

## XI. 動植物及び土壌における代謝分解

### <代謝分解試験一覧表>

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)	該当頁
1	薬物動態	ラット 雌雄 各群 4-5匹	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 単回経口投与 低用量: 0.5mg/kg 高用量: 10mg/kg 単回静脈内投与: 0.5mg/kg 単回十二指腸投与: 0.5mg/kg	経口投与: 投与された放射能は速やかに吸収された後、投与 48 時間後までにその大部分が排泄された。血漿中濃度は、投与 1.5 時間後に最大値を示し、第 1 相の T1/2 は僅か 30 分程度であった。主排泄経路は尿中排泄であった。臓器・組織への残留は少なかった。  静脈内投与: 投与された放射能は、投与後 48 時間までにその大部分が排泄された。糞中に約 25%排泄されたが、これは胆汁排泄によるものと思われた。  十二指腸投与: 投与された放射能は速やかに吸収された後、投与 48 時間後までにその大部分が排泄された。胆汁排泄が投与放射能の 33.5%であったことから、静脈内投与における糞中排泄率を考慮すると、胆汁排泄された放射能の約 1/4 は腸管で再吸収されると推測された。糞中排泄は 11.6%であり、これは未吸収のまま排泄された放射能である。	(1983 年)	代6
2	動物代謝 (糞尿中代謝物の同定)	ラット 雌雄 各群 各 5匹	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 単回経口投与 低用量: 0.5mg/kg 低用量: 0.5mg/kg (非標識体 14日間連続投与後) 高用量: 10mg/kg 単回静脈内投与: 0.5mg/kg	投与された放射能は速やかに排泄された。静脈内投与群と経口投与群の比較から、雌においては投与放射能の 10%程度は未吸収のまま排泄されたと考えられた。しかし雄では明確な傾向は認められなかった。  体内に吸収されたシフルトリンの主代謝経路は、エステル結合の加水分解による FPBacid[VI]の生成であった。FPBacid はさらにフェニル基の水酸化[VII]またはグリシン抱合化[X]を受け、各々さらにグルコン酸もしくは硫酸抱合を受けた。	(1983 年)	代10
3	植物代謝	だいず	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 茎葉処理: 40g/a-カー	開花初期に茎葉処理された放射能は、収穫時植物全体に分布し、葉で 61ppm、茎で 2.51ppm、さやで 0.22ppm 検出された。可食部である子実中では 0.04ppm と残留は少なかった。  抽出性放射能の 50%以上は未変化のシフルトリンであり、7種の代謝物が同定された。主要な代謝経路はエステル結合の加水分解であった。	(1983 年)	代14
4	植物代謝	りんご	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 2%乳剤の 66.7 倍希釈液を 果実表面に噴霧	葉果実表面に処理された放射能は、徐々に果皮のクチクラ層に取り込まれたが、果肉へは移行しなかった。  残存した放射能の大部分は未変化のシフルトリンであり、洗浄液中に 2種類の代謝物が同定されたほか、未同定の代謝物が全放射能の数%認められた。	(1985 年)	代18
5	植物代謝 in vitro	植物培養細胞	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 細胞懸濁液に 40ppm と なるよう添加	トマト、りんご、にんじん、ばれいしょ、落花生、小麦、棉由来の培養細胞を用いた。  トマトの培養細胞では、処理放射能の 50%が代謝を受けた。主代謝経路はエステル結合の加水分解であり、その後抱合を受けた。 他の作物由来の培養細胞における代謝率は 10~20%程度であった。	(1985 年)	代20
6	植物代謝	ばれいしょ	[ <sup>14</sup> C]フェニル-UL-14C標識体 20%乳剤の 200 倍希釈液を 開花初期に茎葉処理した。	処理放射能の塊茎への移行は認められなかった。収穫時、茎葉部における残留放射能の 70%は未変化のシフルトリンであった。5種の代謝物が同定されたが、いずれも 2%以下であった。 主要な代謝経路はエステル結合の加水分解であった。	(1983 年)	代22

＜代謝分解試験一覧表-つづき＞

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)	該当頁
7	植物代謝	トマト	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 60.57mg/Lの70%エタノール溶液を35ml 植物体に処理	処理放射能の植物体内への移行は少なく、92.6%が処理後35日にあっても植物体表面上に存在し、アセトンにより洗浄された。洗浄液中の放射能は未変化のシフルトリンであった。  洗浄後の植物体の抽出液中には極性代謝物の存在が確認されたが、その量は極めて少なく同定には至らなかった。	(1986年)	代25
8	植物代謝	小麦	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 20%乳剤を40g a.i./haの割合で幼穂処理または莖葉処理 [ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 20%乳剤を40g a.i./haの割合で幼穂処理	幼穂に処理された放射能の70%以上は収穫時であっても未変化のシフルトリンとして残存した。2~4葉期から莖葉処理された試料においても収穫時50%以上の放射能が未変化体であった。  小麦における主要代謝経路はエステル結合の加水分解によるDCVA[XIII]およびFPBald[IV]の生成であった。FPBaldはさらに酸化および水酸化を受けた。	(1986年)	代27
9	植物代謝	棉	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 20%乳剤を40g a.i./haの割合で葉面処理または莖果処理	莖果に処理された放射能の可食部である種子への移行は極めて少なかった。処理されたシフルトリンは比較的安定であり、野外で太陽光に暴露された葉面上にあっても、処理1か月後で61%の放射能は未変化であった。  棉における主要代謝経路はエステル結合の加水分解によるFPBald[IV]の生成であった。FPBaldはさらに酸化および水酸化を受けたのち縫合化されると推測された。	(1983年)	代33
10	家畜代謝	泌乳牛	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 0.5mg/kg体重 反復経口投与(5日間)	泌乳牛における主要代謝経路はエステル結合の加水分解によるFPBald[IV]の生成であり、肝臓中に認められた。また腎臓および心臓中にはFPBaldが酸化されたFPBacid[VI]が認められた。 筋肉、脂肪および乳汁中に認められた放射能は、全て未変化のシフルトリンであった。	(1983年)	代38
11	家畜代謝	産卵鶏	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 5mg/kg体重 反復経口投与(5日間)	産卵鶏における主要代謝経路はエステル結合の加水分解によるFPBacid[VI]の生成であり、分析に供した全ての臓器・組織中に認められた。FPBacidの水酸化体であるFPBacid-OH[VII]も脂肪を除いて同程度認められた。	(1983年)	代42
12	土壌中動態	土壌	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 好気条件 壤土、砂壤土：各1ppm相当添加 嫌気条件 壤土：1ppm相当添加	好気条件： 好気土壌中でシフルトリンは比較的速やかに減衰し、半減期は60日前後であった。 主要分解経路はエステル結合の加水分解によるFPBacid[VI]の生成であった。また処理190日後までには処理放射能の30%以上がCO <sub>2</sub> にまで分解された。  嫌気条件： 嫌気土壌中でシフルトリンは速やかに減衰し、半減期は30日未満と推測された。 主要分解経路はエステル結合の加水分解によるFPBacid[VI]の生成であった。	(1985年)	代47
13	土壌におけるリーチング	土壌	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 0.3ppm相当を添加した土壌を無処理土壌カラムに積層し、水を流した。	シフルトリンの土壌中でのリーチングは認められなかった。 カラムからの溶出水には少量の放射能が認められたが、その大部分はFPBacid[VI]であり、分解後にリーチングしたと考えられた。	(1985年)	代50
14	後作物残留性	ケール 小麦 赤かぶ	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 90g a.i./10aの割合で土壌に処理後、36, 121 または 285日に次作物を播種した。	全ての後作物において、収穫時放射能が認められたが、未変化のシフルトリンは全く認められなかった。	(1983年)	代52
15	加水分解	緩衝液	[ <sup>14</sup> C]シフルトリン標識体 pH5、pH7、pH9の緩衝液に0.02ppm相当添加	シフルトリンは酸性下で安定でありアルカリ下では不安定であった。半減期はpH7で193日、pH9では2日未満であった。 主要分解物はエステル結合の加水分解物であるFPBald[IV]であった。	(1983年)	代54

<代謝分解試験一覧表-つづき>

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)	該当頁
16	水中光分解 および 土壌表面 光分解	pH5 リン酸緩衝液 および 土壌	[フェルUL-14C]標識体 5ppb リン酸緩衝液溶液 [メチルフェルUL-14C]標識体 5ppb リン酸緩衝液溶液 8ppm 相当添加土壌 人口太陽光(中圧水銀ランプ) による照射	リン酸緩衝液： リン酸緩衝液中でシフルトリンは光分解を受けた。 半減期は 12.2 日(東京春季太陽光換算：105 日)であ った。光分解特有の分解物は同定されなかった。  土壌表面： 土壌表面においてシフルトリンは光分解を受けた。 分解は二相性であり第一相における半減期は 2 日、 第二相では 16.2 日であった。また照射区では、暗 対照区では認められなかった、CO <sub>2</sub> やフェノールの 生成が認められた。	(1983 年)	代56
17	水中光分 解	滅菌 自然水	[フェルUL-14C]標識体	自然水中でシフルトリンは光分解を受け、半減期は 1.2 日(東京春季太陽光換算：8.8 日)であった。 照射区に特有の分解物が 15 種類認められたが、い ずれも生成量が少なく同定には至らなかった。	(2006 年) (GLP)	代60
18	生物濃縮	ブル ー ギル	[フェルUL-14C]標識体 流水式：0.13ppbに設定 暴露期間：28 日 清水期間：28 日	暴露開始 14 日後に最大濃縮係数(BCF：858)が認め られた。可食部での分布率は 14 日後で 21%、28 日 後で 12%であった。 清水に移動後の体内濃度半減期(排泄半減期)は 9 日 であった。	(1984 年)	代64
19	生物濃縮	ブル ー ギル	No.21の再解析	速度論的解析による再計算の結果、濃縮係数は 459 に、排泄半減期は 1.8 日となった。	(1998 年)	代66
20	土壌微生物への影 響	土壌	非標識シフルトリン 75ga.i./ha、750g a.i./ha 相当で処理	75ga.i./ha 処理区では土壌呼吸および有機物の無機 化に影響は認められなかった。750g a.i./ha 処理区で は、砂壌土でのみ無機化に影響が認められた。	(1984 年)	代67

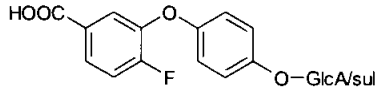
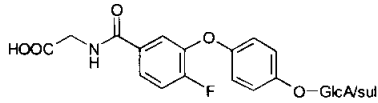
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	構造式	略号	化学名
I	親化合物		シフルトリン	(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェニキシヘンソジール =(1RS,3RS,1RS,3SD)-3-(2,2-ジクロロエチル)- 2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (IUPAC)
II	P, S		FCRamide	カルバモイル-4-フルオロ-3-フェニキシヘンソジール-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート
III	P, S		FCRacid	カルボキシ-4-フルオロ-3-フェニキシヘンソジール-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート
IV	A, P, S H, Ph, PS		FPBald AE F112323	4-フルオロ-3-フェニキシヘンソズアルデヒド
V	P		FPBalc	4-フルオロ-3-フェニキシヘンソズアルコール
VI	A, P, S Ph, PS		FPBacid AE F105561	4-フルオロ-3-フェニキシ安息香酸
VII	P, S		FPBamide	4-フルオロ-3-フェニキシヘンソズアミド
VIII	A, P		FPBacid-OH	4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)安息香酸
IX	P		FPB	4-フルオロ-3-フェニキシヘンソズ
X	A		FPB-gly	4-フルオロ-3-フェニキシヘンソズアミド酢酸
XII	PS		フェノール	フェノール
XIII	A, P		DVCA	3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	構造式	略号	化学名
M1	A		VIIIのグルクロン酸または硫酸抱合体	4-(5-カルボキシ-2-フルオロフェニル)フェニルヘキソニオン酸 または 4-フルオロ-3-[4-(スルホキシ)フェニル]安息香酸
M2	A		XIのグルクロン酸または硫酸抱合体	6-(4-{5-[(カルボキシメチル)カルバモイル]-2-フルオロフェニル}フェニル)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 または N-{4-フルオロ-3-[4-(スルホキシ)フェニル]ベンゾイル}グリシン

A : 動物、P : 植物、S : 土壌、H : 加水分解、Ph : 水中光分解、PS : 土壌表面光分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 1. 動物

### (1) シフルトリンのラットにおける薬物動態

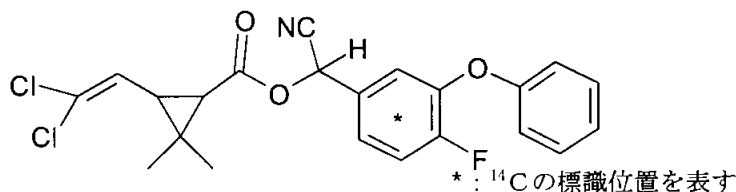
(資料 代1)

試験機関：

報告書作成年：1983年

#### 供試化合物

構造式；



化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェニルベンゾイル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルプロパノイルキラル体 (以下[fluorophenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；62  $\mu\text{Ci}$  (2.3MBq) / mg      放射化学的純度；98%

#### 標識位置の設定根拠

構造中最も安定していることが確認されているフルオロフェニル基を標識位置とした。

#### 供試動物

SD系ラット：雄71匹、雌5匹 (試験開始時の齢：不明)

#### 試験方法

表1に示すとおり、雄ラットに[fluorophenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を0.5 mg/kg、10 mg/kgで経口投与、及び0.5 mg/kgで静脈内と十二指腸投与した。ほかに、雌ラットに0.5 mg/kgで経口投与した。経時的に尿、糞、胆汁、呼吸及び動物の各組織と臓器を採取して放射能を測定した。別に、雄ラットに0.5 mg/kgで静脈内投与及び10 mg/kgで経口投与して、経時的に全身オートラジオグラフィを作成し、放射能の体内動態を肉眼的に観察した。

表1：試験の概要

試験目的	投与方法	投与量 mg/kg	性/匹/群 (合計)	投与時体重 (g)	試験期間
全身オートラジオ グラフィ	静脈内	0.5	♂ / 1 / 1 (1)	190	5分 4時間～2日(5時点)
	経口	10	♂ / 5 / 1 (5)	200～205	
呼気への排泄	経口	10	♂ / 4 / 1 (4)	210 ± 8	2日
糞・尿排泄、血漿 中濃度	静脈内	0.5	♂ / 5 / 1 (5)	204 ± 5	2日
	経口	0.5	♀ / 5 / 1 (5)	206 ± 6	2日
	経口	0.5	♂ / 5 / 1 (5)	192 ± 6	2日
	経口	10	♂ / 5 / 1 (5)	206 ± 8	2日
胆汁排泄	十二指腸内	0.5	♂ / 5 / 1 (5)	191 ± 7	2日
内臓・器官分布	経口	10	♂ / 5 / 8 (40)	196 ± 14 ~ 205 ± 13	1.5時間～10日(8時点)
凍結乾燥による 揮散性チェック	経口	10	♂ / 1 / 1 (1)	198	4時間

## 結果

**吸収**：経口投与約 10 分後から吸収が始まり、吸収速度の半減期（最大血漿濃度に達するまでの時間の 1/2 値）は約 30 分であった（表 2）。消化管から吸収された総吸収量の 95% は 2～2.5 時間以内に吸収され、性別や投与量による差はなかった。

表 2：ラット血漿中放射能濃度曲線解析による各種パラメータ値

パラメータ [単位]	試験条件			
	0.5 mg/kg 静脈内 ♂	0.5 mg/kg 経口 ♂	10 mg/kg 経口 ♂	0.5 mg/kg 経口 ♀
T <sub>1/2</sub> (1) 第 1 phase 半減期 [時間]		0.52	0.54	0.55
T <sub>1/2</sub> (2) 第 2 phase 半減期 [時間]	1.3	2.0	3.2	1.8
T <sub>1/2</sub> (3) 第 3 phase 半減期 [時間]	8.4	8.3	12	8.8
T <sub>1/2</sub> (4) 第 4 phase 半減期 [時間]	29			
TL 経口投与から吸収開始までの時間差 [時間]		0.15	0.21	0.19
V <sub>c</sub> 中央コンパートメント見かけ容積 [ml/g]	0.18			
AUC 濃度曲線面積 0～∞ [濃度・時間]	43	14	14	26
Cl <sub>tot</sub> 総血漿クリアランス [ml/分]	0.078	0.21	0.22	0.12
<T> 測定コンパートメントにおける平均滞留時間 [時間]	26	8.1	8.0	11
V <sub>ss</sub> 定常状態中の物質分配の見掛け容積 [ml/g]	0.60	0.57	0.57	0.41
P <sub>max</sub> 最大血漿中濃度		2.1	2.0	2.9
T <sub>max</sub> 最大血漿中濃度到達時間 [時間]		1.5	1.5	1.5

**分布**：シフルトリンは脈管内から組織へ徐々に移行し、0.5 mg/kg 静脈内投与 10 分後の血漿中放射能の相対濃度は P=5.5 であった。中枢コンパートメントモデル（薬物が血漿を中心として分布していくモデル）での見かけの分布容積は動物体容積の 18% であり、このことはシフルトリンが主に細胞外体液に分布していることを示唆していた。雄に 0.5 mg/kg と 10 mg/kg 経口投与したときの最大血漿濃度は、いずれも P=2（1.5 時間後）であり、また、投与量とは関係なく同じ薬物動態パラメーターを示した。しかし、雄の血漿 <sup>14</sup>C は雌の 1.5～3 倍の高濃度を示し、性差が認められた。10 mg/kg 経口投与 1.5 時間後、消化管を除く動物体には投与量の約 40% が分布していたが、腎尿排泄や胆汁排泄によって 1 日後には 4%、10 日後には 0.2% まで減少した（表 3）。

表3 雄ラット 10 mg/kg 経口投与群の放射能体内分布

経過時間 (hr)	投与量に対する割合 (%)		
	動物体 (消化管を除く)	消化管	合計
1.5	38.1	74.0	112.1
4	29.6	62.1	91.7
8	20.0	37.3	57.3
24	4.2	4.3	8.5
48	1.7	0.87	2.6
72	0.99	0.12	1.1
144	0.44	0.064	0.5
240	0.23	0.013	0.24

\*結果は4～5頭の平均値で示した。

**排泄**：経口投与では2日以内に59～74%が尿に、25～39%が糞に排泄され、尿と糞の排泄比率は約2：1であった。しかし、静脈内投与では約3：1であり、投与経路による差が認められた。呼気中への排泄は0.001%以下であった。十二指腸投与すると2日以内に約1/3が胆汁に排泄され、6時間以内にその90%以上が排泄された。胆汁に排泄された<sup>14</sup>Cの一部は腸肝循環によって再吸収された(表4)。

表4 糞・尿及び呼気への排泄及び動物体内残留

投与法	投与量 (mg/kg)	供試動物		排泄量 (%) <sup>1)</sup>				残留量 (%) <sup>1)</sup>	
		性別	数	尿	糞	胆汁	呼気	動物体 <sup>2)</sup>	消化管
経口	0.5	♂	4	74.2	24.5	—	—	1.1	0.21
		♀	5	61.7	36.7	—	—	1.6	0.60
	10	♂	5	65.9	32.4	—	—	1.4	0.25
		♂	4	59.1	39.3	—	<0.001	1.4	0.30
静脈内	0.5	♂	5	69.5	24.1	—	—	5.7	0.75
十二指腸	0.5	♂	4	54.2	11.6	33.5	—	0.49	0.15

1) 排泄量および残留量は投与48時間までに回収された<sup>14</sup>Cに対する割合で示した。

2) 消化管を除く

**残留**：10 mg/kg 経口投与による各組織の<sup>14</sup>C残留濃度Pは、1.5時間後に最大を示した。しかし、腎脂肪と坐骨神経は4時間後に最大に達した。消化管を除く動物体のPは、1.5時間後0.44であったが、血漿、腎臓および肝臓はその3～5倍の高濃度、筋肉と精巢は約1/3の低濃度を示した。時間とともに各組織の<sup>14</sup>C濃度は減少したが、腎脂肪は動物体の10倍(2日後)～20倍(10日後)高かった。投与2日後までの前期では2時間(副腎)～7.5時間(坐骨神経)の半減期で各組織の<sup>14</sup>Cは減少したが、これ以降の後期では2日(脾臓)～5日(坐骨神経)の範囲内であり、シフルトリンの消失速度は前期、後期とも坐骨神経が最も遅かった(表5)。このことは、シフルトリンの神経系組織に対する形態学的影響に関してラットで実施した特殊毒性試験(毒性資料№46)で明らかにされた本剤の坐骨神経に対する機能的、あるいは形態学的影響と関連していると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5 雄ラット 10 mg/kg 経口投与群の臓器・組織における相対濃度の推移と半減期

組織・臓器	相対濃度 P <sup>1)</sup> (×100)						半減期 T 1/2 (hr)	
	1.5 <sup>2)</sup>	4	8	24	48	240	前期	後期
動物体 <sup>3)</sup>	44	33	21	4.7	2.0	0.26	6.2	74
血 漿	220	130	65	12	1.6	0.061	5.8	55
赤 血 球	48	30	12	2.6	0.51	0.037	6.4	73
筋 肉	15	10	5.5	1.6	0.72	0.14	5.6	87
皮 膚	35	29	18	5.0	1.9	0.13	7.3	54
腎 脂 肪	36	60	42	24	22	6.1	3.9	101
肝 臓	170	100	51	8.3	2.8	0.43	4.5	74
腎 臓	130	85	46	7.0	1.5	0.13	5.6	61
副 腎	73	32	10	5.3	1.0	0.19	2.1	75
脾 臓	22	14	5.8	1.6	0.61	0.016	6.3	51
坐骨神経	21	24	12	4.2	1.5	0.38	7.5	113
精 巢	16	16	11	2.2	0.35	0.017	7.1	68

- 1)  $P = \frac{\text{組織中の } ^{14}\text{C} (\mu\text{g/g 組織})}{\text{投与した } ^{14}\text{C} (\mu\text{g/g 体重})}$       2) 投与後の経過時間 (hr)      3) 消化管を除く

全身オートラジオグラフィー：

0.5 mg/kg で静脈内投与 5 分後では、<sup>14</sup>C は血液と多血臓器（副腎、肝臓、脾臓、肺、心筋層、骨髄）に多く分布していた。10 mg/kg 経口投与 4 時間後でも、放射能は多血臓器に多く検出されたが、24 時間後には脂肪組織と心臓以外は著しく減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) シフルトリンの雌雄ラットにおける排泄および代謝

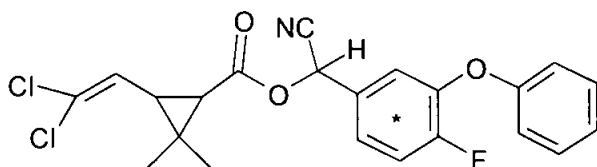
(資料 代2)

試験機関：

報告書作成年：1983年

供試化合物

構造式；



\*：<sup>14</sup>Cの標識位置を表す

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルプロピルカルボキシレート (以下[fluorophenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体)

比放射能：26.9mCi (9.95x10<sup>2</sup>MBq)/mmol

放射化学的純度：98%

標識位置の設定根拠

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位の代謝を特定するため、フルオロフェニル環を標識位置とした。

供試動物

SD系ラット：雄20匹、雌20匹 (試験開始時の齢：不明)

方法

表1に示すとおり、雌雄ラットを4群に群別し、[fluorophenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体を投与した。A群；0.5 mg/kg 静脈内投与(1回)、B群；0.5 mg/kg 経口投与(1回)、C群；非標識シフルトリンを14日間0.5 mg/kg 連続経口投与後、[fluorophenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体0.5 mg/kg を1回経口投与、D群；10 mg/kg 経口投与(1回)。経時的に尿と糞を採取して放射能を測定した。また動物は48時間後に屠殺し、皮膚、消化管及び動物体(消化管を除く)に分けて放射能を測定した。糞はクロロホルム、次いでメタノールで抽出後、3種類の展開溶媒を用いたTLCで代謝物を分離・定量したが、尿は直接TLCに供した。代謝物はTLCでの標品とのクロマトグラフによって同定した。

表1：試験の概要

試験群	試験目的	投与方法	投与量 mg/kg	性 / 匹	投与時体重 (g)	試験期間
A	代謝・排泄	静脈内	0.5	♂ / 5、♀ / 5	約 200	2日
B	代謝・排泄	経口	0.5	♂ / 5、♀ / 5	約 200	2日
C	代謝・排泄	経口	0.5	♂ / 5、♀ / 5	約 200	非標識[I]14日間連続投与 標識[I]を15日目投与後2日
D	代謝・排泄	経口	10	♂ / 5、♀ / 5	約 200	2日

