

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(製毒 15)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%
鋳物質微粉等； 99.5%

供試動物： Slc:Hartley 系白色モルモット、5 週齢、体重；雌 345～406g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作； 50%検体 0.2mL をパッチに塗布して、剃毛した肩部位に 6 時間閉塞貼付した。検体非感作群には注射用水のみを同様に貼付した。6 時間後パッチを除去し、適用部位の皮膚を微温湯で湿らせた脱脂綿で清拭した。7 及び 14 日後にも同様に適用した。

惹起； 最終感作 14 日後に検体感作群及び検体非感作群の左右腹側部を剃毛し、その翌日に 50%検体 0.2mL をパッチに塗布して左腹側部に 6 時間閉塞貼付した。右腹側部には注射用水を同様に貼付した。6 時間後に全適用部位の皮膚を微温湯で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

以下に皮膚反応の評価表 (Magnusson & Klingman の基準) を記載する。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結果： 各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
	感作	惹起		24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	50%検体	50%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
	溶媒 (注射用水)	50%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照*	1.0% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	3	7	10	0	0	3	7	10	100	100
	溶媒 (オリーブ油)	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

*陽性対照は背景データを使用した。(試験実施期間：2010年6月11日～7月11日)

DNCB：1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

検体処理群においては、皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑または紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果から、クロラントラニプロール 0.5%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。また、GHS 分類基準では区分外と分類される。

IX. 動植物及び土壌等における代謝・動態

〈代謝・動態試験一覧表〉

資料 №	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
代 1-1 (GLP)	動物代謝	ラット	標識体と 標識体の 等量混合物 単回強制 経口投与 (10/200 mg/kg) ♂:3~5 匹 ♀:3~5 匹	吸収・ 排泄	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中 C_{max}:3.3~7.7 µg 当量/g ・血漿中半減期:37.5~82.4 時間 ・高用量において吸収は飽和した。 ・投与 48~72 時間以内に大部分が排泄された。 ・排泄経路については用量間で差が認められた。 	IX-9
				胆汁 排泄	<ul style="list-style-type: none"> ・主排泄経路は、低用量では胆汁中で投与量の 49~53%、高用量では糞中で 55~71%であった。 吸収率は、低用量:雄;85.20%、雌;72.86%、高用量:雄;13.26%、雌;11.78%であった。 ・吸収率に用量差が認められた。 	
				呼 気	<ul style="list-style-type: none"> ・呼気への排泄の可能性は極めて低いことが示された。 	
				分 布	<ul style="list-style-type: none"> ・特定臓器への蓄積は認められず、大部分の組織で濃度変化は血漿での変化と類似していた。 ・用量増加に比例した残留濃度の増加は認められなかった。 	
				代 謝	<p>主要代謝物として、尿からは が、糞からは が、胆汁からは が認められた。</p>	
代 1-2 (GLP)			標識体と 標識体の 等量混合物 反復投与 (10mg/kg、 14 日間)	反 復 投 与	<p>吸収・排泄および代謝物パターンについて、単回投与との差は無かった。</p>	

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁		
代 2 (GLP)	植物代謝	水稻	<p>標識体、 標識体の 等量混合物</p> <p>分布</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・最終収穫時の総残留放射能は、わらにおいて 0.903ppm、籾殻において 0.174ppm、玄米において 0.155ppm であった。 ・可食部である玄米への残留量は小さかった。 		IX-32		
			<p>土壌処理 300g ai/ha</p> <p>代謝</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・主要な残留物はクロラントラニリプロール[P]であった。 ・微量の代謝物が複数検出されたが、いずれも残留放射能濃度は 0.003ppm 未満であった。 				
代 3 (GLP)		りんご	<p>標識体 および 標識体</p> <p>分布</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・総残留放射能の大部分は植物体の表面にとどまっていたことから、植物体内への移行は小さいと考えられた。最終収穫時における総残留放射能は、標識体処理試料で 0.107ppm、標識体処理試料で 0.092ppm であった。 				IX-43
			<p>茎葉散布 100g ai/ha 3回処理</p> <p>代謝</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・大部分が未変化の親化合物であり、代謝物はいずれも総残留放射能の 1.8%未満であった。 				
代 4 (GLP)		レタス	<p>標識体、 標識体の 等量混合物</p> <p>分布</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・総残留放射能の大部分が植物体表面から回収されたが、内部への移行も若干確認された。最終収穫時の総残留放射能は、0.301ppm であった。 				
	<p>茎葉散布 100g ai/ha 3回処理</p> <p>代謝</p>		<ul style="list-style-type: none"> ・大部分が未変化の親化合物であり、代謝物はいずれも総残留放射能の 0.8%未満であった。 					
代 5 (GLP)	トマト	<p>標識体、 標識体の 等量混合物</p> <p>分布</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・総残留放射能の大部分は植物体の表面にとどまっていた。最終収穫時の総残留放射能は、0.013ppm であった 		IX-56			
		<p>茎葉散布 100g ai/ha 3回処理</p> <p>代謝</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・大部分が未変化の親化合物であり、代謝物はいずれも総残留放射能の 0.9%未満であった。 					

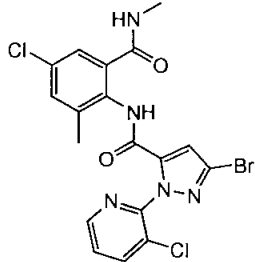
資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等		試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
土 1 (GLP)	土壌中動態 (好氣的 湛水土壌)	熊谷土壌 (埴壤土) 滅菌土壌 および 非滅菌土壌	標識体 および 標識体 0.3μg/g 乾土	減衰	DT ₅₀ : >180 日		IX-62
				代謝	<ul style="list-style-type: none"> ・ CO₂ として遊離され揮発性のものは処理放射能の 2.8% 以下であった。 ・ 処理放射能の約 17~20% が結合性残留物として残留した。 ・ 主要代謝分解物は であり、経時的に増加した。その他 3 種類の代謝分解物が確認されたが、いずれも処理放射能の 4% 以下であった。 		
土 2 (GLP)	土壌中動態 (好氣的土壌)	Marietta 土壌 (砂壤土) 25℃条件下 または 35℃条件下	標識体 および 標識体 0.3μg/g 乾土	減衰	DT ₅₀ 25℃ : >180 日 35℃ : >180 日		IX-72
				代謝	<ul style="list-style-type: none"> ・ 処理放射能の 0.2~1.9% が CO₂ として回収された。 ・ 処理放射能の約 4~7% が結合性残留物として回収された。 ・ 主要代謝物は であった。 		
-	土壌中動態 (嫌氣的土壌)						-
水 1 (GLP)	水中動態 (加水分解)	緩衝液 pH4 pH7 pH9	標識体 および 標識体 0.6μg /mL	半減期	pH4 および pH7 : 分解せず (加水分解安定) pH9 : 10 日		IX-81
				分解物	pH4 および pH7 では、処理放射能の 2% を超える分解生成物はほとんど認められなかった。pH9 では が認められた。		
水 2 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	自然水 緩衝液 pH7	標識体 および 標識体 0.6μg /mL	半減期	緩衝液(pH7) : 0.37 日 自然水 : 0.31 日 自然水暗所対照 : 240 日		IX-88
				分解物	が光分解物として認められた。		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
土吸 1 (GLP)	土壌吸着性	壤質砂土 シル質埴壤土 砂壤土 壤質砂土 壤土	標識体 0.003～ 0.3 mg/L	K_F^{ads} : 1.2221～9.158 K_{FOC}^{ads} : 153～526		IX-96
土吸 2 (GLP)		火山灰土壌	非放射能標識 純品 0.003～ 0.3 mg/L	K_F^{ads} : 5.18 K_{FOC}^{ads} : 100.1		IX-99

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
P	親化合物	クロラントラニリプロール、DPX-E2Y45	3-プロモ-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)-N-[4-クロロ-2-メチル-6-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボキサミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> 続き

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> 続き

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> 続き

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1. 動物代謝

¹⁴C-標識クロラントラニリプロールを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代 1-1、単回投与試験)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

(資料 代 1-2、反復投与試験)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名；3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*: ¹⁴C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試動物： Sprague Dawley(Crl:CD®(SD)IGS BR)系ラット、8週齢以上
平均体重(屠殺時) 単回投与試験 雄 258.9g、雌 198.9g
反復投与試験 雄 395g、雌 223g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験方法：

投与 ; 単回投与試験では 10 mg/kg(低用量)および 200 mg/kg(高用量)の 2 用量を設定した。呼気の試験を除く他のすべての試験は、
を μCi 比が[1:1]となるように混合し、これに非標識供試化合物(原体)を加えて放射能を希釈した。この混合物をテトラヒドロフランに溶解した後、溶媒を蒸発させて除去し、媒体のポリエチレングリコールを加えて濃度 2.5 および 50 mg/mL の投与液を調製し、絶食させたラットに 4 mL/kg 単回強制経口投与した。呼気の試験では、 を混合せず、それぞれ別に投与液を調製した。
反復経口投与試験の用量は単回投与試験の低用量である 10 mg/kg/日を採用した。単回投与試験と同様に 標識体と 標識体を混合して原体で放射能を希釈し、テトラヒドロフランに溶解した。溶媒を除去後、濃度 5 mg/mL のポリエチレングリコール投与液 2 mL/kg を絶食させないラットに 4 - 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群の動物には媒体のポリエチレングリコールを投与した。

用量設定根拠 ;

試験構成 ; 単回経口投与試験および反復経口投与試験の設計を以下に示す。
反復投与試験は単回経口投与試験の結果を踏まえて設計した。単回投与試験では、雌の血漿中および組織中の放射能濃度が雄より高かったことから、反復投与試験においては雌について多くの時点で試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

単回投与試験の設計概要

用量	投与回数 および 経路	用量毎の 動物数	検討項目	採取試料および採取時期
低用量、 高用量	単回 経口投与	雌雄各 4 匹	血液中濃度推移	静脈血：投与前、投与後 15 分 - 120 時間内で 計 12 時点
低用量		標識体別に 雌雄各 1 匹	呼気へ排泄した 放射能	CO ₂ 捕集剤、揮発性有機物捕集剤および残余の 放射性物質捕集剤：投与後 24 および 48 時間
低用量、 高用量		雌雄各 4 匹 および対照群 雌雄各 1 匹	吸収・排泄、 組織分布、代謝	尿および糞：投与後 6 - 168 時間内で計 9 時点 組織：投与 168 時間後
低用量、 高用量		雌雄各 4 匹	Tmax*時の 組織分布	尿および糞：投与後 6、12、24 時間 - Tmax 時まで 組織：Tmax 時
低用量、 高用量		雌雄各 4 匹	Tmax [1/2]の 組織分布	尿および糞：投与後 6、12、24 時間-Tmax [1/2]時 組織：Tmax [1/2]時
低用量		雌雄各 5 匹	胆汁排泄	尿、糞、胆汁：投与前、投与後 6、12、24、48 時間 カーカス、消化管および内容物：投与後 48 時間
高用量		雌雄各 4 匹		

*：Tmax は投与後、血液中での最高濃度到達時点。Tmax [1/2] は Tmax 到達後、1/2 に低下した時点。

反復投与試験の設計概要

用量	投与回数 および経路	試料採取 時点毎の 動物数	検討項目	採取試料および採取時期
低用量	14 回反復 経口投与	雄 3 匹	血液中濃度推移	静脈血：投与開始 0.875、15、21 日後
		雌 3 匹		静脈血：投与開始 1-27 日後内の 8 時点
		雌 3 匹	組織残留、 濃度推移、および 組織分布	組織：投与開始 5、9、12、15、17、21、27 日後 (14 日で投与終了)
		雄 3 匹		組織：投与開始 15、21 日後(14 日で投与終了)
		雌雄各 3 匹	排泄	尿、糞：投与開始 21 日後(投与終了 7 日後)
		雌雄各 3 匹	代謝	尿、糞：投与終了後第 1 週および第 2 週

放射能の
測定

；呼気中の揮発性有機物、二酸化炭素(¹⁴CO₂)および残余の揮発性物質捕集剤(エチレングリコール、2N 水酸化ナトリウムおよび脱イオン水)、血漿、尿、胆汁およびケージ洗浄液の放射能は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて測定した。固体試料の糞、組織および赤血球、残存餌料およびカーカスは、ホモジナイズして燃焼し、遊離した ¹⁴CO₂ を捕集して LSC で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

代謝物の抽出・定量および同定 ; 糞および胆汁試料中の放射性成分を
これらの抽出液および尿試料中の成分を UV 検出器および放射能検出器付きの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で定量し、質量分析器および代謝物の標準品とのコクロマトグラフィーにより同定した。

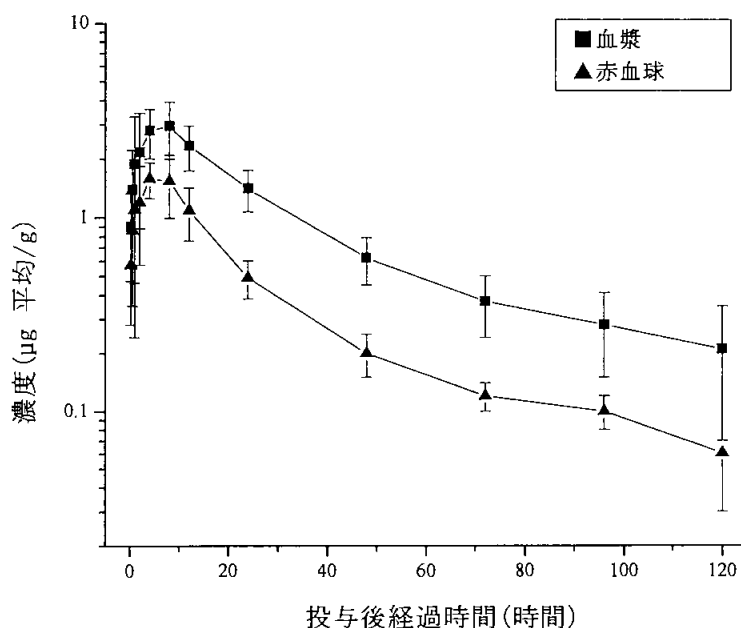
結果 :

吸収・排泄 ;

1) 単回投与試験

; 血液中濃度推移について、低用量投与の結果を図 1-1 および図 1-2 に、また、低用量および高用量投与の結果を表 1 および表 2 に示す。いずれの用量においても、供試標識化合物は血液中に速やかに吸収され、また、速やかに消失した。血漿における半減期は雄ラットで低用量、高用量それぞれで約 38 時間、43 時間、雌ラットでは 78 時間、82 時間となり、雌と比較して雄の半減期は短かかったが、用量間での差は認められなかった。曲線下面積(AUC)について、高低用量の比較から、用量が増加すると吸収率は低下すると考えられた。その例として血漿の AUC をみると、用量では 20 倍の開きがあるが、雄の AUC は高低間で 3.7 倍、雌では 1.6 倍に過ぎなかった。試験期間中、赤血球中の濃度は血漿中濃度より一貫して低いことから、供試化合物が赤血球へ蓄積する可能性は低いと考えられる。

図 1-1.低用量群の雄ラットにおける血漿および赤血球中検体濃度



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図 1-2. 低用量群の雌ラットにおける血漿および赤血球中検体濃度

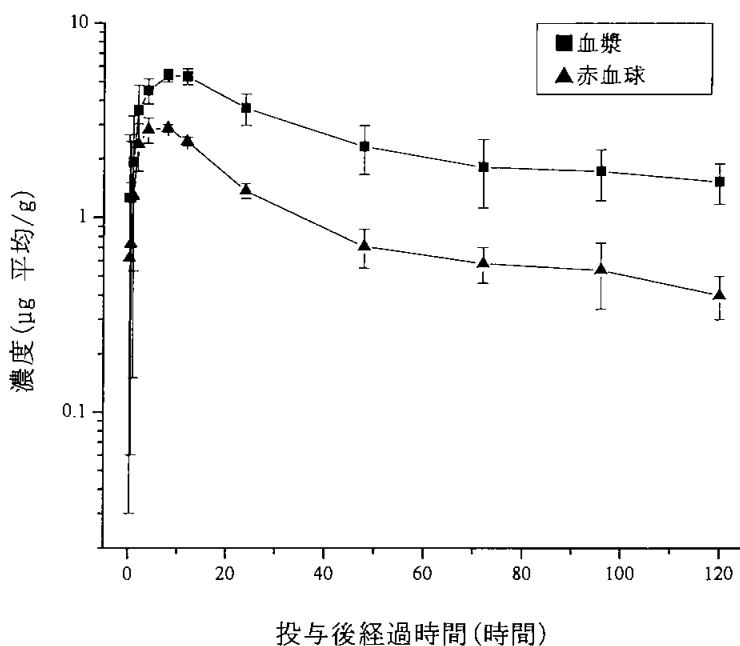


表 1. 単回投与動物における血漿および赤血球中の放射能濃度* (平均値)推移

投与後 時間 (時間)	低用量(10 mg/kg 体重)				高用量(200 mg/kg 体重)			
	血漿 (µg/g)		赤血球(µg/g)		血漿 (µg/g)		赤血球(µg/g)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	NA**	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.25	0.90	1.26	0.57	0.62	1.97	3.78	0.93	1.66
0.5	1.39	1.26	0.86	0.73	2.85	6.16	1.41	2.94
1	1.88	1.92	1.10	1.29	3.94	6.28	1.94	3.15
2	2.16	3.55	1.20	2.37	4.39	4.88	2.11	2.75
4	2.80	4.48	1.58	2.82	4.88	5.25	2.50	2.76
8	2.95	5.35	1.54	2.87	5.05	6.39	2.33	3.33
12	2.34	5.31	1.09	2.46	4.92	7.12	2.36	3.23
24	1.41	3.64	0.49	1.37	5.02	5.86	1.80	1.92
48	0.62	2.31	0.20	0.71	3.28	4.26	1.10	1.29
72	0.37	1.82	0.12	0.58	2.14	3.44	0.68	0.95
96	0.28	1.73	0.10	0.54	1.57	2.93	0.68	0.83
120	0.21	1.53	0.06	0.40	1.11	2.35	0.34	0.66

*:クロラントラニプロール当量

** : それぞれの試料の分析値が定量限界以下であり、計算不能。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2. 単回投与動物における血漿中動態に関するパラメータ (平均値)

試料	投与量 (mg/kg)	性別	Tmax (時間)	T[Cmax[1/2]] (時間)	Cmax (μg 当量/g)	T1/2 (時間)	AUC (時間×μg 当量/g)
血漿	低用量	雄	5	21	3.34	37.5	116
		雌	9	41	5.41	82.4	493
	高用量	雄	11	52	5.83	42.9	429
		雌	12	64	7.72	77.9	766
赤血球	低用量	雄	4	14	1.92	34.8	46
		雌	6	22	3.03	61.4	155
	高用量	雄	6	39	2.65	39.0	152
		雌	10	27	3.69	65.4	235

2)反復投与試験 ; 反復投与動物について、雌の反復投与中および 14 日間投与後の血液中動態を表 3 に、雌および雄の血液および主要組織中の残留放射能を表 4 に示す。

