

③ラット体内における代謝試験（胆汁排泄）

資料No. M-3

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試動物：SD系雌雄ラット（137-174 g）

試験方法：

投 与；供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。低用量は30 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で各投与群の雌雄各3匹に経口投与した。

用量設定根拠；

胆管カニューレラット；雌雄ラットをエーテル麻酔後胆管カニューレを施し、一晚回復期を置き投与した。投与後のラットは個別別に金属製採尿ケージに移した。

試料採取；

胆汁；被験物質を投与後、1時間毎に投与48時間後まで採取した。

尿及び糞；0-48時間の尿及び糞をそれぞれ冷却受器の中に採取した。

洗浄液；試料採取終了時（投与48時間後）に蒸留水とメタノールでケージを洗浄した。

胃腸管及び屍体；投与48時間後にラットをエーテル麻酔により屠殺し、胃腸管を摘出し、残りを屍体とした。

放射能測定；

全ての生体試料は容量あるいは重量を測定した。

糞はメタノールで抽出し、抽出液は一部をLSCに、残渣は燃焼に供した。胃腸管及び屍体は4倍容量の水で均一磨砕し、一部を燃焼に供した。液体試料はその一部をLSCに供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター（LSC）；液体試料は、シンチレーターと混合して放射能を測定した。

試料燃焼装置；固体試料中の放射能は試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした をLSCで測定した。

結果：

排泄；各投与群における48時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率を表1に示した。

表1. 各投与群の48時間までの胆汁、尿糞中排泄率及び屍体残存率（原報告書Table 8.1-8.16）

| 試料    | 時間(h) | 低用量       |           |            |            | 高用量        |           |           |           |
|-------|-------|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
|       |       | 標識体       |           | 標識体        |            | 標識体        |           | 標識体       |           |
|       |       | 雄         | 雌         | 雄          | 雌          | 雄*         | 雌*        | 雄*        | 雌*        |
| 胆汁**  | 0-12  | 18.2      | 14.3      | 19.6       | 29.7       | 14.2       | 9.9       | 20.1      | 11.4      |
|       | 12-24 | 6.2(24.4) | 8.3(22.6) | 10.7(30.3) | 10.0(39.7) | 12.0(26.2) | 6.3(16.2) | 7.3(27.4) | 5.0(16.4) |
|       | 24-36 | 2.1(26.5) | 2.8(25.4) | 4.3(34.6)  | 3.0(42.7)  | 7.2(33.4)  | 3.4(19.6) | 3.8(31.2) | 2.4(18.8) |
|       | 36-48 | 0.8(27.3) | 1.0(26.4) | 0.9(35.5)  | 0.6(43.3)  | 5.8(39.2)  | 0.4(20.0) | 0.9(32.1) | 3.8(22.6) |
|       | 胆汁合計  | 24.4      | 24.9      | 35.0       | 43.4       | 34.9       | 16.2      | 29.3      | 19.7      |
| 尿     |       | 47.8      | 56.6      | 51.6       | 51.8       | 19.8       | 15.7      | 20.7      | 11.6      |
| 糞     |       | 1.7       | 2.0       | 3.0        | 2.1        | 8.4        | NS        | 4.3       | <0.2      |
| ケージ洗浄 |       | 7.2       | 10.6      | 11.5       | 6.0        | 3.0        | 2.4       | 4.3       | 2.9       |
| 胃腸管   |       | 0.5       | 0.8       | 0.3        | 0.9        | 15.8       | 2.6       | 26.8      | 43.1      |
| 屍体    |       | 3.3       | 4.8       | 0.9        | 1.1        | 8.8        | 53.6      | 11.4      | 12.6      |
| 合計    |       | 84.9      | 99.5      | 102.3      | 105.3      | 90.7       | 90.5      | 96.8      | 89.9      |

数値は投与放射能に対する平均比率(%)として示す。\*：途中で死亡した動物データを含む。NS：no sample  
 \*\*：胆汁は1時間毎に採取し測定したが、表中には一定時間にて合計した値を示した。  
 ( )内の数値は累積排泄率を示す。48時間時の累積排泄率と胆汁合計値の差は、個体別の毎時の排泄が見られない場合の補正值による。

雌雄ラットに低用量で投与した場合、両標識体ともほぼ完全に吸収された後、48時間以内に大部分が排出された。特に尿への排泄が主要であり、48-57%を占めた。48時間までの胆汁中排泄率は、標識体で24-25%、標識体で35-43%であった。全体の回収率は85-105%であった。高用量で投与した場合、12匹中8匹の頻度で雌雄ラットが試験期間中に死亡したため、分布と排泄には個体間のばらつきが大きく、死亡したラットの多くは屍体残渣及び胃腸管中に多くの放射能が残存していた。

申請者注) 吸収率は申請者が胆汁、尿、屍体の合計を回収率で補正して以下にまとめた。なお高用量については、途中で死亡したラットの消化管内に多くの放射能が残っていたことから吸収率は算出値以上であることが推測された。

| 低用量  |      |      |      | 高用量  |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 標識体  |      | 標識体  |      | 標識体  |      | 標識体  |      |
| 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    |
| 88.9 | 86.7 | 85.5 | 91.5 | 70.0 | 94.5 | 63.4 | 48.8 |

$$\text{吸収率} = (\text{胆汁} + \text{尿} + \text{屍体}) \times 100 / \text{合計(回収率)}$$

④ラット体内における代謝試験（尿糞中代謝物）

資料No. M-4

試験機関：日産化学工業㈱

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試動物：SD系雌雄ラット（6週齢、雄：190-210 g、雌：140-150 g）

試験方法：

投与；供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。低用量は30 mg/kg、高用量は1000 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で経口投与した。

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          | 試料採取時間 (h)       |
|-----|----|-----|---------------------------------|--------------|------------------|
| 1   |    | 低用量 | 単回経口                            | 雌雄各3         | 尿：0-24<br>糞：0-48 |
| 2   |    | 高用量 | 単回経口                            | 雌雄各3<br>雌雄各2 | 尿：0-48<br>糞：0-72 |
| 3   |    | 低用量 | 非標識体14日間反復経口及び<br>標識体単回経口（反復経口） | 雌雄各3<br>雌雄各2 | 尿：0-24<br>糞：0-48 |

分析法；

尿：水で希釈し、重量を測定後、一部を液体シンチレーションカウンター（LSC）にて放射能を測定した。希釈尿はpHを2に調整後、酢酸エチルで抽出し、その酢酸エチル画分を薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。

糞：同容量の蒸留水を加えて均一磨砕後、一部を燃焼法にて放射能を測定した。磨砕糞は80%メタノールで2回振盪抽出した。抽出液は溶媒留去し、pHを2に調整後、酢酸エチルで抽出し、薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。低用量単回投与の抽出残渣は、更に6%リン酸/メタノール（1/4）で2回次いで6%リン酸/メタノール（1/1）で2回振盪抽出した。溶媒留去後酢酸エチルで抽出し、薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター（LSC）：液体試料はシンチレーターと混合して放射能を測定した。

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

自動試料燃焼装置：固体試料中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>をLSCで測定した。

薄層クロマトグラフィー (TLC)：順相プレート (シリカゲル) と数種の展開溶媒を用いて試料分析を行った。放射能はTLCラジオクロマトグラフ及びオートラジオグラムで検出し、定量は放射能が存在するシリカゲル部位をバialにかきとり、メタノールとシンチレーターを添加してLSC測定した。

結 果：

尿糞中放射能分布；両標識体投与における尿糞中の放射能分布を表1にまとめた。

表1. 尿糞中放射能分布 (原報告書表3及び4)

| 標識体 | 画分      | % dose |       |         |       |        |       |
|-----|---------|--------|-------|---------|-------|--------|-------|
|     |         | 単回低用量* |       | 単回高用量** |       | 反復低用量* |       |
|     |         | 雄      | 雌     | 雄       | 雌     | 雄      | 雌     |
|     | 尿       | 46.62  | 49.41 | 50.25   | 55.00 | 50.27  | 54.72 |
|     | 酢酸エチル画分 | 39.40  | 43.39 | 41.74   | 43.92 | 43.28  | 47.89 |
|     | 水面分     | 7.22   | 6.02  | 8.51    | 11.08 | 6.99   | 6.83  |
|     | 糞       | 40.64  | 30.97 | 41.46   | 35.1  | 37.95  | 30.16 |
|     | 酢酸エチル画分 | 20.31  | 17.69 | 25.02   | 22.36 | 15.36  | 15.34 |
|     | 水面分     | 9.74   | 6.50  | 5.81    | 5.75  | 6.26   | 5.68  |
|     | 抽出残渣    | 10.59  | 6.78  | 10.63   | 7.40  | 16.33  | 9.14  |
|     | 合計      | 87.26  | 80.38 | 91.71   | 90.51 | 88.22  | 84.88 |
|     | 尿       | 49.09  | 47.84 | 59.98   | 61.10 | 59.98  | 58.46 |
|     | 酢酸エチル画分 | 43.11  | 43.41 | 54.73   | 57.80 | 54.43  | 56.28 |
|     | 水面分     | 5.98   | 4.43  | 5.25    | 3.30  | 5.55   | 2.18  |
|     | 糞       | 40.49  | 36.02 | 36.02   | 27.63 | 40.53  | 34.82 |
|     | 酢酸エチル画分 | 26.35  | 23.39 | 24.39   | 22.33 | 18.18  | 17.00 |
|     | 水面分     | 6.45   | 9.16  | 7.17    | 2.58  | 7.48   | 5.60  |
|     | 抽出残渣    | 7.69   | 3.47  | 4.46    | 2.72  | 14.87  | 12.22 |
|     | 合計      | 89.58  | 83.86 | 96.00   | 88.73 | 100.51 | 93.28 |

\*：尿；0-24時間、糞；0-48時間

\*\*：尿；0-48時間、糞；0-72時間

尿中では、投与放射能の40-58%が酢酸エチルに抽出され、2-11%が水面分に残存した。糞中では、投与放射能の15-26%が酢酸エチルに抽出され水面分と抽出残渣にはそれぞれ3-10%及び3-16%が残存した。これらの酢酸エチルへの抽出率は尿中放射能の80-96%、糞中放射能の40-81%に相当した。

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。

尿糞中代謝物； 複数の展開溶媒を用いた参照物質とのTLCココマトグラフィーによって尿糞中の代謝物を同定した。ココマトグラフィーによって同定された代謝物はピラゾスルホンエチル(記号A)、

尿糞中代謝物を表2～4にまとめた。

表2. 単回低用量投与における尿糞中代謝物 (原報告書表5及び6)

| 標識体 | 化合物 (記号)       | % dose |       |       |       |       |       |
|-----|----------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|     |                | 雄      |       |       | 雌     |       |       |
|     |                | 尿      | 糞     | 合計    | 尿     | 糞     | 合計    |
|     | 酢酸エチル画分        |        |       |       |       |       |       |
|     | ピラゾスルホンエチル (A) | 0.17   | 0.18  | 0.35  | 0.18  | 0.14  | 0.32  |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     | 合計             | 46.62  | 40.64 | 87.26 | 49.41 | 30.97 | 80.38 |
|     | 酢酸エチル画分        |        |       |       |       |       |       |
|     | ピラゾスルホンエチル (A) | 0.23   | 0.36  | 0.59  | 0.26  | 0.39  | 0.65  |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     |                |        |       |       |       |       |       |
|     | 合計             | 49.09  | 40.49 | 89.58 | 47.84 | 36.02 | 83.86 |

単回低用量投与においては、未変化体であるピラゾスルホンエチル(記号A)の尿糞中合計は投与放射能の1%未満であった。雌では投与放射能の約30%生成し、最も生成率が高い代謝物であった。尿糞中での比率はほぼ2:1であり、尿中に多く検出された雌では4-6%生成し、尿中の比率が高かった。雄は約3%生成し、主に尿から検出された。

表 3. 単回高用量投与における尿糞中代謝物 (原報告書表7及び8)

| 標識体 | 化合物 (記号)        | % dose |       |       |       |       |       |
|-----|-----------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|     |                 | 雄      |       |       | 雌     |       |       |
|     |                 | 尿      | 糞     | 合計    | 尿     | 糞     | 合計    |
|     | 酢酸エチル画分         |        |       |       |       |       |       |
|     | ピラゾスルフロニエチル (A) | 2.28   | 1.00  | 3.28  | 2.49  | 0.93  | 3.42  |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     | 合計              | 50.25  | 41.46 | 91.71 | 55.00 | 35.51 | 90.51 |
|     | 酢酸エチル画分         |        |       |       |       |       |       |
|     | ピラゾスルフロニエチル (A) | 1.07   | 1.24  | 2.31  | 1.78  | 2.13  | 3.91  |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     |                 |        |       |       |       |       |       |
|     | 合計              | 59.98  | 36.02 | 96.00 | 61.10 | 27.63 | 88.73 |

単回高用量投与においては、未変化体であるピラゾスルフロニエチル (記号A) の尿糞中合計は投与放射能の2-4%であった。は投与放射能の26-29%生成し、最も生成率が高い代謝物であった。尿糞中での比率はほぼ2:1であり、尿中に多く検出された。次いでが約15%生成し、尿中に多く検出された。は5-12%生成し、尿中の比率が高かった。は約7%生成し、尿からのみ検出された。は1-2%生成し、糞からのみ検出された。低用量との大きな違いはNC-311酸の生成率が高用量で高くなったことであった。

表 4. 反復低用量投与における尿糞中代謝物 (原報告書表9及び10)

| 標識体 | 化合物 (記号)        | % dose |       |        |       |       |       |
|-----|-----------------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|
|     |                 | 雄      |       |        | 雌     |       |       |
|     |                 | 尿      | 糞     | 合計     | 尿     | 糞     | 合計    |
|     | 酢酸エチル画分         |        |       |        |       |       |       |
|     | ピラゾスルフロニエチル (A) | 0.16   | 0.10  | 0.26   | 0.42  | 0.24  | 0.66  |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     | 合計              | 50.27  | 37.95 | 88.22  | 54.72 | 30.16 | 84.88 |
|     | 酢酸エチル画分         |        |       |        |       |       |       |
|     | ピラゾスルフロニエチル (A) | 0.23   | 0.22  | 0.45   | 0.28  | 0.15  | 0.43  |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     |                 |        |       |        |       |       |       |
|     | 合計              | 59.98  | 40.53 | 100.51 | 58.46 | 34.82 | 93.28 |

反復低用量投与においては、未変化体であるピラゾスルフロニエチル (記号A) の尿糞中合計は投与放射能の1%未満であった。は投与放射能の31-37%生成し、最も生成率が高い代謝物であった。特に尿中に多く検出された。は4-8%生成し、尿中の比率が高かった。は3-4%生成し、主に尿から検出された。単回低用量投与と比較しても大きな差がなく、反復投与によって代謝分解能が変化しないことを示していた。

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。

推定代謝経路；検出された代謝物を基に推定代謝経路を以下に示した。

ピラゾスルフロニエチルのラットにおける推定代謝経路



⑤ラット体内における代謝試験（血漿、肝臓、腎臓、胆汁中代謝物）

資料No. M-5

試験機関：

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

構造式；

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

比放射能；

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試動物：SD系雌雄ラット（6週齢、雄：171-177 g、雌：130-139 g）

試験方法：

投 与；供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。投与量は30 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で経口投与した。

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

| 投与群 | 標識 | 用量       | 回数・経路 | 動物数  | 試料採取時間 (h)        |
|-----|----|----------|-------|------|-------------------|
| 1   |    | 30 mg/kg | 単回経口  | 雌雄各4 | 血漿、肝臓、腎臓、胆汁：3, 24 |

組織の摘出；各試料採取時間にラットをエーテル麻酔下、胆管カニューレにより胆汁を30-50 µL採取後、下大静脈採血により脱血致死させ、肝臓と腎臓を摘出した。採取した血液は遠心分離によって血漿と血球に分けた。

分析法；

血漿：酢酸エチルで抽出し、その酢酸エチル画分を薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。

肝臓：80%メタノールでポリトン磨砕後2回振盪抽出した。抽出液は溶媒留去し、酢酸エチルで2回、更にpHを2に調整後、酢酸エチルで2回抽出し、その酢酸エチル画分をTLCに供した。

