与 ^{注)}	標識ハロスフロメチル	5 mg / 2.0 MBq / 5 ml / kg
	標識ハロスフロメチル	5 mg / 2.7 MBq / 5 ml / kg

注) ; 非標識ハロスフロメチルを 5mg/kg/day の割合で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識ハロスフロメチルを単回経口投与した。

投与量設定根拠 ;

試験項目；各投与群について以下の試験を実施した。

1) 尿糞中排泄

投与後経時的に試料を採取し、直接シンテターを加えるか、燃焼法によって前処理をした後、液体シンレーションカウンター (LSC) にて放射活性を測定した。試料の採取時間を下表に示した。

√；試料採取時間

試料	投与後時間 (hr)								
	6	12	24	48	72	96	120	144	168
尿	√	√	√	√	√	√	√	√	√
糞	√	√	√	√	√	√	√	√	√
屍体									√
ケージ洗浄液			√	√					√

尚、呼気中排泄は、

投与後 0-24 時間に 標識体投与群では検出されず (<0.1%)、 標識体投与群では投与放射活性に対し 0.2-0.5%検出されたのみであったので、本試験では実施しなかった。

2) 臓器中濃度

投与後 168 時間にラットを屠殺し、以下の臓器を採取して放射活性を測定した；肝、腎、肺、心、脳、骨、脾、筋、脂肪、性腺（睾丸、子宮）、血漿、血液、残りの屍体。

3) 代謝物分析

結果：1) 尿糞中排泄

各投与群における尿、糞、屍体及びケージ洗浄液中放射活性の投与量に対する比率(%)を表1及び表2に示した。

低用量単回投与群では投与放射活性の75%以上が投与後48時間以内に尿糞中に排泄された。投与後168時間までには85~100%が排泄物中に回収された。尿及び糞への排泄割合はほぼ同等であった。排泄速度及び排泄割合には標識位置による違いや性差は認められなかった。

高用量単回投与群及び低用量反復投与群においても低用量単回投与群における結果と同様であり、尿糞中への排泄傾向に用量及び反復投与による影響は認められなかった。

表1 標識¹⁴C-β-カドロン投与後の尿糞中排泄率 (原報告書 Table16~21)

試料	時間(hr)	投与放射活性に対する%*					
		低用量単回投与		高用量単回投与		低用量反復投与	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~ 6	26.388	19.354	8.236	11.768	50.152	41.050
	6~ 12	7.380	7.764	25.502	3.762	2.762	0.592
	12~ 24	4.586	4.106	16.246	24.892	1.560	3.420
	24~ 48	0.658	0.592	2.398	2.382	0.360	1.564
	48~ 72	0.226	0.300	0.680	0.440	0.130	0.276
	72~ 96	0.164	0.214	0.360	0.314	0.072	0.128
	96~120	0.102	0.132	0.222	0.190	0.068	0.098
	120~144	0.092	0.090	0.190	0.146	0.086	0.096
	144~168	0.080	0.074	0.128	0.110	0.036	0.116
合計	39.676	32.626	53.962	44.004	55.226	47.340	
糞	0~ 6	0.248	0.766	0.096	0.208	ND	ND
	6~ 12	<0.001	6.180	0.156	0.142	5.506	ND
	12~ 24	37.976	34.204	29.766	29.120	26.254	19.780
	24~ 48	4.836	2.940	5.808	7.804	3.068	14.502
	48~ 72	0.300	0.504	0.642	0.968	0.314	2.908
	72~ 96	0.068	0.136	0.176	0.346	0.142	0.560
	96~120	0.026	0.118	0.256	0.096	0.014	0.146
	120~144	<0.001	0.086	0.116	0.188	0.070	0.190
	144~168	0.054	0.034	0.102	0.096	0.014	0.042
合計	43.508	44.968	37.118	38.968	35.382	38.128	
ケージ洗浄液	0~168	1.662	13.598	2.182	2.728	0.708	1.154
屍体	168	<0.2	<0.4	<0.4	<0.7	<0.1	<0.2
全回収率	0~168	84.846	91.192	93.262	85.700	91.316	86.622

ND：検出されず

*：申請者注）数値は申請者が各群5匹の個体別データ（原報告書 Table16~21）より平均値を算出して表記した。

表2 標識ハロホルン剤投与後の尿糞中排泄率 (原報告書 Table22~27)

試料	時間 (hr)	投与放射活性に対する%*					
		低用量単回投与		高用量単回投与		低用量反復投与	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~ 6	24.124	23.984	17.642	12.296	33.136	24.122
	6~ 12	7.946	5.970	14.890	5.534	7.882	4.396
	12~ 24	7.674	5.900	12.686	10.744	4.740	3.400
	24~ 48	0.998	1.310	2.298	1.838	1.198	2.552
	48~ 72	0.274	0.132	0.210	0.444	0.874	0.860
	72~ 96	0.200	0.120	0.158	0.232	0.086	0.620
	96~120	0.120	0.058	0.132	0.196	0.048	0.064
	120~144	0.068	0.052	0.100	0.118	0.038	0.078
	144~168	0.080	0.028	0.112	0.050	0.018	0.094
	合計	41.484	37.554	48.228	31.452	48.020	36.176
糞	0~ 6	<0.001	0.096	0.638	0.260	0.040	0.037
	6~ 12	3.208	14.808	3.944	0.724	5.738	1.502
	12~ 24	42.874	31.348	32.292	32.524	35.754	34.818
	24~ 48	5.806	7.892	8.266	10.002	6.222	13.456
	48~ 72	1.676	0.820	1.152	2.640	0.382	2.266
	72~ 96	0.736	0.238	0.540	0.870	0.138	0.722
	96~120	0.280	0.186	0.442	0.808	0.074	0.286
	120~144	0.222	<0.001	ND	ND	ND	ND
	144~168	0.040	<0.001	ND	ND	ND	ND
	合計	54.842	55.388	47.274	47.828	48.348	53.084
ケージ洗浄液	0~168	4.054	6.710	6.436	11.804	2.522	3.274
屍体	168	<0.3	<0.2	<0.7	<1.0	<0.1	<0.4
全回収率	0~168	100.380	99.652	101.938	91.084	98.890	92.534

ND：検出されず

*：申請者注）数値は申請者が各群5匹の個体別データ（原報告書 Table22~27）より平均値を算出して表記した。

2) 臓器中濃度

各投与群における投与後 168 時間の臓器中濃度を表 3 及び表 4 に示した。濃度は、いずれの投与群においてもほとんどの臓器で検出限界値（自然計数値の 2 倍）以下であった。ハルプロンメチル及び代謝物の臓器残留性は認められなかった。

表 3 標識ハルプロンメチル投与 168 時間後の臓器中濃度（原報告書 Table 28）

μg ハルプロンメチル換算/g 又は ml（各群 5 匹の平均値）、
（ ）内の数値は投与量に対する分布率（%）*

臓器	低用量単回投与		高用量単回投与		低用量反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝	0.027 (0.014)	0.028 (0.015)	0.61 (0.006)	0.96 (0.010)	0.012 (0.006)	0.023 (0.012)
腎	0.043 (0.006)	0.050 (0.007)	1.02 (0.003)	1.82 (0.005)	0.044 (0.006)	0.068 (0.009)
肺	0.016 (0.001)	0.020 (0.002)	1.62 (0.002)	1.69 (0.003)	<0.001 (0.000)	0.002 (0.000)
脳	0.022 (0.002)	0.027 (0.004)	1.34 (0.003)	1.41 (0.004)	0.004 (0.000)	0.008 (0.001)
心	0.025 (0.002)	0.032 (0.002)	1.42 (0.002)	2.31 (0.003)	0.001 (0.000)	0.003 (0.000)
脾	0.022 (0.001)	0.034 (0.001)	2.06 (0.002)	2.22 (0.002)	0.014 (0.001)	0.021 (0.001)
筋	0.015 (0.120)	0.019 (0.152)	0.79 (0.126)	1.32 (0.211)	0.001 (0.008)	0.004 (0.032)
脂肪	0.005 (0.005)	0.018 (0.018)	0.39 (0.008)	0.60 (0.012)	0.003 (0.003)	0.015 (0.015)
性腺	0.006 (0.001)	0.022 (0.000)	0.22 (0.001)	0.74 (0.000)	0.005 (0.001)	0.028 (0.000)
骨	0.009 (-)	0.009 (-)	0.50 (-)	0.56 (-)	0.007 (-)	0.011 (-)
屍体	0.008** (-)	0.019** (-)	0.69** (-)	1.41** (-)	0.004 (-)	0.009** (-)
血液	0.008 (0.010)	0.008 (0.010)	3.46** (0.089)	2.35** (0.060)	0.015 (0.019)	0.014 (0.018)
血漿	0.009 (0.006)	0.010 (0.007)	0.69 (0.009)	0.70 (0.010)	0.007 (0.005)	0.010 (0.007)

*：申請者注）分布率（%）は申請者が、平均値濃度にラット平均体重に対する各臓器重量比より求めた臓器重量を乗じ、得られた分布量を投与量で除して算出した。

**：自然計数値の 2 倍以上を示した濃度。その他の濃度はすべて自然計数値の 2 倍以下であった。

-：組織重量不明のため分布率（%）は求められなかった。

表4 標識ハスルホン投与168時間後の臓器中濃度(原報告書Table29)

μgハスルホン換算/g又はml(各群5匹の平均値)、

()内の数値は投与量に対する分布率(%)*

臓器	低用量単回投与		高用量単回投与		低用量反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝	0.018 (0.009)	0.022 (0.012)	0.46 (0.005)	0.56 (0.006)	0.012 (0.006)	0.018 (0.009)
腎	0.036 (0.005)	0.042 (0.006)	0.55 (0.002)	0.76 (0.002)	0.018 (0.003)	0.023 (0.003)
肺	0.006 (0.000)	0.003 (0.000)	0.24 (0.000)	0.52 (0.001)	0.002 (0.000)	0.003 (0.000)
脳	0.007 (0.001)	0.012 (0.002)	0.35 (0.001)	0.51 (0.001)	0.001 (0.000)	0.002 (0.000)
心	0.029 (0.002)	0.029 (0.002)	1.03 (0.001)	1.14 (0.002)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)
脾	0.004 (0.000)	0.009 (0.000)	0.40 (0.000)	0.03 (0.000)	0.003 (0.000)	0.006 (0.000)
筋	0.020 (0.160)	0.018 (0.144)	0.56 (0.090)	0.99 (0.158)	0.001 (0.008)	0.001 (0.008)
脂肪	0.008 (0.008)	0.014 (0.014)	0.64 (0.013)	0.73 (0.015)	0.003 (0.003)	0.010 (0.010)
性腺	0.008 (0.001)	0.039 (0.000)	0.39 (0.001)	2.66 (0.000)	0.001 (0.000)	0.003 (0.000)
骨	0.001 (-)	0.001 (-)	0.11 (-)	0.16 (-)	0.001 (-)	0.001 (-)
屍体	0.009** (-)	0.008** (-)	1.17** (-)	1.86** (-)	0.003 (-)	0.019** (-)
血液	0.004 (0.005)	0.004 (0.005)	0.21** (0.005)	0.18** (0.005)	0.002 (0.003)	0.004 (0.005)
血漿	0.009 (0.006)	0.009 (0.006)	0.44 (0.006)	0.33 (0.005)	0.004 (0.003)	0.005 (0.004)