単回投与試験の結果、雌の組織中残留放射能濃度が雄より高かったことから、雌について多くの時点で試料を採取し投与中および投与終了後の体内動態を観察した。雄については投与終了の 1 日後および 7 日後にのみ試料を採取した。雌の第 1 回投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は、単回投与試験の Tmax および Tmax[1/2] 時点における濃度から 4.71 μg 当量/g と推定し、赤血球および他の組織についても同様に計算した。血液および組織中濃度は、反復投与終了時まで増加し、投与終了時点においてもプラトーに達しなかった。これらの残留は投与終了後に減少し、半減期は 3.9~7.7 日であった。雌の血漿の半減期は単回投与で 3.4 日であったが、反復投与により約 2 倍の 7.2 日に延長した。反復投与終了 1 日後の雄の血漿中濃度は 4.59 μg 当量/g で、この濃度が組織中最大であった。

表 3. 反復投与雌動物における血漿中動態に関するパラメータ (平均値)

性別	試料	Tmax (日)	Cmax (μg 当量/g)	T1/2 (日)	AUC (日×μg 当量/mL)
雌	血漿	15	31.97	7.2	459.0
	赤血球	15	8.01	6.1	122.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4. 14 日間反復投与試験動物における投与中および投与後の残留放射能

(濃度：μg 当量/g、割合：投与放射能に対する%)

試料	測定項目	雄		雌							
		試料採取時期 (投与開始後の経過日数)									
		15	21	1*	5	9	12	15	17	21	27
血漿	濃度	4.59	0.55	4.71	13.08	22.18	24.84	31.97	22.57	13.95	8.47
	割合	—**	—	—	—	—	—	—	—	—	—
赤血球	濃度	1.47	0.29	1.70	3.64	5.34	7.51	8.01	6.77	3.14	2.09
	割合	NA	NA	—	—	—	—	—	—	—	—
全血	濃度	2.53	0.38	3.00	7.70	12.73	14.91	17.81	12.24	7.57	4.71
	割合	0.151	0.026	—	1.435	1.248	1.061	1.003	0.721	0.457	0.300
脂肪	濃度	0.57	0.21	3.33	4.37	5.88	6.71	7.65	5.23	2.02	0.91
	割合	0.044	0.019	—	0.671	0.474	0.393	0.354	0.253	0.101	0.048
腎臓	濃度	1.30	0.18	2.05	2.45	3.87	4.63	4.94	3.06	2.10	1.24
	割合	0.008	0.001	—	0.048	0.039	0.035	0.029	0.019	0.012	0.008
肝臓	濃度	4.51	0.41	8.02	9.95	14.71	14.61	17.25	6.56	2.67	1.63
	割合	0.151	0.017	—	1.105	0.820	0.578	0.524	0.211	0.098	0.053
筋肉	濃度	0.28	0.04	0.81	0.78	1.18	1.27	1.41	1.02	0.63	0.36
	割合	0.092	0.015	—	0.788	0.632	0.495	0.433	0.328	0.208	0.124

* : 単回投与試験の Tmax (9 時間) および Tmax/2 (41 時間) のデータを基に算出した。

** : 投与量に対する割合を算出しなかった。

NA: それぞれの試料の分析値が定量限界以下であり、計算不能。

呼気への排泄 ; 単回投与においてのみ、この試験を実施した。 標識体を投与した雌ラット 1 匹を除いて、いずれの標識体を投与した雌雄ラットについてもすべての捕集剤に放射能は検出されず、投与放射能の大部分は糞および尿から回収された。例外となった動物では、¹⁴C-二酸化炭素(¹⁴CO₂)捕集剤に処理放射能の 0.105% が検出された。

これにより、呼気中に検体由来の CO₂ あるいは揮発性有機物が放出される可能性は、いずれの標識体を投与した動物においても極めて低いことが示され、物質収支(放射能回収率)の計算に呼気の放射能を含める必要はないと考えられた。

尿、糞中排泄 ; 単回投与試験における投与後 168 時間までの累積放射能排泄を表 5 に示す。尿中排泄は、低用量で 23.78~29.19%、高用量ではそれより低く 3.79~5.23% で、糞中排泄は、低用量で 62.00~64.25%、高用量では 90.95~91.64% と高かった。いずれの用量においても大部分が投与 48~72 時間後までに排泄された。

反復投与試験における投与中および投与終了 6 日後までの累積放射能排泄を表 6 に示す。投与終了 6 日後の尿中排泄は雄で 16.69%、雌で 12.06%、糞中排泄は雄で 72.86%、雌で 81.61% で、単回投与試験と同様に糞中排泄が主要な排泄経路であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 5. 単回投与後の尿および糞中排泄(累積排泄量、投与放射能に対する%)

投与後 試料採取時期 (時間)	低用量(10 mg/kg)				高用量(200 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
6	12.69	0.30	4.36	0.41	0.94	0.03	0.80	3.45
12	20.68	5.21	11.09	7.14	1.91	15.44	1.49	29.15
24	25.42	41.55	18.34	33.21	3.30	64.05	2.34	74.55
48	27.56	55.83	21.87	56.89	4.53	87.67	3.16	88.60
72	28.21	59.44	22.76	60.89	4.90	90.60	3.41	89.90
96	28.63	60.44	23.18	62.41	5.05	91.16	3.58	90.32
120	28.84	61.34	23.42	63.23	5.12	91.43	3.67	90.63
144	29.02	61.65	23.61	63.76	5.18	91.56	3.73	90.81
168	29.19	62.00	23.78	64.25	5.23	91.64	3.79	90.95

表 6. 14日間反復投与中および投与終了後の尿および糞中排泄

(累積排泄量、投与放射能に対する%)

試料採取日 (投与開始後の経過日数)	尿試料		糞試料	
	雄	雌	雄	雌
1	1.05	0.71	2.78	3.22
2	2.11	1.57	8.79	9.21
3	2.95	2.44	13.80	14.74
4	4.10	3.16	18.50	19.56
5	5.23	4.00	23.31	25.79
6	6.61	4.82	27.99	31.84
7	7.61	5.56	33.95	37.34
8	8.73	6.39	39.28	42.95
9	9.99	7.31	44.47	49.01
10	11.40	8.24	49.39	54.93
11	12.76	9.13	55.14	60.98
12	14.04	9.99	60.02	67.57
13	15.28	10.93	65.35	73.06
14	16.43	11.78	70.45	79.48
15	16.57	11.93	72.03	80.60
16	16.62	11.99	72.44	81.00
17	16.65	12.02	72.64	81.19
18	16.67	12.04	72.71	81.34
19	16.68	12.05	72.77	81.47
20	16.69	12.06	72.86	81.61

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

放射能の回収率 ; 単回投与 168 時間後までおよび反復投与終了 6 日後までに尿、糞および組織中に回収された放射能の累計を表 7 に示す。組織中の残留量は、単回低用量投与で累積投与量の 0.79~3.34%、高用量で 0.23~0.51%、反復投与で 0.35~2.35%とわずかな割合であった。総回収率は単回低用量投与で 94.86%以上、高用量で 99.34%以上、反復投与で 98.38%以上と高かった。

表 7. 単回投与 168 時間後および反復投与 168 時間後の放射能総回収率

試料	投与量に対する割合 [%]					
	単回低用量(10mg/kg)		単回高用量(200mg/kg)		14 日間反復(10mg/kg/日)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	29.19	23.78	5.23	3.78	16.69	12.06
糞	62.00	64.24	91.64	90.95	72.86	81.61
ケージ洗浄液	2.86	3.05	2.82	3.20	3.49	2.00
残存餌料	0.15	0.60	0.005	1.19	4.99	0.48
体組織*	0.79	3.34	0.23	0.51	0.35	2.35
回収率	94.87	94.86	99.91	99.34	98.38	98.50

*カーカスを含む

胆汁排泄 ; 胆管にカニューレを装着したラットの単回投与 48 時間後の結果を表 8 に示す。胆汁排泄の割合は、低用量で投与放射能の 49.11~52.71%であったが、高用量では、4.95~6.72%であった。即ち、非カニューレーションラットで糞中に排泄された放射能は、低用量では胆汁へと再吸収され、高用量では未吸収で排泄されたと推定された。

申請者註：尿中排泄の割合は、非カニューレーションラットと比較してほぼ同じ割合であることから、糞からの再吸収(腸管循環)は低いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 8. 尿、糞および胆汁中の放射能(単回投与)

試料	試料採取 時間(時間)	投与量に対する割合(%)			
		低用量群		高用量群	
		雄	雌	雄	雌
尿	投与前	NA	NA	NA	NA
	6	18.77	3.82	0.79	1.41
	12	5.50	4.75	0.72	0.48
	24	3.84	6.20	0.82	0.65
	48	2.07	3.10	1.29	1.27
	累計	30.18	17.87	3.62	3.80
糞	投与前	NA	NA	NA	NA
	6	0.34	0.12	0.28	0.01
	12	1.84	0.46	NA	0.01
	24	4.35	12.50	19.13	43.20
	48	4.75	7.01	35.38	27.57
	累計	10.10	19.74	54.65	70.78
胆汁	投与前	NA	NA	NA	NA
	6	31.59	10.36	1.33	0.98
	12	11.09	17.64	1.03	0.93
	24	6.24	15.37	1.77	1.48
	48	3.78	5.75	2.59	1.56
	累計	52.71	49.11	6.72	4.95
ケージ洗浄液	48	2.77	3.32	4.80	4.66
カーカス ^a	48	2.28	5.75	2.83	2.96
消化管	48	0.04	0.12	0.09	0.07
消化管内容物	48	0.59	0.64	23.80	7.24
	小計	2.90	6.52	26.73	10.27
合 計		98.66	96.55	96.53	94.46
総吸収放射能 ^b (吸収率)		85.20	72.86	13.26	11.78

a: カーカスは屠殺時に採取した全血液試料を含む。

b: 尿、胆汁、カーカス(血液を含む)および消化管(内容物を含まない)から回収した放射能の合計。

NA:検出限界以下

吸収率 ; 単回投与による吸収率については表 8 に示したとおり、尿、胆汁および体組織(消化管内容物を除く)の放射能を合計すると、低用量では、雄ラットで 85.20%、雌で 72.86%が吸収された。これに対して、高用量では雄で 13.26%、雌で 11.78%であり、高用量投与時においては吸収率は低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

組織分布 ; 単回投与による投与放射能の組織分布を表 9-1~9-4 に示す。

表 9-1. 低用量群ラットにおける放射能の組織内分布 (投与放射能に対する割合[%])

試料	雄			雌		
	Tmax (5 時間)	Tmax/2 (21 時間)	最終屠殺 (168 時間)	Tmax (9 時間)	Tmax/2 (41 時間)	最終屠殺 (168 時間)
カーカス ^a	11.364	2.975	0.5643	18.016	3.982	2.3021
皮膚 ^b	3.155	1.179	0.0799	6.146	2.044	0.9395
全血 ^b	2.295	1.123	0.0918	2.886	1.979	1.0605
骨髄 ^b	0.457	0.103	NA ^c	0.686	0.141	0.0549
脳	0.015	0.005	NA	0.038	0.008	0.0031
脂肪 ^b	2.099	0.317	NA	4.926	0.770	0.3241
心臓	0.095	0.019	0.0012	0.143	0.028	0.0130
肺	0.127	0.031	0.0022	0.198	0.062	0.0301
脾臓	0.040	0.007	0.0006	0.057	0.010	0.0039
肝臓	6.830	1.527	0.0935	7.762	1.673	0.3282
腎臓	0.365	0.084	0.0057	0.420	0.072	0.0281
消化管	2.752	0.378	0.0086	2.933	0.225	0.0739
消化管内容物	59.197	15.946	0.0800	50.077	4.930	0.2195
下垂体	0.006	0.002	NA	0.017	0.002	0.0005
甲状腺	0.005	0.002	NA	0.011	0.002	0.0005
胸腺	0.025	0.005	NA	0.058	0.009	0.0050
精巣/卵巣	0.139	0.034	0.0020	0.016	0.006	0.0020
膵臓	0.036	0.007	0.0006	0.084	0.012	0.0052
副腎	0.016	0.003	NA	0.026	0.005	0.0017
子宮	-	-	-	0.044	0.021	0.0101
筋肉 ^b	5.595	0.949	0.0604	8.875	1.267	0.4912
膀胱	0.055	0.003	NA	0.012	0.004	0.0017
骨 ^b	0.389	0.111	0.0097	0.560	0.146	0.0699
合計	83.692	21.830	0.4181	64.985	3.8334	0.5612

a: カーカスの数値は合計には含まれていない。

b: 部分試料として採取した組織試料から、全体組織における推定回収率を求めた : 皮膚(19%)、全血(7.4%)、骨髄(2.3%)、脂肪(雄 7.1%、雌 5.7%)、筋肉(40.4%)および骨(5%)

c: 検出限界以下

-: 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 9-2. 高用量群ラットにおける放射能の組織内分布 (投与放射能に対する割合[%])

試料	雄			雌		
	Tmax (11 時間)	Tmax/2 (52 時間)	最終屠殺 (168 時間)	Tmax (12 時間)	Tmax/2 (64 時間)	最終屠殺 (168 時間)
カーカス ^a	3.798	0.9137	0.1575	5.783	0.9174	0.3268
皮膚 ^b	0.319	0.1934	0.0225	0.647	0.2994	0.1425
全血 ^b	0.235	0.1315	0.0216	0.386	0.3521	0.1405
骨髄 ^b	0.040	0.0154	NA ^c	0.101	0.0341	NA
脳	0.002	0.0006	NA	0.004	0.0015	0.0009
脂肪 ^b	0.156	0.0363	NA	0.746	0.2059	0.0817
心臓	0.007	0.0028	0.0005	0.017	0.0080	0.0028
肺	0.011	0.0049	0.0010	0.029	0.0122	0.0061
脾臓	0.003	0.0010	NA	0.007	0.0022	0.0008
肝臓	0.637	0.1985	0.0208	0.834	0.2710	0.0538
腎臓	0.029	0.0108	0.0016	0.050	0.0170	0.0053
消化管	0.593	0.0484	0.0061	0.612	0.0547	0.0175
消化管内容物	63.504	3.1994	0.0384	60.281	2.2748	0.0492
下垂体	0.001	NA	NA	0.004	0.0017	NA
甲状腺	0.001	NA	NA	0.002	0.0006	NA
胸腺	0.002	0.0010	NA	0.006	0.0022	0.0010
精巣/卵巣	0.014	0.0044	0.0007	0.003	0.0012	0.0009
膵臓	0.003	0.0012	NA	0.009	0.0038	0.0016
副腎	0.001	0.0004	NA	0.004	0.0014	0.0008
子宮	-	-	-	0.007	0.0045	0.0026
筋肉 ^b	0.428	0.1280	NA	1.157	0.2582	0.0867
膀胱	0.002	0.0006	NA	0.004	0.0011	NA
骨 ^b	0.040	0.0157	NA	0.075	0.0277	0.0132
合計	66.027	3.9819	0.0989	64.985	3.8334	0.5612

a: カーカスの数値は合計には含まれていない。

b: 部分試料として採取した組織試料から、全体組織における推定回収率を求めた : 皮膚(19%)、全血(7.4%)、骨髄(2.3%)、脂肪(雄 7.1%、雌 5.7%)、筋肉(40.4%)および骨(5%)

c: 検出限界以下

-: 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 9-3. 低用量群ラットにおける放射能の組織内分布 (残留濃度: μg 当量/g 組織)

試料	雄			雌		
	Tmax (5 時間)	Tmax/2 (21 時間)	最終屠殺 (168 時間)	Tmax (9 時間)	Tmax/2 (41 時間)	最終屠殺 (168 時間)
カーカス	1.464	0.359	0.055	2.279	0.502	0.238
皮膚	1.600	0.549	0.031	3.016	0.975	0.388
全血	2.990	1.345	0.090	3.624	2.425	1.126
骨髄	1.916	0.395	NA*	2.774	0.556	0.192
脳	0.185	0.051	NA	0.378	0.081	0.031
脂肪	2.842	0.395	NA	8.060	1.224	0.365
赤血球	2.490	0.692	0.060	2.629	1.038	0.535
心臓	2.718	0.586	0.029	4.004	0.838	0.339
肺	2.905	0.738	0.045	3.982	1.206	0.539
脾臓	1.790	0.311	0.020	2.624	0.401	0.146
肝臓	20.005	2.803	0.143	17.428	3.336	0.540
腎臓	4.108	0.931	0.048	4.741	0.793	0.248
消化管	13.842	1.853	0.023	11.935	0.878	0.236
消化管内容物	61.103	14.467	0.073	44.890	5.930	0.281
下垂体	5.335	2.707	NA	13.833	2.383	0.783
甲状腺	3.390	1.078	NA	4.436	1.889	0.372
胸腺	1.414	0.271	NA	2.099	0.372	0.155
精巣/卵巣	1.189	0.320	0.016	4.181	1.320	0.452
膵臓	2.078	0.380	0.022	3.997	0.482	0.207
副腎	8.588	1.336	NA	11.583	1.697	0.526
血漿	3.970	2.360	0.141	5.180	4.214	2.012
子宮	-	-	-	2.566	1.191	0.516
筋肉	1.334	0.208	0.011	2.048	0.284	0.096
膀胱	9.905	0.993	NA	3.534	1.187	0.435
骨	0.750	0.197	0.014	1.041	0.265	0.110

*: 検出限界以下

-: 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 9-4. 高用量群ラットにおける放射能の組織内分布(残留濃度： μg 当量/g 組織)

試料	雄			雌		
	Tmax (11 時間)	Tmax/2 (52 時間)	最終屠殺 (168 時間)	Tmax (9 時間)	Tmax/2 (41 時間)	最終屠殺 (168 時間)
カーカス	9.810	2.130	0.320	14.700	2.350	0.708
皮膚	3.140	1.827	0.184	6.510	3.030	1.222
全血	5.940	3.199	0.453	9.990	9.150	3.089
骨髄	3.280	1.194	NA*	8.390	2.850	NA
脳	0.454	0.151	NA	1.040	0.320	0.179
脂肪	4.100	0.918	NA	20.100	5.580	1.910
赤血球	4.140	1.854	0.259	6.970	3.840	1.285
心臓	4.310	1.503	0.175	10.700	4.060	1.194
肺	4.970	1.929	0.286	10.800	4.860	1.646
脾臓	2.660	0.746	NA	7.280	1.990	0.663
肝臓	31.100	7.450	0.699	40.700	15.100	1.800
腎臓	7.260	2.417	0.269	11.900	3.870	0.880
消化管	52.700	4.551	0.236	57.800	5.060	0.807
消化管内容物	1230.000	78.276	1.119	1290.000	47.800	1.315
下垂体	25.300	NA	NA	52.300	30.000	NA
甲状腺	14.200	NA	NA	36.000	9.790	NA
胸腺	2.240	0.831	NA	6.000	2.020	0.614
精巣/卵巣	2.680	0.744	0.114	16.900	5.170	1.695
膵臓	3.450	1.000	NA	9.090	2.590	0.786
副腎	14.200	4.012	NA	30.800	9.210	2.625
血漿	8.760	5.503	0.735	14.600	16.200	5.454
子宮	-	-	-	6.770	4.480	1.613
筋肉	1.980	0.569	NA	5.490	1.230	0.349
膀胱	12.700	3.473	NA	16.200	5.470	NA
骨	1.500	0.565	NA	2.850	1.060	0.429