腎臓：80%メタノールでポリトン磨砕後2回振盪抽出した。抽出液は溶媒留去し、酢酸エチルで2回、更にpHを2に調整後、酢酸エチルで2回抽出し、その酢酸エチル画分をTLCに供した。

胆汁：採取した胆汁は直接薄層クロマトプレートに塗布し、TLCに供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター（LSC）：液体試料はシンチレーターと混合して放射能を測定した。

自動試料燃焼装置：固体試料中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sub>2</sub>をLSCで測定した。

薄層クロマトグラフィー（TLC）：順相プレート（シカゲル）と数種の展開溶媒を用いて試料分析を行った。

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

放射能はTLCラジオカromaイザ-及びオートラジオグラムで検出し、定量は放射能が存在するシカゲル部位をパ  
イールにかきとり、メタノールとシンチレーターを添加してLSC測定した。

結 果：

血漿中代謝物；両標識体投与における血漿中の代謝物比率を表1にまとめた。

表1. 血漿における代謝物比率 (原報告書表3)

| 化合物 (記号)        | 標識体  |      |      |      | 標識体  |      |      |      |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                 | 雄    |      | 雌    |      | 雄    |      | 雌    |      |
|                 | 3h   | 24h  | 3h   | 24h  | 3h   | 24h  | 3h   | 24h  |
| 酢酸エチル画分         | 98.4 | 82.4 | 98.9 | 67.1 | 99.2 | 86.7 | 98.5 | 84.8 |
| ピラゾスルフロニエチル (A) | 94.4 | 77.2 | 94.0 | 62.3 | 95.4 | 81.3 | 92.9 | 78.9 |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 放射能濃度*          | 10.1 | 1.0  | 11.1 | 0.9  | 9.7  | 1.7  | 10.5 | 1.0  |

数値は血漿中放射能に対する比率(%)。\*: 濃度は親化合物換算 $\mu\text{g/mL}$ 。

血漿における主要な化合物はピラゾスルフロニエチル(記号A)であり、投与後3時間で93-95%、  
投与後24時間で62-81%を占めた。その他に

が同定されたが、比率は全て3%未満であった。

肝臓中代謝物；両標識体投与における肝臓中の代謝物比率を表2にまとめた。

表2. 肝臓における代謝物比率 (原報告書表4)

| 化合物 (記号)        | 標識体   |       |       |       | 標識体   |       |       |       |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 雄     |       | 雌     |       | 雄     |       | 雌     |       |
|                 | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   |
| 酢酸エチル画分         | 96.3  | 92.2  | 97.6  | 91.8  | 96.0  | 96.7  | 97.7  | 97.4  |
| ピラゾスルフロニエチル (A) | 87.9  | 84.0  | 91.2  | 82.7  | 87.6  | 87.7  | 90.6  | 89.8  |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 合計              | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 放射能濃度*          | 44.7  | 5.8   | 67.5  | 6.8   | 42.1  | 6.7   | 61.4  | 7.5   |

数値は肝臓中放射能に対する比率(%)。\*: 濃度は親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ 。

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

肝臓における主要な化合物はピラゾスルホンエチル（記号A）であり、投与後3時間で88-91%、投与後24時間で83-90%を占めた。その他に

が同定されたが、比率は全て3%未満であった。

腎臓中代謝物；両標識体投与における腎臓中の代謝物比率を表3にまとめた。

表3. 腎臓における代謝物比率（原報告書表5）

| 化合物（記号）       | 標識体   |       |       |       | 標識体   |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 雄     |       | 雌     |       | 雄     |       | 雌     |       |
|               | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   | 3h    | 24h   |
| 酢酸エチル画分       | 86.6  | 67.0  | 88.4  | 63.6  | 85.3  | 76.4  | 88.7  | 75.3  |
| ピラゾスルホンエチル（A） | 63.0  | 42.0  | 54.8  | 29.0  | 56.3  | 50.1  | 57.8  | 46.1  |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 合計            | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 放射能濃度*        | 25.3  | 2.4   | 28.8  | 2.7   | 21.1  | 2.1   | 26.1  | 2.7   |

数値は腎臓中放射能に対する比率(%)。\*：濃度は親化合物換算μg/g。

腎臓における主要な化合物はピラゾスルホンエチル（記号A）であり、投与後3時間で55-63%、投与後24時間で29-50%を占めた。次いで、

3-6%検出された。その他に

が同定されたが、比

率は全て3%未満であった。

胆汁中代謝物；両標識体投与における胆汁中の代謝物比率を表4にまとめた。

表4. 投与3時間までの胆汁における代謝物比率（原報告書表6）

| 化合物（記号）       | 標識体   |       | 標識体   |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|
|               | 雄     | 雌     | 雄*    | 雌*    |
| ピラゾスルホンエチル（A） | 2.1   | 2.8   | 2.5   | 2.4   |
|               |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |
|               |       |       |       |       |
| 合計            | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

数値は胆汁中放射能に対する比率(%)。\*：1匹からのデータ。

胆汁における主要な化合物は であり、31-36%を占めた。

また、 が54-61%を占めた。ピラゾスルホンエチル（記号A）は2-3%

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。

しか検出されず、体内に吸収されたピラゾスルホンエチルは  
として胆汁中に速やかに排泄されることが示唆された。その他に、  
が3-6%、 が0.6%検出された。これらの比率は投与24  
時間後もほぼ類似していた。

各試料中における代謝物の比率に顕著な性差は認められなかった。胆汁を除く  
試料中の代謝物比率が尿糞中のもの（資料No. M-4）と異なる原因は、生成した  
代謝物がピラゾスルホンエチルに比べ腎排泄や胆汁排泄がより速やかに行なわれてい  
る結果であると推測された。

推定代謝経路；検出された代謝物を基に推定代謝経路を以下に示した。

⑥ラット体内における代謝試験（反復投与による組織蓄積性）

資料No. M-6

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；ethyl 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoysulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

比放射能；

放射化学的純度； %

供試動物：SD系雌雄ラット（5週齢、雄：平均140 g、雌：平均113 g）

試験方法：

投 与；供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。投与量は30 mg/kgとし、5 ml/kgの割合で1日1回21日間反復経口投与した。

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

| 投与群 | 標識 | 用量       | 回数・経路 | 動物数          | 試料採取時間 (h)   |
|-----|----|----------|-------|--------------|--|
| 1   |    | 30 mg/kg | 反復経口  | 雌雄各3<br>雌雄各2 | 血液：毎回投与後24, 最終投与後24, 48, 72, 96, 120<br>組織：1回投与後24, 最終投与後24, 72, 120 |

組織の摘出；各試料採取時間にラットをエーテル麻酔下、下大静脈採血により脱血致死させ、血漿、肝臓、腎臓、脂肪、脳、肺、心臓、脾臓、膵臓及び精巣（卵巣）を摘出した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC)：血漿中の放射能はシンチレーターと混合して放射能を測定した。

自動試料燃焼装置：血液及び組織中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sub>2</sub>をLSCで測定した。

結 果：

血中濃度推移；雌雄ラットに30 mg/kgで21日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移を表1及び図1にまとめた。

表1. 21日間反復投与ラットにおける血中放射能濃度推移 (原報告書表2)

| 投与回数           | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ |       |
|----------------|------------------------|-------|
|                | 雄                      | 雌     |
| 1              | 6.75                   | 5.25  |
| 2              | 8.89                   | 7.22  |
| 3              | 8.44                   | 7.59  |
| 4              | 9.69                   | 8.92  |
| 5              | 11.40                  | 7.85  |
| 6              | 12.40                  | 12.23 |
| 7              | 12.21                  | 12.68 |
| 8              | 12.51                  | 14.10 |
| 9              | 13.43                  | 14.58 |
| 10             | 14.17                  | 15.55 |
| 11             | 13.55                  | 15.91 |
| 12             | 14.94                  | 17.88 |
| 13             | 14.24                  | 17.00 |
| 14             | 15.47                  | 19.30 |
| 15             | 16.81                  | 19.57 |
| 16             | 17.92                  | 21.54 |
| 17             | 18.54                  | 22.22 |
| 18             | 18.78                  | 23.50 |
| 19             | 19.56                  | 25.17 |
| 20             | 19.82                  | 27.10 |
| 21 (投与終了後24時間) | 20.35                  | 27.16 |
| (投与終了後48時間)    | 16.22                  | 21.23 |
| (投与終了後72時間)    | 16.36                  | 19.13 |
| (投与終了後96時間)    | 14.96                  | 17.83 |
| (投与終了後120時間)   | 11.22                  | 13.88 |

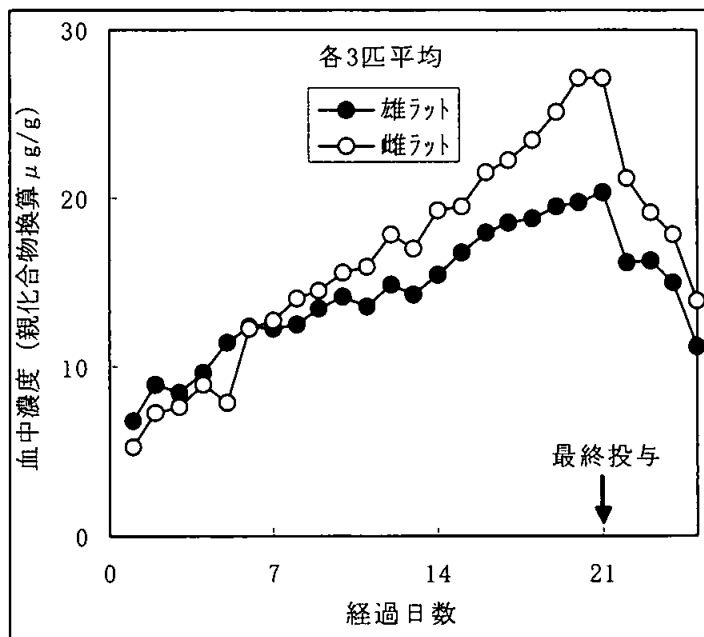


図1. 21日間反復投与ラットにおける血中放射能濃度推移 (原報告書図1)

雌雄ラット共に血中濃度は投与期間中徐々に増加し、最終投与後24時間の濃度は雄で20.4  $\mu\text{g/g}$ 、雌で27.2  $\mu\text{g/g}$  (親化合物換算) であった。これは1回投与後24時間の濃度の3-5倍であった。投与終了後その濃度は緩やかに減少し、120時間

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。

の濃度は最終投与後24時間の濃度のほぼ1/2であった。反復投与による血中濃度への影響は少ないと考えられた。

組織内濃度；雌雄ラットに30 mg/kgで21日間反復経口投与後24、72及び120時間の組織内濃度を表2にまとめた。

表3. 21日間反復投与ラットにおける24、72、120時間後の組織内濃度（原報告書表3）

| 組織     | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ |        |      |      |      |        |     |      |
|--------|--|--------|------|------|------|--------|-----|------|
|        | 雄                                      |        |      | 雌    |      |        |     |      |
|        | 24h                                    | 72h    | 120h | 24h  | 72h  | 120h   |     |      |
| 血漿     | 7.9                                    | (12.6) | 2.1  | 1.4  | 14.6 | (6.8)  | 2.9 | 2.0  |
| 肝臓     | 4.5                                    | (6.5)  | 1.5  | 1.2  | 10.0 | (5.2)  | 2.0 | 1.6  |
| 腎臓     | 3.7                                    | (2.9)  | 2.4  | 1.6  | 5.3  | (1.8)  | 3.0 | 2.3  |
| 肺      | 3.9                                    | (2.4)  | 2.3  | 2.1  | 6.6  | (1.5)  | 2.9 | 3.0  |
| 心臓     | 2.1                                    | (2.2)  | 1.2  | 1.1  | 3.3  | (0.8)  | 1.9 | 1.5  |
| 脾臓     | 3.7                                    | (1.1)  | 2.9  | 2.8  | 5.2  | (0.7)  | 4.1 | 3.0  |
| 膵臓     | 1.1                                    | (1.6)  | 0.7  | 0.7  | 2.1  | (0.9)  | 1.0 | 0.9  |
| 精巣(卵巣) | 1.2                                    | (1.5)  | 0.5  | 0.4  | 2.8  | (1.5)  | 1.9 | 1.4  |
| 脂肪     | 0.7                                    | (1.2)  | 0.5  | <0.7 | 1.4  | (0.6)  | 0.6 | <0.7 |
| 脳      | 0.4                                    | (<0.2) | 0.2  | 0.2  | 0.5  | (<0.2) | 0.3 | 0.2  |

数値は2匹あるいは3匹の平均値。( )内は1回投与後の組織内濃度。

雄ラットにおける最終投与後24時間の組織内濃度は血漿で最も高く(7.9  $\mu\text{g/mL}$ 、親化合物換算)、次いで肝臓、肺、腎臓、脾臓、心臓、精巣、膵臓の順であった。これらの濃度は、1回投与後24時間の濃度の0.6-3.4倍であった。投与終了後の組織からの放射能の消失は緩やかで、血液からの消失速度とほぼ類似していた。

雌ラットにおける濃度分布及び消失速度は雄ラットとほぼ同様であったが、各組織濃度は雄ラットよりも若干高値を示した。雌ラットの最終投与後24時間の濃度は1回投与後の1.9-7.4倍であった。

反復投与による組織への顕著な蓄積性及び高い残留性はないものと考えられた。

⑦マウス体内における代謝試験 ( 標識体経口投与による排泄、分布、血中濃度推移)

資料No. M-7

試験機関:

報告書作成年: 1986年

供試標識化合物:

構造式:

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

比放射能;

放射化学的純度; %

供試動物: ICR系雌雄マウス(6週齢、雄: 平均34.3 g、雌: 平均25.5 g)

試験方法:

投与; 供試化合物を1% Tween 80水溶液中に懸濁し、投与液を調製した。用量は30 mg/kgとし、単回あるいは反復経口投与した。

試験設計; 以下の表に試験設計をまとめた。

| 投与群 | 用量       | 回数・経路              | 動物数  | 検討項目          | 試料採取時間 (h)   |
|-----|----------|--------------------|------|---------------|--|
| 1   | 30 mg/kg | 単回経口               | 雌雄各3 | 排泄            | 尿: 24, 48, 72, 96, 120<br>糞: 24, 48, 72, 96, 120<br>屍体(麻醉死): 120 |
| 2   | 30 mg/kg | 単回経口               | 雌雄各3 | 血中濃度/<br>組織分布 | 血液: 0.25, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120<br>組織: 120         |
| 3   | 30 mg/kg | 21日間連続投与<br>(反復経口) | 雌雄各3 | 血中濃度/<br>組織分布 | 血液: 毎回投与後24, 最終投与後24, 48, 72, 96, 120<br>組織: 最終投与後120            |

屍体の溶解; 排泄試験終了後のマウスをエーテル麻醉死させ、6N塩酸100°C中で溶解した。

組織の摘出; 最終投与後120時間にマウスをエーテル麻醉下、下大静脈採血により脱血致死させ、血漿、肝臓、腎臓、脂肪、脳、脾臓、膵臓、肺、心臓、甲状腺及び精巣(卵巣)を摘出した。

分析機器;

液体シンチレーションカウンター (LSC): 血漿及び屍体溶解液中の放射能はシンチレーターと混合して放射能を測定した。

自動試料燃焼装置: 血液、糞及び組織中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップしたものをLSCで測定した。



結 果：

尿糞中排泄率；雌雄マウスに30 mg/kgで単回経口投与したときの尿糞中排泄率を表1及び図1に示した。

表1. 単回経口投与マウスにおける尿糞中排泄率（原報告書表2）

| 時間(h)   | 雄     |       |        | 雌     |       |       |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
|         | 尿     | 糞     | 合計     | 尿     | 糞     | 合計    |
| 0-24    | 28.06 | 60.82 | 88.88  | 14.28 | 54.70 | 68.98 |
| 24-48   | 2.85  | 10.60 | 13.45  | 2.70  | 11.36 | 14.06 |
| 48-72   | 0.28  | 0.81  | 1.09   | 0.79  | 2.25  | 3.04  |
| 72-96   | 0.10  | 0.17  | 0.27   | 0.23  | 0.60  | 0.83  |
| 96-120  | 0.06  | 0.08  | 0.14   | 0.17  | 0.32  | 0.49  |
| 120 餌かす | -     | -     | 未測定    | -     | -     | 2.76  |
| 120 屍体  | -     | -     | 0.34   | -     | -     | 0.32  |
| 回収率     | 31.35 | 72.47 | 104.16 | 18.17 | 69.23 | 90.48 |

数値は投与放射能に対する比率(%)を示した。

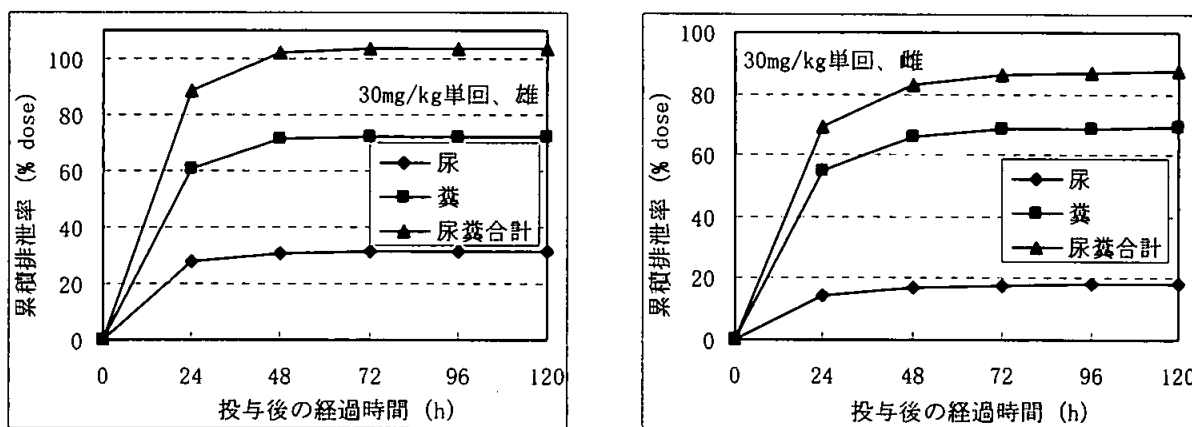


図1. 単回経口投与マウスにおける尿糞中排泄率（原報告書図1）

雌雄マウス共に投与後48時間以内に投与量のほとんどが尿糞中に排泄された。糞中の排泄率が尿より高く、投与後120時間までに尿及び糞に排泄された比率は、雄で31.35%及び72.47%、雌で18.17%及び69.23%であった。この排泄パターンはラットと異なるものであった。投与後120時間に屍体に残存した放射能は低く、雌雄とも0.3%程度であった。

血中濃度推移；雌雄マウスに30 mg/kgで単回経口投与したときの血中濃度推移を表2及び図2に、30 mg/kgで21日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移を表3及び図3に示した。

表 2. 単回投与マウスにおける血中放射能濃度推移 (原報告書表3)

| 投与後時間 (h) | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ |       |
|-----------|------------------------|-------|
|           | 雄                      | 雌     |
| 0.25      | 81.88                  | 67.23 |
| 1         | 86.14                  | 79.45 |
| 3         | 70.29                  | 80.83 |
| 6         | 48.58                  | 63.80 |
| 9         | 33.44                  | 48.20 |
| 12        | 22.83                  | 未測定   |
| 24        | 5.48                   | 13.64 |
| 48        | 1.44                   | 3.60  |
| 72        | 1.16                   | 1.73  |
| 96        | 1.01                   | 1.34  |
| 120       | 0.92                   | 1.25  |

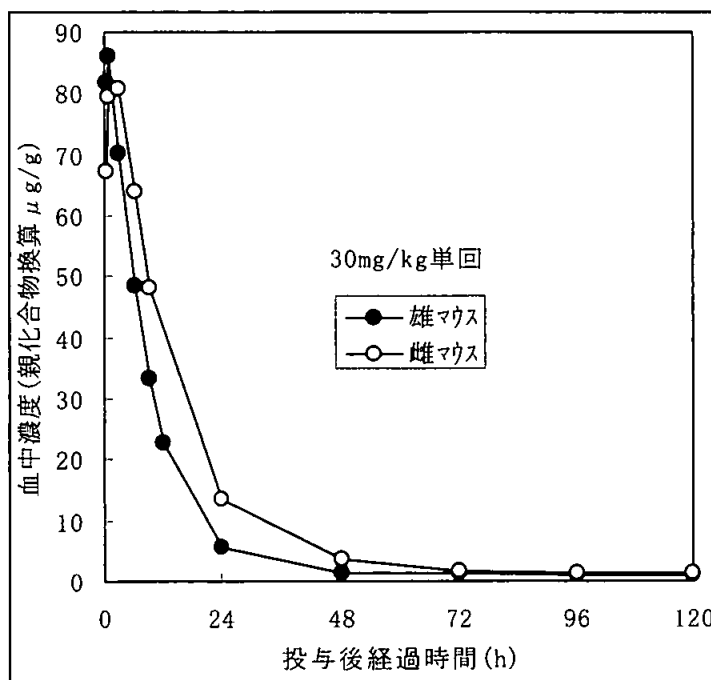


図 2. 単回投与マウスにおける血中放射能濃度推移 (原報告書図2)

単回投与後、雄マウスでは投与1時間後に最高濃度に達し ( $C_{\max}$  : 86.14  $\mu\text{g/g}$ 、親化合物換算)、以降48時間までは7.8時間の半減期で速やかに減少した。48時間以降の減少は緩やかとなり、120時間後の濃度は最高濃度の1.1%であった。雌マウスでは投与3時間後に最高濃度に達し ( $C_{\max}$  : 80.83  $\mu\text{g/g}$ 、親化合物換算)、以降72時間までは12.1時間の半減期で減少した。72時間以降の減少は緩やかとなり、120時間後の濃度は最高濃度の1.5%であった。雌マウスの血中濃度は雄マウスよりも高く推移したが、そのパターンは類似していた。

表 3. 21日間反復投与マウスにおける血中放射能濃度推移 (原報告書表5)

| 投与回数           | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ |       |
|----------------|------------------------|-------|
|                | 雄                      | 雌     |
| 1              | 7.95                   | 6.78  |
| 2              | 6.88                   | 9.92  |
| 3              | 7.26                   | 12.20 |
| 4              | 7.34                   | 13.01 |
| 6              | 9.18                   | 15.95 |
| 8              | 10.48                  | 15.42 |
| 10             | 12.75                  | 22.85 |
| 12             | 13.31                  | 19.24 |
| 14             | 15.64                  | 22.63 |
| 16             | 16.32                  | 23.08 |
| 18             | 16.31                  | 23.51 |
| 20             | 16.58                  | 24.02 |
| 21 (投与終了後24時間) | 19.35                  | 26.98 |
| (投与終了後48時間)    | 13.14                  | 17.03 |
| (投与終了後72時間)    | 12.87                  | 14.10 |
| (投与終了後96時間)    | 9.55                   | 13.93 |
| (投与終了後120時間)   | 9.31                   | 10.46 |

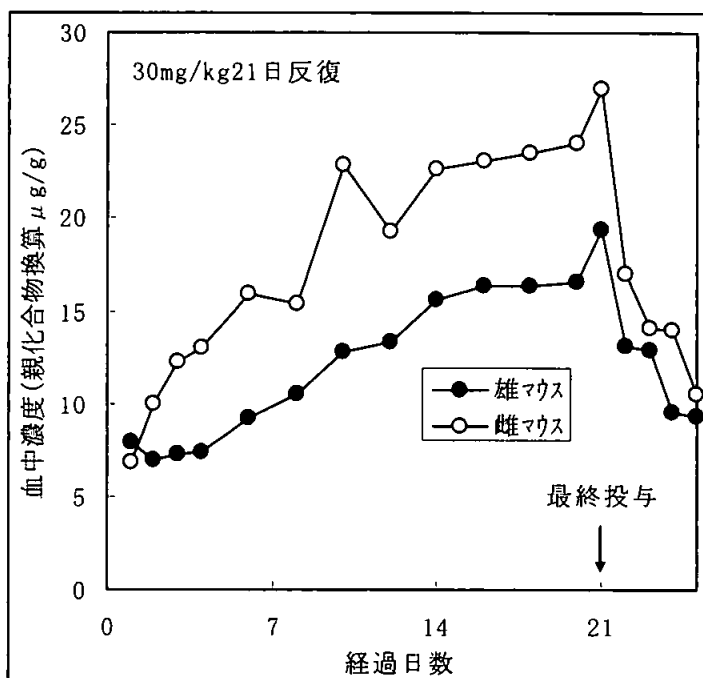


図 3. 21日間反復投与マウスにおける血中放射能濃度推移 (原報告書図3)

雌雄マウス共に血中濃度は投与期間中徐々に増加し、最終投与後24時間の濃度は雄で19.35  $\mu\text{g/g}$ 、雌で26.98  $\mu\text{g/g}$  (親化合物換算)であった。これは1回投与後24時間の濃度の2-4倍であった。投与終了後その濃度は緩やかに減少し、120時間の濃度は最終投与後24時間の濃度のほぼ1/2-1/3であった。反復投与による血中濃度への影響は少ないと考えられた。

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

組織内濃度；雌雄マウスに30 mg/kgで単回経口投与後、120時間における組織内濃度を表4に、30 mg/kgで21日間反復経口投与後、120時間における組織内濃度を表5に示した。

表4. 単回投与ラットにおける120時間後の組織内濃度（原報告書表4）

| 組織     | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ |      |
|--------|--|------|
|        | 雄                                      | 雌    |
| 血漿     | 0.30                                   | 0.35 |
| 肝臓     | 0.11                                   | 0.12 |
| 腎臓     | 0.19                                   | 0.18 |
| 脂肪     | 0.03                                   | 0.05 |
| 脳      | 0.03                                   | 0.02 |
| 精巣（卵巣） | 0.05                                   | 0.14 |
| 脾臓     | 0.18                                   | 0.10 |
| 膵臓     | 0.05                                   | 0.04 |
| 肺      | 0.23                                   | 0.22 |
| 心臓     | 0.11                                   | 0.11 |
| 甲状腺    | 0.20                                   | 0.10 |

単回投与後、雄マウスでは血漿中放射能濃度で最も高く（0.30  $\mu\text{g/mL}$ 、親化合物換算）次いで肺、甲状腺、腎臓、脾臓、肝臓、心臓の順であり、脂肪、脳、精巣及び膵臓は0.1  $\mu\text{g/g}$ 未満であった。雌マウスについても雄マウスとほぼ同様の結果であった。

表5. 21日間反復投与ラットにおける120時間後の組織内濃度（原報告書表6）

| 組織     | 親化合物換算 $\mu\text{g/g}$ または $\text{mL}$ |      |
|--------|--|------|
|        | 雄                                      | 雌    |
| 血漿     | 0.81                                   | 1.09 |
| 肝臓     | 0.74                                   | 0.90 |
| 腎臓     | 1.10                                   | 1.41 |
| 脂肪     | 0.11                                   | 0.48 |
| 脳      | 0.13                                   | 0.16 |
| 精巣（卵巣） | 0.23                                   | 0.63 |
| 脾臓     | 0.97                                   | 1.26 |
| 膵臓     | 0.28                                   | 0.34 |
| 肺      | 1.68                                   | 2.05 |
| 心臓     | 0.79                                   | 0.90 |
| 甲状腺    | 0.81                                   | 1.17 |

反復投与後120時間の組織内濃度は、雌雄マウスとも最も高い肺で雄マウスが1.68  $\mu\text{g/g}$ 、雌マウスが2.05  $\mu\text{g/g}$ であり、その他の組織は1.5  $\mu\text{g/g}$ を超えることはなく、各組織内濃度は低かった。従って、反復投与による組織への顕著な蓄積性及び高い残留性はないものと考えられた。

### 動物代謝試験のまとめ (資料No. M-1~M-7)

ピラゾスルホンエチルあるいは ピラゾスルホンエチルを雌雄ラットに低用量 (30 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~M-5)。また、低用量で非標識体を14日間反復投与し、標識体を単回投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施した (資料No. M-1, M-2, M-4)。更に、ピラゾスルホンエチルを低用量で21日間反復投与したラットにおける血中濃度推移及び組織蓄積性を確認した (資料No. M-6)。マウスを用いてピラゾスルホンエチルの30 mg/kgの単回あるいは21日間反復経口投与した後の動態も検討した (資料No. M-7)。試験結果の概要について以下にまとめた。

#### 吸収 (血中薬物動態) (資料No. M-1, M-2, M-3, M-6)

ピラゾスルホンエチルあるいは ピラゾスルホンエチルを雌雄ラットに低用量で単回投与したときの血中薬物動態は、投与1-3時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$ : 84-95  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、血中からの放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、6.4-8.0時間であった。AUCは821-2136  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであった。高用量投与したときは、投与5-13時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$ : 498-715  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は8.1-23.6時間であった。また、AUCは17360-48421  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであった。低用量で非標識体を14日間反復投与し、標識体を単回投与したときの血中薬物動態は、最終投与1時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$ : 92-102  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g) に達し、血中からの放射能消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、5.5-9.3時間であった。AUCは1162-1746  $\mu\text{g}$  親化合物換算\*h/gであり、反復投与による影響は見られなかった。標識体を21日間反復投与したとき、雌雄ラット共に血中濃度は投与期間中に増加し、最終投与後24時間の濃度は1回投与後24時間の濃度の3-5倍であった。投与終了後、その濃度は緩やかに減少し、120時間の濃度は最終投与後24時間の濃度のほぼ1/2であった。胆汁、尿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86-92%、高用量で49-95% (個体差大) であり、性差は認められなかった。

#### 分布 (資料No. M-1, M-2, M-6)

ピラゾスルホンエチルあるいは ピラゾスルホンエチルを単回経口投与したとき、組織中の放射能濃度は、いずれの性及びいずれの用量でも概して血漿が最も高かった。全体的に組織残留性は低く、投与168時間後の総残留率は、両標識体とも1%以下であった。性差及び標識間の差は認められなかった。反復投与による組織への顕著な蓄積性及び高い残留性は認められなかった。

#### 代謝 (資料No. M-4, M-5)

ピラゾスルホンエチルあるいは ピラゾスルホンエチルを単回経口投与したときの代謝反応は、

であった。血漿、肝臓及び腎臓における主要化合物が親化合物であるのに対し、胆汁、尿及び糞中の親化合物比率が低い理由として、生成した代謝物が親化合物に比べて速やかに排泄されていることが示唆された。代謝物プロファイルは、高用量でも反復でも変わらず、性差も認められなかった。

#### 排泄 (資料No. M-1, M-2, M-3)

ピラゾスルホンエチルあるいはピラゾスルホンエチルを低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の約90%以上は72時間までに排泄され (尿 : 52-61%、糞 : 33-37%)、主たる排泄経路は尿中であつた。48時間までの胆汁中への排泄率は、24-43%であつた。両標識体をそれぞれ高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の約90%以上は72時間までに排泄され (尿 : 50-55%、糞 : 29-45%)、主たる排泄経路は尿中であつた。48時間までの胆汁中への排泄率は、16-35%であつた。単回投与における標識体間及び雌雄間での大きな差は認められなかった。また、低用量で反復投与しても排泄パターンは単回と同様であつた。

#### マウス体内における排泄、分布、血中濃度推移 (資料No. M-7)

ピラゾスルホンエチルを30 mg/kgで単回投与したときの血中薬物動態は、投与1-3時間後に最高血中濃度 (Cmax : 81-86 µg 親化合物換算/g) に達し、その後48時間までに速やかに減少した。血中放射能の消失とともに組織中放射能も消失した。また、投与後48時間までに総放射能のほとんど (回収放射能の92-98%) が尿糞中に排泄され、投与後120時間における体内残存率は0.3%であつた。反復投与による組織への蓄積性についてはラットと同様問題ないことが示唆された。

## 2. 植物代謝に関する試験

### ① 水稻における代謝試験

資料No. M-9

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式：

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

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（埼玉軽埴土）、肥料及び水を入れた a/5000 のワネルポット（38ポット）に2.5葉期の苗を3本を1株として移植し温室で生育させた。移植65日までは湛水深4cmとなるように毎日灌水し、以降は適宜灌水した。

