

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 及び M-2*	動物体内 における 代謝	ラット雌雄 [PR- ¹⁴ C] 標識体	単回経口 10mg/kg	<p><u>血中濃度推移:</u> Tmax; ♂1時間, ♀4時間 T½; ♂19.1時間, ♀28.6時間 Cmax; ♂384ng eq./mL, ♀271 ng eq./mL AUC; ♂14.5 µg.hr/mL, ♀15.5 µg.hr/mL <u>体内分布 (120時間、単位: µg eq./g or mL) :</u> 血液; ♂0.07, ♀0.09 腎臓; ♂0.07, ♀0.10 肝臓; ♂0.03, ♀0.02 脾臓; ♂0.02, ♀0.02 <u>代謝(24時間):</u> 尿; S-2 (♂1.1%, ♀1.9%) W (♂0.9%, ♀1.0%) X (♂1.3%, ♀1.6%) 糞; R (♂6.8%, ♀4.4%) T (♂8.9%, ♀4.7%) W (♂7.8%, ♀8.2%) <u>排泄 (120時間) :</u> 尿; ♂14.3%, ♀17.0% 糞; ♂82.1%, ♀77.9% 呼吸; ♂, ♀検出されず</p>	1988年	c7 及び c16
			単回経口 500mg/kg	<p><u>血中濃度推移:</u> Tmax; ♂48時間, ♀48時間 T½; ♂, ♀算出できず Cmax; ♂2140 ng eq./mL, ♀1699 ng eq./mL AUC; ♂168 µg.hr/mL, ♀94.8 µg.hr/mL <u>体内分布 (120時間、単位: µg eq./g or mL) :</u> 血液; ♂1.04 腎臓; ♂1.08 肝臓; ♂検出されず 脾臓; ♂検出されず <u>代謝(24時間):</u> 尿; S-2 (♂0.3%) W (♂0.8%) X (♂0.2%) 糞; A (♂50.8%) W (♂0.8%) <u>排泄 (120時間) :</u> 尿; ♂9.0% 糞; ♂83.9% 呼吸; ♂検出されず</p> <p style="text-align: center;">(次頁に続く)</p>		

注) 資料 No. M-1 及び M-2 はコメント対応試験

* 一覧表に資料 M-2 の吸収、分布、排泄部分を抜粋して掲載した。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 及び M-2 (続き)	動物体内 における 代謝	ラット雄	単回経口 10mg/kg	<p><u>血中濃度推移 (120 時間) :</u> Tmax; 4 時間 T½; 20.8 時間 Cmax; 240 ng eq./mL AUC; 12.5 µg.hr/mL</p> <p><u>体内分布 (120 時間、単位: µg eq./g or mL) :</u> 血液; 0.04、腎臓; 0.09 肝臓; 0.03、脾臓; 0.02 褐色脂肪; 0.02</p> <p><u>代謝 (24 時間) :</u> 尿; S-2 (1.4%)、R (0.8%)、W (0.4%) X (1.0%) 糞; A (3.1%)、R (3.7%)、T (3.3%) W (3.8%)</p> <p><u>排泄 (120 時間) :</u> 尿; 13.1% 糞; 80.9% 呼吸; 1.6%</p>		
		ラット雄	胆管 カニューレ 単回経口 10mg/kg	<p><u>体内分布 (48 時間) :</u> 屠体; 8.2% 消化管内容物; 51.0%</p> <p><u>排泄 (48 時間) :</u> 胆汁; 3.8% 尿; 22.6% 糞; 14.9%</p> <p>吸収率: 34.6%</p>		
		ラット雄	胆管 カニューレ 単回経口 500mg/kg	<p><u>体内分布 (48 時間) :</u> 屠体; 14.1% 消化管内容物; 72.6%</p> <p><u>排泄 (48 時間) :</u> 胆汁; 0.4% 尿; 1.8% 糞; 4.2%</p> <p>吸収率: 16.3%</p>		
M-2		ラット雄 [PR- ¹⁴ C] 標識体、 [CO- ¹⁴ C] 標識体 [PR- ¹⁴ C] 代謝物 E	<p>・消化管内 挙動 ・資料 M-1 の 代謝物分 析同定</p> <p>単回経口 10mg/kg 5 日間反復経口 50mg/kg/日 混餌 14 日間 4000ppm 単回腹腔内 2mg/kg</p>	<p><u>消化管内 (6 時間)</u> ・親化合物 A 投与; 代謝物 A (11.6%) E (1.0%) 極性物 (64.4%) 門脈血で親化合物検出されず。</p> <p>・代謝物 E 投与; E (18.5%) A (0.5%) 極性物 (22.6%)</p> <p><u>投与経路による代謝比較 :</u> 経口投与された A は消化管内で極性物になり、体内 に吸収されて更に代謝分解を受けると推定。 同定代謝物: E, K, R, S-1, S-2, T, V-1, V-2, W, X, Y 主代謝反応: イミド環の開裂, 還元, スルホン酸化, 脱カルボニル化</p>	1989 年	c16

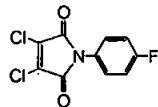
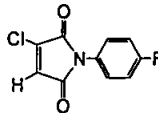
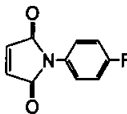
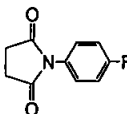
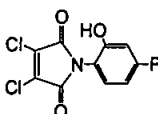
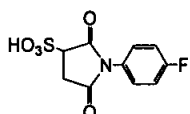
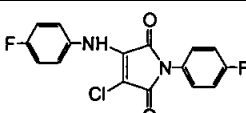
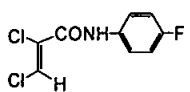
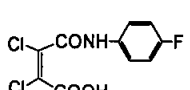
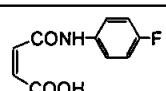
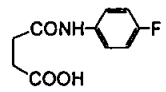
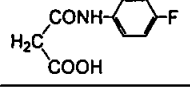
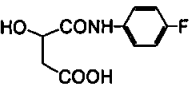
注) 資料 No. M-1 及び M-2 はコメント対応試験

* 一覧表に資料 M-2 の吸収、分布、排泄部分を抜粋して掲載した。

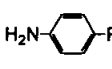
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3	植物体内における代謝	ひめりんご [PR- ¹⁴ C] 標識体 [CO- ¹⁴ C] 標識体	葉面塗布 50 µg/葉 果実塗布 50 µg/実	吸収移行 (93 日) [PR- ¹⁴ C] / [CO- ¹⁴ C] <u>葉放射能の移行 (9 日, 塗布量に対する%)</u> 塗布部位; 放射能 97.7-98.3% A 53.7-55.2% 非塗布部位; 放射能; 2.3-1.7% A 1.5-0.9% ARG 法 (21 日); 葉先端方向に放射能の移行を認めた <u>残留量 (93 日, 処理量に対する%)</u> 葉 20.7%; 表面 11.8%, 抽出 7.8%, 抽出残渣 1.1% (A 3.3%) 果実 30.5%; 表面 13.9%, 抽出 7.8%, 抽出残渣 7.4% (A 3.0%) <u>半減期:</u> 葉; 放射能約 45 日, A 約 20 日 果実; 放射能約 50 日, A 約 30 日 <u>主な代謝物 (21 日):</u> A 38.2-73.3% E 2.8-23.6% N 0.4-1%	三菱化成安全科学研究所 1978 年	c22
M-4		りんご <i>in vitro</i> 代謝 [ET- ¹⁴ C] 標識体	葉培養細胞系 10µg/mL	<u>放射能の分布 (7 日)</u> 細胞中: 39.6% 培養液: 44.7% 半減期; 親化合物 1 日以内 <u>代謝物:</u> E 14-50.7%, G 1.8-13.7%, J 2.6-4.5%, N 1.7-2.0%, A 0.6-5.6%, H 0.6-0.8%, L 0.1%, I, M	三菱化成安全科学研究所 1983 年	c28
省略	土壤中運命	好氣的湛水土壌				c33
M-5		好氣的土壌代謝 [PR- ¹⁴ C] 標識体 [CO- ¹⁴ C] 標識体	土壌添加 2µg/g (200gai/10a 相当) 宇都宮微砂質壤土 熊谷埴壤土	<u>土壌中濃度 (30 日):</u> 半減期 T _{1/2} : <1 日 <u>土壌中代謝物 (1 日)</u> A 5.5-11.6% E 5.9-16.0% G 11.9% H 6.0-7.4% J 3.2%, M 0.5-1.0% L 0.4-0.8% <u>CO₂ (30 日)</u> [PR- ¹⁴ C] 27.9%, [CO- ¹⁴ C] 76.5% <u>非抽出物 (30 日)</u> [PR- ¹⁴ C] 57.3%, [CO- ¹⁴ C] 18.9% 1-6 日をピークとし減少 分画: フミン>フルボ酸>フミン酸 <u>代謝:</u> イミド環の開裂 E、アミド結合の開裂 G, F, F の A への付加物 H。還元代謝系: A-L-M-N。 <u>移動性:</u> 親化合物: 無し (DDT と同程度) 代謝物: 中程度 (2,4-D と同程度)	三菱化成安全科学研究所 1978 年	c34

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-5	土壌中 運命	嫌氣的湛水 土壌代謝 [PR- ¹⁴ C] 標識体 [CO- ¹⁴ C] 標識体	土壌添加 2μg/g (200gai/10a 相当) 宇都宮微砂質壤土 熊谷埴壤土	土壌中濃度: 半減期 T1/2: <1 日 土壌中代謝物 (1 日) A 2-5.9% E 29.3-31.4% G 19.0% H 11.1% M 0.5-1.4% 非抽出物:20.2-32.3% 分画: フミン>フルボ酸>フミン酸 CO ₂ (30 日): 2.6-73.4% 代謝経路: イミド環の開裂 E、アミド結合の開裂 G, F. 還元代謝系 A-L-M-N。	三菱化成安 全科学研究 所 1978 年	c42
E-1 (GLP)	加水分解/ 加水分解 運命	3 種緩衝液 [PR- ¹⁴ C] 標識体	0.30mg/L 25°C, 30 日	加水分解半減期 (25°C) pH 4: <0.5 時間 pH 7: <0.5 時間 pH 9: <0.5 時間 主要分解物 (30 日) pH 4 pH 7 pH 9 E: 10.7% 84.0% 78.7% F: 37.2% 2.1% 8.4% 分解経路: イミド環の開裂、アミド結合の開裂。	日本農薬 2006 年	c47
E-2 (GLP)	水中光分 解/水中光 分解運命	蒸留水 自然水 [PR- ¹⁴ C] 標識体	0.30mg/L Xe 光強度: 555.4W/m ² 25°C, 144 時間	半減期: 蒸留水: <0.1 時間 自然水: <0.1 時間 主要分解物 (144 時間) E: 52.5-54.7% P-1(E の異性体):31.3-33.7% I: 0.7-0.9% (F の脱炭酸物) 分解経路: イミド環の開裂、異性化、アミド結合の開 裂、脱炭酸。	日本農薬 2006 年	c51
省略	土壌 吸着性					c56
M-5	土壌リー チング試 験	3 種土壌	60 μg/カラム	移動性: ・移動性なし (対照 DDT と同様)。土壌 カラム表層に局在。放射能は A と非 抽出物 (bound residue)。 ・2 種土壌で溶出液より代謝分解物 E を 検出。E は中等度の移動性 (対照 2,4-D と同程度)。	三菱化成 安全科学 研究所 1978 年	c57
省略	生物 濃縮性					c59

<代謝分解物一覧>

記号	由来	名称	化学名	構造式
A	親化合物	フルオルイミド	N-(p-Fluorophenyl) 2,3-dichloro maleimide	
L	動物 植物 土壌	代謝物 L	N-(p-Fluorophenyl) 2-chloro maleimide	
M	動物 植物 土壌	代謝物 M	N-(p-Fluorophenyl)maleimide	
N	動物 植物 土壌	代謝物 N	N-(p-Fluorophenyl)succinimide	
P	動物	代謝物 P	N-(p-Fluoro-2-hydroxyphenyl)2,3-dichloro maleimide	
U	動物	代謝物 U	N-(p-Fluorophenyl)-2-sulfo-succinimide	
H	植物 土壌	代謝物 H	N-(p-Fluorophenyl)-2-chloro-3-(p-fluoro phenylamino)maleimide	
I	植物 土壌 水中	代謝物 I	N-(p-Fluorophenyl)(E)-2,3-dichloro acrylamide	
E	動物 植物 土壌 水中	代謝物 E	N-(p-Fluorophenyl)2,3-dichloro maleamic acid	
Q	動物	代謝物 Q	N-(p-Fluorophenyl)maleamic acid	
R	動物	代謝物 R	N-(p-Fluorophenyl)succinamic acid	
T	動物	代謝物 T	N-(p-Fluorophenyl)malonamic acid	
S-1	動物	代謝物 S-1	N-(p-Fluorophenyl)-2-hydroxysuccinamic acid	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

S-2	動物	代謝物 S-2	N-(p-Fluorophenyl)-3-hydroxysuccinamic acid	
V-1	動物	代謝物 V-1 または 代謝物 V-2	N-(p-Fluorophenyl)-2-sulfo-succinamic acid	
V-2			N-(p-Fluorophenyl)-3-sulfo-succinamic acid	
F	動物 植物 土壌 水中	代謝物 F	p-Fluoroaniline	
K	動物 土壌	代謝物 K	p-Fluoroacetanilide	
W	動物	代謝物 W	N-(p-Fluorophenyl)-sulfo-acetamide	
X	動物	代謝物 X	4-Acetoaminophenyl sulfate	
Y	動物	代謝物 Y	2-Amino-F-fluorophenyl sulfate	
G	動物 植物 土壌	代謝物 G	2,3-Dichloromaleic acid	
J	植物 土壌	代謝物 J	(E)-2,3-Dichloroacrylic acid	
E-1	水中光	E-1	N-(p-Fluorophenyl)-2,3-dichloro maleamate	

1. 動物体内運命

1) ラットにおける単回経口投与代謝試験

(資料 M-1)

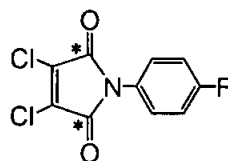
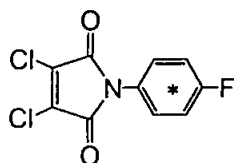
吸収、分布、排泄

試験機関：

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

構造式



*：¹⁴C 標識位置

[PR-¹⁴C] フルオルイミド

[CO-¹⁴C] フルオルイミド

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)- [1, 4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C] フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

合成法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Fischer344系ラット (7~8週齢)、平均体重:雄 約 180 g, 雌 約 120 g

方 法

投与 : [PR-¹⁴C] フルオルイミドあるいは [CO-¹⁴C] フルオルイミドに非標識フルオルイミドを加えオリーブ油に懸濁させ、一夜絶食したラットに 10 mg/kg (低用量区) 及び 500 mg/kg (高用量区) の用量で一回強制経口投与した。放射エネルギーは何れの投与量においても約 3.7MBq/kg (100 μ Ci/kg) とした。尚、フルオルイミドは水中で不安定であるため投与溶媒としてオリーブ油を使用した。

【用量設定根拠】

標識体	用量 (mg/kg)	回数・ 経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
[PR- ¹⁴ C]	10 500	単回 経口	雌雄各 3 匹	吸収	血液： 0.25、0.5、1、1.5、2、4、 6、8、12、24、48、72、96、 120
[CO- ¹⁴ C]	10	単回 経口	雄各 3 匹	吸収	
[PR- ¹⁴ C]	10 500	単回 経口 単回 経口	雌雄各 3 匹 雄各 3 匹	分布	臓器： 1、4、24、120
[CO- ¹⁴ C]	10	単回 経口	雄各 3 匹	分布	
[PR- ¹⁴ C]	10 500	単回 経口 単回 経口	雌雄各 3 匹 雄各 3 匹	排泄・代謝	尿： 4、8、24、48、72、96、120 糞： 24、48、72、96、120 臓器： 120
[CO- ¹⁴ C]	10	単回 経口	雄各 3 匹	排泄・代謝	尿： 4、8、24、48、72、96、120 糞： 24、48、72、96、120 呼気： 4、8、24、48、72、96、120 臓器： 120
[PR- ¹⁴ C]	10 500	単回 経口 単回 経口	雄各 3 匹	胆汁排泄	胆汁： 2、4、8、24、48 尿： 4、8、24、48 糞： 24、48 消化管内容物、屠体： 48

吸収： 一群雌雄各 3 匹のラットに [PR-¹⁴C] フルオルイミドあるいは [CO-¹⁴C] フルオルイミドを 10 あるいは 500mg/kg の用量で投与した。投与後血中濃度は尾静脈から経時的に 100 μL 採血し、組織溶解剤及び脱色剤で処理した後にシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

分布： 一群雌雄各 3 匹のラットに [PR-¹⁴C] フルオルイミドあるいは [CO-¹⁴C] フルオルイミドを 10 あるいは 500mg/kg の用量で投与した。上記の血中濃度推移試験で得られた Tmax 相当時間、あるいはその前後の時点及び排泄試験終了時点である各々投与後 1、4、24 及び 120 時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。

血液、血漿、大脳、小脳、下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、膀胱、胃、小腸、大腸、盲腸、消化管内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

容物（胃、小腸、盲腸、大腸）、精巢（雄のみ）、前立腺（雄のみ）、
卵巢（雌のみ）、子宮（雌のみ）、骨髓、大腿骨、白色脂肪（腎周辺よ
り採取）、褐色脂肪、筋肉（大腿部より採取）、皮膚（腋窩部より採取）。

排泄：尿、糞、呼気：一群雌雄各3匹のラットに〔PR-¹⁴C〕フルオルイミド
あるいは〔CO-¹⁴C〕フルオルイミドを10あるいは500mg/kgの用量で
投与し、投与後120時間まで尿、糞あるいは呼気を採取した。次いで
ラットを屠殺し消化管内容物及び屠体に分離し、放射能の測定に供し
た。

胆汁排泄：一群各3匹の雄性ラットの総胆管にカニューレションを施しボール
マンケージに保定し、〔PR-¹⁴C〕フルオルイミドを10あるいは500mg/kg
の用量で経口投与し、投与後48時間まで胆汁、尿及び糞を採取した。
次いでラットを屠殺し消化管内容物及び屠体に分離し、放射能の測定
に供した。

結 果

吸収： 血中放射能濃度推移及びこれらの結果より算出した薬物動力学パラメ
ーターを以下の表に示す。

表 フルオルイミド単回投与後の血中放射能濃度推移

		血中濃度, フルオルイミド換算 ng/mL				
		10 mg/kg			500 mg/kg	
投与量		雄		雌	雄	雌
性		雄		雌	雄	雌
標識化合物		PR- ¹⁴ C	CO- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C
経過時間	15分	177	102	74	N.D.	N.D.
	30分	291	178	148	N.D.	N.D.
	1時間	384	218	148	N.D.	N.D.
	2時間	313	234	255	N.D.	N.D.
	4時間	264	240	271	N.D.	N.D.
	8時間	242	191	216	1280	N.D.
	1日	146	117	154	1692	1355
	2日	97	87	117	2140	1699
	5日	85	69	97	N.D.	N.D.

注) N.D. : 検出せず (<1081 ng/mL)

表 フルオルイミド単回投与後の血中動態パラメーター

投与量	10 mg/kg			500 mg/kg	
	雄		雌	雄	雌
標識化合物	PR- ¹⁴ C	CO- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C
T _{1/2} (1-24hr), hr	19.1	20.8	28.6	--	--
T _{1/2} (48-120hr), hr	357	195	264	--	--
T _{max} , hr	1	4	4	48	48
C _{max} , ng/ml	384	240	271	2140	1699
AUC(15min-120hr), µg.hr/ml	14.5	12.5	15.5	168 ¹⁾	94.8 ²⁾

1) 8-96hr で算出 2) 12-72hr で算出

低用量区では最高血中濃度、T_{1/2}及びAUCとも、雌雄間及び標識化合物間に顕著な差はなかった。また高用量区でも雌雄間に顕著な差はなかったが、最高血中濃度到達時間(T_{max})は低用量区よりも遅れ48時間であった。なお、高用量区のC_{max}は低用量区との用量差(1/50)に相応した差が認められず、フルオルイミドの吸収率の低下が示唆された。これらの結果からフルオルイミドの吸収は比較的緩やかであると考えられた。

分布： フルオルイミド投与後1、4及び120時間後における主要な臓器・組織中放射能濃度を以下の表に示す。

表 フルオルイミド単回経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

		組織内濃度, µg ¹⁴ C-フルオルイミド換算/g 又は ml											
		10 mg/kg						500 mg/kg					
投与量		雄						雌			雄		
標識化合物		PR- ¹⁴ C			CO- ¹⁴ C			PR- ¹⁴ C			PR- ¹⁴ C		
経過時間		1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h
組織	血漿	0.34	0.45	N.D.	0.13	0.43	N.D.	0.34	0.45	N.D.	N.D.	1.35	N.D.
	全血	0.26	0.33	0.07	0.08	0.29	0.04	0.24	0.32	0.09	1.33	0.95	1.04
	大脳	0.11	0.13	N.D.	0.03	0.10	N.D.	0.10	0.16	N.D.	0.84	N.D.	N.D.
	小脳	0.10	0.13	N.D.	0.03	0.10	N.D.	0.10	0.16	N.D.	0.78	0.57	N.D.
	脳下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.60	N.D.
	眼球	0.16	0.14	N.D.	0.04	0.13	N.D.	0.11	0.17	N.D.	2.44	N.D.	N.D.
	甲状腺	N.D.	0.23	N.D.	N.D.	0.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(続き)

		組織内濃度, $\mu\text{g } ^{14}\text{C}$ -フルオリミド換算/g 又は ml											
投与量		10 mg/kg									500 mg/kg		
性		雄						雌			雄		
標識化合物		PR- ^{14}C			CO- ^{14}C			PR- ^{14}C			PR- ^{14}C		
経過時間		1h	4h	120n	1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h
組織	顎下腺	0.14	0.16	N.D.	0.04	0.15	N.D.	0.13	0.18	N.D.	1.18	N.D.	N.D.
	胸腺	0.12	0.14	N.D.	0.03	0.12	N.D.	0.11	0.15	N.D.	1.12	N.D.	N.D.
	心臓	0.16	0.18	N.D.	0.05	0.15	N.D.	0.15	0.20	N.D.	1.08	N.D.	N.D.
	肺	0.16	0.22	N.D.	0.05	0.18	N.D.	0.17	0.23	0.01	0.72	0.71	N.D.
	肝臓	0.73	1.10	0.03	0.23	0.85	0.03	0.51	0.91	0.02	2.15	3.09	N.D.
	腎臓	1.12	2.02	0.07	0.46	1.91	0.09	1.44	2.03	0.10	2.93	5.32	1.08
	副腎	0.16	0.17	N.D.	N.D.	0.17	N.D.	0.15	0.23	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	脾臓	0.13	0.16	0.02	0.07	0.14	0.02	0.13	0.18	0.02	1.13	N.D.	N.D.
	膵臓	0.21	0.18	N.D.	0.06	0.17	N.D.	0.15	0.22	N.D.	2.06	0.65	N.D.
	脂肪	0.10	0.14	N.D.	0.04	0.12	0.01	0.12	0.16	N.D.	N.D.	0.60	N.D.
	褐色脂肪	0.13	0.17	N.D.	0.05	0.17	0.02	0.13	0.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	筋肉	0.12	0.12	N.D.	0.04	0.11	N.D.	0.10	0.16	N.D.	1.27	N.D.	N.D.
	皮膚	0.15	0.18	N.D.	0.06	0.18	N.D.	0.15	0.21	N.D.	0.86	N.D.	N.D.
	骨髄	0.11	0.16	N.D.	0.06	0.15	N.D.	0.14	0.22	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	骨	0.04	0.06	N.D.	0.02	0.07	N.D.	0.04	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	精巣	0.16	0.18	N.D.	0.06	0.15	N.D.	—	—	—	N.D.	N.D.	N.D.
	前立腺	0.26	0.17	N.D.	0.09	0.15	N.D.	—	—	—	N.D.	N.D.	N.D.
	子宮	—	—	—	—	—	—	0.23	0.35	N.D.	—	—	—
	卵巣	—	—	—	—	—	—	0.22	0.27	N.D.	—	—	—
	膀胱	4.51	2.31	N.D.	1.58	2.06	N.D.	0.97	0.65	N.D.	3.46	15.9	N.D.
胃	2.82	3.54	N.D.	1.66	2.01	N.D.	3.96	1.94	N.D.	38.0	22.4	N.D.	
小腸	10.7	4.44	N.D.	3.49	1.56	N.D.	7.37	1.57	N.D.	6.48	18.5	N.D.	
盲腸	0.36	0.73	N.D.	0.08	3.14	N.D.	0.17	1.05	N.D.	N.D.	50.9	N.D.	
大腸	0.25	0.62	N.D.	0.19	3.21	N.D.	0.32	0.48	N.D.	1.32	21.1	N.D.	

N.D. : 検出せず

		消化管内容物中の残留率（投与量に対する割合），%											
		10 mg/kg						500 mg/kg					
投与量		雄						雌			雄		
性		PR- ¹⁴ C			CO- ¹⁴ C			PR- ¹⁴ C			PR- ¹⁴ C		
標識化合物		1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h
経過時間		1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h	1h	4h	120h
組織	胃内容物	15.7	11.7	<0.1	29.7	12.2	<0.1	21.1	8.7	0.1	10.8	5.4	<0.1
	小腸内容物	37.2	49.0	<0.1	22.9	47.1	<0.1	58.2	52.8	<0.1	47.7	23.3	0.1
	盲腸内容物	4.5	4.1	<0.1	<0.1	12.3	<0.1	0.1	9.2	<0.1	0.1	43.1	0.2
	大腸内容物	0.7	1.8	<0.1	<0.1	1.1	<0.1	<0.1	3.1	0.1	<0.1	3.1	<0.1

供試動物の性及び投与量にかかわらず、[PR-¹⁴C]フルオルイミド及び[CO-¹⁴C]フルオルイミド投与後4時間に、放射能はほとんどの臓器・組織で最高濃度を示し、吸収部位である消化管（胃、小腸、大腸）、肝、腎及び膀胱では血漿より高い濃度分布が認められた。その他の臓器・組織の放射能濃度はいずれも血漿と同程度か、それ以下であった。一方、投与後120時間では血液及び脾臓にそれぞれ最高濃度の21及び13%の放射能が認められたが、その他の臓器・組織ではいずれも3%以下に減少していた。各臓器・組織中放射能濃度を用量間で比較すると、先に示した血中放射能濃度推移と同様、用量差に相応した差が認められず、このことからフルオルイミドの吸収率低下が示唆された。一方、小腸内容物中の¹⁴C-残留率（10 mg/kg投与で4時間後、500 mg/kg投与で1時間後に最高値を示す）と組織内濃度に相関が認められ、吸収部位として小腸が推測された。標識化合物による差は、脂肪からの消失が[PR-¹⁴C]標識体に比較して[CO-¹⁴C]標識体で若干遅かったが、その他には認められなかった。

排泄： 経口投与後の糞、尿あるいは呼気中への放射能の排泄率を以下の表に示す。何れの性、標識体、投与量の組み合わせにおいても、排泄は比較的速やかで、2日以内に投与放射能の90%以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であった。呼気中には[PR-¹⁴C]標識体では放射能は排泄されず、[CO-¹⁴C]標識体でごく僅か検出された。

表 単回投与後の放射能の排泄

		投与量に対する割合, %									
		10 mg/kg					500 mg/kg				
投与量		雄					雌				
性		雄					雌				
標識化合物		PR- ¹⁴ C		CO- ¹⁴ C			PR- ¹⁴ C		PR- ¹⁴ C		
測定試料		糞	尿	糞	尿	呼気	糞	尿	糞	尿	
経過時間	0-24 時間	71.7	13.0	71.5	11.6	1.4	62.5	15.8	57.9	7.1	
	24-48 時間	9.1	0.9	8.6	1.2	0.1	14.0	0.8	24.2	1.1	
	48-120 時間	1.3	0.4	0.8	0.3	0.1	1.4	0.4	1.7	0.8	
	累計	82.1	14.3	80.9	13.1	1.6	77.9	17.0	83.8	9.0	
総累計		96.4		95.6			94.9		92.8		

注1) 標識化合物 [PR-¹⁴C] 投与では呼気への排泄はなかった。

注2) 消化管内容物中の残留率はいずれの条件とも 0.1%, 屠体中への残留率は 0.1~0.2%であった。

糞及び尿中への排泄速度は雌雄間及び標識化合物間に顕著な差はなかったが、尿中排泄率が高用量区においては低用量区に比べて若干低かった。

胆汁排泄； [PR-¹⁴C] フルオルイミド経口投与後の胆汁への放射能の排泄率は低用量区では 3.8%, 高用量区では 0.4%であった。なお、糞・尿中排泄率は正常ラット（前項）と異なったが、これは胆管カニューレ手術による影響と推察される。

表 [PR-¹⁴C] フルオルイミド単回投与後の胆汁排泄

		投与量に対する割合, %					
		10 mg/kg			500 mg/kg		
測定試料		胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿
経過時間	0-8 時間	1.3	--	6.6	0.0	--	0.3
	8-24 時間	1.5	8.2	8.0	0.2	2.1	0.4
	24-48 時間	1.0	6.7	8.0	0.2	2.1	1.1
	累計	3.8	14.9	22.6	0.4	4.2	1.8
小 計		41.3			6.4		
消化管内容物		51.0			72.6		
屍 体		8.2			14.1		
総 合 計		100.5			93.1		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

吸収率^{註1}：胆汁及び尿中への排泄、屠殺時の屍体への残存放射能の総和として算出される投与後 48 時間までの吸収率は、低用量及び高用量でそれぞれ 34.6%及び 16.3%と推定された。

結 論 : 経口投与されたフルオルイミドは吸収されて臓器・組織に分布し、2 日以内に糞中及び尿中へ排泄された。主排泄経路は糞中であつた。雌雄、投与量間及び標識化合物間による体内動態の差は少なく、特定の臓器・組織への残留も認められなかつた。また投与後 48 時間までの胆汁及び尿中に排泄された放射能と体内に残存した放射能から求めた吸収率^{註1}は、低用量及び高用量でそれぞれ 34.6%及び 16.3%と推定された。

^{註1}：吸収率：胆汁中排泄量、尿中排泄量及び屍体中の残存量の総和を吸収量として、投与放射能に対する割合として申請者が算出した。

2) ラットにおける代謝

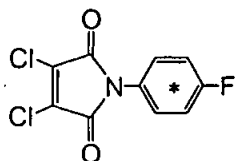
(資料 M-2)

試験機関：

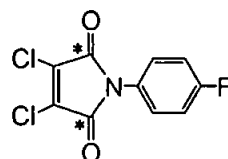
報告書作成年：1989 年

供試標識化合物：

構造：

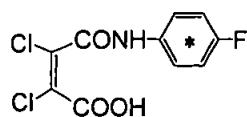


[PR-¹⁴C] フルオルイミド



[CO-¹⁴C] フルオルイミド

* : ¹⁴C 標識位置



[PR-¹⁴C] 代謝物 E

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)-[1,4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C]))-ジクロロマレアミン酸

(以下 [PR-¹⁴C] 代謝物 E)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

供試動物：Fischer344系ラット，雄7-8週齢、約15時間絶食

方法

1) 消化管内での挙動；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与： [PR-¹⁴C] 標識体及び同標識化合物を加水分解して調製した [PR-¹⁴C] 代謝物 [E] のオリーブ油懸濁液を各 6 匹のラットにそれぞれ 10 mg・1.85MBq/kg の用量で 1 回強制経口投与した。

試料採取：投与後経時的に屠殺し胃、小腸及び盲・大腸に 3 分画して摘出し、1/4M クエン酸緩衝液(pH3)及びアセトニトリルで内容物を洗い出して遠心分離に付し、得られた各々の上澄中可溶性放射能を用いて、両化合物の挙動を比較した。

2) 腹腔内投与による代謝比較；

投与： [PR-¹⁴C] 標識化合物のオリーブ油溶液を各 1 匹のラットに 1 回腹腔内 (2 mg/kg) 及び経口投与 (10 mg/kg) に投与した。

試料採取：採取した尿を酢酸エチルで分配し、TLC-ARG により投与経路による差違を調べた。

3) 代謝物の同定・定量；尿中代謝物は 7 匹のラットに非標識フルオルイミドの 4000 ppm 混餌を 14 日間摂取させ、排泄される尿を集め、また糞中代謝物は非標識化合物のオリーブ油懸濁液を 50 mg/kg/day の用量で 6 匹のラットに 5 日間反復強制経口投与後、排泄される糞を集め、各種溶媒抽出分画したのち、オープンカラム法、HPLC 法により分離、精製し、NMR, IR, MS スペクトル法による代謝物の構造解析を行った。

で実施した吸収・排泄試験 (資料 M-1) において得られた糞及び尿試料について抽出等の前処理後、RI 検出器付 HPLC 法で分析・定量した。

結 果：

1) 消化管内挙動：

経過時間	消化管内容物	投与量に対する割合, %							
		[PR- ¹⁴ C] フルオルイミド投与				[PR- ¹⁴ C] E 投与			
		¹⁴ C 残留量	フルオルイミド	[E]	極性代謝物	¹⁴ C 残留量	フルオルイミド	[E]	極性代謝物
2	胃	31.0	26.2	<0.1	4.8	1.2	--	--	--
	小腸	52.9	5.8	<0.1	46.6	57.8	1.3	29.8	26.7
	盲・大腸	0.2	--	--	--	0.6	--	--	--
6	胃	15.5	10.1	0.8	4.6	1.3	--	--	--
	小腸	8.2	1.5	0.2	6.5	3.2	--	--	--
	盲・大腸	53.3	<0.1	<0.1	53.3	41.6	0.5	18.5	22.6

--: 測定せず。

フルオリミド投与では、投与後胃から小腸に移動すると速やかに極性代謝物へ変化し、植物の主代謝物である E の生成は僅かであった。一方、E 投与では投与後の極性代謝物の生成はフルオリミドより遅く、盲・大腸へ E のまま移動する割合が高かった。また、フルオリミド投与より ^{14}C 回収率が低く、吸収され易かった。

このことから、フルオリミドの吸収機構としては、E を経由する系は僅かで直接あるいは消化管内代謝物として吸収されていると考えられた。

2) 腹腔内投与と経口投与による代謝の比較：

代謝物パターンの比較結果を下表に示す。

酢酸エチル可溶画分については 11 種の共通代謝物が検出されたが、水溶性画分においては投与経路の違いにより代謝物パターンに違いが認められた。

		腹腔内投与	経口投与	投与方法間の比較
代謝物	酢酸エチル可溶画分	約 20 種	約 20 種	11 種が一致
	水可溶画分 [PR- ^{14}C]	15 種	5 種	一致する代謝物なし

なお、経口投与後 60 分までの門脈血中にはフルオリミドが検出されず、代謝物 R 及び W 放射能ピークが認められた。

門脈血中の分析結果を合わせて考察すると、水可溶画分中の代謝物が両投与方法で異なることから経口投与で検出された代謝物は、消化管内代謝で生成した代謝物が、吸収されたのち、そのまま或いは更に代謝され排泄されたものと推測される。

3) 代謝物の同定、定量：

	HPLC 法で検出された代謝物数	同定された代謝物
糞	18 種以上	E, R, T, V-1, V-2, W
尿	25 種以上	E, K, P, Q, R, S-1, S-2, T, V-1, V-2, W, X, Y

これらの代謝物は、イミド環の開裂、ジクロルマレイン酸部分の還元、スルホン化、水酸化、脱カルボニル反応また硫酸抱合等により生成したと推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後 24 時間までに排泄された糞及び尿中の ^{14}C -代謝物の定量結果を下表に示す。

		^{14}C 投与量に対する割合, %							
投与量		10 mg/kg						500 mg/kg	
性		雄				雌			
標識化合物		[PR- ^{14}C]		[CO- ^{14}C]		[PR- ^{14}C]		[PR- ^{14}C]	
供試試料		糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
フルオルイミド		0.1		3.1		0.4		50.8	
代謝物	E			0.3		0.2			
	R	6.8	0.8	3.7	0.8	4.4	0.7		0.2
	S-1		0.7		0.4		0.7		0.1
	S-2		1.1		1.4		1.9		0.3
	T	8.9	0.5	3.3	0.4	4.7	0.6		0.1
	V-1 or V-2	0.9	0.6	0.5	0.3	0.8	0.7		
	W	7.8	0.9	3.8	0.4	8.2	1.0	0.8	0.8
	X		1.3		1.0		1.6		0.2
	Y		0.2				0.3		0.1
	その他	32.3	5.4	32.2	5.4	29.8	6.7	4.3	3.9
	非抽出物	14.9	1.0	24.6	1.2	14.0	1.0	2.0	1.4
	累計	71.7	13.0	71.5	11.6	62.5	15.8	57.9	7.1
	$^{14}\text{CO}_2$		—		1.4		—		—
総累計		84.7		84.5		78.3		65.6	

注 1) 空欄 : 0.1%未満

注 2) 代謝物 F, G, K, L, M, N, P, Q : いずれも 0.1%未満

		主要な代謝物	
		糞	尿
投与量	10 mg/kg	R, T, W	S-2, W, X
	500mg/kg	W	W

糞中の主要な代謝物はいずれも胆汁排泄量 (資料 M-1 参照) より多いことから消化管内で代謝され, 生成したものと思われる。代謝物 T, W, X は [PR- ^{14}C] 及び [CO- ^{14}C] 標識化合物投与とも検出され, また, 放射能の割合が後者では前者のほぼ半分であることから, それらは N-(p-フルオロフェニル) アミド酸類のアルキルカルボン酸側が酸

化、脱カルボニル化等の段階的代謝を受けて、生成したものと推定される。

植物における主代謝物 E は糞中に検出された。

結 論 : ラットに経口投与されたフルオリミドは、未変化体としての吸収は少なく、腸管内で速やかに極性代謝物に変化したのち、一部が吸収された。

尿中には少量（最高でも 2%以下）で多数の代謝物が検出された。それらの一部は消化管内で生成した代謝物が吸収され、そのまま又は更に代謝されたのち排泄されたと考えられた。

なお、動物において、植物及び土壌における主代謝物 E も認められ、共通の代謝経路の存在が推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. ラットにおける推定代謝経路

2. 植物体内運命

1) ヒメリンゴにおける代謝試験

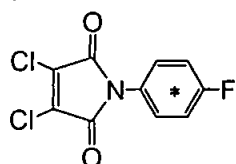
(資料 M-3)

試験機関： 三菱化成安全科学研究所

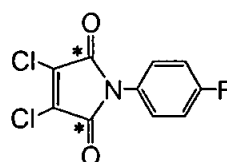
報告書作成年：1978年

供試標識化合物：[PR-¹⁴C]フルオルイミド及び[CO-¹⁴C]フルオルイミド

構造：



[PR-¹⁴C]フルオルイミド



* : ¹⁴C 標識位置

[CO-¹⁴C]フルオルイミド

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C]フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)-[1,4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C]フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

供試植物：ヒメリンゴ (学名：Malus prunifolia Borkhausen)

栽培：10年生の固体を植物用の人工照明下で交配後、落花期及び結実期(果実径約1cm)に、葉または果実を試験に供した。試験は6月から9月に実施し、照明は太陽の日周運動に合わせた。平均照射時間は約11時間であった。

方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

処理 : [PR-¹⁴C] 又は [CO-¹⁴C] 標識化合物を 75%を含む水和剤を調製し、約 1000ppm (約 0.74MBq./mL, 20uCi/mL) 懸濁液として葉あるいは果実に 50 μ g (約 0.037MBq) を塗布法により処理した。

【処理濃度の設定根拠】

試料の採取 : 処理後 1, 9, 21, 45 あるいは 93 日に果実あるいは葉を採取した。

吸収・移行 : ヒメリンゴの葉の表裏各々について中央部の主葉脈と直角に ¹⁴C-標識体約 0.037MBq を帯状に塗布したのち、塗布部及び非塗布部に分けてジクロロメタン及びメタノールで抽出し、放射エネルギーを測定した。

ARG : ¹⁴C-標識体を植物葉面処理した葉の標本を作製し、X 線フィルムに密着させオートラジオグラム (ARG) を作製し、放射能による黒化度の分布により吸収・移行を調べた。

代謝 :

抽出・分画 :

代謝物の分析・同定 :

抱合体の検索 : β -グルコシダーゼによる加水分解 (38 $^{\circ}$ Cで3時間、pH4.7) により、生成する抱合体アグリコンを co-TLC-ARG 法で検索した。

結果

吸収・移行 : 葉面に塗布処理した放射能は 97%以上が塗布部位に止まり、その他の非塗布部位から検出された移行放射能は 0.5~2.3%とごく僅かであった。また放射能の処理部位 (葉の表及び裏) による移行量は、ご

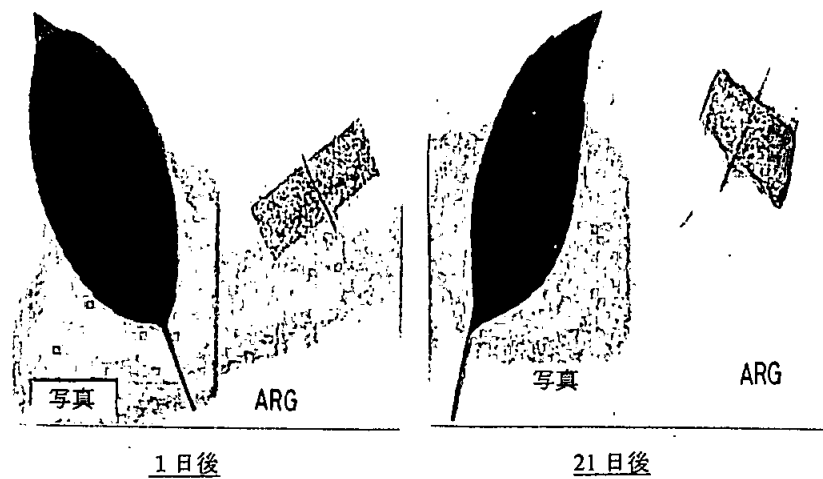
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

く僅かではあるが葉裏で多かった。フルオリミドとして塗布部位に53~75%、非塗布部位に0.2~1.5%存在した。

経過 日数	標識化合物	放射能分布, %					
		葉表処理			葉裏処理		
		塗布部位	非塗布 部位	TRR*	塗布部位	非塗布 部位	TRR*
9	PR- ¹⁴ C	98.2 (60.9)	1.8 (1.0)	100 (61.9)	97.7 (53.7)	2.3 (1.5)	100 (55.2)
	CO- ¹⁴ C	99.5 (75.3)	0.5 (0.2)	100 (75.5)	98.3 (55.2)	1.7 (0.9)	100 (56.1)

() 内の数値はフルオリミド * : 総残留放射能

ARG : 塗布1日及び21日後の葉では、処理部位に放射能による強い黒化が認められ、また21日後では葉の先端方向にも放射能の黒化が認められた。



[PR-¹⁴C] 標識体を処理した葉のオートラジオグラム(ARG)

放射能の推移 : 葉および果実に処理した¹⁴Cフルオリミドはいずれも緩やか減衰した。処理放射能は葉および果実のいずれにおいても主に表面洗浄物に存在し(処理量の11.8~92.4%)、45日までの表面洗浄物の残留放射能に対する割合は85%(69.3~92.4%)であった。その他の画分の放射能はいずれも少量であった(処理量の10%未満)。メタノー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

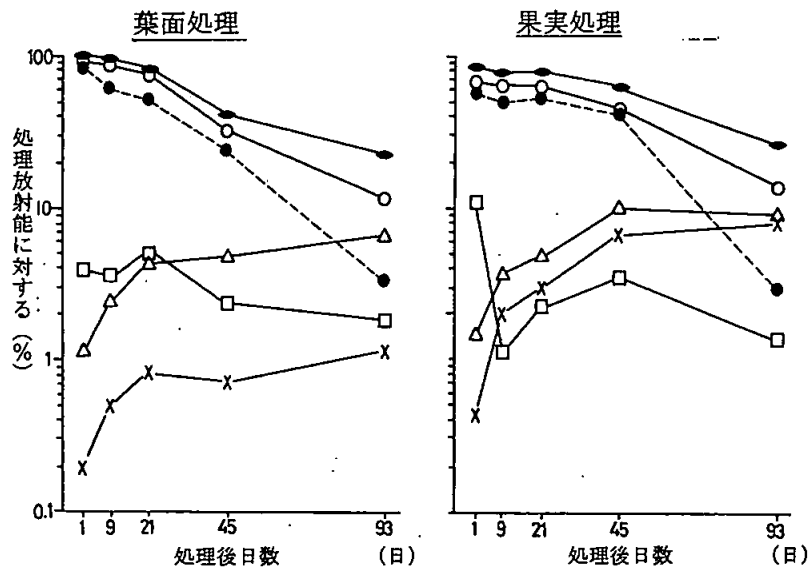
ル・水抽出物及び抽出残留物の放射能は少量だが、葉あるいは果実
で若干の増加傾向が認められた。

施用 部位	経過 日数	処理量に対する割合 [*] , %				
		表面洗浄物	ジクロロメ タン抽出物	メタノール・ 水抽出物	抽出残留物	合計 〔フルオリミド〕
葉	9	84.6 (92.4)	4.1 (4.5)	2.4 (2.6)	0.5 (0.5)	91.6 [63.3]
	21	68.6 (88.2)	4.3 (5.5)	4.1 (5.3)	0.8 (1.0)	77.8 [52.2]
	45	30.4 (82.6)	2.2 (6.0)	3.6 (9.8)	0.6 (1.6)	36.8 [25.5]
	93	11.8 (57.0)	1.8 (8.7)	6.0 (29.0)	1.1 (5.3)	20.7 [3.3]
果実	9	65.8 (89.1)	2.4 (3.3)	3.6 (4.9)	2.0 (2.7)	73.8 [56.3]
	21	65.8 (86.1)	2.3 (3.0)	4.9 (6.4)	3.0 (3.9)	76.0 [58.4]
	45	44.6 (69.3)	3.8 (5.9)	9.4 (14.6)	6.6 (10.2)	64.4 [42.8]
	93	13.9 (45.6)	1.4 (4.6)	7.8 (25.6)	7.4 (24.3)	30.5 [3.0]

^{*}) 2種の標識化合物の平均値。

() 内の数値は、各時点の放射能の合計を 100 とした場合の%を示す。

【申請者注】本表は報告書に記載されていないが、申請者により作成された。



¹⁴C-フルオリミド処理ヒメリンゴにおける放射能分布の推移

●: 総放射能 ○: 表面洗浄物 □: ジクロロメタン抽出物 △: メタノール水抽出物
×: 抽出残留物 ●: フルオリミド

減衰半減期: フルオリミドの減衰半減期は葉 20 日、果実 30 日であった。

	葉塗布	果実塗布
総放射能の半減期	約 40 日	約 50 日
フルオリミドの半減期	約 20 日	約 30 日

代謝物の同定・定量：TLC-ARG 法により代謝物スポットとして 16 種が検出され、6 種が代謝物標品との TLC コクロマトグラフィー及び質量分析法により同定された。主代謝物は未変化のフルオリミドであり、葉及び果実の処理放射能の 38.2%～73.3%を占めた。その他に 10%以上検出された代謝物は [E] であり、葉で 16.1～23.6%、果実で 2.8～14.2%検出された。[E] は IR スペクトル及び蛍光 X 線法により Na 塩の存在が確認された。またマレイミド環が還元された代謝物 [N] は IR スペクトルでも確認された。

処理 21 日後の代謝物の定量結果を下表に示す。

施用部位		処理量に対する割合, %			
		葉		果実	
標識化合物		PR- ¹⁴ C	CO- ¹⁴ C	PR- ¹⁴ C	CO- ¹⁴ C
フルオリミド		66.2	38.2	43.5	73.3
代謝物	E	16.1	23.6	14.2	2.8
	F	0.6	—	0.3	—
	H	0.1	0.1	0.0	0.3
	I	0.0	0.1	0.1	0.0
	M	0.1	0.1	0.0	0.3
	N	0.4	0.4	1.0	0.4
	U-8	0.2	0.1	1.0	0.6
	その他	0.7	1.7	2.0	0.9
	非抽出物	2.3	4.6	7.6	3.5
合計		86.7	68.9	69.7	82.1

結 論 : フルオリミドはヒメリンゴにおいて半減期 20 日～30 日で減衰した。主代謝経路は加水分解によるイミド環の開裂で、そのほかにジクロルマレイミド部分の段階的還元による代謝経路も明らかになった。次頁に推定代謝経路を示す。

主代謝物は未変化のフルオリミドと [E] であり、その他に微量の数種代謝物が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. ひめりんごにおける推定代謝経路

2) リンゴ葉培養細胞における *in vitro* 代謝

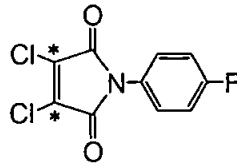
(資料 M-4)

試験機関： 三菱化成安全科学研究所

報告書作成年：1983年

供試標識化合物：[ET-¹⁴C] フルオルイミド

構造：



化学名： N-(パラフルオロフェニル)- [2, 3-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [ET-¹⁴C] フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

合成法：

供試植物： リンゴ (学名：Malus pumila, 品種：Golden Delicious)

方法：

葉細胞の調製：若葉を 80%エタノールで洗浄し次亜塩素酸カルシウムで滅菌後、細切して 0.7M マンニトール中 Macerozyme で処理 (27°C、2 時間) して遊離細胞を集め、2,4-D (10mg/L)及び 6-ベンジルアデニン(1mg/L)を含む Murashige-Skoog 培養液中 (pH 4.7) で 7 日間培養し培養細胞を遠心分離により集めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

In vitro 代謝 : 細胞懸濁液(2, 4-D 1 ppm を含む Murashige-Skoog 培養液)に[ET-¹⁴C]フルオリミド DMSO 溶液 (0.2mL) を 10 µg/mL (放射能 0.207KBq/mL) の割合で加え, 27°Cで振とうした。なお細胞無添加の培養液を対照とした。また構造解析用の代謝物分取のため、スケールアップした反応系(フルオリミドを 72mg/3.6L の割合で添加)を別途設定した。

抽出・分画 :

代謝物の同定・定量 :

放射能の測定 : 放射能の定量は直接, あるいは燃焼法により ¹⁴CO₂ として捕集し, シンチレーションカクテルを含むバイアルに添加し液体シンチレーションカウンターで測定した。

抱合体の検索 : 水可溶物をセルラーゼと反応 (30°C, 3 時間) 後, 生成する抱合体アグリコンを、co-TLC-ARG 法で検索した。

結 果 :

放射能の抽出・分画 : 次頁の表に結果を示す。

培養液に添加した放射能は培養細胞に取り込まれ、7日後には39.6%が細胞画分から回収され、残留放射能の約1/2を占めた。酢酸エチル、水で抽出される放射能は少なく、抽出残留物への分布が多かった。一方、培養液中の放射能は7日後に添加量の約1/2に減少した。酢酸エチル抽出物の放射能の割合が減少し、水可溶物の増加が顕著で、両者ほぼ同量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

経過日数	添加放射能に対する割合, %							
	細胞画分				培養液画分			総合計
	酢酸エチル抽出物	水可溶物	抽出残留物	合計	酢酸エチル抽出物	水可溶物	合計	
1	0.3	2.6	9.0	11.9	82.1	5.9	88.0	99.9
7	5.4	8.9	25.3	39.6	21.8	22.9	44.7	84.3
7* 対照区					89.2	2.3	91.5	91.5

* : 対照区は無細胞培養液

代謝物の同定・定量：酢酸エチル抽出物中の代謝物分析結果を下表に示す。

代謝物スポットとして 21 種検出し、下表に示す 8 種が co-TLC-ARG で同定され、[J] は MS 法でも確認できた。

経過日数	添加放射能に対する割合, %								
	フルオリミド	代謝物							
		E	G	H	I	J	L	M	N
1	5.6	50.7	13.7	0.6	0.9	2.6	0.1	—	1.7
7	0.6	14.0	1.8	0.8	—	4.5	0.1	<0.1	2.0
7* 対照区	1.1	87.2	—	—	—	—	—	—	—

* : 対照区は無細胞培養液

— : 検出せず

主代謝物はイミド環が開裂した [E] であり、次いで [E] のアミド結合が開裂した [G] が 1.8~13.7%、[J] が 2.6~4.5%、その他代謝物は 2%以下で微量であった。また対照区の放射能は殆どが [E] として存在し、フルオリミドはイミド環が培養液中で非生物学的に分解されることも示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論 : フルオリミドのリンゴ培養細胞による *in vitro* 代謝において、生成した代謝物の構造から推定される主な代謝経路は、加水分解によるイミド環の開裂であり、さらにアミド結合の加水分解を経て脱炭酸する経路が確認された。その他の経路を含め *in vitro* 代謝の結果は、ヒメリンゴにより想定された代謝経路を補強するものであった。なお、本試験により新たな代謝物〔G〕、〔J〕及び〔L〕を確認した。次頁に推定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

図. りんご葉培養細胞における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 土壌中運命

1) 好氣的湛水土壌中運命試験

試験省略

2) 好氣的土壤中運命試験

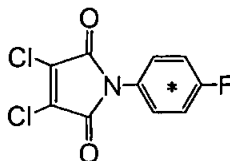
(資料 M-5)

試験機関： 三菱化成安全科学研究所

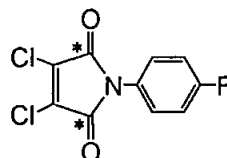
報告書作成年：1978年

供試標識化合物：[PR-¹⁴C] フルオルイミド及び [CO-¹⁴C] フルオルイミド

構造：



[PR-¹⁴C] フルオルイミド



[CO-¹⁴C] フルオルイミド

* : ¹⁴C 標識位置

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)-[1,4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C] フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

供試土壌：畑土壌2種(宇都宮土壌及び熊谷土壌)を使用した。供試土壌の特性は以下の通り。

土壌の由来*	土性 ¹⁾	粘土 (%)	有機物 (%)	pH	CEC ²⁾	最大保水量 (%、pF0)
宇都宮土壌	微砂質壤土	11.1	8.0	6.0	36.9	91.3
熊谷土壌	埴壤土	17.2	0.7	5.1	10.5	40.6

1) 国際土壌学会の分類法による 2) 陽イオン交換用量 (meq/100g)

【申請者注】報告書では宇都宮土壌および熊谷土壌は各々Silt loamおよびClay loamで、和名は埴壤土および壤土と記されているが、和名は誤記であり正しくは各々微砂質壤土および埴壤土と考えられ、申請者が修正して記載した。

方 法 :

処理 : 2.5mm メッシュの篩を通した土壌 20g (乾重量相当) を試験容器に入れ、水分含量を最大保水量の約 60%になるよう調整した。2 週間のプレインキュベーション後、土壌濃度が約 2 ppm となるように [PR-¹⁴C] あるいは [CO-¹⁴C] フルオルイミド水溶液 1mL (約 26KBq) を添加した。対照として滅菌土壌 (120°C, 30 分間) を使用した。試験容器には揮散物捕集のトラップを設け、2.5N 水酸化カリウム溶液及びポリウレタンフォームを使用して各々二酸化炭素及び揮散有機物を捕集した。試験期間中は水酸化カリウム溶液を通過させミリポアフィルターを通して除菌した空気を連続通気し、暗所 30°C で 30 日間インキュベーションした。

【処理量設定の根拠】

試料の採取 : 処理直後 (0 日) から処理後 1, 2, 6 及び 30 日まで経時的に土壌及び揮散物捕集トラップを採取した。滅菌区は 30 日のみとした。

放射能の抽出 :

代謝物の分析・同定 :

非抽出性放射能の性格付け : 抽出残渣中の放射能は Stevenson の分画法によりフルボ酸、フミン及びフミン酸画分に分けた。

代謝経路の確認：還元代謝物の生成経路を確認するために、フルオリミド及び代謝物 [L], [M] 及び [N] を宇都宮土壌に 100 μ g 添加し、30°C で 4 及び 14 時間インキュベートし、各々の化合物から生成する代謝物を GC-MS 法により確認・定量した。

結 果 :

放射能の消長：処理後の放射能の推移を 2 土壌の平均で以下の図及び次頁の表に、

2 土壌各々の放射能の推移を次頁の図に示す。

有機溶媒により抽出される溶媒可溶放射能は減衰が速やかで、1 日後で [PR-¹⁴C] 及び [CO-¹⁴C] の何れの標識体においても添加量の約 1/4 以下となり、水可溶放射能が約 1/3 程度を占めた。非抽出放射能は 1~6 日後に最大となり、以後穏やかに減衰した。CO₂ は徐々に増加し 30 日後には 27~77% を占め、フルオリミドの主要環状構造部分であるフェニル環及びマレイミド環のいずれも好氣的条件下で容易に代謝分解され CO₂ に無機化されることが明らかとなった。

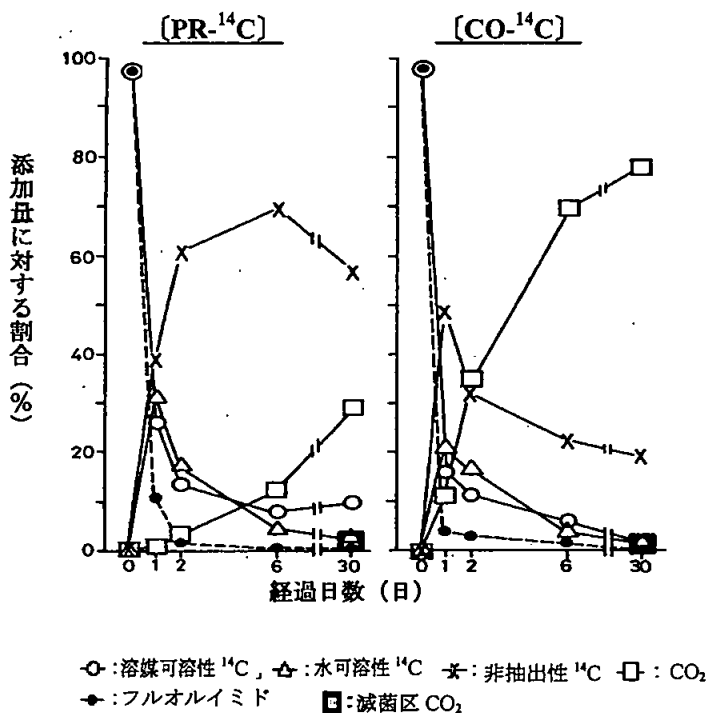


図 ¹⁴C-フルオリミド添加後の好氣的土壌における放射能の消長 (2 種土壌の平均)

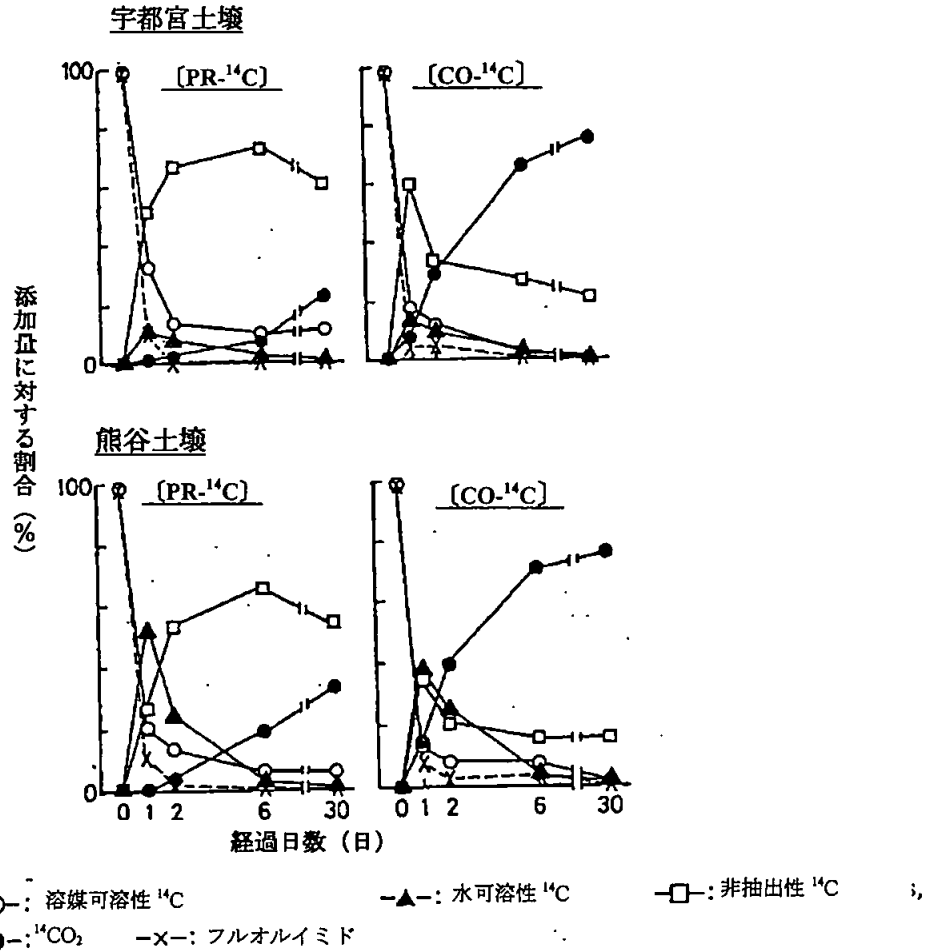


図 フルオルイミド添加後の2種土壌（宇都宮土壌、熊谷土壌）における消長
 (Ogawa, K. et al., J. Pesticide Sci., 5, 487-494 (1980)より引用して申請者が作成した)

滅菌土壌では CO₂ が殆ど検出されず、フルオルイミドの分解への土壌微生物の関与が明らかとなった。

フルオルイミドの半減期は1日未満であった。

¹⁴C-フルオルイミド添加後の好気土壌における放射能分布

試験条件	標識化合物	経過日数	添加放射能量に対する割合, %				
			溶媒可溶性 ¹⁴ C	水可溶性 ¹⁴ C	非抽出性 ¹⁴ C	¹⁴ CO ₂	合計 (フルオルイミド)
好氣的畑条件	[PR- ¹⁴ C]	1	26.4	32.4	38.7	1.2	98.7 (11.6)
		2	14.6	17.2	60.9	4.1	96.8 (2.3)
		30	9.9	1.7	57.3	27.9	96.8 (0.6)
	[CO- ¹⁴ C]	1	16.0	27.0	48.4	11.3	102.7 (5.5)
		2	10.3	18.0	32.0	34.5	94.8 (4.2)
		30	1.0	1.1	18.9	76.5	97.5 (<0.1)

注1) 滅菌畑地条件では ¹⁴CO₂ 生成量は30日後でも2%以下であった。

注2) 2種土壌の平均値で示した。

【申請者注】本試験の数値は報告書に記載されていないが、試験実施時に申請者により作成された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の同定・定量：TLC-ARG法により放射能スポットを14種検出し、そのうち10種[E, F, G, H, I, J, K, L, M, N]がco-TLC-ARG法により同定された。さらにGC-MS法による質量スペクトル解析でもその構造を確認した。10%を超える主な代謝物はE及びGと未変化のフルオルイミドであった。2土壌における1日後の好気土壌中代謝物量について、平均値を下表に、また宇都宮土壌および熊谷土壌の各々について次頁の表に示す。〔申請者注〕：土壌別の代謝物表は報告書に記載がないため、Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.*, 5, 487-494 (1980)より引用して申請者が作成した。

好気的土壌中の代謝物*

標識化合物	添加放射能に対する割合, %														
	代謝物														
	フルオルイミド*	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	その他	¹⁴ CO ₂	非抽出物	合計
PR- ¹⁴ C	11.6	16.0	0.8	--	6.0	<0.1	--	<0.1	0.8	0.5	0.6	22.5	1.2	38.7	98.7
CO- ¹⁴ C	5.5	5.9	--	11.9	7.4	0.4	3.2	--	0.4	1.0	0.1	7.2	11.3	48.4	102.7

*: ¹⁴C-フルオルイミド添加1日後の宇都宮土壌と熊谷土壌の代謝物量の平均値。 --: 分析せず。

主代謝物はイミド環が開裂した[E]であり、次いで[E]のアミド結合が開裂した[G], 及び[F]の親化合物への付加物である[H]であった。

宇都宮土壌の代謝物*

標識化合物	添加放射能に対する割合, %											
	代謝物											
	フルオルイミド*	E	F	G	H	L	M	N	その他	¹⁴ CO ₂	非抽出物	合計
PR- ¹⁴ C	10.3	9.5	1.0	--	7.0	1.0	0.7	1.1	12.9	0.7	51.1	95.3
CO- ¹⁴ C	3.7	4.9	--	1.2	11.5	0.5	1.6	0.1	10.9	8.0	60.0	102.4

〔申請者注〕 Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.* 5, 487-494 (1980)より引用し、申請者が作成した。 --: 分析せず。

*¹⁴C-フルオルイミド添加1日後の試料。

熊谷土壌の代謝物*

標識 化合物	添加放射エネルギーに対する割合, %											
	代謝物											合計
	フルオリミド	E	F	G	H	L	M	N	その他	¹⁴ CO ₂	非抽出物	
PR- ¹⁴ C	12.8	22.5	0.5	--	4.9	0.5	0.2	0.1	32.4	1.7	26.3	101.9
CO- ¹⁴ C	7.3	6.9	--	22.0	3.2	0.2	0.3	0.1	12.0	14.5	36.1	102.6

[申請者注] Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.* 5, 487-494 (1980)より引用し、申請者が作成した。 -- : 分析せず。

*¹⁴C-フルオリミド添加1日後の試料。

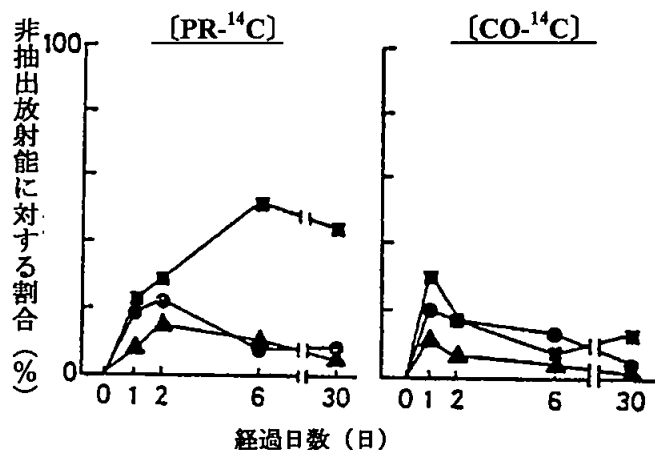
還元的代謝経路：フルオリミドの還元代謝物 [L], [M] 及び [N] を出発物として宇都宮土壌に添加した各々の試験系で、生成物を比較検討した結果を下表に示す。フルオリミド添加系では [L], [M] 及び [N] が、代謝物 [L] 添加系では [M] 及び [N] が、代謝物 [M] 添加系では [N] がそれぞれ生成したことから、代謝経路としてフルオリミドから L, M を経由して N に至る還元的代謝経路の存在を確認した。

出発物	経過時間 (hr)	生成した代謝物			
		添加放射エネルギーに対する割合, %			
		フルオリミド	L	M	N
フルオリミド	4	16.1	0.4	0.3	0.4
	14	9.5	0.4	0.7	1.4
代謝物 [L]	4	-	7.9	2.2	3.1
	14	-	1.3	1.2	9.5
代謝物 [M]	4	-	-	12.4	10.6
	14	-	-	<0.3	18.6
代謝物 [N]	4	-	-	<0.3	23.3
	14	-	-	<0.3	20.7

-- : 0.1%未満

非抽出性放射能の性格付け：抽出残渣中のフルボ酸、フミン及びフミン酸画分の放射能の割合の推移を下図に示す。[PR-¹⁴C] 標識体では徐々にフミン画分の放射能は増加し6日に約1/2を占め以後減衰した。フルボ酸及びフミン画分は2日にピークを与え約1/5を占め以後減衰した。[CO-¹⁴C] 標識体

では、フミン、フルボ酸及びフミン画分の放射能は1日後にピークを与え以後減衰した。



土壤非抽出放射能フミン酸、フルボ酸及びフミン画分の推移
(宇都宮土壤)

-▲-: フミン酸画分 -●-: フルボ酸画分 -■-: フミン画分

(Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.*, 5, 487-494 (1980)より引用)

結 論 : フルオリミドの減衰は速やかで、土壤中で加水分解、還元反応等による代謝を経て CO₂ に無機化され、土壤残留性は認められなかった。次頁に推定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. 土壌における推定代謝経路

3) 湛水条件下における嫌氣的土壤中運命試験

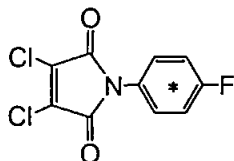
(資料 M-5)

試験機関： 三菱化成安全科学研究所

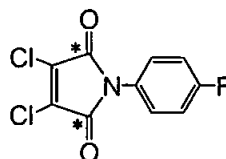
報告書作成年：1978年

供試標識化合物：[PR-¹⁴C] フルオルイミド及び [CO-¹⁴C] フルオルイミド

構造：



[PR-¹⁴C] フルオルイミド



[CO-¹⁴C] フルオルイミド

* : ¹⁴C 標識位置

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)-[1,4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C] フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

供試土壌：畑土壌2種（宇都宮土壌及び熊谷土壌）を使用した。供試土壌の特性は以下の通り。

土壌の由来	土性 ¹⁾	粘土 (%)	有機物 (%)	pH	CEC ²⁾	最大保水量 (%、pF0)
宇都宮土壌	微砂質壤土	11.1	8.0	6.0	36.9	91.3
熊谷土壌	埴壤土	17.2	0.7	5.1	10.5	40.6

1) 国際土壌学会の分類法による

2) 陽イオン交換用量 (meq/100g)

【申請者注】報告書では宇都宮土壌および熊谷土壌は各々Silt loamおよびClay loamで、和名は埴壤土および壤土と記されているが、誤記であり正しくは各々微砂質壤土および埴壤土であると考えられ、申請者が修正して記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法 :

処理 : 2.5mm メッシュの篩を通した土壌 20g (乾重量相当) を試験容器に入れ、水を加えて水深 1cm 以上とした。2 週間のプレインキュベーション後、土壌濃度が約 2ppm となるように [PR-¹⁴C] あるいは [CO-¹⁴C] フルオルイミド水溶液 1mL (約 26KBq) を添加した。試験容器内に揮散物捕集のため、2.5N 水酸化カリウム溶液のトラップを設けた。試験容器は密封状態として静置し、暗所で 30℃で 30 日間インキュベーションした。

【処理量設定の根拠】

試料の採取 : 処理直後 (0 日) から処理後 1, 2, 6 及び 30 日まで経時的に土壌及び揮散物捕集トラップを採取した。

放射能の抽出 :

代謝物の分析・同定 :

非抽出性放射能の性格付け : 抽出残渣中の放射能は Stevenson の分画法によりフルボ酸、フミン及びフミン酸画分に分けた。

結 果 :

放射能の消長 : 処理後の各画分放射能の推移を以下の図に示す。

有機溶媒により抽出される溶媒可溶放射能は減衰が速やかで、1日後で何れの標識体においても添加量の約 1/4 以下となり、水可溶放射能が約 2/5~4/5 を占めた。非抽出放射能は [PR-¹⁴C] では徐々に増加 30 日後に約 80% を占めた。[CO-¹⁴C] では 6 日後に約 1/3 を占め以後穏やかに減衰した。CO₂ の生成は [CO-¹⁴C] で顕著で、30 日後には添加量の 70% を超える主生成物であった。

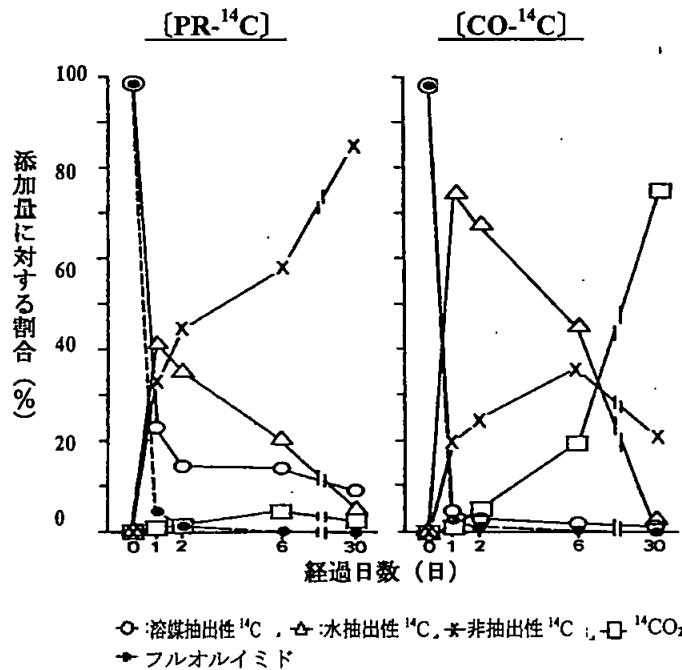


図 ¹⁴C-フルオルイミド添加後の嫌氣的湛水土壌にける放射能の消長

代謝物の同定・定量：1日後の代謝物の定量結果を下表に示す。TLC-ARG法により放射能スポットを14種検出し、そのうち10種[E, F, G, H, I, J, K, L, M, N]及びフルオルイミドを同定した。10%を超える代謝物はE, H及びGであった。またGC-MS法による質量スペクトル解析でも構造を確認し同定した。また宇都宮土壌および熊谷土壌の各々について次頁の表に示す。（【申請者注】：土壌別の代謝物表は報告書に記載がないため、Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.*, 5, 487-494 (1980)より引用して申請者が作成した。）

嫌氣的湛水土壤中の代謝物*

標識 化合物	添加放射エネルギーに対する割合, %														
	¹⁴ C 代謝物														
	フルオリミド*	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	他 その	¹⁴ CO ₂	非抽出物	合計
PR- ¹⁴ C	5.9	31.4	1.0	--	11.4	<0.1	--	0.5	0.5	0.5	1.0	11.6	1.1	32.3	97.2
CO- ¹⁴ C	2.0	29.3	--	19.0	<0.1	<0.1	<0.1	--	0.2	1.4	0.9	26.3	1.0	20.2	100.3

*: ¹⁴C-フルオリミド添加1日後の宇都宮土壌と熊谷土壌の代謝物量の平均値。 --: 分析せず。

宇都宮土壌の代謝物*

標識 化合物	添加放射エネルギーに対する割合, %											
	代謝物											
	フルオリミド*	E	F	G	H	L	M	N	その他	¹⁴ CO ₂	非抽出物	合計
PR- ¹⁴ C	5.8	22.6	0.6	--	8.4	0.8	0.6	0.4	10.2	0.1	42.5	92.0
CO- ¹⁴ C	1.9	16.6	--	19.9	0.1	0.2	1.3	1.0	25.9	1.2	33.3	101.1

[申請者注] Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.* 5, 487-494 (1980)より引用し、申請者が作成した。 --: 分析せず。

*¹⁴C-フルオリミド添加1日後の試料。

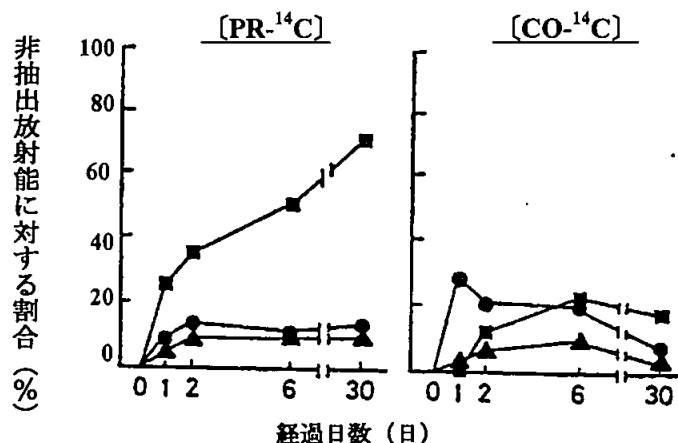
熊谷土壌の代謝物*

標識 化合物	添加放射エネルギーに対する割合, %											
	代謝物											
	フルオリミド*	E	F	G	H	L	M	N	その他	¹⁴ CO ₂	非抽出物	合計
PR- ¹⁴ C	5.9	40.1	1.3	--	14.3	0.2	0.3	1.6	16.2	0.2	22.1	102.2
CO- ¹⁴ C	2.1	41.9	--	18.0	0.1	0.1	1.5	0.8	26.7	0.7	7.0	98.9

[申請者注] Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.* 5, 487-494 (1980)より引用し、申請者が作成した。 --: 分析せず。

*¹⁴C-フルオリミド添加1日後の試料。

非抽出性放射能の性格付け：抽出残渣中のフルボ酸、フミン及びフミン酸画分の放射能の割合の推移を下図に示す。[PR-¹⁴C] 標識体ではフミン画分の放射能は増加し、30 日後に約 2/3 を占めた。フルボ酸及びフミン酸画分は 2 日後に約 1/10 前後を占め、その後漸減した。[CO-¹⁴C] 標識体では、フルボ酸画分の放射能が 1 日後に約 1/3 を占め最も多く、フミン及びフミン酸は少量であった。



土壤非抽出放射能フミン酸、フルボ酸およびフミン画分の推移
(宇都宮土壤)

—▲—: フミン酸画分 —●—: フルボ酸画分 —■—: フミン画分

(Ogawa, K. et al., *J. Pesticide Sci.*, 5, 487-494 (1980)より引用)

結 論 : フルオリミドの湛水条件下嫌氣的土壤中における減衰は速やかで、加水分解、還元反応等による代謝を経て CO₂ に無機化され、土壤残留性は認められなかった。

4. 水中運命

1) 加水分解試験/加水分解運命試験

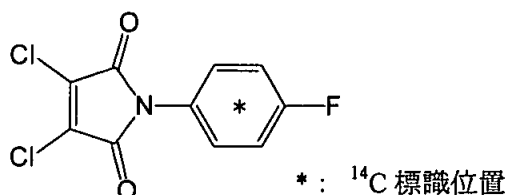
(資料 E-1)

試験機関： 日本農薬株式会社

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

構造式



[PR-¹⁴C]フルオルイミド

化学名 ; N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド
(以下 [PR-¹⁴C]フルオルイミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試緩衝液 : 濾過滅菌後、窒素ガスを通気し酸素を除去した 0.05M フタル酸緩衝液 (pH 4.0)、0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 及び 0.05M ホウ酸緩衝液 (pH 9.0)を用いた。

方法 :

試験溶液 ; [PR-¹⁴C] フルオルイミドのアセトニトリル溶液 40 μL を上記の緩衝液 8 mL に添加し、最終フルオルイミド濃度を 0.30 mg/L 試験液となるように調製した (アセトニトリル濃度 0.5%, v/v)。

分解期間 ; 30 日間

試験温度 ; 25 ± 1 °C

分析方法 ; pH 4.0 及び pH 7.0 のサンプルについては、1.0 N HCl を添加し pH を酸性にした後、酢酸エチルにより抽出した。得られた抽出液及び残った水層を定容し、その一部を液体シンチレーションカウンター (LSC) による放射能の定量に供した。pH 9.0 のサンプルについては、酢酸エチルを用いて抽出の後、1.0 N HCl を添加し pH を酸性に

調整した後、同様に酢酸エチルにより抽出した。これらの合わせた抽出液及び残った水層は定容後、一部を LSC による放射能の定量に供した。抽出後の水層中残存放射能が添加量に対して 10%以上であった場合には、さらに飽和 Na_2CO_3 溶液を添加した後、酢酸エチルにより再度抽出した。これら抽出液は、各々 TLC-RLG による分解物の分別定量及び RI-HPLC による同定確認に供した。

また、被験物質及びその分解物の回収率を個々の試料について決定し、マスバランスの確認を行なった。回収率は、試験系に添加した放射能量と反応終了後の回収放射能量から算出した。

結果

; pH4.0、7.0 及び 9.0 の各緩衝液の試験系から回収された放射能の添加量に対する割合をそれぞれ表 1~3 に示す。

pH4.0、7.0 及び 9.0 の緩衝液中で[PR- ^{14}C]フルオリミドは速やかに加水分解され、試験開始後 0.5 時間で添加放射能の 31.2、2.3 及び 1.0% まで減衰した。pH4.0 において主分解物はイミド環が開裂した E であり、試験開始後 1 時間に添加放射能の 73.1%に達した。主分解物 E は pH4 において比較的速やかに分解し 720 時間後には 10.7%まで減衰した。これに伴い、分解物 F が 10%を超えて生成した。なお XVII あるいは XVI も 10%を超えたが、これらは生成した F が緩衝液として用いたフタル酸と縮合し、あるいはその後閉環したアーティファクトと推察された。その他に 5%を超える未同定分解物は検出されなかった。

pH7.0 及び 9.0 における主分解物も E であり、試験開始後 0.5 時間に最高（添加放射能の 96.3 及び 94.5%）に達した後、720 時間後に添加放射能の 84.0 及び 78.7%まで緩やかに減衰した。また、分解物 F がそれぞれ最高で 2.1 及び 12.0%検出された。その他に 5%を超える未同定分解物は検出されなかった。

何れの緩衝液においても試験水に添加した放射能は試験期間を通じてほぼ定量的に回収され（添加放射能の 92.6~103.6%）、反応過程における揮発性放射能等の生成による放射能の明らかな損失は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1 フルオロイミドの加水分解 (pH4.0)

項目	添加放射能に対する割合 (%)						
	0	0.5	1	72	168	336	720
反応期間 (hr)							
酢酸エチル層	98.0	98.7	94.0	98.9	95.0	97.5	92.0
Fluoroimide	96.1	31.2	10.7	-	-	-	-
F	-	4.2	5.4	50.5	43.1	41.7	37.2
E	0.9	61.0	73.1	15.2	14.4	10.4	10.7
I	-	-	-	-	-	-	-
XVI	-	-	0.5	11.7	22.4	30.0	30.8
XVII	-	-	2.2	18.6	14.1	14.1	12.2
Others	1.1	2.3	2.2	2.8	1.0	1.3	1.0
水層	0.2	4.5	4.9	1.5	1.0	0.7	0.6
合計	98.2	103.2	98.9	100.4	96.0	98.2	92.6

- : 検出せず

表2 フルオロイミドの加水分解 (pH7.0)

項目	添加放射能に対する割合 (%)						
	0	0.5	1	72	168	336	720
反応期間 (hr)							
酢酸エチル層	97.5	100.9	98.5	96.7	92.8	92.5	89.1
Fluoroimide	95.1	2.3	3.2	1.3	1.5	4.2	1.7
F	-	1.2	0.7	0.6	1.2	2.1	2.1
E	1.3	96.3	93.7	93.7	88.7	84.7	84.0
I	-	-	-	-	-	-	-
Others	1.1	1.1	0.8	1.1	1.4	1.6	1.3
水層	0.1	2.7	2.5	2.6	3.2	5.8	4.0
合計	97.6	103.6	101.0	99.3	96.0	98.3	93.1

- : 検出せず

表3 フルオロイミドの加水分解 (pH9.0)

項目	添加放射能に対する割合 (%)						
	0	0.5	1	72	168	336	720
反応期間 (hr)							
酢酸エチル層	98.3	96.3	90.8	95.4	95.7	97.0	91.4
Fluoroimide	89.2	1.0	1.4	2.1	4.5	1.8	3.2
F	-	-	0.7	-	12.0	6.4	8.4
E	2.0	94.5	87.5	92.2	78.0	87.5	78.7
I	-	-	-	-	-	-	-
Others	7.1	0.9	1.2	1.2	1.2	1.4	1.1
水層	0.2	5.6	4.6	6.5	1.1	0.8	1.5
合計	98.5	101.9	95.4	101.9	96.8	97.8	92.9

- : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、水中の[PR-¹⁴C]フルオルイミドはいずれのpHにおいても極めて速やかに加水分解を受け、その半減期は何れも0.5時間以内であり、中性から塩基性条件においてより分解が速い傾向が認められた。主分解物はイミド環が開裂したEであり、更にアミド結合の開裂による分解物Fへの分解がいずれのpHにおいても認められ、特に酸性条件下で顕著であった。

[PR-¹⁴C]フルオルイミドの水中における推定加水分解経路を以下に示す。

[PR-¹⁴C]フルオルイミドの水中における推定加水分解経路

2) 水中光分解試験/水中光分解運命試験

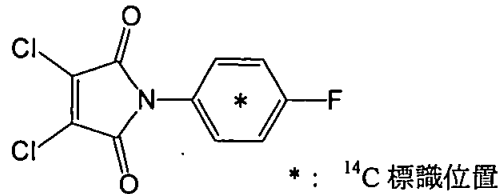
(資料 E-2)

試験機関： 日本農薬株式会社

報告書作成年： 2006 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式



[PR-¹⁴C]フルオリミド

化学名 ; N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマイミド
(以下 [PR-¹⁴C]フルオリミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試水 : 蒸留水及び自然水 (大阪府河内長野市、日本農薬㈱、総合研究所敷地内の井戸より採取した地下水) を、濾過滅菌の後に使用した。蒸留水及び自然水の pH はそれぞれ、5.89 及び 7.69 であった。

光源 : キセノンアークランプ (波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用)。

光強度 ; 555.4 W/m² (波長範囲 ; 300-800 nm)

方法 :

試験溶液 ; [PR-¹⁴C] フルオリミドのアセトニトリル溶液 40 μL を供試水 8 mL に添加し、最終フルオリミド濃度を 0.30 mg/L 試験液となるように調製した (アセトニトリル濃度 0.5%, v/v)。

光照射 ; 試験溶液を石英ガラス板で密封した円筒形ガラス製容器内に封入し、25±2℃の恒温槽内で、石英ガラス面を通して光照射した。遮光区 (144 時間のみ設定) は試験溶液が封入されたガラス容器全体をアルミフィルムで覆った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

照射時間 ; 0、0.5、1、24、48、96 及び 144 時間の光照射を行った。照射時間は、太陽光下（北緯 35 度（東京）、春（4 月から 6 月））換算で 33.7 日に相当した。

分析 ;

結果 :

蒸留水中分解 ; 蒸留水中における[PR-¹⁴C]フルオリミドの分解を表 1 に示す。蒸留水中の被験物質は光照射下で極めて速やかに減衰し、1 時間後には 10.1%にまで減衰した。主分解物は E であり、光照射 1 時間後には 89.1%に達した後、144 時間後には添加放射能の 52.5%に減衰した。これに伴って分解物 E-1 が生成し、光照射 24 時間後から 144 時間後にかけて 10.1%から 31.3%に増加した。E-1 の化学構造は、NMR 法、LC-MS 法によるスペクトル解析により、分解物 E の幾何異性体であると推定された。その他に分解物 F、I 及び原点部分を含めた 2 種未同定分解物が検出されたが、いずれも 5%以下であった。一方、遮光区（144 時間後）試料においても被験物質は 0.5%まで減衰し、分解物として 84.1%の分解物 E が認められた。その他に分解物 F 及び原点部分に留まる未同定分解物が認められたが、いずれも 5%以下であった。なお、水面分中に添加放射能の 11.3%が認められ、分析の結果、分解物 F が主な放射能として検出された。

減衰半減期 : < 0.5 時間（自然太陽光換算 < 0.1 日）

表 1 蒸留水中光分解

項目	添加放射能に対する割合(%)							
	0	0.5	1	24	48	96	144	144(遮光)
酢酸エチル層	99.0	99.3	100.8	97.5	92.4	91.4	92.2	89.2
Fluoroimide	99.0	24.1	10.1	0.5	0.3	2.6	0.3	0.5
F	-	-	-	-	-	1.1	-	3.2
E	-	73.8	89.1	83.6	70.2	53.1	52.5	84.1
I	-	-	-	-	0.3	0.7	0.9	-
E-1	-	-	-	10.1	17.7	27.8	31.3	-
a	-	-	-	0.7	1.3	2.1	2.9	-
Origin	-	1.4	1.6	2.5	2.7	4.0	4.3	1.3
水層	0.0	1.1	1.0	2.6	4.7	9.7	8.6	11.3
合計	99.0	100.4	101.8	100.1	97.1	101.1	100.8	100.5

—：検出せず

自然水中分解 ; 自然水中における[PR-¹⁴C] フルオリミドの分解を表 2 に示す。自然水中の被験物質は光照射下で極めて速やかに分解し 0.5 時間後には添加放射能の 3.3%にまで減衰した。主分解物は E であり、光照射 1 時間後には 97.5%に達した。その後、徐々に減衰し、144 時間後には添加放射能の 54.7%となった。分解物 E の減衰に伴い分解物 E-1 が生成し、その生成量は光照射 24 時間後から 144 時間後にかけて 10.8%から 33.7%まで増加した。その他に分解物 F、I 及び原点部分を含めた 3 種の未同定分解物が検出されたが、いずれも 5%以下であった。一方、遮光区 (144 時間後) 試料において被験物質は 1.8%まで減衰し、分解物として 97.6%の分解物 E が認められた。その他に、原点部分を含めた 2 種の未同定分解物 が検出されたが、いずれも 5%以下であった。

減衰半減期：<0.5 時間 (自然太陽光換算<0.1 日)

表 2 自然水中光分解

項目	添加放射能に対する割合(%)							
	0	0.5	1	24	48	96	144	144(遮光)
酢酸エチル層	102.9	95.9	99.4	94.4	99.2	95.1	96.4	100.5
Fluoroimide	100.9	3.3	0.3	0.8	0.4	0.4	1.6	1.8
F	-	1.3	-	0.3	-	-	-	-
E	0.6	90.2	97.5	80.8	78.1	62.7	54.7	97.6
I	-	-	-	0.2	0.4	0.8	0.7	-
E-1	-	-	-	10.8	17.8	27.5	33.7	-
a	-	-	-	0.6	1.4	2.3	3.2	-
b	1.4	-	-	-	-	-	-	0.1
Origin	-	1.1	1.6	1.1	1.2	1.6	2.5	1.0
水層	0.3	3.5	0.7	3.1	1.3	1.9	3.8	2.1
合計	103.2	99.4	100.1	97.5	100.5	97.0	100.2	102.6

—：検出せず

蒸留水及び自然水中の[PR-¹⁴C]フルオリミドは光照射（キセノンアークランプ）下で極めて速やかに分解し、その半減期は何れも0.5時間以内であった。自然太陽光下換算（北緯35度（東京、4月～6月まで）では<0.1日であった。

主分解物はフルオリミドが加水分解を受けたEであり、更に分解物Fへと分解され、またEの二重結合部分の異性化が起こり、その幾何異性体E-1へ変換された。なおE-1の化学構造はNMR法およびMS法によるスペクトル解析で確認した。

一方、遮光した蒸留水及び自然水では、加水分解物であるEならびに更なる加水分解を受けたFの生成のみが認められ、照射試料において生成したE-1及びIは認められず、緩衝液中での加水分解運命と良く合致した。これらの結果から、E-1及びIの生成過程には光が関与することが示唆された。総放射能回収率は、97.0～103.2%であり、分解過程での揮発性放射能の生成等による放射能の明らかな損失は認めなかった。

以上の結果から、水中のフルオリミドはEへと加水分解を受けた後、光による異性化、脱炭酸を受け、さらなる加水分解物であるFへと分解されるものと考えられた。以上の考察を基に[PR-¹⁴C]フルオリミドの推定水中光分解経路を次頁に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図 [PR-¹⁴C] フルオルイミドの推定水中光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5. 土壌吸着性

1) 土壌吸脱着性

試験省略

2) 土壌リーチング試験

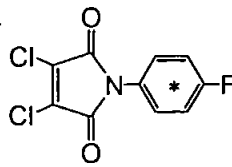
(資料 M-5)

試験機関： 三菱化成安全科学研究所

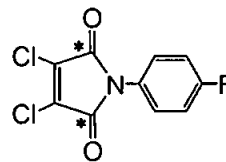
報告書作成年：1978年

供試標識化合物：[PR-¹⁴C] フルオルイミド及び [CO-¹⁴C] フルオルイミド

構造：



[PR-¹⁴C] フルオルイミド



* : ¹⁴C 標識位置

[CO-¹⁴C] フルオルイミド

化学名：N-(パラフルオロフェニル[(U)-¹⁴C])-ジクロロマレイミド

(以下 [PR-¹⁴C] フルオルイミド)

N-(パラフルオロフェニル)-[1,4-¹⁴C]ジクロロマレイミド

(以下 [CO-¹⁴C] フルオルイミド)

比放射能：

放射化学的純度：

【標識位置の選択理由】

供試土壌：畑土壌3種を使用した。供試した土壌の特性は以下の通り。

由来	土性 ¹⁾	粘土 (%)	有機物 (%)	pH	CEC ²⁾	最大保水量 (%、pF0)
宇都宮土壌	微砂質壤土	11.1	8.0	6.0	36.9	91.3
熊谷土壌	埴壤土	17.2	0.7	5.1	10.5	40.6
藤沢土壌	砂壤土	2.5	0.2	5.6	5.6	32.4

1) 国際土壌学会の分類法による。2) 陽イオン交換用量 (meq/100g)

【申請者注】報告書では宇都宮土壌および熊谷土壌は各々Silt loamおよびClay loamで、和名は埴壤土および壤土と記されているが、和名は誤記であり正しくは各々微砂質壤土および埴壤土であり、申請者が修正して記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法 :

処理 : ^{14}C フルオルイミド (60 μg) を乗せた土壌カラム (2.2 cm \times 20 cm) に降水量 200 mm に相当する水を流下させ、そのうち流出液と表層から 4cm づつ 5 分画したカラム土壌中の放射能を分析し、移動性を調べた。

結 果 :

土壌カラムリーチング: フルオルイミドは、いずれの土壌においても移動せず、添加土壌の表層から 4cm に存在し、移動性が無い対照の DDT と同様であった。

熊谷土壌および藤沢土壌では、溶出液に放射能が検出され、分解物 E が確認された。

フルオルイミド	表層から 4 cm 以上移動せず [移動性の少ない DDT 並み]
土壌カラム流下中に生成する 分解物 (主に [E])	移動性有 [中程度の移動性を有する 2,4-D 並み]

結 論 : フルオルイミドは土壌中で移動性がない。土壌カラム中でイミド環が加水分解された代謝物 E を生成し、この代謝物は土壌中で中程度の移動性を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6. 生物濃縮性

1) 魚類濃縮性試験

試験省略

代謝分解のまとめ

フルオルイミドの哺乳動物、植物、土壌における代謝、分解、残留の要約は下記の通りであり、代謝経路及び結果の概要を図及び表に示した。

(1) 動物

〔吸収・分布・排泄〕

ラットにおける ^{14}C -フルオルイミドは、投与後 2 日以内に投与した放射能の 90%以上（糞中に約 80%，尿中に約 15%）が体外へ排泄された。投与量を増やすと吸収率は低下し、尿中排泄率は 9% となり、血中濃度も投与量に比例して増加しない。また、血中最高濃度到達時間も高投与量では遅延し 2 日目となり、消化管からの吸収は比較的緩やかであった。投与された放射能は胆汁及び呼気への排泄が少なく、主に糞中へ排泄された。

組織内放射能濃度は、消化管>膀胱>腎臓>肝臓の順に比較的高かったが、残留傾向は見られなかった。吸収・分布・排泄に関して、雌雄間、標識化合物間には殆ど差が無かった。

〔代謝〕

尿中には、フルオルイミドが検出されず、イミド環の開裂、ジクロルマレイン酸部分の還元、スルホン酸や硫酸抱合、水酸化、脱カルボニル反応等を受けて、いずれも少量（最高でも投与量の 2% 以下）ではあるが多数の代謝物を生成した。糞中にはフルオルイミドが、10 mg/kg 投与で 5% 以下、500 mg/kg 投与で約 50% 排泄され、さらに尿中同様多数の代謝物が検出された。

主要な代謝物は、糞中ではイミド環が開裂し、還元を受けた N- (p-フルオロフェニル) スクシンアミド酸 [R] 及び N- (p-フルオロフェニル) マロンアミド酸 [T]、N- (p-フルオロフェニル) -1-スルホ-アセトアミド [W] であり、尿中では [W] の他に [R] の水酸化物の [S-2]、[S-2] と [W] から更に代謝された 4-ヒドロキシアセトアニリドの硫酸抱合体の [X] であった。一方、500 mg/kg 投与では尿・糞とも [W] が主代謝物であった。糞中の主要な代謝物はいずれも胆汁排泄量を上回ることから、消化管内で代謝されたことが判り、また経口投与の尿中極性代謝物は腹腔内投与のそれらとは一致しないことから、フルオルイミドとしては吸収が殆ど無く、消化管内代謝物が吸収されるものと推定された。このことは門脈血中でフルオルイミドは認められず、分解物 R、W が確認されたことによっても裏付けられた。

以上の結果からフルオリミドは、動物における主排泄経路が糞中で、尿・胆汁・呼吸への排泄及び組織への残留が少ないことが明らかとなった。また、フルオリミドとしての吸収は僅かで、消化管内で容易に代謝されたのち吸収され、さらに多くの代謝反応を受けて多数の代謝物に変化した。なお、性差、標識化合物間、投与量間には顕著な差はなかった。

(2) 植物

ヒメリンゴにおいて、葉面あるいは果実表面に塗布した¹⁴C-標識フルオリミドの吸収、移行は僅かであり、またフルオリミドの減衰半減期は葉で約20日、果実で約30日であった。

代謝物はイミド環が加水分解して生成した[E]が主代謝物で、次いでジクロロマレイミド部分の還元された代謝物[N]であった。その他の代謝物はいずれも僅かであった。主代謝物[E]はNa塩として大部分が葉や果実の表面に存在したが、この代謝物は実際の圃場では太陽光による化学分解や降水等により、植物体から速やかに消失するものと推察される。

(3) 土壌

土壌において、フルオリミドは半減期1日以内で速やかに減衰した。代謝物としてイミド環の加水分解物[E]が生成した。Eは中程度の土壌移動性を有するが、この生成物は分解性が速く、さらにジクロロマレイン酸[G]とp-フルオロアニリン[F]に分解し、[G]は更に脱カルボニル化を受けて速やかにCO₂まで分解した。また[F]はさらに芳香環炭素の酸化を受けて同じくCO₂まで比較的速やかに分解した。滅菌土壌ではCO₂生成は認められず、フルオリミドは土壌微生物による代謝分解により速やかに無機化されることが判った。

(3) 水中運命

緩衝液中において、フルオリミドは速やかに加水分解され半減期0.5時間未満で減衰した。主生成物はイミド環の加水分解物Eであった。蒸留水あるいは自然水中の光照射下では、フルオリミドは半減期は0.5時間未満で速やかに減衰しEが生成した。Eは光照射下で異性化、脱炭酸を受けて更なる加水分解物Fへ分解されると考えられた。

以上述べたように、フルオリミドは動物、植物、土壌、水および光で生物学的あ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

るいは化学的に代謝・分解された。主な代謝分解経路はいずれもイミド環の加水分解による E の生成であり、以後更に過水分解、スルホン化、脱炭酸あるいは抱合反応等を経て分解すると考えられた。また検出された代謝物の構造から、主要な代謝分解経路は動物、植物、土壌あるいは水中に共通すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物・分解物一覧表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

フルオルイミドの動植物、土壌、水中・光における代謝分解経路図

〔凡例〕 A：動物体内、P：植物体内、S：土壌中、H：水中・光分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

フルオルイミドの開発年表