*:申請者注)分布率(%)は申請者が、平均値濃度にラット平均体重に対する各臓器重量比より求めた臓器重量を乗じ、得られた分布量を投与量で除して算出した。

** :自然計数値の2倍以上を示した濃度。この他の濃度はすべて自然計数値の2倍以下であった。

- :組織重量不明のため分布率(%)は求められなかった。

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) 尿糞中代謝物

低用量単回投与群、高用量単回投与群及び低用量反復投与群における投与後 0~48 時間の尿糞中代謝物の比率をそれぞれ表 5、表 6 及び表 7 に示した。

低用量単回投与群において、尿及び糞中の主要代謝物として

が検出された。投与放射活性に対する比率は であった。少量代謝物として

が同定された。親化合物ハロメフロメチル(代謝物 A) は尿中には検出されず、糞中にも 1%未満が排泄されたのみであった。ハロメフロメチルの が尿中から 1%以下の割合で検出された(原報告書には結果の記述のみで表には定量値の記載はなかった)。

高用量単回投与群においても、ハロメフロメチルは糞中に 7%検出されたのみであった。主要代謝物として が 38-50%と多くを占めた。

低用量反復投与群においては、低用量単回投与群での結果と同様であった。

表 5 標識体低用量あるいは高用量投与群における尿糞中代謝物比率(原報告書 Table30)

化合物	低用量投与群						高用量投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
ハロメフロメチル (代謝物 A)	NR	0.8	0.8	ND	0.8	0.8	ND	7.1	7.1	ND	1.2	1.2
合計	41.5	54.8	96.3	37.7	55.3	93.0	48.2	47.2	95.4	31.4	50.0	81.4

NR : HPLC 条件不備のため分析値なし、ND : 検出されず、NC : 分析せず

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

表 6 Pd 標識体低用量あるいは高用量投与群における尿糞中代謝物比率 (原報告書 Table31)

投与放射活性に対する%

化合物	低用量投与群						高用量投与群					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
ハロスフロメチル (代謝物 A)	ND	NC	-	ND	NC	-	ND	NC	-	ND	NC	-
合計	39.8	-	-	32.5	-	-	53.9	-	-	43.9	-	-

ND：検出されず、NC：分析せず

-： 標識体投与の糞は分析しなかったため合計値は省略した。

表 7 低用量反復投与群における尿糞中代謝物比率 (原報告書 Table32 及び Table33)

投与放射活性に対する%

化合物	Pz 標識体投与						Pd 標識体投与					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
ハロスフロメチル (代謝物 A)	ND	1.0	1.0	ND	0.6	0.6	ND	NC	-	ND	NC	-
合計	48.0	48.4	96.4	36.2	53.1	89.3	55.2	-	-	47.3	-	-

ND：検出限界値以下、NC：分析せず

-： 標識体投与の糞は分析しなかったため合計値は省略した。

*：HPLC で が分離しなかったため合計値を示した。

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。

4) 代謝分解経路

図 ハロメチルメチルのラットにおける推定代謝分解経路 (原報告書 Figure42)

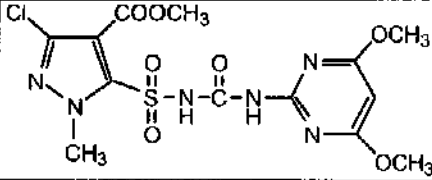
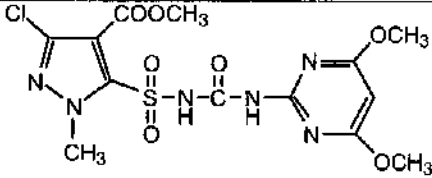
(2) ラットにおけるオートラジオグラフィ、組織内動態及び胆汁排泄

(資料 No. M-2-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスルホンメチル		2.457 MBq/mg 及び 2.560 MBq/mg	
標識 ハロスルホンメチル		2.146 MBq/mg	

化学名 ; Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxylate

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、7~9 週齢を用いた。投与時体重を以下に示す。

試験項目	投与時体重
全身オートラジオグラフィ	雄 112-163 g、雌 97-112 g、妊娠 241-275 g
組織内動態	平均体重 雄 179 g、雌 121 g
胆汁排泄	雄 132-230 g、雌 122-174 g

方法 : 投与及び投与量

標識ハロスルホンメチルあるいは 標識ハロスルホンメチルを非標識ハロスルホンメチルで希釈し、1% Tween80 水溶液に懸濁させて低用量 5mg/5ml/kg の割合でラット胃内へ単回強制経口投与した。

試験項目

1) 全身オートラジオグラフィ

投与後所定時間にラットを炭酸ガス吸入にて屠殺し、液体窒素中凍結後、セルロースペーパーを用いてマイクロメーター上に固定した。低温槽内で約 20µm の全身切片を作製し、X線フィルムに 28-29 日間露出してオートラジオグラムを得た。屠殺時間は血中濃度測定試験結果に基づき、最高血中濃度時間、最高血中濃度の半減時間及び消失終了近傍時間の 3 時点とした。各ラットに投与した放射活性及び屠殺時間を以下に示した。供試動物数は各時点 1 匹とした。

投与放射活性 (原報告書 Table III-2、Table III-3)

投与化合物	雄ラット	雌ラット	妊娠ラット
標識体	0.26-0.31 MBq/ラット	0.23-0.25 MBq/ラット	0.69-1.14 MBq/ラット
標識体	0.31-0.40 MBq/ラット	0.26-0.28 MBq/ラット	0.78-1.15 MBq/ラット

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

屠殺時間（原報告書 Table III-2、Table III-3）

投与化合物	雄ラット	雌ラット	妊娠ラット
標識体	0.5、3、96	0.5、3、96	0.5、0.7、2.7、96、149.5
標識体	0.5、3、96	0.5、2、96	0.5、1、3、96、148.8

2) 臓器中放射活性濃度

各投与群 25 匹のラットに投与後、0.5、3、6、24 及び 50 時間に 5 匹ずつのラットを炭酸ガス吸入によって屠殺し、以下の臓器を採取した；肝、腎、肺、心、脳、骨、脾、筋、脂肪、睾丸、子宮、血漿、血液。

3) 胆汁排泄

ラットをエーテル麻酔し腹部を開腹した後、胆管にカニューレを施し頸部よりチューブを排出した。胆管カニューレより胆汁を以下の時間採取し、各試料より 50 μ l を取り可溶化剤 1ml を加えて放射活性を測定した：0-0.25、0.25-0.5、0.5-0.75、0.75-1、1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8 時間。供試動物数は各群 3~5 匹で実施した。

4) 代謝物検討

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) 全身トラジオグラム

最高血中濃度 (0.5-1 時間) 及び最高血中濃度半減時間 (2-3 時間) では、胃、腸、肝に高い放射活性が見られ、次いで腎、心、肺、胎盤にも認められた。脳及び胎児には放射活性は殆ど検出されなかった。消失終了近傍時間 (96 時間) では、いずれの臓器においても殆ど放射活性は認められなかった。

2) 臓器中放射活性濃度

血中放射活性濃度推移から薬物速度論パラメーターを求め、以下に示した。

(原報告書 Table IV-3)

		t1/2 (α) (hr)	t1/2 (β) (hr)	CxT (μg·hr/ml)
標識体	雄	1.4	44	6.8
	雌	1.3	31	7.7
標識体	雄	1.4	22	11.6
	雌	1.1	17	11.7

血中濃度は、α相半減期 1.1~1.4 時間を以て速やかに消失した (原報告書 Figure IV-4)。

臓器中濃度推移を表 1 及び表 2 に示した。

放射活性濃度の高い臓器、組織の順序は概ね、血漿、肝>全血、腎>肺、心、子宮>脂肪、骨、脾臓、筋肉>精巣>脳であった。脳内濃度は臓器中で最も低かった。投与された放射活性は各臓器へ分布後、速やかに消失した。

3) 胆汁排泄

各投与群における胆汁中放射活性排泄率を表 3 に示した。

投与後 8 時間までに 標識体投与で 31-50%、 標識体投与で 29-33%と活発な胆汁排泄が認められた。

申請者注) ノロブロンフェルの低用量 5mg/kg 経口投与後の消化管からの吸収率を以下のように算出、推定した。

吸収率 = 胆汁排泄率 (0-8 時間排泄率、B23 頁表 3) + 尿中排泄率 (低用量単回投与における 0-168 時間尿中排泄率、B11 頁表 1 あるいは B12 頁表 2)

	雄	雌
標識体	72.2%	61.4%
標識体	72.9%	87.3%

4) 代謝物検討

血漿及び肝中では、投与後 0.5 時間では放射活性の殆どが親化合物ノロブロンフェルであったが、3、6 時間と経時的に の比率が増大した。腎及び胆汁では投与後 0.5 時間で既に が主要であった。各試料中代謝物の様相は標識位置にかかわらず同じであった。

申請者注) 原報告書には試料抽出液の HPLC ラジオグラムが報告されており、各代謝物の定量結果は記載されていない。本抄録には原報告書の結果の記述を記載した。

表1 標識ハロゲン化炭素投与後の臓器中放射活性濃度 (原報告書 Table IV-4)
 μg ハロゲン化炭素換算/g あるいは ml (5匹の平均値)

臓器		0.5 時間	3 時間	6 時間	24 時間	50 時間
肝	♂	6.51 (3.268)	0.95 (0.477)	0.66 (0.331)	0.07 (0.035)	0.04 (0.020)
	♀	8.16 (4.292)	1.29 (0.679)	0.65 (0.342)	0.10 (0.053)	0.08 (0.042)
腎	♂	4.04 (0.566)	0.73 (0.102)	0.60 (0.084)	0.11 (0.015)	0.08 (0.011)
	♀	4.37 (0.594)	1.02 (0.139)	0.68 (0.092)	0.18 (0.024)	0.13 (0.018)
肺	♂	2.33 (0.168)	0.46 (0.033)	0.22 (0.016)	0.02 (0.001)	0.01 (0.001)
	♀	2.22 (0.186)	0.46 (0.039)	0.22 (0.018)	0.03 (0.003)	0.02 (0.002)
心	♂	1.40 (0.095)	0.22 (0.015)	0.15 (0.010)	0.03 (0.002)	0.02 (0.001)
	♀	1.40 (0.092)	0.32 (0.021)	0.15 (0.010)	0.04 (0.003)	0.03 (0.002)
脳	♂	0.10 (0.010)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
	♀	0.10 (0.014)	0.02 (0.003)	0.01 (0.001)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
骨	♂	0.55 (-)	0.10 (-)	0.08 (-)	0.02 (-)	0.01 (-)
	♀	0.65 (-)	0.16 (-)	0.09 (-)	0.02 (-)	0.02 (-)
脾	♂	0.52 (0.020)	0.11 (0.004)	0.09 (0.003)	0.03 (0.001)	0.03 (0.001)
	♀	0.57 (0.025)	0.15 (0.007)	0.09 (0.004)	0.04 (0.002)	0.04 (0.002)
筋	♂	0.58 (4.640)	0.10 (0.800)	0.07 (0.560)	0.01 (0.080)	0.01 (0.080)
	♀	0.68 (5.440)	0.15 (1.200)	0.09 (0.720)	0.02 (0.160)	0.02 (0.160)
脂肪	♂	0.58 (0.580)	0.11 (0.110)	0.11 (0.110)	0.01 (0.010)	0.00 (0.000)
	♀	1.08 (1.080)	0.27 (0.270)	0.14 (0.140)	0.02 (0.020)	0.01 (0.010)
生殖線 睪丸	♂	0.37 (0.063)	0.23 (0.039)	0.14 (0.024)	0.01 (0.002)	0.01 (0.002)
子宮	♀	1.86 (0.015)	0.60 (0.005)	0.23 (0.002)	0.08 (0.001)	0.06 (0.000)
全血	♂	2.31 (2.957)	0.40 (0.512)	0.19 (0.243)	0.03 (0.038)	0.02 (0.026)
	♀	2.12 (2.714)	0.56 (0.717)	0.18 (0.230)	0.04 (0.051)	0.02 (0.026)
血漿	♂	8.66 (5.764)	1.20 (0.799)	0.71 (0.473)	0.07 (0.047)	0.03 (0.020)
	♀	8.02 (5.790)	1.65 (1.191)	0.78 (0.563)	0.09 (0.065)	0.03 (0.022)

申請者注) * : ()内の数値は、申請者が算出した分布率 (%) を示した。

- : 組織重量不明のため分布率 (%) は求められなかった。

表2 標識ハロソロン注射後の臓器中放射活性濃度 (原報告書 Table IV-5)

μg ハロソロン注射換算/g あるいは ml (5匹の平均値)

臓器		0.5時間	3時間	6時間	24時間	50時間
肝	♂	10.59 (5.316)*	2.15 (1.079)	0.79 (0.397)	0.06 (0.030)	0.03 (0.015)
	♀	12.34 (6.491)	1.90 (0.999)	0.37 (0.195)	0.06 (0.032)	0.04 (0.021)
腎	♂	5.88 (0.823)	1.49 (0.209)	0.64 (0.090)	0.15 (0.021)	0.06 (0.008)
	♀	5.15 (0.700)	1.16 (0.158)	0.41 (0.056)	0.18 (0.024)	0.11 (0.015)
肺	♂	3.30 (0.238)	0.62 (0.045)	0.24 (0.017)	0.02 (0.001)	0.00 (0.000)
	♀	2.66 (0.223)	0.69 (0.058)	0.13 (0.011)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)
心	♂	2.08 (0.141)	0.38 (0.026)	0.15 (0.010)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
	♀	1.84 (0.121)	0.38 (0.025)	0.07 (0.005)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
脳	♂	0.18 (0.018)	0.04 (0.004)	0.02 (0.002)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)
	♀	0.13 (0.018)	0.05 (0.007)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)	0.01 (0.001)
骨	♂	0.90 (-)	0.19 (-)	0.08 (-)	0.00 (-)	0.00 (-)
	♀	0.78 (-)	0.18 (-)	0.05 (-)	0.01 (-)	0.00 (-)
脾	♂	0.83 (0.032)	0.16 (0.006)	0.08 (0.003)	0.01 (0.000)	0.00 (0.000)
	♀	0.69 (0.030)	0.17 (0.007)	0.04 (0.002)	0.01 (0.000)	0.01 (0.000)
筋	♂	0.92 (7.360)	0.17 (1.360)	0.05 (0.400)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
	♀	0.72 (5.760)	0.13 (1.040)	0.02 (0.160)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
脂肪	♂	0.86 (0.860)	0.35 (0.350)	0.09 (0.090)	0.01 (0.010)	0.01 (0.010)
	♀	1.13 (1.130)	0.35** (0.350)	0.08 (0.080)	0.07 (0.070)	0.02 (0.020)
生殖線 睾丸	♂	0.47 (0.080)	0.33 (0.056)	0.13 (0.022)	0.01 (0.002)	0.00 (0.000)
	子宮	♀	1.84 (0.015)	0.48 (0.004)	0.17 (0.001)	0.03 (0.000)
全血	♂	5.52 (7.066)	0.92 (1.178)	0.42 (0.538)	0.02 (0.026)	0.01 (0.013)
	♀	4.62 (5.914)	1.01 (1.293)	0.21 (0.269)	0.03 (0.038)	0.01 (0.013)
血漿	♂	14.07 (9.365)	2.17 (1.444)	1.04 (0.692)	0.05 (0.033)	0.02 (0.013)
	♀	9.85 (7.111)	1.93 (1.393)	0.45 (0.325)	0.06 (0.043)	0.02 (0.014)

申請者注) * : ()内の数値は、申請者が算出した分布率 (%) を示した。

** : 4匹の平均値

- : 組織重量不明のため分布率 (%) は求められなかった。

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 3 標識H³ロソロン[®]投与後の胆汁中への放射活性の排泄率
(原報告書 Table V-11、V-12)
投与放射活性に対する%

時間 (hr)	Pd 標識体		Pz 標識体	
	雄 (n=5) *	雌 (n=4)	雄 (n=4)	雌 (n=3)
0~0.25	0.5	0.0	0.3	1.6
0.25~0.5	4.6	1.0	3.1	9.1
0.5~0.75	4.9	2.3	3.3	9.1
0.75~1	4.1	2.9	3.0	5.6
1~2	8.9	6.7	8.7	13.5
2~3	3.4	3.2	3.5	4.4
3~4	1.2	2.8	1.7	2.4
4~5	1.7	2.2	1.3	1.8
5~6	1.5	3.0	1.5	1.1
6~7	0.8	2.4	2.9	0.7
7~8	0.9	2.3	2.1	0.4
合計	32.5	28.8	31.4	49.7

* : n はラットの供試匹数を示す。

(3) ラットにおける胆汁排泄

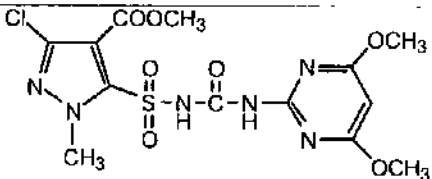
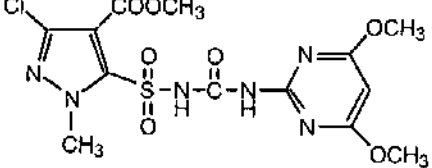
(資料 No. M-2-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年

申請者注) 資料 No. M-2-1 における消化管からの吸収率は、異なるラットの尿中排泄率と胆汁排泄率を合算した推定値であった。実際の吸収率を調査するため、同一ラットからの尿中排泄率及び胆汁排泄率を測定した。

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		2.298 MBq/mg	
標識 ハロスフロメチル		2.116 MBq/mg	

化学名 : Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

供試動物 : Sprague-Dawley 系雄ラット (6~6.5 週齢、体重 190~207g)、各標識体投与群 2 匹。

方法 : 投与及び投与量

標識ハロスフロメチルあるいは 標識ハロスフロメチルを非標識ハロスフロメチルで希釈し、1%Tween80 水溶液に懸濁させた。エーテル麻酔下胆管カニューレを施したラットに 30mg/1.25~1.36MBq/5ml/kg の割合で単回強制経口投与した。

試験項目

1) 胆汁、尿及び糞中排泄

胆管カニューレより胆汁を以下の時間採取し、放射活性を測定した : 投与後 12 時間までの 1 時間毎、12~24、24~48 時間。投与後 0~24、24~48 時間の尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。投与後 48 時間にラットを屠殺後、消化管 (内容物を含む) を摘出し、消化管および屍体中の放射活性を測定した。

2) 吸収率の算出

以下の式により、吸収率を算出した。

$$\text{吸収率} = 0\text{-}48\text{hr 胆汁中排泄率} + 0\text{-}48\text{hr 尿中排泄率} + 48\text{hr 屍体中残存率}$$

結果：1) 胆汁、尿及び糞中排泄率

各投与群における胆汁、尿及び糞中への放射活性の排泄率を表に示した。

投与後 24 時間までに胆汁、尿及び糞中への排泄はほぼ終了した。投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は、標識体投与で 39.24%、標識体投与で 33.02%であった。48 時間までの尿中排泄率は約 50%、糞中排泄率は約 5~8%であった。放射活性の回収率は、94~97%であった。排泄パターンは両標識体投与で類似していた。

2) 吸収率

経口投与後の吸収率は、標識体投与ラットの平均値で 92.4%、標識体投与ラットの平均値で 86.1%であった。経口投与された¹⁴C-メソプロピルはほぼ完全に体内に吸収されると考えられた。吸収後の排泄は尿中排泄が主であったが、胆汁の寄与も大きいことが明らかとなった。

表 標識¹⁴C-メソプロピル投与後の胆汁、尿、糞中排泄率及び消化管、屍体中残存率
(原報告書 表 2 及び表 3 を合わせて記載)

試料	時間 (hr)	標識 ¹⁴ C-メソプロピル			投与放射活性に対する%		
		No. 1	No. 2	平均	No. 3	No. 4	平均
胆汁	0-1	0.55	0.14	0.35	0.94	0.11	0.53
	0-2	4.40	0.37	2.39	1.47	0.37	0.92
	0-3	8.99	0.87	4.94	2.79	0.56	1.68
	0-4	11.17	1.96	6.58	2.92	0.67	1.80
	0-5	14.08	4.51	9.31	3.20	0.89	2.05
	0-6	18.90	8.80	13.87	4.11	1.21	2.66
	0-7	24.57	13.94	19.28	5.02	1.55	3.29
	0-8	29.76	19.45	24.63	7.31	1.94	4.63
	0-9	33.31	24.57	28.97	9.00	2.54	5.77
	0-10	33.75	29.51	31.66	11.27	3.79	7.53
	0-11	36.44	33.39	34.95	13.48	5.98	9.73
	0-12	37.38	36.46	36.96	15.96	10.18	13.07
	0-24	38.42	39.69	39.10	27.20	35.10	31.15
	0-48	38.53	39.86	39.24	28.66	37.37	33.02
尿	0-24	56.31	33.52	44.92	41.35	45.43	43.39
	0-48	56.92	48.60	52.77	54.00	48.83	51.42
糞	0-24	3.66	5.12	4.39	9.68	1.28	5.48
	0-48	3.78	5.82	4.86	10.45	5.70	8.08
消化管	48	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02
屍体*	48	0.34	0.52	0.43	2.33	1.04	1.69
合計		99.59	94.84	97.33	95.46	92.96	94.23
吸収率**		95.79	88.98	92.44	84.99	87.24	86.13

屍体*：消化管を摘出した後の屍体

吸収率**：0-48hr 胆汁中排泄率+0-48hr 尿中排泄率+48hr 屍体中残存率

(4) ラットにおけるハロスフロメチル転位体の生成検討

(資料 No. M-2-3)

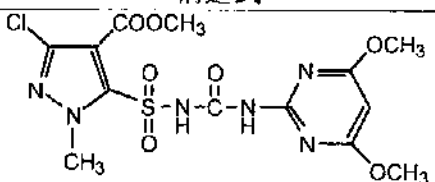
試験機関 :

報告書作成年 : 2000 年

申請者注) ハロスフロメチルの水質汚濁に係る水田水中残留試験の1試験区において、ハロスフロメチル転位体がハロスフロメチルと同濃度レベルで検出された。ハロスフロメチル転位体の安全性について考察するため、ハロスフロメチル投与後のラットにおけるハロスフロメチル転位体の生成について以下の2項目を検討した。

- 1) 人工胃液及び人工腸液でのハロスフロメチルの分解
- 2) ハロスフロメチル投与後のラット糞尿中代謝物の分析

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		2.12 MBq/mg	

化学名 ; Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

1) 人工胃液及び人工腸液でのハロスフロメチルの分解

人工胃液及び人工腸液の調製

人工胃液 : 塩化ナトリウム 2.0g に希塩酸 24.0ml 及び水を加えて 1000ml とした。この溶液の pH は 1.2 であった。

人工腸液 : 0.2M リン酸二水素ナトリウム試液 250ml に 0.2N 水酸化ナトリウム試液 118ml 及び水を加えて 1000ml とした。この溶液の pH は 6.8 であった。

