

2. 植物代謝に関する試験

(1) ばれいしょにおける代謝試験

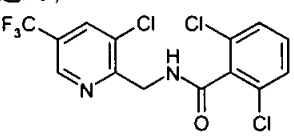
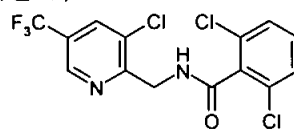
(資料F12)

試験機関：

報告書作成年： 2004年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式； 	構造式； 
放射化学的純度及び比放射能；	放射化学的純度及び比放射能；

標識位置の設定理由：

供試植物：ばれいしょ (品種 Red pontiac)

ステンレス製の作物用タンクを用いて圃場で栽培した。

処理量：

ばれいしょに対するフルオピコリドの使用方法は、最大投下薬量は合計 400g a.i./ha、使用回数は 4 回以内で、茎葉散布を予定している。この試験では各標識体について 1 倍処理区と 10 倍処理区を設定し、1 倍処理区には 200g a.i./ha、10 倍処理区には 2kg a.i./ha でそれぞれ 2 回茎葉散布した。

試験区	設定処理量
1 倍処理 標識体	400g a.i./ha (200g a.i./ha × 2 回)
1 倍処理 標識体	
10 倍処理 標識体	4kg a.i./ha (2kg a.i./ha × 2 回)
10 倍処理 標識体	

処理溶液の調製：

標識供試化合物を非標識化合物で希釈して比放射能を約 40pCi/mg とした後、ブランク製剤 (20%SC 製剤用) 及び水を添加して濃度約 9.6g/L の溶液を調製した。10 倍処理区の処理溶液は、この溶液に補助剤 (Crodamol PC) を 0.05% の濃度で添加して調製した。1 倍処理区の処理溶液は、この溶液を水で希釈して濃度を約 1.1g/L とし、補助剤 (Crodamol PC) を 0.05% の濃度で添加して調製した。

処理方法及び試料採取：

植付け 38 又は 40 日後 (BBCH ステージ 31~33) に 1 回目の処理を行い、その 49 日後に 2 回目の処理を行った。処理溶液は茎葉に均一に散布した。1 回処理直後、40/41 日目に茎葉を採取し、69 日目 (収穫期) に茎葉及び塊茎を採取した。

経過日数	処理及び試料採取	採取部位
0 日目	1 回目処理	—
	試料採取 (1 回処理直後)	茎葉
40/41 日目*	試料採取	茎葉
49 日目	2 回目処理	—
69 日目	試料採取 (収穫期)	茎葉及び塊茎

経過日数は 1 回処理後の日数。 \* 標識体は 40 日目、 標識体は 41 日目。

分析方法：

抽出及び酸加水分解；

全ての試料はアセトニトリルで表面を洗浄した。次いで、0日目試料はアセトニトリルで浸漬して抽出した。40/41日目及び69日目試料はドライアイスを追加して粉碎した後、アセトニトリルで抽出した（但し、69日目の10倍処理区の茎葉は抽出しなかった）。

さらに、1倍処理区の塊茎は抽出後の残渣を酸加水分解した（1N HCl、50°C、一晚）。

放射能測定；

洗浄液及び抽出液中の放射能は、シンチレーションカクテルに添加してLSCで測定した。抽出残渣の放射能は、燃焼してLSCで測定した。

0日目試料の総残留量は、洗浄液、抽出液及び抽出残渣の放射エネルギーを合計して測定した。40/41日目及び69日目試料の総残留量は、洗浄液及び洗浄・粉碎後の試料の放射エネルギーを合計して測定した。

代謝物の定量及び同定；

洗浄液及び抽出液中の代謝物の定量及び同定は、TLC（順相及び逆相）により標準品と比較して行った。1倍処理区の塊茎の抽出液は、TLC分析前にC-18カラムでクリーンアップした。

試験結果：

総残留量及び放射能分布；

総残留量、並びに洗浄及び抽出後の放射能分布を、表1（ 標識体）及び表2（ 標識体）に示す。また、塊茎抽出残渣（1倍処理区）の酸加水分解の結果を表3に示す。

総残留量は各採取時期について両標識体で同程度であった。1回処理後の茎葉の総残留量はいずれの処理でも40/41日目までに減少した。塊茎の総残留量は1倍処理区で0.05~0.08ppm、10倍処理区で0.50~0.77ppmで、同時期の茎葉（1倍処理区で平均約11ppm、10倍処理区で平均約210ppm）と比較して低い数値であった。

茎葉試料の洗浄液に回収された放射能は、0日目で>98%、40/41日目で65.2~78.7%、69日目で59.2~79.5%であった。残りの残留放射能は大部分が抽出液に回収され、抽出残渣はわずかであった(<5%)。塊茎試料の洗浄液には10.7~16.7%が回収され、多くの放射能(71.9~79.4%)が抽出液に回収された。また、アセトニトリル抽出後の抽出残渣は7.8~15.6%であった。1倍処理区の塊茎について、アセトニトリル抽出後の残渣を酸加水分解した結果、さらに8.7%（ 標識体）及び5.9%（ 標識体）の放射能が遊離した。

表1、 標識体処理試料の総残留量及び放射能分布（総残留量に対する%）

試料	採取時期		総残留量 ppm	洗浄液		抽出液		抽出残渣	
				%	ppm	%	ppm	%	ppm
1 倍	茎葉	0日 1回処理直後	47.205	98.0	46.266	1.9	0.897	0.1	0.042
		40日 1回処理40日後	10.166	75.5	7.672	20.2	2.046	4.4	0.448
		69日 2回処理20日後	12.251	59.2	7.250	37.1	4.537	3.8	0.465
	塊茎	69日 2回処理20日後	0.081	12.6	0.010	71.9	0.058	15.6	0.013
10 倍	茎葉	0日 1回処理直後	418.286	98.7	412.753	1.3	5.265	0.1	0.269
		40日 1回処理40日後	38.930	76.1	29.844	21.6	8.177	2.5	0.911
		69日 2回処理20日後	201.621	70.9	149.255	29.2%、52.366ppm*			
	塊茎	69日 2回処理20日後	0.502	10.7	0.052	79.4	0.402	10.1	0.049

\*洗浄後の試料の数値

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

表2、 標識体処理試料の総残留量及び放射能分布（総残留量に対する%）

試料	採取時期		総残留量 ppm	洗浄液		抽出液		抽出残渣	
				%	ppm	%	ppm	%	ppm
1 倍	茎葉	0日 1回処理直後	54.289	98.8	53.650	1.1	0.591	0.1	0.048
		41日 1回処理41日後	7.622	65.2	4.976	30.2	2.288	4.7	0.358
		69日 2回処理20日後	9.631	62.2	5.982	33.9	3.272	3.9	0.377
	塊茎	69日 2回処理20日後	0.053	11.0	0.006	78.4	0.041	10.7	0.006
10 倍	茎葉	0日 1回処理直後	472.088	99.4	468.922	0.6	3.036	<0.1	0.130
		41日 1回処理41日後	121.663	78.7	98.071	19.1	21.203	2.2	2.389
		69日 2回処理20日後	221.729	79.5	176.258	20.5%、45.471ppm*			
	塊茎	69日 2回処理20日後	0.771	16.7	0.131	75.4	0.580	7.8	0.061

\*洗浄後の試料の数値

表3、抽出残渣（1倍処理区、塊茎）の酸加水分解後の放射能分布（総残留量に対する%）

試験区	抽出残渣		加水分解物		加水分解後の残渣	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
標識体	15.6	0.013	8.7	0.007	6.9	0.006
標識体	10.7	0.006	5.9	0.004	4.9	0.003

代謝物の定量及び同定：

収穫期（69日目）の茎葉及び塊茎について、洗浄液及び抽出液の分析結果を表4（ 標識体）及び表5（ 標識体）に示す。

茎葉での主な残留成分は親化合物で（約90%）、その他に

塊茎では総残留量の51.1~70.2%が親化合物であった。その他に

表4、代謝物の分析結果（ 標識体、69日目試料）

	茎葉		塊茎			
	1倍処理		1倍処理		10倍処理	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
親化合物	91.0	11.140	51.1	0.041	65.5	0.327

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

表 5、代謝物の分析結果 ( 標識体、69 日目試料)

	茎葉		塊茎			
	1 倍処理		1 倍処理		10 倍処理	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
親化合物	89.8	8.639	70.2	0.037	57.0	0.442

推定代謝経路：

以上の結果からばれいしょにおけるフルオピコリドの代謝経路は、

(2) ぶどうにおける代謝試験

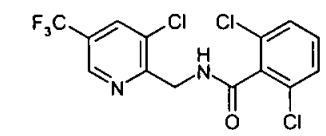
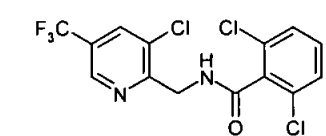
(資料F13)

試験機関：

報告書作成年： 2004年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式； 	構造式； 
放射化学的純度； 比放射能；	放射化学的純度； 比放射能；

標識位置の設定理由：

供試植物：ぶどう（品種 Sunbelt及びNiagara）  
温室で鉢植えて栽培した。

処理量：

ぶどうに対するフルオピコリドの使用法は、最大投下薬量は合計 400g a.i./ha、使用回数は 4 回以内で、茎葉散布を予定している。この試験では各標識体について 1 倍処理区と 10 倍処理区を設定し、1 倍処理区には合計 400g a.i./ha、10 倍処理区には合計 4kg a.i./ha を 3 回に分けて茎葉散布した。

試験区	設定処理量
1 倍処理 標識体	400g a.i./ha
1 倍処理 標識体	(1 回目 167g a.i./ha、2 及び 3 回目 116.5g a.i./ha)
10 倍処理 標識体	4kg a.i./ha
10 倍処理 標識体	(1 回目 1.67kg a.i./ha、2 及び 3 回目 1.17kg a.i./ha)

処理溶液の調製：

標識供試化合物を非標識化合物で希釈して比放射能を約 20 $\mu$ Ci/mg とした後、ブランク製剤 (20%SC 製剤用) 及び水を添加して濃度約 3.2g/L の溶液を調製した。10 倍処理区の処理溶液は、この溶液に補助剤 (Crodamol PC) を 0.05% の濃度で添加して調製した。1 倍処理区の処理溶液は、この溶液を水で希釈して濃度を約 0.34g/L とし、補助剤 (Crodamol PC) を 0.05% の濃度で添加して調製した。

処理方法及び試料採取：

BBCH ステージ 55~57 に 1 回目の処理を行い、その 26/28 日後に 2 回目、89/91 日後に 3 回目の処理をそれぞれ行った。ハンドスプレーヤーを用いて処理溶液を茎葉に均一に散布した。1 回処理直後及び 26/28 日目 (2 回処理直前) に茎葉を採取し、110/112 日目 (収穫期) に茎葉及び果実を採取した。

経過日数	処理及び試料採取	採取部位
0 日目	1 回目処理	—
	試料採取 (1 回処理直後)	茎葉
26/28 日目	試料採取 (2 回処理直前)	茎葉
	2 回目処理	—
89/91 日目	3 回目処理	—
110/112 日目	試料採取 (収穫期)	茎葉及び果実

経過日数は 1 回処理後の日数 [ 標識体 / 標識体 ]。

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

分析方法：

試料の抽出；

全ての試料はアセトニトリルで表面を洗浄した。次いで、0日目及び26/28日目試料はアセトニトリルで浸漬して抽出した。110/112日目試料はドライアイスを追加して粉碎した後、アセトニトリルで抽出した（但し、10倍処理区の茎葉は抽出しなかった）。

放射能測定；

洗浄液及び抽出液中の放射能は、シンチレーションカクテルに添加してLSCで測定した。抽出残渣中の放射能は、燃焼してLSCで測定した。

0日目及び26/28日目試料の総残留量は、洗浄液、抽出液及び抽出残渣の放射能を合計して測定した。110/112日目試料の総残留量は、洗浄液及び洗浄・粉碎後の試料の放射能を合計して測定した。

代謝物の定量及び同定；

果実試料の洗浄液及び抽出液中の代謝物は、TLC（順相及び逆相）により標準品と比較して定量及び同定した。

試験結果：

総残留量及び放射能分布；

総残留量、並びに洗浄及び抽出後の放射能分布を、表1（標識体）及び表2（標識体）に示す。

総残留量は各採取時期について両標識体で同程度であった。1回処理後の茎葉の総残留量はいずれの処理でも26/28日目までに減少した。果実の総残留量は1倍処理区で1.04~1.27ppm、10倍処理区で9.96~10.94ppmで、同時期の茎葉（1倍処理区で平均約20ppm、10倍処理区で平均約168ppm）と比較して低い数値であった。

茎葉試料の洗浄液に回収された放射能は0日目で>96%、26/28日目で72.5~93.3%、110/112日目で49.5~74.8%であった。残りの残留放射能は大部分が抽出液に回収され、抽出残渣はわずかであった（<8%）。また、果実試料の洗浄液には46.1~78.9%、抽出液には18.8~48.0%が回収され、抽出残渣はわずかであった（6%以下）。

表 1、 標識体処理試料の総残留量及び放射能分布（総残留量に対する%）

試料	採取時期		総残留量 ppm	洗浄液		抽出液		抽出残渣		
				%	ppm	%	ppm	%	ppm	
1 倍	茎葉	0日	1回処理直後	32.294	97.2	31.384	2.7	0.854	0.2	0.056
		28日	1回処理28日後	23.636	72.5	17.464	23.8	5.339	3.8	0.833
		112日	3回処理21日後	15.498	49.5	7.722	43.0	6.575	7.6	1.201
10 倍	茎葉	0日	1回処理直後	338.816	99.1	336.176	0.7	2.079	0.3	0.562
		28日	1回処理28日後	269.456	92.0	247.502	6.8	18.689	1.3	3.266
		112日	3回処理21日後	154.455	70.1	108.342	29.9%、46.113ppm*			
10 倍	果実	112日	3回処理21日後	1.265	62.5	0.786	33.2	0.424	4.3	0.055
		112日	3回処理21日後	9.955	78.9	7.864	18.8	1.856	2.4	0.235

\*洗浄後の試料の数値

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

表 2、 標識体処理試料の総残留量及び放射能分布（総残留量に対する%）

試料	採取時期		総残留量 ppm	洗浄液		抽出液		抽出残渣	
				%	ppm	%	ppm	%	ppm
1 倍	茎葉	0日 1回処理直後	32.609	97.9	31.936	1.8	0.571	0.4	0.103
		26日 1回処理26日後	19.225	77.4	14.891	18.1	3.473	4.5	0.861
	110日 3回処理21日後	23.878	51.0	12.162	42.3	10.080	6.8	1.636	
10 倍	茎葉	0日 1回処理直後	382.420	96.9	370.238	3.1	11.871	0.1	0.311
		26日 1回処理26日後	270.160	93.3	252.128	5.7	15.272	1.1	2.760
	110日 3回処理21日後	181.054	74.8	134.299	25.2%、46.755ppm*				
	果実	110日 3回処理21日後	10.942	73.4	8.059	23.1	2.503	3.5	0.380

\*洗浄後の試料の数値

代謝物の定量及び同定；

果実について、洗浄液及び抽出液の分析結果を表3に示す。

果実での主な残留成分は親化合物で、総残留量の87.4~95.2%であった。その他に

表 3、代謝物の分析結果（果実）

	標識体				標識体			
	1倍処理		10倍処理		1倍処理		10倍処理	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
親化合物	91.2	1.152	95.2	9.482	87.4	0.910	93.3	10.227

推定代謝経路：

以上の結果からぶどうにおけるフルオピコリドの代謝経路は、

(3) レタスにおける代謝試験

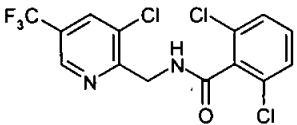
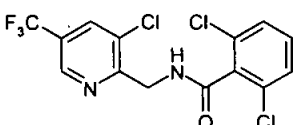
(資料F14)

試験機関：

報告書作成年： 2004年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式； 	構造式； 
放射化学的純度； 比放射能；	放射化学的純度； 比放射能；

標識位置の設定理由：

供試植物：レタス (品種 Black Seeded Simpson)  
ステンレス製の作物用タンクを用いて圃場で栽培した。

処理量：

レタスに対するフルオピコリドの使用方法は、最大投下薬量を合計 400g a.i./ha、使用回数を 4 回以内とした茎葉散布、並びに最大投下薬量を 200g a.i./ha、使用回数を 1 回とした土壌灌注処理を予定している。この試験では両標識体について茎葉処理区、標識体について土壌処理区を設定し、茎葉処理区には 200g a.i./ha で 2 回、土壌処理区には 200g a.i./ha で 1 回処理した。

試験区	設定処理量
茎葉処理 標識体	400g a.i./ha (200g a.i./ha × 2回)
茎葉処理 標識体	
土壌処理 標識体	200g a.i./ha (1回)

処理溶液の調製：

標識供試化合物を非標識化合物で希釈して比放射能を約 40 $\mu$ Ci/mg とした後、ブランク製剤 (20%SC 製剤用) 及び水を添加して濃度約 0.5g/L の溶液を調製した。処理溶液は、この溶液に補助剤 (Crodamol PC) を 0.05% の濃度で添加して調製した。

処理方法及び試料採取：

茎葉処理；

播種 41 日後に 1 回目の処理を行い、その 21 日後に 2 回目の処理を行った。ハンドスプレーヤーを用いて処理溶液を茎葉に均一に散布した。1 回処理直後、21 日目 (2 回処理直前) 及び 35 日目 (収穫期) に地上部を採取した。

試験区	経過日数	処理及び試料採取	採取部位
茎葉処理	0 日目	1 回目処理	—
		試料採取 (1 回処理直後)	茎葉
	21 日目	試料採取 (2 回処理直前)	茎葉
		2 回目処理	—
35 日目	試料採取 (収穫期)	茎葉	

経過日数は 1 回処理後の日数。



土壌処理；

播種 41 日後に、パスツールピペットを用いて畝間に処理した。処理 21 及び 35 日後に地上部を採取した。

試験区	経過日数	処理及び試料採取	採取部位
土壌処理	0 日目	1 回目処理	—
	21 日目	試料採取	茎葉
	35 日目	試料採取 (収穫期)	茎葉

経過日数は 1 回処理後の日数。

分析方法；

試料の抽出；

茎葉処理； 全ての試料はアセトニトリルで表面を洗浄した。次いで、0 日目及び 21 日目試料はホモジナイズしてアセトニトリルで抽出した。35 日目試料はドライアイスを追加して粉碎した後、アセトニトリルで抽出した。

土壌処理； 表面洗浄せずに、ドライアイスを追加して粉碎した後にアセトニトリルで抽出した。

放射能測定；

洗浄液及び抽出液中の放射能は、シンチレーションカクテルに添加して LSC で測定した。抽出残渣の放射能は、燃焼して LSC で測定した。

茎葉処理試料の総残留量は、0 日目試料は洗浄液、抽出液及び抽出残渣の放射エネルギーを合計して測定し、21 日目及び 35 日目試料は洗浄液と洗浄・粉碎後の試料の放射エネルギーを合計して測定した。土壌処理試料の総残留量は、抽出前の粉碎試料を燃焼して測定した。

代謝物の定量及び同定；

洗浄液及び抽出液中の代謝物の定量及び同定は、TLC (順相及び逆相) により標準品と比較して行った。

試験結果；

総残留量及び放射能分布；

総残留量は各採取時期について両標識体で同程度であった。1 回処理後の総残留量は茎葉処理では 0 日目から 21 日目までに減少し、土壌処理では 21 日目から 35 日目までに増加した。21 日目の総残留量を両処理について比較すると、茎葉処理より土壌処理のほうが低い数値であった。

茎葉処理試料の洗浄液に回収された放射能は、0 日目で >95%、21 日目で平均約 64%、35 日目で平均約 84% であった。残りの残留放射能は大部分が抽出液に回収され、抽出残渣はわずかであった (<2%)。土壌処理試料では、ほとんどの放射能が抽出液に回収され (>95%)、抽出残渣はわずかであった (<5%)。

表 1、総残留量及び放射能分布 (総残留量に対する%)

試験区	採取時期		総残留量 ppm	洗浄液		抽出液		抽出残渣		
				%	ppm	%	ppm	%	ppm	
茎葉 処理	標識体	0 日	1 回処理直後	10.837	95.4	10.332	4.6	0.494	0.1	0.012
		21 日	1 回処理 21 日後	1.327	61.0	0.809	37.6	0.498	1.5	0.020
		35 日	2 回処理 14 日後	13.385	84.6	11.330	14.8	1.964	0.7	0.089
	標識体	0 日	1 回処理直後	13.359	96.6	12.907	3.4	0.442	0.1	0.010
		21 日	1 回処理 21 日後	1.307	66.6	0.869	32.5	0.425	1.0	0.013
		35 日	2 回処理 14 日後	14.503	84.0	12.179	15.1	2.184	1.0	0.140
土壌 処理	標識体	21 日	1 回処理 21 日後	0.076	—	—	97.2	0.073	2.9	0.002
		35 日	1 回処理 35 日後	0.175	—	—	95.9	0.169	4.1	0.007

—：該当せず。

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

代謝物の定量及び同定；

分析結果を表2（ 標識体）及び表3（ 標識体）に示す。

茎葉処理区での主な残留成分は親化合物で、総残留量の92.5～97.5%であった。その他に

土壌処理区でも主な残留成分は親化合物で、21日目に74.5%、35日目に71.7%であった。その他には

表 2、代謝物の分析結果（ 標識体）

	茎葉処理						土壌処理			
	0日目		21日目		35日目		21日目		35日目	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
親化合物	97.5	10.568	92.5	1.227	95.9	12.843	74.5	0.057	71.7	0.128

表 3、代謝物の分析結果（ 標識体）

	茎葉処理					
	0日目		21日目		35日目	
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
親化合物	96.1	12.816	94.7	1.237	96.4	13.979

推定代謝経路：

以上の結果からレタスにおけるフルオピコリドの代謝経路は、

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

### 3. 土壌中動態に関する試験

#### (1) 好氣的土壌中動態試験

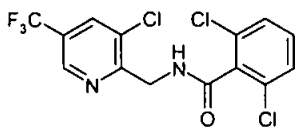
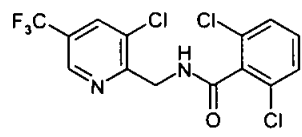
(資料F15)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式； 	構造式； 
放射化学的純度； 比放射能；	放射化学的純度； 比放射能；

標識位置の設定理由：

供試土壌：以下の2種類の土壌を用いた。

土性 (USDA)	砂質埴壤土	壤質砂土
採取場所	Lamberton, Minnesota, USA	Pikeville, North Carolina, USA
粒径組成		
0.05-2.0mm	48%	86%
0.002-0.05mm	24%	8%
<0.002mm	28%	6%
pH	5.9	6.3
有機炭素含有量 (%)	3.5	1.6
陽イオン交換容量 (meq/100g)	24.6	5.7
水分 (%)	23.1	8.6
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.07	1.39
微生物バイオマス (µg C/g)	508.3 (0日目) 164.9 (369日目)	85.4 (0日目) 30.5 (369日目)

方法：

試験系；

三角フラスコに土壌 50g (乾土換算) を充填し、揮発性有機物質捕集用のエチレングリコールトラップと二酸化炭素捕集用のエタノールアミントラップを連結した。湿潤な空気を通気して好氣的条件を維持し、揮発性物質を捕集液に送出した。温度を 25°C に維持し、暗所で最長 369 日間インキュベートした。

処理量；

処理量は 400g a.i./ha とした。供試化合物の試験系への処理量は、土壌のかさ密度を 1.3g/cm<sup>3</sup>、深さを 7.5 cm として算出し、20.5µg/容器 (土壌 50g) とした。

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

処理方法；

各供試化合物をアセトニトリルに溶解して処理溶液を調製し、ピペットを用いて土壤表面に均一に滴下した。 標識体処理では、処理溶液の濃度は 50.4 $\mu$ g/mL で、各容器あたり 406 $\mu$ L を処理した。 標識体処理では、処理溶液の濃度は 44.6 $\mu$ g/mL で、各容器あたり 460 $\mu$ L を処理した。

試料採取；

処理後 0、14、31、60、94、116、188、273 及び 369 日目に、各標識体試料ごとに 1 個の試験容器を採取した。捕集トラップは 0 日目を除いて同時に採取した。

土壤の抽出；

土壤試料をアセトニトリル/水 (4/1、v/v) で10分間抽出した (常温、3~4回)。次いで、0日目試料を除いて、さらにアセトニトリルで4時間ソックスレー抽出した。

放射能測定；

常温抽出液、ソックスレー抽出液及び各捕集液は、液体シンチレーションカクテルに添加してLSCで放射能測定した。ソックスレー抽出後の土壤残渣は、風乾後に燃焼してLSCで放射能測定した。

代謝物の定量及び同定；

常温抽出液及びソックスレー抽出液中の代謝物は、HPLCにより標準品と比較して定量及び同定した。一部の抽出液をLC/MS/MS分析し、同定を確認した。

試験結果；

放射能分布；

両標識体試料の物質収支は、砂質壇壤土では84.8~97.6%、壤質砂土では78.5~98.3%であり、一部で低かった。

いずれの試験においても

未抽出残渣は 標識体試料よりも 標識体試料に多く認められた (砂質壇壤土では 標識体で6.5%、 標識体で22.6%、壤質砂土では 標識体で13.0%、 標識体で19.3%)。

表1-1、砂質壇壤土／ 標識体試料での放射能分布 (処理量に対する%)

経過日数	土壤抽出物			未抽出残渣	回収率
	常温抽出	ソックスレー抽出	合計		
0	89.9	4.5	94.4	0.6	95.0
14	75.7	9.7	85.4	1.4	86.8
31	69.6	12.7	82.3	4.0	86.3
60	74.3	19.5	93.8	2.9	96.8
94	70.1	12.8	82.9	6.5	89.4
116	75.6	16.2	91.8	4.9	96.8
188	71.5	18.8	90.3	4.2	94.5
273	74.5	20.6	95.1	2.3	97.6
369	66.0	18.1	84.1	4.8	89.1

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

表1-2、砂質埴壤土／ 標識体試料での放射能分布（処理量に対する％）

経過日数	土壌抽出物			未抽出残渣	回収率
	常温抽出	ソックスレー抽出	合計		
0	83.9	0.9	84.8	0.3	85.1
14	71.8	10.8	82.6	3.0	85.6
31	70.8	10.2	81.0	5.2	86.2
60	66.9	19.2	86.1	5.1	91.3
94	64.1	13.6	77.7	10.5	88.2
116	66.5	13.6	80.1	14.8	94.9
188	54.0	19.4	73.4	22.6	96.0
273	55.4	21.7	77.1	18.8	96.1
369	47.9	14.2	62.1	22.6	84.8