* : 検出限界以下

- : 適用せず

単回低用量投与動物について、Tmax 時点(投与 5~9 時間後)の測定では、投与量の 1%以上に相当する残留放射能が肝臓、脂肪組織、血液、皮膚および筋肉から検出されたが、他の組織も含めてそれらの残留は急速に減少し、168 時間後にはほとんどの組織中残留が 0.1%未満となった。

高用量投与動物においても低用量動物と同様の分布がみられたが、投与量に対する残留量の割合は低く、雌の筋肉を除くすべての組織で 1%未満であった。

回収率および組織濃度のデータから、雌ラットは雄ラットと比較して残留放射能を多く保持していることが示された。また、血漿および組織中の残留放射能についても、低用量群および高用量群とも雌ラットにおいてより高濃度で残留する傾向がみられた。これらの所見は、雌より雄の半減期が短いことおよび、雄の尿中累積排泄率が僅かに大きいことに起因すると考えられた。

反復投与動物における組織分布を表 9-5 および表 9-6 に示す。

反復投与では、雄と比較して、雌においてより高濃度の放射能が組織に保持される傾向が見られた。残留放射能濃度の最高値は、最終投与後 24 時間目の雌の血漿で検出された 31.97 μg 当量/g であったが、この数値は、単回投与後 24 時間目のデータに基づく予測値と比べて 6.8 倍大きいものであった。雌ラットでは、14 日間の投与期間終了が近づくとつれ、血漿および組織中残留放射能濃度は僅かに増加する傾向を示していたが、ほぼプラトーに近かった。すべての観察時期において組織対血漿中濃度比が 1 以下であったことおよび投与期間終了後に残留放射能が速やかに減少することから、雌雄の体組織に供試検体は蓄積しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 9-5. 反復投与終了1日後および7日後の雄ラット組織中残留濃度および投与放射能に対する割合

試料	雄					
	15日目(投与終了翌日)			21日目(投与終了7日後)		
	組織濃度 (μg 当量/g)	組織:血漿	対投与量 (%)	組織濃度 (μg 当量/g)	組織:血漿	対投与量 (%)
カーカス*	0.94	0.20	0.58	0.33	0.65	0.24
皮膚	1.63	0.36	0.25	0.16	0.33	0.03
全血	2.53	0.55	0.15	0.38	0.70	0.03
骨髄	NA	NA	NA	NA	NA	NA
脳	0.08	0.02	0.00	NA	NA	NA
脂肪	0.57	0.12	0.04	0.21	0.40	0.02
赤血球	1.47	0.32	-	0.29	0.56	-
心臓	0.86	0.19	0.00	0.12	0.21	0.00
肺	1.34	0.29	0.00	0.23	0.44	0.00
脾臓	0.48	0.11	0.00	0.12	0.15	0.00
肝臓	4.51	0.98	0.15	0.41	0.8	0.02
腎臓	1.30	0.29	0.01	0.18	0.36	0.00
消化管	1.82	0.39	0.02	0.09	0.18	0.00
消化管内容物	19.34	4.16	0.98	0.19	0.39	0.01
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA
下垂体	NA	NA	NA	NA	NA	NA
甲状腺	0.39	0.08	0.00	NA	NA	NA
精巣/卵巣	0.53	0.12	0.00	0.07	0.13	0.00
膵臓	0.56	0.12	0.00	NA	NA	NA
副腎	1.53	0.33	0.00	NA	NA	NA
血漿	4.59	1.00	-	0.55	1.00	-
筋肉	0.28	0.06	0.09	0.04	0.07	0.01
膀胱	1.28	0.28	0.00	NA	NA	NA
骨	0.30	0.07	0.01	0.08	0.10	0.00
合計	-	-	1.72	-	-	0.12

*: カーカスの回収率は合計には含まれていない。

NA: それぞれの試料の分析値が定量限界以下であり、計算不能。

-: 計算不能。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 9-6. 反復投与終了 1 日後および 7 日後の雌ラット組織中残留濃度および投与放射能に対する割合

試料	雌					
	15 日目(投与終了翌日)			21 日目(投与終了翌日)		
	組織濃度 (μg 当量/g)	組織：血漿	対投与量 (%)	組織濃度 (μg 当量/g)	組織：血漿	対投与量 (%)
カーカス	3.64	0.12	2.15	1.42	0.1	0.92
皮膚	5.67	0.18	0.82	2.48	0.18	0.39
全血	17.81	0.56	1.00	7.57	0.54	0.46
骨髄	4.16	0.13	0.07	2.44	0.16	0.04
脳	0.51	0.02	0.00	0.22	0.02	0.00
脂肪	7.65	0.24	0.35	2.02	0.15	0.10
赤血球	8.01	0.25	NA	3.14	0.23	NA
心臓	5.29	0.17	0.01	2.29	0.16	0.01
肺	9.49	0.3	0.03	4.19	0.29	0.01
脾臓	3.07	0.1	0.00	1.17	0.08	0.00
肝臓	17.25	0.54	0.52	2.67	0.19	0.10
腎臓	4.94	0.15	0.03	2.1	0.15	0.01
消化管	5.49	0.17	0.09	1.38	0.1	0.02
消化管内容物	30.67	0.99	1.47	1.18	0.08	0.07
胸腺	12.44	0.4	0.00	4.06	0.31	0.00
下垂体	5.34	0.17	0.00	6.68	0.46	0.00
甲状腺	2.42	0.08	0.00	1.54	0.11	0.00
精巣/卵巣	8.3	0.26	0.00	3.43	0.25	0.00
膵臓	3.33	0.1	0.00	1.36	0.1	0.00
副腎	7.92	0.25	0.00	4.17	0.3	0.00
血漿	31.97	1	NA	13.95	1	NA
子宮	7.74	0.24	0.01	4.7	0.33	0.01
筋肉	1.41	0.04	0.43	0.63	0.05	0.21
膀胱	7.83	0.25	0.00	3.25	0.23	0.00
骨	1.48	0.05	0.06	0.68	0.05	0.03
合計	-	-	4.91	-	-	1.44

*: カーカスの回収率は合計には含まれていない。

NA: それぞれの試料の分析値が定量限界以下であり、計算不能。

-: 計算不能。

代謝物の同定 ; 単回投与動物における尿、糞および胆汁中の代謝物を表 10 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 10. 尿、糞および胆汁中の代謝物

投与量 (mg/kg 体重)	代謝物または 推定代謝物	投与放射能に対する割合							
		尿		糞		合計 (尿+糞)		胆汁 ^a	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	クロラントラニプロール[P]	0.45 ^b	0.57	4.46	6.72	4.92	7.29	0	0.14
200	クロラントラニプロール[P]	0.26	0.14	78.59	85.33	78.85	85.48		

a: 胆汁試料は、投与後 6-12 時間目までの低用量群から採取したものをを用いた。
 b: およびクロラントラニプロール[P]は ¹⁴C クロマトグラムに含まれていなかった。
 c: 同定されなかった。
 d: 質量分析で観察されたが、¹⁴C は定量できなかった。
 -: 計算不能
 -G: を示す。

尿については、投与後 6~12 時間目のプール試料を用いた質量分析により、最大 種類の種類が検出された。この内 種類はごく微量で同定できなかった。質量分析で検出された雌雄に共通な代謝物は、

であった。代謝物の化学

名および化学構造を IX-5 から IX-8 頁に示す。

HPLC により定量可能であった成分は、高用量群において雄で 種類、雌で 種類であった。クロラントラニリプロール は、共溶出したため分離できなかった。低用量群においては、雄で 種類、雌で 種類の種類成分ピークが検出された。尿中代謝物パターンについては、低用量投与群では は、雌よりも雄で多く検出され、

は雄の尿で検出されたが、雌の尿では検出されなかった。さらに は雄と比較して雌に多く検出されたが、 は、雄に多く検出された。

糞では、抽出液の質量分析により 種類の種類成分が検出された。この内、同定可能であった成分は 種類であり、うち 1 種類は親化合物であるクロラントラニリプロールであった。残りの成分の 種類は投与液調製の際に用いた ¹⁴C-クロラントラニリプロール原液に含まれる不純物と同定され、 種類はごく微量であったため同定されなかった。雌雄に共通な代謝物は、

であった。糞中代謝物についても雌雄間で若干の違いが認められ、 は雄の糞で、

は雌の糞でのみ検出された。低用量群では、雄および雌でそれぞれ 種類および 種類の種類成分が定量可能であったが、高用量群では代謝物の種類は減少し、雄および雌の糞でそれぞれ 種類および 種類の種類成分が検出されたに過ぎなかった。また、いずれの用量においても糞中の主な残留成分はクロラントラニリプロールで、代謝物としては が認められ、その量は低用量投与の雌において雄の約 2 倍であった。

胆汁の代謝物検討には低用量群のプール試料を用いた。質量分析により雄ラットの胆汁から 種類の種類成分が認められ、その内 種類が同定および定量された。 であり、 種類は 代

謝物であった。雄の胆汁から親化合物クロラントラニリプロールは検出されず、この化合物は肝臓において広範に代謝されることが確認された。雌ラットではクロラントラニリプロールが検出されたほか 種類の種類

、また、 種類の種類 代謝物が同定および定量されるなど、胆汁中の代謝物パターンには雌雄間で僅かに異なっていた。雄における胆汁中主要代謝物は

であり、投与量に対する割合はそれぞれ であった。一方、雌における胆汁

中主要代謝物は

で、

であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

反復投与動物における尿および糞中の代謝物を表 11 に示す。

表 11. 尿および糞中代謝物

代謝物	投与放射能に対する割合 [%]								
	尿			糞			合計(尿+糞)		
反復投与回数	1	7	14	1	7	14	1	7	14
クロラントラニプロール[P] ^a	0.11	0.33	0.76	18.27	42.64	37.84	18.38	42.97	38.60
雄									
雌									

- a: と ¹⁴C クロマトグラフィーによって分離することができなかった。
- b: 尿試料の質量分析により検出されたが、¹⁴C クロマトグラフィーによって親化合物と分離できなかった。
- c: 糞試料の質量分析により検出されたが、¹⁴C クロマトグラフィーによって親化合物と分離できなかった。
- d: 雄ラットにおける未同定代謝物の集合体。
- e: 雌ラットにおける未同定代謝物の集合体。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

反復投与動物の尿試料の質量分析によりクロラントラニリプロール、

成分が同定された。このうち、

は雄ラットでのみ、 は雌ラットでのみ検出される

など、代謝物には多少の違いが認められた。尿中から同定されたクロラントラニリプロール量は投与量の0.11~0.76%と低く、代謝物の量が多かった。同定された成分量は投与量の であつた。未同定成分は雌雄のいずれにおいても を占めていたが、いずれも に過ぎなかつた。

糞抽出液試料の質量分析により、クロラントラニリプロールのほかに

が同定された。 は雄ラットの糞においてのみ検出された

代謝物であつた。また、 は雌ラットの糞においてのみ検出された。同定された成分は、雌雄それぞれにおいて合計で投与量の であつた。1回目投与後ではこれら代謝物の排泄量は最も低かつたが、7および14回目投与後は比較的一定の値を示した。この他に、マイナーな の成分の存在が示唆されたが、いずれも投与量の であり、同定することはできなかつた。これら未同定代謝物の割合は、 に過ぎなかつた。

代謝経路 ; 同定した尿、糞および胆汁中の代謝物に基づいて、クロラントラニリプロールのラット体内における代謝経路を以下のとおり推定した。クロラントラニリプロールは、

と考えられる。

により、クロラントラニリプロールから

が生成され、その後、これらの代謝物がさらに を生成し、尿および糞中へと排泄される。

また、クロラントラニリプロールは

を生成する。同様の反応により、 を經由

して を生成する。又、 に より生成した。

が生成する。単

回投与試験の排泄物中に は検出されなかつたが はクロラントラニリプロールを用いた90日間混餌投与試験において、雌雄ラット血漿中の主要な中間代謝物として検出された。

は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

によって説明される。 は、雌ラットの排泄物から検出されなかった。

雄ラットでは、 の生成が主要な代謝経路であり、主として糞中に排泄された。

が生成した。

が生成した。

申請者註：単回投与試験、反復投与試験のいずれにおいても代謝物は同定されていないが、ラットを用いた 90 日間混餌試験における雄ラット血漿試料の分析結果により、であると推定された。

要約すると、

を經由して代謝されるものと推定される。

推定代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図 2. ラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 植物代謝

(1) 水稻における代謝試験

(資料 代2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名；3-プロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*:¹⁴C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試植物：水稻 (品種：Montsianell)

の試験圃場に設置したプラスチック製容器(0.315m×0.525m×0.390 m)×0.390m) 3個に砂利2cm および新鮮土壌33cmの層を形成し、
に水稻種子を播種した。5月18日に供試標識化合物を処理し、この
2日後に湛水して成熟の4日前に落水した。

方法：

試験溶液の ; をアセトンに溶解して等モル比で混合した後、溶媒を除去して冷凍保存した。薬剤処理当日に、フロアブル製剤の補助成分と共に粉碎し、蒸留水を加えて有効成分含有量20%の試験溶液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

- 処理方法 ; 本農薬の年間最大使用量の 3 倍量である 300g(有効成分)/ha に相当する量の試験溶液を、播種 16 日後の 1~2 葉期(単子葉および双子葉植物の生育段階を規定した BBCH コード: 11-12)に土壌表面に処理し、処理 2 日後に、約 3cm の深さに湛水した。
- 試料採取時期 および試料処理 ; 処理 14、28、56 日後および水稻が成熟した 132 日後に植物全体を採取した。未熟植物の試料は葉身、葉鞘および根に分け、成熟植物試料は葉身、葉鞘、根および花序に分けた。
- 分析方法 ; 抽出手順を次頁以降に示す。
試料を

抽出液について放射能測定および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析に適用した。最終的な残渣については放射能を測定した。放射能は外部標準チャンネル比法による自動クエンチ補正付きの液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。抽出残渣は燃焼し、得られた ^{14}C -二酸化炭素($^{14}\text{CO}_2$)をシンチレーション液と混合して測定した。紫外線検出器およびラジオ検出器付き HPLC により、抽出液の各放射能成分を定量した。代謝物については、残留放射エネルギーが多い成熟植物の葉に認められた各成分を同定し、得られた結果を玄米および籾殻に適用した。試料抽出液の有機相画分を濃縮し、逆相 HPLC により単離された各成分を高速液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS)分析および標準品との HPLC コクロマトグラフィーを行った。さらに、特定の代謝物についてはそれらの標準品を用いてシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)により構造を確認した。成熟植物葉試料の水相画分に存在する極性成分は HPLC でみられた各ピークを溶出し、放射能を測定して化学的特徴付けを行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<葉身および玄米試料の抽出・分析>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<葉鞘試料の抽出・分析>

<籾殻試料の抽出・分析>

結果：

吸収・移行
・分布

；表1に植物各部位の残留放射能を示す。処理14日後の葉身、葉鞘および根における放射能濃度はそれぞれ0.388、0.174および0.065 mg/kg、成熟植物では4.056、0.133および0.279 mg/kgであった。根および葉の放射能濃度が増加したことから、土壌中の供試化合物は根から吸収され、地上部へ移行すると考えられた。成熟植物の籾殻、玄米およびわらにおける残留放射能量は、それぞれ0.174、0.155および0.903 mg/kgであった。

表1. 植物各部位の総残留放射能濃度(TRR mg/kg)および総残留放射能量(μg/試料部位)

試料部位	試料採取時期(処理後経過日数)					
	14		56		132	
	TRR* mg/kg	総放射能	TRR mg/kg	総放射能	TRR mg/kg	総放射能
葉身	0.338	1.408	1.269	241.227	4.056	174.745
葉鞘	0.174	1.898	0.081	42.227	0.133	23.457
根	0.065	1.117	0.207	124.262	0.279	56.874
籾殻	/		/		0.174	9.875
玄米					0.155	74.246
植物全体総放射能(μg)	4.423		407.716		339.197	
供試化合物処理量(mg)	14.103		14.103		14.103	
残留量/処理量比(%)	<0.1		2.9		2.4	
わら**	濃度	/		/		0.903

*：試料の総放射能に対する割合

**：葉身と葉鞘の合計、それぞれの重量に基づいて計算した。

表中の値はいずれもクロラントラニリプロール当量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

抽出 ; 表 2 に各抽出段階の放射能を示す。玄米試料中放射能の約 70%が抽出された。

表 2. 植物試料中放射能の抽出結果

[数値は各試料の総残留放射能に対する割合(%)および放射能濃度(mg/kg)]

画 分		処理 14 日後		処理 56 日後		処理 132 日後							
		葉身	葉鞘	葉身	葉鞘	葉身	葉鞘*	籾殻	玄米				
抽出液 1 アセトニトリル	%	75.7	65.7	43.9	54.5	42.1	48.5	52.8	40.1				
	mg/kg	0.256	0.114	0.557	0.044	1.708	0.065	0.092	0.062				
抽出液 2 アセトニトリル/水	%	8.9	9.6	22.3	20.8	18.7	27.8	24.9	29.7				
	mg/kg	0.030	0.017	0.283	0.017	0.758	0.037	0.043	0.046				
抽出液 3 酵素	%	/				7.4	-	4.2	3.3				
	mg/kg					0.300	-	0.007	0.005				
抽出液 4 1M 塩酸	%					7.3	-	6.4	4.1				
	mg/kg					0.296	-	0.011	0.006				
抽出液 5 2M 塩酸	%					3.7	-	3.1	3.0				
	mg/kg					0.150	-	0.005	0.005				
抽出液 6 2M 水酸化ナトリウム	%					12.1	-	<1.0	<1.0				
	mg/kg					0.491	-	<0.001	<0.001				
抽出可能画分	%					84.6	75.3	66.2	75.3	91.3	76.3	91.4	80.2
抽出残渣	%					18.4	29.1	31.2	23.0	3.2	20.2	11.4	9.1
	mg/kg	0.062	0.051	0.396	0.019	0.130	0.027	0.020	0.014				
合 計	%	103.0	104.4	97.4	98.3	94.5	96.5	102.8	89.3				
	mg/kg	0.348	0.182	1.236	0.080	3.833	0.129	0.178	0.138				

*葉鞘の抽出残渣は酵素、酸およびアルカリ処理を実施しなかった。

代謝 ; 処理 132 日後の成熟植物について、葉身における代謝物の詳細な分布を表 3-1 および 3-2 に示し、玄米、籾殻およびわらにおける主な代謝物の分布を表 4 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 3-1. 成熟期(処理 132 日後)の水稻葉身における代謝物組成 [各試料の総放射能に対する割合(%)]

代謝物	抽出液[1+2]*		抽出液 3		抽出液 4		抽出液 5**	抽出液 6		抽出液 合計
	有機相	水相	有機相	水相	有機相	水相	有機相	有機相	水相	
クロラントネリプロール [P]	46.2	0.4	2.6	0.3	2.0	ND	0.3	0.5	ND	52.3

ND : 不検出
 — : 計算不能
 * : 抽出液
 ** :
 RT : HPLC 保持時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4. 成熟期(処理 132 日後)の水稻における代謝物組成

[各試料の総放射能に対する割合(%)および残留放射能濃度(mg/kg)]

抽出液	代謝物	試料					
		玄米		籾殻		わら*	
		%	mg/kg	%	mg/kg	%	mg/kg
抽出液 1 + 抽出液 2	クロラントラニプロール[P]	51.4	0.080	66.3	0.117	53.8	0.486
	抽出液 3						
抽出液 4							
抽出液 5							
抽出液 6							

* : わらの代謝物分布は、葉身および葉鞘それぞれのすべての抽出液(1- 6)から検出した代謝物の分布および試料重量に基づいて計算した。

** : 不検出

*** : 有機相に 4.3%、0.007mg/kg、水相に 1.1%、0.002mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

葉身の主な残留化合物は未変化のクロラントラニリプロールで、総放射能の 52.3%、濃度は 2.118 mg/kg であった。抽出液から

代謝経路 ; 畑地作物における代謝と異なり、湛水条件下で栽培した水稻に処理したクロラントラニリプロールから多数の微量代謝物が同定された。以下の代謝経路が推定された。

推定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図 1. 水稻における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) りんごにおける代謝試験

(資料 代3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名 ; 3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*:¹⁴C 標識位置

標識位置の ;

設定理由

供試植物 : りんご果樹(品種: Braeburn)

の試験施設内にある温室で、気温 10~30±5℃、日照時間 14 時間の環境下に設置した 45L 容のプラスチックポットに砂壤土を入れて栽培した。

方法:

試験溶液の ; 所定量の 標識体あるいは 標識体供試化合物約 27 mg を、補助成分約 107 mg と混合、粉碎した 20%フロアブル製剤に蒸留水を加えて 500 mL に希釈し、各標識体の試験溶液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

処理方法 ; 以下の表に示した期日に、試験溶液を計3回、りんご果樹の茎葉に散布処理した。1回の処理量は有効成分 100g/ha とした。3回の合計処理量、有効成分 300g/ha は、この農薬の1シーズン処理量と同量である。

試料採取時期 ; 第1回処理直後、第2回処理の直前、直後、第3回処理の直前、直後、15日後および30日後(成熟期)に、葉および果実試料を採取した。

処理回数	処理日(日/月/年)	処理間隔	試料採取時期
1	2003/04/22	-	処理直後
2	2003/06/19	28日	処理直前および処理直後
3	2003/07/31	42日	処理直前、処理直後、 処理15日後および処理30日後

試料処理 ; 試料を
および抽出

抽出した。

抽出および分析手順を図1、2に示す。

放射能の測定 ; 液体の試料にはシンチレーターを加えて、外部標準チャンネル比法による自動クウェンチ補正付きの液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。固体の試料は燃焼させ、発生した¹⁴C-二酸化炭素を吸収剤に吸収させ、シンチレーターを加えてLSCで放射能を測定した。

分析 ; HPLC分析に供する前に、必要に応じて試料をロータリーエバポレーターで濃縮した。抽出液および試料表面洗浄液を、紫外線検出器および放射能検出器付き(逆相)高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で放射能成分を分画し、各画分の放射能をLSCで測定した。放射能成分のHPLC保持時間を、非標識供試化合物および既知代謝物の標準品と比較し、さらに、液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS)を用いて化学的特徴付けを実施した。ただし、放射能濃度が極めて低い試料については分析の対象としなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

図 1.葉試料の抽出・分析手順

図 2.果実試料の抽出・分析手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-1. 標識体処理葉試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料面分および項目		植物試料採取時期						
		第1回 処理後	第2回処理		第3回処理			
			前	後	前	後	15日後	30日後
表面洗浄液	残留量	102.82	42.588	232.999	514.680	437.443	245.008	706.619
	濃度	7.331	2.046	6.860	3.969	12.744	5.559	2.737
	% TRR*	76.0	78.6	68.8	76.5	86.5	86.1	65.9
抽出液 1	残留量	29.414	8.688	96.247	133.256	60.251	35.778	315.911
	濃度	2.103	0.416	2.832	1.027	1.753	0.814	1.225
	% TRR	21.8	16.0	28.4	19.8	11.9	12.6	29.5
抽出液 2	残留量	2.883	2.642	8.368	19.182	5.677	2.952	41.401
	濃度	0.203	0.128	0.249	0.150	0.162	0.065	0.162
	% TRR	2.1	4.9	2.5	2.9	1.1	1.0	3.9
抽出残渣	残留量	0.113	0.279	0.944	5.738	2.146	0.784	7.599
	濃度	0.010	0.013	0.030	0.047	0.059	0.019	0.029
	% TRR	0.1	0.5	0.3	0.9	0.4	0.3	0.7
合計	残留量	135.23	54.197	338.558	672.856	505.517	284.522	1071.530
	濃度	9.646	2.603	9.971	5.188	14.733	6.457	4.153

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

表 1-2 標識体処理葉試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg) および総残留放射能に対する割合(%)

試料面分および項目		植物試料採取時期						
		第1回 処理後	第2回処理		第3回処理			
			前	後	前	後	15日後	30日後
表面洗浄液	残留量	101.864	37.616	175.893	376.158	325.034	218.976	844.033
	濃度	7.178	1.567	5.323	2.725	8.824	4.217	3.223
	% TRR*	76.8	37.1	70.1	73.2	90.7	84.5	75.3
抽出液 1	残留量	25.953	61.488	71.992	119.411	23.011	34.007	229.769
	濃度	1.832	2.565	2.179	0.864	0.623	0.654	0.877
	% TRR	19.6	60.7	28.7	23.2	6.4	13.1	20.5
抽出液 2	残留量	4.616	1.392	1.901	14.438	8.660	4.495	37.038
	濃度	0.327	0.059	0.061	0.104	0.233	0.085	0.141
	% TRR	3.5	1.4	0.8	2.8	2.4	1.7	3.3
抽出残渣	残留量	0.213	0.853	1.272	3.881	1.836	1.791	10.474
	濃度	0.019	0.034	0.038	0.030	0.049	0.035	0.039
	% TRR	0.2	0.8	0.5	0.8	0.5	0.7	0.9
合計	残留量	132.646	101.349	251.058	513.888	358.541	259.269	1121.314
	濃度	9.347	4.225	7.594	3.723	9.729	4.991	4.280

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-3. 標識体処理果実試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg) および総残留放射能に対する割合(%)

試料面分および項目		植物試料採取時期							
		第1回 処理後	第2回処理		第3回処理				
			前	後	前	後	15日後	30日後	
表面 洗浄液	残留量	17.885	11.819	71.431	56.100	100.785	128.292	439.475	
	濃度	0.616	0.063	0.387	0.097	0.157	0.127	0.084	
	% TRR*	91.6	71.9	95.5	87.9	96.5	92.6	78.8	
抽出液 1	有機相	残留量	1.535	3.723	2.670	6.293	2.511	7.606	93.468
		濃度	0.053	0.020	0.015	0.011	0.004	0.008	0.018
		% TRR	7.9	22.6	3.6	9.9	2.4	5.5	16.8
	水相	残留量	/	/	/	/	/	0.620	/
		濃度	/	/	/	/	/	0.001	/
		% TRR	/	/	/	/	/	0.4	/
抽出液 2	残留量	0.088	0.610	0.506	0.596	0.706	0.803	15.076	
	濃度	0.003	0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.003	
	% TRR	0.5	3.7	0.7	0.9	0.7	0.6	2.7	
抽出残渣	残留量	0.017	0.296	0.175	0.824	0.413	1.241	9.409	
	濃度	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	
	% TRR	0.1	1.8	0.2	1.3	0.4	0.9	1.7	
合 計	残留量	19.525	16.448	74.782	63.813	104.415	138.562	557.428	
	濃度	0.672	0.088	0.405	0.110	0.163	0.138	0.107	

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

表 1-4. 標識体処理果実試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料面分および項目		植物試料採取時期						
		第1回 処理後	第2回処理		第3回処理			
			前	後	前	後	15日後	30日後
表面洗浄液	残留量	16.542	3.870	51.298	33.047	139.968	116.395	457.065
	濃度	0.598	0.022	0.274	0.043	0.202	0.095	0.069
	% TRR*	95.6	68.1	92.0	77.5	94.9	91.8	74.8
抽出液 1	残留量	0.665	1.610	3.388	8.297	6.438	8.250	119.529
	濃度	0.024	0.009	0.018	0.011	0.009	0.007	0.018
	% TRR	3.8	28.3	6.1	19.5	4.4	6.5	19.6
抽出液 2	残留量	0.091	0.086	0.661	0.741	0.516	0.769	26.379
	濃度	0.003	0.000	0.004	0.001	0.001	0.001	0.004
	% TRR	0.5	1.5	1.2	1.7	0.3	0.6*	4.3
抽出残渣	残留量	0.006	0.120	0.428	0.546	0.523	1.367	7.697
	濃度	0.000	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001
	% TRR	<0.1	2.1	0.8	1.3	0.4	1.1	1.3
合 計	残留量	17.304	5.686	55.775	42.631	147.445	126.781	610.670
	濃度	0.626	0.032	0.298	0.055	0.213	0.104	0.092

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-1. 標識体処理葉における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料採取時期			第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 3 回	第 3 回
試料画分および項目			処理後	処理前	処理前	15 日後	30 日後
表面 洗浄液	クロラントラニプロール	% TRR*	74.9	77.4	74.5	83.5	63.8
		濃度	7.224	2.015	3.863	5.388	2.649
抽出液 1	クロラントラニプロール	% TRR	20.3	14.9	18.9	11.4	24.9
		濃度	1.953	0.389	0.980	0.738	1.033
抽出液 2	クロラントラニプロール	% TRR	-	5.4	2.7	0.6	2.9
		濃度	-	0.140	0.139	0.036	0.121
合 計		% TRR 濃度					

()内の数字は化合物数を示す

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

-: 検出せず

表 2-2. 標識体処理果実における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料採取時期			第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 3 回	第 3 回	
試料画分および項目			処理後	処理前	処理前	15 日後	30 日後	
表面 洗浄液	クロラントラニプロール	% TRR*	90.4	67.4	84.3	87.1	76.2	
		濃度	0.608	0.059	0.093	0.120	0.081	
抽出液 1	クロラントラニプロール	有機相	% TRR	-	13.9	6.3	4.3	7.3
			濃度	-	0.012	0.007	0.006	0.007
	クロラントラニプロール	水相	% TRR	/	2.3	-	-	-
			濃度	/	0.002	-	-	-
抽出液 2	クロラントラニプロール	% TRR	-	-	-	-	-	
		濃度	-	-	-	-	-	
合 計		% TRR 濃度						

()内の数字は化合物数を示す

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

-: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-3. 標識体処理葉における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料採取時期			第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 3 回	第 3 回	
試料画分および項目			処理後	処理前	処理前	15 日後	30 日後	
表面 洗浄液	クロラントラニプロール	% TRR*	75.3	34.6	71.4	82.3	72.2	
		濃度	7.038	1.460	2.658	4.107	3.092	
		% TRR 濃度						
抽出液 1	クロラントラニプロール	% TRR	18.3	52.8	23.3	13.6	19.5	
		濃度	1.706	2.231	0.866	0.680	0.836	
		% TRR 濃度						
抽出液 2	クロラントラニプロール	有機相	% TRR	-	1.2	1.9	0.5	2.0
			濃度	-	0.051	0.072	0.027	0.087
			% TRR 濃度					
	クロラントラニプロール	水相	% TRR	/	-	/	/	/
濃度			/	-	/	/	/	
		% TRR 濃度						
合 計			% TRR 濃度					

()内の数字は化合物数を示す

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

-: 検出せず

表 2-4. 標識体処理果実における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および総残留放射能に対する割合(%)

試料採取時期			第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 3 回	第 3 回	
試料画分および項目			処理後	処理前	処理前	15 日後	30 日後	
表面 洗浄液	クロラントラニプロール	% TRR*	94.7	61.6	72.4	83.6	73.8	
		濃度	0.592	0.020	0.040	0.087	0.068	
		% TRR 濃度						
抽出液 1	クロラントラニプロール	有機相	% TRR	-	23.2	18.6	2.6	9.3
			濃度	-	0.007	0.010	0.002	0.008
			% TRR 濃度					
	クロラントラニプロール	水相	% TRR	/	/	-	/	-
濃度			/	/	-	/	-	
		% TRR 濃度						
抽出液 2	クロラントラニプロール	% TRR	-	-	-	-	-	
		濃度	-	-	-	-	-	
		% TRR 濃度						
合 計			% TRR 濃度					

()内の数字は化合物数を示す

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

-: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3)レタスにおける代謝試験

(資料 代 4)

試験機関:

報告書作成年: [GLP 対応]

供試標識化合物: ^{14}C -クロラントラニプロール

化学名 ; 3-ブromo-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]
-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度: %(原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*: ^{14}C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試植物 : レタス (品種: Green Salad Bowl)

試験圃場に 1m×1.5m の区画を設け、15cm 間隔の畝に 4cm 間隔で播種し、
第 1 回散布の前に 12cm 間隔となるように間引きした。

方法:

処理液の調製 ; 標識体および 標識体を 1:1 のモル比で混合し、これにフロア
ブル製剤の補助成分を加えて製造した有効成分濃度 20%の製剤を
粉碎し、蒸留水で希釈して処理液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

処理方法 ; 有効成分 100g/ha の薬量で合計 3 回、茎葉散布処理した。第 1 回処理は播種 5 週後、発芽 29 日後の 3 葉期、第 2 回はそれから 13 日後の 9 葉期、第 3 回はさらに 10 日経過後で成熟の 15 日前に実施した。合計 3 回の有効成分投下量は 300g/ha で、この量は本農薬の 1 シーズンの使用量に相当する。

試料採取時期 ; 第 1 回処理直後、第 2 回処理の直前、直後、第 3 回処理の直前、直後、7 日後および 15 日後(成熟期)に試料を採取した。

処理回数	処理日(日/月/年)	処理間隔	試料採取時期
1	2003/07/15	-	処理直後
2	2003/07/28	13 日	処理直前および処理直後
3	2003/08/07	10 日	処理直前、処理直後、 処理 7 日後および処理 15 日後

抽出 ; 採取した試料は

抽出した。各試料の抽出手順を以降

に示す。

<レタス組織試料からの抽出・分析>

<3 回目処理後 15 日目に採取したレタス組織の表面洗浄液の固相抽出>

分 析 ; 試料抽出液中の放射能濃度は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて測定した。固体試料は燃焼させ、発生した CO₂ をシンチレーターと混合し、LSC で放射能含量を測定した。
抽出液およびレタス表面洗浄液はロータリーエバポレーターで濃縮した後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。表面洗浄液については高速液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS)により化合物の特徴付けを実施した。

結 果

吸収・移行 ; 各回の処理直後には試料の総放射能の 66.8~92.1%が表面洗浄液中および分布 ; 存在し、処理した放射能は主に植物表面に存在した。処理後、時間の経過に伴い、植物組織の抽出液に放射能の割合が高くなったことから、内部への移行が示唆された。第2回および第3回処理直前の放射能残留量および濃度は前回処理直後より著しく減少した。また、最終処理直後の放射能濃度は 1.339 mg/kg であったが、15日後に収穫した成熟植物の濃度は 0.301 mg/kg に減少した。成熟植物の総放射能の 43.8%が洗浄により除去された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1. 各回処理前後の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)および試料の総放射能に対する割合(%)

試料画分および項目		植物試料採取時期						
		第1回 処理後	第2回処理		第3回処理			
			前	後	前	後	7日後	15日後
表面洗浄液	残留量	573.8	26.1	8164.6	224.4	1691.8	1620.7	424.0
	濃度	1.245	0.071	2.634	0.062	1.121	0.226	0.132
	% TRR*	66.8	37.3	92.1	70.9	83.7	60.7	43.8
抽出液 1	残留量	279.1	41.5	674.5	90.2	313.4	958.6	483.2
	濃度	0.606	0.113	0.217	0.025	0.208	0.134	0.150
	% TRR	32.5	59.3	7.6	28.5	15.5	35.9	49.9
抽出液 2	残留量	4.5	1.9	21.3	ND	12.1	59.1	43.6
	濃度	0.009	0.005	0.006	ND	0.008	0.008	0.014
	% TRR	0.5	2.7	0.2	ND	0.6	2.2	4.5
抽出残渣	残留量	1.0	0.5	5.0	2.0	4.0	30.1	17.6
	濃度	0.002	0.002	0.003	0.001	0.003	0.004	0.005
	% TRR	0.1	0.8	0.1	0.6	0.2	1.1	1.8
合計	残留量	858.4	70.1	8865.4	316.7	2021.4	2668.4	968.4
	濃度	1.864	0.190	2.860	0.088	1.339	0.372	0.301

ND: 検出せず

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニプロール当量

代謝

; 表 2 に各抽出画分にみられた放射能成分の割合および濃度を示す。
 いずれの試料においても、試料中に残留する総放射能(TRR)の 80%
 以上がクロラントラニプロールであった。HPLC 保持時間が 5 分
 以下の化合物、保持時間がクロラントラニプロール(約 45 分)より
 短い 20~45 分および 50 分以上の位置にいくつかのピークが認めら
 れたが、それらは微量であり、単独では TRR の 0.8%を超える化合
 物はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2. 残留放射能成分の割合および濃度(クロラントラニリプロール当量)

試料 画分	試料採取時期	試料の総放射能に対する割合(%)					放射能濃度(mg/kg)				
		第1回 処理後	第2回 処理前	第3回 処理前	第3回 7日後	第3回 15日後	第1回 処理後	第2回 処理前	第3回 処理前	第3回 7日後	第3回 15日後
表面 洗浄液	クロラントラニリプロール	66.1	34.5	64.1	62.8	39.1	1.232	0.066	0.033	0.234	0.118
	未同定代謝物	-	-	0.1	-	-	-	0.005	<0.001	-	-
	RT* 4-5分	-	-	-	0.1	-	-	-	-	0.001	-
	RT 40-43分	0.2	0.1	0.4	0.4	0.1	0.004	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
	RT 53-55分	-	0.3	1.7	0.1	0.1	-	0.001	0.001	<0.001	<0.001
抽出液 1	クロラントラニリプロール	28.4	57.7	28.6	36.5	45.4	0.530	0.110	0.025	0.135	0.137
	未同定代謝物	-	0.9	-	-	0.1	-	0.002	-	-	-
	RT 1分	0.1	0.3	0.1	0.2	0.4	0.001	-	<0.001	0.001	<0.001
	RT 4-5分	-	-	-	0.1	-	-	0.001	-	<0.001	0.001
	RT 20-22分	-	-	-	0.1	-	-	-	-	<0.001	-
	RT 23-25分	-	-	-	0.1	-	-	-	-	<0.001	-
	RT 32-33分	-	-	-	0.1	-	-	-	-	<0.001	-
	RT 34-36分	-	-	-	0.1	-	-	-	-	0.001	-
	RT 40-43分	-	-	-	0.2	-	-	-	-	0.001	-
	RT 50-53分	0.2	-	-	0.3	-	0.003	-	-	0.001	-
RT 53-55分	-	0.1	-	0.1	-	-	<0.001	-	<0.001	-	
抽出液 2	クロラントラニリプロール	/	/	/	/	4.2	/	/	/	/	0.013
	未同定代謝物 RT 29-31分	/	/	/	/	0.1	/	/	/	/	<0.001
合 計**		95.0	93.1	95.7	101.1	85.2	1.770	0.178	0.060	0.375	0.269

* : HPLC 保持時間

** : 同定された成分の合計。 斜線は同定を実施しなかったことを示す。

-: 検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(4) トマトにおける代謝試験

(資料 代5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名 ; 3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]
-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*: ¹⁴C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試植物 : トマト (品種: Money Maker)

発芽後 19 日目のトマト幼植物体を、15L 容のプラスチック容器内の砂壤土
に移植し栽培した。栽培は 試験施設内にある温室で
行った。

方 法 :

試験溶液の調製 ; 標識体および 標識体をそれぞれ 51.26 mg および 51.23 mg 量りとり、ガラス製ホモジナイザー内で補助成分とあわせて混合、粉碎し調製した 20%フロアブル製剤を、蒸留水を用いて 300 mL に希釈し、処理に用いた。

処理方法 ; 以下の表に示した期日にトマトの茎葉に散布処理を行った。1 回の散布は有効成分 100g/ha とし、合計 3 回の処理を行った。3 回の合計処理量である 300g/ha の有効成分量は、本農薬の 1 シーズンの使用量に等しい。

試料採取時期 ; 第 1 回処理直後、第 2 回処理の直前および直後、第 3 回処理の直前、直後、15 日後および 30 日後(成熟期)に、葉および果実を試料として採取した。

処理回数	処理日(日/月/年)	処理間隔	試料採取時期
1	2003/07/22	-	処理直後
2	2003/08/14	23 日	処理直前および処理直後
3	2003/09/10	27 日	処理直前、処理直後、 処理 15 日後および処理 30 日

試料の処理および抽出 ; 採取した試料を

抽出した。

放射能の測定 ; 液体試料の放射能濃度は、試料にシンチレーターを加えて、外部標準チャンネル比法による自動クウェンチ補正付きの液体シンチレーションカウンター(LSC)により測定した。固体試料は燃焼させ、遊離した ¹⁴C-二酸化炭素を吸収剤に吸収させ、シンチレーターを加えて LSC により放射能を測定した。

分 析 ; HPLC 分析に供する前に、必要に応じて試料を濃縮した。抽出液および試料表面洗浄液を、紫外線検出器および放射能検出器付き(逆相)高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で放射能成分を分画し、各画分の放射能を LSC で測定した。抽出および分析手順を図 1 に示す。放射能成分の HPLC 保持時間を、非標識供試化合物および既知代謝物の標準品と比較し、さらに、高速液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて化学的特徴付けを実施した。ただし、放射能濃度が極めて低い試料については分析の対象としなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

<葉試料からの抽出・分析スキーム>

<果実試料からの抽出・分析スキーム>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

吸収・移行
および分布 ; 各試料採取時期における試料表面の残留放射能および植物体内に吸収・移行した放射能の分布を表 1 および表 2 に示す。

果実および葉試料のいずれにおいても、残留放射能は主に表面洗浄液に存在し、抽出液中の放射能濃度はわずかであった。

成熟期の果実における総残留放射能の大部分は果実表面に留まっており、第 3 回処理 15 日後の試料では、試料残留放射能総量(TRR)の 78.7%が表面洗浄液に存在し、果実抽出液中の放射能は

抽出液からは TRR の 21.0%が認められ、
からは検出されなかった。

葉についても果実とほぼ同様に、第 3 回処理 15 日後の試料では 73.4%が洗浄液に存在した。葉と果実において吸収・分布の差はほとんど見られなかった。

代 謝 ; 表 2 に、クロラントラニリプロールおよび未同定代謝物の割合および濃度の推移を示す。

全ての試料において、同定可能な残留成分は未変化のクロラントラニリプロールのみであった。HPLC および LC/MS 分析により、数種のマイナーな成分の存在が示唆されたが、いずれも TRR の 0.9%以下と極微量であったため、これらを同定することは出来なかった。葉と果実の間に分解程度の差は認められず、葉に特有の代謝物は存在しないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-1. 葉試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)および試料の総放射能に対する割合(%)

試料		1回目 処理後	2回目処理		3回目処理			
			前	後	前	後	15日後	30日後
表面洗浄液	残留量	14.670	21.382	157.143	113.682	187.424	257.229	286.765
	濃度	0.795	0.251	1.004	0.482	1.676	1.799	1.129
	% TRR*	92.9	78.9	76.5	52.0	71.4	73.4	82.7
抽出液 1	残留量	1.039	4.415	43.368	95.9	68.735	83.363	54.386
	濃度	0.056	0.052	0.277	0.407	0.615	0.583	0.214
	% TRR	6.6	16.3	21.1	43.9	26.2	23.8	15.7
抽出液 2	残留量	0.076	0.942	4.144	7.334	4.628	7.755	4.478
	濃度	0.004	0.011	0.026	0.031	0.042	0.054	0.018
	% TRR	0.5	3.5	2.0	3.4	1.8	2.2	1.3
非抽出残渣	残留量	0.011	0.355	0.827	1.576	1.666	2.208	1.266
	濃度	0.001	0.004	0.005	0.006	0.014	0.015	0.005
	% TRR	0.1	1.3	0.4	0.7	0.6	0.6	0.4
合計	残留量	15.796	27.094	205.482	218.492	262.453	350.555	346.895
	濃度	0.856	0.318	1.313	0.926	2.348	2.451	1.365

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

表 1-2. 果実試料の放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)および試料の総残留放射能に対する割合(%)

試料		1回目 処理後	2回目処理		3回目処理				
			前	後	前	後	15日後	30日後	
表面洗浄液	残留量	NA	0.312	24.129	4.576	18.186	40.731	45.447	
	濃度	NA	0.001	0.064	0.008	0.025	0.044	0.011	
	% TRR*	NA	85.0	87.9	64.8	79.2	78.7	82.8	
抽出液 1	有機相	残留量	NA	ND	3.275	2.275	4.598	10.898	8.867
		濃度	NA	ND	0.009	0.004	0.006	0.012	0.002
		% TRR	NA	ND	11.9	32.2	20.0	21.0	16.2
	水相	残留量				0.415**	0.192**		
		濃度				0.000**	0.000*		
		% TRR				2.1**	0.8**		
抽出液 2	残留量	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	濃度	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	% TRR	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
非抽出残渣	残留量	NA	0.055	0.050	0.067	ND	0.152	0.578	
	濃度	NA	<0.001	<0.001	0.000	ND	<0.001	<0.001	
	% TRR	NA	15.0	0.2	0.9	ND	0.3	1.1	
合計	残留量	NA	0.367	27.454	7.063	22.976	51.781	54.892	
	濃度	NA	0.001	0.073	0.012	0.032	0.056	0.013	

*: 総残留放射能に対する割合 (%)

残留量の値はクロラントラニリプロール当量

** : 検出限界(0.001 mg/kg)以上であったが、定量限界(0.002 mg/kg)以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-1. 葉における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および試料の総残留放射能に対する割合(%)

試料			1回目 処理後	2回目 処理前	3回目処理		
					前	7日後	15日後
表面洗浄液	クロラントラニブ [®] ロール	%TRR*	81.7	76.7	51.7	72.1	81.9
		濃度	0.548	0.244	0.479	1.767	1.118
抽出液 1	クロラントラニブ [®] ロール	%TRR	5.4	13.7	42.5	23.0	15.1
		濃度	0.046	0.044	0.394	0.564	0.206
抽出液 2	クロラントラニブ [®] ロール	%TRR	-	3.0	1.9	2.0	1.1
		濃度	-	0.009	0.018	0.047	0.016
合計							

-: 検出せず ()内の数字は代謝物の数を示す

*:総残留放射能に対する割合

** :HPLC 保持時間

表 2-2. 果実における残留放射能成分の濃度(mg/kg)および試料の総残留放射能に対する割合(%)

試料				1回目 処理後	2回目 処理前	3回目処理		
						前	7日後	15日後
表面洗浄液	クロラントラニブ [®] ロール		%TRR	NA	85.3	59.0	76.4	78.8
			濃度	NA	0.001	0.007	0.043	0.010
抽出液 1	クロラントラニブ [®] ロール	有機相	%TRR	NA	-	-	16.5	13.4
			濃度	NA	-	-	0.009	0.002
	クロラントラニブ [®] ロール	水相	%TRR			26.2		
			濃度			0.004		
抽出液 2	クロラントラニブ [®] ロール		%TRR	NA	-	-	-	-
			濃度	NA	-	-	-	-
合計			%TRR					
			濃度					

NA:試料採取せず -:検出せず

*:総残留放射能に対する割合

()内の数字は代謝物の数を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

3. 土壌中動態

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験

(資料 土1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名；3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

標識位置の ;

設定理由

供試土壌 : 日本で採取した水田土壌を 2 mm の篩に通して試験に供した。供試土壌の特性を以下に示す。なお、燻蒸抽出法により測定した微生物バイオマスは、79.20 µgC/g 土壌であった。

土性	組成(%)			有機物含量 (%)	pH		有機炭素 含量 (%)	陽イオン 交換容量 (c mol/kg)	含水量 (%)	圃場 容水量 (%)
	砂	シルト	粘土		H ₂ O	KCl				
埴壌土	45.4	29.7	24.9	1.54	6.2	4.6	0.9	11	19.02	58.43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

方 法 :

処理溶液の調製 ; 供試標識化合物をアセトニトリルに溶解した原液から窒素気流下で溶媒を留去し、残留物をアセトニトリルに再度溶解した後、Milli-Q 水で希釈し処理溶液を作成した。

土壌の調製 ; ガラス製のインキュベーション容器に、2 mm の篩に通した試験土壌を約 68 g(乾土重)採取し、これに Milli-Q 水を添加して水深約 1 cm の湛水条件土壌を調製した。添加水量は約 45.5 g であった。非滅菌土壌のほかに、110°C、1 時間のオートクレーブ処理を 2 回実施し調製した滅菌土壌を用いての検討を行なった。
非滅菌土壌用の試験容器 18 個および滅菌土壌用の試験容器 14 個を用意し、各試験容器は 25±2°C の暗所条件の土壌恒温槽中で 14 日間プレインキュベートした。

処理方法 ; アセトニトリルに溶解した 標識体あるいは 標識体を、0.3 µg/g 乾土の薬量で試験系の土壌表面に滴下して処理した。処理直後に土壌の混和を行った。
非滅菌土壌の試験容器にはエタンジオールによる揮発性有機物トラップおよび 1M NaOH による CO₂ トラップを装着し、処理直後に採取した分析用の試料以外は 25°C 暗所でインキュベートした。滅菌土壌試料の容器には 0.2 µm のフィルターを挿入し、試験期間を通じて無菌条件を維持した。
試験はそれぞれ 2 反復で行った。

試料採取時期 ; 非滅菌土壌試料は処理直後、7、14、30、60、100 および 180 日後の 7 時点、滅菌土壌試料は処理直後、14、30、60 および 100 日後の 5 時点で土壌を採取した。

分析 ; 土壌および水中の抽出性放射能は、LSC で測定した。水相はデカントして土壌から分離し、濾過したものを測定した。土壌相は

を測定し

た。

土壌から発生した CO₂ は NaOH トラップにより捕集し、LSC で測定した。非抽出性残渣は燃焼させ、燃焼物の放射能を測定した。

田面水および土壌の抽出液濃縮物の測定には、HPLC および TLC を用いた。

逆相 HPLC および順相 TLC による標準品とのコクロマトグラフィーを行い、クロラントラニプロールおよびその代謝物を同定した。代謝物標準品として

を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本試験における試料の分析スキームを以下に示す。

*処理 180 日後の非滅菌土壌試料抽出残渣の有機物をヒューミン、フルボ酸および腐植酸に分画し、定量した。滅菌土壌試料ではこの操作は実施しなかった。

図 1. 土壌および水試料の抽出、分析スキーム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

放射能の推移 ; 表 1 に放射能回収率を示す。

非滅菌土壌では、田面水中に回収された放射能は、全インキュベーション期間を通じて両標識体とも減少した。また土壌抽出液中に回収された放射能は、60 日後に最大値に到達し、180 日後には再び減少した。非抽出性残渣は処理直後では定量限界以下であったが、180 日後には標識体処理試料では処理放射能の 20.08 %に、標識体処理試料では 17.33 %となり、インキュベーション期間中に増加した。両標識体とも 14 日目以降から $^{14}\text{CO}_2$ が検出され、その量は試験期間を通じて増加し、180 日後には標識体で処理放射能の 2.82 %、標識体で 2.41 %となった。揮発性有機物は検出されなかった。

滅菌土壌では、田面水中に回収された放射能は全インキュベーション期間を通じて両標識体とも減少した。また、土壌抽出液中に回収された放射能は 100 日後には最大になり、標識体で処理放射能の 90.72 %、標識体で 91.99 %であった。非抽出性残渣はインキュベーション期間中に僅かに増加し、処理直後では定量限界以下であったが 100 日後には標識体で処理放射能の 2.77 %に、標識体では 1.16 %となった。滅菌土壌の容器には揮発性物質捕集装置を装着しなかった。

表 1. 放射能回収率(処理放射能に対する各時点の試料放射能の割合、%)

土 壌	試料採取時期(日)	標識体						標識体					
		田面水	土 壤		揮発性物質		合計	田面水	土 壤		揮発性物質		合計
			抽出液	残渣	CO ₂	VO*			抽出液	残渣	CO ₂	VO*	
非滅菌土壌	0	89.93	6.84	<LOQ**	NS***	NS	96.62	88.48	7.57	<LOQ	NS	NS	96.05
	7	22.67	67.60	4.01	<LOQ	<LOQ	94.09	22.24	67.87	4.39	<LOQ	<LOQ	94.50
	14	13.71	74.32	8.75	0.17	<LOQ	96.95	14.32	71.78	7.49	0.14	<LOQ	93.73
	30	9.27	77.14	9.82	1.16	<LOQ	97.20	8.87	79.84	7.23	0.83	<LOQ	96.77
	60	4.55	79.55	11.74	1.91	<LOQ	97.75	5.04	81.91	9.87	1.50	<LOQ	98.32
	100	2.14	77.03	14.04	1.91	<LOQ	95.12	3.83	78.09	11.90	1.93	<LOQ	95.75
	180	2.47	68.87	20.08	2.82	<LOQ	94.24	4.08	74.81	17.33	2.41	<LOQ	98.63
滅菌土壌	0	86.43	6.29	<LOQ			92.72	89.83	5.85	<LOQ			95.68
	14	18.34	76.27	<LOQ			94.61	19 .	75.91	<LOQ			95.71
	30	12.03	85.28	0.83			98.14	12.15	84.81	<LOQ			97.16
	60	6.67	88.72	1.88			97.27	8.65	87.46	1.50			97.61
	100	6.08	90.72	2.77			99.57	5.48	91.99	1.16			98.63

*VO：揮発性有機物

**LOQ：測定限界未満

***NS：試料採取せず

代謝物分布 ; 表 2 に各代謝物の処理放射能に対する割合、表 3 にそれらの濃度を示す。

非滅菌土壌では、処理後、クロラントラニリプロールの水相中放射能および土壌中放射能を合計した総放射能は緩やかに減少し、処理 180 日後には 標識体で処理放射能の 54.04%、 標識体では 66.71% となった。水相にはいずれの標識体についても、単独で処理放射能の 1% を超える代謝物は検出されなかった。土壌には主な代謝物として が同定され、 標識体で処理放射能に対して最大 13.69% (0.043 ppm)、 標識体では最大 13.11%(0.041 ppm)であった。この代謝物以外に、 標識体を処理した試料には

、 標識体では が検出、同定されたがいずれも処理放射能の 5%未満であった。 は、

標識体処理の水相に最大 3.52%が認められたが、土壌中には検出されず、 標識体処理の水相には最大 2.93%、土壌中に最大 3.31% が検出された。

滅菌土壌では、処理後、クロラントラニリプロールの総放射能の減少はわずかであった。処理直後の放射能は 標識体、 標識体処理でそれぞれ 91.23%、94.25%でこれらに対して、180 日後にそれぞれ 87.38%、90.41%検出された。主な代謝物は で、 標識体処理試料において最大 5.62%(0.018 ppm)、 標識体では最大 3.01% (0.009 ppm)であった。これ以外に、

が検出されたが、いずれも微量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2. 代謝物分布(処理放射能に対する割合、%)

土 壤	試料 採取 時期	試料	処理放射能に対する代謝物の割合(%)												
			標識体の代謝物						標識体の代謝物						
			E2Y45* [P]						E2Y45 [P]						
非 滅 菌 土 壤	0 日	水相	87.75						87.08						
		土壌	6.69						7.73						
		計	94.44						94.81						
	7 日	水相	21.26						20.74						
		土壌	67.41						65.91						
		計	88.67						86.65						
	14 日	水相	11.80						10.33						
		土壌	70.68						67.34						
		計	82.48						77.67						
	30 日	水相	5.65						5.53						
		土壌	68.48						70.64						
		計	74.13						76.17						
	60 日	水相	3.37						3.30						
		土壌	66.60						66.67						
		計	69.97						69.97						
	100 日	水相	1.47						1.69						
		土壌	65.30						64.26						
		計	66.77						65.95						
	180 日	水相	1.57						1.97						
		土壌	52.47						64.74						
		計	54.04						66.71						
	滅 菌 土 壤	0 日	水相	84.94						88.40					
			土壌	6.29						5.85					
			計	91.23						94.25					
14 日		水相	17.35						19.07						
		土壌	74.09						74.44						
		計	91.44						93.51						
30 日		水相	11.47						11.53						
		土壌	80.94						80.45						
		計	92.41						91.98						
60 日		水相	6.33						8.14						
		土壌	83.48						84.27						
		計	89.81						92.41						
100 日		水相	5.68						5.02						
		土壌	81.70						85.39						
		計	87.38						90.41						

ND:検出せず。 -:計算せず。
未同定:複数の少量代謝物を含む。
*:クロラントラニプロール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表3. 代謝物の濃度

