

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1.4 反復投与後のラットにおける吸収、分布、代謝および排泄試験

(資料：代4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

供試標識化合物

- ・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg、バッチ番号、2007年12月、 )

2)  $^{14}\text{C}$ -フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg、2006年7月、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg、バッチ番号、2004年5月、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg、バッチ番号、2007年12月、 )

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル (非標識体)

バッチ: (純度 %、2008年1月測定、 )、GLP)

#### 供試動物

・Wistar [CrI:WI (Han)] 系統、約7~11週齢、ラット雄8匹、雌8匹 ( )

非標識体投与時: 体重202~224 g (雄)、171~202 g (雌)

標識体投与時: 体重243~281 g (雄)、186~223 g (雌)

#### 試験方法

##### 1) 投与液

適量の標識および非標識フルチアニルをアセトニトリルに合わせて溶解させた。溶媒を窒素気流下で除去し、1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した。液体シンチレーション計測 (LSC) により、投与液の放射能濃度および均一性を3連で測定した。投与液中の被験物質の安定性は、投与の前後において高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で確認した。

2) 投与

ラットに、非標識フルチアニルを 10 mg/kg で 14 日間反復経口投与し、その翌日 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル (A 群: 雌雄各 4 匹) または [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル (B 群: 雌雄各 4 匹) を 10 mg/kg で 1 回経口投与した。

3) 用量設定根拠 (申請者注)

4) 排泄収支試験

標識体投与後、ラットを全ガラス製の代謝ケージに入れ (非標識体投与後は飼育ケージに戻した)、投与後 24、48、72、96 および 120 時間にドライアイスで冷却した容器に糞および尿を採取した。また、投与後 12 時間に追加の尿試料を採取した。糞の採取時にケージ残渣を取り除き、ケージを少量の水で洗浄した。最終の洗浄後にメタノールを用いてケージを洗浄し、最終洗浄水に加えた。全採取期間を通して、動物ごとにケージ残渣を採取した。最後の排泄物を採取した後、動物をイソフルラン麻酔下で心臓穿刺し致死させた。全血を 2 つのリチウムヘパリンチューブに入れ、その内 1 つより血漿を調製した。以下に示した組織を切除または採取し、放射能の測定を全血、血漿、組織および残ったカーカスについて行った。

副腎	脂肪 (腹部)	肺	脳下垂体	胸腺	小腸と内容物
骨	心臓	筋肉 (大腿四頭筋)	皮膚	甲状腺	大腸と内容物
脳	腎臓	卵巣	脾臓	子宮	
眼	肝臓	睪臓	精巣	胃と内容物	

5) 代謝物プロファイリング

尿および糞試料を性、マトリックスおよび投与群別に集めた。A 群からの試料は投与後 72 時間まで、B 群からの試料は投与後 42 時間まで集めた。

ホモジナイズした糞については、酢酸エチル、アセトニトリルおよび 1% 酢酸のアセトニトリル溶液を用い連続的に抽出した。各溶媒と約 10 分間混合した後、10 分間遠心分離し (3000 rpm)、上清を取り出し、それぞれ一部を LSC に供した。また、上清を合わせて一部を LSC に供した。抽出液を窒素気流下で濃縮し、その一部を LSC に供した。また、集めた試料については、放射能検出器付きの HPLC による代謝物の分析に供した。

6) 試料の分析

試料の体積または重量を測定した。糞およびケージ残渣は適量の水とホモジナイズした。組織は適量の水とホモジナイズし、浸漬、消化または可溶化を行った。カーカスは分析前に消化させた。被験物質溶液および投与液の一部、血漿、尿およびケージ洗浄液を直接液体シンチレーターに加えて LSC に供し、他の試料については、消化、可溶化または燃焼分析を行い分析した。消化は約 40% 水酸化カリウムのメタノール溶液 (w/v) 中で加熱還流により行い、中性化した後に LSC に供した。血液試料には可溶化試薬 Solvable™ を、糞、組織およびケージ残渣には同様に Soluene®350 をそれぞれ加えてインキュベーションし、試料を暗順応させた後に LSC に供した。骨試料は、燃焼分析に供した。LSC は少なくとも 2 連で行った。

7) 実験データについて実施した計算

- ・最初の総試料重量 =  $T$  g
- ・処理加工後の総重量 (ホモジナイズまたは抽出された試料、注意点として放射能分析の前に処理加工しなかった試料では  $H = T$ ) =  $H$  g
- ・分析した一部試料の重量 =  $W$  g
- ・分析した一部試料中の放射能 (dpm - バックグラウンド値) =  $R$  dpm
- ・試料中の放射能濃度 =  $R / W = C$  dpm / g
- ・被験物質の比放射能 =  $S$  MBq / mg
- ・各動物に投与した被験物質の重量 =  $D$  mg
- ・各動物に投与した放射能量 =  $S \times D$  MBq

生物試料中の ng equivalents の計算

- ・ホモジナイズした組織：  
試料中の被験物質/g の ng eq.  $(C \times H) / (S \times T \times 60) = K$
- ・浸漬または無処理の組織：  
試料中の被験物質/g の ng eq.  $C / (S \times 60) = K$

生物試料中の投与放射能の割合の計算

- ・放射能投与量/試料の割合  $(C \times H) / (S \times D \times 6 \times 10^7) = P \%$

結果

1) 投与液の安定性と均一性

投与期間中に標識被験物質の分解はなかった。複数連で放射能濃度の変動は 4% 未満であり、投与液は均一であると判断した。

2) 排泄収支試験

平均放射能回収率を表 1<sup>1)</sup>に、尿、糞およびケージ洗浄液からの平均放射能回収率を表 2<sup>2)</sup>、3<sup>3)</sup>および 4<sup>4)</sup>に示し、各組織における平均放射能回収率および平均放射能濃度を表 5<sup>5)</sup>および 6<sup>6)</sup>に示した。

2-1. [ $^{14}C$ ]-フルチアニル (A 群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ投与量の 98.6 および 98.4% であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌で投与放射能の約 90 および 86% が回収された。尿への排泄では、雄および雌それぞれで投与量の約 7 および約 10% であった。ケージ洗浄液およびケージ

---

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

申請者注 4) :

申請者注 5) :

申請者注 6) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

残渣から回収された放射能は投与量の 2%未満であった。組織では投与量の 0.1%未満であり、投与後 120 時間のカーカスでは 0.3%未満となった。放射能の排泄は速く、投与量の 84%を超えて 24 時間以内に回収されたが、120 時間後でも排泄は続いた。最初の採取時点である投与後 24 時間で、1 匹の雌ラット (110F) における糞での放射能回収率が低くなったため (40.92%)、このラットの物質収支が低くなった (76.69%、原因不明)。このため、このラットについては異常値として計算から除外した。しかしながら、このラットの排泄プロファイルは他と同様であった。

投与後 120 時間で、消化管を除き放射能が全血中濃度より高かった組織は肝臓 (雄および雌でそれぞれ 112 および 95 ng eq./g) および雌の肺 (86 ng eq./g) であった。腎臓には雄および雌でそれぞれ 42 および 44 ng eq./g が含まれた。定量限界値未満であったのは、骨、脳下垂体、皮膚、筋肉、雄の胸腺、雌の眼、甲状腺および子宮であった。顕著な量の放射能を含む組織はないと考えられた。

2-2. [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル (B 群)

放射能の平均回収率は、雄および雌でそれぞれ 98.1 および 100.5%であった。放射能は主として糞に排泄され、雄および雌でそれぞれ投与放射能の約 90 および 89%が回収された。尿への排泄は、雄および雌でそれぞれ投与量の約 7 および約 11%であった。ケージ洗浄液およびケージ残渣から回収された放射能は 1%未満であった。組織では投与量の 0.1%未満であり、投与後 120 時間のカーカスでは 0.1%未満であった。放射能の排泄は速く、投与放射能の 89%を超えて 24 時間以内に回収されたが、120 時間後にも排泄は続いた。

投与後 120 時間で、消化管を除いて放射能が全血中濃度より高かった組織は、肝臓 (雄および雌でそれぞれ 157 および 126 ng eq./g)、肺 (雄および雌でそれぞれ 47 および 110 ng eq./g)、雄の腎臓 (48 ng eq./g) および雌の甲状腺 (64 ng eq./g) であった。大部分の組織では、定量限界値未満であった。顕著な量の放射能を含む組織はないと考えられた。

表 1 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後の放射能の回収率 (投与後 120 時間)

投与用量 10 mg/kg	[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (A 群)				[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (B 群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
試料	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
尿	7.358	1.986	10.47	0.487	7.410	2.099	10.54	3.981
糞	90.29	1.609	85.87	4.206	90.10	4.118	89.03	4.891
ケージ洗浄液	0.701	0.127	1.637	0.619	0.520	0.112	0.738	0.328
ケージ残渣	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	0.114	0.073	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	0.005	0.009
カーカス	0.173	0.063	0.229	0.068	0.031	0.062	0.095	0.112
組織	0.080	0.025	0.078	0.014	0.079	0.011	0.077	0.036
合計	98.60	2.222	98.39	4.333	98.14	2.982	100.5	1.475

1: BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 15 頁、略語)

2: 適用せず (原文 15 頁、略語)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後の尿における放射能回収率 (投与後 120 時間)

投与用量 10 mg/kg	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (A 群)				[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (B 群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
12	1.832	0.511	3.254	0.473	5.033	0.965	7.844	2.592
24	1.890	0.599	3.529	0.784	1.232	0.732	1.590	1.092
48	2.535	0.979	2.775	0.692	0.933	0.772	0.857	0.593
72	0.772	0.442	0.650	0.242	0.151	0.149	0.155	0.041
96	0.247	0.162	0.183	0.046	0.044	0.039	0.067	0.033
120	0.083	0.044	0.082	0.037	0.017	0.007	0.030	0.015
合計	7.358	1.986	10.47	0.487	7.410	2.099	10.54	3.981

表 3 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後の糞における放射能回収率 (投与後 120 時間)

投与用量 10 mg/kg	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (A 群)				[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (B 群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	80.26	3.297	80.17	7.325	83.04	4.027	84.94	7.800
48	8.424	4.382	5.281	2.999	6.067	6.290	3.332	2.751
72	1.287	0.655	0.257	0.120	0.577	0.538	0.577	0.539
96	0.264	0.300	0.124	0.027	0.365	0.559	0.149	0.118
120	0.055	0.031	0.045	0.009	0.053	0.051	0.034	0.014
合計	90.29	1.609	85.87	4.206	90.10	4.118	89.03	4.891

表 4 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後のケージ洗浄液における放射能回収率 (投与後 120 時間)

投与用量 10 mg/kg	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (A 群)				[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (B 群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
投与後 (h)								
24	0.368	0.198	0.911	0.611	0.321	0.150	0.531	0.315
48	0.169	0.051	0.336	0.191	0.117	0.106	0.127	0.045
72	0.079	0.020	0.091	0.020	0.035	0.036	0.044	0.020
96	0.045	0.027	0.063	0.022	0.013	0.011	0.015	0.007
120	0.040	0.030	0.236	0.224	0.035	0.032	0.021	0.021
合計	0.701	0.127	1.637	0.619	0.520	0.112	0.738	0.328

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表5 ラットに対してフルチアニル非標識体を14日間反復経口投与し、さらに標識体を1回経口投与した後の各組織における放射能回収率(投与後120時間)

投与用量 10 mg/kg	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (A群)				[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル投与 (B群)			
	雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)		雄ラット 投与量に対する割合 (%)		雌ラット 投与量に対する割合 (%)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	<0.001	<0.001
全血	0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脳	0.001	0.002	0.003	0.003	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
眼	<0.001	<0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脂肪	0.000	0.001	0.001	0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
心臓	0.001	0.001	0.003	0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
腎臓	0.003	0.001	0.003	0.001	0.003	0.001	0.004	0.001
大腸および 内容物	0.019	0.007	0.010	0.009 <sup>1</sup>	0.010	0.000	0.009	0.007
肝臓	0.033	0.008	0.036	0.005	0.060	0.013	0.051	0.025
肺	0.002	0.002	0.005	0.001	0.002	0.001	0.007	0.002
骨格筋	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
卵巣	--	--	<0.001	<0.001	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脾臓	<0.000	0.001	0.001	0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脳下垂体	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
血漿	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
皮膚	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
小腸および 内容物	0.015	0.006	0.010	0.008	0.003	0.004	0.004	0.005
脾臓	0.001	0.001	0.001	0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
胃および内 容物	0.005	0.006	0.004	0.008	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	0.002	0.003
精巣	0.001	0.002	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	--	--
胸腺	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	0.001	0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
甲状腺	<0.001	<0.001	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	<0.001	<0.001
子宮	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
合計	0.080	0.025	0.078	0.014	0.079	0.011	0.077	0.036

1: BLOQは定量限界値未満であることを示す(原文15頁、略語)

2: 適用せず(原文15頁、略語)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 6 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後の各組織における放射能の濃度 (投与後 120 時間)

投与用量 10 mg/kg	[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (A 群)				[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (B 群)			
	雄ラット		雌ラット		雄ラット		雌ラット	
	濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)		濃度 (ng eq./g)	
組織	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	15.39	12.11	13.78	12.01	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	13.63	9.866
全血	82.02	27.83	75.22	5.682	17.66	16.59	56.99	15.36
骨	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脳	11.58	23.16	28.97	26.21	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
眼	4.030	8.060	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脂肪	32.23	39.17	12.59	10.91	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
心臓	31.82	38.10	67.11	12.87	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
腎臓	41.70	18.17	43.67	11.05	48.48	29.61	53.01	20.10
大腸および 内容物	95.75	63.07	28.83	24.99	39.98	36.63	19.90	13.46
肝臓	112.0	36.29	95.16	3.02	157.2	27.29	126.2	40.39
肺	42.89	52.21	85.74	10.01	46.55	32.60	110.3	28.02
骨格筋	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
卵巣	--	--	5.147	8.914	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
膵臓	21.25	42.51	56.40	48.93	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
脳下垂体	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
血漿	11.47	4.450	15.24	1.228	10.90	9.527	28.37	7.420
皮膚	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	8.865	10.58	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
小腸および 内容物	57.33	34.72	23.86	20.77	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	9.435	11.57
脾臓	39.38	78.75	72.33	63.55	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
胃および内 内容物	38.84	46.95	18.27	31.64	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	5.057	10.11
精巣	8.653	17.31	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	--	--
胸腺	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	37.97	65.76	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>
甲状腺	26.15	52.30	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	64.41	74.40
子宮	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>	--	--	BLOQ <sup>1</sup>	NA <sup>2</sup>

1: BLOQ は定量限界値未満であることを示す (原文 15 頁、略語)

2: 適用せず (原文 15 頁、略語)

### 3) 代謝物のプロファイリング

標識体投与後の HPLC 分析において、検出されたピーク数および同定した代謝物を表 7<sup>1)</sup> に示した。

ラットにおける吸収、排泄および代謝試験 (資料: 代 3) の結果と比較して、クロマトグラフィーにおける特性から代謝物を推定し、暫定的な同定とした。

3-1. 尿 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

3-2. 糞 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

申請者注 1):



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

3-3. 尿 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

3-4. 糞 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

表 7 ラットに対してフルチアニル非標識体を 14 日間反復経口投与し、さらに標識体を 1 回経口投与した後 0~48 時間に検出および同定された代謝物

投与用量 10 mg/kg		[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (A 群)		[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル投与 (B 群)	
		雄ラット	雌ラット	雄ラット	雌ラット
試料	代謝物	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)
尿					
	合計				
糞					
	合計 (抽出効率%)				
合計					

考察

フルチアニルの推定代謝経路を図 1 に示した。

#### 結論

- ・放射能の回収率は定量的であった。
- ・放射能は速やかに、主として糞へ排泄された。
- ・放射能の組織からの消失は、比較的速やかであった。
- ・いずれの組織においても放射能の蓄積した証拠はなかった。
- ・[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの投与では、尿中に 1 個の主要代謝物が存在し、最大で投与量の 11% を占めた。
- ・[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの投与では、尿中には微量代謝物しか存在せず、そのうちの最大でも投与量の 2% 未満であった。
- ・両標識体の投与とも、糞中には 2 個の主な成分が存在し、量の多い方はクロマトグラフィーにおいて親化合物と同様の特性を示した。
- ・排泄プロファイルは両標識体間で同様であった。
- ・反復経口投与による排泄速度または代謝プロファイルへの顕著な影響はなかった。
- ・反復経口投与の組織中濃度への影響は極く僅かであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図1 フルチアニルの反復経口投与後の動物体内（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係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

## 2. 植物体内運命に関する試験

### 2.1 ぶどうにおける代謝運命試験

(資料：代5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

- ・ [  -<sup>14</sup>C]-フルチアニルおよび [  -<sup>14</sup>C]-フルチアニル

1) [  -<sup>14</sup>C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度：  % (再精製後)

比放射能：  MBq/mmol (  MBq/g)

2) [  -<sup>14</sup>C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度：  % (再精製後)

比放射能：  MBq/mmol (  MBq/g)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ： (純度 %、2005年3月測定 )

#### 供試作物：ぶどう (品種：Thompson seedless)

果樹の生育に使用した土壌は、過去4年間被験物質または他の標識物質を処理した履歴のない埴壌土 (USDA) であり、pH 7.3、有機物含有量は1.1%であった。試験中、気象データ (最高および最低気温、降雨量) を定期的に記録し、毎週ぶどう果樹への灌水 (実施毎に約63 mm) を行った。初回の被験物質処理の5日前に、市販の除草剤 (Roundup) を処理量1.16 L/ha でぶどう果樹に処理し、試験中は農薬処理を行わなかった。

### 試験方法

標識化合物を処理液量 1000 L/ha で、処理量 (1 倍量) 40 g a. i./ha (4 mg/m<sup>2</sup>)<sup>1)</sup> で 4 回茎葉処理し、また過剰量 (4 倍量、代謝物同定用) 160 g a. i./ha (16 mg/m<sup>2</sup>) で 1 回処理して、ぶどう果実および果樹植物におけるフルチアニルの代謝を検討した。散布面積は約 28 平方フィート (2.6 m<sup>2</sup>、果樹 1 本分) であることから、フルチアニルの必要量は 1 倍量で 10.4 mg、4 倍量で 41.6 mg であった。1 処理につき果樹 2 本を使用し、果樹の周りにはプラスチック製の仕切り壁を立て、ドリフトが起こらないようにした。また、無処理の対照区を設けた。

製剤については、各標識化合物を約 2 倍量<sup>2)</sup> の非標識化合物を用いて同位体希釈し、ブランク製剤を添加して 2.5%SC とした。処理量 1 倍量では、2.5%SC 457.6 μL を水で希釈して 201.5 mL とし、200.2 mL を散布した<sup>3)</sup>。処理量 4 倍量では、2.5%SC 1830.4 μL を水で希釈して 201.5 mL とし、200.2 mL を散布した<sup>3)</sup>。実際の処理量として、散布中の損失を考慮して必要量の 110%を設定したが、分析用に一部採取したため 109%となった。処理量 1 倍量および無処理の試験区域では、処理後 1 日 (未熟期)、21 日 (成熟早期)、45 日 (成熟後期) にぶどうの房および任意に選択した葉を果樹から採取した。同様に、処理量 4 倍量の試験区域では、処理後 30 日 (成熟期) に房および葉を採取した。

ぶどうの房および葉をアセトニトリルに浸して洗浄し (表面洗浄液)、風乾後、それぞれドライアイス中でホモジナイズした。各試料の一部を秤量し (約 50 g)、メタノール (3×125 mL)、メタノール:水 (1:1 v/v、3×125 mL)、水 (125 mL)、0.1 M 塩酸 (125 mL)、0.1 M 水酸化ナトリウム (125 mL)、およびアセトン (125 mL) の順で浸漬抽出した。抽出残渣を風乾、粉碎後に燃焼し、液体シンチレーション計測 (LSC) に供した。表面洗浄液を濃縮しクロマトグラフィーで分析した。

ぶどう果実のメタノール抽出液 (Ext 1) を濃縮し、水 (約 10 mL) に溶解させ (Ext 8)、酢酸エチルで振とう抽出した。得られた水画分 (Ext 8) および有機画分 (Ext 9) を LSC で定量し、クロマトグラフィーで分析した。Ext 9 を濃縮し、メタノール (約 3 mL) に溶解させ (Ext 10)、約 1 mL に濃縮して LSC で定量した。Ext 8 を ENV<sup>+</sup>固相抽出 (SPE) カートリッジ (Isolute 社) に通し、カートリッジよりメタノールおよび 1%塩酸アセトニトリル溶液で放射能を回収した。水溶出液を Ext 8b、メタノール溶出液を Ext 8c、1%塩酸アセトニトリル溶出液を Ext 8d とし、これらを合わせてさらに SPE で 2 回処理して回収放射能の画分を Ext 8e-h とした。Ext 8c、8d、8f、および 8h を合わせて濃縮し、Ext 8i としてクロマトグラフィーで分析した (図 1<sup>4)</sup>)。

葉のメタノール抽出液 (Ext 1) を濃縮し、メタノール (約 10 mL) に溶解させて遠心分離 (3000 rpm) し、固形残渣をメタノール (約 2 mL) に再懸濁させて再度遠心分離 (3000 rpm) して上清を合わせた (Ext 7)。LSC で定量し、クロマトグラフィーで分析した (図 2<sup>5)</sup>)。

申請者注 1) :  
申請者注 2) :  
申請者注 3) :  
申請者注 4) :  
申請者注 5) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図1 ぶどう果実の抽出操作

図2 ぶどう葉の抽出操作

## 結果

### 1) 放射能の残留量とその分布割合

#### ・ぶどう果実

[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルおよび [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルをぶどう果実に処理した後の放射能の残留量 (TRR) とその分布割合 (%TRR) を表 1<sup>1)</sup> に示した。 [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを処理した後では、TRR 濃度は未熟期収穫の 0.30 mg/kg から成熟期収穫の 0.15~0.17 mg/kg に減少し、 [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル処理では 0.36 mg/kg から 0.22~0.23 mg/kg に減少した。放射能分布は両標識体処理で同様の結果を示し、未熟期収穫では TRR の 93~94% が表面洗浄液に回収され、5~6% がぶどう果実から抽出され、1% が抽出されなかった。成熟早期収穫では、92~94% が表面洗浄液に回収され、5~8% が抽出され、抽出されなかったのは 1% 未満であった。成熟後期収穫では 87% が表面洗浄液に回収され、10~11% がぶどう果実から抽出され、2~3% が抽出されなかった。処理後の日数が長くなるにつれて、ぶどう果実に浸透する放射能が増える傾向にあった。対照区では、放射能は検出されなかった。

---

申請者注 1) :



表1 ぶどう果実における放射能の残留量とその分布割合

収穫時期	抽出液	[ <sup>14</sup> C]-フルチアニル		[ <sup>14</sup> C]-フルチアニル		無処理対照区	
		%TRR	TRR (mg/kg)	%TRR	TRR (mg/kg)	%TRR	TRR (mg/kg)
未熟期	表面洗浄液	93.1	0.281	94.0	0.334	100	<0.001
	メタノール抽出液	5.3	0.016	5.1	0.018	ND	ND
	有機層	[3.4]	[0.010]	[4.0]	[0.014]	-	-
	水層	[1.9]	[0.006]	[1.1]	[0.004]	-	-
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	0.3	0.001	ND	ND	NA	NA
	水抽出液	ND	ND	ND	ND	NA	NA
	0.1M 酸、塩基抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	アセトン洗浄液	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	残渣	1.4	0.004	1.0	0.003	ND	ND
	合計	100.0	0.302	100.0	0.355	100	<0.001
成熟早期	表面洗浄液	94.4	0.141	92.0	0.204	100	<0.001
	メタノール抽出液	5.3	0.008	7.6	0.017	ND	ND
	有機層	[3.2]	[0.005]	[5.2]	[0.012]	-	-
	水層	[2.1]	[0.003]	[2.4]	[0.005]	-	-
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	水抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.1M 酸、塩基抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	アセトン洗浄液	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	残渣	0.3	<0.001	0.3	0.001	ND	ND
	合計	100.0	0.149	100.0	0.222	100	<0.001
成熟後期	表面洗浄液	87.4	0.148	86.8	0.198	ND	ND
	メタノール抽出液	9.1	0.016	11.3	0.026	ND	ND
	有機層	[4.5]	[0.008]	[7.0]	[0.016]	-	-
	水層	[4.6]	[0.008]	[4.3]	[0.010]	-	-
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	0.8	0.001	ND	ND	NA	NA
	水抽出液	ND	ND	ND	ND	NA	NA
	0.1M 酸、塩基抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	アセトン洗浄液	ND	ND	ND	ND	NA	NA
	残渣	2.6	0.004	1.9	0.004	ND	ND
	合計	100.0	0.170	100.0	0.228	ND	ND

NA：適用せず

ND：検出せず

・ぶどう葉

葉での TRR 濃度には、収穫間隔または標識体間による明確な相関はなかった（表 2<sup>1)</sup>）。濃度範囲は 2.7~5.4 mg/kg であった。放射能分布は両標識体処理で同様の結果を示し、未熟期収穫では TRR の 92% が表面洗浄液に回収され、6~7% が葉から抽出され、1~2% が抽出されなかった。成熟期収穫では、TRR の 83~88% が表面洗浄液に回収され、10~14% が抽出され、1~4% が抽出されなかった。成熟期の洗浄後の葉では未熟期よりも TRR に対する放射能の割合は高く、またいずれの収穫期においても、対照区では TRR 濃度は 0.003 mg/kg 以下であった。

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表2 ぶどう葉における放射能の残留量とその分布割合

収穫時期	抽出液	[ <sup>14</sup> C]-フルチアニル		[ <sup>14</sup> C]-フルチアニル		無処理対照区	
		%TRR	TRR (mg/kg)	%TRR	TRR (mg/kg)	%TRR	TRR (mg/kg)
未熟期	表面洗浄液	91.8	3.648	92.1	2.480	77.1	0.002
	メタノール抽出液	4.5	0.178	5.6	0.152	ND	ND
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	1.2	0.047	0.6	0.017	NA	NA
	水抽出液	0.2	0.007	0.1	0.003	NA	NA
	0.1M 酸抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0.1M 塩基抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	アセトン洗浄液	0.2	0.006	0.2	0.006	ND	ND
	残渣	2.2	0.087	1.3	0.035	22.9	0.001
	合計	100.0	3.974	100.0	2.693	100.0	0.003
成熟早期	表面洗浄液	83.1	4.311	85.5	4.622	100.0	<0.001
	メタノール抽出液	10.0	0.520	11.1	0.602	ND	ND
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	2.2	0.116	1.1	0.061	ND	ND
	水抽出液	0.5	0.027	0.2	0.013	ND	ND
	0.1M 酸抽出液	0.3	0.013	0.1	0.004	ND	ND
	0.1M 塩基抽出液	1.0	0.052	0.5	0.025	ND	ND
	アセトン洗浄液	0.2	0.013	0.2	0.010	ND	ND
	残渣	2.6	0.133	1.3	0.072	ND	ND
	合計	100.0	5.186	100.0	5.409	100.0	<0.001
成熟後期	表面洗浄液	85.1	4.544	88.2	3.415	ND	ND
	メタノール抽出液	8.1	0.430	8.8	0.339	ND	ND
	メタノール：水 (1:1 v/v) 抽出液	1.9	0.099	0.7	0.027	NA	NA
	水抽出液	0.4	0.024	0.1	0.005	NA	NA
	0.1M 酸抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0.1M 塩基抽出液	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	アセトン洗浄液	0.3	0.017	0.3	0.013	ND	ND
	残渣	4.2	0.223	1.9	0.072	ND	ND
	合計	100.0	5.337	100.0	3.872	ND	ND

NA：適用せず

ND：検出せず

2) TRR の成分

・ぶどう果実

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

・ぶどう葉

3) 存在する OK-5203 および代謝物の量

・ぶどう果実

・ぶどう葉





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

4) 推定代謝経路

推定代謝経路を図3に示した。

図3 フルチアニルの植物体内（ぶどう）における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

## 2.2 りんごにおける代謝運命試験

(資料：代6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

### 供試標識化合物

・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

- 1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能  
放射化学的純度： % (2006年7月測定、 )  
比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)
- 2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能  
放射化学的純度： % (2006年7月測定、 )  
比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

両供試標識化合物は、試験実施前 (2006年7月) に で精製した後、供試した。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ： (純度 %、2005年3月測定、 )  
(純度 %、2005年6月測定、 、GLP)

#### 供試植物：りんご (品種：Granny Smith)

露地で生育している果樹を用いた。土壌は過去4年間被験物質や他の標識物質の処理履歴のない埴土 (USDA) で pH 7.1、有機物含有量 1.5%であった。試験期間中は、気象データ (最高および最低気温、降水量) を定期的に記録し、約2週間毎にりんご果樹への灌水 (実施毎に 25~43 mm) を行った。試験中に農薬処理は行わなかった。



## 方法

各標識体のアセトニトリル溶液を採取し（標識化合物約 18.6 mg 相当）、溶媒を窒素気流下で留去した後、ブランク製剤（372  $\mu$ L）を加えて 5%EC とし、さらに水（330 mL）を加えて処理液を調製した。各調製製剤を二酸化炭素使用加圧式散布器で、区画あたり（1 区画 2.25 m<sup>2</sup>、果樹 1 本に相当）約 300 mL 散布した（1300 L/ha）。散布は 12 日間隔で 3 回行った。フルチアニル処理の目標量は 75 g a. i./ha (7.5 mg/m<sup>2</sup>)<sup>1)</sup>であったが、散布中の損失および分析用を考慮して、実際の調製量は目標量（1 処理あたり 16.9 mg）より 20%多くした。

処理後 1、14、21 および 35 日の収穫期の果実ならびに 14、30 および 35 日の葉を採取し、分析試料とした。

試料の抽出操作を図 1<sup>2)</sup>および図 2<sup>3)</sup>に示した。果実および葉表面をアセトニトリルで 2 回洗浄し、洗浄液を濃縮した（SWa または SWb）。洗浄後の果実および葉をホモジナイズして凍結粉碎試料を作成した。この粉碎試料（50 g）をメタノール（3×125 mL、Ext 1）、メタノール：水（1:1 v/v、3×125 mL、Ext 2）、水（125 mL、Ext 3）、0.1 M 塩酸（125 mL、Ext 4）、0.1 M 水酸化ナトリウム（125 mL、Ext 5）およびアセトン（125 mL、Ext 6）で順に浸漬抽出した。果実のメタノール抽出液（Ext 1）については、固相抽出（SPE）C<sub>18</sub> カートリッジを用いて糖を除去し、水画分とメタノール画分（有機画分）に分画した。さらに、[<sup>14</sup>C]-フルチアニルを処理した果実のメタノール：水抽出液（Ext 12）は 2 M 塩酸を用いて加水分解処理した（図 3<sup>4)</sup>）。葉においては、Ext 1 と Ext 2 を合わせて用い、また SPE による糖の除去は行わなかった。

放射能は、液体シンチレーション計測（LSC）により定量した。また、果実の表面洗浄液、メタノール、メタノール：水抽出液、葉の表面洗浄液および Ext 1 と Ext 2 を合わせた抽出液は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および薄層クロマトグラフィー（TLC）で分析した。

---

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

申請者注 4) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図1 りんご果実の抽出操作

図2 りんご葉の抽出操作

図3 代謝物の精製および加水分解処理操作

結果

1) 総放射能残留量 (TRR) の分布

採取した各試料中の TRR (mg/kg) とその分布割合 (%TRR) を表 1<sup>1)</sup> に示した。

・りんご果実

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理したりんごの果実における TRR 濃度は 0.075~0.151 mg/kg であり、最高値は最終処理後 1 日であった。[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理では、処理後 1 日の 0.188 mg/kg から 35 日の 0.027 mg/kg に減少した。

放射能分布は標識体間で同様であった。表面洗浄液は 66~89%TRR (0.019~0.150 mg/kg) であり、TRR の大部分が表面洗浄液に回収された。また、メタノール抽出液は 8~24%TRR (0.006~0.030 mg/kg) を占めており、SPE にて分画した有機画分 (Ext 9c/d) および水画分 (Ext 9b) では、より多くの放射能が有機画分に回収された。

・りんご葉

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルまたは [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理したりんごの葉における TRR 濃度は、それぞれ 6.7~8.5 mg/kg、4.5~5.1 mg/kg であった。

放射能分布は標識体間で同様であり、TRR の大部分が表面洗浄液に回収された (71~87%TRR、3.2~7.2 mg/kg)。

対照区の果実および葉に含まれる放射能は無視できる程度であった (果実で < 0.001 mg/kg、葉で 0.002 mg/kg)。

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 1-1 標識体フルチアニルを処理したりんご果実における TRR (mg/kg) とその分布割合 (%TRR)

抽出液	[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル							
	1 日		14 日		21 日		35 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	89.4	0.135	84.1	0.066	66.0	0.049	73.7	0.069
メタノール抽出液	7.5	0.011	11.0	0.009	24.0	0.018	19.7	0.018
水分 (Ext 9b)	1.9	0.003	5.3	0.004	7.9	0.006	8.9	0.008
有機成分 (Ext 9c/d)	5.6	0.008	5.7	0.005	16.1	0.012	10.8	0.010
メタノール：水抽出液	1.5	0.002	2.4	0.002	4.0	0.003	2.6	0.002
水抽出液	0.4	0.001	0.5	<0.001	0.8	0.001	0.8	0.001
0.1 M HCl 抽出液	0.2	<0.001	0.4	<0.001	0.4	<0.001	0.3	<0.001
0.1 M NaOH 抽出液	0.5	0.001	1.0	0.001	1.5	0.001	1.0	0.001
アセトン抽出液	ND	ND	ND	ND	0.5	<0.001	0.2	<0.001
残渣	0.6	0.001	0.7	0.001	2.8	0.002	1.8	0.002
合計 <sup>1</sup>	100.0	0.151	100.0	0.078	100.0	0.075	100.0	0.093
抽出液	[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル							
	1 日		14 日		21 日		35 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	79.6	0.150	85.7	0.066	84.3	0.039	70.6	0.019
メタノール抽出液	15.8	0.030	9.2	0.007	13.3	0.006	23.7	0.007
水分 (Ext 9b)	1.3	0.002	2.2	0.002	3.6	0.002	6.9	0.002
有機成分 (Ext 9c/d)	14.5	0.028	7.0	0.005	9.7	0.004	16.8	0.005
メタノール：水抽出液	1.7	0.003	2.1	0.002	ND	ND	2.4	0.001
水抽出液	0.4	0.001	0.4	<0.001	0.4	<0.001	0.9	<0.001
0.1 M HCl 抽出液	ND	ND	0.5	<0.001	0.5	<0.001	ND	ND
0.1 M NaOH 抽出液	0.5	0.001	0.3	<0.001	0.6	<0.001	ND	ND
アセトン抽出液	0.3	0.001	0.4	<0.001	ND	ND	ND	ND
残渣	1.7	0.003	1.4	0.001	1.0	<0.001	2.4	0.001
合計 <sup>1</sup>	100.0	0.188	100.0	0.077	100.0	0.046	100.0	0.027

ND：検出せず

1：合計値は実測値を四捨五入した値であるため、表中の値の合計と異なる場合がある(原文 32 頁)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 1-2 標識体フルチアニルを処理したりんご葉における TRR (mg/kg) とその分布割合 (%TRR)

抽出液	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル					
	処理後 14 日		処理後 30 日		処理後 35 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	85.1	7.229	73.7	6.049	70.6	4.747
メタノール抽出液	9.1	0.771	15.2	1.247	17.6	1.186
メタノール：水抽出液	2.2	0.191	4.2	0.348	4.4	0.295
水抽出液	0.4	0.031	0.7	0.058	0.7	0.049
0.1 M HCl 抽出液	0.4	0.035	0.9	0.071	0.8	0.052
0.1 M NaOH 抽出液	1.1	0.090	1.9	0.153	2.1	0.142
アセトン抽出液	0.2	0.020	0.5	0.043	0.4	0.029
残渣	1.6	0.132	2.9	0.241	3.4	0.228
合計 <sup>1</sup>	100.0	8.499	100.0	8.209	100.0	6.726

抽出液	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル					
	処理後 14 日		処理後 30 日		処理後 35 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	86.6	4.220	77.2	3.904	71.4	3.235
メタノール抽出液	9.1	0.445	16.1	0.813	20.2	0.915
メタノール：水抽出液	1.1	0.052	1.7	0.086	2.2	0.102
水抽出液	0.2	0.009	0.3	0.017	0.4	0.020
0.1 M HCl 抽出液	0.1	0.004	0.1	0.007	0.2	0.009
0.1 M NaOH 抽出液	0.8	0.037	1.1	0.056	1.3	0.057
アセトン抽出液	0.4	0.018	0.6	0.029	0.5	0.025
残渣	1.8	0.087	2.8	0.142	3.7	0.168
合計 <sup>1</sup>	100.0	4.873	100.0	5.055	100.0	4.530

ND：検出せず

1：合計値は実測値を四捨五入した値であるため、表中の値の合計と異なる場合がある(原文 32 頁)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

2) TRR の成分

採取した各試料の表面洗浄液、メタノールおよびメタノール：水抽出液中に存在するフルチアニルおよびその代謝物量を表 2<sup>1)</sup>に示した。

・りんご果実

・りんご葉

---

申請者注 1) :











本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

3) 代謝経路

図4 フルチアニルの植物体内（りんご）における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

### 2.3 きゅうりにおける代謝運命試験

(資料：代7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A T アグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $-^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $-^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

両供試標識化合物は、試験実施前 (2006 年 7 月) に で精製した後、供試した。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ： (純度 %、2005 年 3 月測定、 )

#### 供試植物：きゅうり (品種：Telegraph Improved)

育苗箱で発芽させた後、プラグ苗を温室内の容器に移植し収穫期まで生育させた。使用した土壌は、被験物質や他の標識物質の処理履歴のない多目的配合土 John Innes Number 3 を用いた、生育中の灌水量 (0.3~2 L/容器) および温室の気温は記録した。試験中、2 回殺菌剤 (銅剤) を散布しうどんこ病の防除を行った。

#### 方法

各標識体のアセトニトリル溶液をとり (標識化合物約 3.9 mg 相当)、溶媒を窒素気流下で留去した後、ブランク製剤 (78  $\mu\text{L}$ ) を加えて 5%EC とし、さらに水 (65 mL または 95 mL) を加えて処理液を調製した。各製剤を、小型手動式散布器を用いて苗あたり 20 または 30 mL 散布した。散布は 13 ま

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

たは14日間隔で4回行い、最終散布は1回目の採取の1日前に行った。フルチアニル処理量は60 g a. i./ha (6 mg/m<sup>2</sup>)<sup>1)</sup>に基づき、1苗あたり1.2 mgを目標値とした(1苗の占める面積を0.2 m<sup>2</sup>と仮定)。

処理後1、3および15日の収穫期の果実ならびに3および15日の葉を採取し分析試料とした。

試料の抽出操作を図1<sup>2)</sup>に示した。果実および葉表面をアセトニトリル(1 L)で洗浄し、洗浄液中の放射能を液体シンチレーション計測(LSC)した。洗浄後の果実および葉はホモジナイズし凍結粉碎試料とした。この粉碎試料(50 g)をメタノール(3×100 mL, Ext 1)、メタノール:水(1:1 v/v, 3×100 mL, Ext 2)、水(3×100 mL, Ext 3)、0.1 M塩酸(3×100 mL, Ext 4)および0.1 M水酸化ナトリウム(3×100 mL, Ext 5)で順に抽出し、抽出液中の放射能をLSCで測定した。抽出後の残渣については、粉碎して燃焼後に測定した。また、洗浄液(Ext 7)およびメタノール抽出液(Ext 9)は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析し、薄層クロマトグラフィー(TLC)で親化合物と代謝物の同定を行った。

クロマトグラフィー分析で同定できなかった代謝物は、精製した後酵素および酸による加水分解、および高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)による分析を行った(図2<sup>3)</sup>)。

図1 きゅうりの抽出操作

---

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

図2 代謝物の精製および加水分解処理操作

結果

1) 総放射能残留量 (TRR) の分布

採取した各試料中の TRR (mg/kg) とその分布割合 (%TRR) を表 1<sup>1)</sup> に示した。

標識体間での TRR は同程度であり、果実よりも葉で高かった。処理後日数の経過に伴い、果実および葉の放射能濃度は減少した。TRR の合計は、きゅうり果実においては平均で最終処理後 1 日の約 0.02 mg/kg から 15 日の 0.003 mg/kg に、きゅうり葉においては処理後 3 日の約 2.7 mg/kg から 15 日の 1.2 mg/kg にそれぞれ減少した。

TRR の大部分は表面洗浄液またはメタノール抽出液に回収された (94~100%TRR)。経過日数とともに洗浄液中に回収される放射能量の割合は減少し、抽出液中の放射能量の割合は増加した。

対照区のきゅうりの TRR は極く微量 (果実で <0.001 mg/kg、葉で 0.001 mg/kg) であった。

---

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 1-1 標識体フルチアニルを処理したきゅうり果実における TRR (mg/kg) とその分布割合

抽出液	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル						[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル					
	1日		3日		15日		1日		3日		15日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	81.5	0.010	68.4	0.006	34.8	0.001	83.5	0.022	60.9	0.004	22.6	<0.001
メタノール抽出液	17.2	0.002	28.2	0.002	58.8	0.002	16.1	0.004	37.5	0.002	73.6	0.001
メタノール：水抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.1 M HCl 抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.1 M NaOH 抽出液	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
残渣	1.3	<0.001	3.3	<0.001	6.4	<0.001	0.3	<0.001	1.6	<0.001	3.8	<0.001
合計 <sup>1)</sup>	100	0.012	100	0.008	100	0.004	100	0.026	100	0.006	100	0.001

ND：検出せず

1：合計値は実測値を四捨五入した値であるため、表中の値の合計と異なる場合がある(原文 30 頁)

表 1-2 標識体フルチアニルを処理したきゅうり葉における TRR (mg/kg) とその分布割合

抽出液	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル				[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル			
	3日		15日		3日		15日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
洗浄液	74.7	1.574	61.0	0.693	85.2	2.758	64.6	0.861
メタノール抽出液	23.3	0.491	36.2	0.411	13.4	0.433	33.1	0.441
メタノール：水抽出液	0.9	0.019	1.5	0.017	0.7	0.023	1.1	0.015
水抽出液	0.2	0.004	0.3	0.003	0.2	0.006	0.1	0.002
0.1 M HCl 抽出液	<0.1	0.001	0.1	0.001	<0.1	0.001	<0.1	<0.001
0.1 M NaOH 抽出液	0.1	0.002	0.2	0.002	<0.1	0.002	0.1	0.001
残渣	0.8	0.018	0.9	0.010	0.5	0.017	1.1	0.014
合計 <sup>1)</sup>	100	2.108	100	1.136	100	3.238	100	1.333

ND：検出せず

1：合計値は実測値を四捨五入した値であるため、表中の値の合計と異なる場合がある(原文 30 頁)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

2) TRR の成分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-1 きゅうり果実におけるフルチアニルと代謝物の放射能残留率および濃度

成分 (残留率) (濃度)	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル								
	1日			3日			15日		
	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計	洗浄液	抽出液	合計
フルチアニル									
(%TRR)	78.6	12.7	91.2	66.1	8.3	74.4	34.7	12.4	47.1
(mg/kg)	0.010	0.001	0.011	0.006	0.001	0.007	0.001	<0.001	0.001

成分 (残留率) (濃度)	[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニル								
	1日			3日			15日		
	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>
フルチアニル									
(%TRR)	78.0	12.1	90.2	58.5	36.8	95.4	21.7	12.1	33.8
(mg/kg)	0.021	0.003	0.024	0.004	0.002	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 2-2 きゅうり葉におけるフルチアニルと代謝物の放射能残留率および濃度

成分 (残留率) (濃度)	[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル						[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニル					
	3日			15日			3日			15日		
	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>	洗浄液	抽出液	合計 <sup>1)</sup>
フルチアニル (%TRR) (mg/kg)	72.3	21.4	93.7	58.3	34.5	92.9	83.1	11.6	94.6	61.5	31.3	92.7
	1.522	0.452	1.974	0.663	0.392	1.055	2.689	0.373	3.062	0.819	0.417	1.236

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

3) 代謝経路

きゅうりにおけるフルチアニルの推定代謝経路を図 3 に示した。

図 3 フルチアニルの植物体内（きゅうり）における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

## 2.4 レタスにおける代謝運命試験

(資料：代8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由



処理区分を表 1 に示した。

表 1 処理区分

標識体	処理回数	処理	収穫時期	容器数
	5	処理	成熟期	2
	5	処理	成熟期	2
対照区	NA	無処理	成熟期	1

NA：適用せず

### 試験方法

処理量は 45 g ai/ha (4.5 mg/m<sup>2</sup>)<sup>1)</sup> であるが (散布面積が約 0.17 m<sup>2</sup> であることから、1 容器当りの必要量は 0.765 mg)、実際には、操作上の損失および処理前の採取を考慮して 20% 多く調製した。標識化合物のアセトニトリル原液 (濃度約 7 mg/mL) より、[ <sup>14</sup>C ]-フルチアニルの処理製剤 (製剤 1) と [ <sup>14</sup>C ]-フルチアニルの処理製剤 (製剤 2) とを、それぞれ調製した。標識化合物約 1.9 mg を含む溶液を採取し、溶媒を窒素気流下で除去した後、ブランク製剤 (38 μL) を加えて 5% EC とし、水 (17.4 mL) を添加した。製剤の一部 (50 μL) を LSC に供して濃度を測定し、さらに一部 (100 または 200 μL) をアセトニトリル (0.5 mL) で希釈して、放射化学的純度を測定した。各製剤の必要量を、小型の手動式散布機でレタスに均一になるように散布した。表 2<sup>2)</sup> に調製した製剤の詳細と処理日を示した。最終処理後 7 日に収穫を行った。

表 2 調製した製剤の詳細と処理日

製剤番号	標識体	処理日 (2007 年)	濃度 (mg/mL)	放射化学的純度	散布量		処理量	
					1 容器当り (mL)	1ha 当り (L)	1 容器当り (mg)	1ha 当り (g ai)
1.1		3月14日	0.113	99.0	7.0	412	0.788	46
2.1		3月14日	0.101	99.2	7.5	441	0.759	45
1.2		3月21日	0.101	99.0	7.0	412	0.708	42
2.2		3月21日	0.110	99.1	7.0	412	0.772	45
1.3		3月28日	0.107	98.9	7.2	424	0.769	45
2.3		3月28日	0.099	99.4	7.7	453	0.761	45
1.4		4月4日	0.100	99.0	7.6	447	0.759	45
2.4		4月4日	0.106	99.1	7.3	429	0.770	45
1.5		4月11日	0.104	98.6	7.4	435	0.769	45
2.5		4月11日	0.107	99.4	7.2	424	0.768	45

収穫時に葉および結球部分に分け、図 1<sup>3)</sup> に示した方法により抽出操作を行った。

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

図1 レタスの抽出操作

結果

・総放射能残留量 (TRR)

TRR を表 3<sup>1)</sup>および表 4<sup>2)</sup>に示した。レタス葉の TRR はレタス結球部より高く、2 つの標識体間では同程度であった。対照区 (無処理) レタスでは、放射能は確認されなかった。大部分の放射能は、表面洗浄液中または粉碎試料のメタノール抽出液中に含まれた (98%TRR 以上)。

---

申請者注 1) :

申請者注 2) :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表3 [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルの処理レタス結球部および葉における放射能の残留量

分析した画分	レタス結球部		レタス葉	
	回収放射能の分布 (%TRR)	放射能残留量 (mg/kg)	回収放射能の分布 (%TRR)	放射能残留量 (mg/kg)
表面洗浄液	74.0	0.037	63.4	1.339
メタノール抽出液 (Ext 1)	25.1	0.013	34.6	0.732
画分 1a	1.0	0.001	1.9	0.039
画分 1b	24.1	0.012	32.7	0.693
メタノール:水 (1:1 v/v) 抽出液 (Ext 2)	ND	ND	0.7	0.015
水抽出液 (Ext 3)	ND	ND	0.0	0.001
0.1M HCl 抽出液 (Ext 4)	ND	ND	0.1	0.001
0.1M NaOH 抽出液 (Ext 5)	ND	ND	0.2	0.005
アセトン抽出液 (Ext 6)	ND	ND	0.1	0.003
残渣	0.8	<0.001	0.7	0.016
合計	100.0	0.050	100.0	2.112

ND: 検出せず

イタリックで示したデータは、メタノール抽出液中の放射能の内訳である (合計には含まれない)

収穫時の重量: 1568.31 g (結球部)、1560.11 g (葉)

抽出に用いた一部試料の重量: 50.24 g (結球部)、52.11 g (葉)

表4 [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルの処理レタス結球部および葉における放射能の残留量

分析した画分	レタス結球部		レタス葉	
	回収放射能の分布 (%TRR)	放射能残留量 (mg/kg)	回収放射能の分布 (%TRR)	放射能残留量 (mg/kg)
表面洗浄液	73.4	0.019	78.6	1.523
メタノール抽出液 (Ext 1)	26.3	0.007	20.6	0.400
画分 1a	1.2	<0.001	1.1	0.021
画分 1b	25.1	0.007	19.5	0.379
メタノール:水 (1:1 v/v) 抽出液 (Ext 2)	ND	ND	0.4	0.008
水抽出液 (Ext 3)	ND	ND	ND	ND
0.1M HCl 抽出液 (Ext 4)	ND	ND	ND	ND
0.1M NaOH 抽出液 (Ext 5)	ND	ND	0.1	0.002
アセトン抽出液 (Ext 6)	ND	ND	0.1	0.002
残渣	0.3	<0.001	0.2	0.004
合計	100.0	0.026	100.0	1.937

ND: 検出せず

イタリックで示したデータは、メタノール抽出液中の放射能の内訳である (合計には含まれない)

収穫時の重量: 1503.31 g (結球部)、1425.99 g (葉)

抽出に用いた一部試料の重量: 50.102 g (結球部)、51.696 g (葉)

・ TRR の成分





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図2 フルチアニルの植物体内（レタス）における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

### 3. 土壌中における運命

#### 3.1 好氣的土壌中運命試験

(資料：代9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

#### 供試標識化合物

- ・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび  $^{14}\text{C}$ -フルチアニル

#### 1) [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： % (2004年5月測定、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/g)

#### 2) [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： % (2004年5月測定、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/g)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( )。

2) [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( )。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル (非標識体)

バッチ: (純度 %、2005年3月測定、 )

#### 供試土壌

土壌4種類を用いた。土壌PT103を用いて、フルチアニルの分解経路および分解速度を検討し、他の3種類の土壌 (SK15556090、SK956068、Soest 02-A) を用いて、フルチアニルの分解速度を検討した。土壌の特性と生物量を表1<sup>1)</sup>に示した。

---

申請者注 1) :

表1 土壌の特性と生物量

土壌名		PT103	SK15556090	SK956068	Soest 02-A
入手先		Agronomy Enterprise (英国)	Land Research Associates (英国)	Land Research Associates (英国)	Fraunhofer Institute (ドイツ)
土性分類	UK	砂壤土	シルト質埴壤土/ 埴壤土	埴壤土	シルト質壤土
	ISSS	シルト質壤土	埴壤土	軽埴土/埴壤土	埴壤土
	USDA	砂壤土	シルト質壤土	壤土	シルト質壤土
容水率 (%)	pF 0	36.2	84.5	71.2	61.4
	pF 2.0	19.2	42.4	41.7	34.3
	pF 2.5	11.0	29.9	30.6	19.7
pH (1:5) /水		5.2	6.9	7.9	7.6
pH (1:5) /1 M KCl		4.1	5.9	7.3	6.8
pH (1:5) /0.01 M CaCl <sub>2</sub>		4.3	6.1	7.4	7.0
陽イオン交換容量 (mEq/100g)		15.0	32.5	36.0	14.3
有機炭素 (%)		1.7	3.7	4.2	1.2
有機物 (%)		2.9	6.4	7.2	2.1
生物量 (μg C/g soil)		328	529	1172	279

試験方法

1) インキュベーションシステム

土壌4種類について、風乾を最小限にして2mmの篩にかけた。土壌試料(乾土50g相当)をpF2およびpF2.5における平均容水量となる最大容水量の15.1%(PT103)、36.2%(SK15556090)、36.2%(SK956068)および27.0%(Soest 02-A)に調製し、土壌装置は被験物質処理前に20±2℃の暗条件下で最低14日間維持した。

試験系の概略図は図1の通りである。湿潤空気を装置に通し、被験物質処理後、極性、非極性揮発性化合物および発生した二酸化炭素を捕集するために一連のトラップに通した。

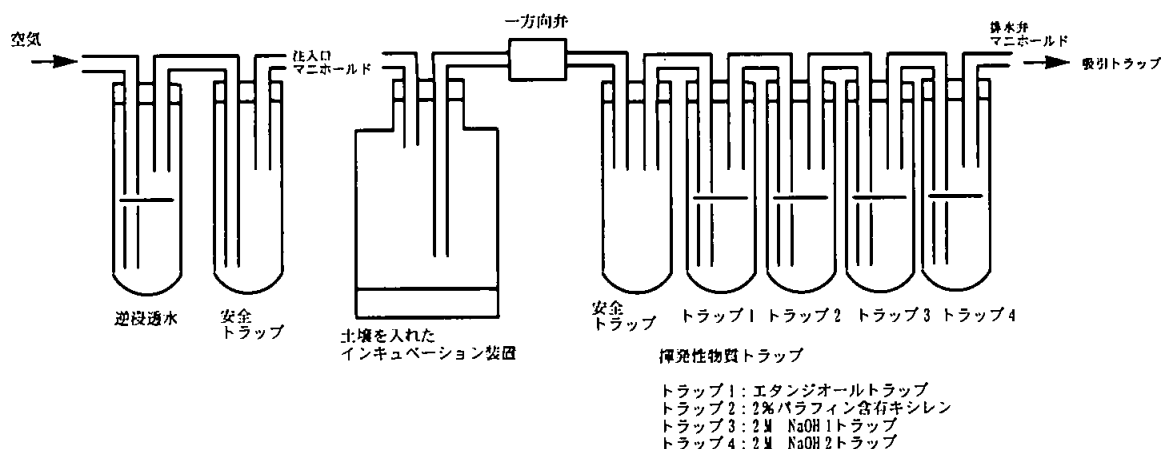


図1 試験系の概略図

2) 被験物質溶液

[<sup>14</sup>C]-フルチアニル原液 (5.338 mg/mL) 21.5 μL をアセトニトリル 7 mL で希釈し、処理液 1 とした。[<sup>14</sup>C]-フルチアニル原液 (0.061 mg/mL) の一部 530、400 μL をアセトニトリル 1.47、1.5 mL でそれぞれ希釈し、処理液 2、3 とした (処理液 3 は追加調製分)。液体シンチレーション計測 (LSC) に供したところ、処理液 1 は 0.0156 mg/mL、処理液 2 は 0.0160 mg/mL、処理液 3 は 0.0169 mg/mL であった。

3) 被験物質の処理

処理量は、圃場での施用量 40 g ai/ha<sup>1)</sup> に相当する、約 1.3 μg (約 4.9 kBq) / 土壌 50 g (深さ 10 cm、土壌密度 1.5 g/cm<sup>3</sup> と仮定) とした。処理液およびアセトニトリル (生物量の測定用) を土壌表面上に滴下処理し、暗条件下 20±2°C でインキュベートした。試験目的と対応する土壌名、標識試料、処理液および試料採取時を表 2 に示した。試料採取時に土壌試料およびトラップを取り出した。トラップについては、さらに処理後 150、210、240、300 および 330 日に放射能を LSC で定量した。

表 2 試験設計

インキュベーション群	試験目的	土壌名	標識試料	処理液	試料採取時 (日)
A	分解経路および分解速度	PT103		2, 3	0, 14, 30, 58, 90, 120, 181, 269, 365
B	分解経路および分解速度	PT103		1	0, 14, 30, 58, 90, 120, 181, 269, 365
C	分解速度	SK15556090		1	0, 14, 30, 58, 90, 120
D	分解速度	SK956068		1	0, 14, 30, 58, 90, 120
E	分解速度	Soest 02-A		1	0, 14, 30, 58, 90, 120

4) 土壌の抽出、土壌残渣の分画

図 2<sup>2)</sup> に示した通り、採取した土壌試料の抽出操作を行い、また図 3<sup>2)</sup> の通りインキュベーション群 D に属する試料 (D9~12) について、土壌残渣の分画を行った。抽出、分画した試料を、LSC での定量分析、フルチアニルおよび予想代謝物の分析用標品との高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および薄層クロマトグラフィー (TLC) コクロマトグラフィーに供した。代謝物の同定には高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS) も用いた。

申請者注 1) :

申請者注 2) :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図2 土壌の抽出操作 (申請者作成)

図3 土壌残渣の分画操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

## 結果

### 1) 生物量

各土壌の生物量を、試験前、試験中（土壌 PT103 のみ）、終了時に測定した結果を表 3 に示した。土壌中の生物量は、インキュベーション期間を通して十分量であった。

表 3 各土壌における生物量の測定結果

	土壌生物量 ( $\mu\text{g C/g}$ )			
	PT103	SK15556090	SK956068	Soest 02-A
処理時	365. 21	638. 32	1272. 56	173. 31
試験中（約 146 日後）	198. 26	NA	NA	NA
インキュベーション終了時	452. 37	366. 82	620. 30	95. 63

NA:分析せず

### 2) 放射能の回収率および分布

全試料について、総回収率は総処理放射能 [TAR (Total Applied Radioactivity)] の 95~103% (%TAR) の範囲であった。

[  $^{14}\text{C}$  ]-および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを土壌 PT103 に処理した後の放射能分布 (%TAR) を表 4<sup>1)</sup> に示した。 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した試験では、土壌残渣は 8%TAR 以下、揮発性放射能量は 1%TAR 未満であった。 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した試験では、土壌残渣は 9%TAR 以下、揮発性放射能量は 2%TAR 以下であった。

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表4 標識フルチアニルを土壌 PT103 に処理した後の放射能分布 (%TAR)

土壌名	標識試料	試料採取日 (日)	処理放射能の回収率 (%)					物質 収支
			初回抽出	2 回目 抽出	土壌残渣	NaOH トラップ <sup>1</sup>	その他の トラップ <sup>2</sup>	
PT103		0	98.9	NA	0.6	NA	NA	99.5
		14	98.1	NA	1.6	0.2	0.2	99.8
		30	95.2	NA	3.5	ND	ND	98.7
		58	95.0	NA	4.9	0.2	0.1	100.0
		90	94.6	NA	7.1	0.2	0.2	102.0
		120	92.8	NA	7.0	0.3	0.2	100.2
		181	91.9	NA	8.1	0.2	0.3	100.3
		269	87.2	4.6	6.0	0.3	0.2	98.2
		365	87.8	5.0	6.2	0.4	0.2	99.5
PT103		0	98.8	NA	0.6	NA	NA	99.3
		14	95.8	NA	1.9	0.2	ND	97.9
		30	94.5	NA	4.0	0.4	ND	98.8
		58	92.5	NA	5.4	0.5	ND	98.4
		90	92.0	NA	8.2	0.8	ND	100.9
		120	90.3	NA	7.9	1.0	ND	99.1
		181	88.1	NA	8.9	1.3	0.1	98.2
		269	85.5	3.9	6.6	1.7	0.1	97.8
		365	84.1	4.5	7.2	1.4	ND	97.1

この表のデータは各試料採取時に分析を行った2連の装置の平均値  
 初回抽出 (アセトニトリル 100 mL で3回)  
 2 回目の抽出 (メタノール : 水 : HCl、50 : 50 : 1、v/v/v 100 mL で3回)  
 NA : 適用せず  
 ND : 検出せず  
 1 : NaOH トラップ 2 個の合計  
 2 : エタンジオールおよびパラフィントラップの合計

[ <sup>14</sup>C ]-フルチアニルを 3 種類の土壌に処理した後の放射能分布 (%TAR) を表 5<sup>1)</sup> に示した。  
 土壌残渣は 12%TAR 以下であり、処理群 D (土壌 SK956068) の処理後 90 および 120 日でのみ 10%  
 以上となり、他の処理群 C および E (土壌 SK15556090、Soest 02-A) では 8% 以下であった。揮発  
 性放射能量はすべての土壌で 3%TAR 未満であった。

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表5 [  $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを3種類の土壌に処理した後の放射能分布 (%TAR)

土壌名	標識試料	試料採取日 (日)	処理放射能の回収率 (%)					物質 収支
			初回 抽出	2回目 抽出	土壌 残渣	NaOH トラップ <sup>1</sup>	その他の トラップ <sup>2</sup>	
SK15556090		0	98.2	NA	1.7	NA	NA	99.9
		14	95.3	NA	4.5	0.2	ND	100.0
		30	92.5	NA	6.7	0.3	ND	99.4
		58	90.9	NA	8.3	0.7	ND	99.8
		90	88.3	4.3	6.3	0.7	ND	99.5
		120	85.5	5.3	7.2	1.2	ND	99.1
SK956068		0	97.9	NA	ND	NA	NA	97.9
		14	94.0	NA	5.4	0.4	0.1	99.8
		30	91.2	NA	7.9	0.6	ND	99.7
		58	88.3	NA	9.9	1.2	0.1	99.3
		90	83.6	3.3	10.2	2.0	ND	99.0
		120	83.6	3.0	12.0	2.6	0.1	101.2
Soest 02-A		0	99.6	NA	ND	NA	NA	99.6
		14	95.5	NA	3.1	0.2	ND	98.7
		30	94.0	NA	5.5	0.3	ND	99.8
		58	93.5	NA	5.8	0.6	ND	99.8
		90	87.9	NA	8.1	0.8	0.1	96.8
		120	88.6	3.8	6.3	1.3	0.2	100.0

この表のデータは各試料採取時に分析を行った2連の装置の平均値

初回抽出 (アセトニトリル 100 mL で3回)

2回目の抽出 (メタノール:水:HCl, 50:50:1, v/v/v 100 mL で3回)

NA: 適用せず

ND: 検出せず

1: NaOHトラップ2個の合計

2: エタンジオールおよびパラフィントラップの合計

### 3) 土壌残渣の分析

処理群 D (土壌 SK956068) の処理後 90 および 120 日で、土壌残渣に 10% TAR 以上の放射能が検出されたため、さらに分画を行った。結果を表 6 に示した。

表6 土壌残渣の分画結果

土壌名	試料採取日 (日)	インキュベ ーション装置	%総処理放射能 (%土壌残留放射能) <sup>2</sup>				
			土壌残渣	土壌残渣 抽出液 <sup>1</sup>	フルボ酸	フミン酸	フミン
SK956068	90	D9	10.2	3.3	1.6 (15.1)	1.3 (12.3)	7.7 (72.6)
		D10	10.2	3.5	1.1 (11.5)	1.4 (14.6)	7.1 (74.0)
	120	D11	13.0	3.9	1.7 (14.5)	1.6 (13.7)	8.4 (71.8)
		D12	11.0	3.4	1.3 (12.4)	1.4 (13.3)	7.8 (74.3)

1: フルボ酸、フミン酸分画前の 0.5 M 水酸化ナトリウム抽出液

2: 標準化した値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

4) 土壌中のフルチアニルと代謝物の処理放射能に対する割合

表7 土壌 PT103 におけるフルチアニルと代謝物との処理放射能回収率の経時的变化

土壌名	標識試料	試料採取日 (日)	処理放射能の回収率 (%TAR) <sup>1</sup>	
			フルチ アニル	
PT103		0	98.8	
		14	95.5	
		30	83.7	
		58	77.6	
		90	71.8	
		120	71.0	
		181	64.0	
		269	53.0	
PT103		365	55.6	
		0	98.4	
		14	84.3	
		30	80.2	
		58	72.0	
		90	66.5	
		120	66.4	
		181	59.1	
	269	50.1		
	365	52.1		

申請者注 1:

申請者注 2:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 8 3 種類の土壌 (SK15556090、SK956068、Soest 02-A) におけるフルチアニルと代謝物との放射能回収率の経時的変化

土壌名	標識試料	試料 採取日 (日)	処理放射能の回収率 (%TAR) <sup>1</sup>
			フルチ アニル
SK15556090		0	97.1
		14	90.7
		30	87.4
		58	84.2
		90	80.4
		120	76.6
SK956068		0	97.5
		14	92.4
		30	89.0
		58	85.3
		90	77.3
		120	74.6
Soest 02-A		0	99.1
		14	93.4
		30	91.0
		58	86.9
		90	79.4
		120	77.7

表 7 および表 8 に示した放射能の回収率 (%TAR) を、それぞれ濃度 (mg/kg) に換算し、表 9<sup>1)</sup> および表 10<sup>2)</sup> に示した。

申請者注 1) :

申請者注 2) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 9 土壌 PT103 におけるフルチアニルと代謝物との濃度の経時的变化

土壌名	標識試料	試料 採取日 (日)	濃度 (mg/kg) <sup>1</sup>
			フル チア ニル
PT103		0	0.026
		14	0.025
		30	0.022
		58	0.020
		90	0.019
		120	0.018
		181	0.017
		269	0.014
		365	0.014
PT103		0	0.026
		14	0.022
		30	0.021
		58	0.019
		90	0.017
		120	0.017
		181	0.015
		269	0.013
		365	0.014

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 10 3 種類の土壌 (SK15556090、SK956068、Soest 02-A) におけるフルチアニルと代謝物との濃度の経時的变化

土壌名	標識試料	試料採取日 (日)	濃度 (mg/kg) <sup>1)</sup>	
			フルチアニル	
SK 15556090		0	0.025	
		14	0.024	
		30	0.023	
		58	0.022	
		90	0.021	
		120	0.020	
SK 956068		0	0.025	
		14	0.024	
		30	0.023	
		58	0.022	
		90	0.020	
		120	0.019	
Soest 02-A		0	0.026	
		14	0.024	
		30	0.024	
		58	0.023	
		90	0.021	
		120	0.020	

表 7 および表 8 に示した各土壌におけるフルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR) を、グラフとして図 4~8<sup>1)</sup> に示した。

申請者注 1) :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図 4 土壌 PT103 における [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR)

図 5 土壌 PT103 における [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図 6 土壌 SK15556090 における [M  $^{-14}\text{C}$ ]-フルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR)

図 7 土壌 SK956068 における [M  $^{-14}\text{C}$ ]-フルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR)

図 8 土壌 Soest 02-A における [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルと代謝物との処理放射能に対する経時的割合 (%TAR)

5) 分解速度

単相性一次速度曲線にデータポイントを適合させて、フルチアニル分解速度を算出した (表 11)。同一条件下でインキュベーションした 4 種類の土壌では、フルチアニルの分解速度は同程度であり、DT-50 値は 310~375 日の範囲であった。

表 11 フルチアニル分解速度

土壌名	標識試料	フルチアニルの分解速度 (日)				
		DT-50	DT-75	DT-90	R <sup>2</sup>	Chi2
PT103		370	740 <sup>1</sup>	1229 <sup>1</sup>	0.826	6.92
		375	750 <sup>1</sup>	1246 <sup>1</sup>	0.867	5.64
		365	729 <sup>1</sup>	1211 <sup>1</sup>	0.825	6.69
SK15556090		373 <sup>1</sup>	747 <sup>1</sup>	1241 <sup>1</sup>	0.866	1.72
SK956068		310 <sup>1</sup>	621 <sup>1</sup>	1031 <sup>1</sup>	0.968	0.40
Soest 02-A		341 <sup>1</sup>	682 <sup>1</sup>	1132 <sup>1</sup>	0.906	0.77

1: 外挿値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

6) 推定代謝分解経路

推定代謝分解経路を以下に示した。

図9 フルチアニルの好氣的土壤中における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

### 3. 2 土壌表面における光分解運命試験

(資料：代10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

- 1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能  
放射化学的純度：     % (2004年5月測定、     )  
比放射能：     MBq/mmol (     MBq/g)
- 2) [CF<sub>3</sub>Ph-U- $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能  
放射化学的純度：     % (2004年5月測定、     )  
比放射能：     MBq/mmol (     MBq/g)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $-^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $-^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

供試土壌: SK15556090

好氣的土壌代謝試験に用いた土壌と同一の土壌を用いた。土壌の特性および生物量測定結果を表1に示した。

表1 土壌の特性と生物量測定

土壌名		SK15556090
入手先		Land Research Associates (英国)
土性分類	UK	シルト質埴壤土/埴壤土 埴壤土 シルト質埴壤土
	ISSS	
	USDA	
容水率 (%)	pF 0	84.5
	pF 2.0	42.4
	pF 2.5	29.9
pH (1:5) /水		6.9
pH (1:5) /1 M KCl		5.9
pH (1:5) /0.01 M CaCl <sub>2</sub>		6.1
陽イオン交換容量 (mEq/100g)		32.5
有機炭素 (%)		3.7
有機物 (%)		6.4
生物量 ( $\mu\text{g C/g}$ )		529.21~633.92

### 光源

Atlas Suntest CPS + 促進照射装置 (Alphas Technology, Oxford, UK) 用い、キセノンバーナーからの照射をフィルターを通して 290 nm 未満の光を除去し、自然太陽光のスペクトル分布に近い紫外可視光とした。

### 光強度

24 時間の連続照射で受ける光が、北緯 30~50 度における夏の 1 日の自然太陽光 (25.13 W/m<sup>2</sup>) とほぼ同等となるように光強度を調整した。1 日間における 300 nm から 400 nm の範囲での平均強度は 24.26 W/m<sup>2</sup>であった。

### 試験方法

土壌試料 (乾土約 5 g 相当、表面積約 12.57 cm<sup>2</sup>) を金属トレイ (光分解槽) に入れ、約 35℃で一晩風乾させた。試料に約 5 μg の [ <sup>14</sup>C ]-および [ <sup>14</sup>C ]-フルチアニルを処理し、人工太陽光に最長 45 日間暴露または同期間暗条件下で保持した。処理量は施用量である 40 g a. i. /ha<sup>1)</sup> (0.4 μg/cm<sup>2</sup>) と土壌を入れたトレイの表面積 (約 12.57 cm<sup>2</sup>) を基に算出し、装置あたり約 5 μg をアセトニトリル溶液として処理した。

人工太陽光に暴露する装置をトラップ式 (エタンジオール×1 本、2%液体パラフィン含有キシレン×1 本および 2M 水酸化ナトリウム溶液×2 本) に接続して、揮発性化合物を採取した (図 1)。

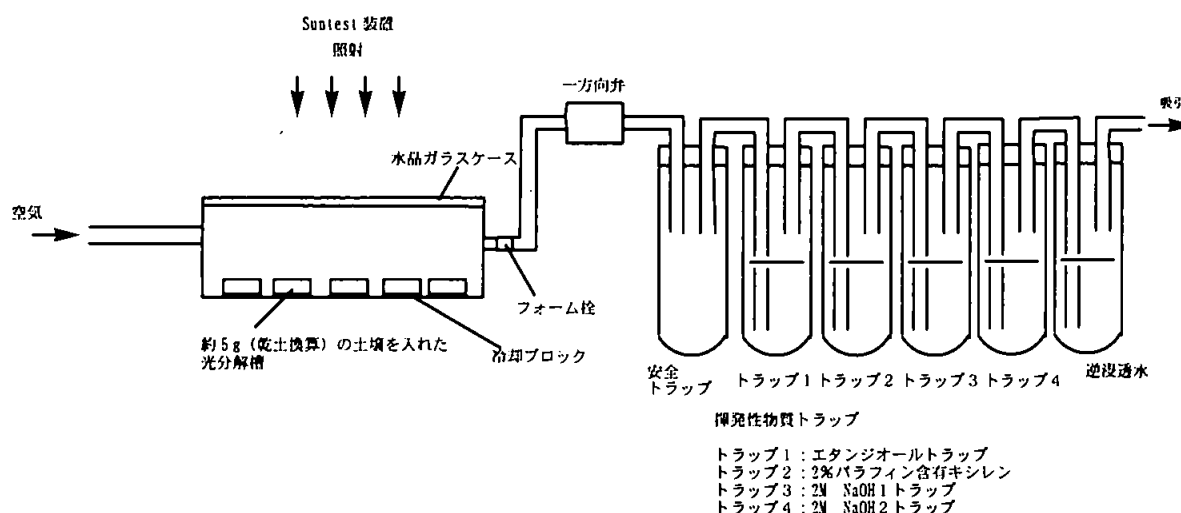


図 1 光分解装置

被験物質の 2 種類の標識体である [ <sup>14</sup>C ]-および [ <sup>14</sup>C ]-フルチアニルを用いて、20 ± 3℃で別々にインキュベーションを行い、表 2 に示す試料採取時点で採取した。

申請者注 1) :

表 2 試料採取時点

標識位置	試料の種類	試料採取時
	光照射区	処理後 7, 15, 30 および 45 日
	暗対照区	処理後 7, 15, 30 および 45 日
	0 時間	0 時間
	光照射区	処理後 7, 15, 30 および 37 日
	暗対照区	処理後 7, 15, 30 および 37 日
	0 時間	0 時間

図 2<sup>1)</sup>に分析法の概要を示した。採取した土壌をアセトニトリル (3 回繰り返し) およびメタノール/水/塩酸 (50/50/1, v/v/v) (3 回繰り返し) で抽出した。試料およびトラップ溶液の総重量を測定し、その一部を液体シンチレーション計測 (LSC) に供した。土壌抽出液は、濃縮して高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および薄層クロマトグラフィー (TLC) に供した。また、抽出残渣の土壌試料は燃焼分析に供し、LSC で放射能を測定した。水酸化ナトリウムトラップは塩化バリウム溶液を加えて定性した。

申請者注 1) :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図2 土壌表面の光分解試験の分析フローチャート（申請者作成）

結果

1) 分布および回収率

[  $^{14}\text{C}$  ]-および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した土壌からの放射能回収率および分布を表3および4に示した。

フルチアニルの両標識体の照射区および暗対照区試料の各試料採取時の総放射能回収率は、95～101%の範囲であった。

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの処理後、照射区試料の抽出放射能は処理放射能の98%から82%に減少した。揮発性放射能は最大で処理放射能の10%であり、非抽出放射能は最大で8%であった。暗対照区試料からの放射能の抽出率はより高く(最低で97%)、非抽出放射能は最大で3%であり、検出された揮発性放射能はごく少量(0.1%)であった。照射区試料の揮発性放射能は、塩化バリウムで沈殿したことから $^{14}\text{CO}_2$ として同定された。

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した結果は類似していたが、照射区試料で生成した揮発性放射能はより少量であった。照射区の処理からインキュベーション終了時の間に抽出放射能は98%から89%に減少し、非抽出放射能は7%に増加し、揮発性放射能は3%に増加した。暗対照区では抽出放射能は一定であり、処理後37日に99%が抽出された。非抽出放射能は1%に増加し、揮発性放射能は検出されなかった。照射区試料の揮発性放射能は、照射期間中に10%に達しなかったため、同定は不要であった。

表3 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理土壌からの放射能回収率 (%)

時間 (日)	試験区	土壌抽出 液1	土壌抽出 液2	全土壌抽 出	非抽出	NaOHト ラップ	全トラッ プ	回収率
0	非照射区	96.8	1.0	97.8	0.1	NA	NA	97.9
7	照射区	82.2	7.2	89.4	6.7	2.8	2.8	98.9
15		80.1	8.1	88.2	6.2	5.1	5.1	99.5
30		69.4	13.2	82.6	7.1	7.2	7.2	96.9
45		68.1	14.3	82.4	7.6	10.4	10.4	100.4
7	暗対照区	94.6	2.8	97.4	1.1	ND	ND	98.5
15		94.5	2.6	97.1	1.1	ND	ND	98.2
30		91.2	6.2	97.4	1.9	ND	ND	99.3
45		82.3	14.8	97.1	2.8	0.1	0.1	100.0

NA: 適用せず

ND: 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表4 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理土壌からの放射能回収率 (%)

時間 (日)	試験区	土壌抽出 液1	土壌抽出 液2	全土壌抽出	非抽出	NaOH トラップ	全トラップ	回収率
0	非照射区	97.5	0.8	98.3	0.1	NA	NA	98.4
7	照射区	79.4	10.0	89.4	7.0	0.7	0.9	97.3
15		76.0	9.9	85.9	7.2	1.6	1.8	94.9
30		67.3	20.4	87.7	7.4	2.6	2.8	97.9
37		75.7	12.9	88.6	6.7	3.1	3.3	98.6
7	暗対照区	97.5	2.0	99.5	0.7	ND	ND	100.2
15		94.1	4.2	98.3	1.0	ND	ND	99.3
30		92.9	6.0	98.9	1.3	ND	ND	100.2
37		92.1	7.2	99.3	1.3	ND	ND	100.6

NA : 適用せず

ND : 検出せず

2) 分布および分解物

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 5 [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理土壌中の親化合物および分解物の放射能回収率 (%)

時間 (日)	試験区	フルチ アニル
0	非照射区	91.8
7	照射区	80.8
15		74.2
30		69.8
45		69.1
7	暗対照区	91.7
15		90.3
30		90.6
45		86.9

表 6 [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理土壌中の親化合物および分解物の放射能回収率 (%)

時間 (日)	試験区	フルチ アニル
0	非照射区	97.4
7	照射区	76.6
15		73.1
30		67.1
37		68.3
7	暗対照区	96.5
15		97.2
30		91.8
37		94.5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図3 フルチアニルの土壌表面上における推定光分解経路

3) 分解速度

実際の日数と夏の自然太陽光相当日数の換算係数は1に非常に近似していた。したがって、実際の日数と夏の自然太陽光相当日数は、分解速度の算出において同一とみなした。

両標識体のデータを合わせ、光照射区および暗対照区の土壌抽出液中に存在するフルチアニルの割合(%)を図4および5に示した。

光照射区の分解速度は二相性であった。第1相の後に低速相が続いた。試験期間中にDT-50には達しなかった。光照射区土壌中のフルチアニル量は暗対照区試料中よりも速やかに減少した。

試験条件下でのフルチアニルの分解速度を表7に示した。

表7 フルチアニルの分解速度

化合物	試料	計算に使用した速度式	y-max (%)	DT-50 (日)	DT-90 (日)	R <sup>2</sup>
フルチアニル	光照射区	二相性(全体)	94.49	758.11	3882.64	0.965
		(第1相)	NA	5	17	NA
		(第2相)	NA	1345	4470	NA
フルチアニル	暗対照区	一次式	95.03	555.89	1846.62	0.288

NA: 適用せず

初期の急速な分解の後、低速相が続くことから、実際には処理したフルチアニルの一部が土壌表面に存在し、光分解を受けることを示していると思われる。土壌表面の厚さは、実際に処理した被験物質の一部のみが光に暴露される程度であった。試験の性質として、シリンジからの被験物質の添加(滴下)により、被験物質の一部が土壌中に移行することになる。

暴露された被験物質のみが光分解を受けることが可能であり、その分解は初期の分解速度(速度定数 = k<sub>1</sub>)によって表わされると仮定すると、二相性分解曲線のうち初期の急速部(照射後7日まで)の一次速度定数を求めて、半減期を算出することが可能であった。光分解速度を一次式と仮定すると、仮の光分解速度の速度定数は0.1329/日であった。

一次反応の半減期は初期濃度に依存しないので、下式を用いて速度定数のみに基づき光分解半減期を求めた。

$$t_{1/2} = \ln(2) / k_1 \quad (\text{ここで } \ln(2) = 0.693 \text{ であり、} k_1 = 0.1329)$$

これにより求めたフルチアニルの半減期は5日であった。

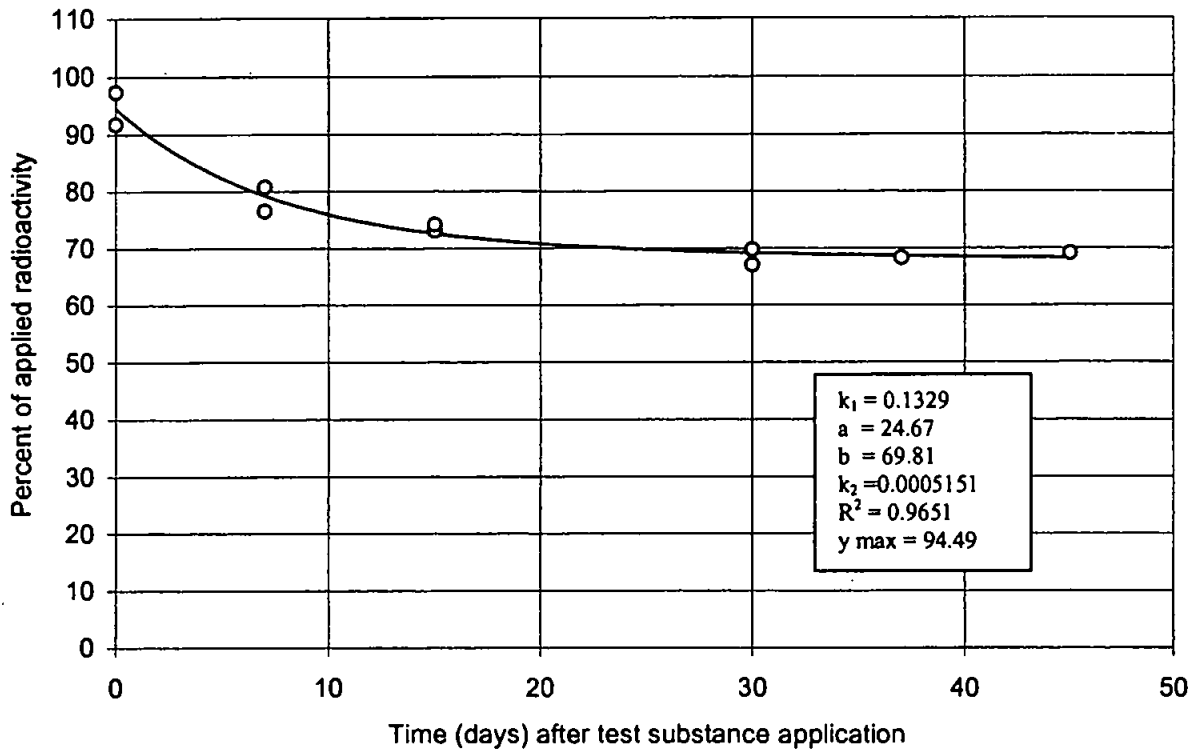


図4 光照射区の土壌中におけるフルチアニルの分解速度

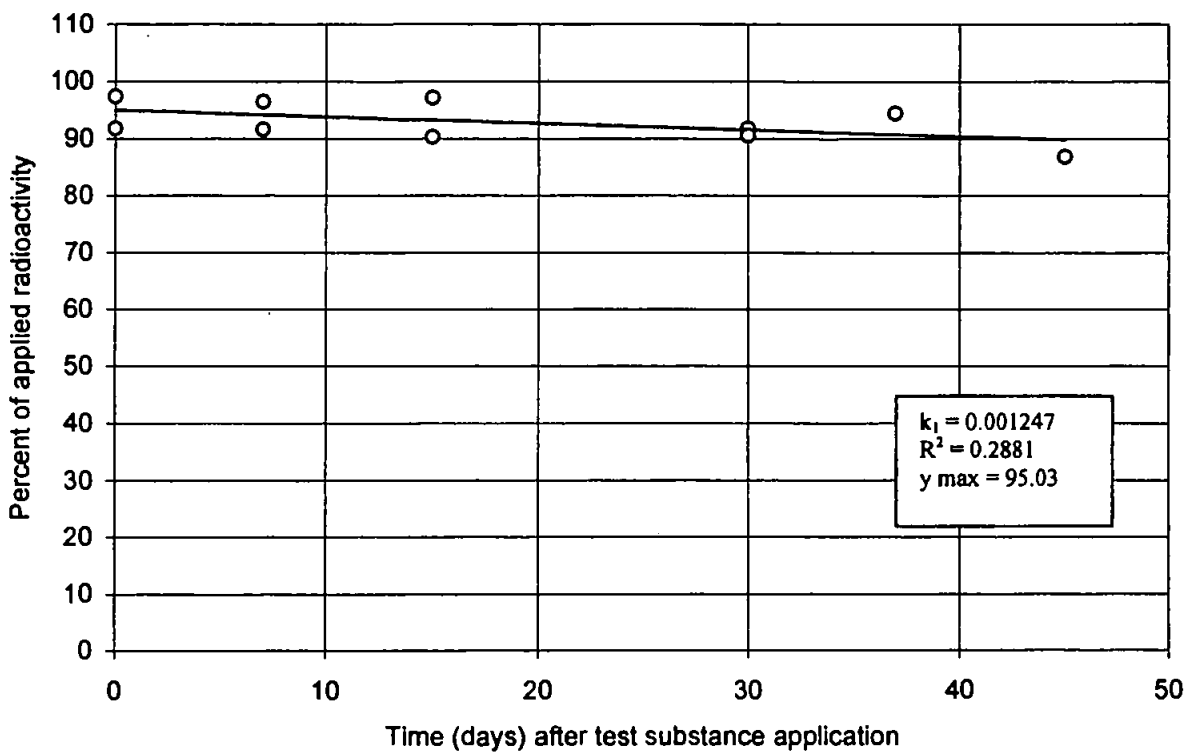


図5 暗対照区の土壌中におけるフルチアニルの分解速度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

4. 水中運命に関する試験

4.1 加水分解運命試験

(資料：代11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

- ・ [           <sup>-14</sup>C]-フルチアニル

[           <sup>-14</sup>C]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度：    %

比放射能：       MBq/mmol (       MBq/g)

申請者注：標識位置の設定理由



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

供試標識化合物は、試験実施前 (2006年7月) に で精製した後、供試した。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ:

純度: % (2005年6月測定、 GLP)

#### 供試緩衝液

緩衝液はいずれも超音波処理し、窒素ガスを通気して脱気した後、オートクレーブ滅菌に供した。

・0.05 M フタル酸緩衝液 (pH 4)

0.05 M フタル酸水素カリウム溶液については、50℃にて0.05 M 塩酸または0.05 M 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH  $4 \pm 0.2$  に調整した。測定値は pH 4.07 であった。

・0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7)

0.05 M リン酸二水素カリウム溶液については、50℃にて0.05 M 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH  $7 \pm 0.2$  に調整した。測定値は pH 6.98 であった。

・0.05 M ホウ酸ナトリウム緩衝液 (pH 9)

0.025 M 四ホウ酸ナトリウム溶液については、50℃にて0.05 M 塩酸または0.05 M 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH  $9 \pm 0.2$  に調整した。測定値は pH 9.12 であった。

#### 試験方法

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの原液<sup>1)</sup> (約 27 MBq/mL、約 7 mg/mL) をアセトニトリルで希釈し、濃度を約 0.4  $\mu\text{g/mL}$  とした。また非標識化合物から 0.44  $\mu\text{g/mL}$  のアセトニトリル溶液を調製した。これを滅菌条件下で各緩衝液に注入し、最終濃度が約 0.004 mg/L (水溶解度 0.0079 mg/L (20℃) の約 1/2) になるように処理液を調製した。フルチアニルは水溶解度が低いため、補助溶媒として

---

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

アセトニトリルを用いた（総容量の1%まで）。

試料処理液を含む試験装置を暗黒下、 $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$ にて0 および5日間インキュベーションした後、酢酸エチルを加えて抽出した。さらに液体シンチレーション計測（LSC）に供し、水層および有機層の標識化合物量を測定し、処理直後の測定結果と比較した。酢酸エチル溶液の1/2を約 $30^\circ\text{C}$ にてロータリーエバポレーターで濃縮し、アセトニトリルを加えて窒素気流により約0.5 mLまで濃縮した。調製した溶液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および薄層クロマトグラフィー（TLC）により分析した。ここまでの試験装置に対するインキュベーションおよび抽出操作等を図1<sup>1)</sup>に示した。

被験物質の処理前後における供試緩衝液のpHと滅菌性を確認した。

図1 インキュベーションおよび抽出操作

## 結果

### 1) 放射能の分布と回収率

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを緩衝液に処理した後の処理放射能の回収率を表1<sup>2)</sup>に示した。各pH条件での平均放射能回収率は100~104%であった。放射能は全て酢酸エチルに抽出され、水層中には存在しなかった。

装置洗浄液では、pH および時間に関係なく、フルチアニルは処理放射能の2~5%の範囲内であっ

申請者注 1) :

申請者注 2) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

た。クロマトグラフィーによる分析を行わなかった。

表1 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを緩衝液に処理した後の処理放射能の回収率

処理液の pH	処理後日数	処理放射能の回収率 (%) <sup>1</sup>			
		分配		装置洗浄液	物質収支
		有機層	水層		
4	0	100.2	ND	3.4	103.6
	5	98.2	ND	2.4	100.5
7	0	99.0	ND	4.8	103.7
	5	97.1	ND	3.4	100.5
9	0	96.9	ND	4.2	101.1
	5	96.9	ND	3.5	100.3

ND: 検出せず

1: 2 試料の平均値

## 2) フルチアニルと分解物群の処理放射能に対する割合

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを各緩衝液に処理した後の、フルチアニルおよび分解物群の処理放射能に対する割合およびフルチアニルの濃度を、それぞれ表 2<sup>1)</sup> に示した。フルチアニルとして存在する放射能の割合は、初期の 99~102% からインキュベーション後の 94~99% に減少した。その減少はいずれの pH 条件でも 10% 未満であった。

表2 フルチアニルおよび分解物群の処理放射能の割合ならびにフルチアニルの濃度

処理液の pH	処理後日数	処理放射能に対する割合 (%) <sup>1</sup>		フルチアニルの平均濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>1</sup>
		フルチアニル	分解物群	
4	0	102.0	0.8	0.004
	5	94.2	5.9	0.004
7	0	101.5	1.6	0.004
	5	98.7	0.7	0.004
9	0	98.7	1.5	0.004
	5	95.7	2.8	0.004

1: 2 試料の平均値

## 結論

フルチアニルに対して、50℃で 5 日間加水分解試験を行った結果、加水分解率は試験した全ての pH において 10% 未満であった。このことから、環境下における温度または pH 条件では、フルチアニルは加水分解に対して安定であり、25℃での半減期は 1 年以上であると推定された。

申請者注 1):

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

#### 4.2 水中光分解運命試験

(資料：代12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

・ [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルおよび [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

放射化学的純度： %

比放射能： MBq/mmol ( MBq/mg)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

1) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

2) [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

両供試標識化合物は、試験実施前 (2006 年 7 月) に で精製した後、供試した。

#### 供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ： (純度 %、2005 年 3 月測定、 )  
(純度 %、2005 年 6 月測定、 、 GLP)

#### 供試水

・自然水 (pH 7.4)

下記の場所にて採取した湖水を、0.2  $\mu\text{m}$  のフィルターで濾過滅菌した。

採取場所：Fountains Abbey Lake、英国

採取年月日：2007 年 1 月 22 日

・0.02 M リン酸緩衝液 (pH 7.0 $\pm$ 0.2)

0.02 M のオルトリン酸二水素カリウム溶液を 0.05 M の水酸化ナトリウム溶液を用いて pH 7 に調整した。

### 化学光量計

量子収率の調節が可能な *p*-ニトロアセトフェノン/ピリジン (PNAP/PYR) バイナリー化学光量計を用いて、試料溶液における光量子密度を測定した。PNAP のアセトニトリル溶液 (1 mg/mL) と PYR 水溶液 (100 mg/mL) を原液とし、その適量を水で希釈して表 1 に示す濃度のバイナリー光量計を作成した。

表 1 *p*-ニトロアセトフェノン/ピリジン (PNAP/PYR) バイナリー化学光量計

PNAP 濃度 (M)	PNAP 濃度 (μg/mL)	PYR 濃度 (M)	PYR 濃度 (mg/mL)
$2 \times 10^{-5}$	3.36	$1.22 \times 10^{-1}$	9.62

### 光源

光源として Hanau Suntest 促進照射装置 (Alplas Technology, Oxford, UK) を用いた。キセノンバーナーからの照射光をフィルターを通して 290 nm 未満の光を除去し、自然太陽光のスペクトル分布に近い紫外可視光とした。

### 光強度

Stellarnet EPP2000C 分光放射計を用いて、ランプのスペクトル特性および強度を測定した。300 nm から 400 nm の範囲での平均強度は  $25.3 \text{ W/m}^2$  であり、米国または英国の夏の約 1 日に等しい。これは  $2.19 \text{ MJ/m}^2/\text{日}$  と表され、日本の春の太陽光 ( $0.672 \text{ MJ/m}^2/\text{日}$ ) の約 3.3 倍に相当する。量子収率測定時の光強度は  $25.2 \text{ W/m}^2$  であった。

### 試験方法

緩衝液をガラス製装置 (石英ガラス製の蓋、注入口付き) に分注し、オートクレーブで滅菌した。自然水は濾過滅菌 ( $0.2 \mu\text{m}$ ) し、予めオートクレーブで滅菌したガラス容器に加えた。[  $^{14}\text{C}$  ]-および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルについては、それぞれ約 7 mg/mL のアセトニトリル溶液を原液とし、各原液の溶媒を除去した後、アセトニトリルを加えて処理液とした (濃度はそれぞれ 0.52 および  $0.46 \mu\text{g/mL}$  であった)。非標識体については、 $0.454 \mu\text{g/mL}$  のアセトニトリル溶液を調製し、処理液とした。両標識体および非標識体の処理液を、予めガラス容器内に調製した 25 mL の自然水および緩衝液に無菌的に注入し、試験溶液を調製した。最終濃度をフルチアニルの水溶解度 ( $20^\circ\text{C}$ 、 $0.0079 \mu\text{g/mL}$ ) 未満である  $0.004 \mu\text{g/mL}$  とし (注入量は総容量の 1% 未満、すなわち  $250 \mu\text{L}$  未満)、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で処理後 30 日まで人工光を照射した。暗対照区装置は、処理後 30 日まで暗条件下に設置した。光照射区装置には細菌エアフィルター、ポリウレタン栓、エタンジオールトラップ、2% パラフィンのキシレン溶液トラップおよび 2 つの 2 M 水酸化ナトリウムトラップを装着し、加湿 (滅菌) 空気を試料およびトラップに通気した。また 8 試料を用いた追加の試験を行い、一部の試料を含む光分解装置には触媒コンバータを付して二酸化炭素以外の揮発性成分を二酸化炭素に変換し、2 M 水酸化ナトリウムトラップで捕集した。また、追加試験の一部の装置には 0.5 M 硫酸トラップを装着し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

た。

量子収率測定では、緩衝液 (15 mL) をガラス容器に分注してオートクレーブで滅菌し、また、バイナリ光量計 (15 mL) を同様のガラス容器に分注した (滅菌は行わなかった)。[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルの処理量は  $0.06 \mu\text{g}$  であり、最終濃度を  $0.004 \mu\text{g/mL}$  とした。照射バイアルを回転式ラックに設置し、全ての反応バイアルが平均光強度で暴露されるようにした。人工光の照射は1日を通して行った。

試験系の概略図を図1に示した。

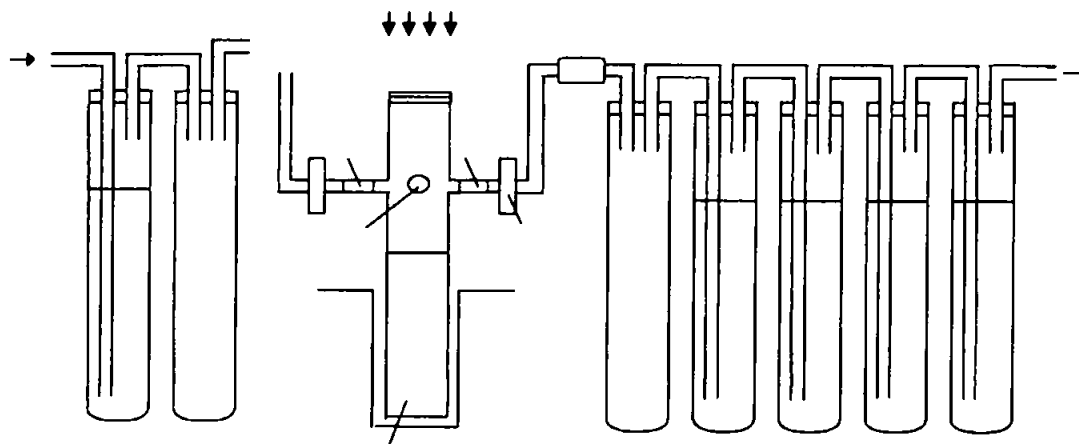


図1 試験系の概略図

表2に示す時間で、緩衝液試料および自然水試料を分析用に採取した。

表2 採取時間

試料の種類	採取時間
光照射	処理後8時間、1、2、3、7、10、18および約30日
暗対照	処理後30日
0時間	0時間

採取した装置の内容物については、図2<sup>1)</sup>および3<sup>2)</sup>の抽出操作で試料調製し、液体シンチレーション計測(LSC)およびクロマトグラフィー分析に供した。ポリウレタン栓、エタンジオールトラップ、2%パラフィンのキシレン溶液トラップおよび2M水酸化ナトリウムトラップについても放射能を

申請者注 1) :

申請者注 2) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

LSC で定量した。分解物については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて検出および定量した。可能な限り、分解物を薄層クロマトグラフィー (TLC) によるコクロマトグラフィーで参照化合物と比較して確認した。高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS) による分析も行った。十分な分析対象化合物を生成させるために、別途光照射反応を行った。照射時間も検討した。

図 2 抽出操作 1

図 3 抽出操作 2



## 結果

### 1) 放射能の回収率

処理量から換算した [  $^{14}\text{C}$  ]-および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理後の放射能の回収率を表 3<sup>1)</sup> および 4<sup>2)</sup> に示した。

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した自然水では、処理後 7 日までは放射能回収率は 90% 以上であり、処理後 18 日でも抽出せずに試験溶液を直接 LSC で分析した場合には 90% 以上であった。処理後 30 日での物質収率は約 78% と比較的低い値であったため、一部触媒コンバータを取り付ける等、トラップシステムを変更し、追加試料の分析を行った。処理後 2 日の 8 試料を追加し分析に供した結果、平均物質収率は 94% であった。硫酸トラップを設けたがこのトラップには放射能は検出されなかった。処理後 31 日の 8 試料を追加し分析に供した。8 試料の平均回収率は 98% と向上したが、触媒コンバータを取り付けたことによる揮発性物質の回収率の向上はわずかであった (3% 未満)。これらの結果から、処理後 18 日および 30 日における放射能の損失はジクロロメタンによる抽出操作に起因すると考えられた。緩衝液においては回収率は良好であり、大部分の試料で 90% 以上となった。試験溶液を直接 LSC で分析した場合には、処理後 30 日の試料でも回収率は 90% 以上となった。処理後 10 日の 8 試料を追加し分析に供した結果、平均回収率は試験溶液を直接 LSC で分析した場合は 94% であったが、硫酸トラップには放射能は検出されなかった。暗条件では、自然水および緩衝液で処理後 30 日での回収率は良好であった (101 から 103%)。

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した自然水では、処理後 10 日までは 1 試料を除き、放射能回収率は 90% 以上となった。処理後 18 日でも試験溶液を直接 LSC で分析した場合には回収率は 90% 以上であったが、処理後 30 日では約 74% となった。8 試料を用いて処理後 32 日の追加の試験を行った結果、平均回収率は約 92% となった。一部の放射能は、触媒コンバータの前に取り付けた水酸化ナトリウムトラップには放射能は捕集されなかったが、コンバータの後に取り付けた水酸化ナトリウムトラップには約 5 から 7% の放射能が捕集された。緩衝液では、処理後 2 日までは放射能回収率は 90% 以上であったが、それ以降は 78 から 85% となった。8 試料を用いて、硫酸トラップを追加して処理後 2 日追加試験を行った結果、試験溶液を直接 LSC で分析した場合の回収率は 89% となった。8 試料 (6 試料に触媒コンバータを取り付けた) を用い処理後 31 日の追加試験を行った結果、平均回収率は 90.7% であり、揮発性放射能の回収率は 14.5% と触媒コンバータを取り付けなかった装置での処理後 30 日の回収率 (7.1%) と比較して高い値であった。暗条件では処理後 30 日での回収率は良好であり、自然水および緩衝液での回収率はそれぞれ 99.8 および 100.3% となった。

ジクロロメタンによる抽出操作による損失および二酸化炭素以外の有機揮発性分解物の不十分な捕集が回収率低下の主な原因であると推定した。一部ガラス器具へ吸着したが、光照射時間の経過と共に速やかに減少した。

申請者注 1) :

申請者注 2) :

表3 [  $^{-14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理後の放射能の回収率

条件	回収された処理放射能の割合 (%)				
	DCM 層	水層	ガラス器具洗 浄液	総揮発性物質 <sup>8</sup>	物質収支
照射区 (自然水)					
0 時間 <sup>1</sup>	85.1	ND	18.2	NA	103.3
処理後 8 時間 <sup>1</sup>	80.1	5.8	17.5	ND	103.4
処理後 1 日 <sup>1</sup>	67.9	18.4	7.9	0.8 [0.6]	95.0
処理後 2 日 <sup>1</sup>	58.4	29.6	8.1	1.3 [ND]	97.4
処理後 2 日 <sup>2</sup>	57.6	32.1 (89.9)	3.7	0.9 [0.2]	94.2 (94.4)
処理後 3 日 <sup>1</sup>	61.3	31.5	2.6	0.9 [ND]	96.3
処理後 7 日 <sup>1</sup>	33.2	55.1	ND	4.7 [4.4]	93.0
処理後 10 日 <sup>1</sup>	17.0	60.1	ND	12.4 [11.6]	89.5
処理後 18 日 <sup>1</sup>	7.6	56.2 (69.4)	ND	21.3 [20.4]	85.1 (90.7)
処理後 30 日 <sup>1</sup>	3.9	55.4	ND	19.0 [19.0]	78.3
処理後 31 日 <sup>3</sup>		73.9	0.8	23.3 [22.8]	98.1
照射区 (緩衝液)					
0 時間 <sup>4</sup>	75.2	ND	23.5	NA	98.7
処理後 8 時間 <sup>4</sup>	88.2	5.1	12.2	ND	105.5
処理後 1 日 <sup>4</sup>	76.3	14.9	6.7	0.2 [ND]	98.0
処理後 2 日 <sup>4</sup>	72.8	17.4	3.8	0.6 [0.3]	94.5
処理後 3 日 <sup>4</sup>	61.5	18.0	6.2	1.3 [0.8]	86.9
処理後 7 日 <sup>4</sup>	44.3	41.1	1.3	4.1 [3.7]	90.7
処理後 10 日 <sup>4</sup>	39.0	51.0	1.0	4.9 [4.4]	95.8
処理後 10 日 <sup>5</sup>	27.4	51.7 (84.6)	1.5	7.7 [5.3]	88.3 (93.7)
処理後 18 日 <sup>4</sup>	25.1	46.8 (74.4)	1.7	7.6 [6.1]	81.2 (83.7)
処理後 30 日 <sup>4</sup>	20.6	54.8 (76.4)	0.5	12.9 [12.3]	88.8 (89.8)
暗対照区					
自然水 (処理後 30 日) <sup>6</sup>	81.0	1.6	20.1	NA	102.7
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>7</sup>	66.1	5.6	29.2	NA	100.9

1: 単一試料、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 1)

2: 8 試料の平均値 (参考)、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 2)

3: 8 試料の平均値 (参考)、分液前の試験溶液を測定した値、6 試料に触媒コンバータを使用 (原文 Table 3)

4: 2 試料の平均値、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 4)

5: 8 試料の平均値 (参考)、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 5)

6: 単一試料 (原文 Table 10)

7: 2 試料の平均値 (触媒コンバータなし、原文 Table 10)

8: [ ] 内は二酸化炭素の回収率

NA: 適用せず (暗条件でインキュベーションした装置にはトラップを使用しなかった)

ND: 検出せず

DCM: ジクロロメタン

表 4 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニル処理後の放射能の回収率

条件	回収された処理放射能の割合 (%)				
	DCM 層	水層	ガラス器具洗浄液	総揮発性物質 <sup>8</sup>	物質収支
照射区 (自然水)					
0 時間 <sup>1</sup>	86.7	ND	10.6	NA	97.3
処理後 8 時間 <sup>1</sup>	55.7	15.1	27.9	ND	98.7
処理後 1 日 <sup>1</sup>	38.9	35.0	14.0	3.0 [ND]	90.9
処理後 2 日 <sup>1</sup>	31.2	53.3	11.5	2.1 [ND]	98.1
処理後 3 日 <sup>1</sup>	19.7	58.3	5.4	1.8 [ND]	85.2
処理後 7 日 <sup>1</sup>	4.5	84.1	1.1	4.8 [2.5]	94.5
処理後 10 日 <sup>1</sup>	4.2	76.6	3.0	6.4 [3.6]	90.2
処理後 18 日 <sup>1</sup>	3.1	78.4 (83.3)	ND	6.0 [4.8]	87.5 (89.3)
処理後 30 日 <sup>1</sup>	ND	63.5	2.4	7.6 [6.4]	73.5
処理後 32 日 <sup>2</sup>		73.8	3.0	15.6 [14.5]	92.4
照射区 (緩衝液)					
0 時間 <sup>3</sup>	81.9	ND	18.1	NA	100.0
処理後 8 時間 <sup>3</sup>	75.3	15.2	8.4	1.8 [ND]	100.6
処理後 1 日 <sup>3</sup>	57.8	26.4	6.4	3.3 [ND]	93.8
処理後 2 日 <sup>3</sup>	33.2	55.7	3.3	3.1 [0.3]	95.2
処理後 2 日 <sup>4</sup>	26.7	54.4 (84.4)	2.8	2.1 [0.7]	85.9 (89.2)
処理後 3 日 <sup>3</sup>	14.3	53.7	7.4	3.8 [0.7]	79.1
処理後 7 日 <sup>3</sup>	10.3	64.8	1.5	5.0 [1.7]	81.5
処理後 10 日 <sup>3</sup>	10.0	65.5	2.3	6.6 [3.3]	84.4
処理後 18 日 <sup>3</sup>	4.9	72.1 (78.3)	2.0	6.0 [4.5]	85.0 (86.2)
処理後 30 日 <sup>3</sup>	3.6	64.1 (69.7)	3.2	7.1 [5.3]	78.0 (80.0)
処理後 31 日 <sup>5</sup>		73.1	3.1	14.5 [13.7]	90.7
暗対照区					
自然水 (処理後 30 日) <sup>6</sup>	81.4	1.7	16.7	NA	99.8
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>7</sup>	67.6	6.5	26.3	NA	100.3

1: 単一試料、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 6)

2: 8 試料の平均値 (参考)、分液前の試験溶液を測定した値、6 試料で触媒コンバータを使用 (原文 Table 7)

3: 2 試料の平均値、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 8)

4: 8 試料の平均値 (参考)、( ) 内は分液前の試験溶液を測定した値 (原文 Table 9)

5: 8 試料の平均値 (参考)、処理後 33 日に採取したが照射した日数は実質 31 日、6 試料に触媒コンバータを使用 (Appendix 14, Table A)

総揮発性物質の値は、Table A における Form Bung Extract と Total Volatiles を足し合わせた値

6: 単一試料 (原文 Table 10)

7: 2 試料の平均値 (触媒コンバータなし、原文 Table 10)

8: [ ] 内は二酸化炭素の回収率

NA: 適用せず (暗条件でインキュベーションした装置にはトラップを使用しなかった)

ND: 検出せず

DCM: ジクロロメタン

2) 分解物の分析

・ 光照射区

・ 暗対照区

[  $^{14}\text{C}$  ]- および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区および暗対照区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的变化を、放射能回収率として表 5<sup>3)</sup>および表 6<sup>4)</sup>に示した。表 5 および表 6 における処理放射能の回収率を放射能の濃度に換算したものを、表 7<sup>5)</sup>および表 8<sup>6)</sup>に示した。

---

申請者注 1) :  
申請者注 2) :  
申請者注 3) :  
申請者注 4) :  
申請者注 5) :  
申請者注 6) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 5 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区および暗対照区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的変化 (放射能回収率)

条件	放射能回収率 (%)	
	フルチ アニル	
光照射区 (自然水) <sup>1</sup>		
0 時間	99.8	
処理後 8 時間	79.1	
処理後 1 日	40.5	
処理後 2 日	28.4	
処理後 3 日	30.1	
処理後 7 日	4.0	
処理後 10 日	ND	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
光照射区 (緩衝液) <sup>2</sup>		
0 時間	95.4	
処理後 8 時間	79.0	
処理後 1 日	35.8	
処理後 2 日	29.4	
処理後 3 日	19.9	
処理後 7 日	1.9	
処理後 10 日	ND	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
暗対照区		
自然水 (処理後 30 日) <sup>3</sup>	95.6	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>4</sup>	94.2	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>5</sup>	91.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 6 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区および暗対照区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的変化 (放射能回収率)

条件	放射能回収率 (%)	
	フルチアニル	
光照射区 (自然水) <sup>1</sup>		
0 時間	94.2	
処理後 8 時間	76.7	
処理後 1 日	43.7	
処理後 2 日	30.3	
処理後 3 日	16.5	
処理後 7 日	1.4	
処理後 10 日	0.9	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
光照射区 (緩衝液) <sup>2</sup>		
0 時間	95.6	
処理後 8 時間	76.9	
処理後 1 日	54.0	
処理後 2 日	23.7	
処理後 3 日	8.1	
処理後 7 日	1.6	
処理後 10 日	1.5	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
暗対照区		
自然水 (処理後 30 日) <sup>3</sup>	95.7	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>4</sup>	95.4	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>5</sup>	86.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 7 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区および暗対照区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的变化 (処理放射能の濃度)

条件	処理放射能の濃度 (ng/mL)	
	フルチ アニル	
光照射区 (自然水) <sup>1</sup>		
0 時間	4.0	
処理後 8 時間	3.2	
処理後 1 日	1.6	
処理後 2 日	1.1	
処理後 3 日	1.2	
処理後 7 日	0.2	
処理後 10 日	ND	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
光照射区 (緩衝液) <sup>2</sup>		
0 時間	3.8	
処理後 8 時間	3.2	
処理後 1 日	1.4	
処理後 2 日	1.2	
処理後 3 日	0.8	
処理後 7 日	0.1	
処理後 10 日	ND	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
暗対照区		
自然水 (処理後 30 日) <sup>3</sup>	3.8	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>4</sup>	3.7	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 8 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区および暗対照区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的変化 (処理放射能の濃度)

条件	処理放射能の濃度 (ng/mL)	
	フルチアニル	
光照射区 (自然水) <sup>1</sup>		
0 時間	3.8	
処理後 8 時間	3.1	
処理後 1 日	1.7	
処理後 2 日	1.2	
処理後 3 日	0.7	
処理後 7 日	0.1	
処理後 10 日	<0.1	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
光照射区 (緩衝液) <sup>2</sup>		
0 時間	3.8	
処理後 8 時間	3.1	
処理後 1 日	2.2	
処理後 2 日	0.9	
処理後 3 日	0.3	
処理後 7 日	0.1	
処理後 10 日	0.1	
処理後 18 日	ND	
処理後 30 日	ND	
暗対照区		
自然水 (処理後 30 日) <sup>3</sup>	3.8	
緩衝液 (処理後 30 日) <sup>4</sup>	3.7	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的変化を図4および5に示した。

図4 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の自然水中での経時的変化

図5 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の緩衝液中での経時的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

[  $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の経時的変化を図6および7に示した。

図6 [  $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の自然水中での経時的変化

図7 [  $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを処理した光照射区におけるフルチアニルおよび各分解物の緩衝液中での経時的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

### 3) 半減期

米国および英国での夏の太陽光におけるフルチアニルの分解速度を表9に示した。

表9 米国および英国での夏の太陽光におけるフルチアニルの分解速度

条件	分解速度 (日)			Cmax (%)	R <sup>2</sup>
	DT-50 (半減期)	DT-75 <sup>1</sup>	DT-90		
自然水					
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	1.2	2.4	3.9	95.5	0.965
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	1.1	2.2	3.7	93.1	0.994
緩衝液					
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	1.0	2.1	3.5	94.1	0.971
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	1.0	2.0	3.4	96.8	0.991

<sup>1</sup>: 2×DT-50 (丸める前) として算出した

米国および英国での夏の太陽光におけるフルチアニルの分解速度に対して 3.26 を乗じることにより、日本の春の太陽光での分解速度に換算した (表10)。

表10 日本の春の太陽光におけるフルチアニルの分解速度

条件	分解速度 (日)		
	DT-50 (半減期)	DT-75	DT-90
自然水			
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	3.9	7.8	12.7
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	3.6	7.2	12.1
緩衝液			
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	3.3	6.8	11.4
[ <sup>-14</sup> C ]-フルチアニル	3.3	6.5	11.1

フルチアニルの自然水での DT-50 は、米国および英国での夏の太陽光換算で約 1.2 日、日本の春の太陽光換算で約 3.8 日であった。緩衝液 (pH 7) における分解速度は、米国および英国での夏の太陽光換算で約 1.0 日、日本の春の太陽光換算で約 3.3 日であった。

### 4) 量子収率

フルチアニルの量子収率の測定値は、0.005 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OATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

5) 推定光分解経路

推定光分解経路を図8に示した。

図8 フルチアニルの水中における推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

5. 土壌吸着性試験

(資料：代13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物

- ・ [  $^{14}\text{C}$  ] -フルチアニル

[  $^{14}\text{C}$  ] -フルチアニルの放射化学的純度と比放射能

1) 識別番号 CHD0352/05-2554 (KE-794)

放射化学的純度： % (2004年5月測定、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/g)

2) 識別番号 CHD0824/06-2554 (06BLY069)

放射化学的純度： % (2006年7月測定、 )

比放射能： MBq/mmol ( MBq/g)

申請者注：標識位置の設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

[  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルは下記ルートで合成した ( ) 。

供試非標識化合物

・フルチアニル

バッチ:

純度: % (2005年3月測定、 )

供試土壌

土壌 5 種類を用い、それらの特性を表 1 に示した。全ての土壌を風乾し、十分に混合して 2 mm の篩に通した後、室温 (10~30℃)、暗条件下で保存した。土壌の一部を約 105℃で乾燥させて、湿重量からの乾重量換算値を得た (計算は乾土重量に基づいて行われた)。試験前日に、土壌をテフロン製遠心管に分取し、0.01M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) を加えて一晩振とうし平衡化させた。

表 1 土壌の特性

土壌名	SK179618	SK566696	Matanuska	MCL	牛久 (火山灰土壌)
入手先	Land Research Associates (欧州)	Land Research Associates (欧州)	Colorado State University (米国)	Agvise Laboratories (米国)	日本植物防疫協会 (日本)
土性分類と粒度分布					
UK 砂、シルト質、粘土 (%)	壇壤土 34、44、22	壤質砂土 86、5、9	砂質シルト質壤土 28、63、9	シルト質壇壤土 または壇壤土 20、54、26	壇壤土 43、33、24
USDA 砂、シルト質、粘土 (%)	壇土 36、42、22	壤質砂土 87、4、9	シルト質壇土 30、61、9	シルト質壇土 22、52、26	壇土 44、32、24
ISSS 砂、シルト質、粘土 (%)	壇壤土 53、25、22	壤質砂土 90、1、9	シルト質壇土 36、55、9	軽壇土 33、41、26	壇壤土 55、21、24
OECD No.	4	5	3	3	2 または 4 に類似
容水率 (%)					
pF 0	75.9	29.0	64.1	60.9	107.7
pF 2.0	-	-	-	40.5	-
pF 2.5	27.3	7.1	42.3	31.7	54.1
pH in H <sub>2</sub> O	6.0	5.1	5.3	6.2	7.2
pH in 1M KCl	5.8	4.3	4.6	5.5	6.3
pH in 0.01M CaCl <sub>2</sub>	5.5	4.2	4.7	5.6	6.5
陽イオン交換容量 (mEq/100 g)	25.1	11.4	29.7	36.3	48.2
有機炭素 (%)	3.8	0.8	3.2	2.4	4.4
有機物 (%)	6.6	1.4	5.5	4.1	7.6

## 試験方法

フルチアニルの水溶解度が低いことから (0.0079 mg/L, 20℃)、各試験系に処理する際は、補助溶媒としてアセトニトリル (総容量の0.1%まで) を使用した。

[<sup>14</sup>C]-フルチアニルの原液<sup>1)</sup> (5.34 mg/mL) をアセトニトリルで希釈し、約 0.005 および 0.0005 mg/mL の2種類の製剤 (製剤1および2) を調製し、予備試験に使用した。

[<sup>14</sup>C]-フルチアニルの原液 (7.13 mg/mL) を新たに調製した。この原液から約 0.005 mg/mL の製剤 (製剤3) を調製し、平衡時間および等温式を決定するための試験に使用した。

非標識フルチアニル原液の濃度を 1 mg/mL とした。

### ・予備試験

#### 1) 溶解度

製剤1 (20 μL) を 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) に添加し、0.004 μg/mL とした。容器を 4700 rpm で 24 分間遠心分離し、溶液の一部 (1000 μL を 2 連で採取) を液体シンチレーション計測 (LSC) に供した。溶液からの放射能回収率が総処理放射能 (TAR) の 55 および 56% と低く、一晩保存 (1~10℃) した溶液からの回収率 (65 および 67% TAR) および装置の洗浄液 (アセトニトリル) からの放射能を合わせた回収率も低い値であった (81.7 および 87.0% TAR)。そこで、残りの溶液に約 5 mL のアセトニトリルを添加して超音波処理し、2 連で LSC に供した結果、回収率は 87.3 および 86.4% TAR となり、許容範囲であった。

#### 2) 容器への吸着

製剤2 (20 μL) をテフロン製遠心管に入れた 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) に添加し、0.0004 μg/mL とし 24 時間振とうした。振とう前後の放射能濃度を測定した。

#### 3) 土壌：水相比

各土壌の 1 g 乾土重量相当と 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) を一晩平衡化させ、製剤1 (20 μL) を添加して約 0.004 μg/mL とした。土壌：水相比を 1：25 w/v とし 24 時間振とうし、遠心分離して上清を 2 連で LSC に供した。試験装置の洗浄も行った。土壌：水相比を 1：50 w/v とし同様に試験を実施した。

#### 4) 平衡時間の決定

吸着平衡時間の測定には、土壌：水相比を 1：25 w/v とし、標識化合物の初期濃度を 0.004 μg/mL とした。溶液を 3、6、24 および 48 時間振とうし、遠心分離して放射能を測定した。

脱着平衡時間の測定には、吸着平衡時間測定と同様の装置を用いた。吸着時間である 24 時間後に試料を遠心分離して上清を取り出し、0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) を加えて土壌を分散させ、3、6、24 および 48 時間穏やかに混合した。上清中の放射能を測定した。

平衡時間は、上清中の被験物質の濃度を時間に対してプロットし、全ての土壌で平衡のプラトー域に達した時間とした。

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

5) 安定性試験

48 時間の吸着平衡時間試験を行った。吸着後の上清を取り出し、土壌を 3 回アセトニトリル (25 mL) と共に振とう抽出し (20 分間)、遠心分離 (10 分間) し、LSC に供した。上清および土壌抽出液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。

・本試験

本試験の抽出操作を図 1<sup>1)</sup>に示す。

図 1 本試験の抽出操作

1) 吸着等温式

各土壌の 1 g 乾土重量相当と 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) とを平衡化させ、標識化合物の 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (25 mL) を処理して、上清中の初期濃度を 0.0004、0.0007、0.001、0.002 および 0.004  $\mu\text{g/mL}$  に設定した。試料を 24 時間 (吸着平衡時間) 混合し、遠心分離した。上清を LSC に供し、pH 値を測定した。

2) 脱着等温式

上述の遠心分離後に上清を取り除き、土壌に 0.01 M 塩化カルシウム溶液を加えて分散し、24 時間 (脱着平衡時間) 混合した。遠心分離し、脱着後の上清中の放射能を LSC で測定した。脱着後

---

申請者注 1) :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

の上清を取り出し、土壌をアセトン (25 mL) で抽出した。混合物を遠心分離 (10 分間) した後、アセトン上清を LSC で分析した。乾燥させた土壌試料を酸素中で燃焼させ、放射能を LSC により測定した。

各吸着および脱着等温式について、Freundlich 係数  $K_f$ 、Freundlich 指数 (1/n) 等を算出した。

・放射能回収率

各処理土壌において、吸着、脱着後に採取した上清 (密度 1.00 g/mL と仮定)、土壌のアセトン抽出液および燃焼させた残渣について HPLC および LSC により放射能を分析し、処理放射能の回収率を求めた。

結果

・予備試験

1) 容器への吸着

添加した [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの回収率 (2 連) は、振とう前では 63.5 および 64.9% であった。振とう後では 83.6 および 71.9% であり、その回収率の変動は、試験で分析した放射能量が非常に少ないために生じたと考えられた。水溶解度が低いことが原因と考えられるフルチアニルのテフロン製容器への顕著な吸着が認められたが (最高で 28% TAR)、土壌存在下では許容可能な範囲まで減少すると考えられた。

2) 土壌 : 水相比

土壌 : 水相比を 1 : 25 w/v、1 : 50 w/v として 24 時間混合した後の上清中に存在する処理放射能の割合 (%) を表 2<sup>1)</sup> に示した。土壌 : 水相比が 1 : 50 w/v の試験では、土壌 : 水相比が 1 : 25 w/v の試験より高い割合で試験容器への吸着が認められた。土壌 : 水相比が 1 : 25 w/v の試験では、土壌に吸着されなかった処理放射能は 4 から 10% であり、吸着および脱着等温式試験を行うに適切であると考えられた。

表 2 上清中に存在する処理放射能の割合 (%)

土壌名	土壌 : 水相比 1 : 25 w/v			土壌 : 水相比 1 : 50 w/v		
	上清中の % 処理放射能	装置洗浄液中の % 処理放射能	上清および装置洗浄液中の % 処理放射能の合計	上清中の % 処理放射能	装置洗浄液中の % 処理放射能	上清および装置洗浄液中の % 処理放射能の合計
SK179618	7.3	ND	7.3	12.2	3.2	15.4
	7.2	ND	7.2	12.8	2.6	15.4
SK566696	6.7	3.4	10.1	9.6	4.3	13.9
	6.3	2.7	9.0	10.2	5.3	15.5
Matanuska	4.1	ND	4.1	8.6	2.1	10.7
	4.1	ND	4.1	7.1	2.8	9.9
MCL	3.5	2.2	5.7	6.8	5.7	12.5
	3.3	2.2	5.5	8.1	5.5	13.6
牛久	3.6	ND	3.6	6.3	2.5	8.8
	3.5	1.5	5.0	6.5	2.2	8.7

ND : '検出せず' を意味する

申請者注 1) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

3) 平衡時間

全土壌で平衡のプラトー域に達した時間は 24 時間であり、これを吸着および脱着平衡時間とした。

4) 安定性

吸着平衡時間試験で 48 時間吸着させた後の上清および土壌における放射能回収率を表 3 に示した。フルチアニルは土壌中で 48 時間以上安定であり、純度は 96%以上であった。水相では 12 から 57%の分解が認められたが、水相中のフルチアニルの濃度は低く、測定は困難であった。このことから、放射能を濃度測定に使用した。処理放射能に対するフルチアニルの回収率は 91 から 101%であった。

表 3 48 時間吸着させた後の上清および土壌における放射能回収率とフルチアニルの純度

土壌名	抽出液中のフルチアニルの割合 (%)	被験物質の回収率 (%TAR)	抽出液中に回収されたフルチアニルの割合 (%) <sup>1)</sup>
SK179618			
吸着後の上清	4.4	5.3	83.0
土壌抽出液	86.8	90.3	96.1
合計	91.2	95.6	95.4
SK566696			
吸着後の上清	4.3	4.9	87.8
土壌抽出液	96.6	98.5	98.1
合計	100.9	103.4	97.6
Matanuska			
吸着後の上清	1.5	2.6	57.7
土壌抽出液	92.5	92.7	99.8
合計	94.0	95.3	98.6
MCL			
吸着後の上清	1.7	3.6	47.2
土壌抽出液	90.7	92.8	97.7
合計	92.4	96.4	95.9
牛久			
吸着後の上清	1.2	2.8	42.9
土壌抽出液	91.0	92.1	98.8
合計	92.2	94.9	97.2

申請者注 ) : フルチアニルの純度を表す

・本試験

1) 等温式

吸着後の上清の pH 測定値、吸着および脱着後の上清中のフルチアニルの濃度、土壌に吸着されたフルチアニルの濃度、吸着および脱着したフルチアニルの重量と割合および各濃度で測定した吸着係数をそれぞれ表 4<sup>1)</sup>、表 5<sup>2)</sup>および表 6<sup>3)</sup>に示した。表中の数値は全て 2 連の平均値を示した。

申請者注 1) :

申請者注 2) :

申請者注 3) :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 4 吸着後の上清の pH 測定値、吸着および脱着後の上清中のフルチアニルの濃度、土壤に吸着されたフルチアニルの濃度

土壤名			[ <sup>14</sup> C ]-フルチアニルの処理濃度 (μg/mL)				
			0.0004	0.0007	0.001	0.002	0.004
SK179618	24 時間 吸着段階	上清の pH 測定値	7.59	7.55	7.61	7.60	7.59
		C <sub>e</sub> (μg/mL)	0.0000248	0.0000455	0.0000565	0.000119	0.000231
		X/m (μg/g)	0.0093	0.0166	0.0232	0.0520	0.0985
	24 時間 脱着段階	C <sub>i</sub> (μg/mL)	0.0000190	0.0000350	0.0000460	0.0000979	0.000193
		X <sub>i</sub> /m (μg/g)	0.0088	0.0157	0.0221	0.0494	0.0938
SK566696	24 時間 吸着段階	上清の pH 測定値	4.71	4.62	4.60	4.59	4.64
		C <sub>e</sub> (μg/mL)	0.0000292	0.0000431	0.0000560	0.0001284	0.00023705
		X/m (μg/g)	0.0090	0.0163	0.0234	0.0472	0.0924
	24 時間 脱着段階	C <sub>i</sub> (μg/mL)	0.0000196	0.0000323	0.0000452	0.0000905	0.000203
		X <sub>i</sub> /m (μg/g)	0.0086	0.0156	0.0224	0.0450	0.0877
Matanuska	24 時間 吸着段階	上清の pH 測定値	5.38	5.89	5.58	5.51	5.81
		C <sub>e</sub> (μg/mL)	0.0000157	0.0000227	0.0000322	0.0000687	0.000131
		X/m (μg/g)	0.0095	0.0171	0.0240	0.0477	0.0957
	24 時間 脱着段階	C <sub>i</sub> (μg/mL)	0.0000105	0.0000176	0.0000243	0.0000512	0.000103
		X <sub>i</sub> /m (μg/g)	0.0092	0.0166	0.0235	0.0465	0.0933
MCL	24 時間 吸着段階	上清の pH 測定値	6.25	6.55	6.75	6.84	6.88
		C <sub>e</sub> (μg/mL)	0.0000110	0.0000194	0.0000285	0.0000608	0.00012005
		X/m (μg/g)	0.0095	0.0174	0.0246	0.0482	0.0978
	24 時間 脱着段階	C <sub>i</sub> (μg/mL)	0.00000927	0.0000197	0.0000262	0.0000526	0.000108
		X <sub>i</sub> /m (μg/g)	0.0093	0.0170	0.0240	0.0470	0.0952
牛久	24 時間 吸着段階	上清の pH 測定値	7.15	7.30	7.27	7.36	7.41
		C <sub>e</sub> (μg/mL)	0.0000130	0.0000221	0.0000290	0.0000628	0.000124
		X/m (μg/g)	0.0096	0.0178	0.0249	0.0501	0.0985
	24 時間 脱着段階	C <sub>i</sub> (μg/mL)	0.00000931	0.0000193	0.0000239	0.0000500	0.000104
		X <sub>i</sub> /m (μg/g)	0.0094	0.0174	0.0244	0.0489	0.0961

土壤を添加する前の 0.01M 塩化カルシウム溶液の pH は 6.47~6.60 の範囲であった

C<sub>e</sub>: 吸着段階終了時点での上清中の被験物質濃度

C<sub>i</sub>: 最初の脱着段階終了時点での上清中の被験物質濃度

X/m: 吸着された被験物質質量 (μg) / 乾土重量 (g)

X<sub>i</sub>/m: 脱着後に吸着されたままの被験物質質量 (μg) / 乾土重量 (g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表5 吸着および脱着したフルチアニルの重量、および割合

土壌名		[ <sup>14</sup> C]-フルチアニルの処理濃度 (μg/mL)					
		0.0004	0.0007	0.001	0.002	0.004	
SK179618	吸着された処理フルチアニルの割合 (%)		93.7	93.6	94.4	94.2	94.3
	土壌吸着したフルチアニルの重量 (μg)	吸着段階後	0.0092	0.0164	0.0235	0.0477	0.0952
		脱着段階後	0.0088	0.0156	0.0224	0.0453	0.0906
	吸着したフルチアニルに対する割合 (%)	脱着したフルチアニル	5.0	5.1	4.7	4.9	4.8
		脱着しなかったフルチアニル	95.0	94.9	95.3	95.1	95.2
	SK566696	吸着された処理フルチアニルの割合 (%)		92.6	93.9	94.4	93.7
土壌吸着したフルチアニルの重量 (μg)		吸着段階後	0.0091	0.0165	0.0235	0.0475	0.0951
		脱着段階後	0.0086	0.0157	0.0224	0.0453	0.0902
吸着したフルチアニルに対する割合 (%)		脱着したフルチアニル	5.1	4.7	4.6	4.6	5.1
		脱着しなかったフルチアニル	94.9	95.3	95.4	95.4	94.9
Matanuska		吸着された処理フルチアニルの割合 (%)		96.0	96.8	96.8	96.6
	土壌吸着したフルチアニルの重量 (μg)	吸着段階後	0.0094	0.0170	0.0241	0.0489	0.0978
		脱着段階後	0.0092	0.0166	0.0235	0.0477	0.0953
	吸着したフルチアニルに対する割合 (%)	脱着したフルチアニル	2.6	2.5	2.4	2.5	2.5
		脱着しなかったフルチアニル	97.4	97.5	97.6	97.5	97.5
	NCL	吸着された処理フルチアニルの割合 (%)		97.2	97.3	97.2	97.0
土壌吸着したフルチアニルの重量 (μg)		吸着段階後	0.0096	0.0171	0.0242	0.0491	0.0980
		脱着段階後	0.0093	0.0166	0.0236	0.0491	0.0954
吸着したフルチアニルに対する割合 (%)		脱着したフルチアニル	2.3	2.8	2.6	2.5	2.7
		脱着しなかったフルチアニル	97.7	97.2	97.4	97.5	97.3
牛久		吸着された処理フルチアニルの割合 (%)		96.7	96.9	97.1	96.9
	土壌吸着したフルチアニルの重量 (μg)	吸着段階後	0.0095	0.0170	0.0242	0.0491	0.0979
		脱着段階後	0.0093	0.0166	0.0236	0.0479	0.0955
	吸着したフルチアニルに対する割合 (%)	脱着したフルチアニル	2.3	2.7	2.3	2.4	2.5
		脱着しなかったフルチアニル	97.7	97.3	97.7	97.6	97.5

表6 各濃度で測定したフルチアニルの吸着係数

土壌名	吸着係数 (mL/g)	[ <sup>14</sup> C ] -フルチアニルの処理濃度 (μg/mL)				
		0.0004	0.0007	0.001	0.002	0.004
SK179618	K <sub>d</sub>	375.33	366.27	411.61	441.01	426.32
	K <sub>d oc</sub>	9877	9639	10832	11606	11220
	K <sub>d om</sub>	5687	5550	6236	6682	6460
SK566696	K <sub>d</sub>	308.97	381.14	419.56	368.60	390.55
	K <sub>d oc</sub>	38621	47643	52445	46076	48819
	K <sub>d om</sub>	22069	27224	29969	26329	27897
Matanuska	K <sub>d</sub>	604.78	753.51	746.88	696.87	733.30
	K <sub>d oc</sub>	18899	23547	23340	21777	22916
	K <sub>d om</sub>	10996	13700	13580	12670	13333
MCL	K <sub>d</sub>	868.99	899.21	867.12	793.26	814.72
	K <sub>d oc</sub>	36208	37062	36130	33053	33947
	K <sub>d om</sub>	21195	21695	21149	19348	19871
牛久	K <sub>d</sub>	744.93	807.61	861.24	797.78	797.18
	K <sub>d oc</sub>	16930	18355	19574	18131	18118
	K <sub>d om</sub>	9802	10626	11332	10497	10489

吸着係数 (K) : (X/m) C<sub>e</sub>

土壌の有機炭素含量の関数としての吸着係数 (K<sub>oc</sub>) : K×100/%有機炭素

土壌の有機物含量の関数としての吸着係数 (K<sub>om</sub>) : K×100/%有機物

表4に示したデータを用いて、各土壌に対して吸着したフルチアニル濃度ならびに吸着および脱着後の上清中のフルチアニル濃度から、吸着および脱着等温式を作成した(図2~6)。Log {試料中の放射能濃度 (dpm/g) (C)} に対する Log (X/m) を各吸着 (C<sub>e</sub>) および脱着 (C<sub>i</sub>) 段階に関してプロットした。得られた直線の切片および傾きから、Freundlich 吸着係数 (K<sub>f</sub>, K<sub>oc</sub>, K<sub>om</sub>)、脱着係数 (K<sub>des</sub>, K<sub>ocdes</sub>, K<sub>omdes</sub>) および Freundlich 指数 (1/n) を算出し、表7<sup>1)</sup>に示した。試験の設定濃度範囲において、吸着した濃度と溶液中の濃度との対数間に良好な相関 (r<sup>2</sup> ≥ 0.98) が得られた。Hollis および McCall により定義された移動性分類を用いると、フルチアニルはそれぞれ 'non-mobile' (Hollis) または 'immobile' (McCall) に分類された。

表7 フルチアニルの Freundlich 係数

土壌名	吸着係数					脱着係数				
	K <sub>Fads</sub>	K <sub>FadsOC</sub>	K <sub>Fadsom</sub>	1/n	r <sup>2</sup>	K <sub>Fdes</sub>	K <sub>FdesOC</sub>	K <sub>Fdesom</sub>	1/n	r <sup>2</sup>
SK179618	783.97	20631	11878	1.0697	0.9923	655.54	17251	9932	1.0324	0.9952
SK566696	635.58	79448	45399	1.0565	0.9826	420.59	52573	30042	0.9891	0.9893
Matanuska	1093.60	34175	19884	1.0434	0.9894	889.16	27786	16167	0.9965	0.9943
MCL	533.23	22218	13006	0.9550	0.9970	541.86	22577	13216	0.9498	0.9871
牛久	923.38	20986	12150	1.0140	0.9942	738.87	16793	9722	0.9742	0.9947
平均	793.95	35492	20463	1.0277	0.9911	649.20	27396	15816	0.9884	0.9921

土壌中の濃度 (X/m) = K<sub>f</sub> × 溶液中濃度 (C<sub>e</sub>)<sup>(1/n)</sup>

Log (X/m) = Log (K<sub>f</sub>) + (1/n) Log (C) ; C = C<sub>e</sub> または C<sub>i</sub>

K<sub>oc</sub> = K<sub>f</sub> × 100/%有機炭素

K<sub>om</sub> = K<sub>f</sub> × 100/%有機物

申請者注 1) :

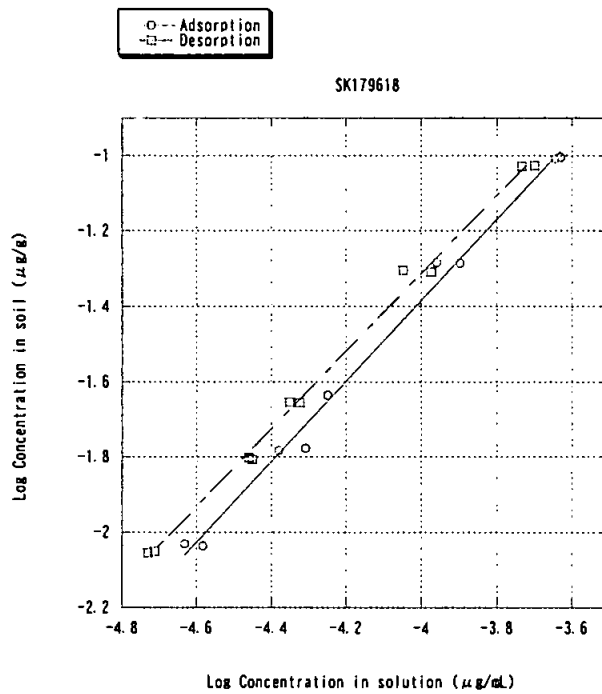


図2 SK179618 土壤におけるフルチアニルの吸着および脱着等温式

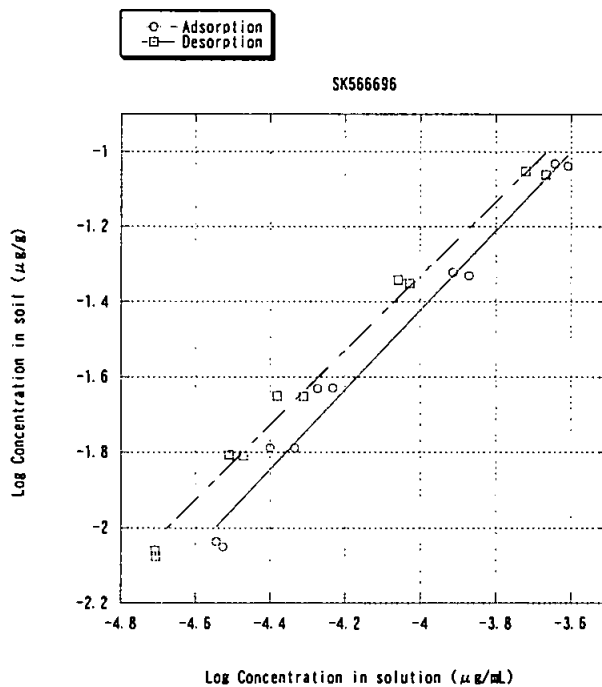


図3 SK566696 土壤におけるフルチアニルの吸着および脱着等温式

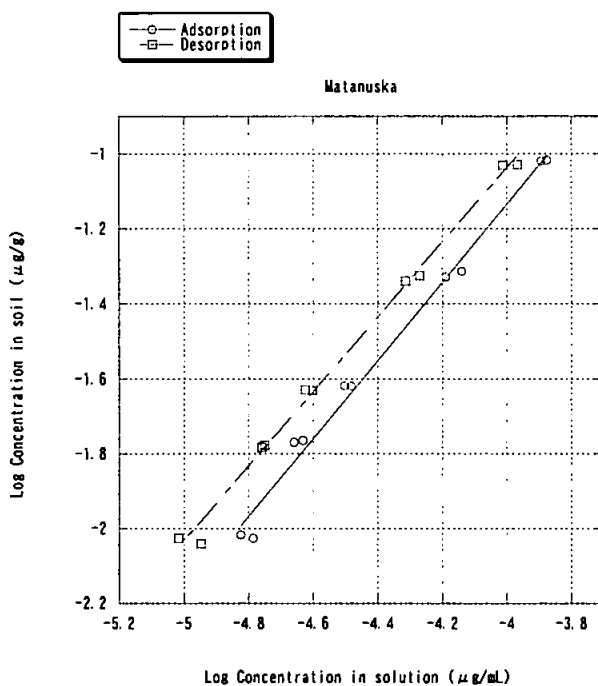


図4 Matanuska 土壌におけるフルチアニルの吸着および脱着等温式

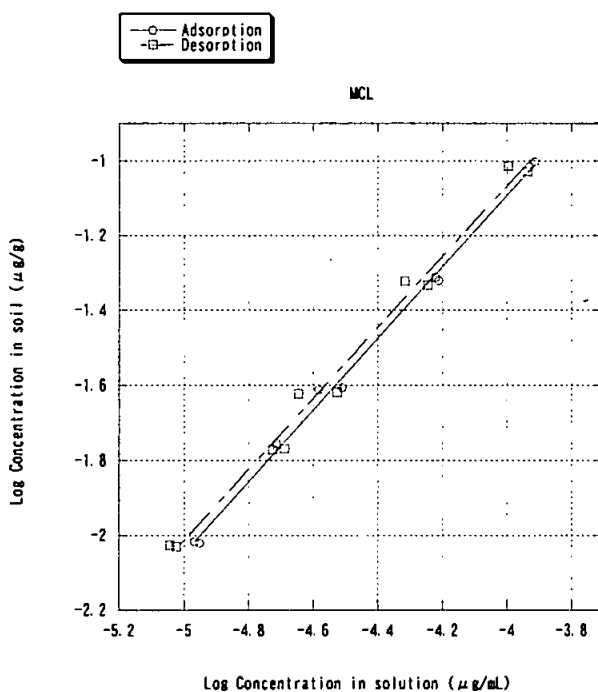


図5 MCL 土壌におけるフルチアニルの吸着および脱着等温式

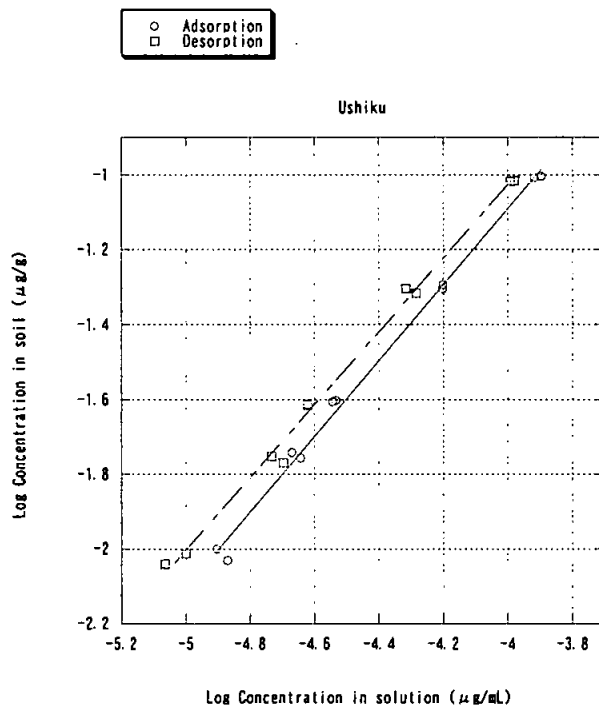


図6 牛久土壌におけるフルチアニルの吸着および脱着等温式



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

2) 放射能回収率

物質収支を表 8 に示した。各土壌について、処理放射能の全体的な平均回収率は 93.8 から 108.8%であった。

表 8 [  $-^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを処理した土壌からの処理放射能の回収率 (%)

試験濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	土壌名	吸着段階の上清	脱着段階の上清	アセトン抽出液	燃焼残渣	物質収支
0.0004	SK179618	6.5	4.6	91.3	ND	102.4
	SK566696	7.1	4.8	95.6	ND	107.5
	Matanuska	4.0	2.8	96.7	ND	103.5
	MCL	2.6	2.2	94.4	ND	99.2
	牛久	3.3	2.1	97.2	ND	102.6
0.0007	SK179618	6.8	4.8	93.0	4.2	108.8
	SK566696	5.5	4.6	91.2	ND	101.3
	Matanuska	3.0	2.4	90.5	ND	95.9
	MCL	2.7	2.8	81.0	9.0	95.5
	牛久	3.1	2.7	92.1	5.1	103.0
0.001	SK179618	5.5	4.4	95.6	2.4	107.9
	SK566696	5.7	4.8	93.2	ND	103.7
	Matanuska	3.2	2.4	98.2	ND	103.8
	MCL	3.0	2.9	81.8	10.0	97.7
	牛久	2.8	2.3	92.7	5.0	102.8
0.002	SK179618	6.1	5.1	86.9	2.3	100.4
	SK566696	6.5	4.5	88.0	2.5	101.5
	Matanuska	3.1	2.3	90.3	1.8	97.5
	MCL	2.9	2.3	82.7	9.9	97.8
	牛久	3.0	2.3	86.4	4.8	96.5
0.004	SK179618	5.6	4.8	85.0	3.0	98.4
	SK566696	5.9	5.1	81.2	1.6	93.8
	Matanuska	3.2	2.6	88.8	3.0	97.6
	MCL	2.8	2.8	80.4	11.3	97.3
	牛久	3.0	2.5	85.6	6.0	97.1

ND: '検出せず' を意味する

## 6. 代謝分解のまとめ

フルチアニルのほ乳動物（ラット）、植物（ぶどう、りんご、きゅうり、レタス）、土壌および水中における代謝・分解・運命の要約は下記の通りであり、推定代謝分解経路を図6-1に、結果の概要を表6-1~6-3に示した。

### 動物代謝：

[ $^{14}\text{C}$ ]-および [ $^3\text{H}$ ]-フルチアニルのラットに対する低用量での単回投与試験において、血漿中では投与後 13 時間および 3 時間以内に、全血中では投与後 8 時間および 5 時間以内に、それぞれ平均最大濃度 ( $C_{\max}$ ) に達した。平均最終消失半減期 ( $t_{1/2\text{elim}}$ ) は、血漿中では 22.3 時間および 26.1 時間、全血中では 68.6 時間および 35.0 時間であった。 [ $^{14}\text{C}$ ]-および [ $^3\text{H}$ ]-フルチアニルの高用量投与においては、血漿中および全血中の放射能濃度に差が生じ、フルチアニルまたはその代謝物は血液中の細胞画分と親和性を有することが示唆された。このため、薬物動態の結果に変動が生じ、 [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの投与後、血漿では 1 例を除き全採取時点で定量限界値未満となった。全血中では投与後 3.5 時間以内に  $C_{\max}$  に達し、 $t_{1/2\text{elim}}$  は 39.7 時間となった。 [ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルの高用量投与においては、血漿で投与後 1 時間に  $C_{\max}$  に達したが、6 時間には定量限界値未満となった。雄の全血中では変動が大きいため  $C_{\max}$  を求めることは出来なかったものの、雌では投与後 5.5 時間で  $C_{\max}$  に達し、 $t_{1/2\text{elim}}$  は 15.4 時間となった。

予備試験では、呼気中の [ $^{14}\text{C}$ ]-二酸化炭素に顕著な排泄は認められなかった (0.04% 未満)。

単回投与後の吸収および排泄試験では、放射能の回収率は 92% 以上となり、ほぼ定量的であった。主として糞に排泄され (予備試験を含めて 70~95%)、また糞に排泄された放射能の 54~77% (低用量)、80~89% (高用量) がフルチアニルであった。放射能の排泄は速く、カーカスと組織とを合わせた回収率は 2% 未満であり、試験最終時点 (120 時間) で排泄がほぼ完了していた。尿および組織からの回収放射能より算出したフルチアニルの吸収率は、低用量では最大 20% であり、高用量では 2% であった (高用量では吸収経路が飽和した)。反復投与後 (投与用量は単回投与試験における低用量に相当) 120 時間の排泄収支試験では、放射能の回収率は 98% 以上であった。放射能は速やかに糞に排泄され (86~90%)、69~81% がフルチアニルであった。また、尿、組織およびカーカスから回収された放射能は、それぞれ 7~11%、0.1% 未満および 0.3% 未満であった。単回投与後の組織分布試験では、放射能の吸収は比較的速く、また組織中で広範に分布し、初回の採取時には全ての組織で定量可能な量の放射能を検出した。低用量投与では時間の経過と共に放射能は速やかに減衰した。高用量投与では明確な減衰は認められず、排泄経路が飽和したと考えられたが、投与後 48 時間では組織の多くが定量限界値未満となり、蓄積性は認められなかった。低用量 (投与後 120 時間) では、顕著な量の放射能を含む組織はなく、高用量 (投与後 120 時間) では、肝臓、腎臓および脂肪組織から検出される傾向にあった。反復投与後の組織においては、投与後 120 時間で肝臓、腎臓、甲状腺および肺から放射能が検出される傾向にあったが、多くの組織で定量限界値未満であり、顕著な量の放射能を含む組織はなく蓄積性は認められなかった。胆汁排泄試験では、両標識体の低用量投与を行った。胆汁排泄の雌雄平均は、 [ $^{14}\text{C}$ ]-および [ $^3\text{H}$ ]-フルチアニル投与でそれぞれ約 10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

および約 7%であった。この試験での尿への排泄は雌雄平均でそれぞれ約 4 および約 6%となった。手術を施されていないラットに [  $^{14}\text{C}$  ]-および [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを投与した場合の尿への排泄 (雌雄平均それぞれ 6.1 および 17.7%) と比較することにより、 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを投与した場合は胆汁に排泄された放射能が、一部再吸収されて主に尿に再排泄され、 [  $^{14}\text{C}$  ]-フルチアニルを投与した場合には、胆汁に排泄された放射能は主に糞へ排泄されることが推定された。

尿の加水分解試験では、2 化合物以上の抱合体の存在が示唆され、また  $\beta$ -グルクロニダーゼを用いた酵素脱抱合体では、尿および胆汁中に硫酸抱合体が存在する可能性が示唆された。

単回投与

試験においては、血漿中および全血中の薬物動態、放射能の排泄速度、排泄経路、組織分布、胆汁排泄および代謝物プロファイルに雌雄間で顕著な差は認められなかった。反復投与試験においては、代謝物プロファイリングには性別による顕著な差はなく、尿より  $^{14}\text{C}$  が、糞より  $^{14}\text{C}$  がそれぞれ同定された。  $^{14}\text{C}$  は投与量の 5.5~10.8%であった。単回投与および反復投与試験において代謝物プロファイルはほぼ同様であった。反復投与と単回投与による結果の差は極く僅かであり、違いは動物の個体差に起因し、反復投与による代謝酵素の誘導または阻害はなかったと考えられた。

植物代謝 :

ぶどうには懸濁剤、りんご、きゅうりおよびレタスには乳化剤をそれぞれ茎葉散布した。放射能の植物体内への移行はわずかであり、きゅうり果実を除き (最終処理後 15 日の表面洗浄液で、放射能は 22.6~34.8%TRR であり、フルチアニルは 21.7~34.7%TRR であった)、その大部分は試験期間を通して表面洗浄液から回収され (61.0~88.2%TRR)、最も主要な放射能の成分はフルチアニル (47.0~86.7%TRR) であった。

土壌代謝：

フルチアニルの土壌吸着係数  $K_{Fadsoc}$  は、5種類の土壌の平均で 35492 であった（中央値 22218）。移動性分類は non-mobile (Hollis) または immobile (McCall) に分類され、土壌中ではほとんど移動しないことが示された。

フルチアニルのアセトニトリル溶液を土壌表面に滴下した試験系（暗黒下）では、フルチアニルの半減期 (DT-50) は 310 から 375 日（土壌 4 種類）であった。処理後 120 日の土壌（4 種類）において、二酸化炭素に分解された放射能は 0.3~2.6% TAR であり、その他の揮発性放射能は 0.2% TAR 以下であった。処理後 120 日の土壌残渣（土壌 1 種類）は、平均で 12% TAR であり、これをフルボ酸（1.5%）、フミン酸（1.5%）、フミン（8.1%）画分に分類した。処理後 120 日の土壌（4 種類）において、フルチアニルは 66.4~77.7% TAR に減少し、3 個の土壌代謝物を同定した。

土壌表面上の光分解試験では、分解速度は二相性を示した。第 1 相（土壌表面）での半減期 (DT-50) は 5 日であり、第 2 相（土壌中）では 1345 日であった。二相性全体での DT-50 は 758.11 日であったが、本試験ではフルチアニルのアセトニトリル溶液を土壌表面に滴下していることから、多くの被験物質が土壌中に浸透したためであるが、 $K_{oc}$  の値によるとフルチアニルはほとんど土壌中で移動しないため、環境中では土壌表面上に留まり、速やかに太陽光によって分解するものと考えられた。

加水分解：

[ $^{14}\text{C}$ ]-フルチアニルを用い、50℃で5日間加水分解試験を行った結果、pH 4、7 および 9 のいずれの水溶液においても加水分解率は 10%未満であった。このことから、25℃での半減期は 1 年以上と推定され、環境中においては、フルチアニルは加水分解に対して安定に存在することが明らかとなった。

水中光分解：

米国および英国での夏の太陽光に換算した光強度下において、フルチアニルの DT-50 は、自然水中で約 1.2 日、緩衝液中では約 1.0 日であった。光強度を日本の春の太陽光に換算した場合での DT-50 は、自然水中で約 3.8 日、緩衝液中で約 3.3 日となり、いずれも速やかに分解するものと推定された。これに対して、暗対照区ではフルチアニルは安定であり、処理後 30 日で 86.8~95.7%を回収した。

以上を総括すると、フルチアニルは動物において一部は吸収され代謝を受けるものの、大部分は未変化体としてそのまま主に糞に排泄された。吸収されたフルチアニルは、代謝分解を受け、速やかに尿および糞に排泄され、組織への蓄積性はないと考えられた。植物ではその大部分は植物体内に移行すること

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

なく植物表面上に留まり、緩やかに代謝分解を受けた。また、土壌中では安定であり代謝分解は緩慢であるが、光照射を受ける土壌表面では速やかに分解した。土壌吸着係数より、フルチアニルは土壌中でほとんど移行しないことが確認されており、環境中では土壌表面上に留まり、速やかに分解するものと考えられた。水中においても、暗条件では酸およびアルカリ条件においても安定であったが、光分解試験では速やかに分解した。以上より、フルチアニルの主な分解要因は光であり、環境中で残留する可能性は低いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

図6-1 フルチアニルの推定代謝分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表6-1 代謝分解の概要



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 6 - 2 代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表6-2 代謝分解の概要(続き)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表6-3 代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 6 - 3 代謝分解の概要 (続き)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(IX. 代謝)

表 6 - 3 代謝分解の概要 (続き)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

(開発年表)

[付] フルチアニルの開発年表