

8.10 代謝物の毒性

8.10.1 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-1)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体の純度: %

供試動物: SD 系ラット、投与時 8~12 週齢、体重 215~237 g、1 群雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に一晚絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与 8 及び 15 日目に体重を測定した。試験終了時に全供試動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

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

臨床徴候は、観察期間を通じて認められず、死亡例はなかった。また、体重に対する影響もなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

8.10.2 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. TM-2)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix)の非存在下及び存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5~5000 µg/プレートの 7 用量で試験した。試験は 3 連制で 2 回実施した。なお、試験 I はプレート法、試験 II はプレインキュベーション法を用いた。

用量設定根拠；

結 果： 結果を次表に示した。

2 回の試験で、検体の析出が S9Mix の非存在下、存在下でともに 500 µg/プレート以上の用量で認められた。生育阻害は S9Mix の有無に関わらず、いずれの菌株においても認められなかった。代謝活性化系の有無に関わらず、すべての用量及び菌株において復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験 I

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本試験Ⅱ

8.11 製剤の毒性

8.11.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： SD系ラット、8~12週齢、体重 197~217 g、1群雌3匹

観察期間： 14日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を精製水に 200 mg/mL の濃度で混合して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14日間観察した。投与前、投与8及び15日目に体重を測定した。観察終了時に全供試動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

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

臨床徴候は、観察期間を通じて認められなかった。

観察期間中に死亡例はなかった。

また本試験中を通じて、体重増加量に影響はなかった。

15日目の試験終了時に実施した肉眼検査で、脾臓の退色が1例に認められたが、他の動物に異常は認められなかった。

8.11.2 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.2)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： SD系ラット、8~12週齢、体重雄 352~393 g、雌 236~263 g、
1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

試験方法： 検体を背部に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与8及び15日目に体重を測定した。観察終了時に全供試動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現時間及び消失時間	なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

全身性の中毒症状は観察されなかった。

雌1匹で観察1週目の体重減少、別の雌1匹で1週目の体重増加量減少が認められたが、その他の動物は全て、試験期間を通じて十分な体重増加を達成したと判断した。

剖検所見では、雌雄共に主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

8.11.3 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

検体の純度: シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成; シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物: SD系ラット、9~13週齢、

体重; 雄 392~431 g、雌 276~291 g、1群雌雄各3匹

観察期間: 14日間

暴露方法: ジェット同心噴霧器を用いてミストを発生させ、鼻部に4時間暴露させた。ミストの実測濃度は5.05 mg/Lであった。暴露空気はガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件;

設定濃度 (mg/L)	19.0
実際濃度 (mg/L)	5.05
粒子径分布 (%) ¹⁾	
>21.30 (µm)	2.1
14.80	3.5
9.80	8.8
6.00	7.1
3.50	26.5
1.55	42.2
0.93	5.4
0.52<	4.3
空気力学的質量中位径 (µm)	3.7
呼吸可能な粒子 (<3.50 µm)の割合 (%)	78.4
チャンバー容量 (L)	約30
チャンバー内通気量 (L/分)	12
暴露条件	ミスト、4時間、鼻部暴露

¹⁾ 重量測定法により、3回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び死亡を観察した。

試験終了時に全供試動物につき肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	5.05
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.05
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄 暴露終了直後から発現 暴露終了後2日に消失 雌 暴露中から発現 暴露終了後2日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 <5.05
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 5.05

中毒症状としては、雌雄ともに被毛湿潤、鼻吻部および顎の検体による着色が認められ、雌ではケージの床への顎のこすり付けが認められた。

また、暴露翌日、雄で軽度体重減少が認められたが、次回体重測定時(4日目)には、この軽度体重減少からの完全回復がみられ、以後は正常な成長が認められた。雌では、試験期間中正常な成長が認められた。

肉眼的病理検査では、検体投与による変化は認められなかった。

8.11.4 ウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-1.4)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： New Zealand White 系ウサギ、11 週齢、体重 2.167~2.453 kg、雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体貼付の約 24 時間前にウサギの背側部を刈毛、除毛して、左右 2 箇所 of 検体貼付部位 (各 2.54 cm×2.54 cm) を設けた。検体 0.5 mL を左側の貼付部位の皮膚に直接塗布し、その上をガーゼパッチ (2.5 cm×2.5 cm) で覆った。更にその上をリント布及び非刺激性の粘着テープ (Transpore™, 3M) で被覆した。4 時間貼付した後、パッチを剥がし、脱イオン水で皮膚に残った検体を洗い流した。右側の貼付部位は対照皮膚として、パッチを取り除き同様の処置をした。

観察項目： 貼付終了後 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部位を観察し、経済協力開発機構のテストガイドライン (OECD Test Guideline No. 404, 2002 年) 記載の基準に従って皮膚反応を採点した。
また、一般状態の観察を毎日 1 回、体重の測定を、検体貼付日及び最終観察日に実施した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は、次頁の表に示した。
すべての動物において、観察期間を通じて検体貼付部位及び対照皮膚のいずれにも皮膚反応は認められなかった。
また、一般状態及び体重変化の異常も認められなかった。

以上の結果から、シクラニリプロール 4.5%液剤は、ウサギの皮膚に対して、無刺激性であるものと判断する。

表 皮膚反応の評価点

動物番号	観察項目	最高評点	暴露開始後における皮膚反応評点				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
1	検体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2	検体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3	検体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計	検体	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
		浮腫	12	0	0	0	0
	対照	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
		浮腫	12	0	0	0	0
平均	検体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0

8.11.5 ウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： New Zealand White 系ウサギ、11 週齢、体重 2.310~2.688 kg、1 群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 事前に眼の検査を実施し、眼の異常や角膜の損傷の認められないウサギを試験に用いた。左目の結膜嚢内に検体 0.1 mL を適用し、検体の流失を防ぐため、およそ 1 秒間上下眼瞼を軽く合わせた。適用した側と反対側の眼を無処理対照とし、洗眼群については適用 30 秒後に洗眼を行った。

観察項目： 検体適用 1、24、48 及び 72 時間後に一般状態及び眼の反応を観察し、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化については経済協力開発機構のテストガイドライン (OECD Test Guideline No. 405, 2002 年)記載の基準に従って眼の反応を採点した。眼刺激性の評価は「Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals(GHS)」の基準に従って評価した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は、次頁の表に示した。

すべての動物において、角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。

非洗眼群では、結膜にのみ眼刺激性変化が認められた (最高評点は発赤評点 1、結膜浮腫評点 1 及び分泌物評点 3)。これらの症状は、投与後 48 時間までにすべて消失した。

洗眼群では、結膜にのみ眼刺激性変化が認められた (最高評点は発赤評点 1、結膜浮腫評点 2 及び分泌物評点 3)。これらの症状は、投与後 72 時間までにすべて消失した。洗眼群に認められた刺激性変化の最高評点は非洗眼群とほぼ同様であった。観察期間中、洗眼群および非洗眼群のいずれの動物にも臨床症状は認められなかった。

洗眼群および非洗眼群のすべての動物で、最終観察終了時 (投与後 72 時間) における体重は投与直前の体重と比べ増加した。

以上の結果を GHS 基準に従い評価した結果、「区分外」に分類された。

結果表〈非洗眼群〉

動物 番号	観察項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
1	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	0	0
		浮腫(E)	4	1	1	0	0
		分泌物(F)	3	3	1	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	6	0	0
	個体別評点		110	10	6	0	0
2	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	0	0
		浮腫(E)	4	1	1	0	0
		分泌物(F)	3	3	1	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	6	0	0
	個体別評点		110	10	6	0	0
3	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	2	0	0
	個体別評点		110	10	2	0	0
合計			330	30	14	0	0
平均			110	10	4.7	0	0

結果表〈洗眼群〉

動物 番号	観察項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
1	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	2	0	0
	個体別評点		110	10	2	0	0
2	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	0	0
		浮腫(E)	4	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	0	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	10	2	0	0
	個体別評点		110	10	2	0	0
3	角膜	程度(A)	4	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0
	角膜評点(A×B×5)		80	0	0	0	0
	虹彩(C)		2	0	0	0	0
	虹彩評点(C×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	1	1	1	0
		浮腫(E)	4	2	1	0	0
		分泌物(F)	3	3	2	0	0
	結膜評点(D+E+F)×2		20	12	8	2	0
	個体別評点		110	12	8	2	0
合計		330	32	12	2	0	
平均		110	10.7	4	0.7	0	

8.11.6 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.6)

試験機関

報告書作成年

2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： Hartley系モルモット、雌、6週齢、体重 327~412 g

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間： 惹起除去後 48 時間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感 作； 感作前日に動物の左側胴部を刈毛、除毛して貼付部位を設け、直径 2.5 cm のリント布に塗布した 0.2 mL の検体原液を貼付部位に貼付し、その上をサージカルテープで被覆し、6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日おきに 3 回実施した。非感作群には、検体を除いて、同様の処置をした。

陽性対照群にはエタノールで 1%に希釈した 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNCB) を貼付した。

惹 起； 1 回目の感作の 28 日後、前日に刈毛、除毛した右側腹部に、検体原液 0.2 mL を感作時と同様の方法で 6 時間貼付した。

陽性対照群には、アセトンで 0.25%に希釈した DNCB を検体と同様の操作により貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去の 24 時間後及び 48 時間後に貼付部位を観察し、皮膚反応（紅斑及び浮腫）について、以下の Magnusson & Kligman (1969, 1970)の基準に従って採点した。採点結果を基に、陽性率（陽性反応を示した動物数/使用動物数×100）を算出し、陽性率が 0% の場合は感作性陰性とした。感作群において非感作群に認められた最高評点を上回る反応を認めた動物を感作陽性動物とし、24 もしくは 48 時間後のいずれかの観察で認められた最高評点をその動物の皮膚反応評点とした。

皮膚反応	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度のびまん性紅斑	2
強い紅斑及び浮腫	3

結果： 皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。

検体感作群、検体非感作群ともに、いずれの観察時間においても皮膚反応は全く認められなかった。従って、検体感作群の感作陽性動物数は 0/20 例であり、感作陽性率は 0% であった。検体の感作性は陰性であった。

陽性対照群については並行して実施しては行ないが、定期的実施し、適切な結果（陽性率 DNCB 投与群：100%、対照群：0%、実施日：2012 年 3 月 12 日～2012 年 5 月 30 日、試験番号 I-4117）が得られているため、試験の妥当性は証明されたものとする。

以上の結果から、シクラニリプロール 4.5%液剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

表 皮膚反応採点結果

試験群				動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
感作		惹起			24時間後				計	48時間後				時間		
					皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3		0	1	2	3		24	48	
検体投与群	感作群	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	対照群	注射用水	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照群	感作群	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
	対照群	1% DNCB	アセトン	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

8.11.7 マウスにおける皮膚感作性試験・局所リンパ節増殖性試験 (資料 No. TF-1.7)

試験機関

報告書作成年 2012年 [GLP 対応]

検体の純度：シクラニリプロール 4.5%液剤

製剤組成；シクラニリプロールを % (w/w)含有

供試動物： CBA/J 系マウス、8 週齢、体重 19.2~23.5 g、1 群雌 5 匹

試験操作： Local Lymph Node Assay (LLNA)法

投与量設定根拠；

投与液の調製；

Dimethylsulfoxide (DMSO)を陰性対照群、陽性対照

α -Hexylcinnamaldehyde (HCA)及び検体の希釈溶媒とした。

試験； 初回塗布日を第 1 日として起算した第 1-3 日に、検体投与液、HCA 投与液または DMSO を両耳介背面に各々 1 耳介当り 25 μ L を毎日塗布した。一般状態、投与部位の局所炎症および全身毒性については 1 日 1 回注意深く観察した。また、第 1 日および第 6 日に個体別に体重を測定した。

第 6 日に 20 μ Ci の 3 H-メチルチミジンを含むリン酸緩衝液 (PBS)250 μ L を各動物に尾静脈内投与した。5 時間後に動物をエーテル麻酔下で安楽殺した。各動物より採取した耳介リンパ節を秤量し、摘出したリンパ節をすり潰し、細胞を単離した。PBS で洗浄後、5%トリクロロ酢酸 (TCA)に再懸濁し、冷蔵下に 18 時間静置した。細胞塊を 1 mL の 5%TCA に懸濁し、これをシンチレーションカクテル 9 mL と混合し、 3 H-メチルチミジンの取込量 (DPM)を測定した。

判定； 測定した 3 H-メチルチミジン取込量 (DPM)を基に、陰性対照群の取込量で、各投与群の取込量を除して刺激指数 (Stimulation Index : SI 値)を算出し、試験したいずれかの濃度で SI 値が 3 以上であった場合を感作性ありと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果： 下記表により、SI 値は検体 10、25 及び 50%投与群それぞれ 0.9、1.1 及び 1.2 であり、皮膚感作性の陽性指標である SI 値 3 より小さかった。一方、陽性対照群の SI 値は 5.6 であり、皮膚感作性陽性を示した。陰性対照群、検体投与群または陽性対照群のいずれの動物にも、臨床症状は認められず、検体投与群または陽性対照群の平均体重は陰性対照群と同様であった。

表 各群の刺激指数 (SI 値)及びリンパ節重量

試験群	投与量	SI 値	リンパ節重量(mg)
陰性対照群	0%	1.0	5.7
検体投与群	10%	0.9	5.9
	25%	1.1	6.5
	50%	1.2	6.5
陽性対照群	HCA 25%	5.6	↑11.3

陰性対照群測定値：³H-メチルチミジン取込量 (DPM)；986 ±256

リンパ節重量 (mg)：5.7 ± 1.0

Dunnet の多重比較検定 ↑↓：P<0.01 (但し、HCA 投与群は Student の t-検定)

以上の結果から、検体のマウスに対する皮膚感作性は陰性であると判断する。

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

抄録番号	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)	記載 頁
9.1.1	M-1.1 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	吸収排泄 予備試験 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- シテリプロール 10 mg/kg 単回経口投与	投与後 48 時間以内に投与した放射能のほとんどが排泄された。主要な排泄経路は糞で、120 時間後までに 94.4~97.1%が排泄された。尿中への排泄はわずかで 0.4~0.7%であった。48 時間後までの呼気中には放射能は検出されず、120 時間後のカーカス中放射能は 1.3~4.0%であった。雌雄間及び投与した放射性標識位置の違いで、排泄パターンに大きな違いはなかった。	(2013)	216
				吸収排泄 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- シテリプロール 10 mg/kg 単回経口投与 及び 反復経口投与 (標識 7 及び 14 回投与) 400 mg/kg 単回経口投与	低用量での放射能の総回収率は 88.6~94.4%であった。主要な排泄経路は糞であり、投与後 120 時間までの糞への総排泄量は 87.3~92.3%であった。一方、尿への排泄はわずか (0.4~0.6%)であった。排泄のほとんどが 48 時間までに起こった。投与 120 ないし 168 時間後のカーカス中残存放射能は 2.0%以下であった。放射性標識位置の違いや性により、排泄パターンに大きな違いはなかった。 高用量での放射能の総回収率は 102.9~103.6%で、主要な排泄経路は低用量と同じく糞であった。投与後 168 時間までの糞への総排泄量は 102.4~103.0%、尿への総排泄量は 0.3%であり、そのほとんどが 48 時間後までに排泄された。168 時間後のカーカス中に残存する放射能は 1.0%未満であった。排泄パターンに性差はなかった。 低用量を 14 日間反復投与した場合単回投与と同様に、主要な排泄経路は糞であり、尿中への排泄はわずかであった。最終投与 168 時間後のカーカス中放射能は 1 回あたりの投与量の 23.24~29.72%と、単回投与の場合と比較して体内残留量は増加した。しかしながら総投与量当たりの割合は 1.66~2.12%と単回投与における残留割合と差異は無く、反復投与による、排泄や代謝への影響は無いものと考えられた。また、排泄パターンに性差はみられなかった。		

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録 番号	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)	記載 頁
9.1.1 (続き)	M-1.1 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	薬物動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリア [®] ロール 10 mg/kg 単回経口投与 及び 反復経口投与 (標識 14 回投 与) 400 mg/kg 単回経口投与	単回経口投与においては、血漿中の放射能濃度は低用量で投与の 24～72 時間後に、高用量で 72 時間後に最高値に達したが、その後血漿中濃度は有意に低下せず、半減期は算出できなかった。AUC は雌よりも雄において大きかった。また、Cmax 及び AUC は、投与量の増加に従い増加した。Cmax、AUC のいずれも高用量での数値は低用量の約 8 倍であり、投与量の倍率 (40 倍) よりも低いことから、高用量投与では吸収が飽和していることが示唆された。単回低用量投与において、放射性標識位置の違いによる差はみられなかった。 反復経口投与においては、連投することにより雌雄とも血漿中濃度は増加し続けた。反復投与においても単回投与と同様に血漿中濃度の有意な低下がみられず半減期は算出できなかった。 全血中の動態は血漿と同様の傾向を示したが、濃度や AUC は血漿中の 50～60% 程度の値であり、放射能の赤血球への分布は非常に低いことが示唆された。	(2013)	216
				胆汁排泄 ¹⁴ C()- シラニリア [®] ロール 10 mg/kg 単回経口投与 及び 400 mg/kg 単回経口投与	全放射能の回収率は 99.0～104.4% であった。投与後 48 時間までの胆汁への排泄率は、低用量群で 2.8～3.6%、高用量群で 0.8% であった。また、尿糞中への排泄率は吸収排泄試験の結果と大きく変わらず、排泄において胆汁排泄の寄与は小さいことが示唆された。 吸収率は、低用量群で 9.0～10.7%、高用量群では 2.3～4.8% であった。胆汁中への排泄率、吸収率共に低いことが示された。		
				組織分布 ¹⁴ C()- シラニリア [®] ロール 10 mg/kg 単回経口投与 及び 400 mg/kg 単回経口投与	用量、標識位置に関わりなく、組織中濃度は概ね雌雄間で差はなく、血漿中濃度は他の組織に比べ高い放射能濃度を示した。屠殺時間によっては全血、肝臓、副腎、脂肪、肺、甲状腺、下垂体、精巣上体、卵巣及び子宮が比較的高い放射能濃度を示す場合があった。 反復投与においても、単回投与と同様の傾向が見られた。最終投与 168 時間後の各組織中濃度は単回経口投与の 10～40 倍を示した。 全体として組織中の濃度は肝臓を除いて経時的に有意な低下を示さず、また血球中ではほとんどが検出限界未満であった。		

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	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)	記載 頁
9.1.1 (続き)	M-1.1 (GLP)	動物 代謝	ラット 雌雄	代謝物同定 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニプロール 10 mg/kg 単回経口投与 及び 反復経口投与 (標識 7 及び 14 回投与) 400 mg/kg 単回経口投与	全体に標識位置、投与回数により代謝物に大きな差異はなかった。 糞中の主要代謝物はシラニプロール[A]で、低用量群で最大 86.2%、高用量群で最大 97.1%が検出され	(2013)	216
							241A

<代謝分解試験一覧表 (4)>

抄録 番号	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)	記載 頁
9.2.1	M-2.1 (GLP)	植物 代謝	りんご	代謝残留 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリプロール 約 100 g a.i./ha ×3 回処理 (全体散布) 100DC	総残留量は茎葉で多く、未成熟及び 成熟試料でそれぞれ 11.21~18.87、 5.42~8.17 ppm であった。果実で はそれぞれ 0.135~0.148、0.036~ 0.042 ppm であり、その多くは表面 洗浄液及び果皮中に存在した。 成熟試料における最も主要な残留 成分はシラニリプロール[A]であった (茎葉、果実でそれぞれ 49.7~ 57.5%TRR、39.6~43.0%TRR)。	(2013)	242
9.2.2	M-2.2 (GLP)	植物 代謝	レタス	代謝残留 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリプロール 約 100 g a.i./ha ×3 回処理 (全体散布) 100DC	総残留量は未成熟試料および成熟 試料でそれぞれ 0.756~0.765 ppm、0.371~0.393 ppm であった。 主要な残留成分はシラニリプロール[A] (59.4 ~ 77.7%TRR)	(2013)	250
9.2.3	M-2.3 (GLP)	植物 代謝	ばれいしょ	代謝残留 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリプロール 約 40 g a.i./ha ×3 回処理 (全体散布) 100DC	総残留量は未成熟、成熟茎葉でそれ ぞれ 2.359~3.023 ppm、1.574~ 1.801 ppm であった。塊茎は全ての 試料で 0.002 ppm 以下であり、それ 以上の分析は行わなかった。 主要な残留成分はシラニリプロール[A] (60.1~67.3%TRR)であった。	(2013)	256
9.2.4	M-2.4 (GLP)	植物 代謝	りんご レタス ばれいしょ	異性体比分析 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリプロール	資料 No. M-2.1~2.3 の植物由来試 料 (表面洗浄液及び抽出液)及び ¹⁴ C-シラニリプロールのストック溶液につ いて、シラニリプロールの RS 異性体比分析を実施した。 全ての試料で異性体比はほぼ 1:1 であり、存在比に変化は無かった。	(2013)	262

<代謝分解試験一覧表 (5)>

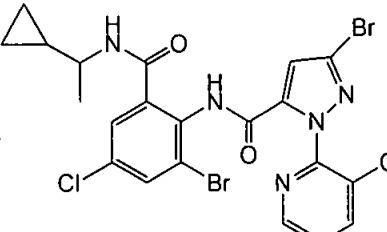
抄録 番号	資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9.3.1	M-3.1 (GLP)	土壤中 動態	好氣的 土壌	土壌中動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリア® ロール 150 g a.i./ha 1 回処理 20±2℃	シラニリア® ロール[A]の土壌中での分解 速度 DT ₅₀ 値は 444.6 日で、DT ₉₀ 値は 1477 日であった。 滅菌条件では、非滅菌条件に比 べシラニリア® ロール[A]の分解は遅く、 微生物の作用が、土壌中での分 解において大きな役割を果たす と考えられた。	(2013)	265
9.3.2	M-3.2 (GLP)	土壤中 動態	好氣的 土壌	土壌中動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリア® ロール 150 g a.i./ha 1 回処理 20±2℃ 及び 35±2℃	シラニリア® ロール[A]の土壌中での分解 速度は、20℃での DT ₅₀ 値が 835 ～1118 日で、DT ₉₀ 値が 2775～ 3715 日であった。35℃での DT ₅₀ 値は 482～638 日で、DT ₉₀ 値は 1602～2119 日であった。	(2013)	270
9.3.3	M-3.3 (GLP)	土壤中 動態	好氣的 土壌	土壌中動態試料 の異性体比分析 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニリア® ロール	資料 No. M-4.1 の処理液調製に 使用した ¹⁴ C-シラニリア® ロールのスト ック溶液及び処理 0、60、180 日 後試料からの抽出液について、 シラニリア® ロールの RS 異性体比分析 を実施した。 全ての試料で異性体比はほぼ 1:1 であり、存在比に変化は無 かった。	(2013)	291

<代謝分解試験一覧表 (6)>

抄録 番号	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)	記載 頁
9.3.4	M-3.4 (GLP)	土壌 表面 光分解	乾燥 土壌	土壌表面 光分解 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニプロール 50 g a.i./ha 20±2℃	シラニプロール[A]は、土壌表面で光分解し、北緯 40 度の夏季の太陽光下相当の DT ₅₀ 及び DT ₉₀ 値は、それぞれ 25.0 日及び 83.1 日であった。東京の春の太陽光下相当での DT ₅₀ 及び DT ₉₀ 値は、それぞれ 69.3 日及び 230.3 日であった。 暗黒区においてはシラニプロール[A]の分解はほとんど認められなかった。	(2011)	292
9.3.5	M-3.5 (GLP)	土壌中 動態	嫌氣的 土壌	土壌中動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニプロール 150 g a.i./ha 1 回処理 20±2℃ 最初の 30 日 間 好気条 件でインキベ ット後、続く 121 日間嫌 気条件でイン キベット。	シラニプロール[A]の土壌中での分解速度 DT ₅₀ 値は 561 日で、DT ₉₀ 値は 1864 日であった。 。シラニプロール[A]の分解は主に結合残留物及び二酸化炭素生成を通じて進むと考えられた。	(2013)	298
9.3.6	M-3.6 (GLP)	土壌中 動態	好氣的 水/底質土 (Aerobic Aquatic Metabolism)	土壌中動態 ¹⁴ C()-及び ¹⁴ C()- シラニプロール 50 g a.i./ha 1 回処理 20±2℃	シラニプロール[A]の水層中での消失は速く、DT ₅₀ 値は約 37 日で、DT ₉₀ 値は 122~124 日であった。系全体においては分解が遅く、DT ₅₀ 値は約 507~514 日で、DT ₉₀ 値は 1685~1709 日であった。	(2013)	303

<代謝分解試験一覧表 (7)>

抄録番号	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)	記載頁
9.4.1	M-4.1 (GLP)	加水分解	pH 4 pH 7 pH 9	加水分解性 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- シタニリプロール 0.35 mg/L 50±0.5℃	シタニリプロール[A]は 50℃において、 いずれの pH においても 5 日間に 亘って安定であり、25℃におけ る加水分解半減期は 1 年以上と 推定された。	(2010)	310
9.4.2	M-4.2 (GLP)	光分解	精製水 及び 自然水	水中光分解性 ^{14}C ()-及び ^{14}C ()- シタニリプロール 0.075 mg/mL 25±2℃	シタニリプロール[A]は自然水及び精製 水中で速やかに分解し、DT ₅₀ 値 は北緯 40 度の夏の太陽光相当で それぞれ 1.4 日及び 1.2 日であ った。これらは東京の春の太陽光 相当でそれぞれ 2.7 日及び 2.2 日であった。暗黒区においてはシ タニリプロール[A]の分解はほとんど 認められなかった。	(2013)	312
9.5.1	M-5.1 (GLP)	土壌 吸着性	OECD 分類の タイプ 2, 3, 4 及び 5 に属する 5 土壌 (火山灰土壌 含む)	土壌吸脱着性 ^{14}C ()- シタニリプロール 0.003~0.35 mg/L 25℃	各土壌における吸着係数 K_{adsF} は 9.41~30.7、 K_{adsFoc} は 321~1570 であり、シタニリプロール[A]が適度に 土壌に吸着することが認められ た。また脱着係数 K^{desF} は 16.3 ~37.2、 K^{desFoc} は 423~2720 で あった。	(2010)	321
9.6.1	M-6.1 (GLP)	生物 濃縮性	ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>)	魚類濃縮性	試験濃度 0.0015 mg/L ; BCF _k = 202 (魚体全体) BCF _{ss} = 95 (魚体全体) 試験濃度 0.015 mg/L ; BCF _k = 87.8 (魚体全体) BCF _{ss} = 49 (魚体全体)	(2013)	327

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	シラニリア [®] ロール	2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1 <i>RS</i>)-1-cyclopropylethyl]carbamoyl}pyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

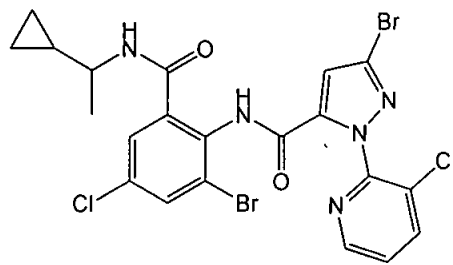
記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
----	----	------------	-----	-----

<代謝分解試験に使用した標識化合物について>

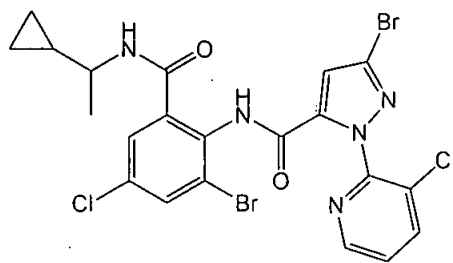
本代謝分解試験では2種類の ^{14}C 標識化合物を使用した。

以下にその略称、構造式、標識位置及び化学名を示す。

(I) ^{14}C ()-シクラニリプロール



(II) ^{14}C ()-シクラニリプロール



9.1 動物代謝に関する試験

9.1.1 ラットにおける代謝試験 (資料 No. M-1.1)

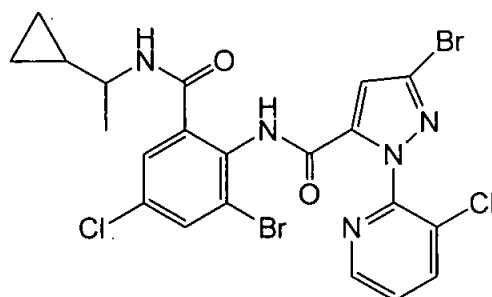
(薬物動態・吸収排泄・組織分布・胆汁排泄・代謝物同定)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP対応]

供試標識化合物：

構造式：



化学名； 2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl]carbamoyl}pyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)

名称；	(I) ¹⁴ C()-シクラニプロール	(II) ¹⁴ C()-シクラニプロール
標識位置；	(I)	(II)
ロット No.；	(I)	(II)
比放射能；	(I)	(II)
放射化学的純度；	(I)	(II)

供試動物； Wistar Hannover 系ラット [CrI:WI(Han)]

体重； 雄 180~272 g、雌 170~224 g (投与時)

週齢； 6~9 週

試験方法；

飼育管理； 全試験期間を通じて水及び飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与後、ラットは、吸収排泄及び胆汁排泄試験についてはガラス製代謝ケージに、薬物動態及び組織分布の各試験についてはポリカーボネート製ケージに入れ、温度 21±3℃、相対湿度 55±15%及び 12 時間の明暗サイクルのよく換気された室内に保った。

投与溶液； ¹⁴C 標識検体と非標識検体 (化学純度 99.45%)とを計画した比放射能となるように溶液中で混合し、溶媒を留去したのち、0.5% (w/v)カルボキシメチルセルロース水溶液に均一に再懸濁することにより、投与液を調製した。

投与方法； シリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低用量投与で 10 mg/kg 及び高用量投与で 400 mg/kg とした。

試験群； 試験群の構成を表 1 に示す。

表 1. 試験群の構成¹⁾

試験名	群番号	標識位置	投与回数	投与量 (mg/kg)	群数	動物数	採取試料及び採取時点(時間)	屠殺時間(時間)
① 吸収排泄 (予備試験)	1		単回	10	1	雄 1 雌 1	尿：6, 24, 48, 72, 96, 120 糞、CW ⁴⁾ ：24, 48, 72, 96, 120 呼気：24, 48 カーカス：120	120
	2							
② 吸収排泄	3		単回	10	1	雄 4 雌 4	尿 ⁵⁾ ：6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 糞 ⁵⁾ 、CW ⁴⁾ ：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 組織、カーカス：120 ⁵⁾ 又は 168	120 ⁵⁾ 又は 168
	4							
	5			400				
	11		反復 ²⁾	10		1及び7回投与後 尿、糞、CW ⁴⁾ ：24 14回投与後 尿：6, 24以後24時間毎に168まで 糞、CW ⁴⁾ ：24時間毎に168まで 組織、カーカス：168	最終投与後 168	
③ 薬物動態	7		単回	10	3	雄 4 雌 4	全血/血漿：投与開始前, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 ⁵⁾ 全血/血漿：投与開始前, 3, 5, 10, 14回目の投与直前, 並びに14回投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	120 ⁵⁾ 又は 168
	8							
	9			400				
	12		反復 ³⁾	10				
④ 胆汁排泄	13		単回	10	1	雄 3 ⁶⁾ 雌 3 ⁶⁾	胆汁：3, 6, 9, 12, 24, 48 尿、糞、CW ⁴⁾ ：24, 48 肝臓、消化管、カーカス：48	48
	15			400				
⑤ 組織分布	17		単回	10	4	雄 3 雌 3	各組織：24, 48, 120 ⁷⁾ , 168 各組織：48, 72, 120, 168 ⁷⁾	左記
	19			400				
⑥ 代謝物分析	採取試料の詳細は後述							

- 1) 投与経路は全て経口投与
- 2) 標識検体を1日1回、1、7、14日間投与
- 3) 標識検体を1日1回14日間投与
- 4) CW：ケージ洗浄液
- 5) 標識低用量単回投与群は120時間後まで採取後屠殺
- 6) 外科手術に伴う予備動物のために各群雌雄5匹ずつで試験を開始したが、データは各群3匹で示している。
- 7) 吸収排泄試験の動物を使用

① 吸収排泄 (予備試験)

投与： あるいは 標識をそれぞれ低用量で各群雌雄 1 匹ずつに単回経口投与し、個体別に糞と尿を別々に採取できるガラス製の代謝ケージ内で飼育した。

採取試料、時点及び方法：

尿； ドライアイスで冷却した尿捕集容器に集め、投与後 6、24、48、72、96、120 時間に採取した。

糞； 尿と同様、ドライアイスで冷却した糞捕集容器に集め、投与後 24、48、72、96、120 時間に採取した。

呼気； 2-エトキシエタノール：エタノールアミン(3:1、v/v)を入れたトラップを 2 つ連結して代謝ケージに接続し、投与後 24 時間間隔で 48 時間まで、呼気を捕集した。

ケージ洗浄液； 投与後 24、48、72、96、120 時間に、ケージ内を水で洗浄し、この洗浄液を採取した。

カーカス； 動物は 120 時間後に屠殺し、供試動物の屠体を試料とした。

② 吸収排泄試験

投与： あるいは 標識をそれぞれ低用量単回で、また 標識を高用量単回及び低用量で 7、14 回反復で強制経口投与し、個体別に糞と尿を別々に採取できるガラス製の代謝ケージ内で飼育した。

採取試料、時点及び方法：

【単回投与試験】

尿； ドライアイスで冷却した尿捕集容器に集め、最終投与後 6、24、48、72、96、120、144、168 時間に容器を洗浄した少量の水と合わせて採取した (標識単回低用量群は 120 時間後まで)。

糞； 尿と同様、ドライアイスで冷却した糞捕集容器に集め、投与後 24、48、72、96、120、144、168 時間に採取した (標識単回低用量群は 120 時間後まで)。

ケージ洗浄液； 投与後 24、48、72、96、120、144、168 時間時にケージ内を水で洗浄し、この洗浄液を採取した。

全血/血漿； 屠殺(投与後 120 又は 168 時間)時に、心臓穿刺によってヘパリン処理チューブへ集めた全血を試料とした。全血の一部を放射能測定用として用い、残りは遠心して血漿を調製した。

組織； 上記採血後、以下の組織を採取した。すなわち、副腎、骨、骨髓、脳、精巣上体(雄のみ)、脂肪(腹部)、消化管(内容物を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、卵巣(雌のみ)、下垂体、脾臓、精巣(雄のみ)、甲状腺、子宮(雌のみ)を採取した。

カーカス； 上記採血及び組織採取後の残余の組織を試料とした。

【反復投与試験】

尿； ドライアイスで冷却した尿捕集容器に集め、7 回反復群は最終投与後 24 時間に、14 回反復投与群は、最終投与後 6、24、48、72、96、120、144、168 時間に容器を洗浄した少量の水と合わせて採取した。

糞； 尿と同様、ドライアイスで冷却した糞捕集容器に集め、7回反復群は最終投与後24時間に、14回反復投与群は、最終投与後24、48、72、96、120、144、168時間に採取した。

ケージ洗浄液；7回反復群は最終投与後24時間に、14回反復投与群は、最終投与後24、48、72、96、120、144、168時間時にケージ内を水で洗浄し、この洗浄液を採取した。

全血/血漿、各組織及びカーカス；単回投与試験と同様に採取し、試料とした。

③ 薬物動態試験

投与； あるいは 標識をそれぞれ低用量単回で、また 標識を高用量単回及び低用量14回反復で、各群雌雄12匹ずつに経口投与し、各群は更に4匹ずつ3つの群に分け、ケージ内で飼育した。

採取試料、時点及び方法：

全血/血漿； 単回投与群は、高用量、低用量共に、投与開始前、投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120、144、168時間に採取した（標識低用量群は120時間後まで）。反復投与群は、投与開始前、3、5、10、14回目の投与直前、最終投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120、144、168時間に採取した。採取は、尾静脈よりヘパリン処理チューブを用いて全血を約0.4 mL採取した。また、最終時点においては心臓穿刺により全血を採取した。採取した全血の一部は遠心分離して血漿を得、全血/血漿それぞれの放射能を測定した。

④ 胆汁排泄試験

投与； 胆管カニューレションしたラット各群雌雄5匹ずつに対し、標識検体を低用量あるいは高用量で単回経口投与した後、ガラス製の代謝ケージで個体別飼育した。

採取試料及び採取時点：

胆汁； 全ての試験群において投与後3、6、9、12、24、48時間で採取した。消失胆汁の補充として、胆汁塩を十二指腸カニューレ経由で輸液した。

尿、糞； 全ての試験群において投与後24、48時間で、冷却した受器にて採取した。

ケージ洗浄液；尿、糞の採取後、代謝ケージを水で洗浄し、洗浄液を採取した。

肝臓、消化管、カーカス；投与後48時間で屠殺後解剖し、各組織及び臓器を採取した。

⑤ 組織分布試験

投与； 標識を低用量及び高用量で、各標識群 雌雄9匹ずつに単回経口投与し、ケージ内で飼育した。

採取試料、時点及び方法：

低用量群においては投与24、48及び168時間後に、高用量群においては投与48、72及び120時間後に、雌雄3匹ずつ屠殺して全血、血漿及び各組織を採取した。採取方法及び採取組織は、②吸収排泄試験で実施したものと同様である。

放射能の測定；

各試料の前処理法を表2に示す。

表 2. 各試料中放射能の測定方法

試 料	放射能の測定方法
血液	
血漿、ケージ洗浄液、胆汁、呼気トラップ溶液	
尿	
糞	
副腎、骨髄、脳下垂体、甲状腺	
卵巣、子宮、精巣上体	
骨	
脳、脂肪、心臓、腎臓、肺、筋肉、脾臓、精巣	
消化管及び内容物、肝臓	
カーカス	
(代謝物分析用) 肝臓、腎臓及び脂肪	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 各試験の結果を以下に示す。

① 吸収排泄（予備試験）

^{14}C ()-シクラニリプロール及び ^{14}C ()-シクラニリプロールについて、各群雌雄ラット 1 匹ずつを用いて吸収排泄の予備試験を実施した。この予備試験は低用量 (10 mg/kg)で行った。放射能の総回収は、98.32~100.56%であった。各投与群において投与後 48 時間までに投与した放射能のほとんどが排泄された。主要排泄経路は糞であり、投与後 120 時間までに、投与した放射能のうち、94.40~97.11%が糞中に排泄された。尿中への排泄はわずかであり 0.39~0.74%であった。呼気中には有意な量の放射能は排泄されなかった。従って、この試験以外の試験においては、呼気の採取は行わなかった。投与 120 時間後においてカーカス中に検出された放射能は、1.27~3.95%であった。雌雄間及び投与した標識位置の違いで、排泄パターンに大きな違いはないものと考えられた (表 4)。

表 4. ^{14}C -シクラニリプロール低用量 (10 mg/kg)投与ラット
における吸収排泄 (予備試験)

② 吸収排泄試験

^{14}C ()-シクラニリプロールを低用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収率は、投与量の 94.13~94.42%であった。主要な排泄経路は糞であり、投与後 120 時間までの糞中への排泄は、投与量の 91.74~92.31%であった。一方、尿中への排泄はわずかであり、0.42~0.46%であった。投与後 48 時間までに投与した放射能のほとんどが排泄された。投与後 120 時間の屠殺時において、カーカス中の放射能は、投与量の 1.58~1.95%であった。性により大きな差異はないものと考えられた。

^{14}C ()-シクラニリプロールを低用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収率は、投与量の 88.55~90.19%であった。主要な排泄経路は糞であり、糞中への排泄は、投与量の 87.33~88.56%であった。一方、尿中への排泄はわずかであり、0.43~0.63%であった。投与後 48 時間までに投与した放射能のほとんどが排泄された。投与後 168 時間の屠殺時において、カーカス中の放射能は、投与量の 1%未満であった。低用量群においては、標識位置の違いや性により大きな差異はないものと考えられた。

^{14}C ()-シクラニリプロールを高用量で単回経口投与したラットにおける放射能の回収率は、投与量の 102.92~103.58%であった。投与後 168 時間までの糞中への排泄は投与量の 102.38~102.96%、尿中への排泄は 0.29~0.30%であった。投与後 48 時間までに投与した放射能のほとんどが排泄された。投与後 168 時間の屠殺時において、カーカス中の放射能は、投与量の 1%未満であった。性により大きな差異はないものと考えられた。また低用量投与群と比較しても、大きな差異はないと考えられた。

^{14}C ()-シクラニリプロールを低用量で 14 日間反復経口投与し、1 及び 7 日目投与後 24 時間、さらに 14 日間投与後 168 時間にわたり、排泄物を採取した。これら採取期間における尿中への排泄は、1 回投与量の 0.48~1.98%であった。一方、糞中への排泄は、1 及び 7 回投与後 24 時間では 1 回投与量の 86.30~100.29%、14 日間投与後 168 時間では 116.40~119.76%であった。連続投与による排泄パターンは単回経口投与の結果と類似しており、主な排泄経路は糞であった。また、尿中への排泄割合は更に低下した。一方、14 日間投与 168 時間後のカーカス中の放射能は 1 回投与量当たりの 23.24~29.72%と単回投与に比較して体内残留量は増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. ^{14}C -シクラニリプロール単回経口投与ラットにおける吸収排泄

表 6. ^{14}C -シクラニリプロールの低用量 (10 mg/kg) 反復経口投与時における吸収排泄

③ 血中動態試験

血漿中動態； ^{14}C 標識シクラニリプロールを単回経口投与したとき、低用量投与群における血漿中最高濃度 (C_{\max}) 値は、1.51~2.70 $\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$ であり、その到達時間 (T_{\max}) は雄で 24 時間、雌で 48 ないし 72 時間であった。一方、高用量投与群の C_{\max} 値は、13.6~19.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$ であり、 T_{\max} は雌雄とも 72 時間後であった。血漿中濃度は、投与 120 時間ないし 168 時間後までに低下しなかったため、半減期は算出できなかった。血漿中放射能濃度時間曲線下面積 (AUC_{120}) は雌よりも雄において大きかった。 C_{\max} 及び AUC_{120} は、投与量の増加に従い増加したが、その程度は、おおよそ 8 倍程度であり、投与量の増加割合 (40 倍) と比較して約 80% 低かった。この結果は、高用量投与では吸収が飽和していることを示唆している。また、標識化合物間における差はほとんどないものと考えられた。

反復経口投与においては、3、5、10 及び 14 日目における投与前濃度の結果から、連投により雌雄とも血漿中濃度は増加し続けた。14 日間反復経口投与後の C_{\max} は雄で 54.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$ 、雌で 39.6 $\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$ と雄の方が高く、 T_{\max} は雄で 2 時間、雌で 12 時間であった。また、単回投与の場合と同様、血漿中濃度は、最終投与 168 時間後までに

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

低下しなかったため、半減期は算出することができなかった。

全血中動態；全血中の動態は血漿と同様の傾向を示したが、濃度や AUC は血漿中のそれと比して 50~60%程度の値であった。この結果から、放射能の赤血球への分布は非常に低いことが示唆される。

血漿中及び全血中放射能濃度の経時的変化及び薬物動態パラメータを表 7 及び表 8 に示す。また、全血中及び血漿中濃度推移を図 1~図 6 に示す。

表 7. ^{14}C -シクラニリプロール投与時の血漿中放射能濃度の経時的変化

図 1. 低用量単回投与時の血漿中濃度推移

図 2. 高用量単回投与時の血漿中濃度推移

図 3. 反復投与時の血漿中濃度推移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 8. ^{14}C -シクラニリプロール投与時の全血中放射能濃度の

図 4. 低用量単回投与時の全血中濃度推移

図 5. 高用量単回投与時の全血中濃度推移

図 6. 反復投与時の全血中濃度推移

④ 胆汁排泄試験

^{14}C ()-シクラニリプロールを低用量で胆管カニューレションしたラットに単回経口投与した場合の放射能の回収は、投与量の 99.0~103.9%であった。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄量は投与量の 2.8~3.6%であった。また尿中への排泄量は投与量の 0.7~2.0%、糞中への排泄量は投与量の 88.3~91.6%であった。投与後 48 時間の屠殺時において、カーカス、肝臓及び消化管(内容物を含む)中の放射能は、それぞれ投与量の 4.5%、0.6~1.0%及び 1.6~1.7%であった。吸収率は胆汁、尿、肝臓及びカーカスの放射エネルギーを合計することで求め、投与量の 9.0~10.7%であった。

^{14}C ()-シクラニリプロールを高用量で胆管カニューレションしたラットに単回経口投与したときの放射能の回収率は、投与量の 104.0~104.4%であった。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄量は投与量の 0.8%、尿中への排泄量は投与量の 0.5~0.6%と、低用量投与に比べて少なかった。また糞中への排泄量は投与量の 64.7~101.4%であった。投与後 48 時間の屠殺時において、カーカス、肝臓及び消化管(内容物を含む)中の放射能は、それぞれ投与量の 0.8~3.3%、0.1~0.2%及び 0.6~34.4%であった。吸収率を低用量群と同様に求めたところ投与量の 2.3~4.8%となり、低用量群に比べて吸収率は下がった。

シクラニリプロールの体内動態において、胆汁中への排泄の寄与は小さいことが示唆された(表 9)。

表 9. ^{14}C ()-シクラニリプロールを単回経口投与したラットにおける胆汁排泄

⑤ 組織分布試験

^{14}C ()-シクラニリプロール低用量投与群において、屠殺時に組織に残留していた放射能は、雄と雌において、24 時間後では投与量のそれぞれ 10.86 及び 12.57%であったが、168 時間後には投与量のそれぞれ 0.92 及び 2.57%に低下した。組織中放射能濃度は全般に、雌雄で差がなく、血漿は他の組織に比べて高い放射能濃度を示していた。その他、屠殺時間により、全血、肝臓、副腎、脂肪、肺、甲状腺、精巣上体、卵巣及び子宮が比較的高い放射能濃度を示した。組織：血漿比が最も高かったのは、24 時間後が肝臓(雌、2.57)、副腎(雌、1.52)及び脂肪(雌、1.25)、48 時間後が肝臓(雌、1.23)であった。その他の各屠殺時及び各組織においては、全て比は 1 未満であった。

^{14}C ()-シクラニリプロール高用量投与群において、屠殺時に組織に残留していた放射能は、雄と雌において、48 時間後では投与量のそれぞれ 5.65 及び 5.67%であったが、168 時間後には投与量のそれぞれ 0.32 及び 0.26%に低下した。組織中放射能濃度は全般に、雌雄で差がなく、血漿は他の組織に比べて高い放射能濃度を示していた。その他、屠殺時間により、全血、肝臓、副腎、脂肪、下垂体、卵巣及び子宮が比較的高い放射能濃度を示した。組織/血漿比は、全ての組織で 1.0 以下であった。

^{14}C ()-シクラニリプロール低用量投与群において、投与 168 時間後における組織中放射能濃度が最も高かったのは、血漿及び全血であり、また組織/血漿比は、全ての組織で 1.0 未満であった。標識位置の違いによる、組織中への分布の差はみられなかった。

^{14}C ()-シクラニリプロール低用量の反復投与群において、投与 168 時間後における組織中放射能濃度が最も高かったのは、血漿、全血及び甲状腺であり、肺、下垂体及び心臓においても比較的高濃度の放射能がみられた。反復投与後の組織中放射能濃度は、一般に単回経口投与後の 10~40 倍であった。また、組織/血漿比は、単回投与群と同様、全ての組織で 1.0 未満であった。

全体として、組織中の濃度は肝臓を除いて経時的に有意な低下を示さず、血球中ではほとんどが検出限界未満であった。

表 10. ^{14}C -シクラニリプロールを単回経口投与したラットにおける組織中放射能濃度

表 11. ^{14}C -シクラニリプロールを単回経口投与したラットにおける組織内分布率

表 12. ^{14}C -シクラニリプロールを単回経口投与したラットにおける放射能濃度の組織／血漿比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 13. ^{14}C -シクラニリプロールを低用量 (10 mg/kg) で 14 回連続投与した後 168 時間における
組織中放射能の濃度、組織内分布率及び組織／血漿比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

⑥ 代謝物分析試験

表 14. 吸収排泄試験における糞代謝物の分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 15. 胆汁排泄試験 (標識、低用量)における尿中代謝物の分布

表 16. 胆汁排泄試験 (標識、低用量)における胆汁中代謝物の分布

表 17. ラット血漿中の代謝物の分布

表 18. 組織分布試験 (標識)における臓器中代謝物の分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 7. シクラニリプロールのラットにおける推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2 植物代謝に関する試験

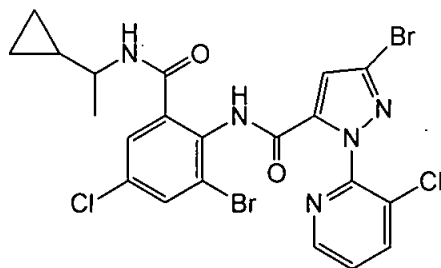
9.2.1 りんごにおける代謝 (資料 No. M-2.1)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；



化学名： 2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{(1*RS*)-1-cyclopropylethyl} carbamoylpyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)

名称；	(I) ¹⁴ C()-シクラニプロール	(II) ¹⁴ C()-シクラニプロール
標識位置；	(I)	(II)
ロット No.；	(I)	(II)
比放射能；	(I)	(II)
放射化学的純度；	(I)	(II)

供試植物： りんご (品種：Granny smith)

屋外の囲われた区画で栽培された、樹齢約 10 年及び高さ約 3 m のりんごの木を使用した。各標識用にそれぞれ 1 本ずつ用いた。

試験方法：

施用液調製；¹⁴C()-シクラニプロールもしくは¹⁴C()-シクラニプロールと非標識シクラニプロールをアセトニトリル中で混和し、放射能希釈した。放射能希釈した各シクラニプロール溶液は 3 回の施用のためにそれぞれ 3 つに分け、溶媒を除去した。施用前に 100DC 製剤用白試料及び水を加え攪拌し、100DC の施用液とした。施用液の一部を純度及び濃度、均一性の分析に供した。

処理； 噴霧器を用いてりんごの木全体に 3 回施用した。一部の果実には覆いをし、シクラニプロールが直接かからないように保護した。1 回あたりの施用量は約 100 g a.i./ha、約 1000 L/ha であった。

第1回	最終収穫 100 日前	(BBCH 74)
第2回	最終収穫 72 日前	(BBCH 77)
最終施用	最終収穫 30 日前	(BBCH 79)

試料採取；未成熟試料（最終施用 15 日後、BBCH 81）… 茎葉、果実
成熟試料（最終施用 30 日後、BBCH 89）… 茎葉、果実、果実（保護）

分析方法；

結 果：

総残留放射能；茎葉においてより多くの残留が確認された。総残留放射能 (TRR) は処理後日数の経過によって減少しており、未成熟収穫及び成熟収穫の茎葉でそれぞれ 11.21～18.87 mg/kg、5.42～8.17 mg/kg であった。果実では未成熟収穫及び成熟収穫でそれぞれ 0.135～0.148 mg/kg、0.036～0.042 mg/kg であった。施用液がかからないように覆いで保護した果実中の残留は <0.001 mg/kg であり、施用した茎葉から果実への移行はなかった (表 1)。

放射能分布；茎葉における残留成分の多くは表面洗浄液中に回収された (67.3～90.7%TRR)。残りの成分の多くはアセトニトリル及びアセトニトリル：水で抽出され、抽出残渣には 3.7～9.9%TRR が残留した。果実についても同様であり、放射能の大部分が表面洗浄液に回収された (59.4～92.4%TRR)。抽出残渣に残留した放射能は果肉で 0.5～2.2%TRR、果皮で 1.8～8.4%TRR であった (表 2～3)。

代謝物；試料における代謝物割合は未成熟試料及び成熟試料で同様であった。茎葉における主要成分は未成熟、成熟試料ともシクラニプロール[A]であり、それぞれ 43.9～51.2%TRR (4.92～9.65 mg/kg)、49.7～57.5%TRR (2.69～4.71 mg/kg) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

果実における主要成分は未成熟、成熟試料ともシクラニリプロール[A]であり、それぞれ 47.2~50.4%TRR (0.063~0.075 mg/kg)、39.6~43.0%TRR (0.015~0.018 mg/kg)、であった。

推定代謝経路を図 2 に示す。

表 1. りんごにおける総残留放射能 (mg/kg)

標識	未成熟		成熟		
	茎葉	果実	茎葉	果実	果実 (保護)
標識	18.87	0.148	8.17	0.042	<0.001
標識	11.21	0.135	5.42	0.036	<0.001

表 2. りんご (茎葉)における放射能分布

試料	未成熟		成熟	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
標識				
表面洗浄液	90.7	17.11	67.3	5.50
茎葉	9.3	1.76	32.7	2.67
抽出液	5.6	1.06	22.8	1.86
残渣	3.7	0.70	9.9	0.81
合計	100	18.87	100	8.17
Pz 標識				
表面洗浄液	72.5	8.12	84.4	4.57
茎葉	27.5	3.08	15.6	0.85
抽出液	20.7	2.32	7.5	0.41
残渣	6.8	0.76	8.1	0.44
合計	100	11.21	100	5.42

表 3. りんご (果実)における放射能分布

試料	未成熟		成熟	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
標識				
表面洗浄液	92.4	0.137	59.4	0.025
果肉	2.3	0.003	11.7	0.005
抽出液	1.8	0.003	9.5	0.004
残渣	0.5	<0.001	2.2	0.001
果皮	5.3	0.008	28.9	0.012
抽出液	3.5	0.005	20.5	0.009
残渣	1.8	0.003	8.4	0.004
合計	100	0.148	100	0.042
標識				
表面洗浄液	73.7	0.099	64.0	0.023
果肉	8.2	0.011	9.2	0.003
抽出液	6.9	0.009	7.6	0.002
残渣	1.3	0.002	1.6	0.001
果皮	18.0	0.024	26.8	0.010
抽出液	14.6	0.019	19.4	0.007
残渣	3.4	0.005	7.4	0.003
合計	100	0.135	100	0.036

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. りんご (茎葉)における代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. りんご (果実)における代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 6. りんごにおける代謝物分布まとめ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム例

図 2. りんごにおける推定代謝経路

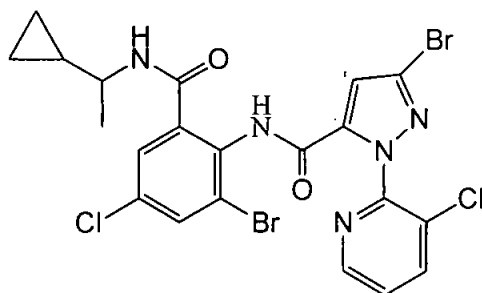
9.2.2 レタスにおける代謝 (資料 No. M-2.2)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；



化学名： 2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl] carbamoylpyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)

名称；	(I) ¹⁴ C()-シクラニプロール	(II) ¹⁴ C()-シクラニプロール
標識位置；	(I)	(II)
ロット No.；	(I)	(II)
比放射能；	(I)	(II)
放射化学的純度；	(I)	(II)

供試植物： レタス (品種： Little Gem)

配合土で満たした直径約 50 cm のポットにレタスの種を植えた。生育に応じて適切に間引きし、試験時には 6 株/ポットとして標識群ごとに 4 ポットを使用した。ポットはポリトンネル内で栽培した。

試験方法：

施用液調製； 標識もしくは 標識シクラニプロールと非標識シクラニプロールをアセトニトリル中で混和し、放射能希釈した。希釈した溶液は 3 回施用のためにそれぞれ 3 つに分けて溶媒を留去した。各施用の前に 100DC 製剤用白試料と混合し、全量が 50 mL となるように水を加え超音波処理して 100DC の施用液とした。施用液の一部を純度及び濃度、均一性の分析に供した。

施用； 噴霧器を用いて茎葉に 3 回施用した。実際に達成された施用量は 標識、 標識それぞれで平均 112.8 g a.i./ha 及び 112.2 g a.i./ha、約 500 L/ha であった。施用間隔は以下に示す。

試料採取；未成熟試料（最終施用 8 日後、BBCH 約 46）……レタス地上部全体
成熟試料（最終施用 15 日後、BBCH 約 49）……レタス地上部全体

分析方法；

結 果：

総残留放射能；総残留放射能 (TRR) はラベル間でほとんど差が無く、未成熟試料で 0.756～0.765 mg/kg、成熟試料で 0.371～0.393 mg/kg であった (表 1)。

放射能分布；残留成分の多くは表面洗浄液中に回収された (76.4～84.3%TRR)。残りの成分はアセトニトリル及びアセトニトリル：水で抽出され、抽出残渣には未成熟試料で 2.7～2.9%TRR、成熟試料で 5.3～6.1%TRR が残留した (表 2)。

代謝物；

推定代謝経路を図 2 に示す。

表 1. レタスにおける総残留放射能 (mg/kg)

標識	未成熟	成熟
標識	0.756	0.393
標識	0.765	0.371

表 2. レタスにおける放射能分布

画分	未成熟		成熟	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
標識				
表面洗浄液	84.3	0.637	76.4	0.300
アセトニトリル抽出液	9.8	0.074	11.2	0.044
アセトニトリル：水抽出液	3.2	0.024	6.3	0.025
抽出残渣	2.7	0.020	6.1	0.024
合計	100	0.756	100	0.393
標識				
表面洗浄液	83.4	0.638	77.3	0.287
アセトニトリル抽出液	7.8	0.060	12.2	0.045
アセトニトリル：水抽出液	5.9	0.045	5.2	0.019
抽出残渣	2.9	0.023	5.3	0.020
合計	100	0.765	100	0.371

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. レタスにおける代謝物分布（表面洗浄液、抽出液）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. レタスにおける代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム例

図 2. レタスにおける推定代謝経路

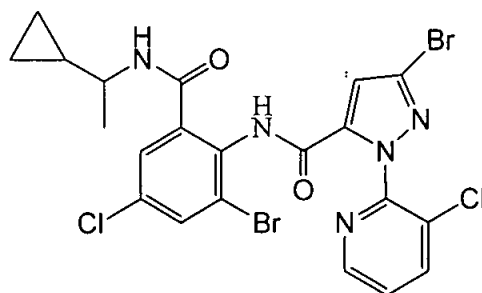
9.2.3 ばれいしょにおける代謝 (資料 No. M-2.3)

試験機関

報告書作成年 2013年 [GLP 対応]

供試標識化合物:

構造式:



化学名: 2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl] carbamoyl}pyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)

名称;	(I) ¹⁴ C()-シクラニプロール	(II) ¹⁴ C()-シクラニプロール
標識位置;	(I)	(II)
ロット No.;	(I)	(II)
比放射能;	(I)	(II)
放射化学的純度;	(I)	(II)

供試植物: ばれいしょ (品種: Estima Second Early)

砂壤土で満たしたポット (直径約 36 cm) 1つあたり 1つの種イモを 15 cm の深さで植え付け、屋外で栽培した。虫を防ぐためネットの下で栽培した。各標識群に対し 8 株ずつ使用した。各群の面積は約 1 m² (8 株/m²) であった。

試験方法:

施用液調製: 標識もしくは 標識シクラニプロールと非標識シクラニプロールをアセトニトリル中で混和し、放射能希釈した。希釈した溶液は 3 回施用のためにそれぞれ 3 つに分け、溶媒を留去した。放射能希釈したシクラニプロールと 100DC 製剤用白試料を施用前に混合し、全量が 50 mL となるように水を加え超音波処理することにより、100DC の施用液を作成した。施用液の一部を純度及び濃度、均一性の分析に供した。

処理: 噴霧器を用いて茎葉に 3 回施用した。1 回あたりの平均施用量は 標識及び 標識に対しそれぞれ 44.7 及び 46.0 g/ha、約 500 L/ha であった。処理の間隔は以下に示す。

試料採取；未成熟試料（最終施用 8 日後、BBCH 96）…………… 茎葉、塊茎
成熟試料（最終施用 15 日後、BBCH 99）…………… 茎葉、塊茎

分析方法；

結 果：

総残留放射能；総残留放射能（TRR）はラベル間で大きな差は無く、未成熟茎葉で 2.359～3.023 mg/kg、成熟茎葉で 1.574～1.801 mg/kg であった。塊茎への移行はほとんど認められず、全ての試料で 0.002 mg/kg 以下であったため、塊茎についてはこれ以上の分析は行わなかった（表 1）。

放射能分布；残留成分の多くは表面洗浄液中に回収された（43.6～57.0%TRR）。残りの成分はアセトニトリル及びアセトニトリル：水で抽出され、抽出残渣には 5.9～9.7%TRR 程度が残留した（表 2）。

代謝物；

推定代謝経路を図 2 に示す。

表 1. ばれいしょにおける総残留放射能 (mg/kg)

標識	未成熟		成熟	
	茎葉	塊茎	茎葉	塊茎
標識	2.359	0.001	1.801	0.001
標識	3.023	0.002	1.574	0.002

表 2. ばれいしょ茎葉における放射能分布

画分	未成熟		成熟	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
標識				
表面洗浄液	54.1	1.275	52.7	0.949
アセトニトリル抽出液	30.6	0.721	29.3	0.527
アセトニトリル：水抽出液 (1：1)	7.3	0.173	7.2	0.130
アセトニトリル：水抽出液 (1：4)	1.1	0.027	1.1	0.019
抽出残渣	6.9	0.163	9.7	0.176
合計	100	2.359	100	1.801
標識				
表面洗浄液	57.0	1.722	43.6	0.686
アセトニトリル抽出液	30.8	0.930	38.6	0.608
アセトニトリル：水抽出液 (1：1)	5.6	0.170	8.5	0.134
アセトニトリル：水抽出液 (1：4)	0.8	0.023	1.1	0.018
抽出残渣	5.9	0.178	8.2	0.128
合計	100	3.023	100	1.574

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 ばれいしょ茎葉における代謝物分布（表面洗浄液、抽出液）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4 ばれいしょ茎葉における代謝物分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. 抽出スキーム例

図 2. ばれいしょにおける推定代謝経路

9.2.4 植物試料における異性体存在比分析 (資料 No. M-2.4)

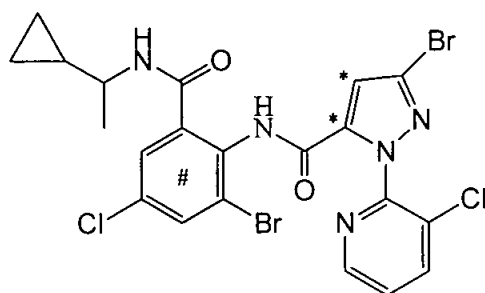
試験機関

報告書作成年 2013 年 [GLP 対応]

供試試料：

- 植物代謝試験において施用液調製に使用した ^{14}C -シクラニプロールストック溶液
- りんご、レタス及びびばれいしょにおける代謝試験 (資料 No. M-2.1~2.3) で得られた植物由来試料 (表面洗浄液及び抽出液)

構造式；



化学名： 2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl]carbamoyl}pyrazole-5-carboxanilide (IUPAC)

名称；	(I) ^{14}C ()-シクラニプロール	(II) ^{14}C ()-シクラニプロール
標識位置；	(I)	(II)
ロット No.；	(I)	(II)
比放射能；	(I)	(II)
放射化学的純度；	(I)	(II)

試験方法： キラル分離用カラムを備えた HPLC を使用し、供試試料を分析した。参照物質として (*R*)-シクラニプロール、(*S*)-シクラニプロールを用いた。

結果： [^{14}C]-シクラニプロールストック溶液、植物試料の表面洗浄液及び抽出液の全ての試料において、シクラニプロールは *R* 及び *S* 異性体がほぼ同量 (約 1 : 1) が存在することが確認された。

以上より、シクラニプロールは植物代謝においてその異性体存在比は変化せず、ことが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. ¹⁴C-シクラニリプロールストック溶液における異性体比

成分	標識		標識	
	%試料	存在比	%試料	存在比
(R)-シクラニリプロール	47.7	50.1	46.9	50.1
(S)-シクラニリプロール	47.6	49.9	46.8	49.9
シクラニリプロール 合計	95.3	—	93.7	—

表 2. りんご果実試料における異性体比

りんご 果実	成分	表面洗浄液		抽出液	
		%試料	存在比	%試料	存在比
標識	(R)-シクラニリプロール	37.6	51.6	—	—
	(S)-シクラニリプロール	35.2	48.4	—	—
				—	—
標識	(R)-シクラニリプロール	27.5	51.7	—	—
	(S)-シクラニリプロール	25.7	48.3	—	—
				—	—

表 3. りんご茎葉試料における異性体比

りんご 茎葉	成分	表面洗浄液		抽出液	
		%試料	存在比	%試料	存在比
標識	(R)-シクラニリプロール	30.9	51.5	17.0	51.2
	(S)-シクラニリプロール	29.1	48.5	16.2	48.8
標識	(R)-シクラニリプロール	37.2	49.9	—	—
	(S)-シクラニリプロール	37.4	50.1	—	—

表 4. レタス試料における異性体比

レタス 全体	成分	表面洗浄液		抽出液	
		%試料	存在比	%試料	存在比
標識	(R)-シクランリブ ^o ロール	37.0	50.1	34.5	51.6
	(S)-シクランリブ ^o ロール	36.8	49.9	32.3	48.4
標識	(R)-シクランリブ ^o ロール	33.8	50.4	38.3	54.6
	(S)-シクランリブ ^o ロール	33.2	49.6	31.8	45.4

表 5. ばれいしょ茎葉試料における異性体比

ばれいしょ 茎葉	成分	表面洗浄液		抽出液	
		%試料	存在比	%試料	存在比
標識	(R)-シクランリブ ^o ロール	35.1	51.6	26.4	51.1
	(S)-シクランリブ ^o ロール	32.9	48.4	25.3	48.9
標識	(R)-シクランリブ ^o ロール	35.2	48.7	31.1	51.8
	(S)-シクランリブ ^o ロール	37.1	51.3	28.9	48.2