

②

細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 2-5)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

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

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度につき3枚のプレートを用い、2回実施した。試験1はプレート法で、5-5000 μg /プレートの範囲の7濃度について実施し、試験2はプレートインキュベーション法で、50-5000 μg /プレートの範囲の5濃度について実施した。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍 (TA1535及びTA1537株の場合は3倍) 以上に増加し、かつ再現性及び用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照には2-ニコチンオキシド (2NF)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン (AAC)、4-ニコチン-1-オキシド (NQO)、ベンゾ (a) ピレン (B[a]P) 及び2-アミノアントラセン (AAN) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2試験において、検体処理群ではS-9Mixの有無にかかわらず、何れの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では全ての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

表1：試験1(プレート法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニ数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	146.0	21.0	50.7	39.3	10.3	
検体	5	-	119.7	18.0	44.7	37.7	13.7	
	15	-	130.3	22.0	44.0	42.7	13.3	
	50	-	140.3	18.0	41.7	37.3	10.7	
	150	-	140.7	19.0	41.3	37.7	13.7	
	500	-	131.0	20.0	38.7	40.3	9.0	
	1500	-	145.3	16.0	35.7	36.7	9.0	
	5000	-	132.7	12.7	36.3	23.7	7.3	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	174.3	18.7	52.7	52.0	30.3	
検体	5	+	133.7	17.3	53.3	41.7	27.3	
	15	+	154.3	20.0	40.3	41.3	24.3	
	50	+	146.0	17.0	51.7	50.3	30.0	
	150	+	152.7	16.3	53.7	48.0	26.0	
	500	+	150.0	19.3	48.0	46.3	27.7	
	1500	+	136.7	18.3	50.0	47.7	26.0	
	5000	+	122.7	12.7	43.7	36.3	17.7	
陽性 対照	2NF	2	-			194.7		
	NaN ₃	2	-	976.7	896.3			
	AAC	50	-				408.3	
	NQO	2	-			645.0		
	B[a]P	5	+			258.7	176.0	
	AAN	5	+	1126.7	218.7			
		10	+			196.3		

表中の復帰変異コロニ数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルオレン

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド

B[a]P：ベンゾ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントレン

表2：試験2 (フラインクペーション法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	112.7	18.0	52.3	33.0	7.7	
検体	50	-	104.0	17.0	59.7	31.7	12.0	
	150	-	111.0	16.0	57.7	26.3	9.3	
	500	-	110.7	14.3	51.3	26.0	8.3	
	1500	-	107.3	13.7	51.0	29.3	9.3	
	5000	-	108.3	11.7	54.3	25.3	7.7	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	148.7	18.7	55.7	39.7	19.3	
検体	50	+	146.0	13.7	59.3	39.0	16.3	
	150	+	135.3	16.0	63.7	49.0	20.3	
	500	+	133.0	16.7	57.0	39.3	15.3	
	1500	+	137.7	19.0	53.7	36.0	15.7	
	5000	+	133.3	13.7	59.7	38.3	14.7	
陽性 対照	2NF	2	-			183.7		
	NaN ₃	2	-	706.0	952.0			
	AAC	50	-				372.7	
	NQO	2	-			1583.7		
	B[a]P	5	+				127.3	120.7
	AAN	5	+	3948.7	355.0			
	10	+			319.0			

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルoren

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド

B[a]P：ベニグ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントラセン

③

細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. 2-6)

試験機関 : (財) 化学品検査協会 (GLP対応)

報告書作成年 : 1989年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度につき2枚のプレートを用いた。試験はプレート法で、313、625、1250、2500及び5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理した。陽性対照には2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド (AF-2)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、2-メキシ-6-クロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ] アクリジン $\cdot 2\text{HCl}$ (ICR-191) 及び2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍以上に増加し、かつ用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

用量設定根拠 ;

結果 : 表1に本試験結果を、表2に用量設定試験結果を示す。

表1及び2に示すように、検体処理群ではS-9Mixの有無にかかわらず、何れの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

表1. 本試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	99	9	31	28	11
検体	313	-	111	6	29	23	9
	625	-	106	8	25	23	14
	1250	-	96	8	32	27	12
	2500	-	109	9	34	22	14
	5000	-	87	7	26	23	12
溶媒対照 (DMSO)	-	+	95	10	41	31	21
検体	313	+	115	10	42	35	21
	625	+	106	7	47	27	16
	1250	+	107	7	48	30	17
	2500	+	109	8	37	30	12
	5000	+	115	8	49	32	13
陽性 対照	NaN ₃	0.5	-		263		
	AF-2	0.01	-	415		187	
		0.1	-				559
	ICR- 191	1	-				1059
	2AA	0.5	+				386
		1	+	1361			
		2	+		473		
20		+			934		

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

NaN₃ : ナジ化ナトリウム AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA : 2-アミノアントラセン

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

表2. 用量設定試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	103	6	26	24	5	
検体	1	-	104	9	25	16	7	
	10	-	133	6	29	23	4	
	100	-	112	5	29	14	6	
	1000	-	102	10	27	18	6	
	5000	-	87	8	25	24	6	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	121	5	41	25	13	
検体	1	+	114	7	41	24	15	
	10	+	114	11	45	26	15	
	100	+	123	10	47	29	11	
	1000	+	121	3	38	22	14	
	5000	+	107	7	33	28	13	
陽性 対照	NaN ₃	0.5	-		233			
	AF-2	0.01	-	481		185		
		0.1	-				565	
	ICR-191	1	-				1116	
	2AA	0.5	+				423	
		1	+	1172				
		2	+		439			206
20		+			1340			

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

NaN₃ : アジ化ナトリウム AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2AA : 2-アミノアントラセン

④

マウスを用いた小核試験

(資料No. 2-7)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : ICR (CrI:CD1™) マウス、約41日齢、体重30.4-35.6g、
1群雄6匹(陽性対照群は5匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。検体を1%メチルブルー(MC)水溶液に懸濁し、500、1000及び2000mg/kg/日の用量で2回強制経口投与(24時間間隔)した。溶媒対照群には1%MC水溶液を同様に投与した。陽性対照群にはマイトマイシンC水溶液を12mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kg(陽性対照は20ml/kg)とした。最終投与後24時間に動物を屠殺し、大腿骨を摘出してウシ胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。骨髄標本は、メタール固定後、アリジンオレンジ染色を施し、蛍光顕微鏡下で、1動物あたり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個以上の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。結果については、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な用量相関性の増加が認められ、個体別値及び(または)群平均値が当施設の背景データを上回っている場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 :

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

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

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。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/日)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (1%MC)	-	雄	6	1.3	42.8
	検体	500		6	1.7	39.9
		1000		6	1.3	42.0
		2000		6	1.3	39.5
	陽性対照 (MMC)	12		5	76.0 [↑]	38.5

Permutation test \uparrow $\hat{=}$ $p < 0.01$

MC : マチルロース水溶液 MMC : マイトマイシンC

PCE : 多染性赤血球数 NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

⑤

マウスを用いた小核試験

(資料No. 2-8)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : ICR (Cr1:CD1TM) マウス、約41日齢、体重30.9-36.4g、
1群雄6匹(陽性対照群は5匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。検体を1%メチルブルー(MC)水溶液に懸濁し、500、1000及び2000mg/kg/日の用量で2回強制経口投与(24時間間隔)した。溶媒対照群には1% MC水溶液を同様に投与した。陽性対照群にはマイトマイシンC水溶液を12mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kg(陽性対照は20ml/kg)とした。最終投与後24時間に動物を屠殺し、大腿骨を摘出してウシ胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。骨髄標本は、メタノール固定後、アリジンオレンジ染色を施し、蛍光顕微鏡下で、1動物あたり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個以上の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な用量相関性の増加が認められ、個体別値及び(または)群平均値が当施設の背景データを上回っている場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

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

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。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/日)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (1%MC)	-	雄	6	1.7	47.3
	検体	500		6	0.8	46.7
		1000		6	1.2	45.0
		2000		6	1.5	47.2
	陽性対照 (MMC)	12		5	91.6 \uparrow	43.3

Permutation test $\downarrow\uparrow$: p<0.01

MC: メチルセルロース水溶液

MMC: マイトマイシンC

PCE: 多染性赤血球数

NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

3. 製剤

3-1. 2.5%粒剤

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 3-1-1)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.5%粒剤

〔組成〕
 マグネシウム 2.5 %
 タンパク質 25.0 %
 界面活性剤、鉱物質微粉 等 72.5 %

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、8週齢、体重195-201g、1群雌3匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して200mg/mlとし、単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前夜より投与約4時間後まで絶食させた。最初に雌3匹に2000mg/kgを投与したところ、死亡は認められなかったため、さらに雌3匹に2000mg/kgを同様に投与した。

観察・検査項目 : 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 3-1-2)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)
 報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.5%粒剤

[組成] マジスルホン 2.5 %
 ダイムン 25.0 %
 界面活性剤、鉱物質微粉 等 72.5 %

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、8週齢、体重 ; 雄250-265g 雌214-220g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

投与方法 : 検体は所定量を蒸留水0.4mlで湿らせてリト布 (約4×5cm) に塗布し、前日刈毛した背部皮膚に貼付した。投与量は2000mg/kgとした。塗布部位 (約5×6cm) は粘着性伸縮テープで覆った。塗布24時間後、被覆物を取り除き、残余検体を温水及びガーゼを用いて清拭した。

観察・検査項目 : 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡 ; 死亡は認められなかった。

一般状態 ; 異常は認められなかった。

刺激性変化 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 3-1-3)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.5%粒剤

[組成] マグネシウム 2.5 %
 グリセリン 25.0 %
 界面活性剤、鉱物質微粉 等 72.5 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18週齢、体重3.30-3.62kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察 (暴露日を0日として起算)

投与方法 : 各動物の背部皮膚を刈毛し、検体投与部位には検体0.5gを2.5×2.5cmのリト布にのせ、注射用水0.5mlで湿らせて貼付した。対照部位には注射用水0.5mlを湿らせたリト布を貼付した。暴露時間は4時間とし、残余検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

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

一般状態は暴露直後、暴露後1、4及び5時間に、翌日以降は1日1回観察し、体重は暴露日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

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

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

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

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 ウキ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 3-1-4)

試験機関 : (株)ホリリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.5%粒剤

〔組成〕	メタ [®] スルホン	2.5 %
	タ [®] イムン	25.0 %
	界面活性剤、鉱物質微粉 等	72.5 %

供試動物 : 日本白色種ウキ[®]、15週齢、体重2.48-2.68kg、非洗眼群/洗眼群各雌3匹

観察期間 : 14日間観察 (適用日を0日として起算)

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

観察項目 : 適用後1、24、48、72、96時間及びその後14日目まで1日1回、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性の評価は、Kay and Calandraの方法を参考に行った。

一般状態は適用直後、その後6時間までは1時間ごとに、翌日以降は1日1回観察し、体重は投与日、投与7日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。

非洗眼群では、適用後1時間から角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全動物で、虹彩の異常が1匹で認められた。これら変化は適用後24時間に刺激反応が強まり全動物で認められたが、適用後48時間以降は減弱傾向を示し、適用後72時間に結膜浮腫が、投与5日に虹彩の異常及び分泌物が消失した。投与5日には3匹のうち2匹に刺激性変化は認められなかった。残りの1匹は投与12日に結膜発赤、投与14日に角膜混濁が消失した。その他の変化として、適用直後から投与1日まで閉眼が認められた。

洗眼群では、適用後1時間から角膜混濁が1匹で、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全動物で認められた。これら変化は適用後24時間以降は減弱し、適用後48時間に結膜浮腫及び分泌物が、適用後72時間に角膜混濁及び結膜発赤が消失した。虹彩の異常、その他変化は認められなかった。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウキ[®]の眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと判断された。また、洗眼によりその刺激性は著しく軽減するものと考えられた。

群	項目		最高 評点	適用後時間															
				1h	24h	48h	72h	96h	5d	6d	7d	8d	9d	10d	11d	12d	13d	14d	
非洗眼群	1101	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
			面積	4	3	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	
		虹彩		2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1102	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1103	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	2	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計*		330	73	93	71	56	51	12	12	12	7	7	7	7	5	5	0		
平均*		110	24.3	31.0	23.7	18.7	17.0	4.0	4.0	4.0	2.3	2.3	2.3	2.3	1.7	1.7	0		
洗眼群* (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物*	3	1.3	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	合計*		110	8.3	5.7	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

*: 農水省ガイドラインには記載なし

#: 適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

§: Draize法による評価点 (1匹最高110点: 角膜混濁×面積×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×2)

(3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 3-1-5)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.5%粒剤

[組成] マグネシウム 2.5 %
 ダイムロン 25.0 %
 界面活性剤、鉱物質微粉 等 72.5 %

供試動物 : ハートレ-エルモット、5-6週齢、体重322-398g

検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (30日間)

試験操作 : (Buehler法)

処理方法を次表に示す。

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

感作投与 ; 左側胴部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、感作投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。感作投与は感作開始日 (0日)、7及び14日の3回行った。

惹起投与 ; 感作後27日に、右側胴部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、その翌日、惹起投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察し、採点した。一般状態は1日1回観察し、体重は感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日)、惹起日 (28日) 及び観察終了日 (30日) に測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記の基準に従い採点した。各個体の評点から各群の平均評点を算出し、さらに評点1以上を陽性とする陽性率を求め、これらが陰性対照群に比較して高値を示した場合を感作性ありとした。

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligmanの基準 : 1969、1970年)

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

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

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。

群	処理		匹 数	感作反応動物数										陽性 動物数	陽性率 (%)	
				皮膚反応評点												
	感作	惹起		24時間後					48時間後							
				0	1	2	3	平均	0	1	2	3	平均			
検体 投与群	50% 検体液	50% 検体液	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陰性 対照群	注射用水	50% 検体液	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

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

本試験では陽性対照群を設定しなかったが、定期的実施している陽性対照物質 1-Chloro-2, 4-dinitrobenzene (DNCB) を用いた試験 (2009年3月12日～5月28日実施) では陽性率は100%であり、実験手技及び試験系の感受性に問題がないことを確認している。

一般状態、体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断された。

3-2. 2.0%フロアブル

(I) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 3-2-1)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.0%フロアブル

[組成] メゾルフロン 2.0 %
 ダイロン 20.0 %
 界面活性剤、水 等 78.0 %

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、8週齢、体重194-204g、1群雌3匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水で希釈して200mg/mlとし単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前夜より投与約4時間後まで絶食させた。最初に雌3匹に2000mg/kgを投与したところ、死亡は認められなかったため、さらに雌3匹に2000mg/kgを同様に投与した。

観察・検査項目 : 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 3-2-2)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.0%フロアブル

[組成] メタリルスルホン 2.0 %
 ダイムロン 20.0 %
 界面活性剤、水 等 78.0 %

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、8週齢、体重 ; 雄257-272g 雌223-234g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

投与方法 : 検体は所定量 (2ml/kg体重) をリト布 (約4×5cm) に塗布し、前日刈毛した背部皮膚に貼付した。投与量は2000mg/kgとした。塗布部位 (約5×6cm) は粘着性伸縮テープで覆った。塗布24時間後、被覆物を取り除き、残余検体を温水及びびがーゼを用いて清拭した。

観察・検査項目 : 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡 ; 死亡は認められなかった。

一般状態 ; 異常は認められなかった。

刺激性変化 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 3-2-3)

試験機関 : (株) ホゾリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.0%フコアル

[組成] マゾルブロン 2.0 %
 ダイロン 20.0 %
 界面活性剤、水等 78.0 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18週齢、体重3.04-3.39kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察 (暴露日を0日として起算)

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

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

一般状態は暴露直後、暴露後1、4及び5時間に、翌日以降は1日1回観察し、体重は暴露日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

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

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

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

② ウキ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 3-2-4)

試験機関 : (株)ボツリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.0%プロアブル

[組成]	ウキ [®] スルホン	2.0 %
	ダイムロン	20.0 %
	界面活性剤、水 等	78.0 %

供試動物 : 日本白色種ウキ[®]、15週齢、体重2.52-2.76kg、非洗眼群/洗眼群各雌3匹

観察期間 : 72時間観察(適用日を0日として起算)

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

(観察項目 : 適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性の評価は、Kay and Calandraの方法を参考に行った。一般状態は適用直後、その後6時間までは1時間ごとに、翌日以降は1日1回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。

非洗眼群では、適用後1時間から結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全動物で認められたが、適用後48時間に結膜浮腫及び分泌物が、適用後72時間に結膜発赤が消失した。角膜及び虹彩に異常は認められなかった。その他の変化として、適用直後にのみ閉眼が認められた。

洗眼群では、適用後1時間から結膜発赤が全動物で、結膜浮腫が2匹で、分泌物が1匹で認められたが、適用後24時間には全て消失した。角膜及び虹彩の異常、その他変化は認められなかった。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

(以上の結果から、本剤はウキ[®]の眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断された。また、洗眼によりその刺激性は軽減するものと判断された。

群	項目		最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	1101	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			分泌物*	3	1	1	0	0
	1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
	1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
		合計 [‡]	330	22	16	2	0	
		平均 [‡]	110	7.3	5.3	0.7	0	
	洗眼群 [‡] (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
面積			4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0.7	0	0	0	
		分泌物*	3	0.3	0	0	0	
		合計 [‡]	110	4.0	0	0	0	

*：農水省ガイドラインには記載なし

‡：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

§：Draize法による評価点(1匹最高110点：角膜混濁×面積×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×2)

(3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 3-2-5)

試験機関 : (株) ホリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 2.0%アゾアール

[組成] マグネシウム 2.0 %
 タイロン 20.0 %
 界面活性剤、水 等 78.0 %

供試動物 : ハートレーエルモット、6週齢、体重330-405g

検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (30日間)

試験操作 : [Buehler法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	感作投与液	惹起投与液
検体投与群	20	100%検体液	100%検体液
陰性対照群	10	注射用水	100%検体液

感作投与 ; 左側胸部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、感作投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。感作投与は感作開始日 (0日)、7及び14日の3回行った。

惹起投与 ; 感作後27日に、右側胸部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、その翌日、惹起投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察し、採点した。一般状態は1日1回観察し、体重は感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日)、惹起日 (28日) 及び観察終了日 (30日) に測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記の基準に従い採点した。各個体の評点から各群の平均評点を算出し、さらに評点1以上を陽性とする陽性率を求め、これらが陰性対照群に比較して高値を示した場合を感作性ありとした。

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligmanの基準 : 1969、1970年)

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

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

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。

群	処理		匹 数	感作反応動物数										陽性 動物数	陽性率 (%)
	感作	惹起		皮膚反応評点											
				24時間後					48時間後						
				0	1	2	3	平均	0	1	2	3	平均		
検体 投与群	100% 検体液	100% 検体液	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陰性 対照群	注射用水	100% 検体液	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

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

本試験では陽性対照群を設定しなかったが、定期的実施している陽性対照物質 1-Chloro-2, 4-dinitrobenzene (DNCB) を用いた試験 (2009年3月12日～5月28日実施) では陽性率は100%であり、実験手技及び試験系の感受性に問題がないことを確認している。

一般状態、体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断された。

3-3. 1.0%粒剤

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 3-3-1)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 1.0%粒剤

〔組成〕 マグネシウム 1.0 %
ダイオキシン 10.0 %
界面活性剤、鉍物質微粉 等 89.0 %

供試動物 : SD (Cr1:CD) ラット、8週齢、体重192-198g、1群雌3匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して200mg/mlとし、単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前夜より投与約4時間後まで絶食させた。最初に雌3匹に2000mg/kgを投与したところ、死亡は認められなかったため、さらに雌3匹に2000mg/kgを同様に投与した。

観察・検査項目 : 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 3-3-2)

試験機関 : (株)ポリリサーチセンター (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 1.0%粒剤

[組成] メタリルロン 1.0 %
タムロン 10.0 %
界面活性剤、鉱物質微粉 等 89.0 %

供試動物 : SD (Cr1:CD) ラット、8週齢、体重; 雄270-281g 雌224-230g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)

投与方法 : 検体は所定量を蒸留水0.2mlで湿らせてリト布 (約4×5cm) に塗布し、前日刈毛した背部皮膚に貼付した。投与量は2000mg/kgとした。塗布部位 (約5×6cm) は粘着性伸縮テープで覆った。塗布24時間後、被覆物を取り除き、残余検体を温水及びびがーゼを用いて清拭した。

観察・検査項目: 生死及び一般状態を投与直後、その後6時間までは頻繁に、翌日以降は1日1回、14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

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

死亡; 死亡は認められなかった。

一般状態; 異常は認められなかった。

刺激性変化; 異常は認められなかった。

体重; 体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査; 異常は認められなかった。

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

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 3-3-3)

試験機関 : (株)ボツリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 1.0%粒剤

[組成] マリ'スルホン 1.0 %
 ダイムン 10.0 %
 界面活性剤、鉱物質微粉 等 89.0 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18週齢、体重3.20-3.23kg、1群雌3匹

観察期間 : 72時間観察(暴露日を0日として起算)

投与方法 : 各動物の背部皮膚を刈毛し、検体投与部位には検体0.5gを2.5×2.5cmのリト布にのせ、注射用水0.5mlで湿らせて貼付した。対照部位には注射用水0.5mlを湿らせたリト布を貼付した。暴露時間は4時間とし、残余検体は注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

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

一般状態は暴露直後、暴露後1、4及び5時間に、翌日以降は1日1回観察し、体重は暴露日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

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

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

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 3-3-4)

試験機関 : (株)ポリリサーチセンター (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 1.0%粒剤

〔組成〕	メタリルフォン	1.0 %
	ダイムン	10.0 %
	界面活性剤、鉱物質微粉 等	89.0 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、15週齢、体重2.59-2.99kg、非洗眼群/洗眼群各雌3匹

観察期間 : 4日間観察(適用日を0日として起算)

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

観察項目 : 適用後1、24、48、72及び96時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。刺激性の評価は、Kay and Calandraの方法を参考に行った。一般状態は適用直後、その後6時間までは1時間ごとに、翌日以降は1日1回観察し、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページの表に示す。

非洗眼群では、適用後1時間から角膜混濁が2匹で、虹彩の異常が1匹で、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全動物で認められた。これら変化は適用後24時間以降は減弱傾向を示し、適用後24時間に虹彩の異常が、適用後48時間に結膜浮腫及び分泌物が、適用後96時間に角膜混濁及び結膜発赤が消失した。その他の変化として、適用直後から適用後6時間まで閉眼が認められた。

洗眼群では、適用後1時間から角膜混濁が1匹で、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全動物で認められた。これら変化は適用後24時間以降は減弱し、適用後24時間に角膜混濁、結膜浮腫及び分泌物が、適用後48時間に結膜発赤が消失した。虹彩の異常、その他変化は認められなかった。

一般状態、体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断された。また、洗眼によりその刺激性は軽減するものと判断された。

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

群	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	
非洗眼群	1101	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0
			面積	4	2	2	2	1	0
			虹彩	2	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0	0
	1102	角膜	混濁	4	1	0	0	0	0
			面積	4	1	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0	0
	1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0	0
	合計 [§]			330	44	24	16	7	0
	平均 [§]			110	14.7	8.0	5.3	2.3	0
	洗眼群* (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.3	0	0	0	0
面積			4	0.3	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
		分泌物*	3	1	0	0	0	0	
合計 [§]			110	7.7	2.0	0	0	0	

*：農水省ガイドラインには記載なし

#：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

§：Draize法による評価点(1匹最高110点：角膜混濁×面積×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×2)

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 3-3-5)

試験機関 : (株) ホゾリサーチセンター (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 : 1.0%粒剤

[組成] マゾスルホン 1.0 %
 ダイムン 10.0 %
 界面活性剤、鋳物質微粉 等 89.0 %

供試動物 : ハートレ-モルモット、5-6週齢、体重348-409g
 検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (30日間)

試験操作 : [Buehler法]

処理方法を次表に示す。

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

感作投与 ; 左側胴部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、感作投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。感作投与は感作開始日 (0日)、7及び14日の3回行った。

惹起投与 ; 感作後27日に、右側胴部を5×5cmの広さに刈毛・剃毛し、その翌日、惹起投与液0.2mlを塗布したパッチ (直径2.5cm) を6時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ;

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察し、採点した。一般状態は1日1回観察し、体重は感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日)、惹起日 (28日) 及び観察終了日 (30日) に測定した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記の基準に従い採点した。各個体の評点から各群の平均評点を算出し、さらに評点1以上を陽性とする陽性率を求め、これらが陰性対照群に比較して高値を示した場合を感作性ありとした。

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligmanの基準 : 1969、1970年)

皮膚反応の程度	評価
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	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。

結果 : 各観察時における結果を次表に示す。

群	処理		匹数	感作反応動物数										陽性動物数	陽性率 (%)	
				皮膚反応評点												
	感作	惹起		24時間後					48時間後							
				0	1	2	3	平均	0	1	2	3	平均			
検体投与群	50% 検体液	25% 検体液	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陰性対照群	注射用水	25% 検体液	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

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

本試験では陽性対照群を設定しなかったが、定期的実施している陽性対照物質 1-Chloro-2, 4-dinitrobenzene (DNCB) を用いた試験 (2009年3月12日～5月28日実施) では陽性率は100%であり、実験手技及び試験系の感受性に問題がないことを確認している。

一般状態、体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断された。

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																									
M-1 GLP	動物体内運命に関する試験 (単回投与)	Han Wistar 雌雄マウス	メゾスルホン 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は メゾスルホン	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 48h までにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>31</td><td>46</td><td>27</td><td>46</td></tr> <tr><td>糞</td><td>66</td><td>48</td><td>67</td><td>52</td></tr> <tr><td>合計</td><td>97</td><td>93</td><td>94</td><td>98</td></tr> </table>		雄	雌	雄	雌	尿	31	46	27	46	糞	66	48	67	52	合計	97	93	94	98	HLS 2009年	IX-9					
				雄	雌	雄	雌																								
尿	31	46	27	46																											
糞	66	48	67	52																											
合計	97	93	94	98																											
10mg/kg (低用量) 単回経口投与	・組織残留性なし(120h 後の総残留率: 0.3%未満) 2) 胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-48h):雄 51%、雌 39% ・吸収率は雄 95%、雌 89%と推定 3) 血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメータ</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>Cmax (µg/g)</td><td>8.2</td><td>12.2</td><td>11.2</td><td>10.5</td></tr> <tr><td>Tmax (h)</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>AUC_t (µg·h/g)</td><td>33.4</td><td>45.3</td><td>43.5</td><td>45.9</td></tr> <tr><td>T_{1/2} (h)</td><td>2.2</td><td>3.9</td><td>6.6*</td><td>6.9</td></tr> </table>	パラメータ	雄	雌	雄	雌	Cmax (µg/g)	8.2	12.2	11.2	10.5	Tmax (h)	1	1	1	1	AUC _t (µg·h/g)	33.4	45.3	43.5	45.9	T _{1/2} (h)	2.2	3.9	6.6*	6.9					
パラメータ	雄	雌	雄	雌																											
Cmax (µg/g)	8.2	12.2	11.2	10.5																											
Tmax (h)	1	1	1	1																											
AUC _t (µg·h/g)	33.4	45.3	43.5	45.9																											
T _{1/2} (h)	2.2	3.9	6.6*	6.9																											
	5) 尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物		メゾスルホン 但し、胆汁排泄及び組織中濃度推移は メゾスルホン	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 48h までにはほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>38</td><td>52</td><td>36</td><td>45</td></tr> <tr><td>糞</td><td>63</td><td>45</td><td>59</td><td>47</td></tr> <tr><td>合計</td><td>101</td><td>97</td><td>95</td><td>92</td></tr> </table>		雄	雌	雄	雌	尿	38	52	36	45	糞	63	45	59	47	合計	101	97	95	92							
	雄	雌	雄	雌																											
尿	38	52	36	45																											
糞	63	45	59	47																											
合計	101	97	95	92																											
			1000mg/kg (高用量) 単回経口投与	・組織残留性なし(120h 後の総残留率: 0.8%以下) 2) 胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-48h):雄 59%、雌 39% ・吸収率は雄 83%、雌 87%と推定 3) 血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメータ</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>Cmax (µg/g)</td><td>781</td><td>898</td><td>777</td><td>1040</td></tr> <tr><td>Tmax (h)</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>AUC_t (µg·h/g)</td><td>13200</td><td>14600</td><td>17800</td><td>19800</td></tr> <tr><td>T_{1/2} (h)</td><td>15*</td><td>13*</td><td>11*</td><td>9.1*</td></tr> </table>	パラメータ	雄	雌	雄	雌	Cmax (µg/g)	781	898	777	1040	Tmax (h)	4	4	4	4	AUC _t (µg·h/g)	13200	14600	17800	19800	T _{1/2} (h)	15*	13*	11*	9.1*		
パラメータ	雄	雌	雄	雌																											
Cmax (µg/g)	781	898	777	1040																											
Tmax (h)	4	4	4	4																											
AUC _t (µg·h/g)	13200	14600	17800	19800																											
T _{1/2} (h)	15*	13*	11*	9.1*																											
				4) 組織中濃度推移 ・全ての組織で 4 時間で最も高く、以後、経時的な減衰が認められた。																											

<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																																													
				5) 尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は低用量(10mg/kg)と同様 ・糞から未変化体(記号 A)が13-22%検出																																															
M-2	動物体内運命に関する試験(腸肝循環) 1)胆汁採取 2)再吸収率 3)尿、糞及び胆汁中代謝物	Han Wistar 雄ラット	メタゾスルホン	1)胆汁採取 ・胆汁中排泄率(0-6h):11-42% 2)再吸収率 ・胆汁中排泄率(0-24h):12% ・再吸収率は23%と推定 3)尿、糞及び胆汁中代謝物 ・代謝物は単回投与と同様	日産化学 2009年	IX-28																																													
M-3 GLP	動物体内運命に関する試験(単回投与) 1)尿糞中排泄及び組織残留 2)血中濃度推移 3)尿、糞及び血漿中代謝物	ビーグル雌雄犬	メタゾスルホン 10mg/kg(低用量) 単回経口投与	1)排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-120h): <table border="1" data-bbox="810 773 1238 920"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>62</td> <td>45</td> <td>70</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>28</td> <td>45</td> <td>18</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>90</td> <td>90</td> <td>89</td> <td>84</td> </tr> </table> ・組織残留性なし(120h後の総残留率:0.02%以下) 2)血漿中濃度推移 <table border="1" data-bbox="810 1034 1270 1208"> <tr> <td>パラメータ</td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>Cmax(μg/g)</td> <td>23</td> <td>19</td> <td>34</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Tmax(h)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-120h}(μg·h/g)</td> <td>79</td> <td>102</td> <td>144</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2}(h)</td> <td>4.6</td> <td>5.0</td> <td>6.4</td> <td>6.0</td> </tr> </table> 3)尿、糞及び血漿中代謝物 ・メタゾスルホン(記号 A)が主要		雄	雌	雄	雌	尿	62	45	70	50	糞	28	45	18	34	合計	90	90	89	84	パラメータ	雄	雌	雄	雌	Cmax(μg/g)	23	19	34	33	Tmax(h)	1	1	2	2	AUC _{0-120h} (μg·h/g)	79	102	144	167	T _{1/2} (h)	4.6	5.0	6.4	6.0	HLS 2009年	IX-32
	雄	雌	雄	雌																																															
尿	62	45	70	50																																															
糞	28	45	18	34																																															
合計	90	90	89	84																																															
パラメータ	雄	雌	雄	雌																																															
Cmax(μg/g)	23	19	34	33																																															
Tmax(h)	1	1	2	2																																															
AUC _{0-120h} (μg·h/g)	79	102	144	167																																															
T _{1/2} (h)	4.6	5.0	6.4	6.0																																															
M-4 GLP	植物体内運命に関する試験	水稻	メタゾスルホン 100 g ai/ha 10ppm水溶液を田面水に処理 処理86日後(青刈り)及び120日後(収穫試料)に採取	青刈り及び収穫試料中総放射性残留物濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR): <table border="1" data-bbox="810 1378 1270 1753"> <tr> <td rowspan="3">青刈り</td> <td>TRR</td> <td>0.072ppm</td> <td>0.018ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>81% TRR</td> <td>46% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>19% TRR</td> <td>54% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">玄米</td> <td>TRR</td> <td>0.012ppm</td> <td>0.018ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>26% TRR</td> <td>11% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>74% TRR</td> <td>89% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">籾殻</td> <td>TRR</td> <td>0.067ppm</td> <td>0.026ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>52% TRR</td> <td>24% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>48% TRR</td> <td>76% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">稲藁</td> <td>TRR</td> <td>0.224ppm</td> <td>0.047ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>76% TRR</td> <td>43% TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>25% TRR</td> <td>57% TRR</td> </tr> </table> 主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm): 青刈り; 玄米; 籾殻; 稲藁;	青刈り	TRR	0.072ppm	0.018ppm	抽出液	81% TRR	46% TRR	残渣	19% TRR	54% TRR	玄米	TRR	0.012ppm	0.018ppm	抽出液	26% TRR	11% TRR	残渣	74% TRR	89% TRR	籾殻	TRR	0.067ppm	0.026ppm	抽出液	52% TRR	24% TRR	残渣	48% TRR	76% TRR	稲藁	TRR	0.224ppm	0.047ppm	抽出液	76% TRR	43% TRR	残渣	25% TRR	57% TRR	残研 日産化学 2009年	IX-43					
青刈り	TRR	0.072ppm	0.018ppm																																																
	抽出液	81% TRR	46% TRR																																																
	残渣	19% TRR	54% TRR																																																
玄米	TRR	0.012ppm	0.018ppm																																																
	抽出液	26% TRR	11% TRR																																																
	残渣	74% TRR	89% TRR																																																
籾殻	TRR	0.067ppm	0.026ppm																																																
	抽出液	52% TRR	24% TRR																																																
	残渣	48% TRR	76% TRR																																																
稲藁	TRR	0.224ppm	0.047ppm																																																
	抽出液	76% TRR	43% TRR																																																
	残渣	25% TRR	57% TRR																																																

<代謝分解試験一覧表(3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁												
M-5	植物体内運命に関する試験	水稻	メタゾスルホン		残研 日産化学 2009年	IX-50												
M-6	植物体内運命に関する試験	水稻	メタゾスルホン		残研 日産化学 2009年	IX-52												
M-7 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中運命試験)	茨城土壌 (軽埴土)	メタゾスルホン 0.3 mg/kg 処理 温度: 25℃	分解速度(半減期): メタゾスルホン(記号 A); 39 日 分解生成物最大比率 (>10% dose): 土壌抽出残渣: 77%/182 日 85%/182 日 土壌残渣のフルボ酸/腐植酸/ヒューミン比: 50/20/30	日産化学 2009年	IX-53												
M-8	土壌中運命に関する試験	茨城土壌 (軽埴土)	メタゾスルホン		日産化学 2009年	IX-59												
M-9	土壌中運命に関する試験	茨城土壌 (軽埴土)	メタゾスルホン 5 mg/kg 処理	メタゾスルホン(記号 A)	日産化学 2009年	IX-60												
M-10 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命試験)	Clark & Lubs 緩衝液 pH4, pH7, pH9 いずれも脱酸素後滅菌	メタゾスルホン 濃度: 10 mg/L 温度: 25℃	メタゾスルホンの半減期: <table border="1"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>半減期</th> <th>相関係数(r²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>17 日</td> <td>0.999</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>196 日</td> <td>0.981</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>209 日</td> <td>0.997</td> </tr> </tbody> </table> 主要分解物(>10%)及び最大生成量: pH4; pH7; 分解様式は各 pH で同じ。 メタゾスルホンの RS 比の変化なし。	pH	半減期	相関係数(r ²)	4	17 日	0.999	7	196 日	0.981	9	209 日	0.997	日産化学 2009年	IX-61
pH	半減期	相関係数(r ²)																
4	17 日	0.999																
7	196 日	0.981																
9	209 日	0.997																

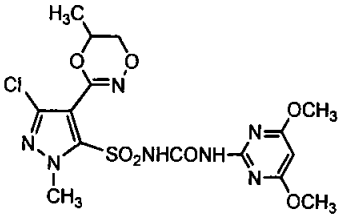
<代謝分解試験一覧表(4)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																									
M-11 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	pH7 滅菌緩衝液及び滅菌自然水	メツ' スル'ロ ン 濃度：10 mg/L 温度：25℃ 光源：キ'ン'ラン'ブ (425 W/m ²)	メツ' スル'ロ'ンの半減期： <table border="1"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>滅菌緩衝液</td> <td>50日</td> <td>213日</td> <td>346日</td> </tr> <tr> <td>滅菌自然水</td> <td>30日</td> <td>131日</td> <td>618日</td> </tr> </table> 主要光分解物なし。 メツ' スル'ロ'ンのRS比の變化なし。		人工光	太陽光	暗所区	滅菌緩衝液	50日	213日	346日	滅菌自然水	30日	131日	618日	日産化学 2009年	IX-66													
	人工光	太陽光	暗所区																												
滅菌緩衝液	50日	213日	346日																												
滅菌自然水	30日	131日	618日																												
M-12 GLP	土壌吸脱着試験	1. 砂壤土(5) 2. 壤質砂土(5) 3. 砂質埴壤土(2) 4. 壤土(4) (): OECD 土壌タイプ	メツ' スル'ロ'ン 土壌/水=1/1 5 濃度： 0.05-5.0 mg/L 温度：20℃	吸着平衡化時間：24 あるいは 48h 脱着平衡化時間：24h 吸脱着パラメータ： <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌 No.</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>K_{Foc}^{ads}</th> <th>K_F^{des}</th> <th>K_{Foc}^{des}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.237</td> <td>29.6</td> <td>0.201</td> <td>25.1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.053</td> <td>3.11</td> <td>0.042</td> <td>2.46</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.584</td> <td>15.0</td> <td>0.630</td> <td>16.2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.452</td> <td>14.1</td> <td>0.490</td> <td>15.3</td> </tr> </tbody> </table>	土壌 No.	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}	K _F ^{des}	K _{Foc} ^{des}	1	0.237	29.6	0.201	25.1	2	0.053	3.11	0.042	2.46	3	0.584	15.0	0.630	16.2	4	0.452	14.1	0.490	15.3	HLS 2009年	IX-71
土壌 No.	K _F ^{ads}	K _{Foc} ^{ads}	K _F ^{des}	K _{Foc} ^{des}																											
1	0.237	29.6	0.201	25.1																											
2	0.053	3.11	0.042	2.46																											
3	0.584	15.0	0.630	16.2																											
4	0.452	14.1	0.490	15.3																											
M-13 GLP	土壌吸脱着試験	1. 砂壤土(5) 2. 壤質砂土(5) 3. 砂質埴壤土(2) 4. 壤土(4) (): OECD 土壌タイプ	土壌/水=1/1 5 濃度： 0.05-5.0 mg/L 温度：20℃		HLS 2009年	IX-75																									

試験機関所在国：

- ・HLS (Huntingdon Life Sciences, Ltd.) ; ｲ'ﾀﾘ'ｱ
- ・残研 (財団法人残留農薬研究所) ; 日本
- ・日産化学 (日産化学工業株式会社) ; 日本

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	略称	化学名	構造式
A	親化合物 メゾスルホン	NC-620 620-1	<p>1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5<i>R</i>)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea</p> <p>1-(3-クロロ-1-メチル-4-[(5<i>R</i>)-5,6-ジヒドロ-5-メチル-1,4,2-ジオキサジン-3-イル]ピラゾール-5-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素</p>	

代謝分解物一覧表 (2)

記号	由来	略称	化学名	構造式

代謝分解物一覧表 (3)

記号	由来	略称	化学名	構造式

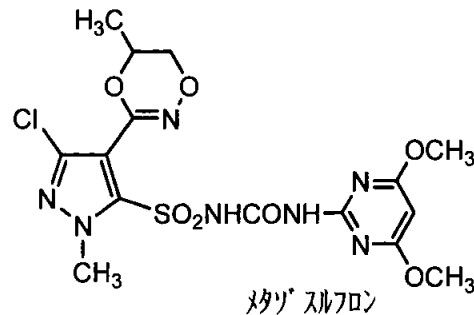
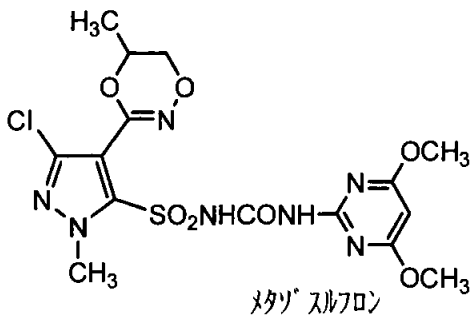
メゾ sulfon (NC-620) の代謝・分解試験について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、
標識化合物を合成した。

メゾ sulfonと

メゾ sulfonの2種の



代謝試験では、基本的に両標識体を被験物質として使用した。適宜、
標識体のみを供試した。代謝報告書には被験物質としてNC-620が使用されているが、本抄録中ではメゾ sulfonを使用した。

2. 標識位置設定理由

3. 標識化合物の名称

本抄録中では、
標識化合物の名称を以下のように表記した。

メゾ sulfon → メゾ sulfonあるいは
メゾ sulfon → メゾ sulfonあるいは

4. 比放射能の表示

本抄録中では、
標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

5. IUPAC 名

メゾ sulfonにおける ISO 名申請時の化学名は CAS 名で統一しており、全ての代謝・分解試験に使用された。

CAS 名

3-chloro-4-[(5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl)-N-[[4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-sulfonamide

ISO 名確定時に IUPAC 名も確定されたため、本抄録中では IUPAC 名を使用した。

IUPAC 名

1-[(3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

1. 動物体内運命に関する試験

①ラット体内における代謝試験（単回経口投与）

資料No. M-1

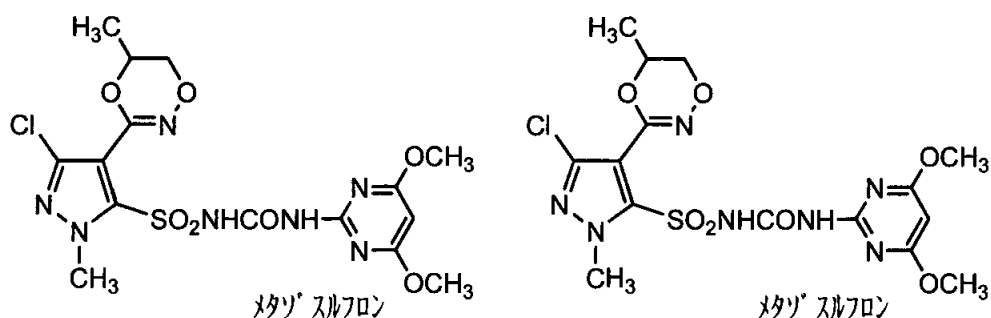
試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

構造式：



化学名； 1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

供試動物：Han Wistar ラット、雄；6-7週令（168-242 g）、雌；9-10週令（179-217 g）

試験方法：

投 与；非標識体で希釈した各標識体を1%メチルセルロース水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。

低用量は10 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5-5.5 mL/kgの割合で単回強制経口投与した。

用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

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

次頁へ続く

投与群	標識	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
7		低用量	単回経口	雌雄各6	胆汁排泄	胆汁:3, 6, 9, 12, 24, 48 尿/糞:24, 48
8		高用量	単回経口	雌雄各6	胆汁排泄	肝臓/消化管/屍体:48
9		低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	血液:
10		低用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第1副群; 0.25, 0.5, 1, 2
11		高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第2副群; 3, 4, 6, 12, 24
12		高用量	単回経口	雌雄各12	血中濃度推移	第3副群; 投与前, 48, 72, 96, 120
13		低用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):1, 4
14		高用量	単回経口	雌雄各6	組織分布	各組織(屠殺):4, 12

試験項目;

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

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

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

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

組織分布: 排泄/組織分布の項で記載したように組織/臓器を採取した。

分析法;

尿:

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

糞：

胆汁：

屍体：

組織/臓器：

肝臓：

血漿：

分析機器：

液体シンレーションカウンター (LSC)：

自動燃焼装置：

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)：

薄層クロマトグラフィー (TLC)：

マススペクトロメトリー (LC-MS)：

結 果：

予 備 排 泄；48時間までに両標識体ともに投与放射能の88%以上が排泄され、120時間までに尿に13-33%、糞に59-83%排泄された。0-24時間に揮発性物質として排泄された放射能は両標識体ともに検出限界未満であった。この結果から本試験での揮発性物質の測定は省略した。屍体中残留放射能は0.4%未満であり、総放射能回収率は投与量の95.5-102.3%であった（投与群1及び2）。

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

低用量

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

試料	時間 (h)	メゾスルホン		メゾスルホン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	18.40	31.67	13.88	25.53
	6-24	12.18 (30.58)	12.62 (44.29)	12.51 (26.39)	19.28 (44.81)
	24-48	0.45 (31.03)	0.71 (45.00)	0.54 (26.93)	0.81 (45.62)
	48-72	0.11 (31.14)	0.35 (45.35)	0.10 (27.03)	0.17 (45.79)
	72-96	0.06 (31.20)	0.13 (45.48)	0.06 (27.09)	0.12 (45.91)
	96-120	0.08 (31.28)*	0.08 (45.56)*	0.07 (27.16)*	0.16 (46.07)
	尿合計	31.29	45.55	27.15	46.07
ケージ洗浄		1.03	2.58	1.37	1.25
糞	0-24	59.83	41.81	59.75	39.98
	24-48	5.24 (65.07)	5.18 (46.99)	6.36 (66.11)	8.36 (48.34)
	48-72	0.41 (65.48)	0.48 (47.47)	0.47 (66.58)	3.49 (51.83)
	72-96	0.16 (65.64)	0.20 (47.67)	0.14 (66.72)	0.25 (52.08)
	96-120	0.20 (65.84)*	0.15 (47.82)	0.08 (66.80)*	0.07 (52.15)*
	糞合計	65.83	47.82	66.79	52.14
屍体		0.06	0.22	0.24	0.26
合計		98.21	96.16	95.55	99.71

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。*: 平均値の合計と合計の平均値間で若干の違いが出る場合がある。

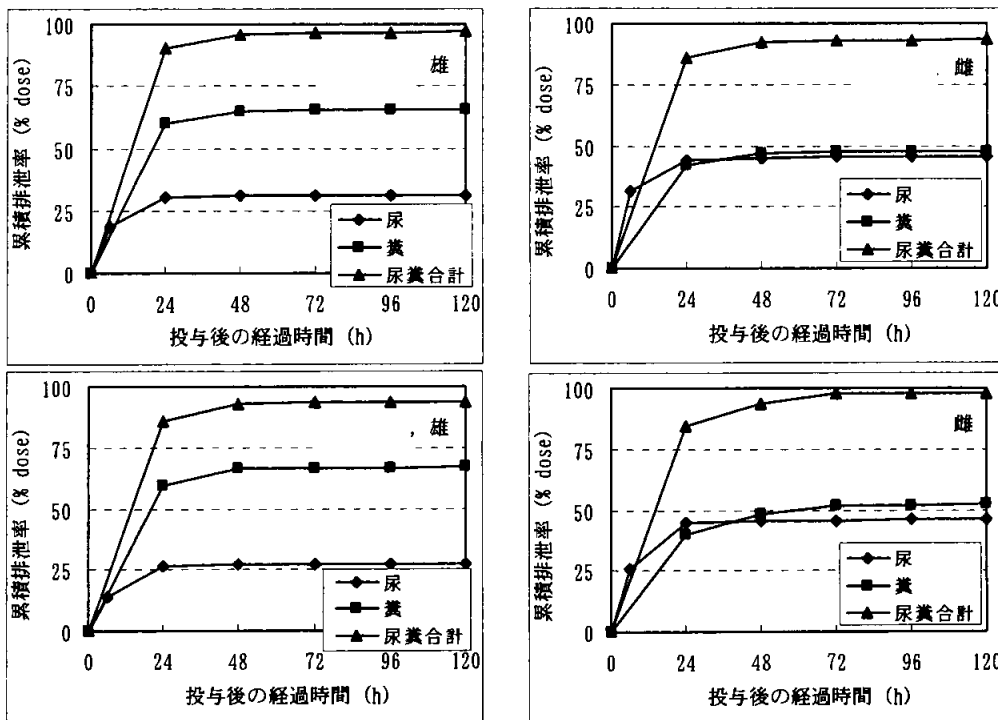


図1. 10 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率（原報告書Figure 1及び3）

両標識体それぞれ10 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は、雄:27-31%、雌:46%、糞中に排泄された放射能は、雄:66-67%、雌:48-52%であり、120時間での屍体中放射能は0.3%未満であった。全体の回収は95%以上であった。尿及び糞中放射能の大部分は48時間までに排泄された。標識間での差は認められなかったが、雌雄間で尿糞排泄比率の差が認められた。

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

試料	メゾルフィン				メゾルフィン			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.033	<0.01
骨	0.018	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.018	<0.01
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.008	<0.01
精巣上体	ND	ND	-	-	0.018	<0.01	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.009	<0.01
脂肪	ND	ND	ND	ND	0.011	0.01	0.021	0.02
消化管	ND	ND	ND	ND	0.010	0.02	0.026	0.03
心臓	ND	ND	ND	ND	0.020	<0.01	0.031	<0.01
腎臓	0.051	<0.01	0.067	0.01	0.093	0.01	0.133	0.01
肝臓	0.015	0.01	0.047	0.02	0.060	0.03	0.097	0.04
肺	ND	ND	ND	ND	0.032	<0.01	0.050	<0.01
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.005	0.02
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	0.031	<0.01
膵臓	0.006	<0.01	ND	ND	ND	ND	0.025	<0.01
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	ND	ND	-	-	0.024	<0.01	-	-
精囊	ND	ND	-	-	0.017	<0.01	-	-
皮膚	ND	ND	ND	ND	0.027	0.06	0.036	0.07
脾臓	ND	ND	ND	ND	0.023	<0.01	0.038	<0.01
精巣	ND	ND	-	-	0.009	<0.01	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.098	<0.01
子宮	-	-	ND	ND	-	-	0.041	<0.01
全血	ND	ND	ND	ND	0.097	0.08	0.116	0.09
血球	ND	ND	ND	ND	0.205	0.07	0.241	0.08
血漿	ND	ND	ND	ND	0.028	0.01	0.037	0.01
屍体	0.008	0.06	0.029	0.22	0.030	0.24	0.034	0.26
総残留率*		0.03		0.02		0.20		0.27

濃度は μg メゾルフィン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 試料なし、*: 血球、血漿及び屍体を含まず、消化管は内容物を含む、血球中濃度はマトリット値からの計算値

投与120時間後の各組織中残留放射能は0.3%未満と低かった。 標識体投与では、骨(雄)、腎臓、肝臓、膵臓(雄)及び屍体中で放射能が検出された。それ以外は検出限界未満であった。 標識体投与では、血球、腎臓、肝臓、甲状腺(雌)及び全血中の放射能濃度が高く、その他は0.05 μg メゾルフィン換算

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。

/g以下であった。総残留率は投与放射能に対して、両標識体とも0.3%未満と低比率であった。

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

高用量

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

試料	時間 (h)	メタリルプロン		メタリルプロン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	6.63	7.95	4.39	6.50
	6-24	19.50 (26.13)	30.66 (38.61)	21.58 (25.97)	26.61 (33.11)
	24-48	11.02 (37.15)	12.32 (50.93)	9.15 (35.12)	10.16 (43.27)
	48-72	0.23 (37.38)	0.52 (51.45)	0.32 (35.44)	0.86 (44.13)
	72-96	0.09 (37.47)	0.14 (51.59)	0.22 (35.66)	0.27 (44.40)
	96-120	0.06 (37.53)	0.13 (51.72)*	0.07 (35.73)	0.24 (44.64)*
	尿合計	37.53	51.71	35.73	44.63
ケージ洗浄		1.78	3.22	2.86	6.35
糞	0-24	31.66	21.42	33.18	28.28
	24-48	28.79 (60.45)	21.22 (42.64)	23.03 (56.21)	16.63 (44.91)
	48-72	2.36 (62.81)	1.79 (44.43)	2.27 (58.48)	1.65 (46.56)
	72-96	0.20 (63.01)	0.26 (44.69)	0.51 (58.99)	0.27 (46.83)
	96-120	0.16 (63.17)	0.11 (44.80)	0.15 (59.14)*	0.24 (47.07)*
	糞合計	63.17	44.80	59.12	47.06
屍体		ND	0.31	0.37	0.55
合計		102.47	100.04	96.07	98.58

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。*: 平均値の合計と合計の平均値間で若干の違いが出る場合がある。

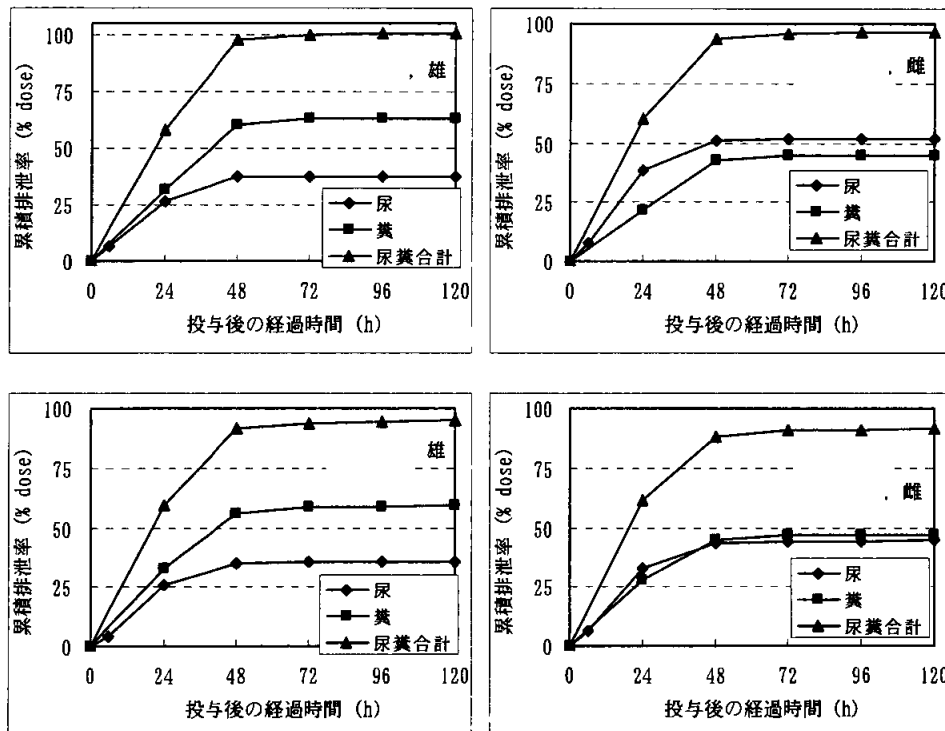


図2. 1000 mg/kg投与したラット尿糞中の放射能累積排泄率（原報告書Figure 1及び3）

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

両標識体それぞれ1000 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能は、雄：36-38%、雌：45-52%、糞中に排泄された放射能は、雄：59-63%、雌：45-47%であり、120時間での屍体中放射能は0.6%未満であった。全体の回収は96%以上であった。尿及び糞中放射能の大部分は48時間までに排泄された。標識間での差は認められなかったが、雌雄間で尿糞排泄比率の差が認められた。

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

試料	メチルメルカプト				メチルメルカプト			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	ND	ND	ND	ND	3.99	<0.01	5.96	<0.01
骨	ND	ND	ND	ND	2.91	0.02	1.62	0.01
骨髄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	1.66	<0.01	1.55	<0.01
精巣上体	ND	ND	-	-	3.20	<0.01	-	-
眼球	ND	ND	ND	ND	2.70	<0.01	2.15	<0.01
脂肪	ND	ND	ND	ND	1.42	0.01	0.845	0.01
消化管	0.353	0.01	3.40	0.04	2.94	0.04	4.11	0.05
心臓	ND	ND	ND	ND	9.32	<0.01	7.50	<0.01
腎臓	1.65	<0.01	2.66	<0.01	7.67	0.01	8.13	0.01
肝臓	ND	ND	3.38	0.02	6.72	0.04	8.20	0.04
肺	ND	ND	ND	ND	11.5	0.01	16.1	0.01
筋肉	ND	ND	ND	ND	2.12	0.11	2.20	0.11
卵巣	-	-	ND	ND	-	-	6.02	<0.01
膵臓	ND	ND	ND	ND	2.96	<0.01	3.83	<0.01
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12.1	<0.01
前立腺	ND	ND	-	-	4.24	<0.01	-	-
精囊	ND	ND	-	-	3.71	<0.01	-	-
皮膚	2.03	0.04	ND	ND	8.58	0.18	7.80	0.15
脾臓	ND	ND	ND	ND	9.99	<0.01	8.86	<0.01
精巣	ND	ND	-	-	2.20	<0.01	-	-
甲状腺	ND	ND	ND	ND	3.38	<0.01	11.5	<0.01
子宮	-	-	ND	ND	-	-	7.14	<0.01
全血	ND	ND	ND	ND	47.4	0.38	53.7	0.40
血球	ND	ND	ND	ND	113	0.39	120	0.38
血漿	ND	ND	ND	ND	7.52	0.04	10.6	0.05
屍体	ND	ND	4.05	0.31	4.69	0.37	7.37	0.55
総残留率*		0.05		0.05		0.80		0.77

濃度は μg メチルメルカプト換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND：検出せず、-：試料なし、*：血球、血漿及び屍体を含まず、消化管は内容物を含む、血球中濃度はヘマトクリット値からの計算値

投与120時間後の各組織中残留放射能は0.6%未満と低かった。 標識体投与では、消化管、腎臓、肝臓(雌)、皮膚(雄)及び屍体(雌)中で放射能が検出された。それ以外は検出限界未満であった。 標識体投与では、全血

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。

及び血球で最も高く、その他は16.1 µg マグネシウム換算/g以下であった。総残留率は投与放射能に対して、両標識体とも0.8%以下と低比率であった。

以上より、低用量と高用量の排泄パターンに関して、標識間での差は認められず、性差間で尿糞排泄率に差が認められた。低用量と高用量の投与120時間後の総残留率は両標識体とも0.8%以下であった。

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

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

試料	時間 (h)	10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0-3	18.41	9.25	6.50	3.88
	3-6	17.18 (35.59)	13.30 (22.55)	6.68 (13.18)	4.60 (8.48)
	6-9	8.22 (43.81)	8.64 (31.19)	5.09 (18.27)	3.72 (12.20)
	9-12	3.71 (47.52)	4.05 (35.24)	4.14 (22.41)	3.32 (15.52)
	12-24	2.90 (50.42)	2.93 (38.17)	16.44 (38.85)	10.41 (25.93)
	24-48	0.26 (50.68)**	0.41 (38.58)**	20.30 (59.15)	12.90 (38.83)**
	胆汁合計	50.67	38.57	59.15	38.82
尿	0-24	43.19	49.27	16.18	38.46
	24-48	0.83 (44.02)	1.04 (50.31)	6.38 (22.56)	9.20 (47.66)
	尿合計	44.02	50.31	22.56	47.66
ケージ洗浄		0.35	0.77	1.27	2.12
糞	0-24	1.47	1.83	1.77	3.60
	24-48	0.46 (1.93)	1.42 (3.25)	2.67 (4.44)**	2.44 (6.04)
	糞合計	1.93	3.25	4.43	6.04
肝臓		0.07	0.10	0.22	0.21
消化管 (内容物含む)		0.09	0.14	6.03	0.88
屍体		0.05	ND	1.16	0.61
合計		97.17	93.14	94.82	96.33
吸収率*		94.80	88.98	83.09	87.30

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

*: 吸収率=胆汁+尿+肝臓+屍体, **: 平均値の合計と合計の平均値間で若干の違いが出る場合がある。

低用量における胆汁中への排泄率は雌雄で39-51%であった。胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算した吸収率は、89-95%であった。残りの放射能は糞中に検出され(2-3%)、全体の回収率は93%以上であった。

高用量における胆汁中への排泄率は低用量と類似しており、雌雄で39-59%であった。吸収率は83-87%であった。残りの放射能は糞中に検出され(4-6%)、全体の回収率は95%以上であった。

血中濃度推移；各標識体を低用量及び高用量投与したときの血漿及び全血中放射能濃度推移を表6、7及び図3、4、5、6に示した（投与群9、10、11及び12）。

低用量

表6. 10 mg/kg投与したときの血漿及び全血中濃度推移（原報告書Table 15, 17, 20及び22）

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg ㄹㄗ' スルホン換算/g)				全血中濃度 (μg ㄹㄗ' スルホン換算/g)			
	ㄹㄗ' スルホン		ㄹㄗ' スルホン		ㄹㄗ' スルホン		ㄹㄗ' スルホン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	3.92	5.57	5.52	4.84	2.41	3.25	3.04	2.64
0.5	5.32	7.58	6.90	5.22	3.20	4.39	3.86	2.82
1	8.20	12.2	11.2	10.5	4.91	7.00	6.50	5.70
2	7.22	10.2	7.89	8.40	4.44	5.82	4.72	4.97
3	4.87	4.86	4.57	3.67	2.97	2.94	2.64	2.07
4	3.47	3.47	3.10	2.44	2.17	2.17	1.94	1.49
6	1.53	1.76	1.49	1.31	1.03	1.17	0.997	0.861
12	0.295	0.471	0.431	0.496	0.231	0.325	0.380	0.441
24	ND	0.069	0.197	0.201	ND	ND	0.211	0.241
48	ND	ND	0.053	0.131	ND	ND	0.157	0.194
72	ND	ND	ND	0.027	ND	ND	0.147	0.165
96	ND	ND	ND	0.060	ND	ND	0.116	0.133
120	ND	ND	ND	0.051	ND	ND	0.104	0.120

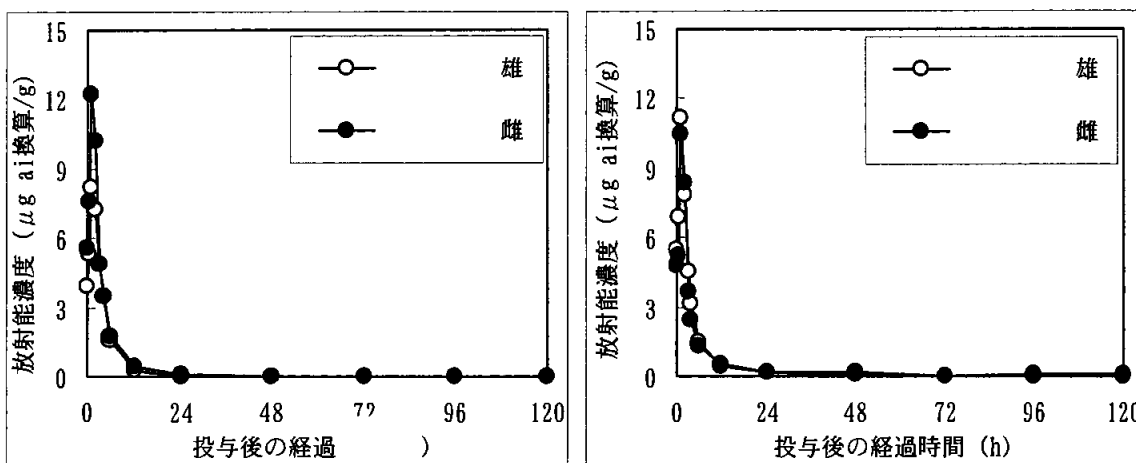


図3. 10 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移（原報告書Figure 6及び7）

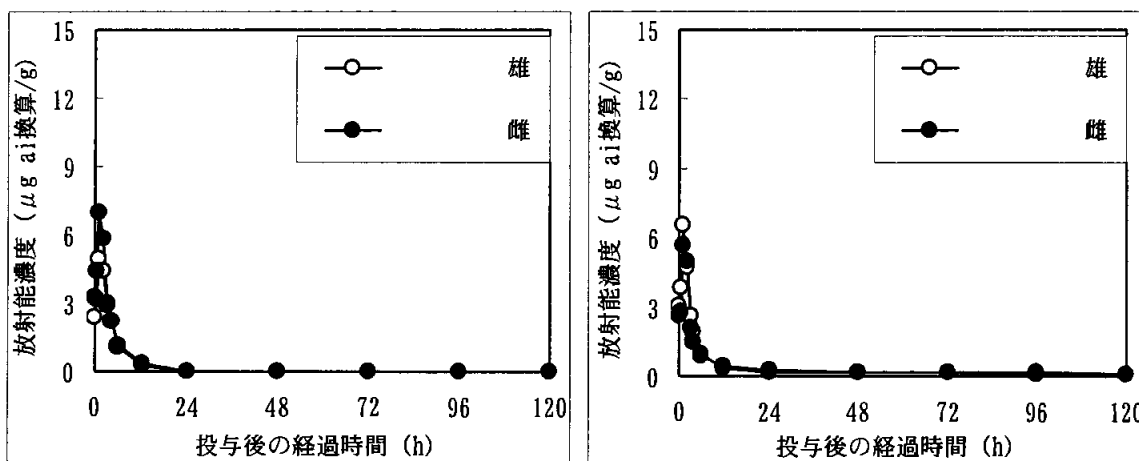


図4. 10 mg/kg投与したときの全血中濃度推移（原報告書Figure 6及び7）

高用量

表7. 1000 mg/kg投与したときの血漿及び全血中濃度推移 (原報告書Table 16, 18, 21及び23)

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg マリ' スルホン換算/g)				全血中濃度 (μg マリ' スルホン換算/g)			
	マリ' スルホン		マリ' スルホン		マリ' スルホン		マリ' スルホン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	156	213	199	220	94.9	129	119	128
0.5	293	391	412	516	186	255	256	326
1	476	583	567	703	333	410	395	490
2	606	726	689	843	462	538	511	642
3	724	860	747	1000	531	644	556	759
4	781	898	777	1040	586	676	595	815
6	738	830	757	918	575	673	594	736
12	602	643	655	672	430	453	488	513
24	306	316	242	239	209	230	190	196
48	ND	ND	22.9	26.5	ND	ND	65.3	60.3
72	ND	ND	16.1	20.6	ND	ND	80.0	62.3
96	ND	ND	11.3	14.4	ND	ND	68.3	59.7
120	ND	ND	6.62	9.41	ND	ND	68.7	56.9

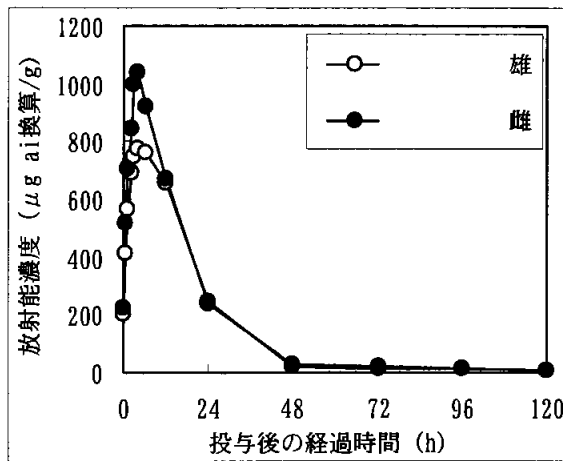
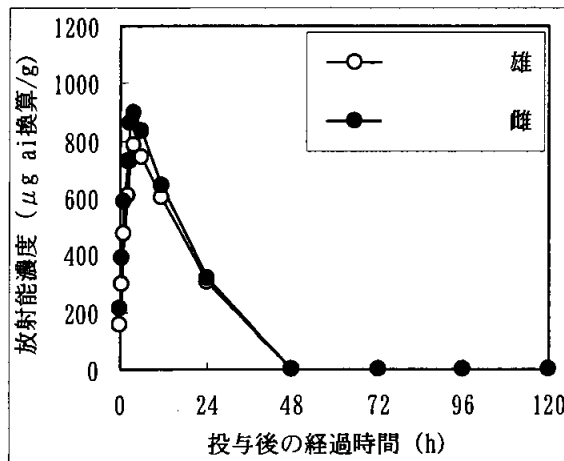


図5. 1000 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移 (原報告書Figure 6及び7)

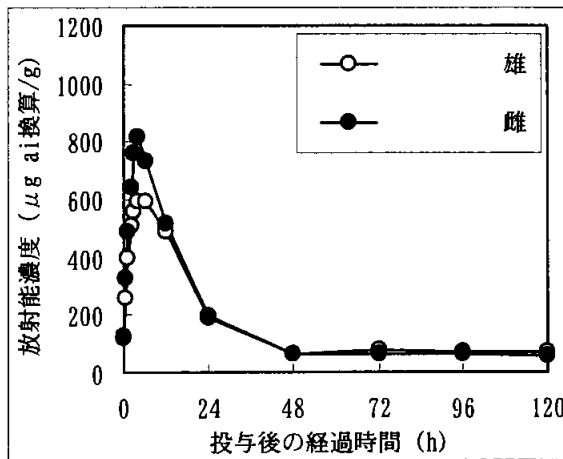
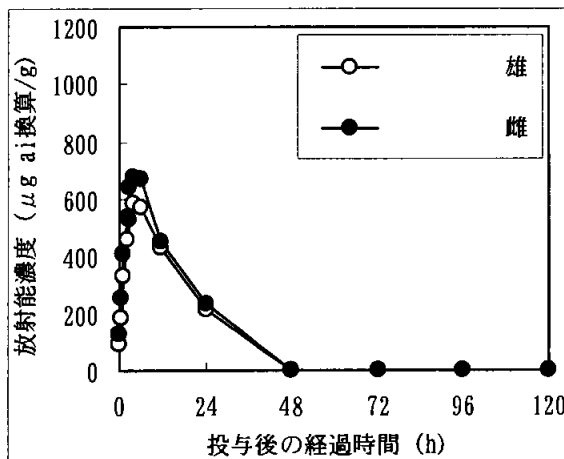


図6. 1000 mg/kg投与したときの全血中濃度推移 (原報告書Figure 6及び7)

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

表8. 血漿及び全血における薬物動態パラメータ (原報告書Table 19及び24)

試料	性	メゾスルホン				メゾスルホン			
		Cmax	Tmax	T _{1/2} [*]	AUC _t	Cmax	Tmax	T _{1/2} [*]	AUC _t
10 mg/kg 血漿	雄	8.2	1	2.2	33.4	11.2	1	6.6*	43.5
	雌	12.2	1	3.9	45.3	10.5	1	6.9	45.9
10 mg/kg 全血	雄	4.91	1	2.4	21.0	6.5	1	8.6*	39.9
	雌	7.0	1	2.9	25.4	5.7	1	10.2*	40.3
1000 mg/kg 血漿	雄	781	4	14.6*	13200	777	4	10.5*	17800
	雌	898	4	13.2*	14600	1040	4	9.1*	19800
1000 mg/kg 全血	雄	586	4	12.2*	9640	595	4	10.6*	18500
	雌	676	4	11.7*	10800	815	4	9.3*	19300

*: 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

[†]: Tmaxから投与24時間までのデータに基づいて算出。

各パラメータの単位は、Cmax: μg メゾスルホン換算/g, Tmax: h, T_{1/2}: h, AUC_t: μg メゾスルホン換算*h/g。

メゾスルホンあるいはメゾスルホンを雌雄ラットに低用量投与したときの血漿中薬物動態は、投与1時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 8.2-12 μg メゾスルホン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、2.2-6.9時間であった。AUC_tは33-46 μg メゾスルホン換算*h/gであった。高用量投与したときは、4時間後に最高血漿中濃度 (Cmax: 777-1040 μg メゾスルホン換算/g) に達し、放射能消失半減期 (T_{1/2}) は9.1-15時間であった。また、AUC_tは13200-19800 μg メゾスルホン換算* h/gであった。

一方、全血中薬物動態は、低用量投与後1時間、高用量投与後4時間で最高全血中濃度 (Cmax) に達した。

血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高く、AUC_tを用いて算出した全血: 血漿比は両用量において雄のほうが雌よりもわずかに高いものの、ほとんどが1以下であり、放射能の赤血球への結合が仮にあったとしても非常に低いレベルであることが示唆された。

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

低用量

表9. 標識体10 mg/kg投与した時の各組織中濃度及び分布率（原報告書Table 25-28）

試料	投与1時間後				投与4時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	1.13	<0.01	1.16	0.01	1.28	<0.01	1.50	0.01	ND	ND	ND	ND
骨	0.253	0.14	0.343	0.19	0.446	0.25	0.342	0.19	0.018	0.01	ND	ND
骨髓	0.614	0.02	1.06	0.04	0.862	0.03	0.863	0.03	ND	ND	ND	ND
脳	0.127	0.01	0.154	0.01	0.146	0.01	0.227	0.02	ND	ND	ND	ND
精巣上体	1.36	0.03	-	-	1.39	0.03	-	-	ND	ND	-	-
眼球	0.272	<0.01	0.295	<0.01	0.357	<0.01	0.363	<0.01	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.958	0.69	0.365	0.27	0.722	0.52	0.388	0.28	ND	ND	ND	ND
消化管	64.5	80.42	82.8	80.32	64.1	64.40	52.8	47.28	ND	ND	ND	ND
心臓	1.21	0.05	1.39	0.05	1.55	0.06	1.19	0.04	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.92	0.53	5.85	0.50	6.93	0.58	5.95	0.50	0.051	<0.01	0.067	0.01
肝臓	27.1	12.83	42.3	17.1	35.2	15.94	44.3	16.75	0.015	0.01	0.047	0.02
肺	1.42	0.08	1.85	0.10	1.56	0.08	1.71	0.10	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.408	1.89	0.419	1.94	0.556	2.58	0.471	2.16	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	1.79	0.01	-	-	1.29	0.01	-	-	ND	ND
膵臓	0.602	0.02	0.904	0.03	0.845	0.04	0.876	0.03	0.006	<0.01	ND	ND
脳下垂体	1.33	<0.01	1.64	<0.01	2.00	<0.01	2.84	<0.01	ND	ND	ND	ND
前立腺	5.30	0.03	-	-	3.76	0.03	-	-	ND	ND	-	-
精囊	12.5	0.09	-	-	4.26	0.04	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	0.820	1.50	0.901	1.65	1.11	2.04	1.06	1.93	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.501	0.01	0.653	0.02	0.645	0.02	0.636	0.02	ND	ND	ND	ND
精巣	0.571	0.07	-	-	0.784	0.09	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	2.07	<0.01	1.37	<0.01	1.65	<0.01	2.16	<0.01	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	2.15	0.04	-	-	1.88	0.04	-	-	ND	ND
全血	3.20	2.27	4.11	2.92	3.65	2.61	3.25	2.30	ND	ND	ND	ND
血球	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿	5.19	2.11	7.11	2.89	5.93	2.42	5.54	2.24	ND	ND	ND	ND
屍体	0.822	5.61	0.819	5.94	0.941	6.65	1.86	13.29	0.008	0.06	0.029	0.22
総残留率*		100.69		105.11		89.35		71.68		0.03		0.02

濃度は μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND：検出せず、-：試料なし、*：血球、血漿及び屍体を含まず、消化管は内容物を含む、血球中濃度はハマトクリット値からの計算値

投与1時間後において、血漿（5.2-7.1 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、2.1-2.9%）より高い濃度を示す組織は、内容物含む消化管（65-83 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、80%）、肝臓（27-42 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、13-17%）、腎臓（雄で 5.9 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、0.5%）、前立腺（雄で 5.3 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、0.03%）及び精囊（雄で 13 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、0.09%）であった。その他の組織中の値は、全て血漿中濃度より低かった。

4時間後の屠殺時点で、放射能濃度は概してわずかに増加を示し、消化管（53-64 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、47-64%）、肝臓（35-44 μg ヲゾ¹⁴ C換算/g、16-17%）及

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。

び腎臓 (6.0-6.9 μg ヲリソロン換算/g、0.5-0.6%) 中の放射能濃度が高く残存した。

120 時間後の屠殺時点では放射能濃度は大いに減衰し、骨、屍体、肝臓、腎臓及び脾臓 ($\leq 0.067 \mu\text{g}$ ヲリソロン換算/g、 $\leq 0.22\%$) を除いて検出限界未満であった。

高用量

表 10.

標識体 1000 mg/kg 投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書 Table 29-32)

試料	投与4時間後				投与12時間後				投与120時間後			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	375	0.01	398	0.01	251	0.01	202	0.01	ND	ND	ND	ND
骨	56.7	0.32	65.0	0.35	43.5	0.24	33.1	0.18	ND	ND	ND	ND
骨髓	230	0.09	277	0.10	142	0.05	93.9	0.03	ND	ND	ND	ND
脳	45.8	0.05	49.9	0.05	26.8	0.03	18.1	0.02	ND	ND	ND	ND
精巣上体	272	0.06	-	-	185	0.04	-	-	ND	ND	-	-
眼球	184	0.02	180	0.02	117	0.01	66.5	0.01	ND	ND	ND	ND
脂肪	71.0	0.52	74.3	0.53	50.4	0.36	50.6	0.36	ND	ND	ND	ND
消化管	5650	68.58	7120	63.43	3970	61.25	4520	58.25	0.353	0.01	3.40	0.04
心臓	362	0.13	417	0.14	241	0.08	159	0.05	ND	ND	ND	ND
腎臓	372	0.33	489	0.37	277	0.24	390	0.30	1.65	<0.01	2.66	<0.01
肝臓	481	2.04	512	1.78	375	1.30	299	0.93	ND	ND	3.38	0.02
肺	390	0.20	489	0.27	267	0.14	218	0.11	ND	ND	ND	ND
筋肉	205	9.62	207	9.35	117	5.33	65.1	2.94	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	353	0.03	-	-	171	0.01	-	-	ND	ND
脾臓	295	0.09	336	0.09	167	0.05	105	0.04	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	349	<0.01	363	<0.01	242	<0.01	143	<0.01	ND	ND	ND	ND
前立腺	289	0.02	-	-	255	0.02	-	-	ND	ND	-	-
精囊	274	0.02	-	-	277	0.03	-	-	ND	ND	-	-
皮膚	324	6.00	331	5.93	190	3.44	127	2.26	2.03	0.04	ND	ND
脾臓	246	0.07	278	0.05	139	0.04	94.0	0.02	ND	ND	ND	ND
精巣	241	0.28	-	-	165	0.20	-	-	ND	ND	-	-
甲状腺	375	<0.01	425	<0.01	226	<0.01	128	<0.01	ND	ND	ND	ND
子宮	-	-	419	0.08	-	-	165	0.04	-	-	ND	ND
全血	633	4.56	681	4.75	444	3.12	353	2.45	ND	ND	ND	ND
血球	272	0.84	298	0.89	195	0.58	89.1	0.27	ND	ND	ND	ND
血漿	854	3.52	934	3.72	595	2.39	530	2.10	ND	ND	ND	ND
屍体	246	17.12	241	17.18	151	9.97	98.0	6.70	ND	ND	4.05	0.31
総残留率		93.00		87.30		75.96		68.00		0.05		0.05

濃度は μg ヲリソロン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率 (%) を示す。

ND: 検出せず、-: 試料なし、*: 血球、血漿及び屍体を含まず、消化管は内容物を含む、血球中濃度はヘマトクリット値からの計算値

投与 4 時間後では、内容物含む消化管 (5650-7120 μg ヲリソロン換算/g、63-69%)、及び血漿 (854-934 μg ヲリソロン換算/g、3.5-3.7%) から高濃度で放射能が検出された。その他の組織中の値は、全て血漿中濃度より低かった。

12 時間後の屠殺時点で、放射能濃度は減衰したが、消化管 (3970-4520 μg ヲリソロン換算/g、58-61%) 中の放射能濃度が高かった。120 時間後の屠殺時点では、

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

放射能濃度は更に減衰し、消化管、屍体、皮膚、肝臓及び腎臓 ($\leq 4.05 \mu\text{g}$ ムツァスルホン換算/g、 $\leq 0.31\%$) を除いて検出限界未満であった。

以上より、組織中の放射能濃度は、内容物を含む消化管を除き、低用量では肝臓、高用量では血漿で概して高かった。総合的に組織への蓄積性は低く、120時間後の組織中に残留している量は投与量の0.4%以下であった。

代謝物；尿及び糞中で定性・定量された代謝物を表11及び12にそれぞれ示した。また、胆汁中代謝物を酵素処理した結果を表13及び14に示した。更に、肝臓及び血漿中で定性・定量された代謝物を表15及び16にそれぞれまとめた。

尿中代謝物

表11. 10及び1000 mg/kg 投与した時の尿 (0-48時間) 中代謝物 (原報告書 Table 34 及び 36)

代謝物 (記号)	ムツァスルホン				ムツァスルホン			
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ムツァスルホン (A)	0.9	16.7	11.6	38.2	1.1	15.7	14.9	34.6

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は全て4.2%以下。ND: Not detected

ムツァスルホンを1000 mg/kg で投与した雄ラットの尿試料 (0-48時間) の一部を酵素処理したところ、
の消失とともに
の増加が確認された。

尿中の主な代謝物は、
であり、その他に

が検出された。代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的には類似しており、性差は認められなかった。

糞中代謝物

表12. 10及び1000 mg/kg 投与した時の糞 (0-48時間) 抽出液中代謝物 (原報告書 Table 37-40)

代謝物 (記号)	ムツァスルホン				ムツァスルホン			
	10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ムツァスルホン (A)	0.5	0.6	13.0	15.0	5.0	ND	17.4	22.3
残渣								

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。

ND: Not detected,

低用量では未変化体であるムツァスルホン (記号 A) が 5.0% dose 以下検出された。主な代謝物として

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。

が検出された。これらの代謝物は機器分析によって同定され、
確認された。その他に

が検出された。高用量ではメタゾスルホン（記号 A）が 13-22% dose、
検出された。代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的には類似しており、
性差は認められなかった。

胆汁中代謝物

表 13. 標識体 10 及び 1000 mg/kg 投与した時の胆汁（0-48 時間）中代謝物と酵素処理による影響（原報告書 Table 42-45）

投与群	代謝物（記号）	無処理	コントロール	酵素処理	酵素+阻害剤処理
10 mg/kg 雄	メタゾスルホン (A)	ND	ND	ND	ND
10 mg/kg 雌	メタゾスルホン (A)	ND	ND	ND	ND
1000 mg/kg 雄	メタゾスルホン (A)	12.5	10.6	11.1	10.1
1000 mg/kg 雌	メタゾスルホン (A)	13.0	11.1	12.3	5.8

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は全て 5%未満。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。低用量における主要代謝物は、
であり、

された。その他に 検出され
た。高用量では、メタゾスルホン（記号 A）が 13% dose 検出され、代謝物として
検出された。

肝臓中代謝物

表 1 4. 標識体投与後の肝臓中の代謝物 (原報告書 Table 46)

代謝物 (記号)	10 mg/kg (投与 1h 後)				1000 mg/kg (投与 4h 後)			
	雄		雌		雄		雌	
	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g	肝臓中%	µg equiv/g
抽出液	98.7	26.7	98.7	41.8	94.7	456	95.2	487
メゾルフロン (A)	82.1	22.2	80.8	34.2	86.1	415	90.3	462
合計	100.0	27.1	100.0	42.3	100.0	481	100.0	512

数値は肝臓中放射能に対する比率及びメゾルフロン換算濃度 (µg/g) として示す。

その他の各未知代謝物画分は全て 5%未満。

肝臓抽出液中の代謝物プロファイルは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。低用量において、メゾルフロン (記号 A) が肝臓中放射能の 81-82%を占めていた。その他に、

が同定された。高用量においてもメゾルフロン (記号 A) が 86-90%

を占め、

であった。

血漿中代謝物

表 1 5. 標識体投与後の血漿中の代謝物 (原報告書 Table 47)

代謝物 (記号)	10 mg/kg (投与 1h 後)				1000 mg/kg (投与 4h 後)			
	雄		雌		雄		雌	
	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g
抽出液	65.0	3.37	64.5	4.59	53.0	453	67.5	630
メゾルフロン (A)	58.3	3.02	59.6	4.24	47.2	403	65.5	611
合計	100.0	5.19	100.0	7.11	100.0	854	100.0	934

数値は血漿中の放射能比率 (%) 及びメゾルフロン換算濃度 (µg/g) として示す。その他は 1 成分以上の合計値。

その他の各未知代謝物画分は全て 5%未満。

血漿中の代謝物プロファイルは、いずれの用量レベルでも質的には類似しており、性差は認められなかった。低用量において、メゾルフロン (記号 A) が血漿中放射能の 58-60%を占めていた。その他に、

が同定された。高

用量においてもメゾルフロン (記号 A) が 47-66%を占め、

であった。

上記の各試料中代謝物を表 1 6 にまとめた。

表 16. ラット中代謝物のまとめ (原報告書Table 48)

化合物名	尿 % dose	糞 % dose	胆汁 % dose	肝臓 肝臓中%	血漿 血漿中%
メゾ スルホン (記号A)	低用量: 0.9-16.7 高用量: 11.6-38.2	低用量: ≤5.0 高用量: 13.0-22.3	低用量: 検出されず 高用量: 12.5-13.0	低用量: 80.8-82.1 高用量: 86.1-90.3	低用量: 58.3-59.6 高用量: 47.2-65.5

尿及び糞の数値の幅は両標識体投与における雌雄の最大最小値を示す。
胆汁、肝臓及び血漿の数値の幅は 標識体投与における雌雄の最大最小値を示す。
申請者注) *: 推定値

ラットにおけるメゾ スルホンの推定代謝経路を以下に示す。

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

ラットにおけるメタリルフェンの推定代謝経路

②ラットにおける腸肝循環

資料No. M-2

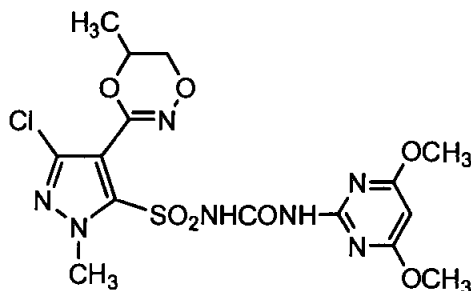
試験機関：日産化学工業(株)

報告書作成年：2009年

試験目的：ラットにおける主排泄経路が胆汁であったため（資料No. M-1）、腸肝循環試験を実施した。

供試標識化合物：

構造式；



メタゾスルホン

化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

比放射能；

放射化学的純度；

非標識体純度；

標識位置の設定理由；

供試動物：Han Wistar雄ラット、7.5-8週令、経口投与；186-193 g、十二指腸内投与；219-231 g
雄ラット選定理由；

試験方法：

(1)胆汁の採取

投与；非標識体で希釈した標識体を0.5%メチルセルロース水溶液中に懸濁し、胃ゾンデを用いて胆管にカニューレを施したラット2匹に経口投与した。達成投与量は10.4-10.5 mg/kgであった。

用量設定根拠；単回経口投与代謝試験で設定した低用量（10 mg/kg）と同様とした。

試験設計；投与後6時間までに排泄された胆汁を採取した。

(2)再吸収の検討

投与；(1)で採取した2匹分の胆汁をあわせて投与液とした。約1 mL (93-95 kBq)の胆汁を胆管にカニューレを施したラット3匹の十二指腸内に注入した。

試験設計；投与24時間後までに排泄された胆汁、尿及び糞を採取した。また、投与24時間後にエーテル麻酔により屠殺し、消化管及び肝臓を摘出した。

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

分 析 法；

胆汁：

尿：

糞：

分 析 機 器；

液体シンチレーションカウンター (LSC)：

自動試料燃焼装置：

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)：

液体クロマトグラフィー/質量分光法 (LC/MS)：

結 果：

(1) 胆汁の採取

胆汁中排泄；投与6時間後までに排泄された胆汁は投与放射能の11-42% (平均:26.4%)であった。

(2) 再吸収の検討

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

表1. 胆汁、尿、糞中排泄率及び肝臓、消化管、屍体中残存率 (原報告書Table 2)

試料	時間 (h)	平均値	標準偏差
胆汁	0-3	3.7	1.1
	3-6	2.8	1.6
	6-24	5.7	0.6
	胆汁合計	12.1	3.1
尿	0-24	8.1	1.4
糞	0-24	45.9	21.1
消化管	24	32.9	25.0
肝臓	24	0.1	0.1
屍体	24	2.9	1.6
合計		102.1	2.2
再吸収率*		23.3	4.8

数値は投与放射能に対する比率 (%) として示した。*：再吸収率=胆汁+尿+肝臓+屍体

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。

投与24時間後までの胆汁に投与放射能の12%が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ8.1%及び46%が排泄された。肝臓、消化管及び屍体中の残存率はそれぞれ0.1%、33%及び2.9%であり、全体で投与放射能の102%が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝中残存及び屍体中残存の合計より、消化管からの胆汁の再吸収率は23%と計算された。

代謝物；胆汁、消化管及び尿中で定性・定量された代謝物を表2及び表3に示した。

表2. 胆汁中代謝物（原報告書Table 3及び4）

代謝物	マグネシウム投与時	再吸収時
合計	26.4	12.1

数値は投与放射能に対する比率（%）として示した。その他の各未知代謝物画分は全て1%未満。

表3. 胆汁投与後の尿及び消化管中代謝物（原報告書Table 5及び6）

代謝物	尿	消化管
マグネシウム（記号A）	ND	0.3
合計	8.1	32.9

数値は投与放射能に対する比率（%）として示した。その他の各未知代謝物画分は全て3.1%以下。

マグネシウムの胆汁中主要代謝物である

同定された。再吸収後の胆汁中に確認された代謝物は

であった。これらの代

謝物プロファイルはマグネシウム投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中に検出された代謝物は

であった。消化管からはマグネシウム（記号A）

が検出された。

ラットに経口投与されたマグネシウムは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に

として排泄されるが、その約23%が消化管より再

吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ね

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。

メグソロン投与後の胆汁中代謝物と類似していた。

上記の代謝物プロファイルを基にメグソロンのラットにおける推定代謝経路を以下に示した。

ラットにおけるメグソロンの推定代謝経路

③ 体内における代謝試験 (単回経口投与)

資料No. M-3

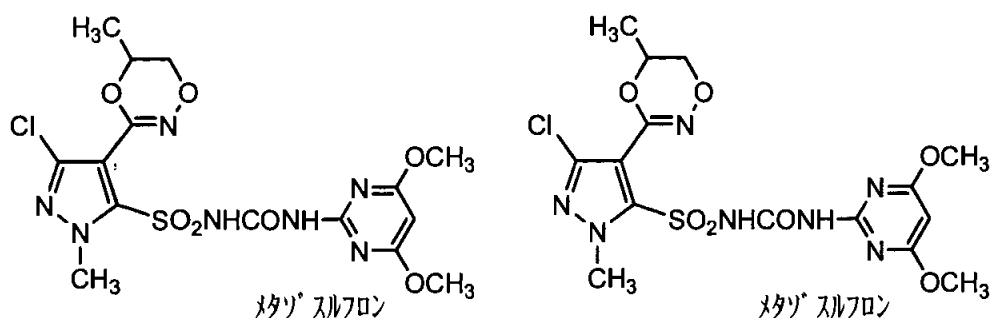
試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP対応]

報告書作成年: 2009年

供試標識化合物:

構造式:



化学名: 1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5R)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能:

放射化学的純度:

非標識体純度:

供試動物: ビーグル犬、雌雄; 5-7月令 (10-13 kg)

試験方法:

投与: 非標識体で希釈した各標識体を1%メタゾス水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。用量は10 mg/kgとし、5-5.5 mL/kgの割合で単回強制経口投与し、個体毎に代謝ケージに收容した。

用量設定根拠: 元の無毒性量 (NOAEL) と推測される10 mg/kgを選択した。

試験設計: 以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	標識	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1		単回経口	雌雄各2	排泄/組織分布、血中濃度推移	尿: 6, 24, 48, 72, 96, 120 糞: 24, 48, 72, 96, 120 屍体 (屠殺): 120
2		単回経口	雌雄各2	排泄/組織分布、血中濃度推移	血液: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120

試験項目:

排泄/組織分布: 動物毎に尿及び糞を受器の中に採取した。pentobarbitone の静脈注射と放血により屠殺し、臓器/組織 (副腎、骨、骨髄、脳、脂肪被膜、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣 (雌)、膵臓、脳下垂体、皮膚、脾臓、精巣 (雄)、甲状腺、子宮 (雌)、胃、小腸及び大

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。

腸)を採取した。

血中濃度推移：血液を頸静脈から採取毎約8 mL採取し、約1 mLを分析用に、残りを血漿を得るために遠心分離に供した。

分 析 法；

尿：

糞：

組織/臓器：

血漿：

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

分析機器；

液体シンレーションカウンター (LSC) :

自動燃焼装置 :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

結果：

排泄/組織分布；120時間までの平均尿糞中排泄率を表1及び図1に、120時間後の平均各組織中濃度及び分布率を表2にそれぞれ示した。

表1. 10 mg/kg投与した雌雄イにおける放射能の排泄率 (原報告書Table 1及び5)

試料	時間 (h)	メゾスルホン		メゾスルホン	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6	24.5	0.5	20.1	22.5
	6-24	34.8 (59.3)	42.3 (42.8)	47.6 (67.7)	25.1 (47.6)
	24-48	2.2 (61.5)	2.1 (44.9)	2.3 (70.0)	2.4 (50.0)
	48-72	0.4 (61.9)	0.3 (45.2)	0.3 (70.3)	0.3 (50.3)
	72-96	0.1 (62.0)	0.1 (45.3)	0.1 (70.4)	0.1 (50.4)
	96-120	0.1 (62.1)*	<0.1 (45.3)*	<0.1 (70.4)*	0.1 (50.5)*
	尿合計	62.0	45.2	70.3	50.4
ケージ洗浄		3.8	3.2	2.6	9.6
糞	0-24	20.8	36.0	14.9	30.4
	24-48	5.8 (26.6)	8.0 (44.0)	2.8 (17.7)	2.7 (33.1)
	48-72	1.4 (28.0)	0.9 (44.9)	0.4 (18.1)	0.4 (33.5)
	72-96	0.3 (28.3)	0.3 (45.2)	0.2 (18.3)	0.2 (33.7)
	96-120	0.1 (28.4)*	0.1 (45.3)*	0.1 (18.4)*	0.1 (33.8)*
	糞合計	28.3	45.2	18.2	33.7
合計		94.0	93.6	91.1	93.7

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。*: 平均値の合計と合計の平均値間で若干の違いが出る場合がある。

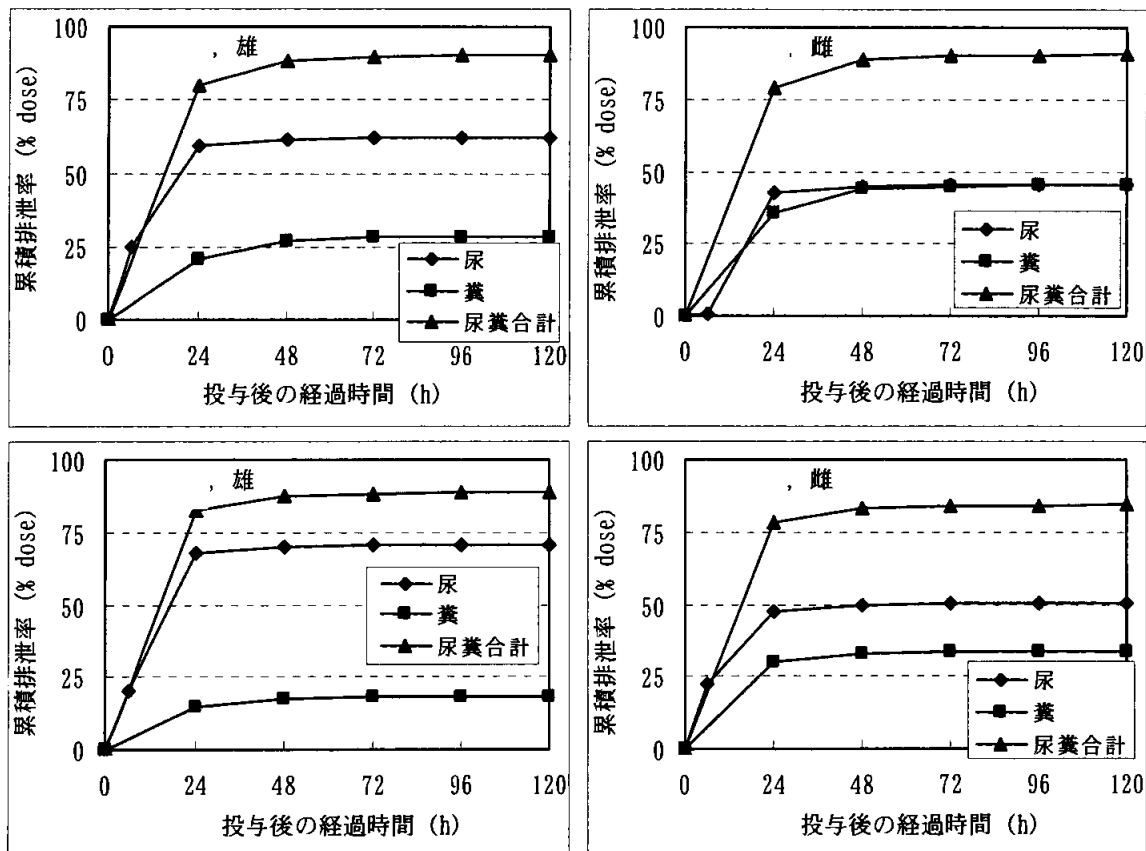


図1. 10 mg/kg投与したイ尿糞中の放射能累積排泄率 (原報告書Figure 1)

個体差が認められたが、両標識体それぞれ10 mg/kg投与したときの120時間までに雄及び雌の尿中に排泄された平均放射能は、雄：62-70%、雌：45-50%、糞中に排泄された平均放射能は、雄：18-28%、雌：34-45%であった。全体の回収は91%以上であった。尿及び糞中放射能の大部分は48時間までに排泄された。標識

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。

間での差は認められなかったが、雌雄間で尿糞排泄比率の差が認められた。

表2. 投与後120時間における各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 2, 3, 4, 6, 7及び8)

試料	♂				♀			
	濃度		分布率		濃度		分布率	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
副腎	0.004	<0.01	0.005	<0.01	0.009	<0.01	0.008	<0.01
骨	ND	*	ND	*	0.012	*	0.016	*
骨髄	0.008	*	0.007	*	ND	*	0.009	*
脳	0.002	<0.01	0.002	<0.01	ND	ND	ND	ND
脂肪	ND	*	ND	*	ND	*	0.009	*
心臓	0.005	<0.01	0.002	<0.01	0.010	<0.01	0.013	<0.01
腎臓	0.047	<0.01	0.023	<0.01	0.019	<0.01	0.029	<0.01
肝臓	0.035	0.01	0.032	0.01	0.030	0.01	0.053	0.02
肺	0.009	<0.01	0.007	<0.01	0.014	<0.01	0.013	<0.01
筋肉	0.006	*	0.006	*	0.003	*	0.007	*
卵巣	-	-	0.006	<0.01	-	-	0.022	<0.01
膵臓	0.003	<0.01	0.006	<0.01	0.004	<0.01	0.009	<0.01
脳下垂体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	0.044	*	0.066	*	0.035	*	0.053	*
脾臓	0.016	<0.01	0.019	<0.01	0.022	<0.01	0.023	<0.01
精巣	0.003	<0.01	-	-	0.003	<0.01	-	-
甲状腺	0.007	<0.01	0.005	<0.01	0.018	<0.01	0.015	<0.01
子宮	-	-	0.006	<0.01	-	-	0.022	<0.01
胃壁	0.001	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01
胃内容物	ND	ND	0.002	<0.01	ND	ND	ND	ND
小腸壁	0.004	<0.01	0.003	<0.01	0.003	<0.01	0.006	0.01
小腸内容物	0.014	<0.01	0.006	<0.01	0.008	<0.01	0.021	<0.01
大腸壁	0.005	<0.01	0.004	<0.01	0.002	<0.01	0.003	<0.01
大腸内容物	0.047	0.01	0.035	0.01	0.020	<0.01	0.042	<0.01
全血	0.025	*	0.024	*	0.049	*	0.058	*
血球	0.060	*	0.048	*	0.057	*	0.061	*
血漿	0.006	*	0.009	*	0.044	*	0.056	*
総残留率*		0.02		0.02		0.01		0.02

濃度は μg マゾスルホン換算/g、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

ND: 検出せず、-: 試料なし、*: 骨、骨髄、脂肪、筋肉、皮膚、全血及び血漿は総重量を測定しておらず、分布率は算出できなかった。

投与120時間後の各組織中残留放射能は0.02%以下と低かった。両標識体とも組織中残留放射能濃度は、0.1 μg マゾスルホン換算/g未満であり、総残留率は投与放射能に対して、両標識体とも0.02%以下であった。

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

血中濃度推移；各標識体を10 mg/kg投与したときの血漿及び全血中平均放射能濃度推移を表3及び図2、3に示した。

表3. 10 mg/kg投与したときの血漿及び全血中濃度推移（原報告書Table 9, 10, 12及び13）

採取時間 (h)	血漿中濃度 (μg マゾ' スルホン換算/g)				全血中濃度 (μg マゾ' スルホン換算/g)			
	マゾ' スルホン		マゾ' スルホン		マゾ' スルホン		マゾ' スルホン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.25	3.77	2.14	6.65	5.54	2.33	1.32	4.19	3.14
0.5	11.5	8.98	14.5	11.2	7.15	5.54	9.35	6.30
1	22.6	18.7	24.0	19.4	13.3	10.9	15.4	10.9
2	13.4	14.8	34.0	32.9	8.22	8.80	19.8	18.2
4	4.53	7.23	11.6	12.8	2.88	4.47	6.81	7.01
6	2.66	4.55	3.65	6.54	1.63	2.81	2.11	3.56
8	1.77	3.20	1.96	4.82	1.16	2.07	1.12	2.62
12	1.30	2.14	1.46	2.38	0.869	1.43	0.860	1.34
24	0.306	0.527	0.793	1.05	0.241	0.411	0.490	0.584
48	0.041	0.053	0.108	0.12	0.064	0.078	0.087	0.094
72	0.013	0.017	0.057	0.066	0.031	0.036	0.055	0.070
96	0.011	0.010	0.051	0.059	0.025	0.026	0.047	0.053
120	0.006	0.009	0.044	0.056	0.025	0.024	0.049	0.058

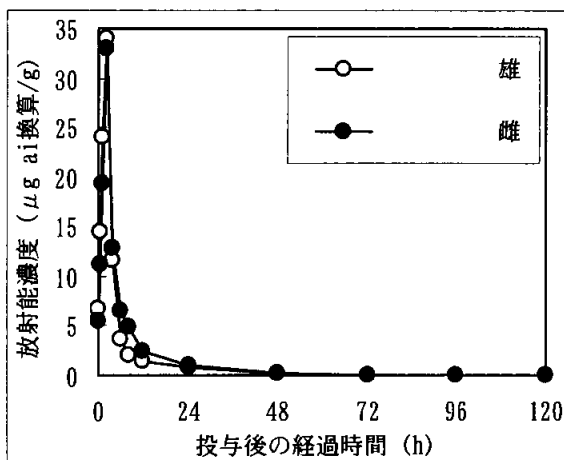
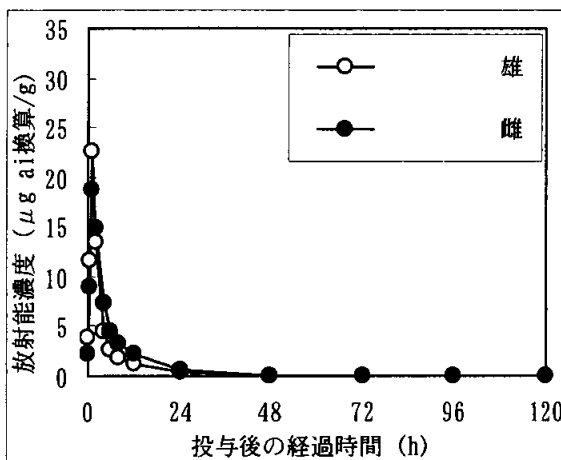


図3. 10 mg/kg投与したときの血漿中濃度推移（原報告書Figure 3）

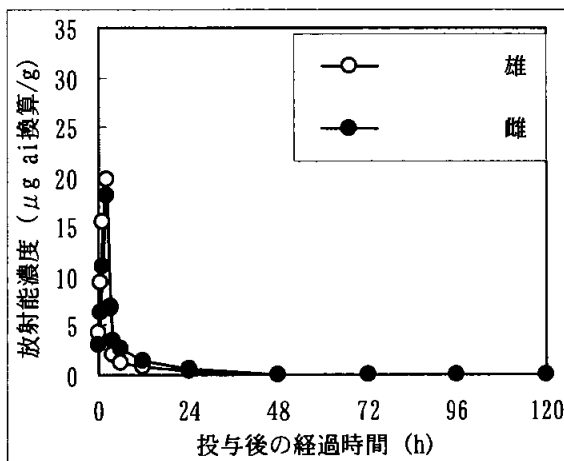
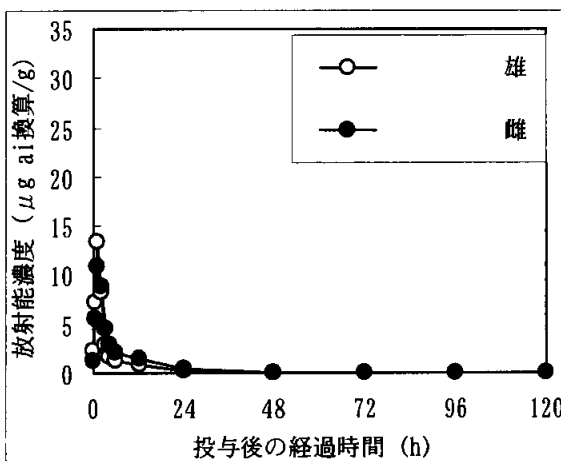


図4. 10 mg/kg投与したときの全血中濃度推移（原報告書Figure 3）

上記の結果を基に血漿及び全血中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表4にまとめた。

表4. 血漿及び全血における薬物動態パラメータ (原報告書Table 11及び14)

試料	性	メゾスルホン					メゾスルホン				
		Cmax	Tmax	T _{1/2}	T _{1/2} [†]	AUC _t	Cmax	Tmax	T _{1/2}	T _{1/2} [†]	AUC _t
血漿	雄	23	1	36*	4.6	79	34	2	89*	6.4	144
	雌	19	1	48*	5.0	102	33	2	123*	6.0	167
全血	雄	13	1	144*	5.0	53	20	2	91*	6.6	88
	雌	11	1	92*	5.4	67	18	2	104*	6.1	95

*: 各群の個別データに基づきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。
各パラメータの単位は、Cmax: µg メゾスルホン換算/g、Tmax: h、T_{1/2}: h、AUC_t: µg メゾスルホン換算*h/g。

†: Tmax-24hにおける半減期

申請者注) 原報告書では個体毎のパラメータが記載されているが、平均値を記載した。半減期は全て許容範囲基準に適合しておらず、Tmaxから投与24時間までのデータに基づく半減期を申請者が算出した。

メゾスルホンあるいはメゾスルホンを雌雄毎に10 mg/kgで経口投与したときの血漿中薬物動態は、個体差が認められたが、投与1-2時間後に最高平均血漿中濃度 (Cmax: 19-34 µg メゾスルホン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、36-123時間であった。半減期は全て許容範囲基準に適合せず、Tmaxから投与24時間における半減期は4.6-6.4時間であった。AUC_tは79-167 µg メゾスルホン換算*h/gであった。一方、全血中薬物動態は、投与後1-2時間で最高平均全血中濃度 (Cmax) に達した。

血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高く、AUC_tを用いて算出した全血: 血漿比は両用量において雌雄間で類似していた (1未満)。これらの比率により、放射能の赤血球への結合が仮にあったとしても非常に低いレベルであることが示唆された。

代謝物; 尿及び糞中で定性・定量された代謝物を表5及び6にそれぞれ示した。また、血漿中で定性・定量された代謝物を表7にまとめた。

尿中代謝物

表5. 10 mg/kg 投与した時の尿 (0-48時間) 中代謝物 (原報告書 Table 16 及び 17)

代謝物 (記号)	メゾスルホン		メゾスルホン	
	雄	雌	雄	雌
メゾスルホン (A)	54.2	38.2	65.2	43.8

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は 4.2% 以下。

尿中では主にメゾスルホン (記号 A) が 38-65% dose 検出された。同定された代謝物はのみであった。代謝物プロファイルは類似しており、性差は認められなかった。

糞中代謝物

表6. 10 mg/kg 投与した時の糞 (0-48 時間) 抽出液中代謝物 (原報告書 Table 18 及び 19)

代謝物 (記号)	メゾ' スルホン		メゾ' スルホン	
	雄	雌	雄	雌
メゾ' スルホン (A)	5.7	11.9	5.5	10.1
残渣				

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。その他の各未知代謝物画分は 4.2% 以下。

申請者注) 残渣の値は、「糞中のトータル放射能 - 抽出液中放射能」によって申請者が算出した。

未変化体であるメゾ' スルホン (記号 A) が 5.5-12% dose 検出された。代謝物として
 が検出された。代謝物プロフィールは類似しており、性差は認められなかった。

血漿中代謝物

表7. 10 mg/kg 投与した時の血漿中の代謝物 (原報告書 Table 20 及び 21)

代謝物 (記号)	メゾ' スルホン (投与 1h 後)				メゾ' スルホン (投与 2h 後)			
	雄		雌		雄		雌	
	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g	血漿中%	µg equiv/g
メゾ' スルホン (A)	99.3	22.4	99.9	18.6	99.7	33.9	98.9	32.5
その他	0.8	0.142	0.2	0.034	0.4	0.087	1.2	0.355

数値は血漿中の放射能比率 (%) 及びメゾ' スルホン換算濃度 (µg/g) として示す。その他は分離されたピークはなく、100 からメゾ' スルホン分を差し引いた値を示す。

血漿中にはメゾ' スルホン (記号 A) しか検出されず、性差は認められなかった。

上記の各試料中代謝物を表 8 にまとめた。

表8. 尿中代謝物のまとめ (原報告書 Table 22)

化合物名	尿 % dose	糞 % dose	血漿 血漿中%
メゾ' スルホン (記号 A)	38.2-65.2	5.5-11.9	99.3-99.9

尿、糞及び血漿の数値の幅は両標識体投与における雌雄の最大最小値を示す。ND: Not detected

尿におけるメゾ' スルホンの推定代謝経路を以下に示す。

(
イにおけるメチル硫黄の推定代謝経路

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

動物代謝試験のまとめ (資料No. M-1, M-2, M-3)

メゾルフォンあるいはメゾルフォンを雌雄ラットに低用量 (10 mg/kg) あるいは高用量 (1000 mg/kg) で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-1)。また、メゾルフォンを低用量投与したラットから胆汁を採取し、腸肝循環試験を実施した (資料No. M-2)。更に、メゾルフォンあるいはメゾルフォンを雌雄マウスに10 mg/kgで単回経口投与した後の分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-3)。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収 (血漿中薬物動態) (資料No. M-1)

メゾルフォンあるいはメゾルフォンを雌雄ラットに低用量で単回投与したときの血漿中薬物動態は、投与1時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 8.2-12 μg メゾルフォン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は、2.2-6.9時間であった。 AUC_t は33-46 μg メゾルフォン換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。高用量投与したときは、投与4時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 777-1040 μg メゾルフォン換算/g) に達し、放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は9.1-15時間であった。また、 AUC_t は13200-19800 μg メゾルフォン換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。

胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算された吸収率は低用量投与で89-95%、高用量で83-87%であり、性差は認められなかった。

分布 (資料No. M-1)

メゾルフォンを単回経口投与したとき、組織中の放射能濃度は、消化管を除いて、低用量では肝臓、高用量では血漿が概して高かった。全体的に組織残留性は低く、投与120時間後の総残留率は、標識体投与で0.05%以下、標識体投与で0.80%以下であった。

代謝 (資料No. M-1, M-2)

メゾルフォンあるいはメゾルフォンを単回経口投与したときの代謝反応は、

であった。なお、糞中から未変化体 (メゾルフォン、記号A) が低用量で5.0%以下、高用量で13-22%検出された。代謝物プロファイルは、いずれの用量でも質的には類似しており、性差は認められなかった。また、再吸収後の胆汁中代謝物は、概ねメゾルフォン投与後の胆汁中代謝物と類似していた。

排泄 (資料No. M-1、M-2)

メグロソロンあるいはメグロソロンを低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の92%以上は48時間までに排泄され (尿: 27-46%、糞: 47-66%)、主たる排泄経路は尿糞中であった。48時間までの胆汁中への排泄率は、39-51%であった。両標識体をそれぞれ高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の88%以上は48時間までに排泄され (尿: 35-51%、糞: 43-60%)、主たる排泄経路は尿糞中であった。48時間までの胆汁中への排泄率は、39-59%であった。単回投与における標識間での差は認められず、雌雄間で尿糞排泄率に差が認められた。また、消化管からの胆汁中放射能の再吸収率は23%であった。

尿の代謝 (資料No. M-3)

メグロソロンあるいはメグロソロンを雌雄に10 mg/kgで単回経口投与したときの血漿中薬物動態は、個体差が認められたが、投与1-2時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 19-34 μg メグロソロン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は、36-123時間であった (T_{max} -241での半減期は4.6-6.4時間)。AUC_{0-t}は79-167 μg メグロソロン換算*h/gであった。吸収率は尿中排泄率と糞中代謝プロファイルから90%以上と推測された。また、投与120時間後の各組織中残留放射能濃度は0.1 μg メグロソロン換算/g未満であり、総残留率は、投与放射能に対して0.02%以下であった。尿及び血漿中にメグロソロン (記号A) が主に検出された。代謝物は

ラットと比べると、代謝物の種類が少なかった。個体差は認められたが、排泄は速やかで、処理放射能の83%以上は48時間までに排泄され (尿: 45-70%、糞: 18-44%)、単回投与における標識間での差は認められず、雌雄間で尿糞排泄率に差が認められた。

2. 植物体内運命に関する試験

① 水稻における代謝試験

資料No. M-4

試験機関： 試料調製；(財)残留農薬研究所

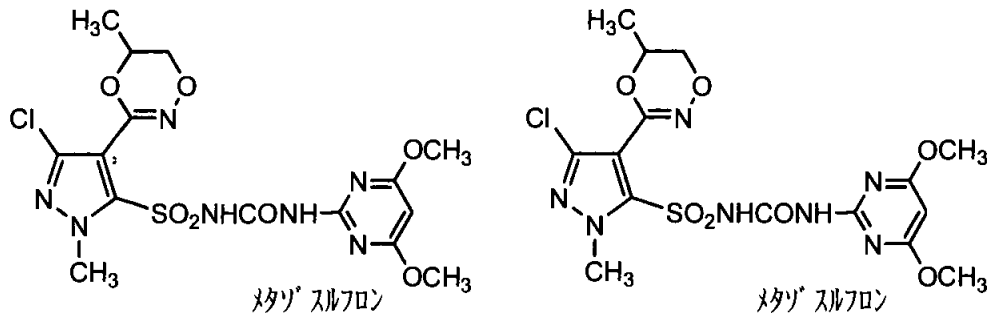
試料分析；日産化学工業(株)

[GLP対応]

報告書作成年： 2009年

供試標識化合物：

構造式；



化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物； 稲（品種：日本晴）

栽培条件； 土壌、肥料及び水を入れた 1/5000 a のワケ鉢ポット（18ポット）に約 2 葉期の苗 3 本を 1 株として移植し温室で生育させた。湛水深約 3cm とし、収穫約 1 ヶ月前に落水し、収穫まで給水を停止した。光源は太陽光のみとした。

方法；

処理方法； 慣行施用として移植 8 日後の 2.5 葉期に、各標識体の 10 ppm 水溶液を田面水に 20 mL（100 g ai/ha）処理した（4ポット/標識体）。また、代謝物同定補佐のために移植 58 日後に 10 倍量施用として各標識体の 10 ppm 水溶液を田面水に 200 mL（1000 g ai/ha）処理した（4ポット/標識体）。標識体毎に 1ポットの無処理区を設けた。

処理量の設定根拠； 慣行施用量は、ha あたり 100 g となり、ポットあたり 200 μg となる。

試料採取； 慣行施用区では、処理 86 日後に青刈り試料を、処理 120 日後に収穫試料を採取した。

収穫時期には 10 倍量施用区と無処理区も同時に採取した。

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

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。

青刈り試料分析

(

収穫期試料分析

(

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

水画分の特徴付け

抽出残渣の特徴付け

分析機器；

液体シンレーションカウンター (LSC) :

自動試料燃焼装置 :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

結果：青刈り及び収穫期試料の放射能分布を表1～表3に示した。

表1 慣行施用された青刈り試料中放射能分布（原報告書Table 14）

画分及び化合物(記号)	標識体		標識体	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	81.1	0.058	46.4	0.008
酢酸 ¹⁴ C画分	51.9	0.037	13.8	0.003
メタ ³⁵ Sルフロ ³ n (A)	ND	ND	NA	NA
水画分	29.2**	0.021	32.6**	0.006
極性画分	14.3	0.010	NA	NA
溶出画分	10.6	0.008	NA	NA
未回収分	4.3	0.003	NA	NA
残渣	18.9	0.014	53.6	0.010
合計	100.0	0.072	100.0	0.018

ND：検出せず、NA：分析せず、-：対象外、その他*：40画分で各画分は6.9% TRR以下、水画分**：10画分以上で各画分は4.5% TRR以下、#：TLCにて暫定的に同定

標識体処理について、抽出画分及び残渣中放射能比率は、81.1% TRR (0.058 ppm) 及び 18.9% TRR (0.014 ppm) であった。抽出画分は、酢酸¹⁴C画分に51.9% TRR (0.037 ppm)、水画分に29.2% TRR (0.021 ppm) 分配され、水画分は固相相ムによって0.01 ppm以下の画分に分画された。標識体処理について、抽出画分及び残渣中放射能比率は、46.4% TRR (0.008 ppm) 及び 53.6% (0.010 ppm) であった。抽出画分は、酢酸¹⁴C画分に13.8% TRR (0.003 ppm)、水画分に32.6% TRR (0.006 ppm) 分配された。

標識体処理の酢酸¹⁴C画分のHPLC分析の結果、検出された。また、

検出され、TLCにて同定された。その他の代謝物は、6.9%TRR (0.005ppm) 以下であった。 については、塩酸加熱処理による化学的特徴付けの結果、塩酸酸性下で安定であることが確認された。 標識体処理の酢酸¹⁴C画分は0.01 ppm未満であり、HPLC分析には供さず、TLC分析によってを暫定的に同定した。

表2 2,4-ジクロロメチルベンゼン慣行処理による玄米、籾殻及び稲藁中放射能分布 (原報告書Table 15)

画分及び化合物(記号)	標識体					
	玄米		籾殻		稲藁	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	26.4	0.003	52.0	0.035	75.5	0.169
酢酸エチル画分	14.1	0.002	42.8	0.029	49.7	0.111
2,4-ジクロロメチルベンゼン (A)	NA	NA	ND	ND	ND	ND
水画分	12.3	0.001	9.2	0.006	25.8**	0.058
極性画分	NA	NA	NA	NA	9.7	0.022
溶出画分	NA	NA	NA	NA	12.1	0.027
未回収分	NA	NA	NA	NA	4.0	0.009
残渣	73.6	0.009	48.0	0.032	24.5	0.055
タンパク画分	NA	NA	NA	NA	10.1	0.023
デンプン画分	NA	NA	NA	NA	7.5	0.017
リグニン画分	NA	NA	NA	NA	6.9	0.016
合計	100.0	0.012	100.0	0.067	100.0	0.224

ND: 検出せず, NA: 分析せず, *: 44画分で各画分は8.4% TRR以下,

** : 各画分は5.6% TRR (0.012 ppm)以下, #: TLCにて暫定的に同定

標識体処理の玄米、籾殻及び稲藁について、抽出画分中放射能比率は、それぞれ26.4% TRR (0.003 ppm)、52.0% TRR (0.035 ppm)及び75.5% TRR (0.169 ppm)であり、残渣中放射能比率は、それぞれ73.6% TRR (0.009 ppm)、48.0% TRR (0.032 ppm)及び24.5% TRR (0.055 ppm)であった。抽出画分中放射能は、酢酸エチル画分に14.1% TRR (0.002 ppm)、42.8% TRR (0.029 ppm)及び49.7% TRR (0.111 ppm)、水画分に12.3% TRR (0.001 ppm)、9.2% TRR (0.006 ppm)及び25.8% TRR (0.058 ppm)それぞれ分配された。稲藁の水画分は固相からによって0.012 ppm以下の画分に分画された。

玄米の酢酸エチル画分をTLC分析した結果、
10倍処理区の玄米では
結果、
た。その他は4.4% TRR (0.003 ppm)以下であった。稲藁の酢酸エチル画分のHPLC分析の結果、
れた。その他は8.4% TRR (0.019 ppm)以下であった。

表3 ムツ スルホン慣行処理による玄米、籾殻及び稲藁中放射能分布 (原報告書Table 15)

画分及び化合物 (記号)	標識体					
	玄米		籾殻		稲藁	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
抽出画分	11.0	0.002	23.7	0.006	43.4	0.020
酢酸エステル画分	ND	ND	9.9	0.003	13.9	0.007
ムツ スルホン (A)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
水画分	11.0	0.002	13.8	0.004	29.2*	0.014
極性画分	NA	NA	NA	NA	21.8	0.010
溶出画分	NA	NA	NA	NA	3.8	0.002
未回収分	NA	NA	NA	NA	3.7	0.002
残渣	89.0	0.016	76.3	0.020	56.6	0.027
タバコ画分	NA	NA	NA	NA	13.2	0.006
デンプン画分	NA	NA	NA	NA	17.7	0.008
リグニン画分	NA	NA	NA	NA	25.7	0.012
合計	100.0	0.018	100.0	0.026	100.0	0.047

ND: 検出せず、NA: 分析せず、*: 各画分は 16.1% TRR (0.008 ppm) 以下、#: TLC にて暫定的に同定

標識体処理の玄米、籾殻及び稲藁について、抽出画分中放射能比率は、それぞれ 11.0% TRR (0.002 ppm)、23.7% TRR (0.006 ppm) 及び 43.4% TRR (0.020 ppm) であり、残渣中放射能比率は、それぞれ 89.0% TRR (0.016 ppm)、76.3% TRR (0.020 ppm) 及び 56.6% TRR (0.027 ppm) であった。抽出画分中放射能は、酢酸エステル画分に ND、9.9% TRR (0.003 ppm) 及び 13.9% TRR (0.007 ppm)、水画分に 11.0% TRR (0.002 ppm)、13.8% TRR (0.004 ppm) 及び 29.2% TRR (0.014 ppm) それぞれ分配された。稲藁の水画分は固相カラムによって 0.008 ppm 以下の画分に分画された。

籾殻の酢酸エステル画分をTLC分析した結果、が暫定的に同定された。稲藁
 の酢酸エステル画分をTLC分析した結果、が暫定的に
 同定された。10倍処理区の玄米ではが同定された。

ムツ スルホンの水稻における推定代謝経路を以下に示した。

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

メタリ スルホン[®]の水稻における推定代謝経路

②水稲中代謝物の特徴付け

資料No. M-5

試験機関： 試料調製；(財)残留農薬研究所

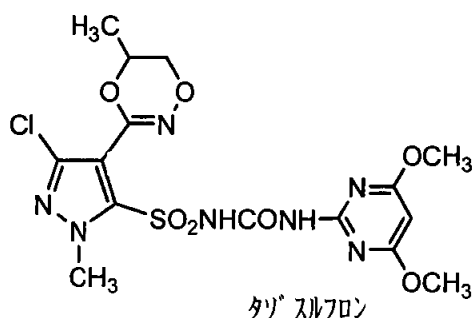
試料分析；日産化学工業(株)

報告書作成年： 2009年

目的：

供試標識化合物：

構造式；



化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*RS*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物： 稲（品種：日本晴）

方法：

分析方法；M-4に記載した青刈り試料の分析法に基づき、冷凍保管していた 標識体処理の青刈り均一磨砕試料を再度抽出し、その酢酸エチル画分のHPLC分析によって の比率に違いがないことを確認した（27.0% TRRに対して25.2% TRR検出）。 を新たな参照物質としてHPLC及び二次元TLCコマトグラフイーを行い、 を特徴付けした。

分析機器；

液体シンレーションカウンター (LSC) :

高速液体コマトグラフイー (HPLC) :

薄層コマトグラフイー (TLC) :

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：青刈り試料の二次元TLCによる放射能分布を表1に示した。

表1 標識体処理した青刈り試料中放射能分布 (原報告書Table 2)

画分及び化合物(記号)	%TRR	ppm

青刈り試料の酢酸エチル画分の二次元TLC分析の結果、10% TRR以上及び0.01 ppm以上の画分は検出されず、HPLCで25.2% TRR検出された は複数の成分からなることが確認された。また、HPLC及びTLCコマトグラフィーより、 が同定された。以下に本試験とM-4で同定された代謝物を基に推定代謝経路を以下に示した。

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

③水稲中代謝物のキラル分析

資料No. M-6

試験機関： 試料調製；(財)残留農薬研究所

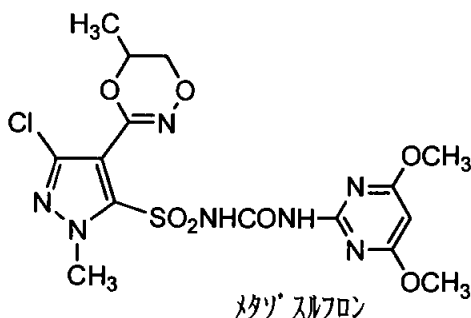
試料分析；日産化学工業(株)

報告書作成年： 2009年

目的： 資料M-4で検出された水稲中の主要残留物である のキラル分析を行い、
同時に、 の有無を確認する。

供試標識化合物：

構造式；



化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5RS)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物： 稲（品種：日本晴）

方法：

分析方法； M-4で定量分析に使用し、冷凍保管していた 標識体10倍処理の籾殻抽出液（酢酸エチル画分） を再度HPLCに供し、得られたクロマトグラムから の比率に違いがないこと を確認した（42.4%に対して46.2%検出）。

分析機器；

液体シンプレクションカウンタ（LSC）；

高速液体クロマトグラフィ（HPLC）；

薄層クロマトグラフィ（TLC）；

結果： 標識体10倍処理した籾殻試料中 のキラル分析の結果、
であり、水稲中において、RS比の変化がほとんどないことが確認された。
また、このキラル分析の結果から
は水稲中には存在しないことが確認された。

3. 土壌中運命に関する試験

①好氣的湛水土壌中運命試験

資料No. M-7

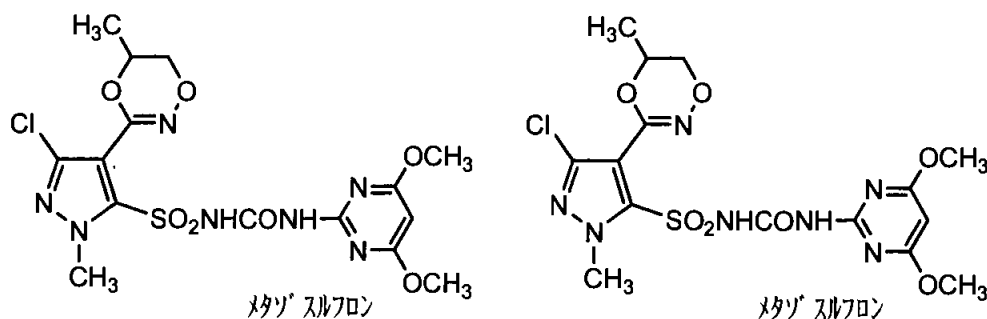
試験機関：日産化学工業(株)

[GLP対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

構造式；



化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌；(財)日本植物調節剤研究協会研究所の水田土壌を2mm目の篩にかけて使用した。土壌特性を以下の表にまとめた。

採取場所	土性	粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (cmol _c /kg)
		砂	シルト	粘土			
茨城県牛久市	軽埴土	50.0	22.9	27.1	2.59	5.6	21.2

方法；

試験溶液の調製；両標識体ともに濃度約 250 mg/L のアセトリル溶液を調製し、処理液とした。

試験系；ガラス製平底試験管（外径 30 mm×長さ 120 mm）に乾土換算で 25 g の土壌を入れ、土壌の厚さを約 6 cm とし、蒸留水を加え湛水深を 1.5 cm とした。穴を開けたアルミホイルで蓋をし、遮光したインキュベーター内に静置した。25℃で 20 日間の予備培養によって、土壌還元層の形成を確認後（酸化還元電位：<200 mV）、処理液を 30 μL（7.5 μg 相当）処理した。処理直後の分析サンプルを除き、被験物質が均一になるようにカチューで攪拌し、上記のインキュベーター内に設置したデシケーター内に静置した。揮発性物質の捕集のために、デシケーターの上口から二酸化炭素を除去した空気を供給し、横口と気体トラップ各 2 連（揮発性有機物トラップ：2-エトキシエタール及び二酸化炭素トラップ：1*N*-水酸化ナトリウム水溶液）をシリコンチューブで接続した。デシケーター底部にも二酸化炭素を捕集するための 1*N*-水酸化ナトリウム水溶液の入ったビーカーを設置した。エアポンプ（吸吐出型）にて通気し、流量は流量計にて約 25 mL/分に調節した。

処理量の設定根拠；

採取時期；サンプルは、処理直後、7、14、28、58、90、128 及び 182 日後に採取した（1 連）。気

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。

体トラップ液は、処理 7、14、28、42、58、76、90、108、128、148、161 及び 182 日後に採取し、新しいものに交換した。

分析法；

分析機器； 液体シンチレーションカウンター (LSC) ；

自動燃焼装置 ；

高速液体クロマトグラフィー (逆相HPLC) ；

薄層クロマトグラフィー (TLC) ；

分解速度算出法； X 軸に処理後の日数、 Y 軸に試料中メチルシクロキサンの処理放射能に対する比率の常用対数をプロットした。最小二乗法にて回帰直線を作成し、その直線の傾きから DT50 または DT90 を算出した。

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

結果： 標識体あるいは 標識体処理における試験系中の放射能分布を表1及び表2にそれぞれ示した。

表1. 標識体処理における放射能分布 (原報告書Table 9)

画分及び化合物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)							
	0	7	14	28	58	90	128	182
水相	106.3	13.2	14.4	8.9	5.4	3.3	2.3	0.7
酢酸エチル画分	106.2	12.9	13.4	8.1	4.7	2.8	2.0	-
メタノール (A)	103.4	12.2	8.6	2.1	ND	ND	<0.05	-
水画分	0.1	0.2	0.9	0.8	0.7	0.5	0.4	-
土壌	ND	91.9	84.4	92.9	100.4	99.6	99.7	97.5
抽出液	-	75.0	53.8	41.7	34.2	31.1	23.8	21.0
酢酸エチル画分	-	74.0	50.7	36.6	27.8	24.2	18.2	15.1
メタノール (A)	-	65.1	36.2	18.9	9.1	7.2	3.3	2.3
水画分	-	1.0	3.2	5.1	6.5	6.9	5.5	5.9
土壌残渣	ND	16.9	30.5	51.2	66.1	68.5	76.0	76.5
揮発性有機物	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
放射性二酸化炭素	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
合計	106.3	105.1	98.7	101.8	105.8	102.9	102.1	98.2
酢酸エチル画分合計	106.2	86.9	64.1	44.7	32.5	27.0	20.2	15.1
メタノール (A)	103.4	77.3	44.8	21.0	9.1	7.2	3.3	2.3
水画分合計	0.1	1.2	4.1	5.9	7.1	7.4	5.9	5.9

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。- : 分析せず、ND : 検出せず、その他 : マイク画分の合計

標識体処理における水相中放射能は、処理7-14日後で処理放射能の13-14%となり、その後経時的に減少し、処理182日後には0.7%となった。土壌抽出液中放射能は、処理7日後に処理放射能の75%となり、経時的に減少後、処理182日後には21%とな

った。一方、土壌残渣中の放射能は処理7日後に17%、処理182日後には77%と経時的に増加した。揮発性有機物及び二酸化炭素は検出されず、マシランスは98-106%であった。両相合計の酢酸エステル画分は、処理直後の106%から15%に経時的に減少し、水画分は処理90日後に最大7.4%を示した。酢酸エステル画分のHPLC/TLC分析の結果、メチルサルホン（記号A）は処理直後の103%から処理182日後の2.3%に経時的に減衰した。

表2. 標識体処理における放射能分布（原報告書Table 10）

画分及び化合物（記号）	採取時期（処理後の日数）							
	0	7	14	28	58	90	128	182
水相	108.1	12.0	12.8	6.4	4.1	2.6	1.5	0.6
酢酸エステル画分	107.8	11.7	12.0	5.8	3.4	2.0	1.1	-
メチルサルホン (A)	106.6	10.6	9.8	1.1	ND	ND	ND	-
水画分	0.3	0.3	0.8	0.6	0.7	0.6	0.4	-
土壌	1.9	94.9	84.9	93.1	95.4	95.1	94.3	99.8
抽出液	1.9	75.3	53.8	39.8	27.4	24.3	21.9	14.9
酢酸エステル画分	1.9	73.7	49.9	33.5	19.8	17.1	13.6	8.4
メチルサルホン (A)	1.9	68.1	40.3	23.7	12.7	12.6	7.6	5.3
水画分	ND	1.6	3.9	6.4	7.6	7.2	8.3	6.5
土壌残渣	ND	19.6	31.1	53.3	68.0	70.8	72.4	84.9
揮発性有機物	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
放射性二酸化炭素	-	<0.05	0.4	0.9	1.6	2.3	3.0	4.0
合計	110.0	106.9	98.0	100.4	101.1	100.0	98.8	104.4
酢酸エステル画分合計	109.7	85.4	61.9	39.3	23.2	19.1	14.7	8.4
メチルサルホン (A)	108.5	78.7	50.2	24.8	12.7	12.6	7.6	5.3
水画分合計	0.3	1.9	4.7	7.0	8.2	7.8	8.7	6.5

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。-：分析せず、ND：検出せず、その他：メチル画分の合計

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

標識体処理における水相中放射能は、処理 7-14 日後で処理放射能の 12-13% となり、その後経時的に減少し、処理 182 日後には 0.6% となった。土壌抽出液中放射能は、処理 7 日後に処理放射能の 75% となり、経時的に減少後、処理 182 日後には 15% となった。一方、土壌残渣中の放射能は処理 7 日後に 20%、処理 182 日後には 85% と経時的に増加した。揮発性有機物は検出されず、二酸化炭素は処理 7 日後から経時的に増加し、処理 182 日後に最大 4.0% 検出された。マバランスは 98-110% であった。両相合計の酢酸エチル画分は、処理直後の 110% から 8.4% に経時的に減少し、水面分は処理 128 日後に最大 8.7% を示した。酢酸エチル画分の HPLC/TLC 分析の結果、マジメロン (記号 A) は処理直後の 109% から処理 182 日後の 5.3% に経時的に減衰した。

処理 14 及び 182 日後の抽出残渣の特徴付け結果を表 3 に示した。

表 3. 処理14及び182日後の抽出残渣の特徴付け (原報告書Table 6)

画分	処理後の日数							
	14				182			
	標識体		標識体		標識体		標識体	
	%AR	%残渣	%AR	%残渣	%AR	%残渣	%AR	%残渣
フルボン酸	21.5	70.4	21.4	68.8	43.7	57.1	42.3	49.8
ヒューミン	5.4	17.5	7.1	22.9	19.0	24.8	26.9	31.7
腐植酸	3.7	12.1	2.6	8.3	13.8	18.1	15.7	18.4
合計	30.5	100.0	31.1	100.0	76.5	100.0	84.9	100.0

%AR : 処理放射能に対する比率

処理 14 日後の土壌残渣中放射能は、両ハル処理ともフルボン酸画分に約 70%、ヒューミン画分に約 20%、腐植酸画分に約 10% 分画され、処理 182 日後では、両ハル処理ともフルボン酸画分に約 50%、ヒューミン画分に約 30%、腐植酸画分に約 20% 分画された。放射能分布は、経時的にヒューミン画分及び腐植酸画分の比率が上昇した。

好氣的湛水土壤中におけるマジメロンの減衰のグラフを図 1 に示した。

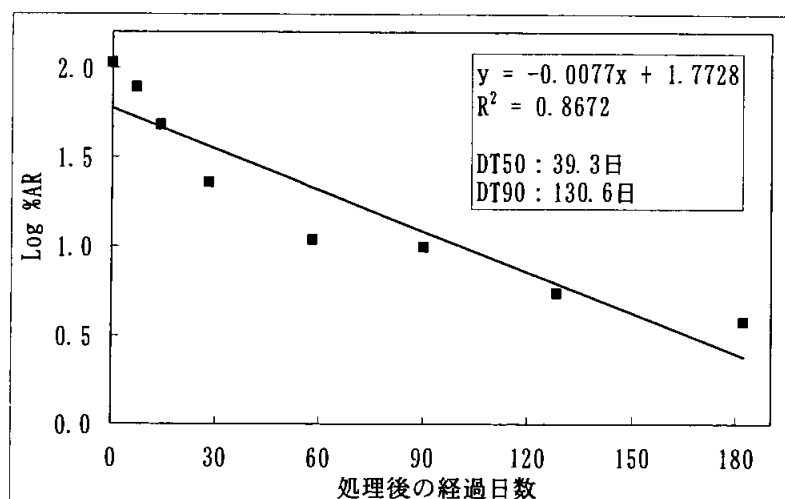


図 1. 好氣的湛水土壤中におけるマジメロンの減衰のグラフ

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。

最小二乗法による回帰直線からメチルサルホン[®]の DT50 及び DT90 はそれぞれ 39.3 日及び 130.6 日と算出された。

メチルサルホン[®]の好氣的湛水土壤中における推定代謝経路を以下に示した。

メチルサルホン[®]の好氣的湛水土壤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日産化学工業株式会社にある。

②土壤中未知分解物の同定

資料No. M-8

試験機関：日産化学工業(株)

報告書作成年：2009年

目的：

供試標識化合物：資料No. M-7と同様

供試試料：同定用； 標識体あるいは 標識体の処理90日後の試料（酢酸7μ画分）
TLC確認用； 標識体あるいは 標識体の処理14-182日後の試料（酢酸7μ画分）

方法：以下に示したHPLC/TLC条件で 標準品とのコクロマトグラフィーを行った。
HPLC条件；

TLC条件；

結果：HPLC/TLCコクロマトグラムは 一致したことを示し、それ
ぞれ同定された。 を含む土壤中推定代謝経路を以下
に示した。

③ 土壤中のメタゾスルホン及びそのキラル分析

資料No. M-9

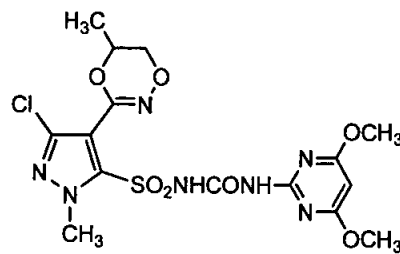
試験機関：日産化学工業(株)

報告書作成年：2009年

目的：

供試標識化合物：

構造式；



メタゾスルホン

化学名； 1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5*RS*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試試料； 標識体を資料M-7で使用した同じ土壤に5 mg/kg (乾土換算) となるように処理し、処理37日後の抽出液を供試試料とした。

方法；

分析方法；

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC)；

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)；

薄層クロマトグラフィー (TLC)；

結果；メタゾスルホン及びそのキラル分析の結果、RS比はそれぞれ55.2：44.8及びであり、土壤中において、RS比の変化がほとんどないことが確認された。

4. 水中運命に関する試験

①加水分解運命試験

資料No. M-10

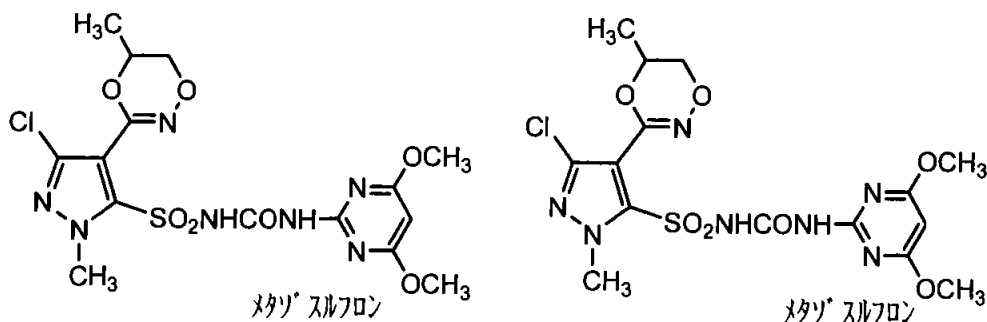
試験機関：日産化学工業(株)

[GLP対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

構造式：



化学名； 1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試水溶液：緩衝液として 0.025mol/L の CLARK AND LUBS の緩衝液 pH4、pH7、pH9 を使用した。

pH 4 緩衝液； 0.1M 7-フル酸水素カリウム 100mL に 0.1N 水酸化ナトリウムを加え、pH を 4.0 に調整後、蒸留水にて 400mL に定容。

pH 7 緩衝液； 0.1M リン酸二水素カリウム 100mL に 0.1N 水酸化ナトリウムを加え、pH を 7.0 に調整後、蒸留水にて 400mL に定容。

pH 9 緩衝液； 0.1M 酢酸-塩化カリウム 100mL に 0.1N 水酸化ナトリウムを加え、pH を 9.0 に調整後、蒸留水にて 400mL に定容。

各緩衝液は 5 分間の窒素吹き込み後オートクレーブ滅菌 (121℃、20 分間) した。

試験方法：試験濃度は 10 mg/L (被験物質の水溶解度の 1/2 以下) とし、各 5 mL の滅菌緩衝液中に被験物質のアセトニトリル溶液を添加した (アセトニトリルは 0.5%, v/v 未満)。25℃、暗所下でインキュベートし、下表に示す処理後日数に試料を採取した。

	採取時間(単位：日)						
	0	1	3	7	15	21	30
標識体処理	○*	○	○	○	○	○	○*
標識体処理	○				○		○

*：キル分析実施

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

分析法；試験水の分析は、一部を LSC にて放射能を測定後、直接 HPLC 及び TLC 分析に供した。
キラル分析用試料は、酸性下で酢酸エチル抽出後、濃縮液を TLC 精製し、メタリル sulfon 及び
に供した。

分析機器；液体シンレーションカウンター (LSC)：
高速液体クロマトグラフィー (HPLC)：

薄層クロマトグラフィー (TLC)：

分解速度算出法；メタリル sulfon の分解速度は、X 軸に処理後の経過日数、Y 軸に 標識体処理区の
試料中メタリル sulfon 残存率の常用対数 ($\log 10$) をプロットし、最小二乗法による回帰直線
から DT50 及び DT90 を算出した。

結果：各 pH の 分布を表 1、2 及び 3 に示した。

表 1. pH 4 における 分布 (原報告書 Table 7)

標識体	化合物名 (記号)	処理後の日数						
		0	1	3	7	15	21	30
標識体	メタゾ スルホン (A)	100.7	96.7	89.6	76.8	56.2	42.9	29.5
		10.02	9.62	8.91	7.64	5.59	4.27	2.94
	合計	101.8	101.7	101.7	102.1	102.2	102.0	102.7
		10.13	10.12	10.12	10.16	10.17	10.15	10.22
標識体	メタゾ スルホン (A)	102.9	-	-	-	59.0	-	30.6
		10.18	-	-	-	5.84	-	3.03
	合計	103.1	-	-	-	105.2	-	103.6
		10.20	-	-	-	10.41	-	10.25

上段は処理放射能に対する比率 (%), 下段は親化合物換算放射能濃度 (µg/mL) を示す。

申請者注) 親化合物換算放射能濃度は処理濃度から申請者が算出した。

表 2. pH 7 における 分布 (原報告書 Table 7)

標識体	化合物名 (記号)	処理後の日数						
		0	1	3	7	15	21	30
標識体	メタゾ スルホン (A)	101.8	101.9	101.0	98.3	97.3	94.5	91.6
		10.13	10.14	10.05	9.78	9.68	9.40	9.11
	合計	102.7	102.8	102.8	101.9	102.9	102.0	102.2
		10.22	10.23	10.23	10.13	10.24	10.15	10.17
標識体	メタゾ スルホン (A)	104.0	-	-	-	99.0	-	94.1
		10.29	-	-	-	9.80	-	9.31
	合計	104.4	-	-	-	103.8	-	103.6
		10.33	-	-	-	10.27	-	10.25

上段は処理放射能に対する比率 (%), 下段は親化合物換算放射能濃度 (µg/mL) を示す。

申請者注) 親化合物換算放射能濃度は処理濃度から申請者が算出した。

表3. pH 9における 分布 (原報告書 Table 7)

標識体	化合物名 (記号)	処理後の日数						
		0	1	3	7	15	21	30
標識体	メゾ スルホン (A)	101.7	101.3	100.6	99.4	96.8	95.3	91.8
		10.12	10.08	10.01	9.89	9.63	9.48	9.14
	合計	102.4	102.2	102.5	102.6	102.4	102.9	102.0
		10.18	10.17	10.20	10.21	10.19	10.24	10.14
標識体	メゾ スルホン (A)	103.5	-	-	-	97.5	-	93.8
		10.24	-	-	-	9.65	-	9.28
	合計	103.8	-	-	-	103.1	-	103.7
		10.27	-	-	-	10.20	-	10.26

上段は処理放射能に対する比率(%)、下段は親化合物換算放射能濃度(μg/mL)を示す。

申請者注) 親化合物換算放射能濃度は処理濃度から申請者が算出した。

全試料における放射能の回収率は102-105%であった。pH 4、pH 7及びpH 9の標識体処理におけるメゾ スルホン(記号 A)の残存率は、処理直後の101%、102%及び102%から、処理30日後の30%、92%及び92%とそれぞれ減少した。pH 4、pH 7及びpH 9の標識体処理におけるメゾ スルホン(記号 A)の残存率は、処理直後の103%、104%及び104%から、処理30日後の31%、94%及び94%とそれぞれ減少した。主要分解物として、
が同定された。その他に1%を超える分解物は検出されなかった。

生成した
は、処理30日後までの間に減少は認められず、各pHにおいて安定であった。

pH 4、7及び9におけるメゾ スルホンの減衰曲線を図1に、DT50及びDT90を表4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。

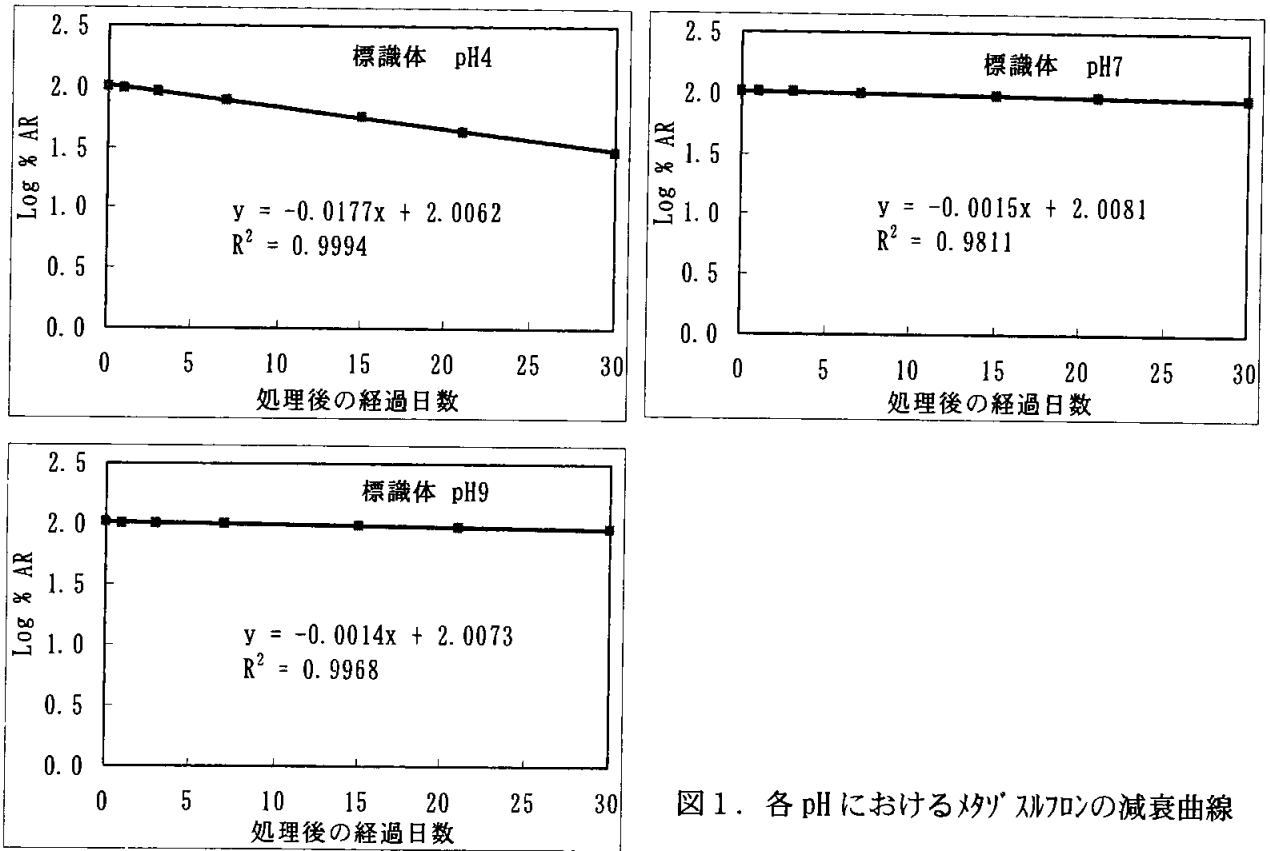


図1. 各 pH におけるメチル硫黄の減衰曲線

表4. メチル硫黄の各 pH における DT50 及び DT90

	DT50	DT90
pH 4	17.0 日	56.4 日
pH 7	196.2 日	651.9 日
pH 9	209.4 日	696.0 日

以上の結果、メチル硫黄の加水分解速度は pH 依存であり、
を生成した。

また、加水分解による、メチル硫黄の RS 比の変化は見られなかった。

メチル硫黄の推定加水分解経路を以下に示した。

メチル硫黄の推定加水分解経路

②水中光分解運命試験

資料No. M-11

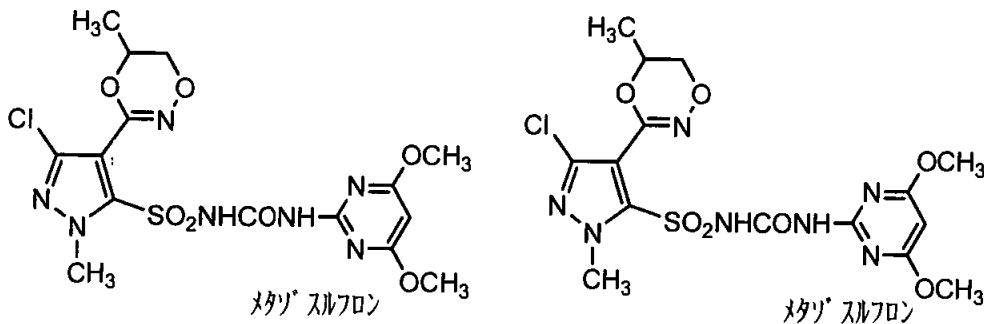
試験機関：日産化学工業(株)

[GLP対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

構造式：



化学名； 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

比放射能；

放射化学的純度；

供試水：

緩衝液； 0.05mol/L の CLARK AND LUBS の緩衝液 pH7 (KH₂PO₄/NaOH=500/286, v/v) を調製した。

自然水； 小貝川 (茨城県) より採取した河川水 (滅菌後の pH：8.1-8.4) を用いた。

各供試水は、オートクレーブ滅菌 (121℃、20 分間) して使用した。

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

光強度； 425W/m² (測定波長範囲 300-800 nm)

試験方法； 試験濃度は 10 mg/L (被験物質の水溶解度の 1/2 以下) とし、試験水 10 mL に被験物質のアセトリル溶液を添加した (アセトリルは 0.5%, v/v 未満)。照射区用としてガラス製光分解試験容器 (光入射面：石英ガラス製)、暗所区用として 20mL 容共栓付ガラス製試験管を使用し、25±2℃、光照射及び暗所下でインキュベートした。揮発性有機物のトラップとして Sep-Pak Plus C₁₈ 及び 2-エトキシエタノール、炭酸ガストラップとして 2 連の 1M 水酸化ナトリウム水溶液を使用した (7 日間の照射区試料のみ)。

下表に示す時間に試料を採取した。

供試水	標識体	光条件	採取時間 (日)						
			0	1	2	3	4	5	7
滅菌緩衝液		照射区	○*	○	○	○	○	○	○**
		暗所区	-	-	-	-	-	-	○
		照射区	○	-	-	-	-	-	○*
		暗所区	-	-	-	-	-	-	○
滅菌自然水		照射区	○*	○	○	○	○	○	○**
		暗所区	-	-	-	-	-	-	○
		照射区	○	-	-	-	-	-	○*
		暗所区	-	-	-	-	-	-	○

○：試験水採取、-：未実施、*：揮発性物質用トラップ採取、#：キラル分析実施

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

分析法；試験水の分析は、一部を LSC にて放射能を測定後、直接 HPLC 及び TLC 分析に供した。
キラル分析用試料は、酸性下で酢酸エチル抽出後、濃縮液を TLC 精製し、マトリルスルホン及び
をキラル分析に供した。

分析機器；液体シンプレ-ションカウンター (LSC) :
高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

分解速度算出法；マトリルスルホンの分解速度は、X軸に処理後の経過日数、Y軸に 標識体処理区の試
料中マトリルスルホン残存率の常用対数 (\log_{10}) をプロットし、最小二乗法による回帰直線から
DT50及びDT90を算出した。自然太陽光下における半減期は、300-800 nmの波長領域で
の太陽光の放射照度 ($8.543 \text{ MJ/m}^2/\text{d}$) 及び本試験の半減期までの放射照度の積算値の
定数 (36.72) から自然太陽光下における半減期の定数 (4.298) を算出し、本試験の
半減期に4.298を乗じて求めた。

結果：滅菌緩衝液及び滅菌自然水中の ^{14}C 分布をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

表 1. 滅菌緩衝液中の ^{14}C 分布 (原報告書 Table 6)

化合物名 (記号)	標識体								標識体		
	照射区							暗所区	照射区		暗所区
	処理直後	1日後	2	3	4	5	7	7	処理直後	7	7
タリ' スルホン (A)	98.5	97.7	96.4	96.5	94.8	91.3	89.8	97.1	99.4	91.9	98.1
	10.59	10.45	10.31	10.36	10.18	9.81	9.65	10.44	10.94	10.11	10.80
合計	99.6	99.6	99.6	100.5	99.8	100.0	100.3	101.2	99.9	100.4	101.1
	10.71	10.65	10.65	10.79	10.72	10.74	10.79	10.88	11.00	11.05	11.12

上段は処理放射能に対する比率(%), 下段は親化合物換算放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) を示す。
 NA: 分析せず、 ND: 検出せず、 -: 該当せず、 *: 2.5%以下の分解物の合計

申請者注) 親化合物換算放射能濃度は処理濃度から申請者が算出した。
 滅菌緩衝液試料における放射能の回収率は 100-101%であった。照射区のタリ' スルホン(記号 A) の残存率は、処理直後の 99%から、処理 7 日後の 90-92%に減少した。一方、暗所区の処理 7 日後の残存率は、97-98%であった。光照射による主要分解物は検出されず、
 が処理放射能の 7.2%以下で同定された。また、両標識体処理区から
 検出された。
 暗所区では が処理放射能
 の 4.0%以下で同定された。

表2. 滅菌自然水中の 分布 (原報告書 Table 7)

化合物名 (記号)	標識体								標識体		
	照射区							暗所区	照射区		暗所区
	処理直後	1日後	2	3	4	5	7	7	処理直後	7	7
メツ' スルホン (A)	97.5	97.4	96.3	93.7	90.8	91.3	82.7	96.7	99.3	85.0	96.1
	10.48	10.50	10.38	10.06	9.75	9.81	8.89	10.40	10.92	9.35	10.58
合計	98.4	99.6	99.4	98.8	98.4	99.1	100.2	100.7	99.8	99.3	98.8
	10.58	10.74	10.72	10.61	10.57	10.64	10.77	10.83	10.99	10.93	10.88

上段は処理放射能に対する比率(%), 下段は親化合物換算放射能濃度(μg/mL)を示す。

NA: 分析せず, ND: 検出せず, -: 該当せず, *: 2.2%以下の分解物の合計

申請者注) 親化合物換算放射能濃度は処理濃度から申請者が算出した。

滅菌自然水試料における放射能の回収率は98-101%であった。照射区のメツ' スルホン(記号A)の残存率は、処理直後の98-99%から、処理7日後の83-85%に減少した。一方、暗所区の処理7日後の残存率は、96-97%であった。照射による主要分解物は検出されず、

が処理放射能の5.0%以下で同定された。また、標識体処理区から 検出された。

暗所区では が処理放射能の3.8%以下で同定された。

キル分析の結果、水中光分解による、メツ' スルホン及び のRS比の変化は見られなかった。

メツ' スルホンの照射区の減衰曲線を図1に、DT50及びDT90を表3に示した。

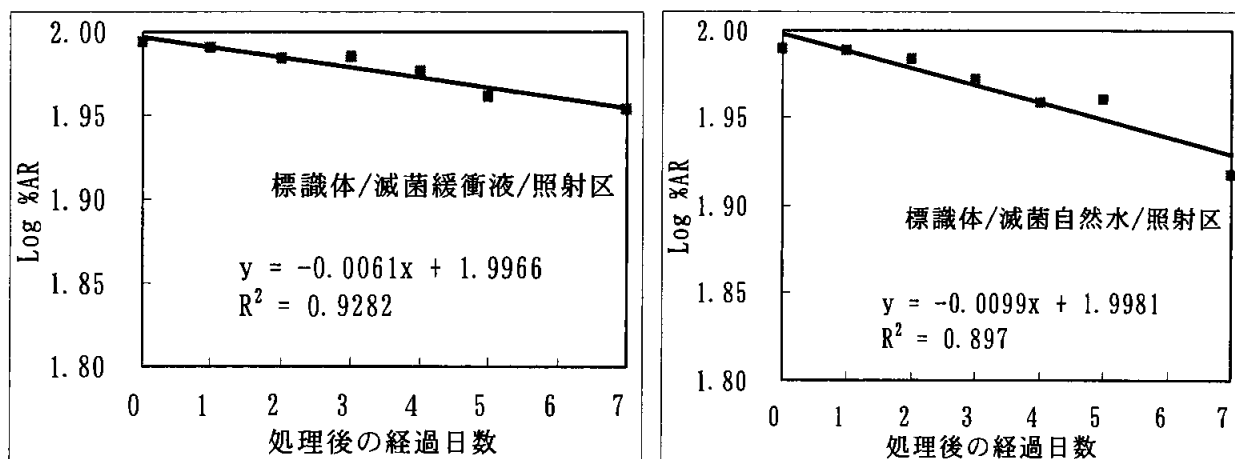


図1. MDR Sulfonの減衰曲線 (原報告書 Figure 12)

表3. 推定半減期等

試験系	光照射区			暗所対照区	
	DT ₅₀	DT _{50SUN} *	DT ₉₀	DT ₅₀	DT ₉₀
滅菌緩衝液	50 日	213 日	165 日	346 日	1150 日
滅菌自然水	30 日	131 日	101 日	618 日	2054 日

* : 北緯 35° 春の太陽光換算値

MDR Sulfonの推定分解経路を以下に示した。

MDR Sulfonの推定水中光分解経路

5. 土壌吸着性試験

①メタゾスルフロンの土壌吸脱着試験

資料 No. M-12

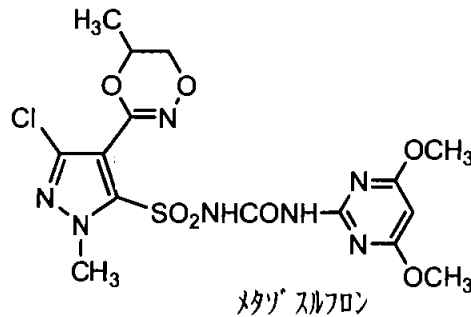
試験機関: Huntingdon Life Sciences, Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

供試標識化合物:

構造式:



化学名: 1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5*R*)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl) urea

比放射能:

放射化学的純度:

供試土壌: 本試験で使用した土壌の特性を以下に示した (原報告書 Table 1)。

土壌名	Bromsgrove	Speyer 2.2	Elmton	岡部*
OECD 土壌 No. †	5	5	2	4
USDA 土性区分	砂壤土	壤質砂土	砂質埴壤土	壤土
砂 (%)	75	84	49	42.8
シルト (%)	11	8	24	39.3
粘土 (%)	14	8	27	17.9
有機炭素含有率 (%)	0.8	1.7	3.9	3.2
pH (CaCl ₂)	4.1	5.2	6.9	5.3
陽イオン交換容量 (meq/100g)	6.1	6.3	21.6	22.8

*: 火山灰土壌、†: pH、OC%及び粘土比率を基に申請者が分類した。

試験方法: 各供試土壌は 2mm 目の篩にかけ、水分含有量を測定したものを使用した。適量をガラス製容器に量り採り、適量の 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加えた。20℃暗所下で約 18 時間回転振盪した後、被験物質のアセトリル標準液を適量添加した (アセトリル量: 0.1%以下)。最初に、最適な土壌/溶液比 (Bromsgrove 土壌のみ使用)、吸着/脱着平衡化時間、メタゾスルフロンの安定性及び容器への吸着性を確認するための予備試験を最高初期濃度 (5.0 mg/L) で実施した。

土壌と水の分離は遠心分離機を用い、放射能測定は液体シンチレーションカウンター (LSC)、メタゾスルフロンの測定は TLC を用いた。吸着平衡化時間における物質収支及び安定性確認は以下の分析フローに従って測定した。

本試験は、5.0、1.5、0.5、0.15 及び 0.05 mg/L の 5 濃度を用いて吸着等温試験を実施し、ポイント・リットルの吸着係数を算出した。吸着試験に引き続き、吸着平衡化後の土壌

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。

相に 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加え、5 濃度における脱着等温試験を実施し、70℃の脱着係数を算出した。

結 果：予備試験における最適な土壌/溶液比として1:1を選択した。この土壌/溶液比における吸着平衡化時間と吸着率及び脱着平衡化時間と脱着量の結果を表1に、各土壌の吸着平衡化のグラフを図1に示した。土壌なしの試料の結果から、マグネシウムのガラス容器への吸着は認められなかった。

表1. 土壌/溶液比 1:1 における吸着/脱着平衡化時間、吸着率及び脱着量

供試土壌 (タイプ)	土壌/溶液比	吸着平衡化時間 (h)	吸着率 (%)	脱着平衡化時間 (h)	脱着量 (μg)
Bromsgrove (5)	1:1	24	15.4	24	10.7
Speyer 2.2 (5)	1:1	24	3.8	24	11.7
Elmton (2)	1:1	24	35.2	24	10.0
岡部 (4)	1:1	48	35.9	24	6.9

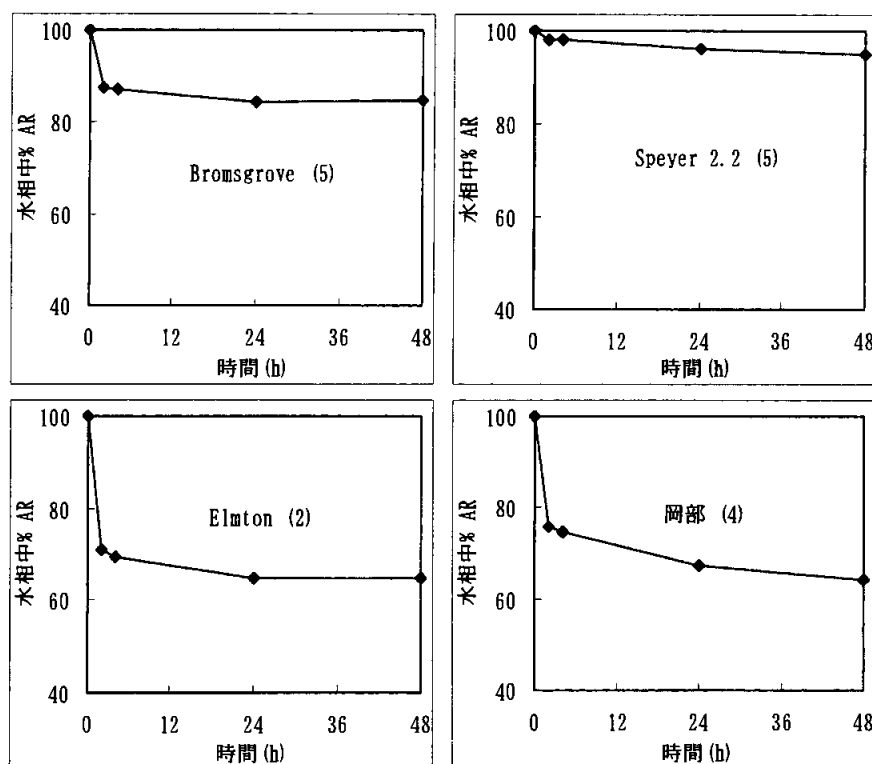


図1. 吸着平衡化のグラフ

申請者注) 吸着平衡化のグラフは原報告書 Appendix 3 のデータを基に申請者が作成した。

吸着平衡化時間における物質収支を表2にまとめた。

表2. 吸着平衡化時間における物質収支 (原報告書 Table 2 及び 3)

供試土壌 (タイプ)	水相中放射能 (マグネシウム残存率)	土壌抽出液中放射能 (マグネシウム残存率)	土壌残渣	合計
Bromsgrove (5)	45.0 (96.9)	45.4 (96.8)	2.4	92.8
Speyer 2.2 (5)	53.0 (97.7)	38.8 (97.4)	3.2	95.0
Elmton (2)	32.7 (97.3)	52.9 (98.2)	7.4	93.0
岡部 (4)	20.8 (93.4)	66.5 (96.0)	16.4	103.7

数値は処理放射能に対する比率 (%) を示す。() 内の数値は水相あるいは抽出液中放射能のマグネシウム比率 (%) を示す。

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

全ての土壌において水相及び抽出液中のメチルシロロン残存率は93%以上を示し、吸着平衡化の間は安定であることが示された。

吸着/脱着等温試験結果を表3にまとめた。

表3. 吸着/脱着等温試験結果

供試土壌 (タイプ)	pH	OC%	K_f^{ads}	K_{Foc}^{ads}	1/n	K_f^{des}	K_{Foc}^{des}	1/n
Bromsgrove (5)	4.1	0.8	0.237	29.6	0.94	0.201	25.1	0.87
Speyer 2.2 (5)	5.2	1.7	0.053	3.11	0.78	0.042	2.46	0.80
Elmton (2)	6.9	3.9	0.584	15.0	0.92	0.630	16.2	0.92
岡部 (4)	5.3	3.2	0.452	14.1	0.95	0.490	15.3	0.96

70インドリットの吸着係数 (K_f^{ads}) は0.053-0.584の範囲であり、試験土壌へのいくらかの吸着性が示された。有機炭素含有量で補正された吸着係数 (K_{Foc}^{ads}) は3.11-29.6の範囲であった。指数1/n値は0.78-0.95の範囲であった。土壌pHと吸着性との間には相関性はなかった。

②土壌中主要分解物 の土壌吸脱着試験

資料 No. M-13

試験機関:Huntingdon Life Sciences, Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌：本試験で使用した土壌の特性を以下に示した（原報告書 Table 1）。

土壌名	Bromsgrove	Speyer 2.2	Elmton	岡部*
OECD 土壌 No. †	5	5	2	4
USDA 土性区分	砂壤土	壤質砂土	砂質埴壤土	壤土
砂 (%)	75	84	49	42.8
シルト (%)	11	8	24	39.3
粘土 (%)	14	8	27	17.9
有機炭素含有率 (%)	0.8	1.7	3.9	3.2
pH (CaCl ₂)	4.1	5.2	6.9	5.3
陽イオン交換容量 (meq/100g)	6.1	6.3	21.6	22.8

*：火山灰土壌、†：pH、OC%及び粘土比率を基に申請者が分類した。

試験方法：各供試土壌は 2mm 目の篩にかけ、水分含有量を測定したものを使用した。適量をガラス製容器に量り採り、適量の 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加えた。20℃暗所下で約 18 時間回転振盪した後、被験物質のアセトン標準液を適量添加した（アセトン量：0.1%以下）。最初に、最適な土壌/溶液比（Bromsgrove 土壌のみ使用）、吸着/脱着平衡化時間、の安定性及び容器への吸着性を確認するための予備試験を最高初期濃度（5.0 mg/L）で実施した。

土壌と水の分離は遠心分離機を用い、放射能測定は液体シンプレクシオンカウンター (LSC)、マトリソフンの測定は TLC を用いた。吸着平衡化時間における物質収支及び安定性確認は以下の分析プロトコルに従って測定した。

本試験は、5.0、1.5、0.5、0.15 及び 0.05 mg/L の 5 濃度を用いて吸着等温試験を実施し、ポイントリットルの吸着係数を算出した。吸着試験に引き続き、吸着平衡化後の土壌相に 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加え、5 濃度における脱着等温試験を実施し、ポイントリットルの脱着係数を算出した。

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：予備試験における最適な土壌/溶液比として1:1を選択した。この土壌/溶液比における吸着平衡化時間と吸着率及び脱着平衡化時間と脱着量の結果を表1に、各土壌の吸着平衡化のグラフを図1に示した。土壌なしの試料の結果から、のガラス容器への吸着は認められなかった。

表1. 土壌/溶液比 1:1 における吸着/脱着平衡化時間、吸着率及び脱着量

供試土壌 (タイプ)	土壌/溶液比	吸着平衡化時間 (h)	吸着率 (%)	脱着平衡化時間 (h)	脱着量 (μg)
Bromsgrove (5)	1:1	24		24	
Speyer 2.2 (5)	1:1	24		24	
Elmton (2)	1:1	24		24	
岡部 (4)	1:1	48		24	

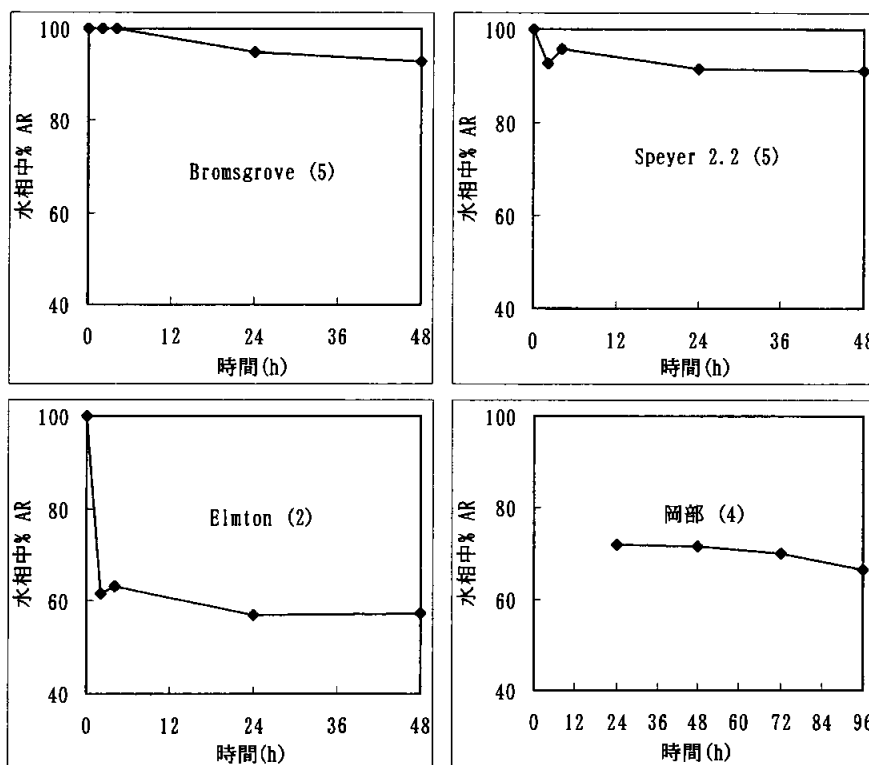


図1. 吸着平衡化のグラフ

岡部のグラフは2回目の実験値に基づく。

申請者注) 吸着平衡化のグラフは原報告書 Appendix 3 のデータを基に申請者が作成した。

吸着平衡化時間における物質収支を表2にまとめた。

表2. 吸着平衡化時間における物質収支 (原報告書 Table 2 及び 3)

供試土壌 (タイプ)	水相中放射能	土壌抽出液中放射能	土壌残渣	合計
Bromsgrove (5)				
Speyer 2.2 (5)				
Elmton (2)				
岡部 (4)				

数値は処理放射能に対する比率(%)を示す。()内の数値は水相あるいは抽出液中放射能の比率(%)を示す。

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

全ての土壌において水相及び抽出液中の残存率は95%以上を示し、吸着平衡化の間は安定であることが示された。

吸着/脱着等温試験結果を表3にまとめた。

表3. 吸着/脱着等温試験結果

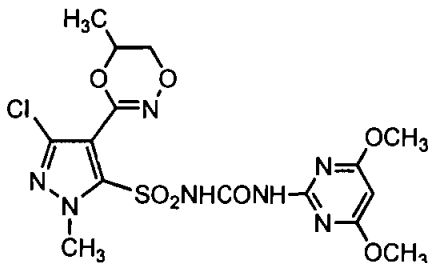
供試土壌 (タイプ)	pH	OC%	K_f^{ads}	K_{Foc}^{ads}	1/n	K_f^{des}	K_{Foc}^{des}	1/n
Bromsgrove (5)	4.1	0.8						
Speyer 2.2 (5)	5.2	1.7						
Elmton (2)	6.9	3.9						
岡部 (4)	5.3	3.2						

70インドリットの吸着係数 (K_f^{ads}) は の範囲であり、試験土壌へのいくらかの吸着性が示された。有機炭素含有量で補正された吸着係数 (K_{Foc}^{ads}) は の範囲であった。指数 1/n 値は の範囲であった。土壌 pH と吸着性との間には相関性はなかった。

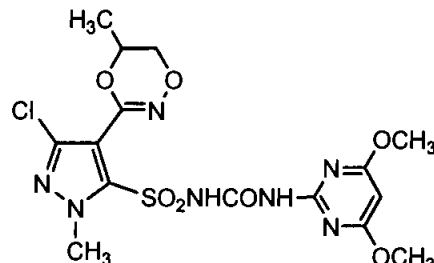
代謝分解のまとめ

メタゾスルホン[®]の動物、植物、土壌等における代謝、分解、残留の要約は以下のとおりである。代謝分解経路をIX-83頁に、代謝分解物の概要をIX-84頁～IX-87頁に示した。

メタゾスルホン[®]の代謝分解試験は メタゾスルホン及び メタゾスルホンを用いて実施した。



メタゾスルホン



メタゾスルホン

動物 (資料No. M-1, M-2, M-3) :

メタゾスルホン[®]あるいは メタゾスルホンを雌雄ラットに低用量 (10 mg/kg) あるいは高用量 (1000 mg/kg) で単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-1)。また、メタゾスルホンを低用量投与したラットから胆汁を採取し、腸肝循環試験を実施した (資料No. M-2)。更に、メタゾスルホンあるいは メタゾスルホンを雌雄マウスに10 mg/kgで単回経口投与した後の分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-3)。試験結果の概要について以下にまとめた。

吸収 (資料No. M-1)

メタゾスルホン[®]あるいは メタゾスルホンを雌雄ラットに低用量で単回経口投与したときの血漿中薬物動態は、投与1時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 8.2-12 µg メタゾスルホン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 (T_{1/2}) は、2.2-6.9時間であった。AUC₀₋₁は33-46 µg メタゾスルホン換算・h/gであった。高用量投与したときは、投与4時間後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 777-1040 µg メタゾスルホン換算/g) に達し、放射能消失半減期 (T_{1/2}) は9.1-15時間であった。また、AUC₀₋₁は13200-19800 µg メタゾスルホン換算・h/gであった。

胆汁、尿、肝臓及び屍体中の放射能を基に計算された吸収率は低用量投与で89-95%、高用量で83-87%であり、性差は認められなかった。

分布 (資料No. M-1)

メタゾスルホン[®]あるいは メタゾスルホンを単回経口投与したとき、組織中の放射能濃度は、消化管を除いて、概して肝臓と腎臓が高かった。全体的に組織残留性は低く、投与120時間後の総残留率は、標識体投与で0.05%以下、標識体投与で0.80%以下であった。性差

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。

及び標識間の差は認められなかった。

代謝 (資料No. M-1, M-2)

メゾ sulfonあるいは メゾ sulfonを単回経口投与したとき、尿からはメゾ sulfon (記号A、低用量 : 0.9-17% dose, 高用量 : 12-38% dose) 、

が同定された。糞中ではメゾ sulfon (記号A、低用量 : ND-5.0% dose, 高用量 : 13-22% dose) 、

が同定された。胆汁中では
が、肝臓及び血漿中ではメゾ sulfon (記号A、肝臓中81-90%、血漿中47-66%) が主に検出された。

メゾ sulfonあるいは メゾ sulfonを単回経口投与したときの代謝反応は、

であった。代謝物プロファイルは、いずれの用量でも質的には類似しており、性差は認められなかった。また、再吸収後の胆汁中代謝物は、概ねメゾ sulfon投与後の胆汁中代謝物と類似していた。

排泄 (資料No. M-1, M-2)

メゾ sulfonあるいは メゾ sulfonを低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の92%以上は48時間までに排泄され (尿 : 27-46%、糞 : 47-66%) 、主たる排泄経路は尿糞中であった。48時間までの胆汁中への排泄率は、39-51%であった。両標識体をそれぞれ高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の88%以上は48時間までに排泄され (尿 : 35-51%、糞 : 43-60%) 、主たる排泄経路は尿糞中であった。48時間までの低用量投与における胆汁中への排泄率は、39-59%であった。単回投与における標識間での差は認められず、雌雄間で尿糞排泄率に差が認められた。また、消化管からの胆汁中放射能の再吸収率は23%であった。

仔の代謝 (資料No. M-3)

メタゾスルホンあるいはメタゾスルホンを雌雄仔に10 mg/kgで単回経口投与したときの血漿中薬物動態は、個体差が認められ、投与1-2時間後に最高平均血漿中濃度 (Cmax : 19-34 µg メタゾスルホン換算/g) に達し、血漿中からの放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は、36-123時間であった (Tmax-24hでの半減期は4.6-6.4時間)。AUC_{0-24h}は79-167 µg メタゾスルホン換算*h/gであった。吸収率は尿中排泄率と糞中代謝プロファイルから90%以上と推測された。また、投与120時間後の各組織中残留放射能濃度は0.1 µg メタゾスルホン換算/g未満であり、総残留率は、投与放射能に対して0.02%以下であった。尿及び血漿中にメタゾスルホン (記号A、尿 : 38-65% dose, 血漿中99%以上) が主要に検出された。代謝物は

のみ同定され、ラットと比べると代謝物の種類が少なかった。排泄は速やかで、処理放射能の83%以上は48時間までに排泄され (尿 : 45-70%、糞 : 18-44%)、単回投与における標識間での差は認められず、雌雄間で尿糞排泄率に差が認められた。

植物 (資料No. M-4、M-5、M-6) :

メタゾスルホンあるいはメタゾスルホンを用いて、水稻 (資料No. M-4) の植物体内運命試験を実施した。また、資料No. M-4の青刈り試料中に検出された の特徴付けを行い (資料No. M-5)、主要残留成分である のキラル分析を行った (資料No. 6)。青刈り及び収穫時の各試料中の放射能レベルは低く、青刈りで 0.018-0.072 ppm、玄米で 0.012-0.018 ppm、籾殻で 0.026-0.067 ppm、稲藁で 0.047-0.224 ppm であった。各試料から が共通して検出され、青刈り (12% TRR, 0.009 ppm)、籾殻 (36% TRR, 0.024 ppm) 及び稲藁 (10% TRR, 0.023 ppm) 中の主要残留成分であった。玄米中でも検出されたが、0.002 ppm 以下であった。

主要残留成分の のキラル分析の結果、RS 比は であり、位置異性体は検出されなかった。

土壌 (資料No. M-7、M-8、M-9) :

メタゾスルホンあるいはメタゾスルホンを 0.3 mg/kg 処理した茨城土壌 (軽埴土) を用いて、好気湛水条件下、25℃におけるメタゾスルホンの代謝 (資料No. M-7) について検討した。資料No. M-7で検出された 同定した (資料No. M-8)。また、主要代謝物の 及びメタゾスルホン (記号A) のキラル分析を行った (資料No. M-9)。メタゾスルホン (記号A) の半減期は39日であり、主要分解物は のみであった。マイナ代謝物として、

が検出された。主要代謝物の 及びメタゾスルホン (記号A) のキラル分析の結果、RS 比はそれぞれ であり、 は検出されなかった。

加水分解運命 (資料 No. M-10) :

メゾ sulfonあるいはメゾ sulfonを用いて、pH4、7及び9の滅菌緩衝液中 10 mg/L、25℃条件下の加水分解性について検討した(下表)。分解速度は pH 依存性であり、酸性条件下で速やかに分解した。主要分解物は であつた。

試験 pH	半減期(日)	主要分解物
pH4	17.0	
pH7	196	
pH9	209	なし

水中光分解運命 (資料 No. M-11) :

メゾ sulfonあるいはメゾ sulfonを用いて、滅菌緩衝液及び滅菌自然水中 10 mg/L、25℃条件下キノンランプ光分解性について検討した(下表)。両試験水中でメゾ sulfonは光分解したが、主要分解物は検出されなかつた。

供試水	半減期 (日)			主要分解物 (光照射区)
	光照射区	太陽光換算	暗所区	
滅菌緩衝液	50 日	213 日	346 日	なし
滅菌自然水	30 日	131 日	618 日	なし

メゾ sulfon (記号 A) は、光照射によって、

が生成した。

土壌吸脱着 (資料 No. M-12 及び M-13) :

メゾ sulfon (記号 A) について 標識体を用いた土壌吸脱着試験を実施した(資料 No. M-12) 日本の 1 火山灰土壌を含む 4 土壌 (砂壤土、壤質砂土、砂質埴壤土、壤土) における有機炭素吸着係数 K_f^{adsoc} は、3.11-29.6 であつた。

について 標識体を用いた土壌吸脱着試験を実施した(資料 No. M-13)。日本の 1 火山灰土壌を含む 4 土壌 (砂壤土、壤質砂土、砂質埴壤土、壤土) における有機炭素吸着係数 K_f^{adsoc} は、 であつた。

メダグ スルフロンの推定代謝経路

代謝分解の概要(1) 動物、植物、土壌等代謝分解物比較

動物	代謝分解物	親化 化合物 A	合計	
動物	雄マウス 10mg/kg 単回経口 (M-1)	尿 0-48h 1.1	26.9-	
		糞 0-48h 5.0	31.0	
		胆汁 0-48h ND	65.1-	
		肝臓 1h 82.1	66.1	
		血漿 1h 58.3	50.7	
		尿 0-48h 54.2-	100.0	
		糞 0-48h 65.2	100.0	
		単回経口 (M-3)	61.5-	
		血漿 0-48h 5.7	69.9	
		血漿 1h/2h 99.3-	17.7-	
植物	水稻 処理後 86日(青刈 り)及び120 日後(収穫 試料) (M-4)	青刈り ND	100.0	
		玄米 ND	100.0	
		籾殻 ND	100.0	
		稲藁 ND	100.0	
		灰燼 ND	100.0	
土壌	茨城縣 0.3ppm 25℃ (M-7)	14日後 44.6-	98.0-	
		182日後 2.3-	98.7	
	加水 分解	滅菌緩衝液 10ppm 25℃ (M-10)	pH4, 30d 29.5-	102.7-
			pH7, 30d 91.6-	103.6
			pH9, 30d 94.1	102.2-
	水中 光分解	滅菌蒸留水 7日 (M-11)	照射区 89.8-	102.0-
			暗所区 97.1-	103.7
滅菌自然水 7日 (M-11)		照射区 82.7-	100.3-	
		暗所区 96.1-	100.4	
		照射区 85.0	101.1-	
	暗所区 96.7	101.2		
			99.3-	
			100.2	
			98.8-	
			100.7	

注1) 動物(尿、糞及び胆汁)、土壌、加水分解、水中光分解の数値は処理放射能に対する%、動物(血漿及び肝臓)及び植物の数値は試料中放射能に対する%(%TRR)。
 2) 数値の幅は同標識体の値、胆汁、肝臓、血漿は 標識体の値。 3) -: 該当なし。 4) ND: 検出されず。 6) T: 暫定同定。

代謝分解の概要(2) 動物代謝

動物	代謝分解物		親化合物 A																		合計			
	10 mg/kg 単回 経口	性別																						
脂肪 M-1	尿 0-48h	♂	0.9-1.1																			26.9-31.0		
		♀	15.7-16.7																				45.0-45.6	
	糞 0-48h	♂	0.5-5.0																				65.1-66.1	
		♀	ND-0.6																				47.0-48.3	
	胆汁 0-48h	♂	ND																				50.7	
		♀	ND																				38.6	
	肝臓 1h	♂	82.1																				100.0	
		♀	80.8																				100.0	
	血漿 1h	♂	58.3																				100.0	
		♀	59.6																				100.0	
	1000 mg/kg 単回 経口	尿 0-48h	♂	11.6-14.9																			35.1-37.2	
			♀	34.6-38.2																				43.3-50.9
		糞 0-48h	♂	13.0-17.4																				56.2-60.5
			♀	15.0-22.3																				42.6-44.9
胆汁 0-48h		♂	12.5																				59.2	
		♀	13.0																				38.8	
肝臓 4h		♂	86.1																				100.0	
		♀	90.3																				100.0	
血漿 4h		♂	47.2																				100.0	
		♀	65.5																				100.0	
10 mg/kg 単回 経口		尿 0-48h	♂	54.2-65.2																			61.5-70.0	
			♀	38.2-43.8																				44.9-50.0
		糞 0-48h	♂	5.5-5.7																				17.7-26.6
			♀	10.1-11.9																				33.1-44.0
	血漿 1h/2h	♂	99.3-99.7																				100.0	
		♀	98.9-99.9																				100.0	

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

代謝分解の概要 (3) 植物代謝

植物	代謝分解物	親化合物 A							合計
水稻 M-4, M-5	処理後86日(青刈り)及び120日後(収穫試料)	青刈り	ND						100.0 (0.018-0.072)
		玄米							100.0 (0.012-0.018)
		籾殻	ND						100.0 (0.026-0.067)
		稲藁	ND						100.0 (0.047-0.224)

1) 数値は試料中総放射能に対する% TRR、カッコ内の数値は濃度 (ppm) を示す。 2) 数値の幅は両標識体の値を示す。 3) ND: 検出されず。

代謝分解の概要 (4) 土壌代謝

土壌	代謝分解物	親化合物 A								合計
好気湛水 条件 茨城軽塩土 0.3 ppm 25°C M-7, M-8	処理直後	103.4-								106.3-
	7日後	108.5								110.0
		77.3-								105.1-
		78.7								106.9
	14日後	44.8-								98.0-
		50.2								98.7
	28日後	21.0-								100.4-
		24.8								101.8
90日後	7.2-								100.0-	
	12.6								102.9	
182日後	2.3-								98.2-	
	5.3								104.4	

1) 数値は処理放射能に対する%を示す。 2) 数値の幅は両標識体の値を示す。 3) ND: 検出されず。

代謝分解の概要 (5) 加水分解

代謝分解物		親化合物 A		合計
加水分解 滅菌緩衝液 10 ppm 25°C M-10	pH4 緩衝液	処理直後	100.7-102.9 (10.02-10.18)	101.8-103.1 (10.13-10.20)
		15日後	56.2-59.0 (5.59-5.84)	102.2-105.2 (10.17-10.41)
		30日後	29.5-30.6 (2.94-3.03)	102.7-103.6 (10.22-10.25)
	pH7 緩衝液	処理直後	101.8-104.0 (10.13-10.29)	102.7-104.4 (10.22-10.33)
		15日後	97.3-99.0 (9.68-9.80)	102.9-103.8 (10.24-10.27)
		30日後	91.6-94.1 (9.11-9.31)	102.2-103.6 (10.17-10.25)
	pH9 緩衝液	処理直後	101.7-103.5 (10.12-10.24)	102.4-103.8 (10.18-10.27)
		15日後	96.8-97.5 (9.63-9.65)	102.4-103.1 (10.19-10.20)
		30日後	91.8-93.8 (9.14-9.28)	102.0-103.7 (10.14-10.26)

1) 数値は処理放射能に対する%、カッコ内の数値は濃度(µg/mL)を示す。 2) 数値の幅は両標識体の値。

代謝分解の概要 (6) 水中光分解

代謝分解物		親化合物 A		合計	
水中光分解 滅菌緩衝液 M-11	人工照射	処理直後	98.5-99.4 (10.59-10.94)	99.6-99.9 (10.71-11.00)	
		5日後	91.3 (9.81)	100.0 (10.74)	
		7日後	89.8-91.9 (9.65-10.11)	100.3-100.4 (10.79-11.05)	
	暗所	7日後	97.1-98.1 (10.44-10.80)	101.1-101.2 (10.88-11.12)	
		処理直後	97.5-99.3 (10.48-10.92)	98.4-99.8 (10.58-10.99)	
		5日後	91.3 (9.81)	99.1 (10.64)	
	滅菌自然水 M-11	照射	7日後	82.7-85.0 (8.89-9.35)	99.3-100.2 (10.77-10.93)
			7日後	96.1-96.7 (10.40-10.58)	98.8-100.7 (10.83-10.88)
			暗所		

1) 数値は処理放射能に対する%、カッコ内の数値は濃度(µg/mL)を示す。 2) 数値の幅は両標識体の値。 3) ND: 検出されず。 4) -: 分析せず。

