

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 代謝物を用いた試験成績

以下の代謝物について、ラットにおける急性経口毒性試験および細菌を用いる復帰突然変異試験を行った。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

(1) 急性毒性

1) () のラットを用いた急性経口毒性試験
(資料 No.T-33)

試験機関 :

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley CD ラット (CrI:CD(SD)IGS BR) 、雌 11 匹
試験開始時 8~11 週齢、投与前体重 196~212g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 上げ下げ法 (OECD ガイドライン No.425)

投与方法 : 検体を落花生油 BP に懸濁し、1 回強制経口投与した。投与量は 10 mL/kg とした。

「上げ下げ法」に従って、最初の 1 例に 2000 mg/kg を投与して観察を行い、観察結果に基づいて順次 2000mg/kg を 4 例に投与した (限度試験)。限度試験の結果 (5 例中 3 例が死亡) から、LD50 推定値よりも下の用量として 550mg/kg を設定した。次に、550mg/kg と 2000mg/kg の投与量を上げ下げし、6 例の動物のうち 5 回逆転が生じたので試験を終了した。

試験項目 : 動物の死亡の有無および一般状態の観察は、投与後 1/2、1、2、4 時間および投与後 14 日間は 1 日 1 回行った。

体重は、絶食前、投与前 (試験 0 日)、投与 7 および 14 日後に測定した。

肉眼的病理検査は、死亡動物および観察期間終了後の全生存動物について実施した。

結果 :

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	550、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) [95%信頼限界]	1049 [550~2000]
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 1/2 時間から開始 投与後 4 日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	550
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	550

2000 mg/kg を投与した 8 例中 6 例が死亡あるいは切迫屠殺した。550 mg/kg を投与した 3 例は死亡が認められなかった。

一般状態の変化として、2000mg/kg 投与で円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、下痢、呼吸数減少、呼吸困難、運動失調、四肢の蒼白、排尿過多、脱水症状、削瘦、腹部膨満およびつま先歩行が観察された。550mg/kg 投与では異常は観察されなかった。

生存動物の体重は、投与後 7 日および 14 日ともに全例で増加した。

死亡動物の肉眼的病理検査では、肺に出血および異常な赤色化、肝臓および腎臓の暗色化、胃の非腺部に出血、切迫屠殺した動物ではガスによる胃の膨満が認められた。生存動物の肉眼的病理検査では異常所見は認められなかった。

(2) 変異原性

1) () の細菌を用いる復帰突然変異試験
(資料 No.T-34)

試験機関 :

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P/pKM101, WP2PuvrA/pKM101) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下において Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解し、100~5000µg/プレートの範囲の 6 段階濃度で実施した。DMSO のみの陰性対照と既知変異原化合物の陽性対照を各菌株に設定し比較に用いた。

検体および陽性対照は 3 連制、溶媒対照は 5 連制とした。

1 回目試験は、S-9 mix 存在下および非存在下ともプレート法で、2 回目試験は S-9 mix 存在下はプレインキュベーション法、S-9 mix 非存在下はプレート法で実施した。1 回目試験の S-9 mix 非存在下において、TA1535 および TA1537 株の中用量 (500 あるいは 1000µg/プレート) で復帰変異コロニー数が用量に依存しないものの増加がみられたため、確認するために TA1535 および TA1537 株について再度試験を行った。

用量設定根拠 :

判定基準 : 復帰変異コロニー数/プレートの平均値が、溶媒対照の 2 倍以上であり、用量関連性の増加が明らかに認められるとき、検体は復帰突然変異原性について陽性と判定した。

試験結果 : 試験結果を表 1、2 および表 4 に示した。

検体処理群では、1 回目および 2 回目試験の S-9 mix の存在下あるいは非存在下で、いずれの菌株および濃度においても溶媒対照と比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(表 2)。さらに、確認するために 100~5000 µg/プレート の範囲で TA1535 および TA1537 株を用いて S-9 mix 非存在下 (プレート法) で再度試験を実施したが、両菌株ともいずれの濃度においても復帰変異コロニー数に増加は認められず、再現性が確認された (表 4)。

陽性対照では、S-9 mix の存在下および非存在下でそれぞれ復帰変異コロニー数に顕著な増加が認められた。

2 回目試験において、S-9 mix 存在下 (プレインキュベーション法) で WP2/pKM101 株を用いた場合に、陽性対照物質とした 2-アミノアントラセン (2AA) の変異コロニー数の溶媒対照比が 1.1 と低く (2AA の変異コロニー数は 148.0、溶媒対照の変異コロニー数は 129.8)、陽性の判断基準である溶媒対の変異コロニー数の 2 倍以上の増加 (溶媒対照比 2 以上) が得られなかった (表 2)。しかしながら、本試験と同日に実施した復帰変異試験では、WP2/pKM101 株を用いた場合に S-9 mix 存在下 (プレート法) において、陽性対照物質の 2AA の復帰変異コロニー数は、溶媒対照の 4.2 倍の増加が認められており、陽性を示した (表 3) ことから、S-9 mix 存在下で WP2/pKM101 株を用いた 2AA の変異コロニー数が低かったことは偶発的なものと考えられた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の存在下および非存在下の本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1.1 回目試験結果 (プレート法)

(表中の数値は平均値)

S-9 mix の 有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2P/ pKM101	WP2PuvrA/ pKM101	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)#	—	92.8	7.8	45.2	142.0	17.8	5.6
	SYN 500003	100	97.3	6.3	48.7	142.0	27.3	6.3
		200	99.0	7.3	44.7	148.3	21.3	6.0
		500	109.0	19.3	44.0	156.7	21.0	9.7
		1000	86.3	14.0	46.0	141.3	21.7	11.7
		2500	45.0	7.0	30.3	118.7	9.7	9.3
		5000	8.0*	0.3*	52.3*	28.7*	6.3*	1.7*
	陽性対照	名称	NaZ	NaZ	MMC	ENNG	DR	ICR191
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0
		コロニー数/ プレート	1069.3	966.3	499.3	460.5	498.0	174.0
+	溶媒対照 (DMSO)#	—	145.6	14.8	71.2	174.4	26.4	19.4
	SYN 500003	100	159.0	15.0	61.7	191.3	24.3	25.0
		200	147.0	11.3	83.0	196.3	23.7	22.3
		500	141.7	13.0	72.7	188.7	27.3	21.0
		1000	129.0	17.7	70.7	149.7	22.0	19.7
		2500	140.3	14.7	67.7	174.0	22.7	22.3
		5000	124.0	11.0	65.0	176.7	14.0	17.3
	陽性対照	名称	2AA	2AA	2AA	BP	2AA	2AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1.0	2.0	20	5.0	1.0	2.0
		コロニー数/ プレート	530.7	259.0	277.0	951.3	1072.3	112.7

* 発育阻害

: DMSO 100 μL

NaZ : アジ化ナトリウム

DR : ダウノマイシン

ENNG : *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン

BP : ベンゾ[a]ピレン

ICR191 : アクリジン

MMC : マイトマイシン C

2AA : 2-アミノアントラセン

表 2.2 回目試験結果 (-S-9mix : プレート法、+S-9mix : プレインキュベーション法) (表中の数値は平均値)

S-9 mix の有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2P/pKM101	WP2PuvrA/pKM101	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)#	—	87.6	6.0	34.8	111.0	38.2	13.0
	SYN 500003	100	90.3	7.3	48.3	127.3	42.0	15.7
		200	91.0	8.3	52.7	110.0	38.3	13.0
		500	99.3	8.7	47.0	119.0	36.7	13.7
		1000	96.3	6.3	41.0	97.7	31.3	13.7
		2500	48.0	5.7	27.0	75.7	16.0	9.7
		5000	17.0*	0.0*	3.3*	11.3*	1.0*	3.3*
	陽性対照	名称	NaZ	NaZ	MMC	ENNG	DR	ICR191
		濃度 (µg/プレート)	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0
コロニー数/プレート		1098.3	890.0	371.7	504.7	909.0	396.3	
+	溶媒対照 (DMSO)#	—	110.4	8.4	129.8	206.4	51.4	17.6
	SYN 500003	100	103.7	14.3	111.0	221.3	56.0	21.7
		200	115.0	14.7	112.3	221.0	47.7	15.0
		500	113.3	11.3	112.7	212.7	61.3	11.7
		1000	110.0	12.0	109.7	193.3	56.3	21.7
		2500	104.7	9.7	111.3	197.7	64.0	18.3
		5000	106.3	8.0*	115.7	242.7	54.3	11.0*
	陽性対照	名称	2AA	2AA	2AA	BP	2AA	2AA
		濃度 (µg/プレート)	1.0	2.0	20	5.0	1.0	2.0
コロニー数/プレート		383.7	170.7	148.0	621.3	993.7	125.3	

* 発育阻害

: DMSO 100µL

NaZ : アジ化ナトリウム

DR : ダウノマイシン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン

BP : ベンゾ[a]ピレン

ICR191 : アクリジン

MMC : マイトマイシン C

2AA : 2-アミノアントラセン

表 3. 参考 : 本試験と同時期に実施された復帰変異試験における S-9 mix 存在下での WP2/pKM101 の DMSO および 2AA の復帰変異コロニー数 (プレート法)

S-9 mix (+)	菌株	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート	溶媒対照比
	WP2/pKM101	DMSO	—	112.4	—
		2AA	20	468.7	4.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4.3 回目試験結果 (プレート法) (表中の数値は平均値)

S-9 mix の 有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基対置換型	フレームシフト型
			TA1535	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	—	6.4	8.2
	SYN 500003	100	5.3	8.3
		200	6.0	5.0
		500	8.7	7.0
		1000	7.7	8.7
		2500	8.0	3.0
		5000	0.7*	0.0*
	陽性対照	名称	NaZ	ICR191
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2.0	2.0
		コロニー数/ プレート	933.7	192.0

* 発育阻害

: DMSO 100 μL

NaZ : アジ化ナトリウム

ICR191 : アクリジン

(資料 No.T-36)

3) () のマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた
遺伝子突然変異試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

試験方法：マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン (TFT) 存在下でのコロニー増殖を指標とするチミジンキナーゼ (TK) 遺伝子座の突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、1 回目は S9 mix 存在下および非存在下ともに 140.4~2246.0 μ g/mL の範囲の 5 濃度、2 回目は S-9 mix 存在下および非存在下ともに 280.8~2246.0 μ g/mL の範囲の 5 濃度で、細胞を 4 時間処理した。試験はマイクロウェル法を用いて、発現期間 48 時間とした。

用量設定根拠：

判定基準；検体処理による突然変異コロニー数が、溶媒対照の突然変異コロニー数と global evaluation factor (126) の和を上回る値であり、統計学的に用量依存性が認められた場合に、陽性と判定した。

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

2 回の試験では、S9 mix 存在下および非存在下のいずれにおいても、検体投与群に突然変異頻度の増加は認められなかった。

一方、陽性対照であるメタンスルホン酸メチルでは S9 mix 非存在下において、また、シクロホスファミドでは S9 mix 存在下において、いずれの試験においても突然変異頻度の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断された。

表 1. 試験 1 (発現期間 48 時間) の結果

試験	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix の有無	相対細胞 ^{a)} 生存率 1 (%)	相対細胞 ^{b)} 増殖率 (%)	突然変異コロニ ー数/細胞 10^6 個	判定 ^{c)} 基準値
培養 1	溶媒対照 ^{d)}	0	—	100.0	100.0	95	221
	検体	140.4	—	87.3	127.4	65	
		280.8	—	101.8	89.9	57	
		561.5	—	85.9	121.5	65	
		1123.0	—	90.2	179.1	40	
		2246.0	—	62.7	98.5	51	
	陽性対照 ^{e)}	19.5	—	69.3	23.9	306	
	溶媒対照 ^{d)}	0	+	100.0	100.0	69	195
	検体	140.4	+	93.0	84.2	61	
		280.8	+	118.1	92.8	59	
		561.5	+	97.1	82.4	42	
		1123.0	+	75.1	63.2	51	
		2246.0	+	79.5	63.0	53	
	陽性対照 ^{f)}	3.0	+	73.0	56.5	140	
	4.5	+	32.7	24.1	421		
培養 2	溶媒対照 ^{d)}	0	—	100.0	100.0	98	224
	検体	140.4	—	61.9	104.6	76	
		280.8	—	57.1	153.0	52	
		561.5	—	66.1	139.5	96	
		1123.0	—	60.9	109.1	74	
		2246.0	—	38.0	71.1	61	
	陽性対照 ^{e)}	19.5	—	65.0	64.5	293	
	溶媒対照 ^{d)}	0	+	100.0	100.0	55	181
	検体	140.4	+	59.7	108.0	52	
		280.8	+	91.6	95.2	57	
		561.5	+	91.6	146.7	42	
		1123.0	+	101.5	100.5	56	
		2246.0	+	65.1	69.3	30	
	陽性対照 ^{f)}	3.0	+	56.3	64.6	122	
	4.5	+	32.2	26.2	292		

統計解析：最小二乗法（有意差なし）

- a)：相対細胞生存率 1；4 時間処理後の生存率（溶媒対照に対する割合 (%)）。
- b)：相対細胞増殖率；48 時間の発現期間後の増殖率（溶媒対照に対する割合 (%)）
- c)：global evaluation factor(126)+溶媒対照の突然変異コロニー数/細胞 10^6 個
- d)：ジメチルスルホキシド
- e)：メタンサルホン酸メチル
- f)：シクロホスファミド