方 法：

処理方法； 慣行施用として移植5日後に、標識体の1ppm水溶液を田面水に2.1g/10aとなるように処理し（各17ポット）、2日間の漏水（1cm/日）をかけた。また、代謝物同定のために乳熟期に100倍量施用として210g/10aとなるように処理した（各2ポット）。収穫までの日数は慣行施用で処理後135日、100倍量施用で処理後40日であった。

処理量の設定根拠； 慣行施用量は、10aあたり2.1gとなり、ポットあたり42μgとなる。

試料採取； 処理後田面水（3, 7, 14, 30及び60日後）、土壌（3, 7, 14, 30, 60及び135日後）及び稲（30, 60及び135日後）を採取し、分析に供した。

分 析 法； 分析用試料は、以下の分析70-に従って各画分に分け、放射能を測定後、TLC分析に供した。

田面水

土壌（原報告書図1）

処理30及び60日後茎葉部（原報告書図2）

玄米及び籾殻（原報告書図3）



稲藁 (原報告書図4)

極性代謝物の特徴付け；稲体の水面分中放射能の特徴付けを行なうために、100倍量施用区の玄米及び稲藁の水面分を0.2N塩酸処理し(90℃、1時間)、酸性下及び中性下で各々酢酸エチル抽出(x2)後、その酢酸エチル画分をTLCに供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター(LSC)：有機溶媒中の放射能はトリエンシンチレーター、水溶液中の放射能はキシロンシンチレーターと混合して放射能を測定した。

自動試料燃焼装置：固体試料中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップしたものをLSCで測定した。

薄層クロマトグラフィー (TLC)：順相プレート(シリカゲル)と2種の展開溶媒を用いて試料分析を行った。放射能はTLCラジオクロマトグラフ-及びオートラジオグラムで検出し、定量は放射能が存在するシリカゲル部位をバイアルにかきとり、メタノールとトリエンシンチレーターに溶解してLSC測定した。

結 果：

1) 田面水、土壌及び稲中の放射能分布

田面水、土壌及び稲中の経時的な放射能分布を表1に示した。

表1. 田面水、土壌及び稲中の放射能分布 (原報告書表3)

| 標識体 | 経過<br>日数 | 田面水  | 土壌   | 稲体   |       |      |      |      | 合計   |
|-----|----------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
|     |          |      |      | 茎葉部  | 根部    | 玄米   | 籾殻   | 稲藁   |      |
|     | 3        | 29.8 | 68.3 | 0.11 | 0.03  | -    | -    | -    | 98.2 |
|     | 7        | 23.0 | 68.7 | 0.08 | 0.05  | -    | -    | -    | 91.8 |
|     | 14       | 12.6 | 68.4 | 0.23 | 0.12  | -    | -    | -    | 81.4 |
|     | 30       | 1.2  | 63.7 | 0.50 | 0.31  | -    | -    | -    | 65.7 |
|     | 60       | 0.3  | 79.6 | 1.60 | 0.77  | -    | -    | -    | 82.3 |
|     | 135      | -    | 79.4 | -    | -     | 0.25 | 0.18 | 3.39 | 83.2 |
|     | 3        | 32.0 | 54.7 | 0.03 | <0.02 | -    | -    | -    | 86.7 |
|     | 7        | 25.9 | 70.5 | 0.06 | 0.02  | -    | -    | -    | 96.5 |
|     | 14       | 15.3 | 66.0 | 0.12 | 0.06  | -    | -    | -    | 81.5 |
|     | 30       | 1.6  | 87.8 | 2.00 | 0.60  | -    | -    | -    | 92.0 |
|     | 60       | 0.3  | 85.7 | 6.50 | 0.91  | -    | -    | -    | 93.4 |
|     | 135      | -    | 87.7 | -    | -     | 0.18 | 0.18 | 7.56 | 95.6 |

数値は処理放射能に対する比率(%)を示した。

両標識体ともに田面水中放射能は徐々に減少し、処理30日後では処理放射能の1-2%でしかなかった。いずれの時期においても放射能のほとんどは土壤中に存在しており、収穫時である処理135日後において、処理放射能の80-88%が土壤中に存在した。稲体への吸収量は徐々に増加し、収穫時における地上部稲体中の放射能は4-8%であり、特に可食部（玄米）への移行は少なく、0.2-0.3%であった。両標識間での稲体への吸収量の差は、土壤代謝物の稲体への吸収速度の差に起因していると考えられた。また、処理放射能の総回収率の差はのみを有する代謝物の土壤系からの揮散あるいはとしての消失などが考えられた。

2) 田面水中の代謝物

田面水中の代謝物を表2にまとめた。

表2. 田面水中代謝物濃度（原報告書表4及び5）

| 標識体 | 画分及び化合物(記号)     | 経過日数 |      |     |      |      |
|-----|-----------------|------|------|-----|------|------|
|     |                 | 3    | 7    | 14  | 30   | 60   |
|     | 酢酸エチル画分         | 14.8 | 12.7 | 5.9 | 0.5  | 0.2  |
|     | ピラゾスルフロンエチル (A) | 11.3 | 9.8  | 4.3 | <0.1 | <0.1 |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     | 合計              | 15.6 | 13.8 | 6.2 | 0.6  | 0.2  |
|     | 酢酸エチル画分         | 16.5 | 16.7 | 7.2 | 0.6  | 0.2  |
|     | ピラゾスルフロンエチル (A) | 12.3 | 9.0  | 4.4 | <0.1 | <0.1 |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     |                 |      |      |     |      |      |
|     | 合計              | 17.7 | 17.5 | 8.0 | 0.8  | 0.2  |

数値は放射能濃度 (ng・親化合物換算/mL, ppb) を示した。

処理14日後まではいずれの処理においても田面水中放射能の大半 (50-70%) はピラゾスルフロンエチル (記号A) であり、それ以降は0.1 ppb未満であった。分解物として、

検出されたが、いずれの分解物も最大0.3-2.1 ppbであった。

3) 土壌中の代謝物

土壌中の代謝物を表3にまとめた。

表3. 土壌中代謝物濃度 (原報告書表6及び7)

| 標識体            | 画分及び化合物(記号)    | 経過日数    |      |      |      |      |      |
|----------------|----------------|---------|------|------|------|------|------|
|                |                | 3       | 7    | 14   | 30   | 60   | 135  |
|                | 酢酸エチル画分        | 14.1    | 9.9  | 8.7  | 6.4  | 9.8  | 7.4  |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                | ピラゾスルフロエチル (A) | 9.7     | 7.4  | 4.7  | 3.1  | 4.2  | 2.3  |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                | 合計             | 15.6    | 16.9 | 19.0 | 15.8 | 19.7 | 18.9 |
|                |                | 酢酸エチル画分 | 11.9 | 11.5 | 11.1 | 20.3 | 13.9 |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
| ピラゾスルフロエチル (A) |                | 8.9     | 7.2  | 5.9  | 4.2  | 3.8  | 2.0  |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
|                |                |         |      |      |      |      |      |
| 合計             |                | 12.8    | 17.4 | 17.6 | 22.4 | 21.1 | 21.2 |

数値は放射能濃度 (ng・親化合物換算/g・乾土, ppb) を示した。

ピラゾスルフロエチル (記号A) は土壌中で14-30日の半減期で減少し、代謝物としては田面水と同様、

が検出された。代謝物の中で の濃度が最も高く、最大5.2 ppb検出された。収穫時の放射能の半分近くは抽出残渣中にあり、土壌と強固に吸着していた。

4) 稲中の代謝物

茎葉部及び玄米・籾殻・稲藁中の代謝物を表4及び5にまとめた。また、100倍処理量における各画分比及び水面分の塩酸加水分解による特徴付け結果を表6及び7にまとめた。

表4. 茎葉部における代謝物 (原報告書表8)

| 画分及び化合物(記号)     | 処理30日後 |       | 処理60日後 |       | 処理30日後 |       | 処理60日後 |       |
|-----------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                 | ppb    | %TRR  | ppb    | %TRR  | ppb    | %TRR  | ppb    | %TRR  |
| 酢酸エチル画分         | 1.1    | 24.2  | 1.1    | 17.1  | 11.2   | 74.3  | 14.5   | 64.0  |
| ピラゾスルフロンエチル (A) | <0.1   | 1.5   | <0.1   | 1.5   | <0.1   | 0.4   | <0.1   | 0.3   |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
|                 |        |       |        |       |        |       |        |       |
| 合計              | 4.4    | 100.0 | 6.6    | 100.0 | 15.1   | 100.0 | 22.6   | 100.0 |

数値は、放射能濃度：(ng・親化合物換算/g・生重, ppb) 及び茎葉中放射能に対する比率(%TRR)を示した。  
 ND : Not detected.

茎葉中の生重当たりの親化合物換算による放射能濃度は 標識体処理で4-7 ppb、 標識体処理で15-23 ppbであり、 が9-11 ppb検出された以外は親化合物 (記号A) 及びその他の代謝物は痕跡程度であり、0.5 ppbを超えるものはなかった。

表5. 玄米、籾殻及び稲藁 (処理135日後) における代謝物 (原報告書表9)

| 標識体 | 画分及び化合物(記号)     | 玄米  |      | 籾殻    |      | 稲藁    |      |
|-----|-----------------|-----|------|-------|------|-------|------|
|     |                 | ppb | %TRR | ppb   | %TRR | ppb   | %TRR |
|     | アセトニトリル画分       | 0.4 | 8.8  | 3.2   | 26.0 | 5.9   | 20.8 |
|     | ピラゾスルフロンエチル (A) | ND  | 0.6  | ND    | 2.2  | 0.7   | 2.4  |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 | 合計  | 4.3  | 100.0 | 12.4 | 100.0 | 28.5 |
|     | アセトニトリル画分       | 0.9 | 32.9 | 5.9   | 52.5 | 23.3  | 39.5 |
|     | ピラゾスルフロンエチル (A) | ND  | 0.3  | ND    | 7.9  | <0.1  | 0.2  |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 |     |      |       |      |       |      |
|     |                 | 合計  | 2.6  | 100.0 | 11.2 | 100.0 | 58.9 |

数値は、放射能濃度：(ng・親化合物換算/g, ppb) 及び茎葉中放射能に対する比率(%TRR)を示した。  
 \*はその他に含まれる。ND : Not detected.

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。

玄米中放射能濃度は極めて低く、両標識体処理区とも親化合物換算で3-4 ppbであった。そのうちアセトニル画分は9-33%、水画分は22-33%、抽出残渣は45-58%であり、代謝物はのみが0.6 ppb（親化合物換算）で検出された。初穀中放射能濃度も低く、親化合物換算で11-12 ppbであった。そのうちアセトニル画分は26-53%、水画分は11-15%、抽出残渣は36-60%であり、代謝物はのみが2.1 ppb（親化合物換算）で検出された。は痕跡程度検出された。稲藁中放射能濃度は、親化合物換算で29-59 ppbであった。そのうちアセトニル画分は21-40%、水画分は18%、抽出残渣は41-60%であり、代謝物はそれぞれ13.1 ppb及び2.3 ppb（親化合物換算）検出された。親化合物を含むその他の代謝物は痕跡程度検出された。

表 6. 100 倍量施用区における玄米及び稲藁（処理 40 日後）中の放射能分布（原報告書表 10）

| 画分                  | 玄米   |      | 稲藁   |      |
|---------------------|------|------|------|------|
|                     | 画分   | %TRR | 画分   | %TRR |
| アセトニル画分             | 7.1  | 0.24 | 36.5 | 2.67 |
| n-ヘキサン画分            | 0.2  | 0.07 | 0.3  | 0.04 |
| 水画分                 | 57.3 | 22.1 | 18.9 | 7.7  |
| 抽出残渣                | 35.4 | 14.9 | 44.3 | 18.9 |
| 放射能濃度 (ng・親化合物換算/g) | 244  | 149  | 2077 | 4546 |
| 処理放射能に対する比率 (%)     | 0.24 | 0.12 | 2.67 | 5.42 |

数値は、試料中放射能に対する比率(%TRR)で示した。

慣行施用区（表 5）の放射能濃度と比べると 100 倍量施用区の放射能濃度は 50-80 倍となっているが、抽出効率が慣行区よりも 10%以上増加した。これは処理後の経過日数の違いによるものと考えられた。

表 7. 水画分中代謝物の塩酸加水分解物の比率（原報告書表 11）

| 画分及び化合物(記号) | 玄米         |      | 稲藁         |      | 玄米         |      | 稲藁         |      |
|-------------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
|             | 水画分<br>中比率 | %TRR | 水画分<br>中比率 | %TRR | 水画分<br>中比率 | %TRR | 水画分<br>中比率 | %TRR |
| 酢酸エチル画分     | 71.7       | 41.1 | 59.1       | 11.2 | 53.4       | 11.8 | 67.3       | 8.7  |
|             |            |      |            |      |            |      |            |      |
|             |            |      |            |      |            |      |            |      |
|             |            |      |            |      |            |      |            |      |
| 水画分*        | 28.3       | 16.2 | 40.9       | 7.7  | 46.6       | 10.3 | 32.7       | 4.3  |
| 合計*         | 100.0      | 57.3 | 100.0      | 18.9 | 100.0      | 22.1 | 100.0      | 13.0 |

\*：申請者が追記した。

表 6 の玄米及び稲藁の水画分を塩酸で処理した結果、水画分中の 53-72%が酢酸エチルによって抽出され、その酢酸エチル画分中にはのみが7-64%検出された。玄米中放射能比率としては 3-4%でしかなかったが、稲藁中放射能比率は 37%に相当した。

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。

稲体から検出された代謝物を基に稲中の推定代謝経路を以下に示した。

申請者注) 稲体から検出された代謝物を基に申請者が記載した。

② 稲、ヒエ、ミスガヤツリの幼植物における代謝

資料No. M-8

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

供試植物； 稲（3葉期、品種：日本晴）、ヒエ（3葉期）、ミスガヤツリ（茎葉長20-25 cm）

方法：

1) 根部吸収； pH6.3に調整した春日井氏水耕液に0.084 ppmとなるように被験物質を溶解させ、これに各幼植物の根部を浸漬し（処理液は遮光）、1、3、5、7日後に採取してオートラジオグラフィにより根部からの吸収を観察した。7日後の試料は根部と茎葉部に分け、各放射エネルギーをLSCにて測定した。

2) 代謝物； pH6.3に調整した春日井氏水耕液に0.84 ppmとなるように被験物質を溶解させ、これに各幼植物の根部を24時間浸漬し（処理液は遮光）、水洗後、被験物質を含まない春日井氏水耕液に移植した。移植0、1、3、7日後に各植物を採取し、分析に供した。

分析法； 各植物は根部と茎葉部に分けそれぞれを以下の分析フローに従って各画分に分け、放射エネルギーを測定後、TLC分析に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター(LSC)：有機溶媒中の放射能はトリプトンシンチレーター、水溶液中の放射能はキリンシンチレーターと混合して放射能を測定した。

自動試料燃焼装置：固体試料中の放射能は自動試料燃焼装置にて燃焼後、トラップした<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をLSCで測定した。

薄層クロマトグラフィー (TLC)：順相プレート (シリカゲル) と 3 種の展開溶媒を用いて試料分析を行った。放射能は TLC ラジオクロマトグラフ-及びオートラジオグラムで検出し、定量は放射能が存在するシリカゲル部位をバイアルにかきとり、メタノールとトリプトンシンチレーターに溶解して LSC 測定した。

結 果：

1) 根部吸収

オートラジオグラフィーの結果から、各植物とも根部からの吸収は速やかであり、処理1日で茎葉部全体に放射能が移行、分布した。処理日数の経過にともない、各組織中放射能濃度は増大し、特に稲における吸収が大であった。処理7日後のLSCによる根部及び茎葉部の放射能濃度を表1にまとめた。

表1. 7日間処理後の各植物の放射能濃度

| 植物     | 根部   | 茎葉部  |
|--------|------|------|
| 稲      | 49.0 | 12.9 |
| ヒエ     | 49.7 | 5.8  |
| ミスガヤツリ | 12.9 | 3.7  |

