

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

1. 動物における代謝試験

(1) ラットにおける薬物動態及び
代謝物同定のための用量設定試験

(資料 No.1)

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

*：

比放射能

放射化学的純度

供試動物：Cr1：CD BR系ラット、1群雌雄各4匹

方法：0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した フェンブコナゾール100mg
/kgを雄ラットに単回経口投与した後、尿及び糞を7日間にわたって経時的に
採取し、¹⁴C-放射能を分析した。さらに、投与7日後にラットを屠殺し、以下
の組織及び臓器について¹⁴C-放射能を分析した。

骨髄、全血、肝、腎、脂肪、心、肺、肝、脳、精巣、筋、脾、甲状腺、
副腎、残りのカーカス

加えて、新たに設けた雌雄各4匹については、採取した尿及び糞をLSC又は燃焼法に
より、¹⁴C-放射能を測定した。

経時的に採取した糞及び尿中の¹⁴Cが最も高い試料それぞれ3点及び4点をプールして
代謝物同定用の試料とした。

糞プール試料は70%エタノール及びメタノールでそれぞれ3回及び1回抽出した。

糞抽出液及び未抽出尿試料より代謝物を逆相HPLC又はTLCで単離/精製した後、G
S-MS分析によって同定した。代謝物の抱合体は

同定した。なお、硫酸抱合体は直接測定した。

糞抽出液試料の分析のフローチャートを図1に示し、同定された代謝物も合わせて記
載した。

逆相TLCにより尿試料のほとんど全ての放射能のRf値が比較して高いことが明らかになったことから、尿中では極性の高い水溶性代謝物の存在することを示した。

そこで、尿試料を濃塩酸で加水分解した後、TLC分析にて得られた9～10本のバンド（ピーク）をAmbisスキャンで定量した。さらに、この加水分解物をHPLC分析して代謝物標品の保持時間との比較することにより、代謝物を同定した。なお、加水分解前に尿の硫酸塩体の量をシリカゲルTLCで測定した。

また、親化合物の

尿に濃縮することが考えられる。したがって、リン酸緩衝液で希釈した尿試料をCu⁺² Chelex アフィニティークロマトグラフィーで精製し、

さらに液-液分配及びBio-Silカラムクロマトグラフィーで精製した後、ガスクロマトグラフィーで定量した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：1) 排 泄

7日までの投与量に対する累積排泄率を以下の表に示した。

性別	検査部位	投 与 量 % (累 計 時 間)					
		0～6時間	0～1日	0～2日	0～3日	0～4日	0～7日
雄	尿	0.517	4.152	6.916	7.389	7.509	7.583 (7.3)
	糞	0.07	36.18	85.357	94.85	95.85	96.306 (92.7)
	合計	0.587	40.3	92.3	102.2	103.4	103.9 (100)
雌	尿	1.313	6.837	13.342	14.827	15.172	15.376 (13.0)
	糞	0.048	20.017	67.502	89.232	90.061	91.047 (85.6)
	合計	1.36	26.9	80.8	104.1	105.2	106.4 (100)

(注) 表中の数値は、雌雄各4匹の平均値である。

表中の尿の数値は、尿漏斗洗浄液を含む。

() の数値は、回収率の合計を100%にした場合の補正值である。

フェンブコナゾールはラット体内から急速に排泄されることが明らかになった。投与した¹⁴Cの排泄物からの回収率は雄で104%、雌で106%であった。

¹⁴Cの大部分は糞中から排泄され、雄で93%、雌で86%を占めていた。

2) 組織中の¹⁴C濃度

7日後の雄ラットの組織中の¹⁴C濃度を以下の表に示した。

検査部位	¹⁴ C-濃度	
	ppm	投与量に対する%
骨 髄	0.26	0.00
全 血	0.70	0.06
肝	2.48	0.13
腎	0.78	0.01
脂 肪	0.31	0.03
心	0.28	0.00
肺	0.26	0.00
脳	0.13	0.00
精 巢	0.05	0.00
筋	0.12	0.06
脾	0.24	0.00
甲状腺	0.12	0.00
副 腎	0.79	0.00
カーカス	—	0.24
CO ₂	—	0.05
合 計	—	0.53

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

主要臓器における¹⁴C濃度はきわめて低く、2.5ppm（肝）以下であった。
全体的な¹⁴C残留量は投与量の約0.5%に過ぎず、その大部分は+に存在していた。
呼気中のCO₂には、¹⁴C投与量のわずか0.05%が含まれているに過ぎなかった。

3)代謝物の同定に用いた糞及び尿プール試料について、採取時期ごとの重量又は容量及び¹⁴C量を以下の表に示した。

分析 部位	採取時期	総採取重量又は 容量に対する%		糞又は尿中の 総 ¹⁴ Cに対する%	
		雄	雌	雄	雌
糞プール 試料	6時間～1日	8.6	6.0	37.5	21.9
	1～2日	13.6	9.5	51.1	52.2
	2～3日	14.5	18.8	9.9	23.9
	6時間～3日	36.7	34.3	98.5	98.0
尿プール 試料	0～6時間	3.7	3.9	5.4	7.8
	6時間～1日	12.6	17.0	48.7	35.3
	1～2日	12.8	11.6	37.6	44.1
	2～3日	13.0	9.9	6.0	9.6
	0～3日	42.1	42.4	97.7	96.8

用いた糞プール試料は糞の総採取重量の約1/3に過ぎなかったが、¹⁴C放射能は全体の98%以上であった。

一方、尿プール試料では尿総量の約40%に過ぎなかったが、放射能の約97%が含まれていた。

4)糞プール試料の各抽出段階における¹⁴C回収率を以下の表に示した。

抽出段階	抽出液全体 ¹⁴ Cに対する%	
	雄	雌
エタノール-1回目	70.6	67.9
エタノール-2回目	13.4	13.5
エタノール-3回目	3.0	2.9
メタノール	0.7	0.7
残渣	12.3	15.1
合計	100 (89.09)	100.1 (91.07)

(注) () の数値は回収された糞全体の¹⁴Cに対する%である。

3回のエタノール抽出で¹⁴Cの大部分が抽出され、最後のメタノール抽出で抽出された放射能は1%以下であった。¹⁴Cの約12～15%は溶媒で抽出されず、結合残留放射能と考えられる。

抽出液及び糞抽出残渣を合計すると、予想される¹⁴Cの約90%に相当した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の結果より、動物におけるフェンブコナゾールの代謝分解経路図を推定した。

(2)

ラットにおける薬物動態試験

(資料 No.2)

試験機関：

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

*：
比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Cr1：CD(SD) BR系ラット、1群雌雄各3～4匹

方法：以下の表に示した試験計画に従い、¹⁴C-フェンブコナゾールをラットに静脈内又は経口投与した後、全血・血漿、尿及び糞を4日間にわたって経時的に採取し、¹⁴C-放射能を分析した。さらに、種々の時点でラットを屠殺し、以下の組織及び臓器について¹⁴C-放射能を分析した。

全血、肝、脂肪、腎、骨髄、心、肺、脳、精巣、卵巣、筋、脾、副腎、甲状腺、残りのカーカス

投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後時間 (時間)								
			0	0.5	1	3	6	1日	2日	3日	4日
静脈内 ^a	1	雌雄各4	E					E	E	E	E,K
経口 ^b	1	雌雄各4		B	B	B	B	B	B	B	B,K
経口 ^b	1	雌雄各4	E					E	E	E	E,K
経口 ^b	100	雌雄各4		B	B	B	B	B	B	B	B,K*
経口 ^b	100	雌雄各4	E					E	E	E	E,K
経口 ^b	100	雌雄各12			K ^d		K ^d	K ^d	K ^d		
反復 ^c	1	雌雄各4	E					E	E	E	E,K

(注) a：検体は、ジメチルスルホキシドに溶解して投与した。

b：検体は0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁して投与した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

c : フェンブコナゾール混餌投与による前処理によって排泄及び組織中の薬物濃度
 が変動するかどうか検討するために、1mg/kgの¹⁴C-フェンブコナゾール を経口投与す
 る前にアセトンに溶解した非標識フェンブコナゾール原体 を10ppm
 (平均：雄1.19、雌1.01mg/kg/日)の濃度で添加した 飼料を2週間与えた。

K^d : 動物を屠殺し、全血、カーカスを除く組織及び臓器の¹⁴C-放射能を分析した。

E : 尿、尿漏斗洗浄液及び糞を採取し、¹⁴C-放射能を分析した。

K : 動物を屠殺し、全血、組織及び臓器の¹⁴C-放射能を分析した。

K* : 動物を屠殺し、カーカスのみ凍結保存した。

B : 全血及び血漿を採取して¹⁴C-放射能を分析した。

結 果 : 1) 生前観察

特に異常は認められなかった。

2) 排 泄

96時間までの投与量に対する排泄率を以下の表に示した。

投与 経路	投与量 (mg/kg)	性 別	検査 部位	投 与 量 % (累 計 時 間)				
				0~24	24~48	48~72	72~96	0~96
静 脈 内	1	雄	尿	6.04	0.66	0.25	0.07	7.01
			糞	79.3	10.7	1.14	0.26	91.4
			合計	85.3	11.3	1.39	0.33	98.4
		雌	尿	9.34	0.73	0.07	0.09	10.22
			糞	64.7	10.5	1.59	0.49	77.2
			合計	74.0	11.2	1.66	0.57	87.5
経 口	1	雄	尿	5.64	0.83	0.19	0.01	6.67
			糞	63.5	13.6	1.48	0.42	79.0
			合計	69.1	14.4	1.67	0.43	85.7
		雌	尿	7.30	0.47	0.07	0.05	7.88
			糞	65.3	12.1	1.40	0.35	79.2
			合計	72.6	12.6	1.47	0.40	87.0
経 口	100	雄	尿	3.76	1.41	0.16	0.14	5.46
			糞	47.4	25.3	3.36	0.60	76.7
			合計	51.2	26.7	3.52	0.74	82.1
		雌	尿	9.50	2.63	0.35	0.12	12.6
			糞	28.7	39.2	7.05	0.66	75.6
			合計	38.1	41.9	7.40	0.78	88.2
経 口 反 復	1	雄	尿	6.92	0.64	0.07	<0.01	7.63
			糞	59.3	21.6	2.42	0.40	83.7
			合計	66.2	22.2	2.48	0.40	91.3
		雌	尿	9.20	0.72	0.05	<0.01	9.98
			糞	61.8	18.8	1.34	0.38	82.3
			合計	71.0	19.5	1.39	0.39	92.3

(注) 表中の尿の数値はケージ濯ぎ液、洗浄液及び拭き取り布を含む。

1.0mg/kg用量で静脈内または経口投与した¹⁴C-フェンブコナゾールは急速に排泄され、投与放射能の大部分は糞中に排泄された（96時間で投与量の平均77～91%）。

静脈内投与直後に糞から検出されたことから、胆汁排泄が¹⁴C-フェンブコナゾールの主要排泄経路であるものと推察される。

2週間にわたり10ppmのフェンブコナゾールを混餌投与した後、¹⁴C-フェンブコナゾールを1.0mg/kgの用量で経口投与した動物で尿と糞中に排泄された放射能の比は、投与前混餌投与を行われなかった動物とほぼ同等であった。

100mg/kg群の雌雄においては、経口投与後の放射能の排泄が1.0mg/kg群よりも緩慢であり、雌では尿中に排泄された放射能の総放射能に対する割合がやや高かったが、放射能排泄パターンに顕著な性差は認められなかった。

3) 組織中の濃度

各投与群の組織中の放射能濃度を次頁の表1に示した。

1.0mg/kg投与96時間後には、組織中の放射能濃度は全体として低かったが、肝及び腎からは高い放射能（肝：約0.1μg/g、腎：約0.02μg/g）が検出された。静脈内、単回経口及び混餌投与後/1.0mg/kg回経口投与群の組織においても同様の放射能濃度が認められた。100mg/kg口投与群では、投与96時間後においても組織中の放射能濃度は高く、肝、腎及び副腎の順で高い濃度の放射能が検出された。

100mg/kg経口投与群では、投与6時間後に組織中の放射能濃度が最高に達し、その後は投与96時間後まで引き続き低下した。

検査したいずれの投与群でも、投与96時間後の残りのカーカスからはきわめてわずかな放射能が検出された（投与量の1%未満）。

表1 組織中の放射能濃度

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与後時間	性別	濃度 $\mu\text{g/g}$ (投与量に対する%)														
				肝	脂肪	腎	骨髄	心	肺	脳	精巣又は卵巣	筋	脾	副腎	甲状腺	全血	尿	
静脈内	:	96	雄	0.099 (0.48)	ND	0.029 (0.03)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.004 (<0.01)	ND	ND	0.004 (<0.01)	0.003 (0.27)
			雌	0.124 (0.50)	ND	0.018 (0.01)	ND	ND	0.010 (<0.01)	ND	ND	ND	ND	0.006 (<0.01)	ND	ND	0.005 (<0.01)	0.003 (0.22)
経口	:	96	雄	0.079 (0.53)	ND	0.009 (<0.01)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			雌	0.122 (0.68)	ND	0.023 (0.02)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.002 (<0.01)	ND	ND	0.002 (<0.01)	ND
経口	100	96	雄	3.603 (0.20)	ND	0.767 (<0.01)	ND	0.215 (<0.01)	0.065 (<0.01)	0.065 (<0.01)	ND	0.024 (<0.01)	0.139 (<0.01)	0.627 (<0.01)	ND	0.106 (0.01)	0.341 (0.31)	
			雌	4.98 (0.28)	0.082 (<0.01)	1.23 (<0.01)	ND	0.222 (<0.01)	0.328 (<0.01)	0.029 (<0.01)	0.279 (<0.01)	0.027 (<0.01)	0.249 (<0.01)	2.09 (<0.01)	ND	0.129 (0.02)	0.366 (0.30)	
経口	100	1	雄	54.9 (2.37)	24.4 (0.01)	16.4 (0.13)	9.79 (<0.01)	11.2 (0.03)	10.4 (0.04)	7.30 (0.05)	4.50 (0.05)	5.09 (0.02)	6.08 (0.01)	31.1 (<0.01)	11.2 (<0.01)	-	-	
			雌	50.1 (2.12)	22.9 (0.01)	19.9 (0.15)	9.88 (<0.01)	14.0 (0.05)	13.0 (0.05)	12.3 (0.10)	13.3 (<0.01)	5.63 (0.02)	8.01 (0.02)	43.5 (<0.01)	16.4 (<0.01)	-	-	
		6	雄	94.9 (3.82)	52.5 (0.08)	38.5 (0.30)	14.9 (<0.01)	19.3 (0.14)	25.2 (0.10)	20.8 (0.15)	14.8 (0.14)	13.4 (0.09)	15.1 (0.04)	71.8 (0.01)	15.4 (<0.01)	-	-	
			雌	75.4 (3.23)	69.1 (0.12)	36.5 (0.30)	19.2 (<0.01)	26.1 (0.08)	23.6 (0.12)	25.2 (0.21)	27.4 (0.01)	13.8 (0.12)	15.8 (0.04)	69.5 (0.02)	26.5 (<0.01)	-	-	
		24	雄	42.2 (2.14)	20.9 (0.01)	11.9 (0.10)	4.38 (<0.01)	7.32 (0.02)	5.17 (0.03)	4.00 (0.02)	4.63 (0.04)	2.69 (<0.01)	3.64 (<0.01)	20.2 (<0.01)	4.32 (<0.01)	-	-	
			雌	63.1 (2.73)	59.9 (0.09)	22.1 (0.18)	10.2 (<0.01)	14.0 (0.04)	13.3 (0.09)	10.8 (0.09)	13.5 (<0.01)	7.02 (0.05)	8.41 (0.02)	39.9 (0.01)	8.53 (<0.01)	-	-	
		48	雄	9.28 (0.51)	0.187 (<0.01)	1.82 (0.01)	ND	0.562 (<0.01)	0.583 (<0.01)	0.316 (<0.01)	0.229 (<0.01)	0.161 (<0.01)	0.373 (<0.01)	1.18 (<0.01)	0.145 (<0.01)	-	-	
			雌	11.8 (0.63)	0.918 (<0.01)	2.31 (0.02)	0.184 (<0.01)	0.614 (<0.01)	0.737 (<0.01)	0.384 (<0.01)	0.821 (<0.01)	0.143 (<0.01)	0.429 (<0.01)	3.76 (<0.01)	0.617 (<0.01)	-	-	
経口 反復	1	96	雄	0.083 (0.54)	ND	0.015 (0.02)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.001 (<0.01)	ND	ND	ND	ND	
			雌	0.118 (0.70)	ND	0.026 (0.03)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.002 (<0.01)	ND	ND	0.006 (0.02)	ND	

(注) ND: 検出できず -: 測定せず

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

4) 血漿及び全血中の濃度

各投与群の時期別血漿及び全血中の放射能濃度を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投与後時間	濃度 $\mu\text{g/g}$ (フェンブコナゾールとして)	
				全血中	血漿中
経口	1	雄	0.5	ND	ND
			1	0.008	ND
			3	0.117	0.049
			6	0.056	ND
			24	0.009	ND
			48	ND	ND
			72	ND	ND
			96	ND	ND
	雌	0.5	ND	ND	
		1	0.037	0.034	
		3	0.058	0.090	
		6	0.053	0.048	
		24	ND	ND	
		48	ND	ND	
		72	ND	ND	
		96	ND	ND	
経口	100	雄	0.5	1.08	1.57
			1	2.86	3.47
			3	7.27	13.1
			6	9.99	11.4
			24	7.84	9.99
			48	1.85	1.69
			72	1.18	—
			96	0.895	0.207
	雌	0.5	1.37	1.99	
		1	3.07	4.96	
		3	8.80	10.8	
		6	8.99	13.5	
		24	5.18	7.45	
		48	1.16	0.721	
		72	0.877	0.195	
		96	0.747	0.203	

(注) ND : 検出できず — : 実験中の事故により試料が損失し測定できず。

1.0mg/kg経口投与群では投与3時間後ならびに100mg/kg経口投与群では投与3~6時間後に、血中放射能濃度が最高値に達した。100mg/kg群における血中放射能濃度は約100倍高く、投与用量と相関していた。血中及び血漿中放射能濃度は急速に低下し、排泄物中への放射能の急速な排泄と一致していた。

全血および血漿中の動態学的パラメータ (*申請者による計算)

	1mg/kg投与群				100mg/kg投与群			
	全血		血漿		全血		血漿	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (h)	3.00	3.00	NA	3.00	6.00	6.00	3.00	6.00
Cmax (µg/g)	0.117	0.058	NA	0.090	9.99	8.99	13.1	13.5
T _{1/2} *#	6.82	23.1	NA	3.31	23.9	23.6	14.6	13.2
T _{1/2α} *\$	(データ不足のため算出不可)				54.9	18.7	11.6	20.3
T _{1/2β} *\$					45.8	75.6	13.2	26.2
AUC _{0-t} (µg·h/g)*	0.974	0.280	NA	0.348	375	288	433	257

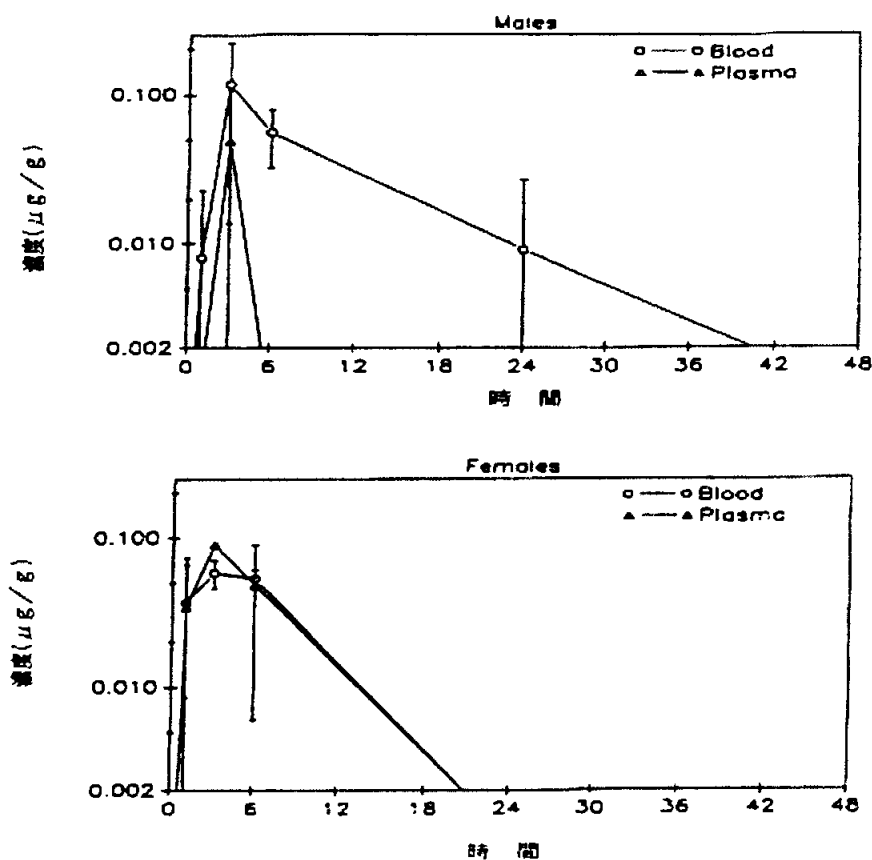
#: one compartment modelによる \$: two compartment modelによる

\$: AUC_{0-t}は最終定量可能時点までのAUCを示し、1 mg/kg投与群雄の全血で24時間、同投与群雌では、全血、血漿ともに6時間、100 mg/kg投与群雌雄では、全血、血漿とも96時間が最終時点である。

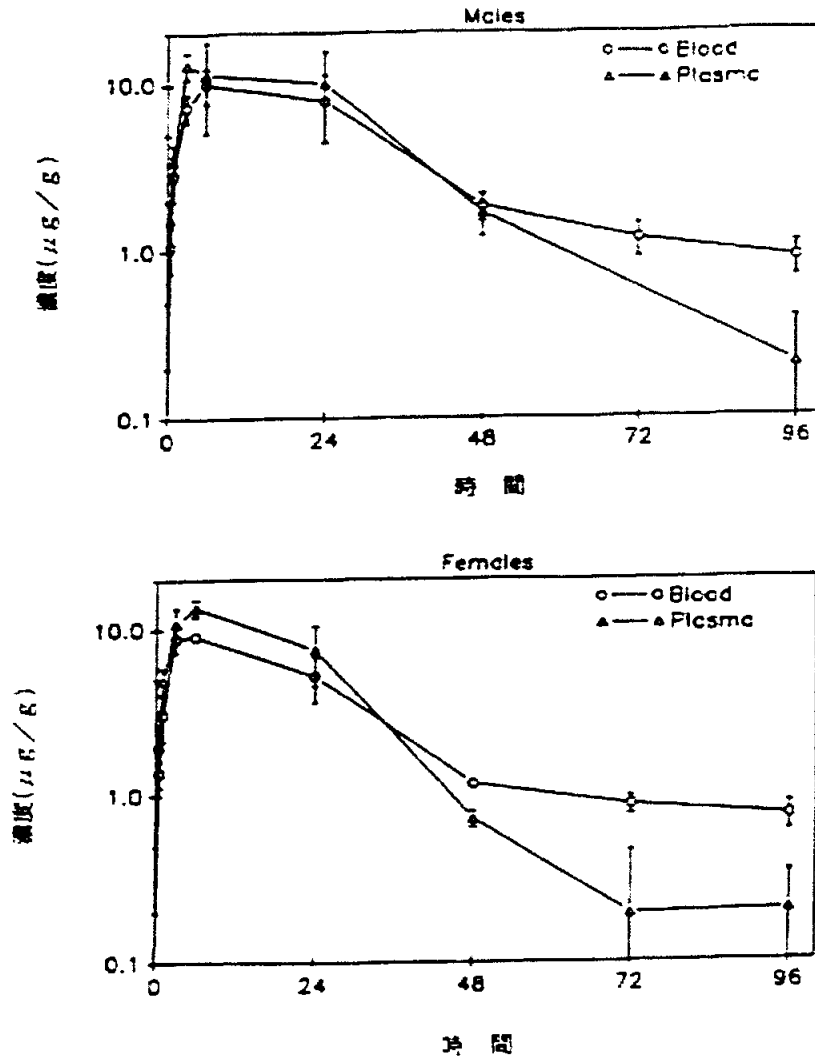
算出にはPK Solutions (v.2.0.6., Summit Research Services, Montrose, Colorado)を用いた。

(申請者註: 1mg/kg投与群の雄動物の血漿は1時点しか測定できなかつたため、TmaxおよびCmaxとはしなかつた。)

全血及び血漿中の平均放射能濃度(1mg/kg)



全血及び血漿中の平均放射能濃度(100mg/kg)



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5)物質収支

96時間までの各分析部位の投与量に対する回収率を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投 与 量 (%) / 96時間				合 計
			尿	糞	組織・臓器	カーカス	
静脈内	1	雄	7.01	91.4	0.51	0.27	99.2
		雌	10.22	77.2	0.52	0.22	88.2
経口	1	雄	6.67	79.0	0.54	ND	86.2
		雌	7.88	79.2	0.71	ND	87.7
経口	100	雄	5.46	76.7	0.21	0.31	82.6
		雌	12.6	75.6	0.30	0.30	88.8
経口 反復	1	雄	7.63	83.7	0.56	ND	91.8
		雌	9.98	82.3	0.75	ND	93.0

(注) 表中の尿の数値は、ケージ濯ぎ液、洗浄液及び拭き取り布を含む
ND：検出できず

平均物質収支は、1.0mg/kg投与群では86.3%~99.2%の範囲であり、100mg/kg投与群では82.6%~88.8%の範囲にあった。

いずれの投与群においても放射能の大部分は糞から回収され、尿中への放射能の排泄は比較的少なく、組織および残りのカーカスから回収され放射能はきわめてわずかであった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) ラットにおける吸収、分布及び排泄試験

(資料 No.3)

試験機関：

報告書作成年：1993年

供試標識化合物：

化学名：

構造式：

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Cr1：CD BR系ラット、1群雌雄各5匹

方法：以下の表に示した試験計画に従い、¹⁴C-フェンブコナゾールをラットに経口投与した後、尿及び糞を4日間にわたって経時的に採取し、¹⁴C-放射能を分析した。さらに、種々の時点でラットを屠殺し、以下の組織及び臓器について¹⁴C-放射能を分析した。

全血、肝、脂肪、腎、骨髓、心、肺、脳、精巣、卵巣、筋、脾、副腎、甲状腺、残りのカーカス

なお、新たに設けた雌雄各3匹については、胆管カニューレを施して、胆汁も採取した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後時間(時間)							
			0	3	6	12	1日	2日	3日	4日
経口 a	1	雄5	E		E		E	E	E	E,K
		雌5	E		E		E	E	E	E,K
経口 d	100	雄5	E		E		E	E	E	E,K
		雌5	E		E		E	E	E	E,K
経口 b 反復	1	雄5	E		E		E	E	E	E,K
		雌5	E		E		E	E	E	E,K
経口 a,c (G,H群)	1	雄3	E	E,K						
		雌3	E	E,K						
経口 a,c (I,J群)	1	雄3	E			E,K				
		雌3	E			E,K				
経口 a (胆汁群)	1	雄5	E,B		E,B	B	E,B	E,B	E,B,K*	
		雌5	E,B		E,B	B	E,B	E,B	E,B,K*	

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- (注) a : 検体は、0.5%メチルセルロースに懸濁して投与した。
 b : フェンブコナゾール混餌投与による前処理によって排泄及び組織中の薬物濃度の変動するかどうか検討するために、1mg/kgの¹⁴C-フェンブコナゾールを経口投与する前にアセトンに溶解した非標識フェンブコナゾール原体()を10ppmの濃度で添加した飼料を2週間与えた。
 c : 動物は先に実施した「¹⁴C標識フェンブコナゾールを用いたラットにおける薬動態試験」(資料 No.39)において、血漿中の¹⁴C-濃度が最高に達する時間及び、最高時より半減する時間で屠殺した。
 d : ¹⁴C-フェンブコナゾールと分析用の非標識フェンブコナゾール()を1対9の割合で混合し、アセトンに溶解した後、0.5%メチルセルロースに懸濁して投与した。
 E : 尿、尿漏斗洗浄液及び糞を採取し、¹⁴C-放射能を分析した。
 K : 動物を屠殺し、全血、組織及び臓器の¹⁴C-放射能を分析した。
 K* : 動物を屠殺し、カーカス全体の¹⁴C-放射能を分析した。
 B : 胆管カニューレを施し、胆汁を採取して¹⁴C-放射能を分析した。

結果 : 1) 毒性症状

試験期間中、いずれの投与群にも投与に関連した死亡例もしくは明白な毒性症状は認められなかった。

2) 回収率

4日までの各分析部位の投与量に対する回収率を以下の表に示した。

(平均値)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投与量 % / 4 日後*						
			尿	UFW	糞	ケージ洗浄	組織・臓器	カーカス	合計
経口	1	雄	8.19	1.69	85.31	0.04	0.53	0.25	96.01
		雌	9.89	1.53	92.15**	0.11	0.77	0.29	103.51
経口	100	雄	6.12	0.86	90.19	0.02	0.18	0.21	97.58
		雌	9.90	1.18	78.74	0.15	0.23	0.20	90.40
経口 反復	1	雄	8.07	0.60	94.43	0.25	0.60	0.33	104.28
		雌	10.35	0.70	89.36	0.39	0.79	2.90	104.49
経口 (G,H群)	1	雄	1.40	0.22	0.00	0.05	12.08	89.06	102.81
		雌	2.46	0.15	0.00	0.06	8.45	90.83	101.94
経口 (I,J群)	1	雄	4.3	0.22	13.37	0.11	4.02	66.07	88.14
		雌	6.64	0.42	4.32	0.27	3.16	55.91	70.64

(注) UFW : 尿漏斗洗浄液

* : 試験計画に従い、試験群G、H及びI、Jの回収率はそれぞれ投与後3時間及び12時間までの値である。

** : 1匹の動物の分析値は他の動物に比較して異常であったので、この群の平均値の計算には含めなかった。

低用量、高用量及び反復投与群の雌雄における¹⁴C-放射能の総回収率はそれぞれ96~104、90~98及び104%であった。投与後4日までに、投与した¹⁴C-放射能の90~103%が排泄物中に排泄され、主として糞中で検出された。

組織（0.2～0.8%）及び残ったカーカス（0.2～3%）中で認められた¹⁴C-放射能はきわめて少量であった。

投与後3時間及び12時間に屠殺した雌雄における¹⁴C-放射能の総回収率は71～103%であった。¹⁴C-放射能は主としてカーカス（56～91%）及び組織（3～12%）から回収され、これら早期採取時にも排泄物から少量の¹⁴C-放射能（2～18%）が回収された。

3) 排 泄

4日までの投与量に対する累積排泄率を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	検査部位	投 与 量 % (累 計 時 間)				
				0～6時間	0～1日	0～2日	0～3日	0～4日
経口	1	雄	尿	6.20	8.80	9.73	9.85	9.89
			糞	0.04	68.32	83.43	84.94	85.31
			合計	6.25	77.12	93.16	94.79	95.20
		雌	尿	5.55	10.46	11.23	11.36	11.42
			糞	0.01	81.53*	91.05*	91.86*	92.15*
			合計	4.96	90.85*	101.13*	102.06*	102.42*
経口	100	雄	尿	1.07	5.41	6.81	6.94	6.97
			糞	0.02	63.35	87.67	89.91	90.19
			合計	1.08	68.76	94.48	96.85	97.16
		雌	尿	1.81	8.11	10.57	10.97	11.08
			糞	0.01	43.10	75.13	78.34	78.74
			合計	1.83	51.21	85.70	89.31	89.82
経口 反復	1	雄	尿	3.12	7.85	8.63	8.67	8.67
			糞	0.00	72.14	91.05	93.98	94.43
			合計	3.12	79.77	99.68	102.65	103.10
		雌	尿	4.06	10.24	10.99	11.05	11.05
			糞	0.00	71.56	87.28	88.92	89.36
			合計	4.06	81.80	98.27	99.96	100.40

(注) 表中の数値は、雌雄各5匹の平均値である。

* : 1匹の動物の分析値は、他の動物と比較して異常であったので、この群の平均値の計算には含めなかった。

低用量群及び高用量群とも雌雄に関係なく排泄された¹⁴C-放射能の大部分（投与量の86～101%）が投与後2日以内に排泄され、これら¹⁴C-放射能は主として糞中に検出された。

一方、反復投与群における尿及び糞への排泄パターンは、低用量単回投与群及び高用量単回投与群と類似しており、合計で投与量の99～101%が投与後2日以内に排泄された。

4) 組織中の¹⁴C-濃度

各投与群の組織中¹⁴C-濃度を表1に示した。

低用量群及び高用量群の雄では投与量の0.5~0.8%、雌では0.2%が投与後4日の組織中で認められた。組織中の¹⁴C-濃度は、低用量群で筋の0.001ppmから肝及び甲状腺（雄）の0.085~0.19ppmにわたっていた。

一方、高用量群の¹⁴C-濃度は、筋、脳、精巣及び脂肪（雄）の0.1ppmから肝の3.1~4.2ppmにわたっていた。全体として、低用量群、高用量群とも、肝において¹⁴C-濃度が最も高かった。

投与後3及び12時間に採取した低用量群のいずれの組織でも4日目と比較して、¹⁴C-濃度が高く、それぞれ合計で投与量の8~12及び3~4%が認められた。

組織中の¹⁴C-濃度は、投与後3時間では雄の精巣、脳及び筋の0.5~0.6ppmから副腎及び肝の14~23ppm、投与後12時間では脳（雄）の約0.1ppmから肝の9ppmにわたっていた。

反復投与群では、投与後4日に採取した組織中で、投与量の0.6~0.8%が認められた。組織中の¹⁴C-濃度は、脳の0.001ppmから肝の0.11~0.15ppmにわたっていた。これらの組織中の¹⁴C-濃度は、低用量群とほぼ同等であった。

したがって、あらかじめ2週間にわたって10ppmの原体を混餌投与しても、組織中における全体的な¹⁴C-放射能の分布には、顕著な変化は認められなかった。

5) 胆汁中への排泄

①胆管カニューレを施した試験群における3日までの各分析部位の投与量に対する回収率を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投与量 % / 3 日後						
			尿	UFW	糞	ケージ洗液	胆汁	カーカス	合計
経口 (胆汁群)	1	雄	2.84	0.21	6.87	0.19	87.05	0.98	98.14
		雌	6.50	0.72	6.33	0.48	79.05	1.65	94.73

(注) 表中の数値は、雌雄各5匹の平均値である。

UFW : 尿漏斗洗浄液

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②投与量に対する尿及び糞の累積排泄率を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	検査部位	投与量% (累計時間)			
				0~6時間	0~1日	0~2日	0~3日
経口 (胆汁群)	1	雄	尿	0.87	2.85	3.00	3.05
			糞	0.01	6.17	6.84	6.86
			合計	0.87	9.02	9.84	9.91
		雌	尿	1.24	5.39	7.07	7.22
			糞	0.03	2.57	5.01	6.33
			合計	1.27	8.97	12.08	13.55

(注) 表中の数値は、雌雄各5匹の平均値である。
表中の尿の数値は漏斗洗浄液を含む。

③投与量に対する胆汁の累積排泄率及び胆汁流量を以下の表に示した。

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投与量%-累計時間 (胆汁流量mL/hr/kg)				
			0~6時間	0~12時間	0~1日	0~2日	0~3日
経口 (胆汁群)	1	雄	51.48	76.62	85.75	86.77	87.05
			(2.68)	(2.66)	(2.64)	(2.31)	(2.45)
		雌	25.04	41.76	64.15	78.02	79.05
			(3.43)	(3.00)	(3.02)	(2.97)	(3.08)

(注) 表中の数値は、雌雄各5匹の平均値である。

¹⁴C-放射能の総回収率は、投与量の95~98%であった。

この¹⁴C-放射能は主として胆汁中より回収され(投与量の79~87%)、その大部分は、投与後24時間以内に胆汁中に排泄された。糞から6~7%、尿から3~7%、またカーカスから1~2%の¹⁴C-放射能が回収されたに過ぎなかった。

全体として、¹⁴C-フェンブコナゾール経口投与後、胆汁、尿(漏斗洗浄液を含む)及びカーカスから回収された総放射能の投与量に対する%の合計、すなわち、88~91%が吸収された。

結論：ラット雌雄に¹⁴C-フェンブコナゾールを1及び100mg/kgの用量で経口投与したところ、¹⁴C-放射能の大部分は2日以内に急速に排泄され、投与後4日までに組織及び残りのカーカスにおける残留¹⁴C-放射能はきわめて微量であった。同様に、胆管カニューレを施したラットでも、2日後に¹⁴C-放射能の大部分が胆汁中に排泄された。

表1 組織中の濃度

投与 経路	投与量 (mg/kg)	投与後 時間	性別	濃 度 $\mu\text{g/g}$ (投与量に対する%)												
				肝	脂肪	腎	骨髄	心	肺	脳	精巣又は 性腺巣	筋	脾	副腎	甲状腺	全血
経口	1	96	雄	0.085 (0.49)	0.001 (0.00)	0.015 (0.02)	0.014 (0.00)	0.002 (0.00)	0.005 (0.00)	0.017 (0.01)	0.001 (0.00)	0.001 (0.00)	0.002 (0.00)	0.007 (0.00)	0.190 (0.00)	0.01 (0.00)
			雌	0.134 (0.68)	0.004 (0.00)	0.024 (0.03)	0.018 (0.00)	0.012 (0.01)	0.037 (0.02)	0.006 (0.01)	0.005 (0.02)	0.001 (0.00)	0.008 (0.00)	0.019 (0.00)	0.008 (0.00)	0.019 (0.00)
経口	100	96	雄	3.139 (0.17)	0.115 (0.00)	0.661 (0.01)	0.299 (0.00)	0.195 (0.00)	0.196 (0.00)	0.137 (0.00)	0.053 (0.00)	0.097 (0.00)	0.152 (0.00)	0.857 (0.00)	0.744 (0.00)	0.51 (0.00)
			雌	4.217 (0.21)	0.235 (0.00)	0.794 (0.01)	0.348 (0.00)	0.389 (0.00)	0.244 (0.00)	0.046 (0.00)	0.193 (0.01)	0.088 (0.00)	0.198 (0.00)	1.352 (0.00)	1.420 (0.00)	0.50 (0.00)
経口 反復	1	96	雄	0.113 (0.57)	0.001* (0.00)	0.022 (0.02)	0.019 (0.00)	0.003 (0.00)	0.007 (0.00)	0.001 (0.00)	0.001 (0.00)	0.001 (0.00)	0.003 (0.00)	0.013 (0.00)	0.032 (0.00)	0.049 (0.00)
			雌	0.151 (0.75)	0.003 (0.00)	0.030 (0.03)	0.023 (0.00)	0.004 (0.00)	0.028 (0.02)	0.001 (0.00)	0.007 (0.00)	0.001 (0.00)	0.005 (0.00)	0.011 (0.00)	0.028 (0.00)	0.010 (0.00)

(注) * : 1匹の動物の分析値は他の動物と比較して異常であったので、この群の平均値の計算には含まなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(資料 No.4)

試験機関：
報告書作成年：1993年

供試標識化合物：
化学名；

構造式；

比放射能：
放射化学的純度：

試験動物：Cr1：CD BR系ラット、1群雌雄各5匹

方法：先に実施した「¹⁴C標識フェンブコナゾールを用いたラットにおける吸収、分布及び排泄試験」(資料 No.41)におけるすべての試験群について、投与後2日間にすべてのラットから採取した糞、尿及び胆汁を各試験群ごとプールした後、LSC又は燃焼法により¹⁴C-放射能を測定した。糞試料及び尿試料の抽出は

分画した。糞の抽出残渣(PES)は、さらに塩酸(H⁺)及びアルカリ・水酸化ナトリウム(OH⁻)で加水分解した。
尿及び胆汁試料については、C18固相抽出も行き、水及びメタノールで溶出した。これらの抽出物をTLC又はHPLC分析にて代謝物標準品とR_f値又は保持時間を比較した。
逆相HPLC又はTLCで単離/精製した代謝物を質量スペクトル分析(MS)によって同定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：1) 糞、尿及び胆汁試料における各画分中の¹⁴C分布及び投与量%を以下の表に示した。

分析部位	試験群	性別	投与後 2日間の 累積投 与量%	各画分中の ¹⁴ C分布							
				¹⁴ C %	投与 量%	¹⁴ C %	投与 量%	¹⁴ C %	投与 量%	¹⁴ C %	投与 量%
糞	経口 1mg/kg	雄	83.43	65.89	54.97	9.68	8.08	1.77	1.48	22.66	18.91
		雌	100.00	62.35	62.35	12.17	12.17	0.96	0.96	24.52	24.52
	経口 100mg/kg	雄	87.67	78.49	68.81	8.70	7.63	1.49	1.31	11.32	9.92
		雌	75.13	77.22	58.02	7.68	5.77	1.22	0.92	13.88	10.43
	経口 反復	雄	92.28	61.26	56.53	14.28	13.18	2.79	2.57	21.67	20.00
		雌	87.86	55.60	48.85	16.14	14.18	2.26	1.99	26.01	22.85
尿	経口 1mg/kg	雄	9.73	26.26	2.56	47.30	4.60	26.44	2.57	NA	NA
		雌	11.23	48.59	5.46	40.82	4.58	10.59	1.19	NA	NA
	経口 100mg/kg	雄	6.81	54.84	3.73	31.33	2.13	13.83	0.94	NA	NA
		雌	10.57	62.79	6.64	30.46	3.22	6.75	0.71	NA	NA
	経口 反復	雄	8.63	28.06	2.42	43.90	3.79	28.04	2.42	NA	NA
		雌	10.99	50.48	5.55	40.08	4.40	9.44	1.04	NA	NA

(注) NA : 適用なし

糞の 回収された放射能はそれぞれ
投与量の48.85~68.81%、5.77~14.18%、0.92~2.57及び9.92~24.52%であった。
一方、尿の それぞれ投与量の2.42~6.64%、
2.13~4.60%及び0.71~2.57%であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) 尿及び胆汁試料におけるC18固相抽出で水及びメタノールで溶出した¹⁴C分布を以下の表に示した。

分析 部位	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性 別	投 与 後 2日間の累積 投 与 量 %	水及びメタノールで溶出した ¹⁴ C分布				回収率
					水		メタノール		
					¹⁴ C%	投与量%	¹⁴ C%	投与量%	
尿	経口	1	雄	9.73	3.51	0.34	96.49	9.39	97.50
			雌	11.23	1.27	0.14	98.73	11.09	103.62
		100	雄	6.81	2.04	0.14	97.96	6.67	99.57
			雌	10.57	0.68	0.07	99.32	10.50	101.36
	経口 反復	1	雄	8.63	3.34	0.29	96.66	8.34	101.03
			雌	10.99	1.08	0.12	98.92	10.87	97.73
胆 汁	経口	1	雄	>99	2.89	—	97.11	—	103.19
			雌	>99	0.68	—	99.32	—	103.62

¹⁴C残留放射能の大部分、すなわち尿では96.49～99.32%及び胆汁では、97.1～99.32%がC18カートリッジに保持され、メタノールで溶出した。

3) 糞、尿及び胆汁中の代謝物の分布を表1～表3に示した。

雌雄とも、群間で全体的な代謝物プロフィールに顕著な差は認められなかった。

結 論 :

尚、図3に動物におけるフェンブコナゾールの想定代謝分解経路図を示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1 糞中の代謝物の分布（投与量%）（5匹平均）

代 謝 物		経口（1mg/kg）		経口（100mg/kg）		経口反復（1mg/kg）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
	フェンブコナゾール(A)	4.57	3.46	36.68	20.56	5.65	2.18
	フェンブコナゾール(A)	0.14	0.53	2.00	1.78	0.28	1.02
	フェンブコナゾール(A)	0.47	0.55	0.38	0.55	0.32	0.48

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 尿中の代謝物の分布 (投与量%) (5匹平均)

代 謝 物	経口 (1mg/kg)		経口 (100mg/kg)		経口反復 (1mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 3 胆汁中の代謝物の分布 (5匹平均)

代 謝 物 ^a	保持時間 (分)	経口 (1mg/kg)	
		雄・HPLC% ¹⁴ C	雌・HPLC% ¹⁴ C

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5) 妊娠雌及び非妊娠雌ラットにおける体内分布
及び代謝物のパターンの比較試験

(資料No.5)

試験機関：

報告書作成年：2000年

供試標識化合物：

化学名：

構造式：

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：SD(Crj:CD)IGS系ラット、1群雌3匹、投与時；14週齢

投与時の体重；妊娠雌約401g、非妊娠雌約278g

方法： ^{14}C -フェンブコナゾールを非放射性フェンブコナゾールで希釈した後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して先の代謝試験（資料No.41）の高用量と同じ100mg/kgの用量で14週齢の妊娠雌（妊娠18日）及び非妊娠雌に単回強制経口投与した。

投与後24時間にわたって尿、糞及びケージ洗液を採取した。投与24時間後に動物を屠殺し、以下の臓器及び組織について放射能を分析した。

なお、妊娠雌ラットの解剖時点は妊娠19日目であった。

全血液、血漿、赤血球、脳、脳下垂体、心臓、肺、甲状腺、胸腺、
肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、卵巣（輸卵管を含む）、子宮、
消化管（内容物を含む）、脂肪組織、骨、骨髄及び骨格筋、残部のカーカス、

さらに、妊娠雌ラットについては胎盤、羊水、胎児（胎児血液及び残部の胎児カーカス）の放射能も分析した。

液体試料はすべて、直接、液体シンチレーションカウンター（LSC）により放射能を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

測定した。個体試料については、骨は自動燃焼装置で酸化燃焼処理したのち、LSC法で放射能を測定し、それ以外の試料は、糞は水とホモジナイズしてその一部、臓器及び組織は全量またはその一部を、いずれも組織溶解法で可溶化処理をした後、LSC法で放射能を測定した。

尿及び糞は投与後 24 時間までの試料を妊娠雌と非妊娠雌別にプールして代謝物分析用試料とした。

尿は 加水分解の前後の試料
を逆相系 HPLC で直接分析した。糞はアセトン、メタノールとメタノール/水でそれぞれ抽出した後、それらを合わせ、濃縮後メタノール/水に再溶解した抽出液を逆相系 HPLC で直接分析した。

HPLC による放射能の分析は放射能フロー検出器で代謝物を検出した。

代謝物は合成標品との HPLC コクロマトグラフィーで同定したほか、尿中の主要代謝物は ESI イオン化法による LC-MS 及び LC/MS/MS で同定した。

結 果：1)排泄

24 時間後までの排泄率（投与量%）を以下の表に示す。

検査部位	妊娠雌	非妊娠雌
尿	5.35	7.51
糞	30.60	22.75
ケージ洗液	0.30	0.44
総排泄率	36.26	30.70
体内分布	55.38	61.28
総回収率	91.64	91.97

（注）表中の数値は、3 匹の平均値

投与 24 時間後における体外への主排泄経路は糞であり、妊娠雌及び非妊娠雌で投与量のそれぞれ 31 及び 23%が排泄された。次いで、妊娠雌及び非妊娠雌で投与量のそれぞれ 5 及び 8%が尿として体外に排泄された。妊娠雌と非妊娠雌の間で排泄のパターンに顕著な差は認められなかった。

2)体内分布

投与 24 時間後の妊娠雌と非妊娠雌における ^{14}C の臓器・組織分布を表 1 に示す。

妊娠雌では投与 24 時間後で投与量の 55%の放射能が残留し、その内約半分に相

当する 26%が消化管（と内容物）に、ついでカーカス及び肝臓に投与量の 23 及び 3.8%がそれぞれ残留していた。胎児の放射能は投与量の 1.0%であり、その他の臓器・組織中の放射能は全て投与量の 0.4%以下であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

血漿中 ^{14}C 濃度と比較して脂肪組織中の ^{14}C 濃度が約 12 倍と最も高く、次いで副腎及び肝臓で約 6 倍の濃度を示した。それ以外の臓器・組織では血漿中濃度の約 1/3 の濃度を示した骨を除き、血漿中濃度と同程度であった。

胎児中の ^{14}C 濃度は母獣中の血漿中濃度よりも低く、 ^{14}C -フェンブコナゾールの胎児への顕著な移行性は認められなかった。

一方、非妊娠雌では投与 24 時間後で投与量の 61% の放射能が残留し、その内約半分に対応する 27% が消化管（と内容物）に、ついでカーカス及び肝臓に投与量の 2.9% 及び 3.6% がそれぞれ残留していた。その他の臓器・組織中の放射能は全て投与量の 0.4% 以下であった。

血漿中 ^{14}C 濃度と比較して脂肪組織中の ^{14}C 濃度が約 11 倍と最も高く、次いで副腎及び肝臓で約 6 倍の濃度を示した。それ以外の臓器・組織では血漿中濃度の約 1/3 の濃度を示した骨を除き、血漿中濃度と同程度であった。

以上のことから、妊娠雌と非妊娠雌の間で臓器・組織中の ^{14}C の体内分布のパターンに顕著な差は認められなかった。

3)尿及び糞中の代謝物のパターン及び同定

投与後 24 時間の妊娠雌及び非妊娠雌における尿中代謝物の ^{14}C -代謝物のパターンはクロマトグラフ上では同一であった。

。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

尿中の ^{14}C 代謝物のパターン

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

糞中の ^{14}C 代謝物のパターン

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 妊娠雌と非妊娠雌における ^{14}C の臓器・組織分布

臓器・組織	妊娠雌		非妊娠雌	
	投与量%	$\mu\text{g eq/g}$	投与量%	$\mu\text{g eq/g}$
全血液 (赤血球) (血漿)	0.295 (0.086) (0.212)	10.96 (8.38) (13.23)	0.406 (0.129) (0.263)	15.47 (11.29) (19.35)
脂肪組織	0.259	154.02	0.298	209.31
副腎	0.018	82.31	0.030	101.20
骨	0.004	4.10	0.006	6.30
骨髄	0.007	18.92	0.004	25.19
脳	0.134	25.60	0.257	34.37
心臓	0.074	28.91	0.103	34.83
腎臓	0.223	38.23	0.330	48.40
肝臓	3.824	79.09	3.571	118.75
肺	0.077	26.24	0.129	34.23
膵臓	0.112	39.62	0.151	45.60
脳下垂体	0.001	23.36	0.002	30.70
筋肉	0.027	14.91	0.041	18.41
脾臓	0.041	16.04	0.041	21.45
胸腺	0.014	17.40	0.025	22.12
甲状腺	0.001	21.97	0.002	33.51
卵巣	0.020	40.29	0.018	39.53
子宮	0.170	14.68	0.028	17.90
胎盤	0.327	19.58	—	—
羊水	0.082	2.79	—	—
消化管(内容物含む)	25.765	435.56	27.482	586.41
カーカス	22.856	33.17	28.351	37.29
母獣合計 ^a	54.330	—	—	—
胎児の血液	0.019	7.01	—	—
胎児の組織 (血液を除く)	1.033	11.63	—	—
総合計	55.382	—	61.275	—
(消化管内容物 を除く総合計)	29.617	—	33.793	—

(注) 表中の数値は、3匹の平均値

a : 総合計から胎児を除いた数値

— : 数値を記載する該当がない(たとえば、非妊娠雌の胎児など)または数値を記載する意味がない(たとえば、総合計での $\mu\text{g eq/g}$)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 植物における代謝試験
(1) ももにおける代謝試験

(資料 No.6)

試験機関：
報告書作成年：1988年

供試標識化合物：
化学名：

構造式：

比放射能：
放射化学的純度：

供試植物：もも (Red Haven種) 成木3本

方法：非標識フェンブコナゾール原体で希釈した ^{14}C -フェンブコナゾール又は ^{14}C -フェンブコナゾールを用いて6.8%乳剤を調製し、それぞれ約21.5g (有効成分) / 10a / 142L又は約20.4g (有効成分) / 10a / 142Lの処理量で開花前から収穫22日前まで約20日間隔で5回散布した。
最終散布後22日目に収穫したももの果実をホモジネートし、燃焼法で分析した。 ^{14}C -フェンブコナゾールを処理したももの果実のホモジネートを用い、3種類の抽出法を使って抽出したところ、ソックスレー抽出、polytron抽出、ブレンダー抽出ともに抽出効率が全て95%以上であり、最も抽出効率が高かったのはソックスレー抽出の98%であった。
したがって、 ^{14}C -フェンブコナゾール処理果実については、ソックスレー抽出のみとした。
ホモジネート試料の抽出は図1のフローチャートに従って行った。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

クロロホルム層について、酢酸エチル：クロロホルム（2：1）を用いてTLC分析を行い、まず暫定的な代謝物の同定として、カラムクロマトグラフィー及びTLCで精製し、代謝物標品とのRf値の比較、GC-MS分析より行った。

、¹⁴C- フェンブコナゾール試料の水層をアフィニティークロマトグラフィーで精製した後、陽イオン交換樹脂カラムを用いてMilli-Q水（200mL）、0.1%水酸化アンモニウム溶液（150mL）及び1.0%水酸化アンモニウム溶液（390mL）の順で溶出させ、採取した画分の放射能を測定した。さらに、前に溶出したピーク（画分4～11）を集め、セルロースTLCプレートに代謝物標準品とともにスポットし、95%エタノール：水（70：30）で展開した。

フェンブコナゾール処理果実から単離した は、数種類のTLC及び2種類のHPLCを用いて代謝物標品と比較・同定した。

ブタノール層／酢酸エチル層については、数種類のTLCで精製し、代謝物の同定は代謝物標品とのRf値の比較により行った。

フェンブコナゾール処理試料から得られた水溶性画分について、セルロース及びシリカゲルプレートを用い数種類の溶媒でTLC分析し、代謝物標品と比較・同定した。

定量はプレート上のバンド又はスポットを掻き取り、LSCで放射能を測定した。

尚、放射能濃度（ppm）は以下の式の如く、試料g当りの¹⁴C-放射能の量を比放射能で割って求めた。

$$\text{ppm} = \frac{\text{試料の dpm}}{\text{試料の重量 (g)} \times \text{比放射能 (dpm/\mu g)}}$$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：1) もも試料のソックスレー抽出における回収率を以下の表に示した。

標識化合物	¹⁴ C-	¹⁴ C-
試料重量 (g)	58.03	50.0
理論上の回収率 (%) *	102.8	96.4
分析部位	回収された ¹⁴ C-放射能に対する% (ppm)	
抽出された全放射能	98.3 (0.125)	93.6 (0.076)
残渣 (未抽出)	1.7 (0.002)	6.4 (0.005)

(注) *
$$\frac{\text{回収された放射能}}{\text{燃焼法で得られた放射能}} \times 100$$

収穫したももの果実で検出された総残留放射能はきわめて少量であり、¹⁴C- で0.127ppm、¹⁴C- で0.081ppmであった。

2) もも試料の抽出における¹⁴C-物質収支を以下の表に示した。

標識化合物	¹⁴ C-	¹⁴ C-
分析部位	回収された ¹⁴ C-放射能に対する% (全放射能に対する%)	
クロロホルム層	22.8 (21.5)	75.3 (70.5)
エーテル/酢酸エチル (pH4)	0.3 (0.3)	5.8 (5.4)
エーテル (pH1)	NS	—
エーテル/酢酸エチル (pH10)	NS	11.0 (10.3)
ブタノール (pH10)	4.4 (4.2)	4.6 (4.3)
ブタノール (pH1)	3.9 (3.7)	1.6 (1.5)
最終の水溶性画分	68.6 (64.6)	1.7 (1.6)
合計	100 (94.3)	100 (93.6)

(注) — : 測定せず NS : 検出されず

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- 3) TLC分析におけるクロロホルム層での ^{14}C -放射能バンド量と代謝物の量を以下の表に示した。

標識化合物		^{14}C -		^{14}C -	
		全放射能に対する			
分析部位/代謝物		%	ppm	%	ppm
放射性バンド		20.1	0.026	59.3	0.048
代 謝 物	フェンブコナゾール(A)	15.5	0.020	45.0	0.036

果実中に検出されたフェンブコナゾールの実際の濃度は ^{14}C -及び ^{14}C -でそれぞれ0.020及び0.036ppmときわめて低く、果実中に存在する全放射能のそれぞれ15.5及び45.0%を占めていた。

- 4) ^{14}C - フェンブコナゾール試料の水層における陽イオン交換クロマトグラフィー及びセルロースTLC分析結果を以下の表に示した。

分析部位/代謝物	全放射能に対する	
	%	ppm
陽イオン交換クロマトグラフィー ・ 早期ピーク (画分4~11) ・ 後期ピーク (画分18~23)	15.6	0.020
セルロースTLC ・ 上部バンド ・ 下部バンド		

^{14}C - フェンブコナゾール試料の水層からは検出された。陽イオン交換クロマトグラフィーで得られた残りの放射能は検出された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5) 各画分での¹⁴C-放射能の分布と個々の代謝物の量を以下の表に示した。

標識化合物 分析部位/代謝物	¹⁴ C-		¹⁴ C-	
	全放射能に対する			
	%	ppm	%	ppm
クロロホルム層 フェンブコナゾール(A)	15.5	0.020	45.0	0.036
エーテル層				
酢酸エチル層				
ブタノール層				
水溶性画分				

モモ果実で同定された完全な親化合物の骨格を有する残留化合物は、フェンブコナゾール(A) であり、毒性学的意義を有する唯一の化合物と思われる。

¹⁴C- フェンブコナゾール処理果実では総放射能の70%以上が同定されたのに対して、¹⁴C- フェンブコナゾール処理果実では総放射能の60%以下であった。このように回収率が低かったのは、主として総残留放射能レベルが低かったためである。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の結果より、植物におけるフェンブコナゾールの想定代謝分解経路図を推定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ももにおけるフェンブコナゾールの推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 小麦における代謝試験

(資料 No.7)

試験機関：

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：

化学名：

構造式：

比放射能：

放射化学的純度：

供試植物：冬小麦（Tyler種）（1986年10月8日 播種）

方法：非標識フェンブコナゾール原体 で希釈した ^{14}C - フェンブ
コナゾール 又は ^{14}C - フェンブコナゾール
を用いて7.0%乳剤を調製し、それぞれ38.4~40.7g（有効成分）/10a又は45.7~51.5g（有効成分）/10aの処理量で1987年5月14日及び22日の2回散布した。最終散布後39日目に収穫した小麦を麦わら、籾殻及び種子に分け、燃焼法で分析した。ホモジネートした各試料をソックスレー抽出した結果、抽出効率が麦わらで82~88%、籾殻で76~80%、種子で45%であった。残存放射能を抽出するため、さらに麦わら及び籾殻は0.5M-水酸化ナトリウム溶液で、種子は、塩酸酸性メタノール及びメタノール水溶液を用いた振とう抽出を行った。ソックスレー抽出で得られた抽出物の分配は図1のフローチャートに従って行った。水酸化ナトリウム抽出で得られた抽出物の分配は図2のフローチャートに従って行った。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

^{14}C — フェンブコナゾール処理小麦の種子から得られた水層をアフィニティークロマトグラフィーで精製した後、用いて水、0.01、0.1、1.0及び2.0モル NH_4OH メタノール液の順で溶出させ、採取した画分の放射能を測定した。

一方、この小麦種子から得られたソックスレー抽出物及び振とう抽出の水層については、カチオン交換樹脂カラムを用いて、Milli-Q水、0.1、0.2、2.0及び5.0%水酸化アンモニウム溶液の順で溶出させ、採取した画分の放射能を測定した。

クロロホルム層、ブタノール層、酢酸エチル層及び塩基性（ NaOH ）抽出物の分配から得られた有機層については、数種類のTLCを用いて、代謝物標品と比較・同定し、さらにGC-MSで確認した。

フェンブコナゾール処理小麦の種子から得られたソックスレー抽出物及び振とう抽出の水溶性画分について、セルロース及びシリカゲルプレートを用い数種類の溶媒でTLC分析し、代謝物の同定は代謝物標品とRf値の比較により行った。

定量はプレート上のバンド又はスポットを掻き取り、LSCで放射能を測定した。

尚、放射能濃度（ppm）は以下の式の如く、試料g当りの ^{14}C —放射能の量を比放射能で割って求めた。

$$\text{ppm} = \frac{\text{試料の dpm}}{\text{試料の重量 (g)} \times \text{比放射能 (dpm}/\mu\text{g)}}$$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：1) 収穫時及び分析時における燃焼分析で得られた小麦の各分析部位の総放射能 (ppm) を以下の表に示した。

分析部位	麦わら		籾 殻		種 子	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-
収穫時	10.6	9.8	6.1	6.1	0.037	0.44
分析時*	18.25	13.54	7.63	6.36	0.048	0.528

*：約2ヵ月間の凍結保存期間中、脱水のため試料中の総放射能は増加した。

2) 小麦試料のソックスレー抽出において、回収された¹⁴C-放射能に対する% (ppm) を以下の表に示した。

分析部位	麦わら		籾 殻		種 子	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-
理論上の回収率 (%)	107.0	104.7	98.9	106.3	89.7	90.3
抽出全放射能	82.4 (16.09)	78.7 (11.15)	77.2 (5.83)	75.5 (5.10)	44.7 (0.019)	44.8 (0.214)
未抽出残渣	17.6 (3.43)	21.3 (3.02)	22.8 (1.72)	24.5 (1.66)	55.3 (0.024)	55.2 (0.263)

$$\frac{\text{回収された放射能}}{\text{燃焼法で得られた放射能}} \times 100$$

3) ソックスレー抽出後の残渣の塩基抽出又は振とう抽出によって得られた放射能を燃焼法で得られた放射能に対する割合% (ppm) で以下の表に示した。

分析部位	麦わら		籾 殻	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-
ソックスレー抽出	88.2 (16.10)	82.4 (11.16)	76.3 (5.83)	80.2 (5.10)
塩基抽出 (NaOH、室温)	12.0 (2.19)	14.8 (2.00)	11.6 (0.88)	12.6 (0.80)
合計	100.2 (18.29)	97.2 (13.16)	87.9 (6.71)	92.8 (5.90)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分析部位 標識化合物	種 子	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-
ソックスレー抽出	44.7 (0.021)	44.8 (0.237)
振とう抽出：		
HCl/メタノール (1回目)	5.3 (0.003)	26.1 (0.138)
HCl/メタノール (2回目)	1.7 (0.001)	10.0 (0.053)
メタノール/水 (1回目)	3.4 (0.002)	10.5 (0.055)
メタノール/水 (2回目)	1.2 (0.001)	1.7 (0.009)
ソックスレー/振とう抽出の合計	56.3 (0.028)	93.1 (0.492)
残 渣	43.7 (0.020)	6.9 (0.036)

ソックスレーと室温での水酸化ナトリウム抽出の組み合わせで麦わら及び籾殻の総放射能のそれぞれ97~100%及び88~93%が抽出できた。

一方、ソックスレーと振とう抽出の組み合わせでは¹⁴C- フェンブコナゾール処理小麦の種子の総放射能の93%が抽出できたのに対して¹⁴C- フェンブコナゾール処理では56%が抽出されたにすぎず、種子中に存在する総放射能は低濃度であるため、抽出物の正確な定量及び同定は困難であった。

4) 各種溶媒で分配後、各分析部位ごとに得られた各層の放射能分布を以下の表に示した。

分析部位 標識化合物	麦わら		籾 殻		種 子	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-
抽出/分配画分	回収された ¹⁴ C-放射能に対する% (抽出液全体の放射能に対する%)					
ソックスレー抽出液：						
酢酸エチル	96.9 (85.5)	96.8 (79.8)	91.0 (69.4)	96.7 (77.6)	55.5 (25.3)	12.0 (5.4)
ブタノール	2.7 (2.4)	2.0 (1.6)	8.7 (6.6)	2.2 (1.8)	33.9 (15.4)	15.2 (6.8)
最終水溶性画分	0.4 (0.4)	1.2 (1.0)	0.3 (0.2)	1.1 (0.9)	10.7 (4.9)	72.7 (32.6)
合 計	100 (88.3)	100 (82.4)	100 (76.2)	100 (80.3)	100.1 (45.6)	99.9 (44.8)
塩基抽出液：						
ヘキサン	5.8 (0.7)	-	-	-	-	-
クロロホルム	9.1 (1.1)	10.0 (1.5)	27.9 (3.2)	-	-	-
酢酸エチル	4.8 (0.6)	7.1 (1.1)	11.0 (1.3)	29.7 (3.7)	-	-
ブタノール	10.4 (1.2)	11.9 (1.8)	24.5 (2.8)	-	-	-
酢酸エチル (pH1)	28.9 (3.5)	32.8 (4.9)	13.3 (1.5)	-	-	-
水 層	40.9 (4.9)	38.2 (5.7)	23.2 (2.7)	70.3 (8.9)	-	-
合 計	99.9 (12.0)	100 (15.0)	99.9 (11.5)	100 (12.6)		
振とう抽出液：						
酢酸エチル	-	-	-	-	-	2.3 (1.1)
水 層	-	-	-	-	-	97.7 (45.5)
合 計	-	-	-	-	-	100 (46.6)

- : 測定せず

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5) 各分析部位、各画分での¹⁴C-放射能の分布と個々の代謝物の量を以下の表に示した。

分析部位		麦わら				籾 殻				種 子			
		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-	
抽出・分配画分		各分析部位ごと/総放射能に対する											
/代謝物		%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
ソ ン ク ス レ ー 抽 出 液	酢酸エチル層 フェンブコナゾール(A)	63.7	11.62	59.3	8.69	52.3	4.00	55.5	3.52	12.4	0.006	1.4	0.007
	ブタノール層 フェンブコナゾール(A)					4.2	0.33	0.7	0.04				
	水 層												
塩 基 抽 出 液	クロロホルム層 フェンブコナゾール(A)			0.9	0.12	1.9	0.15	-	-	-	-	-	-
	有機層 ^a フェンブコナゾール(A)	1.2	0.22							-	-	-	-
	酢酸エチル層 フェンブコナゾール(A)					0.2 ^c	0.01	1.7	0.11	-	-	-	-
	ブタノール層												
	水 層												
振 と う 抽 出 液	酢酸エチル層												
	水 層												
残 渣 (未抽出)		-	-	2.8	0.38	12.1	0.92	7.2	0.46	43.7	0.020	6.9	0.036
合 計		100.1	18.27	100.4	14.48	99.9	7.64	100.1	6.42	100.8	0.048	100.0	0.529

a : 表中の数値は、ヘキサソ、クロロホルム、酢酸エチル層を合わせたものである。

b : 表中の数値は、酢酸エチル (pH 1) のものである。

c : 表中の数値は、酢酸エチル及び酢酸エチル (pH 1) 層を合わせたものである。

d : 多量のマトリックスを含んでいたため、同定困難。

- : 測定せず。 空欄は検出されず。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

6) 各分析部位において、同定、未同定及び未抽出残留放射能ごとの量と同定した代謝物ごとの量をまとめた表を以下に示した。

分析部位	麦 々				粃 殻				種 子			
	¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-		¹⁴ C-	
残留放射能	各分析部位ごと/総放射能に対する											
区分又は代謝物	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
同定残留放射能	75.8	13.83	71.9	10.41	67.3	5.14	68.0	4.31	14.0	0.007	69.9	0.366
未同定残留放射能	24.3	4.44	25.7	3.57	20.5	1.58	24.9	1.64	43.1	0.021	23.2	0.127
未抽出残留放射能	—	—	2.8	0.38	12.1	0.92	7.2	0.46	43.7	0.020	6.9	0.036
フェンブコナゾール(A)	64.9	11.84	60.2	8.81	58.6	4.49	57.9	3.67	12.4	0.006	1.4	0.007

— : 測定せず。 空欄は検出されず

結 論 : 標識部位の異なる2標識体を処理した小麦の麦々及び粃殻に認められた最終総残留放射能は極めて類似しており、その最終総残留放射能のうち67~76%が同定された。

一方、小麦の種子試料中から検出された残留放射能には、大きな差が見られた。

¹⁴C- フェンブコナゾール処理小麦の種子における検出量は、¹⁴C-

フェンブコナゾール処理小麦の種子のその10%以下であった。

従って、種子の最終総残留放射能は、¹⁴C- フェンブコナゾール処理小麦の

種子で代表するのが最良であり、放射能のほぼ70%が同定された。2標識体処理

小麦の種子で認められたフェンブコナゾール

の濃度は実質

上同じであった。

以上の結果より、植物におけるフェンブコナゾールの想定代謝分解経路図を推定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

小麦におけるフェンブコナゾールの推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) らっかせいにおける代謝試験

(資料 No.8)

試験機関：

報告書作成年：1992年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

比放射能：

放射化学的純度：

供試植物：らっかせい (Florigiant種) (1990年5月30日 播種)

方法： ^{14}C -フェンブコナゾール 又は ^{14}C -フェンブコナゾール
を用いて6.0%乳剤を調製し、約2.32kg (有効成分) / 10a
の処理量で7月20日から約30日間隔で4回散布した。

最終散布後28日目に収穫したらっかせいをつる(茎葉)、殻及び子実に分け、燃焼法で分析した。各試料の一部にメタノール：水(95：5)を加え、3～5分間ホモジネート及び/又は超音波処理した後15分間遠心分離し、上清を分取した。この抽出操作をさらに3回繰り返した。次いで、残査を2%KOH/メタノール：水(3：1)で50～55℃、2時間超音波処理した後、同様に遠心分離し、上清を分取した。この操作もさらに3回繰り返した。

尚、 ^{14}C -フェンブコナゾール処理子実については、メタノール/1N-HCl(75：25)による抽出を行い、得られた全抽出物を酢酸エチル/ブタノールで連続的に分配した。

メタノール/水、KOH/メタノール抽出物及び ^{14}C -フェンブコナゾール処理子実の酢酸エチルとブタノール分配液については、数種類の溶媒系を用いてTLC及びHPLC分析し、さらに代謝物標品とのクロマトグラフィーで代謝物を同定した。

一方、極性代謝物の内、抱合体と推定されるものについては、ピリジン-無水酢酸でアセチル化させた後、TLC分析で確認した。さらに、抱合体の構造を検討するために α -グルコシダーゼ及び β -グルコシダーゼ処理した後、C-18 Sep-

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

pak カラムを用いて水、アセトニトリルの順で溶出させ、その溶出液をシリゲルTLCにより、代謝物標品と比較した。

¹⁴C— フェンブコナゾール処理殻及び子実の水溶性画分については、陽イオン交換樹脂カラムを用いて、0.1N-HCl、水、0.01N、0.1N及び1N-水酸化アンモニウム溶液の順で溶出させ、採取した画分の放射能を測定した。

定量はプレート上のバンド又はスポットを掻き取り、LSCで放射能を測定した。

尚、放射能濃度 (ppm) は以下の式の如く、試料 g 当りの¹⁴C—放射能の量を比放射能で割って求めた。

$$\text{ppm} = \frac{\text{試料の dpm}}{\text{試料の重量 (g)} \times \text{比放射能 (dpm/\mu g)}}$$

結果：1) 燃焼分析で得られたらっかせいの各分析部位の総放射能 (ppm) を以下の表に示した。

つる (茎葉)		殻		子実	
¹⁴ C—	¹⁴ C—	¹⁴ C—	¹⁴ C—	¹⁴ C—	¹⁴ C—
13.679	13.485	1.044	1.296	0.064	3.977

測定した試料の内、最も残留放射能の高い植物部位はつる (茎葉) であった。子実中の残留放射能は標識部位により顕著な差があった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) らっかせい試料の各溶媒抽出において、回収された¹⁴C-放射能に対する% (ppm) を以下の表に示した。

分析部位	つる (茎葉)		殻		子 実	
	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C-
理論上の 回収率 (%) *	130.53	183.0	82.62	83.91	79.89	84.04
メタノール/ 水抽出	82.64 (11.304)	83.1 (11.209)	80.51 (0.840)	85.32 (1.106)	39.64 (0.025)	83.32 (3.314)
KOH/ メタノール抽出	9.04 (1.236)	8.8 (1.187)	7.14 (0.075)	4.09 (0.053)	0 (0)	9.14 (0.363)
HCl/ メタノール抽出	-	-	-	-	3.88 (0.002)	-
結合型 残 留	8.32 (1.138)	8.1 (1.089)	12.36 (0.129)	10.59 (0.137)	56.48 (0.036)	7.54 (0.300)

$$* \frac{\text{回収された放射能}}{\text{燃焼法で得られた放射能}} \times 100$$

メタノール/水で抽出したところ、¹⁴C- フェンブコナゾール処理子実以外の試料から、総放射能の80~85%が抽出された。次いで、KOH/メタノールで抽出するとさらに7~10%が回収された。残りの非抽出性放射能は結合型残留であった。

一方、¹⁴C- フェンブコナゾール処理子実では残留放射能の43.5%が抽出されたにすぎず、残り56.5%は結合型残留であった。

3) ¹⁴C- フェンブコナゾール処理子実における分配後に得られた各層の回収された放射能に対する% (ppm) を以下の表に示した。

分析部位	子 実
標識化合物	¹⁴ C-
酢酸エチル層	15.87 (0.010)
ブタノール層	13.52 (0.009)
水 層	14.13 (0.009)
回収率 (分配時)	107.8 (0.030)

抽出性放射能は酢酸エチル、ブタノール及び水面分にほぼ均等に分配され、各画面中の放射能濃度は0.01ppmであった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

4) 各分析部位、各標識化合物ごとに同定された個々の代謝物の量を次頁の表に示した。

つる中の残留放射能をTLCで定量したところ、主要代謝物として親化合物、
が認められた。

¹⁴C- フェンブ

コナゾール処理つる試料からは、
出された。つるでは、残留放射能の約92%が同定された。

検

順相TLC、逆相TLC及びHPLCを用いた各種クロマトグラフィーで代謝物標品と
比較することにより、
同定した。

殻試料もTLCで定量したところ、この場合も親化合物
が主要代謝物
であった。

殻中残留放射能の約86%が同定された。

¹⁴C- フェンブコナゾール処理子実試料の残留放射能は¹⁴C- フェン
ブコナゾール処理子実試料と比較してはるかに高かった。

以上の結果から、らっかせいにおけるフェンブコナゾールの代謝経路は、すでにもも及び小麦
の代謝試験で認められた分解経路と同様であると考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

らっかせいにおけるフェンブコナゾールの推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(4) てんさいにおける代謝試験

(資料 No.9)

試験機関：

(GLP)

報告書作成年：1997年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

比放射能：

放射化学的純度：

供試植物：てんさい (SS181種) (1995年6月16日 播種)

方法：非標識フェンブコナゾール純品 で希釈した ^{14}C -フェンブコナゾール を用いて乳剤を調製し、乳剤を水で希釈して2.4mg (有効成分) /mlの散布液を調整後、1ポンド (有効成分) /エーカーの処理量で1995年7月25日、9月27日及び12月15日の3回散布した。

1995年12月22日にてんさいの茎葉及び根部を採取し、根部は土壌を落とした後、更に水洗後乾燥し、茎葉及び根部は冷凍保存した。葉及び根部は一部を均質化後燃焼法で分析した。ホモジネートした各試料を $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ (95/5)で抽出し、抽出液 (AQ-1と称す) の放射能をLSCで測定した。茎葉部の $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ 抽出液は更にヘキサンで分配後、 $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ 画分 (AQ-2と称す) とヘキサン画分をLSCで測定し、根部及び茎葉部の抽出残渣は風乾後燃焼法により放射能を測定した。

茎葉部の $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ 画分からHPLC放射能領域を採取し、0.1M酢酸塩緩衝液中 β -グルクロニダーゼ溶液を加え酵素加水分解後、得られた水溶液をジクロロメタンで分配し、ジクロロメタン画分及び水層画分をLSCで測定した。

水層画分は濃縮後1 N HClを加え酸加水分解し、ジクロロメタンで分配後、得られたジクロロメタン画分及び水画分をLSCで測定した。(図1)

根部の $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ 抽出液、茎葉部のヘキサン分配後の $\text{CH}_3\text{OH}/0.25\text{N HCl}$ 画分及び酸加水分解後のジクロロメタン画分はHPLC及びTCLに供し、更にH

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

PLCにより精製した分画をLC/MS及びLC/MS/MSに供した。

図1 てんさい試料の抽出及び抽出物の分配

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：

(1) 放射能分布

放射茎葉部及び根部の総放射能残留は各々11.982ppm及び0.340ppmであり、それぞれの抽出画分及び残渣中の放射エネルギー分布を表1に示す。

表1. 抽出画分及び残渣中の放射エネルギー分布(%)/残留量(ppm)

抽出画分	茎 葉 部		根 部	
	%分布	残留量(ppm)	%分布	残留量(ppm)
CH ₃ OH/HCl(AQ-1)	96.98	11.620	90.87	0.309
CH ₃ OH/HCl(AQ-2)	94.84	11.363	—	—
ヘキサン	2.14	0.257	—	—
残 渣	3.02	0.362	9.13	0.031

—：該当せず

茎葉部中及び根部中の各々放射能の97%及び91%はCH₃OH/HClにより抽出され、残渣中の放射能はそれぞれ3%及び9%であった。

(2) HPLCによる分析

茎葉部からの抽出画分AQ-2及び根部抽出画分AQ-1のHPLCによる分析結果を表2に示す。

表2 HPLC分析結果

抽出画分	HPLC Rt(分)	茎 葉 部		根 部	
		HPLC 分布(%)	残留量 (ppm)	HPLC 分布(%)	残留量 (ppm)
CH ₃ OH/HCl(AQ-1)			11.620		0.309
フェンブコナゾール(A)	32.0	—	—	90.84	0.281
CH ₃ OH/HCl(AQ-2)			11.363	—	—
フェンブコナゾール(A)	31.5	96.25	10.937	—	—

—：該当せず

茎葉部及び根部抽出画分中の放射性残留物の大部分は親化合物（フェンブコナゾール）であり、
検出された。

(3) TLCによる分析

茎葉部CH₃OH/HCl(AQ-2)画分をHPLCに反復注入して放射能溶出領域画分を採取し、採取した試料のTLC分析に供した結果、
が確

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

認められたが、定量は出来なかった。また、
情報が認められた。

(4) LC/MSによる分析

茎葉部CH₃OH/HCl(AQ-2)画分のHPLCによる親化合物溶出領域画分を更にHPLCで精製し、放射性溶出部をMSで分析したが、
情報は得られなかった。

(5) 酵素加水分解

茎葉部CH₃OH/HCl(AQ-2)画分のHPLCによる4~8分の溶出領域を酵素β-グルクロニダーゼ酵素分解の結果、HPLCで親化合物の保持時間に相当する位置に放射性ピークが総放射能の0.10% (0.012ppm) 確認されたが、
同定出来なかった。

(6) 酸加水分解

酵素分解後の水層について酸による加水分解の結果、HPLCで
親化合物の保持時間に相当する位置に放射性ピークが
0.22% (0.026%) 認められた。

結論：¹⁴C-フェンブコナゾールを葉茎処理したてんさいにおける葉茎部及び根部中の残留の大部分(根部82.5%~葉茎部91.3%)は、親化合物であり、
が含まれていた。

以上のように、てんさいにおけるフェンブコナゾールは比較的安定であり、僅かに分解した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

てんさいにおけるフェンブコナゾールの推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5) 各種作物中の

測定

(参考資料 No. 3)

試験機関:

報告書作成年: 1989年

分析対象化合物:

化学名:

構造式:

供試植物: マスタード、コラード、かぶ、もも及び小麦

分析方法: 試料をメタノール及び塩酸で抽出した後、陽イオン交換カラムを用いて精製した。

この誘導体をシリカゲルカラム、次いでアロックスカラムで精製した後、NPDガスクロマトグラフィーで定量した。

結果: ^{14}C - $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ フェンブコナゾールを処理した各作物について、残留分析で得られた処理区及び無処理区の濃度並びに添加回収試験での濃度を次頁の表に示した。

本試験報告書には、各作物ごとの分析結果のみが添付されているだけで、この分析結果に対する考察及び結論に該当するような記載はないので、代って申請者が以下に考察します。

無処理区の作物から検出された濃度は、かぶの根茎の 0.07ppm からももの果実の 0.53ppm までの範囲であった。

のバックグラウンド濃度が高いことに伴って添加回収試験の回収率も 15%から 101%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分析結果 (ppm)

作物名	処理薬剤	残留分析による濃度	の実際残留量 ^a (処理区-無処理区)	添加回収試験 ^a の回収率 (%)
マスタード ^b	無処理区	0.37		
	14C-	0.60	0.23	
	14C-	0.90	0.53	
	添加回収 (1.0 ppm)	0.75	0.38	38.0
コラード ^b	無処理区	0.15		
	14C-	8.86	8.71	
	14C-	1.67	1.52	
	添加回収 (1.0 ppm)	1.16	1.01	101.0
かぶの葉 ^b	無処理区	0.22		
	14C-	3.49	3.27	
	14C-	1.82	1.60	
	14C-	5.37	5.15	
	14C-	3.23	3.01	
	添加回収 (1.0 ppm)	0.50	0.28	28.0
かぶの根茎	無処理区	0.067		
	14C-	2.53	2.463	
	14C-	1.45	1.383	
	添加回収 (0.1 ppm)	0.14	0.073	73.0
	添加回収 (1.0 ppm)	0.53	0.463	46.3
ももの果実 ^b	無処理区	0.53		
	14C-	0.44	-0.09	
	添加回収 (1.0 ppm)	0.68	0.15	15.0
小麦の種子 ^b	無処理区	0.15		
	14C-	0.12	-0.03	
	添加回収 (1.0 ppm)	1.07	0.92	92.0

(注)

- a : 申請者が独自に作成した項目である。
 なお、添加回収試験の回収率 (%) は、 実際残留量を添加濃度で
 除して算出した。
- b : 0.1ppm 添加回収試験を実施したが、無処理区の 濃度が高いため、
 意味のあるデータは得られなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 土壌における代謝試験

(1) フェンブコナゾールの土壌代謝試験

(資料 No. 10)

試験機関：

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌：2種類の土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌 No.	土性	構成成分 (%)			有機 質 %	pH	陽イオン 交換容量 (me/100g)	容水 量 %	仮比重
		砂	シルト	粘土					
I	Lawrenceville シルト質埴壤土	9.2	60.8	30.0	1.6	6.4	8.3	21	1.20
II	Pasquotank 砂壤土	65.2	22.8	12.0	2.4	4.9	11.4	11	1.00

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験方法： ^{14}C —及び ^{14}C —フェンブコナゾールをメタノールに溶解して200ppmの処理液を調製した後、この溶液1.0mlをセルロース1gに添加して1ppmとし、各土壌200gに処理した。

試験は好氣的試験、無菌試験（好氣的）及び嫌氣的試験の30日間好氣的熟成試験の3つの系で行った。

① 好氣的試験

側室に0.5N水酸化ナトリウム溶液を添加したバイオメーターフラスコに土壌を入れ、好氣的に保存した。処理後363日間定期的に土壌及び水酸化ナトリウム捕集液を採取し、発生した CO_2 の量と土壌中の放射能を測定した。

代謝物の同定・定量には別に標識化合物30ppmを添加した土壌を用い、土壌の抽出は、図1のフローチャートに従って行った。

② 嫌氣的試験

好氣的試験と同様に調製した土壌を30日間好氣的に熟成させた後、窒素ガスと湛水により嫌氣的条件を作り、さらに60日間定期的に土壌及び水を採取し、放射能を測定した。

代謝物の同定・定量には別に標識化合物30ppmを添加した土壌を用い、土壌の抽出は、図1のフローチャートに従って行った。

③ 無菌試験

高圧蒸気で殺菌した土壌を用いて、処理後363日間、定期的に土壌及び捕集液を採取し、発生した CO_2 の量と土壌中の放射能を測定した。

尚、液体試料及び土壌はそれぞれLSC及び燃焼法で放射能を測定した。

さらに、各採取時点のフェンブコナゾールの濃度 (C_t) を時間に対してプロットし、以下の式で速度常数 (k) を算出し、半減期 ($t_{1/2}$) を求めた。

$$C_t = A e^{-kt}, \quad t_{1/2} = \ln 2 / k$$

A=時間0におけるフェンブコナゾール濃度 t=時間

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

好氣的試験の結果：

- 1) 各試料採取時において各土壌・各標識化合物ごとに代表として、1つのフラスコのCO₂の発生量と¹⁴C物質収支を以下の表に示した。

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール				¹⁴ C- フェンブコナゾール			
土壌 No. /フラスコNo.		土壌 I /フラスコ1		土壌 II /フラスコ6		土壌 I /フラスコ3		土壌 II /フラスコ8	
分析部位		¹⁴ CO ₂	回収率	¹⁴ CO ₂	回収率	¹⁴ CO ₂	回収率	¹⁴ CO ₂	回収率
試料採取時期 (日)	0	0	100.0	0	100	0	100.0	0	100
	7	0.01	99.91	0.02	93.39	0.40	100.67	0.38	96.70
	14	0.03	98.19	0.03	93.82	1.25	97.01	1.50	89.12
	21	0.05	99.29	0.06	101.01	2.09	104.82	2.78	94.43
	28	0.09	75.40	0.11	93.88	3.21	98.80	4.31	88.33
	44	0.12	91.64	0.22	95.36	5.53	95.95	6.79	89.81
	61	0.15	98.05	0.38	95.95	8.41	90.73	8.69	92.07
	90	0.27	94.67	0.68	95.37	12.90	87.61	11.68	92.93
	120	0.39	96.75	0.82	97.37	15.58	95.55	13.91	96.43
	181	0.61	93.66	1.05	92.15	21.11	92.22	16.30	96.83
	240	0.90	90.04	1.22	93.09	28.16	93.63	19.40	93.74
363	1.23	96.43	1.51	96.18	37.16	102.77	21.52	103.63	

(注) ¹⁴CO₂の数値は、各試料採取時の試料中の放射能に対する%である。

回収率の数値は、0日の土壌中の放射能に対する%である。

¹⁴C- フェンブコナゾールの試験において、土壌 I では処理後363日までにフェンブコナゾールの35~37%がCO₂に無機化され、土壌 II でも21%が無機化された。土壌の種類又は処理土壌と無処理土壌との間で微生物の呼吸の差はほとんど認められず、累積¹⁴CO₂発生量は処理土壌で13.8~16.4mg/g土壌、無処理土壌で17.2~18.4mg/g土壌の範囲にあった。

¹⁴C-放射能の回収率は全体的にきわめて高く、95~116%の範囲にあったことから、揮発性物質の揮散による放射能の損失はなかったと考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) アセトニトリル/1.0M酢酸で抽出した土壌抽出液をさらに酢酸エチルで分配した時の抽出効率について各土壌・各標識化合物ごとに代表として1つのフラスコの例を以下の表に示した。

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No./フラスコNo.		土壌 I / フラスコ1				土壌 II / フラスコ6			
分析部位		E	A	B	Ex	E	A	B	Ex
試料採取時期 (日)	0	96.15	0.37	3.48	96.52	96.82	0.24	2.94	97.06
	7	97.40	0.64	1.96	98.04	96.46	0.67	2.86	97.14
	14	96.34	1.27	2.40	97.60	95.20	1.15	3.65	96.35
	21	93.78	2.60	3.62	96.38	91.93	2.39	5.68	94.32
	28	92.02	1.47	6.50	93.50	88.55	1.83	9.61	90.39
	44	89.38	2.57	8.05	91.95	84.84	2.81	12.35	87.65
	61	83.94	3.67	12.38	87.62	83.33	2.66	14.01	85.99
	90	83.80	5.03	11.16	88.84	80.03	4.73	15.24	84.76
	120	76.97	5.48	17.55	82.45	81.16	5.30	13.54	86.46
	181	75.75	6.22	18.03	81.97	74.27	3.74	21.98	78.02
	240	68.22	8.21	23.56	76.44	74.72	3.23	22.06	77.94
	363	63.00	9.39	27.62	72.38	76.23	3.24	20.52	79.48

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No./フラスコNo.		土壌 I / フラスコ3				土壌 II / フラスコ8			
分析部位		E	A	B	Ex	E	A	B	Ex
試料採取時期 (日)	0	97.14	0.41	2.45	97.55	96.43	0.22	3.35	96.65
	7	98.04	0.28	1.68	98.32	96.77	0.36	2.87	97.13
	14	96.90	0.46	2.64	97.36	96.22	0.00	3.78	96.22
	21	96.25	0.00	3.75	96.25	93.70	0.81	5.49	94.51
	28	93.30	0.27	6.43	93.57	91.63	0.28	8.09	91.91
	44	91.67	0.37	7.97	92.03	88.75	0.28	10.97	89.03
	61	86.40	0.45	13.15	86.85	85.98	0.49	13.53	86.47
	90	87.89	0.78	11.33	88.67	84.91	0.46	14.62	85.38
	120	83.86	0.41	15.73	84.27	82.12	0.58	17.29	82.71
	181	82.77	1.21	16.02	83.98	84.40	0.85	14.75	85.25
	240	75.75	0.68	23.57	76.43	81.66	0.88	17.47	82.53
	363	73.43	1.07	25.51	74.49	84.13	0.95	14.92	85.08

(注) E : 酢酸エチル層 A : 水溶液画分 B : 結合型残留
Ex : 抽出効率% (E+A)

処理直後では、いずれの試料でも抽出効率が95%以上であったが、処理後の時間の経過によってもって¹⁴C-残留放射能の土壌からの抽出が困難になった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3) 各試料採取時における各土壌・各標識化合物ごとに単離された代謝物の量について代表として1つのフラスコの例を以下の表に示した。

① ¹⁴C- フェンブコナゾール

土壌No. / フラスコNo.		土 壌 I / フ ラ ス コ 1					
代 謝 物		全 放 射 能 に 対 す る %					
		親化合物					
試 料 採 取 時 期 (日)	7	93.65					
	14	93.12					
	21	88.54					
	28	83.08					
	44	80.88					
	61	74.01					
	90	74.01					
	120	59.98					
	181	59.65					
	240	54.03					
	363	45.47					

土壌No. / フラスコNo.		土 壌 II / フ ラ ス コ 6					
代 謝 物		全 放 射 能 に 対 す る %					
		親化合物					
試 料 採 取 時 期 (日)	7	94.48					
	14	96.28					
	21	79.14					
	28	94.90					
	44	79.20					
	61	75.32					
	90	69.24					
	120	61.73					
	181	65.16					
	240	61.33					
	363	57.07					

(注) - : 測定せず

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

② ¹⁴C- フェンブコナゾール

土壌No. / フラスコNo.		土 壤 I / フ ラ ス コ 3				
代 謝 物		全 放 射 能 に 対 す る %				
		親化合物				
試 料 採 取 時 期 (日)	7	95.67				
	14	95.81				
	21	88.56				
	28	88.53				
	44	76.01				
	61	69.68				
	90	74.64				
	120	58.07				
	181	55.54				
	240	44.55				
	363	32.65				

土壌No. / フラスコNo.		土 壤 II / フ ラ ス コ 8				
代 謝 物		全 放 射 能 に 対 す る %				
		親化合物				
試 料 採 取 時 期 (日)	7	91.04				
	14	96.38				
	21	89.48				
	28	95.27				
	44	78.73				
	61	70.70				
	90	61.77				
	120	60.68				
	181	58.57				
	240	59.24				
	363	48.88				

(注) - : 測定せず

同定された。

4) 半減期

土壌 I 及び II における半減期は、それぞれ258日及び367日であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

嫌氣的試験の結果：

- 1) 30日間の好氣的熟成期間終了時において、¹⁴C- フェンブコナゾールの0.06~0.1%、¹⁴C- フェンブコナゾールの2.49~3.23%が、¹⁴CO₂に無機化された。
- 2) 各試料採取時における各土壌・各標識化合物ごとに代表として1つのフラスコの¹⁴C物質収支を以下の表に示した。

① ¹⁴C- フェンブコナゾール

土壌No. / フラスコNo.		土壌 I / フラスコ15A			土壌 II / フラスコ18A		
分析部位		ろ過水溶液	土壌	回収率	ろ過水溶液	土壌	回収率
試料採取時期 (日)	0	—	100	102.26	—	100	94.37
	17	2.47	97.53	108.27	3.66	96.34	119.01
	30	1.74	98.26	99.25	1.30	98.70	80.99
	60	1.56	98.44	87.97	1.01	98.99	84.51

② ¹⁴C- フェンブコナゾール

土壌No. / フラスコNo.		土壌 I / フラスコ16A			土壌 II / フラスコ19A		
分析部位		ろ過水溶液	土壌	回収率	ろ過水溶液	土壌	回収率
試料採取時期 (日)	0	—	100	95.94	—	100	95.83
	17	0.90	99.1	90.78	1.04	98.96	88.19
	30	0.49	99.51	89.36	0.57	99.43	89.58
	60	0.87	99.13	87.94	0.38	99.62	79.86

(注) 表中の数値は、各試料採取時の試料中の放射能に対する%である。
回収率の数値は、好氣的熟成期間開始時の土壌中の放射能に対する%である。

ろ過水溶液からは処理放射能の微量が検出されたにすぎず、その値は1~4%の範囲内であった。

- 3) 土壌抽出液を酢酸エチルで分配した時の抽出効率について、各土壌・各標識化合物ごとに代表として1つのフラスコの例を以下の表に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No. / フラスコNo.		土壌 I / フラスコ15A				土壌 II / フラスコ18A			
分析部位		E	A	B	Ex	E	A	B	Ex
試料 採取 時期 (日)	0	91.49	2.31	6.20	93.80	87.69	3.23	9.08	90.92
	17	74.00	1.83	24.18	75.82	71.48	2.23	26.28	73.72
	30	67.59	0.72	31.69	68.31	—	—	—	—
	60	77.27	0.99	21.75	78.25	76.36	1.87	21.77	78.23

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No. / フラスコNo.		土壌 I / フラスコ16A				土壌 II / フラスコ19A			
分析部位		E	A	B	Ex	E	A	B	Ex
試料 採取 時期 (日)	0	92.15	1.00	6.85	93.15	88.72	0.94	10.34	89.66
	17	73.05	0.49	26.47	73.53	76.79	0.57	22.64	77.36
	30	69.56	0.43	30.02	69.98	77.72	0.41	21.87	78.13
	60	77.29	0.78	21.94	78.06	76.40	0.38	23.22	76.78

(注) E : 酢酸エチル層 A : 水溶液画分 B : 結合型残留
Ex : 抽出効率% (E+A)

試験開始後、抽出効率は68~78%であり、期待したよりも低かった。
これは本試験で使用した土壌に対してフェンブコナゾールの吸着性が高かったためであり、急速に分解されたことによるものではない。

4) 0日目及び60日における各土壌・各標識化合物ごとの代謝物の組成を以下の表に示した。

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No. / フラスコ No.		土壌 I / フラスコ15A				土壌 II / フラスコ18A			
代謝物		全放射能に対する%				全放射能に対する%			
		親化合物				親化合物			
試料採取 時期 (日)	0	77.01				81.98			
	60	72.46				71.48			

標識化合物		¹⁴ C- フェンブコナゾール							
土壌 No. / フラスコNo.		土壌 I / フラスコ16A				土壌 II / フラスコ19A			
代謝物		全放射能に対する%				全放射能に対する%			
		親化合物				親化合物			
試料採取 時期 (日)	0	80.82				83.86			
	60	72.27				76.09			

抽出性放射能は主として親化合物
た。

い

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5) 半減期

土壌 I 及び II における半減期は、それぞれ451日及び655日であった。

無菌試験の結果：無菌土壌ではフェンブコナゾールの分解は認められなかった。

以上の結果から、土壌におけるフェンブコナゾールの想定代謝分解経路図を推定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

土壤中におけるフェンブコナゾールの推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 土壌からぶどうへの移行試験

(参考資料 No. 1)

試験機関：
報告書作成年：1986年

供試標識化合物：
化学名；
構造式；

供試土壌：用いた土壌の特性を以下の表に示した。

土性	構成成分 (%)			有機物 含量	pH	陽イオン交換容量 (me/100g)
	砂	粘土	シルト			
シルト質壤土	16	20	64	2.4%	6.9	7.1

供試植物：ぶどう (Concord種)

方法： 0.052gを水175mLに溶解した後、Concord種ぶどうを栽培している棚の土壌 (区画：2 フィート x 10 フィート) に25 lb AI/acreの割合で1回処理した。処理日は1985年10月17日であった。
なお、散布のドリフトによりぶどうへの汚染を防止するため、主要な茎及び枝をアルミホイルで覆った。
処理327日後に採取したぶどう試料について、燃焼法で放射能を測定した。

結果：ぶどう中の残留量は であつた。
検出された残留量は非常に低いけれども、
土壌からぶどうに移行すると考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3)

無作為土壌調査

(参考資料 No. 2)

試験機関：

報告書作成年：1992年

分析対象化合物：

化学名；

構造式；

調査対象土壌：カリフォルニア州において、農業地域及び非農業地域の計 68 地点を無作為に選定し、その中央部分から半径 50 フィートの範囲内から深度 3 インチまでの土壌を各 100g 採取した。

なお、農業地域とは過去 2～3 年間化学農薬が処理されたが、
散布していない場所を表す。

また、非農業地域とは過去 10 年以上にわたって一切農薬を散布していない場所を表す。
採取した土壌の地域別及び農業／非農業地域別の概略を下表に示した。

地 域	農業地域	非農業地域
南 部	10ヶ所	10ヶ所
中 部	16ヶ所	16ヶ所
北 部	8ヶ所	8ヶ所

分析方法：40gの土壌を0.01Mのリン酸カリウム緩衝液で抽出した後、

塩
化メチレンで2回分配した後、Bio-Silカラムクロマトグラフィーで精製する。

NPDガスクロマトグラフィーで定量する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：各地域ごとの分析結果を以下の表に示した。

なお、各分析値は添加回収試験で得られた平均回収率 90% で補正した。

また、最初の土壌試料の分析値が検出限界 (1.5ppb) 未満であって同地域の別の土壌試料の分析値が 1.5ppb から定量限界である 5ppb の範囲内の場合、平均値の計算には、1.5ppb の代わりにその 1/2 の値である 0.75ppb を用いた。

地 域	分析値 ppb (地点数)	
	農業地域	非農業地域
南 部		
中 部		
北 部		

* : NDRは、検出限界 (1.5ppb) 以下

0.00の数値は、分析時のピーク面積が0である。

各地域ごとの検出最大値とその平均値を以下の表に示した。

地 域	検出 ppb 最大値 全地域	検出 ppb 最大値 農業地域	検出 ppb 最大値 非農業地域
南 部			
中 部			
北 部			
州全体の平均			

68ヶ所の内、29ヶ所、

範囲であった。

29ヶ所の土壌試料から

示唆された。

また、州内の採取地点における地理上の違いは

示唆された。

以上の結果から

地理上の所在地あるいは農業／非農業地域
ことが考えられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

4. 土壌吸着

フェンブコナゾール標準品を用いた土壌吸着試験

(資料 No.11)

試験機関：
報告書作成年：1995年

検体の純度：

供試土壌：4種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

項目	I	II	III	IV
土壌群名	細粒グライ土	灰色台地土	中粗粒黄色土 大代統	砂丘未熟土
採取場所	福島植防郡山	愛知農総試	岡山農試	日植防研宮崎
土性	CL	SCL	SCL	S
砂 (%)	53.4	68.0	60.5	87.1
シルト (%)	22.8	14.5	17.5	5.7
粘土 (%)	23.8	17.5	22.0	7.2
有機炭素含有率	0.96	1.11	0.69	1.56
有機炭素測定法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法
pH H ₂ O	6.8	6.8	6.7	5.8
KCl	6.7	6.0	5.5	6.3
陽イオン交換容量	13.5	7.9	8.7	7.0
りん酸吸収係数	540	290	350	660
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	カオリン鉱物 イライト	ハロイサイト	ハロイサイト

試験方法：OECDのガイドラインによる方法に準拠した。

試験操作；あらかじめ遠沈管内に試験土壌（風乾細土）5gを秤取り、純水5mLを加え、一夜放置する。一定量を0.01M-CaCl₂溶液で希釈した検体の0.188、0.565、1.13及び2.26ppm溶液20mLを遠沈管内に加えて密栓後、恒温槽内（25±1℃）で平衡化試験結果に基づき、24時間振とうする。平衡化に達した後、3,000rpmで15分間遠心分離し、上澄液と残土を得る。上澄液は、ジクロロメタンで抽出後、ガスクロマトグラフィー（NPD）で定量する。

一方、残土はアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶し、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー（NPD）で定量する。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結果：吸着試験の結果を以下に示した。

(1) $K_{F^{ads}}$ 及び $K_{F^{ads}OC}$

土 壌	1/n ¹⁾	$K_{F^{ads}}$ ¹⁾	r ¹⁾	OC% ²⁾	$K_{F^{ads}OC}$ ³⁾
I	0.821	27.6	0.999	0.96	2,880
II	0.800	26.5	0.998	1.11	2,390
III	0.826	25.6	0.999	0.69	3,710
IV	0.793	9.60	0.998	1.56	615

1) : Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌中の有機炭素含有率

3) : $K_{F^{ads}}$ を土壌のOC%で割り求めた有機炭素吸着係数

(2) 物質収支 (1.13ppm試験溶液)

土壌 No.	初期量 (μ g)	プレート到着時 の吸着量 (μ g)	平 衡 溶液中 (μ g)	不 足 量 (μ g)	回収率 (%)	
					実測値	平均値
I	22.60	18.21	2.61	1.78	92.1	92.3
	22.60	18.29	2.62	1.69	92.5	
II	22.60	18.46	2.62	1.52	93.3	92.4
	22.60	18.03	2.66	1.91	91.5	
III	22.60	18.66	2.83	1.11	95.1	95.6
	22.60	18.88	2.83	0.89	96.1	
IV	22.60	15.29	6.89	0.42	98.1	96.4
	22.60	14.68	6.74	1.18	94.8	

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5. 光分解

(1)

水中光分解試験

(資料 No.12)

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

比放射能

放射化学的純度

供試水：オートクレーブで滅菌したリン酸 (pH7) の緩衝液

光源：キセノンランプ (UVフィルター付、290nm以下カット)、147.4W/m²

測定波長範囲；330~800nm

方法：

処 理；緩衝液を入れた試験管に¹⁴C-フェンブコナゾールのメタノール溶液を添加して1.5及び3.0ppmの水溶液を調製した。

照射後の揮散性放射能を捕集するために、ポリウレタン、0.1N-KOH及び0.1N-H₂SO₄を入れたトラップを装着し、キセノン光を12時間の明暗周期で30日間、25°Cで照射した。

試料採取；1.5ppmの水溶液は照射後0、3、7、14、21及び30日に試料を採取し、3.0ppmの水溶液は照射後30日に採取した。試料は2連制とした。

揮散性放射能の測定；KOH及びH₂SO₄捕集液は、直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定し、ポリウレタンに捕集された放射能はメタノールで抽出後、LSCで測定した。

放射能の抽出及び測定；試料の一部をLSCで測定後酢酸エチルで抽出し、各画分の放射能をLSCで測定した。酢酸エチル抽出画分は薄層クロマトグラフィー (TLC) に供した。

光分解物の分析；酢酸エチル抽出物を想定光分解物標品との一次元Co-TLCに供し、光分解物を同定するとともにTLCラジオスキャナーで定量した。

30日後の試料の抽出物については液体クロマトグラフィーに供し、想定光分解物標品と保持時間を比較した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：1) 各画分の放射能の推移を下表に示した。

日 数	各分画の添加放射能に対する割合 (%)				
	酢 酸 エチル層	水 層	メタノール 洗浄液	揮発性 物 質	合 計
0日	106.79	0.65	0.01	0.00	107.45
3日	101.29	0.51	0.01	0.00	101.81
7日	103.54	0.48	0.01	0.01	104.02
14日	105.80	0.47	0.01	0.00	106.26
21日	104.17	0.48	0.12	0.00	104.76
30日	104.43	0.51	0.04	0.00	104.98
14日 (暗所対照)	104.17	0.53	0.01	0.00	104.71
30日 (暗所対照)	101.54	0.67	0.03	0.00	102.23
30日 (3ppm)	97.61	0.51	0.04	N/A	98.15
平均回収率 (%)	104.88				

添加した放射能の大部分 (97~106%) は酢酸エチルで抽出された。

また、各画分の割合 (%) については光照射区のいずれの試料とも暗所対照区と差異はなかった。

2) 酢酸エチル抽出画分のTLCによる光分解物の分析結果を下表に示した。

光分解物	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	3日	7日	14日	21日	30日
フェンブコナゾール	104.65	104.48	104.25	103.85	103.45	102.93

抽出された放射能は全てフェンブコナゾール由来であり、光分解物は検出されなかった。

フェンブコナゾールはpH7の緩衝液中では殆ど光分解を受けず、その半減期は1,283.3日と計算された。

自然太陽光下での推定半減期 (東京春換算値) は1048.8日と計算された

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 自然水中光分解試験

(資料 No.13)

試験機関：
報告書作成年：1994年

供試標識化合物：

化学名；

構造式；

比放射能：
放射化学的純度：

供試水：非滅菌自然水

採取場所；Lake Afton (Yardley、ペンシルバニア州)

水質；

pH	蒸発残留物			導電率		Ca ²⁺	Cu ²⁺	Fe ²⁺	Mg ²⁺
7.27	140mg/L			195 μ mhos/cm		18.0	<0.02	0.2	5.8
K ⁺	Na ⁺	Br ⁻	Cl ⁻	F ⁻	N(NO ₃ ⁻)	N(NO ₂ ⁻)	PO ₄ ³⁻	SO ₄ ²⁻	
3.3	9.5	<3.0	15.0	<0.5	<0.5	<0.5	<5.0	18.0	

陽イオン、陰イオンの濃度：mg/l

光源：キセノンランプ (UVフィルター付、290nm以下カット)、148.0W/m²

測定波長範囲；330~800nm

方法：

処理；自然水を試験管に入れ、¹⁴C-フェンブコナゾールのアセトニトリル溶液を添加して、1.5ppm及び高用量として3.0ppmの水溶液を調製した。

照射後の揮散性放射能を捕集するために、ポリウレタン、0.1N-KOH及び0.1N-H₂SO₄を入れたトラップを装着し、キセノン光を12時間の明暗サイクルで30及び60日間、24.2±0.6°Cで照射した。

試料の採取；1.5ppmの水溶液は照射後0、3、7、14、21及び30日に採取した。試料は2連制とした。3.0ppmの水溶液は照射後30日目に採取した。

また、暗所対照試料は処理後14及び30日目に採取した。

揮散性放射能の測定；KOH及びH₂SO₄捕集液は直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定し、ポリウレタンに捕集された放射能はメタノールで抽出後LSCで測定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

放射能の抽出及び測定；0、3、14、21及び30日の試料は塩化メチレンで抽出し、7日の試料は塩化メチレン抽出後、さらに水層を1N-HClでpH1とし塩化メチレンで抽出した。各画分の放射能をLSCで測定し、塩化メチレン抽出画分は濃縮して薄層クロマトグラフィー（TLC）に供した。

光分解物の分析；塩化メチレン抽出物を想定光分解物標品との一次元Co-TLCに供し、光分解物を同定するとともにTLCラジオスキャナーで定量した。30日後の試料の抽出物については液体クロマトグラフィーに供し、想定光分解物と保持時間を比較し、またGC/MSにより分析した。

結果：1) 各画分の放射能の推移を下表に示した。

画 分	添加放射能に対する割合 (%)								
	0日	3日	7日	14日	21日	30日	14日*	30日*	
塩化メチレン層	102.57	99.76	96.87	97.24	99.01	84.33	107.55	102.20	
水 層	0.64	1.26	5.15	6.12	6.51	17.93	1.00	1.21	
揮散性物質	—	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01	
試験管洗浄液	0.01	0.02	0.08	0.29	0.11	0.23	0.52	0.40	
合 計	103.22	101.04	102.11	103.65	105.62	102.49	109.07	103.81	
平均回収率 (%)								103.02	

*：暗所対照 —：実施せず

照射時間が長くなるに従って水層画分の放射能は増加し、30日で17.93%に達した。

2) 塩化メチレン抽出画分のTLCによる光分解物の分析結果を下表に示した。

光分解物	添加放射能に対する割合 (%)							
	0日	3日	7日	14日	21日	30日	14日*	30日*
フェンブコナゾール(A)	101.96	99.16	94.91	93.46	94.68	75.94	106.58	101.48

*：暗所対照 nd：検出せず —：実施せず

水層画分のTLCによる光分解物の分析結果を下表に示した。

光分解物	添加放射能に対する割合 (%)					
	0日	3日	7日	14日	21日	30日
フェンブコナゾール(A)	—	—	—	—	—	nd

nd：検出せず —：実施せず

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

照射後30日で、

同定された。

フェンブコナゾールは自然水中では光分解を受け、その半減期は86.65日と計算された。

自然太陽光下での推定半減期（東京春換算値）は70.8日と計算された

6. 加水分解

水中における加水分解試験

(資料 No.14)

試験機関：
報告書作成年：1988年

供試標識化合物：
化学名；

構造式；

比放射能：
放射化学的純度：

方法：pH 5、7及び9の緩衝液に溶解した0.01ppmの¹⁴C-フェンブコナゾール溶液を25±1℃の暗黒条件下にインキュベートした。インキュベート開始後0、1、2、4、8、15、22及び30日に試料を採取した。採取液を酢酸エチルで抽出し、薄層クロマトグラフィー (TLC) 及び液体シンチレーションカウンター (LSC) により分析した。

(緩衝液組成)

pH5：0.1M酢酸ナトリウム／0.1M酢酸

pH7：0.1Mりん酸二水素カリウム／0.1N水酸化ナトリウム

pH9：0.025Mほう酸ナトリウム／0.1N塩酸

結果：試験30日目まで、フェンブコナゾールの平均回収率はpH 5、7、9でそれぞれ99.1、99.3及び98.7%であり、加水分解はみとめられなかった。
データの標準誤差から推定した緩衝液pH 5、7及び9における半減期は、次のとおりであった。

pH	半減期
pH 5	2,210日
pH 7	3,740日
pH 9	1,340日

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

代謝分解のまとめ

フェンブコナゾールの動物、植物、土壌、水中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、結果の概要を74～75頁に、代謝経路図を76頁に示した。

動物：

先ず最初を実施した試験（資料No.2）の結果から、フェンブコナゾール（ ^{14}C -フェンブコナゾール）をラットに単回経口投与すると、急速に消化管から吸収され、血中濃度は $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 投与群で投与3時間後に、 $100\text{mg}/\text{kg}$ 投与群で投与3～6時間後に最高値に達した。最高血漿濃度は $100\text{mg}/\text{kg}$ 投与群で13～14ppmに達し、血漿からの ^{14}C -フェンブコナゾールの排泄半減期は二相性を示し、急速相及び緩徐相でそれぞれ7.4及び49.7時間であった。

一方、 ^{14}C -フェンブコナゾールは24～48時間以内に急速に排泄され、その大部分が糞中から排泄された。静脈内投与により急速に ^{14}C -フェンブコナゾールの多くが糞から検出されたことから、胆汁排泄が主要排泄経路であると推察された。組織中の放射能濃度については投与6時間後に最高値に達し、その内最も放射能濃度が高かったのは肝であり、さらに副腎、腎の順に高い濃度が検出された。しかしながら、投与96時間後では組織及び残りのカーカスには投与量の0.8%以下しか含まれていないことから、 ^{14}C -フェンブコナゾールは組織中に蓄積しないと考えられる。

さらに、追加で実施した試験（資料No.3）の結果からも、同様に ^{14}C -フェンブコナゾールの大部分は2日以内に急速に排泄され、組織及び残りのカーカスにはそれぞれ投与量の0.2～0.8%及び0.2～3%と ^{14}C -放射能は極めて少量であった。胆管カニューレを施したラットから、2日後までに ^{14}C -放射能の大部分が胆汁中に排泄された。

最初の代謝物の同定に関する試験（資料No.1）では、経口投与後 ^{14}C -フェンブコナゾールは

生成した。これらの代謝物の割合は尿
認められた。排泄物中から回収された親化合物、フェンブコナゾールは雄及び雌でそれぞれ8及び13%であり、

であった。さらに、

検出された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

別の代謝物の同定に関する試験（資料No.4）においても、

同

定できた。

また、 ^{14}C - フェンブコナゾールを14週齢の妊娠雌ラット（妊娠18日）及び非妊娠雌ラットに100mg/kgの用量で単回経口投与した試験（試料No.5）では、投与24時間後に投与量のそれぞれ36及び31%が排泄された（妊娠雌：尿5% 糞31%、非妊娠雌：尿8% 糞23%）。妊娠雌と非妊娠雌の間で排泄パターンに顕著な差は認められなかった。

妊娠雌及び非妊娠雌では、投与量のそれぞれ55及び61%の放射能が体内に残留し、その内消化管（内容物を含む）が約半分を占め、次いで肝臓、カーカスの順であった。妊娠雌の胎児の放射能は投与量の1.0%であった。胎児中の ^{14}C 濃度は母獣の血漿中の濃度よりも低く、胎児への ^{14}C - フェンブコナゾールの移行性は低いと考えられる。

妊娠雌と非妊娠雌の間で臓器・組織中の ^{14}C の体内分布のパターンに顕著な差は認められなかった。妊娠雌及び非妊娠雌における尿中の主要代謝物は

であった。

一方、糞中の主要代謝物は未変化のフェンブコナゾールであった。

植 物：

^{14}C - フェンブコナゾール及び ^{14}C - フェンブコナゾールを約20gA.I./10a/142Lの処理量で開花前から収穫22日前まで約20日間隔で5回散布したものの代謝試験（資料No.6）では、果皮を含む果実のホモジネートから検出された総残留放射能は極めて少量であり、 ^{14}C - で0.12ppm、 ^{14}C - で0.084ppmであった。

モモ果実で同定された 残留化合物はフェンブコナゾール

45 %が検出された。 ^{14}C - から

も同様にそれぞれ15.5 %検出されたが、

なる。

となる。

一方、小麦の代謝試験（資料No.7）では、標識部位の異なる2標識体を処理した麦わら及び籾殻に認められた最終総残留放射能は極めて類似しており、その最終総残留放射能のうち67~76%が同定された。フェンブコナゾール が麦わら中でそれぞれ60.2~

64.9 %、籾殻中でそれぞれ57.9~58.6 %が検出さ

れた。しかしながら、小麦の種子中から検出された残留放射能には、 見られた。

^{14}C - 処理小麦の種子における検出量は、 ^{14}C - 処理小麦の種子のその10%以下であっ

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

た (0.048対0.529ppm)。従って、種子の最終総残留放射能は、 ^{14}C - 処理小麦の種子で代表するのが最良であり、放射能のほぼ70%が同定され、
検出された。

さらに、らっかせいの代謝試験 (資料No.7) では、つる中の主要代謝物としてフェンブコナゾール
認められた。

同定された。
殻の場合もフェンブコナゾール 代謝物であった。

同定された。
 ^{14}C - 処理子実の残留放射能は ^{14}C - 処理子実と比較してはるかに高かった (3.977 対
0.064 ppm)。

検出された。

てんさいの代謝試験 (資料No.9) では、葉茎部及び根部中の残留放射能の大部分 (根部82%~葉
茎部91%) はフェンブコナゾールであり、
認められた。

以上の結果から、もも、小麦、らっかせい、てんさいにおけるフェンブコナゾールの代謝経路は、
同様であると考えられる。

考えられる。

土 壤 :

^{14}C - フェンブコナゾール及び ^{14}C - フェンブコナゾールの1ppm溶液を添加した好気
的試験 (資料No.10) では、シルト質埴壌土で処理後363日までにフェンブコナゾールの35~37%
が二酸化炭素に無機化され、砂壌土でも21%が無機化された。半減期はそれぞれ258日及び367日
であった。代謝物としては、親化合物
検出された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

30日間の好氣的熟成期間終了後に嫌氣的条件下にした試験では、半減期はそれぞれ451日及び655日であった。抽出放射能は主として親化合物（約70%）であり
検出された。

無菌条件下では親化合物の分解は認められなかった。

以上のように日本での容器内土壌残留試験における半減期（30～81日）と比較して、米国での土壌代謝試験で半減期が長期間であったのは、以下の要因が大きいと申請者は考える。

- 1) 日本での容器内土壌残留試験の添加濃度は0.2ppmであるのに対して、米国での土壌代謝試験では、代謝物の定量・同定を容易にするため、30ppmの高濃度である。
一方、1ppmの濃度で発生した¹⁴C-CO₂及び土壌中の放射能のみを測定した試験も同時に実施した。この1ppm添加の試験では処理土壌と無処理土壌との間に微生物の呼吸の差はほとんど認められなかった。30ppmの高濃度添加試験については、微生物の呼吸数の測定を実施していないため、推察にすぎないが、試験開始時の添加濃度の差（150倍）により、土壌微生物による分解が緩慢になったと考えられる。
- 2) 米国での土壌代謝試験では土壌水分を試験で推奨されている圃場容水量の75%に設定しなかったため、微生物の働き（分解）が十分でなかったことが考えられる。

我が国の土壌残留試験では半減期は圃場で21～26日、容器内で30～81日と短く、

考えられる。

水中での挙動：

pH 5、7、9の緩衝液を用いた加水分解試験（資料No.14）では、30日後でもフェンブコナゾールの分解が認められず、半減期はそれぞれ2,210日、3,740日及び1,340日であった。

pH 7の緩衝液を用いた光分解試験（資料No.13）では、ほとんどフェンブコナゾールは分解せず、半減期は1,283日であったのに対して自然水では半減期は86.65日と短い。

畑地土壌を用いた土壌吸着試験（資料No.11）では、フェンブコナゾールの土壌移行性は小さい。

以上の結果から、本剤は水中では急速に分解しないけれども、使用対象となる畑地土壌では半減期が短いこと及び土壌吸着が強いことから、土壌から水系に拡散する可能性は少ないと考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

フェンブコナゾールの動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

[附] フェンブコナゾールの開発年表