土壌	試料採取時期	試料	処理放射能に対する代謝物の濃度(μg クロラントラニリプロール当量/g)											
			標識体の代謝物						標識体の代謝物					
			E2Y45* [P]						E2Y45 [P]					
非滅菌土壌	0日	水相	0.278						0.272					
		土壌	0.021						0.024					
		計	0.299						0.296					
	7日	水相	0.067						0.065					
		土壌	0.214						0.205					
		計	0.281						0.270					
	14日	水相	0.037						0.032					
		土壌	0.224						0.209					
		計	0.261						0.241					
	30日	水相	0.018						0.017					
		土壌	0.217						0.219					
		計	0.235						0.236					
	60日	水相	0.011						0.010					
		土壌	0.211						0.208					
		計	0.222						0.218					
	100日	水相	0.005						0.005					
		土壌	0.207						0.200					
		計	0.212						0.205					
180日	水相	0.005						0.006						
	土壌	0.166						0.202						
	計	0.171						0.208						
滅菌土壌	0日	水相	0.269						0.276					
		土壌	0.020						0.018					
		計	0.289						0.294					
	14日	水相	0.055						0.059					
		土壌	0.235						0.232					
		計	0.290						0.291					
	30日	水相	0.036						0.036					
		土壌	0.257						0.251					
		計	0.293						0.287					
	60日	水相	0.020						0.025					
		土壌	0.265						0.263					
		計	0.285						0.288					
	100日	水相	0.018						0.016					
		土壌	0.259						0.266					
		計	0.277						0.282					

ND:検出せず。 -: 計算せず。
未同定: 複数の少量代謝物を含む。
*: クロラントラニリプロール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

半減期 ;各試料採取時点におけるクロラントラニリプロール量を時間の関数としてプロットし、これらのデータポイントに最良の適合を示す直線をModelManager®を用いて求めた。

親化合物の分解速度を表す一次式は

$$M_p(T) = M_0 * \exp(-k_p * t)$$

ここで、

M_0 = 時間 0 における被験物質の濃度(処理放射能に対する%)

M_p = 時間 t における被験物質の濃度(処理放射能に対する%)

k_p = 被験物質についての一次分解速度定数(日⁻¹または時間⁻¹)

t = 処理後経過時間(日)

DT₅₀ および DT₉₀ は以下の式により求められる。

$$DT_{50} = \ln 2/k$$

$$DT_{90} = \ln 10/k$$

結果を表 3 に示す。

好気湛水土壤中でのクロラントラニリプロールの DT₅₀ および DT₉₀ は、それぞれ 284 日および 942 日であった。

表 3. クロラントラニリプロールの湛水土壤における推定半減期

試験系		速度定数(日)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	r ²
非滅菌	水中	0.185	4	12	0.987
	系全体	0.00244	284	942	0.775
滅菌	水中	0.0987	7	23	0.970
	系全体	0.000423	1640	5450	0.548

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

抽出残渣の分画 ; 処理 180 日後の非滅菌土壌の有機物をヒューミン、フルボ酸および腐植酸に分画した結果を表 4 に示す。各画分放射能の合計は、抽出残渣の放射能(表 1 の土壌残渣、¹⁴C 標識体で処理放射能の 20.08%、³H 標識体で 17.33%)に対して回収率がそれぞれ 109.08%、94.41%であった。

表 4. 処理 180 日後の非滅菌土壌試料抽出残渣中有機物の分画結果

(数値は処理放射能に対する割合、%)

土壌	¹⁴ C 標識体				³ H 標識体			
	ヒューミン	フルボ酸	腐植酸	残渣計	ヒューミン	フルボ酸	腐植酸	残渣計
非滅菌土壌	13.31	6.63	1.96	20.08	9.48	5.57	1.32	17.33

代謝分解経路 ; 好氣的湛水土壌における推定分解経路を図 1 に示す。本試験の結果から、クロラントラニリプロールは好氣的湛水土壌中で
 ことにより を生成した。非滅菌土壌におけるこの代謝物の生成量が滅菌土壌中の生成量の 2 倍以上であることから、この代謝は非生物プロセスよりも生物プロセスの方が主であると考えられた。さらに とは別の経路により、
 を生成する経路が推定された。

図 2. 好氣的湛水土壌における推定分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 論： 本試験結果より、クロラントラニリプロールは生物学的および非生物学的プロセスにより代謝分解され、好氣的湛水土壤系から消失するものと考えられる。主要な分解生成物は であり、これ以外に、 が同定され、これらは により生成されると推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2) 好氣的土壤中動態試験

(資料 土2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニプロール

化学名；3-プロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度	%	%

標識位置の ;
設定理由

供試土壌 ; アメリカ合衆国ミシシッピ州、Oktebbeha、Starkville より採取した Marietta 土壌を 2 mm の篩に通し、試験に供した。
供試土壌の特性を以下に示す。

土性	組成 (%)			有機物 含量 (%)	pH		有機炭素 含量 (%)	陽イオン 交換容量 (meq/100g)	含水量 (%)	圃場 容水量 (%)
	砂	シルト	粘土		H ₂ O	KCl				
砂壤土	62.72	24.77	12.51	N/A	7.0	5.9	0.6	10.2	7.4	41.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

方 法 :

処理溶液の調製 ; アセトニトリルに溶解した 標識体または 両標識体原液を窒素気流下で濃縮乾固し、残留物をアセトニトリルに再度溶解した後、Milli-Q 水を加えてそれぞれの標識体の処理溶液を調製した。

土壌の調製 ; 2mm の篩に通した試験土壌 50 g(乾土相当)を、各インキュベーション用容器にとり、水分含量が 1 バール下における最大容水量の 45%となるよう水分を添加した。
全ての容器をフロースルー系内に收容し、少なくとも 7 日間プレインキュベートした。ただし、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ の 標識体用の 3 個の容器は試験系の再調整のため、最長 6 日間プレインキュベートした。

処理方法 ; 試験容器にはエタンジオールによる揮発性有機物トラップおよび 1M NaOH による CO_2 トラップを装着した。 標識体および 標識体処理溶液を $0.3 \mu\text{g/g}$ 乾土の葉量で別々に用いて試験系の土壌表面に滴下処理し、処理直後に土壌の混和を行った。処理直後に採取を行った試料以外の試験容器は、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ または $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ の暗所でインキュベートした。試験は 2 反復で行った。

試料採取時期 ; $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 試験群からは処理直後と 7、15、30、60、90、120、180、240、300 および 365 日後の 11 時点、 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 試験群からは処理直後と 7、15、30、60、90、120、180 および 240 日後の 9 時点で、各土壌各標識体処理群から各 1 点の土壌を採取した。

分 析 ; 土壌中の抽出性放射能は、液体シンチレーションカウンター(LSC)により測定した。
各試験群の土壌試料を一夜 50 mL の水中に浸漬後、[アセトニトリル:水(9:1、v/v)]を加え振とうし、これを遠心分離して上清を分離した。同様の抽出操作をさらに 2 回繰り返す、3 つの抽出液をあわせたものを抽出セット 1 とした。
[アセトニトリル:1N ギ酸(4:1、v/v)]混合液で 2 回抽出を行い、それぞれの抽出液をあわせたものを抽出セット 2 とし、続いて [1N ギ酸:0.1% ドデシル硫酸ナトリウム(3:1、v/v)]混合液で 2 回抽出を行い、それぞれの抽出液をあわせたものを抽出セット 3 とした。
クロラントラニリプロールおよびその代謝物の同定は、逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)による標準品と試料のコクロマトグラフィーによって行った。
また残渣土壌は乳鉢で粉碎したものを燃焼し、遊離した二酸化炭素をシンチレーターと混合し LSC により分析して ^{14}C を定量した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本試験における試料分析の手順を以下に示す。

結 果：

放射能の挙動

- ①25±2℃試験群 ; 抽出液中のクロラントラニリプロール量は、 標識体および
標識体についてそれぞれ0日目の処理放射能の100.28 および
93.03 %から365日目の74.94 および70.62 %に減少した。
- ②35±2℃試験群 ; 25±2℃試験群と比べて親化合物量は急速に減少し、 標識体およ
び 標識体についてそれぞれ0日目の処理放射能の102.85 および
91.00 %から240日目の63.70 および62.54 %に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-1. 標識体:25°C条件下での放射能分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

	試料採取時期 (日)										
	0	7	15	30	60	90	120	180	240	300	365
抽出液 1	97.20	91.66	93.27	87.82	90.54	83.52	86.67	78.03	75.67	71.50	72.93
抽出液 2	7.07	6.75	6.35	5.78	10.93	5.86	ns	6.31	5.52	6.42	6.12
抽出液 3	ns	0.85	0.63	0.67	1.43	0.89	1.04	0.77	0.58	1.35	0.91
抽出液 4	ns	ns	ns	1.59	ns	2.63	3.48	3.28	4.63	4.18	3.55
抽出液 5	ns	ns	ns	1.08	ns	2.07	2.94	2.52	3.39	2.84	3.42
抽出液 6	ns	ns	ns	ns	ns	2.04	1.89	2.31	2.65	2.98	2.79
抽出液 7	ns	ns	ns	ns	ns	0.73	0.64	0.69	0.95	1.10	1.04
抽出液 8	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	2.89	3.81	4.68	5.09
抽出液 計	104.27	99.26	100.25	96.94	102.90	97.74	96.66	96.80	97.20	95.05	95.85
非抽出残渣	1.11	2.38	3.17	3.42	8.56	5.03	5.16	4.28	4.52	6.07	7.08
CO ₂	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.22	0.14	0.60	0.30
揮発性有機物	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
物質収支	105.38	101.64	103.42	100.36	111.42	102.77	101.82	101.30	101.86	101.72	103.23

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

表 1-2. 標識体:25°C条件下での代謝物分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

残留物	試料採取時期 (日)										
	0	7	15	30	60	90	120	180	240	300	365
クロアントレリア [®] ロール	100.28	94.07	93.74	87.44	93.50	87.86	86.00	80.44	79.00	73.91	74.94

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-1. 標識体: 25°C条件下での放射能分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

	試料採取時期 (日)										
	0	7	15	30	60	90	120	180	240	300	365
抽出液 1	92.68	92.97	93.90	88.18	81.03	82.08	83.59	76.53	73.06	69.93	69.91
抽出液 2	7.61	7.03	6.91	6.01	11.64	5.56	ns	5.96	5.17	6.39	5.60
抽出液 3	ns	0.83	0.59	0.97	1.50	0.95	1.16	0.86	0.61	1.24	0.76
抽出液 4	ns	ns	ns	ns	2.29	2.59	3.86	3.80	4.62	3.83	3.73
抽出液 5	ns	ns	ns	ns	1.29	1.85	3.00	3.19	3.31	2.97	3.43
抽出液 6	ns	ns	ns	ns	ns	2.19	2.13	2.70	2.75	3.13	3.31
抽出液 7	ns	ns	ns	ns	ns	0.74	0.66	0.88	1.08	1.12	1.16
抽出液 8	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	3.59	3.89	4.61
抽出液 計	100.29	100.83	101.40	95.16	97.75	95.96	94.40	93.92	94.19	92.50	92.51
非抽出残渣	1.08	2.55	3.45	6.44	5.51	4.59	4.78	7.04	4.48	5.97	6.69
CO ₂	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.52	0.52	1.16	1.90	2.36	3.73	5.26
揮発性有機物	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
物質収支	101.37	103.38	104.85	101.60	103.78	101.07	100.34	102.86	101.03	102.20	104.46

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

表 2-2. 標識体: 25°C条件下での残留代謝物分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

残留物	試料採取時期 (日)										
	0	7	15	30	60	90	120	180	240	300	365
クロアトリアニブ [®] ロール	93.03	92.48	93.04	86.98	86.42	82.70	81.72	78.46	76.91	70.60	70.62

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 3-1. 標識体:35°C条件下での放射能分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

	試料採取時期 (日)								
	0	7	15	30	60	90	120	180	240
抽出液 1	98.84	88.23	87.20	81.30	72.52	75.67	78.29	68.18	63.58
抽出液 2	7.53	6.61	5.86	5.69	10.06	6.32	ns	4.86	4.80
抽出液 3	ns	0.78	0.64	0.87	1.53	0.97	1.37	1.33	0.58
抽出液 4	ns	ns	1.31	2.45	3.35	3.51	3.50	4.58	2.52
抽出液 5	ns	ns	1.12	3.18	2.15	2.73	4.23	4.14	2.52
抽出液 6	ns	ns	ns	1.40	3.14	2.99	2.94	3.00	4.49
抽出液 7	ns	ns	ns	ns	0.82	0.94	0.87	0.99	1.40
抽出液 8	ns	ns	ns	ns	ns	2.85	4.92	5.10	12.13
抽出液 9	ns	ns	ns	ns	ns	ns	Ns	2.41	2.76
抽出液 計	106.37	95.62	96.13	94.89	93.57	95.98	96.12	94.59	94.78
非抽出残渣	1.12	4.16	3.56	4.21	6.77	5.66	6.34	6.24	5.31
CO ₂	ns	0.28	0.20	0.24	0.47	0.61	0.50	0.76	1.22
揮発性有機物	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
物質収支	107.49	100.06	99.89	99.34	100.81	102.25	102.96	101.59	101.31

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

表 3-2. 標識体:35°C条件下での残留代謝物分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

残留物	試料採取時期 (日)								
	0	7	15	30	60	90	120	180	240
クロラントテニリブ [®] ロール	102.85	85.96	84.33	80.31	78.80	76.56	74.66	66.22	63.70

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-1. 標識体: 35°C条件下での放射能分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

	試料採取時期 (日)								
	0	7	15	30	60	90	120	180	240
抽出液 1	88.44	86.04	90.16	82.89	73.44	73.33	75.93	63.37	59.13
抽出液 2	7.87	6.40	6.29	5.85	10.99	5.91	ns	5.22	4.05
抽出液 3	ns	0.59	0.54	0.80	1.50	0.88	1.10	0.90	0.51
抽出液 4	ns	1.23	ns	2.47	3.09	3.66	4.92	4.61	14.40
抽出液 5	ns	0.89	ns	2.59	2.13	2.71	4.54	4.15	4.22
抽出液 6	ns	ns	ns	ns	3.51	3.24	2.76	3.60	1.78
抽出液 7	ns	ns	ns	ns	0.97	1.19	0.88	1.08	0.49
抽出液 8	ns	ns	ns	ns	ns	2.62	3.53	5.02	3.17
抽出液 9	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	2.27	ns
抽出液 計	96.31	95.15	96.99	94.60	95.63	93.54	93.66	90.22	87.75
非抽出残渣	1.09	2.37	5.67	5.78	6.51	5.31	5.72	6.56	5.47
CO ₂	ns	0.31	0.30	0.54	0.88	2.43	2.91	5.59	7.27
揮発性有機物	ns	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
物質収支	97.40	97.83	102.96	100.92	103.02	101.28	102.29	102.37	100.49

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

表 4-2. 標識体: 35°C条件下での残留代謝物分布 [表中の値は処理放射能に対する割合(%)]

残留物	試料採取時期 (日)								
	0	7	15	30	60	90	120	180	240
クロントラニア [®] ロール	91.00	83.84	84.27	77.95	77.62	73.65	72.38	63.94	62.54

ns = 試料採取を行なわなかった。

<LOQ = 定量限界以下

半減期 ; 各試料採取時点におけるクロラントラニリプロール量を、時間の関数としてプロットし、これらのデータポイントに最良の適合を示す直線を ModelManager®を用いて求めた。

被験物質の分解速度を表す微分一次式は

$$\frac{dM_p}{dt} = k_p * M_p$$

この式を積分し、非線形最小二乗法による適合を用いて実験データに回帰した結果、得られた積分式は

$$M_p = M_0 * \exp(-k_p * t)$$

ここで、 M_0 = 時間 0 における被験物質の濃度(処理放射能に対する%)
 M_p = 時間 t における被験物質の濃度(処理放射能に対する%)
 k_p = 被験物質についての一次分解速度定数(日⁻¹または時間⁻¹)
 t = 処理後経過時間(日)

クロラントラニリプロールの消失速度は 35℃において一段と速かった。上記の数式より求めた推定半減期を表 5.に示す。

表 5. クロラントラニリプロールの好氣的土壌中における推定半減期

試験系	一次速度定数(日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	r ²
砂壤土、25℃	7.82×10 ⁻⁴	886	2940	0.876
砂壤土、35℃	1.57×10 ⁻³	443	1470	0.815

代謝 ; いずれの試験系においても、親化合物の時間経過に伴う減少が認められ、クロラントラニリプロールは生物学的および非生物学的プロセスにより分解した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

好気土壌中におけるクロラントラニプロールの推定分解経路を、図1に示した。

図 1. 好気土壌における推定代謝経路

結 論： 本試験結果から、クロラントラニプロールは好氣的土壌中から緩やかに消失するものと考えられる。好氣的土壌中でのクロラントラニプロールの消失には、分解および二酸化炭素への無機化を含む複数のプロセスが存在することが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

4. 水中動態

(1)加水分解動態試験

(資料 水1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニプロール

化学名；3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*: ¹⁴C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試水溶液 ; pH4 クエン酸緩衝液
pH7 トリスマレイン酸緩衝液
pH9 ホウ酸緩衝液
供試水溶液は全て滅菌して用いた。

試験容器 ; ガラス製の加水分解容器に試験溶液を入れ、テフロン加工をしたキャップで固く栓をし試験を行なった。試験容器はアルミホイルで覆い暗所条件に保ち、恒温槽に静置し 25±1℃に保った。
試験容器は全てオートクレーブ滅菌した。

方 法；

緩衝液の調製 ; 0.02M クエン酸緩衝液は、0.1M クエン酸および 1M クエン酸ナトリウムを Milli-Q 水で定容し、よく混合したものをさらに Milli-Q 水で希釈し調製した。

0.02M トリスマレイン酸緩衝液は、0.2M トリスマレイン酸および 0.2M 水酸化ナトリウム溶液を Milli-Q 水で定容し、よく混合したものをさらに Milli-Q 水で希釈し調製した。

0.02M ホウ酸緩衝液は、0.05M ホウ砂溶液と 0.01M 塩酸溶液を混合し、さらに Milli-Q 水で定容し調製した。

処理方法

; アセトニトリルに溶解させた 標識体および 標識体クロラントラニプロール溶液を、初期濃度 0.6 µg/mL となるように pH 4、7 および 9 の滅菌緩衝液に溶解し、25±1°C、暗所条件下で加水分解試験を行った。pH 4、7 試料は処理直後(0 日)および 7、14、21、30 日後に、pH 9 試料は処理直後(0 日)および 3、7、10、14、21、30 日後に各試料を採取し、液体シンチレーションカウンター(LSC)および/また高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて分析を行い、加水分解速度、総放射能および分解物を測定した。

半減期

; 両標識体から得た処理放射能の割合を用いて、未変化親化合物の非線形一次反応速度式モデルを積分し、非線形最小二乗法適合手順を用いて試験データに回帰させることで算定した。

$$M_p = M_0 * \exp(-k_p * t)$$

$$M_x = C * k_p * \frac{M_0}{k_x - k_p} * [\exp(-k_p * t) - \exp(-k_x * t)]$$

ここで、

M_0 = 0 時間における親化合物濃度(µg/mL)

M_p = t 時間における親化合物濃度(µg/mL)

M_x = t 時間における分解物濃度(µg/mL)