数値は放射能濃度 (ng・親化合物換算/mg・乾重) を示した。

根部中濃度はヒエ=稲>ミスガヤツリの順であったが、茎葉部中濃度は稲で最も高く、ヒエ及びミスガヤツリのそれぞれ2倍及び3.5倍であった。

2) 代謝物

稲、ヒエ及びミスガヤツリの分析結果をそれぞれ表2、表3及び表4に示した。

表2. 稲における代謝物

| 画分及び化合物(記号)      | 茎葉部   |       |       |       |       | 根部    |       |       |       |       |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                  | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    | 7日    | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    | 7日    |
| 酢酸エチル画分          | 76.1  | 58.4  | 52.9  | 43.5  | 68.1  | 71.1  | 44.9  | 39.9  | 33.9  | 52.1  |
| ピラゾールスルホンエチル (A) | 16.0  | 0.4   | 0.2   | 0.2   | 0.4   | 22.6  | 2.8   | 1.0   | 0.6   | 1.0   |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 合計*              | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

数値は各試料中放射能に対する比率(%)を示した。\*：合計は申請者が酢酸エチル画分、水面分及び抽出残渣から算出し、追記した。



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。

稲の茎葉部における親化合物（記号A）の比率は0日（移植時）の16%から1日後では0.4%（約1/40）、3日及び7日後は痕跡程度と速やかな分解が確認された。また、根部でも0日で23%、1日後で3%（約1/8）、3日後で1%と速やかな分解がみられた。代謝物としては、  
 が最も多く検出され、茎葉部で最大33%、根部で最大22%であった。その他4-6%で  
 、1-2%で  
 、1%前後で  
 が検出された。移植7日後の両標識体の比較では、  
 極性代謝物や植物組織と強く結合した代謝物の比率が高かった。

表 3. ヒエにおける代謝物

| 画分及び化合物(記号)     | 茎葉部   |       |       |       | 根部    |       |       |       |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    |
| 酢酸エチル画分         | 80.5  | 66.1  | 55.8  | 50.0  | 66.1  | 51.6  | 47.6  | 42.1  |
| ピラゾスルフロンエチル (A) | 25.5  | 4.7   | 1.8   | 0.5   | 22.7  | 6.5   | 2.5   | 2.2   |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 合計*             | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

数値は各試料中放射能に対する比率(%)を示した。\*:合計は申請者が酢酸エチル画分、水画分及び抽出残渣から算出し、追記した。

ヒエの茎葉部及び根部における親化合物（記号A）の比率は0日（移植時）でそれぞれ26%及び23%であった。以降、経時的に減少し、1日後でそれぞれ5%及び7%、3日後で2%及び3%であった。代謝物としては、稲と同様、  
 が最も多く検出され、茎葉部で最大13%であった。その他、  
 が検出された。

表 4. ミズガヤツリにおける代謝物

| 画分及び化合物(記号)     | 茎葉部   |       |       |       | 根部    |       |       |       |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    | 0日    | 1日    | 3日    | 7日    |
| 酢酸エチル画分         | 92.6  | 88.4  | 81.7  | 68.9  | 83.0  | 67.5  | 65.5  | 52.9  |
| ピラゾスルフロンエチル (A) | 70.4  | 47.7  | 27.3  | 10.2  | 63.9  | 27.4  | 24.4  | 15.5  |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 合計*             | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

数値は各試料中放射能に対する比率(%)を示した。\*:合計は申請者が酢酸エチル画分、水画分及び抽出残渣から算出し、追記した。

ミズガヤツリの茎葉部及び根部における親化合物（記号A）の比率は0日（移植時）でそれぞれ70%及び64%であった。以降、分解は緩やかであり、1日後でそれぞれ48%及び27%、3日後で27%及び24%、7日後でも10%及び16%であった。代謝物としては、

の比率が最も高く、茎葉部で最大24%であった。次いでが  
茎葉部で最大10%検出された。稲及びヒエ中で主要であったは2%  
以下であった。

各植物中の親化合物比率から求めた推定半減期を以下の表5にまとめた。

表5. 各植物体内におけるピラゾスルフォンエチルの推定半減期

| 植物     | 茎葉部(h) | 根部(h) |
|--------|--------|-------|
| 稲      | 4.4    | 7.9   |
| ヒエ     | 10.3   | 13.4  |
| ミズガヤツリ | 49.2   | 20.4  |

検出された代謝物は植物間で差はなかったが、代謝速度は植物間で異なり、稲>ヒエ>ミズガヤツリの順であった。この速やかな代謝には脱メチル化反応が大きく関与しており、この分解速度の差が選択性発現の一因であると考えられた。

検出された代謝物を基に3植物における推定代謝経路を示した。

③玄米中一括定量分析

資料No. M-10 (参考資料)

試験機関：

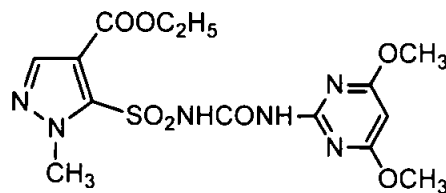
報告書作成年：1988年

試験目的：ピラゾスルフロンエチルの水稻代謝において、玄米中の主要画分であった水面分を塩酸処理すると分解物としてが検出された。玄米中のピラゾスルフロンエチル及び代謝物の残留量をより正確に把握するため、これらの化合物をに加水分解後一括定量する方法を確立し、実圃場からの試料を分析に供した。

被験物質：ピラゾスルフロンエチルの0.07%粒剤を3 kg/10aで1回散布し、収穫した玄米を分析に供した。

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

構造式；



方法：

1. 分析法の概要

分析対象化合物（添加回収用化合物）として、以下の6化合物を選定した。

| 化合物名<br>(記号)           | 構造式 | 分子量/<br>純度 | 化合物名<br>(記号) | 構造式 | 分子量/<br>純度 |
|------------------------|-----|------------|--------------|-----|------------|
| ピラゾスルフロン<br>エチル<br>(A) |     | 414.4/     |              |     |            |
|                        |     |            |              |     |            |
|                        |     |            |              |     |            |

分析試料は、栃木県農業試験場及び愛知県農業総合試験場で調製された玄米（それぞれ星の光及びコシヒカリ）を使用した。

分析の概要；

分析の概要；

全ての分析成分の定量限界は親化合物換算で0.005 ppmであった。

結果：

1) 回収試験

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。

回収試験結果を表 1 に示した。6 成分を添加した結果、いずれの場合も平均回収率 73-130%、変動係数 13.9%以下であり、良好であった。

表 1. 回収試験結果

| 添加成分        | 添加濃度<br>(ppm) | 分析成分 | 回収率(%) |     |      |
|-------------|---------------|------|--------|-----|------|
|             |               |      | 実測値    | 平均値 | 変動係数 |
| ピラゾスルフロンエチル | 0.25          |      |        |     |      |
|             | 0.25          |      |        |     |      |
|             | 0.01          |      |        |     |      |
|             | 0.01          |      |        |     |      |
|             | 0.005         |      |        |     |      |
|             | 0.005         |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |
|             |               |      |        |     |      |

2) 試料分析

試料分析結果を表 2 に示した。無処理区を含む全ての試料中の分析値は、親化合物換算で定量限界未満 (<0.005 ppm) であった。

表 2. 玄米中残留濃度 (原報告書表 1)

| 試料調製場所         | 試験区  |  |  |  |
|----------------|------|--|--|--|
| 栃木県農業<br>試験場   | 無処理区 |  |  |  |
|                | 処理区  |  |  |  |
| 愛知県農業総合<br>試験場 | 無処理区 |  |  |  |
|                | 処理区  |  |  |  |

数値は $\mu\text{g} \cdot \text{親化合物換算/g}$ , ppmとして2連の平均値を示した。

これら作物残留分析結果によって、親化合物を含む代謝物の残留性は低いことが示された。

### 3. 土壌中動態に関する試験

資料 M-11

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

供試土壌：栃木県農業試験場（栃木県宇都宮市）の水田と畑圃場からそれぞれ深さ 20cm までの表土を採取した（栃木水田土壌および栃木畑土壌）。日産化学工業株式会社生物科学研究所（埼玉県南埼玉郡白岡町）の水田から同様に表土を採取した（埼玉水田土壌）。採取した土壌は 2mm 目の篩に通して供試した。各土壌の土性を下表に示した。

| 土 壌    | 土 性 | 砂 (%) | シルト (%) | 粘土 (%) | OC (%) | C. E. C. (meq. /100g) | pH (H <sub>2</sub> O) | 最大容水量 (%) |
|--------|-----|-------|---------|--------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| 栃木水田土壌 | 壤土  | 55.2  | 39.7    | 5.1    | 5.1    | 47.9                  | 6.9                   | -         |
| 栃木畑土壌  | 壤土  | 59.1  | 32.2    | 8.7    | 5.4    | 42.7                  | 6.0                   | 99.6      |
| 埼玉水田土壌 | 軽埴土 | 28.1  | 33.3    | 38.6   | 2.7    | 28.9                  | 5.1                   | -         |

-：測定せず

栃木水田土壌は好気湛水条件および嫌気湛水条件、栃木畑土壌は好気畑条件、埼玉水田土壌は嫌気湛水条件の各分解試験に供試した。

実験方法：

処理液の調製； 標識体あるいは 標識体をそれぞれ蒸留水に溶解して 5μg/mL の水溶液を調製し処理液とした。

好気湛水条件；乾土換算 50g の栃木水田土壌を 200mL 三角フラスコに秤量し、蒸留水を加えて水深 1cm とした。アルミルで蓋をして 25±1℃、暗所で 7 日間静置し予備培養を行った。予備培養後、 標識体あるいは 標識体の処理液 2.0mL を加えよく振り混ぜた後、同様に培養を行った。ピラゾールスルホンエルの乾土換算土壌に対する処理濃度は、5μg/mL×2mL÷50g=0.2μg/g であった。処理後、0、3、7、15、30 日目に土壌を分析した。

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

嫌気湛水条件；乾土換算 50g の栃木水田土壌あるいは埼玉水田土壌を 200mL 三角フラスコに秤量し、蒸留水を加えて水深 1cm とした。フラスコ内に窒素ガスを封入して  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所で 30 日間静置し予備培養を行った。予備培養後、栃木水田土壌には 標識体あるいは 標識体の処理液 2.0mL を、埼玉水田土壌には 標識体の処理液 2.0mL を、それぞれ加えよく振り混ぜた後、同様に培養を行った。ピラゾスルフロンエチルの乾土換算土壌に対する処理濃度は、 $0.2 \mu\text{g/g}$  であった。処理後、0、3、7、15、30、60、90、180、360 日目に土壌を分析した。

好気畑条件； 乾土換算 50g の栃木畑土壌を 200mL のビーカーに秤量し、最大容水量の 55% になるように蒸留水を加えた。アルミ皿でビーカーに蓋をして  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所で 7 日間静置し予備培養を行った。予備培養後、 標識体あるいは 標識体の処理液 2.0mL を加えガラス棒でよく攪拌した後、同様に培養を行った。ピラゾスルフロンエチルの乾土換算土壌に対する処理濃度は、 $0.2 \mu\text{g/g}$  であった。培養期間中は、2 週間毎に、最大容水量の 55~60% になるように土壌水分を補給した。処理後、0、3、7、15、30、60、90、180、360 日目に土壌を分析した。

滅菌条件； 乾土換算 50g の栃木水田土壌あるいは栃木畑土壌を 200mL の三角フラスコに秤量し、水田土壌は湛水条件に、畑土壌は畑条件になるように蒸留水を加えた。これらをオートクレーブ滅菌 ( $120^\circ\text{C}$ 、1 時間) した後、クリーンベンチ内で滅菌水を用いて調製した処理液 ( $5 \mu\text{g/mL}$ ) 2.0mL を均一に加え、ガラス栓をして  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所に静置した。ピラゾスルフロンエチルの乾土換算土壌に対する処理濃度は、 $0.2 \mu\text{g/g}$  であった。処理後、30 あるいは 60 日目に土壌を分析した。

\*申請者注) 処理濃度の設定根拠；ピラゾスルフロンエチルの最大慣行施用量は、0.3% 1kg 粒剤/10a (有効成分換算 3g/10a) であり、土壌表層 10cm、仮比重 1 としたときの土壌中濃度は  $0.03 \mu\text{g/g}$  となる。 $0.03 \mu\text{g/g}$  の処理濃度は、被験物質の比放射能から乾土換算 50g の土壌において分解物を十分に分析できる放射能が処理できないため (約 200,000dpm/50g 土壌)、約 7 倍量の  $0.2 \mu\text{g/g}$  を処理濃度とした (約 1,300,000dpm/50g 土壌)。

揮発性分解物の捕集；被験物質由来の を捕集するため、栃木水田土壌嫌気湛水条件の 2 個のフラスコには 2 日毎に 500mL の窒素ガスを通気しながら培養した。フラスコから排出されるガスを 30mL のフレットと 30mL の 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液中に通過させ、それぞれ揮発性有機物と二酸化炭素を捕集した。栃木畑土壌好気畑条件の 2 個のフラスコには二酸化炭素を除去した空気を 5mL/分の割合で流し、排出されるガスを同様にフレットと

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。

0.5N 水酸化ナトリウム水溶液中に通過させた。各捕集液は約 15 日毎に放射能を測定し、新しい捕集液と交換した。

土壌中分解物の分析；湛水条件水田土壌および畑条件畑土壌の分析法を以下に示した。

シカゲルプレート上の各分解生成物に含まれる放射能は、シカゲルをバイアルに掻きとってシンチレーターを加え液体シンチレーションカウンターにて測定した。

結果：

① 好氣的湛水条件における分解

栃木水田土壤における好氣的湛水条件でのピラゾスルホンエチルの分解を滅菌条件における結果と併せて表 1. に示した。

表 1. ピラゾスルホンエチルの栃木水田土壤好氣湛水条件における分解 (原報告書 表 4)

|                 | 標識体   |       |       |      |       |            | 標識体   |       |       |       |       |            |
|-----------------|-------|-------|-------|------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
|                 | 経過日数  |       |       |      |       |            | 経過日数  |       |       |       |       |            |
|                 | 0     | 3     | 7     | 15   | 30    | 30<br>(滅菌) | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 30<br>(滅菌) |
| 上清              | 35.7  | 5.1   | 2.0   | 1.2  | 1.7   | 3.2        | 45.3  | 12.6  | 9.6   | 5.3   | 3.8   | 4.9        |
| 80%メタノール        | 49.6  | 40.0  | 37.0  | 29.1 | 26.9  | 29.5       | 43.4  | 46.7  | 38.6  | 29.0  | 26.1  | 31.5       |
| メタノール/6%リン酸     | 6.2   | 15.8  | 20.7  | 21.3 | 19.2  | 16.9       | 5.4   | 15.3  | 18.0  | 20.2  | 19.7  | 20.9       |
| 小計              | 91.5  | 60.9  | 59.7  | 51.6 | 47.8  | 49.6       | 94.1  | 74.6  | 66.2  | 54.5  | 49.6  | 57.3       |
| 酢酸エチル画分         | 90.5  | 59.8  | 58.5  | 50.2 | 45.7  | 48.3       | 93.9  | 74.4  | 65.9  | 54.1  | 49.0  | 56.7       |
| ピラゾスルホンエチル (A)  | 87.9  | 55.0  | 52.3  | 42.3 | 35.2  | 38.1       | 88.8  | 65.4  | 52.8  | 38.4  | 29.1  | 37.2       |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
|                 |       |       |       |      |       |            |       |       |       |       |       |            |
| 水面分             | 1.0   | 1.1   | 1.2   | 1.4  | 2.1   | 1.3        | 0.2   | 0.2   | 0.3   | 0.4   | 0.6   | 0.6        |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分 | 2.3   | 13.0  | 10.6  | 10.4 | 12.1  | 49.9       | 2.2   | 7.5   | 9.7   | 10.6  | 11.1  | 42.6       |
| 可溶性画分(フルボ酸)     | 0.4   | 2.9   | 2.8   | 2.7  | 3.2   |            | 0.4   | 2.4   | 2.4   | 2.5   | 3.1   |            |
| 不溶性画分(腐植酸)      | 1.9   | 10.1  | 7.8   | 7.7  | 8.9   |            | 1.8   | 5.1   | 7.3   | 8.1   | 8.0   |            |
| 抽出残渣(ヒューミン)     | 7.5   | 27.1  | 32.4  | 37.6 | 40.9  |            | 5.0   | 19.7  | 26.0  | 35.2  | 40.4  |            |
| 回収率             | 101.3 | 101.0 | 102.7 | 99.6 | 100.8 | 99.5       | 101.3 | 101.8 | 101.9 | 100.3 | 101.1 | 99.9       |

数値は処理 14°C に対する比率(%) - : 該当なし

ピラゾスルホンエチルの半減期は、7～15 日であった。処理量の 10%を越える代謝物はのみであり、30 日後で 10.2%であった。その他の代謝物は 3%以下であった。滅菌条件においてもピラゾスルホンエチルは同様の速度で分解し、が生成している  
ことからピラゾスルホンエチルの分解は非生物的なリニア結合の加水分解が主要因と考えられた。一方、  
は滅菌条件では殆ど生成しておらず、  
は、微生物分解に起因することが示唆された。抽出残渣を土壤有機物の分画法に基づいて分画したとき、放射能の多くはヒューミンに分布した。処理放射能に対する回収率は、99.5～102.7%であった。

② 嫌氣的湛水条件における分解

栃木水田土壤嫌氣湛水条件における 標識体及び 標識体の分解をそれぞれ表 2.



