

1. 動物代謝に関する試験

(1) ラットにおける代謝試験（吸収、分布、代謝及び排泄）

(資料 No.M-1)

試験機関：

報告書作成年：1990年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

標識位置の設定理由；

供試動物： Tif： RAIf系ラット

B群； 雌雄各5匹（雄7週齢、雌9週齢）体重約200g

C群； 雌雄各5匹（雄8週齢、雌11週齢）体重約220～270g

D群； 雌雄各5匹（雄7週齢、雌9週齢）体重約200g

E群； 雌3匹（9週齢）体重約200g

F群； 雌10匹（9週齢）体重約200g

G2群； 雌5匹（約11週齢）体重約240g

A群； 静脈投与群として用意したが、被験物質が水にほとんど溶解しなかったため（20℃で1.5 ppm）、投与は行わなかった。

試験方法：

投与； 標識フルジオキサニルをエタノール／ポリエチレングリコール200／水（3：5：2，v/v）に溶解し、設定用量0.5 mg/kg（低用量）及び100 mg/kg（高用量）を強制経口投与した。ただし、高用量投与にあたっては、標識化合物を非標識化合物で希釈した。

用量設定根拠；

B群 - 低用量単回投与； 尿及び糞の採取、7日後組織の採取

C群 - 低用量の非標識体を14日間投与後、標識体を低用量で単回投与、尿及び糞の採取、7日後組織の採取

D群 - 高用量単回投与、尿、糞及び呼気の採取、7日後組織の採取

G2群 - 高用量単回投与（胆管挿入）； 胆汁、尿、糞の採取

E群 - 低用量単回投与； 各時点での血液の採取

F群 - 低用量単回投与； 0.5時間後及び9時間後に組織の採取

試料の採取； 投与後以下の時間に試料を採取した

尿 - B、C及びD群について、0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168時間

G2群について、0～24、24～48時間

糞 - B、C及びD群について、0～8、8～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168時間

G2群について、0～24、24～48時間

呼気 - 0～8、8～24、24～48時間

全血 - E群について、0.5、1、2、4、8、12、24、32、48時間

胆汁 - G2群について、0～0.5、0.5～1、1～2、2～4、4～8、8～18、18～24、24～42、42～48時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織 - B、C、D及びF群について、骨、脳、脂肪（腹部）、精巣、卵巣、子宮、心、腎、肝、肺、全血、血漿、骨格筋、脾、胸腺及び残りのカーカスを採取
代謝物の抽出及び分析； 尿は 糞
は

このように調製した試料を用い、胆汁は直接、薄層クロマトグラフィー（TLC）及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で代謝物の特性を検討した。

放射能の測定； 直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

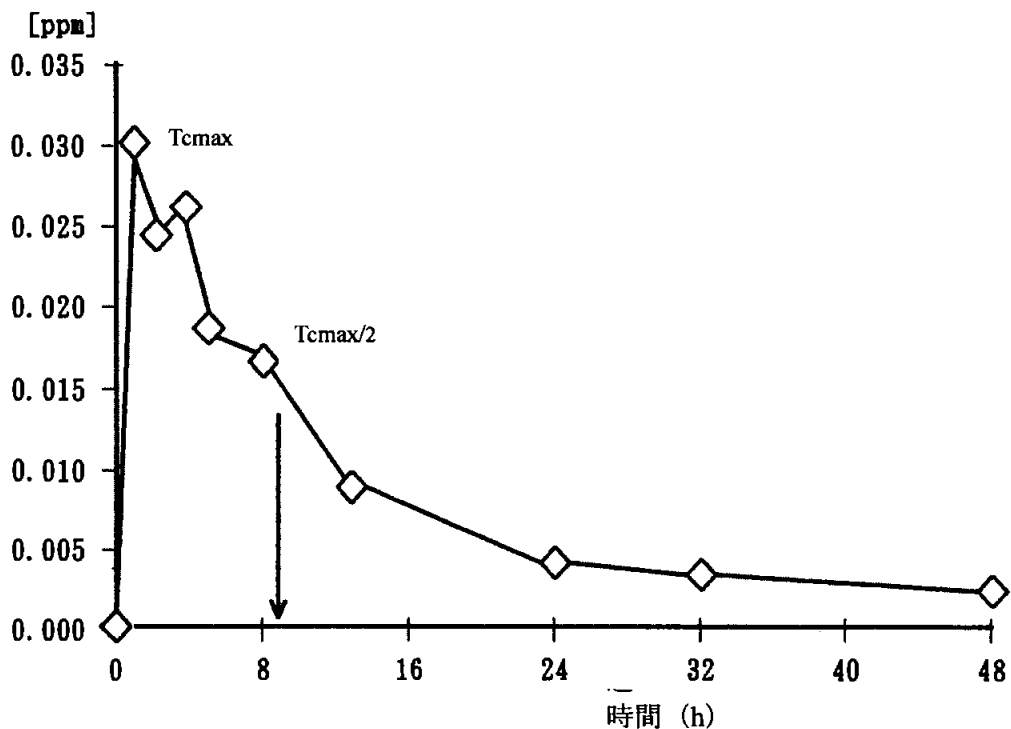
結果： 動物の外観及び行動を毎日観察したが、投与に関連した変化または行動の異常は認められなかった。

吸収、排泄；

血中濃度推移 - E 群（低用量投与）を用いて血中キネティクスを測定した結果を表 1 に示す。

表 1. 血中濃度の推移 (0.5 mg/kg 投与) 3 匹の平均値 (ppm)

投与後の経過時間 (h)								
0.5	1	2	4	8	12	24	32	48
0.0302	0.0245	0.0257	0.0185	0.0163	0.0084	0.0035	0.0026	0.0018



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

腸管から体循環系への急速な吸収が認められた。血中最高濃度 (Tcmax) は 0.5 時間で 0.0302 ppm であった。Tcmax/2 は 9 時間であった。
また、胆汁及び尿中排泄 (高用量投与) から推定した吸収率を表 2 に示す。
投与量の約 77% が腸管から循環系に吸収されたと推定される。

表 2. 胆汁及び尿中排泄から推定した吸収率

項 目	排泄率または吸収率 (%) ¹⁾
胆汁 0~48h	67.45
尿 0~48h	10.01
吸収率	77.46

数値は5匹の平均

¹⁾ : 投与量に対する割合

排泄 - 結果を表 3 に示す。

表 3. 尿、糞及び呼気への排泄

群		累積排泄率 (投与量に対する割合、%)					
		B (低用量、単回)		C (低用量、前投与)		D (高用量、単回)	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
用量 (mg/kg)		0.54	0.52	0.50	0.55	102.7	101.0
尿	0~24h	15.59	15.92	12.91	14.05	15.80	17.63
	24~48h	16.06	16.70	13.20	14.44	16.34	18.87
	48~168h	16.23	16.93	13.35	14.60	16.84	19.54
糞	0~24h	75.13	64.21	77.09	74.22	69.02	58.73
	24~48h	80.96	77.55	82.52	81.23	77.90	75.65
	48~168h	81.17	79.09	82.77	81.51	77.56	77.56
呼気/揮発性物質 0 ~ 48h		—	—	—	—	<0.01	<0.01
合計排泄率		97.40	96.02	96.13	96.11	94.40	97.10
— : 測定せず							

投与した放射能の大部分が糞に排泄された。排泄率及び排泄経路は、性及び投与量には無関係であった。前投与した動物 (C 群) では尿への排泄率がやや低い傾向にあった。

いずれの投与群でも、投与後 24 時間で投与量の 70% から 90% が排泄され、投与

後 7 日間で投与量の約 94~97%が排泄された。

呼気への排泄はわずかであった。

胆汁排泄 - 結果を表 4 に示す。

表 4. 胆汁への排泄

試料	累積排泄率 (投与量に対する割合、%)		
	0~8h	8~24h	24~48h
胆汁	13.13	42.25	67.45
尿	4.85		10.01
糞	6.04		14.31
合計	66.27		91.77
吸収率 ¹⁾	60.23		77.46

¹⁾ : 胆汁と尿への排泄率の合計

投与 48 時間以内に、胆汁、尿及び糞にそれぞれ投与量の約 67%、10%及び 14%が排泄された。胆汁及び尿への排泄率から推定した吸収率は、24 時間後で約 60%、48 時間後で約 77%であった。

分布 ;

投与 7 日後の組織内分布 - 成績を表 5 に示す。

低用量単回投与群では、肝、腎、肺及び雌の血液を除き、いずれの組織及び臓器でも定量限界または検出限界以下であった。

雌雄間で分布のパターンに差はみられなかった。

高用量単回投与群では検査した全組織で放射能が検出され、雌が雄よりやや多く残留する傾向を示した。低用量前投与群でも、低用量単回投与群と同様に放射能が検出された組織は肝、腎、肺及び雌の血液に限られ、放射能が検出された組織でも残留放射能の顕著な増加は認められなかった。

組織での消失半減期 - 成績を表 6 に示す。

肝、腎、血漿及び肺を除き、 T_{cmax} 時の組織内残留量は 0.05 ppm 以下であり、 $T_{cmax/2}$ 時には、肝、腎、血液、血漿を除き 0.01 ppm 以下であった。二相一次速度式に基づいて算出した組織内放射能の消失半減期は、第一相で約 2~5 時間であり、第二相 (肝、腎、血液及び肺) で約 30~60 時間であった。

表 5. 投与 7 日後の組織内分布

組織内残留量（親化合物相当量、ppm） [投与量に対する割合、%]						
群 性 別	B（低用量、単回）		C（低用量、前投与）		D（高用量、単回）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
用量 [mg/kg]	0.54	0.52	0.50	0.55	102.7	101.0
脾	<Lq [<0.01]	<Lq [<0.01]	<Lq [<0.01]	<Lq [<0.01]	0.072 [<0.01]	0.193 [<0.01]
肝	0.0017 [0.02]	0.0022 [0.02]	0.0022 [0.02]	0.0023 [0.02]	0.383 [0.02]	0.627 [0.03]
脂肪	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	0.023 [<0.01]	0.022 [<0.01]
腎	0.0030 [<0.01]	0.0048 [<0.01]	0.0032 [<0.01]	0.0050 [<0.01]	0.501 [<0.01]	1.057 [<0.01]
筋肉	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	0.018 [<0.01]	0.032 [<0.01]
血液	=Lq [<0.01]	0.0007 [<0.01]	<Lq [<0.01]	0.0007 [<0.01]	0.093 [<0.01]	0.181 [<0.01]
血漿	<Lq	<Lq	<Ld	<Lq	0.022	0.051
脳	<Ld [<0.01]	<Lq [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	0.006 [<0.01]	0.010 [<0.01]
心	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Lq [<0.01]	0.038 [<0.01]	0.072 [<0.01]
肺	=Lq [<0.01]	0.0013 [<0.01]	0.0008 [<0.01]	0.0014 [<0.01]	0.259 [<0.01]	0.452 [<0.01]
卵巣	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	1.s. ¹⁾ n.a.	0.009 [<0.01]	0.143 [<0.01]
子宮		<Ld [<0.01]		<Ld [<0.01]		0.103 [<0.01]
骨	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	0.020 [<0.01]	0.034 [<0.01]
胸腺	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	<Ld [<0.01]	0.016 [<0.01]	0.037 [<0.01]
(組織の合計 ²⁾)	[0.03]	[0.04]	[0.03]	[0.03]	[0.04]	[0.05]
カーカス	<Ld [0.03]	<Lq [0.08]	<Lq [0.09]	<Lq [0.06]	0.085 [0.09]	0.130 [0.12]
動物中の総残留	[0.06]	[0.12]	[0.12]	[0.09]	[0.13]	[0.17]

Lq=定量限界；Ld=検出限界

定量限界（Lq）は0.0005～0.0010 ppm（血液、血漿、筋）、0.0009～0.0017 ppm（脾、胸腺、子宮）及び0.0007～0.0010 ppm（他の全組織）であった。

¹⁾： 試料紛失

²⁾： 切除した組織の合計値

表 6. 組織での消失半減期

群	組織内残留量 (親化合物相当量、ppm) [投与量に対する割合、%]			半 減 期	
	F (低用量、単回、雌)	B (低用量、単回、雌)		(時 間)	
屠殺時間	0.5h	9h	7日	0.5-9	9-168
投与量 (mg/kg)	0.48	0.49	0.52	t1/2 ¹⁾	t1/2 ²⁾
脾	0.0142 [<0.01]	0.0037 [<0.01]	<Lq [<0.01]	4.4	NA
肝	0.3141 [2.13]	0.0551 [0.45]	0.0022 [0.02]	3.4	34.2
脂肪	0.0334 [0.05]	0.0046 [0.01]	<Ld [<0.01]	3.0	NA
腎	0.4338 [0.74]	0.1395 [0.22]	0.0048 [<0.01]	5.2	32.7
筋肉	0.0135 [0.03]	0.0025 [0.01]	<Ld [<0.01]	3.5	NA
血液	0.0316 [0.21]	0.0107 [0.08]	0.0007 [<0.01]	5.4	40.4
血漿	0.0568	0.0154	<Lq	4.5	NA
脳	0.0112 [0.02]	0.0012 [<0.01]	<Lq [<0.01]	2.6	NA
心	0.0301 [0.02]	0.0061 [<0.01]	<Ld [<0.01]	3.7	NA
肺	0.0713 [0.10]	0.0089 [0.01]	0.0013 [<0.01]	2.8	57.3
卵巣	0.0310 [<0.01]	0.0073 [<0.01]	<Ld [<0.01]	4.1	NA
子宮	0.0222 [<0.01]	0.0059 [<0.01]	<Ld [<0.01]	4.4	NA
骨	0.0065 [<0.01]	0.0016 [<0.01]	<Ld [<0.01]	4.2	NA
胸腺	0.0277 [0.01]	0.0027 [<0.01]	<Ld [<0.01]	2.5	NA
(組織の合計 ³⁾)	[3.34]	[0.79]	[0.04]		
カーカス	0.5651 [97.86]	0.4531 [77.84]	<Lq [0.08]		
動物中の総残留	[101.2]	[78.63]	[0.12]		

<Lq: 定量限界以下 屠殺時間0.5時間 = T_{cm^{max}}

<Ld: 検出限界以下 屠殺時間9時間 = T_{cm^{max}/2}

NA: 該当せず

1): 第1相 (投与後0.5時間及び9時間における残留値より算出)

2): 第2相 (投与後9時間及び168時間における残留値より算出)

3): 切除した組織の合計値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の特性； 成績を表 7～9 に示す。

表 7. 尿中の代謝物の投与量に対する割合

性別 群	投与量に対する割合 (%)						
	雄			雌			
	B (低用量、 単回)	C (低用量、 前投与)	D (高用量、 単回)	B (低用量、 単回)	C (低用量、 前投与)	D (高用量、 単回)	G2 ¹⁾ (高用量、 単回)

1) : 胆管挿入

表 8. 糞中の代謝物の投与量に対する割合

性 別 群	投与量に対する割合 (%)						
	雄			雌			
	B (低用量、 単回)	C (低用量、 前投与)	D (高用量、 単回)	B (低用量、 単回)	C (低用量、 前投与)	D (高用量、 単回)	G2 ¹⁾ (高用量、 単回)
2)		2.8	12.2		1.5	10.3	11.6

1) 胆管挿入

2) [A] (フルジオキソニル)

表 9. 胆汁中の代謝物の投与量に対する割合

代 謝 物 画 分	投与量に対する割合%
G 1	2.6
G 2	1.7
G 3	0.7
G 4	2.1
G 5	0.2
G 6	55.5
G 7	4.6
合 計	67.4

以上のように、本剤はラットに経口投与したとき、投与量の約 77%が消化管から体循環系に吸収された。吸収された化合物は、性及び投与量に関係なく、急速に排泄された。主要な排泄経路は糞であった。呼気中にはほとんど排泄されなかった。検査した組織、臓器中で、腎、肝、肺等の体液循環の高い臓器及び血液では比較的高い放射能の分布が認められたが、その他の組織及び臓器ではきわめて低かった。組織中の放射能も急速に消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) ラットにおける代謝試験（吸収及び分布）

（資料 No.M-2）

試験機関：

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

試験目的： 以前の試験（資料 No.M-1）における吸収及び分布のキネティクスは1つの性（雌）及び1用量（0.5 mg/kg）に限られていた。本試験は、2用量（0.5 及び 100 mg/kg）及び両性を用いることにより吸収及び消失のキネティクスに関する情報を広げる目的があった。

供試標識化合物：

構造式；

供試動物： Tif:RAIf 系の健康な雄（30 匹）及び非妊娠雌（30 匹）ラット、合計 6 匹、投与時体重約 200g（雄 7 週齢、雌 9 週齢）

試験方法：

試験群； 表 1 に示す 8 試験群を設けた。

表 1. 試験群の構成

試験群	性	動物	用量水準	試料の採取（投与後時間）	主要調査事項
E1	雄	3	低用量	0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48時間	血中濃度
E2	雄	3	高用量	0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48時間	血中濃度
E3	雌	3	低用量	0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48時間	血中濃度
E4	雌	3	高用量	0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48時間	血中濃度
F1	雄	12	低用量	0.25, 1, 4, 24.5時間	体内分布
F2	雄	12	高用量	8, 14.5, 21, 32時間	体内分布
F3	雌	12	低用量	0.25, 12, 24, 42時間	体内分布
F4	雌	12	低用量	4, 13, 23, 44時間	体内分布

飼育環境； 室温 20～21℃、相対湿度 34～86 %、12 時間明／暗サイクルの空調された動物室で飼育した。各個体には、投与前夜（絶食）を除いて、試験の全期間を通じて標準飼料を自由摂取させた。また、試験の全期間を通じて水道水を自由摂取させた。動物は解放型ガラス製ケージに収容した。

投与量、投与液組成及び投与方法； 標識フルジオキソニルをポリエチレングリコール 200／エタノール／水（5/3/2、v/v）溶液に溶解し、胃ゾンデを用い低用量では 0.5 mg/kg、高用量では 100 mg/kg の設定用量で、個体当たり 0.8 ml 単回強制経口投与した。

試料の採取； 血中濃度調査に使用した血液試料は、尾の先端を切断して採取した。分布調査では、全採血して屠殺し、次の臓器・組織を採取した。

全血、血漿、脳、肺、心、肝、脾、腎、脂肪（腹部）
胸腺、卵巣、子宮、精巣、筋肉（骨格）、骨及びカーカス

総放射能の分析； 血漿など液体飼料は直接、臓器・組織はサンプルオキシダイザーで燃焼または組織可溶化剤で溶解した後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果； 結果の概要を表 1～6 及び図 1 に示す。

吸収； 血中濃度試験（表 2 及び図 1、表 3）で、0.5 mg/kg の低用量及び 100 mg/kg の高用量で経口投与した 標識フルジオキソニルは、消化管から急速に吸収されることが認められた。

最高血中濃度 T_{cmax} は、低用量（0.5 mg/kg）では雌雄ともに投与後 15 分で達した。初期の短時間の急速な相と、それに続く非常に低濃度の緩やかで長い相の二相性で血液から消失した。 $T_{cmax/2}$ は雄で投与後 1 時間、雌で 12 時間であった。また両群とも、投与 12 時間後に 2 回目の極大値を示した。

高用量（100 mg/kg）での T_{cmax} は、雄で投与後 8 時間、雌で 4 時間であった。その後二相性を示して減少した。 $T_{cmax/2}$ は雄で投与後 14.5 時間、雌で 13 時間であった。2 回目の極大値は認められなかった。

曲線下面積（AUC 値、0～48 時間）は、低用量で雌雄でそれぞれ $0.3681 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 及び $0.4069 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であった。高用量で $65.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ （雄）及び $55.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ （雌）に増加した。

組織内分布；低用量群（表 4,6）の T_{cmax} において、残留放射能は雌雄の肝、腎、肺及び血漿並びに雌の血液及び心を除き 0.1 ppm 以下であった。雌の残留量が雄よりもやや多い傾向を示した。各組織の残留放射能は経時的に二相性を示し減少した。投与後 2 日以内に肝及び腎を除き検出限界以下であった。

高用量群（表 5、7）における組織間の分布パターンは、低用量群に認められたものと非常に近似していた。各組織の T_{cmax} における残留量は、肝（雄：11.5423 ppm，雌：12.791 ppm）、腎（雄：9.4581 ppm，雌：10.323 ppm）、及び腹部脂肪（雄：2.6995 ppm，雌：7.276 ppm）で比較的多かった。他は少なかった。各組織における残留放射能は 2 相性を示し減少したが、高用量群では低用量と比較して減衰傾向が明確ではなかった。雌の卵巣、脾、腎及び子宮における放射能は T_{cmax} と $T_{cmax/2}$ の間でやや増加した。消失キネティクスは二相性であったが、低用量群に認められたものより明確ではなかった。全体的に残留量は急速に減少したため、投与後 32 および 44 時間における雌雄の残留量は、腎及び肝を除きそれぞれ 1 ppm 以下または 1 ppm であった。

まとめ：

吸収；血中キネティック試験で、血中濃度の T_{cmax} は低用量の雌雄で投与後 15 分、高用量の雄で 8 時間、雌で 4 時間であった。 $T_{cmax/2}$ は低用量の雄で投与後 1 時間、雌で 12 時間、高用量の雄で 14.5 時間、雌で 13 時間であった。消失は二相性を示した。

血中濃度－時間曲線下面積（AUC）から求めた吸収率は用量と相関していたが、雌雄では差がなかった。

組織内分布；低用量（0.5 mg/kg）における各組織中の残留量は少なく、二相性を示し急速に減少し、肝及び腎を除き、投与後 2 日以内に検出限界に達した。

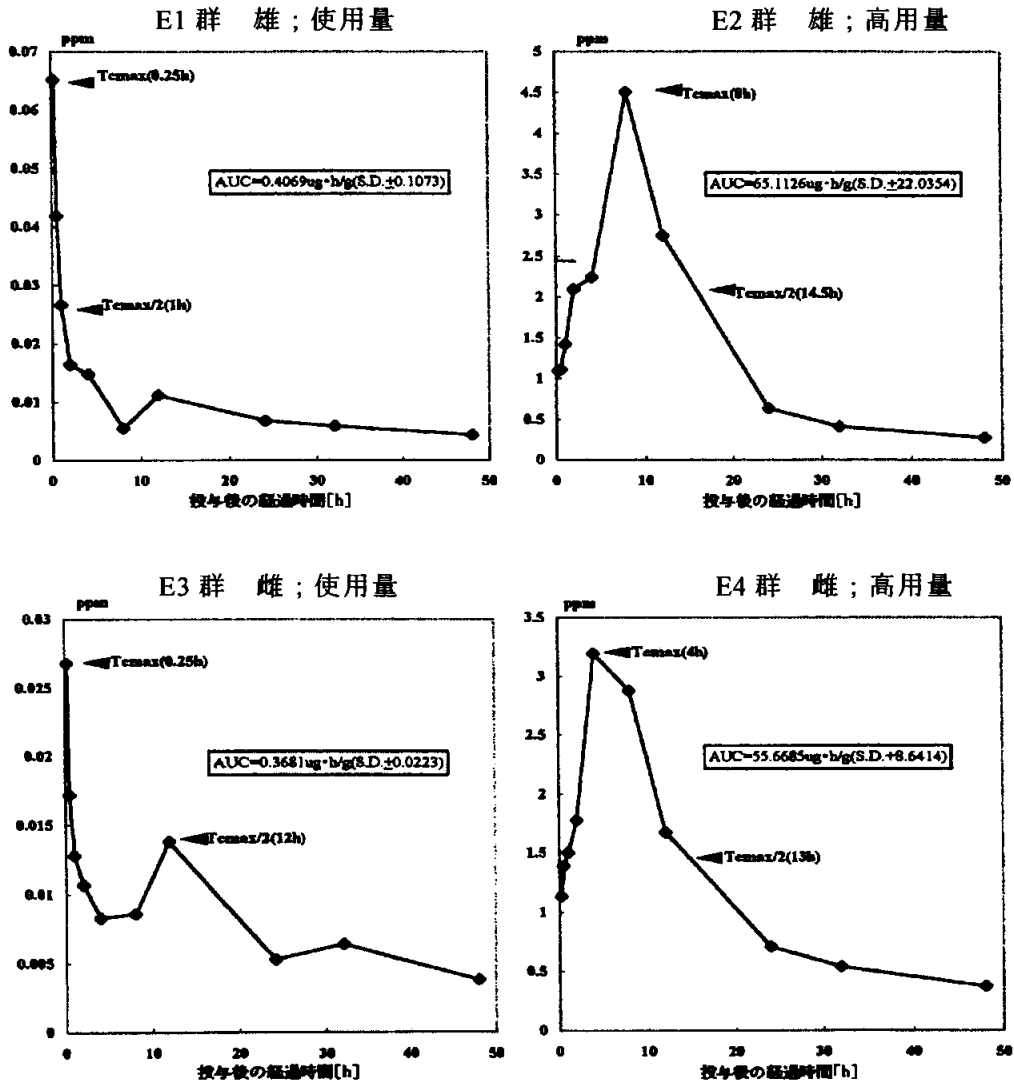
消失キネティクスは全ての組織で類似していた。高用量（100 mg/kg）でも、各組織中の残留量は肝、腎及び腹部脂肪で比較的多かった他は少なかった。組織からの消失も二相のキネティクスであったが、低用量と比較すると明瞭ではなかった。組織中の分布は、本質的に性及び用量に無関係であった。

組織からの消失が急速であったため、被験物質による組織での蓄積性はないものと判断された。

表 2. 血中キネティック

性 別	雄		雌	
群	E1	E2	E3	E4
設定用量 (mg/kg)	0.5	100	0.5	100
T _{cmax} (h)	0.25	8	0.25	4
C _{max} (ppm)	0.0652	4.5	0.0268	3.2
TI/2	1	14.5	12	13
AUC _{0-48h} (μg·h/g)	0.4069	65.1	0.3681	55.7

図 1. 血中濃度変化



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表3. 血中濃度変化

投与後の 時間 (時間)	血 中 残 留 量 (ppm)			
	E1群	E2群	E3群	E4群
	雄、低用量	雄、高用量	雌、低用量	雄、高用量
0.25	0.0652	1.0993	0.0268	1.1349
0.5	0.0419	1.1172	0.0172	1.3920
1	0.0267	1.4209	0.0128	1.5053
2	0.0165	2.0942	0.0107	1.7771
4	0.0148	2.2433	0.0083	3.1958
8	0.0055	4.5037	0.0086	2.8756
12	0.0112	2.7506	0.0138	1.6709
24	0.0068	0.6345	0.0053	0.7125
32	0.0059	0.4103	0.0064	0.5415
48	0.0044	0.2741	0.0038	0.3734

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表4. 低用量群（雄）における組織内残留

残留放射能（親化合物相当、ppm ¹⁾ ） [投与量に対する割合、% ²⁾]				
投与後の 時間 (h)	0.25	1.00	4.00	24.50
投与量 (mg/kg)	0.53	0.53	0.50	0.50
血液	0.0872 [1.01]	0.0181 [0.20]	0.0105 [0.13]	0.0016 [0.02]
骨	0.0193 [0.41]	0.0036 [0.07]	0.0023 [0.05]	<Lq [0.01]
脳	0.0317 [0.05]	0.0035 [<0.01]	0.0021 [<0.01]	0.0006 [<0.01]
脂肪（腹部）	0.0580 [1.24]	0.0240 [0.50]	0.0073 [0.16]	0.0008 [0.02]
心	0.0639 [0.04]	0.0137 [0.01]	0.0086 [<0.01]	0.0013 [<0.01]
腎	0.5970 [0.98]	0.2618 [0.46]	0.1002 [0.19]	0.0137 [0.03]
肝	1.0468 [8.13]	0.1128 [0.88]	0.0783 [0.69]	0.0103 [0.12]
肺	0.1154 [0.11]	0.0256 [0.03]	0.0107 [0.01]	0.0022 [<0.01]
筋（骨格）	0.0252 [2.08]	0.0054 [0.44]	0.0029 [0.26]	0.0008 [0.07]
血漿	0.1594 [1.11]	0.0315 [0.21]	0.0169 [0.12]	0.0018 [0.01]
脾	0.0380 [0.02]	0.0069 [<0.01]	0.0040 [<0.01]	0.0017 [<0.01]
精巣	0.0127 [0.03]	0.0046 [<0.01]	0.0037 [<0.01]	0.0008 [<0.01]
胸腺	0.0338 [0.02]	0.0053 [<0.01]	0.0031 [<0.01]	=Lq [0.01]
（組織の合計）	[14.11]	[2.62]	[1.51]	[0.28]
カーカス	0.0374 [5.46]	0.0098 [1.38]	0.0047 [0.71]	0.0026 [0.40]

¹⁾ : 数値は3匹の平均値

²⁾ : 組織中および器官中の残留は血液、骨、筋及び脂肪が体重に対しそれぞれ6%、11%、43%及び11%であると仮定して計算した。ヘマトクリット値は0.4として計算した。

Lq: 定量限界

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表5. 高用量群（雄）における組織内残留

残留放射能（親化合物相当、ppm ¹⁾ [投与量に対する割合、% ²⁾				
投与後の 時間 (h)	8.00	14.50	21.00	32.00
投与量 (mg/kg)	96.9	96.9	103.6	97.7
血液	1.3160 [0.09]	0.8017 [0.05]	0.5315 [0.03]	0.5111 [0.04]
骨	0.4083 [0.05]	0.2134 [0.03]	0.1645 [0.02]	0.1313 [0.02]
脳	0.4368 [<0.01]	0.1186 [<0.01]	0.0723 [<0.01]	0.0667 [<0.01]
脂肪（腹部）	2.6995 [0.33]	0.3668 [0.05]	0.1748 [0.02]	0.1316 [0.02]
心	1.0152 [<0.01]	0.4705 [<0.01]	0.2976 [<0.01]	0.2739 [0.01]
腎	9.4581 [0.10]	6.4386 [0.06]	3.6227 [0.03]	1.9620 [0.02]
肝	11.5423 [0.62]	6.5777 [0.38]	2.9766 [0.17]	1.9367 [0.12]
肺	1.3527 [<0.01]	0.6961 [<0.01]	0.6225 [<0.01]	0.6984 [<0.01]
筋（骨格）	0.5801 [0.28]	0.2030 [0.10]	0.1354 [0.06]	0.1104 [0.05]
血漿	2.1671 [0.09]	1.2137 [0.05]	0.6388 [0.02]	0.3801 [0.02]
脾	0.5518 [<0.01]	0.3159 [<0.01]	0.2582 [<0.01]	0.2962 [<0.01]
精巣	0.5877 [<0.01]	0.2445 [<0.01]	0.1724 [<0.01]	0.1201 [<0.01]
胸腺	0.4334 [<0.01]	0.1941 [<0.01]	0.1537 [<0.01]	0.1033 [<0.01]
（組織の合計）	[1.49]	[0.68]	[0.35]	[0.28]
カーカス	3.8383 [2.97]	1.950 [1.56]	1.780 [1.33]	1.381 [1.11]

¹⁾ : 数値は3匹の平均値

²⁾ : 組織中及び器官中の残留は血液、骨、筋及び脂肪が体重に対しそれぞれ6%、11%、43%及び11%であると仮定して計算した。ヘマトクリット値は0.4として計算した。

表6. 低用量群（雌）における組織内残留

残留放射能（親化合物相当、ppm ¹⁾ ） [投与量に対する割合、% ²⁾]				
投与後の時間 (h)	0.25	12.00	24.00	42.00
投与量 (mg/kg)	0.53	0.52	0.53	0.52
血液	0.1021 [1.14]	0.0067 [0.08]	0.0028 [0.03]	0.0016 [0.02]
骨	0.0284 [0.58]	<Lq [0.03]	<Lq [0.01]	=Ld [<0.01]
脳	0.0570 [0.07]	0.0013 [<0.01]	=Lq [<0.01]	=Lq [<0.01]
脂肪（腹部）	0.0715 [1.46]	0.0033 [0.07]	0.0008 [0.02]	0.0007 [0.02]
心	0.1269 [0.09]	0.1262 [0.08]	0.0019 [<0.01]	0.0015 [<0.01]
腎	0.9183 [1.56]	0.0900 [0.16]	0.0222 [0.04]	0.0133 [0.02]
肝	1.0783 [7.29]	1.0438 [10.26]	0.0117 [0.11]	0.0079 [0.08]
肺	0.2222 [0.24]	0.0064 [<0.01]	0.0027 [<0.01]	0.0020 [<0.01]
筋（骨格）	0.0325 [2.60]	0.0338 [3.04]	0.0010 [0.09]	=Lq [0.06]
卵巣	0.0929 [0.01]	0.0082 [<0.01]	<Lq [<0.01]	0.0036 [<0.01]
血漿	0.1759 [1.18]	0.0102 [0.07]	0.0028 [0.02]	0.0014 [0.01]
脾	0.0550 [0.03]	0.0037 [<0.01]	0.0021 [<0.01]	0.0020 [<0.01]
胸腺	0.0633 [0.03]	0.0025 [<0.01]	0.0012 [<0.01]	0.0011 [<0.01]
子宮	0.0599 [0.02]	0.0051 [<0.01]	0.0026 [<0.01]	0.0022 [<0.01]
（組織の合計）	[15.13]	[13.73]	[0.31]	[0.21]
カーカス	0.0684 [9.76]	0.0417 [6.11]	0.0156 [2.33]	0.0035 [0.52]

¹⁾ : 数値は3匹の平均値

²⁾ : 組織中及び器官中の残留は血液、骨、筋及び脂肪が体重に対しそれぞれ6%、11%、43%及び11%であると仮定して計算した。ヘマトクリット値は0.4として計算した。

Lq : 定量限界

Ld : 検出限界

表7. 高用量群（雌）における組織内残留

残留放射能（親化合物相当、ppm ¹⁾ ） [投与量に対する割合、% ²⁾]				
投与後の 時間 (h)	4.00	13.00	23.00	44.00
投与量 (mg/kg)	100.0	102.2	107.5	100.2
血液	1.717 [0.10]	1.398 [0.09]	0.895 [0.05]	0.395 [0.03]
骨	0.602 [0.07]	0.364 [0.04]	0.172 [0.02]	0.077 [<0.01]
脳	1.509 [0.01]	0.242 [<0.01]	0.125 [<0.01]	0.047 [<0.01]
脂肪（腹部）	7.276 [0.81]	1.184 [0.13]	0.148 [0.02]	0.064 [<0.01]
心	2.194 [<0.01]	0.880 [<0.01]	0.486 [<0.01]	0.196 [<0.01]
腎	10.323 [0.09]	0.340 [0.10]	5.200 [0.04]	1.746 [0.01]
肝	12.791 [0.47]	8.494 [0.41]	2.887 [0.14]	1.434 [0.07]
肺	4.218 [0.02]	1.411 [<0.01]	0.967 [<0.01]	0.549 [<0.01]
筋（骨格）	1.539 [0.68]	0.638 [0.28]	0.177 [0.08]	0.075 [0.01]
卵巣	2.739 [<0.01]	3.704 [<0.01]	0.770 [<0.01]	0.358 [<0.01]
血漿	2.600 [0.10]	2.153 [0.08]	0.825 [0.03]	0.268 [0.01]
脾	1.157 [<0.01]	2.720 [<0.01]	0.500 [<0.01]	0.256 [<0.01]
胸腺	1.111 [<0.01]	0.436 [<0.01]	0.216 [<0.01]	0.110 [<0.01]
子宮	1.559 [<0.01]	8.903 [<0.01]	0.525 [<0.01]	0.288 [<0.01]
(組織の合計)	[2.28]	[1.09]	[0.36]	[0.17]
カーカス	1.778 [1.38]	3.671 [2.75]	4.841 [3.53]	0.487 [0.38]

1) : 数値は3匹の平均値

2) : 組織中及び器官中の残留は血液、骨、筋及び脂肪が体重に対しそれぞれ6%、11%、43%及び11%であると仮定して計算した。ヘマトクリット値は0.4として計算した。

(3) ラットにおける代謝試験 (代謝物の同定)

(資料 No.M-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1992 年 [GLP 対応]

試験の目的 : ラットにおける代謝試験 (資料 No.M-1) で得られた以下の試料を用いて、代謝物の分離、定量を行った。

群	性別	投与量 (mg/kg)	試料	採取時間	放射能濃度 ¹⁾
G2	雌	104.1 (経口)	尿	0~48	10.0
G2	雌	104.1 (経口)	胆汁	0~48	67.5

¹⁾: 投与量に対する割合 (%)

方法 :

代謝物の分析 ; 尿試料は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて、代謝物を分析した。

胆汁は、液体クロマトグラフィー及び HPLC を用いて代謝物を分析した。

代謝物の同定は、コクロマトグラフィーによって行い、必要に応じて NMR 及び高圧電気泳動で確認した。

放射能の測定 ; 液体試料は液体シンチレーションカウンターを用いて測定し、TLC 及び電気泳動は、スパークチャンバー・ラジオクロマトグラム・カメラまたはリニア・アナライザーで測定し、クロマトグラムを作成した。

結果 : 尿及び胆汁からは以下の代謝物が同定された。

以上の他、尿からはさらに以下の代謝物が同定された。

ラットにおける代謝試験（資料 No.M-1）で分画した代謝物フラクションに上記の同定結果を当てはめると、表 1 の通りである。

表1. 糞、尿、胆汁中の代謝物の投与量に対する割合

性 別		投与量に対する割合 (%)						代謝物の同定	
		雄			雌				
群		B	C	D	B	C	D	G2 ¹⁾	
投与量 (mg/kg)		0.5	0.5	100	0.5	0.5	100	100	
尿									
糞			2.8	12.2		1.5	10.3	11.6	フルジオキシソニル [A]
胆汁									

¹⁾ : 胆管挿入

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

高用量群の動物（雌）で同定された代謝物の量を表2に示す。

表2. 高用量群の動物（雌）で同定された代謝物の量

試料	投与量に対する割合 (%)			合計
	尿	糞	胆汁	
採取時間	0~48h	0~48h	0~48h	
フルジオキシニル [A]	—	11.6	—	11.6

—： 検出されず

以上の代謝物同定結果に基づいて想定した本剤のラットにおける代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

ラットにおける代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) ラットにおける代謝試験（青色物質の経時変化及び同定） (資料 No.M-4)

試験機関：

報告書作成年： 1994 年 [GLP 対応]

試験の目的： ラットを用いた本剤の亜急性毒性試験（資料 No.T-9）及び慢性毒性／発がん性試験（資料 No.T-14）で尿の青色着色が認められたので、着色の程度及び原因を明らかにするため、上記慢性毒性／発癌性試験の動物を用い本試験を行った。

供試標識化合物：

構造式；

供試動物： CrI : CD (SD) BR 系ラット

青色物質の経時変化； 雌雄各 2 匹

青色物質の同定； 雄 3 匹

方法：

投与及び試料の採取；

青色物質の経時変化 - 進行中の慢性毒性／発がん性試験の各群の雌雄から投与開始後 1 カ月時に 18 時間、又、3、6、12、18 及び 24 カ月時に 24 時間、尿を採取し、着色物質の定量に用いた。

青色物質の同定 - 標識フルジオキサニルをエタノール／ポリエチレングリコール 200／水 (3 : 5 : 2, v/v) に溶解し、上記慢性毒性／発がん性試験の 3000 ppm 混餌投与群の雄ラットに設定用量約 10~16 mg/kg 単回強制経口投与した

のち、24 時間尿を採取し、着色物質の同定に用いた。標識化合物投与時の非標識化合物投与期間、尿中放射能レベル及び試料名を表 1 に示す。

表1. 非標識化合物投与期間、尿中放射能レベル及び試料名

試料番号	非標識化合物 投与量 (ppm)	性別	投与期間 (月)	採取 試料	採取 時間	尿中放射能 (%) ¹⁾
UA	3000	雄	6.5	尿	0~24	29.9
UB	3000	雄	13	尿	0~24	33.2
UC	3000	雄	23.5	尿	0~24	23.8

¹⁾: 投与放射能に対する割合

上記の尿の他に、

着色物質の分析；着色物質の定性、定量分析は、450~650 nm の範囲で VIS スペクトルの最大吸収 λ_{cmax} を測定して行った。

着色物質の同定；高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、固相抽出、 NaBH_4 処理及び β -グルクロニダーゼ処理を用いて、代謝物を分離、精製し、高圧電気泳動、IR、NMR 及び MS によって構造を確認した。

放射能の測定；液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。TLC プレート及び電気泳動濾紙上の放射能のパターンはスパークチャンバー・ラジオクロマトグラム・カメラで検出した。

結果：

尿中着色物質の分析；尿中着色物質は、 594 ± 2 nm で明瞭な最大吸収を示した。また、尿試料によっては 650 nm にも最大吸収が認められた。尿試料を室温に放置すると、 λ_{cmax} における吸光度が増加し、645 nm にも第 2 の最大吸収が現れた。したがって、650 nm における最大吸収は本質的なものではなく、尿中の不安定な物質の分解によるものと考えられる。

1000 ppm 及び 3000 ppm 投与群の雌雄における尿の着色程度 (λ_{cmax} における吸光度 \times 尿量) の経時的変化を図 1 に示す。

着色の程度は用量に依存し、性差も認められた。着色物質の排泄は投与開始後 3 ヶ月で安定状態に達した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

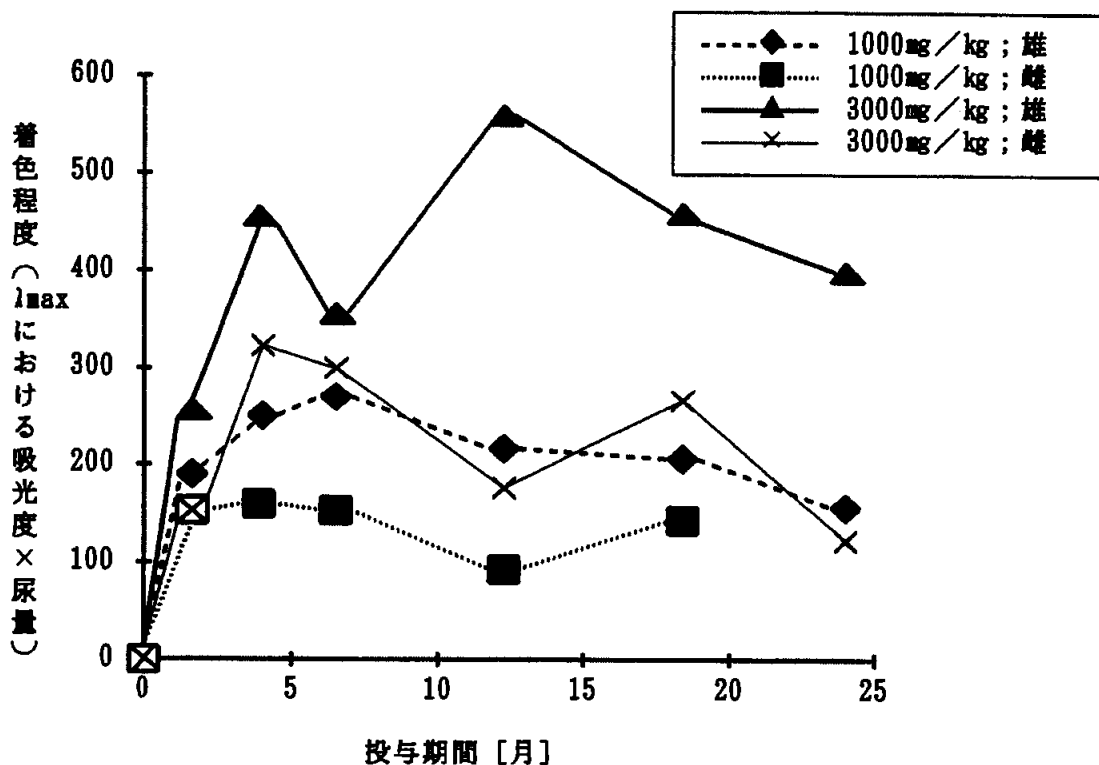


表 2. 標識化合物単回投与時の放射能尿中排泄率

投与期間 (月)	累積排泄率 (投与量に対する割合、%)			
	0 ¹⁾	6.5	13	23.5
0 ~ 24 h	15.8	29.9	33.2	23.8
24 ~ 48 h	16.3	33.6	33.2	29.6
48 ~ 72 h	16.5	34.4	33.2	30.5

¹⁾ : 資料 No.M-1 から引用

放射能の排泄率に、非標識化合物の慢性投与による影響は認められなかった。これらの試料について分析した代謝物のパターンを表3に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表3. 標識化合物反復投与時の代謝物尿中排泄率

投与期間 (月)		尿中放射能に対する割合 (%)			
		0	6.5	13	23.5
代 謝 物					
	合 計				

2. 植物代謝に関する試験

(1) イネにおける代謝試験（分布）

（資料 No.M-5）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

供試標識化合物：

構造式；

供試植物： イネの種子（品種：Labonnet）に処理し、温室内で栽培。

方法： 標識フルジオキソニルを用いて有効成分 267 ppm の懸濁液を調製。

播種 38 日後（成熟度 25%）、76 日後（成熟度 50%）及び 152 日後（収穫期）に植物を採取し、また播種直後及び上記の植物試料採取と同じ時期に、播種地点から 5～10cm 離れた位置から深さ 6 インチ（約 15cm）の土壌試料を採取した。

成熟期に採取した植物試料は、茎、籾殻及び穀粒に分けた。

植物試料及び土壌資料をホモジナイズし、燃焼法により総放射能を測定した。

放射能の測定は液体シンチレーションカウンターを用いて行った。

試料中の総放射能が低レベルであったので、代謝物の検討は行わなかった。

結果： 概要を表1に示す。

表 1. 総残留放射能 (TRR)

採取時期	播種 後 日数	処 理 又 は 無処理	TRR (親化合物換算値、ppm)				
			植 物				土 壤
			全 体	茎	籾 殻	穀 粒	
播種直後	0	無処理	—	—	—	—	<0.001
		処 理	—	—	—	—	<0.001
成熟度25%	38	無処理	<0.002	—	—	—	<0.001
		処 理	0.004	—	—	—	<0.001
成熟度50%	76	無処理	<0.002	—	—	—	<0.001
		処 理	<0.002	—	—	—	0.001
収 穫 期	152	無処理	—	<0.002	0.002	<0.002	<0.001
		処 理	—	<0.002	0.002	<0.002	0.005

— : 検出せず

粉衣直後の種籾中の総残留放射能は、親化合物換算値で 65.2ppm であった。
 植物全体の総残留放射能は、成熟度 25% (播種 38 日後) の 0.004 ppm から、成熟度
 50% (播種 76 日後) には 0.002 ppm 以下に減少した。収穫期の植物組織における放
 射能は籾殻に分布していたが、その残留量はきわめて低く、0.002 ppm であった。
 土壌中の総残留放射能は、播種直後には 0.001 ppm 以下であったが、播種後の日数
 が経過するにつれてやや増加し、種子から 標識フルジオキソニルが
 徐々に土壌中へ浸出することが想定される。

(2) 春小麦における代謝試験（吸収、分布及び分解）

（資料 No.M-6）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

標識化合物：

構造式；

供試植物： 春小麦をビーカーに播種し、温室内で栽培。

方法：

処理及び試料の採取； CGA - 173506 を約 15 g a.i./ha の割合で種子粉衣。播種後 11、18、25、32、39、46 及び 53 日目に採取し、茎葉と根部に分けた。同時に土壤も採取した。

一方、同処理した小麦種子を圃場に播種し、栽培した。圃場で栽培した植物は、出穂期（播種 48 日後）、乳熟期（播種 83 日後）及び登熟期（播種 106 日後）に採取し、乳熟期に採取した植物は茎葉と穂に分け、登熟期に採取した植物は穀粒、稃殻及び茎葉に分けた。

植物試料採取時に、土壤試料（深さ 30cm）を 3 点から採取した。土壤試料は 0～5cm、5～10cm、10～20cm 及び 20～30cm の各層に分けた。

さらに、無処理種子を播種し、1 ヶ月間温室内で栽培したのち、DMSO に溶解した CGA - 173506 を 1 本あたり 2 μ L（160 μ g）の割合で土壤表面から約 10cm 離れた茎に注入した（50 本）。注入 40 日後に 1 本を採取し、残りの植物は注入後 69 日目に採取した。

抽出； 種子粉衣後温室内で栽培した植物試料は、

抽出液と残渣に分けた。

抽

出液と残渣に分けた。

圃場で栽培した植物試料は直接またはあらかじめ粉碎したのち、

抽出残渣は を行い、この抽出残渣を非抽出性放射能とした。
 した。
圃場から採取した土壌試料は、 で振とう抽出した。

代謝物の分析； 薄層クロマトグラフィー
(TLC) 及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い代謝物を分析した。
水溶性画分は で精製後、分析した。
圃場より採取した植物試料では残留放射能レベルが低かったので、代謝物の同定は
主として注入処理試料を用いて行った。

放射能の測定； 液体試料は直接、固体試料は燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果：

放射能の分布； 温室内で栽培した植物及び土壌における放射能の分布を表 1 に示す。
処理後の時間の経過にともなう総残留放射能の顕著な減少は認められなかった。処理放射能の大部分 (75%以上) は土壌中に分布し、処理種子から CGA - 173506 が土壌中に徐々に放出されると考えられる。植物体中の総放射能は根部で比較的高かったが、茎葉部では処理放射能の約 3~4% であった。植物体中の未変化の親化合物も総放射能の分布に比例して根部で多く、茎葉部では 0.015 ppm 以下であった。根部及び茎葉部とも、処理後の時間の経過にともなって、非抽出性放射能が増加した。処理後 53 日目の土壌中の総残留放射能の約 63% (0.01 ppm) が未変化の親化合物であった。

表 1. 放射能の分布

採取 時期	試料	総残留放射能		親化合物 (ppm)	抽出性放射能 (%TRR)		非抽出性 (%TRR)	総回収率 (%TRR)
		(ppm) ¹⁾	(%TAR)					
11日後	茎葉	0.315	0.9	0.005	96.4	NA	3.6	100
	根部	8.643	22.6	2.850	86.3	NA	13.7	100
	土壌	0.015	78.2	0.013	96.7	NA	3.3	100
	合計	—	101.7	—	—	—	—	—
18日後	茎葉	0.365	3.9	0.015	86.1	NA	13.9	100
	根部	5.584	19.7	1.423	78.6	NA	21.4	100
	土壌	0.015	75.2	0.012	93.8	NA	6.2	100
	合計	—	98.8	—	—	—	—	—
25日後	茎葉	0.163	3.1	<0.001	86.3	NA	13.7	100
	根部	2.877	13.8	0.808	68.5	NA	31.5	100
	土壌	0.015	77.7	0.012	91.4	NA	8.6	100
	合計	—	94.6	—	—	—	—	—
32日後	茎葉	0.144	3.8	0.004	76.2	NA	23.8	100
	根部	3.316	18.0	0.893	57.8	NA	42.2	100
	土壌	0.015	76.7	0.012	89.1	NA	10.9	100
	合計	—	98.5	—	—	—	—	—
39日後	茎葉	0.081	3.1	<0.001	88.2	NA	11.8	100
	根部	2.247	12.9	0.455	48.0	NA	52.0	100
	土壌	0.016	80.5	0.012	88.7	NA	11.3	100
	合計	—	96.5	—	—	—	—	—
46日後	茎葉	0.067	3.3	<0.001	86.8	NA	13.2	100
	根部	1.383	10.2	0.147	37.9	NA	62.1	100
	土壌	0.015	75.8	0.010	84.7	NA	15.3	100
	合計	—	89.3	—	—	—	—	—
53日後	茎葉	0.056	3.1	<0.001	77.7	NA	22.3	100
	根部	1.947	13.0	0.203	32.2	NA	67.8	100
	土壌	0.016	82.6	0.010	83.0	NA	17.0	100
	合計	—	98.7	—	—	—	—	—

¹⁾ : 親化合物換算値 (ppm)

NA : 分析せず

— : 該当せず

圃場試験の結果の概要を表2に示す。

表2. 圃場試験における放射能の分布及び抽出率

採取 時期	試 料	総残留放射能		親化 合物 (ppm)	抽出性放射能 (%) ³⁾		非抽出性 (%) ³⁾	総回収率 (%) ³⁾	
		(ppm) ¹⁾	(%) ²⁾						
48 日 後	茎 葉	0.005	100.0	NA	80.0	NA	35.5	115.5	
	土 壌	0-5cm	0.035	90.9	0.017	69.7	7.4	29.4	106.5
		5-10cm	0.002	4.5	NA	NA	NA	NA	-
		10-20cm	<0.001	3.3	NA	NA	NA	NA	-
		20-30cm	<0.001	1.3	NA	NA	NA	NA	-
	土壌合計	0.007	100.0	-	-	-	-	-	
83 日 後	茎 葉	0.004	100.0	NA	NA	NA	NA	-	
	穂	0.002	100.0	NA	NA	NA	NA	-	
	土 壌	0-5cm	0.013	90.7	0.004	53.0	6.2	53.2	112.4
		5-10cm	<0.001	5.2	NA	NA	NA	NA	-
		10-20cm	<0.001	3.2	NA	NA	NA	NA	-
		20-30cm	<0.001	0.9	NA	NA	NA	NA	-
	土壌合計	0.003	100.0	-	-	-	-	-	
106 日 後	茎 葉	0.015	100.0	NA	40.8	13.9	63.2	117.9	
	籾 殻	0.005	100.0	NA	NA	NA	NA	-	
	穀 粒	0.003	100.0	NA	NA	NA	NA	-	
	土 壌	0-5cm	0.048	89.7	0.017	53.1	6.1	43.1	102.3
		5-10cm	0.003	5.5	NA	NA	NA	NA	-
		10-20cm	<0.001	2.7	NA	NA	NA	NA	-
		20-30cm	<0.001	2.2	NA	NA	NA	NA	-
土壌合計	0.008	100.1	-	-	-	-	-		

¹⁾: 親化合物相当量 (ppm)

²⁾: 試料中の放射能に対する割合 (%)

³⁾: 試料中の放射能 (燃焼法により求めた値) に対する割合 (%)

NA: 分析せず

- : 該当せず

処理後48日目の茎葉から検出された総放射能は、わずか0.005 ppmに過ぎなかった。収穫時の植物試料中の残留放射能はきわめて低く、茎葉で0.015 ppm、籾殻で0.005 ppm、穀粒で0.003 ppmであった。茎葉中の残留放射能の大部分は非抽出性であった。収穫時の土壌残留放射能は、大部分 (土壌中の残留放射能の約90%) が土壌の上層部 (0~5cm) から検出された。上層部から検出された放射能の約35% (0.017 ppm) は未変化の親化合物であり、約43%は非抽出性であった。このように、圃場試験から採取した植物試料では総放射能の残留レベルがきわめて低かったため、代謝物の検討が困難であり、茎部注入試料を用いて代謝物の検討を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

茎都注入試料（注入後69日目）における放射能の分布を表3示す。

表 3. 茎都注入試料における放射能の分布

採取時期	試料	総残留放射能		親化合物 (ppm)	抽出性放射能 (%) ³⁾		非抽出性 (%) ³⁾	総回収率 (%) ³⁾
		(ppm) ¹⁾	(%) ²⁾					
69日後	穀粒	0.463	0.2	0.193	79.3	0.7	19.9	101.9
	籾殻	8.812	0.9	4.198	89.3	0.7	10.0	101.3
	茎葉	75.494	20.4	41.173	83.8	1.5	14.7	98.9
	注入点	—	78.5					
	合計	—	100.0					

1) : 化物相当量 (ppm)

2) : 試料中の放射能（抽出性+非抽出性放射能の合計値）に対する割合 (%)

3) : 試料中の放射能（燃焼法により求めた値）に対する割合 (%)

— : 該当せず

圃場試験の場合と同様に、残留放射能が最も高かったのは茎葉であり、ついで籾殻で高く、穀粒では最も低かった。

代謝物の特性検討；上記の茎部注入試料を用いて検討した。結果の概要を表4に示す。

表4. 代謝物の特性

試料	画 分	試料中の放射能に対する割合 (%TRR)	代 謝 物 (原点及び未分離を除く)
穀粒	総残留量	100 (0.463) ¹⁾	
			親化合物：82.7%、その他2種類
			親化合物：2.8%、その他7種類
籾殻	総残留量	100 (8.812)	
			親化合物：77.2%、その他3種類
			その他10種類
茎葉	総残留量	100 (75.494)	
			親化合物76.5%、その他3種類
			親化合物1.6%、その他13種類

1) : () 内の数値は申請者が算出した濃度 (ppm) 。

穀粒、籾殻及び茎葉における TLC パターンには差が認められず、未成熟植物部位の TLC パターンとよく似ていた。からは約の代謝物フラクションが検出された。からはの代謝物フラクションが検出された、主要な化合物は親化合物[A]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シンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の定量： 茎部注入試料を用いて検討した結果を表 5 に示す。

表5. 代謝物の定量

植物体 部 位	代謝物	(*)		
穀 粒		35.5		
穀 皮		48.6		
茎 葉		49.2		

* : フルジオキソニル

茎葉の親化合物を除く主要代謝物フラクションは であり、いずれも茎葉中の総残留放射能の %TRR 以下であった。またこれらの代謝物は合計でも、約 %TRR を占めるに過ぎなかった。

(3) 小麦における代謝試験（代謝物の同定）

（資料 No.M-7）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

資料 No.M-6 で得られた 標識フルジオキソニル茎部注入春小麦の成熟期試料及びその注入試験とほぼ同じ条件で茎部注入を行い、注入後 3 週間目に採取した追加試料（穀粒、籾殻および茎葉部）を用いて、代謝物の特性を検討し、同定を行った。

分析法：

これらの画分を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、及び薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離、精製した。

代謝物を、核磁気共鳴装置（NMR）、質量分析計（MS）、ガスクロマトグラフィー・質量分析計（GC - MS）、液体クロマトグラフィー・質量分析計（LC - MS）及び高圧電気泳動で分析し、同定した。

結果： 結果の概要を次項に示す。又、同定された代謝物は以下の通りである

以上の結果から、春小麦におけるフルジオキソニルの主要代謝経路は、行われるものと想定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 小麦における推定代謝経路

表 1. フルジオオキソニルを茎内注入した後の成熟春小麦における代謝物の定量

植物体部位	代 謝 物		合 計
	TRR%	[A]	
穀 粒	TRR%	35.5	
	ppm	0.1644	
穀 皮	TRR%	48.6	
	ppm	4.3163	
茎	TRR%	49.2	
	ppm	37.1430	

(4) ブドウにおける代謝試験（吸収、分布及び分解）

（資料 No.M-8）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

標識化合物：

構造式：

方法：

処理及び試料の採取； 標識フルジオキサニルを 50%水和剤に製剤し、野外のブドウに 500 g a.i./ha の割合で 3 週間おきに 3 回散布した。1 回目の散布の 0.5 時間後及び 1 ヶ月後、3 回目の散布の 0.5 時間後及び 14 日後、ならびに成熟期に葉及び果実を採取した。果実の一部は搾汁し、果汁と絞り粕または種子に分け、果汁の一部はブドウ酒に加工した。

各植物試料採取時に、土壌試料（深さ 30cm, 直径 5cm）を採取し、0～5cm、5～10cm、10～20cm 及び 20～30cm の層に分けた。

分析； 葉及び果実は

薄層クロマトグラフィー（TLC）及びカラムクロマトグラフィーで代謝物を分析した。

放射能の測定； 直接または燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果：試験期間中、かなりの量の親化合物が葉及び果実に残留していた。果実中の総放射能のバランスを表1に示す。

表1. 果実中の総放射能バランス

採取時期	試料	バランス (%) ¹⁾
3回散布直後	洗浄液	87.0
	絞り粕	9.0
	果汁	4.0
3回散布後14日	洗浄液	73.7
	絞り粕	18.8
	果汁	7.5
3回散布後35日	洗浄液	57.4
	絞り粕	31.8
	種子	2.6
	果汁	8.2

¹⁾：果実における総残留放射能に対する割合

果汁中の放射能は、3回散布直後の4.0%から3回散布後35日目には8.2%に増加し、散布後の時間の経過ともなって果皮及び果肉中への放射能の移行がみられた。

試料中の放射能の分布；結果の概要を表2に示す。

成熟時（3回散布後35日日）の親化合物を含む総残留放射能は親化合物相当量で、葉では5.243 ppm、果実全体で2.793 ppm、絞り粕で6.040 ppm、種子で1.747 ppm、果汁で0.300 ppmであった。

3回散布後35日目における土壌中の残留放射能は、親化合物を含め0～5cm層で0.796 ppm、5～10cm層で0.090 ppm、10～20cm層で0.020 ppm、20～30cm層で0.009 ppmであった。このときの20～30cm層を除く各土壌層における非抽出性放射能は、それぞれ20.8%、26.3%及び17.2%を占めていた。

表 2. 放射能の分布

採取時期	試料	総残留放射能		バランス (%) ³⁾	親化合物 (ppm)	表面 (%)	抽出性放射能 (%) ⁴⁾		非抽出性 (%) ⁴⁾	総回収率 (%) ⁴⁾	
		ppm ¹⁾	% ²⁾								
1回 散布 直後	葉	4.867	100.0		4.060	87.9	11.8	0.3	0.0	100.0	
	果実	21.325	100.0		19.100	98.5	1.4	0.1	0.0	100.0	
	土壌 0~5cm	0.011	—		0.004	—	54.8	3.6	32.1	90.5	
1回 散布後 26日	葉	2.977	79.2		1.877	84.0	9.4	2.6	4.4	100.4	
	果実	2.105	52.2		1.706	85.4	11.5	0.4	2.2	99.5	
	土壌	0~5cm	0.115	—		0.050	—	69.4	5.5	16.1	91.0
		5~10cm	0.018	—		0.006	—	64.8	5.0	22.0	91.9
		10~20cm	0.006	—		NA	—	NA	NA	NA	NA
20~30cm		0.004	—		NA	—	NA	NA	NA	NA	
3回 散布 直後	葉	11.670	100.0		10.206	92.8	4.8	1.5	1.8	100.9	
	果実	洗浄液	—	—	87.0	—	87.0	—	—	—	—
		絞り粕	2.131	—	9.0	1.034	—	83.1	3.5	12.0	98.6
		果汁	0.275	—	4.0	0.124	—	100.0	—	—	100.0
		小計	4.967	100.0	100.0	4.492	87.0	11.5	0.3	1.1	99.9
	土壌	0~5cm	0.535	—		0.304	—	67.9	12.0	12.0	91.9
		5~10cm	0.063	—		0.017	—	32.3	10.9	51.7	94.8
10~20cm		0.015	—		0.009	—	76.7	5.3	21.3	103.2	
20~30cm	0.006	—		NA	—	NA	NA	NA	NA		
3回 散布後 14日	葉	12.905	124.0		11.280	91.2	7.5	0.8	0.9	100.4	
	果実	洗浄液	—	—	73.7	—	73.7	—	—	—	—
		絞り粕	2.472	—	18.8	0.587	—	61.4	5.1	42.4	108.6
		果汁	0.371	—	7.5	0.169	—	100.0	—	—	100.0
		小計	3.374	63.9	100.0	2.375	73.7	19.0	1.0	8.0	101.7
	土壌	0~5cm	1.053	—		0.730	—	78.7	3.1	21.2	103.0
		5~10cm	0.071	—		0.037	—	59.6	1.7	29.6	90.8
10~20cm		0.009	—		NA	—	NA	NA	NA	NA	
20~30cm	0.003	—		NA	—	NA	NA	NA	HA		
3回 散布後 35日	葉	5.243	42.2		3.622	52.1	42.5	1.8	3.8	100.2	
	果実	洗浄液	—	—	57.4	—	57.4	—	—	—	—
		絞り粕	6.040	—	31.8	2.023	—	66.9	4.4	22.7	94.0
		種子	1.747	—	2.6	0.631	—	74.3	4.0	16.0	94.3
		果汁	0.300	—	8.2	1.136	—	100.0	—	—	100.0
		小計	2.793	58.2	100.0	1.962	57.4	31.4	1.5	7.6	97.9
	土壌	0~5cm	0.796	—		0.515	—	77.9	4.5	20.8	103.1
		5~10cm	0.090	—		0.048	—	64.3	16.0	26.3	106.6
10~20cm		0.020	—		0.014	—	80.8	1.9	17.2	100.0	
20~30cm	0.009	—		NA	—	NA	NA	NA	NA		

1) : 親化合物換算値 (ppm) 2) : 1回散布後 26 日目の値は 1 回散布直後 (0.5 時間) の値に対する割合、3 回散布後それぞれ 14 日目及び 35 日目の値は 3 回散布直後 (0.5 時間) の値に対する割合で示す。

3) : 果実の総残留放射能に対する割合 4) : 各植物部位の燃焼法で求めた総放射能に対する割合 (%)

NA : 分析せず — : 該当せず

非洗浄果実における放射能の分布を表3に示す。

表3. 非洗浄果実における放射能の分布

採取時期	植物部位	総残留量 (ppm) ¹⁾	バランス (%) ²⁾	親化合物 (ppm)
3回 散布後 35日	絞り粕	10.313	77.1	6.776
	果汁	0.772	22.9	0.594
	果実全体	2.547	100.0	1.740

1) : 親化合物相当量

2) : 果実における総残留放射能に対する割合

総放射能の23%が果汁に、77%が絞り粕から検出された。

各植物部位における放射能の特性；成熟期における放射能の分配性向を表4に示す。

表4. 成熟期における放射能の分配性向

植物部位	
葉	
果汁	
絞り粕	
種子	
ワイン	
沈澱物	

1) : 数値は抽出性放射能に対する割合 (%)

葉、絞り粕、種子、沈澱物では、抽出性残留放射能の大部分が有機相に分配された。しかし、果汁及びワインでは、 に分配される割合が比較的高かった。

代謝物を分画した結果を表6および表7に示す。

いずれの植物部位でも、残留放射能の主要成分は親化合物[A]であった。

果実及び葉における代謝物のパターンは複雑であり、約 種額の代謝物フラクションを含んでいたが、各植物部中での総残留放射能の %を超えるものはなかった。収穫時の各土壌層における親化合物の分布は、0~5cm層に64.7%、5~10cm層に53.8%、10~20cm層に68.5%であった。このときの各土壌層における非抽出性放射能は、それぞれ20.8%、26.3%及び17.2%であった。

ワイン中の放射能の特性；果汁を発酵させ、ワインに加工したときの放射能の分布を表5に示す。

表 5. ワインに加工したときの放射能分布

試料	総残留放射能 (ppm) ¹⁾	親化合物 (ppm)	バランス (%) ²⁾	抽出性放射能 (%) ³⁾		非抽出性 (%) ³⁾	総回収率 (%) ³⁾
ワイン	0.432	0.340	59.6	100.0	—	—	100.0
沈澱物	53.192	39.440	40.4	91.4	1.2	6.1	98.7
合計	0.720	0.553	100.0				

1) : 親化合物換算値 (ppm)

2) : 果汁中の総残留放射能に対する割合 (%)

3) : 各試料中の放射能に対する割合 (%)

果汁中の放射能の 59.6%がワイン中に残り、その全てが であった。

ワイン及び沈澱物中の代謝物画分を、(表 8) に示す。

ワイン及び沈澱物中の主要放射性成分は、未変化の親化合物であった。その他、13 種類の代謝物フラクションが検出された、これらは果実及び葉から検出されたものと同じであった。

ワイン中の主要代謝物フラクションは、 であったが、このフラクションも約 % を占めているに過ぎなかった。

以上のように、ブドウにおける残留のほとんどは親化合物[A]が占め、各試料中の %TRR 以上を占める代謝物フラクションは認められなかった。

表6. 成熟時の各植物部位及び土壌における代謝フラクションの定量 (%)

植物体部位	代謝物 (%)					親化合物 [A]
果実						
洗淨液 ⁴⁾ (a)						95.7
洗淨液 ⁴⁾ (b)						54.9
果汁(a)						45.4
果汁(b)						3.7
搾り粕(a)						34.0
搾り粕(b)						10.8
種子(a)						36.1
種子(b)						0.9
全体						70.3
葉						
洗淨液						50.1
葉						19.0
合計						69.1
土						
0~5cm						64.7
5~10cm						53.8
10~20cm						68.4

表7. 成熟時の各植物部位及び土壌における代謝フラクシヨンの定量 (ppm)

植物体部位	代謝物 (%) ^{1) 2)}					親化合物 [A]				
果実										
洗浄液						1.369				
果汁						0.1362				
搾り粕						2.0536				
種子						0.6307				
全体						1.9635				
葉										
洗浄液						2.6667				
葉						0.9962				
合計						3.6229				
土										
0~5cm						0.5150				
5~10cm						0.0484				
10~20cm						0.0137				

表 8. ブドウ酒及び沈殿物における代謝フランクションの定量

試料	代謝産物 (%) ¹⁾		親化合物 [A]
	ワイン	沈殿物	
% ²⁾	78.5		
ppm ⁴⁾	0.3408		
% ²⁾	74.1		
ppm ⁴⁾	39.4133		

(5) ブドウにおける代謝試験 (代謝物の同定)

(資料 No.M-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

目的： 資料 No.M-8 で得られた 標識フルジオキソニル処理試料を用いた。これらの試料は代謝物が低量であったため、組織培養及び葉部のホモジネートのインキュベーションを行って多量の代謝物を調製した。

分析法：

これらの画分を HPLC、TLC 及び液体クロマトグラフィーで分離、精製した。組織培養後の試料も、分離、精製した。葉部ホモジネートとインキュベーションした試料は、

代謝物を、NMR 及び MS で分析し、同定した。

結果：資料 No.M-8 の代謝物フラクション一覧表に示した番号を参照して、同定された代謝物を以下に示す。

葉部における代謝物；

果汁における代謝物；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

各代謝物の定量値は、資料 No.M-8 を参照。

以上の結果から、ブドウにおけるフルジオキソニル [A] の主要代謝経路は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 ぶどうにおける推定代謝経路

(6) トマトにおける代謝試験 (分布及び分解)

(資料 No.M-10)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

標識化合物 :

構造式 ;

方法 :

処理及び試料の採取 ; 標識フルジオキサニルを非標識フルジオキサニル標品で希釈し、製剤白試料とともに水に懸濁させ、750g a.i./ha の割合で 2 週間おきに 3 回散布し、温室内で栽培した。1 回目処理直後 (0 日後) 及び 3 回目の処理直後 (1 回目処理 28 日後) ならびに 1 回目処理 68 日後に果実及び葉を採取した。

抽出 ; 1 回目及び 2 回目に採取した果実の一部を

放射能の測定 ; 液体試料は直接、固体試料は燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果 :

放射能の分布 ; 植物における放射能の分布を表 1 に示す。

表 1. 放射能の分布

採取時期	試料	総残留放射能		親化合物 (ppm)	洗浄液 (%) ³⁾	抽出性放射能 (%) ³⁾		非抽出性 (%) ³⁾	総回収率 (%)
		(ppm) ₁₎	(%) ²⁾						
0日後	果実	0.198	100.0	0.192	84.2	15.5	0.2	0.1	100.0
	葉	5.759	100.0	5.434	—	96.9	0.6	0.2	97.7
28日後	果実	0.357	100.0	0.309	71.9	29.1	0.6	0.9	102.5
	葉	10.888	100.0	9.462	—	95.4	0.2	0.6	96.2
68日後	果実	0.279	79.3	0.204	40.9	49.8	2.0	5.8	98.5
	葉	7.059	64.8	4.857	—	92.5	1.2	4.2	97.9

1) : 親化合物換算値

2) : 各試料 (部位) における総残留放射能に対する割合 (%)

3) : 洗浄液 + 果実中の放射能の合計に対する割合 (%)

— : 該当せず

1 回目散布 68 日後には、かなりの放射能が果実中に浸透し、約 58% (抽出性 + 非抽出性放射能) が果実中から検出された。このときの果実中の総残留放射能 (親化合物及び洗浄液を含む) は 0.279 ppm であり、葉では 7.059 ppm であった。果実及び葉における主要残留成分は未変化の親化合物であった。非抽出性放射能は、果実で総残留放射能の 5.8%、葉では 4.2% を占めていた。

各植物部位における放射能の特性 ; 植物部位における放射能の分配性向を表 2 に示す。

表 2. 放射能の分配性向

植 物 部 位			
果実			
果実			
葉			

数値は抽出性放射能に対する割合 (%)

いずれの試料でも、抽出性残留放射能の大部分が有機相に分配された。

代謝物の同定 ; 果実及び葉から分離した代謝物を表 3 に示す。

資料 No.M-8 に記載したブドウにおける代謝物とクロマトグラフィーにかけ、いくつかの代謝物を以下のように同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表3. 成熟時の各植物部位における代謝物画分の定量

植物体部位	代謝物 (%) ¹⁾	
	親化合物	[A]
トマト 表面実 果全体	84.7 67.0 ³⁾ 73.2 ³⁾	
葉	68.8 ³⁾	

植物体部位	代謝物 (ppm) ¹⁾	
	親化合物	[A]
トマト 表面実 果全体	0.0966 0.1105 ³⁾ 0.2043 ³⁾	
葉	4.8566 ³⁾	

(7) タマネギにおける代謝試験

(資料No.M-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1999 年

供試標識化合物：

構造式；

方法：

処理及び試料採取；

標識フルジオキシニルの 50%水和剤をタマネギに

14 日間隔で 2 回茎葉散布した。設定施用量は 1 作期の推奨圃場施用量の最大値である 1.116 g a.i./ha 相当とし、5 倍施用区では 5,580 g a.i./ha とした。対照区では被験物質を含まない水和剤を散布した。各散布 2 時間後及び 2 回目散布 7 日（早期）、14 日（成熟期）及び 28 日（遅延期）後に試料採取した。

抽出；

分析； 放射活性は LSC で測定し、ホモジナイズ試料、抽出残渣は燃焼法によった。

代謝物は TLC 及び HPLC で分析し、質量分析、NMR で確認した。

結果： 各試料の放射活性残留量を表 1、各収穫期の代謝物の分布を表 2 に示した。

フルジオキシニル[A]は標準施用区の早期、成熟期、遅延期で 38.4%、36.6%及び 12.0%、5 倍施用区の各期で 54.8%、47.7%及び 31.9%で、高濃度施用区では親化合物の分解はやや遅かった。

非主要化合物として、

が認められた。

フルジオキシニルの推定代謝経路を図 1 に示す。フルジオキシニルはタマネギに取り込まれた後、

推定代謝経路を図に示す。

表 1. 放射能残留量

区	散布日 ¹⁾	試料採取 ²⁾	目標散布量 (g a.i./ha)	実散布量 (g a.i./ha)	残留量 (ppm)	残留総放射能に対する割合、% ³⁾		
						抽出	非抽出残渣	合計
1倍区	80	0	558	557	1.508	95.1	1.2	96.3
	94	0	558	683	2.372	94.9	4.4	99.3
		7			1.802	76.5	21.0	97.5
		14			1.570	73.3	24.6	97.9
		28			0.976	61.7	21.8	83.5
5倍区	80	0	2790	2793	13.642	95.7	0.8	96.5
	94	0	2790	3376	13.389	97.7	4.3	102.0
		7			9.987	78.8	17.9	96.7
		14			10.022	77.5	28.4	105.9
		28			4.669	79.2	28.0	107.2
対照区	80	0			-	-	-	-
	94	0			-	-	-	-
		7			-	-	-	-
		14			-	-	-	-
		28			-	-	-	-

¹⁾ : 付け後日数

²⁾ : 最終散布後日数

表 2. 各収穫期における代謝物の分布 (総残留放射能に対する割合、%TRR)

化合物 [代謝物記号]	早期収穫		成熟期収穫		遅延期収穫	
	1倍区	5倍区	1倍区	5倍区	1倍区	5倍区
[A]	38.4	54.8	36.6	49.6	12.0	31.9
抽出液非分析分	2.9	3.1	4.1	7.2	2.5	5.6
抽出計	88.6	89.8	82.0	93.3	66.7	94.8
非抽出残渣	7.6	4.8	7.5	<0.1	6.7	6.2
合計	96.2	94.6	89.5	93.3	73.4	101.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 たまねぎにおける推定代謝経路

(8) ももにおける代謝試験

(資料 No.M-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1999 年

供試標識化合物：

構造式；

比放射能、放射化学的純度及び化学的純度；

標識位置の選定理由：

試験植物： 成熟したももの木 (*Prunus persica*)

ニューヨークでの生物学的段階 1 では樹齢約 9 年の Reliance 種、カリフォルニアでの生物学的段階 2 では樹齢約 6 年の Tra-Zee 種。

方法：

散布；ももに対するフルジオキサニルの想定最大季節散布量は 340 g a.i./エーカー (840 g a.i./ha) である。生物学的段階 1 では、この総量を 1 倍量については 113 g a.i./エーカーで 3 回で施用し、10 倍量については 1130 g a.i./エーカーで 3 回で施用した。被験物質を洗い流さないように木に洗浄液は施用しなかった。生物学的段階 2 では散布用製剤は散布直前に 50%水和剤として処方した。この製剤と適当な容量の水：アセトン (90 : 10、v/v) とを機械的に分散させた。処方製剤の放射能を分析して均一性を確認した。

試験の生物学的段階の要約を表 1 に示す。

表 1. 試験計画の要約

試験及び試験地	散布時期	試料	PHI ¹⁾
試験 1 (対照) ニューヨーク	落弁期 +29 日 +63 日	成熟葉 成熟果実	28 日 28 日
試験 2 (1 倍量散布) ニューヨーク	落弁期 +30 日 +63 日	成熟葉 成熟果実	28 日 28 日
試験 3 (10 倍量散布) ニューヨーク	落弁期 +30 日 +63 日	成熟葉 成熟果実	28 日 28 日
試験 4 (対照) カリフォルニア	落弁期 +35 日	未成熟果実 成熟葉 成熟果実	30 日 114 日 114 日
試験 5 (10 倍量散布) カリフォルニア	落弁期 +35 日	未成熟果実 成熟葉 成熟果実	30 日 114 日 114 日

¹⁾ : 収穫前期間 = 最終施用から収穫までの日数

試料の採取；

生物学的段階 1 及び 2 ともに 1 回目の施用の前に汚染が存在しないことを明らかにするため、頂端成長部の試料を採取した。最後の施用が乾いた後、木から葉の試料を採取した。カリフォルニアで行った試験では、代謝経路を明らかにするのに必要となる場合に備えて、最終施用 30 日後に未成熟果実の試料を採取した。成熟果実と成熟葉はすべてそれぞれの木の処理枝から収穫し、ニューヨークの木では PHI 28 日、カリフォルニアの木では PHI 114 日に実施した。虫害及び傷のない収穫果実を選別し、ホモジナイズ及び燃焼分析用の約 2 kg の成熟果実試料とした。残りの余分果実試料は必要時に追加試料とするため別途保存した。

放射能の測定；

試料を燃焼し、捕集した CO_2 をシンチレーションカクテル中で液体シンチレーション計数 (LSC) により測定した。薄層クロマトグラフィー (TLC) プレート上の放射能パターンを Radioanalytic Imaging System あるいは Phosphor Imager で検出した。

試料の抽出、分析、特性評価及び同定；

抽出及び分配 -

特定の分取抽出物を濃縮して水性試料とし、
常は樹脂を

樹脂上で精製した。通
で溶出した。

クロマトグラフィー - 陰イオン交換クロマトグラフィーの溶出には水~0.5 M KBr の濃度勾配溶液を用いた。1 mL の画分を集め、LSC で計数してヒストグラムを作成した。

TLC には、シリカゲルプレート及び C-18 プレートを使用した。

HPLC システム - 分離した代謝物と標準物質のコクロマトグラフィーを行い同定した。

質量分析 - 三連四重極質量分析計を用い、マススペクトルを得た。大気圧イオン化 (API) インターフェースを備えた質量分析計を用いて電子スプレーイオン化 (ESI) マススペクトルを得た。

NMR - NMR 分光計を用いてプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルを得た。

結果：

総放射性残留物の分布；

すべての試料の放射能分布を表 2 に示す。対照試料及び 1 回目の散布前の処理木の頂端成長部の試料に含まれた残留物はすべて定量限界 (LOQ) 未満であり、試験以前に木の汚染がなかったことが示された。残留物濃度の最高値は最後の

標識フルジオキシニル散布直後に採取した葉で観察され、標識フルジオキシニルの散布が処理枝に適切に行われたことが確認された。

成熟葉中の残留物はいくらか少なく、1 倍量散布ニューヨーク葉の 3.515 ppm から 10 倍量散布ニューヨーク葉の 45.802 ppm の範囲であった。果実中の残留物濃度は葉中に比べて著しく低く、1 倍量散布ニューヨーク果実では 0.083 ppm、10 倍量散布ニューヨーク果実では 0.977 ppm であった。ニューヨークの成熟葉及び成熟果実中の相対的濃度は施用量における 10 倍の差を反映していた。

PHI がニューヨークの 28 日に対して 114 日であった 10 倍量散布カリフォルニア木では、成熟葉中の残留物濃度 (37.708 ppm) は 10 倍量散布ニューヨーク成熟葉 (45.802 ppm) と同程度であった。成熟果実中の残留物濃度はニューヨークでの 10 倍量散布木 (0.977 ppm) に比べてカリフォルニアの木 (0.255 ppm) で約 1/4 であり、カリフォルニアの果実で成長に伴う放射能の希釈が大きかったことを一部反映していた。

表 2. 放射能分布

試料	基質	dpm/g	ppm
試験 1 対照 (ニューヨーク)	初回施用以前の頂端成長部	<LOQ	N/A
	3 回目施用後の葉	<LOQ	N/A
	成熟葉	<LOQ	N/A
	成熟果実	<LOQ	N/A
試験 2 1 倍量散布 (ニューヨーク)	初回施用以前の頂端成長部	<LOQ	<LOQ
	3 回目施用後の葉	996,470	12.788
	成熟葉	273,875	3.515
	成熟果実	6,436	0.083
試験 3 10 倍量散布 (ニューヨーク)	初回施用以前の頂端成長部	<LOQ	<LOQ
	3 回目施用後の葉	2,669,773	144.892
	成熟葉	843,954	45.802
	成熟果実	18,006	0.977
試験 4 対照 (カリフォルニア)	初回施用以前の頂端成長部	<LOQ	N/A
	2 回目施用後の葉	<LOQ	N/A
	未成熟果実	<LOQ	N/A
	成熟葉	<LOQ	N/A
	成熟果実	<LOQ	N/A
試験 5 10 倍量散布 (カリフォルニア)	初回施用以前の頂端成長部	<LOQ	<LOQ
	2 回目施用後の葉	24,433,443	356.760
	未成熟果実	56,789	0.829
	成熟葉	2,582,481	37.708
	成熟果実	17,488	0.255

<LOQ : 定量限界未満

N/A : 該当せず

放射性残留物の特性評価及び同定 ;

抽出 - 成熟果実及び成熟葉の抽出及び分画の結果を表 3 に示す。各試料で放射性残留物が高率に抽出され、その範囲は 88.0~100.8 %TRR であった。低率の放射能が PES 中に残った (7.1~12.8%TRR)。10 倍量散布ニューヨーク果実及び 10 倍量散布カリフォルニア果実については、PES について追加の抽出及び加水分解を行った。

表 3. 抽出及び分画の要約

試験	試料	TRR	抽出可能成分 ¹		PES		質量 バランス ³
		(ppm)	% TRR	ppm	% TRR	ppm	%TRR
試験 2 1 倍量散布 (ニューヨーク)	成熟葉	3.515	94.2	3.309	12.8	0.448	107.0
	成熟果実	0.083	95.8	0.079	9.5	0.008	105.3
試験 3 10 倍量散布 (ニューヨーク)	成熟葉	45.802	96.9	44.380	9.5	4.352	106.4
	成熟果実	0.977	100.8	0.985	7.1 ²	0.069	107.9
			94.9	0.927	7.1 ²	0.069	102.0
			95.0	0.928	8.7	0.085	103.7
試験 5 10 倍量散布 (カリフォルニア)	成熟果実	0.255	88.0	0.225	10.2	0.026	98.2

値は代謝物の分析結果を得た、最終抽出段階のものである。

¹ 10 倍量散布ニューヨーク成熟葉及び 10 倍量散布カリフォルニア成熟果実の%TRR は濃縮前の値、それ以外はすべて濃縮後の抽出物中の%TRR である。

² 10 倍量散布ニューヨーク成熟果実の 1 回目の抽出残分は、放射能の測定以前に不注意により廃棄した。同一試料の 2 回目の抽出時の値である 7.1%TRR (0.069 ppm) をこの PES 試料を代表するものとして使用した。

³ 質量バランス = 抽出可能成分の%TRR + PES%TRR

クロマトグラム - TLC 及び HPLC 分析で認められた領域あるいはピークの特徴を表 4 に示した。

表 4. TLC 及び HPLC 分析で認められた領域あるいはピークの特徴

試験	試料	TLC 分析	HPLC 分析
試験 2 1 倍量散布 (ニューヨーク)	成熟葉	原点(回収された dpm の 15.4%) 以外の領域は であ った (%)。領域 に 低い放射能 (%) が認められ、 この領域はフルジオキソニル の R _f に一致した。	ピーク が認められた。 の保持時間に 一致するピークが認められたが は 対応する TLC の よりもかなり高く、これらの HPLC 領域に他の成分が存在す ることが示唆された。
	成熟果実	領域 にフルジオキソニルの R _f 値に一致する成分 、 領域 にいずれの標準物質に も一致しない成分 など、他に複 数の成分が認められた。	ピーク はフルジオキソニルの 保持時間に一致する成分 (%)、ピーク は他の主要な成分であるが、い ずれの標準物質の保持時間とも 不一致であった。
試験 3 10 倍量散布 (ニューヨーク)	成熟葉	領域 にフルジオキソニルの R _f 値に一致する成分 、 少ないが領域 の成分 が認められた。	
	成熟果実	領域 にフルジオキソニルの R _f 値に一致する成分 領域 に 1 倍量散布果実で見 られた成分 が認められ た。	ピーク の成分 はフル ジオキソニルの保持時間に一 致した。ピーク の成分 は の標準物質の保持時間に 一致。
試験 5 10 倍量散布 (カリフォルニア)	成熟果実	領域 にフルジオキソニルの R _f 値に一致する成分 、 領域 に未知成分 、また領域 に成分が 認められた。	ピーク はフルジオキソニルの 保持時間に一致した 。 TLC のクロマトグラムの原点の 物質に量的に類似していたボイ ドピーク を 含めて、複数の他の成分が認め られた。

代謝物の分離；

10 倍量散布ニューヨーク余分成熟果実表面洗浄液 - 画分 (%TRR) 及びクロ
ロホルム画分 (%TRR) について、TLC 及び HPLC で分析し、フルジオキソニ
ルが主要な成分であることが示された。HPLC では少量 (添加した放射能の 2.1%)
が の保持時間に一致し、他の微量の成分が数種観察された。TLC のクロマトグ
ラムでは、定量した領域 に相当するスポットが観察された。
は の標準物質と同位置に、 は と同位置に分離した。

10 倍量散布ニューヨーク成熟葉の分取用抽出 -

代謝物の同定；

分離した代謝物は可能なかぎり、2つのシステムで標準物質とのクロマトグラフィーによって同定した。または標準物質が利用できなかった代謝物については、質量分析と NMR 分析によって同定を行った。同定の結果を表 5 に示す。

表 5. 代謝物の同定

TLC 領域	同定	
	コード番号	代謝物記号
	CGA-173506 (フルジオキシニル)	[A]

抽出残渣の分析；

10 倍量散布カリフォルニア成熟果実及び 10 倍量散布ニューヨーク成熟果実の抽出残渣 (PES) をさらに抽出し特性を評価した。抽出結果を表 6 に示す。

表 6. 10 倍量散布ニューヨーク成熟果実及び 10 倍量散布カリフォルニア成熟果実における PES の抽出及び特性評価の結果

	10 倍量散布 ニューヨーク 成熟果実		10 倍量散布 カリフォルニア 成熟果実	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm
初期濃度 (ppm)		0.977		0.255

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の定量；

成熟果実及び成熟葉中の代謝物の最終的な定量値を表 7 に示す。定量は各抽出物の TLC のクロマトグラムに基づいた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7. 代謝物の定量

同定	1 倍量散布成熟果実 (ニューヨーク)			10 倍量散布成熟果実 (ニューヨーク)		
	TLC 領域	% TRR	PPM	TLC 領域	% TRR	PPM
総 ppm			0.083			0.977
分析した%TRR		95.8			100.8	

定量は抽出物の TLC に基づく。表には同定した代謝物と特性を評価した代謝物 (カッコ内) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

推定代謝経路；

ももにおけるフルジオキソニルの推定代謝経路を図に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図. ももにおける推定代謝経路

(9) だいずにおける代謝試験

(資料 No.M-23)

試験機関：

報告書作成年：1998年

[GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式：

標識位置の設定理由：

供試植物：だいず(品種名：*Glycine max*)種子

方 法：

試験溶液の調製；供試標識化合物 4.492mg に補助成分混合物 6.8mg、種子着色剤 23.6mg および水道水 0.33mL を加えて混合し、試験溶液とした。

処理及び栽培方法；通常の使用量[有効成分 2.5~5.0g/種子 100kg]に基づいて、処理量を 0.05mg/g に設定し、専用の器具を用いて種子処理した。実際の処理量は設定量の 89.99~95.21% であった。

砂壤土約 12L を充填したポット(土壌表面の面積約 0.63 平方フィート)25 個を温室内に設置し、11 日後(1995 年 12 月 22 日)、処理した種子を 6 粒ずつ、15 個のポットに播種し(深さ約 0.5 インチ)、この 21 日後、1 ポット 2 本に間引きした。他のポット 10 個には無処理だいず種子を、同様に播種した。

試料採取；播種後、以下の時点で植物試料を採取した。

第 28 日(第 6 節形成期)

各ポットから 1 本ずつ、地表 1 インチから上の植物全体(茎葉)を採取し、1~2 イン

千大に細断した。

第 38 日(開花中期)

無作為に選択したポットの植物を地表 1 インチ上で切り取り、飼料用程度に乾燥(重量が約 1/3 に減少)させるため、温室内で 24 時間放置した後、1~2 インチ大に細断した。

第 133 日(成熟期)

莢及び茎葉を採取し、乾燥子実を取り出した莢及び茎葉を 1~2 インチ大に細断した。

各部位の植物試料にドライアイスを加えてホモジナイズし、分析に供した。

土壌については、播種前及び第 133 日に、ポット 5 個から 0~6 インチの深さで土壌試料を採取し、これらを合わせて 1 試料とした。

放射能測定；固体試料は燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレーションカクテルを用いて測定した。液体試料はシンチレーションカウンター(LSC)により測定した。

抽 出；

分 析；各抽出画分について紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析し、保持時間を非標識の標準物質と比較した。また、以下の溶媒系を用いて薄層クロマトグラフィー(TLC)により確認した。

1D-TLC(I)	酢酸エチル/ヘキサン	70 : 30
1D-TLC(II)	酢酸エチル/n-プロパノール/水	45 : 45 : 10
2D-TLC	[第一方向] 酢酸エチル/n-プロパノール/水	45 : 45 : 10
	[第二方向] 酢酸エチル/ヘキサン	70 : 30

結 果：

残留放射能；各試料中の残留放射能濃度を表 1 に示す。播種後 28 日の茎葉に 0.096ppm、飼料に用いられる乾燥後の茎葉に 0.041ppm、また、成熟期の乾燥子実には 0.015ppm の放射能が残留した。

表 1. 放射能濃度(ppm、フルジオキソニル換算値)

試料		採取時期	濃度(ppm)
だいず	茎葉	播種後 28 日(第 6 節形成期)	0.096
		播種後 38 日(開花中期)	0.041
	莢 乾燥子実	播種後 133 日(成熟期)	0.005
			0.012
土壌	地表から 0~6 インチ	播種前	—
		播種後 133 日	0.001

放射性成分の分布；抽出された放射性画分の濃度及び割合を表 2 に示す。

表 2. 放射性成分の分布：濃度(ppm、フルジオキソニル換算値)および%TRR

採取時期(播種後経過日数)		28		38	133	
試料		茎葉(I)	茎葉(II)	茎葉	乾燥子実	
総残留放射能 (TRR)	濃度(ppm)	0.096	0.096	0.041	0.015	
回収放射能 ^b		濃度(ppm)	0.100	0.088	0.016	0.017
		%TRR	104.5	92.4	88.1	107.8

a : 再現性がなく、大きすぎると考えられる数値。 b : 有機相画分+水相画分+抽出残渣 — : 実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の同定；

推定代謝経路を図に示す（申請者が作成）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 だいずにおける推定代謝経路（申請者が作成）

(10)ばれいしょにおける代謝試験

(資料 No.M-24)

試験機関：

報告書作成年：1993年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

標識位置の設定理由；

供試植物：ばれいしょ(品種名： Bintje)種芋

供試化合物で種芋処理し、乾燥後、30cm 間隔、深さ 6~8cm の孔に入れて土を被せた。

作付け密度は塊茎 45000 個/ha であった。処理作物から十分離れた場所に無処理対照区を設けた。

方 法：

試験溶液の調製；供試標識化合物 58.5mg と補助成分混合物 0.585mL を混合し、水 22.5mL 中に懸濁して試験溶液とした。

処理方法；平均重量約 52g のばれいしょ塊茎 46 個に供試化合物 58.5mg を含む試験溶液を処理した。この処理量は、[有効成分 2.5g/ばれいしょ 100kg]に相当する。処理 20 分後、乾燥したばれいしょをアルミホイルで包み、暗所で 1 日保存した後、覆いを取り除き、圃場に植付けた。

試料採取；供試化合物処理直後、植付けから 40 日後、71 日後及び 95 日後(収穫期)に植物試料を採取し、40 日後及び 71 日後に採取した試料については、葉と塊茎に分け、生重量を測定した。40 日後の塊茎(種芋)及び 95 日後の新生塊茎試料は皮と皮を除いた塊茎に分けた。植付け前及び植物試料の各採取時期に、地表から深さ 30cm まで、0~5、5~10、10~20 及び 20~30cm ずつの層から土壌試料を採取した。

放射能測定；処理直後の塊茎 5 個を秤量しメタノール液に 30 秒間ずつ 2 回浸して洗浄し、洗浄液の放射エネルギーを測定することによって表面に残存した放射能を求め、1D-TLC で親化合物フルジオキシニルを測定した。洗浄後の葉、皮及び塊茎果肉は、凍結、細断及びホモジナイズ後、一部を燃焼して LSC で放射能を測定した。

土壌試料についても燃焼後、放射能を測定した。

抽出及び同定；ホモジナイズした試料を

2D-TLC で分析した。

抽出残渣については、放射能を測定した。

2D-TLC では以下の 2 組の溶媒系を用い、既存の代謝物標準品と Rf 値を比較することにより各放射性成分を同定した。

2D-TLC 溶媒系

結 果：

残留放射能；各時点で採取した各試料中の残留放射能濃度及び抽出放射能と抽出残渣の割合を表 1 に、土壌試料中の放射能濃度を表 2 に示す。

処理直後の塊茎中総残留放射能は 8.577ppm (フルジオキシニル換算値)で、この内、親化合物フルジオキシニルの濃度は 8.369ppm で、処理放射能の 98.7%がメタノールを用いた 2 回の洗浄で塊茎の表面から取り除かれた。

植付け後 40 日の塊茎中総残留放射能は、皮に 3.454ppm、皮を除いた塊茎に 0.024ppm、塊茎全体では 0.494ppm であった。処理後、種芋中に浸透した放射能はわずかであり、皮に約 91.4%TRR が残存した。皮を除いた塊茎中のフルジオキシニル濃度は 0.009ppm で、皮を除いた塊茎中の総残留放射能の約 1/3 であった。

植付け後 71 日に採集した新生塊茎中の総残留放射能濃度は低く、0.006ppm であった。収穫時(植付け 95 日後)の塊茎全体の総残留放射能濃度も 0.006ppm で、皮は 0.031ppm、皮を除いた塊茎では 0.004ppm であった。

植付け後 40、71 及び 95 日後、いずれの時点における葉中の総残留放射能濃度も極めて低く、0.019~0.024ppm の範囲内で、塊茎に処理した供試標識化合物の葉への移行及び根からの吸収はわずかであった。

処理した塊茎から土壌中に放出された放射能は、地表から 10cm までの層に存在したが、それより深い層の土壌中濃度は検出限界(0.001ppm)未満であった。

表 1. 総残留放射能濃度(フルジオキソニル換算値)および抽出放射能の割合

処理後 経過 日数	試料	総残留放射能		フルジオキソニル [A] (ppm)	
		(ppm)	(%TRR)		
直後	塊茎全体	8.577	100	8.369	
40 日	葉	0.022	100	<0.001	
	塊茎 (種)	皮	3.454	95.7	3.157
		皮を 除いた 塊茎	0.024	4.3	0.009
		全体	0.494	100	0.440
71 日	葉	0.019	100	<0.001	
	新生塊茎	0.006	100	-	
95 日	葉	0.024	100	<0.001	
	新生 塊茎	皮	0.031	47.5	0.014
		皮を 除いた 塊茎	0.004	52.5	NA
		全体	0.006	100	0.003

NA : 分析せず。 - : 該当せず。

表 2. 土壌中の総残留放射能濃度(ppm、フルジオキソニル換算値)

処理後 経過日数	土壌層(地表面からの深さ)				合計
	0~5 cm	5~10 cm	10~20 cm	20~30 cm	
40 日	0.001 (69.1%)*	0.001 (25.5%)	<0.001 (3.7%)	<0.001 (1.8%)	<0.001 (100%)
71 日	0.001 (41.2%)	0.001 (26.8%)	<0.001 (30.8%)	<0.001 (1.2%)	0.001 (100%)
95 日	0.008(57.0%)	0.005 (28.3%)	<0.001 (4.0%)	<0.001(10.8%)	0.002 (100%)

* : ()内は合計に対する割合

代謝分解物；収穫時における新生塊茎の皮を除いた塊茎中の放射能濃度は低く、また、生成した代謝物が植物組織に吸着され単離できず、多くが不溶の放射性成分となり、皮を除いた塊茎中の代謝物は分析できなかった。

塊茎皮の放射能は 44.4%TRR がフルジオキソニル[A]で、その他に 代謝物が存在したが、いずれも %TRR 未満であった。

葉について分析したところ、 代謝物が %TRR 存在し、少量の代謝物 が %TRR 及びフルジオキソニル[A]が 0.8%TRR 検出された。

皮及び葉における代謝物の分布を表 3 に示す。

表 3. 代謝物の分布(総残留放射能に対する割合、%TRR)

試料	代謝物画分					
		フルゾ オキソニル [A]				
新生 塊茎	皮		44.4* (0.014)			
	皮を 除いた 塊茎		NA			
	全体		21.1* (0.001)			
葉			0.8 (<0.001)			

NA : 分析せず。 - : 該当せず。 () 内は ppm (申請者が算出)

* : その他全ての画分の親化合物量を含む

(11) レタスにおける代謝試験

(資料 No.MR-01)

試験機関：

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

標識位置の設定理由；

供試植物：レタス(*Lactuca sativa L. var. capitata L.*、品種名：Iceberg Floreal) 4 週齢苗

屋外で、面積 1.5m²(200cm×75cm)の区画に 25cm 間隔で畝を 3 本作り、各畦にレタス苗を 7 個ずつ植え、各処理量について 2 区画ずつ用意し、別途、無処理対照区画を設けた。

方 法：

試験溶液の調製；供試標識化合物 396.2mg と補助成分混合物 396.1mg を混合して 50%水和剤を調製し、この供試製剤を水道水 300mL 中に懸濁して試験溶液とした。

処理方法；レタス苗を植え付けてから 9 日後(1998 年 6 月 24 日、生育ステージ：8~9 葉期)、18 日後、および 29 日後の 3 回処理を実施した。

処理量は、通常処理量 (200g a.i./ha) 及び残留化合物の分析を容易にする目的で通常の 3 倍量を設定した。

試料採取；最終処理の 1 時間後及び 6 日後にレタス幼球を採取し、最終処理の 13 日後には成熟レタスを地表面から切り取って収穫し、さらに、地表から深さ 30cm まで土壌試料を採取した。レタス試料は細断後、液体窒素中でホモジナイズして分析に供した。

放射能測定；試料の一部をオキシダイザーで燃焼後、シンチレーションカクテルを加えて液体

シンチレーションカウンター(LSC)でCO₂を測定した。また、試料の溶媒抽出液及び抽出残渣それぞれの放射能をLSCで測定した。土壌試料の放射能も同様に測定した。

抽出及び同定；試料を

TLC、HPLC、MS及びNMRで

同定した。抽出液の は を処理した。

さらに、細胞培養液を用いて得られた代謝物について同定した。この方法の概要を以下のとおりである。

結 果：

総残留放射能 TRR； 各試料の総残留放射能及び抽出液中および抽出残渣の割合 (%TRR) を表 1 に示す。

表 1. 総残留放射能（フルジオキソニル換算値）及び抽出放射能の割合 (%TRR)

処理量	試料採取時期 (最終処理後)	試料	TRR (ppm)	抽出放射能 の割合 (%TRR)	非抽出放射能 の割合 (%TRR)	合計 (%TRR)	
通常量 200g/ha 3回処理	1時間	レタス幼球	5.334	109.0	1.9	110.9	
	6日	レタス幼球	1.309	97.4	5.7	103.1	
	13日	成熟レタス	0.638	94.3	9.0	103.3	
	13日	土 壌	0~10cm	0.297	73.4	26.3	104.3
			10~20cm	0.003	—	—	—
20~30cm			0.001	—	—	—	
3倍量 600g/ha 3回処理	1時間	レタス幼球	19.376	103.5	1.7	105.3	
	6日	レタス幼球	5.763	104.5	3.6	108.1	
	13日	成熟レタス	2.001	90.7	6.4	97.1	
	13日	土 壌	0~10cm	0.595	70.3	27.7	102.4
			10~20cm	0.005	—	—	—
20~30cm			0.003	—	—	—	

—：分析せず。

通常量を処理したレタスの総残留放射能は、3回処理1時間後の5.334ppmから、6日後に1.309ppm、13日後には0.638ppmに減少した。3倍量処理においても同様の傾向がみられ、3回処理1時間後の19.376ppmから6日後に5.763ppm、13日後には2.001ppmに減少した。

最終処理1時間後及び6日後のレタス試料の約97.4~109.0%TRRが抽出され、13日後においても90%TRR以上が抽出された。土壌試料では、いずれの処理量についても、地表から深さ10cmまでの層に全体の98.4%以上が存在し、それらの約70%TRRが抽出された。

代謝分解物；抽出された放射能について各成分の分布を表2及び表3に示す。推定代謝分解経路を図に示す。

通常量を処理したレタス中の主要成分は、いずれの時点においてもフルジオキソニル[A]で、最終処理13日後における53.7%TRR(0.343ppm)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シンジェンタジャパン株式会社にある。

3 倍量処理試料においてもフルジオキソニル[A]の割合が高く、13 日後に 62.1%TRR (0.692ppm) であった。

全体として代謝パターンは、これまでに報告されていた他の植物代謝試験の結果と一致した。

[申請者注]

表 2. 通常量処理(200g a.i./ha)レタスにおける代謝物の分布

試料採取時期(最終処理後)	%TRR			ppm (フルジオキシソニル換算値)		
	1 時間後	6 日後	13 日後	1 時間後	6 日後	13 日後
総残留放射能 TRR (ppm)	5.334	1.309	0.638	5.334	1.309	0.638
フルジオキシソニル[A]	73.8	68.4	53.7	3.938	0.896	0.343

表 3. 3 倍量処理(600g a.i./ha)レタスにおける代謝物の分布

試料採取時期	%TRR			ppm (フルジオキソニル換算値)		
	1 時間後	6 日後	13 日後	1 時間後	6 日後	13 日後
総残留放射能 TRR (ppm)	19.376	5.763	2.001	19.376	5.763	2.001
フルジオキソニル[A]	87.1	80.3	62.1	12.560	3.113	0.692

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 レタスにおける推定代謝経路

3. 土壌中動態に関する試験

(1) 好氣的土壌における動態

(資料 No.M-12)

試験機関：

報告書作成年： 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

供試土壌： スイス、Les Evouettes にて採取したシルト壤土を用いた。各土壌パラメーターは以下のとおりであった。

土性	；	埴壤土
pH	；	7.00
有機炭素	；	2.70%
炭酸カルシウム	；	7.10%
陽イオン交換能	；	17.66 mmol/z/100g 土壌
クレイ	；	13.90%
シルト	；	54.90%
砂質	；	31.20%
最大保水量	；	79.99 g/100g 土壌
圃場容水量	；	55.78 g/100g 土壌

方法：

処理及びインキュベーション； 乾土 200g に相当する土壤に最終濃度 0.2 及び 0.8 ppm となるように 標識フルジオキシニルのアセトン溶液を加え、アセトンを蒸発後、土壤水分を圃場容水量の 75% に調節した。乾土 1000g に相当する土壤に最終濃度 0.4 ppm となるように 標識フルジオキシニルのアセトン溶液を加え、アセトンを蒸発後、土壤水分を圃場容水量の 75% に調節した。乾土 75g に相当する本土壤を 1 試料とした。 $^{14}\text{CO}_2$ 捕集装置を備えた代謝装置にて好気条件で 363 日間インキュベートした。なお、インキュベーションは室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所条件で行った。

試料採取； 土壤試料は、0、14、28、61、90、151、214、273 及び 363 日に、また吸収液は最初の 1 ヶ月間は 1 週間毎に、その後は 2 週間毎に採取した。
なお、微生物バイオマス測定のため、無処理土壤を 89、179 および 362 日に採取した。

放射能の抽出及び測定；

液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。全測定値は、バックグラウンド及び計数効率で補正した。

代謝分解物の分析； 室温抽出液は

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。

は HPLC で分析した。

は HPLC で分析し、

は二次元薄

層クロマトグラフィー (2D-TLC) で分析した。

結果：放射能回収率は、97.99 - 107.34%の範囲にあった。

0.2 ppm の結果を表 1 に示す。

表 1. 0.2 ppm の放射能回収率 (％：処理総放射能に対する割合)

インキュベーション日数	フルジオキソニル
0	101.38
14	88.70
28	82.10
61	68.85
90	59.93
151	49.88
214	39.93
273	35.68
363	29.04

抽出性放射能は、試験開始時の103.19%から30.41%へと減少した。これに呼応して非抽出性放射能は、0.81%から26.50%へと増加した。

本土壌におけるフルジオキソニルの半減期は143日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の %に過ぎなかった。また、結合残渣は363日後の試料において、 %であった。

$^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は、いずれの時点においても認められなかった。

0.4 ppmの結果を表2に示す。

表2. 0.4ppmの放射能回収率 (％：処理総放射能に対する割合)

インキュベーション日数	フルジオキソニル
0	105.29
14	97.39
28	92.26
61	80.53
90	73.97
151	58.28
214	53.10
273	49.95
363	41.55

抽出性放射能は、試験開始時の 106.32% から 43.44% へと減少した。これに対応して非抽出性放射能は、1.02% から 24.87% へと増加した。

本土壌におけるフルジオキサニルの半減期は 220 日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の % に過ぎなかった。

また、結合残渣は 363 日後の試料において、 % であった。¹⁴C₂O₂ 以外の揮発性放射能は、いずれの時点においても認められなかった。

0.8 ppm の結果を表 3 に示す。

表 3. 0.8ppm の放射能回収率 (%: 処理総放射能に対する割合)

インキュベーション日数	フルジオキサニル
0	100.38
14	91.38
28	85.06
61	74.19
90	65.52
151	52.96
214	46.96
273	41.60
363	31.19

抽出性放射能は、試験開始時の 101.59% から 33.07% へと減少した。これに対応して非抽出性放射能は、0.55% から 26.32% へと増加した。

本土壌におけるフルジオキサニルの半減期は 183 日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の % に過ぎなかった。

また、結合残渣は 363 日後の試料において、 % であった。

¹⁴C₂O₂ 以外の揮発性放射能は、いずれの時点においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 20℃、30℃温度条件下での好氣的土壤における動態

(資料 No.M-13)

試験機関：

報告書作成年： 1992 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

供試土壤： スイス、Stein にて採取した砂壤土を用いた。各土壤パラメーターは以下のとおりであった。

土性	；	砂壤土
pH	；	7.00
有機炭素	；	1.26%
陽イオン交換能	；	13.1 mmol/z/100g 土壤
クレイ	；	18.1%
シルト	；	24.8%
砂質	；	57.1%
最大保水量	；	38.7 g/100g 土壤
微生物バイオマス	；	63.2 mg/100g 土壤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方法：

処理及びインキュベーション； 乾土 675g に相当する土壌に最終濃度 0.2 ppm となるように標識フルジオキサニル アセトン溶液を加え、アセトンを蒸発後、土壌水分を圃場容水量の 40% に調節した。乾土 75g に相当する本土壌を 1 試料とした。¹⁴C₂O₂ 捕集装置を備えた代謝装置にて好気条件で 84 日間気温 20±2℃又は、30±2℃の暗所条件下でインキュベートした。

試料採取； 土壌試料は、0、14、28、56、70、及び 84 日に、また揮発物質の吸収液は最初の 1 カ月間は 1 週間毎に、その後は 2 週間毎に採取した。

放射能の抽出及び測定； 75g の土壌試料は、

で抽出

を繰り返した。得られた抽出液は、そのまま、残渣は、風乾しホモジナイズした後燃焼して残留放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定した。全測定値は、バックグラウンド及び計数効率で補正した。

代謝分解物の分析； 抽出液は室温で窒素をゆっくりと流しながら乾燥させ、残留物をアセトニトリルに吸収させ HPLC で分析した。

結果： 放射能回収率は、93.9～100.3%の範囲にあった。

20℃温度条件下での結果を表 1 に示す。

表 1. 20℃温度条件下での放射能回収率 %：処理総放射能に対する割合)

インキュベーション 日数	CGA173506
0	98.0
14	87.9
28	82.6
56	75.1
70	69.4
84	65.4

抽出性放射能は、試験開始時の 98.3%から 69.4%へと減少した。これに対応して非

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

抽出性放射能は、0.5%から 18.0%へと増加した。

本土壌におけるフルジオキソニルの半減期は 151 日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の %に過ぎなかった。

$^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は、いずれの時点においても認められなかった。

30°C温度条件下での結果を表 2 に示す。

表 2. 30°C温度条件下での放射能回収率 (% : 処理総放射能に対する割合)

インキュベーション 日数	CGA173506
0	97.4
14	78.1
28	71.2
56	60.0
70	54.1
84	46.6

抽出性放射能は、試験開始時の 97.5%から 51.8%へと減少した。これに対応して非抽出性放射能は、0.5%から 28.6%へと増加した。

本土壌におけるフルジオキソニルの半減期は 79 日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の %に過ぎなかった。

$^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は、いずれの時点においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) 好氣的及び好気/嫌氣的土壤における動態

(資料 No.M-14)

試験機関：

報告書作成年： 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式：

供試土壤： スイス、シュタインにて採取した砂壤土を用いた。各土壤パラメーターは以下のとおりであった。

pH	； 7.0
有機炭素	； 1.26%
炭酸カルシウム	； 3.20%
陽イオン交換能	； 13.10m モル/z/100g 土壤
クレイ	； 18.10%
シルト	； 24.80%
砂質	； 57.10%
最大保水量	； 38.69 g/100g 土壤
圃場容水量	； 27.60 g/100g 土壤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方法：

処理及びインキュベーション； 乾土 200g に相当する土壤に最終濃度 0.2 ppm となるようにシリンジを用いて 標識フルジオキソニルのアセトン溶液を加えた。本土壤は $^{14}\text{CO}_2$ 捕集装置を備えた代謝装置にて好気試験では 364 日間好気条件でインキュベートし、好気/嫌気試験では 28 日間の好気条件後 62 日間嫌気条件でインキュベートした。なお、インキュベーションは室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所条件で行った。

試料採取； 土壤試料は、好気試験の場合 0、14、28、60、90、153、215、278 及び 364 日に、好気/嫌気試験の場合 0、28、60 及び 90 日に採取した。また吸収液は最初の 1 ヶ月間は 1 週間毎に、その後は 2 週間毎に採取した。

なお、微生物バイオマス測定のため、無処理土壤を 0、91、181 および 360 日に採取した。

放射能の抽出及び測定； 200g の土壤試料は

上清と残渣を得た。

得られた抽出液は

液体

シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

代謝分解物の分析； 室温抽出液は

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。

抽出液は HPLC で分析した。

は HPLC で分析し、

相は TLC で分

析した。

結果：

回収率； 全試料とも回収率は 98.98~107.27% の範囲にあった。

好気試験； 結果を表 1 に示す。

表 1. 好気試験の回収率 (％：処理総放射能に対する割合)

インキュベーション 日数	CGA173506
0	100.93
14	91.67
28	87.70
60	83.85
90	77.01
153	66.17
215	53.74
278	53.52
364	46.03

抽出性放射能は、試験開始時の 104.01% から 47.76% へと減少した。これに呼応して非抽出性放射能は、0.45% から 25.83% へと増加した。

フルジオキシニルの半減期は 313 日であった。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の 　　% に過ぎなかった。

また、結合残渣は 215 日後および 364 日後の試料において、それぞれ 　　% 及び 　　% であった。

好気/嫌気試験； 結果を表 2 に示す。

表 2. 好気/嫌気試験の回収率 (％：処理総放射能に対する割合)

インキュベーション 日数	CGA173506
0	102.72
28	89.07
60	87.05
90	84.81

90 日後の非抽出物は 11.88% であった。

好気条件と比較した場合、嫌気条件ではフルジオキシニルの分解が遅くなることが確認された。

なお、未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の 　　% に過ぎなかった。

(4) 土壌吸着性試験

(資料 No.M-15 (PC-12))

試験機関：

報告書作成年： 1991 年

供試化合物：

構造式：

供試土壌： 供試した土壌の特性を表1に示した。

表1. 供試土壌の特性

土壌 番号	採取 場所	土性 (FAO/USDA)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機炭素 含有率 (%)	pH		CEC	硝酸吸 収係数	OECD 番号
							H ₂ O	KCl			
2	植調古川	軽埴土	14.0	44.1	41.9	3.37	5.7	4.9	27.7	830	4
9	植防宮崎	砂壤土	73.2	13.5	13.3	1.49	6.0	5.5	8.3	490	3
15	愛知農試	砂質埴壤土	68.0	14.5	17.5	0.76	7.1	6.0	7.9	290	5
19	植調熊本	シルト質埴壤土	30.6	49.7	19.7	12.91	7.4	6.7	49.9	1850	2

土壌番号2,9は水田土壌、15,19は畑地土壌

方法： 「OECD ガイドライン - 106 - 吸着/脱着」に準じた。

結果： 結果を表2に示す。

表 2. 分析結果

土壤 番号	供試 土壤	土性	吸着指数 1/n	吸着平衡 定数 K_F^{ads}	相関係数 r	有機炭素 含有率 (OC%)	有機炭素 吸着係数 K_{FOC}^{ads}	土壤 吸着率 %
2	植調古川	軽埴土	0.906	100.26	0.99096	3.37	2975	87
9	植防宮崎	砂埴土	0.865	21.93	0.99157	1.49	1471	69
15	愛知農試	砂質埴埴土	0.883	26.64	0.99718	0.76	3506	79
19	植調熊本	シル質埴埴土	1.013	475.19	0.99322	12.91	3681	80

土壤容積比は 1 : 1 であった。

平衡化時間は 16 時間、物質収支は 81.6~91.8% であった。

4. 水中動態に関する試験

(1)加水分解動態試験

(資料 No.M-16 (PC-13))

試験機関：

報告書作成年： 1991年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式；

方法：「EPA 農薬アセスメントサブディビジョン N 化学 環境中運命」に従って試験を行った。
pH1、5、7、9、13 の滅菌緩衝液に、フルジオキサニルのアセトン溶液を約 1 ppm の濃度になるように加え、試験溶液を調製した。pH5、7、9 の溶液は分析前から 30 日目まで滅菌・暗条件下、25℃でインキュベートし、30 日間に 6 回分析した。pH1 および 13 の溶液は分析前から 10 日目まで滅菌・暗条件下、70℃でインキュベートし、10 日間に 5 回分析した。
分析方法；液体シンチレーションカウンター (LSC) と薄層クロマトグラフィー (TLC) で測定した。

緩衝溶液の調製

pH5.0：氷酢酸を水に添加し、1M の水酸化ナトリウムで調製

pH7.0：オルトデヒドロリン酸カリウムを水に溶解し、1M の水酸化カリウムで調製

pH9.0：ホウ酸を水に溶解し、1M の水酸化ナトリウムで調製

結果：結果を表 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. フルジオキシソニルの試料分析

試料 採取日	フルジオキシソニルの残存量の平均値					
	pH5		pH7		pH9	
	%	mg/L	%	mg/L	%	mg/L
0	98.3	0.99	98.5	1.02	98.3	1.00
5	98.2	0.99	98.0	1.02	98.5	1.00
10	98.0	0.99	98.7	1.03	98.3	1.00
15	98.3	0.99	98.5	1.02	98.8	1.01
20	98.4	0.99	98.5	1.02	98.6	1.01
25	97.6	0.99	98.0	1.02	98.3	1.00
30	97.9	0.99	97.8	1.02	98.6	1.01

25℃、pH5、7、9の緩衝溶液中でフルジオキシソニルは30日間安定であった。

したがって、フルジオキシソニルの加水分解半減期は30日以上と推測される(申請者記載)。

推定半減期 (25℃)	
(申請者記載)	
pH5	>30 日
pH7	>30 日
pH9	>30 日

(2) 水中光分解動態試験

1) 蒸留水及び自然水中光分解動態試験

(資料 No.M-17(PC-14))

試験機関：

報告書作成年： 1993 年

供試化合物：

構造式：

化学名； 4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール4-イル)ピロール3-カルボニトリル
(以下フルジオキソニル)

供試水

(1) 滅菌蒸留水

(2) 自然水

採取場所： 埼玉県入間郡越生町 越辺川

採取日： 平成5年11月26日

水素イオン濃度(pH)： 7.1 (18.0℃)

生物化学的酸素要求量(BOD)： 2.4mg/L

化学的酸素要求量(COD)： 1.0mg/L

遊離物質(SS)： 1.0mg/L 以下

光源： キセノンランプ (UV および赤外線フィルター付)

光強度： 紫外部 (300 nm～400 nm) 50 W/m²

紫外・可視全体 (300 nm～800 nm) 950 W/m²

方法： 試験溶液をメタノールで希釈し、高速液体クロマトグラフィーで分析した。

試験温度； 25℃

試験濃度； 1 mg/L

試験容器； 内径 13mm、長さ 100mm、パイレックス製

結果： 結果を表1に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. フルジオキシニルの経時変化の測定結果

供試水	経時変化 [時間]	射光区 mg/L	対照区 mg/L
滅菌蒸留水	0 (初期濃度)		0.85
	8	0.77	0.83
	24	0.62	0.82
	48	0.51	0.83
	96	0.28	0.83
	168	0.16	0.83
自然水	0 (初期濃度)		0.88
	8	0.69	0.85
	24	0.49	0.84
	48	0.29	0.84
	96	0.14	0.83
	168	0.039	0.83

供試水	推定半減期 [時間]		対照区
	射光区	東京春季 自然太陽光換算	
滅菌蒸留水	69 (2.88 日*)	443.57* (18.48 日*)	>500
自然水	39 (1.63 日*)	250.71* (10.45 日*)	>500

*: 申請者が算出

2) pH 7 緩衝液中光分解動態試験 (標識) (資料 No.M-18 (PC-15))

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 ;

供試水 : 高純度水を用いた pH7 緩衝液、121°C で 20 分滅菌。

共溶媒としてアセトニトリル使用、但し、0.65 w/w%。

光源 : キセノンランプ (UV フィルター付き)

光強度 : 18.93 W/m² (290~400 nm)

方法 : EPA ガイドライン No.161-2 「水中光分解試験」に従った。

試験温度 ; 照射区 24.4 ~25.5°C、対照区 24.5~26.0°C

試験濃度 ; 0.5mg/L

照射期間 ; 30 日間連続 (東京春季自然太陽光換算で約 73 日相当 ; 申請者が算出)

試験容器 ; ホウ珪酸ガラス製

分析方法 ; 液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定後、フルジオキシニルの減衰を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC)、代謝物を TLC で分析した。

結果 : 回収率を表 1、代謝物の変化を表 2 に示す。また、分解物の化学構造を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 回収率 (%)

経過 日数	照射区				暗所対照区		
	水相	容器洗 浄液*	揮発 物質**	回収率	水相	揮発 物質	回収率
0	-	-	-	-	99.0	-	99.0
1	97.0	-	<0.3	97.0	97.0	<0.3	97.0
3	95.4	0.5	0.5	96.4	98.5	<0.9	98.5
6	93.3	1.1	2.6	97.0	99.5	<0.5	99.5
13	83.0	0.6	10.2	93.8	99.0	<0.4	99.0
30	74.2	1.2	20.0	95.4	96.7	<1.1	96.7

*: アセトン洗浄、 **: 揮発物質の97%以上は二酸化炭素、 -: 測定せず

表2 照射区の代謝物の変化 (施用量に対する割合、%)、TLC (システムD)

経過 日数 [日]	フルジオキ ソニル	未知物質画分		合計
0	93.6 (96.4)			
1	84.2 (96.2)			
3	70.5 (95.3)			
6	48.7 (95.7)			
13	4.6 (90.9)			
30	- (90.9)			

-: 検出限界以下

() 内は暗所対照区のフルジオキシソニルの割合 (TLC、システムC)

推定半減期は以下の通りであった。

照射区: 3.51日 (東京春季自然太陽光換算で約8.54日; 申請者が算出)

対照区: 試験期間の30日間安定

照射区では

二酸化炭素は30日後には約20%に達し、代謝物は最終的には無機化される事が示された。

暗所対照区は試験期間中、ほぼ安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 分解物の化学構造

図 2. フルジオキシニルの水中光分解の想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) pH7 緩衝液中光分解動態試験 (標識) (資料 No.M-19 (PC-16))

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 ;

供試水 : 蒸留水を用いて pH7 緩衝液を作成後、121°C で 20 分滅菌。

共溶媒としてアセトニトリル使用、但し、0.65 w/w%。

光源 : キセノンランプ (UV フィルター付き)

光強度 : 140.44 W/m²、300-400 nm (申請者が算出)

方法 : EPA ガイドライン No.161-2 「水中光分解試験」に従った。

試験温度 ; 25±1°C (試験区および対照区)

試験濃度 ; 1 mg/L

照射期間 ; 7 日間連続 (東京春季自然太陽光換算で約 126 日相当 ; 申請者が算出)

試験容器 ; ホウ珪酸ガラス製

分析方法 ; 液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定後、フルジオキシニルの減衰を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC)、代謝物を TLC で分析した。

結果 : 回収率を表 1、代謝物の変化を表 2 に示す。また、分解物の化学構造を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 回収率 (%)

経過 日数 [日]	照射区				暗所対照区		
	水相	容器洗 浄液*	揮発 物質**	回収率	水相	揮発 物質	回収率
0	98.3	-	-	98.3	98.3	-	98.3
0.3	97.0	2.3	-	99.3	98.4	-	98.4
0.7	94.9	3.0	-	97.9	97.6	-	97.6
1.3	92.6	4.5	-	97.1	97.9	-	97.9
3.0	93.0	3.5	-	96.5	94.5	-	94.5
6.9	87.8	3.5	5.4	96.7	98.4	-	98.4

*: アセトン洗浄、 **: トラップした揮発物質は全て二酸化炭素由来、 -: 測定せず

表 2. 照射区の代謝物の変化 (施用量に対する割合、%)、TLC (システム D)

経過 時間	フルジオキ ソニル		合計
0	95.4 (94.4)		
0.3	91.3 (94.8)		
0.7	84.2 (94.9)		
1.3	67.5 (95.9)		
3.0	47.1 (89.4)		
6.9	12.5 (93.7)		

() 内は暗所対照区のフルジオキシソニルの割合 (TLC、システム C)

推定半減期は以下の通りであった。

照射区: 1.99 日 (東京春季自然太陽光換算で 35.93 日) (申請者が算出)

対照区: 試験期間中安定

照射区では

暗所対照区は試験期間中、安定であった。

図 1. 分解物の化学構造

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) 滅菌自然水中光分解動態試験

(資料 No.M-20 (PC-17))

試験機関：

報告書作成年： 2003 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式：

供試水： 池の自然水（スイス国、pH 8.03、試験液 pH8.10～8.45）。

25～50 kGy のガンマ線照射により滅菌した。

共溶媒としてアセトニトリル使用、但し、0.1 %以下。

光源： キセノンランプ（UV フィルター付き）

光強度： 29.05 W/m² (300～400 nm)

方法： 農水省ガイドライン 2-6-2「水中光分解運命試験」に従った。

試験温度； 照射区 24.4 °C、対照区 25.2°C

試験濃度； 0.89mg/L

照射期間； 22 日間連続（東京春季自然太陽光換算で 82.1 日相当）

試験容器； ホウ珪酸ガラス製（容器&蓋）

分析方法；液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能測定後、フルジオキソニルの減衰を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び二次元薄層クロマトグラフィー（2D-TLC）で成分を分析した。

結果： 結果を表 1～3 に示す。

表 1. 回収率

経過時間	照射区			暗所対照区		
	水相	¹⁴ CO ₂	回収率	水相	¹⁴ CO ₂	回収率
0 時間	101.0	測定せず	101.0	101.0	測定せず	101.0
8 時間	101.2	0.05	101.2	測定せず	測定せず	測定せず
1 日	97.9	0.01	97.9	97.8	0.01	97.8
2 日	98.8	2.02	100.8	97.5	0.03	97.5
4 日	88.7	6.23	94.9	95.5	0.12	95.6
7 日	80.2	10.45	90.6	94.4	0.22	94.6
11 日	76.8	16.86	93.8	測定せず	測定せず	測定せず
18 日	65.0	26.44	91.5	99.3	0.33	99.7
22 日	64.8	27.60	92.4	92.9	0.58	93.5

表 2. 照射区の水相中放射体構成要素の推移 (%)

経過時間	フルゾノキソニル	
0 時間	101.0	
8 時間	81.9	
1 日	34.3	
2 日	11.8	
4 日	3.6	
7 日	0.7	
11 日	-	
18 日	-	
22 日	-	

- : 検出限界以下

表 3. 暗所対照区の水相中放射体構成要素の推移 (%)

経過時間	フルゾノキソニル	
0 時間	101.0	
1 日	87.5	
2 日	87.3	
4 日	80.7	
7 日	73.5	
18 日	69.0	
30 日	68.2	

推定半減期は以下の通りであった。

照射区： 0.705 日 （東京春季自然太陽光換算で約 2.63 日）

対照区： 196.8 日

（加水分解を除く光分解のみの半減期は 1.04 日（東京春季自然太陽光換算で約 3.88 日））

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

フルジオキシニルの自然水中の推定代謝分解経路図

5. 生物濃縮性試験

魚類濃縮性試験

(資料 No.M-21 (PC-18))

試験機関：

報告書作成年： 1994 年 【GLP 対応】

供試標識化合物：

構造式；

供試動物： ブルーギル稚魚（体長 5.2 ± 0.5 cm、重さ 2.0 ± 0.5 g）

方法：

被験物質の調製； 標識フルジオキソニルをアセトンに溶解し、保存溶液としフルジオキソニル当量で 4.15mg 取り出し、1mL の Tween 80 を加え、水道水で 1L に調整し、処理溶液とした。
0.58mL/分の処理溶液と 240mL/分の水を混合し、暴露水における最終濃度を 10 μ g 当量/L とした。

投与； 魚を、自動給水システムの中で、28 日間連続して暴露し、その後 14 日間未処理の水で放射能の消失を測定した。

サンプルの採取；

放射能分析用 - 水サンプルは、全試験期間中、毎日採取した。
- 魚サンプルは、暴露期間の 0、1、3、7、14、21 及び 28 日と消失期間の 1、2、5、7、9 及び 14 日に各 5 匹水槽から取り出した。

被験物質及び代謝物分析用 - 水サンプルは、暴露期間の 0、3、7、21 及び 28 日に採取した。魚サンプルは、暴露期間の 8 及び 28 日に各 10 匹取り出した。

分析方法；

放射能の測定 - 液体シンチレーションカウンターで測定した。

フルジオキシニル及び代謝物の抽出と分析 - 魚サンプルは、

薄層クロマトグラフィー (TLC)

及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、代謝物の特性を検討した。

結果：試験中、投与に関連した変化又は行動の異常は認められなかった。

試験期間中の試験水中の放射能活性を表 1 に、親化合物及び分解物の割合と量を表 2 に示す。

暴露期間中の水中におけるフルジオキシニルの濃度は、8.1 から 12.5 μg 当量/L で、平均して 9.5 \pm 0.87 μg 当量/L であった。

消失期間の最初の 3 日間、残留放射能は 0.7 μg 当量/L 以下であった。その後は測定不可能であった(0.1 μg 当量/L 以下)。

親化合物[A]の他に 代謝物 が検出されたが であった。
その他の代謝物は であった。

表 1 試験期間中の試験水中放射活性 ($\mu\text{g/L}$ 、親化合物換算値) (一部)

取込期間(日)							排泄期間(日)						取り込み 期間の平均
0	1	3	7	14	21	28	29	30	33	35	37	42	
9.2	9.5	9.4	9.7	8.7	9.2	8.7	0.2	0.7	0.0	0.1	-0.1	-0.1	9.5 \pm 0.87

表 2 試験水中の親化合物及び分解物の割合と量

放射能活性 部分	飼育日数(日)					平均	標準偏差
	0	3	7	21	28		
水中の放射能活性の割合(%)							
親化合物	92.4	99.0	97.1	95.3	100.0	96.8	3.0
[μg 当量/L]							
親化合物	8.7	9.4	9.2	9.0	9.5	9.1	0.3

魚における放射能；

試験期間中の魚体中放射活性を表 3 に、親化合物及び分解物の割合と量を表 4 に示す。

魚において、フルジオキソニルは暴露期間中、急速に組織に濃縮され、定常状態における濃縮は、食用部位、非食用部位及び全体で、それぞれ、0.531、6.775、3.34mg 当量/kg であった。消失期間では、急速に減少し、消失期間 2 日目には、組織中の放射能の 90%以上が消失した。

食用部位では、フルジオキソニル[A]以外の抽出性放射能は検出されず、親化合物は、暴露期間 8 及び 28 日後に、0.496 (93.4%)から 0.465 (87.6%) mg 当量/kg へ減少した。他に少量の非抽出性放射能が検出され、暴露時間 8 及び 28 日後に、それぞれ総放射能の 3.7 及び 10.6%であった。

非食用部位では、フルジオキソニル[A]は、暴露 8 及び 28 日後に、それぞれ 2.044 (30.2%)及び 1.899 (28.0%) mg 当量/kg であった。他に、代謝物が検出され、暴露期間 8 及び 28 日後に、それぞれ

mg 当量/kg

であった。

表 3 魚体中の放射能活性 (mg/kg、親化合物換算値)

部位	取込期間(日)							排泄期間(日)						平均 ¹⁾
	0	1	3	7	14	21	28	29	30	33	35	37	42	
可食部	0.073	0.315	0.290	0.280	0.441	0.701	0.451	0.470	0.235	0.042	0.041	0.022	0.037	0.531
非可食部	0.130	2.566	3.690	4.187	5.645	8.449	6.232	1.228	0.316	0.421	0.227	0.293	0.213	6.775
魚全体	0.098	1.384	1.815	2.132	2.878	4.183	2.987	0.828	0.272	0.218	0.128	0.152	0.117	3.349

¹⁾ 安定期の平均(14-28 日)

表 4 魚体中の親化合物及び分解物の割合と量

	飼育 8 日後		飼育後	
	可食部	非可食部	可食部	非可食部
	魚体中の放射能活性の割合(%) (安定期(14-28 日)の平均を 100 とした場合)			
親化合物	93.4	30.2	87.6	28.0
未同定背景放射能残留	<9.5	23.5	<9.5	20.1
非抽出成分	3.7	22.0	10.6	33.4
未分析部分	2.9	0.0	1.8	0.0
	[mg 当量/kg]			
親化合物	0.496	2.044	0.465	1.899
未同定背景放射能残留	<0.051	1.592	<0.051	1.363
非抽出成分	0.020	1.493	0.056	2.264

生物濃縮係数；

生物濃縮係数を表 5 に示す。

生物濃縮係数は測定値で、可食部、非可食部及び全体でそれぞれ 58、741 及び 366 であった。

表 5 生物濃縮係数

安定期(14-28 日)			
可食部の平均濃度	0.531 mg 当量/kg		
非可食部の平均濃度	6.775 mg 当量/kg		
魚体中の平均濃度	3.349 mg 当量/kg		
試験水中の平均濃度	9.15 µg 当量/kg		
生物濃縮係数			
	可食部	非可食部	全体
測定値 ($C_{\text{tissue}}/C_{\text{water}}$)	58	741	366
計算値 (k_u/k_d)	56	749	365

以上の結果から、フルジオキサニルは、ブルーギル (*Lepomis macrochirus*) において、わずかな生物濃縮性を示したが、魚体から素早く排泄されることが示された。

6. 代謝分解のまとめ

本剤の動物、植物及び土壌における代謝、分解、残留の要約は下記の通りであり、代謝分解の経路図を m-130 頁に、結果の概要を m-131 頁に示した。

(1) 動物代謝に関する試験

ラット

標識フルジオキサニルを経口投与したラットでは、投与後 24 時間で投与量の約 75~90%、投与後 168 時間で約 94~97%が糞及び尿中に排泄されたことから、本剤は比較的速やかに排泄されると考えられる。排泄は尿よりも糞中に多く認められ、呼気中への排泄はわずかであった。排泄率及び排泄経路は、性及び投与量には無関係であった。胆汁中への排泄率は、投与後 48 時間で約 67%であり、投与量の約 77%が腸管から循環系に吸収されるものと推定された。血中の最高濃度到達時間 (T_{cmax}) は 0.5 時間であったが、投与後 9 時間で $T_{cmax/2}$ に達した。低用量投与後 T_{cmax} 時には、肝、腎、血漿及び肺を除き組織内残留は 0.05ppm 以下であり、 $T_{cmax/2}$ 時には肝、腎、血液、血漿を除き 0.01ppm 以下であった。投与後 168 時間では体内の総残留量が 2%程度まで低下し、各組織及び臓器における残留率も急速に減少した。

さらに、前記の血中濃度および組織分布は雌の低用量投与のみの試験であったため、雌雄及び低・高用量投与での試験を行った結果、血中濃度の T_{cmax} は低用量の雌雄とも投与後 15 分、高用量の雌雄でそれぞれ 4 時間、8 時間であった。 $T_{cmax/2}$ には低用量の雌雄でそれぞれ投与後 12 時間、1 時間、高用量の雌雄でそれぞれ投与後 13 時間、14.5 時間に達した。消失は二相性を示した。また組織分布は低用量群の T_{cmax} 時点で雌雄の肝、腎、肺および血漿並びに雌の血液及び心を除き 0.1ppm 以下であった。高用量群の T_{cmax} 時点で肝(雄: 11.5 ppm, 雌: 12.8 ppm)、腎(雄: 9.5 ppm, 雌: 10.3 ppm) および腹部脂肪(雄: 2.7 ppm, 雌: 7.3 ppm) で比較的多く残留していた他は少なかった。0.5 mg/kg, 100 mg/kg とも二相性を示し消失した。

ラットにおける主要な代謝分解経路は以下の通りである。

(2) 植物代謝に関する試験

1) 稲

標識フルジオキサニルを、稲の種子に有効成分 267 ppm の懸濁液を処理した場合の総残留放射能は、収穫期(播種 152 日後)の籾殻で 0.002 ppm、穀粒で検出限界(0.002 ppm) 以下であった。

2) 小麦

小麦の種子粉衣 (15 g a.i./ha) での穀粒における総残留放射能は 0.003 ppm と極めて少量で代謝物の同定には至らなかったため、小麦の茎内注入 (2 μ L、160 μ g) を行い代謝試験を行った。

穀粒での総残留放射能は約 0.46 ppm で、フルジオキシニル[A]が 35.5%を占め、同定された代謝物は計 %で 分画 存在していた。未同定代謝物の合計は総残留量の %で 分画が存在していたが各分画は %の範囲にあり単一分画で顕著に存在する分画は認められなかった。

3) ブドウ

ブドウに 500 g a.i./ha の割合で3回散布して収穫した果実における総残留放射能は約 3 ppm で、その主要成分はフルジオキシニル[A] (70.3%) であり、同定された代謝物は計 %で 分画 存在していた。未同定代謝物の合計は総残留放射能の %を占め 分画 からなっていた。

4) トマト

トマトに 750 g a.i./ha の割合で3回散布して収穫した果実における総残留放射能は約 0.3 ppm で、フルジオキシニル[A]が 73.2%であった。なお、同定された代謝物の割合は計 %で 分画 存在していた。また、未同定代謝物の合計は総残留放射能の %を占め 分画 存在していた。

5) たまねぎ

たまねぎに 1,116 g a.i./ha の割合で2回散布して収穫した鱗茎における総残留放射能は散布後 7、14 及び 28 日後で 1.802ppm、1.570ppm 及び 0.976ppm であった。なお、フルジオキシニル [A]以外に代謝物 が認められた。

6) もも

標識フルジオキシニルをももの木に 340 g a.i./エーカーの使用量 (1 倍量) で3回に分けて施用すると、最終施用後 28 日目に成熟果実で 0.083 ppm、成熟葉で 3.515 ppm の総残留物が認められた。10 倍量を 1 回散布した試験では成熟果実および成熟葉 (28 日 PHI) 中の残留濃度は、1 倍量散布試験の試料の約 10 倍であった (0.977 ppm および 45.802 ppm)。10 倍量 2 回散布した別の試験では、最後の施用後 114 日目の成熟果実中の残留物は 10 倍量 1 回散布試験の果実の約 1/4 (0.255 ppm) であったのに対して、10 倍量 2 回散布試験の成熟葉中の残留濃度 (37.708 ppm) は 10 倍量 1 回散布試験の葉と同等であった。

7) だいず

標識フルジオキシニルをだいずの種子に 1g 当たり 0.05mg の量で種子処理する

と、茎葉で 0.096 ppm (播種後 28 日)、乾燥後の茎葉で 0.041 ppm (播種後 38 日)、乾燥子実で 0.015 ppm (播種後 133 日) の総残留放射能が認められた。全ての試料でフルジオキシニル [A] は検出されず、抽出液中に検出された放射性成分の多くは分析不能であった。

8) ばれいしょ

標識フルジオキシニル 58.5mg を平均重量 52g の種芋の塊茎 46 個に処理したところ、収穫時 (植付け 95 日後) には新生塊茎の皮に 0.031 ppm、皮を除いた塊茎に 0.004 ppm の総残留放射能が認められた。新生塊茎の皮の放射能は 44.4% がフルジオキシニル [A] であり、その他はいずれも %未満の未同定代謝物であった。皮を除いた塊茎中の放射能濃度は低く分析できなかった。

植物における主要な代謝分解経路は以下の通りである。

(3) 土壌中動態に関する試験

シルト壤土に 標識フルジオキシニルを最終濃度 0.2、0.4 および 0.8 ppm となるように添加し、20℃で好氣的条件下に保った場合の各濃度におけるフルジオキシニルの半減期は各々 143 日、220 日および 183 日であった。最終サンプリング時 (363 日後) において代謝物を同定した結果、未変化の親化合物が処理量の各々 29%、42% および 32%、二酸化炭素が各々 45%、32% および 39% 存在していた。また、非抽出物 (結合残査) は各々 27%、25% および 26% であった。砂壤土に 標識フルジオキシニルを 0.2 ppm 添加し 20℃

および 30℃で好氣的条件下に保った場合のフルジオキシニルの各温度における半減期は 151 日および 79 日で、30℃条件下では 20℃条件下より分解が早まることが確認された。また、最終サンプリング時 (84 日後) では未変化の親化合物が 65% および 47%、二酸化炭素が 11% および 16%、非抽出物は 18% および 29% 存在していたさらに、砂壤土に 標識フルジオキシニルを 0.2 ppm 添加し 20℃で好氣的条件下、好氣的/嫌氣的条件下で行った試験のうち好氣的条件下での結果では半減期が 313 日、最終サンプリング時 (364 日後) の未変化親化合物が 46%、二酸化炭素が 26%、非抽出物が 26% 存在していた。

また、親化合物の分解速度を好氣的条件下と好氣的/嫌氣的条件下の 90 日後の結果で比較すると好氣的条件下の方がやや分解が早い傾向がみられた。なお、上記の 3 試験を通じて、二酸化炭素以外の揮発性放射能は認められず、また、最終サンプリング時の 単一画分の最大値は % であった。これらの結果より、フルジオキシニルは土壌中で徐々に分解されて主に二酸化炭素として放出されるものと考えられる。

(4) 水中動態に関する試験

1) 加水分解動態

pH5、7、及び9の緩衝液中25℃で、標識フルジオキシニルの加水分解を調べ
た。いずれのpHにおいても半減期は30日以上と推測された。

2) 水中光分解動態

フルジオキシニルあるいは標識したフルジオキシニルの水溶液
(蒸留水/純水あるいは自然水)をキセノンランプで照射し、光分解性を調べた。蒸留水/純水
溶液の場合半減期は2.0~3.5日、自然水の場合半減期は0.7~1.6日であった。光分解物とし
て、主要代謝物が検出された。

(5) 生物濃縮性

標識フルジオキシニルを用いて、ブルーギル稚魚における生物濃縮係数を求め
た。生物濃縮係数は測定値で、可食部、非可食部及び全体でそれぞれ58、741及び366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シンジェンタジャパン株式会社にある。

7. フルジオキソニルの代謝分解経路図

8. 代謝分解の概要

供試動物	試験位置	投与量	投与条件	試料	A				
動物	ラット	0.5 mg/kg	経口	尿 (0-48時間)	%	41.8 ⁹⁾			
						34.0 ⁹⁾			
		100 mg/kg	経口	尿 (0-48時間)	%	12.2			
						10.3			
		100 mg/kg	経口	尿 (0-48時間)	%	11.6			
	マウス	150 mg/kg	授乳中雌(F90)	腎臓 (4日後)	%	2.9			
				腎臓 (4日後)	ppm	8.04			
				肝臓 (4日後)	%	36.7			
				肝臓 (4日後)	ppm	0.86			
				肉 (4日後)	%	70.8			
			授乳中雌(F76)	肉 (4日後)	ppm	0.04			
				脂肪 (4日後)	%	94.6			
				脂肪 (4日後)	ppm	0.21			
				肉 (4日後)	%	34.5			
				乳汁 (3日後)	%	0.01			
	鳥	10 mg/kg	糞	卵白 (8日後)	ppm				
				卵黄 (8日後)	%	2.2			
卵黄 (8日後)				ppm	2.1				
肝臓 (8日後)				%	1.2				
腎臓 (8日後)				%	2.4				
血液 (8日後)				%	28.9				
腸管 (8日後)				%	7.9				
皮膚/脂肪 (8日後)				%	9.8				
植物				イネ	267ppm	1回処理 (種子播種)	穀粒 (処理152日後)	% (PCD)	
							ppm	<0.002	
	小麦	15g a.i./ha	1回処理 (種子播種)	穀粒 (処理106日後)	%				
				ppm					
	小麦	265g a.i./ha	1回処理 (葉内注入)	穀粒 (処理69日後)	% (F3.5)				
				ppm	0.1644				
	ぶどう	500g a.i./ha	3回散布	果実全体 (最終散布35日後)	% (F0.3)				
				ppm	1.9635				
	トマト	700g a.i./ha	3回散布	果実全体 (最終散布40日後)	% (F2.2)				
				ppm	0.2043				
	たまねぎ	1116g a.i./ha	2回散布	葉部(処理7日後)	%	38.4			
				葉部(処理14日後)	%	36.6			
		5580g a.i./ha	2回散布	葉部(処理23日後)	%	54.8			
				葉部(処理14日後)	%	49.4			
		もも	279g a.i./ha	3回散布	果実(処理28日後)	%	22		
					ppm	0.018			
	2791g a.i./ha	3回散布	果実(処理28日後)	%	61.6				
			ppm	0.602					
ばいりしよ	2.5g a.i./ばいりしよ100g	1回処理 (播種後)	新生葉全体の皮(95日後)	%	64.4				
			ppm	21.1					
土壌	好気 (シムト)	0.2ppm	室温内(20°C)	好気的(363日後)	%	(29)			
				ppm	0.057				
				%	(41.6)				
	好気 (砂壤土)	0.2ppm	室温内(20°C)	好気的(84日後)	%	(65.0)			
				ppm	0.1328				
				%	(46.6)				
	好気 (砂壤土)	0.2ppm	室温内(20°C)	好気/窒素内(364日後)	%	(66)			
				ppm	0.0963				
				ppm	0.2547				
	環境	融雪液	0.5mg/L	室温内 (24.4~25.3°C)	1日後	ppm	84.2		
					3日後	ppm	70.5		
					6日後	ppm	48.7		
13日後					ppm	4.6			
30日後					ppm	91.3			
融雪液		1mg/L	室温内 (24~26°C)	6.63時間後	%	84.2			
				16.8時間後	%	67.5			
				30.05時間後	%	47.1			
				71.15時間後	%	12.5			
				165.50時間後	%	81.9			
自然水		0.05mg/L	室温内 (24~26°C)	8時間後	ppm	24.3			
				1日後	ppm	11.8			
	2日後			ppm	3.6				
	4日後			ppm	0.7				
	7日後			ppm					
	11日後			ppm					
	22日後			ppm					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付. フルジオキソニルの開発年表