## 結 果

投与 48 時間後までの総排泄量（尿・糞中合計量）は、静脈内投与の A 群雄で約 84%、雌で約 79%、経口投与の B、C、D 群の雄で約 86~96%、雌で約 91~94% であった。排泄比率（尿：糞）は静脈内投与の A 群の雌雄で 2.6 : 1、2.5 : 1、経口投与 10 mg/kg の D 群の雌雄で 1.8 : 1、1.9 : 1 と性差は認められなかったが、経口投与 5 mg/kg の B、C 群では雄が 2.7~2.8 : 1 であったのに対し、雌では 1.7~1.8 : 1 となり、性差が認められた（表 2）。

表 2. 投与後 48 時間の糞尿への排泄量と動物体残留量<sup>1)</sup>

試験群	性別	匹数	投与量に対する割合 (%)				
			尿	糞	動物体内 <sup>2)</sup>	合計量 (総回収量)	尿・糞合計 (総排泄量)
A (0.5 mg/kg・静脈内)	♂	5	60.3 [2.5]	23.9 [1]	5.8	90.0	(84.2)
	♀	4	57.1 [2.6]	22.2 [1]	8.3	87.6	(79.3)
B (0.5 mg/kg・経口)	♂	5	70.8 [2.8]	25.0 [1]	1.3	97.1	(95.8)
	♀	5	57.7 [1.7]	34.3 [1]	2.0	94.0	(92.0)
C (0.5 mg/kg・経口 非標識体 14 回+標識 体 1 回)	♂	4	62.8 [2.7]	23.3 [1]	1.3	87.4	(86.1)
	♀	5	58.2 [1.8]	33.1 [1]	2.2	93.5	(91.3)
D (10 mg/kg・経口)	♂	5	61.7 [1.9]	31.7 [1]	1.5	94.9	(93.4)
	♀	5	57.8 [1.8]	36.6 [1]	2.5	96.9	(94.4)

1) 供試動物数 5 匹の平均値、但し A 群♀、C 群♂は異常値を除く 4 匹の平均

2) 皮膚、消化管、消化間以外の器官・組織中放射能の合計

[ ] : 各群・各性別における糞中放射能と尿中放射能の比率

尿と糞には未変化のシフルトリン [I] のほかに、エステル結合が開裂して生成した FPBacid [VI]、その水酸化体 FPBacid-OH [VII] とグリシン抱合体 FPBgly [X] が見出された。シフルトリンは高薬量 10 mg/kg 経口投与の D 群の糞に投与量に対して 16~18% 見出されたが、低薬量の 0.5 mg/kg 経口投与の B 群では 0.1% にすぎなかった（表 3）。主代謝物は尿にのみ見出された [VII] のグルクロン酸/硫酸抱合体 [M1] であり、A、B、C 群 (0.5 mg/kg 投与低薬量群) では投与量に対して約 39~51% を占めたが、高薬量投与 (10 mg/kg) の D 群では約 34% とやや低かった。代謝物 [M2] は [VII] のカルボキシル基がグリシンと、水酸基がグルクロン酸もしくは硫酸と抱合した極性代謝物であったが、投与量に対して約 1~3% 検出されたにすぎなかった。環水酸化を受けた代謝物 ([VII]+[M1]+[M2]) の合計量は B 群の約 49~57% に対して、D 群では約 38~45% であり、高薬量群で環水酸化体が少ない傾向が認められた。これとは逆に、環水酸化前の [VI]+[X] は D 群に多く見出された。従って、環水酸化は投薬量に依存していることが示唆された。また、[VII] の抱合化にはやや性差が認められ、[M1] は雌よりも雄で多く見出された。しかし、連続経口投与による蓄積性、代謝の遅延、あるいは代謝経路の変化はなかった。同定された代謝物に基づいて、シフルトリンのラットにおける代謝経路を推定した（図 1）。シフルトリンは動物体内でエステル結合が加水分解し、ベンジル α 位炭素の酸化によって [VI]、さらにフェノキシ環 4 位の水酸化によって [VII] に代謝される。この経路には、肝ミクロソーム酸化酵素—エステラーゼ代謝系が関与していると考えられる。これらの代謝物は、カルボキシル基のグリシン抱合 ([X])、水酸基のグルクロン酸、あるいは硫酸抱合 ([M2]) を経て、ラット体内に滞留することなく腎尿排泄によって速やかに消失する。

表3. 投与後48時間の糞尿中の代謝物

群	性別	部位	成分・画分の投与量に対する割合 (%)								合計量
			[I]	[VI]	[VIII]	[X]	[M1]	[M2]	未同定 <sup>1)</sup>	未抽出	
A 0.5mg/kg 静脈内	♂	尿	—	10.9	2.6	2.2	42.2	1.4	1.0	—	60.3
		糞	0.4	—	1.7	—	0.1	0.1	14.4	7.2	23.9
	合計	0.4	10.9	4.3	2.2	42.3	1.5	15.4	7.2	84.2	
	♀	尿	—	9.5	3.9	2.0	38.8	1.3	1.6	—	57.1
糞		0.4	0.3	4.3	—	0.2	—	10.6	6.4	22.2	
合計	0.4	9.7	8.2	2.0	39.0	1.3	12.2	6.4	79.3		
B 0.5mg/kg 経口 (非標識体 14、 標識体1)	♂	尿	—	9.8	3.7	3.5	50.5	2.0	1.3	—	70.8
		糞	0.1	—	1.1	—	—	0.1	19.0	4.8	25.0
	合計	0.1	9.8	4.8	3.5	50.5	2.1	20.3	4.8	95.8	
	♀	尿	—	9.3	3.7	2.3	38.6	2.4	1.4	—	57.7
糞		0.1	0.3	4.3	0.2	—	0.4	22.4	6.6	34.3	
合計	0.1	9.6	8.0	2.5	38.6	2.8	23.8	6.6	92.0		
C 0.5mg/kg 経口	♂	尿	—	9.2	2.8	5.9	41.4	2.6	0.9	—	62.8
		糞	10.1	0.1	0.7	—	—	0.1	7.8	4.5	23.3
	合計	10.1	9.3	3.5	5.9	41.4	2.7	8.7	4.5	86.1	
	♀	尿	—	7.8	4.1	2.5	39.1	2.7	2.0	—	58.2
糞		15.1	—	6.0	0.3	—	—	8.3	3.4	33.1	
合計	15.1	7.8	10.1	2.8	39.1	2.7	10.3	3.4	91.3		
D 10 mg/kg 経口	♂	尿	—	22.9	1.7	0.5	34.0	0.8	1.8	—	61.7
		糞	15.7	—	1.1	0.4	—	—	9.7	4.8	31.7
	合計	15.7	22.9	2.8	0.9	34.0	0.8	11.5	4.8	93.4	
	♀	尿	—	16.7 <sup>2)</sup>	4.4	(16.7 <sup>2)</sup> )	34.2	2.0	0.5	—	57.8
糞		18.4	—	4.1	—	—	—	9.2	4.9	36.6	
合計	18.4	16.7 <sup>2)</sup>	8.5	(16.7 <sup>2)</sup> )	34.2	2.0	9.7	4.9	94.4		
Rf値	展開溶媒A <sup>3)</sup>		0.99	0.52	0.32	0.46	0~0.2	0~0.2	1)		
	展開溶媒B <sup>4)</sup>		0.49	0.02	0	0	0	0	1)		

1) 尿は展開溶媒Aで Rf0.2~0.28 の代謝物と Rf0.68~1.0 の拡散性スポット  
糞は展開溶媒Bで Rf0.0~0.20 の代謝物と Rf0.20~0.41 の拡散性スポット

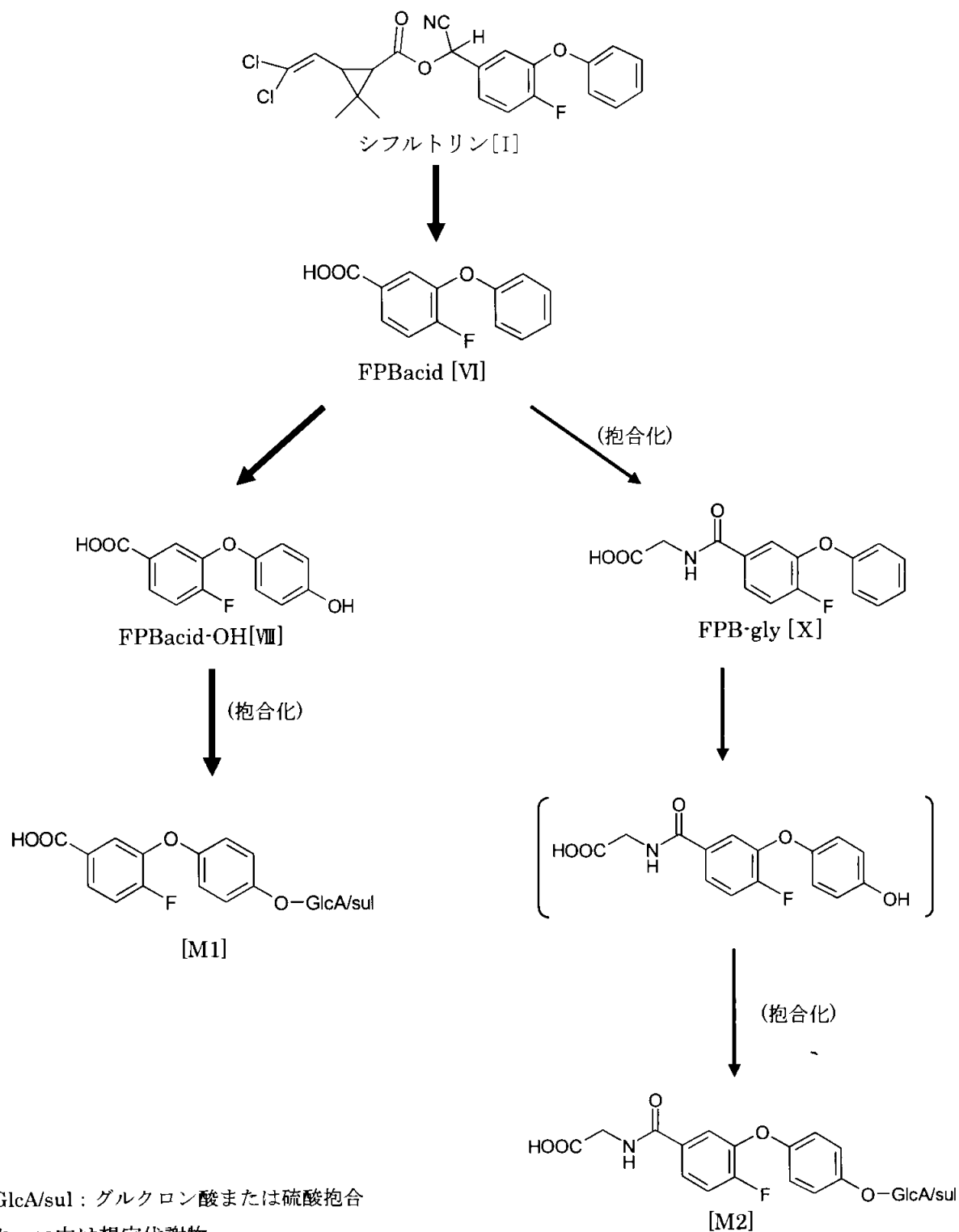
2) 代謝物[X]を含む

3) クロロホルム：メタノール：25%アンモニア：水=67：28：4：1

4) トルエン

—：未検出 空欄：該当せず

図1. シフルトリンのラットにおける推定代謝経路図



## 2. 植 物

### (1) シフルトリンのだいずにおける代謝

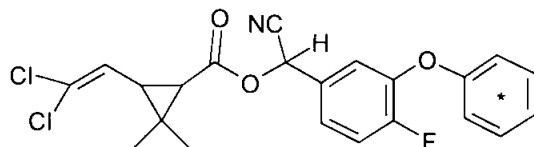
(資料 代3)

試験機関：

報告書作成年：1983年

#### 供試化合物

構造式；



\*：<sup>14</sup>Cの標識位置を表す

化学名；(RS)-α-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルサクシロパノンカルボキシレート (以下[Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体)

比放射能；21.74mCi (8.04x10<sup>3</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；99%

#### 標識位置の設定根拠

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

#### 方 法

ポットにだいずを播種し、開花初期(40日後)に[Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体を乳剤化し40g ai/エーカー(9.9g a.i./10a)の割合で茎葉散布し、温室内で成育させた。処理後4、19、33、48、62、84日に茎葉部を採取し、メタノール/水(4:1)混合溶液で磨砕抽出した。LSCにより抽出液の放射エネルギーを測定後、メタノール、水を32℃、減圧下、ロータリーエバポレータを用いて留去(水の留去はアセトニトリルを加えて共沸)した。残留物をメタノールに溶解し、LSCにより放射エネルギーを測定した後、TLC分析に供した。収穫期のだいずは処理88日後に採取し、葉、茎、さや及び子実に分け、同様に磨砕抽出、濃縮した後に水を加え、クロロホルム/アセトン混合液で分配抽出した。代謝物は有機層のTLC及びHPLCによる標品とのコクロマトグラフィーにより同定したが、TLC原点部と水層の抱合体代謝物は6N塩酸で1時間加熱還流して加水分解し、クロロホルム/アセトン(1:2)混合液で遊離したアグリコンを分配抽出し、同定した。

また、だいずカルスを磨砕して調製した細胞懸濁液に[Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体とFPBald[IV]とFPBald[V]を添加して、in vitro と in vivo での代謝の比較と還元代謝経路の確認を行なった。

## 結 果

だいに茎葉散布したシフルトリンは比較的安定で、茎葉部での半減期は約 90 日であり、84 日後でも茎葉部の全放射能の 61% を占める主要成分であった (図 1)。

収穫期 (88 日後) のシフルトリン換算の残留放射能濃度は、葉 61.0ppm、茎 2.51ppm、さや 0.22ppm、子実 0.04ppm であり、66~86% が有機溶媒可溶であった。未変化のシフルトリンは、葉、茎、さやの全放射能のそれぞれ 43%、51%、55% を占めた。7 種の代謝物が同定され、主代謝物は葉と茎に 9~10% 見出された FPBacid[VI] であった。しかし、さやからは検出されなかった (表 1)。細胞懸濁液による *in vitro* 試験では、FPBacid[VI] の水酸化体 FPBacid-OH[VIII] の抱合体が主要産物であり、ポット試験の *in vivo* とはやや異っていた。ポット試験では FPBald[IV] の還元体 FPBalc[V] が見出されたが、この  $-CHO \rightarrow -CH_2OH$  の還元経路は細胞懸濁液に FPBald[IV] を添加したとき、FPBalc[V] が生成したことによって確認された。

シフルトリンのだいににおける推定代謝経路を図 2 に示した。

図 1. 茎葉部におけるシフルトリンとその代謝物の消長

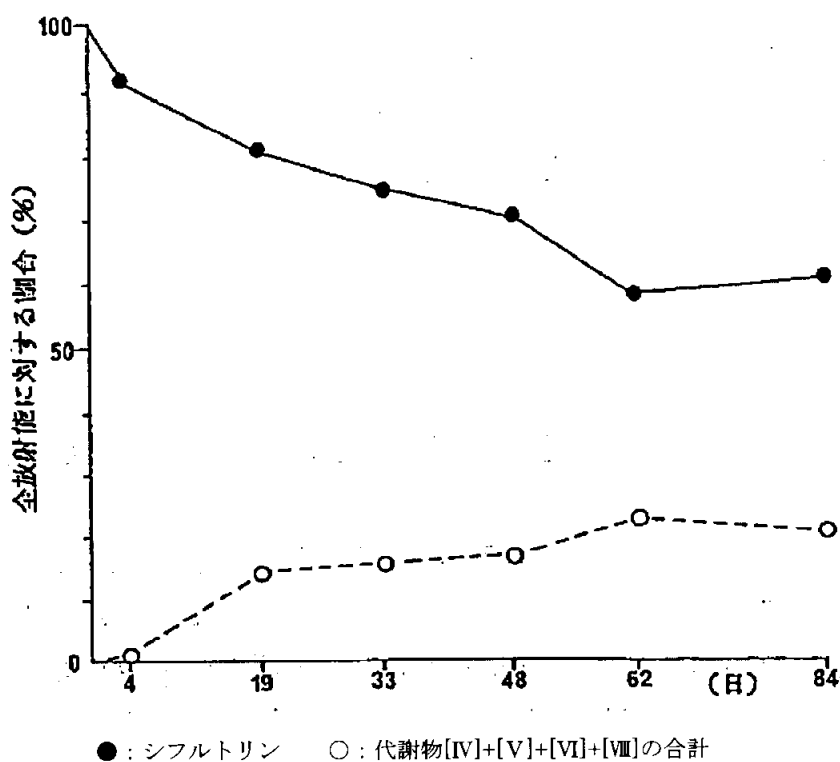


表 1. 収穫期（処理 88 日後）のだいず試料中の放射性残留成分

放射性残留成分	総放射能割合(%)及びシフルトリン換算残留濃度 [ppm]*			
	葉	茎	さや	子実
シフルトリン[I]	43 [26.2]	51 [1.28]	38 [0.08]	未分析
FCRacid[III]	0 [0]	4 [0.10]	0 [0]	
FPBald[IV]	1 [0.61]	1 [0.03]	17 [0.04]	
FPBalc[V] <sup>1)</sup>	6 (4) [3.66 (2.44)]	10 (4) [0.25 (0.10)]	0 [0]	
FPBacid[VI] <sup>1)</sup>	9 (4) [5.49 (2.44)]		0 [0]	
FPBamide[VII] <sup>1)</sup>	3 [1.83]	2 [0.05]	0 [0]	
FPBacid-OH[VIII] <sup>1)</sup>	5 (2) [3.05 (1.22)]	2 (1) [0.10 (0.05)]	0 [0]	
FPB[IX]	1 [0.61]	1 [0.03]	0 [0]	
Me-FPBacid <sup>1) 2)</sup>	5 [3.05]	0 [0]	0 [0]	
未同定	10 [6.10]	15 [0.38]	11 [0.02]	
抽出放射能合計(%)*	83 [50.6]	86 [2.16]	66 [0.15]	
非抽出放射能割合(%)	17 [10.4]	14 [0.35]	34 [0.08]	100 [0.04]
総放射能割合(%)	100 [61.0]	100 [2.51]	100 [0.22]	100 [0.04]

1) 抱合体の塩酸加水分解により生成、またはそれを含む成分

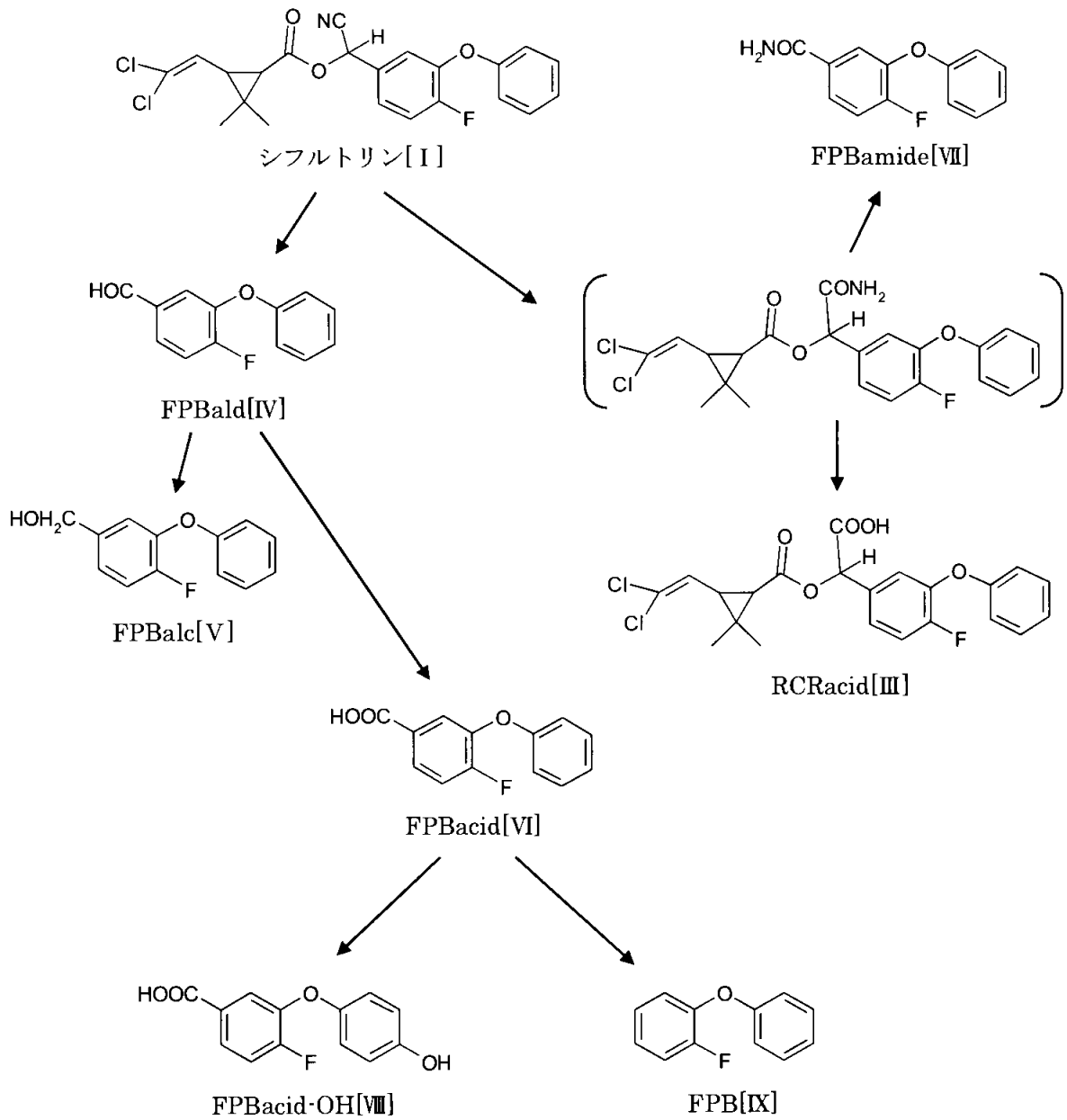
2) [VI]のメチルエステル体。水層の塩酸加水分解で遊離した[VI]と抽出溶媒メタノールの化学反応により生成したアーティファクトのため、代謝物から除外。

カッコ()内は、検出量のうち抱合体の塩酸加水分解による生成量

\* 申請者注：申請者による表への追記



図2 だいずにおけるシフルトリンの推定代謝経路



( ) : 想定代謝物

(2) シフルトリンのりんごにおける代謝

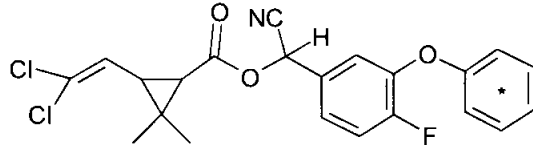
(資料 代4)

試験機関：

報告書作成年：1985年

供試化合物

構造式：



\* : <sup>14</sup>Cの標識位置を表す

化学名；(RS)-α-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2, 2-ジクロロビニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体)

比放射能；21.74mCi (8.04x10<sup>3</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；96%

標識位置の設定根拠

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

方法

りんごの果実に[Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体2%乳剤を4オンス ai/100ガロン(0.3g ai/l、通常施用量の10倍量)の割合で噴霧した。りんごは処理直後、7、14、21日及び28日後に採取し、メタノール/水(4:1)混合溶媒で洗浄した。洗浄液は濃縮後、水を加えてクロロホルム/アセトン(1:2)で抽出して、有機層と水層に分けた。洗浄後のりんごは果皮と果肉(重量比1:9)に分け、果皮をクロロホルム/アセトン(1:2)で磨砕抽出した。代謝物はTLCで同定・定量した。

結果

処理直後のりんごの洗浄液には全放射能の96%が分布していたが、28日後には16%にまで減少した。時間とともに果皮中の放射能が増加し、28日後には80%に達した。果皮から果肉への移行量は試験期間中4%以下であったが、これは果皮と果肉を分ける際の混入によるものであった。洗浄液、果皮抽出液いずれの分画も未変化のシフルトリン[I]が主要成分であり、28日後でも84%(洗浄液11%、果皮73%)を占めた。シフルトリンは処理7日以内に表皮クチクラ層に取り込まれ、その後は分解しなかった。

果皮の洗浄液中にのみFPBald[IV]が最大2%見出された。FPBacid[VI]も認められたが1%未満に過ぎなかった(表1)。これらの分解物は洗浄液中から認められたことから、植物体により代謝されたものではなく、果皮表面で物理化学的にエステル結合の開裂が起こったために生

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

成されたものと考えられた。

また、全ての試料中に高極性の代謝分解物が認められたが、生成量は少なく同定には至らなかった。

表1. シフルトリンのりんご果実における消長

分析部位	化合物	全 $^{14}\text{C}$ に対する分布率 (%)				
		0	7	14	21	28 (日数)
洗浄液	シフルトリン[I]	90	35	16	16	11
	FPBald[IV]	2	2	2	1	2
	FPBacid[VI]	0	<1	<1	<1	<1
	未同定*	4	7	5	5	3
果皮	シフルトリン[I]	2	48	67	67	73
	未同定*	0	4	6	7	7
果肉		2	4	4	4	4

\*水可溶性代謝物を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) シフルトリンの培養植物細胞における代謝

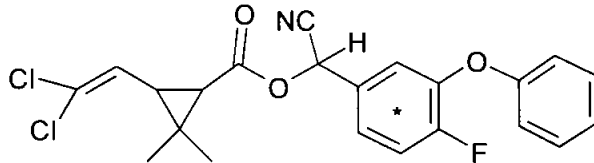
(資料 代5)

試験機関：

報告書作成年：1985年

供試化合物

構造式：



\* :  $^{14}\text{C}$  の標識位置を表す

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパノールエステル (以下[fluorophenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能：62  $\mu\text{Ci}$  (2.3MBq)/mg 放射化学的純度：98%

標識位置の設定根拠

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フルオロフェニル基を標識位置とした。

供試植物細胞

トマト、棉、りんご、にんじん、ばれいしょ、らっかせい、小麦

方法

植物のカルスは液体培地で培養して細胞懸濁液を調製し、これに[fluorophenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を  $9 \times 10^{-5}$  mol/l (40 ppm) の割合で添加後、26°Cで2~3週間培養して in vitro 系での代謝を7種植物間で比較した。ほかに、カルス 0.5g にシフルトリンを 400~800  $\mu\text{g}$  添加して、細胞の成長に対する影響を調べた。培養液と細胞はろ過して分離し、培養液は酢酸エチル、細胞はメタノールで抽出後、酢酸エチル/水分配によって有機層、水層、未抽出物に分けた。水層の抱合体は $\beta$ -グルコシダーゼ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ、次いで4N塩酸で加水分解後、遊離したアグリコンと糖成分をTLCによる標品とのクロマトグラフィーによって同定した。各代謝物は直接または誘導化後、GC-MSによって構造を決定した。

結果

シフルトリン添加によって、にんじんと小麦のカルスの生長はやや抑制されたが、他の植物カルスでは何ら影響は認められなかった。

植物細胞懸濁液におけるシフルトリンの代謝率はトマトが最も高く、50%が分解したが、棉とりんごでは24%、にんじん、ばれいしょ、らっかせい、小麦では10~15%であった。

トマトの酢酸エチル抽出液中の放射能の大部分は未変化のシフルトリン[I]であったが、他に

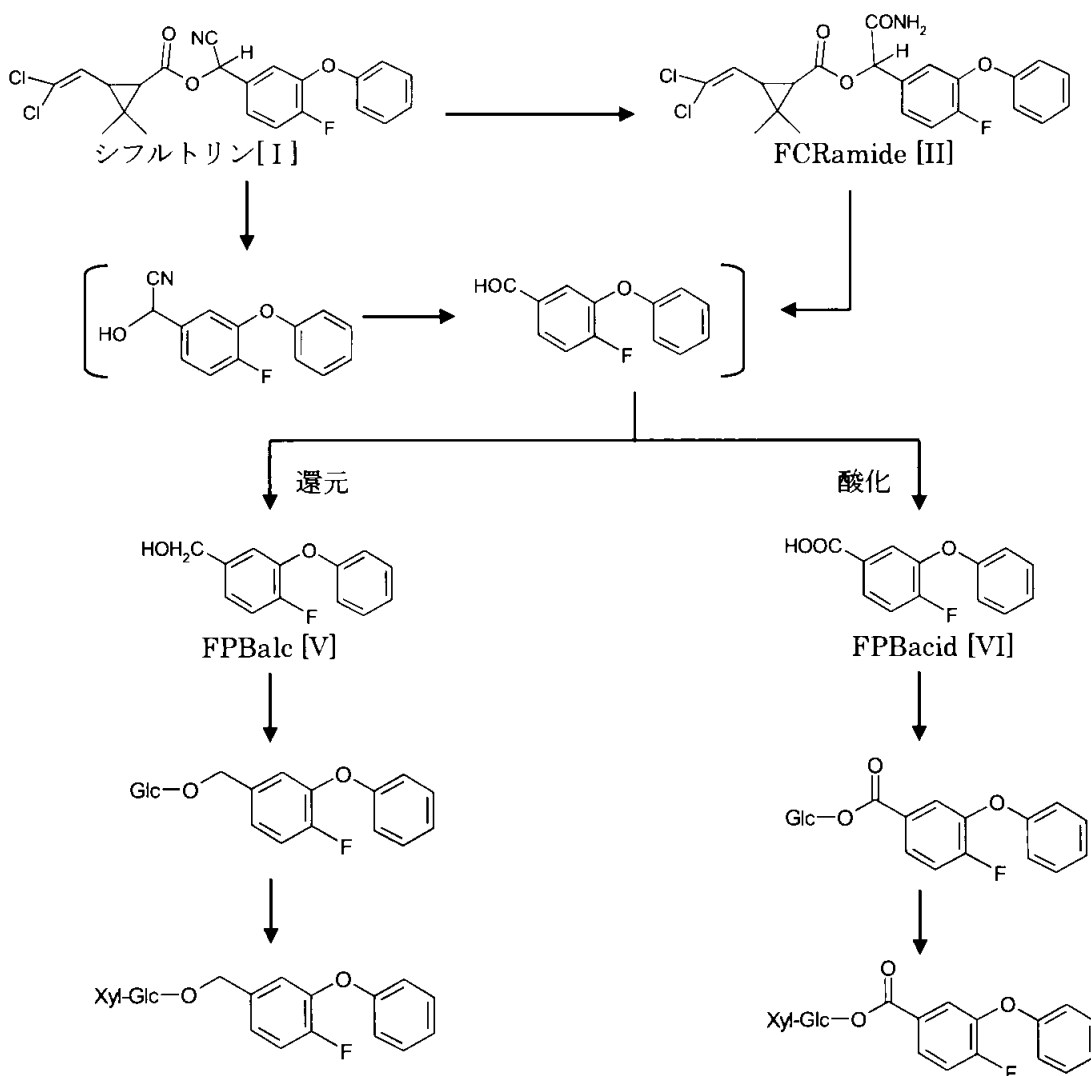
FCRamide[II]が微量検出された。抽出後の水層中の抱合体はTLCで3成分に分離し、加水分解の結果、FPBalc[V]とFPBacid[VI]をアグリコン成分にもつβ/α-グルコース及び二糖(グルコース+キシロース)抱合体が同定された(表1)。これらの代謝物は全ての植物細胞懸濁液から共通して生成することが確認された。従って、シフルトリンは植物の *in vitro* 代謝系ではエステル加水分解後、酸化と還元、次いで、糖転移酵素による抱合化を受け、最終的には二糖抱合体まで代謝されると考えられた(図1)。

表1. トマトの細胞懸濁液に見出された水溶性代謝物の加水分解

Rf値 <sup>1)</sup>	加水分解率(%)			加水分解物
	β-Glu. <sup>2)</sup>	α-Glu. <sup>3)</sup>	塩酸	
0.87	80	5	15	[V]、[VI]、グルコース
0.71	50	10	40	[V]、[VI]、グルコース
0.57	—	16	84	[V]、[VI]、グルコース、キシロース

1) 展開溶媒: イソプロパノール 2) β-グルコシダーゼ 3) α-グルコシダーゼ

図1. シフルトリンの植物培養細胞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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(4) ばれいしょにおける代謝

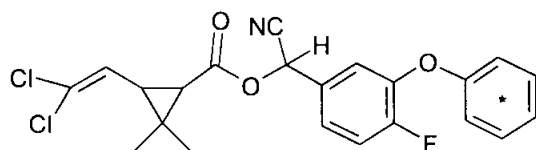
(資料 代6)

試験機関：

報告書作成年：1983年

供試化合物

構造式；



\* : <sup>14</sup>Cの標識位置を表す

化学名；(RS)-α-(2,2-ジクロロ-1-プロペン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパノイルキラル体（以下[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体）

比放射能；21.74mCi (8.04x10<sup>2</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；99%

標識位置の設定根拠；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試作物； ばれいしょ

温室内で5ガロン容器を用い栽培した。

処理及び試料採取；

[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体の200EC製剤を水に溶解して40g a.i./10ガロン（約1g a.i./L）とし、種いも植付け60日後（開花初期）に10ガロン/エーカー（約1L/a）で1回散布した。処理0、42、52、80及び98日後に植物を採取し、茎葉と塊茎に分離した。

抽出及び分析；

メタノール/水（4：1）を用いて試料を均質化及び抽出した。処理0、42及び52日後の試料の抽出液は、濃縮後にメタノールに溶解し、薄層クロマトグラフィー（TLC）分析した。処理80及び98日後の抽出液は、濃縮後に水を添加してクロロホルム/アセトン（1：2）で分配し、クロロホルム/アセトン層と水層に分離した。この水層をさらに6NHClでソックスレー抽出した後、クロロホルム/アセトンで分配した。各クロロホルム/アセトン層を濃縮し、TLC分析した。

抽出液等の液体試料中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。固体試料は燃焼し、LSCにより放射能測定した。TLC上の放射能領域は掻き取って、LSCにより放射能測定した。

結果；

塊茎における総放射能残留量は、いずれの時期においても 0.01ppm 以下であった。茎葉では、処理 0 日後の 6.97ppm から 98 日後の 25.72ppm まで経時的に増加し、成熟にともなう自然乾燥に起因すると推定された。

表 1. 総放射能残留量 (ppm、親化合物換算)

	0 日	42 日	52 日	80 日	98 日
塊茎	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
茎葉	6.97	8.95	11.18	12.29	25.72

茎葉試料の抽出操作により、いずれの試料においても総放射能残留量の 95%以上が有機溶媒可溶画分に分離し、4%以下が未抽出であった。主な残留成分は未変化のシフルトリン [I] であり、総放射能の 70%以上を占めた。代謝分解物としては、エステル結合の加水分解により生成された FPBald[IV]、その還元体である FPBalc[V] 及び酸化体である FPBacid[VI]、その水酸化体である FPBacid-OH[VIII] また脱炭酸を受けた FPB[IX] (申請者の考察による) が検出され、これらの代謝分解物の生成量はいずれも総放射能残留量の 2%以下であった。また、溶媒非抽出性放射能を酸加水分解し、液-液分配後クロロホルム/アセトン層に FPBalc[V]、FPBacid[VI]、FPBacid-OH[VIII] 及び FPB[IX] が 1~3% 検出されたため、これらの代謝分解物の抱合体が生成されていたことが示唆された。その他に、総放射能残留量の 5~12% が有機溶媒可溶放射能として検出されたが、未同定であった。処理 98 日後の試料では、そのうち 5% は加水分解前のクロロホルム/アセトン層、残りの 7% は加水分解後のクロロホルム/アセトン層に回収された。

表 2. 茎葉の分析結果 (総放射能残留量に対する%、[I] 換算残留濃度 [ppm] \* )

	0 日	42 日	52 日	80 日	98 日
有機溶媒可溶画分 <sup>1)</sup>					
シフルトリン [I]	95 [6.62]	86 [7.70]	83 [9.28]	80 [9.83]	70 [18.00]
FPBald [IV]	0 [0]	1 [0.09]	1 [0.11]	1 [0.12]	2 [0.51]
FPBalc [V]	0 [0]	1 [0.09]	1 [0.11]	4(2) [0.50(0.25)]	4(2) [1.02(0.51)]
FPBacid [VI]	0 [0]	1 [0.09]	1 [0.11]	2(1) [0.24(0.12)]	1 [0.26]
FPBacid-OH [VIII]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4(3) [0.49(0.37)]	3(2) [0.77(0.51)]
FPB [IX]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1(1) [0.12(0.12)]	3(2) [0.77(0.51)]
未同定成分	5 [0.35]	10 [0.90]	12 [1.34]	8 [0.98]	12 <sup>2)</sup> [3.09]
未抽出残渣	0 [0]	1 [0.09]	2 [0.22]	0 [0]	4 [1.03]
合計	100 [6.97]	100 [8.95]	100 [11.18]	100 [12.29]	99 [25.45]

( )内の数値：加水分解生成物としての検出量

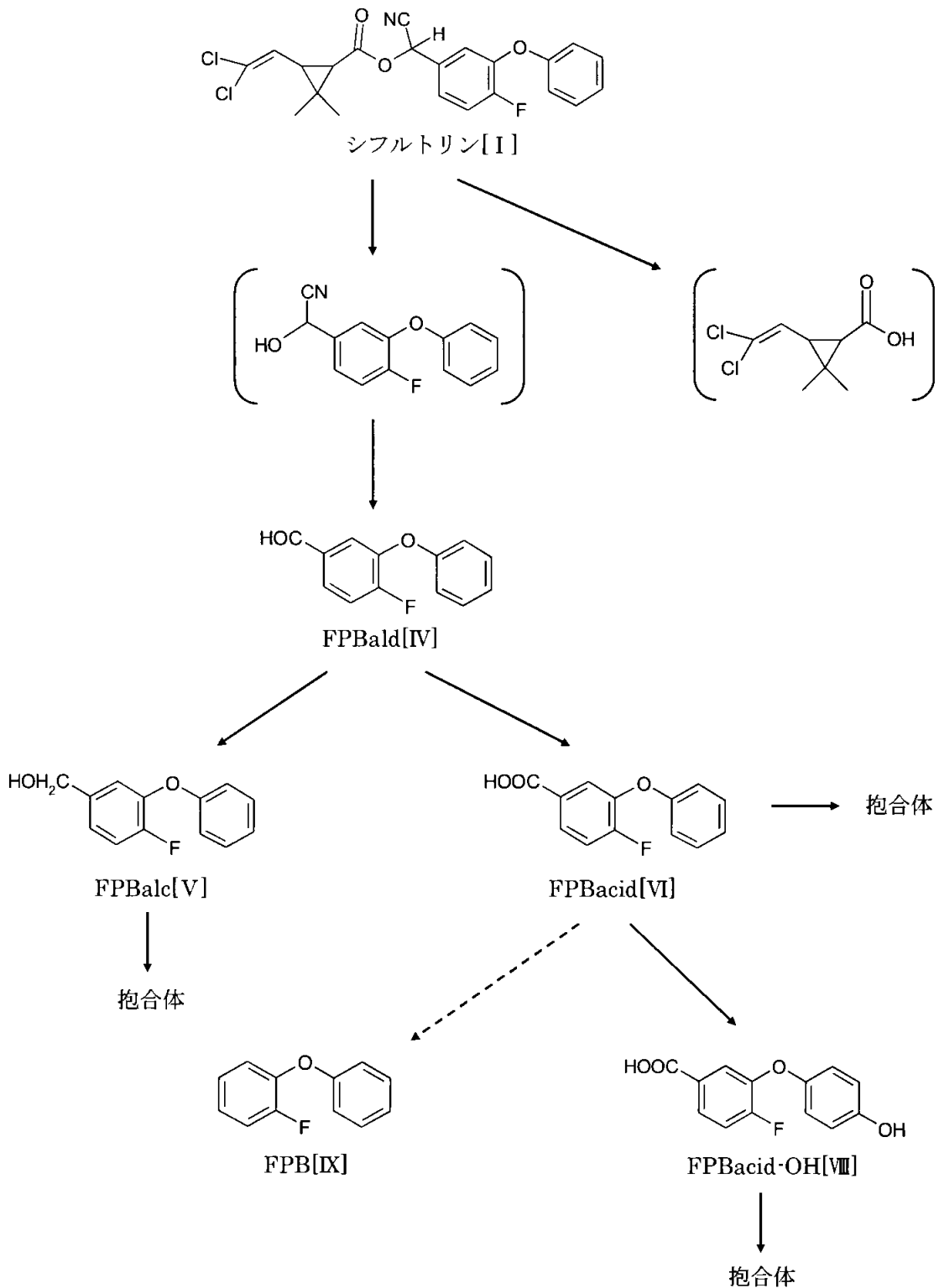
1) 処理 0~52 日後のメタノール/水抽出液、処理 80 及び 98 日後のクロロホルム/アセトン層 (加水分解前及び加水分解後) の TLC 分析結果

2) このうち 5% は加水分解前、7% は加水分解後の有機溶媒可溶画分に回収された。

\* 申請者注：申請者による表への追記

推定代謝経路；

以上の結果から、ばれいしょにおけるシフルトリンの代謝経路は以下のとおり推定された。



-----> : 推定代謝経路 (申請者追記)

[ ] : 想定代謝分解物



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

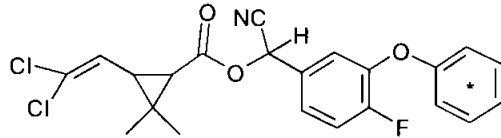
(5) トマトにおける代謝

(資料 代7)

試験機関：  
報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパノイルキラル体 (以下[Phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；62  $\mu\text{Ci}$  (2.29MBq)/mg 放射化学的純度；98%以上

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試植物：トマト

栽培条件：プラスチック製コンテナで栽培

試験方法；

処理溶液の調製；

[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体0.42mgに非標識体1.7mgを加え、アセトン35mlで溶解し、処理溶液を調製した。

処理方法及び処理量設定根拠；

播種後18週のトマトに均一に塗布した。処理量は登録内容に準じた。

試料採取時期；

処理後35日に植物体を採取するまでの間、果実については7回、葉については2回、適宜採取した。

分析方法；

①抽出法

全試料は初めにアセトンで表面洗浄を実施した。洗浄液は濃縮後、放射能測定及びTLCに供試した。

洗浄後試料は、アセトンで2回(100ml+250ml)磨砕抽出した。抽出液を合わせ、100mlまで減圧濃縮し、水50mlを加えたのちジクロロメタン100mlで3回液-液抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮し、放射能測定及びTLCに供した。水層についても同様の操作を行った。

②機器分析；

総放射能測定

各抽出液および固体試料(抽出残渣)について総放射能を測定した。液体試料につい

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ては、直接、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。固体試料はナプトルキターイターで燃焼し、生成した<sup>14</sup>C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

### TLC分析

順相TLCプレートを用いて、クロマトグラフを行い、オートラジオグラムにより放射性スポットを可視化した。放射性スポット部分を掻き取り、バイアルに移したのち、シンチレーションカクテルを加え超音波処理後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果：

#### 1) 放射能分布

途中収穫物及び最終収穫物の放射能測定を行った結果、処理放射能の23.4%が果実に、74.4%が葉に分布した。

#### 2) 代謝

##### ①残留放射能の特徴付け

トマトに処理された放射能は植物体内には殆ど移行せず、植物体表面に残存した。果実においては、果実中放射能の88.4%が、葉部では同様に96.7%がアセトン洗浄液中に認められた。

洗浄後試料については、アセトン抽出後のジクロロメタン及び水による液-液分配により、果実では3/4が、葉では2/3の抽出性放射能がジクロロメタン層に分配された。

また、僅かではあるが抽出残渣中にも放射能が認められた。

各試料の放射能特性を表1にまとめた。

表1 各試料中の放射能特性 (処理放射能割合%)

	1日後	5日後	7日後	9日後	14日後		21日後	28日後		35日後		総計
	果実	果実	果実	果実	果実	葉	果実	果実	葉	果実	葉	
アセトン洗浄液	1.31	1.54	2.11	0.73	0.54	1.12	0.96	1.62	1.54	11.88	69.26	92.61
アセトン抽出液												
ジクロロメタン層	0.06	0.13	0.06	0.07	0.11	0.04	0.05	0.02	0.04	1.08	0.55	2.21
水層	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	0.32	0.27	0.70
抽出残渣	<0.01	0.10	0.01	0.01	0.02	0.03	<0.01	0.01	0.04	0.56	1.49	2.27
合計	1.38	1.78	2.19	0.82	0.68	1.20	1.02	1.68	1.63	13.84	71.57	97.79

##### ②代謝物の同定

全試料のアセトン洗浄液中およびアセトン抽出液の液-液分配後にジクロロメタン層に分配された放射能は、未変化のシフルトリン[I]であった。

35日後の葉部試料について、アセトン抽出液の液-液分配後に水層に分配された放射能のTLC分析の結果、55%は未変化のシフルトリン[I]であり、残りの45%はスポット位置に認められた極性物質であった。

##### ③まとめ

トマトに処理されたシフルトリンは、処理後35日までの間、植物体内には殆ど移行せず、植物体表面で未変化のまま残存した。

体内に移行したシフルトリンは、極性物質に代謝されたが、その量は少なく、代謝物の同定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(6)小麦における代謝

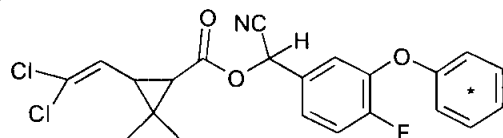
(資料 代8)

試験機関:

報告書作成年: 1985年

供試標識化合物:

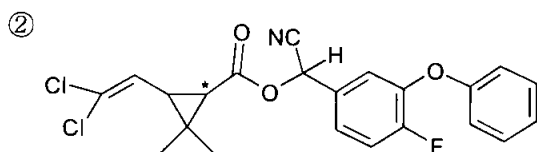
構造式; ①



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名; (RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能; 21.74mCi (804.4MBq)/mmol      放射化学的純度; 97%



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名; (RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[cyclopropane-1- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能; 24.80mCi (917.6MBq)/mmol      放射化学的純度; 98%

標識位置の設定理由:

エステル結合分解後のシクロプロパン環側およびフルオロフェノキシベンジル側両方の代謝物の構造を特定するため、フェニル基およびシクロプロパン環を標識位置とした。

供試植物: 小麦 (種名: *Triticum aestivum*)

栽培条件: プラスチック製コンテナで栽培

試験方法:

処理溶液の調製;

[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体:

20.1mgを乳剤の白試料0.1mlで溶解し、蒸留水19mlを加え、処理溶液を調製した。

[cyclopropane-1- $^{14}\text{C}$ ]標識体:

10.05mgに非標識シフルトリンを10.26mg加え、乳剤の白試料0.1mlで溶解し、蒸留水19mlを加え、処理溶液を調製した。

処理方法及び処理量設定根拠;

最大残留処理区:

収穫21日前の幼穂部分に最大処理量である40g有効成分/10 $\text{kg}$ コシ/エーカーの割合で散布処理し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以降毎週、最終処理は収穫前日の合計4回処理した。供試植物は4つのコンテナで栽培され、各標識体について2つずつのコンテナに処理を行った。

実圃場模倣処理区：

4つのコンテナで栽培された2~4葉期の小麦に40g有効成分/10<sup>g</sup>ロ/エカの割合で散布処理した。2つのコンテナ中の小麦は4~6葉期に採取した。残るコンテナ中の小麦には、4~6葉期と収穫21日前に2回追加処理した。

なお、本処理区については[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]シフルトリンのみ供試した。

試料採取時期：

慣行収穫期相当で植物体を収穫し、穂と麦わらに分けた。各試料を粉碎し、分析に供するまで冷凍庫中に保管した。

分析方法：

①抽出法

試料(20g)にメタノール/水(4:1)混液100mlを加え、2回ブレンダーで磨砕抽出した。各々抽出液をろ過し、同混液100mlで残渣を洗浄した。各ろ液及び洗液を合わせ、一部を液体シンチレーションカウンター(LSC)による放射能測定に供した。抽出液のメタノールをロータリーエバポレーターにより減圧留去した。濃縮液にアセトニトリルを加え、水を共沸させた。

濃縮残渣に水100mlを加え溶解し、クロロホルム/アセトン(1:2)混液を200ml加え、液-液分配を行った。有機溶媒層を分取し、一部を放射能測定に供し、濃縮後TLCに供した。

また、水層の一部を放射能測定に供した後、先の残渣と合わせ、6N塩酸で1時間還流した。塩酸加水分解物をろ過し、ろ液に倍量のクロロホルム/アセトン(1:2)混液を加え、液-液抽出を行った。抽出液の一部を放射能測定に供し、濃縮したのち、濃縮液の一部をフロリジルカラムに負し、ジクロロメタン、ジクロロメタン/アセトン(1:1)混液及びメタノールで溶出し、十分な放射能を含むフラクションを濃縮し放射能測定及びTLCに供した。

②機器分析：

総放射能測定

各抽出液および固体試料(抽出残渣)について総放射能を測定した。液体試料についてはシンチレーションカテル(Triton X-100)を加え、直接、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。固体試料はサンプルキタビザーで燃烧し、生成した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

TLC分析

順相及び逆相TLCプレートを用いて、抽出試料と標準品とのクロマトグラフを行い、抽出試料については放射能検出器を用いてスポットを確認し、標準品についてはUV照射によりスポットを確認し定性を行った。

定量については、放射性スポット部分を掻き取り、バイアルに移したのち、シンチレーションカテルを加え超音波処理後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

結果：

1)放射能分布

最大残留処理区の植物体を、収穫後、穂と麦わらに分けたが、放射能は麦わらにも分布した。

収穫時における各部位の総残留濃度および放射能分布率を表1に示した。

表1 最大残留処理区試料の各部位における放射能分布

	穂		麦わら	
	濃度 (ppm)	分布率 (%)*	濃度 (ppm)	分布率 (%)*
[cyclopropane-1- <sup>14</sup> C]標識体	26.55	49.3	22.39	50.7
[phenyl-UL- <sup>14</sup> C]標識体	27.43	47.9	16.37	52.1

\*:申請者の計算による

2) 代謝

①残留放射能の特徴付け

ほぼ全ての試料において、残留放射能の90%程度が最初のメタノール/水混液により抽出された。その後のクロホルム/アセトン混液と水による液-液分配により、大部分が有機溶媒中に分布した。次に実施した、水層と抽出残渣の混合物の6N塩酸による酸加水分解により、残りの全放射能が溶離した。その内の大部分の放射能がクロホルム/アセトン混液により抽出された。水溶性放射能は僅かであった。ただし実圃場模倣処理区の穂試料のみ、総放射能の11%が最終残渣中に残存した。

各試料の放射能特性を表2-1~2-2にまとめた。

表2-1 最大残留処理区試料中の放射能特性 (総放射能割合%)

	麦わら		穂	
	[cyclopropane-1- <sup>14</sup> C]標識体	[phenyl-UL- <sup>14</sup> C]標識体	[cyclopropane-1- <sup>14</sup> C]標識体	[phenyl-UL- <sup>14</sup> C]標識体
メタノール/水抽出液	95	96	92	88
クロホルム/アセトン層	86	84	74	72
水層	9	12	18	16
残渣	5	4	10	12
水層+残渣	14	16	28	28
6N塩酸・酸加水分解液				
クロホルム/アセトン層	12	14	23	25
水層	2	2	5	3
最終残渣	0	0	0	0
合計	100	100	102	100

表2-2 実圃場模倣処理区試料中の放射能特性 (総放射能割合%)

	未成熟試料	成熟試料	
		麦わら	穂
メタノール/水抽出液	91	87	75
クロホルム/アセトン層	76	78	53
水層	15	9	22
残渣	9	13	25
水層+残渣	24	22	47
6N塩酸・酸加水分解液			
クロホルム/アセトン層	19	17	28
水層	5	5	8
最終残渣	0	0	11
合計	100	100	100

②代謝物の同定

最大残留処理区：

メタノール/水混液および酸加水分解後に有機溶媒で抽出した抽出液は、LSC分析とは別に、代謝物の同定のためTLCによる標準物質とのクロマトグラフを行った。

抽出性放射能のうち、80%程度が未変化のシフルトリン[I]であった。

小麦における重要な最初の代謝は、加水分解によるエステル結合の開裂であった。これにより、シクロプロパン環側の代謝物DCVA[XIII]およびフェノキシベンジル基側のFPBald[IV]が生成された。FPBald[IV]はさらに酸化によりFPBacid[VI]に、続くベンジル基の水酸化によりFPBacid-OH[VII]が生成された。

また別の代謝経路として、シアノ基の加水分解によりカルボキシル基となったFCRacid[III]の生成も認められた。

これらの代謝物は、いずれも総放射能の10%未満と生成量が少なく、またその大部分が酸加水分解により溶出されており、抱合体として残留していた可能性が示唆された。

なお、FCRacid[III]のカルボキシメチル体(Me-シフルトリン)が加水分解物の抽出液中に認められたが、これは加水分解操作によるアーチファクトであると考えられた。

また、加水分解物の抽出液中に相当量の未変化のシフルトリンが検出されたが、化学構造から抱合体で存在していたとは考えられないため、植物体成分との吸着等により、メタノール/水混液で抽出されずに残存したものが、酸加水分解操作で溶出し、バックグラウンド物質等との作用により加水分解を受けずに残ったものと考えられた。

各試料の全抽出液中の代謝物の総放射能割合を表3-1に示した。

表3-1 各試料の全抽出性放射能に対する割合(%)、[I]換算残留濃度[ppm]\*

	[cyclopropane-1- <sup>14</sup> C] 標識体		[phenyl-UL- <sup>14</sup> C] 標識体	
	麦わら	穂	麦わら	穂
シフルトリン[I]	86(6) [19.26(1.34)]	74(6) [19.65(1.59)]	84(9) [13.75(1.47)]	77(13) [21.12(3.56)]
FCRacid[III]	nd	5(5) [1.33(1.33)]	1(1) [0.16(0.16)]	1(1) [0.27(0.27)]
Me-シフルトリン <sup>+</sup>	1(1) [0.22(0.22)]	1(1) [0.26(0.26)]	1(1) [0.16(0.16)]	1(1) [0.27(0.27)]
DCVA[XIII]	4(2) [0.90(0.45)]	7(6) [1.86(1.59)]	--	--
FPBald[IV]	--	--	1(1) [0.16(0.16)]	1 [0.27]
FPBald[V]	--	--	tr	tr
FPBacid[VI]	--	--	1(1) [0.16(0.16)]	1(1) [0.27(0.27)]
FPBacid-OH[VII]	--	--	1(1) [0.16(0.16)]	3(3) [0.82(0.82)]
未同定代謝物 I	nd	nd	2 [0.33]	1 [0.27]
他の抽出性放射能	7(3) [1.57(0.67)]	8(5) [2.12(1.33)]	7(2) [1.14(0.33)]	12(6) [3.29(1.64)]
水溶性放射能 <sup>**</sup>	2 [0.45]	5 [1.33]	2 [0.33]	3 [0.82]
合計	100 [22.39]	100 [26.55]	100 [16.37]	100 [27.43]

カッコ内の数値は酸加水分解により溶出した割合

—：検出不可、tr：トレース量、nd：不検出

\*：アーチファクト、\*\*：酸加水分解物の有機溶媒抽出後、水層に残存した放射能

\*：申請者注：申請者による表への追記

実圃場模倣処理区：

最大残留処理区試料同様、全抽出性放射能の多くは未変化のシフルトリン[I]であった。代謝物についてもほぼ同様なものが認められたが、未同定の代謝物が種類、生成割合ともに多く認められた。

また、本処理区試料においては、いずれの試料でもFPBacid[VI]のカルボキシメチル体(Me-FPBacid)が加水分解物の抽出液中に認められたが、これはMe-シフルトリン同様、加水分解操作によるアーチファクトであると考えられた。

各試料の全抽出液中の代謝物の総放射能割合を表3-2に示した。

表3-2 各試料の全抽出性放射能に対する割合 (%)

	未成熟 茎葉	成熟試料	
		麦わら	穂
シフルトリン[ I ]	65(1)	69(1)	51(4)
FCRacid[ III ]	tr	tr	1(1)
Me-シフルトリン <sup>+</sup>	1(1)	1(1)	3(3)
Me-FPBacid <sup>+</sup>	1(1)	1(1)	2(2)
FPBacid[ VI ]	3(3)	3(2)	4(4)
FPBacid-OH[ VIII ]	5(5)	4(4)	5(5)
未同定代謝物 II	1(1)	1(1)	1(1)
未同定代謝物 III	3(3)	3(3)	3(2)
未同定代謝物 IV	4(1)	3(1)	3(3)
他の抽出性放射能	12(3)	10(3)	8(3)
水溶性放射能 <sup>**</sup>	5	5	19
合計	100	100	100

カッコ内の数値は酸加水分解により溶出した割合

—: 検出不可、tr: トレース量、nd: 不検出

<sup>+</sup>: アーチファクト、<sup>\*\*</sup>: 酸加水分解物の有機溶媒抽出後、水層に残存した放射能

### ③まとめ

小麦に処理されたシフルトリンは、浸透移行性が低く比較的安定性が高いため、試料採取時その多くが未変化のまま残存した。

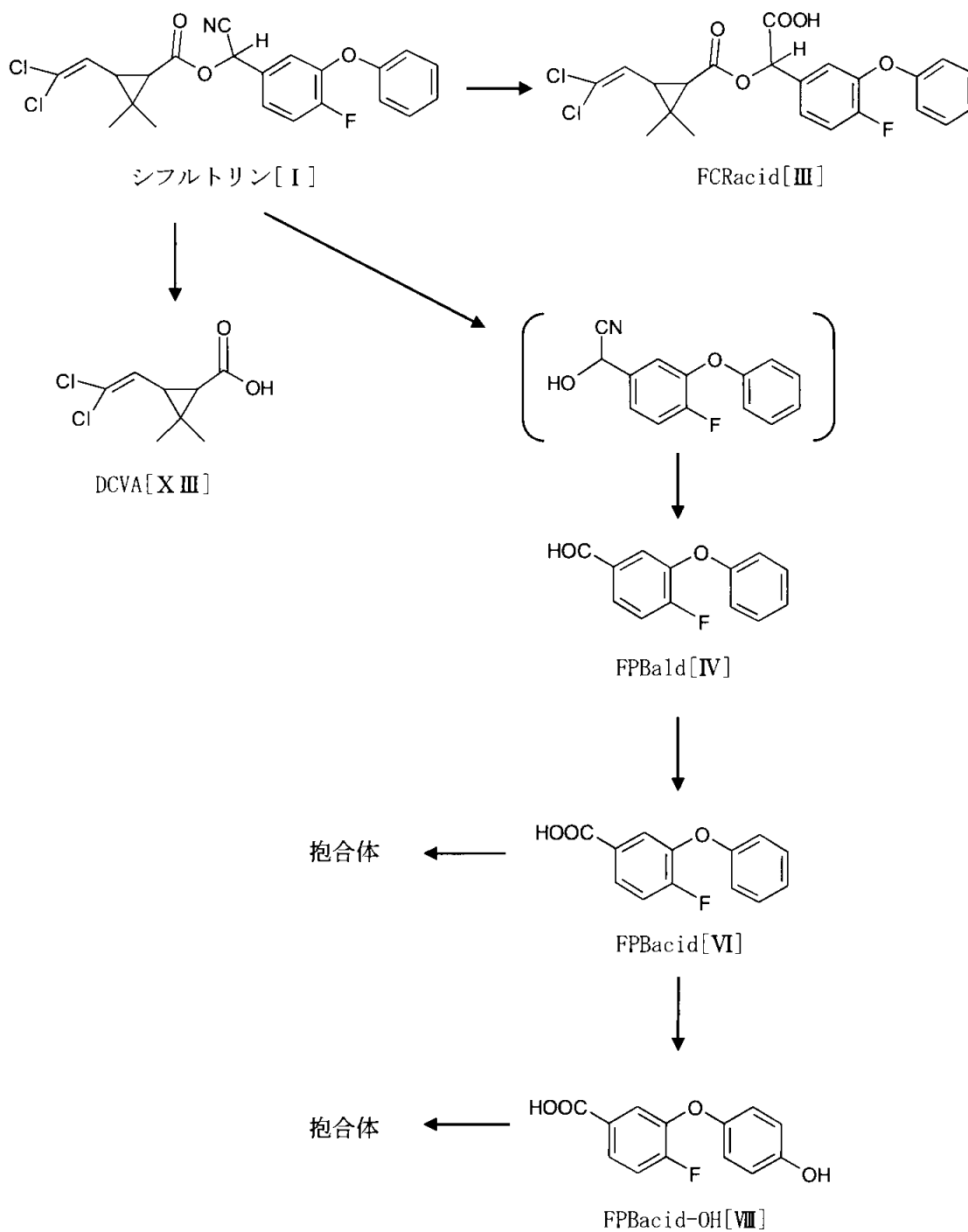
小麦における主な代謝分解過程は、加水分解によるエステル結合の開裂であった。これによりシクロプロパン環側の代謝物DCVA[ X III ]およびフェノキシベンジル側のFPBald[ IV ]が生成され、FPBald[ IV ]はさらに酸化 (FPBacid[ VI ])、続いて水酸化 (FPBacid-OH[ VIII ])を受け、最終的には抱合化されたと考えられた。

またシフルトリンのシアノ基の加水分解によりFCRacid[ III ]も生成された。

代謝物については、いずれも生成量が少なく、単独で総放射能の10%を超えて生成されたものは無かった。

小麦におけるシフルトリンの推定代謝経路を図1に示した。

図1 小麦における推定代謝経路





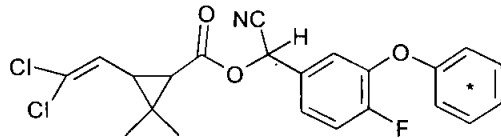
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(7) 棉における代謝

(資料 代9)

試験機関：  
報告書作成年：1983年

供試標識化合物：  
構造式；



(\*: <sup>14</sup>Cの標識位置を示す)

化学名；(RS)-α-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体)

比放射能；21.74mCi (804.4MBq)/mmol 放射化学的純度；97%

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試植物；棉 (種名：Gossypium hirsutum)  
栽培条件；プラスチック製コンテナで栽培

試験方法；

処理溶液の調製；

[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体20.1mgを乳剤の白試料0.1mlで溶解し、蒸留水19mlを加え、処理溶液を調製した。

処理方法及び処理量設定根拠；

未成熟植物体処理区；

葉の表面に最大処理量である40g有効成分/10<sup>6</sup>g<sup>2</sup>ロン/エーカーの割合で滴下処理した (各葉0.1ml)。

供試植物の一部は、日中温室外に出し太陽光に暴露した。

成熟植物体処理区；

13個のコンテナで栽培された棉のうち、3個分は薬剤処理の前に蒴果をすべて取り除いたのち、40g有効成分/10<sup>6</sup>g<sup>2</sup>ロン/エーカーの割合で葉面に処理した。

残りの10個のコンテナ中の棉については、蒴果のみに散布した。

試料採取時期；

未成熟植物体処理区；

温室管理の植物体については、処理日および7、14、21、35、49、63日後に処理葉を採取した。野外管理された植物体については、処理7日、22日及び31日後に処理葉を採取した。

成熟植物体処理区；

葉面処理区においては、処理85日後に処理葉を採取した。蒴果処理区においては処理53日後に蒴果を収穫し、ジントラッシュ、リント及び種子に分けたのち、試料の一部を放射

能測定に供した。

#### 分析方法；

##### ①抽出法

細切した試料にメタノール/水 (4:1) 混液50mlを加え、ブレンダーを用いて磨砕抽出した。磨砕試料をろ過し、残渣を同混液50mlで洗浄した。ろ液及び洗液を合わせ、一部を液体シンチレーションカウンター (LSC) による放射能測定に供した。抽出液のメタノールをロータリーエバポレーターにより減圧留去した。濃縮液にアセトニトリルを50ml加え、水を共沸留去させた。

濃縮残渣をメタノールで溶解し、一部を放射能測定に供試するとともにTLCに供した。またリントについては、クロロホルム/メタノール (7:3) 混液によりソックスレー抽出を行った。抽出液の一部を放射能測定に供し、濃縮した。濃縮残留物をメタノールに溶解し、一部を放射能測定に供試するとともにTLCに供した。

また、未成熟植物体及び成熟植物体処理区 (A試料) の葉部試料中の抱合体や結合性放射能の同定を行うため、上記メタノール溶液約1mlをシリカゲルプレートに負し、トルエンで展開した後、原点付近を掻き取り極性代謝物を調製した。この極性代謝物に6N塩酸を加え1時間還流した。分解物を、クロロホルム/アセトン (1:2) 混液で2回、さらにクロロホルムで1回、液-液抽出した。抽出液を合わせ、濃縮乾固し、残渣をアセトンで溶解し、放射能測定及び逆相TLCに供した。

さらに成熟植物体処理区の葉部試料については別途 (B試料) メタノール/水 (4:1) 混液による抽出液を、ほぼ乾固するまで濃縮したのち水を加え、クロロホルム/アセトン (1:2) 混液で液-液洗浄した後、水層を6N塩酸で1時間還流した。分解液をクロロホルム/アセトン (1:2) で液-液抽出し、放射能測定をしたのち、濃縮し逆相TLCに供試した。またクロロホルム/アセトン洗液についても放射能測定をしたのち、濃縮しTLCに供試した。

##### ②機器分析：

###### 総放射能測定

各抽出液および固体試料 (抽出残渣) について総放射能を測定した。液体試料についてはシンチレーションカテル (Triton X-100) を加え、直接、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。固体試料はサンプルオキシゲイターで燃焼し、生成した<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を捕集し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

###### TLC分析

順相及び逆相TLCプレートを用いて、抽出試料と標準品とのコクロマトグラフを行い、抽出試料についてはオートラジオグラフィによりスポットを確認し、標準品についてはUV照射によりスポットを確認し定性を行った。

定量については、放射性スポット部分を掻き取り、バイアルに移したのち、シンチレーションカテルを加え超音波処理後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

#### 結果：

##### 1) 放射能分布

蒴果に直接処理した成熟植物体処理区から採取された蒴果試料は、ジントラッシュ、リント及び種子に分けられ、各々について放射能分布を調べた。

収穫時における蒴果の各部位における総残留濃度および放射能分布率を表1に示した。

表1 蒴果処理区試料の各部位における放射能分布

ジントラッシュ		リント		種子	
濃度 (ppm)	分布率 (%)*	濃度 (ppm)	分布率 (%)*	濃度 (ppm)	分布率 (%)*
52.34	99.79	0.10	0.14	0.03	0.07

\*:申請者の計算による

2) 代謝

①代謝物の同定

未成熟植物体処理区:

メタノール/水混液および酸加水分解後に有機溶媒で抽出した抽出液は、LSC分析とは別に、代謝物の同定のためTLCによる標準物質とのコクロマトグラフを行った。

温室管理試料においてはシフルトリンの分解が比較的遅く、処理63日後においても未変化のシフルトリン[I]が総放射能の64%を占めた。

棉における重要な最初の代謝は、加水分解によるエステル結合の開裂であり、これによりFPBald[IV]が生成された(シクロプロパン環側については代謝物DCVA[XIII]が生成されたと考えられる)。FPBald[IV]はさらに酸化によりFPBacid[VI]に、続くベンジル基の水酸化によりFPBacid-OH[VIII]に、または還元によりFPBalc[V]が生成され、これらの代謝物が全て酸加水分解により溶出されたものであることから、抱合体として残留していた可能性が示唆された。

なお、FPBacid[VI]のカルボキシメチル体(Me-FPBacid)が加水分解物の抽出液中に認められたが、これは加水分解操作によるアーチファクトであると考えられた。

なお、野外管理試料については、温室管理試料に比べてシフルトリンの分解がやや早く、処理37日後試料が処理63日後の温室管理試料と同等の放射能特性を示した。代謝分解物は定性的に全く同じであり、太陽光暴露による特異的な代謝分解物の生成は認められなかった。

各試料の全抽出液中の代謝物の総放射能割合を表2-1に示した。

表2-1 各試料の全抽出性放射能に対する割合 (%)

	温室管理試料							野外管理試料		
	0日後	7日後	14日後	21日後	35日後	49日後	63日後	7日後	22日後	37日後
シフルトリン[I]	99	96	91	82	84	69	64	88	75	61
FPBald[IV]	NA	NA	NA	3	3	7	6	NA	6	7
FPBalc[V]*	NA	NA	NA	4	5	8	10	NA	6	10
FPBacid[VI]*	NA	NA	NA	1	2	4	5	NA	3	5
Me-FPBacid*	NA	NA	NA	1	1	1	1	NA	1	1
FPBacid-OH[VIII]*	NA	NA	NA	0	1	1	1	NA	1	1
他の抽出性放射能	NA	NA	NA	4	2	8	10	NA	6	11
合計				95	98	98	97		98	96

NA:極性物質の測定せず

\*:酸加水分解により溶出した放射能

成熟植物体処理区:

未成熟植物体処理区試料同様、葉部、蒴果試料共に抽出性放射能の多くは未変化のシフルトリン[I]であった。代謝物についても定性的に同一であり、代謝分解に差異は認められなかった。

葉部についてはメタノール/水混液による抽出後、酸加水分解に供試した。加水分解物はTLC(A試料)およびアセトン・クロロホルム・水による液-液分配(B試料)に供した。

なお、リントについては放射能濃度が0.10ppmと低く、未変化のシフルトリンが総放射

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

能の68%を占めていたため、加水分解による極性物質の分析操作は行わなかった。また種子については、0.03ppmと更に放射能濃度が低かったため、総放射能測定のみ行った。各試料の全抽出液中の代謝物の総放射能割合を表2-2及び2-3に示した。

表2-2 葉部試料の全抽出性放射能に対する割合 (%)

	葉部	
	A試料	B試料
シフルトリン[ I ]	73	70
FPBald[IV]	6	1
FPBalc[V]*	3	5(3)
FPBacid[VI]*	3	3(1)
Me-FPBacid*	1	1
FPBacid-OH[VIII]*	1	1
他の抽出性放射能	8	13
合計	95	94

カッコ内の数値は抽出操作により抽出された割合  
\* : 抽出操作 (酸加水分解) により溶出した放射能

表2-3 蒴果処理試料の全抽出性放射能に対する割合 (%)、[ I ]換算残留濃度[ppm]\*

	ジントラッシュ	リント
シフルトリン[ I ]	83 [43.44]	68 [0.068]
FPBald[IV]	2 [1.05]	1 [0.001]
FPBalc[V]	3 [1.57]	NA
FPBacid[VI]	3 [1.57]	NA
Me-FPBacid	<1	NA
FPBacid-OH[VIII]	1 [0.52]	NA
他の抽出性放射能	5 [2.62]	NA
合計	97 [50.77]	

NA : 測定せず

\* 申請者注 : 申請者による表への追記

## ②まとめ

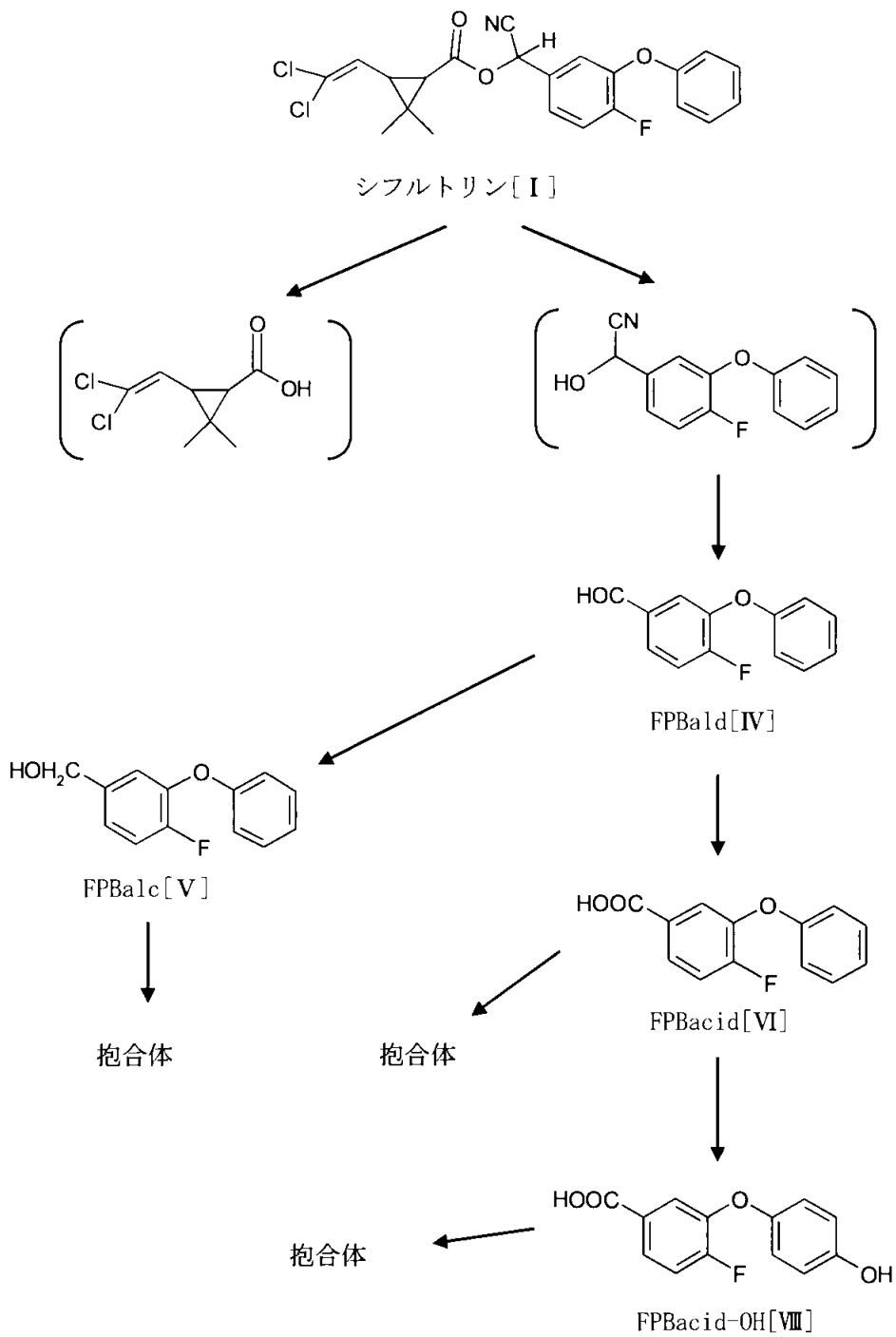
棉に処理されたシフルトリンは、浸透移行性が低く比較的安定性が高いため、試料採取時その多くが未変化のまま残存した。

棉における主な代謝分解過程は、加水分解によるエステル結合の開裂によるFPBald[IV]の生成であった。FPBald[IV]はさらに酸化、それに続く水酸化を受けるか、もしくは還元され最終的には抱合化されると考えられた。

代謝物については、いずれも生成量が少なく、単独で総放射能の10%を超えて生成されたものは無かった。

棉におけるシフルトリンの推定代謝経路を図1に示した。

図1 棉における推定代謝経路



( ) は想定代謝物

### 3. 家畜代謝試験

#### (1) 反復経口投与による泌乳牛における代謝

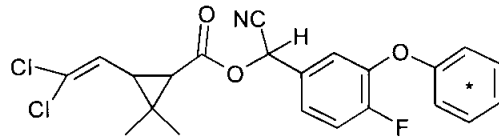
(資料 代10)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

供試標識化合物:

構造式:



(\*: <sup>14</sup>Cの標識位置を示す)

化学名; (RS)- $\alpha$ -ジクロロビニル-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体)

比放射能; 21.74 mCi/mmol (1.85 MBq/mg) 放射化学的純度; 98.5%

標識位置の設定理由:

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試動物: 泌乳牛 (ホルスタイン種)、1頭 (体重484kg)

試験方法:

投与; [phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識シフルトリン溶液をゼラチンカプセル中の $\alpha$ -ラクトースに浸み込ませ、真空チャンバー内で溶媒を蒸発させたのち封入する。これを1日に1回夕方の搾乳直後に経口投与した。投与は5日間の反復投与とし、投与量は0.5mg/kg体重とした。

試験群・試験項目構成;

投与量	投与回数	動物数	試料採取
0.5mg/kg体重	<sup>14</sup> C標識体: 反復経口投与 (5日間)	投与区: 雌: 1頭	乳汁: 投与期間中毎日、朝、夕の2回、計 10回採取 臓器及び組織: 最終投与翌日の朝の搾乳後に屠殺し、採取した。

試料の放射能測定;

乳汁中の放射能は、試料にシンチレーションカクテルを加え、直接液体シンチレーションカウンターで測定した。臓器及び組織試料については、凍結後ドライアイスとともに粉碎し、サンプルオキシゲナーで燃焼した。発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を捕集液に捕集し、その放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

代謝物の同定;

乳汁はアセトン/クロホルム混液で3回抽出後、抽出液を合わせ濃縮し、ヘキサン/アセトリル分配を3回実施し、アセトリル分画をTLCおよびHPLCにおける標準品とのクロマトグラフィーに供した。

脂肪を除く臓器・組織は、凍結後ドライアイスとともに粉碎した試料を、アセトン/クロホルム混液で3回磨砕抽出し、さらに乳汁と同様ヘキサン/アセトリル分配で精製し、アセトリル分画をTLCおよびHPLCにおける標準品とのクロマトグラフィーに供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

脂肪は、硫酸ナトリウム、セライトとともにヘキサンおよびアセトニトリルで磨砕抽出した。各抽出液を合わせ液-液分配した。さらにヘキサン層をアセトニトリルで2回分配し、アセトニトリル分画をTLCおよびHPLCにおける標準品とのクロマトグラフィーに供した。

また肝臓中に認められた主放射能については、カラムクロマトグラフィーにより単離した後、GC-MSにより構造決定を行った。

## 結 果：

### 1) 放射能分布

屠殺後、肝臓、腎臓、心臓、脳、筋肉、脂肪組織を摘出し放射能濃度測定に供試した。

分析に供した試料においては、体内放射能の主代謝器官である肝臓中の濃度が最も高く、次いで排泄器官である腎臓および脂肪組織中に高い放射能が認められた。他の臓器および筋肉中の放射能濃度はいずれも低かった。また乳汁中の放射能濃度も投与期間を通じて低かった。

臓器・組織および乳汁中の放射能濃度を表1に示した。

表1 臓器・組織および乳汁中の放射能濃度

	放射能濃度 (mg/kg*)		放射能濃度 (mg/kg*)
肝臓	0.622	乳汁 初回投与直前 夕 朝 2回目投与直前 夕 朝 3回目投与直前 夕 朝 4回目投与直前 夕 朝 最終投与直前 夕 朝	<0.001
腎臓	0.188		0.017
心臓	0.040		0.038
脳	0.015		0.047
筋肉 肩 円回内筋 腰	0.021		0.057
	0.022		0.054
	0.028		0.079
脂肪 皮下 腎周囲 大網	0.122		0.057
	0.229		0.066
	0.234		0.047

\*：有効成分当量として

### 2) 代謝

脳を除いて全ての試料について代謝物の分析を行った。

筋肉および脂肪中放射能の93%以上が抽出操作により抽出され、その抽出放射能の全てが未変化のシフルトリン[I]であった。

肝臓中には、エステル結合の開裂の後、脱シアノ化により生成されたFPBald[IV]が認められ、肝臓中放射能の14%を占めた。残りの86%に相当する放射能は、全て未変化のシフルトリン[I]であった。腎臓および心臓中にはFPBald[IV]の還元体であるFPBald[V]が認められ、各々抽出性放射能の43%および29%を占めた。また腎臓および心臓において、抽出性放射能の56%および71%が未変化のシフルトリン[I]であった。

各試料中の放射能特性を表2に示した。

また、乳汁中の放射能については、分析に供した試料に関しては全て未変化のシフルトリン[I]であることが確認された。

表2 各試料中の放射能特性（総放射能割合%：上段、[I]換算放射能濃度mg/kg\*：下段）

	肝臓	腎臓	心臓	筋肉			脂肪		
				肩	円回内筋	腰	皮下	腎周囲	大網
シフルトリン [I]	86 (0.535)	56 (0.105)	71 (0.028)	98 (0.020)	99 (0.022)	100 (0.028)	93 (0.113)	100 (0.229)	96 (0.225)
FPBald [IV]	14 (0.087)								
FPBalc [V]		43 (0.081)	29 (0.012)						
抽出性放射能	100 (0.622)	99 (0.186)	100 (0.040)	98 (0.020)	99 (0.022)	100 (0.028)	93 (0.113)	100 (0.229)	96 (0.225)
非抽出性放射能		1 (0.002)		2 (0.001)	1 (<0.001)		7 (0.009)		4 (0.009)
合計	100 (0.622)	100 (0.188)	100 (0.040)	100 (0.021)	100 (0.022)	100 (0.028)	100 (0.122)	100 (0.229)	100 (0.234)

\*申請者注：申請者による表への追記

#### 4) まとめ

分析に供した臓器・組織中の放射能濃度は、代謝器官である肝臓で最も高く、次いで排泄器官である腎臓および脂肪組織中で高かった。筋肉中の放射能濃度は低かった。乳汁中の放射能濃度も同様に低かった。

試料中の放射能の多くが未変化のシフルトリン[I]であった。筋肉、脂肪および乳汁の抽出性放射能は全て未変化のシフルトリン[I]であった。

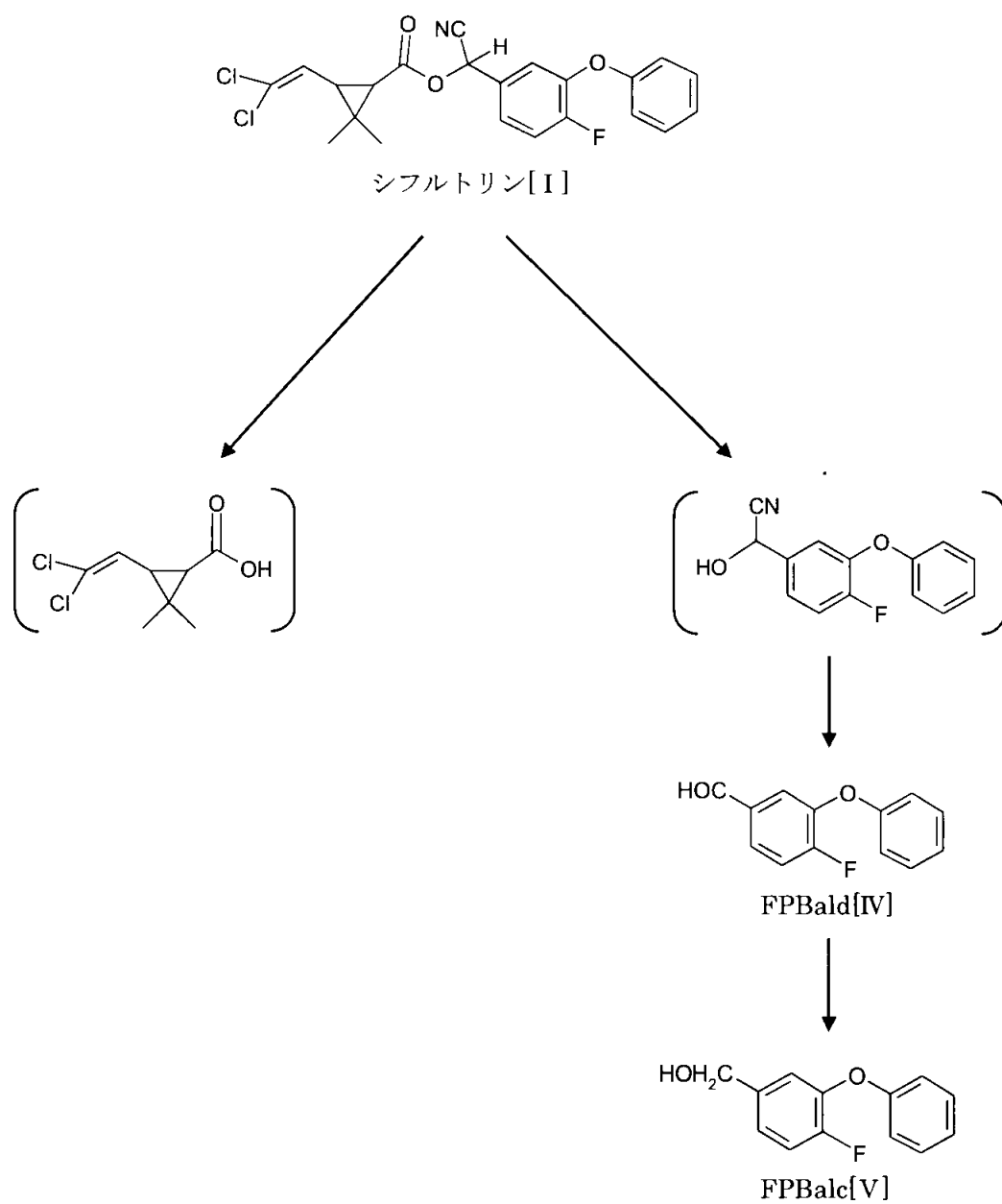
代謝物としては、肝臓においてはFPBald[IV]のみが、腎臓および心臓においてはFPBalc[V]のみが認められた。

体内に吸収されたシフルトリン[I]は、エステル結合の開裂によりフェノキシベンゼンアセトリル（想定代謝物）に代謝されたのち、脱シアノ基によりFPBald[IV]が生成された。FPBald[IV]はさらに還元によりアルコール体FPBalc[V]へと代謝された。

泌乳牛におけるシフルトリンの推定代謝経路を図1に示した。



図1 泌乳牛におけるシフルトリンの推定代謝経路



括弧内は想定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 反復経口投与による産卵鶏における代謝

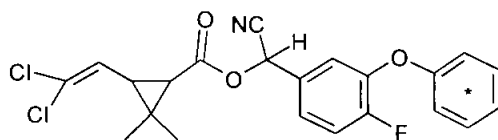
(資料 代11)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

構造式；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルプロパノイルカルボキシレート (以下[phenyl-LL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；21.74 mCi/mmol (1.85 MBq/mg) 放射化学的純度；99%以上

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試動物；産卵鶏 (白色レグホン種)、5羽 (平均体重1300g)

試験方法；

投与； $^{14}\text{C}$ 標識シフルトリン溶液をゼラチンカプセル中の $\alpha$ -ラクトースに浸み込ませたのち封入する。これを1日に1回午前中に経口投与した。投与は5日間の反復投与とし、投与量は5mg/kg体重とした。

試験群・試験項目構成；

投与量	投与回数	動物数	試料採取
5mg/kg体重	$^{14}\text{C}$ 標識体： 反復経口投与 (5日間)	投与区： 雌：5羽	卵：投与期間中24時間毎に採取 臓器及び組織： 最終投与2時間後に屠殺し、採取した。

試料の放射能測定；

各試料については、5羽から採取したものを混合し、その一部をサンプルキタライザーで燃焼した。発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集液に捕集し、その放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

代謝物の同定；

脂肪を除く全試料 (採取後ドライアイスとともに粉砕したもの) は、少量の濃塩酸を加えたアセトン/クロロホルム混液で磨砕抽出後、残渣をさらにアセトン/クロロホルム混液で2回磨砕抽出した。抽出液を合わせ濃縮し、濃縮残渣をヘキサン/アセトリル混液に溶解した。液-液分配後アセトリル層を分取し、ヘキサン層に新たにアセトリルを加えて同様の操作を行った。アセトリルおよびヘキサン分画を各々TLCにおける標準品とのコクロマトグラフィーに供し、代謝物を同定した。脂肪 (採取後ドライアイスとともに粉砕したもの) は、硫酸ナトリウム、セライトとともにヘキサンおよびアセトリルで磨砕抽出した。各抽出液を合わせ、液-液分配し、アセトリル層を分取した。抽出残渣を再びアセトリルで抽出し、抽出液を先のヘキサン層に加え液-液分配した。各アセトリル層を合わせ濃縮し、TLCにおける標準品とのコクロマトグラフィーに供し、代謝物を同定した。

また各最終抽出残渣は、6N塩酸による酸加水分解に供した。さらにTLCにおける原点付近の極性物質を、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、アリスルファターゼおよびプロテアーゼによる酵素加水分解に供し、抱合体の生成について確認した。

結 果：

1) 放射能分布

屠殺後、肝臓、腎臓、心臓、皮膚、筋肉、脂肪を摘出し放射能濃度測定に供試した。分析に供した試料においては、排泄器官である腎臓中の放射能濃度が最も高く、体内放射能の主代謝器官である肝臓中の濃度が次いで高かった。他の臓器、組織中の放射能濃度はいずれも低かった。なお砂嚢においてはやや高い放射能が認められたが、これは投与化合物の直接的な暴露の影響によるものと考えられた。また卵中の放射能濃度も投与期間を通じて低かった。

臓器・組織および卵中の放射能濃度を表1に示した。

表1 臓器・組織および卵中の放射能濃度

	放射能濃度 (mg/kg*)		放射能濃度 (mg/kg*)
肝臓	3.0	脂肪 腎周囲 皮下 大網	0.2
腎臓	4.7		0.1
心臓	0.4		0.2
皮膚	0.4	卵 1日目 2日目 3日目 4日目	<0.01
筋肉 脚及び腿筋 胸筋 砂嚢	0.3		0.01
	0.2		0.02
	1.6		0.05

\*：有効成分当量として

2) 代謝

肝臓および腎臓中の主代謝物は、エステル結合の開裂の後、脱シアノ基により生成されたFPBacid[VI]であり、各々総放射能の12および11%を占めた。またFPBacid[VI]がさらに水酸化されたFPBacid-OH [VIII]も同程度生成され、各々総放射能の10および12%を占めた。シフルトリン[I]のシアノ基が酸化されたFCRacid [III]も認められたが、生成量は少なく、両臓器とも総放射能の1%に過ぎなかった。また、2つの未同定代謝物 (IおよびII) が認められ、TLCの原点に留まった放射能と合わせると、肝臓で25%、腎臓で28%の放射能が抽出性ではあるが同定されなかった。未変化のシフルトリン[I]は比較的少なく肝臓で12%、腎臓で9%であった。

なお、各臓器の抽出残渣の酸加水分解により、肝臓試料においては7%、腎臓試料においては12%の放射能が遊離し、少量のFPBacid[VI]およびFPBacid-OH [VIII]が認められたことから、これら代謝物の抱合体の生成が示唆された。

心臓、皮膚および筋肉についても、肝臓と同様に主代謝物はFPBacid[VI]およびFPBacid-OH [VIII]であり、いずれの試料中においても両代謝物が各々の総放射能の11~26%の範囲で認められた。またこれらの臓器・組織においては未変化のシフルトリン[I]は比較的多く検出され、総放射能の16% (心臓) から40% (砂嚢) を占めた。また抽出残渣の酸加水分解 (心臓を除く) では肝臓同様FPBacid[VI]およびFPBacid-OH [VIII]が少量ではあるが遊離した。したがってこれらの試料においても両代謝物の抱合体の生成が考えられる。なおFCRacid [III]は認められなかった。

脂肪および卵については、抽出放射能の大部分を未変化のシフルトリン[I]が占めた。代謝物は他の臓器・組織中に認められたものと同じであるが全て7%以下であった。卵については抽出残渣の酸加水分解を実施したが、他の臓器・組織同様FPBacid[VI]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

およびFPBacid-OH [Ⅷ]が少量ではあるが遊離したため、卵中にも両代謝物の抱合体が存在することが考えられる。

なお、各試料の抽出性放射能のTLCにおける原点放射能について酵素的加水分解を実施したが、元の放射能が低かったため抱合体に関する知見は得られなかった。

各試料中の放射能特性を表2-1及び2-2に示した。

表2-1 各試料中の放射能特性 (総放射能割合%)

	肝臓	腎臓	心臓	皮膚	筋肉			脂肪	卵 (96h)
					胸	砂囊	腿・脚		
シフルトリン [I]	12	9	16	28	39	40	21	75	56
FPBacid [Ⅵ]	12	11	26	19	15	13	21	3	4
FPBacid-OH [Ⅷ]	10	12	19	13	11	11	20	nd	7
FCRacid [Ⅲ]	1	1	nd	nd	nd	nd	nd	2	6
未同定代謝物 I	6	12	nd	nd	nd	7	nd	nd	nd
未同定代謝物 II	4	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
TLC原点	15	15	20	19	16	15	20	3	2
抽出性放射能	60	61	81	79	81	86	82	83	75
酸化水分解物	7	12	na	8	8	5	6	na	5
有機層	4	5	-	3	3	4	3	-	5
FPBacid [Ⅵ]	<1	1	-	1	1	1	1	-	1
FPBacid-OH [Ⅷ]	2	2	-	1	1	1	1	-	3
TLC原点	1	2	-	1	1	2	<1	-	1
水層	3	7	-	5	5	1	3	-	na*
最終残渣	33	27	na	13	11	10	12	na	nd
非抽出性放射能	40	39	19	21	19	15	18	17	25
合計	100	100	100	100	100	101	100	100	100

na : 分析せず、nd : 検出せず、na\* : 試料がスラリー状のため測定せず

表2-2 各試料中の放射能特性 (放射能濃度 mg a.i./kg)

	肝臓	腎臓	心臓	皮膚	筋肉			脂肪	卵 (96h)
					胸	砂囊	腿・脚		
シフルトリン [I]	0.36	0.42	0.064	0.112	0.078	0.64	0.063	0.150	0.0286
FPBacid [Ⅵ]	0.36	0.52	0.104	0.076	0.030	0.21	0.063	0.006	0.0020
FPBacid-OH [Ⅷ]	0.30	0.56	0.076	0.052	0.022	0.18	0.060	nd	0.0035
FCRacid [Ⅲ]	0.03	0.05	nd	nd	nd	nd	nd	0.004	0.0030
未同定代謝物 I	0.18	0.56	nd	nd	nd	0.11	nd	nd	nd
未同定代謝物 II	0.12	0.05	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
TLC原点	0.45	0.70	0.080	0.076	0.032	0.24	0.060	0.006	0.0010
抽出性放射能	1.80	2.87	0.324	0.316	0.162	1.38	0.246	0.166	0.0375
酸化水分解物	0.21	0.56	na	0.032	0.016	0.08	0.018	na	0.0025
有機層	0.12	0.24	-	0.012	0.006	0.06	0.009	-	0.0025
FPBacid [Ⅵ]	<0.03	0.05	-	0.004	0.002	0.02	0.003	-	0.0005
FPBacid-OH [Ⅷ]	0.06	0.09	-	0.004	0.002	0.02	0.003	-	0.0015
TLC原点	0.03	0.09	-	0.004	0.002	0.03	<0.003	-	0.0005
水層	0.09	0.33	-	0.020	0.010	0.02	0.009	-	na*
最終残渣	0.99	1.27	na	0.052	0.022	0.16	0.036	na	nd
非抽出性放射能	1.20	1.83	0.076	0.084	0.038	0.24	0.054	0.034	0.0125
合計	3.0	4.7	0.4	0.4	0.2	1.62	0.3	0.2	0.05

na : 分析せず、nd : 検出せず、na\* : 試料がスラリー状のため測定せず

#### 4) まとめ

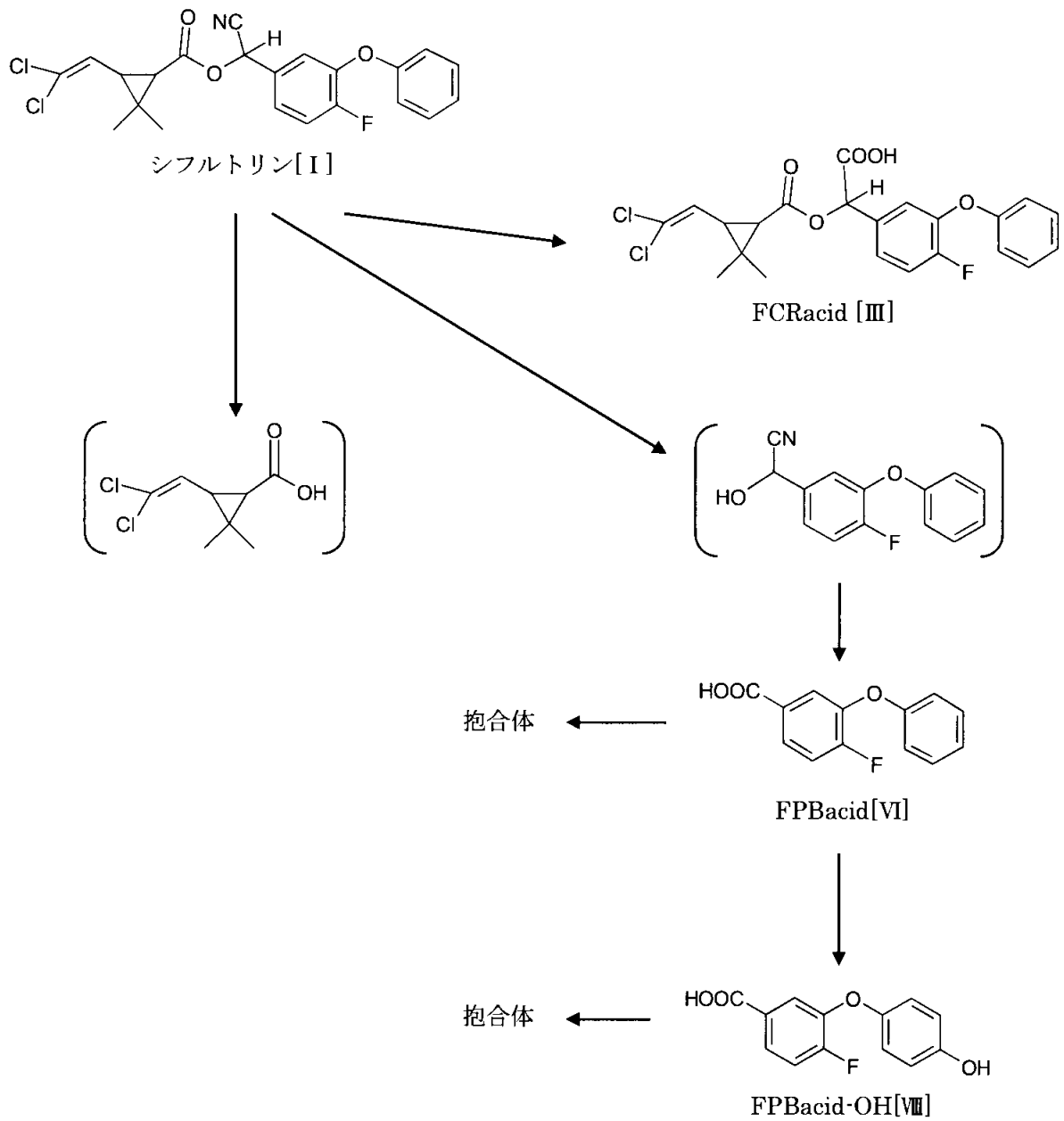
分析に供した臓器・組織中の放射能濃度は、排泄器官である腎臓で最も高かった。次いで代謝器官である肝臓中で高かった。他の臓器・組織および卵中の放射能濃度は低かった。

体内に吸収されたシフルトリン[I]は、エステル結合の開裂によりフェニルベンゼンアセトリル（想定代謝物）に代謝されたのち、脱シアノに続く酸化によりFPBacid[VI]へと代謝された。FPBacid[VI]はさらにフェニル基の水酸化を受けFPBacid-OH [VIII]へと代謝された。産卵鶏における主代謝物であるFPBacid[VI]およびFPBacid-OH [VIII]は、最終的には抱合化を受けた。

またエステル結合の開裂を伴わず、シアノ基が酸化されカルボキシル基となったFCRacid [III]も少量ながら認められた。

産卵鶏におけるシフルトリンの推定代謝経路を図1に示した。

図1 産卵鶏におけるシフルトリンの推定代謝経路



括弧内は想定代謝物

#### 4. 土壤中動態試験

(1) 好気及び嫌気条件下の土壤中におけるシフルトリンの分解

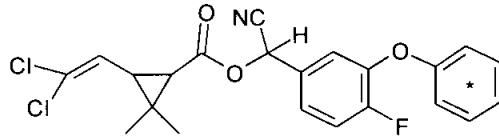
(資料 代12)

試験機関：

報告書作成年：1983年

##### 供試化合物

構造式：



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-ジメチルプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；26.9mCi (9.95x10<sup>3</sup>MBq)/mmol

放射化学的純度；98%以上

標識位置の設定理由：

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

##### 供試土壌

① 壤土 (有機物 1.8%、粘土 23%、CEC 14 me/100g、pH 6.2)

② 砂壤土 (有機物 1.8%、粘土 19%、CEC 14 me/100g、pH 5.9)

##### 方法

(好気条件)：壤土と砂壤土の各 50g に[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を 1ppm の割合で添加し、18～20°Cの温室内に保持した。発生した  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  は水酸化ナトリウム溶液に捕集し、190日間、経時的に定量した。土壌は 14、28、56、84 及び 190 日後に採取し、メタノールで浸漬抽出、水とギ酸で超音波またはソックスレー抽出後、TLCに供して代謝物を定量した。

(嫌気条件)：壤土に[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を 1ppm 添加し、30 日後に蒸留水を加えて水深 1 cmの湛水条件にした。容器内を窒素ガスで置換し、密栓後 30～60 日間放置した。田面水はピペットで採取し、凍結乾燥した。土壌は畑地条件の土壌の抽出法と同様の方法で抽出した。TLCで単離した代謝物はGC-MSで構造を推定し、合成標品との比較で同定した。

##### 結果

土壌に添加したシフルトリンは速やかに分解し、好気条件下での半減期は壤土で 56 日、砂壤土で 63 日であった。主要代謝分解物は両土壌とも  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  であり、190 日後には処理量の 32～36%に達した (図1)。他の分解物として好気条件では、シアノ基が加水を受けた FCRamide[II]およびその酸化分解物である FCRacid[III]ならびにエステル結合の加水分解により生成された FPBamide[VI]がいずれも 1%程度認められ、FPBamide[VI]の酸化分解物であ

る FPBacid[VI]は最大7% (壤土、14日後) と10% (砂壤土、28日後) 認められた。また、時間とともに未抽出の結合性残留物が増加し、両土壌とも190日後には全<sup>14</sup>Cの1/3を占めた(表1)。シフルトリンの好気土壌中における推定分解経路を図2に示した。嫌気条件下では急速に結合性残留物が増加し、60日後には全<sup>14</sup>Cの64%に達した。FPBacid[VI]が田面水と土壌の主代謝物として見出され、30日後に最大値19%(田面水9%、土壌10%)に達したが、蓄積傾向は認められなかった(表1)。

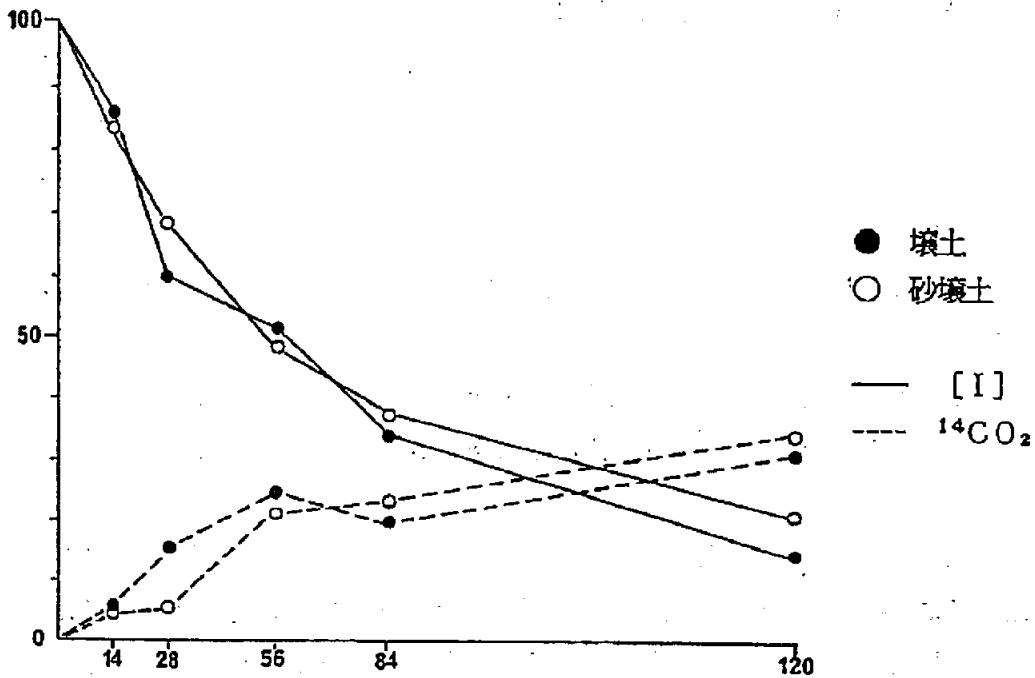


図1. 好気条件下の土壌中におけるシフルトリンの消長

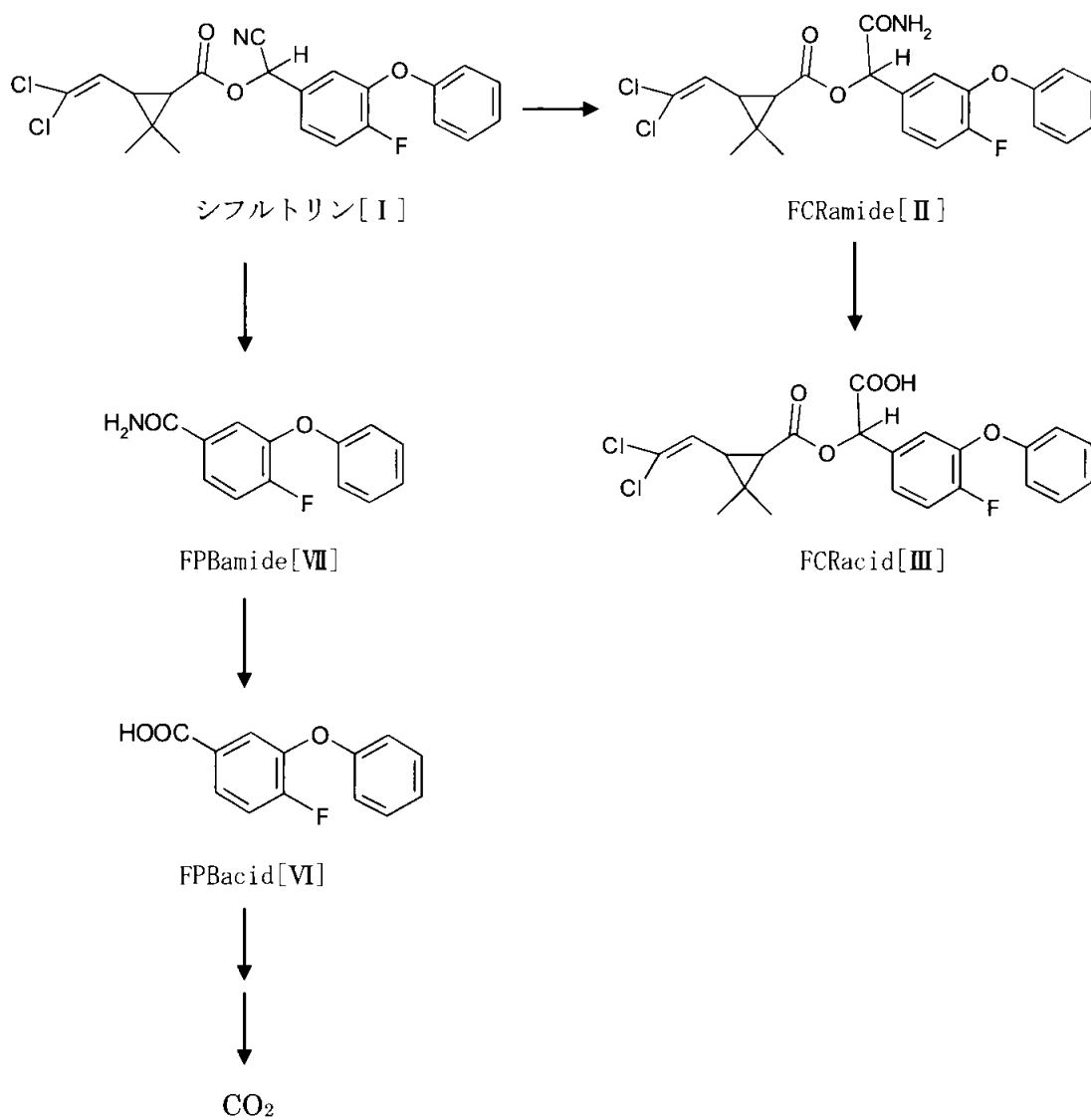
表1. 土壌中における放射能特性

画分及び代謝分解物	処理量に対する割合 (%)											
	好 気 的										嫌 気 的	
	壤 土					砂 壤 土					壤 土	
	14日	28日	56日	84日	190日	14日	28日	56日	84日	190日	30日	60日
揮散性 <sup>1)</sup> <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	6	17	25	20	32	5	6	21	23	36		
可溶性 <sup>1)</sup>												
シフルリン[I]	86	60	51	33	15	84	69	47	36	22	39(<1)	21(<1)
FCRamide [II]	1	<1	<1	2	1	1	4	<1	<1	1	3	1
FCRacid [III]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	nd
FPBacid [VI]	7	5	3	2	1	7	10	3	5	<1	10(9)	4(1)
FPBamide [VII]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1		
未同定	0	<1	2	2	2	2	0	2	4	<1	3(<1)	5
非抽出性	nd	17	18	34	32	nd	14	21	27	31	36	64
合計	102	102	99	93	82	99	105	94	95	91	102	96

1) メタノール+水+ギ酸抽出物    nd: 未検出    空欄: 未分析    ( ): 検出量のうち田面水からの検出量



図2 好気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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) 土壌中でエージングしたシフルトリンのリーチング試験

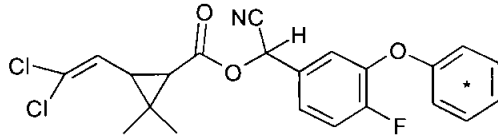
(資料 代13)

試験機関：

報告書作成年：1985年

供試化合物

構造式；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェニキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジメチルピコニル)-2,2-ジメチルクロ  
プロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；62  $\mu\text{Ci}$  (2.3MBq)/mg 放射化学的純度；99%以上

標識位置の設定根拠

構造中最も安定していることが確認されているフェニル基を標識位置とした。

供試土壌

ドイツ標準土壌Speyer2.1 (有機物0.69%、粘土10.7%、pH7.0)

方法

土壌 100g (乾土重) に[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を 0.3ppm 添加した後、 $^{14}\text{C}\text{O}_2$ の捕集装置を取りつけて温室内 (温度  $22\pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 60~80%) でエージングした。土壌の水分含量は最大容水量の 40%に維持し、0、30、90 日後にリーチング試験に供した。土壌は未処理の土壌を詰めたカラム (内径 5 cm、高さ 26 cm) 上部に積層し、水を 400ml を流出させた。溶出液は 2 分画 (各 200ml) に分け、カラム内の土壌は  $-20^\circ\text{C}$  で凍結後、3 等分して放射能 ( $^{14}\text{C}$ ) の分布率を測定した。溶出液中の代謝物は酢酸エチルで抽出後、2 種類の展開溶媒を用いた TLC で同定・定量した。

結果

シフルトリン [I] は土壌中で速やかに  $\text{CO}_2$  まで分解し、 $\text{CO}_2$  の生成量は 90 日後には処理量の 40% に達した。エージング土壌を土壌カラムに積層して水を流出させても溶出液中の放射能は処理放射能の 3~6% にすぎず、その大部分はエステル結合の加水分解物である FPBacid [VI] であった。溶出終了後に土壌カラムから回収された放射能の 80% 以上はカラム最上部に保持されており (表 1)、シフルトリンとその土壌代謝分解物の垂直移動性は少ないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. 土壌中でエージングしたシフルトリンの垂直移動性

エージング 日 数	$^{14}\text{C O}_2$	回収された全放射能に対する割合 (%)					
		土壌カラム <sup>1)</sup>			溶 出 液		
		上部	中間部	下部	[I]	[VI]	その他 <sup>2)</sup>
0		86.5	5	3	1	3.5	1
30	25.5	67.5	3	2	1	<1	1
90	40	51	4	2	<1	<1	3

1) 土壌カラムは 3 等分した 2) 代謝物 FCRamide [II] と FPBald [IV] を含む 空欄 : 未分析

(3) 次作物におけるシフルトリンの放射性残留物

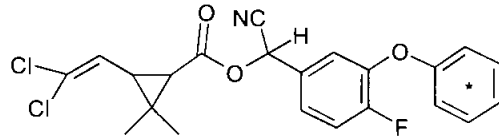
(資料 代14)

試験機関：

報告書作成年：1983年

供試化合物

構造式：



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；21.71mCi (8.03x10<sup>2</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；98%

方法

砂壤土に[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体含有乳剤を99 g ai/10a\*の割合で散布し、36日、121日、285日後にケール、赤かぶ、小麦を次作物として播種した。

各作物は収穫適期に採取し、ケールは葉、赤かぶは根と葉、小麦はわら、穂(もみがらと穀粒)を分析に供した。小麦については未成熟期の茎葉部も採取して、分析に供した。各試料は磨砕均質化後、放射能を酸化燃焼法で測定した。36日後に播種して収穫した小麦の穂及びわらはメタノール/水(4:1)混合溶媒で抽出した。抽出液はクロロホルム/アセトン(1:2)で分配抽出後、有機層、水層及び残渣の放射能を測定した。水層と残渣は合わせて6N塩酸で加熱還流し、加水分解物をTLC分析に供した。

土壌は処理0~359日後の11時点で採取し、放射能を酸化燃焼法で測定した。さらにクロロホルム/メタノール(7:3)を用いてソクスレー抽出器により還流抽出し、抽出液の放射能を測定後にTLC分析に供した。

\*申請者注：報告書原報の記述400 g a.i./acreを/10aに換算

結果

土壌中の放射能濃度は処理直後の0.720 ppm(シフルトリン換算値)から36日後の0.243 ppmまで急速に減少し、その後は359日後まで0.1~0.2 ppmの範囲内で推移した(図1)。

36日後に播種した作物の放射能濃度は小麦が最も高く、穂で0.348 ppm、わらで0.159 ppmであったが、赤かぶとケールでは0.025~0.053 ppm程度であった。各作物の放射能濃度は処理から播種までの経過日数に比例して減少し、285日後に播種した作物では全て0.1ppm以下であった(表1)。

36日後に播種、収穫した小麦に見出された放射性残留物は、塩酸で加水分解しても14~31%しか有機溶媒に可溶化しなかった(表2)。また、TLC分析では拡散性スポットしか検出されず、シフルトリン及び遊離の放射性代謝物は見出されなかった。従って、次作物に移行した

土壌中の放射性残留物は植物体内で生体成分と容易に結合し、シフルトリンの土壌代謝分解物の bioavailability は少ないと判断された。

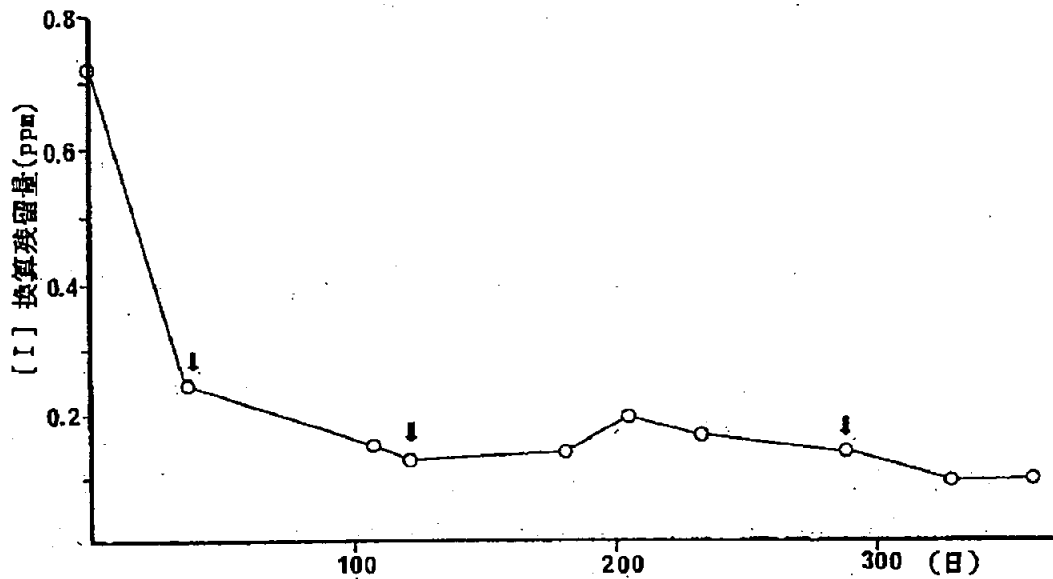


図1. 土壌中におけるシフルトリンの消長  
↓: 次作物の播種日

表1. 次作物における放射能濃度 (シフルトリンとして)

次作物・分析部位	放射能濃度 (ppm)		
	播種時期 <sup>1)</sup>		
	36日	121日	285日
ケール・葉	0.030 [70]	0.014 [59]	0.003 [44]
小麦・茎葉	NA	0.056 [34]	0.006 [44]
小麦・わら	0.159 [89]	0.158 [83]	0.078 [74]
小麦・穂 <sup>2)</sup>	0.348 [89]	0.189 [83]	0.020 [74]
赤かぶ・根	0.053 [117]	0.019 [112]	0.003 [57]
赤かぶ・葉	0.025 [117]	0.027 [112]	0.004 [57]

1): [I]土壌処理後の経過日数 2): もみがら+穀粒  
[ ]: 播種から収穫までの日数 NA: 試料調製無し

表2. 36日後播種・収穫小麦分画における放射能分布

画 分	総放射能割合(%)及び放射能濃度 (ppm*)	
	小麦穂	小麦わら
有機溶媒可溶性画分	3 [0.01]	12 [0.02]
有機溶媒可溶性画分(酸加水分解後)	11 [0.04]	19 [0.03]
水溶性画分(酸加水分解後)	54 [0.19]	27 [0.04]
非抽出性残渣	32 [0.11]	42 [0.07]
合計 % [ppm]	100 [0.348]	100 [0.159]

\*: シフルトリンとして

## 5. 水中動態試験

### (1) 加水分解動態試験

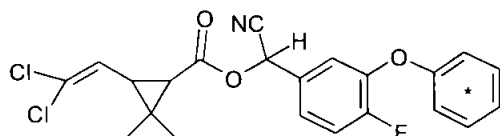
(資料 代15)

試験機関：

報告書作成年：1983年

#### 供試化合物

構造式；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；21.74mCi (8.03x10<sup>3</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；97.9%

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

#### 方法

0.02 ppm の[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体を含む pH 5、7及び9の1%アセトニトリル含有緩衝液(0.1M リン酸)を調製、試験液とした。35日間、25±1°Cの暗黒下に保持し、経時的に各試験液を採取し、ジクロメタンで抽出してシフルトリンとその加水分解物をTLCで同定・定量した。

#### 結果

シフルトリンはpH5の緩衝液中では安定であり、35日間分解は認められなかった。pH7と9での半減期は、それぞれ193日と2日以内であり、シフルトリンはアルカリ条件下で速やかに加水分解した。

主要分解物はエステル結合が開裂し生成されたFPBald[IV]と同定され、pH9では14、21日後に89%に達した。またpH7および9においては他の分解物も認められたが、生成量は僅かであり同定には至らなかった(表1)。

なおpH9の試験区については、14および21日後において連続でシフルトリンが処理量の1%を下回ったこと、また主要分解物であるFPBald[IV]の分解が認められず安定であったことから、28および35日後の試料の分析は省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. シフルトリンの加水分解性

分解物 日数	処理量に対する割合 (%)								推定半減期 (日)	
	0	1	3	7	14	21	28	35		
pH 5										
シフルトリン[I]	96	94	97	96	95	96	96	96	-	
不純物 <sup>1)</sup>	2	3	1	1	2	1	1	1		
消失	2	3	2	3	2	3	3	3		
合計	100	100	100	100	100	100	100	100		
pH 7										
シフルトリン[I]	96	/	95	93	89	87	87	84	193	
FPBald[IV]	<1		1	3	6	8	8	11		
不純物*	2		2	1	2	2	2	2		
消失	2		2	3	2	2	2	2		
未同定(水層)	n.d.		n.d.	n.d.	1	1	1	1		
合計	100		100	100	100	100	100	100		
pH 9										
シフルトリン[I]	91	65	28	7	<1	<1	/	<2		
FPBald[IV]	5	28	64	86	89	89				
不純物*	2	2	2	<1	3	3				
未同定-I(有機層)	<1	<1	1	2	3	4				
未同定-II(有機層)	<1	2	3	3	2	2				
消失	2	3	2	2	2	1				
未同定(水層)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	1				
合計	100	100	100	100	100	100				

\* : 試験に用いた[phenyl-UL-<sup>14</sup>C]標識体に含まれていた 2 種の不純物

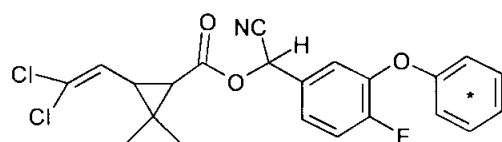
n.d. : 未検出

(2) シフルトリンの緩衝液中及び土壌表面上における光分解動態 (資料 代16)

試験機関：  
報告書作成年：1983年

供試化合物

構造式①；

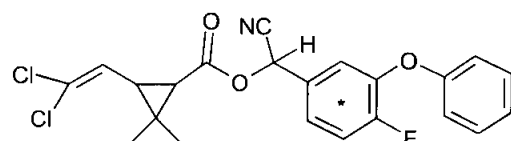


(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；21.74mCi (7.94x10<sup>2</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；97%以上

構造式②；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

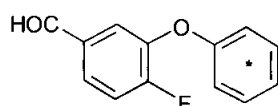
化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート (以下[fluorophenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；26.9mCi (9.95x10<sup>2</sup>MBq)/mmol 放射化学的純度；97%以上

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基もしくはフルオロフェニル基を標識位置とした。

構造式③；



(\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を示す)

化学名；4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒド (以下[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]FPBaId)

比放射能；3.92mCi (14.5MBq)/mmol 放射化学的純度；98%以上

方法

緩衝液；

滅菌した 1/15M リン酸緩衝液 (pH5) 20ml をガラス製チューブに量りとり、[phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ] 標識体アセトニトリル溶液 200  $\mu\text{l}$  を加え 5ppb 溶液 (アセトニトリル 1%含有) を調製する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験管は回転させながら中圧水銀ランプで 144 時間照射した。(光強度:  $6700 \mu W/cm^2$ 、300-400nm)。試料をジクロロメタン/アセトニトル (2:1) で抽出し、分解物を同定・定量するために TLC に供した。

#### 土壌表面:

約 0.5g の砂壤土が塗布された薄層板 (40×20 mm) に [phenyl-UL- $^{14}C$ ] 標識体アセトニトリル溶液を  $90 \mu l$  ( $4 \mu g$  含有、処理濃度 8ppm 相当、実処理量 50g/ha に基づく) 添加し、中圧水銀ランプを 216 時間照射した。経時的に採取した薄層板から土壌を掻き取り、メタノール/水 (4:1) を用いて超音波抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、濃縮液を 6N 塩酸で pH1 とした後にジクロロメタン/アセトニトル (2:1) を用いて液-液分配し、有機層と水層の放射能を測定、さらには有機層を TLC に供し分解物を同定・定量した。

また別途、[phenyl-UL- $^{14}C$ ] 及び [fluorophenyl-UL- $^{14}C$ ] 標識体の各々  $8 \mu g$  を含む土壌薄層板を調製し、光を照射による揮発性物質の生成について調べた。 $^{14}CO_2$  を 10% 水酸化ナトリウム、他の揮散性物質をクロモソルブ 102 で捕集し、揮散性光分解物について検討した。さらに、[phenyl-UL- $^{14}C$ ] FPBald を添加した土壌薄層板を調製し (約  $0.02 \mu mol$  量)、光照射後の残存 [phenyl-UL- $^{14}C$ ] FPBald を定量することにより、その揮散性を調べた。

#### 結 果

シフルトリンの緩衝液中での半減期は約 12 日であった。一方、土壌表面上における分解は二相性を示し、第一相の半減期は 2 日、第二相は約 16 日であった。

緩衝液、土壌表面いずれの場合も光分解物としてエステル結合の開裂により生成される FPBald[IV] および FPBacid[VI] が同定された。FPBald[IV] および FPBacid[VI] は、緩衝液中では 144 時間後に各々最大 3% および 8.5%、土壌表面上では 48 時間後に各々最大 10.1% および 7.0% 検出された (表 1、表 2)。同定には至らなかった分解物も比較的多く生成された。また土壌表面における光照射による揮散性分解物の生成を調べたところ 168 時間照射したときの  $^{14}CO_2$  の生成量は 8~13% で、他の揮散性有機物としてはフェノール[XII] が 3.5% 認められた (表 3)。揮散性放射能の生成は [fluorophenyl-UL- $^{14}C$ ] 標識体に比べ [phenyl-UL- $^{14}C$ ] 標識体添加試料で多かった。

また、[phenyl-UL- $^{14}C$ ] FPBald [IV] 添加土壌における 120 時間照射後の残存率は 84% であったことから、揮散による土壌表面からの放射能消失は単純に FPBald[IV] の揮散によるものではないことが示唆された。

表1. 緩衝液中におけるシフルトリンの光分解

分画と光分解物 時間 (日)	<sup>14</sup> C 検出量 (%) <sup>1)</sup>									
	光 照 射					暗 対 照				
	0 (0)	24 (1)	48 (2)	72 (3)	144 (6)	0 (0)	24 (1)	48 (2)	72 (3)	144 (6)
有機溶媒可溶画分										
シフルトリン [I]	95.3	84.4	81.1	77.7	66.1	95.3	93.5	93.5	93.5	93.9
FPBald [IV]	n.d.	n.d.	1.9	2.3	3.0	n.d.	n.d.	1.0	0.7	0.5
FPBacid [VI]	0.8	4.0	5.8	6.6	8.5	0.8	1.5	1.6	1.6	1.8
未同定	3.1	8.6	7.3	8.8	7.8	3.1	4.2	2.6	3.4	2.8
水溶性画分	0.8	1.3	1.3	1.3	5.9	0.8	0.8	1.3	0.8	1.0
合計量	100	98.3	97.4	96.7	91.3	100	100	100	100	100

1): 試験管壁にシフルトリンが吸着したため、検出量は各時点暗対照試料の回収率を 100(%)としたときの割合(%)で示した。  
n.d.: 未検出

表2. 土壌表面上におけるシフルトリンの光分解

分 画 時間 (日)	<sup>14</sup> C 検出量 (%)													
	光 照 射 <sup>1)</sup>									暗 対 照 <sup>1)</sup>				
	0 (0)	3 (0.125)	12 (0.5)	24 (1)	48 (2)	72 (3)	144 (6)	216 (9)	0 (0)	48 (2)	72 (3)	144 (6)	216 (9)	
抽出画分														
有機層	100	96.0	86.2	<u>84.4</u>	<u>82.6</u>	68.4	62.9	51.7	100	101.6	96.6	101.4	107.4	
水層	n.d.	0.4	3.2	0.9	3.8	3.4	2.8	2.6	n.d.	<0.1	0.4	0.1	<0.1	
非抽出残渣	n.d.	1.2	2.8	6.2	4.6	6.2	7.2	7.8	n.d.	0.4	0.4	0.6	1.0	
画分合計量	100.0	97.6	92.2	<u>91.5</u>	<u>91.0</u>	78.0	72.9	62.1	100.0	102.0	97.4	102.1	108.4	
光分解物														
シフルトリン [I]	97.0	82.0	71.6	57.9	54.0	46.5	41.2	36.0	97.0	96.4	93.4	86.4	93.2	
FPBald [IV]	1.4	7.0	2.7	10.0	10.1	5.2	5.9	2.1	1.4	0.4	3.0	3.4	2.4	
FPBacid [VI]	0.4	2.4	4.7	5.4	7.0	6.6	5.2	4.4	0.4	0.7	0.8	1.1	0.4	
シフルトリン 未同定	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.8	n.d.	
成分小計	100.0	96.0	86.2	<u>84.4</u>	<u>82.6</u>	68.4	62.9	51.7	100.0	99.6	99.2	99.3	99.1	
放射能収支 <sup>3)</sup>	100.0	97.6	92.2	<u>91.5</u>	<u>91.0</u>	78.0	72.9	62.1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

申請者注: 光照射抽出画分有機層の 1, 2 日後の値、画分合計量を原報表記から修正(下線の数値)。

1) 添加直後(0日)の放射能に対する(%) 2) 各時点で回収された放射能に対する(%)

3) 有機層の分析から得られた成分小計+水相+非抽出残渣放射能の合計(但し暗対照の水相、非抽出残渣の値は各時点暗対照試料回収率を 100%とした換算値)

n.d.: 未検出

表3. 土壌表面上7日間の光照射で生成した揮散性光分解物

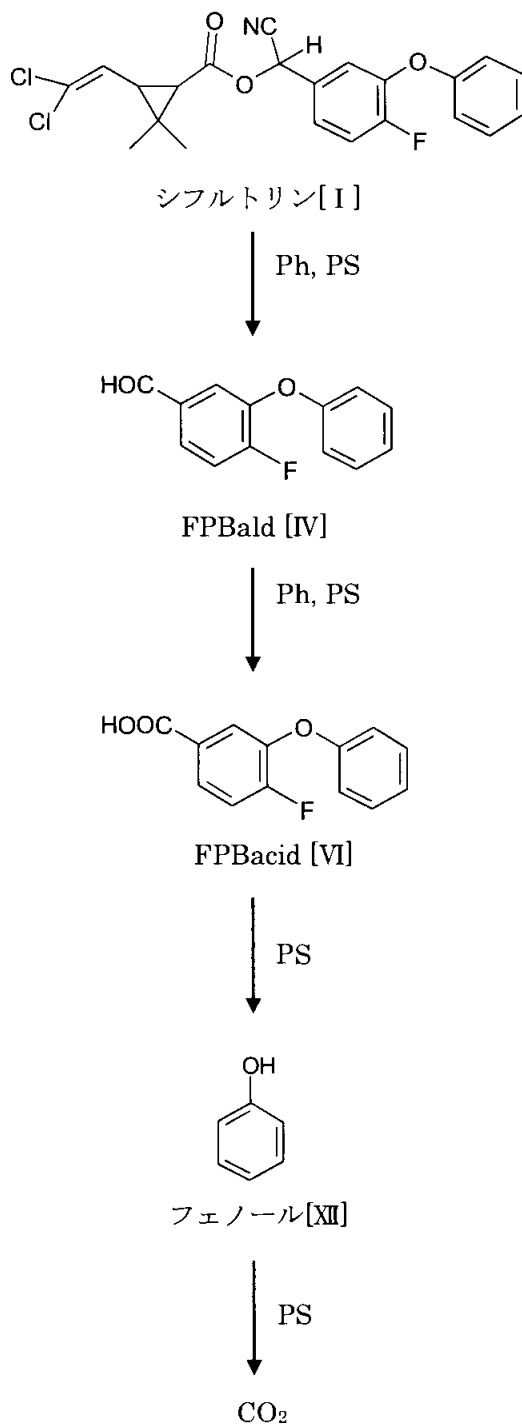
捕集剤	光分解物	処理量に対する割合 (%)	
		phenyl- <sup>14</sup> C	fluorophenyl- <sup>14</sup> C
10% NaOH	<sup>14</sup> C O <sub>2</sub>	12.8	8.4
クロモソルブ 102 (土壌薄層板)	揮散性有機物	3.5* (67.1)	0.4 (79.8)
合計量		83.4	88.6

\*TLC分析の結果、フェノール[XII]と同定された。

以上の通り、シフルトリンの緩衝液中での光分解はやや緩やかである一方、土壌表面においては比較的速やかに分解した。緩衝液および土壌表面においてシフルトリンは、エステル結合の開裂により、FPBald [IV]に分解されたのち、さらに酸化を受け FPBacid [VI]に分解された。FPBacid [VI]は芳香環の光酸化によって最終的にはCO<sub>2</sub>まで分解することが判明した。

シフルトリンの緩衝液および土壌表面における推定光分解経路を図1に示した。

図1. シフルトリンの推定光分解経路



Ph : 水中光分解  
PS : 土壌表面光分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) 水中光分解動態試験 (自然水)

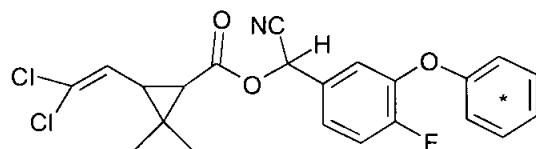
(資料 代17)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP]

供試化合物：

構造式：



\* :  $^{14}\text{C}$  の標識位置を表す

化学名；(RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジメチルテトラヒドロピリジン-2,2-ジメチルシロプロパノイルキレート (以下[phenyl- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能；4.84 MBq/mg

放射化学的純度；96.4%

標識位置の設定理由；

本剤の特徴的な化学構造であるフルオロフェノキシベンジル部位を含む代謝物を特定するため、フェニル基を標識位置とした。

供試水： 滅菌自然水 (pH7.74)

採取場所； Reservoir Pond

Boarded Barns Farm, Fyfield Road, Ongar, Essex, イギリス

採取年月日； 2006年8月29日

光照射条件：

光源； キセノンランプ、290 nm 以下の波長をカットするフィルターを装着

光強度； 506W/m<sup>2</sup> (290~800 nm)

試験方法：

18ml 容石英ガラス製試験容器に供試水 (アセトニトリル 0.5%含有) を 18ml 添加し、次いで供試化合物のアセトニトリル溶液 (濃度 0.0179mg/ml) を 95  $\mu$ l 添加し、濃度約 0.0942mg/L、アセトニトリル含有量 1%の試験液を調製した。試験容器を密栓し、25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ Cで最長 101 時間 (北緯 35 度、東京の春期自然太陽光に換算して 30.7 日間) にわたり連続して光照射した。暗対照試料も同様に調製し、25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cの暗所で最長 96 時間インキュベートした。光照射試料は、0 時 (処理直後)、4、24、48、76 及び 101 時間後に 2 点の試料を採取し、2 及び 28 時間後に 1 点の試料を採取した。暗対照試料は、0 時及び 96 時間後に 2 点の試料を採取し、47 及び 73 時間後に 1 点の試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 分析方法：

試験液中の放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により試験液中のシフルトリン [I] 及び分解物を分析した。一部の試料をさらに高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS/MS) に供し、シフルトリン及び主要分解物の同定を行った。処理量の>10%で検出された極性成分 (未知物質 1、相対保持時間 0.15) については、76 及び 101 時間後の試料を用い、HPLC によりこの成分を分取し、極性成分の分析に適した薄層クロマトグラフィー (TLC) によりさらに分析した。

#### 試験結果：

##### 暗対照区；

シフルトリンは 96 時間後に 74.71%残存した。主な分解物として AE F105561(FPBacid) [VI]及び AE F112323(FPBald) [IV]が同定され、FPBacid[VI]は 96 時間後に最大 16.20%、FPBald[IV]は 96 時間後に最大 8.18%認められた。その他に 4 種類の未同定成分が認められ、いずれも処理量の 3%未満であった。

表 1. 暗対照試料の分析結果 (処理量に対する%)

経過時間 (時間)	0	47	73	96
シフルトリン [I]	91.73	84.56	81.40	74.71
FPBacid[VI]	2.47	11.50	13.21	16.20
FPBald[IV]	4.55	4.19	4.27	8.18
未知物質 13	0.10	n.d.	n.d.	n.d.
未知物質 17	2.25	n.d.	n.d.	n.d.
未知物質 18	0.65	n.d.	n.d.	1.12
未知物質 19	0.63	n.d.	1.13	n.d.
合計	102.38	100.25	100.01	100.22

n.d. : 未検出

##### 光照射区；

放射能収支は、開始時(0 時間)における 102.38%から照射 101 時間後の 97.06%と、極めて良好に推移した。照射試料においてシフルトリン [I] は速やかに分解し、101 時間後の残存率は 8.07%であった。主な分解物としては暗対照区と同様 FPBacid[VI]及び FPBald[IV]が同定され、FPBacid[VI]は 101 時間後に最大 16.36%、FPBald[IV]は 76 時間後に最大 21.91%認められた。その他にも複数の未同定分解物が認められ、そのうち未知物質 1 が 101 時間後に最大 12.18%検出された以外は、いずれも処理量の 7%未満であった。76 及び 101 時間後の試料の TLC 分析の結果、未知物質 1 は 15 種類以上の成分で構成され、単一ピークとして処理量の 2.7%以下であることが確認された。

表 2. 光照射試料の分析結果 (処理量に対する%)

経過時間 (時間) (日)*	0	2	4	24	28	48	76	101
	0	0.6	1.2	7.3	8.5	14.6	23.1	30.7
シフルトリン[I]	91.73	80.43	80.42	54.63	44.70	32.68	11.97	8.07
FPBacid[VI]	2.47	4.82	3.00	6.14	7.06	13.05	15.66	16.36
FPBald [IV]	4.55	12.46	9.41	17.57	20.52	20.07	21.91	21.46
未知物質 1	n.d.	n.d.	n.d.	1.95	2.73	5.35	8.59	12.18
未知物質 2	n.d.	n.d.	n.d.	0.44	n.d.	0.45	1.53	1.73
未知物質 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.73	1.40	0.70
未知物質 4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.71	1.91	3.84
未知物質 5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.18	1.44	1.54
未知物質 6	n.d.	n.d.	n.d.	0.25	n.d.	0.34	1.04	1.01
未知物質 7	n.d.	n.d.	n.d.	0.23	n.d.	1.45	3.39	0.79
未知物質 8	n.d.	n.d.	n.d.	0.84	1.77	1.37	2.76	3.16
未知物質 9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.58	1.67	1.52	4.20
未知物質 10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.58	1.81	2.13
未知物質 11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.52	n.d.	3.30	0.28
未知物質 12	n.d.	n.d.	n.d.	0.52	0.67	2.31	1.22	4.30
未知物質 13	0.10	n.d.	n.d.	2.56	n.d.	1.18	2.29	0.69
未知物質 14	n.d.	n.d.	1.42	3.24	5.30	5.89	6.15	6.14
未知物質 15	n.d.	n.d.	n.d.	0.80	3.30	0.62	2.08	0.77
未知物質 16	n.d.	n.d.	0.77	1.47	3.05	n.d.	n.d.	n.d.
未知物質 17	2.25	2.54	2.12	1.18	1.39	2.81	4.69	5.08
未知物質 18	0.65	n.d.	1.78	3.55	4.70	4.37	1.42	1.10
未知物質 19	0.63	n.d.	n.d.	1.98	0.97	1.57	1.22	1.52
合計	102.38	100.25	98.91	97.35	97.26	97.39	97.31	97.06

n.d. : 未検出 \* : 東京(北緯 35 度)春期における太陽光換算照射日数

推定半減期 ;

自然水におけるシフルトリンの水中光分解半減期 DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は以下のとおり算出された。

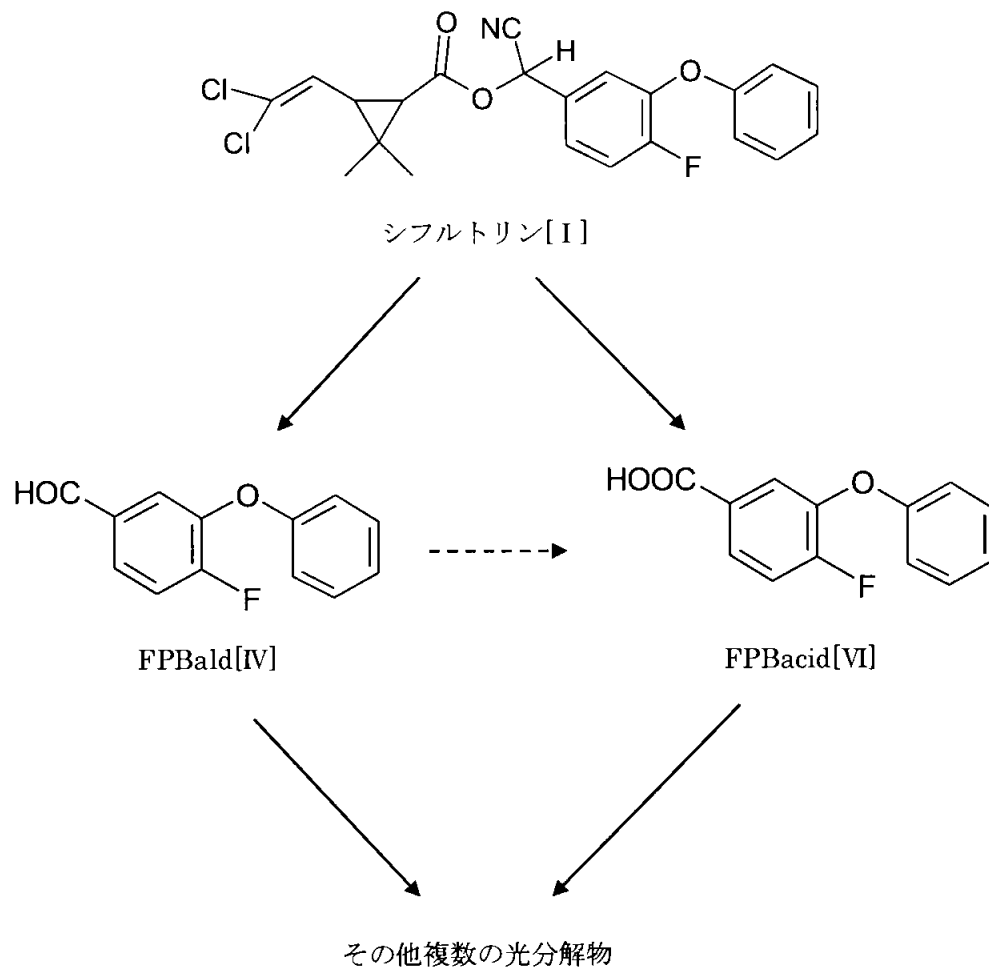
	光照射区		暗対照区
	実験 [日]	東京春期太陽光換算 [日]	実験 [日]
DT <sub>50</sub>	1.2	8.8	8.9
DT <sub>90</sub>	4.0	29.2	29.5

推定分解経路 ;

同定された分解物としては、エステル結合の開裂によって生成された FPBald[IV] および FPBacid[VI] が認められたが、これらの分解物は暗対照区でも認められており光照射による固有の分解物ではないが、FPBacid[VI] が優位に増加していることから、光照射が FPBald[IV] の酸化を促進している可能性も推察された。また暗対照区に認められない未知物質が 15 種類認められており (うち 3 つの分解物は FPBald[IV] より極性が低い分解物であり、エステル結合が開裂していない構造を有する可能性がある)、これらは光照射による特有の分解物である可能性が考えられた。

以上の結果から、シフルトリンの自然水中での光分解経路は図 1 のとおり推定された。

図 1. 推定水中光分解経路 (自然水)



## 6. 生物濃縮性

### (1) ブルーギルを用いたシフルトリンの生物濃縮性試験

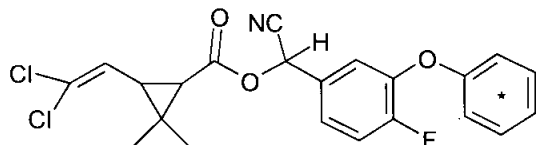
(資料 代18)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

#### 供試化合物

構造式:



\*:  $^{14}\text{C}$ の標識位置を表す

化学名; (RS)- $\alpha$ -シアノ-4-フルオロ-3-フェニルシクロプロピル(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチルサクシニムドカルボキシレート (以下[Phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体)

比放射能; 21.74 mCi (804.4MBq)/mmole

放射化学的純度; 96%

標識位置の設定根拠:

構造中最も安定していることが確認されているフルオロフェニル基を標識位置とした。

#### 方法

ブルーギル(体重 0.2~0.8g)を用いた 28 日間の流水式濃縮性試験を実施した。[Phenyl-UL- $^{14}\text{C}$ ]標識体の水中濃度は 130ng/l (0.13ppb) に設定した。曝露完了後、魚はさらに 28 日間清水で飼育し、魚体内からの排泄速度を調べた。経時的に魚を採取して、酸化燃焼法によって放射能を測定した。また、曝露 14 日と 28 日後の魚は可食部(筋肉)と非可食部(頭、ヒレ、内臓)に分けた後、アセトニトリルとヘキサンで抽出した。各抽出液は TLC に供してシフルトリンの魚体内分布率を測定した。

#### 結果

生物濃縮率は曝露 14 日目に最大を示し、858 に達した。清水に戻したときの排泄半減期は 9 日であり、シフルトリンは濃縮速度とほぼ同じ速度で排泄された(表 1)。

魚体内に残留するシフルトリンの 79% (14 日後) ~88% (28 日後) は非可食部に分布しており、その大部分がアセトニトリルで抽出された(表 2)。アセトニトリル可溶の代謝物は 28 日後の魚で総放射能の約 7% 程度であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1. シフルトリンの魚体内濃縮係数

全放射能の [ I ] 換算濃度 (ppb)	暴露期間				清水期間		
	0	7	14	28	1	7	28 (日)
水	0.140	0.100	0.120	0.079	—	—	—
魚 <sup>1)</sup>	20	25	103	63	23	11	4
BCF <sup>2)</sup>	143	250	858	797	—	—	—

1) : 4匹の平均値

2) : 生物濃縮係数 (魚体内濃度 / 水中濃度)

表2. シフルトリンの魚体内分布

分析部位	抽出溶媒	分布率 (%)	
		14	28 (日)
可食部	アセトニトリル	20	11
	ヘキサン	1	1
非可食部	アセトニトリル	71	85
	ヘキサン	8	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) シフルトリンのブルーギルにおける生物濃縮性試験：改訂報告書 (資料 代19)

試験機関：

報告書作成年：1998年

改訂の理由：原報告書（代21）のデータは速度論的解析が行われていないため、定常状態における動的濃縮係数並びに排泄半減期を、取込速度定数と排泄速度定数の算出により明らかとするため、DOW-program 解析ソフト「BIOFAC」を用いて再計算を行なった。計算は採取日毎4尾において個別に行った。

再計算により得られた結果：

- ・定常状態における動的濃縮係数：459
- ・取込速度定数：176/日
- ・排泄速度定数：0.38/日
- ・排泄半減期：1.8日

## 7. 微生物への影響

シフルトリンの土壤微生物による炭素の無機化に対する影響

(資料 代20)

試験機関：

報告書作成年：1984年

### 供試化合物

非標識シフルトリン [I]

### 方 法

壤質砂土と砂壤土に、[I] を 75 g a.i./ha 及び 750 g a.i./ha 処理量に相当する量（それぞれ 0.1 mg/kg 乾土重、1 mg/kg 乾土重）添加したときの土壤呼吸への影響、また、アルファルファ粉末を炭素源としたときの無機化能に対する影響を、CO<sub>2</sub> 産生量を指標として試験した。CO<sub>2</sub> は 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液に捕集し、0.1N 塩酸による滴定で定量した。

### 結 果

[I] の 0.1 mg/kg 乾土重施用量では土壤呼吸や無機化に対して影響は全くなかった。1 mg/kg 乾土重施用量では砂壤土でのみ無機化に対する影響が認められた（図1；1, 2, 3, 4 週各時点におけるCO<sub>2</sub> 産生量対未処理比(%)は 66, 65, 63, 58(%)）。

申請者注：シフルトリン [I] 製剤の本邦現行登録における圃場への最大施用量は、キャベツ、はくさいにおける 5% 乳剤、1000~2000 倍液、100~300L/10a 散布、4 回以内から、一作あたり最大 600 g a.i./ha と計算される。これから乾土壌への [I] 添加量を報告書と同一のレートで求めると 0.8 mg/kg 乾土重と計算される。圃場においては全ての散布液が土壤に投下されることは無いことから、實際上、無機化に対する影響は無いと考えられる。

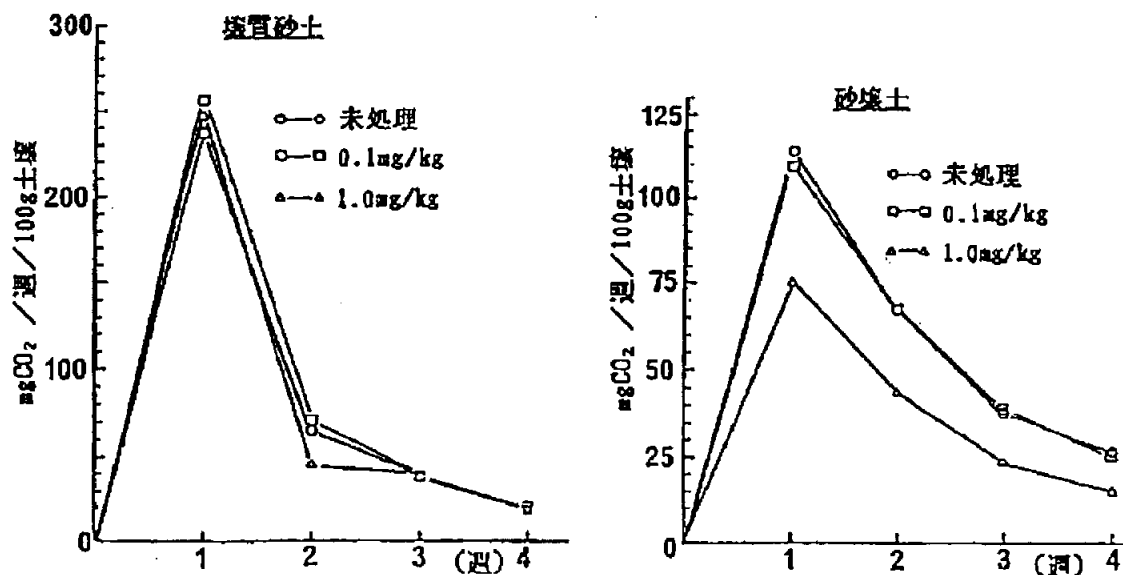


図1. 土壤微生物によるアルファルファ粉末の無機化に対する [I] の影響

## シフルトリンの代謝分解の要約

シフルトリン [I] の最も重要な代謝分解は、加水分解によるエステル結合の開裂であり、これは動物、植物、家畜および土壌微生物等による生物分解や加水分解、水中光分解等の非生物分解に至るまで広く共通する。これによりシフルトリンは、シアンヒドリンとビニル菊酸 (DCVA[XIII]) に分解する。化学的に極めて不安定なシアンヒドリンは、シアノ基の脱離によって速やかに FPBald [IV] に化学変化する。

ラット体内において生成された FPBald [IV] は、アルデヒド基の酸化によりカルボン酸体である FPBacid [VI]、続くフェノキシ環 4 位の水酸化によって、FPBacid-OH [VIII] に代謝される。この代謝経路は、肝ミクロソーム酸化酵素が関与していると考えられる。これらの代謝物はカルボキシル基がグリシン抱合、水酸基がグルクロン酸、あるいは硫酸抱合を受けた後、体外に排泄される。糞と尿への排泄比率は 1:2~1:3 の範囲内であった。FPBacid-OH [VIII] の抱合化率は雌よりも雄が高く、環水酸化率は高薬量 (10mg/kg) 投与群よりも低薬量 (0.5mg/kg) 投与群の方が高い傾向が認められた。

なお、連続経口投与による蓄積性、代謝の遅延、あるいは代謝経路の変化は認められなかった。

シフルトリンの植物における浸透移行性は極めて低い。そのため、代謝速度は遅く、処理放射能の多くが未変化のシフルトリンとして残存した。エステル結合の開裂後の主要代謝経路は、動物代謝と同様に、FPBacid [VI] への酸化に続くフェノキシ環の水酸化 (FPBacid-OH [VIII]) であったが、植物では特異的に還元による FPBald [V] への代謝も認められた。なお FPBald [V] は、植物細胞を用いた *in vitro* 系で多く生成され、FPBacid [VI] とともにグルコースや二糖類の抱合化を受けた。FCRamide [II] から FPBacid [VI] に至るシアノ基の加水分解経路も確認されたが、最終的にはエステル加水分解により、FPBald [IV] を経て代謝される。だいち及びばれいしょ茎葉で見出された脱炭酸化合物 FPB [IX] は、植物体上での光分解産物と考えられる。

好気土壌中においてシフルトリンは比較的速やかに分解した。主要な分解経路はエステル結合の開裂であり、FPBamide [VII] を経て FPBacid [VI] に分解された。さらに FPBacid [VI] はエーテル結合の開裂を受け、フェノール性中間代謝物を経て、最終的には CO<sub>2</sub> にまで無機化された。また経時的な結合性残留物の増加が顕著であった。

水中において、酸性から中性条件下ではシフルトリンは安定であった。一方、アルカリ条件下では速やかに分解し、エステル結合の開裂により FPBald [IV] が生成された。また水中光分解動態試験においては、緩衝液及び自然水中ともに主要な分解経路はエステル結合の開裂であり、FPBald [IV] を経て FPBacid [VI] に分解された。ただし、自然水中においてはその他にも多くの分解物が認められたが、いずれも生成量は少なく同定には至らなかった。

以上、シフルトリン [I] は動物体内および環境中においては速やかに分解され、自然環境中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

には長期間残留することは無いと考えられ、本剤の使用による人への健康影響および自然環境への影響は少ないと判断する。

代謝の概要1

			処理放射能に対する割合 (%)										合計			
			シフルトリン [I]	FPBald [IV]	FPBacid [VI]	FPBacid-OH [VII]	FPB-gly [X]	DVCA [XIII]	DVCA-GlcA [XIV]	FPBacid-OH-sul [XV]	M1	M2		未同定 代謝物	結合性 残留	
動物代謝試験	ラット	単回静脈内投与 0.5mg/kg (フルオロフェニル標識体)	雄	尿		10.9	2.6	2.2				42.2	1.4	1.0	NA	60.3
			糞	0.4			1.7					0.1	0.1	14.4	7.2	23.9
			合計	0.4		10.9	4.3	2.2				42.3	1.5	15.4	7.2	84.2
			雌	尿		9.5	3.9	2.0				38.8	1.3	1.6	NA	57.1
			糞	0.4	0.3	4.3						0.2		10.6	6.4	22.2
			合計	0.4		9.8	8.2	2.0				39.0	1.3	12.2	6.4	79.3
		単回経口投与 0.5mg/kg (フルオロフェニル標識体)	雄	尿		9.8	3.7	3.5				50.5	2.0	1.3	NA	70.8
			糞	0.1			1.1						0.1	19.0	4.8	25.0
			合計	0.1		9.8	4.8	3.5				50.5	2.1	20.3	4.8	95.8
			雌	尿		9.3	3.7	2.3				38.6	2.4	1.4	NA	57.7
			糞	0.1	0.3	4.3	0.2						0.4	22.4	6.6	34.3
			合計	0.1		9.6	8.0	2.5				38.6	2.8	23.8	6.6	92.0
	単回経口投与 0.5mg/kg (非標識体14日間連続投与後、 フルオロフェニル標識体単回 投与)	雄	尿		9.2	2.8	5.9				41.4	2.6	0.9	NA	62.8	
		糞	10.1	0.1	0.7							0.1	7.8	4.5	23.3	
		合計	10.1		9.3	3.5	5.9				41.4	2.7	8.7	4.5	86.1	
		雌	尿		7.8	4.1	2.5				39.1	2.7	2.0	NA	58.2	
		糞	15.1			6.0	0.3						8.3	3.4	33.1	
		合計	15.1		7.8	10.1	2.8				39.1	2.7	10.3	3.4	91.3	
	単回経口投与 10mg/kg (フルオロフェニル標識体)	雄	尿		22.9	1.7	0.5				34.0	0.8	1.8	NA	61.7	
		糞	15.7			1.1	0.4						9.7	4.8	31.7	
		合計	15.7		22.9	2.8	0.9				34.0	0.8	11.5	4.8	93.4	
		雌	尿		16.7	4.4					34.2	2.0	0.5	NA	57.8	
		糞	18.4			4.1							9.2	4.9	36.6	
		合計	18.4		16.7	8.5					34.2	2.0	9.7	4.9	94.4	
ラット	単回経口投与 0.5mg/kg (シクロプロパン標識体)	雄	尿(0-24h) (24-72h)					21.9 4.8	27.2 11.9				3.3 1.2		70.2	
		糞(0-24h) (24-72h)	7.0 0.6				5.3 3.1						6.0 3.2	1.0 0.9	27.1	
		合計	7.6				35.1	39.1					13.7	1.9	97.3	
		雌	尿(0-24h) (24-72h)					43.9 4.9	20.4 5.9					2.7 0.6		78.4
		糞(0-24h) (24-72h)	2.2 1.5				1.2 3.5						0.7 3.5	0.2 1.3	14.1	
		合計	3.7				53.5	26.3					7.5	1.5	92.5	
	単回経口 10mg/kg (シクロプロパン標識体)	雄	尿(0-24h) (24-72h)					24.0 6.6	19.8 8.2					2.8 0.8		62.2
		糞(0-24h) (24-72h)	13.8 1.1				6.6 1.3						5.5 2.1	1.1 0.7	32.2	
		合計	14.9				38.5	28.0					11.2	1.8	94.4	
		雌	尿(0-24h) (24-72h)					21.8 3.9	30.2 4.5					3.1 0.6		64.1
		糞(0-24h) (24-72h)	14.8 11.7				2.6 2.0						1.2 4.2	0.3 1.1	37.9	
		合計	26.5				30.3	34.7					9.1	1.4	102.0	
ラット	単回経口 10mg/kg (フルオロフェニル標識体)	雄	尿(0-24h) (24-72h)	0.41 0.09		13.54 1.13	1.77 0.20				38.36 8.29				63.79	
	糞(0-24h) (24-72h)	16.14 3.89	0.54 0.49	0.43 0.44	0.90 0.65							1.03 0.95	0.48 0.65	26.59		
	合計	20.53	1.03	15.54	3.52						46.65		1.98	1.13	90.38	

空欄: 検出せず

代謝の概要2

		シフルトリン [I]	FCRacid [III]	FPBald [IV]	FPBalc [V]	FPBacid [VI]	FPBamide [VII]	FPBacid-OH [VIII]	FPB [IX]	DCVA [XIII]	未同定代謝物	結合性残留	合計		
植物代謝試験	だいず 開花初期(は種40日後)、 40g a.i./エーカ-相当量茎葉散布 (フェニル標識体) 処理88日後採取	葉	ppm	26.2	0.61	3.66(2.44)	5.49(2.44)	1.83	3.05(1.22)	0.61		6.10	10.4	NA	
			%TRR	43	1	6(4)	9(4)	3	5(2)	1		10	17		
		茎	ppm	1.28	0.10	0.03	0.25(0.10)	0.05	0.10(0.05)	0.03		0.38	0.35	NA	
			%TRR	51	4	1	10(4)	2	2(1)	1		15	15		
		さや	ppm	0.08		0.04							0.02	0.08	NA
			%TRR	38		17							11	34	100
	りんご (果実) 0.3g a.i./Lの処理液を噴霧 (フェニル標識体)	0日後	洗浄液	90	2							4		96	
			果皮	2										2	
		28日後	洗浄液	11		2		<1					3		16
			果皮	73									7		80
	ばれいしょ 開花初期(植付け60日後)、 40g a.i./エーカ-相当量茎葉散布 (フェニル標識体)	0日後	ppm	6.62									0.35	6.97	
			%TRR	95									5	100	
		98日後	ppm	18.00		0.51	1.02(0.51)	0.26		0.77(0.51)	0.77(0.51)		3.09	1.03	25.45
			%TRR	70		2	4(2)	1		3(2)	3(2)		12	4	99
	小麦 幼穂形成期(収穫21日前)以降4 回、40g a.i./エーカ-相当量散布 (シクロプロパン標識体)	麦わら	ppm	19.26(1.34)							0.90(0.45)	2.02(1.12)		22.18	
			%TRR	86(6)							4(2)	9(5)		99	
		穂	ppm	19.65(1.59)	1.33(1.33)							1.86(1.59)	3.45(2.66)		26.29
			%TRR	74(6)	5(5)							7(6)	13(5)		99
		幼穂形成期(収穫21日前)以降4 回、40g a.i./エーカ-相当量散布 (フェニル標識体)	麦わら	ppm	13.75(1.47)	0.16(0.16)	0.16(0.16)		0.16(0.16)		0.16(0.16)		1.80(0.33)		16.19
				%TRR	84(9)	1(1)	1(1)		1(1)		1(1)		11(2)		99
穂	ppm	21.12(3.56)	0.27(0.27)	0.27		0.27(0.27)		0.82(0.82)			4.38(1.64)		27.13		
	%TRR	77(13)	1(1)	1		1(1)		3(3)			16(6)		99		
棉 40g a.i./エーカ-相当量蒴果散布 (フェニル標識体) 処理85日後採取	ジントラッシュ	ppm	43.44		1.05	1.57(1.57)	1.57(1.57)		0.52(0.52)			2.62	50.77		
		%TRR	83		2	3(3)	3(3)		1(1)			5	97		
	リント	ppm	0.068		0.001									0.069	
		%TRR	68		1									69	

空欄: 検出せず

代謝の概要3

				シフルトリン [I]	FCRacid [III]	FPBald [IV]	FPBalc [V]	FPBacid [VI]	FPBacid-OH [VII]	未同定 代謝物	結合性 残留	合計			
家畜代謝試験	泌乳牛	筋肉	膺	ppm	0.020							0.001	0.021		
				%TRR	98								2	100	
			円回内筋	ppm	0.022									<0.001	0.022
				%TRR	99									1	100
			腰	ppm	0.028										0.028
				%TRR	100										100
		脂肪	皮下	ppm	0.113								0.008	0.121	
				%TRR	93								7	100	
			腎周囲	ppm	0.229									0.229	
			%TRR	100										100	
		大網	ppm	0.225									0.009	0.234	
			%TRR	96									4	100	
		肝臓	ppm	0.535		0.087								0.622	
			%TRR	86		14								100	
	腎臓	ppm	0.105				0.081					0.002	0.188		
		%TRR	56				43					1	100		
	乳汁	初回投与	ppm	0.017									0.017		
			%TRR	100									100		
		2回目投与	ppm	0.047									0.047		
			%TRR	100									100		
3回目投与		ppm	0.054									0.054			
		%TRR	100									100			
4回目投与	ppm	0.057									0.057				
	%TRR	100									100				
最終投与	ppm	0.047									0.047				
	%TRR	100									100				
産卵鶏	筋肉	膺	ppm	0.078				0.032(0.002)	0.024(0.002)	0.044(0.012)	0.022	0.2			
			%TRR	39				16(1)	12(1)	22(6)	11	100			
		砂囊	ppm	0.64				0.23(0.02)	0.20(0.02)	0.39(0.04)	0.16	1.62			
			%TRR	40				14(1)	12(1)	25(3)	10	101			
		腿・脚	ppm	0.063				0.066(0.003)	0.063(0.003)	0.072(0.012)	0.036	0.3			
			%TRR	21				22(1)	21(1)	24(4)	12	100			
		脂肪	ppm	0.150	0.004			0.006		0.0040		0.2			
			%TRR	75	2			3		20		100			
		肝臓	ppm	0.36	0.03			0.36	0.36(0.06)	0.90(0.15)	0.99	3.0			
			%TRR	12	1			12	12(2)	30(5)	33	100			
		腎臓	ppm	0.42	0.05			0.57(0.05)	0.65(0.09)	1.72(0.42)	1.27	4.7			
			%TRR	9	1			12(1)	14(2)	37(9)	27	100			
	卵	4日目	ppm	0.028	0.003			0.0025(0.0005)	0.0050(0.0015)	0.011(0.010)		0.05			
			%TRR	56	6			5(1)	10(3)	23(21)		100			
	産卵鶏	産卵鶏	産卵鶏	産卵鶏	ppm	0.028	0.003			0.0025(0.0005)	0.0050(0.0015)	0.011(0.010)		0.05	
					%TRR	56	6			5(1)	10(3)	23(21)		100	

空欄:検出せず

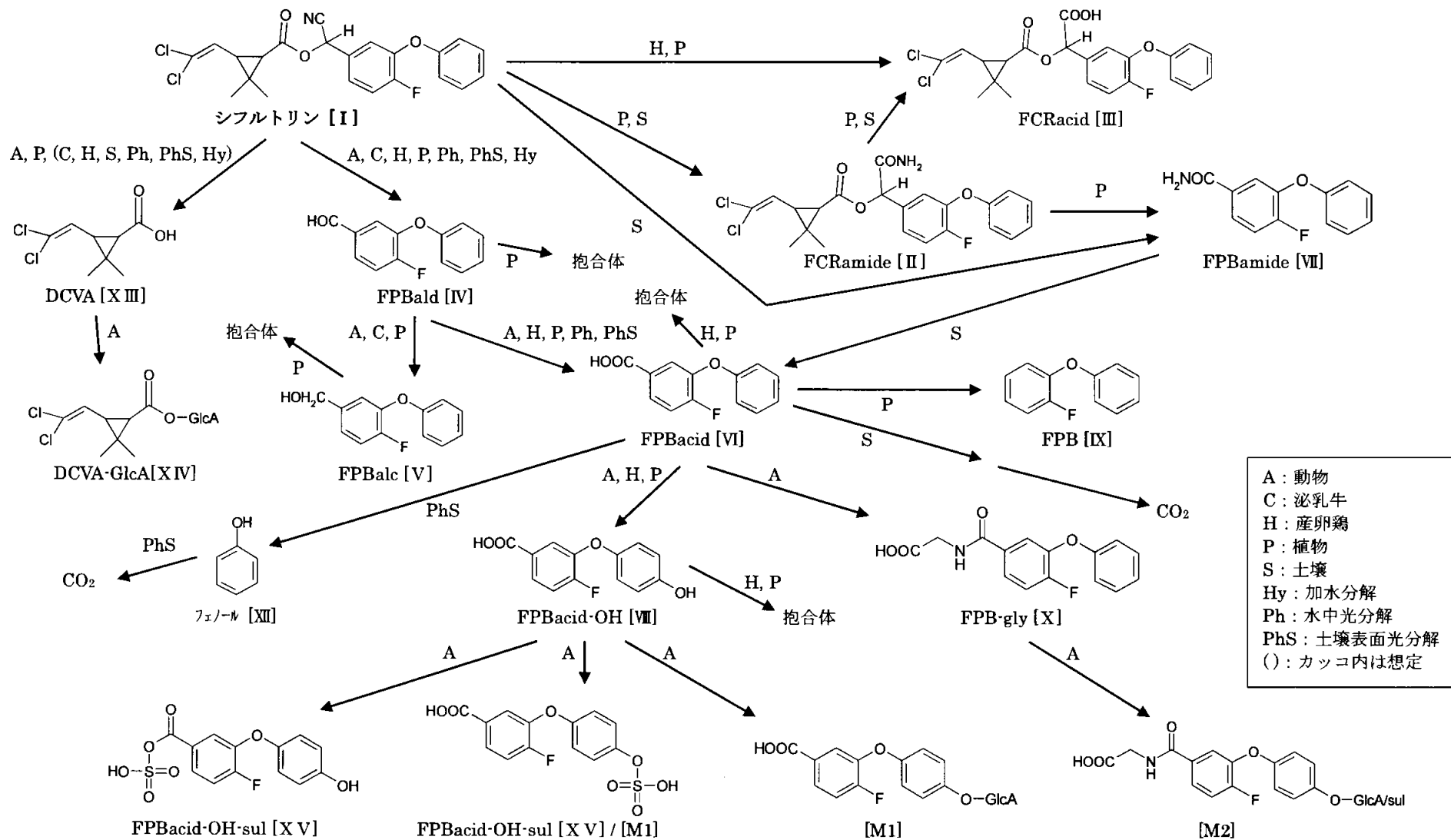


代謝の概要4

			シフルトリン [I]	FCRamide [II]	FCRacid [III]	FPBald [IV]	FPBacid [VI]	FPBamide [VII]	フェノール [XII]	未同定 代謝物	結合性 残留	CO <sub>2</sub>	合計		
土 中 動 態	土 壤	好気条件 1mg/kg添加 (フェニル標識体)	壤土	14日後	86	1	<1	7	<1			6	102		
				190日後	15	1	<1	1	<1		2	32	32	82	
		砂壤土		14日後	84	1	<1		7	<1		2		5	99
				190日後	22	1	<1		<1	<1		<1	31		36
	土 壤 表 面 光 分 解	0.5 μg/cm <sup>2</sup> (50g/ha相当) (フェニル標識体)	好気条件 1mg/kg添加(フェニル標識体)	壤土	30日後	39(<1)	3	<1	10(9)		3(<1)	36		102	
					60日後	21(<1)	1		4(1)		5	64		96	
			光照射		0時間後	97.0			1.4	0.4		1.2			100.0
					216時間後	36.0			2.1	4.4		3.5*	9.2	7.8	12.8*
暗対照		0時間後	97.0			1.4	0.4			1.2			100.0		
		216時間後	93.2			2.4	0.4			3.1	1.0		100.1		
水 中 動 態	加 水 分 解	0.02mg/L添加 (フェニル標識体)	pH5	0日後	96								96		
				35日後	96									96	
			pH7	0日後	96			<1							96
				35日後	84			11				1			96
			pH9	0日後	91			5				<2			96
				21日後	<1			89				7			96
	光 分 解	リン酸緩衝液(pH5) 0.005mg/L添加 (フェニル標識体)	光照射	0時間後	95.3				0.8		3.9			100	
				144時間後	66.1			3.0	8.5		13.7			91.3	
			暗対照	0時間後	95.3				0.8			3.9			100
				144時間後	93.9			0.5	1.8			3.8			100
		自然水 0.1mg/L添加 (フェニル標識体)	光照射	0時間後	91.73			2.47	4.55			3.53			102.38
				101時間後	8.07			16.36	21.46			51.16			97.06
暗対照	0時間後	91.73			2.47	4.55				3.53			102.38		
	96時間後	74.71			16.20	8.18				1.12			100.22		

空欄: 検出せず  
\*: 168時間後

シフルトリンの推定代謝経路



[付] シフルトリンの開発年表