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

及び表 3. に、埼玉水田土壌嫌気湛水条件における 標識体の分解を表 4. に示した。

表 2. 標識体の栃木水田土壌嫌気湛水条件における分解 (原報告書 表 5)

|                   | 経過日数  |       |       |       |       |       |      |      |      |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
|                   | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 60    | 90   | 180  | 360  |
| 上清                | 25.3  | 4.7   | 4.7   | 2.9   | 1.7   | 0.8   | 0.9  | 0.9  | 0.7  |
| 80%メタノール          | 51.6  | 36.7  | 31.7  | 20.6  | 19.5  | 14.5  | 13.2 | 8.2  | 4.4  |
| メタノール/6%リン酸 (1/1) | 10.0  | 17.2  | 16.6  | 14.9  | 14.8  | 12.9  | 11.2 | 9.3  | 6.9  |
| 小計                | 86.9  | 58.6  | 53.0  | 38.4  | 36.0  | 28.2  | 25.3 | 18.4 | 12.0 |
| 酢酸エチル画分           | 85.4  | 56.7  | 50.7  | 35.3  | 32.1  | 23.9  | 20.0 | 15.2 | 8.5  |
| ピラゾスルフロニエチル (A)   | 81.9  | 51.3  | 42.8  | 28.3  | 23.7  | 16.7  | 12.3 | 7.4  | 3.1  |
|                   |       |       |       |       |       |       |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |       |       |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |       |       |      |      |      |
| 原点部代謝物            | 0.7   | 0.9   | 1.0   | 1.3   | 1.7   | 1.8   | 2.3  | 2.9  | 1.5  |
| 水面分               | 1.4   | 1.9   | 2.3   | 3.1   | 3.9   | 4.3   | 5.3  | 3.2  | 3.5  |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分   | 4.9   | 11.3  | 12.3  | 15.4  | 14.2  | 11.3  | 12.8 | 11.8 | 10.4 |
| 可溶性画分(フルボン酸)      | 1.0   | 2.4   | 3.0   | 3.5   | 2.5   | 2.8   | 3.2  | 3.7  | 2.9  |
| 不溶性画分(腐植酸)        | 3.9   | 8.9   | 9.3   | 11.9  | 11.7  | 8.5   | 9.6  | 8.1  | 7.5  |
| 抽出残渣(ヒューミン)       | 10.9  | 31.1  | 37.6  | 48.5  | 53.4  | 60.8  | 61.5 | 66.8 | 74.0 |
| 回収率               | 102.7 | 101.0 | 102.9 | 102.3 | 103.6 | 100.3 | 99.6 | 97.0 | 96.4 |

数値は処理 に対する比率(%)

表 3. 標識体の栃木水田土壌嫌気湛水条件における分解 (原報告書 表 6)

|                   | 経過日数  |      |       |      |      |       |       |       |      |
|-------------------|-------|------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|
|                   | 0     | 3    | 7     | 15   | 30   | 60    | 90    | 180   | 360  |
| 上清                | 35.3  | 10.6 | 4.8   | 2.8  | 3.0  | 3.2   | 3.0   | 3.0   | 5.9  |
| 80%メタノール          | 55.1  | 41.9 | 31.5  | 23.2 | 21.0 | 18.5  | 18.7  | 9.7   | 9.1  |
| メタノール/6%リン酸 (1/1) | 6.4   | 16.2 | 18.4  | 18.7 | 17.7 | 16.9  | 16.2  | 11.7  | 17.9 |
| 小計                | 97.0  | 68.7 | 54.7  | 44.7 | 41.7 | 38.6  | 37.9  | 24.4  | 32.9 |
| 酢酸エチル画分           | 96.9  | 68.2 | 54.0  | 44.1 | 40.8 | 37.5  | 36.0  | 22.3  | 27.3 |
| ピラゾスルフロニエチル (A)   | 93.7  | 59.2 | 42.9  | 30.3 | 24.1 | 18.0  | 13.3  | 4.7   | 3.0  |
|                   |       |      |       |      |      |       |       |       |      |
|                   |       |      |       |      |      |       |       |       |      |
|                   |       |      |       |      |      |       |       |       |      |
|                   |       |      |       |      |      |       |       |       |      |
| 水面分               | 0.1   | 0.5  | 0.7   | 0.6  | 0.9  | 1.1   | 1.9   | 2.1   | 5.6  |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分   | 2.4   | 8.8  | 12.6  | 12.8 | 13.2 | 15.4  | 13.6  | 12.9  | 11.2 |
| 可溶性画分(フルボン酸)      | 0.4   | 3.2  | 3.1   | 3.2  | 3.7  | 4.5   | 4.4   | 4.7   | 4.8  |
| 不溶性画分(腐植酸)        | 2.0   | 5.6  | 9.5   | 9.6  | 9.5  | 10.9  | 9.2   | 8.2   | 6.4  |
| 抽出残渣(ヒューミン)       | 6.4   | 22.3 | 33.3  | 40.7 | 45.0 | 47.9  | 51.2  | 63.8  | 52.1 |
| 回収率               | 105.8 | 99.8 | 100.6 | 98.2 | 99.9 | 101.9 | 102.7 | 101.1 | 96.2 |

数値は処理 に対する比率(%)

表 4. 標識体の埼玉水田土壌嫌気湛水条件における分解 (原報告書 表 8)

|                   | 経過日数  |       |       |       |       |      |      |      |      |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
|                   | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 60   | 90   | 180  | 360  |
| 上清                | 40.7  | 31.6  | 24.9  | 16.9  | 10.9  | 3.3  | 3.1  | 2.4  | 1.4  |
| 80%メタノール          | 45.9  | 35.1  | 27.0  | 17.0  | 10.9  | 4.1  | 3.4  | 1.8  | 1.1  |
| メタノール/6%リン酸 (1/1) | 9.7   | 16.8  | 15.3  | 15.9  | 15.7  | 14.1 | 13.3 | 13.4 | 12.1 |
| 小計                | 96.3  | 83.5  | 67.2  | 49.8  | 37.5  | 21.5 | 19.8 | 17.6 | 14.6 |
| 酢酸エチル画分           | 94.5  | 78.9  | 60.5  | 40.5  | 26.9  | 10.9 | 9.0  | 8.4  | 6.6  |
| ピラゾスルホンエチル (A)    | 89.4  | 63.9  | 43.0  | 26.9  | 15.6  | 4.3  | 2.6  | 1.4  | 0.9  |
|                   |       |       |       |       |       |      |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |       |      |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |       |      |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |       |      |      |      |      |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分   | 2.8   | 9.6   | 14.4  | 21.1  | 23.7  | 23.9 | 25.0 | 23.9 | 25.3 |
| 可溶性画分(フルボン酸)      | 1.8   | 4.1   | 5.8   | 9.3   | 7.8   | 6.4  | 6.8  | 6.8  | 7.2  |
| 不溶性画分(腐植酸)        | 1.0   | 5.5   | 8.6   | 11.8  | 15.9  | 17.5 | 18.2 | 17.1 | 18.1 |
| 抽出残渣(ヒューミン)       | 1.6   | 9.2   | 18.7  | 29.9  | 38.8  | 50.2 | 50.2 | 50.1 | 51.5 |
| 回収率               | 100.7 | 102.3 | 100.3 | 100.8 | 100.0 | 95.6 | 95.0 | 91.6 | 91.4 |

数値は処理 に対する比率(%)

嫌気湛水条件におけるピラゾスルホンエチルの半減期はいずれの土壌においても3~7日であった。

10%以上生成した代謝物は、

であった。処理放射能に対する回収率は、いずれの土壌あるいは標識体処理においても91.4~105.8%であった。

③ 好氣的畑条件における分解

栃木畑土壌好気畑条件における 標識体及び 標識体の分解を滅菌条件における分解の結果と併せてそれぞれ表 5. 及び表 6. に示した。

ピラゾスルホンエチルの半減期は、3~7日であった。10%以上生成した代謝物は

であった。滅菌条件では、

ピラゾスルホンエチルの分解速度が遅延すると共に の生成が抑えられた。 標識体

の処理放射能に対する回収率は、経時的に減少し360日後で59.1%となった。

表 5. 標識体の栃木畑土壌好気畑条件における分解 (原報告書 表 9)

|                   | 経過日数  |       |       |       |      |            |      |            |      |      |      |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|------|------------|------|------------|------|------|------|
|                   | 0     | 3     | 7     | 15    | 30   | 30<br>(滅菌) | 60   | 60<br>(滅菌) | 90   | 180  | 360  |
| 80%メタノール          | 83.3  | 45.9  | 29.1  | 24.2  | 16.5 | 28.2       | 12.1 | 24.3       | 9.8  | 7.9  | 3.9  |
| メタノール/6%リン酸 (1/1) | 10.4  | 25.1  | 28.5  | 29.8  | 30.2 | 22.7       | 25.8 | 20.6       | 23.1 | 18.0 | 11.8 |
| 小計                | 93.7  | 71.0  | 57.6  | 54.0  | 46.7 | 50.9       | 37.9 | 44.9       | 32.9 | 25.9 | 15.7 |
| 酢酸エチル画分           | 92.5  | 68.3  | 53.8  | 47.1  | 39.1 | 41.0       | 29.1 | 32.6       | 26.1 | 21.4 | 12.5 |
| ヒラゾンスルホンエチル (A)   | 88.7  | 54.9  | 37.4  | 28.4  | 17.5 | 36.3       | 8.5  | 24.4       | 7.3  | 5.7  | 2.3  |
|                   |       |       |       |       |      |            |      |            |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |      |            |      |            |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |      |            |      |            |      |      |      |
|                   |       |       |       |       |      |            |      |            |      |      |      |
| 水面分               | 1.2   | 2.7   | 3.8   | 6.9   | 7.6  | 9.9        | 8.8  | 12.3       | 6.8  | 4.5  | 3.2  |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分   | 3.1   | 11.1  | 16.2  | 15.8  | 17.8 | 14.4       | 16.7 | 13.3       | 14.8 | 12.6 | 10.7 |
| 可溶性画分(フルボ酸)       | 0.3   | 1.6   | 1.2   | 2.9   | 3.6  | 2.3        | 3.2  | 2.0        | 3.6  | 3.7  | 2.8  |
| 不溶性画分(腐植酸)        | 2.8   | 9.5   | 15.0  | 12.9  | 14.2 | 12.1       | 13.5 | 11.3       | 11.2 | 8.9  | 7.9  |
| 抽出残渣(ヒューミン)       | 7.2   | 20.2  | 28.0  | 30.4  | 32.5 | 34.7       | 36.7 | 43.9       | 35.8 | 33.2 | 32.7 |
| 回収率               | 104.0 | 102.3 | 101.8 | 100.2 | 97.0 | 100.0      | 91.3 | 102.1      | 83.5 | 71.7 | 59.1 |

数値は処理 に対する比率(%)

表 6. 標識体の栃木畑土壌好気畑条件における分解 (原報告書 表 10)

|                   | 経過日数  |       |      |
|-------------------|-------|-------|------|
|                   | 7     | 30    | 360  |
| 80%メタノール          | 34.1  | 19.6  | 1.0  |
| メタノール/6%リン酸 (1/1) | 34.9  | 39.6  | 44.7 |
| 小計                | 69.0  | 59.2  | 45.7 |
| 酢酸エチル画分           | 67.1  | 55.1  | 28.4 |
| ヒラゾンスルホンエチル (A)   | 40.8  | 22.2  | 2.0  |
|                   |       |       |      |
|                   |       |       |      |
|                   |       |       |      |
|                   |       |       |      |
|                   |       |       |      |
| 水面分               | 1.1   | 4.1   | 17.3 |
| 0.5N 水酸化ナトリウム画分   | 13.2  | 20.2  | 21.2 |
| 可溶性画分(フルボ酸)       | 2.6   | 6.5   | 13.5 |
| 不溶性画分(腐植酸)        | 10.6  | 13.7  | 7.7  |
| 抽出残渣(ヒューミン)       | 20.5  | 22.9  | 26.8 |
| 回収率               | 102.7 | 102.3 | 93.7 |

数値は処理 に対する比率(%)

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

④ 揮発性分解物

揮発性分解物の発生を調べた結果、<sup>14</sup>C-トリブレンには 360 日間を通して放射能は検出されなかった。0.5N 水酸化ナトリウム水溶液中に検出された放射能は塩酸酸性下で消失したことから と判断された。栃木土壌の各培養条件における の発生量を表 7. に示した。

表 7. <sup>14</sup>C-トリブレンを処理した栃木土壌からの の発生 (原報告書 表 7)

| 培養条件* | 経過日数 |     |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
|       | 15   | 30  | 60   | 90   | 120  | 180  | 240  | 300  | 360  |
| 1     | <0.1 | 0.2 | 0.5  | 1.2  | 1.5  | 2.2  | 2.7  | 3.1  | 3.4  |
| 2     | <0.1 | 0.1 | <0.1 | <0.1 | <0.1 | 0.1  | 0.2  | 0.3  | 0.3  |
| 3     | 1.7  | 3.7 | 8.0  | 11.9 | 15.7 | 21.2 | 25.8 | 28.3 | 30.7 |
| 4     | 0.3  | 0.7 | 1.7  | 2.6  | 3.2  | 4.2  | 5.0  | 5.6  | 5.9  |

数値は処理 に対する比率 (%) の積算値

\*培養条件 1: 標識体処理 水田土壌 嫌気湛水条件  
 2: 標識体処理 水田土壌 嫌気湛水条件  
 3: 標識体処理 畑土壌 好気畑条件  
 4: 標識体処理 畑土壌 好気畑条件

④ 推定代謝分解経路

<sup>14</sup>C-トリブレンの土壌中における推定代謝分解経路を下図に示した。

図 ピラゾスルホンエチルの土壌中における推定代謝分解経路（原報告書 図8）

#### 4. 水中動態に関する試験

##### 1. 加水分解動態試験

資料 M-14

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

供試水溶液：

##### ① 滅菌緩衝液

pH5、7、9 のブリットン-ヒンソン氏緩衝液を調製し、オートクレーブ滅菌（120℃、1時間）して供試した。

緩衝液組成を下表に示した。

| 溶液                  | pH    |       |       |
|---------------------|-------|-------|-------|
|                     | 5.02  | 7.00  | 8.95  |
| M/25 酸混合液* (mL)     | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| N/5 水酸化ナトリウム** (mL) | 35.0  | 52.5  | 67.5  |

\* : 2.71mL 85%リン酸 + 2.36mL 96%酢酸 + 2.47g 砒酸/L

\*\* : 8.00g 水酸化ナトリウム/L

##### ② 田面水及び河川水

田面水は埼玉県南埼玉郡白岡町の水田から、河川水は同町内の元荒川からそれぞれ採取し、濾紙にて濾過した。田面水及び河川水の pH はいずれも 6.8 であった。そのまま（非滅菌）あるいはオートクレーブ滅菌して供試した。

試験方法：

① 滅菌緩衝液

標識体及び 標識体を 100 $\mu$ g/mL 濃度でアセトンに溶解し処理液とした。各 pH の緩衝液 25mL をガラス試験管に分注しオートクレーブ滅菌後、処理液 50 $\mu$ L を添加し、攪拌後 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、暗所に静置した。被験物質の処理濃度及びアセトン濃度は、それぞれ 0.2 $\mu$ g/mL 及び 0.2%であった。

② 田面水及び河川水

標識体あるいは 標識体の 0.2 $\mu$ g/mL 濃度の溶液を調製し、各標識体の放射能が等量となるように、 標識体溶液 172mL と 標識体溶液 128mL を混合して 0.2 $\mu$ g/mL 濃度の溶液を調製した。この溶液を 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、暗所に静置した。

③ 分析

処理後、0、3、7、15、30、60 日目に試験水を分析した。

滅菌緩衝液では、必要に応じ 1N 塩酸あるいは 1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH7 に調整し、等量の酢酸エチルで抽出した。更に 1N 塩酸にて pH2 に調整し再度等量の酢酸エチルで抽出した。

田面水及び河川水は 20mL を分取し、等量の酢酸エチルで抽出後、更に 1N 塩酸にて pH2 に調整後同様に酢酸エチルで抽出した。

各試料の酢酸エチル抽出液は合わせて、濃縮、乾固後アセトンに溶解して以下の条件で TLC (薄層クロマトグラフィー) に供した。

シリカゲルプレート上の各分解生成物に含まれる放射能は、シリカゲルをバialに掻きとってシンチレーターを加え液体シンチレーションカウンターにて測定した。

結果：

① 滅菌緩衝液における分解

pH5、7、9 の滅菌緩衝液におけるピラゾスルホンエチルの分解の結果をそれぞれ表 1、2、3 に示した。

標識体あるいは 標識体を処理した時のピラゾスルホンエチルの残存率の平均値から各 pH におけるピラゾスルホンエチルの半減期を求めた (図 1 参照)。pH5、7、9 の各滅菌緩衝液におけるピラゾスルホンエチルの半減期は、それぞれ 19.6 日、28.2 日、16.3 日であった。ピラゾスルホンエチルは pH5 あるいは 9 に比べ pH7 で比較的安定であった。

申請者注) 半減期は申請者が再計算して求めた。

分解物として pH5 及び 7 では、がピラゾ  
スルホンエチルの分解に伴いほぼ定量的に生成した。pH9 では、エチルエステル加水分解生成物である

が分解物として認められた。

表 1 ピラゾスルホンエチルの滅菌緩衝液 (pH5) における分解 (原報告書 表 4)

|                | 標識体  |       |       |       |       |      | 標識体   |       |       |       |       |       |
|----------------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                | 経過日数 |       |       |       |       |      | 経過日数  |       |       |       |       |       |
|                | 0    | 3     | 7     | 15    | 30    | 60   | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 60    |
| 酢酸エチル画分        | 96.8 | 102.1 | 101.0 | 102.6 | 100.0 | 99.5 | 112.1 | 105.7 | 109.2 | 101.7 | 101.7 | 102.1 |
| ピラゾスルホンエチル (A) | 94.9 | 90.5  | 77.4  | 60.0  | 34.0  | 12.1 | 106.9 | 88.5  | 80.0  | 55.9  | 33.0  | 12.1  |
|                |      |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |
|                |      |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |
|                |      |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |
|                |      |       |       |       |       |      |       |       |       |       |       |       |
| 水溶性画分          | 0.2  | 0.2   | 0.3   | 0.4   | 0.1   | 0.2  | 0.4   | 0.4   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
| 回収率            | 97.0 | 102.3 | 101.3 | 103.0 | 100.1 | 99.7 | 112.5 | 106.1 | 109.7 | 102.2 | 102.2 | 102.6 |

数値は処理 に対する比率 (%) - : 該当なし

表 2 ピラゾスルホンエチルの滅菌緩衝液 (pH7) における分解 (原報告書 表 5)

|                | 標識体   |       |       |       |       |       | 標識体   |       |       |       |      |      |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|                | 経過日数  |       |       |       |       |       | 経過日数  |       |       |       |      |      |
|                | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 60    | 0     | 3     | 7     | 15    | 30   | 60   |
| 酢酸エチル画分        | 101.0 | 105.2 | 103.6 | 103.8 | 101.8 | 102.8 | 106.8 | 106.7 | 110.7 | 100.1 | 98.1 | 99.3 |
| ピラゾスルホンエチル (A) | 99.0  | 96.2  | 86.8  | 72.1  | 49.1  | 24.6  | 101.9 | 93.0  | 88.1  | 65.0  | 44.8 | 22.2 |
|                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
|                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
|                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
|                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
| 水溶性画分          | 0.2   | 0.2   | 0.3   | <0.1  | 0.2   | 0.3   | 0.4   | 0.4   | 0.4   | 0.6   | 1.8  | 0.2  |
| 回収率            | 101.2 | 105.4 | 103.9 | 103.8 | 102.0 | 103.1 | 107.2 | 107.1 | 111.1 | 100.7 | 99.9 | 99.5 |

数値は処理 に対する比率 (%) - : 該当なし



表3 ピラゾスルフロニエルの滅菌緩衝液(pH9)における分解 (原報告書 表6)

|                | 標識体   |       |       |       |       |       | 標識体   |       |       |      |      |      |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
|                | 経過日数  |       |       |       |       |       | 経過日数  |       |       |      |      |      |
|                | 0     | 3     | 7     | 15    | 30    | 60    | 0     | 3     | 7     | 15   | 30   | 60   |
| 酢酸エチル画分        | 103.8 | 108.2 | 106.6 | 107.6 | 104.6 | 104.7 | 106.1 | 102.8 | 101.0 | 98.9 | 94.7 | 98.5 |
| ピラゾスルフロニエルの(A) | 101.7 | 94.0  | 79.0  | 56.4  | 28.3  | 8.8   | 101.1 | 83.3  | 70.0  | 46.7 | 23.6 | 7.2  |
| 水溶性画分          | 0.2   | 0.3   | 0.5   | 0.1   | 0.1   | 0.2   | 0.3   | 0.7   | 1.3   | 0.5  | 3.0  | 0.3  |
| 回収率            | 104.0 | 108.5 | 107.1 | 107.7 | 104.7 | 104.9 | 106.4 | 103.5 | 102.3 | 99.4 | 97.7 | 98.8 |

数値は処理 に対する比率(%) - : 該当なし

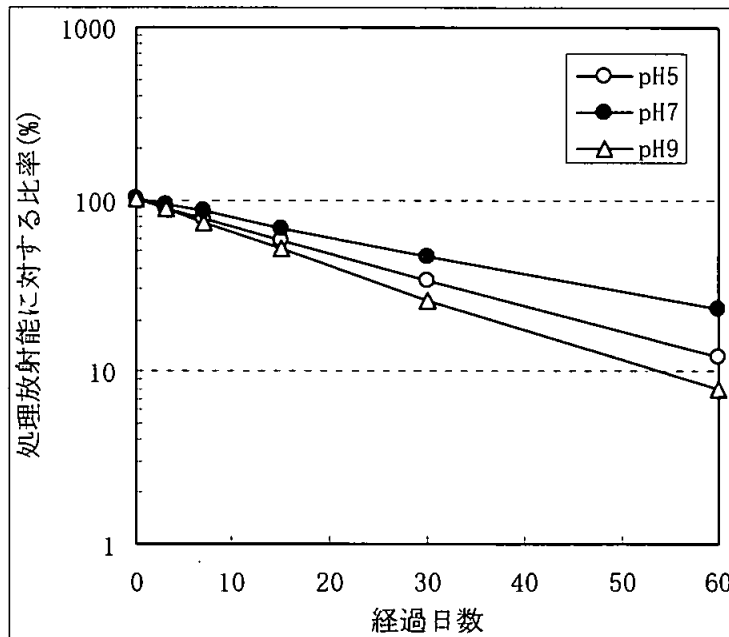


図1 ピラゾスルフロニエルの滅菌緩衝液 (pH5、7、9) における消失 (原報告書 図1)

② 田面水及び河川水における分解

ピラゾスルフロンエチルの田面水及び河川水における分解の結果をそれぞれ表 4 及び表 5 に示した。

ピラゾスルフロンエチルの半減期は田面水及び河川水ともに約 30 日であった。田面水と河川水の pH は 6.8 であり、pH7 の滅菌緩衝液における半減期 28 日とほぼ同様であった。また、滅菌条件においても同様の分解速度であった。ピラゾスルフロンエチルの自然水における分解に微生物影響は少ないと考えられた。

主要分解物として が、少量分解物として が 検出された。

表 4 ピラゾスルフロンエチルの田面水における分解 (原報告書 表 7)

|                 | 非滅菌田面水 |      |      |      |      |      | 滅菌田面水 |       |       |      |       |       |
|-----------------|--------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
|                 | 経過日数   |      |      |      |      |      | 経過日数  |       |       |      |       |       |
|                 | 0      | 3    | 7    | 15   | 30   | 60   | 0     | 3     | 7     | 15   | 30    | 60    |
| 酢酸エチル画分         | 97.0   | 96.1 | 97.9 | 94.8 | 97.1 | 97.7 | 102.5 | 101.0 | 102.4 | 98.7 | 101.5 | 100.5 |
| ピラゾスルフロンエチル (A) | 95.4   | 89.1 | 83.3 | 68.5 | 49.7 | 22.7 | 100.8 | 93.8  | 87.2  | 70.9 | 51.7  | 22.8  |
|                 |        |      |      |      |      |      |       |       |       |      |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |      |       |       |       |      |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |      |       |       |       |      |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |      |       |       |       |      |       |       |
| 水溶性画分           | 0.2    | 0.4  | 0.4  | 0.7  | 1.0  | 2.2  | 0.2   | 0.5   | 0.4   | 0.6  | 1.3   | 3.6   |
| 回収率             | 97.2   | 96.5 | 98.3 | 95.5 | 98.1 | 99.9 | 102.7 | 101.5 | 102.8 | 99.3 | 102.8 | 104.1 |

数値は処理 に対する比率 (%)

表 5 ピラゾスルフロンエチルの河川水における分解 (原報告書 表 8)

|                 | 非滅菌田面水 |      |      |      |      |       | 滅菌田面水 |      |       |       |       |       |
|-----------------|--------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 経過日数   |      |      |      |      |       | 経過日数  |      |       |       |       |       |
|                 | 0      | 3    | 7    | 15   | 30   | 60    | 0     | 3    | 7     | 15    | 30    | 60    |
| 酢酸エチル画分         | 98.1   | 96.9 | 99.3 | 98.8 | 95.9 | 97.3  | 100.2 | 98.9 | 102.1 | 101.9 | 99.9  | 100.4 |
| ピラゾスルフロンエチル (A) | 96.6   | 89.8 | 85.1 | 72.1 | 49.0 | 22.4  | 98.6  | 91.0 | 85.8  | 71.9  | 49.5  | 22.2  |
|                 |        |      |      |      |      |       |       |      |       |       |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |       |       |      |       |       |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |       |       |      |       |       |       |       |
|                 |        |      |      |      |      |       |       |      |       |       |       |       |
| 水溶性画分           | 0.2    | 0.4  | 0.5  | 0.6  | 1.3  | 2.9   | 0.2   | 0.4  | 0.4   | 0.6   | 1.0   | 2.1   |
| 回収率             | 98.3   | 97.3 | 99.8 | 99.4 | 97.2 | 100.2 | 100.4 | 99.3 | 102.5 | 102.5 | 100.9 | 102.5 |

数値は処理 に対する比率 (%)

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 推定加水分解経路

ピラゾスルホンエチルの推定加水分解経路を図2に示した。

図2 ピラゾスルホンエチルの推定加水分解経路（原報告書 図2）

## 2. 水中光分解動態試験

資料 M-15

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能；

放射化学的純度； %

供試水：

### ① 滅菌緩衝液

pH7 のブ リットン-ロ ン氏緩衝液を調製し、オートクレーブ 滅菌（120℃、1時間）して供試した。

緩衝液は、M/25 酸混合液（2.71mL 85%リン酸 + 2.36mL 96%酢酸 + 2.47g 杓酸/L）100 に対して N/5 水酸化ナトリウム水溶液 52.5 の割合で混合して調製した。

### ② 田面水

田面水は埼玉県南埼玉郡白岡町の水田から採取し、濾紙にて濾過後、オートクレーブ 滅菌して供試した。

光源：太陽光（埼玉県南埼玉郡白岡町、1988年6～7月の晴天日、午前8時30分～午後4時30分）

光強度 365nm；0.2～1.4 mW/cm<sup>2</sup>（UVR-365型 東京光学機械）

254nm；4.2～34.7 μW/cm<sup>2</sup>（UVR-254型 東京光学機械）

試験方法：

### 試験水の調製

標識体あるいは 標識体のトルエン溶液をジカルビターカーに分取しトルエンを留去後、0.2μg/mLの濃度になるように pH7 滅菌緩衝液あるいは滅菌田面水を加えた。各標識体の放射能が等量となるように、 標識体溶液 17.2mL と 標識体溶液 12.8mL を 50mL 容石英ガラス試験管に入れて混和し、0.2μg/mL 試験水 30mL を調製した。

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。

### 光照射

試験水の入った石英試験管を研究所 RI 温室内に静置し、晴天日に太陽光を所定時間照射した。雨天あるいは曇天日には試験水は暗所、室温に保管した。試験管をアルミホイルで遮光した暗所区試料を設け、同様の操作を行った。試験水の温度は、照射試料で 19.7~28.8℃、暗所試料で 20.1~28.8℃であった。

最大 30 日間の光照射に 48 日間を要した。処理後経過日数と光照射日数との関係は以下の通りであった。処理後日数（光照射日数）；5 日（光照射 3 日）、9 日（光照射 7 日）、18 日（光照射 14 日）、48 日（光照射 30 日）。

### 揮発性物質の測定

試料の試験管にガラス管を接続し、光照射時間中ローラーポンプにて吸引しながらヘッドスペースのガスをエマルソルブ 30mL と 0.2N 水酸化カリウム 30mL 内に通気した。各トラップ液は、試験水分析時に併せて放射能測定した。

### 試料分析

光照射後、0、3、7、14、30 日目に試験水を分析した。試験水を等量の酢酸エチルで抽出したのち、1N 塩酸にて pH2 に調整して同様に酢酸エチルで抽出した。各試料の酢酸エチル抽出液は合わせて、濃縮後以下の条件で TLC（薄層クロマトグラフィー）に供した。

シリカゲルプレート上の各分解生成物に含まれる放射能は、シリカゲルをハイアルに掻きとってシンチレーターを加え液体シンチレーションカウンターにて測定した。

### 分解半減期の計算

縦軸にピラジンスルホンエチルの残存率の対数値、横軸に光照射日数を取り、最小二乗法による一次回帰式を作成し半減期を計算した。

結果：

pH7 の滅菌緩衝液及び滅菌田面水におけるピラゾスルホンエチルの光分解の結果をそれぞれ表1及び2に示した。ピラゾスルホンエチルの半減期を下表に示した。

| 試験水       | NC-311 半減期 (日) |      |
|-----------|----------------|------|
|           | 光照射区           | 暗所区  |
| pH7 滅菌緩衝液 | 32.6           | 35.6 |
| 滅菌田面水     | 28.3           | 38.3 |

pH7 滅菌緩衝液及び滅菌田面水のいずれにおいても光照射区の半減期が暗所区に比べ短く光分解の影響が若干認められた。また、滅菌田面水における半減期が滅菌緩衝液よりやや速かった。特定の光分解物は認められず、炭酸ガスへの分解も殆どなかった。

表1. ピラゾスルホンエチルの pH7 滅菌緩衝液における太陽光分解 (原報告書 表4)

|                         | 光照射区  |       |       |       |       | 暗所区   |       |       |       |       |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                         | 0日    | 3日    | 7日    | 14日   | 30日   | 0日    | 3日    | 7日    | 14日   | 30日   |
| 酢酸エチル画分                 | 101.1 | 104.3 | 102.2 | 100.1 | 98.0  | 101.1 | 100.9 | 101.6 | 101.0 | 103.3 |
| ピラゾスルホンエチル (A)          | 98.2  | 84.5  | 88.5  | 76.2  | 50.2  | 98.2  | 93.4  | 90.0  | 78.4  | 55.0  |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 水面分                     | 0.8   | 1.0   | 0.9   | 0.9   | 2.3   | 0.8   | 1.6   | 0.4   | 0.5   | 1.2   |
| 揮発物質 (CO <sub>2</sub> ) | <0.1  | <0.1  | <0.1  | <0.1  | 0.1   | <0.1  | <0.1  | <0.1  | <0.1  | <0.1  |
| 回収率                     | 101.9 | 105.3 | 103.1 | 101.0 | 100.4 | 101.9 | 102.5 | 102.0 | 101.5 | 104.5 |

数値は処理 に対する比率 (%)

表2. ピラゾスルホンエチルの田面水における太陽光分解 (原報告書 表5)

|                         | 光照射区  |       |       |       |       | 暗所区   |       |      |       |       |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
|                         | 0日    | 3日    | 7日    | 14日   | 30日   | 0日    | 3日    | 7日   | 14日   | 30日   |
| 酢酸エチル画分                 | 105.5 | 103.8 | 100.1 | 99.9  | 94.6  | 105.5 | 103.9 | 97.5 | 103.4 | 103.1 |
| ピラゾスルホンエチル (A)          | 102.2 | 91.7  | 82.7  | 71.3  | 48.1  | 102.2 | 96.3  | 85.7 | 80.2  | 58.6  |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |
|                         |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |
| 水面分                     | 0.3   | 0.6   | 1.0   | 3.7   | 6.7   | 0.3   | 0.4   | 0.5  | 0.6   | 1.4   |
| 揮発物質 (CO <sub>2</sub> ) | <0.1  | <0.1  | <0.1  | 0.1   | 0.2   | <0.1  | <0.1  | <0.1 | <0.1  | 0.1   |
| 回収率                     | 105.8 | 104.4 | 101.1 | 103.7 | 101.5 | 105.8 | 104.3 | 98.0 | 104.0 | 104.6 |

数値は処理 <sup>14</sup>C に対する比率 (%)

5. 土壌吸脱着試験

資料 M-12

試験機関

報告書作成年 1988年

供試標識化合物：

構造式：

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

比放射能； ヒ°ラジ'スル'フロン'エチル

放射化学的純度； %

供試土壌：

愛知土壌（砂質壤土）、群馬土壌（砂壤土）、埼玉土壌（軽埴土）、栃木土壌（壤土）の4種土壌を使用した。各土壌は風乾後、2mmの篩を通して供試した。供試土壌の物理化学的性質を下表に示した。

| 土壌 | 土性<br>(OECDタイプ) | 粒度区分 (%) |      |      | 主要粘土鉱物               | 有機炭素<br>含量 (%) | C. E. C.<br>(meq/100g) | pH<br>(H <sub>2</sub> O) |
|----|-----------------|----------|------|------|----------------------|----------------|------------------------|--------------------------|
|    |                 | 砂        | シルト  | 粘土   |                      |                |                        |                          |
| 愛知 | 砂質壤土<br>(5)     | 57.6     | 13.2 | 29.2 | Alパーミキュライト<br>カオリン鉱物 | 0.52           | 8.0                    | 4.5                      |
| 群馬 | 砂壤土<br>(5)      | 75.2     | 19.7 | 5.1  | アロフェン                | 1.76           | 16.5                   | 5.6                      |
| 埼玉 | 軽埴土<br>(3)      | 28.1     | 33.3 | 38.6 | カオリン鉱物<br>クローライト     | 2.74           | 28.9                   | 5.1                      |
| 栃木 | 壤土<br>(4)       | 55.2     | 39.7 | 5.1  | アロフェン                | 5.10           | 47.9                   | 6.5                      |

申請者注) OECDタイプは申請者が分類した。

試験方法：

吸着平衡化時間

乾土換算 5gの土壌を 50mL 容器用遠心管に秤量し 0.01M 塩化カルシウム水溶液 25mL を加え、これにヒ°ラジ'スル'フロン'エチルが 0.14ppm 濃度となるように添加した。土壌/水

混液を 25±1°C で所定時間振盪し、遠心分離 (3000rpm、20 分間) 後上清 1mL の放射能濃度を測定した。各土壌における振盪時間及び初回時間振盪後の水中濃度に対する変化率を下表に

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。

示した（原報告書の追補より）。

変化率が概ね 10%以内で、4 種土壤の共通時間となるように、吸着平衡化時間をピラジメチルでは 96 時間に、  
設定した。

ピラジメチルの土壤吸着変化率 (%)

| 振盪時間 (hr) | 愛知土壤  | 群馬土壤   | 埼玉土壤   | 栃木土壤   |
|-----------|-------|--------|--------|--------|
| 8         | 0     | 0      | 0      | 0      |
| 24        | -9.45 | -12.60 | -11.86 | -30.89 |
| 48        | -9.89 | -11.22 | -10.86 | -28.62 |
| 72        | -9.06 | -6.91  | -12.54 | -23.67 |
| 96        | -9.74 | -8.44  | -1.48  | -12.18 |
| 120       | -5.83 | -2.00  | -      | -      |

- : 測定せず

### 吸着試験

乾土換算 5g の土壤を 50mL 容ガラス遠心管に秤量し 0.01M 塩化カルシウム水溶液 25mL を加え 16 時間予備振盪した。これにピラジメチルを 2.5、5.0、12.5、25.0 及び 37.5 $\mu$ g

加えて 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C の室内で平衡化時間まで振盪した。遠心分離後上清 1mL の放射能濃度を測定した。各剤の試験濃度は以下のとおりであった。

ピラジメチル ; 0.1、0.2、0.5、1.0、1.5  $\mu$ g/mL

### 脱着試験

脱着試験は、ピラジメチルでは 5 $\mu$ g 処理、  
の試料を用いて行った。吸着試験で上清 1mLx2 点測定後、さらに上清 13mL を除去し、新たに 0.01M 塩化カルシウム水溶液 15mL を加えた。25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C の室内で 16 時間振盪し、遠心分離後上清 1mL の放射能濃度を測定した。この脱着操作を 2 回繰返し、吸着試験後土壤に吸着した薬剤の水中への脱着率を測定した。

### 吸着平衡定数及び脱着率の計算

薬剤の水中濃度 (C、 $\mu$ g/mL) は次式により求めた。

$C=C_r/R$        $C_r$  : 水中放射能濃度 (dpm/mL)、R : 薬剤の比放射能 (dpm/ $\mu$ g)

薬剤の土壤中濃度 (S、 $\mu$ g/g) は次式により求めた。



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

$$S = (A - C) \cdot V_0 / m \quad A: \text{平衡前の水中濃度 } (\mu\text{g/mL}), C: \text{平衡後の水中濃度 } (\mu\text{g/mL})$$

$$V_0: \text{処理液量 } (25\text{mL}), m: \text{土壌重量 } (5\text{g})$$

平衡状態においては薬剤の水中濃度Cと土壌中濃度Sとの間には次のフントリッヒ式が成り立つ。

$$S = K \cdot C^{1/n} \quad K: \text{平衡定数 (土壌吸着定数)}, n: \text{薬剤と土壌によって決まる定数}$$

$$\text{常用対数を取り、} \log S = \log K + 1/n \cdot \log C \quad \text{---- (1)}$$

土壌吸着係数Kと定数1/nは、各処理濃度におけるlog Sとlog Cの直線回帰式(1)の切片と傾きより求めた。

土壌有機炭素吸着係数Kocは、次式より求めた。

$$K_{oc} = K \cdot 100 / 0. C. (\%)$$

脱着試験で土壌から脱着した薬剤の割合(脱着率、D)は次式より求めた。

$$D (\%) = [C_1 \cdot V_0 - (V_0 - V) \cdot C + C_2 \cdot V_0 - (V_0 - V) \cdot C_1] / (m \cdot S)$$

C: 吸着平衡後の水中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

C<sub>1</sub>: 1回目の脱着後の水中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

C<sub>2</sub>: 2回目の脱着後の水中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

V<sub>0</sub>: 処理液量 (25mL)

V: 除去した液量 (15mL)

m: 土壌重量 (5g)

S: 吸着平衡後の土壌中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

結果: ピラジスルフォンエチル の土壌吸着パラメーターと脱着率を次表に示した。

ピラジスルフォンエチルの4土壌におけるKocの平均値は385であった。

より

は移動性は小さいと推察された。

表 ピラジスルフォンエチルの土壌吸着パラメーターと脱着率 (原報告書 表3及び4)

| 土壌<br>(OECDタイプ) | ピラジスルフォンエチル |       |       |       | 脱着率<br>(%) |  |  |  |
|-----------------|-------------|-------|-------|-------|------------|--|--|--|
|                 | 吸着パラメーター    |       |       | 脱着率   |            |  |  |  |
|                 | K           | 1/n   | Koc   |       |            |  |  |  |
| 愛知(5)           | 3.06        | 0.780 | 588.5 | 11.9  |            |  |  |  |
| 群馬(5)           | 2.71        | 0.730 | 154.0 | 28.3  |            |  |  |  |
| 埼玉(3)           | 8.71        | 0.827 | 317.9 | 17.8  |            |  |  |  |
| 栃木(4)           | 24.38       | 0.753 | 478.4 | 5.1   |            |  |  |  |
| 平均              | 9.72        | -     | 384.7 | 15.78 |            |  |  |  |

## 代謝分解のとりまとめ

ピラゾスルフォンエチル (NC-311) の哺乳動物、植物および土壌等における代謝分解等の要約、代謝経路および結果の概要は下記の通りである。

ラットに 30mg/kg の割合で単回経口投与した場合、雌雄ラットの平均血中濃度は投与後 1-3 時間で最高濃度約 90  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g に達し、その後 6-8 時間の半減期で減少した。1000mg/kg 投与の場合は、5-13 時間で最高濃度約 620  $\mu\text{g}$  親化合物換算/g であり、半減期は 8-24 時間であった。胆汁、尿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約 90% であった。組織中の放射能濃度は、いずれの性及びいずれの用量でも概して血漿が最も高かった。各組織内濃度は投与後 24、或いは 72 時間後には最高濃度の 1/10 以下に減少した。投与後 72 時間には投与量の約 90% 以上が糞、尿中に排泄され、このうち尿中比率は 50-55% であった。糞中排泄のほとんどは胆汁排泄によるものであった。投与後 168 時間での体内残存率は 1% 以下に過ぎなかった。30mg/kg の割合で、あらかじめ 14 日間の連続投与を行ったラットにおいてもピラゾスルフォンエチルの動態に影響はみられず、また、21 日間の連続投与によっても組織への顕著な蓄積はみられなかった。ラットにおける主な代謝反応は

であった。

湛水土壌に水稻を移植し、ピラゾスルフォンエチルを 2.1g/10a (慣行施用量) の割合で処理した場合、収穫時における稲体には処理量の 4-8% が、可食部には 0.2-0.3% が吸収、移行していた。玄米中の主要代謝物は であつたが、その濃度は親化合物換算で 0.6 ppb に過ぎなかった。分子中に のいずれかを持つ代謝物を一括して定量する方法を玄米において確立し、試料分析を行った結果、いずれの化合物も検出限界 (親化合物換算で 5ppb) 以下であった。

湛水および畑条件土壌において、ピラゾスルフォンエチルは化学的に或いは土壌微生物によって 3-15 日の半減期で分解した。主な分解反応は であつた。処理量の 10% 以上となる主要代謝物は、湛水条件では 、畑条件では であつた。また、畑条件土壌においてピラゾスルフォンエチルは炭酸がスにまで分解され、その生成比率は 360 日間で処理量の 6-31% に達した。

加水分解速度は pH 依存性であり、アルカリ条件下で最も分解が速かつた。各 pH の半減期と主要分解物を以下の表にまとめた。

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

| 試験 pH | 半減期(日) | 主要分解物(記号) |
|-------|--------|-----------|
| pH5   | 19.6   |           |
| pH7   | 28.2   |           |
| pH9   | 16.3   |           |

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

また、pH6.8の田面水及び河川水の半減期はpH7緩衝液と同等であり、滅菌・非滅菌の差はなかった。

緩衝液及び田面水中の光分解性については分解速度について光分解の影響が若干認められたが、特定の分解物は認められなかった。主要分解物は であつた。

ピラジメチルソルフィドの土壌吸着性は よりもやや大きく、有機炭素吸着係数は 154.0-588.5 であつた。

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。

ピラゾスルホンエチルの動植物等における代謝分解経路図

代謝分解の概要

| 代謝分解物            |       |                      | A             |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 合計              |               |                 |       |
|------------------|-------|----------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------|---------------|-----------------|-------|
|                  |       |                      | 親化合物          |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               |                 |       |
| 動物<br>M-4<br>M-5 | ラット   | 低用量<br>30<br>mg/kg   | 糞(0-48h)      | 0.1-<br>0.4   |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 31.0-<br>40.6 |                 |       |
|                  |       |                      | 尿(0-24h)      | 0.2-<br>0.3   |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 46.6-<br>49.4 |                 |       |
|                  |       |                      | 血漿*(3h)       | 92.9-<br>95.4 |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 98.4-<br>99.2 |                 |       |
|                  |       |                      | 肝臓*(3h)       | 87.6-<br>91.2 |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 100.0         |                 |       |
|                  |       |                      | 腎臓*(3h)       | 54.8-<br>63.0 |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 100.0         |                 |       |
|                  |       |                      | 胆汁*(3h)       | 2.1-<br>2.8   |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 100.0         |                 |       |
|                  |       | 高用量<br>1000<br>mg/kg | 糞(0-72h)      | 0.9-<br>2.1   |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 27.6-<br>41.5 |                 |       |
|                  |       |                      | 尿(0-48h)      | 1.1-<br>2.5   |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 50.3-<br>61.1 |                 |       |
| 植物<br>M-9        | 水稻    | 茎葉部                  | 30<br>日後      | %TRR          | 0.4-<br>1.5   |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 100.0           |       |
|                  |       |                      |               | ppb           | <0.1          |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 4.4-<br>15.1    |       |
|                  |       |                      | 60<br>日後      | %TRR          | 0.3-<br>1.5   |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 100.0           |       |
|                  |       |                      |               | ppb           | <0.1          |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 6.6-<br>22.6    |       |
|                  |       |                      | 玄米            | 135<br>日後     | %TRR          | 0.3-<br>0.6 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               |                 | 100.0 |
|                  |       |                      |               | ppb           | ND            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 2.6-<br>4.3     |       |
|                  |       | 籾殻                   | 135<br>日後     | %TRR          | 2.2-<br>7.9   |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 100.0           |       |
|                  |       |                      | ppb           | ND            |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 11.2-<br>12.4 |                 |       |
|                  |       | 稲藁                   | 135<br>日後     | %TRR          | 0.2-<br>2.4   |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 100.0           |       |
|                  |       |                      | ppb           | <0.1-<br>0.7  |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 | 28.5-<br>58.9 |                 |       |
|                  |       | 土壌<br>M-11           | 好気湛水<br>(壤土)  | 30 日後         | 29.1-<br>35.2 |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 100.8-<br>101.1 |       |
|                  |       |                      | 好気畑<br>(壤土)   | 30 日後         | 17.5-<br>22.2 |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                 |               | 97.0-<br>102.3  |       |
| 嫌気湛水<br>(壤土)     | 30 日後 |                      | 23.7-<br>24.1 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 99.9-<br>103.6  |               |                 |       |
| 加水<br>分解<br>M-14 | pH 5  | 30 日後                | 33.0-<br>34.0 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 100.1-<br>102.2 |               |                 |       |
|                  | pH 7  | 30 日後                | 44.8-<br>49.1 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 99.9-<br>102.0  |               |                 |       |
|                  | pH 9  | 30 日後                | 23.6-<br>28.3 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 97.7-<br>104.7  |               |                 |       |
| 光分<br>解<br>M-15  | 緩衝液   | 30 日後<br>照射/暗所       | 50.2/<br>55.0 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 100.4/<br>104.5 |               |                 |       |
|                  | 自然水   | 30 日後<br>照射/暗所       | 48.1/<br>58.6 |               |               |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 101.5/<br>104.6 |               |                 |       |

注. 1) 数値は処理量に対する%、但し\*は試料中における%を示した。茎葉部、玄米、籾殻、稲藁において、上段は試料中%、下段は親化合物換算濃度 ppb を示した。  
 2) ND ; 検出せず、NA ; 分析せず、 - ; 分析対象外

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。

ピラゾスルフロリエチルの開発年表

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |