

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

農薬抄録

フルピラジフロン

(殺虫剤)

作成年月日 平成 年 月 日

バイエルクロップサイエンス株式会社

作成責任者・所属

連絡先	(社名)	(担当部)	(担当者名)	(TEL)
バイエルクロップサイエンス(株)				

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

目 次

	頁
I 開発の経緯	1
II 物理的・化学的性状	5
III 生物活性	24
IV 適用及び使用上の注意	28
V 残留性及び環境中予測濃度関係	29
1. 作物残留試験	29
2. 家畜（乳牛及び採卵鶏）残留試験〔参考〕	31
3. 家畜代謝試験〔参考〕	43
4. 土壌残留試験	85
5. 環境中予測濃度算定関係	88
VI 有用動植物等に及ぼす影響	91
1. 水産動植物に対する影響	91
2. 水産動植物以外の有用生物への影響	99
VII 使用時安全上の注意、解毒法等	101

目 次 (続 き)

	頁
VIII 毒性	毒 - 1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒 - 7
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒 - 11
(3) 皮膚感作性	毒 - 14
(4) 急性神経毒性	毒 - 16
(5) 急性遅発性神経毒性	毒 - 26
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒 - 27
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒 - 55
(8) 90日間反復吸入毒性	毒 - 56
(9) 反復経口投与神経毒性	毒 - 57
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒 - 62
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒 - 63
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒 - 132
(13) 変異原性	毒 - 159
(14) 生体の機能に及ぼす影響	毒 - 178
(15) その他	毒 - 181
2. 原体混在物および代謝物	
(1)	毒 - 194
(2)	毒 - 215
(3)	毒 - 239
3. 製剤	
製剤毒性	毒 - 249
IX 動植物及び土壌等における代謝分解	代謝動態 - 1
1 動物代謝	代謝動態 - 30
2 植物代謝	代謝動態 - 115
3 土壌中動態	代謝動態 - 138
4 水中動態	代謝動態 - 179
5 土壌吸着性	代謝動態 - 192
6 その他〔参考資料〕	代謝動態 - 203
7 代謝分解(代謝動態試験)の要約	代謝動態 - 297
開発年表	附 - 1

I. 開発の経緯

フルピラジフロン (flupyradifurone) はドイツ バイエルクロップサイエンス社 (Bayer CropScience AG) により開発されたブテノライド (butenolide) 骨格を有する新規有効成分である。フルピラジフロンは、吸汁性害虫及び甲虫目の咀嚼性害虫のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) へのアゴニストとして殺虫活性を示すと考えられている。なお、Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) による殺虫剤の作用機構分類では、nAChR へのアゴニストであるネオニコチノイド系農薬がサブグループ 4A であるのに対し、本品はサブグループ 4D とされている。

我が国においては、バイエルクロップサイエンス株式会社が水稻及び 各作物で社内検討を進めてきた。

同社は、フルピラジフロン 200g/L 液剤 (コード) を用いて 年 (年度) より の防除を対象に、一般財団法人日本植物防疫協会での各種試験を開始した。

また同社は、水稻の甲虫目の害虫を対象に 年 (平成 年) よりフルピラジフロン 4% 粒剤 (コード: 旧 BCI-111 粒剤、現 KUI-1201 粒剤) の一般財団法人日本植物防疫協会での委託試験を開始した。なお、フルピラジフロン 4% 粒剤の開発は 年 (平成 年) からバイエルクロップサイエンス株式会社とクミアイ化学工業株式会社との共同開発となり、KUI-1201 粒剤の開発コードで各種試験が実施されている。

なお、後述する海外 (米国等) で申請中の使用基準案及び残留農薬基準値案に基づき、バイエルクロップサイエンス株式会社は 2013 年 (平成 25 年) 8 月 9 日付けで我が国における残留農薬基準値の設定要請を厚生労働省に対して行っている。

海外における開発及び評価状況

各国における本品の開発はドイツ バイエルクロップサイエンス社及びその各国法人により進められている。北米 (米国、カナダ及びメキシコ)、ブラジル、豪州、欧州各国において農薬登録申請がなされ、また OECD の Global Joint Review (評価担当国: 豪州、米国、カナダ及びメキシコの 4 カ国) としての評価が進められた。米国では 2015 年 1 月 15 日付けで農薬登録がなされた。

海外では、これまでに茎葉散布及び土壌処理用に液剤 (フルピラジフロン 200g/L 液剤) と種子処理用のフロアブル製剤 (フルピラジフロン 480g/L 種子処理用フロアブル) の 2 製剤が開発されており、これら適用作物及び適用害虫は、200g/L 液剤が穀類、野菜類、果樹類、ナッツ類、アルファルファ等の牧草のアブラムシ類、コナジラミ類及びヨコバイ類である。

主要農業国である米国での残留農薬基準値と残留試験での使用基準を、次頁に示す。

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

米国における残留農薬基準値と残留試験での使用基準

作物群	処理方法	使用回数	処理間隔 日数 (日)	単回 処理量 (g ai/ha)	作期当り 総処理量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留基準値 (ppm)
根菜類 (てんさいを除く) (CSG 1B)	茎葉散布	2	10	205	410	7	0.90
塊茎及び球茎 野菜類 (CSG 1C)	茎葉散布	2	10	205	410	7	0.05
鱗茎野菜類 (CSG 3-07)	茎葉散布	2	10	205	410	7	CSG3-07A : 0.09 CSG3-07B : 3.0
あぶらな科野菜類以外の葉菜類 (CG 4)	茎葉散布	2	1	205	410	1	CSG 4A: 30 CSG: 4B: 9.0
あぶらな科野菜 (頭部及び葉柄) (CSG 5A)	茎葉散布	2	7	205	410	1	6.0
あぶらな科葉菜類 (greens) (CSG 5B)	茎葉散布	2	7	205	410	1	40
マメ科野菜 (さや付) (CSG 6A)	茎葉散布	2	10	205	410	7	3.0
マメ科野菜 (多肉質)	茎葉散布	2	10	205	410	7	2.0
豆類 (乾燥、さや無し) (CSG 6C)	茎葉散布	2	10	205	410	7	大豆以外 : 3.0 大豆 : 1.5
果菜類 (CG 8-10)	土壌処理	1	7	410	410	45	1.5
	茎葉散布	2		205		1	
うり科野菜類 (CG 9)	土壌処理	1	7	410	410	21	0.40
	茎葉散布	2		205		1	

CG : crop group、CSG : crop sub-group

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

米国における残留農薬基準値と残留試験での使用基準（続き）

作物群	処理方法	使用回数	処理間隔 日数 (日)	単回 処理量 (g ai/ha)	作期当り 総処理量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留基準値 (ppm)
かんきつ 果実類 (CG 10-10)	土壌処理	1	10	410	410	30	3.0
	茎葉散布	2		205		1	
	土壌処理 及び茎葉 散布処理 の体系処 理 (ブラジルの使用基準案、米国のインポートトレランス申請用)	土壌1 + 散布2	土壌処理 及び第1回 散布処理 の間は90 日間、 散布処理 は15日間	土壌：1500 散布：205	1700	0	
仁果果実類 (CG 11-10)	茎葉散布	2	10	205	410	14	0.70
ぶどう (CSG 13-07F)	土壌処理	1	10	410	410	30	3.0
	茎葉散布	2		205		0	
いちご クランベリー (CSG 13-07G)	茎葉散布	2	10	205	410	0	1.5
ブルーベリー ハックルベリー (CSG 13-07B)	茎葉散布	2	7	205	410	3	4.0
ナッツ類 (CG14-12)	茎葉散布	2	14	205	410	7	0.02
穀類 (米を除く) (CG15)	茎葉散布	2	7	205	410	21	穀粒(米及び とうもろこし を除く)：3.0, とうもろこ し：0.05
棉	茎葉散布	2	10	205	410	21	0.80

CG : crop group、CSG : crop sub-group

米国における残留農薬基準値と残留試験での使用基準（続き）

作物群	処理方法	使用回数	処理間隔 日数 (日)	単回 処理量 (g ai/ha)	作期当り 総処理量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留基準値 (ppm)
コーヒー豆	土壌処理 及び茎葉 散布処理 の体系処 理 (ブラジルの使用基準案、米国のインポートトランス申請用)	土壌1 + 散布3	土壌処理 及び第1回 散布処理 の間は90 日間、 散布処理 は15日間	土壌：600 散布：200	1200	0	1.5
ホップ	茎葉散布	1	—	410	410	21	10
らっかせい	茎葉散布	2	10	205	410	7	0.04
アルファルファ	茎葉散布	2	10	205	410	7	forage : 10 hay : 20

米国における畜産物の残留基準値案

乳：0.15ppm

牛、山羊、羊、馬の肉類：1.0 ppm

豚の肉類：0.01 ppm

牛、山羊、羊、馬の脂肪：0.20 ppm

豚の脂肪：0.01 ppm

牛、山羊、羊、馬の可食部：1.0 ppm

豚の可食部：1.0 ppm

卵：0.01ppm

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

フルピラジフロロン (flupyradifurone) (ISO 申請中)

2) 別名

商品名：シバント (Sivanto)

試験名：BYI 02960 (有効成分)、BCI-111 粒剤及び KUI-1201 粒剤 (製剤)

3) 化学名

IUPAC 名：

4-[(6-クロロ-3-ピリジルメチル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]フラン
-2(5H)-オン

IUPAC 名 (英名)：

4-[(6-chloro-3-pyridylmethyl)(2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

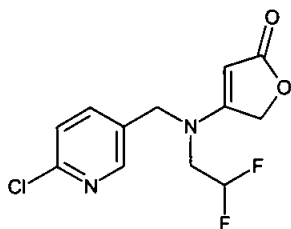
CA 名：

4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル] (2,2-ジフルオロエチル)アミ
ノ]-2(5H)-フラノン

CA 名 (英名)：

4-[[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl] (2,2-difluoroethyl)amino]-2(5H)-
furanone

4) 構造式



5) 分子量

288.68 g/mol

6) 分子式

$C_{12}H_{11}ClF_2N_2O_2$

7) CAS No.

951659-40-8

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

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	結果
1) 外観・形状及び臭気：	白色粉末、非特異的な弱い臭気。 (2011年報告)
2) 密度：	$D_4^{20} = 1.43$ (OECD 109、ピクノメーター法) (2011年報告、GLP)
3) 融点：	69.0°C (OECD 102 示差走査熱量測定法) (2010年報告、GLP)
4) 沸点：	270°Cから始まる発熱分解のため、測定不能。 (OECD 103、示差走査熱量測定法) (2010年報告、GLP)
5) 蒸気圧：	20°C : 9.1×10^{-7} Pa 25°C : 1.7×10^{-6} Pa 50°C : 2.6×10^{-5} Pa (OECD 104 蒸気圧天秤法) (2008年報告、GLP)
6) 溶解度： (水及び有機溶媒)	水溶解度 (20°C) (OECD 105、フラスコ法) pH 4 : 3.2 g/L、 pH 7 : 3.2 g/L、 pH 9 : 3.0 g/L (2011年報告、GLP) 有機溶媒溶解度 (20°C) (フラスコ法) メタノール : >250 g/L n-ヘプタン : 0.0005 g/L トルエン : 3.7 g/L ジクロロメタン : >250 g/L アセトン : >250 g/L 酢酸エチル : >250 g/L ジメチルスルホキシド : >250 g/L (2011年報告、GLP)
7) 解離定数：	$1 < \text{pH} < 12$ の範囲において非解離 (23°C) (OECD 112、分光光度法) (2011年報告、GLP)

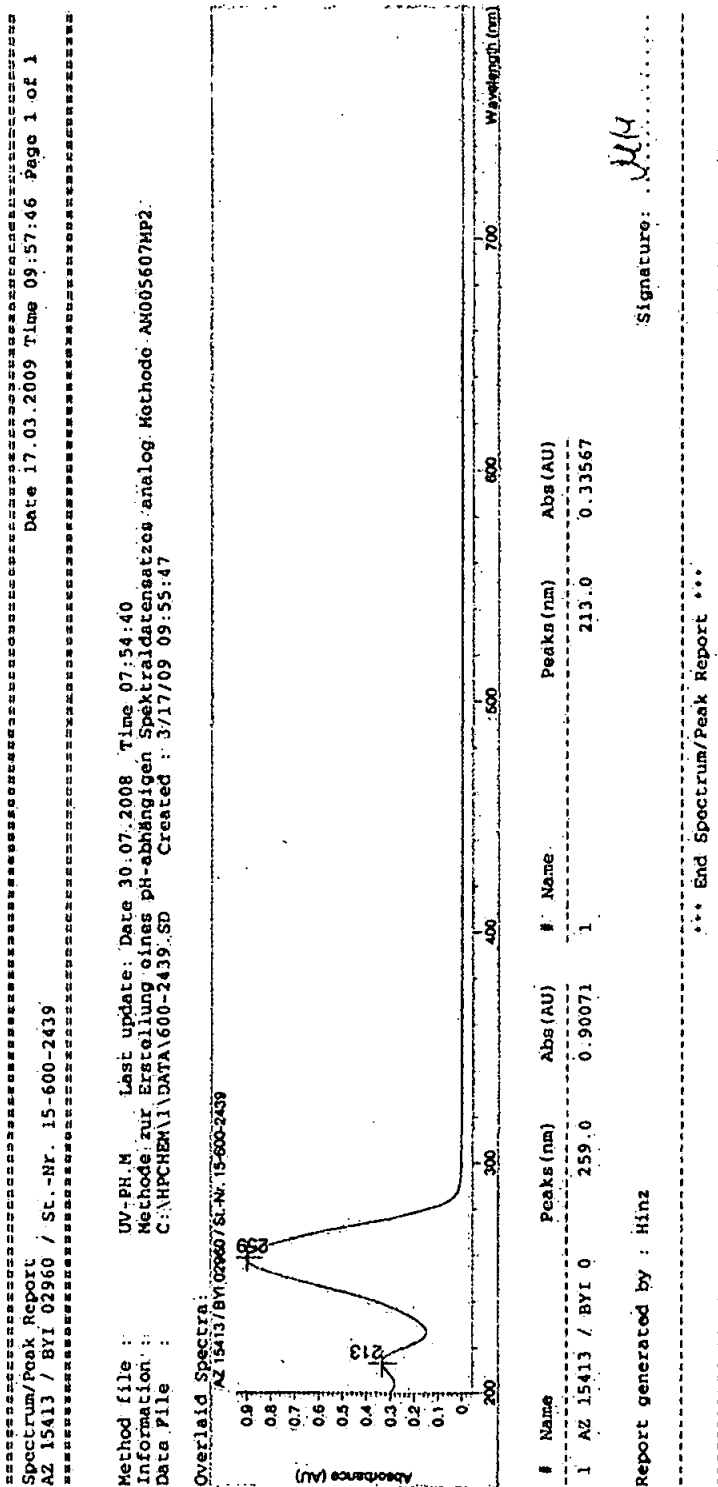
項目	結果																												
8) 分配係数： (n-オクタノール/水)	log Pow = 1.2 (pH 4, 7 及び 9) (OECD 117、HPLC 法、カラム温度：25℃) (2011 年報告、GLP)																												
9) 生物濃縮性：	n-オクタノール/水 分配係数 (log Pow) が 3.5 未満であるため、当該試験の実施を省略する。																												
10) 土壌吸着性：	<table border="1"> <thead> <tr> <th>供試土壌</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>Oc%</th> <th>$K_F^{ads}_{oc}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>砂壌土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.5 に近似)</td> <td>2.077</td> <td>2.1</td> <td>98.9</td> </tr> <tr> <td>壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.4 に近似)</td> <td>2.213</td> <td>2.4</td> <td>92.2</td> </tr> <tr> <td>壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.3 に近似)</td> <td>2.354</td> <td>2.2</td> <td>107.0</td> </tr> <tr> <td>壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.2 に近似)</td> <td>3.822</td> <td>5.1</td> <td>74.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>(OECD106、バッチ平衡法) (2008 年、GLP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>供試土壌</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>Oc%</th> <th>$K_F^{ads}_{oc}$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>壤土 (火山灰土壌) (OECD 土壌 No.2 に類似)</td> <td>7.24</td> <td>4.85</td> <td>149</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2013 年、GLP)</p>	供試土壌	K_F^{ads}	Oc%	$K_F^{ads}_{oc}$	砂壌土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.5 に近似)	2.077	2.1	98.9	壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.4 に近似)	2.213	2.4	92.2	壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.3 に近似)	2.354	2.2	107.0	壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.2 に近似)	3.822	5.1	74.9	供試土壌	K_F^{ads}	Oc%	$K_F^{ads}_{oc}$	壤土 (火山灰土壌) (OECD 土壌 No.2 に類似)	7.24	4.85	149
供試土壌	K_F^{ads}	Oc%	$K_F^{ads}_{oc}$																										
砂壌土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.5 に近似)	2.077	2.1	98.9																										
壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.4 に近似)	2.213	2.4	92.2																										
壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.3 に近似)	2.354	2.2	107.0																										
壤土 (ドイツ) (OECD 土壌 No.2 に近似)	3.822	5.1	74.9																										
供試土壌	K_F^{ads}	Oc%	$K_F^{ads}_{oc}$																										
壤土 (火山灰土壌) (OECD 土壌 No.2 に類似)	7.24	4.85	149																										
11) 加水分解性：	pH 4、7 及び 9：加水分解に対して安定 (50℃、試験期間：5日間) (OECD111) (2011 年、GLP)																												
12) 水中光分解性：	<p>0.01M リン酸カリウム緩衝液：$t_{1/2}$ = 13.8 時間 (EPA 162-1、12 農産第 8147 号－水中光分解運命試験) [光強度：680 W/m² (300～800nm)、25±1℃] (2011 年、GLP)</p> <p>自然水 (滅菌湖水)：$t_{1/2}$ = 14.0 時間 (12 農産第 8147 号－水中光分解運命試験) [光強度：700W/m²、(300～800nm)、25±1℃] (2011 年、GLP)</p>																												

項 目	結 果
13) 安定性： 熱安定性	270～355℃において発熱分解。 (OECD 113、示差走査熱量測定法) (2010 年報告, GLP)
14) UV、IR、MS 及び NMR (¹ H 及び ¹³ C) スペクトル	
① UV	<p>10～12 頁を参照 (OECD101、UV-VIS) (2009 年、GLP)</p> <p>UV/VIS 分光計： HP 8453 システム No.： 689854 スペクトルバンド幅： 1nm 波長域： 200～800 nm セル層長： 1cm 温度： 室温 溶媒： メタノール</p>
② IR	<p>13 頁を参照 (Bayer CropScience AG、2009 年、GLP)</p> <p>機器： Bruker Tensor 37 ダイヤモンド ATR ユニット： Fa. Specac 範囲： 550～4000 cm⁻¹ 解像： 2 cm⁻¹ スキャン： 64 試料調製： ATR ユニットを用いて、 前処理を行わずに固体を 測定する。</p>
③ MS	<p>15 頁を参照 (エレクトロスプレー正イオン化[ESI+]法) (Bayer CropScience AG、2009 年、GLP)</p> <p>機器： Waters SQD キャピラリー電圧： 3 kV 質量範囲： 110 - 1000 Da スキャン速度： 5 scan/秒</p>

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

項 目	結 果
14) UV、IR、MS 及び NMR (^1H 及び ^{13}C) スペクトル (続き)	
④ ^1H -NMR	17 頁を参照 (パルスフーリエ変換) (Bayer CropScience AG、2009 年、GLP) 機器 : Bruker Avance II600 溶媒 : d_3 -アセトニトリル 内部標準 : TMS
⑤ ^{13}C -NMR	19 頁を参照 (パルスフーリエ変換) (Bayer CropScience AG、2009 年、GLP) 機器 : Bruker Avance II600 溶媒 : CDCl_3 内部標準 : d_3 -アセトニトリル (1.3 ppm)

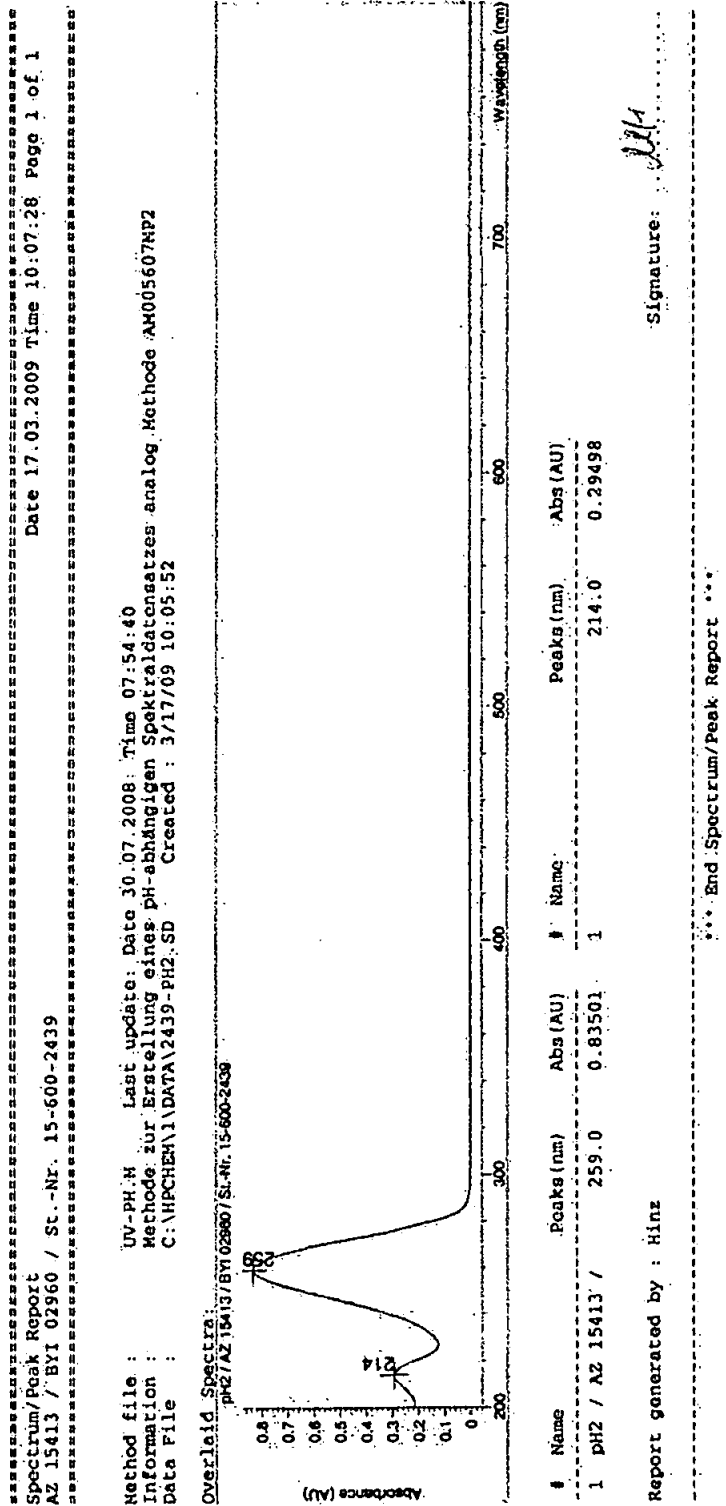
14) -① UV スペクトル (中性)



測定結果 (溶媒: メタノール)

極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (1000cm ² /mol)
213	9615.06
259	25800.49

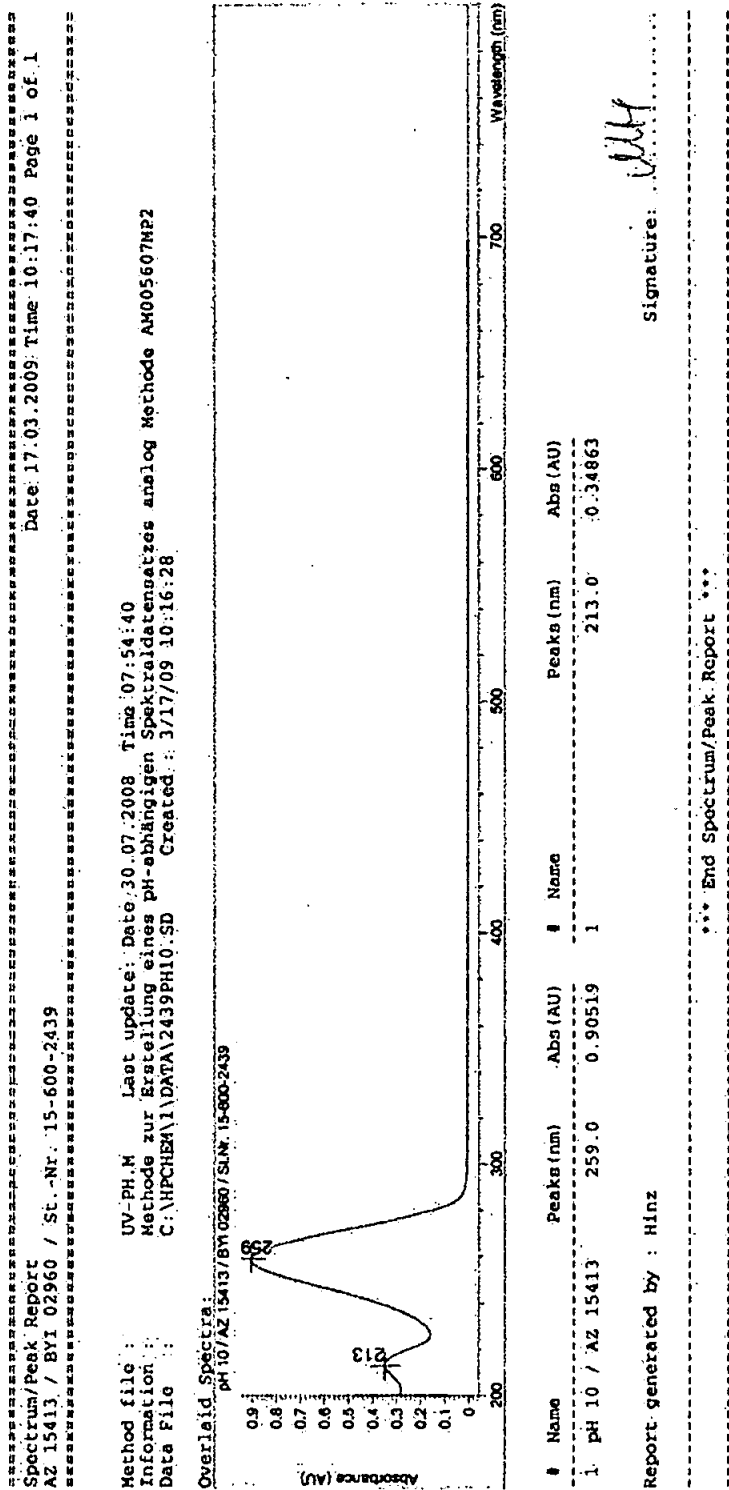
14) -① UV スペクトル (酸性)



測定結果 (溶媒: メタノール/緩衝液, pH2)

極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (1000cm ² /mol)
214	9388.74
259	26576.75

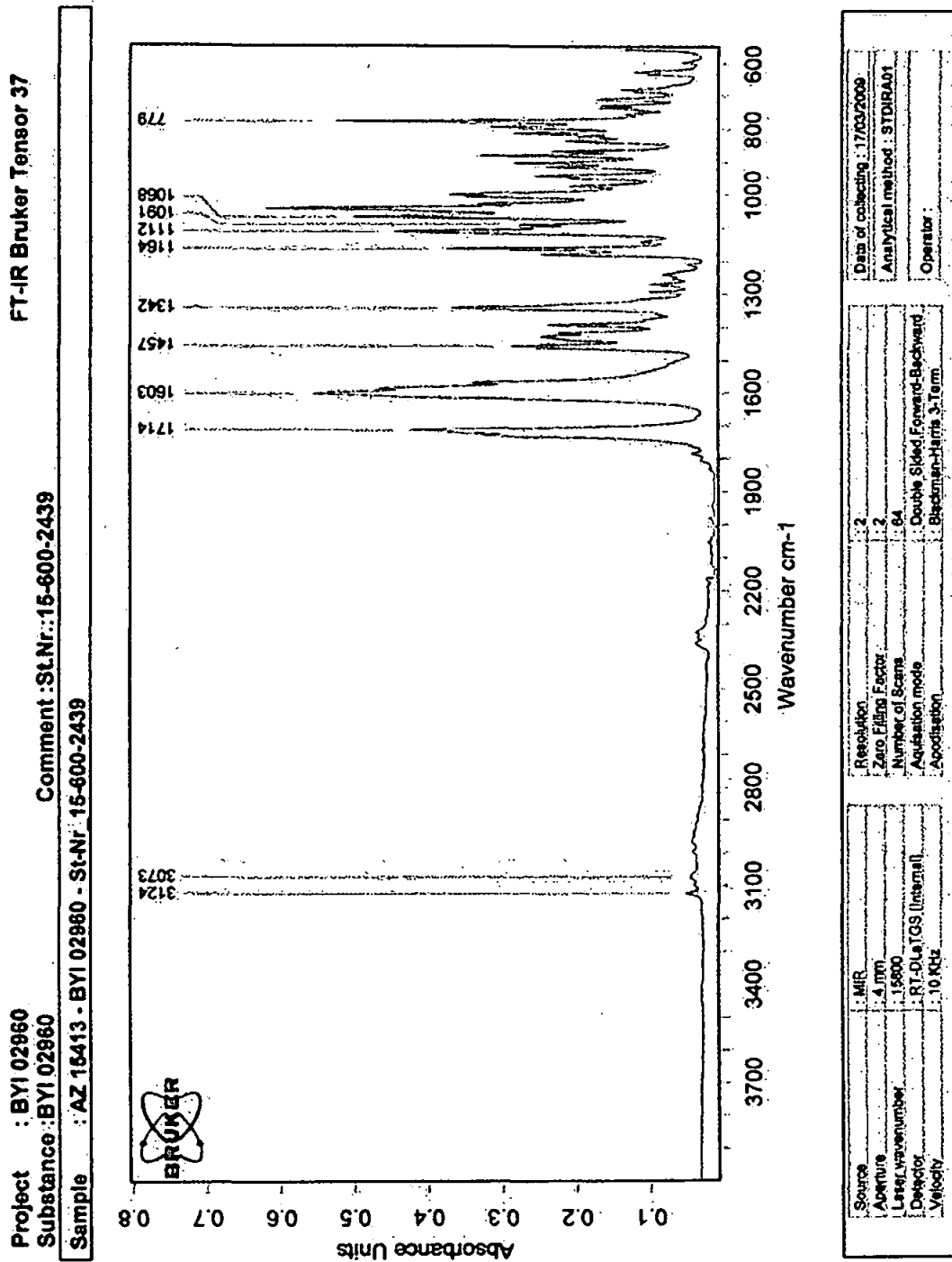
14) -① UV スペクトル (アルカリ性)



測定結果 (溶媒: メタノール/緩衝液, pH10)

極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 (1000cm ² /mol)
213	9996.41
259	25954.64

14) -② IR スペクトル



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

IR スペクトル解析

波長 (cm ⁻¹)	官能基
3124	CH
3073	CH
1714	C=O
1603	結合、環状、C=N
1457	CH ₂
1342	(R) 3-N
1164	CF ₂
1112	C-Cl
1091	CH
1068	C-O
779	C-Cl

14) -③ MS スペクトル

Routine LCMS, Lab.Dr.Kaufmann, Tel:3950

Page 1

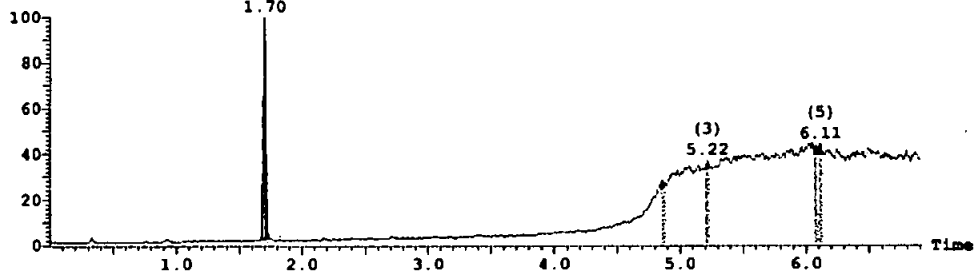
Instrument:SQD068
File:S-20090313-05

Operator: KAMA-Team
Date:13-Mar-2009

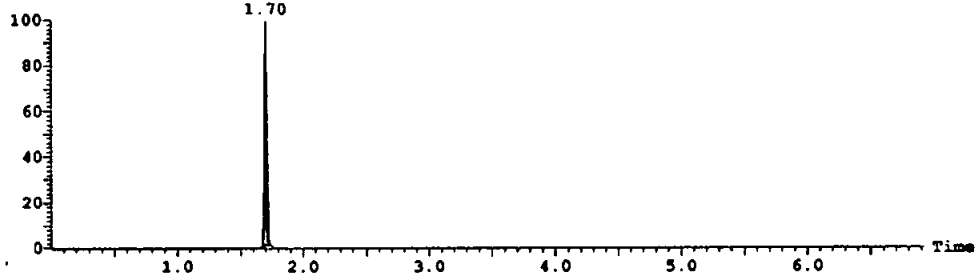
Conditions:STDMS01
Val::3:2

SampleName: AZ-15413 StNr.15-600-2439

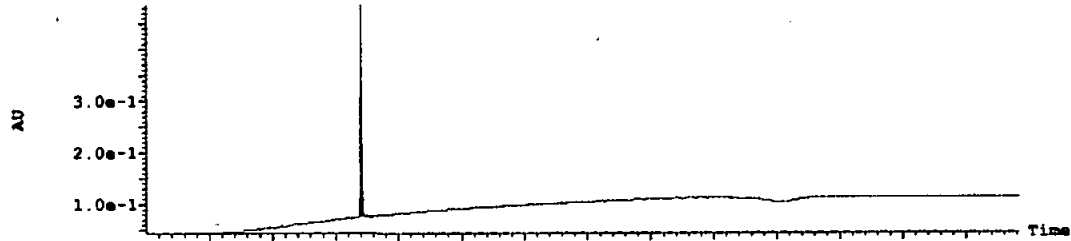
1: MS ES+ :TIC (1) 288.0 6.9e+007
1.70



1: MS ES+ :289 (1) 288.0 2.2e+007
1.70



2: UV Detector: 210 (1) 288.0 4.868e-1
1.70 Range: 4.416e-1

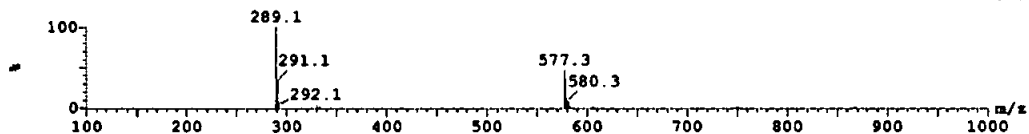


Peak Number	Time	AreaAbs	Area %Total	Height	Mass Found	RT Index	RT LogP
1	1.70	5690	100.0	408720	288.0	536	1.28

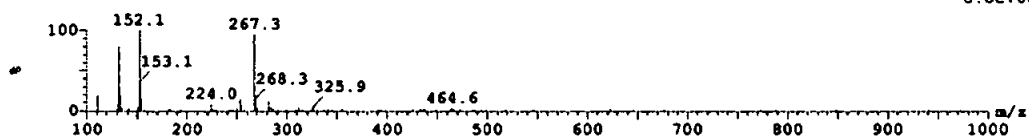
14) -③ MS スペクトル (続き)

Routine LCMS, Lab.Dr.Kaufmann, Tel:3950 Page 2
 Instrument:SQD068 Operator: KAMA-Team Conditions:STDMSC01
 File:S-20090313-05 Date:13-Mar-2009 Vial::3:2

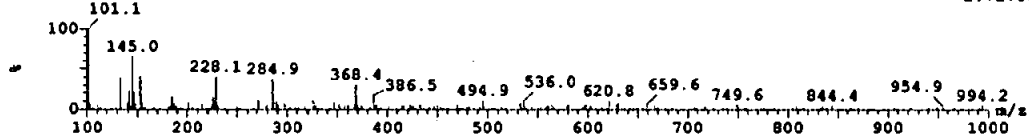
1: (Time: 1.70) 1:MS ES+
2.0e+007



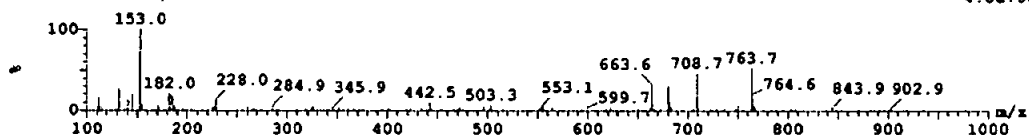
2: (Time: 4.85) 1:MS ES+
8.8e+005



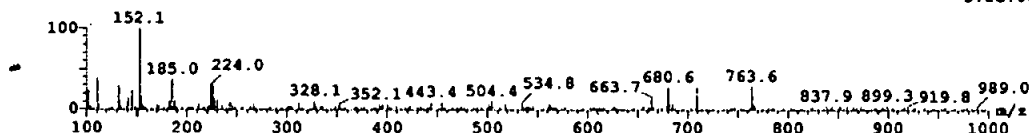
3: (Time: 5.22) 1:MS ES+
2.7e+005



4: (Time: 6.08) 1:MS ES+
4.8e+005



5: (Time: 6.11) 1:MS ES+
3.1e+005

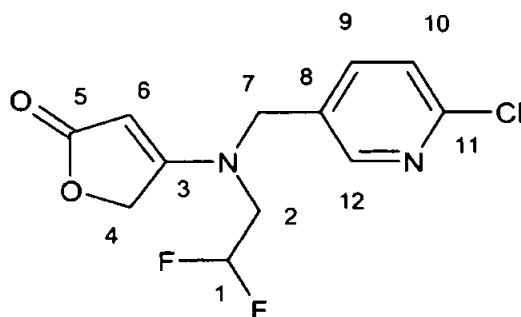


MS スペクトル解析

m/z 値	帰属
289.1	[M+H] ⁺
577.3	[2M+H] ⁺

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

¹H-NMR スペクトル解析

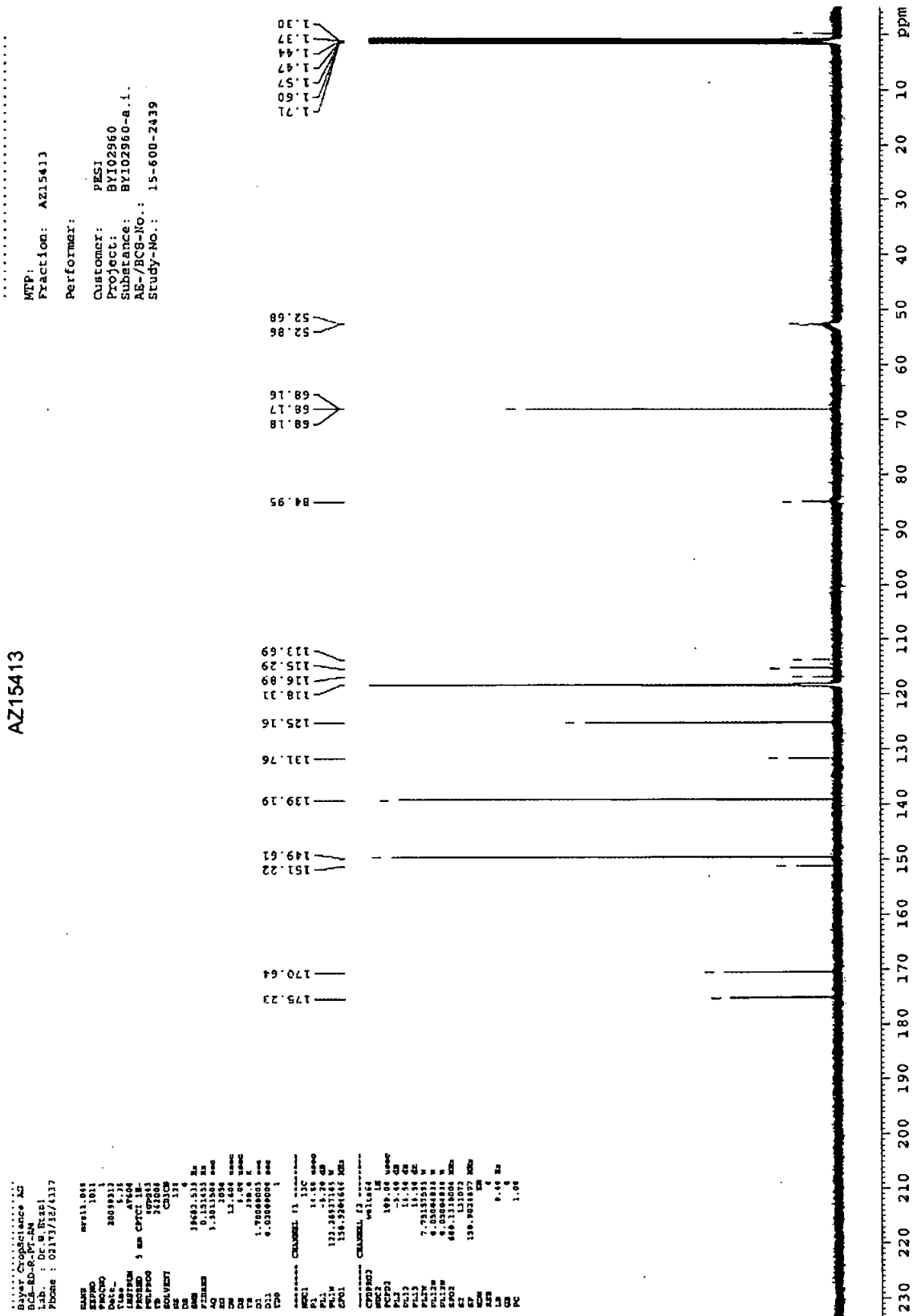


H/C 番号(*)	σ H/ppm	多重度	該当 H の強度
1	6.05	T,T	1
2	3.60	T,D	2
3	—	—	—
4	4.81	S	2
5	—	—	—
6	4.74 br.	S	1
7	4.53 br.	S	2
8	—	—	—
9	7.65	D,D	1
10	7.40	D	1
11	—	—	—
12	8.27	D	1

(*) : 上記構造式に付された番号、— : 該当なし。

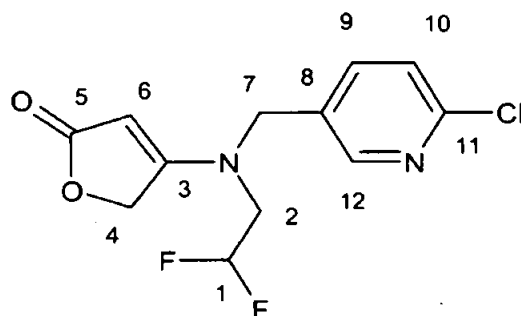
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

14) - ⑤ ¹³C-NMR スペクトル



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

^{13}C -NMR スペクトル解析

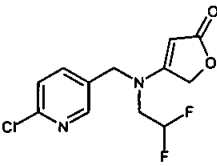


H/C 番号	σ C/ppm	多重度	該当 C の強度
1	115.3	D,T	1
2	52.7 br.	T	1
3	170.6	S	1
4	68.2	T	1
5	175.2	S	1
6	85.0 br.	D	1
7	53.1 br.	T	1
8	131.8	S	1
9	139.2	D	1
10	125.2	D	1
11	151.2	S	1
12	149.6	D	1

(*) : 上記構造式に付された番号。

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

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード) [CAS No.]	化学名				規格値	通常値
有効成分	フルピラ ジフロ (BY102960) [951659-40-8]	4-[(6-クロロ-3-ピ リジルメチ ル)(2,2-ジフルオ ロエチル)アミノ] フラン-2(5H)-オン		$C_{12}H_{11}ClF_2N_2$ O_2	288.68		
混在物							

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

(続き)

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード) [CAS No.]	化学名				規格値	通常値
混在物							

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

4. 製剤の成分組成

4%粒剤

フルピラジフロン	4.0%
鋳物質細粒、鋳物質微粉 等	96.0%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤の殺虫スペクトラムは広く、カメムシ目のツマグロヨコバイ、ウンカ類、アブラムシ類及びコナジラミ類、コウチュウ目のイネドロオイムシ及びイネミズゾウムシ等に対して高い活性を示す。

一方、チョウ目、ダニ目等に対する効果は認められず、またアザミウマ目に対する活性は低い。

以下は室内試験、日植防委託試験等から得られた本剤の各種害虫に対する活性を示したものである。

フルピラジフロンの殺虫活性一覧

作物及び害虫の種類		殺虫活性 (一～++++)	
学名	和名	茎葉散布	育苗箱 又は土壌施用
[水 稻]			
<u>カメムシ目</u>			
<i>Nephotettix cincticeps</i> /R	ツマグロヨコバイ	++++	++++
<i>Nilaparvata lugens</i> /R	トビイロウンカ	+++	+++
<i>Sogatella furcifera</i> /R	セジロウンカ	+++	+++
<i>Laodelphax striatellus</i> /R	ヒメトビウンカ	++	++
<i>Eusarcoris lewisi</i>	オオトゲシラホシカメムシ	++	
<i>Stenotus rubrovittatus</i>	アカシジカシカメ	++	
<u>コウチュウ目</u>			
<i>Lissorhoptrus oryzophilus</i>	イネミズゾウムシ	+++	++++
<i>Oulema oryzae</i> /R	イネドロオイムシ	+++	+++
<u>チョウ目</u>			
<i>Chilo suppressalis</i>	ニカメイチュウ		—
<i>Cnaphalocrocis medinalis</i>	コブノメイガ		—
<i>Parnara guttata</i>	イネツトムシ		—
<i>Naranga aenescens</i>	フタオビコヤガ		—

作物及び害虫の種類 学名	和名	殺虫活性 (一～++++)	
		茎葉散布	育苗箱 又は土壌施用
〔果菜〕			
<u>カメムシ目</u>			
<i>Myzus persicae</i> /R	モモアアアラムシ	++++	++++
<i>Aphis gossypii</i> /R	ワタアアラムシ	++++	++++
<i>Bemisia argentifolii</i>	シムバ-リーフコナジラミ	++++	++++
<i>Bemisia tabaci</i>	タバココナジラミ	+++	+++
<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	オンシツコナジラミ	+++	+++
<u>コウチュウ目</u>			
<i>Aulacophpra femoralis</i> /R	ウリハムシ	+++	
<u>アザミウマ目</u>			
<i>Frankliniella intonsa</i>	ヒラスハアザミウマ	+-	
<i>Thrips palmi</i> /R	シメキイロアザミウマ	+	+
<i>Frankliniella occidentalis</i>	シカンキイロアザミウマ	+	+
<u>ハエ目</u>			
<i>Liriomyza sativae</i>	トマトハモクリバエ	+-	
<i>Liriomyza trifolii</i>	マメハモクリバエ	+-	
<u>ダニ目</u>			
<i>Tetranychus urticae</i>	ナミダダニ	-	
〔根菜、葉菜、いちご、いも類〕			
<u>カメムシ目</u>			
<i>Myzus persicae</i> /R	モモアアアラムシ	++++	++++
<i>Aphis gossypii</i> /R	ワタアアラムシ	++++	++++
<i>Aulacorthum solani</i>	ジヤカイモヒゲナカアアラムシ	+++	
<i>Macrosiphum euphorbiae</i>	チューリップヒゲナカアアラムシ	+++	
<i>Chaetosiphon fragaefolii</i>	イチゴケナカアアラムシ	+++	
<u>チョウ目</u>			
<i>Spodoptera litura</i>	ハスモンヨトウ	-	
<u>アザミウマ目</u>			
<i>Frankliniella intonsa</i>	ヒラスハアザミウマ	+-	

作物及び害虫の種類		殺虫活性 (一～++++)	
学名	和名	茎葉散布	育苗箱 又は土壌施用
[果樹、茶、花木等の多年生作物]			
<u>カメムシ目</u>			
<i>Eriosoma lanigerum</i>	リンゴワタムシ	++++	
<i>Empoasca onuki</i> /R	チャノミドリヒメヨコバイ	+++	
<i>Pseudaulacaspis pentagona</i>	クワシロカイカラムシ	++	
<u>コウチュウ目</u>			
<i>Epuraea domina</i>	ヒメヒラケシキスイ	++	
<i>Oxycetonia jucunda</i>	コアオハナムグリ	++	
<u>アザミウマ目</u>			
<i>Scirtothrips dorsalis</i> /R	チャノキイロアザミウマ	+ -	
<u>チョウ目</u>			
<i>Phyllocnistis citrella</i>	ミカンハモクリガ	++	
<i>Phyllonorycter ringoneella</i>	キンモンホソガ	+++	
<i>Caloptilia theivora</i>	チャノホソガ	-	
<i>Adoxophyes honmai</i>	チャノココクモンハマキ	-	
<i>Carposina sasakii</i>	モモンクイガ	-	

/R : ネオニコチノイド抵抗性系統

評価 +++++ : 卓効

+++ : 有効

++ : やや劣るが有効(中程度の対照薬剤並)

+ : 効果不十分

+ - : 劣るまたは無効

- : 無効

空欄 : 知見無し。

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

2. 作用機構

フルピラジフロンはブテノライド系化合物であり、ネオニコチノイド系農薬と同様にニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) へのアゴニストとして殺虫活性を示すと考えられている。なお、Insecticide Resistance Action Committee (IRAC、殺虫剤抵抗性対策委員会) の作用機構分類では、ネオニコチノイド系の有効成分がサブグループ 4A であるのに対し、フルピラジフロンはサブグループ 4D とされている (IRAC MoA Classification, version 7.3, 2014 年 3 月 11 日付)。

また、殺卵活性は認められていない。

3. 作用特性と防除上の利点

本剤の作用は即効性であり且つ作物への浸透移行性を有しているため、稲においては「育苗箱施用」を行うことにより、イネミズゾウムシやイネドロオイムシ等の水田初期害虫の防除が可能となっている。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

4%フルピラジフロロン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルピラジフロロンを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	イネドロオイムシ イネミズゾウムシ	育苗箱 (30×60×3cm、 使用土壌約 5L) 1箱当り 50g	移植当日	1回	育苗箱の上から均一に 散布する。	1回

2. 使用上の注意事項

4%フルピラジフロロン粒剤

- (1) 育苗箱の上から均一に散布し、葉に付着した薬剤を払い落とし、軽く散水して田植機にかけて移植すること。
- (2) 軟弱徒長苗、むれ苗、移植適期を過ぎた苗などには薬害を生じるおそれがあるので注意すること。
- (3) 本田の整地が不均整な場合は、薬害を生じやすいので、代かきは丁寧に行い、移植後田面が露出しないように注意すること。
- (4) 本剤の使用に当っては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

4%フルピラジフロロン粒剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留試験

被験物質：4.0%フルピラジフロロン粒剤

(1) 分析法の原理と操作概要

・フルピラジフロロン及びDFEAF

試料を水で膨潤した後、水/アセトニトリル/ギ酸で抽出、酢酸エチルで分配し、グラファイトカーボン/アミノプロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラムで精製する。調製した分析試料を高速液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC/MS/MS) により定量する。

(2) 分析対象化合物

・フルピラジフロロン【P】

化学名：4-[(6-クロロ-3-ピリジルメチル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]フラン-2(5*H*)-オン

分子式：C₁₂H₁₁ClF₂N₂O₂

分子量：288.68

(3) 残留試験結果

分析機関：(株) エコプロ・リサーチ

別添試験結果の通り。

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

別添：作物残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度 (資料番号)	剤型 (有効成分 量) 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
					フルピラジフロ					
					最高値	平均値				
(株)エコプロ・リサーチ										
水稲 (玄米) 平成 24 年度 (作残-1) [GLP]	粒剤 (4.0%) 50 g/箱 箱処理	福井植防	0	-	<0.01	<0.01				
			1	117	<0.01	<0.01				
岐阜植防		0	-	<0.01	<0.01					
		1	127	<0.01	<0.01					
水稲 (稲わら) 平成 24 年度 (作残-1) [GLP]		福井植防	0	-	<0.01	<0.01				
			1	117	<0.01	<0.01				
岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01						
	1	127	0.01	0.01						
水稲 (粳米) 平成 24 年度 (作残-1) [GLP]	福井植防	0	-	<0.01	<0.01					
		1	117	<0.01	<0.01					
岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01						
	1	127	<0.01	<0.01						

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

2. 家畜（乳牛及び採卵鶏）残留試験

2-1. 乳牛を用いた家畜残留試験（参考）

1) 試験の概要

投与方法及び投与群

以下の投与量に相当するフルピラジフロンをカプセルに充填し、ホルスタイン系乳牛（2.5～3.5年齢）に29日間にわたって朝に反復経口投与した。

29日間の反復経口投与後（投与開始後第29日）に、対照群の1頭、低投与量群、中投与量群及び高投与量群の全頭、最高投与量群の4頭を屠殺した。

反復投与後の残留消失試験として、最高投与量群の乳牛各1頭を投与開始後第32日、第36日及び第43日に屠殺し、対照群の乳牛1頭を投与開始後第43日に屠殺した。

投与群の構成

投与群	投与量 (mg/kg 体重/日)	設定飼料中 被検物質濃度 (mg/kg 飼料)	実飼料中 被検物質濃度 (mg/kg 飼料)	頭数/群	屠殺時点及び頭数
対照群	—	0.0	0.0	2	投与開始後第29日：1頭 投与開始後第43日：1頭
低投与量群	0.184	5.5	4.8	4	投与開始後第29日：4頭
中投与量群	0.898	27	23	3	投与開始後第29日：3頭
高投与量群	1.838	55	50	3	投与開始後第29日：3頭
最高投与量群	4.900	147	135	7	投与開始後第29日：4頭 投与開始後第32日：1頭 投与開始後第36日：1頭 投与開始後第43日：1頭

試料採取

乳汁

投与後の夕方及び翌投与前の朝の1日2回搾乳し、反復投与期間中の投与開始後第0日、2日、4日、7日、10日、14日、17日、19日、25日、28日の搾乳汁、消失試験期間の投与開始後第29日、第30日、第31日、第35日、第38日及び第42日の搾乳汁を個体毎に合わせて乳試料とした。

最高投与量群の乳試料についてこれら全ての時点で残留物プロファイルを分析し、対照群から高投与量群については反復投与終了時点（投与開始後第28日）の乳試料について分析した。

更に、最高投与量群の投与開始後第25日の乳試料を乳清（スキムミルク）及び乳脂（脂肪）に加工した。

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

屠殺後に、肝臓（各葉）、腎臓（右腎及び左腎）、脂肪（大網脂肪、腎周囲脂肪及び腹腔内脂肪のほぼ等量混合物）、筋肉（腰肉、円回内筋、脇腹筋の混合物）を採取し、均質化した。

また、低投与量群及び最高投与量群の乳牛から反復投与期間中の尿試料を採取し、1週間毎及び投与量群毎に尿試料をプールした。

2) 分析対象

泌乳山羊を用いた代謝試験で認められた次の主要代謝物を分析対象とした。

- ・ 親化合物フルピラジフロン【P】（BY102960）（定量限界値 0.010 ppm）

分析方法

乳、乳清及び乳脂及び尿を希釈し、脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓はアセトニトリル/水/ギ酸混合液で抽出した。

抽出物に安定同位体で標識した各標準品を添加し、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計（HPLC-MS/MS）で分析した。

3) 試験結果

結果を表1（乳汁残留量）、表2（29日間連続投与後の臓器・組織内残留）及び表3（尿中残留量）にそれぞれ示す。

表 1. 乳汁残留量

投与群	採取日 (投与開始後)		残留量 (ppm) (\$)			
			親化合物 【P】			
低 投与量	第 28 日	平均値 (n=4 頭)	0.023			
中 投与量	第 28 日	平均値 (n=3 頭)	0.108			
高 投与量	第 28 日	平均値 (n=3 頭)	0.267			
最高 投与量	第 2 日	平均値 (n=7 頭)	0.746			
	第 4 日	平均値 (n=7 頭)	0.869			
	第 7 日	平均値 (n=7 頭)	0.688			
	第 10 日	平均値 (n=7 頭)	0.763			
	第 14 日	平均値 (n=7 頭)	0.783			
	第 17 日	平均値 (n=7 頭)	0.831			
	第 19 日	平均値 (n=7 頭)	0.825			
	第 25 日	平均値 (n=7 頭)	0.651			
	第 25 日 (乳脂)	平均値 (n=3 頭)	0.553			
	第 25 日 (乳清)	平均値 (n=3 頭)	0.758			
	第 28 日	平均値 (n=7 頭)	0.748			
	第 29 日 *	平均値 (n=3 頭)	0.667			
	第 30 日 *	平均値 (n=3 頭)	0.059			
第 31 日 *	平均値 (n=3 頭)	<0.010				
第 35 日 *	平均値 (n=2 頭)	<0.010				

* 消失試験期間のため、

投与は行われていない。

表 2. 29 日間連続投与後の臓器・組織内残留

投与群	採取日 (投与開始後)	残留量 (ppm)					
		親化合物 【P】					
脂肪							
低 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	0.028				
		平均値(\$)	0.021				
中 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.120				
		平均値(\$)	0.109				
高 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.377				
		平均値(\$)	0.285				
最高 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	1.370				
		平均値(\$)	0.977				
	第 32 日 * (n=1 頭)		<0.010				
	第 36 日 * (n=1 頭)		<0.010				
	第 43 日 * (n=1 頭)		<0.010				
腎臓							
低 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	0.222				
		平均値(\$)	0.159				
中 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.894				
		平均値(\$)	0.786				
高 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	2.150				
		平均値(\$)	1.789				
最高 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	5.660				
		平均値(\$)	4.720				
	第 32 日 * (n=1 頭)		0.045				
	第 36 日 * (n=1 頭)		<0.010				
第 43 日 * (n=1 頭)		<0.010					

(\$) : 申請者

が算出、定量限界値未満の場合は定量限界値が存在するとして算出。* 消失試験期間のため、投与は行われていない。

表 2. 29 日間連続投与後の臓器・組織内残留 (続き)

投与群	採取日 投与 開始後	残留量 (ppm)					
		親化合物 【P】					
肝臓							
低 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	0.172				
		平均値(\$)	0.145				
中 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.821				
		平均値(\$)	0.755				
高 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	2.000				
		平均値(\$)	1.680				
最高 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	3.890				
		平均値(\$)	3.450				
	第 32 日 * (n=1 頭)	0.033					
	第 36 日 * (n=1 頭)	<0.010					
	第 43 日 * (n=1 頭)	<0.010					
筋肉							
低 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	0.048				
		平均値(\$)	0.043				
中 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.260				
		平均値(\$)	0.250				
高 投与量	第 29 日 (n=3 頭)	最大値	0.740				
		平均値(\$)	0.597				
最高 投与量	第 29 日 (n=4 頭)	最大値	1.880				
		平均値(\$)	1.505				
	第 32 日 * (n=1 頭)	0.017					
	第 36 日 * (n=1 頭)	<0.010					
	第 43 日 * (n=1 頭)	<0.010					

(\$): 申請者

が算出、定量限界値未満の場合は定量限界値が存在するとして算出。* 消失試験期間のため、投与は行われていない。

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

表 3.

投与群	採取日 投与 開始後						
低投与量	第 1 週						
	第 2 週						
	第 3 週						
	第 4 週						
最高投与量	第 1 週						
	第 2 週						
	第 3 週						
	第 4 週						

2-2. 採卵鶏を用いた家禽残留試験（参考）

1) 試験の概要

投与方法及び投与群

以下の投与量に相当するフルピラジフロンをカプセルに充填し、白色レグホン系採卵鶏に29日間にわたって朝に反復経口投与した。

29日間の反復経口投与後（投与開始後第29日）に、対照群の12羽、低投与量群、中投与量群及び高投与量群の全羽、最高投与量群の12羽を屠殺した。

反復投与後の残留消失試験として、最高投与量群の採卵鶏各4羽を投与開始後第35日、第42日及び第49日に屠殺し、対照群の採卵鶏12羽を投与開始後第49日に屠殺した。

投与群の構成

投与群	投与量 (mg/kg 体重/日)	設定飼料中 被検物質濃度 (mg/kg 飼料)	実飼料中 被検物質濃度 (mg/kg 飼料)	羽数/群	屠殺時点及び羽数
対照群	—	0.0	0.0	24	投与開始後第29日：12羽 投与開始後第43日：12羽
低投与量群	0.10	1.4	1.5	12	投与開始後第29日：12羽
中投与量群	0.45	6.0	6.5	12	投与開始後第29日：12羽
高投与量群	1.31	18	19.4	12	投与開始後第29日：12羽
最高投与量群	4.54	60	65.1	24	投与開始後第29日：12羽 投与開始後第35日：4羽 投与開始後第42日：4羽 投与開始後第49日：4羽

試料採取

鶏卵

全群の採卵鶏から鶏卵を投与後の夕方及び翌投与前の朝の1日2回採取した。

反復投与期間中の投与開始後第0日、2日、4日、7日、10日、14日、17日、21日、24日、28日の鶏卵、消失試験期間中の投与開始後第35日、第42日及び第49日の鶏卵の殻を壊し、個体毎に卵黄と卵白を混合して鶏卵試料とした。

最高投与量群の鶏卵試料についてこれら全ての時点で残留物プロファイルを分析し、対照群から高投与量群については反復投与終了時点（投与開始後第24及び第28日）の鶏卵試料について分析した。

屠殺後に、肝臓（全体）、筋肉（大腿筋及び胸筋）、脂肪（腹部及び腹腔内）を採取し、均質化した。

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

また、中投与量群及び最高投与量群の採卵鶏から反復投与期間中の尿試料を採取し、1週間毎及び投与量群毎に尿試料をプールした。

2) 分析対象

泌乳山羊を用いた代謝試験で認められた次の主要代謝物を分析対象とした。

- ・ 親化合物フルピラジフロン【P】 (BY102960) (定量限界値 0.010 ppm)

分析方法

試料を 2.2mL/L のギ酸含有アセトニトリル・水混合液 (4/1, v/v) で抽出し、抽出物に安定同位体で標識した各標準品を添加し、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計 (HPLC-MS/MS) で分析した。

3) 試験結果

結果を表 1 (鶏卵中残留量)、表 2 (29 日間連続投与後の臓器・組織内残留) 及び表 3 (尿中残留量) にそれぞれ示す。

表 1. 鶏卵残留量

投与群	採取日 投与開始後		残留量 (ppm)					
			親化合物 【P】					
低 投与量	第 24 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]					
		平均値	<0.010 [<LOD]					
	第 28 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]					
		平均値	<0.010 [<LOD]					
中 投与量	第 24 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]					
		平均値	<0.010 [<LOD]					
	第 28 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [0.008]					
		平均値	<0.010 [0.006]					
高 投与量	第 24 日 (n=3 羽)	最大値	0.025					
		平均値	0.019					
	第 28 日 (n=3 羽)	最大値	0.040					
		平均値	0.023					

* : 消失試験期間のため、投与は行われていない。

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

表 1. 鶏卵残留量 (続き)

投与群	採取日 投与開始後		残留量 (ppm)			
			親化合物 【P】			
最高 投与量	第 0 日 (n=6 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]			
		平均値	<0.010 [<LOD]			
	第 2 日 (n=6 羽)	最大値	0.060			
		平均値	0.048			
	第 4 日 (n=6 羽)	最大値	0.112			
		平均値	0.068			
	第 7 日 (n=6 羽)	最大値	0.072			
		平均値	0.054			
	第 10 日 (n=6 羽)	最大値	0.081			
		平均値	0.065			
	第 14 日 (n=6 羽)	最大値	0.077			
		平均値	0.063			
	第 17 日 (n=6 羽)	最大値	0.128			
		平均値	0.080			
	第 21 日 (n=6 羽)	最大値	0.098			
		平均値	0.071			
	第 24 日 (n=12 羽)	最大値	0.128			
		平均値	0.082			
	第 28 日 (n=12 羽)	最大値	0.283			
		平均値	0.173			
第 35 日* (n=3 羽)	最大値	<0.010 [0.0088]				
	平均値	<0.010 [0.006]				
第 42 日* (n=2 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
	平均値	<0.010 [<LOD]				
第 49 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				

* : 消失試験期間のため、投与は行われていない。

表 2. 29 日間連続投与後の臓器・組織内残留

投与群	採取日 投与 開始後		残留量 (ppm)				
			親化合物 【P】				
脂肪							
低 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
中 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
最高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	0.550				
		平均値	0.192				
	第 35 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 42 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 49 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
肝臓							
低 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
中 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	0.012				
		平均値	<0.010 (0.006)				
高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
最高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	0.061				
		平均値	0.032				
	第 35 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 42 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 49 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				

* : 消失試験期間のため、投与は行われていない。

表 2. 29日間連続投与後の臓器・組織内残留

投与群	採取日 投与 開始後	残留量 (ppm)					
		親化合物 【P】					
筋肉							
低 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
中 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [<LOD]				
		平均値	<0.010 [<LOD]				
高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	<0.010 [0.005]				
		平均値	<0.010 [0.004]				
最高 投与量	第 29 日 (n=3 羽)	最大値	0.058				
		平均値	0.039				
	第 35 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 42 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				
	第 49 日* (n=1 羽)		<0.010 [<LOD]				

* : 消失試験期間のため、投与は行われていない。

表 3.

投与群				
中投与量				
最高投与量				

3. 家畜代謝試験

(1) [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いた泌乳山羊における代謝試験

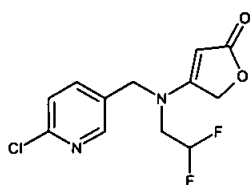
(資料 No. 参考 12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。):
構造



比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)
放射化学的純度: % (HPLC)

*: 標識位置

化学名: 4-[[[(6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物:

泌乳山羊 1 頭、36 月齢、体重: 60kg (第 1 回投与時) 及び 59kg (屠殺時)

試験方法:

投与量

投与量は一日当たりの飼料中有効成分濃度 24.36mg/kg 乾燥飼料/day に相当する 1.0 mg 有効成分/kg 体重/day とした。

なお投与期間中の一日当たり摂餌量は体重の 4.11% (2480g 乾燥飼料/day) であった。

投与方法、投与期間及び飼育

標識体と非標識体の混合物の所定量 (平均 60.41mg) をゼラチンカプセルに封入した。

泌乳山羊に、カプセルアプリーケーターを用いて 1 日 1 回 (朝の搾乳後) の 5 日間反復強制投与を行った。

泌乳山羊の飼育は尿及び糞の分別収集が可能なケージで行い、飼料及び水を随時摂取させた。屠殺は、最終投与 (第 5 回投与) 後 6 時間に行った。

試料採取

投与期間中及び最終投与後に、次に示す時点又は時間間隔で乳、糞及びケージ洗液を含む尿試料を採取した。

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

採取試料

採取試料	採取時点
乳汁	第一回投与後 8 時間、24 時間（投与開始後第 2 日）、32 時間、48 時間（投与開始後第 3 日）、56 時間、72 時間（投与開始後第 4 日）、80 時間、96 時間（投与開始後第 5 日）及び 102 時間
尿及び糞	第一回投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～102 時間
臓器及び組織 （肝臓、腎臓、円回内筋、腰筋、 大網脂肪、腎周囲脂肪皮膜）	屠殺時（最終投与後 6 時間）

試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

代謝物の定量、同定及び特徴付け：

乳汁試料中の代謝物の定量及び同定に、投与開始後 24 時間から 102 時間の採取試料をプールして使用した。また円回内筋及び腰筋を合わせて筋肉試料とし、大網脂肪及び腎周囲脂肪皮膜を合わせて脂肪試料とした。

乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓をそれぞれホモジナイザーを用いてアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）による抽出を行い、乳汁試料については更にアセトンでも抽出した。脂肪試料は、ホモジナイザーを用いて n-ヘプタン及びアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）の混合物で抽出し、分配操作でアセトニトリル/水相と n-ヘプタン相に分割した。アセトニトリル/水層を SPE カラムでの精製後に濃縮し、放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー（HPLC、カラム：Purospher Star RP 18e, 5 μm , 250 x 4.6 mm、UV 検出波長 254nm、放射能フロースルー検出器：Ramona Star）で放射性成分の定量を行った。

代謝物の同定は、標準品との HPLC 及び薄層クロマトグラフィー（TLC）におけるコクロマトグラフィー、質量分析（MS）で行った。

試験結果：

物質収支及び吸収・排泄（表1～表3）：

物質収支を表1に、臓器・組織内放射能を表2に、乳汁中放射能を表3にそれぞれ示す。

総投与放射能（TAR）の88.75% TARが排泄物（尿及び糞）、乳汁、臓器・組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）から回収され、残余の約11% TARは主として屠殺時の消化管に存在すると考えられた（表1）。

乳汁に0.78% TARが分泌され（表1）、屠殺時の検査臓器・組織内放射能は2.94% TARであり、その約71%（総投与放射能に対して2.10%）が骨格筋に認められた（表2）。

乳汁中放射能

乳汁中の総残留放射能（TRR）は投与開始後96時間の0.053 mg eq/kgから投与開始後102時間の屠殺時点である1.345 mg eq/kgの幅にあった。乳汁TRR値に明らかな日周パターンが認められ、TRR値は各投与後8時間以内に有意に増加し、その後は次回投与直前に約0.05 mg eq/kgのレベルまで減少した。乳汁TRRは、投与開始後8時間で約0.3 mg eq/kgレベルのプラトー値に到達した（表3）。

これらの結果から、乳汁中濃度は日周性の変動を示し且つ投与回数の増加に伴う増加が認められなかったことから、親化合物及びその代謝物が蓄積することはないと推定される。

臓器・組織内放射能

屠殺時の臓器・組織内のTRRの最高値は、腎臓で1.869 mg eq/kg（総投与放射能に対して0.10%）と最も高く、次いで肝臓で1.215 mg eq/kg（同0.50%）であった。

屠殺時までには排泄物（尿及び糞）から総投与放射能の85.02%が回収され、尿及び糞への排泄放射能は総投与放射能に対してそれぞれ71.74%及び13.28%であった。

表1：物質収支

試料	総投与放射能に対する百分率
肝臓	0.50
腎臓	0.10
筋肉 (*)	2.10
脂肪 (*)	0.25
臓器・組織の合計	2.94
乳汁（投与開始後0～102時間の累計）	0.78
尿（投与開始後0～102時間の累計、洗液を含む）	71.74
糞（投与開始後0～102時間の累計）	13.28
排泄物の合計	85.02
総回収率	88.75

(*) 筋肉及び脂肪はそれぞれ総体重の30%及び12%として算出。

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

表 2：臓器・組織内放射能

臓器・組織		試料の新鮮重 (g)	総残留放射能 (TRR) (mg eq/kg)	総投与放射能に 対する百分率
肝臓		1235	1.215	0.50
腎臓		159	1.869	0.10
筋肉	円回内筋	2958	0.356	—
	腰筋	326	0.353	—
	全体(総筋肉)	17820 (*)	0.356(**)	2.10(**)
脂肪	腎周囲脂肪	459	0.115	—
	大網脂肪	898	0.102	—
	全体(総脂肪)	7128 (*)	0.106(**)	0.25(**)
臓器・組織の合計				2.94

(*) 筋肉 (全体) 及び脂肪 (全体) はそれぞれ総体重の 30%及び 12%として算出。

(**) それぞれ 2 種類の筋肉又は脂肪試料の加重平均。

表 3：乳汁中放射能

第 1 回 投与後の 経過時間 (hr)	投与 回数	採取乳汁重量 (g)	総残留 放射能 (TRR) (mg eq/kg)	総残留 放射能 (μ g) (有効成分 当量)
0		—	—	—
8	1	1226.42	0.292	357.62
24 (PA)		1965.00	0.060	117.96
24	2	—	—	—
32		1318.20	0.336	442.39
48 (PA)		1743.77	0.055	96.33
48	3	—	—	—
56		1292.06	0.318	411.26
72 (PA)		1715.47	0.055	94.57
72	4	—	—	—
84		1306.57	0.318	415.62
96 (PA)		1791.55	0.053	94.27
96	5	—	—	—
102		916.37	1.345	316.42
合計(0~102hr)		13275.41 (a)		2346.45 (b)
平均 TRR (0~102 時間、加重平均、 $b \div a$) (mg eq/kg)			0.177	

PA：次回投与の直前。

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

試料の抽出効率 (表 4) :

乳汁試料 (投与開始後 24~102 時間のプール試料)、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料の抽出効率を表 4 に示す。

各試料で用いた抽出処理により、各 TRR の 99.5% (乳汁)、99.5% (筋肉)、99.8% (脂肪)、98.9% (腎臓) 及び 92.9% (肝臓) が抽出された。

SPE カートリッジ保持後の溶出面分に放射能が認められたが、無視しうる量であった。各試料の非抽出性残渣は、各 TRR に対して 0.5% (0.001 mg eq./kg、乳汁)、0.5% (0.002 mg eq./kg、筋肉)、0.2% (<0.001 mg eq./kg、脂肪)、1.1% (0.021 mg eq./kg、腎臓) 及び 7.1% (0.086 mg eq./kg、肝臓) であった。

表 4 : 試料の抽出効率

	乳汁 (24~102hr)		筋肉		脂肪		腎臓		肝臓	
	0.186		0.356		0.106		1.869		1.215	
TRR (mg/kg)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
CH ₃ CN/水抽出後の SPE 精製画分	99.3	0.184	99.4	0.353	99.2	0.105	98.8	1.847	92.8	1.128
SPE 保持後の溶出面分	—	—	0.1	<0.001	0.6	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001
n-ヘプタン相	該当せず		該当せず		n.d.	n.d.	該当せず		該当せず	
アセトン抽出物	0.1	<0.001	該当せず		該当せず		該当せず		該当せず	
総抽出物	99.5	0.185	99.5	0.354	99.8	0.106	98.9	1.848	92.9	1.129
非抽出性残渣	0.5	0.001	0.5	0.002	0.2	<0.001	1.1	0.021	7.1	0.086
物質収支	100.0	0.186	100.0	0.356	100.0	0.106	100.0	1.869	100.0	1.215

n.d. : 検出されず。

代 謝 :

代謝物の同定

乳汁及び可食部から、次の代謝物が同定された。

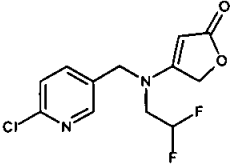
コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式

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

(続き)

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式

(続き)

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式
親化合物【P】 BYI02960	Rt=約 68 分 ピーク帰属番号 Py13	

乳汁及び臓器・組織内の代謝物プロファイル (表 5)

表 5 に乳汁及び臓器・組織 (筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓) 内の代謝物プロファイルを示す。

乳汁及び臓器・組織とも未変化の親化合物【P】が主要放射性成分であり、各 TRR に対して乳汁で 88.8% (0.165 mg/kg)、筋肉で 98.0% (0.349 mg/kg)、脂肪で 99.2% (0.105 mg/kg)、腎臓で 34.8% (0.650 mg/kg) 及び肝臓で 84.6% (1.028 mg/kg) を占めていた。

乳汁及び臓器・組織を通じて、脂肪では親化合物【P】以外の放射性成分は認められず、最も多い種類の代謝物が認められたのは であつた。

乳 汁

親化合物【P】 (88.8% TRR、0.165 mg/kg) に次ぐ主要放射性成分として、
が 認められた。その他に
が 認められた。

筋 肉

親化合物【P】 (98.0% TRR、0.349 mg/kg) 以外に、
が 認められたのみであつた。

脂 肪

親化合物【P】 (99.2% TRR、0.105 mg/kg) のみが認められた。

腎 臓

親化合物【P】 (34.8% TRR、0.650 mg/kg) に次ぐ主要放射性成分として、
認められた。

また、

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

が認められ、これら は腎臓 TRR
 に対して
 を占めていた。

及び が
 がそれぞれ
 認められ、
 認められた。

肝 臓

親化合物【P】(84.6%TRR、1.028 mg/kg) に次ぐ放射性成分として、
 が 認められた。

がそれぞれ 及び
 が 及び 認められ、
 認められた。

表 5 : 臓器・組織内の代謝物プロファイル

試料	乳汁		筋肉		脂肪		腎臓		肝臓	
	TRR (mg eq./kg)									
放射性成分 (#)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
CH ₃ CN/水抽出物	99.3	0.184	99.4	0.353	99.2	0.105	98.8	1.847	92.8	1.128
親化合物【P】	88.8	0.165	98.0	0.349	99.2	0.105	34.8	0.650	84.6	1.028
同定放射能	99.3	0.184	99.4	0.353	99.2	0.105	98.8	1.847	92.8	1.128
SPE 溶出液	—	—	0.1	<0.001	0.6	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001
n-ヘプタン相	該当無し		該当無し		非検出	非検出	該当無し		該当無し	
アセトン抽出物	0.1	<0.001	該当無し		該当無し		該当無し		該当無し	
未分析放射能	0.1	<0.001	0.1	<0.001	0.6	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001
総抽出放射能	99.5	0.185	99.5	0.354	99.8	0.106	98.9	1.848	92.9	1.129
非抽出性残渣	0.5	0.001	0.5	0.002	0.2	<0.001	1.1	0.021	7.1	0.086
物質収支	100.0	0.186	100.0	0.356	100.0	0.106	100.0	1.869	100.0	1.215

BYI02960-の記載を省略した

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

代謝経路：

泌乳山羊における 標識体の代謝経路は次のとおりと考えられた。

次頁に泌乳山羊における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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

泌乳山羊における推定代謝経路

(2) [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いた泌乳山羊における代謝試験

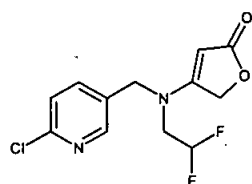
(資料 No. 参考 13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。):
構造



比放射能: MBq/mg (μ Ci/mg)

放射化学的純度: % (HPLC)

*: 標識位置

化学名: 4-[[[6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物:

泌乳山羊 1 頭、24 月齢、体重: 47kg (第 1 回投与時) 及び 42kg (屠殺時)

試験方法:

投与量

投与量は一日当たりの飼料中有効成分濃度 28.82mg/kg 乾燥飼料/day に相当する 1.0 mg 有効成分/kg 体重/day とした。

なお投与期間中の一日当たり摂餌量は体重の 3.47%であった。

投与方法、投与期間及び飼育

標識体と非標識体の混合物の所定量 (平均 47.01mg) をゼラチンカプセルに封入した。

泌乳山羊に、カプセルアプリーケーターを用いて 1 日 1 回 (朝の搾乳後) の 5 日間反復強制投与を行った。

泌乳山羊の飼育は尿及び糞の分別収集が可能なケージで行い、飼料及び水を随時摂取させた。屠殺は、最終投与 (第 5 回投与) 後 6 時間に行った。

試料採取

投与期間中及び最終投与後に、次に示す時点又は時間間隔で乳、糞及びケージ洗液を含む尿試料を採取した。

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

採取試料

採取試料	採取時点
乳汁	第一回投与後 8 時間、24 時間（投与開始後第 2 日）、32 時間、48 時間（投与開始後第 3 日）、56 時間、72 時間（投与開始後第 4 日）、80 時間、96 時間（投与開始後第 5 日）及び 102 時間
尿及び糞	対一回投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～102 時間
臓器及び組織 （肝臓、腎臓、円回内筋、腰筋、 大網脂肪、腎周囲脂肪皮膜）	屠殺時（最終投与 6 時間後）

試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

代謝物の定量、同定及び特徴付け：

乳汁試料中の代謝物の定量及び同定に、投与開始後 24 時間から 102 時間の採取試料をプールして使用した。また円回内筋及び腰筋を合わせて筋肉試料とし、大網脂肪及び腎周囲脂肪皮膜を合わせて脂肪試料とした。

乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓へのそれぞれホモジナイザーを用いたアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）による通常抽出を行い、腎臓及び肝臓の抽出残渣に更に過酷抽出としてアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）、0.1N 塩酸及び 0.1N 水酸化ナトリウムによるマイクロ波抽出を行った。

脂肪試料は、ホモジナイザーを用いて n-ヘプタン及びアセトニトリル/水混合液（8/2, v/v）の混合物で抽出し、分配操作でアセトニトリル/水相と n-ヘプタン相に分割した。乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓のアセトニトリル/水層と脂肪のアセトニトリル/水層を SPE カラムでの精製後に濃縮し、放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー（HPLC、カラム：Purospher Star RP 18e, 5 μm , 250 x 4.6 mm、UV 検出波長 254nm、放射能フロースルー検出器：Ramona Star）で放射性成分の定量を行った。

代謝物の同定及び特徴づけは、標準品との HPLC コクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー（TLC）、質量分析（MS）で行った。

試験結果：

物質収支及び吸収・排泄（表1～表3）：

物質収支を表1に、検査臓器・組織内放射能を表2に、乳汁中放射能を表3にそれぞれ示す。

総投与放射能（TAR）の78.94% TARが排泄物（尿及び糞）、乳汁、臓器・組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）から回収された。残余の約21% TARは主として屠殺時の消化管に存在すると考えられた（表1）。また、ラットを用いた同標識体の定量的全身オートラジオグラフィー試験でも示されているとおりある一定量が放射性二酸化炭素として呼気排泄されたと推察された。

乳汁に2.58% TARが分泌され（表1）、屠殺時の臓器・組織内放射能は4.22% TARであり、その約69%（総投与放射能に対して2.91%）が骨格筋に認められた（表2）。

乳汁中放射能

乳汁中の総残留放射能（TRR）は投与開始後24時間の0.755 mg eq./kgから投与開始後56時間の1.213 mg eq./kgの幅にあり、最終投与後6時間のTRRは1.165 mg eq./kgであった。乳汁TRR値に明らかな日周パターンが認められ、各投与後のTRR値は投与後8時間以内に顕著に増加し、その後は減少した。

乳汁TRRは、投与開始後50時間で約1.1 mg eq/kgレベルのプラトー値に到達した（表3）。

これらの結果から、乳汁中濃度は日周期性変動を示し且つ投与回数の増加に伴う増加が認められなかったことから、親化合物及びその代謝物が蓄積することはないと推定される。

臓器・組織内放射能

屠殺時の臓器・組織内のTRR値は、肝臓及び腎臓でそれぞれ1.746 mg eq./kg（総投与放射能に対して0.65%）及び1.472 mg eq./kg（同0.09%）であった。

屠殺時までには排泄物（尿及び糞）から総投与放射能の72.14%が回収され、尿及び糞への排泄放射能は総投与放射能に対してそれぞれ69.15%及び3.00%であった（表1）。

表1：物質収支

試料	総投与放射能に対する百分率
肝臓	0.65
腎臓	0.09
筋肉 (*)	2.91
脂肪 (*)	0.57
臓器・組織の合計	4.22
乳汁（投与開始後0～102時間の累計）	2.58
尿（投与開始後0～102時間の累計、洗液を含む）	69.15
糞（投与開始後0～102時間の累計）	3.00
排泄物の合計	72.14
総回収率	78.94

(*) 筋肉及び脂肪はそれぞれ総体重の30%及び12%として算出。

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

表 2：臓器・組織内放射能

臓器・組織		試料の新鮮重 (g)	総残留放射能 (TRR) (mg eq/kg)	総投与放射能に 対する百分率
肝臓		876	1.746	0.65
腎臓		141	1.472	0.09
筋肉	円回内筋	2750	0.537	—
	腰筋	147	0.563	—
	全体	12600 (*)	0.539(**)	2.91(**)
脂肪	腎周囲脂肪	339	0.229	—
	大網脂肪	734	0.281	—
	全体	5040	0.265(**)	0.57(**)
臓器・組織の合計				4.22

(*) 筋肉 (全体) 及び脂肪 (全体) はそれぞれ総体重の 30% 及び 12% として算出。

(**) それぞれ 2 種類の筋肉又は脂肪試料の加重平均。

表 3：乳汁中放射能

第 1 回 投与後の 経過時間 (hr)	投与 回数	採取乳汁重量 (g)	総残留放射能 (TRR) (mg eq/kg)	総残留放射能 µg (有効成分当量)
0		—	—	—
8	1	861.13	0.820	706.13
24 (PA)		1180.19	0.755	890.45
24	2	—	—	—
32		871.11	1.130	984.35
48 (PA)		873.22	0.814	710.63
48	3	—	—	—
56		528.64	1.213	641.24
72 (PA)		558.54	0.997	556.92
72	4	—	—	—
84		448.99	1.205	541.03
96 (PA)		714.86	0.992	709.43
96	5	—	—	—
102		288.03	1.165	335.55
合計(0~102hr)		6324.71 (a)		6075.74 (b)
平均 TRR (0~102 時間、加重平均、 $b \div a$) (mg eq/kg)			0.961	

PA：次回投与の直前。

試料の抽出効率 (表 4) :

乳汁試料 (投与開始後 24~102 時間のプール試料)、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料の抽出効率を表 4 に示す。

通常抽出により、各 TRR の 91.4%TRR (乳汁)、95.2%TRR (筋肉)、94.1%TRR (脂肪)、89.8%TRR (腎臓) 及び 73.9%TRR (肝臓) がそれぞれ抽出された。また、抽出放射能の大部分が SPE カートリッジ精製画分から回収された。

SPE カートリッジ保持後の溶出液及び脂肪の n-ヘプタン相に放射能が認められたが、無視しうる量であった。

腎臓及び肝臓について行った過酷抽出 (アセトニトリル/水混合液、0.1N 塩酸及び 0.1N 水酸化ナトリウムによるマイクロ波抽出) により、腎臓及び肝臓の残留放射能は全て可溶化した。

腎臓における過酷抽出放射能は 10.2%TRR (0.150 mg eq./kg) であり、3 種類のマイクロ波抽出物中から 2.6%TRR (0.039 mg eq./kg、アセトニトリル/水抽出物) ~4.0%TRR (0.059 mg eq./kg、0.1N 塩酸抽出物) の量で回収された。肝臓における過酷抽出放射能は 26.2%TRR (0.455 mg eq./kg) であり、3 種類のマイクロ波抽出物中から 3.1%TRR (0.053 mg eq./kg、アセトニトリル/水抽出物) ~12.0%TRR (0.209 mg eq./kg、0.1N 水酸化ナトリウム抽出物) の量で回収された。

乳汁、筋肉及び脂肪の非抽出性残渣は、それぞれ 8.6%TRR (0.090 mg eq./kg)、4.8%TRR (0.026 mg eq./kg) 及び 5.9%TRR (0.016 mg eq./kg) であった。

表 4 : 試料の抽出効率

	乳汁 (24~102hr)		筋肉		脂肪		腎臓		肝臓	
	TRR (mg/kg)									
	1.046		0.539		0.265		1.472		1.746	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
通常抽出										
CH ₃ CN/水抽出後の SPE 精製画分	90.7	0.948	95.0	0.512	88.4	0.234	89.1	1.311	73.3	1.280
SPE 保持後の溶出液	0.6	0.007	0.2	0.001	0.2	0.001	0.4	0.006	0.6	0.011
濃縮中の揮発分	0.1	0.001	—	—	—	—	0.3	0.005	—	—
n-ヘプタン相	n.a.		n.a.		5.4	0.014	n.a.		n.a.	
通常抽出物	91.4	0.956	95.2	0.513	94.1	0.249	89.8	1.322	73.9	1.291
過酷抽出 (マイクロ波抽出)										
CH ₃ CN/水抽出物	n.a.		n.a.		n.a.		2.6	0.039	3.1	0.053
0.1N 塩酸	n.a.		n.a.		n.a.		4.0	0.059	11.1	0.193
0.1N NaOH	n.a.		n.a.		n.a.		3.6	0.052	12.0	0.209
総抽出物	91.4	0.956	95.2	0.513	94.1	0.249	100.0	1.472	100.0	1.746
非抽出性残渣	8.6	0.090	4.8	0.026	5.9	0.016	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
物質収支	100.0	1.046	100.0	0.539	100.0	0.265	100.0	1.472	100.0	1.746

n.a. : 該当せず。 n.d. : 検出されず。

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

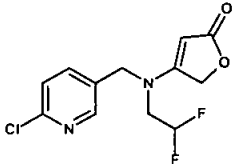
代 謝 :

代謝物の同定

同定された代謝物を以下に示す。

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及び ピーク 帰属番号	構造式

(続き)

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及び ピーク帰属番号	構造式
親化合物【P】 BYI02960	Rt=約 69 分 ピーク帰属番号：Fu19	

乳汁及び臓器・組織内の代謝物プロファイル (表 5)

表 5 に乳汁及び臓器・組織 (筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓) 内の代謝物プロファイルを示す。

乳 汁

乳汁で最も多く認められた主要放射性成分は であり、
、次いで未変化の親化合物【P】が 23.9%TRR (0.250 mg/kg)
 を占めていた。 及び親化合物【P】以外に同定された放射性成分は認められなかった。

筋肉及び脂肪

筋肉及び脂肪において、親化合物【P】がそれぞれ 88.1%TRR (0.475 mg eq./kg) 及び 80.5%TRR (0.213 mg/kg) と最も多く認められた。
 また、 及び
認められた。

腎 臓

未変化の親化合物【P】が 50.5%TRR (0.744 mg/kg) と最も多く認められ、親化合物【P】に次ぐ主要放射性成分として、 が
 認められた。

が認
 められ、その生成量は が
であった。また、
の生成量で認められた。

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

が合計で 認められたが、TLCによる特
徴づけで の 種類の成分
に分離された。

肝 臓

未変化の親化合物【P】が 59.8%TRR (1.045 mg/kg) 認められ、親化合物以外に同定された成分は無かった。

が合計で の生成量で認められた。各種
極性代謝物は TLC による特徴づけで
の 種類の成分に分離された。

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

表 5 : 臓器・組織内の代謝物プロファイル

試料	乳汁		筋肉		脂肪		腎臓		肝臓	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
TRR (mg eq./kg)	1.046		0.539		0.265		1.472		1.746	
放射性成分 (#)										
通常抽出										
CH ₃ CN/水抽出物	90.7	0.948	95.0	0.512	88.4	0.234	89.1	1.311	73.3	1.280
親化合物【P】	23.9	0.250	88.1	0.475	80.5	0.213	50.5	0.744	59.8	1.045
同定放射能	90.7	0.948	89.9	0.484	83.4	0.221	79.0	1.163	59.8	1.045
特徴づけ放射能	n.d.	n.d.	5.1	0.028	5.0	0.013	10.0	0.148	13.5	0.235
SPE 溶出液	0.6	0.007	0.2	0.001	0.2	0.001	0.4	0.006	0.6	0.011
濃縮損失分	0.1	0.001	—	—	—	—	0.3	0.005	—	—
n-ヘプタン相	該当無し		該当無し		5.4	0.014	該当無し		該当無し	
過酷抽出										
CH ₃ CN/水抽出物	該当無し		該当無し		該当無し		2.6	0.039	3.1	0.053
0.1N 塩酸抽出物	該当無し		該当無し		該当無し		4.0	0.059	11.1	0.193
0.1N NaOH 抽出物	該当無し		該当無し		該当無し		3.6	0.052	12.0	0.209
同定放射能 (計)	90.7	0.948	89.9	0.484	83.4	0.221	79.0	1.163	59.8	1.045
特徴づけ放射能 (計)	n.d.	n.d.	5.1	0.028	5.0	0.013	10.0	0.148	13.5	0.235
未分析放射能	0.7	0.008	0.2	0.001	5.6	0.015	11.0	0.161	26.8	0.466
非抽出性残渣	8.6	0.090	4.8	0.026	5.9	0.016	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
物質収支	100.0	1.046	100.0	0.539	100.0	0.265	100.0	1.472	100.0	1.746

: BYI02960-の記載を省略。

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

代謝経路：

泌乳山羊における FUR 標識体の代謝経路は次のとおりと考えられた。

次頁に泌乳山羊における推定代謝経路を示す。

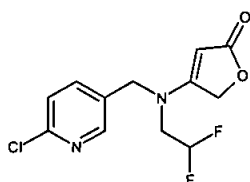
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

泌乳山羊における推定代謝経路

(3) [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いた採卵鶏における代謝試験
(資料 No. 参考 14)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。) :
構造



比放射能： MBq/mg (μCi/mg)
放射化学的純度： (HPLC)
(TLC)

* : 標識位置

化学名：4-[[[(6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物：

採卵鶏 6 羽 (白色レグホン)、6~8 月齢、体重：1.63kg (投与開始時の平均体重)

試験方法：

投与量

投与量は一日当たりの飼料中有効成分濃度 16.18mg 有効成分/kg 乾燥飼料/day に相当する 1.02mg 有効成分/kg 体重/day とした。

投与溶液の調製：

標識体及び非標識体のアセトニトリル溶液を窒素流下で乾固し、0.5%トラガカント水溶液に懸濁させた投与溶液を調製した。

投与量、投与方法、投与期間及び飼育

産卵鶏に、(16.18mg 有効成分/kg 飼料/day に相当する) 投与量 1.02mg 有効成分/kg bw/day を 24 時間間隔で 14 日間反復強制経口投与した。

屠殺は、最終投与 (第 14 回投与) 後 6 時間 (投与開始第 0 日から見て第 13.25 日) に行った。

試料採取

投与期間中、排泄物 (尿及び糞混合物) 試料を 24 時間間隔で収集した。

また鶏卵を投与開始 24 時間後 (投与開始 1 日後) から投与開始後 318 時間後 (投与開始 13.25 日後) にわたって 24 時間間隔で採取した。採卵後、卵殻を破壊して内容物の重量を測定し、十分に混合して鶏卵試料とした。

最終投与後 6 時間の屠殺時に、次の試料を採取した。

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

- ・ 臓器（胆嚢を除く肝臓及び腎臓）
- ・ 筋肉（脚筋及び胸筋）
- ・ 皮膚（脂肪を除く）
- ・ 皮下脂肪
- ・ 卵巣及び卵管内の卵

なお腎臓に関して、臓器内放射能濃度を測定したが、代謝物の定量、同定・特徴付けは行わなかった。

試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した¹⁴CO₂をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

代謝物の定量、同定及び特徴付け：

投与開始3日後～13.25日後の鶏卵試料を合わせて鶏卵プール試料とし、また脚筋及び胸筋を合わせて筋肉試料とした。

鶏卵プール試料、筋肉試料、腹腔内脂肪試料、肝臓試料及び投与開始後13日の排泄物試料をそれぞれ均一化した。

抽出方法

鶏卵プール試料、筋肉試料、肝臓試料及び排泄物試料に、ホモジナイザーを用いて3回のアセトニトリル・水混合液（8/2, v/v）による通常抽出を行い、最後にアセトニトリル抽出を行った。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による代謝物プロファイルの検討のため、鶏卵プール試料、筋肉試料及び肝臓試料の通常抽出物をそれぞれSPEカートリッジで精製後に濃縮した。肝臓の非抽出性残渣に、過酷抽出としてマイクロ波処理によるアセトニトリル・水混合液（1/1, v/v）抽出を2回行った。

脂肪試料は、ホモジナイザーを用いてn-ヘプタン及びアセトニトリル混合液で2回抽出し、分配操作によりアセトニトリル相とn-ヘプタン相に分離し、HPLC用にアセトニトリル相を濃縮した。

代謝物の定量は、放射能検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（ラジオ逆相HPLC、カラム：Purospher Star RP 18e, 5 µm, 250 x 4.6 mm、UV 検出波長 254nm、放射能フロースルー検出器：Ramona Star）で行った。

代謝物の同定及び特徴付けは、認証済標準品とのHPLCクロマトグラフィーで行い、更に液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）又は核磁気共鳴分析（NMR）で確認した。

試験結果：

物質収支及び臓器組織内分布（表1）：

物質収支を表1に示す。

排泄物、鶏卵及び検査臓器・組織から、総投与放射能（TAR）の96.11%が回収された。鶏卵には0.24%TAR（累積値）のみの低い放射能が認められた。屠殺時の臓器・組織には0.37%TARが認められ、その約半分（0.19%TAR）が骨格筋に認められた。排泄物から総投与放射能の95.51%（累積値）が回収され、投与後の1日当たり排泄放射能は総投与放射能に対して7%前後であった。

屠殺時の検査臓器・組織において、高い総残留放射能（TRR）が腎臓（1.073 mg eq/kg、0.05%TAR）次いで肝臓（0.435 mg eq./kg、0.08%TAR）の順に認められた。

腎臓及び肝臓TRRと比較して一桁低いTRRが皮膚（0.094 mg eq/kg、0.02%TAR）、骨格筋（体全体、0.070 mg eq./kg、0.19%TAR）及び脂肪（体全体、0.021 mg eq/kg、0.02%TAR）にそれぞれ認められた。

卵巣及び卵管内の卵のTRRは0.147mg eq/kg（0.01%TAR）であった。

表1：物質収支

試料	総投与放射能 に対する 百分率	総残留放射能 (TRR) (mg eq./kg)
肝臓	0.08	0.435
腎臓	0.05	1.073
卵巣及び卵管内の卵	0.01	0.147
骨格筋（体全体#）	0.19	0.070
脚筋	0.05	0.068
胸筋	0.04	0.072
皮膚（体全体#）	0.02	0.094
脂肪（体全体#）	0.02	0.021
臓器・組織の合計	0.37	—
鶏卵（累積値）	0.24	0.081(*)
排泄物の合計	95.51	—
総回収率	96.11	—

#：骨格筋、脂肪及び皮膚重量がそれぞれ鶏体重の40%、12%及び4%を占めると仮定。

*：加重平均値

鶏卵試料中の放射能推移 (表 2) :

試験期間における鶏卵中の放射能濃度は、投与開始後第 1 日後 (投与回数 : 2 回) の 0.016 mg eq./kg から屠殺時の 0.119 mg eq/kg の範囲にあった。投与回数の増加に伴って鶏卵中の TRR は投与開始後第 6 日 (投与回数 : 7 回) の平衡濃度 0.08 mg eq/kg まで増加し、以降はプラトーであった。

上述の屠殺時の卵巣及び卵管内の卵 TRR は 0.147mg eq/kg であり (表 1)、屠殺時の鶏卵 TRR (0.119 mg eq/kg、表 2) と比較して、卵黄への優先的な分布はないと考えられた。

表 2 : 鶏卵中の放射能推移

第 1 回投与開始 後経過日数	投与 回数	総投与放射能に対する % (累計値)	TRR (mg eq/kg)
0	1	採取無し	採取無し
1	2	0.01	0.016
2	3	0.01	0.044
3	4	0.03	0.061
4	5	0.04	0.068
5	6	0.06	0.075
6	7	0.08	0.080
7	8	0.09	0.083
8	9	0.11	0.083
9	10	0.13	0.087
10	11	0.15	0.090
11	12	0.17	0.087
12	13	0.19	0.085
13	14	0.21	0.088
13.25	屠殺	0.24	0.119
加重平均値			0.081

試料の抽出効率 (表 3) :

臓器・組織試料の抽出効率を表 3 に示す。

各試料で用いた抽出処理により、各 TRR の 96.1% (鶏卵)、92.6% (筋肉)、79.7% (脂肪) 及び 94.5% (肝臓) が抽出された。肝臓では通常抽出及び過酷抽出によりそれぞれ 74.6%TRR 及び 19.8%TRR が回収された。

各試料の非抽出性残渣は、各 TRR に対して 3.9% (0.003 mg eq./kg、鶏卵)、7.4% (0.005 mg eq./kg、筋肉)、20.3% (0.004 mg eq./kg、脂肪) 及び 5.5% (0.024 mg eq./kg、肝臓) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3：試料の抽出効率

臓器・組織試料	鶏卵		筋肉		脂肪		肝臓	
	0.084		0.070		0.021		0.435	
TRR (mg/kg)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
通常抽出物	96.1	0.081	92.6	0.064	79.7	0.017	74.6	0.324
－アセトニトリル/水抽出物	96.1	0.081	92.6	0.064	該当無し		74.6	0.324
－アセトニトリル相	該当無し		該当無し		79.7	0.017	該当無し	
－n-ヘプタン相	該当無し		該当無し		－	－	該当無し	
過酷抽出物	該当無し		該当無し		該当無し		19.8	0.086
総抽出量	96.1	0.081	92.6	0.064	79.7	0.017	94.5	0.411
抽出残渣	3.9	0.003	7.4	0.005	20.3	0.004	5.5	0.024
物質収支	100.0	0.084	100.0	0.070	100.0	0.021	100.0	0.435

代 謝：

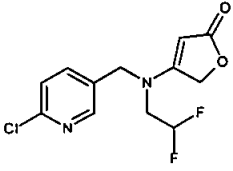
代謝物の同定

次の代謝物が同定された。

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式

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

(続き)

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式
親化合物【P】 BYI02960	Rt=約 72 分 ピーク帰属番号 R26	

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

鶏卵及び臓器・組織内の代謝物プロファイル (表 4)

鶏卵及び臓器・組織内の代謝物プロファイルを表 4 に示す。

鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓において、それぞれ 86%TRR、84%TRR、78%TRR 及び 59%TRR が同定された。

鶏卵

鶏卵 TRR に対して 10%以上の主要放射性成分として、未変化の親化合物【P】(19.8% TRR、0.017 mg/kg) の他、

及び が認められた。

これらの成分以外に

未同定成分が認められたが、これらの生成量は 及び 種類のと微量であった。

筋肉

主要放射性成分は であり、
を占めていた。

以外に未変化の親化合物【P】、
及び

が 8.1~9.9%TRR (0.006~0.007 mg eq/kg) 認められた。

これら成分以外に

その生成量はいずれも が認められたが、
と微量であった。

脂肪

脂肪 TRR に対して 10%以上の主要放射性成分として、未変化の親化合物【P】(15.3% TRR、0.003 mg/kg)、

が認められた。その他に認

められた代謝物の生成量はいずれも と微量であ
った。

肝臓

通常抽出により肝臓 TRR の主要部分 (74.6%TRR) は回収され、主要放射性成分は

及び で

あり、いずれも肝臓 TRR に対して 又は の生成量で認めら
れた。

また、極微量の親化合物【P】(0.9%TRR、0.004 mg/kg) が認められた。

含量で の計 種類の未同定放射性成分が HPLC クロマ
トグラムで特徴付けられ、個別成分の最大生成量は であ
った。

過酷抽出物として回収された放射能 (19.8%TRR、0.086 mg eq/kg) は計 種類の放
射性成分で構成され、その個別成分の最大生成量は 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4：臓器・組織内の代謝物プロフィール

臓器・組織試料		鶏卵		筋肉		脂肪		肝臓	
TRR (mg/kg)		0.084		0.070		0.021		0.435	
放射性成分 (#)		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
通常抽出物		96.1	0.081	92.6	0.064	79.7	0.017	74.6	0.324
-n-ヘプタン相		該当無し		該当無し		非検出	非検出	該当無し	
-アセトニトリル相		該当無し		該当無し		79.7	0.017	該当無し	
-アセトニトリル/水抽出物		96.1	0.081	92.6	0.064	該当無し		74.6	0.324
同定成分									
	親化合物 [P]	19.8	0.017	9.8	0.007	15.3	0.003	0.9	0.004
通常抽出物中の同定放射能		86.2	0.072	84.2	0.059	77.9	0.016	58.6	0.255
通常抽出物中の特徴づけ放射能 (合計)		9.9	0.008	8.4	0.006	1.8	<0.001	16.0	0.070
		計 2 種類 (個別成分の 最大値：8.8% TRR、0.007mg/kg)		計 2 種類 (個別成分の 最大値：6.6%TRR、 0.005mg/kg)		1 種類		計 10 種類 (個別成分の 最大値：6.3% TRR、0.027mg/kg)	
過酷抽出物		該当無し		該当無し		該当無し		19.8	0.086
								計 11 種類 (個別成分の最大 値は 6.1%TRR、 0.027 mg/kg)	
同定放射能 (計)		86.2	0.072	84.2	0.059	77.9	0.016	58.6	0.255
特徴づけ放射能 (計)		9.9	0.008	8.4	0.006	1.8	<0.001	35.8	0.156
総抽出放射能		96.1	0.081	92.6	0.064	79.7	0.017	94.5	0.411
抽出残渣		3.9	0.003	7.4	0.005	20.3	0.004	5.5	0.024
物質収支		100.0	0.084	100.0	0.070	100.0	0.021	100.0	0.435

#：BY102960-の記載を省略。

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

代謝経路：

採卵鶏における 標識体の代謝経路は次のとおりと考えられた。

次頁に採卵鶏における推定代謝経路を示す。

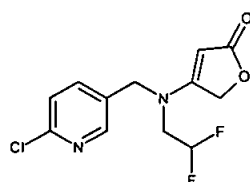
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

採卵鶏における推定代謝経路

(4) [¹⁴C]標識フルピラジフロンを用いた採卵鶏における代謝試験
(資料 No. 参考 15)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2012 年

供試標識化合物 (¹⁴C 標識体、以下 標識体とする。)：
構造



比放射能： MBq/mg (μCi/mg)
放射化学的純度： (HPLC)
(TLC)

*：標識位置

化学名：4-[[[6-chloropyridin-3-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)amino]furan-2(5H)-one

供試動物：

採卵鶏 6 羽 (白色レグホン)、6~8 月齢、体重：1.56kg (投与開始時の平均体重)

試験方法：

投与量

投与量は一日当たりの飼料中有効成分濃度 17.13mg 有効成分/kg 乾燥飼料/day に相当する 1.05mg 有効成分/kg 体重/day とした。

投与溶液の調製：

標識体及び非標識体のアセトニトリル溶液を窒素流下で乾固し、0.5%トラガカント水溶液に懸濁させた投与溶液を調製した。

投与量、投与方法、投与期間及び飼育

産卵鶏に、投与量 1.05mg 有効成分/kg bw/day を 24 時間間隔で 14 日間反復強制経口投与した。

屠殺は、最終投与 (第 14 回投与) 後 6 時間 (投与開始第 0 日から見て第 13.25 日) に行った。

試料採取

投与期間中、排泄物 (尿及び糞混合物) 試料を 24 時間間隔で収集した。

また鶏卵を投与開始 24 時間後 (投与開始 1 日後) から投与開始後 318 時間後 (投与開始 13.25 日後) にわたって 24 時間間隔で採取した。採卵後、卵殻を破壊して内容物の重量を測定し、十分に混合して鶏卵試料とした。

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

最終投与後 6 時間の屠殺時に、次の試料を採取した。

- ・ 臓器（胆嚢を除く肝臓及び腎臓）
- ・ 筋肉（脚筋及び胸筋）
- ・ 皮膚（脂肪を除く）
- ・ 皮下脂肪
- ・ 卵巣及び卵管内の卵

なお腎臓に関して、臓器内放射能濃度を測定したが、代謝物の定量、同定・特徴付けは行わなかった。

試料の放射能測定：

液体試料は液体シンチレーションカクテルと混合し、また固体試料は燃焼後に生成した $^{14}\text{CO}_2$ をシンチレータに捕集し、それぞれの放射能測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて行った。

代謝物の定量、同定及び特徴付け：

投与開始後第 2 日～第 7 日と投与開始後第 8 日～第 13.25 日の鶏卵試料を合わせて 2 種類のプール試料を作成した。また脚筋及び胸筋を合わせて筋肉試料とした。

鶏卵プール試料、筋肉試料、腹腔内脂肪試料、肝臓試料及び投与開始後 13 日の排泄物試料をそれぞれ均一化した。

抽出方法

2 種類の鶏卵プール試料、筋肉試料及び肝臓試料に、ホモジナイザーを用いてアセトニトリル次いで n-ヘプタンの抽出を行い、更にアセトニトリル/水混合液 (7/3, v/v) による抽出を行った。アセトニトリル抽出物をアセトニトリル/水抽出物に加えてアセトニトリル/水抽出物とし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）での分析用に濃縮した。n-ヘプタン抽出物は薄層クロマトグラフィー（TLC）での分析用に濃縮した。

脂肪試料もホモジナイザーを用いてアセトニトリル次いで n-ヘプタンの抽出を行い、n-ヘプタン抽出物を TLC 分析用に濃縮した。

上述の通常抽出後の鶏卵プール、筋肉及び肝臓試料の残渣に、過酷抽出として中性アセトニトリル/水混合液 (1/1, v/v) によるマイクロ波処理抽出（中性マイクロ波抽出）、次いで酸性アセトニトリル/水/ギ酸混合液 (50/50/2.5, v/v) によるマイクロ波抽出（酸性マイクロ波抽出）をそれぞれ 2 回実施し、抽出物中の放射能に応じた HPLC 分析用に濃縮した。

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

通常抽出物（アセトニトリル/水抽出物）及び過酷抽出物（中性アセトニトリル/水抽出物及び酸性アセトニトリル/水抽出物）中の代謝物の定量は、放射能検出器付き逆相高速液体クロマトグラフィー（ラジオ逆相 HPLC、カラム：Purospher Star RP 18e, 5 μ m, 250 x 4.6 mm、UV 検出波長 254nm、放射能フロースルー検出器：Ramona Star）で行った。

通常抽出で得られた n-ヘプタン抽出物のラジオ TLC 分析は、シリカゲル 60F プレート（層長 0.20mm）及び展開溶媒「酢酸エチル/2-プロパノール/水（65/23/12）」で行い、更に脂肪の n-ヘプタン抽出物に鹼化及び酸化処理を行って脂肪酸であることを確認した。

代謝物の同定及び特徴付けは、認証済標準品との HPLC コクロマトグラフィーで行った。

また認められた極性物質の特徴付けを TLC（展開溶媒：アセトニトリル/水/ギ酸 70/25/5）で行った。

試験結果：

物質収支及び臓器組織内分布（表 1）：

物質収支を表 1 に示す。

排泄物、鶏卵及び検査臓器・組織から、総投与放射能（TAR）の 82.16% TAR が回収された。

鶏卵には総投与放射能の 2.35% TAR（累積値）が認められた。屠殺時の臓器・組織には総投与放射能の 1.80% TAR が認められ、その約 28%（0.50% TAR）が骨格筋に認められた。

排泄物から総投与放射能の 78.01% TAR（累積値）が回収され、投与後の 1 日当たり排泄放射能は総投与放射能に対して 6% TAR 前後であった。

屠殺時の検査臓器・組織において、高い総残留放射能（TRR）が肝臓（2.178 mg eq/kg、0.37% TAR）次いで腎臓（1.083 mg eq/kg、0.05% TAR）の順に認められた。

腎臓及び肝臓 TRR と比較して一桁低い TRR が脂肪（0.427 mg eq/kg、0.34% TAR）、皮膚（0.257 mg eq/kg、0.07% TAR）及び骨格筋（0.183 mg eq/kg、0.50% TAR）に認められた。卵巣及び卵管内の卵の TRR は、肝臓 TRR を上回る 2.774 mg eq/kg（0.46% TAR）であった。

表 1：物質収支

試料	総投与放射能 に対する 百分率	総残留放射能 (TRR) (mg eq./kg)
肝臓	0.37	2.178
腎臓	0.05	1.083
卵巣及び卵管内の卵	0.46	2.774
骨格筋（体全体#）	0.50	0.183
脚筋	0.14	0.197
胸筋	0.11	0.167
皮膚（体全体#）	0.07	0.257
脂肪（体全体#）	0.34	0.427
臓器・組織の合計	1.80	—
鶏卵（累積値）	2.35	0.757(*)
排泄物の合計	78.01	—
総回収率	82.16	—

#：骨格筋、脂肪及び皮膚重量がそれぞれ鶏体重の 40%、12%及び 4%を占めると仮定。

*：加重平均値

鶏卵試料中の放射能推移（表 2）：

試験期間における鶏卵中の放射能濃度は、投与開始後第 1 日後（投与回数：2 回）の 0.024 mg eq/kg から屠殺時の 1.198 mg eq/kg の範囲にあった。投与回数の増加に伴って鶏卵中の TRR は投与開始後第 9 日（投与回数：10 回）の平衡濃度 1.035 mg eq/kg まで増加し、以降はプラトーであった。

上述の屠殺時の卵巣及び卵管内の卵 TRR は 2.774 mg eq/kg であり（表 1）、屠殺時の鶏卵 TRR（1.198 mg eq/kg、表 2）と比較して、卵黄への優先的な分布が考えられた。

表 2：鶏卵中の放射能推移

第 1 回投与開始 後経過日数	投与 回数	総投与放射能に対する％ (累計値)	TRR (mg eq/kg)
0	1	採取無し	採取無し
1	2	0.01	0.024
2	3	0.04	0.146
3	4	0.10	0.284
4	5	0.20	0.438
5	6	0.40	0.647
6	7	0.56	0.789
7	8	0.72	0.923
8	9	0.94	1.002
9	10	1.20	1.035
10	11	1.44	1.035
11	12	1.74	1.100
12	13	1.97	1.036
13	14	2.04	1.005
13.25	屠殺	2.35	1.198
加重平均値			0.757

試料の抽出効率（表 3）：

臓器・組織試料の抽出効率を表 3 に示す。

用いた通常抽出及び過酷抽出により、鶏卵では 81.5%TRR（0.440 mg eq/kg、第 2～7 日プール試料）及び 83.8%TRR（0.878 mg eq/kg、第 8 日～13.25 日プール試料）が抽出され、筋肉、脂肪及び肝臓ではそれぞれ 86.2%TRR（0.158 mg eq/kg）、98.5%TRR（0.421 mg eq/kg）及び 93.8%TRR（2.044 mg eq/kg）が回収された。

各試料の抽出残渣（非抽出性放射能）は、鶏卵で 0.006 mg eq/kg（1.1%TRR、第 2～7 日プール試料）及び 0.016 mg eq/kg（1.5%TRR、第 8 日～13.25 日プール試料）であり、筋肉、脂肪及び肝臓ではそれぞれ 0.006 mg eq/kg（3.5%TRR）、0.006 mg eq/kg（1.5%TRR）及び 0.036 mg eq/kg（1.7%TRR）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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3 : 試料の抽出効率

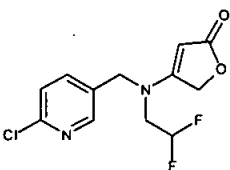
臓器・組織		鶏卵				筋肉		脂肪		肝臓	
		第 2~7 日		第 8~13.25 日							
TRR (mg eq/kg)		0.540		1.048		0.183		0.427		2.178	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
通常抽出	通常抽出物 ①	65.0	0.351	66.8	0.701	38.6	0.071	98.5	0.421	72.1	1.571
	n-ヘプタン抽出物	52.0	0.281	58.3	0.611	8.1	0.015	95.9	0.410	51.5	1.121
	アセトニトリル/水抽出物	13.0	0.070	8.5	0.089	30.4	0.056	2.6	0.011	20.7	0.450
	- 分取用 HPLC 領域 1	8.6	0.046	4.9	0.052	27.4	0.050	該当無し		19.6	0.426
	- 分取用 HPLC 領域 2	2.7	0.015	3.6	0.038	n.d.	n.d.	該当無し		1.1	0.024
	- 濃縮中の損失	1.7	0.009	n.d.	n.d.	3.0	0.006	該当無し		n.d.	n.d.
	通常抽出中の損失 ②	10.7	0.058	10.7	0.112	10.3	0.019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
過酷抽出	過酷抽出物(中性マイクロ波抽出の計) ③	7.0	0.038	3.6	0.038	8.1	0.015	該当無し		9.6	0.209
	濃縮物	5.7	0.031	2.6	0.028	7.5	0.014			9.4	0.204
	蒸留物(揮発物)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.6	0.001			0.2	0.005
	濃縮中の損失	1.4	0.007	1.0	0.010	n.d.	n.d.			n.d.	n.d.
	過酷抽出物(第1回目の酸性マイクロ波抽出) ④	8.3	0.045	10.0	0.105	39.5	0.072	該当無し		12.1	0.264
	濃縮物	6.5	0.035	7.1	0.075	35.0	0.064			9.5	0.206
	蒸留物(揮発物)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.			<0.1	0.001
	濃縮中の損失	1.8	0.010	2.9	0.030	4.5	0.008			2.6	0.057
	過酷抽出物(第2回目の酸性マイクロ波抽出) ⑤	1.1	0.006	3.3	0.035	第1回目と合わせて後に濃縮		該当無し		該当無し	
	過酷抽出中の損失 ⑥	6.8	0.037	4.1	0.043	n.d.	n.d.	該当無し		4.5	0.098
総抽出放射能(①+③+④+⑤)		81.5	0.440	83.8	0.878	86.2	0.158	98.5	0.421	93.8	2.044
抽出中の損失(②+⑥)		17.5	0.094	14.7	0.155	10.3	0.019	n.d.	n.d.	4.5	0.098
抽出残渣		1.1	0.006	1.5	0.016	3.5	0.006	1.5	0.006	1.7	0.036
物質収支		100.0	0.540	100.0	1.048	100.0	0.183	100.0	0.427	100.0	2.178

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

代 謝：

代謝物の同定

次の代謝物が同定された。

コード名	HPLC での保持時間 (Rt) 及びピーク帰属番号	構造式
親化合物【P】 BYI02960	Rt=約 72 分 ピーク帰属番号 R26	

また通常抽出の n-ヘプタン抽出物中の放射能は脂肪酸と同定された。

鶏卵及び臓器・組織内の代謝物プロファイル (表 4)

鶏卵及び臓器・組織内の代謝物プロファイルを表 4 に示す。

鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓において、それぞれ 58.5%TRR (0.316 mg eq/kg) ~62.5% TRR (0.656 mg eq/kg)、16.5%TRR (0.030 mg eq/kg)、95.9%TRR (0.410 mg eq/kg) 及び 58.9%TRR (1.282 mg eq/kg) が同定された。

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

鶏卵

主要放射性成分として、 から回収された が認められ、投与開始後第2～7日プール試料及び同第8～13.25日プール試料でそれぞれ及び を占めていた。

鶏卵において、未変化の親化合物【P】、

及び

が

1.6%TRR (0.016 mg eq/kg) 以下の微量で認められた。

筋肉

主要放射性成分として、通常抽出で認められた がの含量生成量で認められ、個々の極性成分の生成量は TLC でと特徴付けられた。

他の臓器・組織とは異なり、 から回収された はのみであった。

また未変化の親化合物【P】、

及び

が 2.6%TRR (0.005 mg eq/kg) 以下の

極微量で認められた。

脂肪

主要放射性成分は から回収された であり、を占めていた。

肝臓

肝臓における主要放射性成分は から回収された であり、を占めていた。

脂肪酸に次ぐ主要放射性成分として、通常抽出で認められた が認められたが、個々の の生成量は TLC でと特徴付けられた。

その他に、

及び

が

認められ、これら成分の生成量は

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4 : 臓器・組織内の代謝物プロファイル

臓器・組織	鶏卵				筋肉		脂肪		肝臓		
	第 2~7 日		第 8~13.25 日								
TRR (mg eq/kg)	0.540		1.048		0.183		0.427		2.178		
放射性成分 (#)	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
通常抽出	通常抽出物	65.0	0.351	66.8	0.701	38.6	0.071	98.5	0.421	72.1	1.571
	n-ヘプタン抽出物 (脂肪酸)	52.0	0.281	58.3	0.611	8.1	0.015	95.9	0.410	51.5	1.121
	アセトニトリル/水抽出物	13.0	0.070	8.5	0.089	30.4	0.056	2.6	0.011	20.7	0.450
	副領域 1	8.6	0.046	4.9	0.052	27.4	0.050	該当無し		19.6	0.426
	親化合物【P】	2.3	0.013	1.6	0.016	2.9	0.005	該当無し		0.5	0.010
	- 副領域 2 (非極性成分の計)	2.7	0.015	3.6	0.038	n.d.	n.d.	該当無し		1.1	0.024
	- 濃縮中の損失	1.7	0.009	n.d.	n.d.	3.0	0.006	該当無し		n.d.	n.d.
	通常抽出中の損失	10.7	0.058	10.7	0.112	10.3	0.019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	通常抽出での同定放射能	58.5	0.316	62.5	0.656	16.5	0.030	95.9	0.410	58.9	1.282
	通常抽出での特徴づけ放射能	6.4	0.035	4.3	0.045	22.0	0.040	2.6	0.011	13.2	0.288

: BY102960-の記載を省略。

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

表 4 (続き) : 臓器・組織内の代謝物プロフィール

臓器・組織		鶏卵				筋肉		脂肪		肝臓	
		第 2~7 日		第 8~13.25 日							
TRR (mg eq/kg)		0.540		1.048		0.183		0.427		2.178	
放射性成分		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
過酷抽出	過酷抽出物 (中性マイクロ波抽出の計)	7.0	0.038	3.6	0.038	8.1	0.015	該当無し		9.6	0.209
	過酷抽出物 (第 1 回目の酸性マイクロ波抽出)	8.3	0.045	10.0	0.105	39.5	0.072	該当無し		12.1	0.264
	濃縮物	6.5	0.035	7.1	0.075	35.0	0.064			9.5	0.206
	蒸留物 (揮発物)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.			<0.1	0.001
濃縮中の損失	1.8	0.010	2.9	0.030	4.5	0.008			2.6	0.057	
過酷抽出物 (第 2 回目の酸性マイクロ波抽出)	1.1	0.006	3.3	0.035	第 1 回目と合わせた後に濃縮		該当無し		該当無し		
過酷抽出中の損失	6.8	0.037	4.1	0.043	n.d.	n.d.	該当無し		4.5	0.098	
過酷抽出物の特徴付け放射能	16.5	0.089	16.9	0.177	47.7	0.087	該当無し		21.7	0.473	
同定放射能 (通常及び過酷抽出の合計)	58.5	0.316	62.5	0.656	16.5	0.030	95.9	0.410	58.9	1.282	
特徴付け放射能 (通常及び過酷抽出の合計)	22.9	0.124	21.2	0.223	69.7	0.128	2.6	0.011	34.9	0.761	
総抽出放射能	81.5	0.440	83.8	0.878	86.2	0.158	98.5	0.421	93.8	2.044	
通常及び過酷抽出における損失放射能	17.5	0.094	14.7	0.155	10.3	0.019	n.d.	n.d.	4.5	0.098	
抽出残渣	1.1	0.006	1.5	0.016	3.5	0.006	1.5	0.006	1.7	0.036	
物質収支	100.0	0.540	100.0	1.048	100.0	0.183	100.0	0.427	100.0	2.178	

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

代謝経路：

採卵鶏における FUR 標識体の代謝経路は次のとおりと考えられた。

以下に採卵鶏における推定代謝経路を示す。

4. 土壌残留試験

被験物質：4.0%フルピラジフロンの粒剤

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を含水アセトニトリルで振とう抽出し、遠心分離後に上澄み液をろ過する。残渣に再度含水アセトニトリルを加え振とう抽出し、合わせた上澄み液を減圧濃縮してアセトニトリル及び蒸留水を添加する。得られた溶液の一部をフィルターろ過後、高速液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC/MS/MS) により定量する。

(2) 分析対象化合物

・フルピラジフロンの【P】

化学名：4-[(6-クロロ-3-ピリジルメチル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]フラン-2(5*H*)-オン

分子式：C₁₂H₁₁ClF₂N₂O₂

分子量：288.68

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

(3) 残留試験結果

分析機関：(株) エコプロ・リサーチ

推定半減期：以下の表にまとめた。試験結果の詳細は別添の通り。

試料調製場所	分析項目	半減期 (日)
日植防 茨城研究所	フルピラジフロロン	5
日植防 千葉試験地	フルピラジフロロン	8

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

別添：土壌残留試験結果

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)									
				フルピラジフロン									
	剤型 使用量	回数		最高値	平均値								
日植防研究所 (茨城) 火山灰壤土 平成 24 年		0	-	<0.01	<0.01								
		1	0	0.64	0.60								
		1	1	0.64	0.62								
		1	3	0.46	0.46								
		1	7	0.24	0.23								
		1	14	0.18	0.18								
		1	30	0.20	0.20								
		1	60	0.10	0.10								
		1	90	0.10	0.10								
	1	120	0.07	0.06									
日植防 千葉試験地 (千葉) 沖積埴壤土 平成 24 年度	1 kg/10a	0	-	<0.01	<0.01								
		1	0	0.39	0.38								
		1	1	0.56	0.56								
		1	3	0.35	0.35								
		1	7	0.18	0.18								
		1	14	0.19	0.19								
		1	30	0.07	0.07								
		1	60	0.12	0.12								
		1	90	0.10	0.10								
	1	120	0.07	0.06									

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

5. 環境中予測濃度算定関係

(1) 水質汚濁性試験

被験物質：4.0%フルピラジフロンの粒剤

1) 分析法の原理と操作概要

薬剤処理後、所定時間後に田面水または浸透水を採取する。これらの試料を以下の方法で抽出、精製し、定量する。

・フルピラジフロンの、BYI02960-succinamide 及び BYI02960-azabicyclosuccinamide

試料にギ酸を加え、PLS-2 ミニカラムに流下しそれらの流出液を捨てる。次に水/アセトニトリル混液で容器内を洗浄し、これをポリマー系ミニカラムに移して流下する。この溶出液に水を加え定容した後、高速液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC/MS/MS) により定量する。

2) 分析対象化合物

・フルピラジフロンの【P】

化学名：4-[(6-クロロ-3-ピリジリルメチル)(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]フラン-2(5*H*)-オン

分子式：C₁₂H₁₁ClF₂N₂O₂

分子量：288.68

3) 分析結果

分析場所：(財) 残留農薬研究所

①田面水

推定半減期（含量値）：

灰色低地土（砂質埴壌土） 3.1 日

多湿黒ボク土（シルト質埴土） 4.1 日

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 処理方法		経過 日 数	測定値 (mg/kg)									
	剤型 使用量	回数		フルピラジフロン									
				最高値	平均値								
残留農薬 研究所 灰色低地土 砂質埴壌土 平成 24 年	粒剤 (4.0%)	0	—	<0.001	<0.001								
		1	0	0.107	0.107								
		1	1	0.131	0.130								
		1	2	0.105	0.104								
		1	3	0.083	0.082								
		1	5	0.047	0.046								
		1	7	0.021	0.020								
		1	14	0.009	0.009								
残留農薬 研究所 多湿黒ボク土 シルト質埴土 平成 24 年	1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001								
		1	0	0.097	0.096								
		1	1	0.097	0.096								
		1	2	0.088	0.087								
		1	3	0.072	0.070								
		1	5	0.045	0.045								
		1	7	0.028	0.028								
		1	14	0.016	0.016								
		1	14	0.007	0.007								

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

②浸透水

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 処理方法		経過 日 数	測定値 (mg/kg)									
	剤型 使用量	回数		フルピラジフロン									
				最高値	平均値								
残留農薬 研究所 灰色低地土 砂質埴壤土 平成 24 年	粒剤 (4.0%)	1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001							
			1	7	<0.001	<0.001							
			1	14	<0.001	<0.001							
残留農薬 研究所 多湿黒ボク土 シルト質壤土 平成 24 年	1 kg/10a	1 kg/10a	0	—	<0.001	<0.001							
			1	7	<0.001	<0.001							
			1	14	<0.001	<0.001							

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物等に及ぼす影響

No.	試験の種類・ 被験物質	一群 あたり 供試数	供試生物	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 値又はEC ₅₀ 値(mg/L)*				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体(%)	30	コイ	止水	21.1~ 24.0°C	>100 (>104.3)	>100 (>104.3)	>100 (>104.3)	>100 (>104.3)	(2011年)
2 GLP	ジシノ類急性遊 泳阻害試験 原体(%)	30	オオミジンコ	止水	19.6~ 20.2°C	>77.6 (80.0)	>77.6 (80.0)	-	-	(2009年)
3 GLP	ユスリカ急性 遊泳阻害試験 原体(%)	40	<i>Chironomus riparius</i>	止水	20.2~ 20.9°C	-	0.0617	-	-	(2011年)
4 GLP	藻類生長阻害 試験 原体(%)	1× 10 ⁴ cells /ml	<i>Pseudokirchnerie- lla subcapitata</i>	振とう 培養法	24.4~ 24.6°C	ErC ₅₀ (0h-72h) >80(95.2) NOECr (0h-72h) 80(95.2)				(2010年)
5 GLP	魚類急性毒性 試験 粒剤(4.0%)	10	コイ	止水	22.1~ 22.8°C	>1000	>1000	>1000	>1000	(2012年)
6 GLP	ジシノ類急性遊 泳阻害試験 粒剤(4.0%)	20	オオミジンコ	止水	19.9~ 20.2°C	>1000	>1000	-	-	(2012年)
7 GLP	藻類生長阻害 試験 粒剤(4.0%)	1× 10 ⁴ cells /ml	<i>Pseudokirchnerie- lla subcapitata</i>	振とう 培養法	23.5°C	ErC ₅₀ (0h-72h) >1000 NOECr (0h-72h) 1000				(2012年)

*: 報告書に従った結果を示す(コイ、ユスリカおよび藻類は有効成分の設定濃度、ミジンコは平均実測濃度)。

()内は申請者が求めた結果を示す(コイおよび藻類は平均実測濃度、ミジンコは有効成分の設定濃度)。

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

水産動植物への影響に関する試験

I. 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年: 2011年 [GLP 対応]

被験物質: 原体 (純度 %)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1群 30 匹、体長: 5.1±0.6cm、体重: 1.7±0.6 g

試験方法: 被験物質を DMF 4mL に溶解させ、各水槽当たり試験水 40L を調製した。各試験群につき水槽 2 個を用意し、それぞれ 15 匹づつ入れた。対照区は希釈水のみと助剤対照区 (0.1mL/L) を設けた。試験水の pH、溶存酸素濃度および水温を 1 日 1 回測定した。試験水の分析は、暴露開始時、48 時間後および暴露終了時に行った。暴露 4 時間後、その後は 1 日 1 回死亡および毒性徴候を観察した。実測濃度の平均が設定濃度の 101~108%であったことから、結果は設定濃度で示した。

結果: 試験結果は設定濃度*で示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、0 (助剤対照)、100
	平均実測濃度	水槽 I : 108 (107.2) 水槽 II : 101 (101.4)
LC ₅₀ (mg/L)	24 時間	>100 (104.3)
	48 時間	>100 (104.3)
	72 時間	>100 (104.3)
	96 時間	>100 (104.3)

*: 報告書では算術平均による平均実測濃度が 101~108%であることから有効成分の設定濃度で結果を示している。時間加重平均法による実測濃度を申請者が計算し、LC₅₀ 値は両水槽の平均値を () に示した。

各水槽の実測濃度の設定濃度に対する割合は、96.5~120%であった。

暴露期間中の水温は 21.1~24.0°C、pH は 6.9~7.5、溶存酸素濃度は酸素飽和の 82~112%であった。

対照区も含めて毒性症状および死亡は認められなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

①オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 2009年 [GLP 対応]

被験物質: 原体 (純度 %)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、

1群各30頭 (生後24時間以内の幼体、5頭6連)

試験方法: 被験物質をDMFに溶解させ、保存溶液を調整し、試験液を加えて処理区の濃度を調整した。対照区は試験液のみの区とDMFを添加した助剤対照区(0.1mL/L)を設けた。48時間の止水条件で実施した。試験水のpH、溶存酸素濃度および水温を試験開始時および試験終了時に測定した。

試験水の分析は、試験開始時および試験終了時に行った。

遊泳阻害の定義は容器を穏やかに動かした後、15秒間水中を遊泳しない個体を遊泳阻害(触覚のわずかな動きは遊泳とはみなさなかった)と定義した。

EC₅₀値の算出のため統計学的評価は実施しなかった。

結果: 試験結果は平均実測濃度*で示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0 (助剤対照)、80
	実測濃度(平均)	77.6
EC ₅₀ (mg/L)	24時間	>77.6 (80)
	48時間	>77.6 (80)

*: 報告書は算術平均による平均実測濃度で結果を示しているが、実測濃度が有効成分の設定濃度の±20%未満なので設定濃度による結果を()内に示した。

試験水中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時で設定濃度に対し102%、暴露終了時で設定濃度の92%であった。

試験開始時と終了時の測定値は、水温: 19.6~20.2℃、pH: 8.2、溶存酸素濃度: 8.1~8.3mg/L (89~93%)であった。

対照区、助剤対照区も含めいずれの区においても遊泳阻害および症状は認められなかった。

②ユスリカを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 3)

試験機関：

報告書作成年：2011年 [GLP 対応]

被験物質：原体（純度 %）

供試生物：ユスリカ (*Chironomus riparius*)、
1群各 40 頭 (1 齢幼虫、10 頭 4 反復)

試験方法：試験水は脱イオン水をもとにした Elendt medium (M7) を使用した。被験物質適量を試験水に加え、マグネチックスターラーで攪拌した後超音波処理し保存液を調製した。試験水に保存液を適量加えて各処理区の濃度を調整した。対照区は試験水のみとした。48 時間の止水条件で実施した。試験水の pH、溶存酸素濃度および水温を試験開始時および試験終了時に測定した。試験水の分析は、試験開始時および試験終了時に行った。遊泳阻害の定義は容器を穏やかに動かした後、15 秒間泳ぐ動きを示さない個体を遊泳阻害と定義した。EC₅₀ 及び 95% 信頼限界を Probit 法を用いて算出した。

結果：試験結果は設定濃度 * で示す。

試験濃度 ($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	0, 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 50.0, 100
	平均実測濃度**	3.09, 6.22, 13.0, 25.9, 51.8, 103
EC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) (95% 信頼限界)	48 時間	61.7 (41.4~109)

*：全分析時点で設定濃度の $\pm 20\%$ 未満であったので結果は有効成分の設定濃度で示す。

**：平均実測濃度は幾何平均により申請者が計算した。

試験水中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時で設定濃度に対し 97.0~103%、暴露終了時で設定濃度の 101~107% であった。

試験開始時と終了時の測定値は、水温：20.2~20.9℃、pH：7.9~8.0、溶存酸素濃度：8.2~8.4 mg/L であった。

遊泳阻害率は、12.5 $\mu\text{g/L}$ 以上の濃度区で認められた。12.5、25.0、50.0、100 $\mu\text{g/L}$ 区でそれぞれ 2.5、2.5、30.0、85.0% であった。100 $\mu\text{g/L}$ 区ではその他の症状として運動量の低下が認められた。

3) 藻類生長阻害試験

Pseudokirchneriella subcapitata を用いた藻類生長阻害試験

(資料 4)

試験機関:

報告書作成年: 2010年 [GLP 対応]

被験物質: 原体 (純度 %)

供試生物: 緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (供給元: University of Texas)

初期細胞濃度: 10,000 cells/mL

試験方法: 被験物質を DMF に溶解し保存溶液を調製し、順次希釈することで各濃度の試験液を調製した。1 濃度につき 3 反復し、72 時間振とう培養した。対照区は培地のみの対照区と助剤対照区 (0.1 mL/L) を設けた。

試験培地の温度は連続して測定し、pH は暴露開始日および終了日に測定した。被験物質の分析は試験開始時および試験 4 日目に行った。

暴露開始後 24 時間毎に血球係数盤を用いて細胞数を推定した。細胞密度の推移から、生長速度により生長阻害率を算出し、50% 生長阻害濃度 (ErC₅₀) を求めた。分散分析および Dunnett 検定により最小影響濃度 (LOEC) を求め、無影響濃度 (NOEC) を算出した。

結果: 試験結果は設定濃度*で示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0 (助剤対照)、5.0、10、20、40、80
	平均実測濃度	5.9、11、23、47、95
	平均実測濃度 (幾何平均)	5.87、11.4、23.0、46.9、95.2
ErC ₅₀ (mg/L)	0~72 時間	>80 (95.2)
NOECr (0-72h) (mg/L)		80 (95.2)

*: 報告書では試験開始時と試験 4 日目の分析値の算術平均によって平均実測濃度を計算し、設定濃度の 114~119% の範囲内であったため、有効成分の設定濃度で結果を示している。幾何平均による実測濃度を申請者が計算し、結果を () に示した。

暴露期間中の試験水の水温は 24.5~24.6°C、pH は 7.3~10.3、培養装置内の照度は平均 4036Lux であった。

各濃度区の実測濃度の設定濃度に対する割合は試験開始時の試験水で 111~120%、試験 4 日目では 115~120% であった。

いずれの濃度においても細胞の形態学的変化は観察されなかった。

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

II. 製剤

シバント箱粒剤

1) 魚類急性毒性試験

(資料 5)

試験機関:

報告書作成年: 2012年 [GLP 対応]

被験物質: シバント箱粒剤

[組成] フルピラジフロン 4.0%
鋳物質細粒等 96.0%

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

供試数: 一群各 10 尾 全長: 4.50 cm ± 0.22 cm 体重: 1.05 g ± 0.13 g

環境条件: 水量: 30 L、水温: 22.1~22.8°C、溶存酸素濃度: 8.26~8.62 mg/L (飽和濃度の 60% 以上)、pH: 7.42~8.23、暴露条件: 止水式

調製方法: 粉碎した被験物質を所定量秤量し、試験用水 (フィルター濾過及び紫外線処理した水道水) を直接添加、混合し以下の表に示す濃度に調製した。

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	1000
対照区	無処理対照
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr >1000
	48 hr >1000
	72 hr >1000
	96 hr >1000

LC₅₀は、設定濃度を用いて求めた。

毒性症状は見られなかった。

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

シバント箱粒剤

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 6)

試験機関:

報告書作成年: 2012年 [GLP 対応]

被験物質: シバント箱粒剤

[組成] フルピラジフロンの 4.0%
 鉛物質細粒等の 96.0%

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内

供試数: 一群 5 頭 4 反復

環境条件: 培地量: 1 反復あたり 100 mL、水温: 19.9~20.2°C

溶存酸素濃度: 7.95~8.43 mgO₂/L (>3 mg/L)、pH: 7.77~7.91、暴露条件: 止水式

調製方法: 所定量の被験物質に、試験用水 (Elendt M4 培地) を添加、希釈し 1000 mg/L の試験液を調製した。

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	1000	
対照区	無処理対照	
EC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>1000
	48 hr	>1000

EC₅₀は、設定濃度を用いて求めた。

シバント箱粒剤

3) 藻類生長阻害試験

(資料 7)

試験機関:

報告書作成年: 2012年 [GLP 対応]

被験物質: シバント箱粒剤

[組成] フルピラジフロン 4.0%
 鉱物質細粒等 96.0%

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (ATCC 22662 株)

初期細胞数 (1×10^4 cells/mL)

環境条件: 水温: 23.5°C、暴露条件: フラスコ振盪 (100 rpm)

照度: 5010~5210 lux、pH: 暴露開始時 7.5~8.1、暴露終了時 7.2~7.8

調製方法: 本被験物質を試験培地 (OECD 培地) に加えて混合し、1000 mg/L の原液を調製した。

各所定量の原液を試験培地で希釈して以下に示す濃度に調製した。

試験結果:

設定濃度 (mg/L)	1000
対照区	無処理対照
0-72hErC ₅₀ (mg/L)	>1000
NOECr (mg/L)	1000

EC₅₀およびNOECは、設定濃度を用いて求めた。

細胞の異常は観察されなかった。

対照区における細胞濃度は72時間培養の平均値で暴露開始時の128倍 (>16倍) に増加した。また、対照区における日間生長速度の平均変動係数は7.38% (<35%) であり、繰り返し間の3日間の生長速度の変動係数は0.68% (<7%) であった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	試験方法		試験結果		試験機関 (報告年)
		1 群 当りの 供試数	投与方法、 投与量及び 観察期間	LD50 又は LC50 及び 無影響量	観察された 影響等	
ミツバチ 影響試験 (急性経口 毒性試験) (原体、 %)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) (4~6 週齢)	30 (10× 3 連)	<u>投与方法</u> : 経口投与 <u>投与量</u> ($\mu\text{g ai}$ /bee) : 2.8、2.1、1.3、 0.68、0.34、0.17 <u>観察期間</u> : 48 時 間 <u>観察項目</u> : 死亡例及び異常行動	LD50 : 1.2 ($\mu\text{g ai}$ / bee) (48 時間)	0.68~2.8(最高 投与量) $\mu\text{g ai}$ /bee 群の 4 群で、 投与後 4 時間に 行動異常(運動失 調等)が観察され た。投与後 24 及 び 48 時間の生存 ミツバチに行動 異常は認められ なかった。	(2008 年)
ミツバチ 影響試験 (急性接触 毒性試験) (原体、 %)			<u>投与方法</u> : 局所処理 <u>投与量</u> ($\mu\text{g ai}$ /bee) : 200.0、100.0、 50.0、25.0、12.5 <u>観察期間</u> : 96 時 間 <u>観察項目</u> : 死亡例及び異常行動	LD50 : >200 ($\mu\text{g ai}$ / bee) (48 時間) 122.8 ($\mu\text{g ai}$ / bee) (96 時間)	2 高用量群 (200.0 及び 100.0 $\mu\text{g ai}$ / bee) で、48 時間以降 に運動失調及び アパシー (apathy)が認め られた数匹を除 いて、有意な行動 異常は認められ なかった。	

2) 蚕影響試験

試験成績提出除外理由

フルピラジフロンを含有する農薬の使用方法は「育苗箱への施用」であるため、蚕が当該農薬に暴露する恐れが無いと判断した。

3) 天敵昆虫等影響試験

試験成績提出除外理由

フルピラジフロンを含有する農薬の使用方法は「育苗箱への施用」であるため、天敵昆虫等が当該農薬に暴露する恐れが無いと判断したため試験を省略した。

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

4) 鳥類影響試験

試験の種類 ・ 被験物質	供試 生物	1群当り の供試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ および 無毒性量 (mg/kg)	観察された 影響等 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
急性経口 毒性 原体(%)	コリン ウズラ 成鳥 19週齢	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	0、25、50、 100、200、 400	LD ₅₀ : 232 NOAEL: 100	>200: 摂餌 量および体 重の減少、 反応低下	(2010年)
混餌投与毒 性試験 原体(%)	コリン ウズラ 幼鳥13 日齢	10羽	5日間 混餌 投与	0、313、 625、1250、 2500、5000 mg/kg飼料	LC ₅₀ : >470 mg/kg体重/日 (>5000 mg/kg飼料) NOAEC: 170 mg/kg体重/日 (1250 mg/kg飼料)	5000: 反応 低下、正向反 射の消失等 >2500: 摂餌 量および体 重の減少	(2010年)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤食などのないように注意すること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事。

2. 解毒法及び治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし