

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在-変異原 〉

8) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 33)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在 - 変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-エトロ-2-フリル)アクリルアミド*

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンゾピレン

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド^{*}, SA: アシ⁺化ナトリウム, 2-AA: 2-アミノアントレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロ-9-[3-(2-クロエチル) アミノ⁺ピペリジン]アクリジン⁺・2HCl BP: ベンツピレン

- : 試験せず

* : 生育阻害

: 被験物質の沈殿

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

9) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 34)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アゾ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : ソジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在-変異原 〉

試験 3 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
溶媒対照 (DMSO)				
陽 性 対 照	AF-2			

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

10) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 35)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在 - 変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
PN-18							
溶媒対照 (DMSO)							
PN-18							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピル]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 < 混在 - 変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
陽性対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド, SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン, BP : ベンゾピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノ]ピリジン-2HCl

- : 試験せず # : 被験物質の沈殿 * : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在-変異原 〉

試験 3 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型	フレームシフト型
			TA100	TA98
溶媒対照 (DMSO)				
陽 性 対 照	AF-2			

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(製剤-急毒)

3. 製剤を用いた試験成績

① 急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 36)

試験機関： DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度.. : 50% 顆粒水和剤 (含量 %)

フルボキサム原体 : %

賦物質微粉、界面活性剤等 : %

試験動物 : CrI : CD(SD)系ラット、9 週齢、雌、体重 : 198~216g 、一群 3 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 毒性等級法に従った。検体を乳鉢で粉碎しながらよく磨り潰し、注射用水に懸濁し、ラット用ディスポーザブル経口ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後約 3 時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日 (投与直前) および投与 1、3、5、7、14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与 1 時間後から発現 投与後 24 時間以内に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、2000mg/kg 投与群において体温および自発運動の低下、うずくまり、腹臥位、身震いが認められた。

体重には異常は認められなかった。

剖検ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(製剤-急毒)

② 急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒37)

試験機関：DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度.. : 50% 顆粒水和剤 (含量 %)

フルボキサム原体 : %

鉱物質微粉、界面活性剤等 : %

試験動物 : CrI : CD(SD)系ラット、7 または 9 週齢、

体重 : 雄 227 ~ 242 g、雌 206 ~ 233 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を乳鉢で粉碎後、注射用水で湿らせ、剃毛した背部皮膚に塗布した。塗布部位にガーゼを当て、ナフロンシートで覆った後、テープでラットの身体を巻き、24 時間接触させた。曝露後、被験物質を注射用水で除去した。

試験項目 : 皮膚反応、中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日 (投与直前) および投与 3、7、14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

投与部位に刺激性反応は認められず、体重の増加抑制等の変化にも影響はみられなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(製剤-急毒)

③ 急性吸入毒性試験

試験未実施

試験省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

③ 急性吸入毒性試験成績について

イ.製剤での実施について

当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(製剤-刺激・感作)

④ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒38)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度.. : 50% 顆粒水和剤 (含量 %)

フルボキサム原体 : %

鉱物質微粉、界面活性剤等 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、12週齢、雌 (体重：2.43 ~ 2.54kg)、1群3匹

試験期間 : 3日間観察

試験方法 : 検体(0.5g)をリント布に含浸させ、刈毛した動物の背中の皮膚(25×25 mm)に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。

試験項目 : 塗布終了後1, 24, 48および72時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って評点した。

結果 : 観察した刺激性変化のスコアは以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後の時間			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

いずれの動物にもまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア(各観察時間の総合平均値)は、紅斑・痂皮、浮腫ともに0.0であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (製剤-刺激・感作)

⑤ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 39)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度.. : 50% 顆粒水和剤 (含量 %)

フルボキサム原体 : %

鉱物質微粉、界面活性剤等 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、12 週齢、雌 (体重 : 2.45 ~ 2.62kg)、1 群 3 匹

観察期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体 0.1 g を片方の眼に投与し、放置した。洗眼群では投与 30 秒後に微温水で洗眼した。

試験項目 : 投与後 1, 3, 6, 24, 48, 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、KAY & CALANDRA の眼刺激評価基準に従って評点した。

結果 : 観察した刺激性評点のスコアは次頁の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後の時間 (時間)							
		1	3	6	24	48	72		
非洗眼群	角膜：混濁	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	1	1	1	1	1	0
		浮腫	0	1	1	1	0	0	0
		分泌物	0	3	2	1	1	0	0
	角膜：混濁	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	1	1	1	1	1	0
		浮腫	0	1	1	1	0	0	0
		分泌物	0	3	2	2	1	0	0
	角膜：混濁	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	0	1	1	1	1	1	0
		浮腫	0	1	1	1	0	0	0
		分泌物	0	3	3	2	1	0	0
	合計	330	30	26	22	12	6	0.0	
I.A.O.I *	110	10.0	8.7	7.3	4.0	2.0	0.0		
洗**眼群	角膜：混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.7	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	I.A.O.I *	110	5.3	4.7	2.7	0.0	0.0	0.0	

* : 急性眼刺激指数の最大値の平均 ** : 3 匹の平均値

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 製剤－刺激・感作 〉

検体の適用により、角膜に混濁および剥離、結膜に発赤、浮腫および分泌物が見られたが、72時間以内に全ての反応が消失した。洗眼群では結膜に発赤、浮腫および分泌物がみられたが、24時間以内に全て消失し、洗眼効果が認められた。

フルボキサム顆粒水和剤の急性眼刺激指数の最大値は投与1時間後の10.0点であり、KAY&CALANDRAの評価基準により、「軽度の刺激」を有すると評価された。これは洗眼することで、5.3（投与後1時間）点となり、「最小の刺激」に軽減される。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(製剤-刺激-感作)

⑥ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 40)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度.. : 50% 顆粒水和剤 (含量 %)

フルボキサム原体 : %

鉱物質微粉、界面活性剤等 : %

試験動物 : ハートレー系モルモット (雌)、5 週齢、体重 306~355 g、
試験群 20 匹、対照群 10 匹、陽性対照群とその対照群 (各 10 匹)

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠：検体が粉末のため、蒸留水で湿らせた 100% 検体、30%、10% 溶液を 6 時間閉塞貼付した結果、刺激性反応は見られず、100% 検体を感作および惹起濃度として用いることが妥当と判断した。

感作：左腹側部を刈毛し、感作開始 0 日目に検体 0.5g を蒸留水で湿らせたリント布(2×3cm)に載せ、絆創膏を用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には蒸留水、陽性対照物質感作群には DNCB 0.05% エタノール液、その対照群として溶媒に用いたエタノールのみで同操作を行った。

惹起：右腹側部を刈毛し、感作開始 28 日目に検体 0.1g をパッチテスト用絆創膏に含浸させ、さらに絆創膏で固定した。6 時間閉塞貼付を行った。陽性対照群には DNCB 0.05%、0.025%、0.01% エタノール液を用いた。
24 および 48 時間後に皮膚反応の判定を行った。

結 果 : 誘発処理後の観察結果を次頁に示す。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (製剤-刺激・感作)

群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
			24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
			皮膚反応評点				皮膚反応評点							
			感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3		
検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	
	溶媒	100% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	
陽性	感作群	DNCB	0.05 %	10	0	1	8	1	0	1	5	4	100	100
			0.025%		0	7	2	1	0	5	4	1	100	100
			0.01 %		0	8	1	1	0	8	1	1	100	100
対照	対照群	溶媒 (エタノール)	0.05 %	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			0.025%		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			0.01 %		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられた。

以上の結果、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IX. 動植物およ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・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-1 GLP	動物体内 運命 1) 血中濃度 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-8
運命-2 GLP	動物体内 運命 2)排泄バランス (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(1992)	運命-15
	2)排泄バランス (¹⁴ C ラベル) 静脈内投与	ラット	低投与量			

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-1 GLP	動物体内 運命 3) 組織分布 (TR- ¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-20
	動物体内 運命 4) 胆汁排泄 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-27
	動物体内 運命 5) 腸肝循環 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量 単回経口胆管	再吸収率：雄 38.2%	Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-29
運命-2 GLP	動物体内 運命 6) 尿・糞中の 代謝物の分析 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(1992)	運命-31
運命-1 GLP	動物体内 運命 7) 組織中の 代謝物の分析 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-33
	動物体内 運命 8)胆汁中の代 謝物の分析 (¹⁴ C ラベル)	ラット	低投与量/ 高投与量 単回経口		Huntingdon Life Sciences Ltd.(2006)	運命-36
	植物体内 運命	非食用のため試験成績の提出を除外				運命-39
	土壌中運命 1)好氣的湛水 土壌中運命	水田作物への適用がないため試験成績の提出を除外				運命-40

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載ページ
運命-3 GLP	土壌中運命 2) 好氣的 土壌中運命 (¹⁴ C ラベル)	茨城 土壌	インキュベーション: 25℃、 遮光条件、 土壌含水量 40 -60% 0、7、14、28、 59、90、121、 184 日に 土壌採取		日本曹達(株) 小田原研究所 (2005)	運命-41
運命-4 GLP	土壌中運命 3) 好氣的 土壌中運命 (¹⁴ C ラベル)	茨城 土壌	インキュベーション: 25℃、 遮光条件、 土壌含水量 40 -60% 0、59、121、 184 日に 土壌採取		日本曹達(株) 小田原研究所 (2005)	運命-46
	土壌中運命 4) 嫌氣的 土壌中運命	水溶解度、土壌吸着係数から土壌中での移動性が低いと判断される ため試験成績の提出を除外				運命-50
運命-5 GLP	土壌吸着 (¹⁴ C ラベル)	土壌 (日本 4 土壌) 茨城 栃木 埼玉 宮崎	振とう濃度: 0.01, 0.05, 0.10, 0.25 0.50 mg/L	K _p :12.2~79.8 K _p ^{ads} :1510~1980 回収率 92.2~99.6%	SafePharm Laboratories (2006)	運命-51
運命-6 GLP	水中運命 1) 加水分解 運命 (¹⁴ C ラベル)	pH 4、7 および 9 の 緩衝液	0.42 mg/mL 溶液 予備試験: pH 4、7 およ び 9、50℃で 5 日間	pH 4、7 および 9: 安定	日本曹達(株) 小田原研究所 (2006)	運命-54
運命-7 GLP	水中運命 2) 水中光 分解運命 (¹⁴ C ラベル)	蒸留水 自然水	0.41mg/mL 溶液 701 W/m ² 143 時間 (6.0 日間)、 25℃	太陽光換算での半減期 蒸留水: 171 日 自然水: 184 日	日本曹達(株) 小田原研究所 (2006)	運命-56

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝分解試験に用いた標識化合物>

以下の標識化合物を代謝分解試験および環境化学試験に用いた。フルボキサムは基本骨格のベンゼン環およびトリアゾール環にそれぞれ標識した。この標識化合物は英国 Amersham Biosciences 社(現 GE Healthcare 社)で合成した。

1. [^{14}C]フルボキサム ([^{14}C]フルボキサムと略す)
比放射能： %
放射化学的純度： dpm/ μg (MBq/mg、 GBq/mmol)
2. [^{14}C]フルボキサム ([^{14}C]フルボキサムと略す)
比放射能： %
放射化学的純度： dpm/ μg (MBq/mg、 GBq/mmol)

[^{14}C]フルボキサムの合成経路を以下に示す。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[$-^{14}\text{C}$]フルボキサムの合成経路を以下に示す。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物一覧>

由来	略称	化学名	構造式
親化合物	フルボキサム DH-024	1-[4-chloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxymethyl)phenyl]-5-phenyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-carboxamide 1-[4-クロロ-3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド	
動物 土壌			
動物			
水中 光分解			
動物			
動物			
動物			

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<代謝物分解物記号対照表>

資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号(記述)
運命-1	Flupoxam	フルポキサム
運命-1		
運命-1		
運命-1		
運命-1		
運命-2	MON18500	フルポキサム
運命-2		
運命-2		
運命-2		

資料番号	報告書中で用いている代謝物記号	抄録中の記号(記述)
運命-3	Flupoxam (DH-024)	フルポキサム
運命-3		
運命-4	Flupoxam (DH-024)	フルポキサム
運命-4		
運命-7	Flupoxam (DH-024)	フルポキサム
運命-7		

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

1. 動物体内運命に関する試験

1) ¹⁴C-標識フルポキサムを用いたラットにおける代謝試験 (血中濃度)

(資料 No.運命-1)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

①

[¹⁴C] フルポキサム
([¹⁴C]フルポキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

②

[¹⁴C] フルポキサム
([¹⁴C]フルポキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley ラット

週齢: 雄 6-8 週

雌 8-10 週

体重 (投与時): 雄 207 g - 243 g

雌 196 g - 228 g

投与量と投与方法:

[¹⁴C]または[¹⁴C]フルポキサムをラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低投与量 3 mg/kg とわずかな毒性影響が認められる高投与量 300 mg/kg を設定した。投与経路は経口投与、投与回数は単回で、

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

投与薬液として 0.5% ツィーン 80 を含む、1% メチルセルロースを担体とする水溶液を用いた。

試験方法：

2 ラベルを用い、低投与量、高投与量の 2 投与量で 1 回強制経口投与した。動物は各性 4 匹毎のサブグループ 3 群を設け（各性とも計 12 匹）、各群につき以下の時間に血液を尾静脈から採取し、遠沈後血漿および全血の放射能を測定した。

サブグループ 1 (雄 4 匹、雌 4 匹)： 処理前、1、4、24、96 時間

サブグループ 2 (雄 4 匹、雌 4 匹)： 0.25、2、6、48、120 時間

サブグループ 3 (雄 4 匹、雌 4 匹)： 0.50、3、12、72 時間

合計 (雄 12 匹、雌 12 匹)

血漿および全血の平均放射能濃度の最大値(C_{max})および最大値になった時間(T_{max})は実験で観察された数値とした。投与後 120 時間までの血漿および全血の濃度-時間曲線下面積(AUC_{120})を一次台形公式により計算した。2-コンパートメントモデルを用いて一次回帰分析を行い、消失相の速度定数 k_{10} およびそれに基づく半減期($\ln 2/k_{10} = T_{1/2}$)を計算した。

標識部位	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
	雌雄共 dpm/ μ g	雄 12 匹 (221 g) 雌 12 匹 (210 g)	低投与量 雄 2.9 雌 2.9	1 回 経口	血中濃度 (血漿、全血) 処理前, 0.25, 0.50, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間
	雌雄共 dpm/ μ g	雄 12 匹 (227 g) 雌 12 匹 (215 g)	低投与量 雄 3.0 雌 3.0		
	雌雄共 dpm/ μ g	雄 12 匹 (219 g) 雌 12 匹 (214 g)	高投与量 雄 279.1 雌 278.7		
	雌雄共 dpm/ μ g	雄 12 匹 (233 g) 雌 12 匹 (216 g)	高投与量 雄 295.6 雌 299.4		

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

試験結果：

[^{14}C]フルボキサム投与時の血漿・全血中 ^{14}C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

血漿中濃度 ([^{14}C]フルボキサム換算 $\mu\text{g/g}$)					
投与量群		低投与量 3 mg/kg 経口		高投与量 300 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過時間 (h)	投与前				
	000.25				
	000.5				
	001				
	002				
	003				
	004				
	006				
	012				
	024				
	048				
	072				
	096				
	120				

全血中濃度 ([^{14}C]フルボキサム換算 $\mu\text{g/g}$)					
投与量群		低投与量 3 mg/kg 経口		高投与量 300 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過時間 (h)	投与前				
	000.25				
	000.5				
	001				
	002				
	003				
	004				
	006				
	012				
	024				
	048				
	072				
	096				
	120				

nd : not detected

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

[^{14}C]フルボキサム投与時の血漿中濃度推移曲線を下に示す。

-ラベル低投与量群(血漿)

-ラベル高投与量群(血漿)

[^{14}C]フルボキサム投与時の動力学パラメータを下表に示す。

試料	動力学 パラメータ	低投与量 (3 mg/kg)		高投与量 (300 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
血漿	C_{\max} ($\mu\text{g equiv./g}$) T_{\max} (hours) AUC_{120} ($\mu\text{g equiv. h/g}$) $T_{1/2}$ (hours)				
全血	C_{\max} ($\mu\text{g equiv./g}$) T_{\max} (hours) AUC_{120} ($\mu\text{g equiv. h/g}$) $T_{1/2}$ (hours)				

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

[^{14}C]フルボキサムを経口投与すると、血漿中濃度の半減期は、低投与量群で雄 時間、雌 時間、高投与量群で雄 時間、雌 時間であった。最高血漿中濃度(C_{\max})は、低投与量群では、雄で $\mu\text{g/g}$ 、雌で $\mu\text{g/g}$ であり、高投与量群では、雄で $\mu\text{g/g}$ 、雌で $\mu\text{g/g}$ であった。最高血漿中濃度到達時間(T_{\max})は、両投与量群共に 6 時間以内であり、高投与量群のほうが低投与量群よりも長かった。また、血漿と全血の T_{\max} は、ほぼ同じであった。

[^{14}C]フルボキサム投与時の血漿・全血中 ^{14}C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

血漿中濃度 ([^{14}C]フルボキサム換算 $\mu\text{g/g}$)					
投与量群		低投与量 3 mg/kg 経口		高投与量 300 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過時間 (h)	投与前				
	000.25				
	000.5				
	001				
	002				
	003				
	004				
	006				
	012				
	024				
	048				
	072				
	096				
120					

全血中濃度 ([^{14}C]フルボキサム換算 $\mu\text{g/g}$)					
投与量群		低投与量 3 mg/kg 経口		高投与量 300 mg/kg 経口	
性		雄	雌	雄	雌
経過時間 (h)	投与前				
	000.25				
	000.5				
	001				
	002				
	003				
	004				
	006				
	012				
	024				
	048				
	072				
	096				
120					

nd: not detected

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

[¹⁴C]フルボキサム投与時の血漿中濃度推移曲線を下に示す。

-ラベル低投与量群(血漿)

CP-ラベル高投与量群(血漿)

[CP-¹⁴C]フルボキサム投与時の動力学パラメータを下表に示す。

試料	動力学 パラメータ	低投与量 (3 mg/kg)		高投与量 (300 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
血漿	C _{max} (µg equiv./g) T _{max} (hours) AUC ₁₂₀ (µg equiv. h/g) T _{1/2} (hours)				
全血	C _{max} (µg equiv./g) T _{max} (hours) AUC ₁₂₀ (µg equiv. h/g) T _{1/2} (hours)				

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

[^{14}C]フルポキサムを経口投与すると、血漿中濃度の半減期は、低投与量群で雄 時間、雌 時間、高投与量群で雄 時間、雌 時間であった。最高血漿中濃度(C_{\max})は、低投与量群では、雄で $\mu\text{g/g}$ 、雌で $\mu\text{g/g}$ であり、高投与量群では、雄で $\mu\text{g/g}$ 、雌で $\mu\text{g/g}$ であった。最高血漿中濃度到達時間(T_{\max})は、両投与量群共に 時間以内であり、高投与量群のほうが低投与量群よりも長かった。また、血漿と全血の T_{\max} は、高投与量の雌を除いてほぼ同じであった。

以上の結果から、[^{14}C]と[^{14}C]フルポキサムを経口投与した時の血中における薬物動態は、ほぼ同様であった。

3 mg/kg の [^{14}C]あるいは[^{14}C]フルポキサムを単回経口投与した後、 C_{\max} および AUC_{120} は、雄よりも雌で高かった。 T_{\max} も、雌で遅く、これは雌での吸収時間が長くなっていることを示唆していた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

2) ^{14}C -標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (排泄バランス)

(資料 No.運命-2)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物:

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C] フルボキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

(1) 経口投与

供試動物:

Sprague-Dawley ラット

週齢: 5-9 週

体重 (投与時): 雄 200 g - 210 g

雌 201 g - 210 g

投与量と投与方法:

[^{14}C] フルボキサムをラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低投与量 3 mg/kg と

高投与量 300 mg/kg を設定した。投与経路は経口投与、投与回数は単回で、
投与薬液としてポリエチエングリコール 200 を担体とする懸濁液を用いた。

試験方法:

低投与量、高投与量の 2 投与量で 1 回強制経口投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、 ^{14}C 排泄率を計算した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
雌雄共 dpm/μg	雄 5 匹 (208 g) 雌 5 匹 (208 g)	低投与 量 2.84	1 回経口	尿、糞排泄率 0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 時間
雌雄共 dpm/μg	雄 5 匹 (202 g) 雌 5 匹 (204 g)	高投与 量 230.9	1 回経口	尿、糞排泄率 0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 時間

試験結果：

尿、糞中 ¹⁴C 排泄率の測定結果を下表に示す。
 低投与量の経口投与予備試験で、投与 24 時間までに呼気に放射能が検出されなかつたため、呼気の測定は行わなかつた。

[¹⁴ C]フルボキサム投与120時間後の排泄率% (累積排泄率%)				
投与量群	低投与量 3 mg/kg 経口・1回		高投与量 300 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌	雄	雌
尿 0-8h				
尿 8-24 h				
尿 24-48 h				
尿 48-72 h				
尿 72-96 h				
尿 96-120 h				
尿 小計				
糞 0-24 h				
糞 24-48 h				
糞 48-72 h				
糞 72-96 h				
糞 96-120 h				
糞 小計				
ケージ洗浄液				
ラット体内残存				
総回収率				

*:合計の平均値(小計)と平均値の合計(累積)は四捨五入の関係で一致しないことがある。

低投与量および高投与量の単回経口投与で放射能の大部分は投与後 時間 に排泄された。排泄の主体は 、投与後 72 時間までに低投与量では %、高投与量では %が排泄された。尿中排泄率は 時間までに低投与量では %、高投与量では %であった。投与後 120 時間にラット体内に残存している放射能は投与量の %以下であった。全体の回収率は %であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

低投与量および高投与量投与 120 時間時の組織/臓器の ^{14}C 濃度の測定結果を下表に示す。

組織内 フルボキサム換算濃度 $\mu\text{g/g}$				
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回 (n=5)		高投与量/300 mg/kg 経口・1回 (n=5)	
	雄	雌	雄	雌
骨				
骨髄				
脳				
脂肪				
消化管				
心臓				
腎臓				
肝臓				
肺				
筋肉				
卵巣				
血漿				
脾臓				
精巣				
全血				

-: 検出限界以下

ns: no sample

低投与量での投与 120 時間後の各臓器の放射能は、 $\mu\text{g/kg}$ であり、肝臓、卵巣で $\mu\text{g/kg}$ 以下であった。他の臓器については、検出限界以下であった。

高投与量では、消化管で $\mu\text{g/kg}$ 、肝臓、全血および骨で $\mu\text{g/kg}$ 程度であった。他の臓器については低投与量同様、検出限界以下であった。以上より、投与 120 時間後では、すべての臓器について、放射能の減衰、消失が確認できた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

(2) 静脈内投与

供試動物：

Sprague-Dawley ラット
 週齢： 5-9 週
 体重 (投与時)：雄 197 g - 203 g
 雌 202 g - 206 g

投与量と投与方法：

[^{14}C]フルボキサムを経口投与試験の低用量である 3 mg/kg をラットに静脈内投与投与した。投与経路は尾静脈内投与、投与回数は単回で、投与薬液として、エタノール：Emulphor EL620：生理食塩水-1：1：7 を担体として調製した。

試験方法：

低投与量で 1 回尾静脈内投与し、尿(ケージ洗浄液を含む)および糞を投与 120 時間後まで経時的に採取し、 ^{14}C 排泄率を計算した。

比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
雌雄共 dpm/ μg	雄 5 匹 (201 g) 雌 5 匹 (204 g)	低投与量 3.16	1 回静脈内	尿、糞排泄率 0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120 時間

試験結果：

尿、糞中 ^{14}C 排泄率の測定結果を下表に示す。

[^{14}C]フルボキサム投与 120 時間後の排泄率% (累積排泄率%)

投与量群	低投与量 3 mg/kg 静脈内・1回	
	雄	雌
尿 0-8h		
尿 8-24 h		
尿 24-48 h		
尿 48-72 h		
尿 72-96 h		
尿 96-120 h		
尿 小計		
糞 0-24 h		
糞 24-48 h		
糞 48-72 h		
糞 72-96 h		
糞 96-120 h		
糞 小計		
ケージ洗浄液		
ラット体内残存		
総回収率		

*:合計の平均値(小計)と平均値の合計(累積)は四捨五入の関係で一致しないことがある。

低投与量の単回静脈内投与で放射能の大部分は投与後 0-48 時間に排泄された。排泄

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

の主体は糞で、投与後 時間に雄 %、雌 %が排泄された。尿中排泄率は 時間までに雄 %、雌 %であった。投与後 時間にラット体内に残存している放射能は投与量の雄 %、雌 %であった。全体の回収率は雄 %、雌 %であった。なお、低投与量の経口投与予備試験で、投与 24 時間までに呼気に放射能が検出されなかったため、呼気の測定は行わなかった。

投与 120 時間時の組織/臓器の ^{14}C 濃度の測定結果を下表に示す。

組織内 フルポキサム換算濃度 $\mu\text{g/g}$

投与量群	低投与量/3 mg/kg 静脈内・1回	
	雄	雌
骨		
骨髄		
脳		
脂肪		
消化管		
心臓		
腎臓		
肝臓		
肺		
筋肉		
卵巣		
血漿		
脾臓		
精巣		
全血		

-: 検出限界以下

ns: no sample

低投与量での投与 120 時間後の各臓器の放射能は、消化管、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓で投与量の %以下であり、他の臓器については、検出限界以下であった。以上より、投与 時間後では、すべての臓器について、放射能の減衰、消失を確認した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

3) ¹⁴C-標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (組織分布)

(資料 No.運命-1)

試験機関： Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年： 2006 年

供試標識化合物：

[¹⁴C] フルボキサム
([¹⁴C]フルボキサムと略す)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物：

Sprague-Dawley ラット

週齢： 雄 6-8 週

雌 8-10 週

体重 (投与時)： 雄 204 g - 220 g

雌 196 g - 219 g

投与量と投与方法：

[¹⁴C]フルボキサムを下に示す試験系でラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない低投与量 3 mg/kg とわずかな毒性影響が認められる高投与量 300 mg/kg を設定した。投与経路は経口投与、投与回数は単回で、投与薬液として 0.5% ツィーン 80 を含む、1% メチルセルロースを担体とする水溶液を用いた。

試験方法：

[¹⁴C]フルボキサムを低投与量、高投与量の 2 投与量で 1 回強制経口投与した。低投与量群では投与後 T_{max} (雄：1 時間、雌：2 時間)、4 および 12 時間に、高投与量群では投与後 T_{max} (雄：6 時間、雌：4 時間)、12 および 24 時間に屠殺した。屠殺直前に各動物の血液を心臓穿刺により採血し、全血の一部を遠心して血漿と赤血球を採取した。以下の組織/器官を採取した。

副腎、骨 (大腿骨)、骨髓 (大腿骨)、脳、脂肪 (腹部)、消化管 (内容物を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺臓、筋肉 (骨格筋)、卵巣 (雌)、膵臓、脳下垂体、前立腺 (雄)、皮膚、脾臓、精巣 (雄)、甲状腺、胸腺、子宮 (雌) および屍体。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

消失相における半減期は C_{max} から始まる 3 点を用いて一次回帰分析により計算した。

比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
雌雄共 dpm/ μ g	雄 9 匹 (208 g) 雌 9 匹 (211 g)	低投与量 雄 2.9 雌 2.9	1 回経口	雄 1, 4, 12 時間後 組織分布 雌 2, 4, 12 時間後 組織分布
雄 dpm/ μ g 雌 dpm/ μ g	雄 9 匹 (216 g) 雌 9 匹 (208 g)	高投与量 雄 281.0 雌 277.3	1 回経口	雄 6, 12, 24 時間後 組織分布 雌 4, 12, 24 時間後 組織分布

試験結果 :

低投与量投与時の組織/臓器の ^{14}C 濃度推移の測定結果を下表に示す。

組織内 フルボキサム換算濃度 μ g/gおよび分布率(投与量%)			
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回		
性	雄		
採取時間	1 時間	4 時間	12 時間
副腎			
骨			
骨髓			
脳			
屍体			
脂肪			
消化管*			
心臓			
腎臓			
肝臓			
肺臓			
筋肉			
脾臓			
脳下垂体			
前立腺			
皮膚			
脾臓			
精巣			
胸腺			
甲状腺			
全血			
赤血球			
血漿			

*: 胃および内容物を含む

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

組織内 フルボキサム換算濃度 $\mu\text{g/g}$ および分布率(投与量%)			
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回		
性	雌		
採取時間	2 時間	4 時間	12 時間
副腎			
骨			
骨髓			
脳			
屍体			
脂肪			
消化管*			
心臓			
腎臓			
肝臓			
肺臓			
筋肉			
卵巣			
膵臓			
脳下垂体			
皮膚			
脾臓			
胸腺			
甲状腺			
子宮			
全血			
赤血球			
血漿			

*: 胃および内容物を含む

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

高投与量投与時の組織/臓器の ^{14}C 濃度推移の測定結果を次頁表に示す。

組織内 フルボキサム換算濃度 $\mu\text{g/g}$ および分布率(投与量%)			
投与量群	高投与量/300 mg/kg 経口・1回		
性	雄		
採取時間	6 時間	12 時間	24 時間
副腎			
骨			
骨髓			
脳			
屍体			
脂肪			
消化管*			
心臓			
腎臓			
肝臓			
肺臓			
筋肉			
膵臓			
脳下垂体			
前立腺			
皮膚			
脾臓			
精巣			
胸腺			
甲状腺			
全血			
赤血球			
血漿			

*: 胃および内容物を含む

nd: not detected

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

組織内 フルボキサム換算濃度 $\mu\text{g/g}$ および分布率(投与量%)			
投与量群	高投与量/300 mg/kg 経口・1回		
性	雌		
採取時間	4 時間	12 時間	24 時間
副腎			
骨			
骨髓			
脳			
屍体			
脂肪			
消化管*			
心臓			
腎臓			
肝臓			
肺臓			
筋肉			
卵巣			
膵臓			
脳下垂体			
皮膚			
脾臓			
胸腺			
甲状腺			
子宮			
全血			
赤血球			
血漿			

*: 胃および内容物を含む

nd: not detected

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

組織/臓器の ^{14}C 濃度の半減期を下表に示す。

組織内放射能濃度の半減期(時間)				
投与量群	低投与量 3 mg/kg 経口・1回		高投与量 300 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌	雄	雌
副腎				
骨				
骨髄				
脳				
屍体				
脂肪				
消化管*				
心臓				
腎臓				
肝臓				
肺臓				
筋肉				
卵巣				
脾臓				
脳下垂体				
前立腺				
皮膚				
脾臓				
精巣				
胸腺				
甲状腺				
子宮				
全血				
血漿				
赤血球				

*: 胃および内容物を含む

nc: not calculable 算出不可

ns: no sample

低投与量の単回経口投与の T_{\max} (雄: 投与 時間後、雌: 投与 時間後) において、組織濃度は、消化管 (含内容物: 雄 $\mu\text{g/g}$ 、雌 $\mu\text{g/g}$) および肝臓 (雄 $\mu\text{g/g}$ 、雌 $\mu\text{g/g}$) で最も高かった。 時間後において、全組織の濃度は T_{\max} から徐々に減少した。血漿より濃度の高い組織は、
であった。

高投与量の単回経口投与後 T_{\max} (雄で 時間、雌で 時間) において、組織濃度は、
で
高かった。 時間後の組織濃度は全組織で T_{\max} に比較して減少した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

低投与量での消失半減期は、

組織の半減期は、血漿の値の約 倍であった
を除いて、血漿の値(雄 時間、雌 時間)より小さかった。高投与量
での消失半減期は であり、
血漿の値(雄 時間、雌 時間)の2倍未満であったことから、どの臓器にも
放射能の蓄積は認められなかった。体内残存率は 低投与量の
投与後 時間で %以下、高投与量の投与後 時間で %以下と低かった。
また、半減期の長い についても、2) 排泄バランスの項で示したように 時
間後の濃度は低下し、低投与量で $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

3 mg/kg と 300 mg/kg の[^{14}C]フルポキサムの単回経口投与後、組織中の放射能濃
度は概して

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

4) ¹⁴C-標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (胆汁排泄)

(資料 No.運命-1)

試験機関: Huntingdon Life Science Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

[¹⁴C] フルボキサム
([¹⁴C]フルボキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley ラット

週齢: 雄 7-8 週

雌 10-11 週

体重 (投与時): 雄 261 g - 286 g

雌 232 g - 250 g

投与量と投与方法:

[¹⁴C]フルボキサムを胆管カニューレションしたラットに投与した。

亜急性試験の結果から、毒性作用のない 3 mg/kg を設定した。投与経路は経口投与、投与回数は単回で、投与薬液として 0.5% ツィーン 80 を含む、1% メチルセルロースを担体とする水溶液を用いた。

試験方法:

胆管カニューレションしたラットに [¹⁴C]フルボキサムを 3 mg/kg の投与量で 1 回強制経口投与した。胆汁は投与後 0-3、3-6、6-9、9-12、12-24 および 24-48 時間で採取した。尿および糞は投与後 0-24 および 24-48 時間で採取した。48 時間に動物を屠殺し、消化管 (内容物を含む)、肝臓および屍体を採取し分析した。

比放射能 (dpm/μg)	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
雄 雌	雄 6 匹 (271 g) 雌 6 匹 (238 g)	雄 2.8 雌 2.3	1 回経口	胆汁排泄率、吸収率 胆汁: 0-3, 3-6, 6-9, 9-12, 12-24 および 24-48 時間、 尿糞: 0-24 および 24-48 時間

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

試験結果:

尿、糞、胆汁、組織中 ^{14}C 排泄率の測定結果を下表に示す。

^{14}C -フルポキサム投与後の排泄率% (累積排泄率%)		
投与量群	投与量 3 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌
胆汁 0-3 h		
胆汁 3-6 h		
胆汁 6-9 h		
胆汁 9-12 h		
胆汁 12-24 h		
胆汁 24-48 h		
胆汁 小計		
尿 0-24 h		
尿 24-48 h		
尿 小計		
糞 0-24 h		
糞 24-48 h		
糞 小計		
肝臓		
消化管(含内容物)		
ケージ洗浄液		
屍体		
総回収率		
推定吸収率		

*:合計の平均値(小計)と平均値の合計(累積)は四捨五人の関係で一致しない場合がある。

**9-12 時間時に 4 匹中 1 匹のデータがとれず、3 匹の平均 (他は 4 匹の平均) で計算したため、小計との値が異なった。

投与後 時間に雄および雌ラットの胆汁に投与量のそれぞれ % および % が排泄された。尿はそれぞれ % および % であった。糞には雄で 8.58%、雌で % であった。屍体に残存する放射能は雄および雌でそれぞれ % および % であった。

胆汁、尿、肝臓および屍体の値を合計することにより吸収率を算出し、雄および雌で

それぞれ % (=胆汁 % + 尿 % + 肝臓 % + 屍体 %) および % (= % + % + % + %) であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

5) ^{14}C -標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (腸肝循環)

(資料 No.運命-1)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C]フルボキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley ラット 雄

週齢: 7-8 週

体重 (投与時): 188 g - 279 g

投与量と投与方法:

フルボキサムの腸からの再吸収率を測定するため、[^{14}C]フルボキサムを胆管カニュレーションしたラットに経口投与した。そして、このラット (**donor**) から回収した胆汁を別の胆管カニュレーションしたラット (**recipient**) の十二指腸内に胆管を通して投与し、**recipient** の胆汁、尿、肝臓、ケージ洗浄液、屍体中の放射能を測定した。

試験方法:

胆管カニュレーション処理した雄ラットに[^{14}C]フルボキサムを 3 mg/kg の投与量で 1 回強制経口投与し、胆汁を投与後 48 時間採取した (**donor**)。この胆汁を胆管カニュレーション処理した **recipient** ラット (雄) に 24 時間十二指腸内に経胆管で導入し、胆汁は投与後 0-3、3-6、6-9、9-12、12-24 および 24-48 時間で採取した。尿および糞は投与後 0-24 および 24-48 時間で採取した。48 時間に動物を屠殺し、消化管 (内容物を含む)、肝臓および屍体を採取し分析した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

	比放射能	供試動物数 (平均体重)	投与量 (mg/kg)	投与方法	試験項目
donor	雄 dpm/ μ g	雄 6 匹 (237 g)	雄 3.0	1 回経口	48 時間胆汁回収
recipient	雄 dpm/ μ g	雄 6 匹 (256 g)	雄 0.05	1 回経胆管 十二指腸内	胆汁排泄率、再吸収率 胆汁：0-3, 3-6, 6-9, 9-12, 12-24 および 24-48 時間 尿糞：0-24 および 24-48 時間

試験結果：

尿、糞、胆汁、組織中 ^{14}C 排泄率の測定結果を下表に示す。

^{14}C -フルボキサム投与後の排泄率% (累積排泄率%)	
投与量群	経胆管十二指腸内投与
性	雄
胆汁 0-3 h	
胆汁 3-6 h	
胆汁 6-9 h	
胆汁 9-12 h	
胆汁 12-24 h	
胆汁 24-48 h	
胆汁 小計	
尿 0-24 h	
尿 24-48 h	
尿 小計	
糞 0-24 h	
糞 24-48 h	
糞 小計	
肝臓	
消化管(含内容物)	
ケージ洗浄液	
屍体	
総回収率	
推定吸収率	

*:合計の平均値(小計)と平均値の合計(累積)は四捨五入の関係で一致しないことがある。
nd: not detected

投与後 時間に雄ラットの胆汁に投与量の %が排泄された。尿は %であった。糞には %であった。屍体に残存する放射能は検出できなかった。

胆汁、尿、肝臓および屍体の値を合計することにより再吸収率を算出し % (=胆汁 % + 尿 %) であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(動物体内運命)

6) ^{14}C -標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (尿・糞中の代謝物分析)

(資料 No. 運命-2)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物:

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C]フルボキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley ラット

週齢: 5-9 週

体重 (投与時): 雄 200 g - 210 g

雌 201 g - 210 g

試験方法:

低投与量および高投与量で単回経口投与した排泄収支実験の排泄物を試料とした(2)排泄バランスの項参照)。尿、糞とも、低投与量群は0-48時間、高投与量群では0-72時間の尿と糞抽出液をまとめて HPLC および TLC で分析した。各試料は、標準品との HPLC および TLC でのクロマトグラフィーで同定し、HPLC で定量分析を行った。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

結果：
 尿および糞中代謝物の定量結果を以下に示す。

[^{14}C]フルボキサム投与後の化合物量(投与量%)						
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回					
性	雄			雌		
	糞 (0-48 h)	尿 (0-48 h)	合計	糞 (0-48 h)	尿 (0-48 h)	合計
フルボキサム						

[^{14}C]フルボキサム投与後の化合物量(投与量%)						
投与量群	高投与量/300 mg/kg 経口・1回					
性	雄			雌		
	糞 (0-72 h)	尿 (0-72 h)	合計	糞 (0-72h)	尿 (0-72 h)	合計
フルボキサム						
PN-101						
M-11*						
PN-106						
PN-107						
PN-2						
Others						
PN-1						
同定された代謝物の合計						
未知代謝物の合計 (M-11+Others)						
未知代謝物の最大値						

*M-11:未知代謝物
 nd: not detected

尿中の主な代謝物は、糞中では、PN-1 と PN-2 であった。代謝プロファイルは両性とも定性的に同じであった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

7) ^{14}C -標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (組織中代謝物の分析)
(資料 No.運命-1)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C]フルボキサムと略す)

比放射能: MBq/mg

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物:

Sprague-Dawley ラット

週齢: 雄 6-8 週

雌 8-10 週

体重 (投与時): 雄 204 g - 220 g

雌 196 g - 219 g

試験方法:

低用量単回経口投与の組織分布および高投与量単回経口投与での組織分布で得られた肝臓、腎臓、血漿を試料とした「3) 組織分布の項参照」。各試料は、抽出精製し、HPLC で分析した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

試験結果：

血漿、肝臓、腎臓中代謝物の定量結果を下記に示す。

[^{14}C]フルボキサム投与後の血漿中化合物%TRR/組織 (濃度 $\mu\text{g/g}$)				
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回		高投与量/300 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌	雄	雌
採取時間	(1 時間)	(2 時間)	(6 時間)	(4 時間)
抽出区				
フルボキサム				
非抽出区				
合計				

*: 未知代謝物

nd: not detected

[^{14}C]フルボキサム投与後の肝臓中化合物%TRR/組織 (濃度 $\mu\text{g/g}$)				
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回		高投与量/300 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌	雄	雌
採取時間	(1 時間)	(2 時間)	(6 時間)	(4 時間)
抽出区				
フルボキサム				
非抽出区				
合計				

*: 未知代謝物

nd: not detected

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (動物体内運命)

[¹⁴ C]フルボキサム投与後の腎臓中化合物%TRR/組織 (濃度 μg/g)				
投与量群	低投与量/3 mg/kg 経口・1回		高投与量/300 mg/kg 経口・1回	
	雄	雌	雄	雌
採取時間	(1 時間)	(2 時間)	(6 時間)	(4 時間)
抽出区				
フルボキサム				
非抽出区				
合計				

*: 未知代謝物

nd: not detected

組織の代謝物は排泄物および胆汁中で見られたものと共通であった。
 が、肝臓および腎臓の主要な代謝物であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 動物体内運命 〉

8) ^{14}C -標識フルボキサムを用いたラットにおける代謝試験 (胆汁中の代謝物分析)

(資料 No.運命-1)

試験機関： **Huntingdon Life Sciences Ltd.**

[GLP 対応]

報告書作成年： **2006 年**

供試標識化合物：

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C]フルボキサムと略す)

比放射能： **MBq/mg**

放射化学的純度： **%**

標識位置の設定理由：

供試動物：

Sprague-Dawley ラット

週齢： 雄 7-8 週

雌 10-11 週

体重 (投与時)： 雄 261 g - 286 g

雌 232 g - 250 g

試験方法：

カニキュレーションラットへ低投与量で[^{14}C]フルボキサムを単回経口投与した胆汁排泄実験「4) 胆汁排泄の項参照」で得られた胆汁を試料とし、標準品との HPLC および TLC でのクロマトグラフィーで同定し、HPLC で定量分析を行った。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

試験結果：
胆汁中代謝物の定量結果を以下に示す。

¹⁴ C-フルボキサム投与後 0-24時間の胆汁中化合物量(投与量%)				
投与量群	3 mg/kg 経口・1回			
処理区	無処理		酵素処理 (β-グルクロニダーゼ)	
性	雄	雌	雄	雌

*：未知代謝物

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(動物体内運命)

以上のように、ラットでのフルボキサムの代謝は、

以下にフルボキサムのラットにおける推定代謝経路を示す。

フルボキサムのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(植物体内運命)

2. 植物体内運命に関する試験

本農薬は、12 生産第 8147 号 別紙 第 4 試験成績の提出についての別表 2 植物代謝運命に関する試験成績 ① 食品の用に供される農作物（特用作物および家畜の飼料の用に供される農作物を含む。）以外の農作物に使用される場合に該当するため、試験成績の提出を行わない。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 土壌中運命 〉

3. 土壌中運命に関する試験

1) 好氣的湛水土壌中運命試験

本農薬は、水田作物への適用がないため、12 生産第 8147 号 別紙 第 4 試験成績の提出についての別表 2 土壌中運命に関する試験成績 (1)好氣的湛水土壌中運命試験成績、に記載される「水田において使用されない」に該当するため、試験成績の提出を行わない。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(土壌中運命)

2) [^{14}C] 標識フルボキサム好氣的土壌中運命試験

(資料 No.運命-3)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

供試標識化合物：

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C] フルボキサムと略す)
比放射能： MBq/mg
放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試土壌：

日本植物調節剤協会研究所芝生圃場 (茨城県牛久市)

土性	軽塩土(2004年11月12日採取)
砂 (0.2 mm~2 mm)	38.2%
シルト (0.002 mm~0.02 mm)	32.7%
粘土 (<0.002 mm)	29.1%
有機炭素含有率(%)	3.81 % (38.1 g/kg)
pH	5.8 (H ₂ O) 5.0 (KCl) 5.4 (0.01 M CaCl ₂)
陽イオン交換容量	32.4 meq/100 g

試験方法：

(1) 物質収支

茨城の芝生圃場で採取した土壌 50 g (乾土換算) を、土壌層の厚さが約 3 cm となるように試験容器に加え、14 日間ブレインキュベーションした。
被験物質の [^{14}C] フルボキサムのアセトン溶液 50 μL を土壌に添加し、良く混和することで最大慣行施用量相当の 1.5 mg/kg 乾土土壌となるように調製した (実測濃度：1.53 mg/kg)。有機揮散性化合物 (VOC) および二酸化炭素 ($^{14}\text{CO}_2$) の捕集が可能なガスフローシステムに試験容器を接続し、インキュベーションした (24.1–25.4°C、遮光条件、土壌含水量が 40–60% を維持する為に 2 週間に 1 度滅菌精製水を添加)。

被験物質の処理後 0、7、14、28、59、90、121 および 184 日目に土壌を採取した。土壌はメタノールおよびメタノール/精製水系の混合溶媒各 100 mL で 4 回抽出し混合した。抽出液の一部を減圧濃縮乾固後、フィルターろ過して、残留物の放射能を

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌中運命)

定量した。また、VOC および $^{14}\text{CO}_2$ 捕集液中の放射能を測定した。土壌抽出残渣は風乾後、一部を自動燃焼装置 (ASO) で燃焼処理後、放射能を測定した。処理後 7 日目以降の土壌抽出残渣については、アルカリ分画法でフルボ酸画分、フミン酸画分およびフミン画分に分画し、各画分の放射能を測定した。尚、土壌中微生物の代謝に与える影響を見るために、被験物質の処理直前に滅菌した土壌を用いて同様にインキュベーションし、処理後 28、90 および 184 日目に同様の採取、分析を行った。

(2) 分解物の同定および定量
各抽出液を混合した後、各代謝物の定量は HPLC 分析、同定は HPLC 分析および LC/MS 分析により行った。

(3) 半減期および 90% 消失時間
表計算ソフトウェア (Microsoft Excel) を用い、非滅菌土壌における被験物質の残存率 (% IAR) の対数と処理後日数 (day) をプロットし、一次式の直線回帰分析から、被験物質の土壌中における分解速度定数 (k)、半減期 (DT_{50}) 及び 90% 消失期 (DT_{90}) を求めた。

又、計算ソフトウェアの Origin (version 6.1) を用い、被験物質の残存率 (% IAR) と処理後日数 (日) のプロットを、2 相性を示す非線形の曲線にフィットさせ、非線形回帰分析により、分解速度定数 (k_1 及び k_2) を求めた。半減期 (DT_{50}) は、得られた曲線から $C = 50$ となる時間を読み取った。

一次直線回帰式

$$C = C_0 \exp(-k \times t)$$

$$\text{DT}_{50} = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{DT}_{90} = \frac{\ln 10}{k}$$

非線形回帰式

$$C = (C_1 \times C_0) \exp(-k_1 \times t) + (C_2 \times C_0) \exp(-k_2 \times t)$$

但し $C_1 + C_2 \cong 100$

ここで、

k :	分解速度定数 (day^{-1})
k_1 :	Compartment 1 の分解速度定数 (day^{-1})
k_2 :	Compartment 2 の分解速度定数 (day^{-1})
C_0 :	0 time での被験物質の存在量 (%IAR) 又は濃度
C :	t 日後の被験物質の存在量 (%IAR) 又は濃度
$C_1 \times C_0$:	Compartment 1 の初期存在量 (%IAR) 又は濃度
$C_2 \times C_0$:	Compartment 2 の初期存在量 (%IAR) 又は濃度
t :	経過時間 (day)
DT_{50} :	半減期 (day)
DT_{90} :	90% 消失時間 (day)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壤中運命)

試験結果：

(1) 物質収支

放射能の回収率を下表に示す。

土壌	処理後 日数(日)	処理した放射能に対する回収率 (%IAR)				
		抽出液	土壌抽出 残渣	VOC	¹⁴ CO ₂	合計
非滅菌	0					
	7					
	14					
	28					
	59					
	90					
	121					
滅菌	184					
	28					
	90					
	184					
—：非設定						

放射能の回収率は、全試料採取時点において処理量（初期処理放射能：IAR）の %- %の範囲であり、良好な物質収支を得た。非滅菌、滅菌の両土壌共に処理後の日数が経つにつれ、溶媒で抽出できる放射能は減少し、処理後 日目でそれぞれ %IAR、 %IARとなった。一方、土壌残渣中の未抽出放射能が増加し、184日目でそれぞれ %IAR、 %IARとなった。両土壌とも被験物質由来のVOCは捕集されなかった。¹⁴CO₂は非滅菌土壌のみで生成し、経時的に増加して 日目で %IARであった。

残渣のアルカリ分画の結果を下表に示す。

土壌	処理後 日数(日)	処理した放射能に対する回収率 (%IAR)			
		土壌残渣	フルボ酸	フミン酸	フミン
非滅菌	7				
	14				
	28				
	59				
	90				
	121				
	184				
滅菌	28				
	90				
	184				
括弧内は各両分の土壌残渣中に占める割合 (%)					

非滅菌土壌の土壌残渣において、フルボ酸画分、フミン酸画分およびフミン画分は土壌残渣中に占める割合を大きく変化させることなく各々の%IARが増大した。一方、滅菌土壌の上層残渣では、その大部分がフミン画分に存在した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壤中運命)

(2) 分解物の同定および定量

各代謝物の定量は HPLC 分析、同定は HPLC 分析および LC/MS 分析により行った。フルボキサムを処理した土壌から得た各面分における化合物の定量結果を下表に示す。

残留物の同定および定量結果を下表に示す。

土壌	土壌の抽出液中の残留物の残留率 (%IAR)								
	残留物	処理後日数 (日)							
		0	7	14	28	59	90	121	184
非滅菌	フルボキサム								
	合計								
滅菌	フルボキサム								
	合計								
— : 非設定									

土壌	土壌の抽出液中の残留物の残留量 (mg/kg)								
	残留物	処理後日数 (日)							
		0	7	14	28	59	90	121	184
非滅菌	フルボキサム								
	合計								
滅菌	フルボキサム								
	合計								
— : 非設定									

溶媒抽出された放射能を HPLC によるコクロマトグラフィー分析したところ、非滅菌土壌では、残留物として親化合物のフルボキサムおよび代謝物の ^{14}C のみが、滅菌土壌試料ではフルボキサムのみが検出された。非滅菌土壌において、処理後 0 日目のフルボキサムの残存率は mg/kg の mg/kg % IAR (mg/kg) であった。 mg/kg は処理後 7 日目で mg/kg % IAR (mg/kg) 生成し、それ以降 14 日目までほぼ一定であり、 mg/kg % IAR 未満の存在量であった。一方、滅菌土壌試料中のフルボキサムの残留率は処理後 0 日目で mg/kg % IAR まで減少したが、 mg/kg および ^{14}C 等の代謝物は検出されなかった。

フルボキサムは土壌中の微生物による生分解により一部が CO_2 経路で CO_2 になり、同時に一部は土壌による吸着も起こることが分かった。 CO_2 から CO_2 までの間に生ずる代謝物が検出できなかったこと、非滅菌土壌と滅菌土壌における土壌残渣におけるフルボ酸画分およびフミン酸画分中の放射能分布の傾向が異なったことから、 CO_2 から無機化されるまでの間の分解物は、土壌に結合又は吸着され土壌結合残渣となるが、土壌に強く吸着され抽出されにくいと考えられた。よって、[^{14}C]フルボキサムの主要な代謝経路は、 CO_2 を生成し、さらに種々の代謝を経て CO_2 まで分解されるものであると推定した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌中運命)

(3) 半減期および90%消失時間

一次式による線形回帰分析の結果、被験物質の土壌中における分解速度定数 (k)、半減期 (DT₅₀) 及び90%消失期 (DT₉₀) はそれぞれ day^{-1} 、日、日であった。一方、処理後 日および 日における被験物質の実残存率が %IAR と %IAR であることから、実際の DT₅₀ はより短いと考えられる。また、非線形回帰分析の結果、分解速度定数 (k₁ 及び k₂) 及び DT₅₀ はそれぞれ day^{-1} 、 $\times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 及び 日であった (DT₉₀ はこの曲線では補外法での計算となる為求めなかった)。なお、一次式の相関係数の2乗 (R²) は 0.8874、2相性を示す非線形曲線の R² は 0.9918 であり、非線形曲線から求めた DT₅₀ がより実際の値に近いと判断した。以上より DT₅₀ は 日とした。

	速度定数(k)		DT ₅₀ (day)	DT ₉₀ (day)	相関係数の 2乗(R ²)
	k ₁	k ₂			
線形回帰分析					
非線形回帰分析					

* : 非線形分析の場合では補外法での計算となる為求めなかった。

フルポキサムの好気的土壌における推定代謝経路

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌中運命)

3) [^{14}C]フルボキサム好氣的土壌中運命試験

(資料 No.運命-4)

試験期間：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

供試標識化合物：

[^{14}C] フルボキサム
([^{14}C]フルボキサムと略す)
比放射能： MBq/mg
放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試土壌：

日本植物調節剤協会研究所芝生圃場 (茨城県牛久市)

土性	軽埴土(2004 年 11 月 12 日採取)
砂 (0.2 mm~2 mm)	38.2%
シルト (0.002 mm~0.02 mm)	32.7%
粘土 (<0.002 mm)	29.1%
有機炭素含有率(%)	3.81 % (38.1 g/kg)
pH	5.8 (H ₂ O) 5.0 (KCl) 5.4 (0.01 M CaCl ₂)
陽イオン交換容量	32.4 meq/100 g

試験方法：

(1) 物質収支

茨城の芝生圃場で採取した土壌 50 g (乾土換算) を、土壌層の厚さが約 3 cm となるように試験容器に加え、14 日間ブレインキュベーションした。

被験物質の [^{14}C]フルボキサムのアセトン溶液 50 μL を土壌に添加し、良く混和することで最大慣行施用量相当の 1.5 mg/kg 乾土土壌となるように調製した (実測濃度：1.58 mg/kg)。有機揮散性化合物 (VOC) および二酸化炭素 ($^{14}\text{CO}_2$) の捕集が可能なガスフローシステムに試験容器を接続し、インキュベーションした (24.1–25.4°C、遮光条件、土壌含水量が 40–60% を維持する為に 2 週間に 1 度滅菌精製水を添加)。

被験物質の処理後 59、121 および 184 日目に土壌を採取した。土壌はメタノールお

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壤中運命)

よびメタノール/精製水系の混合溶媒各 100 mL で 4 回抽出し混合した。抽出液の一部を減圧濃縮乾固後、フィルターろ過して、残留物の放射能を測定した。また、VOC および $^{14}\text{CO}_2$ 捕集液中の放射能を測定した。土壌抽出残渣は風乾後、一部を自動燃焼装置 (ASO) で燃焼処理後、放射能を測定した。土壌抽出残渣については、アルカリ分画法でフルボ酸画分、フミン酸画分およびフミン画分に分画し、各画分の放射能を測定した。

- (2) 分解物の同定および定量
各代謝物の定量は HPLC 分析、同定は HPLC 分析および LC/MS 分析により行った。
- (3) 半減期および 90% 消失時間
被験物質の土壌中における半減期 (DT_{50}) と 90% 消失期 (DT_{90}) は、一次式より求めた。一方、実測値の半減期 (DT_{50}) も求めた。

試験結果：

- (1) 物質収支
各画分の放射能分布を以下に示す。

土壌	処理後 日数(日)	[^{14}C]フルボキサム処理量に対する回収率 (%IAR)				
		抽出液	土壌抽出 残渣	VOC	$^{14}\text{CO}_2$	合計
井 滅 菌	59					
	121					
	184					

放射能の回収率は、全試料採取時点において処理量 (初期処理放射能: IAR) の % - % の範囲であり、良好な物質収支を得た。処理後の日数が経つにつれ溶媒で抽出できる放射能は減少し、処理後 日目で %IAR となった。一方、土壌残渣中の未抽出放射能は増加し、 日目で %IAR となった。被験物質由来の VOC は捕集されなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に生成して 日目で %IAR となった。

土壌抽出残渣のアルカリ分画による分布を下表に示す。

土壌	処理後 日数(日)	[^{14}C]フルボキサム処理量に対する回収率 (%IAR)			
		土壌残渣	フルボ酸	フミン酸	フミン
井 滅 菌	59				
	121				
	184				
括弧内は各画分の土壌残渣中に占める割合 (%)					

未抽出残渣の放射能は経時的に増加したが、フルボ酸画分、フミン酸画分およびフミン画分の %IAR は、いずれもほぼ同じであった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌中運命)

- (2) 分解物の同定および定量
 残留物の同定および定量結果を下表に示す。

土壌	[^{14}C]フルボキサム処理した土壌の抽出液中の残留量 (%IAR)			
	残留物	処理後日数 (日)		
		59	121	184
非滅菌	フルボキサム			
	合計			

土壌	[^{14}C]フルボキサム処理した土壌の抽出液中の残留量 (mg/kg)			
	残留物	処理後日数 (日)		
		59	121	184
非滅菌	フルボキサム			
	合計			

溶媒抽出された放射能を HPLC によるクロマトグラフィー分析したところ、残留物として親化合物のフルボキサムおよび代謝物の ^{14}C のみが検出された。処理後 59 日目のフルボキサムの残存率は $\%IAR$ (mg/kg) であった。 ^{14}C は 121 日 $\%IAR$ (mg/kg) 生成し、 184 日目までの減衰は認められなかった。

以上より、フルボキサムは土壌中の微生物による生分解により CO_2 になることが分かった。 ^{14}C から CO_2 までの間に生ずる代謝物が検出できなかったことから、 ^{14}C から無機化されるまでの間の分解物は土壌結合残渣となり土壌に強く吸着されたものと考えられた。よって、[^{14}C]フルボキサムの主要な代謝経路は、[^{14}C]フルボキサムと同様に ^{14}C への生分解を経て最終的に CO_2 への無機化であると推定した。

- (3) 半減期および 90% 消失時間
 一次式による線形分析の結果、被験物質の土壌中における分解速度定数 (k)、半減期 (DT₅₀) 及び 90% 消失期 (DT₉₀) はそれぞれ day^{-1} 、 日、 日と算出された。しかし、処理後 59 日目における被験物質の残存率がすでに $\%IAR$ であり、処理後 121 日目および 184 日目でも、 $\%IAR$ を割っているため、実際の DT₅₀ は 59 日未満と推定した。

	速度定数(k)	DT ₅₀ (day)	DT ₉₀ (day)	相関係数の 2 乗(R ²)
線形回帰分析				
実測値	—*		—*	—*

*: 実測値より判断しているため、計算値なし。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(土壌中運命)

フルボキサムの好氣的土壌における推定代謝経路

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 土壤中運命 〉

4) 嫌気的土壤中運命試験

本農薬は、12 生産第 8147 号 別紙 第 4 試験成績の提出についての別表 2 土壤中運命に関する試験成績 (3)嫌気的土壤中運命試験成績の③当該農薬の成分物質等の物理的・化学的性質からみて、水溶解度が 10 mg/L 以下 (2.42 mg/L) であり、土壌吸着係数(K_{f}^{adsoc})が 500 以上 (1,510 以上)であることから、当該農薬の成分物質等は、土壤中における移動性が低いと判断され、安全と認められることより試験成績の提出を行わない。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(土壤吸着)

4. 土壤吸着試験

¹⁴C-標識フルボキサムを用いた日本土壤における土壤吸着試験

(資料 No. 運命-5)

試験機関： SafePharm Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年： 2006 年

供試標識化合物：

[¹⁴C] フルボキサム
([¹⁴C] フルボキサムと略す)

比放射能： MBq/mg

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌吸着)

供試土壌： 使用した土壌の情報を以下に示す。

土壌名		宮崎土壌	埼玉土壌	栃木土壌	茨城土壌
土壌採取場所		宮崎県佐土原町 日本植物防疫 協会宮崎試験場	埼玉県 岡部町 普通畑地	栃木県栃木市 人塚町栃木県 農試 栃木分場	茨城県牛久市結束町 日本植物防疫協会 研究所
土壌分類		砂丘未熟土	黒ボク土 (火山灰土壌)	灰色低地土	黒ボク土 (火山灰土壌)
pH (H ₂ O) ⁽¹⁾		5.9 (25℃)	5.6 (20℃)	6.4 (19℃)	6.3 (20℃)
pH (CaCl ₂) ⁽¹⁾		5.5 (25℃)	5.4 (20℃)	5.7 (18℃)	5.8 (20℃)
有機炭素 C (腐食)、10 g / kg ⁽²⁾		0.63 (1.08)	3.17 (5.47)	1.72 (2.97)	5.28 (9.11)
陽イオン交換容量、cmol _c / kg ⁽³⁾		5.2	24.6	15.3	31.5
リン酸吸収係数、10 mg / kg ⁽⁴⁾		370	1840	830	2040
最大含水量、10 g / kg ⁽⁵⁾		37.0	86.1	50.8	103.7
(6) 粒 径 組 成	極粗砂 2.0~1.0 mm、wt%	0.1	0.8	< 0.1	< 0.1
	粗砂 1.0~0.5 mm、wt%	1.0	5.2	0.3	0.5
	中砂 0.5~0.25 mm、wt%	5.9	12.7	4.2	4.6
	細砂 0.25~0.10 mm、wt%	77.2	14.3	17.6	16.0
	極細砂 0.10~0.05 mm、wt%	6.9	10.9	15.7	12.4
	シルト 0.05~0.002 mm、wt%	5.4	40.4	41.7	47.0
	粘上 < 0.002 mm、wt%	3.5	15.7	20.5	19.5
土性 (USDA 法)		S (砂土)	L (壤土)	L (壤土)	L (壤土)
主要粘土鉱物 (A: アロペン、Ch: 緑泥 石、Kn: カオリン鉱物、Vt: パーミキュライト) ⁽⁷⁾		A	A、Ch-Vt ⁽⁸⁾	Kn	Ch、A
OECD 土壌分類 ⁽⁹⁾		タイプ 5 に 類似	タイプ 4 に 合致	タイプ 3 に 類似	タイプ 2 に 類似

⁽¹⁾ ガラス電極法「土壌環境分析法」、土壌環境分析法編集委員会編、博友社 (1997)、⁽²⁾ アリソン法「METHODS OF SOIL ANALYSIS」、⁽³⁾ ショーレンベルガー法「土壌環境分析法」、土壌環境分析法編集委員会編、博友社 (1997)、⁽⁴⁾ リン酸アンモニウム液法「土壌環境分析法」、土壌環境分析法編集委員会編、博友社 (1997)、⁽⁵⁾ ヒルガード法「京大農芸化学実験書 第 1 巻」、⁽⁶⁾ ピペット法—USDA 法「土壌標準分析・測定法」、⁽⁷⁾ X 線回折法、⁽⁸⁾ Ch-Vt: 緑泥石・パーミキュライト中間体、⁽⁹⁾ 社団法人 日本植物防疫協会 研究所よりの情報

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(土壌吸着)

試験方法：

農林水産省農産園芸局長通知 12 農産第 8147 号に従って OECD ガイドライン 106 に準拠した試験を実施した。風乾土（宮崎土壌 約 2.5 g、埼玉土壌 約 0.5 g、栃木土壌 約 1g および茨城土壌 約 0.5 g）に 0.01 M CaCl₂ 溶液 25 mL を加え、25±2°C で 12 時間以上予備振とうした後、[TR-¹⁴C]フルボキサムをアセトニトリルに溶解し、その 25 μL を土壌に添加した。なお、土壌に添加した時の 0.01 M CaCl₂ 溶液に対する濃度が 0.010、0.050、0.100、0.250 および 0.500 mg/L になる溶液を調製して添加した。添加後、25±2°C で 24 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液の放射能を測定し、吸着係数 K' 及び Freundlich 吸着係数 K_F^{ads} を求めた。

結果

Freundlich 吸着係数

土壌採取場所	土 性	1/n	K_F^{ads}	r^2	OC%	$K_F^{ads,oc}$
宮崎	S (砂土)					
埼玉	L (壤土)					
栃木	L (壤土)					
茨城	L (壤土)					

回収率

処理液濃度 (mg/L)	回収率 (%)
0.500	
0.250	
0.100	
0.050	
0.010	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

5. 水中運命に関する試験

1) [^{14}C -]フルボキサムの加水分解運命試験

(資料 No. 運命-6)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：

[^{14}C -] フルボキサム
([^{14}C -]フルボキサムと略す)
比放射能： MBq/mg
放射化学的純度： %

試験方法：

[^{14}C -]フルボキサムの加水分解性を、予備的に調べるために、以下に示す pH 4、7 および 9 の緩衝液に 0.42 mg/L となるように被験物質を添加し、添加直後および 50℃、暗所、5 日間後の被験物質濃度を測定した。

pH4、7 および 9 の緩衝溶液

pH	組成
4.0	0.02 M CH_3COOH 82 mL
	0.02 M CH_3COONa 18 mL
	上記の 2 液を混合した。
7.0	0.01 M NaOH 29.63 mL
	0.01 M KH_2PO_4 50 mL
	上記の 2 液を混合し 100 mL に定容した。
9.0	0.01 M NaOH 21.30 mL
	0.01 M H_3BO_3 in 0.01 M KCl 50 mL
	上記の 2 液を混合し 100 mL に定容した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

試験結果：

放射能の物質収支は、全採取時点を通し全ての試料で %から %IAR(初期処理放射能に対する割合)の範囲にあり、定量的に回収された。

すべての pH で初期濃度(0.417 mg/L)に対し、被験物質のフルボキサムは %IAR 以上残存し、減衰率は %(pH 4.0)、 %(pH 7.0)および %(pH 9.0)と 10%以下であった。

本化合物は、初期処理放射能(IAR)に対して、50℃、5 日間で減少率が 10%以下であったため、OECD のガイドライン 111 に従い、フルボキサムの半減期は 25℃で 1 年以上とした。以上の結果より、加水分解運命試験は、50℃、5 日間の予備試験のみとし 25℃、30 日間の運命試験は、実施しなかった。

緩衝液	残存量(%)		減衰率(%)
	0日後	5日後	
pH 4			
pH 7			
pH 9			

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

2) [¹⁴C-]フルボキサムの水中光分解運命

(資料 No.運命-7)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

供試標識化合物：

[¹⁴C] フルボキサム
([¹⁴C]フルボキサムと略す)
比放射能： MBq/mg
放射化学的純度： %

供試水：

	蒸留水	自然水
採取場所	蒸留水(和光純薬工業(株) カタログ番号 047-16783)	神奈川県足柄上郡開成町 の酒匂川
採取年月日	(購入品、Lot EWR8692)	2005 年 9 月 16 日
pH	7.54	7.79
滅菌の有無	有、試験の前に除菌フィル ターによりろ過滅菌した。	有、除菌フィルターにより ろ過滅菌した。

光源：

	光照射区	暗所対照区
光源の種類	キセノンランプ	なし
規格	SUNTEST CPS+ (Heraeus 社製)	
分光分布	290 nm～800 nm	
光学フィルター の使用	有(290 nm 以下を除外)	
光強度	平均 700.5 W/m ²	-
照射波長域	290 nm～800 nm	-

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

試験概要：

	光照射区	暗所対照区
溶解補助剤の使用の有無	有(アセトニトリル；供試水 10mL につき 20 μ L)	有(アセトニトリル；供試水 10mL につき 20 μ L)
試験濃度	0.408 mg/L	0.408 mg/L
試験温度	25.0 $^{\circ}$ Cから 25.1 $^{\circ}$ C	25.0 $^{\circ}$ C
試験期間	2005 年 10 月 19 日より 2005 年 10 月 25 日の 143 時間	2005 年 10 月 19 日より 2005 年 10 月 25 日の 143 時間
試験容器の材質・形状	共栓つき石英試験管	共栓つきガラス製試験管
分析方法	試験溶液、洗浄液に分けて分析、物質収支はそれぞれの合計とした。	試験溶液、洗浄液に分けて分析、物質収支はそれぞれの合計とした。

試験方法：

滅菌蒸留水および滅菌自然水中のフルボキサムの濃度が 0.408 mg/L の試験溶液に人工光 (光強度 700.5 W/m²、照射波長域 290 nm から 800 nm、光照射時の温度 25.0 $^{\circ}$ C から 25.1 $^{\circ}$ C) を 143 時間 (6.0 日間、太陽光換算で 42.3 日相当) 連続照射して、フルボキサムの分解速度定数 (k)、半減期 (DT₅₀lab)、90%消失期 (DT₉₀lab)、太陽光換算での半減期 (DT₅₀sun) および 90%消失期 (DT₉₀sun) を求めた。一方、各採取時点において試験溶液中の残留物の定量を行った。対照区として、暗所での試験 (温度 25.0 $^{\circ}$ C) も併せて実施した。また、フルボキサムの水中光分解に生物学的な影響が関与していないことを確認した。

試験結果：

表 1 および表 2 に残留物の残存率(% IAR)の経時的变化を示す。表 3 および表 4 に残留物の残留量(mg/L)の経時的变化を示す(残留量はフルボキサムの分子量換算で求めた)。試料の物質収支は全採取時点を通し、全ての試料で から % IAR の範囲であり、定量的に回収されたと判断した。

全ての試料において、初期処理放射能 (IAR) に対して 10%を超えるピークは検出されず、放射能の大部分がフルボキサム由来であった (表 1 および表 2)。

滅菌蒸留水の光照射区では、フルボキサムは他の処理区よりも速く減衰した(% IAR)。定性分析で同定した は、処理開始直後でも % IAR 確認され、一時 % IAR(処理 時間後)まで減衰したが、照射終了時点の処理 時間後で % IAR まで増加した。それ以外に微量の未知代謝物が検出された(最大 % IAR、 ; 処理 時間後)。

滅菌自然水の光照射区では、 は、最大 % IAR 検出された(処理 時間後)。それ以外に微量の未知代謝物が検出された(最大 % IAR、 ; 処理 時間後)。

滅菌蒸留水の暗対照区においてフルボキサムは減衰せず、処理 時間後で % IAR 残存していた。 のみが最大 % IAR(処理 時間後)検出された。それ以外の分解物は検出されなかった。

滅菌自然水の暗対照区においてもフルボキサムは減衰せず、処理 時間後で % IAR 残存していた。 は検出されなかった。それ以外に微量の未知代謝物

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

が検出された(最大 % IAR、 ; 処理 時間後)。

表 1. 光照射区の残留物の経時的変化 (% IAR)

供試水	残留物	照射時間(hr)						
		0.0	2.0	23.0	46.0	51.7	119.0	143.0
滅菌 蒸留水	フルボキサム							
	合計							
滅菌 自然水	フルボキサム							
	合計							

nd:検出限界以下

表 2. 暗所対照区の残留物の経時的変化 (% IAR)

供試水	残留物	照射時間(hr)						
		0.0	2.0	23.0	46.0	51.7	119.0	143.0
滅菌 蒸留水	フルボキサム							
	合計							
滅菌 自然水	フルボキサム							
	合計							

nd:検出限界以下

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(水中運命)

表 3. 光照射区の残留物の経時的変化 (mg/L)

供試水	残留物	照射時間(hr)						
		0.0	2.0	23.0	46.0	51.7	119.0	143.0
滅菌蒸留水	フルボキサム							
	合計							
滅菌自然水	フルボキサム							
	合計							

残留量はフルボキサム換算。nd:検出限界以下

表 4. 暗所対照区の残留物の経時的変化 (mg/L)

供試水	残留物	照射時間 (hr)						
		0.0	2.0	23.0	46.0	51.7	119.0	143.0
滅菌蒸留水	フルボキサム							
	合計							
滅菌自然水	フルボキサム							
	合計							

残留量はフルボキサム換算。nd:検出限界以下

LC/MS を用いた定性分析により、参照物質のフルボキサムとの擬分子イオン[M+H]⁺ および付加イオンを含めたフラグメントパターンが一致した。同様に のフラグメントパターンが一致した。

HPLC コクロマトグラムと LC/MS のフラグメントパターンが一致したことから、それぞれの残留物ピークはフルボキサムおよび であると同定した。

滅菌自然水中および滅菌蒸留水中の光照射区 時間後の予備試料の から については、マススペクトルは得られたが構造推定には至らなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（水中運命）

フルボキサムの推定水中光分解経路

滅菌蒸留水中および滅菌自然水中のフルボキサムの半減期は、太陽光換算で
および 日であった。

滅菌蒸留水中および滅菌自然水中のフルボキサムの半減期を下表に示す。

供試水	光照射区		暗所対照区
	人工光 DT ₅₀ lab (day)	太陽光換算* DT ₅₀ sun (day)	DT ₅₀ lab (day)
滅菌蒸留水			
滅菌自然水			

*:北緯35° 春の太陽光換算値

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈水中運命〉

太陽光下におけるフルボキサムの半減期(DT_{50 sun})及び90%消失期(DT_{90 sun})の計算例を以下に示す。

太陽光下(北緯35度(東京)、春(4月~6月))で推定される半減期(DT_{50 sun})を(1)式に従って求めた。北緯35度(東京)、春(4月~6月)における全天日射量の1日積算平均値が14.6 MJ/m²/day(平成10年版理科年表、1974年~1990年の累年平均値)、太陽光の全波長の放射照度に対する290~800 nmの放射照度の割合が58.512%(日本工業規格 二次基準結晶系太陽電池セル規定の基準太陽光の分光放射照度分布(JIS C 8911-1998))、及び本試験における光強度が700.5 W/m²であることから、太陽光下における滅菌蒸留水中のフルボキサムの半減期を(2)式を用いて計算し、日となった。同様に90%消失期を(3)式を用いて計算し、日となった。

$$DT_{50\ sun} = \frac{I_{290-800} \times DT_{50\ lab} \times 24(\text{hrs}) \times 3600(\text{sec}) \times 10^{-6}}{I_0 \times (290\sim 800\text{nmの累積積分放射照度}) / (\text{全波長の累積積分放射照度})} \quad (1)\text{式}$$

DT_{50sun} : 太陽光下での推定水中半減期
 I₂₉₀₋₈₀₀ : キセノンランプの光強度、700.5 W/m²
 DT_{50lab} : 滅菌蒸留水中におけるフルボキサムの半減期 24.1 day
 DT_{90lab} : 滅菌蒸留水中におけるフルボキサムの90%消失期 80.1 day
 I₀ : 全天日射量の1日積算平均値、14.6 MJ/m²/day
 290~800 nmの累積積分放射照度 : 585.12 W/m²
 全波長の累積積分放射照度 : 1000.00 W/m²

(2)式

(3)式

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(代謝・環境まとめ)

代謝・環境のまとめ

動物

[¹⁴C]あるいは [¹⁴C]標識したフルボキサム ([¹⁴C]あるいは [¹⁴C]フルボキサムと略す) を、3 または 300 mg/kg で単回経口投与した。

3 mg/kg の [¹⁴C]あるいは [¹⁴C]フルボキサムを単回経口投与した場合、 C_{max} および AUC_{120} は、雄よりも雌で高かった。 T_{max} も、雌で遅く、これは雌での吸収時間が長くなっていることを示唆していた。300 mg/kg の投与量では C_{max} および AUC_{120} が低投与群より増大していたが、この増加は投与量に比例した増加を下回り、高投与量での吸収率が低投与群より減少していることを示していた。放射能の吸収と消失は高投与量において緩やかであった。各投与量での全血における濃度が血漿の濃度よりも低いことから、フルボキサムは赤血球への分布が少ないことが伺える。 $T_{1/2}$ は、 から 時間であり、高投与量は - 時間であった。両ラベル体の経口投与時の血中における薬物動態は、ほぼ同様であった。

バランス試験では、低投与量および高投与量の経口投与後、尿中に投与量の が、糞中に が排泄された。さらに、ほぼすべてが、投与後 に排泄された。組織での代謝プロファイルは両性とも定性的に同じであった。 はすべての組織で主要代謝物であった。尿中の主な代謝物は 糞中では、 であった。また、胆汁を LC/MS 分析した結果、胆汁の主代謝物は であった。

組織分布試験で [¹⁴C]標識の 3 または 300 mg/kg の経口投与を行った結果、

雄では、低投与量の半減期が 、高投与量 であった。雌では、 であったが、高投与量では であり、 は無かった。

3 mg/kg の経口投与での胆管カニューレションラットで、吸収率は雌雄で、胆汁、尿、肝臓、屍体の合計として と評価された。

ラットでのフルボキサムの代謝は、

植物

本農薬は、12 生産第 8147 号 別紙 第 4 試験成績の提出についての別表 2 植物代謝運命に関する試験成績 ① 食品の用に供される農作物 (特用作物および家畜の飼料の用に供される農作物を含む。) 以外の農作物に使用される場合に該当するため、試験成績の提出を行わない。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(代謝・環境まとめ)

上 壤

好氣的湛水土壤中運命試験については、本農薬が水田作物への適用がないため、12生産第8147号 別紙 第4 試験成績の提出についての別表2 土壤中運命に関する試験成績 (1)好氣的湛水土壤中運命試験成績、に記載される「水田において使用されない」に該当し、このことから試験成績の提出を行わない。

[^{14}C]あるいは[^{14}C]フルボキサムを用いた好氣的条件下での芝生圃場の土壤における運命試験を実施した。フルボキサムの分解は両ラベル体共に、比較的緩やかであった。土壤中での半減期は[^{14}C]フルボキサムでは、 \quad 、[^{14}C]フルボキサムでは \quad であり、登録保留基準である180日(圃場)を容器内試験においても下回る結果となった。ラベル位置の違いによるフルボキサムの減衰および代謝物の消長に

主分解物として \quad が同定された。 \quad の減衰は認められなかったが、処理後184日までにフルボキサム換算で処理量の

[^{14}C]フルボキサムの土壤吸着係数を日本の4土壤(茨木、栃木、埼玉および宮崎土壤)を用いて測定した(資料 No. 運命-5)。その結果、土壤吸着係数(Freundlich吸着係数) K_F^{ads} 値は12~80で、 $K_F^{ads}oc$ 値は1,510~1,980であり、土壤への吸着性は高いと考えられる。

嫌氣的土壤中運命試験については、12生産第8147号 別紙 第4 試験成績の提出についての別表2 土壤中運命に関する試験成績 (3)嫌氣的土壤中運命試験成績の③当該農薬の成分物質等の物理的・化学的性質からみて、水溶解度が10 mg/L以下(2.42 mg/L)であり、土壤吸着係数が500以上($K_F^{ads}oc$:1510~1980)であることから、当該農薬の成分物質等は、土壤中における移動性が低いと判断され、安全と認められることより試験成績の提出を行わない。

加 水 分 解

[^{14}C]フルボキサムを用いて、予備試験を行った結果、pH 4、7および9の緩衝液中において50℃、5日間でフルボキサムの残存率が90%以上であり、フルボキサムの25℃における半減期は

水 中 光 分 解

[^{14}C]フルボキサムを用いて、滅菌蒸留水および滅菌自然水中の光分解性について調べた。フルボキサムの濃度が0.41 mg/Lの試験溶液に人工光(光強度701 W/m²、照射波長域290 nmから800 nm、光照射時の温度25℃)を143時間(6日間、太陽光換算で42日相当)連続照射した。

全ての試料において、初期処理放射能(IAR)に対して10%を超えるピークはフルボキサムを除いて検出されず、

滅菌蒸留水中および滅菌自然水中の太陽光換算したフルボキサムの半減期は \quad および \quad であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
（代謝・環境まとめ）

フルボキサムの推定代謝経路

本資料に記載された情報にかかるとの権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(代計・袋機まとも)

フルボキサム代謝物一覧

単位：%IAR (臓器のみ%TRR)

動物体内運命	ラベル	代謝分解物		768 時間	同放射能の合計	投与量に対する回収率 (%)	
		低投与量	48 時間後 雄 雌				
水中 運命	水中光分解 ラベル	糞	高投与量	72 時間後 雄 雌			
			低投与量	48 時間後 雄 雌			
		尿	高投与量	72 時間後 雄 雌			
			低投与量	24 時間後 雄 雌			
		臓器	血液	低投与量	1 時間後 雄 雌		
				高投与量	6 時間後 雄 雌		
			肝臓	低投与量	1 時間後 雄 雌		
				高投与量	6 時間後 雄 雌		
			腎臓	低投与量	1 時間後 雄 雌		
				高投与量	6 時間後 雄 雌		
		土壌中 運命	ラベル	非滅菌 184 日			
				滅菌 184 日			
水中 運命	ラベル	非滅菌 184 日					
		照射区 143 時間 照射対照区 143 時間	滅菌残留水				
			滅菌自然水				
			滅菌残留水				

nd : not detect na : not available

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[附]

フルボキサムの開発年表