表2-1、壤質砂土／ 標識体試料での放射能分布（処理量に対する％）

経過日数	土壌抽出物			未抽出残渣	回収率
	常温抽出	ソックスレー抽出	合計		
0	97.6	0.5	98.1	0.1	98.2
14	83.5	12.3	95.8	0.7	97.3
31	80.3	15.7	96.0	2.2	98.3
60	72.3	21.9	94.2	3.1	97.5
94	67.7	21.4	89.1	6.6	95.8
116	67.7	23.0	90.7	4.9	95.7
188	57.6	29.6	87.2	10.8	98.0
273	60.9	18.9	79.8	6.4	86.6
369	47.0	23.3	70.3	13.0	83.3

表2-2、壤質砂土／ 標識体試料での放射能分布（処理量に対する％）

経過日数	土壌抽出物			未抽出残渣	回収率
	常温抽出	ソックスレー抽出	合計		
0	96.8	1.0	97.8	0.2	98.0
14	82.5	9.8	92.3	3.3	95.9
31	76.1	12.6	88.7	7.6	97.3
60	64.8	21.0	85.8	10.0	97.4
94	59.2	19.1	78.3	12.2	90.7
116	54.4	20.6	75.0	16.2	91.6
188	52.1	23.3	75.4	19.3	94.7
273	51.6	17.8	69.4	8.9	78.5
369	43.5	20.8	64.3	16.7	81.2

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

代謝物の定量及び同定；

表3-1～表4-2に、常温抽出液とソックスレー抽出液をHPLC分析した結果をあわせて示す。  
親化合物の他、代謝物として

砂質埴壤土では、試験終了時の親化合物の残存量は 標識体試料で40.4%、 標識体試料で45.3%であった。

壤質砂土では、試験終了時の親化合物の残存量は 標識体試料で49.3%、 標識体試料で53.5%であった。

表3-1、砂質埴壤土／ 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	土壌抽出物の分析結果	
	親化合物	
0	94.4	
14	85.0	
31	82.3	
60	85.8	
94	65.3	
116	69.4	
188	64.2	
273	63.0	
369	40.4	

表3-2、砂質埴壤土／ 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	土壌抽出物の分析結果	
	親化合物	
0	83.9	
14	82.6	
31	81.0	
60	81.3	
94	69.2	
116	68.0	
188	63.4	
273	54.6	
369	45.3	

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

表4-1、壤質砂土／ 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	土壤抽出物の分析結果	
	親化合物	
0	97.6	
14	91.1	
31	81.7	
60	80.3	
94	68.6	
116	68.6	
188	78.5	
273	57.3	
369	49.3	

表4-2、壤質砂土／ 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	土壤抽出物の分析結果	
	親化合物	
0	96.8	
14	89.1	
31	82.4	
60	81.3	
94	75.5	
116	67.2	
188	74.2	
273	58.3	
369	53.5	

推定半減期；

以上の結果から、フルオピコリドの半減期は表5の通り算出された。信頼性の高いDT<sub>90</sub>は算出できなかった。

表5、推定半減期（25℃）

	標識体	標識体
砂質埴壤土	282日	270日
壤質砂土	323日	336日

推定代謝経路；

以上の結果から、好氣的条件下の土壤におけるフルオピコリドの代謝経路は、

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

図 1、推定代謝経路



(2) 嫌氣的土壤中動態試験

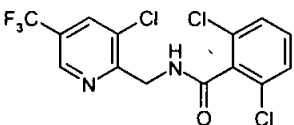
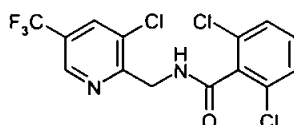
(資料F16)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド	標識フルオピコリド
構造式； 	構造式； 
放射化学的純度； 比放射能；	放射化学的純度； 比放射能；

標識位置の設定理由：

供試土壌：

土性 (USDA)	砂壤土
採取場所	Abington, England, UK
粒径組成	
0.05-2.0mm	67%
0.002-0.05mm	22%
<0.002mm	11%
pH	7.4
有機炭素含有量 (%)	2.2
陽イオン交換容量 (meq/100g)	18.0
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.26
微生物バイオマス (µg C/g)	90.8 (0日目) 71.6 (126日目)

方法：

試験系；

三角フラスコに土壌 50g (乾土換算) を充填し、水深約 1cm に湛水した。揮発性有機物質捕集用のエチレングリコールトラップと二酸化炭素捕集用のエタノールアミントラップを試験容器に連結し、湿潤な窒素を通気して揮発性物質を捕集液に送出した。温度を 20°C に維持し、暗所で最長 120 日間インキュベートした。

処理量；

処理量は 400g a.i./ha とした。供試化合物の試験系への処理量は、土壌のかさ密度を 1.3g/cm<sup>3</sup>、深さを 7.5 cm として算出し、20.5µg/容器 (土壌 50g) とした。

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

処理方法；

各供試化合物をアセトニトリルに溶解して処理溶液を調製し、ピペットを用いて水面に均一に滴下した。標識体処理では、処理溶液の濃度は 53.6µg/mL で、各容器あたり 406µL を処理した。

標識体処理では、処理溶液の濃度は 46.8µg/mL で、各容器あたり 460µL を処理した。

試料採取；

処理後 0、16、28、56、84 及び 120 日目に、各標識体試料ごとに 1 個の試験容器を採取した。捕集トラップは 0 日目を除いて同時に採取した。

土壌の抽出；

遠心分離した後、デカントして水相と土壌を分離した。土壌試料はアセトニトリル/水 (4/1、v/v) で 10 分間抽出した後 (常温、3~4 回)、0 日目試料を除いて、さらにアセトニトリルで 4 時間ソックスレー抽出した。

放射能測定；

水相、常温抽出液、ソックスレー抽出液及び各捕集液は、液体シンチレーションカクテルに添加して LSC で放射能測定した。ソックスレー抽出後の土壌残渣は、風乾後に燃焼して LSC で放射能測定した。

代謝物の定量及び同定；

水相、常温抽出液及びソックスレー抽出液中の代謝物は、HPLC により標準品と比較して定量及び同定した。一部の試料を TLC 分析し、同定を確認した。

試験結果；

放射能分布；

物質収支は、標識体試料で 90.3~100.5%、標識体処理試料で 87.7~97.4% であった。両標識体試料とも、放射能の大部分は水相と常温抽出液に回収された。0 日目の水相には 70% 以上の放射能が検出され、その後、大部分が土壌に移行した。ソックスレー抽出後の未抽出残渣は、時間の経過に伴って両標識体試料で同様に増加し、試験終了時に最大 4.5% 認められた。

表1、 標識体試料での放射能分布 (処理量に対する%)

経過日数	水相	土壌抽出物			未抽出残渣	回収率
		常温抽出	ソックスレー抽出	合計*		
0	76.2	21.1	—	21.1	1.4	98.7
16	18.3	76.0	4.5	80.5	1.7	100.5
28	12.6	75.2	4.5	79.7	2.8	95.2
56	13.8	73.4	4.4	77.8	3.8	95.4
84	12.6	67.7	6.2	73.9	3.7	90.3
120	11.0	71.9	7.8	79.7	4.5	95.3

—：該当せず。 \*合計は申請者が算出。

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

表2、 標識体試料での放射能分布（処理量に対する%）

経過日数	総揮発性物質	水相	土壌抽出物			未抽出残渣	回収率
			常温抽出	ソックスレー抽出	合計*		
0		70.9	24.6	—	24.6	1.1	96.6
16		21.1	69.3	3.5	72.8	1.6	95.5
28		17.5	69.2	3.9	73.1	3.0	93.6
56		14.0	74.6	5.0	79.6	3.8	97.4
84		12.2	65.5	5.7	71.2	4.3	87.7
120		14.3	70.6	7.0	77.6	4.4	96.3

—：該当せず。 \*合計は申請者が算出。

代謝物の定量及び同定；

水相及び土壌抽出物（常温抽出+ソックスレー抽出）をHPLC分析した結果を下表に示す。

試験終了時の親化合物の残存量は 標識体試料で88.6%、 標識体試料で83.0%であった。

表3、 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	水相		土壌抽出物		全試験系*	
	親化合物		親化合物		親化合物	
0	76.2		20.1		96.3	
16	17.2		80.0		97.2	
28	11.9		79.7		91.6	
56	12.9		77.8		90.7	
84	11.7		73.9		85.6	
120	10.6		78.0		88.6	

表4、 標識体試料での分析結果（処理量に対する%）

経過日数	水相		土壌抽出物		全試験系*	
	親化合物		親化合物		親化合物	
0	70.9		24.6		95.5	
16	21.1		72.8		93.9	
28	16.9		73.1		90.0	
56	13.3		79.6		92.9	
84	11.3		71.2		82.5	
120	9.7		73.3		83.0	

\*全試験系 = 水相 + 土壌抽出物

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

推定半減期；

以上の結果から、フルオピコリドの半減期は表5の通り算出された。信頼性の高いDT<sub>90</sub>は算出できなかった。

表5、推定半減期 (20°C)

	標識体	標識体
砂壌土	471日	377日

推定代謝経路；

以上の結果から、嫌氣的条件下での土壌におけるフルオピコリドの代謝経路は、

図1、推定代謝経路

4. 水中動態に関する試験

4.1 加水分解動態試験

(資料F17)

試験機関：

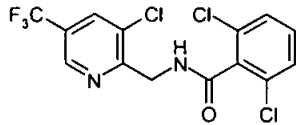
報告書作成年： 2002年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

標識フルオピコリド

構造式；



放射化学的純度；  
比放射能；

供試水溶液： 滅菌緩衝液

pH4 クエン酸ナトリウム・水酸化ナトリウム緩衝液

pH5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

pH7 リン酸二水素カリウム・第二リン酸ナトリウム緩衝液

pH9 ホウ酸ナトリウム・塩酸緩衝液

1) 予備試験 (50°C)

試験方法：

pH4、7及び9の緩衝液を用いて試験液（濃度：1.0～1.1mg/L、アセトニトリル：<1%）を調製し、50°C、暗所で5日間インキュベートした。

試料採取：

各pHについて、試験開始時（0日目）及び5日目に2点の試料を採取した。

分析方法：

試験液中の放射エネルギーをLSCで測定した。また、HPLC分析により、試験液中の分解物を定量した。

結果：

表1に試験液の分析結果を示す。pH4及び7では、親化合物は加水分解的に安定であり、処理量の92%以上残存した。pH9でも89.0%が残存し、比較的安定であった。分解物として

表1、分析結果（処理量に対する%\*）

試験 pH	経過日数	親化合物	
pH4	0日目	98.0	
	5日目	96.3	
pH7	0日目	98.1	
	5日目	92.1	
pH9	0日目	98.0	
	5日目	89.0	

\* 試験液中の放射エネルギー（処理量に対する%）× 試験液中での各成分の割合（試験液中の総放射能に対する%）× 1/100として申請者が算出した。

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

2) 本試験 (25°C)

試験方法：

pH5、7及び9の緩衝液を用いて試験液（濃度：1.07～1.13mg/L、アセトニトリル：<1%）を調製した。5mLの試験液を7mL容の褐色バイアルに添加し、25°C、暗所で30日間インキュベートした。

試料採取：

各pHについて2点の試料を、試験開始時、試験3、6、13、20及び30日目に採取した。

分析方法：

試験液中の放射エネルギーは、一部を液体シンチレーションカクテルに添加してLSCで測定した。試験液中の分解物の定量及び同定は、HPLC分析により標準品と比較して行った。さらに、一部の試料を二次元TLC分析し、同定を確認した。

半減期の算定方法：

半減期 (DT<sub>50</sub>) は、試験液中のフルオピコリドの濃度に基づき、Microsoft®Excel®を用いて以下の式より算出した。

$$C(t) = C_0 \times e^{-kt} \quad DT_{50} = \ln(2)/k$$

k = 分解速度定数

C(t) = 採取時（時間 t）のフルオピコリド濃度（処理量に対する%）

C<sub>0</sub> = 開始時のフルオピコリド濃度（100%に設定）

t = 時間（日）

結果：

表2に試験液の分析結果を示す。回収率は94.9%以上であった。いずれのpHにおいても親化合物は90%以上残存した。分解物として

表2、分析結果（処理量に対する%\*）

試験 pH	経過日数	親化合物	
pH5	0	96.0	
	3	94.0	
	6	94.8	
	13	95.4	
	20	91.6	
	30	93.8	
pH7	0	96.7	
	3	92.8	
	6	94.0	
	13	99.4	
	20	97.3	
	30	94.9	
pH9	0	95.1	
	3	95.2	
	6	94.7	
	13	94.5	
	20	90.9	
	30	92.8	

\* 試験液中の放射エネルギー（処理量に対する%）× 試験液中での各成分の割合（試験液中の総放射エネルギーに対する%）× 1/100として申請者が算出した。

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

結論：

予備試験（50℃、pH4、7及び9）の結果、試験終了時（5日後）の親化合物の分解率はpH4及び7では10%以下で、加水分解的に安定であった。また、pH9での分解率は11%であった。分解物として

本試験（25℃、pH5、7及び9）の結果、全てのpHで親化合物は試験終了時（30日後）に90%以上残存した。pH5及び9での半減期はともに365日、pH7での半減期は330日と算出された。分解物として

フルオピコリドの加水分解試験結果を以下に要約する。

表3、試験結果

	pH	試験結果
予備試験 (50℃、5日間)	pH4	比較的安定 (分解率 3.7%)
	pH7	比較的安定 (分解率 7.9%)
	pH9	比較的安定 (分解率 11.0%)
本試験 (25℃、30日間)	pH5	推定半減期：365日
	pH7	推定半減期：330日
	pH9	推定半減期：365日

#### 4.2 水中光分解動態試験

##### (1) 標識フルオピコリドの水中光分解動態試験 (緩衝液)

(資料F18)

試験機関:

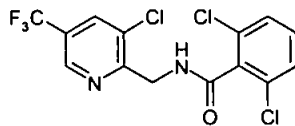
報告書作成年: 2003年 [GLP対応]

供試化合物:

化学名; 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

##### 標識フルオピコリド

構造式;



放射化学的純度;

比放射能;

供試水: pH7滅菌緩衝液 (0.005Mリン酸緩衝液)

光照射条件: 下記の人工光を31日間にわたり12時間の明暗周期で照射した。

光源: キセノンランプ

紫外光及び290 nm未満の波長をカットするフィルターを装着  
自然太陽光に近似した分光分布

光強度: 491W/m<sup>2</sup> (300~800 nm)、55.88W/m<sup>2</sup> (300~400 nm)

試験方法:

試験濃度: 0.65 ppm (アセトニトリル約0.02%)

試験温度: 25±1°C

試験期間: 31日間 (12時間の明暗周期)

太陽光 (北緯35度、東京、春、4~6月) に換算して約111日

試験容器の材質: 0日目試料 褐色ガラス製  
照射区 石英ガラス製  
暗対照区 パイレックスガラス製

試料採取:

試験開始時に2点の試料(0日目)を採取した。次いで、試験3、7、14、21及び31日目に照射試料及び暗対照試料を2点ずつ採取した。

7、14、21及び31日目の試験容器はアセトニトリルで洗浄し、洗浄液を採取した。

揮発性物質はエチレングリコールトラップ、10%水酸化カリウム水溶液トラップ及び活性炭トラップで捕集し、3、7、14、21及び31日目に各捕集トラップを採取した。

分析方法:

試験液、洗浄液、エチレングリコール捕集液及び水酸化カリウム捕集液中の放射能量は、一部を液体シンチレーションカクテルに添加してLSCで測定した(活性炭トラップは分析しなかった)。一部の試料について、水酸化カリウム捕集液を塩化バリウムで処理し、二酸化炭素の生成を確認した。試験液中の分解物の定量及び同定は、HPLC分析により標準品と比較して行った。一部の試料について、洗浄液をHPLC分析し、洗浄液と試験液の分解物プロフィールを比較した。また、二次元TLC分析により同定を確認した。



半減期の算定方法：

- ① 実験条件下での半減期 (DT<sub>50</sub>) は、試験液中のフルオピコリドの濃度に基づき、Microsoft®Excel®を用いて以下の式より算出した。

$$C(t) = C_0 \times e^{-kt} \quad DT_{50} = \ln(2)/k$$

ここで、k = 分解速度定数

C(t) = 採取時 (時間 t) のフルオピコリド濃度 (試験液中の放射エネルギーに対する%)

C<sub>0</sub> = 開始時のフルオピコリド濃度 (100%に設定)

t = 時間 (日)

- ② 北緯 35° (東京)の春(4月から6月までの自然太陽光下での半減期を、13 生産第 3986 号、水中光分解運命試験 (2-6-2)、[参考]の方法により算出した。
- ③ 北緯 30° 40° 及び 50° の夏季の太陽光下での半減期を、[p-ニトロアセトフェノン]/[ピリジン]光量計を用いてフルオピコリドの量子収率を測定して算出した。

分析結果：

回収率は照射区で 96.4~102.0%、暗対照区で 94.5~101.1%であった。

照射区では親化合物が 75.6%残存した。試験液には

暗対照区では親化合物は安定であった (89.0~94.7%)。

表 1、分析結果 (処理量に対する%)

経過日数 (日)	試験液**	
	親化合物	
0	99.5	
照射区	3	88.4
	7*	85.5
	14	77.1
	21	77.9
	31	75.6
暗対照区	3	93.8
	7	93.5
	14	89.0
	21	93.7
	31	94.7

\*\* 試験液中の放射エネルギー (処理量に対する%) × 親化合物又は各分解物の量 (試験液中の総放射エネルギーに対する%) × 1/100 として申請者が算出した。

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

推定半減期：

前記の算定方法により、フルオピコリドの半減期は下表のとおり算出された。

① 実験条件下	32.1 日 (12 時間の明暗周期で 64.2 日)
② 北緯 35° 春季 (東京)	231 日
③ 北緯 30° 夏季 北緯 40° 夏季 北緯 50° 夏季	77 日 81 日 88 日 (量子収率=3.50×10 <sup>-2</sup> )

推定分解経路：

以上の結果から、フルオピコリドは

(2) 標識フルオピコリドの水中光分解動態試験 (緩衝液)

(資料F19)

試験機関:

報告書作成年: 2004年 [GLP対応]

供試化合物:

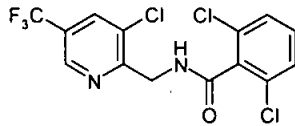
化学名: 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

---

標識フルオピコリド

---

構造式:



放射化学的純度;

比放射能;

---

供試水: pH7滅菌緩衝液 (0.01M リン酸緩衝液)

光照射条件: 下記の人工光を10日間にわたり連続して照射した。

光源: キセノンランプ

290 nm 未満の波長をカットするフィルターを装着  
自然太陽光に近似した分光分布

光強度: 643W/m<sup>2</sup> (300~800 nm)、63W/m<sup>2</sup> (300~400 nm)

試験方法:

試験濃度: 0.661 ppm (アセトニトリル約0.16%)

試験温度: 25±1℃

試験期間: 10日間

太陽光 (北緯35度、東京、春、4~6月) に換算して約64日

試験容器の材質: 石英ガラス製

試料採取:

試験開始時に2点の試料(0日目)を採取した。次いで、試験1、2、3、6、8及び10日目に照射試料を、試験3及び10日目に暗対照試料を2点ずつ採取した。

0日目の試料を除き、揮発性物質はソーダライム及びポリウレタンホームの捕集装置で捕集した。

分析方法:

試験液中の放射能量をLSCで測定した。

試験液をHPLC分析し、フルオピコリド及びその分解物を定量した。

物質収支が完全であったため、揮発性物質用の捕集装置は分析しなかった。

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

結果：

分析結果を表 1 に示す。

回収率は照射区で 100.0～102.4%、暗対照区で 100.0～102.8%であった。両試験区の試験液には、親化合物が唯一の成分として検出された。従って、試験条件下でフルオピコリドは安定であった。

表 1、分析結果（処理量に対する%）

経過日数（日）	試験液			
	親化合物			
照射区	0	100.0		
	1	101.6		
	2	100.3		
	3	101.4		
	6	101.7		
	8	102.4		
	10	102.3		
暗対照	0	100.0		
	3	101.8		
	10	102.8		

(3) 標識フルオピコリドの水中光分解動態試験 (自然水)

(資料F20)

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP対応]

供試化合物:

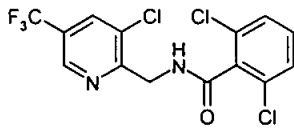
化学名; 2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

---

標識フルオピコリド

---

構造式;



放射化学的純度;

比放射能;

---

供試水: 滅菌自然水 (pH8.3)

採取場所: River Roding

Boarded Barns Farm, Fyfield Road, Ongar, Essex

採取年月日: 2003年3月11日

光源: キセノンランプ

290 nm 以下の波長をカットするフィルターを装着

自然太陽光に近似した分光分布

光強度: 316 W/m<sup>2</sup> (290~800 nm)、35.6 W/m<sup>2</sup> (300~400 nm)

試験方法:

試験濃度: 0.69 ppm (アセトニトリル 0.2%)

試験温度: 25±2°C

試験期間: 16日間

太陽光 (北緯 35 度、東京、春、4~6 月) に換算して 73 日

試験容器の材質: 照射区 ガラス製容器、蓋に石英ガラス製の窓付き  
暗対照区 ガラス製容器

試料採取:

試験開始時 (0 日目)、試験 0.5、1.5、2.5、5.5、8.5、13.5 及び 16 日目に、照射試料及び暗対照試料を 1 点ずつ採取した。

全時点について、試験容器をアセトニトリルで洗浄し、洗浄液を採取した。

開始時を除いて、揮発性物質をエチレングリコールトラップ及び 2M 水酸化カリウムトラップに捕集し、捕集液を採取した。

分析方法:

試験液、洗浄液及び捕集液中の放射エネルギーを LSC で測定した。

試験液と洗浄液をあわせて HPLC 分析し、標準品と比較して分解物を定量及び同定した。16 日目の試料について、TLC 分析により同定を確認した。

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

結果：

分析結果を表 1 に示す。

回収率は、照射区で 93.51～99.22%、暗対照区で 96.04～101.48%であった。照射区では  
両試験区の試験液及び洗浄液には、親化合物が唯一の  
成分として検出された。

以上の結果から、試験条件下でフルオピコリドは安定であった。

表 1、分析結果（処理量に対する%）

経過日数（日）	試験液+洗浄液			
	親化合物			
照射区	0	93.51		
	0.5	98.71		
	1.5	97.98		
	2.5	98.95		
	5.5	97.92		
	8.5	98.98		
	13.5	98.86		
	16.0	99.03		
暗対照区	0	96.04		
	0.5	99.40		
	1.5	97.67		
	2.5	97.69		
	5.5	98.51		
	8.5	101.48		
	13.5	99.01		
	16.0	97.90		

5. 土壌吸着性試験

(資料F21)

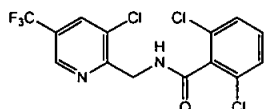
試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

供試化合物：

化学名；2,6-ジクロロ-N-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルメチル]ベンズアミド

構造式；



純度；

供試土壌：

土壌番号	00-06	00-08	00-10*	03-01*
OECD 土壌タイプ	3 に近似	5 に近似	2 に近似	4 に合致
採取場所	日本植物調節剤 協会岡山試験地 (水田土壌)	日本植物防疫協 会宮崎試験場 (畑地土壌)	日本植物防疫協 会研究所 (畑地土壌)	埼玉県大里郡岡部 町 (畑地土壌)
土性 (USDA 法)	SL	S	C	L
極粗砂 (%)	<0.1	0.8	<0.1	0.8
粗砂 (%)	2.6	1.0	<0.1	5.2
中砂 (%)	18.5	3.4	2.7	12.7
細砂 (%)	28.5	74.5	10.7	14.3
極細砂 (%)	11.1	6.3	6.2	10.9
シルト (%)	24.8	8.4	57.5	40.4
粘土 (%)	14.5	5.6	22.9	15.7
有機炭素含有率 (%)	1.94	0.96	4.32	3.17
有機物含有率 (%)	3.34	1.66	7.45	5.47
pH (0.01M CaCl <sub>2</sub> )	5.17	5.67	6.64	6.08
土壌水分含量 (%)	2	2	18	11
陽イオン交換容量 (meq/100 g 乾土)	10.9	6.4	28.8	24.6
リン酸吸収係数 (mg/kg 乾土)	500	510	1680	1840
粘土鉱物の種類	イライト、クロライト (モンモリロナイト)	アロフェンハロイ付	アロフェン	アロフェン、緑泥石・ハ ーミキュライト中間体

\*火山灰土壌

予備検討：

検討項目； 被験物質の安定性及び試験容器への吸着性  
 土壌/水比  
 平衡化時間  
 物質収支

分析方法；

試験容器を遠心後にデカントして、上澄液と土壌を分別した。  
 上澄液中の被験物質濃度は一部を C18 ミニカラムで精製した後、LC-MS/MS 分析して測定した。  
 土壌中の被験物質量は、分別後の土壌をアセトン/水/ギ酸混液 (80/20/0.1, v/v) で超音波抽出した後、抽出液をC18ミニカラムで精製し、LC-MS/MS分析して測定した。

被験物質の安定性及び試験容器への吸着性；

濃度 1.5 mg/L の 0.01M CaCl<sub>2</sub> 溶液 (土壌を含まず) を攪拌し、4、24 及び 48 時間後に溶液中の濃度を測定して残存率 (添加直後の濃度に対する%) を算出した。48 時間後の残存率は 100% であった。従って、被験物質の安定性が確認された。また、容器への吸着は認められなかった。

土壌/水比；

2 土壌 (00-08 及び 00-10) を用い、濃度 0.5mg/L、土壌/水比 1/5 で 16 時間平衡化した後、上澄液中の濃度を測定して吸着係数及び吸着率を算出した。吸着係数は 00-08 土壌で 1.84、00-10 土壌で 10.1、吸着率は 00-08 土壌で 27%、00-10 土壌で 67% であった。両土壌の吸着率が 20% 以上であったため、土壌/水比を 1/5 に設定した。

平衡化時間；

4 土壌すべてを用い、濃度 0.5mg/L、土壌/水比 1/5 で平衡化し、6、24、30 及び 48 時間後に上澄液中の濃度を測定して変化率を算出した。48 時間後の変化率が全土壌で 10% 以下であったため、平衡化時間を 48 時間に設定した。

物質収支；

平衡化時間の検討で採取した 48 時間後の試料について、上澄液中及び土壌中の被験物質量を測定して物質収支を算出した。物質収支は 100~105% と良好であった。

物質収支

土壌番号	初期量	被験物質量 (µg)			物質収支 (%)
		上澄液	土壌	回収量	
00-06	10	1.86	8.17	10.0	100
		1.95	8.17	10.1	101
00-08	10	6.32	4.12	10.4	104
		5.85	4.41	10.3	103
00-10	10	2.25	8.22	10.5	105
		2.20	8.11	10.3	103
03-01	10	3.12	7.11	10.2	102
		3.10	7.26	10.4	104



吸着試験：

試験操作：

供試土壌（乾土 4g 相当）に 0.01M $\text{CaCl}_2$ 溶液（20mL から各土壌の水分含量を差し引いた容量）を加え、25℃で 24 時間予備平衡化した。次いで、被験物質（アセトニトリル溶液）を添加して試験液の濃度を 1.5、0.15、0.05、0.015mg/L（アセトニトリル濃度 0.1%）とし、25℃で 48 時間平衡化した。遠心分離して上澄液と土壌を分別し、上澄液中の被験物質濃度を測定した。

分析方法：

上澄液中の被験物質濃度は、上澄液の一部を C18 ミニカラムで精製した後、LC-MS/MS 分析して測定した。

結果：

上澄液中の被験物質濃度の分析結果を表 1 に示す。これらの数値を用いて、フロイントリッヒ吸着等温パラメーターを算出した結果を表 2 に示す。

相関係数 (r) は全土壌で 0.998 以上を示し、有意な直線性が認められた。吸着係数は 2.3~14.5 であり、有機炭素吸着係数は 237~749 であった。

表 1、分析結果

試験濃度 (mg/L)	上澄液中濃度 (mg/L)			
	00-06	00-08	00-10	03-01
0.015	0.025	0.0089	0.0032	0.0042
0.05	0.0089	0.0305	0.0112	0.0160
0.15	0.0277	0.0895	0.0363	0.0485
0.5	0.111	0.346	0.145	0.192
1.5	0.362	1.02	0.455	0.562

表 2、フロイントリッヒ吸着等温パラメーター

土壌番号	1/n	$K_{adsF}$	r	oc %	$K_{adsFoc}$
00-06	0.903	14.5	> 0.999	1.94	749
00-08	0.908	2.3	0.998	0.96	241
00-10	0.893	10.4	> 0.999	4.32	242
03-01	0.907	7.5	> 0.999	3.17	237

## 6 生物濃縮性に関する試験

### 1) 魚類濃縮性試験

(資料No. F22)

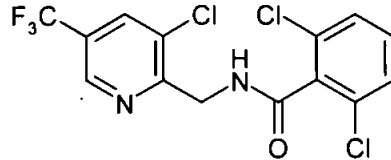
試験機関：

報告書作成年：2003年〔G L P対応〕

#### 供試標識化合物

標識フルオピコリド

構造式：



化学名； 2,6-ジクロロ-N-[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル)メチル]ベンズアミド

比放射能；

放射化学的純度；

供試生物； ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

1群各144匹、体長；3.0~3.9 cm (平均 3.33cm, SD 0.33 cm)

体重；0.724~1.601 g (平均 1.077g, SD 0.30g)

#### 【方法】

暴露条件； 流水式。各試験区とも110L容の水槽に試験水72Lを満たし、5回/24時間で試験水を置換した。取込み期間24日目に定常状態となった後は各試験区の魚を全く同じ新しい未処理の水槽に移し、排泄期間が終了するまで未処理の希釈水（フィルター濾過した地下水）の流水に暴露した。

試験期間； 取込期間24日間、排泄期間21日間

試験濃度； 高濃度区8.0 $\mu$ g/L、低濃度区0.8 $\mu$ g/L、溶媒対照区

試験液の調製； 検体をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、高濃度区では80 $\mu$ g/mLおよび低濃度区では8.0 $\mu$ g/mLのストック溶液を調製した後、それぞれシリンジポンプを用いて希釈水と1:10000の割合で混合した。対照区では溶媒のみを添加した。試験液における溶媒濃度は100 $\mu$ L/Lであった。

試験水温； 21.6~22.7 $^{\circ}$ C (試験水槽)、21.2~24.0 $^{\circ}$ C (溶媒対照水槽)

溶存酸素濃度； 6.9~8.9 mg/L、飽和濃度の80~102%

pH； 8.2~8.5

照明； 白色蛍光灯 16時間明/8時間暗

魚体中の脂質含量； 試験開始時および取込期間7、14、21、24日目ならびに排泄期間7、18日目に各水槽（処理区）からの3匹について、脂質含量を測定した。

魚の生死および症状； 毎日観察した。

魚体中の分析； 取込期間は0、1、3、7、10、14、18、21および24日目に、排泄期間は1、4、7、11および18日目に各水槽から3匹ずつ魚を採取し、3匹を食用部、非食用部（内

臓) および全身組織サンプルに分け、総放射能残留量 (TRR) を測定した。

試験水の分析; 取込期間は0、2、4、7、9、11、14、16、17、18、21、23および24日目に、排泄期間は1および4日目に各水槽から水サンプルを採取してシンチレーションカウンティングによって総放射能残留量を測定した。また、取込期間0、1、7、14、21および24日目、排泄期間1日目には各水槽から試験水100mLずつ2連で採取し、HPLC分析した。

残留成分の分析; 主要な抽出物に含まれる代謝物を定量および同定するため、取込期間21および24日目に各水槽から追加してそれぞれ24匹ずつ魚を採取し、6匹を1組として食用部と非食用部に分けHPLC分析した。また、主要な残留成分が未変化のAE C638206 (フルオピコリド) であることを液体クロマトグラフィー-質量分析 (LC-MS法) で確認した。

【結果】

1. 魚体中の総放射能残留量 (TRR)

食用部、非食用部および魚体全体におけるTRRの推移を表1に示す。

魚体へは急速に取り込まれ、いずれの濃度区も取込期間1日目に定常状態に達していたと考えられたが、取込期間16日目に8.0μg/L区のシリンジポンプが故障し、試験水中濃度が低下したことから取込期間を継続した。いずれの濃度区とも取込期間の最終3回 (18、21および24日目) のサンプル採取結果を基に定常状態を判定した。

排泄期間において、1日目では食用部、非食用部および魚体全体で0.8μg/L区ではそれぞれ66%、67%および64%、8.0μg/L区ではそれぞれ72%、81%および79%が排泄された。また、18日目では食用部、非食用部および魚体全体で0.8μg/L区ではそれぞれ90%、96%および95%、8.0μg/L区ではそれぞれ87%、97%および94%が排泄された。

表1 魚体中のTRR (μg当量/kg)

試験区	部位	取込期間 (日)								排泄期間 (日)				
		1	3	7	10	14	18	21	24	1	4	7	11	18
8.0μg/L	食用部	182.7	165.5	177.7	186.2	193.3	210.8	330.3	301.8	84.8	64.9	56.1	47.7	38.4
	非食用部	841.6	1138.2	1137.0	1123.0	1116.5	1061.8	1313.8	1361.6	256.7	107.8	98.3	67.8	47.1
	全体	594.1	680.4	847.0	720.3	708.9	630.0	766.6	825.9	174.3	95.0	78.5	47.5	44.4
0.8μg/L	食用部	26.3	23.9	29.1	30.4	27.9	33.4	43.3	44.8	15.0	9.2	7.5	5.9	4.5
	非食用部	124.1	127.3	156.6	151.9	143.0	151.5	186.6	159.3	51.9	17.2	13.1	9.1	6.0
	全体	76.8	128.3	83.4	111.6	91.6	101.2	108.0	87.4	31.9	11.4	8.4	7.8	4.6

2. 試験水中の総放射能残留量

取込期間中にLSCにより測定した試験水中の平均実測濃度は、0.8μg/L区では0.844μg当量/L、8.0μg/L区では7.265μg当量/Lであり、各設定濃度の106%および91%に相当する。

表2 試験水中のTRR (μg当量/L)

試験区	取込期間 (日)														排泄期間 (日) <sup>a)</sup>		
	0	2	4	7	9	11	14	16 <sup>b)</sup>		17	18	21	23	24	1	4	
8.0μg/L	7.597	7.864	7.916	8.200	7.829	7.992	8.002	1.657	5.014	6.347	7.426	7.933	8.319	8.433	8.452	0.203	0.006
0.8μg/L	0.783	0.819	0.859	0.888	0.867	0.863	0.853	0.830	0.829	0.815	0.859	0.836	0.876	0.862	0.825	0.035	0.006

<sup>a)</sup> 排泄期間4日目以降は定量限界未満のため未測定

<sup>b)</sup> 8.0μg/L区の16日目にシリンジポンプが故障したため、対処後に追加して測定

### 3. 残留成分の分析

取込期間の試験水中被験物質の分解はいずれの試験区でも認めなかった。

可食部では唯一（放射性残留物の100%）親化合物AE C638206を認め、非可食部でのAE C638206は67.7～75.9%を占めた。微量代謝物の更なる同定は実施しなかった。

### 4. 濃縮係数

#### ① BCF<sub>ss</sub>

表3 BCF<sub>ss</sub> (魚体中濃度 / 試験水中平均濃度)

試験区	部位	取込期間 (日)								濃縮係数 <sup>a)</sup> (BCF <sub>ss</sub> )
		1	3	7	10	14	18	21	24	
8.0μg/L	食用部	24	21	23	24	24	30	47	42	40
	非食用部	109	146	144	142	141	152	185	187	175
	全体	77	87	107	91	90	90	108	114	104
0.8μg/L	食用部	33	29	35	36	33	40	51	53	48
	非食用部	155	155	187	179	169	180	221	189	197
	全体	96	156	100	132	108	120	128	104	117

<sup>a)</sup> 定常状態の18、21および24日の平均

#### ② BCF<sub>k</sub> (魚体全体)

非線形パラメータ推定法により算出した魚体全体の取込速度定数(K<sub>u</sub>)、排泄速度定数(K<sub>d</sub>)および濃縮係数(BCF<sub>k</sub> = K<sub>u</sub>/K<sub>d</sub>)を下表に示す。

表4 BCF<sub>k</sub> (魚体全体)

試験区	取込速度定数 (K <sub>u</sub> )	排泄速度定数 (K <sub>d</sub> )	濃縮係数 (BCF <sub>k</sub> )
8.0μg/L	152.1	1.49	102
0.8μg/L	164.4	1.35	121

### 5. 生死および症状の観察

試験期間中、いずれの処理群においても一般状態の異常は観察されなかった。

試験中に対照区の1匹、8.0μg/L区の2匹が死亡したが、被験物質とは関連しないものと判断した。

### 6. 脂質含量

表5 脂質含量 (%)

試験区	取込期間 (日)					排泄期間 (日)		平均
	0	7	14	21	24	7	18	
8.0μg/L	17.3	17.4	16.3	8.8	9.8	10.8	10.3	13.0
0.8μg/L		16.3	18.1	10.1	9.0	9.1	10.3	12.9

## 7. フルオピコリド代謝物の動物代謝に関する試験

### 1) (代謝物 ) の低用量単回経口投与試験

(資料F23)

試験機関：

報告書作成年：2003年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；

構造式；

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD系ラット 雌雄各4匹、 投与時の体重 約161～195g

#### [方法]

投与：設定投与量を10mg/kg体重とした。標識化合物を非標識化合物（ ）で希釈した後（希釈後の比放射能 約75MBq/mmol）、各動物に投与液5g/kg体重で設定投与量を投与できるように、供試化合物を0.75%メチルセルロース水溶液に溶解して投与液を調製し、単回経口投与した。

試料採取：動物を個別に代謝ケージに維持し、尿及び糞を投与144時間後まで採取し、呼気中の放射性二酸化炭素を投与48時間後まで採取した。尿は投与6及び24時間後、それ以降は24時間間隔で採取した。糞は投与後24時間間隔で採取した。呼気中の放射性二酸化炭素はエタノールアミン：2-エトキシエタノール（1:2 v/v）を用いて、投与6、24及び48時間後に採取した。投与48時間後までに呼気中に放射能はほとんど認められなかったため、それ以降の呼気は採取しなかった。代謝ケージは蒸留水またはアセトニトリル（試験終了時のみ）を用いて投与後24時間間隔で洗浄し、ケージ洗液を採取した。

投与144時間後に動物を屠殺し、以下の臓器及び組織を採取した：副腎、骨＋骨髄、脳、カーカス、血液、血漿、眼、脂肪（腹部）、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、皮膚＋被毛、脾臓、甲状腺、腸＋内容物、胃＋内容物、精巣、卵巣及び子宮

放射能測定：各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。尿、ケージ洗液及び血漿等の液体試料は一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。糞は水を添加して均質化した後に一部を燃焼して測定した。カーカス、皮膚＋被毛及び子宮は2M水酸化カリウム／アルコール溶液で可溶化（50℃、24時間）した後に一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。他の臓器及び組織は全体または一部を粗く挽いた後に燃焼して測定するか、または、必要に応じて少量の水を添加して均質化後に燃焼して測定した。

次に記載する代謝物の分析に用いた試料及び抽出操作後の画分についてもLSCにより放射能を測定した。

代謝物の分析：投与72時間後までに採取した尿、並びに投与24時間後に採取した糞を用いた。尿は採取時期ごとに雌雄別々に合わせて濃縮し、HPLC分析した。糞は雌雄別々に合わせ、遠心分離して上澄（水層）を分離した後、残った固体をアセトニトリルで抽出後に遠心分離してアセトニトリル層と未抽出残留物に分離した。水層及びアセトニトリル層は濃縮し、HPLC分析した。

HPLCにより各試料中の代謝物を分離及び定量し、標準物質との比較により同定した。さらに

LC/MSにより同定した。

**[結果]**

排泄及び放射能収支：

雌雄とも尿中への排泄割合が最も高く、試験終了時までには雄では投与量の66.43%、雌では70.85%が尿中に排泄された。ケージ洗液中の回収放射能量は雄で14.39%、雌で13.38%であり、これを合計すると尿中排泄量は雄で80.82%、雌で84.23%に相当した。尿中排泄の約95%が投与96時間後までに排泄された。糞中には雄で13.52%、雌で12.03%が排泄された。呼吸中への放射性二酸化炭素の排泄は認められなかった。試験終了時に臓器及び組織中に認められた放射能量は合計1.71～2.21%と低く、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

表1、投与144時間後の各試料への放射能分布（投与量に対する%）

	雄	雌
尿	66.43	70.85
糞	13.52	12.03
ケージ洗液	14.39	13.38
CO <sub>2</sub> トラップ <sup>a)</sup>	0.00	0.00
全組織	2.21	1.71
合計	96.55	97.97

<sup>a)</sup>呼吸は投与48時間後まで採取した。

表2、排泄放射能の推移（投与量に対する%、累積値）

時間（投与後経過時間）	雄			雌		
	尿	糞	ケージ洗液 <sup>a)</sup>	尿	糞	ケージ洗液 <sup>a)</sup>
0-24時間 ( )は0-6時間	36.03 (3.44)	6.71	9.62	38.72 (3.56)	5.82	8.66
0-48時間	53.40	10.81	12.23	59.48	9.48	11.11
0-72時間	60.61	12.34	13.54	66.64	10.99	12.07
0-96時間	64.17	13.04	13.93	69.22	11.60	13.13
0-120時間	65.69	13.36	14.16	70.35	11.85	13.28
0-144時間	66.43	13.52	14.39	70.85	12.03	13.38

<sup>a)</sup>ケージ洗液は、申請者が各採取時の数値を合計して累積値を算出した。

吸収率：

尿、ケージ洗液及び組織中に認められた放射能量の合計から、吸収率は雄で投与量の83.03%、雌で85.94%と推定された。

組織内分布：

試験終了時の臓器及び組織中の放射能濃度は雌雄とも腎臓及び肝臓で最も高く、0.439～0.566µg/gであった。次いでハーダー腺及び皮膚+被毛で0.321～0.350µg/g、副腎で0.262～0.274µg/gであり、その他は0.2µg/g未満であった。

表3、投与144時間後の組織中濃度（

	雄	雌
副腎	0.262	0.274
骨+骨髄	0.038	0.030
脳	0.073	0.049
カーカス	0.115	0.113
血液	0.057	0.043
血漿	0.050	0.034
眼	0.058	0.039
脂肪	0.042	0.029
ハーダー腺	0.350	0.329
心臓	0.161	0.149
腎臓	0.566	0.556
肝臓	0.439	0.445

μg当量/g)

	雄	雌
肺	0.099	0.085
筋肉	0.098	0.088
脾臓	0.098	0.083
皮膚+被毛	0.350	0.321
脾臓	0.075	0.054
甲状腺	0.154	n.d.
腸+内容物	0.103	0.076
胃+内容物	0.054	0.057
精巣	0.074	—
卵巣	—	0.054
子宮	—	0.041

n.d. : 検出されず。— : 該当せず。

代謝 :

尿及び糞抽出物中に同定された放射性成分を表4に示す。また、分析結果を表5 (尿) 及び表6 (糞) に示す。

(USLD/13またはFSLD/6) は尿中に10.33% (雄) 及び11.23% (雌)、糞中に3.61% (雄) 及び3.30% (雌) 検出され、主要排泄成分の1つであった。

糞中には

尿及び糞中に認められた代謝物から、ラットにおける推定される。主要代謝経路として、

の推定代謝経路は図1のとおり





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

表 5、尿中放射性成分の分析結果（投与量に対する%）

USLD/	雄					雌					略称
	0-6 時間	6-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	合計	0-6 時間	6-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	合計	
13	0.96	5.68	2.51	1.18	10.33	1.14	5.06	3.78	1.25	11.23	

表 6、糞中放射性成分の分析結果（投与量に対する%）

FSLD/	雄（0・24 時間）			雌（0・24 時間）			略称
	水層	アセトリル層	合計	水層	アセトリル層	合計	
6	1.74	1.87	3.61	1.09	2.21	3.30	

図 1、ラットにおける の推定代謝経路

2) (代謝物 ) の高用量単回経口投与試験

(資料F24)

試験機関：

報告書作成年：2003年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；

構造式；

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD系ラット 雌雄各4匹、 投与時の体重 約202～233g

**[方法]**

投与：設定投与量を150mg/kg体重とした。標識化合物を非標識化合物（ ）で希釈した後（希釈後の比放射能 約5.48MBq/mmol）、各動物に投与液5g/kg体重で設定投与量を投与できるように、供試化合物を0.75%メチルセルロース水溶液に溶解して投与液を調製し、単回経口投与した。

試料採取：動物を個別に代謝ケージに維持し、尿及び糞を投与168時間後まで採取した。尿は投与6及び24時間後、それ以降は24時間間隔で採取した。糞は投与後24時間間隔で採取した。代謝ケージは蒸留水またはアセトニトリル（試験終了時のみ）を用いて投与後24時間間隔で洗浄し、ケージ洗液を採取した。

投与168時間後に動物を屠殺し、以下の臓器及び組織を採取した：副腎、骨＋骨髄、脳、カーカス、血液、血漿、眼、脂肪（腹部）、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、皮膚＋被毛、脾臓、甲状腺、腸＋内容物、胃＋内容物、精巣、卵巣及び子宮

放射能測定：各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。尿、ケージ洗液及び血漿等の液体試料は一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。糞は水を添加して均質化した後に一部を燃焼して測定した。カーカス、皮膚＋被毛及び子宮は2M水酸化カリウム／アルコール溶液で可溶化（50℃、24時間）した後に一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。他の臓器及び組織は全体または一部を粗く挽いた後に燃焼して測定するか、または、必要に応じて少量の水を添加して均質化後に燃焼して測定した。

次に記載する代謝物の分析に用いた試料及び抽出操作後の画分についてもLSCにより放射能を測定した。

代謝物の分析：投与120時間後までに採取した尿、並びに投与24から72時間後までに採取した糞を用いた。投与24時間後に採取した糞についても分析を試みたが、放射能量が少なく、十分なクロマトグラムが得られなかったため、報告しなかった。

尿は採取時期ごとに雌雄別々に合わせて濃縮し、HPLC分析した。濃縮した投与6及び24時間後の尿は合わせ、24時間後までの尿として分析した。糞は採取時期ごとに雌雄別々に合わせ、遠心分離して上澄（水層）を分離した後、残った固体をアセトニトリルで抽出後に遠心分離してアセトニトリル層と未抽出残留物に分離した。水層及びアセトニトリル層は濃縮し、HPLC分析した。

HPLCにより各試料中の代謝物を分離及び定量し、標準物質との比較により同定した。さらにLC/MSにより同定した。

**[結果]**

排泄及び放射能収支：

雌雄とも尿中への排泄割合が最も高く、試験終了時まで雄では投与量の69.28%、雌では78.14%が尿中に排泄された。ケージ洗液中の回収放射能量は雄で9.33%、雌で6.20%であり、これを合計すると尿中排泄量は雄で78.61%、雌で84.34%に相当した。尿中排泄の90%以上が投与96時間後までに排泄された。糞中には雄で12.44%、雌で12.63%が排泄された。試験終了時に臓器及び組織中に認められた放射能量は合計1.17~1.21%と低く、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

表1、投与168時間後の各試料への放射能分布（投与量に対する%）

	雄	雌
尿	69.28	78.14
糞	12.44	12.63
ケージ洗液	9.33	6.20
全組織	1.17	1.21
合計	92.21	98.18

表2、排泄放射能の推移（投与量に対する%、累積値）

時間（投与後経過時間）	雄			雌		
	尿	糞	ケージ洗液 <sup>a)</sup>	尿	糞	ケージ洗液 <sup>a)</sup>
0-24時間 ( )は0-6時間	23.88 (3.12)	2.20	4.69	23.81 (4.09)	0.77	1.49
0-48時間	48.80	8.00	6.82	51.14	7.48	4.26
0-72時間	60.13	10.44	7.92	65.77	10.40	5.38
0-96時間	65.02	11.32	8.59	72.84	11.53	5.79
0-120時間	67.60	11.83	8.94	76.20	12.24	5.98
0-144時間	68.75	12.29	9.14	77.55	12.52	6.10
0-168時間	69.28	12.44	9.33	78.14	12.63	6.20

<sup>a)</sup> ケージ洗液は、申請者が各採取時の数値を合計して累積値を算出した。

吸収率：

尿、ケージ洗液及び組織中に認められた放射能量の合計から、吸収率は雄で投与量の79.78%、雌で85.55%と推定された。

組織内分布：

試験終了時の臓器及び組織中の放射能濃度は雌雄とも皮膚+被毛で最も高く、雄で3.783 $\mu$ g/g、雌で5.081 $\mu$ g/gであった。次いで腎臓及び肝臓で2.083~2.987 $\mu$ g/g、副腎で1.585~1.604 $\mu$ g/g、ハーダー腺及び腸+内容物で1.101~1.335 $\mu$ g/gであり、その他は1.0 $\mu$ g/g未満であった。

表3、投与168時間後の組織中濃度（

	雄	雌
副腎	1.585	1.604
骨+骨髄	0.391	0.386
脳	0.601	0.616
カーカス	0.663	0.701
血液	0.660	0.791
血漿	0.558	0.587
眼	0.517	0.663
脂肪	0.400	0.376
ハーダー腺	1.107	1.335
心臓	0.742	0.755
腎臓	2.987	2.791
肝臓	2.083	2.257

$\mu$ g当量/g)

	雄	雌
肺	0.751	0.850
筋肉	0.675	0.695
脾臓	0.671	0.718
皮膚+被毛	3.783	5.081
脾臓	0.800	0.830
甲状腺	n.d.	n.d.
腸+内容物	1.042	1.101
胃+内容物	0.508	0.621
精巣	0.658	—
卵巣	—	0.904
子宮	—	0.596

n.d.：検出されず。—：該当せず。

代謝：

尿及び糞抽出物中に同定された放射性成分を表4に示す。また、分析結果を表5（尿）及び表6（糞）に示す。

(USHD/18またはFSHD/11)は尿中に7.65%（雄）及び17.85%（雌）、糞中に5.35%（雄）及び6.75%（雌）検出され、主要排泄成分の1つであった。

尿中には

糞中には

投与24時間後に採取した糞についてもHPLC分析を行ったが、放射能量が少なく、十分なクロマトグラムが得られなかったため、報告しなかった。

尿及び糞中に認められた代謝物から、ラットにおけるの推定代謝経路は図1のとおり推定される。主要代謝経路として、



表 4 (続き)

略称	構造	ピークまたは 代謝物番号	投与量に対する%			
			尿 (0-120 時間)		糞 (24-72 時間)	
			雄	雌	雄	雌

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

表 5、尿中放射性成分の分析結果 (投与量に対する%)

USHD/	雄						雌						略称
	0-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	72-96 時間	96-120 時間	合計	0-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	72-96 時間	96-120 時間	合計	
18	3.08	2.25	1.36	0.56	0.40	7.65	7.21	5.80	2.82	1.36	0.66	17.85	



表 6、糞中放射性成分の分析結果（投与量に対する%）

FSHD/	雄			雌			略称
	24-48 時間	48-72 時間	合計	24-48 時間	48-72 時間	合計	
11	3.73	1.62	5.35	4.77	1.98	6.75	

図 1、ラットにおける  
の推定代謝経路

3) (代謝物 ) の低用量反復経口投与試験

(資料F25)

試験機関：

報告書作成年：2003年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；

構造式；

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD系ラット 雌雄各5匹、 投与開始時の体重 約165～177g

[方法]

投与：設定投与量を10mg/kg体重とした。標識化合物を非標識化合物（ ）で希釈した後（希釈後の比放射能 約35～38MBq/mmol）、各動物に投与液5g/kg体重で設定投与量を投与できるように、供試化合物を0.75%メチルセルロース水溶液に溶解して投与液を調製した。この投与液を14日間連続して1日1回経口投与した。

試料採取：動物を個別に代謝ケージに維持し、尿及び糞を最終投与6日後（投与開始19日後）まで24時間間隔で採取した。代謝ケージは蒸留水またはアセトニトリル（試験終了時のみ）を用いて投与後24時間間隔で洗浄し、ケージ洗液を採取した。

最終投与6日後（投与開始19日後）に動物を屠殺し、以下の臓器及び組織を採取した：副腎、骨＋骨髄、脳、カーカス、血液、血漿、眼、脂肪（腹部）、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、皮膚＋被毛、脾臓、甲状腺、腸＋内容物、胃＋内容物、精巣、卵巣及び子宮

放射能測定：各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。尿、ケージ洗液及び血漿等の液体試料は一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。糞は水を添加して均質化した後に一部を燃焼して測定した。粗く挽いた脂肪はSolueue/インプロパノール(50:50 v/v)で可溶化し、副腎、眼、ハーダー腺、膵臓、甲状腺、卵巣及び子宮はSolueueで可溶化し、カーカス、筋肉、皮膚＋被毛、腸＋内容物及び胃＋内容物は2M水酸化カリウム/アルコール溶液で可溶化(50℃、24時間)した後に液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。他の臓器及び組織は必要に応じて少量の水を添加して均質化後に燃焼して測定した。

次に記載する代謝物の分析に用いた試料及び抽出操作後の画分についてもLSCにより放射能を測定した。

代謝物の分析：単回投与後（投与開始1日後）及び最終投与1日後（投与開始14日後）に採取した尿及び糞を用いた。尿は採取時期ごとに雌雄別々に合わせて濃縮し、HPLC分析した。糞は採取時期ごとに雌雄別々に合わせ、遠心分離して上澄（水層）を分離した後、残った固体をアセトニトリルで抽出後に遠心分離してアセトニトリル層と未抽出残留物に分離した。水層及びアセトニトリル層は濃縮し、HPLC分析した。

HPLCにより各試料中の代謝物を分離及び定量し、標準物質との比較により同定した。さらにLC/MSにより同定した。

**[結果]**

排泄及び放射能収支：

雌雄とも尿中への排泄割合が最も高く、試験終了時まで雄では投与量の53.42%、雌では68.88%が尿中に排泄された。ケージ洗液中の回収放射能量は雄で23.25%、雌で13.53%と比較的多く、これを合計すると尿中排泄量は雄で76.67%、雌で82.41%に相当した。糞中には雄で18.80%、雌で16.24%が排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能の多くは最終投与4日後（17日後）までに排泄された。試験終了時に臓器及び組織中に認められた放射能量は合計0.59～1.07%と低く、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

表1、最終投与1日後（14日後）及び6日後（19日後）の各試料への放射能分布（投与量に対する%）

	14日後		19日後	
	雄	雌	雄	雌
尿	47.45	64.08	53.42	68.88
糞	16.95	14.96	18.80	16.24
ケージ洗液	21.26	12.45	23.25	13.53
全組織	/		1.07	0.59
合計	85.67	91.50	96.53	98.63

表2、排泄放射能の推移（投与量に対する%、累積値）

時間（投与開始後経過時間）	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
1日後	29.22	9.64	33.05	10.34
2日後	31.52	10.84	39.25	9.86
3日後	34.01	11.77	44.24	9.86
4日後	37.39	12.96	46.97	13.79
5日後	37.96	13.81	50.70	14.26
6日後	39.06	14.36	54.21	13.87
7日後	41.60	14.64	56.92	13.58
8日後	43.08	15.81	58.18	13.96
9日後	43.49	16.46	59.85	14.22
10日後	44.19	16.61	61.36	14.41
11日後	46.08	16.88	62.67	14.71
12日後	46.94	16.82	62.98	14.70
13日後	47.15	16.77	63.20	14.88
14日後	47.45	16.95	64.08	14.96
15日後	50.25	17.80	66.67	15.76
16日後	51.65	18.28	67.83	16.07
17日後	52.60	18.55	68.55	16.18
18日後	53.12	18.70	68.77	16.22
19日後	53.42	18.80	68.88	16.24

吸収率：

尿、ケージ洗液及び組織中に認められた放射能量の合計から、吸収率は雄で投与量の77.74%、雌で83.00%と推定された。

組織内分布：

試験終了時の臓器及び組織中の放射能濃度は雌雄とも皮膚+被毛で最も高く、雄で3.169µg/g、雌で2.846µg/gであった。次いで腎臓及び肝臓で高く、雄で1.672～2.713µg/g、雌で0.829～1.075µg/gであった。その他には雄の副腎で1.379µg/gであった以外はいずれも1.0µg/g未満であった。全体的に雄の濃度のほうが雌と比較して高い傾向が認められた。

表3、最終投与6日後（19日後）の組織中濃度（

	雄	雌
副腎	1.379	0.410
骨+骨髄	0.334	0.100
脳	0.578	0.107
カーカス	0.466	0.182
血液	0.588	0.273
血漿	0.497	0.093
眼	0.402	0.087
脂肪	0.267	0.077
ハーダー腺	0.901	0.409
心臓	0.659	0.230
腎臓	2.713	1.075
肝臓	1.672	0.829

μg当量/g)

	雄	雌
肺	0.656	0.199
筋肉	0.500	0.184
脾臓	0.493	0.116
皮膚+被毛	3.169	2.846
脾臓	0.674	0.177
甲状腺	0.738	0.288
腸+内容物	0.357	0.122
胃+内容物	0.583	0.270
精巣	0.566	—
卵巣	—	0.231
子宮	—	0.111

n.d. : 検出されず。— : 該当せず。

代謝 :

尿及び糞抽出物中に同定された放射性成分を表4に示す。また、単回投与後（1日後）及び最終投与1日後（14日後）の分析結果を表5（尿）及び表6（糞）に示す。

（URLD/18またはFRLD/11）は主要排泄成分の1つであり、最終投与1日後に尿中に9.490%（雄）及び11.717%（雌）、糞中に10.404%（雄）及び7.744%（雌）検出された。

糞中には

尿及び糞中に認められた代謝物から、ラットにおける  
定される。主要代謝経路として、

の推定代謝経路は図1のとおり推

表 4、同定された放射性成分

略称	構造	ピークまたは 代謝物番号	投与量に対する%			
			尿 (14 日後)		糞 (14 日後)	
			雄	雌	雄	雌
		URLD/18 FRLD/11	9.490	11.717	10.404	7.744

表 5、尿中放射性成分の分析結果（投与量に対する%）

URLD/	雄		雌		略称
	1日後	14日後	1日後	14日後	
18	2.777	9.490	4.030	11.717	

表 6、糞中放射性成分の分析結果（投与量に対する%）

FRLD/	雄		雌		略称
	1日後	14日後	1日後	14日後	
11	4.593	10.404	4.827	7.744	

図 1、ラットにおける の推定代謝経路



4) (代謝物 ) の低用量単回経口投与試験

(資料F26)

試験機関：

報告書作成年：2002年〔GLP対応〕

供試化合物：

化学名；

構造式；

放射化学的純度；

比放射能；

供試動物：SD系ラット 雌雄各4匹、 投与時の体重 約172～244g

[方法]

投与：設定投与量を10mg/kg体重とした。標識化合物を非標識化合物（ ）で希釈した後（希釈後の比放射能 約0.49MBq/mg）、各動物に投与液5g/kg体重で設定投与量を投与できるように、供試化合物を0.75%メチルセルロース水溶液に溶解して投与液を調製し、単回経口投与した。

試料採取：動物を個別に代謝ケージに維持し、尿及び糞を投与120時間後まで採取し、呼気中の放射性二酸化炭素を投与48時間後まで採取した。尿は投与6及び24時間後、それ以降は24時間間隔で採取した。糞は投与後24時間間隔で採取した。呼気中の放射性二酸化炭素はエタノールアミン：2-エトキシエタノール（1:2 v/v）を用いて、投与6、24及び48時間後に採取した。投与48時間後までに呼気中に放射能は検出されなかったため、それ以降の呼気は採取しなかった。代謝ケージは水またはアセトニトリル（試験終了時のみ）を用いて投与後24時間間隔で洗浄し、ケージ洗液を採取した。

投与120時間後に動物を屠殺し、以下の臓器及び組織を採取した：副腎、骨＋骨髄、脳、カーカス、血液、血漿、眼、脂肪（腹部）、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、皮膚＋被毛、脾臓、甲状腺、腸＋内容物、胃＋内容物、精巣、卵巣及び子宮

放射能測定：各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。尿、血漿及びケージ洗液等の液体試料は一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。糞は水を添加して均質化した後に一部を燃焼して測定した。カーカス、皮膚＋被毛及び子宮は2M水酸化カリウム／アルコール溶液で可溶化（50℃、24時間）した後に一部を液体シンチレーションカクテルに添加して測定した。他の臓器及び組織は全体または一部を粗く挽いた後に燃焼して測定するか、または、必要に応じて少量の水を添加して均質化後に燃焼して測定した。

次に記載する代謝物の分析に用いた試料及び抽出操作後の画分についてもLSCにより放射能を測定した。

代謝物の分析：投与48時間後までに採取した尿、並びに投与24時間後に採取した糞を用いた。尿は採取時期ごとに雌雄別々に合わせて濃縮し、HPLC分析した。糞は雌雄別々に合わせ、遠心分離して上澄（水層）を分離した後、残った固体をアセトニトリル/水（80/20 v/v）で4回抽出後に遠心分離して抽出液と未抽出残留物に分離した。水層及び抽出液は濃縮し、HPLC分析した。

HPLCにより各試料中の代謝物を分離及び定量し、標準物質との比較により同定した。さらにLC/MSにより同定した。

## 【結果】

### 排泄及び放射能収支：

雌雄とも尿中への排泄割合が最も高く、試験終了時までに雄では投与量の80.56%、雌では76.41%が尿中に排泄された。ケージ洗液中の回収放射能量は雄で6.12%、雌で10.36%であり、これを合計すると尿中排泄量は雄で86.69%、雌で86.77%に相当した。糞中には雄で7.59%、雌で5.68%が排泄された。排泄は速やかであり、尿及び糞中に排泄された放射能の多くは投与24時間後までに排泄された。呼気中に放射性二酸化炭素は検出されなかった。試験終了時に臓器及び組織中に認められた放射能量は合計0.23～0.30%と低く、投与した放射能はほぼ完全に排泄された。

表1、投与120時間後の各試料への放射能分布（投与量に対する%）

	雄	雌
尿	80.56	76.41
糞	7.59	5.68
ケージ洗液	6.12	10.36
全組織	0.23	0.30
合計	94.50	92.74

表2、排泄放射能の推移（投与量に対する%、累積値）

時間（投与後 経過時間）	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-24時間 ( )は0-6時間	77.80 (55.55)	7.24	72.97 (56.28)	5.31
0-48時間	79.98	7.35	75.70	5.58
0-72時間	80.32	7.45	76.19	5.63
0-96時間	80.46	7.51	76.33	5.64
0-120時間	80.56	7.59	76.41	5.68

### 吸収率：

尿及びケージ洗液中に認められた放射能量の合計から、吸収率は雄で投与量の86.69%、雌で86.77%と推定された。

組織内分布：

試験終了時の臓器及び組織中の放射能濃度は低く、カーカス及び皮膚+被毛で0.021~0.092 $\mu$ g/gであった以外は、検出されなかった。

表3、投与120時間後の組織中濃度（

	雄	雌
副腎	n.d.	n.d.
骨+骨髄	n.d.	n.d.
脳	n.d.	n.d.
カーカス	0.021	0.025
血液	n.d.	n.d.
血漿	n.d.	n.d.
眼	n.d.	n.d.
脂肪	n.d.	n.d.
ハーダー腺	n.d.	n.d.
心臓	n.d.	n.d.
腎臓	n.d.	n.d.
肝臓	n.d.	n.d.

$\mu$ g当量/g)

	雄	雌
肺	n.d.	n.d.
筋肉	n.d.	n.d.
膵臓	n.d.	n.d.
皮膚+被毛	0.062	0.092
脾臓	n.d.	n.d.
甲状腺	n.d.	n.d.
腸+内容物	n.d.	n.d.
胃+内容物	n.d.	n.d.
精巣	n.d.	—
卵巣	—	n.d.
子宮	—	n.d.

n.d.：検出されず。—：該当せず。

代謝：

排泄放射能の大部分が (MET.U/5及びMET.F/2) に相当し、尿中に78.85% (雄) 及び73.94% (雌)、糞中に7.01% (雄) 及び5.19% (雌) 検出された。

表4、尿中放射性成分の分析結果 (投与量に対する%)

MET.U/	雄				雌			
	0-6 時間	6-24 時間	24-48時間	合計	0-6 時間	6-24 時間	24-48時間	合計
5	54.83	21.84	2.18	78.85	54.86	16.36	2.72	73.94

表5、糞中放射性成分の分析結果 (投与量に対する%)

MET.F/	雄	雌
	0-24 時間	0-24 時間
2	7.01	5.19

代謝のまとめ

フルオピコリドの動物代謝試験

標識又は 標識フルオピコリドを用いて、ラットにおける動物代謝を検討した。単回経口投与試験では両標識化合物を用い、設定投与量を 10mg/kg 体重（低用量）及び 100mg/kg 体重（高用量）とした。反復経口投与試験では 標識化合物を 10mg/kg 体重（低用量）で 14 日間反復経口投与した。

吸収：

吸収率（資料 F2 及び F4）：

単回経口投与 48 時間後の吸収率は、低用量群では 標識体投与群で平均 80%、標識体投与群で平均 62%で、フルオピコリドは比較的よく吸収された。高用量群では平均 37%であった。

吸収率（投与量に対する%）

	低用量単回経口投与		高用量単回経口投与	
	雄	雌	雄	雌
標識体	77.24	82.88	33.77	40.83
標識体	59.00	64.05		

血中濃度の推移（資料 F5）：

単回経口投与後の血液（全血）及び血漿における薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。血液中及び血漿中の濃度は、低用量群では雌雄又は標識位置の違いによらず、8 時間以内に最高濃度（C<sub>max</sub>）に達した。また、高用量群の T<sub>max</sub>は 8～20 時間であった。血液中及び血漿中の C<sub>max</sub>に標識位置の違いによる差は認められなかった。

血漿中濃度の半減期は 24 時間以内であった。血液中濃度の半減期に血漿と比較して長い値が算出されたが、血液中濃度も血漿と同様に 24～48 時間以内に C<sub>max</sub>の 1/2 未満に減少した。

血液中薬物動態パラメーター

	標識体				標識体			
	低用量単回		高用量単回		低用量単回		高用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg 当量/g)	1.50	1.19	7.05	6.22	1.49	1.18	6.34	5.10
T <sub>max</sub> (時間)	7.5	5.5	12	20	7	6	8	8
t <sub>0.5</sub> (時間)	56.63	120.67	94.39	124.71	80.34	140.32	79.19	123.84
AUC <sub>(0-168h)</sub> (µg・時間/g)	48.04	52.87	276.83	325.28	40.59	45.22	217.19	244.84
AUC <sub>(0-inf)</sub> (µg・時間/g)	51.65	73.54	311.91	466.91	45.37	67.72	248.56	338.64

血漿中薬物動態パラメーター

	標識体				標識体			
	低用量単回		高用量単回		低用量単回		高用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg 当量/g)	2.20	1.61	9.63	7.03	2.14	1.59	9.18	6.67
T <sub>max</sub> (時間)	8	6.5	12	20	7	6.5	8	8
t <sub>0.5</sub> (時間)	18.85	19.72	13.72	9.52	14.44	12.67	13.48	9.39
AUC <sub>(0-168h)</sub> (µg・時間/g)	54.24	38.88	288.24	224.08	48.39	30.61	229.20	175.25
AUC <sub>(0-inf)</sub> (µg・時間/g)	55.22	40.28	293.64	224.68	48.93	30.96	234.51	180.41

分布 (資料 F6、F7 及び F11) :

単回経口投与後に組織中濃度及び分布率を経時的に測定した結果 (資料 F6 及び F7)、投与放射能は速やかに広範な組織に分布し、時間の経過に伴って減少した。組織中濃度及び分布率に、標識位置及び雌雄による差は認められなかった。組織中濃度は腸+内容物、肝臓、腎臓及び副腎に他と比較して高い数値が認められた。また、分布率は腸+内容物、カーカス、皮膚+被毛及び肝臓に他と比較して高い数値が認められた。

反復経口投与試験 (F11) では、試験終了時 (投与終了 6 日後) の組織中濃度は肝臓、腎臓及び血液で他と比較して高く、分布率はカーカス、皮膚+被毛及び肝臓に他と比較して高い数値が認められた。したがって、単回経口投与後と反復経口投与後の組織内分布は同様であった。

代謝 :

尿及び糞中の代謝物 (資料 F8~F11) ;

単回経口投与 (資料 F8~F10) 及び反復経口投与 (資料 F11) 後の尿及び糞には、多くの代謝物が認められ、フルオピコリドは広範に代謝された。両投与後の代謝経路は同様であった。

フルオピコリドの主な代謝経路は、

肝臓中の代謝物 (資料 F6) ;

標識体を高用量で単回経口投与後 (投与 8 時間後) の肝臓における代謝を検討した。肝臓には、  
、親化合物、  
認められた (投与量の >0.05%)。

排泄 (資料 F1~F4、F11) :

フルオピコリドの排泄は比較的速やかで、単回経口投与試験 (資料 F1~F4) では試験終了時 (48 時間後又は 168 時間後) までに投与放射能の 90% 以上が排泄された。また、反復経口投与試験 (資料 F11) では投与終了 48 時間後までに大部分の放射能が排泄された。いずれの投与においても試験終了時の組織内残留量は低く (0.30~2.11%)、投与放射能はほぼ完全に排泄された。

排泄試験 (資料 F1、F3 及び F11) での主要排泄経路は糞であった。胆汁排泄試験 (資料 F2 及び F4) の主要排泄経路は、低用量群では胆汁、高用量群では糞であった。尿中排泄率は、排泄試験の数値のほうが胆汁排泄試験よりも高く、腸肝循環による再吸収と尿への再排泄が示唆された。

排泄試験での分布割合（投与量に対する％）

\*単回投与試験は投与 168 時間後、反復投与試験は投与終了 6 日後までの累積値

	資料F1、 標識体				資料F3、 標識体		資料F11、 標識体	
	低用量単回		高用量単回		低用量単回		低用量反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	10.30	13.09	5.39	6.58	18.81	21.37	14.68	21.47
糞	82.58	82.09	87.46	88.28	72.37	68.78	78.86	72.48
ケージ洗液	0.96	2.03	1.02	1.76	2.04	5.27	1.66	1.89
全組織	1.25	0.99	0.75	1.03	0.66	0.46	0.30	0.46
回収率	95.09	98.20	94.60	97.64	93.87	95.88	95.51	96.30

胆汁排泄試験での分布割合（投与量に対する％）

\*投与 48 時間後までの累積値

	資料F2、 標識体				資料F4、 標識体	
	低用量単回		高用量単回		低用量単回	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	4.55	6.71	1.42	5.82	5.83	10.42
糞	21.48	19.28	59.34	55.72	40.27	39.16
胆汁	70.02	73.88	31.34	31.93	51.69	51.74
ケージ洗液	0.77	0.91	0.18	2.00	0.70	1.50
全組織	2.03	1.48	1.27	1.57	2.11	0.80
回収率	98.85	102.26	93.54	97.04	100.59	103.63

植物代謝試験

標識又は 標識フルオピコリドを用いて、ばれいしょ、ぶどう及びレタスにおける植物代謝を検討した。

分布：

ばれいしょに茎葉処理した結果、塊茎での総残留量は 1 倍処理区で 0.05～0.08ppm、10 倍処理区で 0.50～0.77ppm で、同時期の茎葉（1 倍処理区で平均約 11ppm、10 倍処理区で平均約 210ppm）と比較して低い数値であった。また、ぶどうに茎葉処理した結果、果実での総残留量は 1 倍処理区で 1.04～1.27ppm、10 倍処理区で 9.96～10.94ppm で、同時期の茎葉（1 倍処理区で平均約 20ppm、10 倍処理区で平均約 168ppm）と比較して低い数値であった。

代謝：

各供試作物での結果に差は認められず、植物におけるフルオピコリドの代謝経路は、

いずれの試験でも残留放射能の大部分が親化合物として回収され、

### 土壌中動態試験

標識又は 標識フルオピコリドを用いて、土壌中動態を検討した。好氣的土壌中動態試験の結果、

好気条件：

推定半減期は 270 日～336 日であった。好気条件の土壌におけるフルオピコリドの代謝経路は、

両土壌において

嫌気条件：

推定半減期は 377 日～471 日であった。代謝物として

### 水中動態試験

標識フルオピコリドを用いて、加水分解性並びに pH7 緩衝液及び自然水での水中光分解性を検討した。また、 標識フルオピコリドを用いて pH7 緩衝液での水中光分解性を検討した。

加水分解：

pH4、7 及び 9 で予備試験（50℃）を実施し、pH5、7 及び 9 で本試験（25℃）を実施した。フルオピコリドは比較的安定であり、半減期は以下のとおり推定された。分解物として

### 試験結果

	pH	試験結果
予備試験 (50℃、5日間)	pH4	比較的安定（分解率 3.7%）
	pH7	比較的安定（分解率 7.9%）
	pH9	比較的安定（分解率 11.0%）
本試験 (25℃、30日間)	pH5	推定半減期：365日
	pH7	推定半減期：330日
	pH9	推定半減期：365日

水中光分解（緩衝液）：

標識体を用いた試験では、フルオピコリドは試験終了時（太陽光に換算して約 111 日）に 75.6%残存し、半減期は 231 日と推定された。分解物として、

標識体を用いた試験では、試験期間中（太陽光に換算して約 64 日）に分解は認められず、フルオピコリドは安定であった。

水中光分解（自然水）：

試験期間中（太陽光に換算して約 73 日）に分解は認められず、フルオピコリドは安定であった。

土壌吸着性試験

4 種類の土壌を用いて土壌吸着性試験を行った結果、以下の吸着等温パラメーターが得られた。フルオピコリドの土壌吸着係数 ( $K_{adsFoc}$ ) は 241~749 であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた。

フロイントリッヒ吸着等温パラメーター

土壌番号	1/n	$K_{adsF}$	r	oc %	$K_{adsFoc}$
00-06	0.903	14.5	> 0.999	1.94	749
00-08	0.908	2.3	0.998	0.96	241
00-10	0.893	10.4	> 0.999	4.32	242
03-01	0.907	7.5	> 0.999	3.17	237

生物濃縮性試験

ブルーギルを用いて試験濃度 0.8 および 8.0 $\mu$ g/L で連続流水条件で 24 日間の取込み期間後、21 日間の排泄期間を設けた。得られた濃縮係数 (BCF) は以下の通りであった。

試験区	部位	BCF <sub>ss</sub> *	BCF <sub>k</sub>
8.0 $\mu$ g/L	食用部	40	-
	非食用部	175	-
	全体	104	102
0.8 $\mu$ g/L	食用部	48	-
	非食用部	197	-
	全体	117	121

\* 定常状態 3 日間の平均



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

## フルオピコリドの動植物等における代謝分解経路図

代謝分解の概要

代謝分解物				P	
動物	ラット	標識 100mg/kg、単回	肝臓	8H ♂	0.04
					♀
		標識 10mg/kg、単回	尿	72H ♂	
				♀	
			糞	72H ♂	39.60
				48H ♀	40.91
	標識 100mg/kg、単回	尿	48H ♂		
			♀		
		糞	48H ♂	79.97	
			♀	81.56	
	標識 10mg/kg、反復	尿	14日 ♂		
			♀		
	糞	14日 ♂	33.62		
		♀	39.45		
標識 10mg/kg、単回	尿	72H ♂			
		♀			
	糞	72H ♂	8.36		
		48H ♀	13.65		
植物	ばれいしょ	標識 400g ai/ha	茎葉	69日 %	91.0
				ppm	11.140
			塊茎	69日 %	51.1
				ppm	0.041
		標識 4kg ai/ha	塊茎	69日 %	65.5
				ppm	0.327
	標識 400g ai/ha	茎葉	69日 %	89.8	
			ppm	8.639	
		塊茎	69日 %	70.2	
			ppm	0.037	
	標識 4kg ai/ha	塊茎	69日 %	57.0	
			ppm	0.442	
	ぶどう	標識 400g ai/ha	果実	112日 %	91.2
				ppm	1.152
		標識 4kg ai/ha	果実	112日 %	95.2
				ppm	9.482
		標識 400g ai/ha	果実	110日 %	87.4
				ppm	0.910
標識 4kg ai/ha	果実	110日 %	93.3		
		ppm	10.227		
レタス	標識 茎葉処理 400g ai/ha	茎葉	0日 %	97.5	
				ppm	10.568
			21日 %	92.5	
			ppm	1.227	
		35日 %	95.9		
			ppm	12.843	
	標識 茎葉処理 400g ai/ha	茎葉	0日 %	96.1	
				ppm	12.816
			21日 %	94.7	
			ppm	1.237	
		35日 %	96.4		
			ppm	13.979	
標識 土壌処理 200g ai/ha	茎葉	21日 %	74.5		
			ppm	0.057	
		35日 %	71.7		
		ppm	0.128		

動物の数値は投与量に対する%、植物の数値は総残留量に対する%。

代謝分解物		P	
好氣的土壤	砂質埴壤土 標識	0日	94.4
		14日	85.0
		31日	82.3
		60日	85.8
		94日	65.3
		116日	69.4
		188日	64.2
		273日	63.0
	369日	40.4	
	砂質埴壤土 標識	0日	83.9
14日		82.6	
31日		81.0	
60日		81.3	
94日		69.2	
116日		68.0	
188日		63.4	
273日		54.6	
土壌	壤質砂土 標識	0日	97.6
		14日	91.1
		31日	81.7
		60日	80.3
		94日	68.6
		116日	68.6
		188日	78.5
		273日	57.3
	369日	49.3	
	壤質砂土 標識	0日	96.8
14日		89.1	
31日		82.4	
60日		81.3	
94日		75.5	
116日		67.2	
188日		74.2	
273日		58.3	
嫌氣的土壤	砂壤土 標識	0日	96.3
		16日	97.2
		28日	91.6
		56日	90.7
		84日	85.6
	120日	88.6	
	砂壤土 標識	0日	95.5
		16日	93.9
		28日	90.0
		56日	92.9
84日		82.5	
120日	83.0		

土壌の数値は処理量に対する%。

代謝分解物			P		
加水分解	標識 (50°C)	pH4	0日	98.0	
			5日	96.3	
		pH7	0日	98.1	
			5日	92.1	
		pH9	0日	98.0	
			5日	89.0	
	加水分解	標識 (25°C)	pH5	0日	96.0
				3日	94.0
				6日	94.8
				13日	95.4
				20日	91.6
				30日	93.8
pH7		0日	96.7		
		3日	92.8		
		6日	94.0		
		13日	99.4		
		20日	97.3		
		30日	94.9		
pH9	0日	95.1			
	3日	95.2			
	6日	94.7			
	13日	94.5			
	20日	90.9			
	30日	92.8			
水中光分解	標識 pH7緩衝液 (25°C)		0日	99.5	
			3日	88.4	
			7日	85.5	
			14日	77.1	
			21日	77.9	
			31日	75.6	
	標識 pH7緩衝液 (25°C)		0日	100.0	
			1日	101.6	
			2日	100.3	
			3日	101.4	
			6日	101.7	
			10日	102.3	
標識 自然水 (25°C)		0日	93.51		
		0.5日	98.71		
		1.5日	97.98		
		2.5日	98.95		
		5.5日	97.92		
		8.5日	98.98		
		13.5日	98.86		
		16.0日	99.03		

水の数値は処理量に対する%。

代謝分解の概要 (動物)

記号	名称	標識 高用量単回経口		標識 低用量単回経口				標識 高用量単回経口				標識 低用量反復経口				標識 低用量単回経口			
		肝臓		尿		糞		尿		糞		尿		糞		尿		糞	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
P	フルオピコリド AEC638206	0.04	0.20			39.60	40.91			79.97	81.56			33.62	39.45			8.36	13.65