処理、インキュベート及び分析

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) ハロメチル投与後のラット糞尿中代謝物の分析

供試動物 Sprague-Dawley (SD) 系雄ラット、6.5 週齢、約 200 g、2 匹

投与及び投与量

標識ハロメチルを非標識ハロメチルで希釈し、0.5%メタノール水溶液に懸濁させた。調製した投与試料の濃度は、6.28mg/247.5kBq/g 水溶液であった。この投与試料 1g をラットに強制経口投与した。投与量は、31~32mg/kg であった。

糞尿の採取及び分析

結果：

1) 人工胃液及び人工腸液中でのハロメチルの分解

各溶液におけるハロメチル及び分解物の比率を下表に示した。

ハロメチル転位体(代謝物 II)は、人工胃液からは検出されなかったが、人工腸液からは 0.2%検出された。

表 人工胃液及び人工腸液中でのハロメチルの分解 (原報告書 表 1)

(数値は試料中放射能に対する%)

	人工胃液 (pH1.2)		人工腸液 (pH6.8)	
	添加直後	4 時間後	添加直後	4 時間後
酢酸Iチル画分	100.0	99.9	99.9	99.9
ハロメチル(親化合物 A)	98.5	73.0	98.4	95.6
合計	100.0 (109.2)*	100.0 (108.9)	100.0 (112.0)	100.0 (109.1)

* : カッコ内の数値は処理放射能に対する回収率

n. d. : 検出されず

2) ハロソロンメチル投与後のラット糞尿中代謝物の分析

糞尿中の代謝物及びその比率を下表に示した。

は、糞からは検出されなかった。尿においても TLC では検出されなかったが、TLC 上の に該当するシグナルを分取し、HPLC 測定したところ の保持時間に微小の UV ピークを検出した。このピークを LC/MS (大気圧イオン化法) にて分析したところ、 であることが確認された。尿中 の投与放射能に対する比率は 0.006% であった。また、 が尿から 0.2% 検出された。

表 ハロソロンメチル投与後のラット糞尿中代謝物比率 (原報告書 表 3)

(数値は投与放射能に対する%, 2 匹平均値)

	糞	尿	糞+尿
含水アセトリル抽出画分	31.3	-	-
酢酸エチル画分	24.5	42.6	67.1
ハロソロンメチル (親化合物 A)	n. d.	0.2	0.2
合計	39.3	53.6	92.9

n. d. : 検出されず、 - : 該当なし

* : 推定代謝物、** : TLC では検出されなかったが、HPLC (UV) 及び LC/MS により検出

* 原報告書の補遺 1 には、尿から検出されたハロソロンメチル転位体が分析操作中にハロソロンメチルから生成したものでないことを検証した実験結果が記載されている。

* 原報告書の補遺 2 には、 に変換されないとする実験結果が記載されている。これにより尿中から 0.2% 検出された から生成したものと考えられた。

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。

以上の結果より、ラットに経口投与されたハロメチルは小腸内で微量が
に代謝されて尿中に排泄されることが考えられた。
本試験におけるハロメチルのラットによる推定代謝分解経路を下図に示した。

図 ハロメチルのラットにおける推定代謝分解経路

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

「ラット代謝試験のまとめ」

ハロプロンメルのラットにおける低用量 5mg/kg 単回経口投与代謝試験(資料 No. M-1 及び No. M-2-1)の結果を以下のように要約、考察した。

吸収: 経口投与後の最高血中濃度到達時間が投与後 0.5 時間であったこと及び 0.5 時間での血漿及び肝での主要成分が親化合物ハロプロンメルであったことから、経口投与されたハロプロンメルは、親化合物として消化管から速やかに吸収されたと考えられた。

また、尿中排泄率約 30~50%及び胆汁中排泄率 30~50%の結果より、消化管からの吸収率は 61~87%と推定された。

尚、消化管からの吸収率については 30mg/kg 単回経口投与胆汁排泄試験(資料 No. M-2-2)においても再検討し、尿中排泄率、胆汁中排泄率及び消化管を除く屍体中残存率を合わせた吸収率は 86~92%であった。

分布: 投与後 0.5 時間に各臓器、組織中濃度が最高に到達したことから、吸収されたハロプロンメルは、速やかに各臓器、組織に分布すると考えられた。但し、全身オートラジオグラフィ及び放射活性濃度測定結果より、脳及び胎児への移行性は他の組織、臓器に比べ低いものと推察された。血中濃度半減期が 1.1~1.4 時間と速く、グラフより臓器中濃度消失速度が血中濃度消失速度と類似していること及び投与 168 時間後の濃度が殆どの臓器で検出限界以下であることから組織に分布したハロプロンメル及び代謝物は、残留することなく消失していくものと考えられた。

排泄: 投与後 24 時間までの尿糞中排泄率が 72~86%であったこと及び 168 時間後の屍体中残存率が 1.0%以下であったことから、ハロプロンメル及び代謝物の体外への排泄は速く、またほぼ完全であると考えられた。

代謝分解: 投与後 3 時間での血漿、肝及び投与後 0.5 時間での胆汁での主要成分は代謝分解物であったことから、吸収されたハロプロンメルは主として肝で速やかに代謝分解されたと考えられた。

上記の動態は雌雄ラットにおいて同様であり、性差は認められなかった。

また、高用量 250mg/kg 単回経口投与及び低用量 5mg/kg 反復経口投与後の動態についても併せて試験した。その結果、上記の動態と類似しており、用量や連続投与による影響は殆どないことが示唆された。

(5) ヤギにおける代謝

(資料 No. M-3)

試験機関 :
報告書作成年 : 1991 年

申請者注) 本試験報告書の構成は、第1部; 動物への投与、試料採取及び分析、第2部; 代謝物の分析、の2部より成っている。

供試標識化合物:

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		1.19 MBq/mg	
標識 ハロスフロメチル		1.22 MBq/mg	

化学名; Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

供試動物: 泌乳期ヤギ 3頭 (平均体重約64kg、年齢3~6歳)

方法: 動物への投与

標識ハロスフロメチルのアセトニトリル溶液をゼラチンカプセルに添加し、窒素気流下溶媒を留去して密封した。1カプセルあたりのハロスフロメチル含有量は20mgとした。1口1回1カプセルを4日間連続でヤギに経口投与した。ハロスフロメチル20mg/ヤギ/日の投与量は飼料中ハロスフロメチル濃度10ppmに相当した。下表に投与群を示した。

投与群	投与標識化合物	飼料換算濃度*	投与量	動物数
1	コントロール (カプセルのみ)	0 ppm	0mg / 0 MBq/ヤギ	1
2	標識体	10 ppm	20mg / 25.53 MBq/ヤギ	1
3	標識体	10 ppm	20mg / 25.53 MBq/ヤギ	1

*: 飼料消費量を2.0kg/ヤギ/日として計算した。

試験項目: 各投与群について以下の試験を実施した。

1) 排泄試験

投与後毎日午前と午後にミル、尿及び糞を採取し、放射活性を測定した。

2) 組織中濃度

最終投与約22時間後に静脈より少量の血液を採取した。固定ホルトピストルでヤギを屠殺して放血後、以下の組織を採取した: 筋肉、肝臓、腎臓、脂肪(腎周辺)、脂肪(大綱)、胆汁(胆嚢)、尿(膀胱)、消化管、消化管内容物。

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

試料中濃度は各試料を秤量後、一部を以下の方法で処理し、放射活性を液体シンチレーションカウンター (LSC) にて測定して計算した。

燃焼法 ; 肝臓、腎臓、筋肉、消化管、糞、血液

可溶化法 ; 脂肪

直接測定 ; 胆汁、尿、ミルク、ケージ洗液、消化管内容物、ケージ清拭浸漬液

3) 代謝物の分析

供試試料 ; 肝臓、腎臓、ミルク及び尿

分析方法 ;

結果 :

1) 排泄試験

投与放射活性のマバランス、糞及び尿中への排泄率をそれぞれ表1、表2に示した。投与放射活性の83%以上は尿中に排泄され、糞中への排泄は11~13%であった。糞尿中への排泄は投与翌日までにはほぼ完了し、排泄が遅延することはなかった。最終投与後22時間までの放射活性の回収率（屍体残渣は未測定）は95~99%であった。

表1 投与放射活性のマバランス（原報告書第1部 Table 1）
4日間合計の投与放射活性に対する%

	投与群2		投与群3	
	標識体		標識体	
血液	<0.01		<0.01	
糞*	11.40		12.98	
ミルク	0.03		0.05	
組織**	0.11		0.10	
尿***	83.24		86.08	
合計	94.78		99.21	

*；消化管内容物を含む、**；胆汁を含む、
***；ケージ洗液及びケージ拭き取りを含む

表2 投与放射活性の糞及び尿中への排泄率

4日間合計の投与放射活性に対する%

	投与群2		投与群3	
	標識体		標識体	
	糞	尿	糞	尿
投与日 午前	NA	NA	NA	NA
投与日 午後	0.02	ND	0.64	9.02
1日目 午前	1.70	16.57	1.98	11.72
1日目 午後	0.31	0.05	1.25	11.92
2日目 午前	3.07	25.70	1.98	10.17
2日目 午後	0.16	0.02	1.50	11.94
3日目 午前	2.10	18.64	1.86	10.12
3日目 午後	0.75	0.02	0.46	0.04
4日目 屠殺日	2.31	21.45	2.23	20.42
消化管内容物	0.98	NA	1.08	NA
ケージ洗液	NA	0.61	NA	0.56
ケージ拭き取り	NA	0.18	NA	0.17
合計	11.40	83.24	12.98	86.08

NA；該当なし、ND；検出されず

ミルク中への排泄率及びミルク中放射活性濃度を表3に示した。

ミルク中への排泄は0.03~0.05%と少なく、NO₂濃度換算の放射活性濃度は投与期間中の最大値で0.021ppmであった。

表3 投与放射活性のミル中への排泄及び濃度

申請者注) 原報告書第1部 Table 4 と Table 5 を合わせて表記した。

	投与群 2		投与群 3	
	標識体		標識体	
	% dose*	ppm**	% dose	ppm
投与日 午前	NA	NA	NA	NA
投与日 午後	<0.01	0.010	<0.01	0.016
1日目 午前	<0.01	0.005	<0.01	0.003
1日目 午後	<0.01	0.020	0.01	0.021
2日目 午前	<0.01	0.004	<0.01	0.003
2日目 午後	<0.01	0.015	0.01	0.021
3日目 午前	<0.01	0.003	<0.01	0.004
3日目 午後	<0.01	0.017	<0.01	0.018
4日目 屠殺日	<0.01	0.004	<0.01	0.003
合計***	0.03	NA	0.05	NA

NA ; 該当なし

*% dose ; 4日間合計の投与放射活性に対する%

**ppm ; ノルフロキサリドの放射活性濃度 (µg ノルフロキサリド換算/g)

***合計 ; 各日数試料 dpm 値の合計値の、投与 dpm 値に対する%
(各日数%dose を合計した値ではない)

2) 組織中濃度

主要組織への放射活性の分布率及び放射活性濃度を表4に示した。

分布率は多くの組織で0.01%未満であり、消化管で0.07-0.08%、肝で0.02-0.04%に過ぎなかった。筋肉では検出されなかった。濃度は胆汁(胆嚢)で0.075ppm以下、肝、腎で0.027ppm以下であった。

表4 組織への放射活性の分布及び濃度

申請者注) 原報告書第1部 Table 6 と Table 7 を合わせて表記した。

	投与群 2		投与群 3	
	標識体		標識体	
	% dose*	ppm**	% dose	ppm
血液	<0.01	0.009	<0.01	0.006
胆汁(胆嚢)	<0.01	0.060	<0.01	0.075
脂肪(大網)	<0.01	0.002	<0.01	0.001
脂肪(腎周辺)	<0.01	0.001	<0.01	0.001
消化管	0.07	0.016	0.08	0.016
腎	<0.01	0.027	<0.01	0.017
肝	0.04	0.024	0.02	0.012
筋肉	ND	ND	ND	ND
合計	0.11	NA	0.10	NA

NA ; 該当なし、ND ; 検出されず

*% dose ; 4日間合計の投与放射活性に対する%

**ppm ; ノルフロキサリドの放射活性濃度 (µg ノルフロキサリド換算/g)

3) 肝、腎、ミル及び尿中代謝物

標識体及び 標識体投与後の組織(肝、腎、ミル)及び尿中代謝物の比率と濃度をそれぞれ表5及び表6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。

肝、腎、ミルク及び尿における主要成分は親化合物の α -ホルロンメチルであった。
代謝物として肝及び腎では、
出された、それらの濃度は 1.3ppb 以下であった。尿中には
検出された。

が検

表 5 標識体投与¹における組織及び尿中代謝物比率及び濃度
(原報告書第 2 部 Table 4)

化合物	肝 (24ppb) ***		腎 (27ppb)		ミルク (17ppb)		尿
	%TRR*	ppb**	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR
α -ホルロンメチル (親化合物 A)	14.2	3.8	39.4	10.6	60.9	10.4	58.9
小計	18.5	5.0	58.9	15.8	94.4	16.7	90.0
その他の代謝物	5.32	1.3	4.59	1.2	4.30	0.7	4.34
抽出残渣	75.7	18.2	38.9	10.4	NA	NA	0.00
合計	99.5	26.7	102	27.4	98.7	17.4	94.3

ND ; 検出されず、NA ; 該当なし、*%TRR ; 試料中放射活性に対する%、

ppb ; ng α -ホルロンメチル換算/g、* ; () 内の数値は α -ホルロンメチル換算の試料中放射活性濃度

表 6 標識体投与¹における組織及び尿中代謝物比率及び濃度
(原報告書第 2 部 Table 5)

化合物	肝 (12ppb) ***		腎 (17ppb)		ミルク (21ppb)		尿
	%TRR*	ppb**	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR
α -ホルロンメチル (親化合物 A)	24.3	2.9	62.0	10.5	45.7	9.6	63.9
小計	32.2	2.9	73.1	12.5	58.5	12.3	73.5
その他の代謝物	4.74	0.6	6.93	1.2	5.00	1.1	4.72
抽出残渣	61.5	7.4	16.5	2.8	33.0	6.9	NA
合計	98.4	11.8	96.5	16.5	96.5	20.3	78.2

ND ; 検出されず、NA ; 該当なし、*%TRR ; 試料中放射活性に対する%、

ppb ; ng α -ホルロンメチル換算/g、* ; () 内の数値は α -ホルロンメチル換算の試料中放射活性濃度

肝、腎及びミルクの抽出残渣を酸加水分解した。温和条件で酸加水分解した肝とミルク残渣

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。

からは
腎残渣からは

が、過酷条件で酸加水分解した
が検出された。

々'における推定代謝分解経路を下図に示した。

図 ハロスクロメチルの々'における推定代謝経路（原報告書 Figure6）

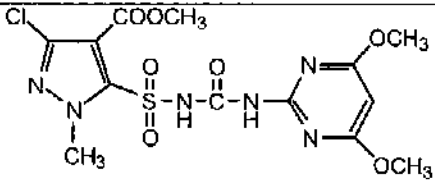
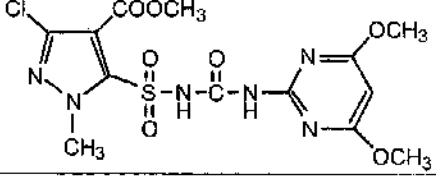
(6) メンドリにおける代謝

(資料 No. M-4)

試験機関 :
報告書作成年 : 1991 年

申請者注) 本試験報告書の構成は、第1部；動物への投与、試料採取及び分析、第2部；代謝物の分析、の2部より成っている。

供試標識化合物：

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロンメチル		1.19 MBq/mg	
標識 ハロスフロンメチル		1.22 MBq/mg	

化学名 ; Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

供試動物：産卵期メンドリ 20羽 (体重約 1,400g、週齢 32~33週)

方法：動物への投与

標識ハロスフロンメチルのアセトリル溶液をカプセルに添加し、窒素気流下溶媒を留去して密封した。1カプセルあたりのハロスフロンメチル含有量は 1.1mg とした。1日1回(午前)1カプセルを4日間連続でメンドリに経口投与した。ハロスフロンメチル 1.1mg/メンドリ/日の投与量は飼料中ハロスフロンメチル濃度 10ppm に相当した。

下表に投与群を示した。

投与群	投与標識化合物	飼料換算濃度	投与量	動物数
1	コントロール (カプセルのみ)	0ppm	0mg / 0 MBq/メンドリ	5
2	標識体	10ppm	1.1mg / 1.41 MBq/メンドリ	5
3	標識体	10ppm	1.1mg / 1.41 MBq/メンドリ	5
4	標識体	10ppm	1.1mg / 1.41 MBq/メンドリ	5

試験項目：各投与群について以下の試験を実施した。

1) 排泄試験

排泄物は1日1回午前に採取した。卵は1日2回午前と午後に採取した。午後の採取卵は翌日午前の採取卵と合わせた。卵黄と卵白に分け、殻は廃棄した。排泄物及び卵黄、卵白中放射活性を測定した。

2) 組織中濃度

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。

最終投与約 22 時間後に心臓穿刺により少量の血液を採取したのち、二酸化炭素により屠殺し、以下の組織を採取して、放射活性を測定した：
筋肉(胸)、筋肉(もも)、肝臓、腎臓、脂肪(腹部)、脂肪付き皮膚、消化管、消化管内容物、卵管中の殻付き卵(存在する場合)、子宮中の卵黄。

各試料は各試験グループ毎に合わせ、そのままあるいは水で希釈し乾ジヤズ後、一部を以下の方法で処理し、液体シンプレクションカウンター(LSC)により放射活性を測定した。

燃焼法 ; 肝臓、腎臓、胸筋肉、もも筋肉、血液、卵白、卵黄、消化管、消化管内容物、排泄物、

可溶化法 ; 脂肪、脂肪付き皮膚

直接測定 ; 排泄物受け器洗浄液

3) 代謝物分析

供試試料 ; 投与群 2 及び 4 の肝臓、腎臓、卵白、卵黄及び排泄物

分析方法 ;

結果：

1) 排泄試験

投与放射活性のマバランスを表1に示した。投与された放射活性のほとんどは排泄物中に回収された。卵への分布は0.2%未満であり、組織を合わせても0.6%以下であった。

表1 投与放射活性のマバランス (原報告書第1部 Table 1)

4日間合計の投与放射活性に対する%

	投与群 2	投与群 3	投与群 4
	標識体	標識体	標識体
血液	0.01	0.01	<0.01
卵白	0.05	0.08	0.11
卵黄	0.03	0.03	0.02
排泄物*	91.42	89.87	104.15
組織	0.42	0.27	0.38
合計	91.93	90.26	104.66

*；排泄物受け器洗浄液及び消化管内容物を含む。

排泄物中への排泄率を表2に示した。排泄物中への放射活性の排泄速度は速やかで、毎日の投与放射活性の大部分が24時間以内に排泄された。

表2 投与放射活性の排泄物中への排泄率 (原報告書第1部 Table2)

4日間合計の投与放射活性に対する%

	投与群 2	投与群 3	投与群 4
	標識体	標識体	標識体
排泄物			
0日目	ND	ND	ND
1日目	21.51	19.89	23.86
2日目	23.24	23.24	26.11
3日目	22.47	22.85	27.10
4日目 屠殺日	22.15	22.28	25.36
小計	89.37	88.26	102.43
尿受け器洗浄			
0日目	ND	ND	ND
1日目~4日目	1.05	1.26	0.91
小計	1.05	1.26	0.91
消化管内容物			
4日目 屠殺日	1.00	0.35	0.81
合計	91.42	89.87	104.15

ND；検出されず

卵白及び卵黄への分布比率と放射活性濃度を表3に示した。卵白及び卵黄中の放射活性濃度はそれぞれ0.006~0.064ppm、0.008~0.057ppmの範囲であった。

表3 卵白及び卵黄中分布比率及び放射活性濃度

申請者注) 原報告書第1部 Table3 と Table4 を合わせて表記した。

	投与群 2		投与群 3		投与群 4	
	標識体		標識体		標識体	
	% dose*	ppm**	% dose*	ppm**	% dose*	ppm**
卵白						
0 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1 日目	<0.01	0.006	<0.01	0.011	<0.01	0.008
2 日目	0.02	0.023	0.03	0.032	0.06	0.064
3 日目	0.01	0.018	0.02	0.034	0.02	0.024
4 日目	0.02	0.022	0.03	0.028	0.03	0.033
小計	0.05	NA	0.08	NA	0.11	NA
卵黄						
0 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2 日目	<0.01	0.010	<0.01	0.008	<0.01	0.011
3 日目	0.01	0.030	<0.01	0.023	<0.01	0.025
4 日目	0.02	0.057	0.03	0.048	0.02	0.045
小計	0.03	NA	0.03	NA	0.02	NA
卵合計	0.08	NA	0.11	NA	0.13	NA

ND : 検出されず、NA ; 該当なし

* ; 4 日間合計の投与放射活性に対する%、** ; ハロゲン化カルシウム換算濃度 (µg/g)

2) 組織中分布及び濃度

血液及び組織中の分布比率と放射活性濃度を表4に示した。

肝臓で0.12~0.19%、0.125~0.196ppm、消化管で0.08~0.18%、0.047~0.094ppm、子宮中卵黄で0.06~0.09%、0.048~0.077ppmの順に高く、腎臓、脂肪、筋肉、皮膚、血液は0.042ppm以下であった。

表4 血液及び組織中分布比率及び放射活性濃度

申請者注) 原報告書第1部 Table5 と Table6 を合わせて表記した。

	投与群 2		投与群 3		投与群 4	
	標識体		標識体		標識体	
	% dose*	ppm**	% dose*	ppm**	% dose*	ppm**
血液	0.01	0.032	0.01	0.026	<0.01	0.011
脂肪	<0.01	0.004	<0.01	0.002	<0.01	0.002
消化管	0.14	0.080	0.08	0.047	0.18	0.094
腎臓	<0.01	0.042	<0.01	0.035	<0.01	0.027
肝臓	0.19	0.196	0.12	0.125	0.14	0.145
胸筋肉	<0.01	0.003	<0.01	0.002	<0.01	<0.001
もも筋肉	<0.01	0.004	<0.01	0.003	ND	ND
脂肪付き皮膚	<0.01	0.006	<0.01	0.004	<0.01	0.004
子宮中卵黄	0.09	0.077	0.07	0.058	0.06	0.048
合計	0.43	NA	0.28	NA	0.38	NA

ND ; 検出されず、NA ; 該当なし

* ; 4 日間合計の投与放射活性に対する%、** ; ハロゲン化カルシウム換算濃度 (µg/g)

3) 組織及び排泄物中代謝物

各組織中に検出された代謝物の比率とその濃度を表5及び表6に示した。

ハロメチル(親化合物A)は、肝臓、腎臓、卵黄、卵白、排泄物のすべての試料から検出された。肝臓、腎臓中では0.5~4.6ppbと低濃度であったが、卵黄では8~11ppb、卵白では18~30ppbとやや高かった。

表5 標識体投与後の組織及び排泄物中代謝物比率 (原報告書第2部 Table3)

	試料中総放射活性に対する%				
	肝臓	腎臓	卵黄	卵白	排泄物
ハロメチル(親化合物A)	2.36 (4.63)	1.14 (0.48)	19.4 (11.1)	52.5 (17.9)	12.5
小計	30.5 (59.8)	31.4 (13.2)	59.3 (33.8)	66.4 (22.6)	87.2
その他の代謝物	5.20 (10.2)	10.4 (4.38)	ND	23.7 (8.06)	7.65
抽出残渣	65.6 (128)	71.6 (30.1)	34.3 (19.6)	5.10 (1.73)	12.5
合計	101 (198)	113 (47.6)	93.5 (53.3)	95.2 (32.4)	107

()内の数値はハロメチル換算濃度 (ng/g, ppb) を示した。ND ; 検出されず。

表6 標識体を投与後の組織及び排泄物中代謝物比率 (原報告書第2部 Table 4)

	試料中総放射活性に対する%				
	肝臓	腎臓	卵黄	卵白	排泄物
ハロメチル(親化合物A)	1.80 (2.61)	3.87 (1.04)	18.7 (8.42)	47.2 (30.2)	20.7
小計	41.09 (59.6)	3.87 (1.04)	60.7 (27.3)	94.0 (60.2)	79.9
その他の代謝物	0.91 (1.32)	35.9 (9.70)	2.30 (1.04)	1.08 (0.69)	7.00
抽出残渣	65.4 (94.8)	62.2 (16.8)	40.6 (18.3)	11.1 (7.10)	10.7
合計	107 (156)	102 (27.5)	104 (46.6)	106 (68.0)	97.6

()内の数値はハロメチル換算濃度 (ng/g, ppb) を示した。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。

代謝分解反応としてラットと同様に
が見られた。

マドリにおける推定代謝分解経路を下図に示した。

図 ハロメチルのマドリにおける推定代謝分解経路（原報告書第2部 Figure6）

2. 植物における代謝試験

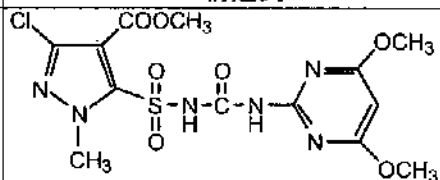
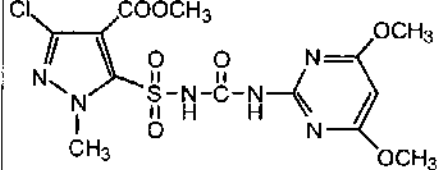
(1) さとうきびにおける代謝試験

(資料 No. M-5)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		発芽前処理 1.52 MBq/mg 発芽後処理 1.54 MBq/mg	
標識 ハロスフロメチル		発芽前処理 1.73 MBq/mg 発芽後処理 1.87 MBq/mg	

化学名 : Methyl

3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxylate

供試植物 : さとうきび (*Saccharum officinarum*, 品種 CP-70-321)

方法 : 蔗苗の移植及び処理

直径 18.9 インチ、高さ 16 インチのポットにリンゴ園由来の砂壤土(有機物含量 1.6%、pH6.5)と肥料を混和して充填した。土壌表面に直径 3 インチ、深さ 5 インチの穴を 5 個あけ、生育節と生芽を含む 3~5 インチの蔗苗を各穴に 1 個ずつ移植した。茎頂部に 1 インチの覆土をした後、温室内で生育させた。

処理群、処理標識化合物、処理量及び処理方法を下表に示した。

処理群	処理化合物	処理量	処理方法
発芽前処理 (土壌処理)	標識 ハロスフロメチル	0.5 ポンド ai/1-カー (5.6g ai/a) *	蔗苗の移植 1 日後に、各標識ハロスフロメチルの 40% 含水アセトン溶液 50ml をシリンジにて土壌表面に均一に滴下処理。各標識体につき 8 ポットずつ処理した。
発芽後処理 (茎葉処理)	標識 ハロスフロメチル	0.5 ポンド ai/1-カー (5.6g ai/a) *	移植 53 日後、草丈約 2 フィートの植物葉表面に、各標識ハロスフロメチルのアセトン溶液 2ml を塗布した。各標識体につき 8 ポットずつ処理した。

申請者注) 日本での申請は、発芽後処理(茎葉処理)、処理量 0.5g ai/a 2 回以内散布である。

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。

試料の採取及び分別

収穫した試料は、飼い葉、蔗茎及び葉部であった。蔗苗の移植を基点とした試料の収穫日を以下に示した。(原報告書 33 頁)

移植後日数	発芽前処理	発芽後処理
1 日後	標識ハロルフロニメチル処理、 処理直後土壌採取	
53 日後		標識ハロルフロニメチル処理、 処理直後に代表的植物葉採取*
218 日後	飼い葉試料の採取 (代表的茎葉部)	飼い葉試料の採取 (処理葉を含まない 代表的茎葉部) - 飼い葉 (a) **
239 日後		飼い葉試料の採取 (処理葉を含む茎葉 部) - 飼い葉 (b) ***
296-301 日後	葉部及び蔗茎の収穫	葉部及び蔗茎の収穫

* ; 処理量測定用

** ; 処理葉は採取せず。処理葉からの放射活性の移行を調べることを目的とした。

*** ; 処理葉を含む地上部を採取した。飼い葉全体の試料中濃度の調査を目的とした。

各処理群における試料を下表にまとめた。

√ ; 試料採取

	発芽前処理		発芽後処理	
	標識	標識	標識	標識
飼い葉 218 日	√	√		
飼い葉 (a) 218 日			√	√
飼い葉 (b) 239 日			√	√
葉部 296~301 日	√	√	√	√
蔗茎 296~301 日	√	√	√	√

分析項目：以下の項目について分析した。

結果：1) 放射性残留物濃度

各処理群における試料中の放射性残留物濃度を表1に示した。

表1 試料中放射性残留物濃度 (原報告書 Table 7 及び Table 8 より抜粋)
ppm (µg ハロソフロキシム換算/g 生重)

	発芽前処理		発芽後処理	
	標識体処理	標識体処理	標識体処理	標識体処理
飼い葉 218日	0.194	0.012	-	-
飼い葉 (a) 218日	-	-	0.053	0.011
飼い葉 (b) 239日	-	-	0.220	0.169
蔗茎 296~301日	0.021	0.014	0.012	0.008
葉部 296~301日	0.709	0.071	0.541	0.121

発芽前処理：飼い葉あるいは葉部では、標識体処理が標識体処理に比べ10倍以上高く、標識位置による差が認められた。これより上壤中で生成した代謝物が選択的に吸収されることが示唆された。蔗茎中濃度は、標識位置による差は2倍以下であり、葉部に比べ1/5~1/30であった。

発芽後処理：処理葉を含まない飼い葉 (a) と処理葉を含む飼い葉 (b) で4倍から15倍の濃度差があった。収穫時の濃度は、葉部での0.121~0.541ppmに対し、蔗茎では0.008~0.012ppmであった。

2) 試料中の代謝物比率及び濃度

発芽前処理：試料中の代謝物比率及び濃度を表2及び表3に示した。

標識体処理で%TRRが10%を越えた代謝物はハロソフロキシム(親化合物A)、

であった。標識体処理では葉部から
が検出された。

発芽後処理：試料中の代謝物比率及び濃度を表4及び表5に示した。

処理葉を含まない飼い葉 (a) や蔗茎からは親化合物ハロソフロキシムは検出されなかった。処理葉を含む飼い葉 (b) や葉部からはハロソフロキシムが主に検出された。代謝物の様相は発芽前処理と同様であった。

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

表2 標識ハロソロンメチル発芽前処理後のさとうきび試料中代謝物比率及び濃度
(原報告書 Table 1)

代謝物	飼い葉 (0.194ppm)*		蔗茎 (0.021ppm)		葉部 (0.709ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロソロンメチル(親化合物 A)	ND	ND	11.45	0.0024	ND	ND
合計	86.89	0.1686	83.49	0.0175	85.99	0.6100

* ; ()内の濃度はハロソロンメチル換算の総放射性残留物濃度 (TRR)

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロソロンメチル換算濃度

ND ; 定量限界 (0.0005ppm) 以下

申請者注) TRR : Total Radioactive Residues (総放射性残留物)

表3 標識ハロソロンメチル発芽前処理後のさとうきび試料中代謝物比率及び濃度
(原報告書 Table 2)

代謝物	飼い葉 (0.012ppm)*		蔗茎 (0.014ppm)		葉部 (0.071ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロソロンメチル(親化合物 A)	ND	ND	NA	NA	ND	ND
合計	91.08	0.0110	NA	NA	86.13	0.0612

* ; ()内の濃度はハロソロンメチル換算の総放射性残留物濃度 (TRR)

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロソロンメチル換算濃度

ND ; 定量限界 (0.0007ppm) 以下

NA ; 分析せず

表4 標識ハロソロンメチル発芽後処理後のさとうきび試料中代謝物比率及び濃度
(原報告書 Table 3)

代謝物	飼い葉 (a) (0.053ppm) *		飼い葉 (b) (0.22ppm)		蔗茎 (0.012ppm)		葉部 (0.541ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロソロンメチル(親化合物 A)	ND	ND	47.41	0.1043	ND	ND	23.74	0.1284
合計	88.19	0.0467	88.43	0.1946	78.95	0.0095	86.65	0.4687

* ; ()内の濃度はハロソロンメチル換算の総放射性残留物濃度

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロソロンメチル換算濃度

ND ; 定量限界 (0.0005ppm) 以下

表5 標識ハロソロンメチル発芽後処理後のさとうきび試料中代謝物比率及び濃度
(原報告書 Table4)

代謝物	飼い葉 (a) (0.011ppm) *		飼い葉 (b) (0.169ppm)		蔗茎 (0.008ppm)		葉部 (0.121ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロソロンメチル(親化合物 A)	ND	ND	70.57	0.1193	NA	NA	55.89	0.0676
合計	100	0.0109	86.02	0.1454	NA	NA	89.21	0.1080

* ; ()内の濃度はハロソロンメチル換算の総放射性残留物濃度

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロソロンメチル換算濃度

ND ; 定量限界 (0.0006ppm) 以下

NA ; 分析せず

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

発芽前及び発芽後のいずれの処理群においても蔗茎中の主要残留成分は
であった。

ハロメロン類のさとうきびにおける代謝分解経路を下図に示した。

図 ハロメロン類のさとうきびにおける代謝分解経路（原報告書 22 頁、Figure 2）

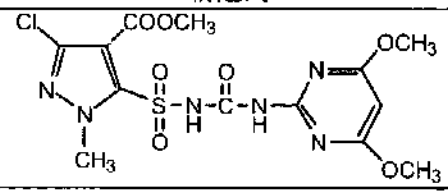
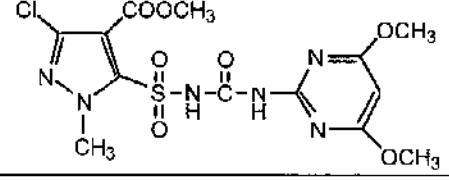
(2) とうもろこしにおける代謝

(資料 No. M-6)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスルホンメチル		発芽後処理 1.59 MBq/mg 発芽前処理 1.48 MBq/mg	
標識 ハロスルホンメチル		発芽後処理 1.21 MBq/mg 発芽前処理 1.21 MBq/mg	

化学名 ; Methyl 3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

供試植物 : とうもろこし (品種 : ハイネア 3475)

方法 : 薬剤の処理

処理群、処理標識化合物、処理量及び処理方法を下表に示した。

処理群	処理標識化合物	処理量	処理方法
発芽後処理	標識 ハロスルホンメチル	0.5 ポンド ai/エーカー (5.6g ai/a) *	播種3週間後、草丈16-24インチのとうもろこし葉表面に、60%含水アゼン溶液として2mlをプラスチックポットにて滴下処理。1株/ポット、48ポット
発芽前処理	標識 ハロスルホンメチル	0.5 ポンド ai/エーカー (5.6g ai/a) *	土壌表面に1ポットあたり4粒播種、0.5インチ厚に覆土した。播種当日に35%含水アゼン溶液として20mlをリゾで覆土上に均一に処理**し、さらに0.5インチ厚に覆土。処理後4週間まで幼植物を間引き、1株/ポットとした。

* ; 処理量については、0.10、0.25、0.50、1.0ポンド ai/エーカーの範囲で葉害試験を実施し、1.0ポンド ai/エーカーまで影響のないことを確認して決定した。発芽前処理では葉害軽減剤を加えない場合は葉害が発生した。

** ; 葉害軽減剤 MON13900 とハロスルホンメチルの 1:1 (w/w) 混合物を処理した。

申請者注) 日本での申請は、発芽後処理 (茎葉処理)、処理量 0.25g~0.375g ai/a 1回散布である。

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。

試料の採取、収穫及び分別（原報告書 32 頁 Figure 3）

試料	採取時期	試料の状況及び採取部位
まぐさ	播種 6 週後	植物は緑色、未出穂。根を除く地上部採取。
生牧草	播種 10 週後	植物は緑色、未成熟穂展開。根を除く地上部採取。
飼い葉	播種 14～16 週後	植物は褐色、乾燥状態。根、穂を除く茎、葉柄及び葉を収穫。
穀粒		植物は褐色、乾燥状態。穂を採取し穂軸から穀粒を収穫。

分析項目：以下の項目について分析した。

結果：1) 発芽後処理の吸収、移行性

表1に処理葉表面洗浄液中放射活性と処理葉内部残留物及び処理葉以外の茎葉中放射活性の合算値を%TRR（まぐさあるいは生牧草中総放射活性残留に対する%）で示した。

表1 処理葉表面洗浄液中放射活性の比率

（原報告書45頁、Table5）

		%TRR	
		処理葉表面洗浄液	処理葉内部及び 処理葉以外の茎葉
標識体処理	まぐさ	86.9	13.1
	生牧草	86.4	13.6
標識体処理	まぐさ	92.4	7.6
	生牧草	93.0	7.0

まぐさ、生牧草共に、標識体処理の処理葉表面洗浄液からそれぞれ86-87%、92-93%の放射活性が検出され、葉面に処理された薬剤の多くは移行せず、処理葉表面に留まった。

2) 放射性残留物濃度

各処理群における試料中の放射性残留物濃度（ H^3 ラベル換算）を表2に示した。

表2 放射性残留物濃度

（原報告書Table9~12より抜粋）

	発芽後処理		発芽前処理	
	標識体処理	標識体処理	標識体処理	標識体処理
まぐさ	6.42	4.46	0.19	0.018
生牧草	1.55	1.77	0.44	0.036
飼い葉	7.56	12.72	1.52	0.079
穀粒	0.034	0.0059	0.40	0.014

発芽後処理：まぐさ中4.46~6.42ppm、生牧草中1.55~1.77ppm、飼い葉中7.56~12.72ppmの濃度であった。標識位置による濃度差は殆どなかった。穀粒中には0.034ppm以下と低濃度であったが、標識体処理が標識体処理に比べ約6倍高かった。

発芽前処理：茎葉では発芽後処理に比較すると低濃度であった。標識体処理が標識体処理に比べ10倍以上高く、標識位置による差が認められた。

3) 試料中の代謝物比率及び濃度

発芽後処理：試料中の代謝物比率及び濃度（ H^3 ラベル換算）を表3及び表4に示した。

まぐさ、生牧草、飼い葉における総放射活性残留物（TRR）の88%~97%は、未変化体の H^3 ラベルであった。葉面処理された H^3 ラベルの多くは、殆ど吸収されることなく、親化合物のまま処理葉表面に留まった。穀粒

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。

中では 標識体処理での主要代謝物として

であった。

表 3 標識ハロメチル発芽後処理のとうもろこし試料中代謝物の比率及び濃度
(原報告書 Table18)

代謝物	まぐさ (6.42ppm)*		生牧草 (1.55ppm)		飼い葉 (7.56ppm)		穀粒 (0.034ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロメチル(親化合物 A)	91.0	5.84	87.8	1.36	92.3	6.98	1.9	0.006
合計	93.4	6.00	92.8	1.44	98.1	7.41	44.8	0.015

* ; ()内の数値はハロメチル換算の総放射性残留物濃度 (TRR)

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロメチル換算濃度

表 4 標識ハロメチル発芽後処理のとうもろこし試料中代謝物の比率及び濃度
(原報告書 Table19)

代謝物	まぐさ (4.46ppm)*		生牧草 (1.77ppm)		飼い葉 (12.72ppm)		穀粒**** (0.0059ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロメチル(親化合物 A)	97.3	4.34	97.2	1.72	95.1	12.10	NA	NA
合計	98.0	4.37	97.7	1.73	96.7	12.30	NA	NA

* ; ()内の数値は総放射活性残留物 (TRR) のハロメチル換算濃度

** ; 総放射活性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロメチル換算濃度

**** ; 穀粒は総放射活性残留物が低レベルのため分析していない

NA ; 該当なし

発芽前処理: 試料中の代謝物比率及び濃度 (ハロメチル換算) を表 5 及び表 6 に示した。
発芽前処理では、親化合物ハロメチルは 標識体処理の穀粒において
1.5%、0.006ppm 検出されたのみで、その他の試料からは検出されなかつた。

標識体処理における主要代謝物は

が検出された。

表5 標識ハロメチル発芽前処理のとうもろこし試料中代謝物の比率及び濃度
(原報告書 Table20)

代謝物	まぐさ (0.19ppm)*		生牧草 (0.44ppm)		飼い葉 (1.52ppm)		穀粒 (0.40ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロメチル(親化合物 A)	<1.0	<0.001	<0.5	<0.001	<0.1	<0.001	1.5	0.006
合計	94.2	0.18	96.2	0.43	93.7	1.43	83.2	0.33

* ; ()内の数値はハロメチル換算の総放射性残留物濃度 (TRR)

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロメチル換算濃度

ND ; 検出されず

表6 標識ハロメチル発芽前処理のとうもろこし試料中代謝物の比率及び濃度
(原報告書 Table21)

代謝物	まぐさ (0.018ppm)*		生牧草 (0.036ppm)		飼い葉 (0.080ppm)		穀粒**** (0.014ppm)	
	%TRR**	ppm***	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
ハロメチル(親化合物 A)	<6.0	<0.001	<3.0	<0.001	<2.0	<0.001	NA	NA
合計	63.9	0.012	81.2	0.029	82.3	0.066	88.3	0.012

* ; ()内の数値はハロメチル換算の総放射性残留物濃度 (TRR)

** ; 総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率

*** ; ハロメチル換算濃度

**** ; 穀粒は総放射活性残留物が低いレベルのため分析していない

ND ; 検出されず

NA ; 該当なし

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

ハロゲン化炭素のとうもろこしにおける代謝分解経路を下図に示した。

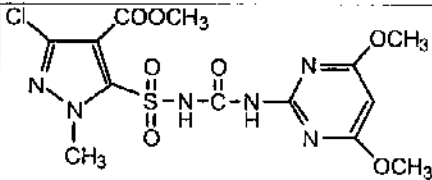
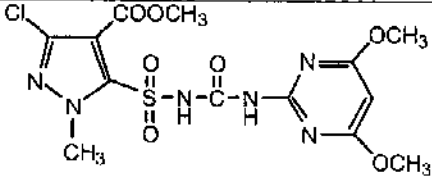
図 ハロゲン化炭素のとうもろこしにおける代謝分解経路

(3) 水稻における代謝試験

(資料 No. M-6-2)

試験機関 :
報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物 :

略称	構造式	比放射活性	放射化学的純度
標識 ハロスフロメチル		2.31 MBq/mg	
標識 ハロスフロメチル		2.12 MBq/mg	

化学名 ; Methyl

3-chloro-5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxylate

供試植物 : 水稻 (品種 日本晴れ)

1/5,000a のワケ 鉢ポットに水田上壤 1.8kg (埼玉県白岡町、重埴土、pH5.4、有機炭素含量 3.99%、陽イオン交換容量 27.4me/100g、リン酸吸収係数 1.380) 及び肥料 3.5g (千代田特 18-15-10) を混合し、水深 4cm の湛水状態とした。2 日後に 2.5 葉期の水稻苗 3 本を 1 株として移植し、ガラス温室内で栽培した。

方法 :

処理液の調製及び水稻への処理

実用量処理区として 標識あるいは 標識ハロスフロメチルの 1ppm 水溶液を調製し処理液とした。移植 5 日後の約 3 葉期苗ポットの田面水 120ml を除去し、替わりに処理液 120ml を添加した (処理量 ; 0.6g a. i. /a)。又、代謝分解物定性の目的で、40 倍量処理区として両標識体の 6ppm 水溶液をそれぞれ調製し、田面水 800ml と交換して同様に処理した (処理量 ; 24g a. i. /a)。40 倍量処理は水稻の生育に影響を及ぼさないように移植 50 日後に行った。処理群、処理標識化合物、処理量、処理時期及び処理ポット数を下表に示した。

処理群	処理化合物	処理量	処理時期	処理ポット数
実用量処理	標識 ハロスフロメチル	0.6g ai/a	移植 5 日後	各標識 3 ポット
40 倍量処理	標識 ハロスフロメチル	24g ai/a	移植 50 日後	各標識 1 ポット

申請者注) 日本での申請は、移植 5~25 日後 0.6g a. i. /a 1 回処理である。

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。

試料の採取及び分別

収穫期（実用量処理；処理 148 日後、40 倍量処理；処理 103 日後）に稲体地上部を刈り取った。温室内で 1 週間乾燥させた後、稲体地上部は玄米、籾殻、稲わらに、又、ポット内試料は切り株、根部、土壤に分別した。

総放射性残留物濃度（TRR）の測定

玄米、籾殻、稲わら、切り株及び根部の植物試料は、サンプルで粉砕した。土壤は全量を混合後、一部を乳鉢で磨砕した。粉砕あるいは磨砕した試料は、100～200mg を燃焼処理後液体シンチレーションカウンター（LSC）測定して総放射性残留物濃度（TRR）を求めた。

試料中代謝物の分析

玄米、籾殻、稲わら中代謝物の分析法を下図に示した（原報告書 図 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。

土壤中代謝物の分析法を下図に示した（原報告書 図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。

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：

処理放射活性に対する分布率及び総放射性残留物濃度 (TRR)

各処理区における試料中の処理放射活性に対する分布率及び総放射性残留物濃度を下表に示した。

表 放射活性分布率及び総放射性残留物濃度 (TRR) (原報告書 表 3.)

	実用量処理				40 倍量処理			
	標識ハロスフロメチル		標識ハロスフロメチル		標識ハロスフロメチル		標識ハロスフロメチル	
	分布率 (%)	TRR (ppb)	分布率 (%)	TRR (ppb)	分布率 (%)	TRR (ppb)	分布率 (%)	TRR (ppb)
玄米	0.12	4.8	0.03	1.3	0.13	131.6	0.02	18.5
籾殻	0.08	11.8	0.04	6.6	0.05	237.3	0.03	142.7
稲わら	2.08	42.2	5.18	98.6	2.91	1809.3	4.42	3106.9
稲体地上部合計	2.28		5.25		3.09		4.47	
切り株	1.22	76.7	0.96	64.1	1.68	2712.8	1.45	3065.4
根部	1.06	151.6	1.03	137.7	1.70	6365.8	1.31	6053.7
土壌	74.60	77.3	86.32	88.9	81.59	3429.2	88.48	3686.4
回収	79.16		93.56		88.06		95.71	

分布率：処理放射活性に対する割合 (%)、TRR：ハロスフロメチル換算濃度 (ng/g、ppb)

稲体地上部の分布率は、実用量及び 40 倍量処理ともに 2.28~5.25%であった。玄米への移行は少なく、標識体処理で 0.12~0.13%、標識体処理で 0.02~0.03%であった。

総放射性残留物濃度 (TRR) は、実用量処理の玄米では、1.3~4.8ppb に過ぎなかった。稲わらでは、42.2~98.6ppb であった。

玄米及び稲わらにおける各画分への放射活性分布

玄米及び稲わらにおける各抽出画分への放射活性分布を下表に示した。

表 玄米及び稲わらにおける各抽出画分への放射活性分布

「実用量処理」 (原報告書 表 4. より玄米及び稲わらを抜粋)

	標識ハロスフロメチル				標識ハロスフロメチル			
	玄米		稲わら		玄米		稲わら	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
アセトニトリル抽出画分 (A+B)	26.25	1.3	46.09	19.5	69.01	0.9	86.13	84.9
酢酸エチル画分 (D)	4.21	0.2	20.60	8.7	31.07	0.4	61.41	60.5
アセトニトリル画分 (F)	4.21	0.2	20.60	8.7	31.07	0.4	61.41	60.5
n-ヘキサン画分 (G)	<2.50	<0.1	<1.00	<0.5	<10.00	<0.1	<1.00	<0.8
水面分 (E)	22.04	1.1	25.49	10.8	37.94	0.5	24.72	24.4
抽出残渣 (C)	74.31	3.6	47.25	19.9	48.48	0.6	17.60	17.3
計 (A+B+C)	100.56		93.34		117.49		103.73	

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロスフロメチル換算濃度

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。

「40 倍量処理」 (原報告書 表 5. より玄米及び稲わらを抜粋)

	標識ハロスロンメチル				標識ハロスロンメチル			
	玄米		稲わら		玄米		稲わら	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
アセトリル抽出画分 (A+B)	19.93	26.2	57.31	1036.8	81.23	15.1	84.82	2635.1
酢酸エステル画分 (D)	1.79	2.3	30.39	549.9	51.88	9.6	59.32	1842.9
アセトリル画分 (F)	1.52	2.0	30.14	545.3	51.88	9.6	59.15	1837.8
n-ヘキサン画分 (G)	0.27	0.3	0.25	4.6	<1.00	<0.2	0.17	5.1
水面分 (E)	18.14	23.9	26.92	487.0	29.35	5.4	25.50	792.2
抽出残渣 (C)	74.40	97.9	42.49	768.7	19.63	3.6	21.37	663.9
計 (A+B+C)	94.33		99.80		100.86		106.19	

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロスロンメチル換算濃度

玄米及び稲わらにおけるアセトリル画分 (F) 中の代謝分解物比率及び濃度

玄米及び稲わらのアセトリル画分中の代謝分解物比率と濃度を下表に示した。

表 玄米及び稲わらのアセトリル画分中の代謝分解物比率と濃度

「実用量処理」

	標識ハロスロンメチル				標識ハロスロンメチル			
	玄米		稲わら		玄米		稲わら	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
ハロスロンメチル (親化合物 A)	ND		0.25	0.1	ND		0.14	0.1
計	4.21	0.2	20.60	8.7	31.07	0.4	61.41	60.5

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロスロンメチル換算濃度

-：該当なし、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。

「40 倍量処理」

	標識ハロソロンメチル				標識ハロソロンメチル			
	玄米		稲わら		玄米		稲わら	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
ハロソロンメチル(親化合物 A)	ND		6.59	119.3	ND		1.35	41.9
計	1.52	2.0	30.14	545.3	51.88	9.6	59.15	1837.8

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロソロンメチル換算濃度

-：該当なし、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。

土壤中代謝分解物の比率と濃度

土壤中代謝分解物の比率と濃度を下表に示した。

表 土壤中代謝分解物の比率と濃度 (原報告書 表 8.)

	実用量処理				40倍量処理			
	標識ハロスルフロメチル		標識ハロスルフロメチル		標識ハロスルフロメチル		標識ハロスルフロメチル	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
アセトニトリル抽出液 (H+I)	19.64	15.2	31.07	27.6	26.13	895.9	44.78	1650.6
酢酸エチル画分 (K)	9.66	7.5	20.87	18.6	11.18	383.4	30.17	1112.1
ハロスルフロメチル (代謝物 A)	0.44	0.3	0.46	0.4	0.79	27.1	0.81	29.9
計 (H+I+J)	98.51		92.52		99.27		97.38	

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロスルフロメチル換算濃度

-：該当なし、ND：検出されず

上壤中では、親化合物 A を含め、
された。

が検出

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

水画分中代謝分解物

40 倍量処理、玄米及び稲わら、水画分の酸及びアルカリ加熱処理後の分析結果を下表に示した。

抽出画分中では、 標識処理で が、 標識処理で が主に遊離した。

表 40 倍量処理、玄米及び稲わら、水画分の酸及びアルカリ加熱処理後の代謝分解物

「玄米」：酸加熱分解のみ実施

	標識ハロスロンメチル		標識ハロスロンメチル	
	%	ppb	%	ppb
酢酸エチル画分	48.9	11.66	23.9	1.30
計	99.3		97.1	

「稲わら」

	標識ハロスロンメチル				標識ハロスロンメチル			
	酸処理		アルカリ処理		酸処理		アルカリ処理	
	%	ppb	%	ppb	%	ppb	%	ppb
酢酸エチル画分	30.4	148.1	12.5	60.7	43.1	341.6	43.5	344.2
計	99.8		103.3		100.2		101.4	

%：水画分中放射活性に対する割合(%)、ppb：ハロスロンメチル換算濃度

-：該当なし、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。

抽出残渣中代謝分解物

40 倍量処理、玄米及び稲わら、抽出残渣の酸及びアルカリ加熱処理後の分析結果を下表に示した。

表 40 倍量処理、玄米及び稲わら、抽出残渣の酸及びアルカリ加熱処理後の代謝分解物

「玄米」

	標識ハロソフロンメチル				標識ハロソフロンメチル			
	酸処理		アルカリ処理		酸処理		アルカリ処理	
	%	ppb	%	ppb	%	ppb	%	ppb
アセトニトリル抽出液	12.2	11.92	18.7	18.30	34.1	1.20	59.6	2.10
酢酸エチル画分	1.7	1.62	3.1	3.06	15.1	0.53	27.2	0.96
アセトニトリル画分	1.5	1.38	2.7	2.65	15.1	0.53	27.2	0.96
計	90.0		98.8		102.4		124.3	

稲わら

	標識ハロソフロンメチル				標識ハロソフロンメチル			
	酸処理		アルカリ処理		酸処理		アルカリ処理	
	%	ppb	%	ppb	%	ppb	%	ppb
アセトニトリル抽出液	58.1	446.5	44.4	341.4	78.3	519.8	68.6	455.1
酢酸エチル画分	21.3	163.5	17.0	130.4	49.0	325.3	52.5	348.1
アセトニトリル画分	20.6	158.2	16.2	124.4	49.0	325.3	52.5	348.1
計	96.7		90.0		91.4		83.4	

%：抽出残渣中放射活性に対する割合(%)、ppb：ハロソフロンメチル換算濃度

-：該当なし、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。

ハロメチル系的水稲における代謝分解経路を下図に示した。

図 ハロメチル系的水稲における推定代謝分解経路

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

(4) さとうきび中ハロスルフロメチル及び代謝分解物の一括定量

(資料No. M-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。

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) とうもろこし中ハロスルフロメチル及び代謝分解物の一括定量

(資料No. M-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。

- (6) 水稻（玄米及び稲わら）中ハロスルフロメチル及び代謝分解物の一括定量
（資料No. M-8-2及びCM-8-3）

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。

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。

「植物代謝試験のまとめ」

1. さとうきび及びとうもろこし

抄録資料 No. M-5、M-6、M-7 及び M-8 の結果より、茎葉散布後のさとうきび茎部及びとうもろこし葉部、穀粒における残留成分及び濃度等を以下に要約した。

植物代謝

ハロメチルを 5.6g a. i. /a の処理量で、さとうきび及びとうもろこしに葉面処理（発芽後処理）したときの適用部位における主要残留成分について比率及び濃度を下表にまとめた。

表 葉面処理後の主要残留成分比率（%TRR）^{※1}及び放射活性濃度（ハロメチル換算、ppm）

残留成分	さとうきび (食用)		とうもろこし (飼料用)							
	蔗茎		まぐさ		生牧草		飼い葉		穀粒	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
親化合物 A	ND	ND	91.0	5.84	87.8	1.36	92.3	6.98	1.9	0.006

ND：検出されず

さとうきび蔗茎ではいずれの残留成分も 0.003ppm 未満と低濃度であった。とうもろこし葉部では、ハロメチルが 1.36～6.98ppm 残留していた。穀粒での残留濃度は葉部に比べ低かった。

2. 水稻

抄録資料 No. M-6-2 及び M-8-2 の結果より、
成分及び濃度等を以下に要約した。

水稻（玄米、稲わら）における残留

植物代謝

ハロプロンメチルを実用量 0.6g a. i. /a の割合で、移植 5 日後の水稻苗周辺の田面水に処理したときの玄米及び稲わらにおける総放射性残留物濃度 (TRR) 及び 10%TRR 以上の代謝物について下表にまとめた。

表 玄米及び稲わらにおける各分画への放射活性分布

	標識ハロプロンメチル処理				標識ハロプロンメチル処理			
	玄米 TRR=4.8ppb		稲わら TRR=42.2ppb		玄米 TRR=1.3ppb		稲わら TRR=98.6ppb	
	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb	%TRR	ppb
酢酸メチル可溶画分	4.21	0.2	20.60	8.7	31.07	0.4	61.41	60.5

%TRR：総放射性残留物濃度 (TRR) に対する比率、ppb：ハロプロンメチル換算濃度

玄米中の TRR は、1.3~4.8ppb と極めて低濃度であった。稲わら中の TRR は 42.2~98.6ppb であった。

標識ハロプロンメチル処理試料の酢酸メチル可溶画分には個々の比率で 10%TRR 以上の代謝物は検出されなかったが、標識ハロプロンメチル処理試料からは 検出された。

水溶性画分や抽出残渣に 10%TRR 以上検出されたので、40 倍量 (24g a. i. /a) 処理の試料を用いて酸あるいはアルカリ処理により代謝物の分離を行った。水溶性画分や抽出残渣中放射活性の多くは酸あるいはアルカリ処理によっても遊離せず、

が少量認められたのみであった。個々の比率で 10%TRR 以上の代謝物は検出されなかった。