C = 分解物を生成する親化合物の総質量画分

k_p = 親化合物の一次反応速度定数(日)

k_x = 分解物の一次反応速度定数(日)

t = 処理後時間、日数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果；

分布

；pH4 および pH7 滅菌緩衝液におけるクロラントラニリプロール量は、両標識体とも試験期間を通して処理放射能の 93～109%の範囲内であった。数種類の微量分解物が検出されたが、いずれも処理放射能の 2%を上回るものはなかった。

pH9 滅菌緩衝液中のクロラントラニリプロール量は明確な減少を示し、標識体については 0 日目で処理放射能の 93.37%から 30 日目の 13.19%まで減少した。また、標識体については、0 日目で処理放射能の 91.90%から 30 日目の 12.75%にまで減少した。主要な分解物として が検出され、その量は経時的に増加する傾向を示し、30 日目には投与放射能の 86.70%を占めた。数種の未同定分解生成物が低濃度で認められ、そのうち 30 日目には検出されなかったものについては であると推測される。

各緩衝液における放射能分布を表 1 から表 3 に示す。

表 1. pH4 緩衝液における各標識体の濃度(μg/mL)および処理放射能に対する割合(%)

加水分解生成物			経 過 時 間 (日)				
			0	7	14	21	30
標 識 体	クロラントラニリプロール	%AR*	102.46	105.52	104.52	103.70	104.84
		濃度	0.656	0.676	0.670	0.665	0.672
		%AR					
		濃度					
	装置洗浄液	%AR	1.46	0.43	0.29	0.33	0.25
		濃度	-	-	-	-	-
	% 回収率	%AR	103.92	105.95	104.81	105.68	105.09
		濃度	-	-	-	-	-
標 識 体	クロラントラニリプロール	%AR	98.65	103.73	104.91	103.68	102.94
		濃度	0.587	0.618	0.625	0.617	0.614
		%AR					
		濃度					
	装置洗浄液	%AR	1.58	0.40	0.34	0.40	NQ
		濃度	-	-	-	-	-
	% 回収率	%AR	100.23	104.98	105.25	107.76	105.53
		濃度	-	-	-	-	-

-: 検出せず

NQ: 定量限界以下

Rt: HPLC 保持時間

*: 処理放射能に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2. pH7 緩衝液における各標識体の濃度(μg/mL)および処理放射能に対する割合(%)

加水分解生成物			経過時間 (日)					
			0	7	14	21	30	
標識体	クロラントラニブ [®] ロール	%AR*	108.82	106.32	104.06	106.59	108.98	
		濃度	0.667	0.652	0.638	0.654	0.668	
		%AR						
		濃度						
	装置洗浄液	%AR	1.41	0.38	0.51	0.40	0.38	
		濃度	-	-	-	-	-	
	% 回収率	%AR	110.23	108.36	105.64	108.13	110.66	
		濃度	-	-	-	-	-	
	標識体	クロラントラニブ [®] ロール	%AR	95.41	99.75	98.49	97.77	93.36
			濃度	0.586	0.613	0.605	0.601	0.574
			%AR					
			濃度					
		%AR						
		濃度						
装置洗浄液		%AR	1.41	0.52	0.38	0.39	0.93	
		濃度	-	-	-	-	-	
% 回収率		%AR	96.82	100.27	98.87	99.19	99.07	
		濃度	-	-	-	-	-	

-: 検出せず

Rt : HPLC 保持時間

*: 処理放射能に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 3. pH9 緩衝液における各標識体の濃度(μg/mL)および処理放射能に対する割合(%)

加水分解生成物		経過時間 (日)								
		0	3	7	10	14	21	30		
標識体	クロラントラニブ [®] ロール	%AR*	93.37	74.10	69.10	44.48	39.36	21.46	13.19	
		濃度	0.638	0.506	0.472	0.304	0.269	0.147	0.090	
		%AR								
		濃度								
	装置洗浄液	%AR	0.79	0.51	0.64	0.63	0.82	1.02	0.97	
		濃度	-	-	-	-	-	-	-	
	回収率 (%)	%AR	98.11	94.75	101.12	102.02	100.07	99.69	92.87	
		濃度	-	-	-	-	-	-	-	
	標識体	クロラントラニブ [®] ロール	%AR	91.90	74.65	65.53	42.34	45.43	12.71	12.75
			濃度	0.549	0.446	0.391	0.253	0.272	0.076	0.076
		%AR								
		濃度								
		%AR								
		濃度								
		%AR								
		濃度								
装置洗浄液		%AR	1.25	1.11	0.53	0.51	0.57	0.62	NQ	
		濃度	-	-	-	-	-	-	-	
回収率 (%)		%AR	97.47	100.93	103.64	98.34	98.88	100.40	99.45	
		濃度	-	-	-	-	-	-	-	

-: 検出せず

Rt : HPLC 保持時間

*: 処理放射能に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

加水分解 ; クロラントラニリプロールの滅菌緩衝液中での加水分解は、pH9
においては速やかな分解が認められたが、典型的な使用および暴露
に関する pH4 および 7 においては加水分解に対して安定であり、
ほとんど加水分解を受けないものと推察された。

は pH9 において検出された唯一の加水分解物であり、ク
ロラントラニリプロールからの により生成されるものと
推定される。

クロラントラニリプロール

図 1. 推定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

推定半減期 ; クロラントラニプロール単一の一次速度定数、DT₅₀、DT₉₀ および r² を以下に示す。

表 4. 25°C 緩衝液におけるクロラントラニプロールの分解速度定数および推定半減期

pH	速度定数 (日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	r ²
4	na	na	na	na
7	na	na	na	na
9	0.069	10	33	0.96

na: 半減期を算定することができなかった

pH4 および pH7 においてはほとんど加水分解が認められなかったため、クロラントラニプロールの減少は認められず、有意な半減期を算定することができなかった。

また、単一の について算定した一次速度定数は 0.001 未満であり、DT₅₀、DT₉₀ は本試験期間をはるかに超えた。このことから、 は pH9 滅菌緩衝液中ではそれ以上は加水分解されないものと考えられる。

結 論 : 本試験結果より、クロラントラニプロールは pH4 および pH7 では加水分解に対して安定であるが、pH9 では急速に加水分解すると考えられる。pH9 におけるクロラントラニプロールの推定半減期は 10 日であった。pH9 において、唯一の加水分解生成物である が検出されたが、この は pH9 においてはそれ以上加水分解しないことが示唆された。以上から、水中でのクロラントラニプロールの主要な消失経路は、塩基性環境下におけるの加水分解であると推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2)水中光分解動態試験

(資料 水2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニリプロール

化学名；3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： %(原体)

標識位置		
構造式		
比放射能		
放射化学的純度		

*: ¹⁴C 標識位置

標識位置の ;
設定理由

供試緩衝液 ; pH7 リン酸塩緩衝液 (滅菌)

供試自然水 ; 水を

に採取し、光増感剤としてアセトニトリルを、試料中に1%以下となるよう添加した。使用前に0.2 μmのフィルターで滅菌した。供試自然水の硬度は、CaCO₃として81.01 mg/L、溶存性有機態炭素は19.6 mg/L、pHは7.0であった。

光源 ; キセノンランプを用いる人工照明装置

UV フィルターで290nm以下を除去

光強度 ; 456 W/m²(波長範囲 300~800nm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

方 法 ;

緩衝液の調製 ; 触媒作用を最小限にするために、緩衝液濃度を 0.01M とした。100 mL の 0.2M トリスマレイン酸溶液および 96 mL の 0.2M 水酸化ナトリウム水溶液を Milli-Q 水で定容とし調製後、濾過滅菌した 0.01M の pH7 滅菌緩衝液を供試した。

試験方法 ; 標識体および 標識体クロラントラニリプロールを 0.6 $\mu\text{g/mL}$ となるように緩衝液および自然水に添加し、人工太陽光照射下での光分解性を検討した。光は上方より照射し、温度は $25\pm 1^\circ\text{C}$ に保った。また、暗所対照として、暗条件に保った緩衝液および自然水中でのクロラントラニリプロールの分解試験を行った。溶解補助剤としてアセトニトリルを用いたが、その濃度は試料中に助剤として 1%未満であった。

試験容器 ; 試験は揮発性物質捕集用の通気口を付けた石英ガラス容器を用いて行い、採取口を密封した。照射試験系は、光源の下に作成した水盤に保持し、一定温度の水を連続的に循環させ $25\pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。非照射試験用容器も同様に、揮発性物質の採取口を付け、密封した。試験容器は暗所の水槽に置き、試料温度を $25\pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。試験容器は滅菌したものをを用いた。

分析 ; 試料は試験開始後 0, 1, 5 および 12 時間目および処理後 1, 2, 5, 8, 15 および 21 日目に採取し、液体シンチレーションカウンター(LSC)および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて各試料中の総放射能およびクロラントラニリプロールの消失を測定し、光分解物を同定した。

結 果 ;

分布 ; 光照射した滅菌緩衝液においては、両標識体とも主要な光分解物として 標識体 が検出された。クロラントラニリプロールは、 標識体は 0 時間目の 98.6%から、5 日目には検出限界以下まで減少し 標識体においても 8 日の試料採取までに検出されなくなった。 標識体処理試料において始めに検出された光分解物は であり、次いで が認められた。両標識体においてこれらの検出順序は同じであった。また、微量の光分解物が数種類認められたが、HPLC による保持時間 3.3~3.5 分に現れた未同定分解物(21 日目試料において 5%)および 8.2 分に現れた未同定分解物(8 日目試料において 6.3%)以外は、試験期間を通して処理放射能の 5%以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

暗所対照試料においてはクロラントラニリプロール濃度の変化は小さく、処理放射能に対して 標識体 21 日目試料では 93.0%を、
標識体 21 日目試料では 93.5%を占めていた。

光照射した滅菌自然水においては、 標識体では 1 日目試料で処理放射能の 5.8%に、 標識体では 2 日目試料で処理放射能の 1.0%にまで減少し、急速な分解を示した。両標識体処理試料とも、主要な光分解物としては が認められたが、

は処理 1 日目までに 5%以下の濃度で認められたのみで、その後は検出されなかった。

暗所対照試料において、試験終了時の放射能濃度は 標識体で 94.5%、 標識体で 97.2%であり、どちらの標識体についてもクロラントラニリプロールはほとんど分解されなかった。数種類の微量分解物が検出されたものの、いずれも処理放射能の 5%未満であった。各緩衝液における放射能分布を表 1 から表 4 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1. 光照射 pH7 滅菌緩衝液における各標識体の濃度(μg/mL)および処理量に対する割合(%)

光分解生成物		経過時間										
		0	1時間	5時間	12時間	1日	2日	5日	8日	15日	21日	
標 識 体	クロアトネリ プ ^o ロール	%AR* 濃度	98.6 0.568	88.8 0.516	61.9 0.352	45.0 0.260	17.5 0.102	3.6 0.021	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	1.0 0.008	0.9 0.007	0.5 0.005	1.3 0.009	0.7 0.008	1.6 0.014	1.1 0.008	1.1 0.009	1.1 0.007
	回収率	%AR 濃度	99.4 0.573	100.2 0.585	100.9 0.576	97.3 0.564	99.2 0.577	97.4 0.566	99.7 0.594	95.6 0.559	96.1 0.561	105.2 0.741
標 識 体	クロアトネリ プ ^o ロール	%AR 濃度	98.9 0.557	89.6 0.506	60.4 0.342	34.2 0.193	16.2 0.092	2.7 0.015	0.9 0.005	ND ND	ND ND	ND ND
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	0.5 0.004	0.9 0.007	0.7 0.006	0.4 0.003	0.8 0.008	0.9 0.008	1.5 0.010	1.3 0.009	0.7 0.005
	回収率	%AR 濃度	100.4 0.565	98.9 0.559	99.0 0.563	98.4 0.558	98.7 0.559	96.9 0.551	98.0 0.548	100.1 0.572	101.8 0.584	100.9 0.575

* :処理放射能に対する割合(%)

ND :検出せず

NS :サンプル採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2. 光照射滅菌自然水における各標識体の濃度(μg/mL)および処理量に対する割合(%)

光分解生成物		経過時間										
		0	1時間	5時間	12時間	1日	2日	5日	8日	15日		
標 識 体	クロラントラニ プロール	%AR* 濃度	99.4 0.603	88.5 0.534	50.5 0.312	34.5 0.211	5.8 0.035	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND	
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	0.5 0.004	1.0 0.008	1.0 0.008	0.8 0.006	1.1 0.009	1.7 0.014	1.3 0.010	1.3 0.010	
	% 回収率	%AR 濃度	100.3 0.608	100.1 0.605	98.9 0.612	99.8 0.611	99.6 0.607	97.5 0.599	95.3 0.591	95.5 0.585	95.7 0.572	
	標 識 体	クロラントラニ プロール	%AR 濃度	101.3 0.592	90.2 0.533	65.5 0.385	41.7 0.245	7.5 0.044	1.0 0.006	ND ND	ND ND	ND ND
			%AR 濃度									
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
		%AR 濃度										
装置洗浄液		%AR 濃度	NS NS	1.1 0.007	0.6 0.004	0.9 0.006	1.3 0.010	2.0 0.015	1.0 0.007	1.3 0.010	1.1 0.008	
% 回収率		%AR 濃度	101.3 0.592	101.0 0.597	102.4 0.603	99.9 0.588	101.1 0.599	98.4 0.585	97.9 0.578	96.0 0.571	94.9 0.557	

* :処理放射能に対する割合(%)

ND :検出せず

NS :サンプル採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表3. 暗所条件下 pH7 滅菌緩衝液における各標識体の濃度(μg/mL)および処理量に対する割合(%)

光分解生成物		経過時間										
		0	1時間	5時間	12時間	1日	2日	5日	8日	15日	21日	
標識体	クロントラニプロール	%AR* 濃度	99.7 0.574	95.4 0.559	94.9 0.565	96.3 0.559	97.0 0.563	96.4 0.563	96.3 0.562	96.8 0.568	94.1 0.556	93.0 0.547
		%AR 濃度										
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	1.2 0.005	1.3 0.007	0.9 0.005	1.5 0.009	0.8 0.005	1.0 0.006	0.5 0.003	1.6 0.009	1.7 0.009
	%回収率	%AR 濃度	100.7 0.579	98.9 0.578	97.0 0.577	98.4 0.571	100.1 0.581	99.0 0.578	99.5 0.581	99.0 0.581	98.9 0.584	98.3 0.578
標識体	クロントラニプロール	%AR 濃度	96.1 0.541	101.4 0.629	95.6 0.539	95.6 0.542	95.3 0.544	95.2 0.547	96.8 0.552	96.0 0.549	96.4 0.554	93.5 0.528
		%AR 濃度										
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	1.0 0.006	1.0 0.006	1.1 0.007	1.4 0.008	1.6 0.011	0.6 0.004	0.9 0.005	0.5 0.003	0.4 0.002
	%回収率	%AR 濃度	98.2 0.553	104.8 0.650	99.2 0.560	98.8 0.560	99.1 0.566	99.5 0.573	100.3 0.572	100.5 0.575	99.7 0.573	98.9 0.558

* :処理放射能に対する割合(%)

NS :サンプル採取せず

表4. 暗所条件下滅菌自然水における各標識体の濃度(μg/mL)および処理量に対する割合(%)

光分解生成物		経過時間									
		0	1時間	5時間	12時間	1日	2日	5日	8日	15日	
標識体	クロントラニプロール	%AR* 濃度	99.5 0.603	97.6 0.597	95.6 0.585	97.4 0.597	98.4 0.605	94.9 0.590	95.5 0.589	94.8 0.583	94.5 0.583
		%AR 濃度									
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	1.0 0.006	0.7 0.004	1.2 0.008	1.4 0.007	1.2 0.010	1.6 0.009	1.7 0.009	1.2 0.007
	%回収率	%AR 濃度	100.3 0.608	99.1 0.606	98.8 0.605	99.7 0.612	100.6 0.617	97.8 0.611	99.4 0.612	99.7 0.612	98.2 0.605
標識体	クロントラニプロール	%AR 濃度	101.0 0.590	101.4 0.592	100.1 0.589	100.8 0.592	100.1 0.598	96.3 0.575	95.4 0.566	95.2 0.565	97.2 0.577
		%AR 濃度									
	装置洗浄液	%AR 濃度	NS NS	1.0 0.005	0.8 0.004	0.8 0.006	2.3 0.013	1.1 0.008	1.4 0.008	1.1 0.006	1.1 0.001
	%回収率	%AR 濃度	101.4 0.592	102.4 0.597	101.4 0.596	101.6 0.598	103.3 0.616	99.7 0.597	101.2 0.600	101.2 0.600	99.9 0.587

* :処理放射能に対する割合(%)

NS :サンプル採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

光分解 ; 両標識体とも、光照射した緩衝液および自然水において急速に光分解された。
光分解経路としては、pH7 滅菌緩衝液においては最初に を生成する。その後 は直ちに に転換し、さらに分解され を生成すると考えられた。
滅菌自然水中で最初に検出される光分解物は であり、その後分解され を生成する。 はわずかに生成されるに過ぎなかった。

pH7 滅菌緩衝液および滅菌自然水中の推定光分解経路を図 2 に示す。

図 1. 滅菌緩衝液および滅菌自然水中の推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

推定半減期 ; 半減期の算定はクロラントラニリプロールの残存濃度の自然対数を時間に対してプロットし、最小二乗法により行った。

$$\ln C_t = \ln C_0 - k t$$

ここで、 k = 速度定数

C_t = 処理後 t 時間目の化合物濃度

C_0 = 処理直後の化合物濃度

t = 時間

$t_{1/2}$ = 半減期 = $\ln 2/k = 0.693/k$

結果を次表に示す。

表 5. 25°C 緩衝液および自然水における推定半減期(日)

試料	速度定数 K (日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	DT ₅₀ (日) (東京)	r ²
光照射 pH7 緩衝液	1.86	0.37	1.24	1.70	0.995
暗所対照 pH7 緩衝液	0.0015	467	1550	-	0.283
光照射自然水	2.27	0.31	1.01	1.43	0.986
暗所対照自然水	0.0029	240	796	-	0.325

結 論 : 本試験結果より、クロラントラニリプロールは光照射した pH7 緩衝液および自然水において急速に光分解すると考えられる。連続照射条件下において、滅菌自然水中でのクロラントラニリプロール半減期は 0.31 日であった。この半減期は、北緯 35°(東京)、春の太陽光下で換算すると、1.70 日となる。またクロラントラニリプロールは、本試験の全ての暗所対照試料中では安定であったことから、光分解は環境中でのクロラントラニリプロールの主要な消失経路となりうると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

5. 土壌吸着性

(1) 5種類土壌を用いた土壌吸着性試験

(資料 土吸 1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物：¹⁴C-クロラントラニプロール

化学名；3-ブromo-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

非標識化合物の純度： % (原体)

標識位置	
構造式	
比放射能	
放射化学的純度	%

*: ¹⁴C 標識位置

供試土壌： 土性の異なる5種類の土壌を採取しそれぞれ風乾した後、2mmの篩を通した。各供試土壌の物理化学的性質を以下に示す。

OECD 土壌番号	採取場所	土性	組成(%)			pH (CaCl ₂)	有機炭素 含量 (%)	陽イオン 交換容量 (c mol/kg)	最大圃場 容水量 (%)
			砂	シルト	粘土				
5	Los Palacios (スペイン)	壤質砂土	80	10	10	7.6	0.8	10.5	21.6
3	Judson- Nodaway (米国インディアナ州)	シルト質 埴壤土	10	62	28	6.2	1.8	23.7	40.1
3	Marietta (米国ミシシッピ州)	砂壤土	56	26	18	6.5	0.5	9.1	24.0
5	Tifton (米国ジョージア州)	壤質砂土	85	9	6	5.2	0.3	2.4	10.2
3	Crespellano (イタリア)	壤土	30	48	22	7.4	1.3	19.7	34.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験方法：

- 試験溶液 ; 384 μL の放射能標識供試化合物原液を乾固させ、300 μL のアセトニトリルおよび30 mL の0.01 M 塩化カルシウム水溶液と混合し、3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を調製した。この試験溶液を0.01 M 塩化カルシウム水溶液で希釈し、0.03、0.15、0.3、1.5 および3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の処理溶液をそれぞれ調製した。
- 吸着操作 ; ポリプロピレン製遠沈管に乾土5 g 相当の供試土壌を量り取り、総水分含量が9 mL となるよう0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加した。これに所定の濃度に調製した試験溶液を各1 mL 添加し、初期クロラントラニリプロール濃度を0.003、0.015、0.03、0.15 および0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製した。遠沈管を密栓し、20°Cの暗条件下で24時間振とうした。
- 吸着平衡時間 ; 吸着平衡時間を求めるための予備検討を行なった。予備検討は乾土5 g 相当の土壌に0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験溶液を添加して実施し、その結果、試験に用いる5種類の土壌では振とう開始後6時間で吸着平衡に到達することが確認されたことから、24時間後に試料の採取を行うこととした。
- 脱着操作 ; 吸着操作後遠心分離により上清を除去後、除去量に等しい0.01 M 塩化カルシウム溶液を直ちに添加した。遠沈管内容物を懸濁し、20°Cで24時間再び振とう後、遠心分離により水相を分取した。同様の操作をもう一度繰り返した後に土壌を風乾し、燃焼させ遊離した二酸化炭素をシンチレーターに溶解して、放射能濃度を液体シンチレーションカウンター(LSC)で分析した。
- 分析 ; 各操作後、遠心分離により分取した水相を液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能濃度を測定した。
測定値を基に算出したクロラントラニリプロールの分布割合からフロインドリッヒの吸着等温式を用いて、吸脱着定数を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結果：

物質収支 ; 各土壌における物質収支は、最高濃度試験群試料より算出した。吸着試験および脱着試験のいずれにおいても、平衡後の水相および土壌の試験物質量の合計を初期添加量で除して求めた。
物質収支は約 96～99%の範囲内であった。

吸着試験 ; フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数、およびその有機炭素含有率補正值等各パラメータを以下に示す。

表 2.各供試土壌におけるクロラントラニリプロールの土壌吸着パラメータ

供試土壌	吸着指数 1/n	土壌吸着定数 K _F	相関係数 r ²	有機炭素含量 oc%	土壌吸着定数 (有機炭素含有率補正後) K _{Foc}
Los Palacios	1.0028	1.2221	0.9930	0.8	153
Judson-Nodaway	1.0434	9.158	0.9818	1.8	509
Marietta	0.8485	1.3602	0.9990	0.5	272
Tifton	0.9370	1.5787	0.9976	0.3	526
Crespellano	0.9256	2.3410	0.9992	1.3	180

脱着試験 ; 0.3 mg/L におけるクロラントラニリプロールの脱着率を以下に示す。
土壌からの脱着は、シルト質埴壌土である Judson Nodaway 土壌において 23.0 %と最も低く、壤質砂土である Tifton 土壌において 65.5 %と最も高かった。

表 3.各供試土壌におけるクロラントラニリプロールの脱着率

供試土壌	Los Palacios	Judson-Nodaway	Marietta	Tifton	Crespellano
脱着率 (%)	58.27	23.04	50.24	65.46	40.33

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2)火山灰土壌を用いた土壌吸着性試験

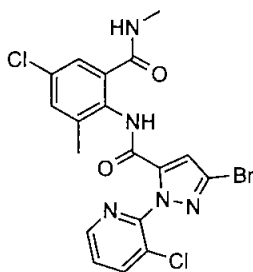
(資料 土吸 2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

供試化合物：クロラントラニリプロール

化学名；3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド



供試土壌： 茨城土壌(火山灰土壌、壤土)

(社)日本植物防疫協会より、同協会牛久研究所内圃場の火山灰土壌を入手し、2mm の篩を通して風乾させたものを試験に用いた。又、試験に先立ち水分含量を測定した。供試土壌の物理化学的性質を以下に示す。

OECD 土壌番号	土性	組成(%)			主要 粘土鉱物	pH (CaCl ₂)	有機炭素 含量 (%)	陽イオン 交換容量 (c mol/kg)	含水率 (%)	リン酸 吸収係数 (mg/100g)
		砂	シルト	粘土						
2	壤土	33.5	47.0	19.5	クォーツ アロフェン	5.6	5.17	28.5	3.3	2040

試験方法：

試験溶液 ; 被験物質 15.1 mg を量りとり、アセトニトリルに溶解して 50 mL の定容とした。この標準原液をアセトニトリルで希釈し、3、15、30 および 150 mg/L の処理液をそれぞれ調製した。マイクロシリンジを用いて、所定の濃度となるよう処理液を試験系に直接施用した。

土/水比の設定 ; 供試化合物濃度 300 mg/L で実施した予備検討の結果から、土/水比は 0.4(20 g/50 mL)とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

吸着操作 ; ステンレス製遠沈管に乾土 20 g 相当の土壌を量りとり、土壌の含水量を考慮し、総水分量が 50 mL となるように 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を添加した。遠沈管を密栓し、12 時間の振とうによる予備平衡化後、試験溶液をそれぞれ添加し、水相中初期クロラントラニリプロール濃度 0.003、0.015、0.03、0.15 および 0.3 mg/L(最終アセトニトリル濃度 : 0.1% v/v)とした。48 時間振とう後、遠心分離し土壌と上清に分離した。各種土壌に対する吸着性との比較を可能とするために、温度条件は、先に実施された吸着試験(資料 土吸 1)に準じて 20°Cとした。又、0.01M 塩化カルシウム水溶液 50 mL に被験物質を 300 mg/L 濃度で添加、振とうし、土壌を含まない対照試料とした。

吸着平衡時間 ; 予備試験の結果から、吸着平衡到達時間を 48 時間とした。予備試験は、上述と同様の操作で振とう操作を行い、2、4、6、16、24 および 48 時間後にそれぞれ取り出し遠心分離した後、水相を分取し分析に供した。各経過時間における水相濃度変化率を次式から求め、この変化率が全ての土壌で 10%以内となった経過時間を吸着平衡時間とした。

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

試料採取時間 (時間)	濃度(mg/L)	吸着率 (%)	吸着係数 (mL/g)	吸着係数 × 土/水比
2	0.2223	8	0.2	0.1
4	0.1777	26	0.9	0.4
6	0.1799	25	0.9	0.4
16	0.1020	58	3.4	1.3
24	0.0975	60	3.7	1.5
48	0.0791	67	5.1	2.0

分 析 ; 遠心分離により土壌と上清に分離した後、得られた上清をポリマー系ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS)を用いて試料溶液中のクロラントラニリプロール量を定量した。土壌画分は

この抽出液をポリマー系ミニカラムで精製し分析に供した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結果：

物質収支 : 物質収支は、吸着平衡後の水相および土壌の試験物質量を測定し、両者(回収率)を加えたものを初期添加量で除して求めた。予備試験における物質収支は100%であり、試験系においてクロラントラニリプロールは安定であったことが確認された。
水相からの平均回収率は100%、土壌画分からの平均回収率は84%であった。

吸着試験結果 : フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数、およびその有機炭素含有率補正值等各パラメータを以下に示す。

供試土壌	吸着指数 1/n	土壌吸着定数 K _F	相関係数 r ²	有機炭素含量 oc%	土壌吸着定数 (有機炭素含有率補正後) K _{Foc}
茨城土壌	1.006	5.18	0.997	5.17	100.1

フロインドリッヒの吸着等温式における相関係数($r^2 = 0.997$)より、クロラントラニリプロールの土壌への吸着はフロインドリッヒの吸着等温式に従うことが示唆された。また、有機炭素含有率により補正した吸着定数(K_{FOC})は100.1であった。

代謝・動態のまとめ

クロラントラニリプロールの、動物、植物、土壌および水中における代謝・動態の概要は以下の通りで、代謝・動態の概要表をIX-105、106 頁に、推定代謝分解経路図をIX-104 頁に示す。

動物

ラットに、標識位置が異なる 2 種類の ^{14}C -標識クロラントラニリプロール、 ^{14}C -標識体および ^3H -標識体を等モル比で混合して経口投与し、吸収、分布、代謝および排泄について、低用量 (10 mg/kg) および高用量 (200 mg/kg) による単回投与および低用量の反復投与試験を実施して検討した。

低用量単回投与では投与放射能の 72.9~85.2% が吸収されたが、高用量の吸収率は 3.3~11.8% で、用量間に差が認められた。吸収された放射能は速やかに消失し、168 時間後にはほとんどの組織における残留放射能は投与量の 0.1% 未満となった。血液中からの消失も速やかで、血漿中の半減期は、低用量では雄 37.5、雌 82.4 時間、高用量では雄 42.9、雌 77.9 時間で、雌の半減期が雄より長かった。反復投与では、血液および組織中の濃度は投与終了時まで増加し、投与終了時点においてもプラトーに達しなかったが、投与終了後には減少し、半減期は 3.9~7.7 日であった。

ラットに投与されたクロラントラニリプロールは用量および雌雄に係わりなく主排泄経路は糞中であり、低用量で投与量の 62.0~64.3%、高用量では 91.0~91.6%、次いで、尿中排泄は、低用量で 23.8~29.2%、高用量では 3.8~5.2% であった。用量および雌雄いずれも、投与量の大部分が投与 72 時間後までに排泄された。胆汁排泄の割合は、低用量で 49.11~52.71% と高く、これが糞中排泄の主な要因と考えられた。高用量では 4.95~6.72% であった。

クロラントラニリプロールは広範に代謝分解され、特に胆汁中の親化合物の分布割合が低いことから、肝臓において広範に代謝されることが示唆された。主要な代謝物として、尿に

が認められた。

反復投与による代謝パターンは単回投与と同様であった。

植物

^{14}C -標識クロラントラニリプロールを用いて、りんご、レタス、トマトおよび水稲における残留、代謝を検討した。りんごの試験では ^{14}C -標識体および ^3H -標識体別に処理し、レタス、トマトおよび水稲の試験ではそれらの標識化合物を等モル比で混合して処理した。

りんご、レタスおよびトマトでは、処理放射能は主に植物体表面に残留した。植物体表面および植物体内の残留放射能は大部分が未変化のクロラントラニリプロールで、りんご果実で約 83%、レタスで約 89%、トマト果実では約 92% の割合であった。抽出された複数の代謝物の総量は、りんご果実で 0.7~2.0%、レタスで 0.9%、トマト果実では 0.4% で、同定可能な量の代謝物が生成されなかった。

農薬使用量の 3 倍の薬量で処理した水稲の試験では、玄米、籾殻およびわらのクロラントラニリプロールの割合はそれぞれ総残留放射能の 51.4%、66.3% および 53.8% であった。親化合物以外に 種類 の代謝物が同定されたが、それらの個別割合はいずれも 2% 未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

土壌

標識および 標識の ^{14}C -クロラントラニリプロールを用いて、それぞれ好氣的湛水条件下および好氣的条件下の土壌における動態を検討した。また、 標識体および非標識クロラントラニリプロールを用いて、火山灰土壌を含む 6 種類の土壌への吸着性を検討した。

非滅菌の好氣的湛水土壌および好氣的土壌いずれにおいても代謝分解は緩やかに進行し、処理開始 180 日後には好氣的湛水土壌で処理放射能の 54.04~66.71%、好氣的土壌では 78.46~80.44%に減少した。180 日後の時点で、クロラントラニリプロール以外に抽出された放射能成分は、好氣的湛水土壌で約 12~17%、好氣的土壌で約 15~16%、揮発性成分については $^{14}\text{CO}_2$ が検出され、好氣的湛水土壌で 2.41~2.82%、好氣的土壌で 0.22~1.90%、非抽出性の結合性残渣は、好氣的湛水土壌で 17.33~20.08%、好氣的土壌で 4.28~7.04%であった。揮発性有機物は検出されなかった。

主要な分解生成物は で、180 日後に好氣的湛水土壌で 10.09~13.72%、好氣的土壌で 4.42~5.81%の割合であった。他に、 が同定されたが、いずれも処理量の 4%以下であった。

は、それぞれクロラントラニリプロールから直接それらの化合物に代謝される独立した経路が推定され、 を経由する経路が考えられた。

土壌吸着性の指標となる K_d 値は、供試した 6 種類の土壌において 100.2~526 の範囲内であった。

水中

標識体および 標識体クロラントラニリプロールを用いて緩衝液中(pH4、7、9)での加水分解性および水中での光分解性を検討した。

加水分解試験では、クロラントラニリプロールは酸性から中性の水中で安定しており、pH4 および pH7 の 25°C、30 日間処理では分解はほとんど起こらず、分解物もほとんど認められなかった。

pH9 条件下では加水分解が進行し、クロラントラニリプロールの残存量は 25°C、3 日間処理後に処理量の約 74%、30 日後には約 13%に減少した。同定した分解生成物は で、処理 30 日後には処理量の約 79~87%がこの化合物であり、他に同定可能な量の分解生成物はなかった。pH9 緩衝液における DT_{50} は 10 日、 DT_{90} は 33 日であった。

自然水および pH7 緩衝液を用いた光分解試験で、クロラントラニリプロールは、自然水および緩衝液いずれにおいても、光照射により急速に分解された。自然水では照射開始 1 日後に処理量の 5.8~7.5%、2 日後には 1%以下、緩衝液では 1 日後に 16.2~17.5%、5 日後に 1%未満となった。自然水における DT_{50} は 0.31 日、 DT_{90} は 1.01 日、緩衝液では DT_{50} が 0.37 日、 DT_{90} は 1.24 日であった。

主な分解生成物は であり、試験終了時には自然水(15 日後)で 85.0~88.4%、緩衝液(21 日後)で 86.8~88.2%の割合であった。他に、 が光照射開始後、最大 52.8%まで認められたが、5 日後(自然水)あるいは 15 日後(緩衝液)には検出されなかった。光照射条件下の分解経路は、最初に が生成され、これが直ちに に転換した後、 に至るものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

クロラントラニリプロールの動植物、土壌及び光における代謝分解経路

代謝・動態の概要

①動物代謝、植物代謝

- | | | |
|-----------------|--------------|--------------------------|
| 1). 標識体処理 | 5). 検出限界以下 | 9). 放射能損失の計算に基づく補正值 |
| 2). 標識体処理 | 6). 定量限界以下 | 10). 標識体および 標識体を別々に処理した。 |
| 3). 複数の代謝物の合計値 | 7). 同定されなかった | * 計算不能 |
| 4). 葉鞘および葉身の合計値 | 8). | |

代謝物の記号は、前頁の代謝分解経路図を参照 (単位は対投与放射能[%] ただし植物については、上段は対総残留放射能濃度[%]、下段は総残留放射能[ppm]を示す)

			P																	
ラット	単回投与	糞 (72時間後)	低用量	4.46																
			高用量	6.72																
		尿 (72時間後)	低用量	78.59																
			高用量	85.33																
	胆汁 (48時間後)	低用量	0.45																	
		高用量	0.57																	
	反復投与 (低用量)	糞 (14日後)	0.26																	
		尿 (14日後)	0.14																	
水稲	登熟期	玄米	0	51.4																
				0.080																
		葉身		52.3																
		葉鞘		2.118																
				64.9																
	稲わら ⁴		0.086																	
	りんご	3回目処理 30日後	表面洗浄液		53.8															
			葉		0.486															
			表面洗浄液		63.8															
			葉		2.649															
表面洗浄液			27.8																	
葉			1.154																	
表面洗浄液			76.2																	
葉			0.081																	
レタス	3回目散布 15日後	表面洗浄液		7.3																
		葉		0.007																
		表面洗浄液		72.2																
トマト	3回目処理 15日後	表面洗浄液		3.092																
		葉		21.5																
		表面洗浄液		0.923																
		果実		73.8																
表面洗浄液		0.068																		
表面洗浄液		9.3																		
		0.008																		
		39.1																		
		0.118																		
		49.6																		
		0.150																		
		81.9																		
		1.118																		
		16.2																		
		0.222																		
		78.8																		
		0.010																		
		13.4																		
		0.002																		

代謝・動態の概要

- 1). 標識体処理
- 2). 標識体処理
- 3). 複数の代謝物の合計値
- 4). 葉鞘および葉身の合計値
- 5). 検出限界以下
- 6). 定量限界以下
- 7). 同定されなかった
- 8).
- 9). 放射能損失の計算に基づく補正值
- 10). および 標識体を別々に処理した。
- * 計算不能

* 代謝物の記号は、前頁の代謝分解経路図を参照 (単位は対投与放射能[%])

				P																	
好 ¹⁰ 氣的 湛 水 土 壤	非 滅 菌	14 日後	土壌	70.68																	
			水	11.80																	
		100 日後	土壌	65.30																	
			水	1.47																	
		14 日後	土壌	67.34																	
			水	10.33																	
	100 日後	土壌	64.26																		
		水	1.69																		
	滅 菌	14 日後	土壌	74.09																	
			水	17.35																	
		100 日後	土壌	81.70																	
			水	5.68																	
14 日後		土壌	74.44																		
		水	19.07																		
100 日後	土壌	85.39																			
	水	5.02																			
非滅菌 ¹⁰ 好氣的土壤	25°C	30 日後	土壌	87.44																	
			水	80.44																	
		180 日後	土壌	86.98																	
			水	78.46																	
	35°C	30 日後	土壌	80.31																	
			水	66.22																	
180 日後	土壌	77.95																			
	水	63.94																			
加 ¹⁰ 水 分 解	pH4 緩衝液	7 日後	土壌	105.52																	
			水	104.84																	
		30 日後	土壌	103.73																	
			水	102.94																	
	pH7 緩衝液	7 日後	土壌	106.32																	
			水	108.98																	
		30 日後	土壌	99.75																	
			水	93.36																	
	pH9 緩衝液	7 日後	土壌	69.10																	
			水	13.19																	
		30 日後	土壌	65.53																	
			水	12.75																	
水 ¹⁰ 中 光 分 解	pH7 滅菌緩衝液	12 時間後	45.0																		
		15 日後	ND																		
		12 時間後	34.2																		
	照射 滅菌自然水	15 日後	ND																		
		12 時間後	34.5																		
		15 日後	ND																		
12 時間後	41.7																				
15 日後	ND																				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

〔付〕クロラントラニリプロールの開発年表

開発年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	…
化合物の選抜												
特許												
物理的・化学的性質												
有用生物に及ぼす影響												
農薬残留量												
適用農作物および 適用病害虫												
毒性												
代謝												
製造												