表 2. 試験 2 (発現期間 48 時間) の結果

試験	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix の有無	相対細胞 ^{a)} 生存率 I (%)	相対細胞 ^{b)} 増殖率 (%)	突然変異コロニ ー数/細胞 10^6 個	判定 ^{c)} 基準値
培養 1	溶媒対照 ^{d)}	0	—	100.0	100.0	51	177
	検体	280.8	—	77.6	70.1	42	
		561.5	—	71.0	73.8	66	
		1123.0	—	90.5	67.5	63	
		1684.5 ^P	—	25.3	15.4	62	
		2246.0 ^P	—	55.7	63.9	48	
	陽性対照 ^{e)}	19.5	—	62.4	30.8	339	
	溶媒対照 ^{d)}	0	+	100.0	100.0	72	198
	検体	280.8	+	107.4	143.0	92	
		561.5	+	218.2	144.7	76	
		1123.0	+	187.4	196.9	68	
		1684.5	+	181.5	118.9	96	
		2246.0 ^P	+	61.3	30.6	90	
	陽性対照 ^{f)}	3.0	+	87.8	96.5	219	
	4.5	+	138.7	44.8	406		
培養 2	溶媒対照 ^{d)}	0	—	100.0	100.0	88	214
	検体	280.8	—	72.9	74.3	89	
		561.5	—	56.4	49.1	91	
		1123.0	—	64.3	53.9	74	
		1684.5 ^P	—	56.4	51.2	32	
		2246.0 ^P	—	23.5	15.0	68	
	陽性対照 ^{e)}	19.5	—	97.2	19.8	340	
	溶媒対照 ^{d)}	0	+	100.0	100.0	100	226
	検体	280.8	+	100.0	91.8	100	
		561.5	+	107.3	91.1	91	
		1123.0	+	136.8	107.9	53	
		1684.5	+	107.3	133.1	78	
		2246.0 ^P	+	95.8	104.4	123	
	陽性対照 ^{f)}	3.0	+	78.2	65.5	456	
	4.5	+	36.1	28.2	496		

統計解析：最小二乗法（有意差なし）

a)：相対細胞生存率 I；4 時間処理後の生存率（溶媒対照に対する割合 (%)）。

b)：相対細胞増殖率；48 時間の発現期間後の増殖率（溶媒対照に対する割合 (%)）。

c)：global evaluation factor(126)+溶媒対照の突然変異コロニー数/細胞 10^6 個

d)：ジメチルスルホキシド

e)：メタンスルホン酸メチル

f)：シクロホスファミド

P：析出

(資料 No. T-37)

5) () のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

報告書番号：

検体の純度：

試験方法：健康な 2 名のドナーから得られた培養ヒトリンパ球を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 200 個 (2 連で各 100 個) の分裂中期像について行い、2 試験 (ドナー 1 の血液を用いた 1 試験とドナー 2 の血液を用いた 1 試験) を実施した。

判定基準；溶媒対照と比較して、用量段階に伴う染色体異常細胞数の有意な増加が認められ、かつ、試験施設の背景データよりも多いときに、陽性と判定した。

用量設定根拠；

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

試験 1 では、S-9 mix の存在下および非存在下ともに染色体異常細胞数の増加は認められなかった。試験 2 の S-9 mix 存在下では、染色体異常細胞数の増加は認められなかったが、S-9 mix 非存在下において、734.2µg/mL 以上の濃度で、染色体異常細胞数の用量段階に伴う増加が認められ、異常細胞率 (5.0~38.0%) は試験施設の背景データの範囲 (0.0~3.0%) を上回り、統計学的有意差もみられた。

陽性対照として用いたエチルメタンサルホネート (EMS) およびシクロホスファミド (CPA) 処理群では、染色体異常を有する細胞の出現率に明らかな増加がみられた。

以上のことから、検体は、本試験条件下において、染色体異常を誘発したと判断された。

表 1. 試験 1 (ドナー1)

検体 処理 時間 (h)	標 本 作 製 時 間 (h)	S-9 mix の 有 無	薬 物	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$)	観 察 細 胞 数	構造異常											1) 異 常 細 胞 (%)	2) 分 裂 指 数 (%)		
						異常を有する細胞数														
						ギャップ		染色分体型				染色体型				その他				
						キ ャ ッ プ	イ ッ キ ャ ッ プ	切 断	断 片	欠 失	交 換	切 断	断 片	欠 失	交 換	多 重 異 常			染 色 体 崩 壊	
4	22	-	溶媒対照 (DMSO)	— ³⁾	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	100.0	
				100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			検体	734.2	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	98.6
					100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
				1285.7	100	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	91.5
					100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
				2250.0	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	65.0
					100	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		陽性対照 (EMS)	770.0	100	1	0	12	0	0	1	3	0	0	0	0	0	*10.5	42.8		
				100	0	0	8	0	0	1	1	0	0	0	0	0				
		+	溶媒対照 (DMSO)	— ³⁾	100	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	100.0	
				100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			検体	734.2	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	104.3	
					100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
				1285.7	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	107.0	
					100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
2250.0	100			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	87.6			
	100			0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
陽性対照 (CPA)	15.0	100	1	0	23	0	0	3	0	0	0	0	0	0	*33.0	28.1				
		100	0	0	9	2	0	3	0	0	0	0	0	0						

1) ギャップを除く異常細胞の割合 (%)。統計解析：Fisher の検定 (* $p < 0.05$)

2) 溶媒対照に対する中期分裂細胞の割合 (%)

3) 0.5% v/v

EMS：エチルメタンサルホネート

CPA：シクロホスファミド

表 2. 試験 2 (ドナー 2)

検体 処理 時間 (h)	標 本 作 製 時 間 (h)	S9 mix の 有無	薬 物	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$)	観 察 細 胞 数	構 造 異 常											1) 異 常 細 胞 (%)	2) 分 裂 指 数 (%)		
						異 常 を 有 す る 細 胞 数														
						ギャップ		染色分体型			染色体型			その他						
						ギャ ップ	イン ギャ ップ	切 断	断 片	欠 失	交 換	切 断	断 片	欠 失	交 換	多 重 異 常			染 色 体 崩 壊	
22	22	-	溶媒対照 (DMSO)	— ³⁾	100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	100.0		
					100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			検体	419.8	100	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	84.7	
					100	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
				734.2	100	0	0	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0	*5.0	62.5	
					100	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0			
				1285.7	100	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*7.5	53.3	
					100	1	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
				2250.0	100	0	0	27	3	0	0	1	3	0	0	0	0	*38.0	33.1	
					100	0	0	17	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
			陽性対照 (EMS)	770.0	100	4	0	7	1	0	16	0	1	0	0	0	*51.0	29.4		
					100	0	0	26	0	0	15	7	0	0	0	0				
			4	+	溶媒対照 (DMSO)	— ³⁾	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	100.0
							100	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0		
検体	734.2	100			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	88.6			
		100			0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0			0		
	1285.7	100			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	84.4			
		100			0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0			0		
2250.0 ^P	100	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	68.5			
	100	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
陽性対照 (CPA)	7.5	100			1	0	4	0	0	0	1	3	0	0	0	*12.5	52.9			
		100			0	0	13	1	0	2	2	1	0	0	0			0		

1) ギャップを除く異常細胞の割合 (%)。統計解析：Fisher の検定 (* $p < 0.05$)

2) 溶媒対照に対する中期分裂細胞の割合 (%)

3) 0.5%v/v

EMS：エチルメタンサルホネート

CPA：シクロホスファミド

P：検体の析出が認められた。

(資料 No.T-38)

6) () のマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

試験機関：

報告書作成年：2013年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：NMRI 雄マウス、体重範囲 30.3～39.1g、開始時 8～10 週齢
1 群 7 匹 (溶媒対照群および陽性対照群は各 5 匹)

試験方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、500、1000 および 2000mg/kg 用量を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与し、24 時間後に屠殺し、大腿骨より骨髄を採取して塗抹標本を作製した。2000mg/kg 用量については、48 時間後にも同様に屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。各動物 2000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について 2000 個の赤血球を数え、多染性赤血球と正染色性赤血球の比を算出した。

陽性対照群にはシクロホスファミドを投与した。

用量設定根拠：

判定基準：小核を有する多染性赤血球数の用量依存的な増加がみられた場合、あるいは 1 つ以上の濃度で明確な増加が認められた場合に、陽性と判定した。

結果：結果の概要を次表に示す。

いずれの用量群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下で、本検体は染色体異常誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果の表

投与後時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	供試 動物数	PCE/NCE ^{a)}	MNPCE ^{b)} (%)	MNPCE (‰)
24	溶媒対照 ^{c)}	0	5	0.55	0.120	1.2
	検体	500	7	0.58	0.093	0.93
		1000	7	0.59	0.057	0.57
		2000	6 ^{c)}	0.59	0.192	1.92
	陽性対照 ^{d)}	40	5	0.58	1.790+	17.9
48	溶媒対照 ^{c)}	0	5	0.61	0.140	1.4
	検体	2000	7	0.58	0.064	0.64

a) : PCE (多染性赤血球) / NCE (正染性赤血球) の比

b) : PCE 2000 個当たりの小核を有する PCE。統計解析 : Mann-Whitney の検定 (+p=0.05)

c) : 1%カルボキシメチルセルロース

d) : シクロホスファミド

e) : 投与後 24 時間に毒性発現により 1 匹死亡。

3. 製 剤

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試 験 機 関 :

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : 23.3%フロアブル

[組成] マンジプロパミド原体 : 23.3 %

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、雌 3 匹

試験開始時 10~11 週齢、体重 193~217g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 検体を 5000mg/kg の用量で胃管を用いて単回強制経口投与した。

「上げ下げ法」に従って、最初の 1 例について 5000 mg/kg を投与して観察を行い、死亡が認められなかったため、残りの 2 例について 5000mg/kg を投与した。

試験項目 : 生死および一般状態の観察は、投与後数時間および投与後 14 日間は 1 日 1 回行った。

体重は、投与前、投与 7 および 14 日に測定した。

肉眼的病理検査は、観察期間終了後に全動物について実施した。

結 果 :

投与方法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡例はなく、一般状態、体重変化および肉眼的病理検査において異常所見は認められなかった。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検 体：23.3%フロアブル

[組成] マンジプロパミド原体：23.3%

試験動物：Wister系ラット(Alpk:AP₁SD)、1群雌雄各5匹

試験開始時 8~12週齢、体重 雄 328~346g、雌 220~241g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を 5000mg/kg の用量で剃毛した背部皮膚に適用し、24 時間にわたり閉塞投与した。投与後、塗布部を温水で洗浄した。

試験項目：試験1日目の適用後は2回、一般状態を観察した。その後試験15日まで毎日1回、一般状態、中毒症状および皮膚刺激性の有無を観察した。

投与前、投与後8および15日に体重を測定し、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

死亡例はなく、一般状態、体重変化および肉眼的病理検査のいずれにおいても異常は認められなかった。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.TF-03)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年

[GLP 対応]

検体: 23.3%フロアブル

[組成] マンジプロパミド原体: 23.3%

試験動物: ニュージーランド白色ウサギ、雌 3 匹

試験開始時 体重 2194~2644g

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.5mL を剃毛した動物の左側腹部 (2.5×2.5cm) に処理し、ガーゼ (2.5×2.5cm) および外科用テープで固定した。処置期間は、約 4 時間とした。

観察項目: 検体除去約 1 時間後、1、2 および 3 日後に適用部位の皮膚反応の程度を Draize の評価基準に従って評価した。

結果: 観察した刺激性の評価を以下に示す。

動物番号	項目	最高評点	投与後時間			
			1 時間	1 日	2 日	3 日
22	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
23	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
82	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	2	1	1	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.7	0.3	0.3	0
	浮腫	4	0	0	0	0

- : 採点していない。

2 動物でごく軽度の紅斑が認められたが、適用 3 日後までに完全に消失した。その他の皮膚刺激性の徴候は、認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギに対してごく軽度の皮膚刺激性を有すると考えられる。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.TF-04)

試験機関：

報告書作成年：2004年

[GLP 対応]

検体：23.3%フロアブル

[組成] マンジプロパミド原体：23.3%

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌3匹

試験開始時 体重 2846～3137g

試験期間：4日間観察

試験方法：検体 0.1mL を左眼に適用した。右眼は無処置 (対照) とした。

観察項目：適用約1時間後、1、2、3および4日後（4日後は1動物のみ）に Draize の評価基準に従って眼反応を採点し、Kay and Calandra (1962) の方法で刺激性を評価した。なお、刺激が消失した動物についてはそれ以降の観察は実施しなかった。

結果：刺激性変化の評価を表1に示した。

項目	最高 評点	適用後時間						
		1時間	1日	2日	3日	4日		
非洗眼群 動物 番号 4F	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	—
		面積	4	0	0	0	0	—
	虹 彩		2	0	0	0	0	—
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	—
		浮腫	4	1	0	0	0	—
		分泌物	3	1	0	0	0	—
	合 計	110	6	0	0	0	—	
動物 番号 6F	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合 計	110	4	2	2	2	0	
動物 番号 7F	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	—
		面積	4	0	0	0	0	—
	虹 彩		2	0	0	0	0	—
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	—
		浮腫	4	1	0	0	0	—
		分泌物	3	1	0	0	0	—
	合 計	110	6	0	0	0	—	
合 計	330	16	2	2	2	0		
平 均	110	5.3	0.7	0.7	0.7	0		

—：採点していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

角膜および虹彩では影響が認められなかった。結膜では全動物で最大で3日間におたりごく軽度の発赤が認められた。その他の刺激性の徴候として、眼および眼周囲における分泌物、眼瞼の発赤および浮腫が認められた。これらは、適用4日以内に完全に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられる。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.TF-05)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : 23.3%フロアブル
[組成] マンジプロパミド原体: 23.3 %

試験動物 : lbm:GOHI (ヒマラヤン系) モルモット、検体処理群 雄 20 匹、対照群 雄 10 匹
開始時体重 439~495g

試験期間 : 48 時間観察

試験方法 : Buehler 法を用いた。
[投与量設定根拠]

感作誘導; 各試験動物の左肩甲部を剃毛し、各動物に未希釈の検体 6 時間閉塞貼付し、以上の処置を週 3 回、3 週間にわたり合計 9 回行った。

対照動物については、精製水のみを用いてパッチの閉塞貼付を行った。

惹 起; 最終感作の 10 日後、動物の腹側部を剃毛し、検体 50% 水溶液 (右側腹部に処置) および 25% 水溶液 (左側腹部に処置) のパッチを貼付し、約 6 時間暴露させた。

観 察; パッチ除去後 24 および 48 時間に以下の基準に従って皮膚反応を評価した。

0 = 肉眼的変化なし

1 = 散在性または斑状の紅斑

2 = 中等度のびまん性紅斑

3 = 強い紅斑および浮腫

結果：皮膚反応の評点を下表に示す。

試験群		動物数	平均皮膚反応評点				陽性反応 動物数	陽性率 (%)
			紅 斑		浮 腫			
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間		
検体 50%溶液 惹起処置	感 作 群	20	0	0	0	0	0	
	非感作群	10	0	0	0	0	0	
検体 25%溶液 惹起処置	感 作 群	20	0	0	0	0	0	
	非感作群	10	0	0	0	0	0	
陽性対照*	感 作 群	20	1.6	1.1	0	0	20	100
	非感作群	10	0	0	0	0	0	0

*：陽性対照は、 α -ヘキシルシンナムアルデヒド 5% ポリエチレングリコール溶液を用いた。

検体 50%および 25%溶液の惹起処置後に感作群および非感作群ともに皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では、感作群で明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、検体は本試験条件下においてモルモットに対し皮膚感作性を有しないと判断された。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
<u>M-01</u> (GLP)	動物代謝	ラット	血中濃度および組織内分布試験 標識マンジプロパミドを 3 および 300mg/kg 単回経口投与	血中濃度 3mg/kg 投与群、雄で T_{max} は投与 8.5 時間後、 $t_{1/2}$ は 18.4 時間、雌で T_{max} は投与 4.5 時間後、 $t_{1/2}$ は 20.2 時間。 300mg/kg 投与群、雄で T_{max} は投与後 24 時間、 $t_{1/2}$ は 32.7 時間、雌の T_{max} は投与 10 時間後、 $t_{1/2}$ は 24.8 時間であった。 組織内分布 肝における半減期は 18~24 時間、腎では 16~22 時間であった。他の組織では放射能の消失速度が速く半減期は求められなかった。 各組織内における残留放射能は投与後 96 時間までに検出限界近くまで減少した。		m-10
<u>M-02</u> (GLP)	動物代謝	ラット	組織内分布および排泄試験 標識マンジプロパミドを 3mg/kg、14 日間、連続経口投与	組織内分布 肝における半減期は二相性を示し前期の半減期は 2.3 日、後期は 4.2 日であった。腎では 8.7 日であった。 その他の組織では放射能濃度が低く、数日で検出限界にまで減少した。 排泄 主排泄経路は、糞中であると考えられる。		m-16
<u>M-03</u> (GLP)	動物代謝	ラット	吸収、分布および排泄試験 標識マンジプロパミドを 3 および 300mg/kg 単回経口投与 および 標識マンジプロパミドを 3 および 300mg/kg 単回経口投与	吸収 吸収率は 3mg/kg 投与で、67~74%、300mg/kg 投与で、30~45% となり用量による吸収率の差が認められた。 分布 投与 168 時間後の各組織中の放射能濃度は、投与量および雌雄にかかわらず検出限界以下または検出限界に近い値を示した。 排泄 主排泄経路は、糞中であると考えられる。		m-19

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-04 (GLP)	動物代謝	ラット	代謝物同定および代謝経路の検討 標識マンジプロパミドを3および300mg/kg 単回経口投与および 標識マンジプロパミドを3および300mg/kg 単回経口投与	尿試料では、 が主要な代謝物であった。糞試料では、未分解のマンジプロパミドが多く認められた。胆汁試料では、 が主要な代謝物であった。代謝の過程で と考えられる。		m-25
M-05 (GLP)	植物代謝	ぶどう	放射能分布、代謝物同定および代謝経路の検討 標識マンジプロパミド 894g a.i./ha (試験 1) および 2650g a.i./ha (試験 2) を茎葉処理 標識マンジプロパミド 876g a.i./ha (試験 3) および 2556g a.i./ha (試験 4) を茎葉処理	果実において、総残留放射能の約 79~90%が表面に分布していた。 総残留放射能の 54~80%が未分解のマンジプロパミドとして存在していた。同定された代謝物は 総残留放射能の %以下であった。代謝の過程で と 考えられる。		m-31
M-06 (GLP)	植物代謝	トマト	放射能分布、代謝物同定および代謝経路の検討 標識マンジプロパミド 867g a.i./ha を茎葉処理 (試験 1) および 150 ppm 溶液を葉部に塗布 (7.5µg a.i./葉) (試験 2)	果実において、総残留放射能の約 50~90%が表面に分布していた。 総残留放射能の 53~80%が未分解のマンジプロパミドとして存在していた。同定された代謝物は 総残留放射能の %以下であった。代謝の過程で と 考えられる。		m-39

資料番号にアンダーラインを付した試験は、
、食品安全委員会で評価済みである。

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-07 (GLP)	植物代謝	レタス	代謝物同定および代謝経路の検討 標識マンジプロパミド 315g a.i./ha を茎葉処理 標識マンジプロパミド 274g a.i./ha を茎葉処理	総残留放射能の 82~94% が未分解のマンジプロパミドとして存在していた。同定された代謝物は 総残留放射能の % であった。 代謝の過程で と 考えられる。		m-46
M-08 (GLP)	植物代謝	ばれい しょ	放射能分布 標識マンジプロパミド 891g a.i./ha (試験 1) および 2637g a.i./ha (試験 2) を茎葉処理 標識マンジプロパミド 912g a.i./ha (試験 3) および 2628g a.i./ha (試験 4) を茎葉処理	葉部における総残留放射能濃度は、塊茎部の約 30~60 倍で、処理放射能の殆んどが葉部に分布していた。葉部では、マンジプロパミドが総残留放射能の % 以上を占め、各代謝物画分は % 以下であった。		m-50
M-09 (GLP)	植物代謝	ばれい しょ	塊茎における代謝物同定および代謝経路の検討 標識マンジプロパミド 891g a.i./ha を茎葉処理 標識マンジプロパミド 912g a.i./ha を茎葉処理	塊茎において、 総残留放射能の % を占めていた。これらの代謝物は、 と考えられる。これらの代謝物は、 と考えられる。		m-56
M-20 (GLP)	植物代謝	ばれい しょ	種子処理における塊茎の代謝物同定および代謝経路の検討 標識および 標識マンジプロパミド 6.275 mg a.i./種子を種芋処理	塊茎において、総残留放射能の 5.5~11.5% が未分解のマンジプロパミドとして存在していた。塊茎中の代謝物として が検出され、最大でそれぞれ総残留放射能の % を占めていた。		m-62

資料番号にアンダーラインを付した試験は、
、食品安全委員会で評価済みである。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-10	土壌代謝	好氣的 湛水条件		本剤は、水田において使用する予定がないため、試験を省略した。		m-67
M-11 (GLP)	土壌代謝	シルト 質壤土	好氣的、好氣的／嫌氣的 および好氣的滅菌条件 標識マンジプロパミドを 乾土当り 0.4 mg/kg 処理	好氣的条件下での半減期は 19 日、DT ₉₀ は 64 日であった。 好氣的／嫌氣的条件下での半減期は 158 日、DT ₉₀ は 526 日であった。 好氣的条件下では CO ₂ が主要な代謝物であった。その他に好氣的条件および好氣的／嫌氣的条件下で代謝物が同定されたが、試験期間を通じて処理放射能の %以下であった。		m-68
M-12 (GLP)	土壌代謝	壤土／ シルト 質壤土	好氣的、好氣的／嫌氣的 および好氣的滅菌条件 標識マンジプロパミドを 乾土当り 0.4 mg/kg 処理	好氣的条件下での半減期は 26 日、DT ₉₀ は 87 日であった。 好氣的/嫌氣的条件下での減衰は 2 相性を示し、半減期は 179 日、DT ₉₀ は 587 日であった。好氣的条件下では CO ₂ が主要な代謝物であった。その他に好氣的条件および好氣的／嫌氣的条件下で代謝物が同定され、試験期間を通じて処理放射能の %以下であった。		m-73
M-13 (GLP)	土壌代謝	壤質砂土 および シルト 質壤土	好氣的条件 標識マンジ プロパミドを乾土当り 0.2、0.4、0.6、0.9、1.2 およ び 1.5mg/kg 処理	半減期は 13～131 日、DT ₉₀ は、42～435 日となり、処理濃度の増加に伴って長くなる傾向を示した。また、試験土壌の違いによる差も認められた。 主要な代謝物は であつた。 が同定されたが、いずれの試験条件でも試験期間を通じて処理放射能の %以下であった。		m-79

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-14 (PC-13) (GLP)	加水分解 動態試験	緩衝液	試験濃度： 標識マンジプロバミド 0.98 ppm。 予備試験：50℃、pH4、5、 7 および 9。試験開始 0、 1、4、5 および 7 日後に試 料採取。本試験：25℃、 pH5、7 および 9。試験開 始 0、15 および 32 日後に 試料採取。	回収された放射能はマンジプロ バミドとして検出され、試 験期間を通じて処理放射能の 10%以上の分解は認められな かった。		m-86
M-15 (PC-14) (GLP)	水中光分解 動態試験	緩衝液	試験濃度は、 標識マンジ プロバミド 1.0 µg/mL、 試験溶液は pH7 のリン 酸緩衝液とした。 キセノンランプ 30W/m ² (300~400 nm) 光照射 開始 0、24、48、72、169、 239 および 336 時間後の 試料を採取。	試験条件下におけるマンジプロ バミドの半減期は、33.5 時 間と算出され、東京の春季太 陽光下では、5.4 日間に相当 した。代謝物画分が認め られたが、いずれも処理放 射能の %以下であり濃度が 低く同定出来なかった。		m-88
M-16 (PC-15) (GLP)	水中光分解 動態試験	滅菌 自然水	試験濃度は、 標識マンジ プロバミド 1.01µg/mL。 キセノンランプ 48W/m ² (300~400 nm) 光照射開 始 0、3、6、16、24、29、 48、93 および 168 時間 後の試料を採取。	試験条件下におけるマンジプロ バミドの半減期は、20 時間 と算出され、東京の春季太陽 光下では、5 日間に相当し た。主要な代謝物は で、試験期間を通 じていずれも処理放射能の 5%以下であった。		m-91
M-17 (PC-11) (GLP)	土壌吸脱着	供試土壌：壤土/シルト質壤土 (スイス)、壤質砂土 (ドイツ)、シ ルト質埴壤土 (フランス)、およ びシルト質壤土 (スイス) 試験溶液： 標識マンジプロバミド 0.01、 0.05、0.1、0.2 および 0.5ppm の 0.01M塩化カルシウム溶液	吸着平衡定数 (K) = 20.3、12.9、12.6、53.2 有機炭素吸着係数 (Koc) = 782、1294、1067、1064			m-95
M-18 (PC-12) (GLP)	土壌吸脱着	供試土壌：火山灰砂壤土 (群馬) 試験溶液： 標識マンジプロバミド 0.01、 0.05、0.1、0.2 および 0.5ppm の 0.01M塩化カルシウム溶液	吸着平衡定数(K) = 20.3 有機炭素吸着係数(Koc) = 535			m-98
M-19 (PC-10) (GLP)	生物濃縮性	供試魚種：ファットヘッドミノ ー (<i>Pimephales promelas</i>) ①水中濃度 3.2ppb、8 日間暴露 ②水中濃度 32ppb、8 日間暴露	①消失期間 8 日間で BCF=35 (魚全体)、320 (脂質中) ②消失期間 8 日間で BCF=48 (魚全体)、440 (脂質中)			m-100

資料番号にアンダーラインを付した試験は、

、食品安全委員会で評価済みである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名またはコード名	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名またはコード名	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名またはコード名	化学名	構造式	由来

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ラットにおける代謝試験（血中濃度および組織内分布）

(資料 No.M-01)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試動物：Wistar系ラット(Alpk:AP_rSD)、第1期：各群雌雄9匹(2群)、第2期：各群雌雄15匹(2群)、平均体重196~252g

試験方法：標識および非標識マンジプロパミドを1%カルボキシメチルセルロース水溶液(1%CMC)に溶解させて単回強制経口投与した。

単回経口投与後の無影響量および軽度の毒性作用を引き起こす用量として3および300mg/kgの名目投与量を選択した。

実際の投与量は、低用量では2.96~2.97 mg/kg、高用量では292~306 mg/kgであった。

試料採取については、下表に従って実施した。

試験期	試験群	動物数(匹)	投与量(mg/kg)	試料採取
第1期	1	9	3	投与2, 4.5, 6.5, 8.5, 9.5, 13, 18, 24, 34, 48および72時間後に各群3匹ずつ、尾静脈から血液採取し血中濃度を測定
	2	9	300	
第2期	3	15	3	投与8, 24, 48, 72および96時間後に各群3匹ずつ屠殺し、副腎、脳、心、肝、肺、卵巣、脾、胸腺、甲状腺、精巣、子宮、腹部脂肪、大腿骨、筋肉および全血を採取
	4	15	300	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

血漿については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で残留放射能を直接測定した。全血、骨および脾についてはサンプルオキシダイザーによる酸化後にLSCで残留放射能を測定した。肝および腹部の脂肪については均質化後、Soluen-350で可溶化し、他の組織はそのままSoluen-350で可溶化し、LSCで測定した。

測定結果に基づいて、放射能の最高血中濃度到達時間 (T_{max})、血中の消失半減期 ($t_{1/2}$) および各組織中における消失半減期 ($t_{1/2}$) を求めた。

結果：血中における放射能濃度の推移を表1および図に示す。

3 mg/kg の用量において、雄の T_{max} は投与後 8.5 時間、 $t_{1/2}$ は 18.4 時間、雌の T_{max} は投与後 4.5 時間、 $t_{1/2}$ は 20.2 時間であった。

300mg/kg の用量において、雄の T_{max} は投与後 24 時間、 $t_{1/2}$ は 32.7 時間、雌の T_{max} は投与後 10 時間、 $t_{1/2}$ は 24.8 時間であった。

表2および3に各組織中の放射能濃度の推移を表4に各組織中の残留放射能の消失半減期を示す。

各用量の雌雄とも肝および腎における放射能濃度は、血漿中の放射能濃度よりも高かったが、最大で投与量の約 2% であった。また、肝における残留放射能の半減期は 18~24 時間、腎における半減期は 16~22 時間の範囲であった。

肝および腎以外の組織における放射能濃度は血漿中の濃度よりも低かった。また、雌の組織内の放射能濃度は、雄と比較して一貫して低かった。

多くの組織では放射能濃度が低く、消失速度が速かったため、半減期は求められなかった。すべての組織内における残留放射能は投与後 96 時間までに検出限界以下もしくは検出限界近くまで減少した。

表 1. 血中の放射能濃度 (μg/g)

経過時間 (hr)	3mg/kg 投与		300mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
2	0.042	0.029	0.836	<LOD
4.5	0.036 ¹⁾	0.064	<LOD	<LOD
6.5	0.047	0.060	1.651	<LOD ¹⁾
8.5	0.055 ¹⁾	0.035	1.746 ¹⁾	0.944
10 ³⁾	0.037 ¹⁾	0.051	1.203 ¹⁾	1.813
13	0.040	0.030	1.368	0.820
18	0.037	0.019	1.048	0.797
24	0.049	0.017	2.162	1.317
34	0.049 ²⁾	0.017 ¹⁾	1.132	<LOD
48	0.023	<LOD	1.037	0.687
72	0.007	0.005 ¹⁾	0.458	0.164
96	0.005	0.002	0.342	0.177
AUC ⁴⁾	2.411	1.183	86.930	43.013

表中の数値は、3動物の平均値。但し ¹⁾: 2動物の平均値、

²⁾: 1動物の値を示す。<LODは定量限界以下。

³⁾: 雄の3mg/kg投与群のみ9.5hr

⁴⁾: AUCは、申請者が計算した。

図. 血中放射能濃度の推移

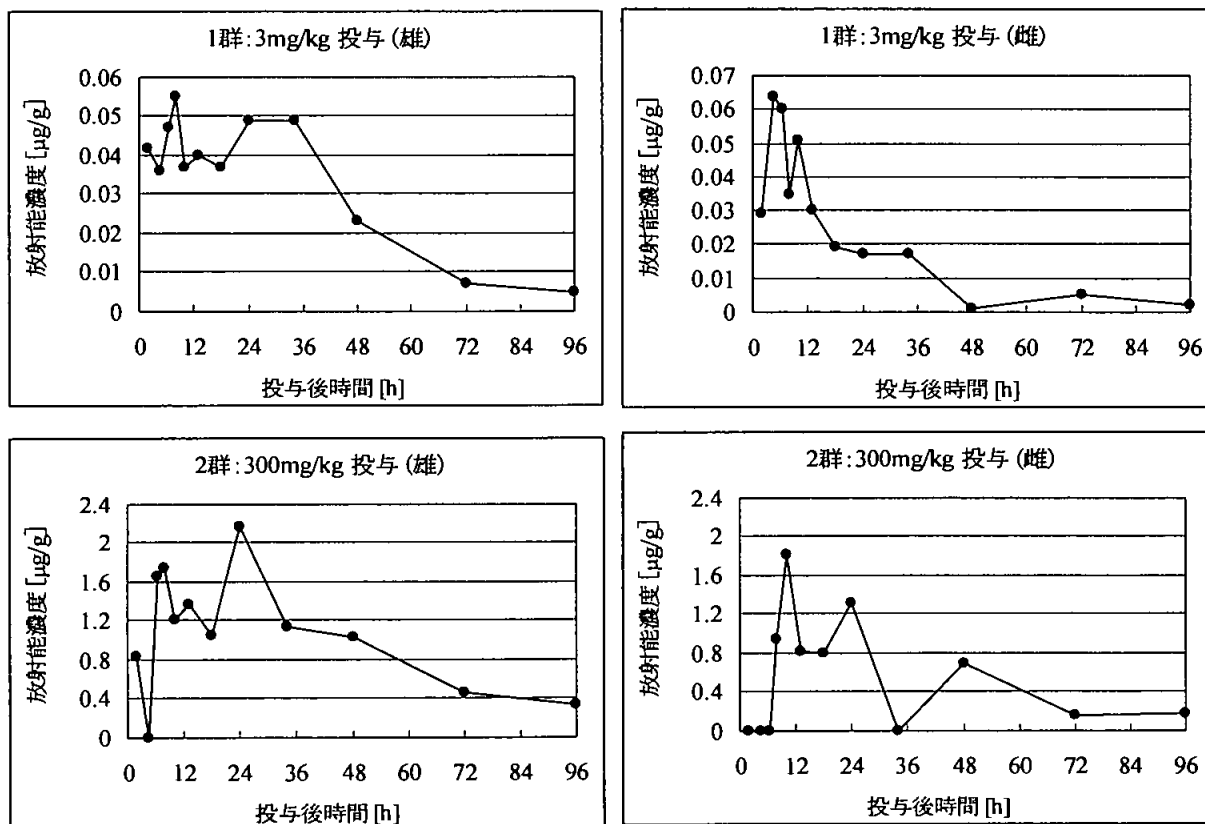


表 2. 組織中の放射能濃度(μg/g)/3 mg/kg 投与

組織	8 時間後		24 時間後		48 時間後		72 時間後		96 時間後	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.023	0.017	0.025	0.017	0.011 ¹⁾	0.006 ¹⁾	0.007 ¹⁾	<LOD	<LOD	<LOD
脳	0.003	0.002	0.004	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
心臓	0.030	0.025	0.033	0.011	0.009	0.003	0.006	<LOD	0.002 ¹⁾	<LOD
腎臓	0.264	0.248	0.267	0.108	0.072	0.037	0.056	0.015	0.024	0.017
肝臓	1.250	0.643	0.934	0.469	0.268	0.159	0.227	0.075	0.094	0.056
肺	0.057	0.040	0.075	0.019	0.018	0.006	0.010	0.003 ²⁾	0.003 ²⁾	<LOD
卵巣	/	0.026	/	0.013	/	0.005 ¹⁾	/	<LOD	/	<LOD
膵臓	0.278	0.044	0.056	0.052	0.058	0.027	0.016	0.003 ²⁾	0.011	0.005 ¹⁾
脾臓	0.018	0.017	0.021	0.010	0.006	0.004	0.006	0.004 ²⁾	0.004	0.004 ¹⁾
胸腺	0.017	0.011	0.015	0.006	0.004	0.003	0.003	0.002 ²⁾	0.002 ¹⁾	<LOD
甲状腺	0.020 ¹⁾	0.021 ¹⁾	0.031	0.012 ²⁾	0.012 ¹⁾	0.171 ²⁾	0.014 ¹⁾	<LOD	<LOD	<LOD
子宮	/	0.041	/	0.014	/	0.004	/	0.001	/	0.001
精巣	0.032	/	0.031	/	0.008	/	0.007	/	0.003	/
脂肪	0.019	0.012	0.014	0.005	0.006	<LOD	0.007	<LOD	0.007	<LOD
骨	0.024	0.014	0.022	0.017	0.011 ¹⁾	<LOD	0.008 ¹⁾	<LOD	0.003	<LOD
筋肉	0.016	0.012	0.016	0.007	0.005	0.002 ¹⁾	0.004	<LOD	<LOD	<LOD
全血	0.072	0.050	0.081	0.028	0.019	0.010	0.016	0.005	0.006	0.005
血漿	0.126	0.103	0.059	0.047	0.033	0.011	0.045	0.003 ¹⁾	0.007	0.003

表中の数値は 3 動物の平均値を示す。

<LOD : 定量限界以下

1) : 3 動物中、1 動物が <LOD であるため、2 動物の平均値を記載した。

2) : 3 動物中、2 動物が <LOD であるため、1 動物の測定値を記載した。

表 3. 組織中の放射能濃度(μg/g)/300 mg/kg 投与

組織	8 時間後		24 時間後		48 時間後		72 時間後		96 時間後	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	1.862	0.577 ¹⁾	1.149	0.486	0.643 ¹⁾	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脳	0.223	<LOD	0.194 ²⁾	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
心臓	1.439	0.684	1.336	0.647	0.677	0.189 ¹⁾	0.162 ²⁾	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	10.434	6.947	9.316	5.228	3.920	1.306	0.936	0.382	0.640	0.189 ¹⁾
肝臓	46.436	27.123	37.596	19.866	15.193	5.765	5.086	2.390	2.949	1.002
肺	2.348	1.018	1.894	0.919	0.959	0.283 ¹⁾	0.238 ¹⁾	0.254 ²⁾	<LOD	<LOD
卵巣	/	0.710	/	0.540	/	<LOD	/	<LOD	/	<LOD
膵臓	5.806	2.568	1.261	3.302	2.552	0.431	0.289 ¹⁾	<LOD	0.226 ²⁾	<LOD
脾臓	0.749	<LOD	0.797	0.413 ¹⁾	0.520	<LOD	<LOD	0.139 ²⁾	<LOD	0.052 ²⁾
胸腺	0.807	0.373 ²⁾	0.584	<LOD	0.336	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
甲状腺	2.068	1.009 ¹⁾	2.029 ¹⁾	0.398 ²⁾	<LOD	5.152 ¹⁾	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
子宮	/	0.859	/	0.634	/	0.464	/	0.143	/	0.035 ²⁾
精巣	1.276	/	1.147	/	0.523	/	<LOD	/	<LOD	<LOD
脂肪	1.381	0.483	0.643	0.341	0.743	0.198 ²⁾	<LOD	<LOD	0.287	<LOD
骨	0.855	0.524 ²⁾	0.748	0.379 ¹⁾	0.481	<LOD	0.246 ²⁾	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	0.810	0.337	0.640	0.276	0.299	<LOD	0.137 ²⁾	<LOD	<LOD	<LOD
全血	2.970	1.463	3.386	1.642	1.545	0.525	0.495	0.349 ²⁾	0.257	<LOD
血漿	5.123	2.653	5.233	2.760	2.378	0.531	0.335	0.125 ²⁾	0.169	<LOD

表中の数値は 3 動物の平均濃度を示す。

<LOD : 定量限界以下

¹⁾ : 3 動物中、1 動物が<LOD であるため、2 動物の平均値を記載した。

²⁾ : 3 動物中、2 動物が<LOD であるため、1 動物の測定値を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 各組織中における残留放射能の半減期 (hr)

組織	3mg/kg 投与		300mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
副腎	—	—	24.8	—
脳	—	—	—	—
心	18.9	13.1	13.7	—
腎	22.2	21.5	19.5	15.6
肝	23.6	23.1	19.1	17.7
肺	14.5	14.6	15.2	22.7
卵巣	/	—	/	—
膵	20.5	16.2	18.3	—
脾	—	—	—	—
胸腺	26.4	26.1	31.5	—
甲状腺	—	—	—	—
精巣	24.8	/	30.0	/
子宮	/	15.6	/	22.8
腹部脂肪	—	—	—	—
骨	—	—	25.5	—
筋肉	27.7	10.9	21.7	—
全血	20.8	24.8	18.7	31.9
血漿	25.8	15.9	13.6	11.9

— : 測定せず

(2) ラットにおける代謝試験（組織内分布および排泄）

(資料 No.M-02)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物名	
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試動物：Wistar系ラット(Alpk:AP_rSD)、雄30匹、試験開始時の平均体重198~264g

試験方法：標識および非標識マンジプロパミドを1%カルボキシメチルセルロース水溶液(1%CMC)に溶解させて毎日1回、14日間連続でカテーテルを取り付けた注射器により強制経口投与した。

単回経口投与後の無影響の用量として3mg/kgの名目投与量を選択した。
実際の平均投与量は、3.01 mg/kg であった。

1回目の投与24時間後および14回目の投与24時間後（試験開始2および15日後）に3匹の動物について糞および尿試料を採取した。

3回目、7回目および10回目の投与24時間後（試験開始4、8および11日後）および14回目の投与1、4、7、14、21および28日後（試験開始15、18、21、28、35および42日後）に各3匹の動物を屠殺し、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脾臓、胸腺、甲状腺、精巣、脂肪、骨、筋肉および全血を採取した。

尿、ケージ洗浄液および血漿の試料については、液体シンチレーションカウンター(LSC)で残留放射能を直接測定した。糞試料については、少量の水でペースト状にして燃焼後、LSCで残留放射能を測定した。全血、骨および脾については燃焼後、LSCで残留放射能を測定した。肝および腹部の脂肪については均質化後、Soluen-350で可溶化し、他の組織はそのまま Soluene-350で可溶化し、LSCで残留放射能を測定した。測定結果に基づいて、各組織中における消失半減期($t_{1/2}$)を求めた。

結果：各組織中の放射能濃度の推移を表1に示す。

肝および腎において比較的高濃度の残留放射能が認められたが、投与終了直後から放射能濃度は急速に減少し、試験終了時には検出限界以下もしくは、検出限界近くまで減少した。肝における残留放射能の減衰は、2相性を示し、前期の $t_{1/2}$ は2.3日、後期の $t_{1/2}$ は4.2日と算出された。腎における $t_{1/2}$ は8.7日と算出された。その他の組織では、残留放射能濃度は低く、投与後、数日で検出限界にまで減少した。各組織における濃度の減衰は同様の傾向を示し、いずれの組織においても投与終了後に放射能濃度の急激な低下を示した。

尿および糞中への排泄率を表2に示す。

試験開始2および15日後の糞中および尿中に含まれる放射能を測定したところ、投与放射能の約70~80%が糞中に排泄され、マンジプロパミドの主排泄経路は、糞中であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 組織中の放射能濃度(μg/g)

組織	経過日数 (日)								
	4	8	11	15	18	21	28	35	42
副腎	0.032	0.026	0.027 ^b	0.067	0.025 ^b	0.031 ^b	0.018 ^c	<LOD	<LOD
脳	<LOD	<LOD	<LOD	0.012 ^c	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
心臓	0.036	0.017	0.016	0.026	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	0.299	0.182	0.133	0.234	0.086	0.070	0.031	0.018	0.014
肝臓	0.894	0.687	0.692	0.727	0.229	0.118	0.026	0.015 ^b	<LOD
肺	0.073	0.033	0.036	0.060	0.013	0.011 ^b	<LOD	<LOD	<LOD
膵臓	0.049	0.017	0.037	0.031	<LOD	0.009 ^c	0.018 ^c	<LOD	<LOD
脾臓	0.019	<LOD	0.008 ^c	0.027 ^c	0.063 ^c	0.013 ^b	<LOD	0.002 ^c	<LOD
胸腺	0.022	0.013 ^c	0.026	0.019	0.006 ^c	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
甲状腺	0.101 ^a	0.097 ^c	0.110	0.089	0.025	0.097 ^b	0.040 ^c	0.055	<LOD
精巣	0.034	0.014	0.017	0.020	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪	0.015	0.013	0.017	0.023	0.013	0.015	0.016	0.009 ^b	<LOD
骨	0.019	0.024	0.039	0.047	0.039	0.044 ^b	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	0.018	0.011 ^b	0.016	0.016	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
全血	0.081 ^b	0.053	0.045	0.075 ^b	0.042	0.035 ^b	0.019	0.020	<LOD
血漿	0.129	0.062	0.059	0.104	0.013 ^b	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

表中の数値は3動物の平均値を示す。

<LOD：定量限界以下

a：3動物中、1動物が異常値であるため、2動物の平均値を記載した。

b：3動物中、1動物が<LODであるため、2動物の平均値を記載した。

c：3動物中、2動物が<LODであるため、1動物の測定値を記載した。

表 2. 尿および糞中への排泄率 (投与放射能に対する割合%)

試料	経過日数	
	2日後	15日後
糞	78.9	66.4
尿 + ケージ洗浄液	2.6	7.2
合計	81.5	73.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) ラットにおける代謝試験（吸収、分布および排泄）

(資料 No.M-03)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試標識化合物：以下に示す。

① 標識マンジプロパミド

化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

② 標識マンジプロパミド

化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試動物： Wister 系ラット (Alpk:ApfSD)、各群雌雄 3 匹、試験開始時の平均体重 189～253g、
胆管カニューレを挿入したラットについては、試験開始時の平均体重 220～
287g

試験方法：

① 試験設計

下表に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	試験内容	動物数	供試化合物
2	3	排泄(呼気・尿・糞)	雌雄各1匹	標識マンジプロパミド
3	300	排泄(尿・糞)	雌雄各4匹	
4	3	組織内分布		
6	300	排泄(呼気・尿・糞)	雌雄各1匹	標識マンジプロパミド
7	3			
8	300	排泄(尿・糞)	雌雄各4匹	
9	3	組織内分布		
10	3	排泄(尿・糞・胆汁)		
11	300			

試験群 10 および 11 の胆汁排泄試験のラットについては、投与 1～5 日前に胆管および十二指腸にカニューレを挿入した。

② 投与方法

標識および非標識マンジプロパミドを 1%カルボキシメチルセルロース水溶液 (1%CMC) に溶解させて単回強制経口投与した。

単回経口投与後の無影響量および軽度の毒性作用を引き起こす用量として 3 および 300mg/kg の名目投与量を選択した。実際の投与量は、低用量では 3.02～3.24mg/kg、高用量では 317～336 mg/kg であった。

③ 試料採取

2,6 および 7 群：尿試料およびケージ洗浄液を投与 10,12,24 および 48 時間後、糞試料を投与 24 および 48 時間後に採取した。2N-NaOH 溶液トラップに吸着させた CO₂ および活性炭に吸着させた揮発性物質を投与 8,10,24,36 および 48 時間後に採取した。試験終了後、消化管（胃腸内容物含む）および全血を採取した。

3,4,8 および 9 群：尿試料およびケージ洗浄液を投与 6,10,24,48,72,96,120,144 および 168 時間後に、糞試料を 24,48,72,96,120,144 および 168 時間後に採取した。試験終了後、消化管（胃腸内容物含む）、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、脂肪、筋肉、骨、全血、血漿およびカーカスを採取した。

10 および 11 群：尿試料を投与 10,12,24 および 48 時間後、糞試料を投与 24 および 48 時間後、胆汁を投与 1,2,3,4,5,6,7,8 および 10 時間後または 12,24,36 および 48 時間後に採取した。試験終了後、消化管（胃腸内容物含む）および全血を採取した。

④ 放射能の測定方法

各採取試料の処理方法および放射能測定方法を下表に示す。

試料	処理方法および放射能の測定方法
尿、ケージ洗浄液、血漿、胆汁、および CO ₂ トラップ	希釈後、液体シンチレーションカウンター (LSC) 測定
糞	水を加え均一化し、燃焼後 LSC 測定
揮発性物質	活性炭トラップをエタノールで抽出し、LSC 測定
肝および脂肪	均一化し、溶解液で可溶化し、LSC 測定
副腎、脳、心、腎、肺、卵巣、膵、脾、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、筋肉およびカーカス	溶解液で可溶化し、希釈し LSC 測定
骨および全血	燃焼後、LSC 測定
消化管および内容物	均一化し、燃焼後 LSC 測定

結果：放射能の排泄率を表 1～2 に示す。

排泄率は 3mg/kg 投与で 93～98%、300mg/kg 投与で 88～95% となり、雌雄差、標識位置による差および用量による差は認められなかった。排泄経路については、3 mg/kg 投与の雌を除いて投与放射能の 80% 以上が糞中に排泄された(表 1)。

投与 0～48 時間後に CO₂ として排泄された放射能は、投与放射能の 0.2% 以下、揮発性物質として排泄された放射能は、検出限界以下であった。

吸収率は 3 mg/kg 投与で 74% (雄) および 67% (雌)、300 mg/kg 投与で 30% (雄) および 45% (雌) となり、用量による差が認められた (表 2)。300 mg/kg 投与では、投与した放射能の 22～28% が胃腸内に残留していたことから、投与後に吸収量が飽和状態に達したため、吸収率が低下したものと考えられた。

胆管および十二指腸にカニューレを挿入したラットから採取した胆汁中における排泄率は、3 mg/kg 投与で 73% (雄) および 55% (雌)、300 mg/kg 投与で 28% (雄) および 22% (雌) であった。この時の糞中への排泄率は 14～39% であった (表 2)。

投与 168 時間後に採取した各組織における放射能の分布を表 3 に示す。

いずれの組織においても残留放射能の割合は検出限界以下または検出限界に近い値を示し、雌雄差、標識位置による差および用量による差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 投与放射能の糞および尿中への排泄率（投与放射能に対する割合％）

試験群		3		4		8		9	
標識位置		標識				標識			
投与量		300 mg/kg		3 mg/kg		300 mg/kg		3 mg/kg	
性別 試料、採取時期		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	0～6 hr	0.14	0.53	1.38	9.62	0.26	0.83	1.65
6～10 hr		0.14	0.77	1.80	3.90	0.32	1.05	1.54	7.63
10～24 hr		0.81	2.89	4.57	8.06	1.20	4.74	4.33	18.96
24～48 hr		0.62	1.27	4.25	5.79	0.81	3.09	3.95	7.07
48～72 hr		0.29	0.55	1.51	1.10	0.36	1.12	1.56	1.47
72～96 hr		0.14	0.27	0.72	0.45	0.14	0.40	0.78	0.55
96～120 hr		0.07	0.09	0.34	0.22	0.08	0.20	0.36	0.25
102～144 hr		0.04	0.05	0.16	0.10	0.02	0.08	0.21	0.09
144～168 hr		0.02	0.03	0.07	0.07	0.04	0.10	0.09	0.07
0～168 hr		2.27	6.44	14.80	29.30	3.22	11.59	14.48	46.37
糞	0～24 hr	62.70	69.54	39.16	33.78	73.32	69.41	34.82	25.58
	24～48 hr	16.84	8.61	21.92	13.70	11.91	8.88	20.81	11.33
	48～72 hr	5.08	1.97	9.11	4.54	3.90	2.76	11.47	3.42
	72～96 hr	1.71	1.02	6.75	1.45	1.12	0.61	5.11	1.12
	96～120 hr	0.38	0.19	1.85	0.54	0.37	0.34	2.25	0.40
	102～144 hr	0.19	0.14	1.09	0.28	0.12	0.12	1.13	0.22
	144～168 hr	0.11	0.10	0.63	0.51	0.31	1.40	0.95	0.78
	0～168 hr	87.01	81.58	80.49	54.80	91.03	83.52	76.53	42.85
ケージ洗淨液	0～168 hr	0.07	0.09	2.99	11.99	0.12	0.26	2.28	8.84
総排泄率		89.35	88.11	98.28	96.09	94.37	95.37	93.29	98.06

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 投与放射能の吸収率および尿・糞・胆汁中への排泄率
(投与放射能に対する割合%)

試験群		10		11	
標識位置 (投与量)		標識 (3 mg/kg)		標識 (300 mg/kg)	
性別		雄	雌	雄	雌
試料、採取時期					
尿	0~12 hr	1.00	6.04	0.24	5.33
	12~24 hr	0.20	2.74	0.35	6.04
	24~48 hr	0.20	0.73	0.23	7.83
	0~48 hr	1.40	9.51	0.82	19.20
糞	0~24 hr	10.11	8.68	23.10	15.81
	24~48 hr	4.35	13.19	15.48	9.89
	0~48 hr	14.46	21.87	38.58	25.70
胆汁	0~12 hr	68.36	36.92	15.12	11.08
	12~24 hr	3.74	12.90	5.54	7.08
	24~48 hr	0.73	5.20	7.46	3.80
	0~48 hr	72.83	55.02	28.13	21.95
ケージ 洗浄液	0~48 hr	0.07	0.11	0.09	2.97
総排泄率		88.76	86.51	67.62	69.82
消化管+内容物		0.18	4.66	26.59	20.31
カーカス		0.17	2.03	0.61	0.59
総回収率		89.11	93.20	94.82	90.73
吸収率		74.47	66.67	29.65	44.72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 組織中の放射能（投与放射能に対する割合％）

試験群	3		4		8		9	
供試化合物	標識				標識			
投与量	300mg/kg		3mg/kg		300mg/kg		3mg/kg	
組織	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.02	0.01	0.11	0.06	0.03	0.02	0.16	0.15
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
卵巣	/	<0.01	/	<0.01	/	<0.01	/	<0.01
精巣	<0.01	/	<0.01	/	<0.01	/	<0.01	/
膵臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子宮	/	<0.01	/	<0.01	/	<0.01	/	<0.01
その他の組織	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	0.02	0.02	0.08	0.19	0.01	0.11	0.10	0.08
合計	0.05	0.04	0.20	0.25	0.05	0.13	0.27	0.08

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）

(資料 No.M-04)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

試験目的：本試験では先に実施したラットにおける吸収・分布および排泄試験（資料 M-03）で採取した試料を用いて代謝物の同定および代謝経路の検討を行った。

供試標識化合物：以下に示す。

① 標識マンジプロパミド

化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

② 標識マンジプロパミド

化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試動物： Wister 系ラット (Alpk:ApfSD)、各群雌雄 3 匹、試験開始時の平均体重 189～253g、胆管カニューレを挿入したラットについては、試験開始時の平均体重 220～287g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験方法：

① 分析試料

本試験は先に実施したラットにおける吸収・分布および排泄試験（資料 M-03）で採取した試料を用いて分析を実施した。分析試料の詳細を下表に示す。

分析試料	資料 No.M-03 の試験群	投与量 (mg/kg)	投与方法	供試化合物の標識位置
尿および糞 (投与 0~96 または 0~120 時間後までの累積試料)	3	300	単回経口投与	
	8	300		
	9	3		
尿、糞および胆汁 (投与 0~48 時間後までの累積試料)	10	3		
	11	300		

② 分析方法

尿試料および胆汁試料については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) または高速液体クロマトグラフィー・質量分析 (HPLC-MS) で分画した。

8 群（ 標識化合物 300 mg/kg 投与）の尿試料から得られた画分については、

これらの操作で精製した画分を液体クロマトグラフィー・核磁気共鳴 (LC-NMR) および液体クロマトグラフィー・質量分析 (LC-MS) で分析し、代謝物を同定した。

糞試料については、

HPLC お

よび LC-MS で分析し、代謝物を同定した。

LC-MS で同定した。

結果：代謝分解の概要を表 1~2 に示す。

300mg/kg 投与の尿試料では、 が主要な代謝物で投与放射能の を占めていた。糞試料では、主要な成分は で、投与放射能の を占めていた。胆汁中では、 が主要な代謝物で投与放射能の を占めていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3mg/kg 投与の尿試料では、が主要な代謝物で投与放射能のを占めており、特に雌動物で高い傾向を示した。糞試料では、主要な成分はで、投与放射能のを占めていた。胆汁中では、が主要な代謝物で、雄動物では、投与放射能のとして、雌動物ではとして存在していた。

マンジプロパミドの想定代謝経路を図に示す。
本試験で確認された代謝物の構造に基づいて、マンジプロパミドは、代謝の過程でが起き、最終的にを生成することが想定された。

表 1. 尿および糞中の代謝物（投与放射能に対する割合%）

資料 No.M-03 の試験群	3				8				9			
供試化合物の標識位置												
投与量	300mg/kg				3mg/kg				300mg/kg			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
分析試料 代謝物画分	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 マンジプロパミドのラットにおける推定代謝経路

2. 植物体内運命に関する試験

(1) ぶどうにおける代謝試験

(資料 No. M-05)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

試験 1

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

試験 2

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

試験 3

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 : 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	

試験 4

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 : 標識位置	
化学名	
比放射活性および 放射化学的純度	
放射性同位体希釈	上記標識化合物と非標識化合物 を 1:1 の割合で希釈した。希釈後の比放射活性は以下の通りとなった。

標識位置の設定根拠:

供試植物: ぶどう (品種名: Blauburgubder)

供試植物は m² 当たり 1 本の割合で 2001 年 7 月 27 日に試験圃場に移植した。
合計で 5 区画を設けた。

試験方法：

① 処理方法

供試化合物をフロアブル剤に調製し、水で希釈して散布した。

処理時期は、2002年の6月28日、7月8日、7月18日、7月30日、8月9日および8月19日の計6回とした。各試験区で使用した供試化合物および処理量を下表に示す。

試験区	供試化合物	処理量 × 散布回数	総処理量
試験 1	マンジプロパミド	146～151g a.i./ha × 6回	894 g a.i./ha
試験 2	マンジプロパミド	421～464 g a.i./ha × 6回	2650 g a.i./ha
試験 3	マンジプロパミド	143～151g a.i./ha × 6回	876 g a.i./ha
試験 4	マンジプロパミド	411～435 g a.i./ha × 6回	2556 g a.i./ha

② 試料採取

各試験区における試料の採取時期および採取部位を下表に示す。

試験区	採取時期	採取部位
試験 1	最終散布後 0 (直後)、14 および 28 日	果実および葉部
試験 2	最終散布後 28 日	果実および葉部
試験 3	最終散布後 0 (直後)、14 および 28 日	果実および葉部
試験 4	最終散布後 28 日	果実および葉部

③ 残留放射能測定および代謝物同定

果実は、

液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定し、2次元薄層クロマトグラフィ (2D-TLC) で分析した。

洗浄後の果実および葉部については、

LSCにより総

残留放射能 (TRR) を測定した。

を LSC で測定し、代謝物画分を 2D-TLC で分

析した。

LSCにより残留放射能を測定

し、

放射能測定および 2D-TLC 分析に使用した。

代謝物の同定は、

を用いた。代謝物画分の一部は、標準品を用いた 2D-TLC でコクロマトグラフィにより確認し、その他の画分については、カラムクロマトグラフィおよび高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で精製し、スペクトル解析 (LC-NMR および LC-MS) で構造確認を行った。

結果：全試験の果実において、79～89%TRR が表面上に分布しており、8～14%TRR がアセトニトリル：水 (80：20) の混合液で抽出された。
非抽出性放射能の割合は、4～9%TRR であった。

放射能の分布を表 1 および表 2 に示す。

果実中で 0.01ppm 以上認められた代謝物画分
の特徴付けおよび同定を試みた。
標準品とのコクロマトグラフィーにより確認された代謝物は、マンジプロパミド
であった。

スペクトル解析により確認された代謝物は、

であった。

代謝分解の概要を表 3 および表 4 に示す。

同定された代謝物の構造から、以下の代謝経路が想定された。

- ・ ... を経由して ... を生成し、
、あるいは、... により ... を生成する。
- ・ ... を経由して ... を生成し、
... を生成する。
- ・ ... の生成とその後の ... (中間体の
... を経由) の生成のための
が選択的に ... へ変換され、さらにその代謝物は
へ加水分解され、その後、
を生成する。
- ・ ... の ... が脱離して ...、
を経て、... を生成し、
化により ... を生成する。
- ・ マイナーな経路として、... から
を生成する。

表 1. 放射能の分布／

標識

試験区 (総処理量)	最終散布 後の経過 日数 (日)	分析 部位	TRR ^① (ppm)	植物表面の 残留放射能		抽出性放射能		非抽出性 放射能		回収率 (%) ^②
				% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	
試験 1 (894 g a.i./ha)	0	果実	2.115	87.3	1.829	8.1	0.169	4.6	0.096	99.0
		葉部	66.955	測定せず		91.3	69.057	8.7	6.586	113.0
	14	果実	1.029	79.1	0.819	13.3	0.138	7.6	0.079	100.7
		葉部	59.036	測定せず		84.1	52.123	15.9	9.870	105.0
	28	果実	1.076	79.1	0.852	12.0	0.129	8.9	0.096	100.1
		葉部	35.609	測定せず		83.4	36.146	16.6	7.175	121.7
試験 2 (2650 g a.i./ha)	28	果実	4.401	87.0	3.810	7.9	0.348	5.1	0.222	99.5
		葉部	90.390	測定せず		84.8	104.075	15.2	18.714	135.8

①： TRR 値は、果実表面または葉部表面の洗浄液中で測定された放射能と洗浄後の果実または葉部を燃焼させて測定した放射能の含量値。

②： TRR 値に対する植物表面の放射能、抽出性放射能および非抽出性放射能の含量値の割合%。

表 2. 放射能の分布／

標識

処理量 (総処理量)	最終散布 後の経過 日数 (日)	分析 部位	TRR ^① (ppm)	植物表面の 残留放射能		抽出性放射能		非抽出性 放射能		回収率 (%) ^②
				% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	
試験 3 (876 g a.i./ha)	0	果実	1.321	88.6	1.171	7.6	0.100	3.8	0.050	100.0
		葉部	59.250	測定せず		89.1	66.744	10.9	8.203	126.5
	14	果実	1.333	81.5	1.076	13.4	0.177	5.1	0.067	99.0
		葉部	48.649	測定せず		83.0	41.827	17.0	8.561	103.6
	28	果実	0.911	79.0	0.720	13.0	0.118	8.0	0.073	100.0
		葉部	29.451	測定せず		83.7	35.522	16.3	6.936	144.2
試験 4 (2356 g a.i./ha)	28	果実	7.319	80.7	5.956	13.9	1.028	5.4	0.395	100.8
		葉部	126.717	測定せず		86.7	106.239	13.3	16.301	96.7

①： 果実表面または葉部表面の洗浄液中で測定された放射能と洗浄後の果実または葉部を燃焼させて測定した放射能の含量値。

②： TRR 値に対する植物表面の放射能、抽出性放射能および非抽出性放射能の含量値の割合%。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 ぶどうにおける想定代謝経路

(2) トマトにおける代謝試験

(資料 No. M-06)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定：

供試植物：トマト（品種名 Cristal F1）を用いた。

試験方法：

① 試験設計

2つの試験区を設定し、試験1では、供試化合物の果実および茎葉部における吸収、移行、分布および代謝について検討し、試験2では、供試化合物の葉中への浸透移行性の検討を目的とした。

② 栽培条件

試験1では、圃場区画 (2×3m) にトマト苗6本を移植した。試験2では、トマト苗2本を鉢に移植した。

③ 供試化合物の処理方法

供試化合物をフロアブル剤に調製し、水で希釈して散布した。各試験区の処理方法および処理量を下表に示す。

試験区	処理方法および処理量
試験 1	移植 37 日後、276 g a.i./ha 散布 移植 51 日後、295 g a.i./ha 散布 移植 65 日後、147 g a.i./ha 散布 移植 72 日後、149 g a.i./ha 散布 総処理量 867 g a.i./ha
試験 2	150ppm 溶液 50 μ L \times 葉 12 枚 葉 1 枚当たり 7.5 μ g a.i. 散布

④ 試料採取

試験 1 では、最終散布後 0 (直後)、3、7 および 14 日の各時期に成熟した果実 8 個および葉 12 枚を採取した。最終散布後 28 日には、残った果実および葉のすべてを採取し、成熟した果実と未成熟果実を分別した。

試験 2 では、散布後 0 (直後)、3、7、14 および 28 日の各時期に 2 枚の葉を採取した。

⑤ 残留放射能の測定および代謝物同定

試験 1：果実については、

液体シンチレーションカウンター (LSC) で定量し、さらに二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) で分析した。

果実は、

2D-TLC で分析し、抽出残渣は乾燥後、一部を燃焼させて非抽出性放射能を測定した。

表面の残留放射能と果実中の抽出性放射能および非抽出性放射能との合量を総残留放射能 (TRR) とした。

茎葉部については、試料を均質化後、一部を燃焼させて TRR を測定した。また、試料の一部を

2D-TLC で分析した。非抽出性放射能は、抽出残渣の乾燥部分を燃焼させて測定した。

代謝物画分の一部については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製し、代謝物 およびマンジプロパミドの標準品を用いたクロマトグラフで同定した。

他の代謝物画分の一部については、高速液体クロマトグラフィー/質量分析 (HPLC-MS) および高速液体クロマトグラフィー/核磁気共鳴分析 (HPLC-NMR) により構造確認を行った。

試験 2：葉部を

LSC で定量し、二次元 TLC で分析した。洗浄後の葉は、
 を測定した。TRR は、表面
 の残留放射能と葉中に吸収された放射能の含量とした。28 日目に採取した葉は、
 LSC で定
 量し、二次元 TLC で分析した。洗浄後の葉を
 抽出液は、二次
 元 TLC で分析し、抽出残査は乾燥後、一部を燃焼させて非抽出性放射能を測定した。

結 果： 試験 1 および試験 2 の結果から、処理放射能の多くが果実および葉部の表面に残留し、果実中および葉中に浸透移行した放射能は僅かであった。果実中および葉中に浸透移行した放射能については、非抽出性放射能の割合は少なく、その最大値は、成熟した果実では、5.6%TRR（最終処理 3 日後）、葉部では 18.4%TRR（最終処理 28 日後）であった。

試験 1 および試験 2 における放射能の分布を表 1 および表 2 に示す。

表 1. 果実および葉部の放射能の分布／試験 1

最終散布後の経過日数 (日)	分析部位	TRR (ppm)	植物表面の残留放射能 (%TRR)	植物中に浸透移行した放射能 (%TRR)		総回収率 (%TRR)
				抽出性	非抽出性	
0	果実	0.945	87.0	9.1	3.9	100.0
	葉部	18.221	分析せず	84.6	11.7	96.2
3	果実	0.813	85.4	9.0	5.6	100.0
	葉部	18.680	分析せず	85.6	13.6	99.2
7	果実	0.608	80.4	14.7	4.9	100.0
	葉部	22.976	分析せず	87.1	12.4	99.5
14	果実	0.465	80.2	15.7	4.1	100.0
	葉部	22.234	分析せず	90.6	13.2	103.8
28	果実	0.328	69.0	25.5	5.5	100.0
	未成熟果実	0.034	48.7	39.0	12.3	100.0
	葉部	9.287	分析せず	80.6	18.4	99.0

表 2. 葉部における放射能の分布／試験 2

最終散布 後の経過 日数(日)	葉部表面の 残留放射能 (%TRR)	葉中に浸透移 行した放射能 (%TRR)	総回収率 (%TRR)
0	98.9	1.1	100.0
3	94.5	2.3	96.8
7	91.5	2.8	94.3
14	79.2	7.5	86.7
28	60.7	17.0	77.7

標準品とのクロマトグラフィーにより、
 および画分 が同定され
 た。果実および葉における主要な残留物は、親化合物であった。
 および は、LC-NMR および LC-MS によって
 同定され、いずれも と代謝物 であつた。これらは、
 の範囲で存在していた。極性画分 最大
 存在していた。極性画分 は、TLC 上の原点付近に位置し、HPLC
 による追加分析により、 のいくつかの成分が認められた。その他の未
 同定の代謝物画分は、いずれも および であつた。
 代謝分解の概要を表 3 に示す。

本試験で確認された代謝物の構造に基づいて、マンジプロパミドの代謝は、
 化により、
 となり、さらに
 によって および となることが想定された。
 マンジプロパミドのトマトにおける想定代謝経路を図 1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 代謝分解の概要(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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 代謝分解の概要(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シンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. マンジプロパミドのトマトにおける想定代謝経路

(3) レタスにおける代謝試験

(資料 No.M-07)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

試験 1

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

試験 2

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試植物：レタス (品種名：Little Gem)

上部直径 47cm、高さ 32cm、下部直径 41cm の円形の栽培容器に縁から 2~3cm の位置まで土壌を加え、3~4 葉期のレタスの苗を移植した (9 本/容器)。

試験方法：

① 供試化合物の処理方法

供試化合物をフロアブル剤に調製し、水で希釈して散布した。

2003年7月19日に3~4葉期のレタス苗を移植し、2003年8月14日に1回目の散布、2003年8月21日に2回目の散布を行った。

供試化合物の処理量を下表に示す。

試験区	処理化合物	処理量	総処理量
試験1	標識	1回目 136.0 g a.i./ha 2回目 138.2 g a.i./ha	274.2 g a.i./ha
試験2	標識	1回目 155.5 g a.i./ha 2回目 159.5 g a.i./ha	315.0 g a.i./ha

② 試料採取

2回目の散布3日および14日後に試料を採取した。収穫時にはレタスの茎を地面から約0.5cmの部位で切断し、植物に付着していた土壌は全て除去した。

③ 残留放射能の測定および代謝物同定

収穫したレタス試料を液体シンチレーションカウンター (LSC) で総残留放射能 (TRR) を測定した。

LSC 測定した。抽出残渣につ

いては、残留放射能を LSC で測定した。

抽出液中の放射性成分は、二次元薄層クロマトグラフィー(2D-TLC) で分析し、コクロマトグラフィーにより代謝物の標準物質と比較し、高速液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC-MS) で同定した。

試験1の供試化合物散布14日後の試料については、

2D-TLC で分析した。

結果：いずれの収穫時期においても が TRR

を占め、マンジプロパミド [A] は、レタスにおいて緩やかに代謝されることが示唆された。放射性成分の抽出液中で同定された代謝物は、

であった。また、

同定された代謝物は、

あった。

表1に代謝分解の概要および表2に

代謝物を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1 代謝分解の概要

試験区	供試標識化合物	試料採取時期	最終散布 3 日後		最終散布 14 日後	
		代謝物画分 [代謝物記号]	%TRR	Ppm	%TRR	ppm
試験 1	標識体 (処理量 : 274.2 g /ha)					
		TRR	100.0	3.090	100.0	1.393
試験 2	標識体 (処理量 : 315.0 g /ha)					
		TRR	100.1	4.444	100.1	2.703

表 2 代謝物

検出された代謝物 [代謝物記号]	%TRR	ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

同定された代謝物から、以下の代謝経路が推定された。

- ・マンジプロパミド分子の による 代謝物
の生成
 - ・ による 代謝物
の生成
 - ・上記代謝物の 生成
- マンジプロパミドのレタスにおける想定代謝経路を図1に示す。

図1. レタスにおける想定代謝経路

(4) ばれいしょにおける代謝試験

(資料 No. M-08)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

試験 1 および試験 2

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

試験 3 および試験 4

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試植物：ばれいしょ（品種名: Appell）を用いた。

試験方法：

① 栽培条件

2002年4月16日に圃場区画 m² 当り塊茎 6 個を移植し、合計 5 区画を設けた。

② 供試化合物の処理方法

供試化合物をフロアブル剤に調製し、水で希釈して散布した。

処理時期は、2002年6月7日、6月17日、6月27日、7月9日、7月19日および7月29日の計6回とした。各試験区における総処理量を下表に示す。

試験区	供試化合物	総処理量 (g a.i./ha)
試験 1	マンジプロパミド 標識	891
試験 2		2637
試験 3	マンジプロパミド 標識	912
試験 4		2628

③ 試料採取

最終散布 7 日および 21 日後に葉部、塊茎および土壌を採取した。

塊茎は、外皮と外皮を除いた部分に分けた。土壌は、表層～10cm、10～20cm および 20～30cm の 3 層から採取した。

④ 残留放射能の測定

植物試料については、あらかじめ均質化し、葉部、塊茎、外皮および土壌の各試料の一部について、液体シンチレーションカウンター (LSC) で総残留放射能 (TRR) を測定した。さらに植物試料および土壌試料を

二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) で分析した。代謝物画分の一部は、標準品を用いたコクロマトグラフィーにより確認した。非抽出性放射能は、抽出残渣を乾燥後、燃焼させて測定した。

結果：塊茎および外皮では、TRR が少なく、標準量処理区（試験 1 および 3）では 0.040 ~0.059 ppm であった。3 倍過剰量処理区（試験 2 および 4）では標準量処理区よりも高い残留濃度が認められ、3 倍の過剰量を反映していた。標準量処理区では、外皮を除く塊茎部および外皮では、0.01ppm を上回る代謝物画分は抽出されなかった。親化合物、マンジプロパミドは塊茎の外皮のみで検出され、0.002 ~0.008 ppm であった。葉部では、40%TRR 以上を占める主要な画分は、親化合物であった。その他の画分は、いずれも 2%TRR 以下であった。
放射能の分布について、表 1 および 2 に示す。

標識マンジプロパミドを用いた試験では、
標識マンジプロパミドを用いた試験よりも多くの極性画分 および
より多量の非抽出性放射能が認められたのに対して、 標識マ
ンジプロパミドでは、 の中程度の極性を持つ未同定代謝物画
分が検出された。代謝分解の概要について、表 3 および表 4 に示す。

表 1. 放射能の分布 / 標識マンジプロパミド

最終散布 後の経過 日数(日)	処理量 (g a.i./ha)	分析部位		TRR (ppm)	抽出性 放射能		非抽出性 放射能		回収率 (%)
					% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)	
7	891	塊 茎	外皮を除く	0.056	27.1	0.015	72.9	0.040	97.1
			外皮	0.047	33.8	0.016	66.2	0.032	101.4
		葉 部		5.045	73.6	3.542	26.4	1.272	95.4
		土 壌	0~10cm	0.733	62.0	0.466	38.0	0.286	102.6
			10~20cm	0.020	36.6	0.008	63.4	0.015	115.0
			20~30cm	0.005	分析せず				
21	891	塊 茎	外皮を除く	0.045	22.9	0.010	77.1	0.033	96.4
			外皮	0.040	32.2	0.013	67.8	0.027	101.3
		葉 部		2.738	64.1	1.739	35.9	0.972	99.0
		土 壌	0~10cm	0.835	57.8	0.482	42.2	0.351	99.9
			10~20cm	0.046	41.8	0.019	58.2	0.026	97.7
			20~30cm	0.004	分析せず				
	2637	塊 茎	皮を除く	0.125	28.0	0.034	72.0	0.088	98.0
			外皮	0.114	35.1	0.039	64.9	0.072	98.1
		葉 部		10.760	72.7	7.798	27.3	2.931	99.7
		土 壌	0~10cm	1.796	61.4	1.098	38.6	0.691	99.6
			10~20cm	0.030	32.6	0.010	67.4	0.021	104.8
			20~30cm	0.004	分析せず				

表 2. 放射能の分布／

標識マンジプロパミド

最終散布 後の経過 日数(日)	処理量 (g a.i. /ha)	分析部位		TRR (ppm)	抽出性 放射能		非抽出性 放射能		回収率 (%)	
					% TRR	濃度 (ppm)	% TRR	濃度 (ppm)		
7	912	塊 茎	外皮を除く	0.042	52.0	0.022	48.0	0.020	101.0	
			外皮	0.043	58.7	0.026	41.3	0.018	101.8	
		葉 部		6.310	82.6	5.155	17.4	1.084	98.9	
		土 壌	0～10cm	0.570	56.2	0.333	43.8	0.260	104.0	
			10～20cm	0.007	分析せず					
			20～30cm	0.002						
21	912	塊 茎	外皮を除く	0.049	49.4	0.024	50.6	0.025	100.5	
			外皮	0.058	59.5	0.035	40.5	0.024	99.5	
		葉 部		4.237	75.7	3.148	24.3	1.012	98.2	
		土 壌	0～10cm	0.498	48.3	0.240	51.7	0.256	99.6	
			10～20cm	0.015	29.9	0.005	70.1	0.011	101.8	
			20～30cm	0.002	分析せず					
	2628	2628	塊 茎	外皮を除く	0.115	60.9	0.070	38.6	0.044	99.1
				外皮	0.137	69.3	0.095	32.8	0.046	103.0
			葉 部		13.795	76.3	10.526	21.7	2.918	97.4
			土 壌	0～10cm	1.148	59.5	0.683	41.8	0.491	102.3
				10～20cm	0.038	36.8	0.014	64.0	0.025	102.7
				20～30cm	0.009	分析せず				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 代謝分解の概要 (標識)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 代謝分解の概要 (標識)

(5) ばれいしょにおける代謝試験

(資料 No. M-09)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

試験目的：資料 No.M-8 の試験で得られた、ばれいしょの塊茎における代謝物同定および代謝経路の詳細な検討を行った。

供試化合物：下表に示す。

試験 1 および試験 2

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

試験 3 および試験 4

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試植物：ばれいしょ（品種名:Appell）を用いた。

試験方法：

① 栽培条件

2002年4月16日に圃場区画 m² 当り塊茎 6 個を移植し、合計 5 区画を設けた。

② 供試化合物の処理方法

供試化合物をフロアブル剤に調製し、水で希釈して散布した。

処理時期は、2002年6月7日、6月17日、6月27日、7月9日、7月19日および7月29日の計6回とした。各試験区における総処理量を下表に示す。

試験区	供試化合物	総処理量 (g ai/ha)
試験 1	マンジプロパミド	891
試験 2		2637
試験 3	マンジプロパミド	912
試験 4		2628

③ 試料採取

最終散布 7 日および 21 日後に葉部、塊茎および土壌を採取した。

塊茎は、皮と皮を取り除いた部分に分けた。本試験では、試験 1 および試験 3 における最終散布 7 日後の塊茎（外皮および外皮を取り除いた部分）について代謝物同定および代謝経路の検討を行った。

④ 残留放射能の測定および代謝物同定

あらかじめ均質化した試料（外皮および外皮を取り除いた部分）を

液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。抽出残渣中の放射能は、LSC で測定した。抽出液は、

TLC 分析

および液体クロマトグラフィー/質量分析（LC-MS/MS）に供した。

抽出残渣については、

TLC 分析に供した。

TLC 分析に供した。

放射性成分の同定は、標準物質を用いたコクロマトグラフィーおよび LC-MS/MS で行った。図 1 および 2 に各試験区および部位毎の試料の分析手順を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 試験 1 (標識マンジプロパミド処理) に
おける「外皮および外皮を除く部位」および
試験 3 (標識マンジプロパミド処理) に
おける「外皮を除く部位」の分析手順

図 2. 試験 3 (標識マンジプロパミド処理) に
おける「外皮」の分析手順

結果：総残留放射能 (TRR)、抽出性および非抽出性放射能の量は、先に実施した試験 (資料 No.M-8) で得られた結果とほぼ同等であった。

標識マンジプロパミド処理では、主な放射性画分が
に留まっており、さらに少量の が拡散していた。

標識マンジプロパミド処理では、塊茎の皮および皮を除いた
部位で代謝物 が同定され
た。代謝物 は、 を含んでお
り、植物中で移動できると考えられる。したがって、これらの代謝物は、茎葉部でマ
イナーな代謝物として生成し、塊茎中に移行したものが分布していたと考えられた。
塊茎中の代謝物の分布について表 1 および 2 に示す。

標識マンジプロパミド処理の塊茎の皮の抽出液および抽出残
渣について、 代謝
物は殆んど認められなかった。

各試験区の皮および皮を除いた部位の抽出残渣を
各抽出液中の主成分として、
グルコースが同定され、植物中の天然成分への同化が示唆された。
の放射性画分
が検出された。その他に
の放射性画分が認められた。

以上の結果から、マンジプロパミドは、広範に代謝され、放射能の多くが植物中の天
然成分に結合することが示唆された。
マンジプロパミドのばれいしょにおける想定代謝経路を図 3 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 塊茎中の代謝物分布／

標識マンジプロパミド

最終処理 後の経過 日数(日)	処理量 (g ai /ha)	分析部位 代謝物画分	皮		皮を除く部位	
			% TRR	濃度 (mg/kg)	% TRR	濃度 (mg/kg)
7	891					
		総残留放射能 (TRR)	97.4	0.047	98.9	0.055

表 2. 塊茎中の代謝物分布／

標識マンジプロパミド

最終処理 後の経過 日数(日)	処理量 (g ai /ha)	分析部位 代謝物画分	皮		皮を除く部位	
			% TRR	濃度 (mg/kg)	% TRR	濃度 (mg/kg)
7	912					
		総残留放射能 (TRR)	100.1	0.045	100.2	0.048

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. ばれいしょの塊茎中における想定代謝経路

(6) ばれいしょにおける代謝試験③

(資料 No. M-20)

試験機関：

報告書作成年：2014年 [GLP 対応]

報告書番号：2397W

1: 放射能測定および代謝物同定、2: 放射能標識化合物処理、3: 圃場試験

試験目的：種芋処理により栽培したばれいしょにおける代謝物同定および代謝経路の検討を行った。

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 * : ¹⁴ C 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 * : ¹⁴ C 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試植物：ばれいしょ（品種名：Russet Norkotah G3）を用いた。

試験方法：

① 供試化合物の処理方法

標識	あるいは
標識	マンジプロパミド
をアセトニトリルに溶解し、ばれいしょ塊茎片に 0.01 lb a.i./100 lbs 種芋 (6.275 mg a.i./種芋 相当) の割合で散布した。18 インチの深さとなるまで土壌を入れた木製のプランター (15 平方フィート) 内で栽培した。	

② 試料採取

栽培開始 183 日後に茎葉部、塊茎および土壌を採取した。塊茎試料の一部は外皮と外皮を取り除いた部分に分けた。土壌試料は 12 インチプローブを用いて 1 試験区あたり 3 点採取した。なお、分析には塊茎試料 (全体) のみを供し、茎葉部、塊茎試料 (外皮または外皮を取り除いたもの)、土壌試料は分析を行わなかった。

③ 残留放射能の測定および代謝物同定

結 果：

放射能の分布；結果の概要を表 1 に示す。

塊茎中の総残留放射能は、標識体では 0.054 mg/kg、
標識体では 0.024 mg/kg であった。総残留放射能に対する割合（%TRR）
 は、抽出性画分では標識体で 76.4%TRR、標
識体で 49.5%TRR であった。非抽出性画分は 0.015 mg/kg 未満であり、更なる特徴
 づけは行わなかった。

表 1. 塊茎中の残留放射能分布

標識位置	抽出性画分		非抽出性画分		TRR ¹
	%TRR ²	mg/kg ³	%TRR ²	mg/kg ³	mg/kg ³
標識体	76.4	0.041	23.6	0.013	0.054
標識体	49.5	0.012	50.5	0.012	0.024

1：総残留放射能

2：総残留放射能に対する割合(%)

3：親化合物換算値として算出した

代謝物の同定；C18 カラムを用いた逆相 HPLC（方法 1）の結果の概要を表 2 に、フェニ
 ルカラムを用いた逆相 HPLC（方法 2）の結果の概要を表 3 に、それぞれ示す。

親化合物[A]は標識体および標識体で検出され、
 方法 1 による分析では、それぞれ 5.5% (0.003 mg/kg) および 10.9%TRR であった。
 方法 2 による分析では、それぞれ 7.0%および 11.5%TRR であった。親化合物[A]は
 TLCによっても確認された。

最も多く認められた代謝物はであり、方法 1 による分析では
、方法 2 による分析では、それ
 ぞれ認められた。

その他の代謝物としてが同定されたが、いずれも
未満であった。その他の未同定代謝物について詳細な同定は行わなかった。

表 2. C18 カラムを用いた逆相 HPLC (方法 1) における塊茎中の代謝物分布

代謝物画分	標識体		標識体	
	%TRR ¹	mg/kg ²	%TRR ¹	mg/kg ²
親化合物[A]	5.5	0.003	10.9	0.003
合 計	95.1	0.053	92.8	0.021

1: 総残留放射能に対する割合(%), 2: 親化合物換算値として算出した。

表 3. フェニルカラムを用いた逆相 HPLC (方法 2) における塊茎中の代謝物分布

代謝物画分	標識体		標識体	
	%TRR ¹	mg/kg ²	%TRR ¹	mg/kg ²
親化合物[A]	7.0	0.004	11.5	0.003
合 計	96.8	0.051	92.8	0.021

1: 総残留放射能に対する割合(%), 2: 親化合物換算値として算出した。

同定された代謝物から、以下の代謝経路が推定された。

マンジプロパミドのばれいしょにおける想定代謝経路を図 2 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

図2 マンジプロパミドのばれいしょにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3. 土壌中運命に関する試験

(1) 好氣的湛水条件下における土壌代謝試験

(資料 No. M-10)

試験成績提出の除外

本剤は水田において使用する予定がないため、試験成績を省略した。

(2) 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験

(資料 No. M-11)

試験機関：
報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す。

土 壌		Gartenacker
採取地		スイス
土 性 (USDA 区分)		シルト質壤土
pH (KCl)		7.2
CaCO ₃ 含量 (%)		8.1
有機炭素含量 (%)		2.14
総窒素量 (%)		0.23
CEC (meq/100g 土壌)		14.79
粒径	粘 土 (%)	11.79
	シルト (%)	54.66
	砂 (%)	33.55

試験方法：

① 試料調製

供試土壌は、使用前に 2mm 目の篩に通した後、最大容水量の 40%に調整した。
好氣的条件では、1L のフラスコに 200g の土壌を加え、インキュベーションチャンバ
ー内で加湿空気を送風しながら試験を行った。試験時の土壌層の厚さは約 3cm であ
った。

好気/嫌氣的条件では、1L のフラスコに 200g の土壌を加え、好氣的条件下で 30 日
間インキュベート後、水 300mL を加えて湛水条件とし、1 日 2 回、窒素ガスで換気し
た。また、試験終了時まで土壌層および水層の還元電位を経時的に測定した。

各試験条件とも乾土当たり 0.4mg/kg の処理量となるように供試化合物のアセトニト
リル溶液を土壌に添加し、20.3±0.3°Cの暗所でインキュベートした。湛水後の水深
は約 5cm、の土壌層の厚さは約 2cm であった。

供試化合物を添加していない対照の土壌試料を別に調製し、試験開始前および終了
時の微生物バイオマス測定を実施した。

② 試料採取

下表に従って採取した。

採取試料	試料採取
土 壤 (好氣的条件)	供試化合物処理 0、1、3、7、14、30、62、90 および 120 日後に試料採取
水相および土壌相 (好氣的/嫌氣的条件)	供試化合物処理後に好氣的条件下でインキ ュベーション 30 日後 0、1、5、7、14、29、61、90 お よび 120 日に試料採取
土 壤 (好氣的滅菌条件)	供試化合物処理 0、7、14、30、62、90 および 120 日に試料採取
土 壤 (無処理/バイオマス測定用)	試験開始時および終了時
揮発性物質吸着溶液 (エチレングリコール、NaOH 水溶液)	約 2 週間毎または土壌採取時

③ 残留放射能の測定および代謝物の同定

土壌を

液体シンチレーションカウンター (LSC) で放

射能を測定した。

抽出液中の放射能を LSC で測定した。

各抽出液を 1 つにまとめて濃縮後、LSC による放射能測定、高速液体クロマトグラ
フィー (HPLC) および二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) 分析に供した。
土壌中の非抽出性放射能は、燃焼後 LSC で測定した。

一部の土壌残渣については、

LSC で測定した。

過酷抽出後の好氣的条件の土壌残渣については、図 1 に従って、含有する有機物の
分取を行った。

図 1 土壌中の有機物の分画

結果：放射能の分布を表 1、代謝分解の概要を表 2 に示す。

好氣的条件下でマンジプロパミドは急速に分解し、その半減期は 19.2 日、DT₉₀は 63.7 日であった。主要代謝物は で処理放射能の最大 を占めていた。土壌中で同定された代謝物は で処理放射能の最大 を占めていた。画分には 代謝物が検出された。これらの 画分は合計で処理放射能の最大 であった。試験 120 日目の非抽出性残渣について過酷抽出を行った結果、回収された放射能は処理放射能の であった。過酷抽出後の土壌残渣中の有機物を図 1 に従って分画したところ、処理放射能の 10.3%、12.7%および 20.6%がそれぞれフルボ酸、フミン酸およびフミンに分布していた。

好氣的/嫌氣的条件下においてマンジプロパミドは緩慢に分解し、半減期は 158.3 日、DT₉₀は 525.7 日であった。主要代謝物は で、処理放射能の最大 を占めていた。土壌中で同定された代謝物は、 で、処理放射能の最大 であった。画分には、 代謝物が検出された。これらの画分は、合計で処理放射能の最大 であった。試験 120 日目の非抽出性残渣について過酷抽出を行った結果、回収された放射能は処理放射能の であった。過酷抽出後の土壌残渣中の有機物を図 1 に従って分画したところ、処理放射能の 8.5%、10.8%および 16.7%がそれぞれフルボ酸、フミン酸およびフミンに分布していた。嫌氣的条件下における試験終了時までの水相および土壌相の還元電位は、-294 ~ -7mV の範囲にあり、試験期間中の還元状態が保たれていた。

好氣的滅菌条件下ではマンジプロパミドの分解は認められなかった。

対照の土壌試料における 100g 当りの微生物バイオマスの測定結果は、試験開始前では 63.6mg、試験終了時では 38.8 mg であった。

表 1. 放射能の分布

試験条件	経過 日数 (日)	処理量に対する割合%			
		土 壤 相		水 相	回収率
		抽出性 放射能	非抽出性 放射能		
好氣的条件	0	96.8	1.5	該当せず	98.2
	1	92.8	3.3		96.5
	3	86.5	7.6		95.5
	7	75.3	15.1		94.6
	14	68.2	19.8		95.3
	30	40.4	36.0		92.5
	62	19.0	45.8		94.1
	90	12.9	46.3		91.2
	120	9.1	45.4		91.6
好氣的／嫌氣的条件	0	60.1	25.6	測定せず	93.3
	1	52.2	29.0	0.6	93.7
	5	51.7	28.7	0.7	94.5
	7	47.0	31.4	0.9	95.7
	14	48.0	30.2	1.3	93.8
	27	52.3	28.2	2.0	93.2
	62	42.0	32.8	2.2	93.6
	92	41.3	33.8	2.4	93.0
	120	38.9	37.1	2.5	91.8
好氣的滅菌条件	0	97.88	1.69	該当せず	99.57
	7	96.09	2.26		98.36
	14	98.26	0.87		99.13
	30	97.83	1.07		98.92
	62	96.44	1.80		98.27
	90	95.75	2.03		97.80
	120	95.09	2.57		97.67

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 代謝分解の概要

試験条件	経過日数 (日)	処理量に対する割合%					合計
好氣的条件	0						98.3
	1						96.1
	3						94.0
	7						90.3
	14						87.9
	30						76.3
	62						64.8
	90						59.2
	120						54.5
好氣的/嫌氣的 条件	0						85.7
	1						81.8
	5						81.2
	7						79.3
	14						79.6
	27						82.5
	62						77.0
	92						77.4
	120						78.6
好氣的滅菌条件	0						99.5
	7						98.3
	14						99.2
	30						99.0
	62						98.2
	90						97.7
	120						97.7

(3) 好氣的、好氣的/嫌氣のおよび好氣的滅菌条件下における土壌代謝試験

(資料 No. M-12)

試験機関：
報告書作成年：2003 年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す。

土 壌	Gartenacker	
採取地	スイス	
土 性 (USDA 区分)	壤土/シルト質壤土	
pH (KCl)	7.3	
CaCO ₃ 含量 (%)	9.5	
有機炭素含量 (%)	1.7	
総窒素量 (%)	0.18	
CEC (meq/100g 土壌)	12.49	
粒径	粘 土 (%)	10.58
	シルト (%)	49.31
	砂 (%)	40.11

試験方法：

① 試料調製

供試土壌は、使用前に 2mm 目の篩に通した後、水分含量を pF2 に調整した。

好氣的条件では、1L のフラスコに 200 g の土壌を加え、インキュベーションチャンパー内で加湿空気を送風しながら試験を行った。試験時の土壌層の厚さは約 3cm であった。

好気/嫌氣的条件では 1L のフラスコに 200 g の土壌を加え、好氣的条件で 30 日間のインキュベーション後、300mL の水を加えて湛水条件とし、1 日 2 回、窒素ガスで換気した。また、試験終了時まで土壌層および水層の還元電位を経時的に測定した。湛水後の水深は約 5cm、土壌層の厚さは約 2cm であった。

各試験条件とも乾土当たり 0.4mg/kg の処理量となるように供試化合物のアセトニトリル溶液を土壌に添加し、 $20.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ の暗所でインキュベートした。

供試化合物を添加していない対照の土壌試料を別に調製し、試験開始前および終了時の微生物バイオマスを測定した。

② 試料採取

下表に従って採取した。

採取試料	試料採取
土 壌 (好氣的条件)	供試化合物処理 0、1、3、7、14、30、62、90 および 120 日後に試料採取
水相および土壌相 (好氣的/嫌氣的条件)	供試化合物処理後好氣的にインキュベーション 30 日後 0、1、4、7、14、29、61、90 および 120 日に試料採取
土 壌 (無処理/バイオマス測定用)	試験開始時および終了時に試料採取
揮発性物質吸着溶液 (エチレングリコール、NaOH 水溶液)	約 2 週間毎または土壌採取時

③ 残留放射能の測定および代謝物の同定

土壌を

液体シンチレーションカウンター (LSC) で放

射能を測定した。

を LSC で測定した。

各抽出液を 1 つにまとめて濃縮後、LSC による放射能測定、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) 分析に供した。

一部の代謝物については、質量スペクトル (MS) により同定した。

土壌中の非抽出性放射能は、燃焼後 LSC で測定した。

還流抽出後の一部の土壌残渣については、アセトニトリル: 0.1N HCl (9:1, v/v) を用いて過酷抽出を行った。遠心分離後の上澄液中の放射能を LSC で測定した。

過酷抽出後の一部の土壌残渣については、図 1 に従って、含有する有機物の分取を行った。

揮発性の分解物については、エチレングリコールおよび 2N-NaOH 溶液を吸着液として用いたトラップ中に捕捉し、回収した吸着液中の放射能を LSC で測定した。

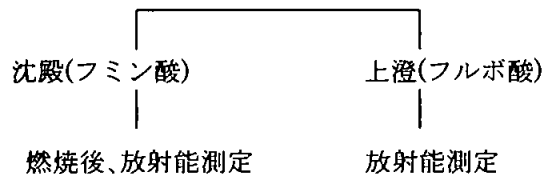
$^{14}\text{CO}_2$ の存在は 2N-NaOH のトラップ溶液に BaCl_2 の飽和溶液を加えて生成した BaCO_3 の沈殿により確認した。

図 1 土壤中の有機物の分画

結果：放射能の分布を表 1、代謝分解の概要を表 2、想定代謝経路を図 2 に示す。

好氣的条件下でマンジプロパミドは急速に分解し、その半減期は 26.1 日、DT₉₀ は 86.8 日であった。放射能の総回収率は、いずれの試料についても 90.7~96.4%の範

燃燒後、放射能測定



囲であった。処理放射能に対する抽出性放射能の割合は試験開始時に 94.0%、120 日には 14.7%であった。一方、非抽出性放射能の割合は、試験開始時に 0.8%、120 日には 40.1%であった。主要代謝物は で、試験終了時には、処理放射能の に達した。土壤中の代謝物として および が同定された。これらの代謝物は、試験期間を通じて処理放射能の であった。その他に が認められたが、いずれも試験期間を通じて の範囲であった。試験 120 日後の非抽出画分を過酷抽出したところ、処理放射能の が抽出された。土壤残渣中の有機物画分を図 1 に従って分画したところ、フルボ酸、フミン酸およびフミンの各画分において、試験 90 日目の試料には処理放射能の 2.5、1.3 および 36.4%が分布し、試験終了時の試料では、処理放射能の 5.4、4.6 および 28%が分布していた。

好氣的/嫌氣的条件下においてマンジプロパミドは緩慢に分解し、二相性の分解パターンを示し、平均の半減期は 178.7 日、DT₉₀ は 586.9 日 (申請者による計算) であった。放射能の総回収率は、いずれの試料についても 92.6~99.4%の範囲であった。処理放射能に対する抽出性放射能の割合は試験開始時に 53.3%、120 日には 44.6%であった。一方、非抽出性放射能の割合は、試験開始時に 28.8%、120 日には 34.6%であった。主要代謝物は で、試験終了時には、処理放射能の に達した。その他の代謝物として、 および が同定された。これらの代謝物は、試験期間を通じて処理放射能の であった。

その他に が認められたが、いずれも試験期間を通じて の 範囲であった。120 日の非抽出画分を過酷抽出したところ、処理放射能の が抽出された。

土壌残渣中の有機物画分を図 1 に従って分画したところ、フルボ酸、フミン酸およびフミンの各画分において、試験 90 日目の試料には処理放射能の 2.6、1.3 および 29.3%が分布し、試験終了時の試料では、処理放射能の 4.8、3.5 および 21%が分布していた。

対照の土壌試料における 100g 当りの微生物バイオマスの測定結果は、試験開始前では 50.1mg、試験終了時では 37.5mg であった。

表 1. 放射能の分布

試験条件	経過 日数 (日)	処理量に対する割合%			
		土 壌 相		水 相	回収率
		抽出性 放射能	非抽出性 放射能		
好氣的条件	0	94.0	0.8	該当せず ^a	94.8
	1	91.6	4.1		96.4
	3	84.1	7.9		94.3
	7	78.5	12.2		95.7
	14	73.1	15.1		95.1
	30	51.9	27.4		95.2
	62	26.1	39.2		91.5
	90	20.3	39.7		95.7
	120	14.7	40.1		90.7
	好氣的/嫌氣的条件	0	53.3		28.8
1		58.4	24.4	0.8	97.2
4		60.7	23.0	1.1	95.1
7		61.5	24.2	1.5	98.9
14		47.3	28.3	1.5	92.6
29		50.9	28.9	2.0	98.3
61		45.4	30.5	2.2	94.8
90		43.7	32.5	2.2	94.1
120		44.6	34.6	2.8	99.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 代謝分解の概要

試験条件	経過日数 (日)	処理量に対する割合%						合計
好氣的 条件	0							94.0
	1							91.6
	3							84.1
	7							78.4
	14							73.1
	30							49.6
	62							26.2
	90							20.1
	120							14.6
好氣的/ 嫌氣的 条件	0							53.4
	1							58.3
	4							60.6
	7							61.4
	14							47.2
	29							50.9
	61							45.3
	90							43.7
	120							46.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. マンジプロパミドの土壌における想定代謝経路

(4) 好氣的条件下における土壌代謝試験

(資料 No. M-13)

試験機関：

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す。

土 壌	Gartenacker	Borstel	
採取地	スイス	ドイツ	
土 性 (USDA 区分)	シルト質壤土	壤質砂土	
pH (KCl)	7.32	5.60	
CaCO ₃ 含量 (%)	7.80	0	
有機炭素量 (%)	1.99	1.68	
総窒素量 (%)	0.20	0.11	
CEC (meq/100g 土壌)	12.61	8.20	
粒径	粘 土 (%)	9.58	6.60
	シルト (%)	51.78	15.90
	砂 (%)	38.65	77.50

試験方法：

① 試料調製

供試土壌は、使用前に 2mm 目の篩に通した後、最大容水量の 40%に保った。300mL のフラスコに 75g の土壌を加え、インキュベーションチャンバー内で加湿空気を送風しながら 20±2℃の暗所で試験を行った。試験時の土壌層の厚さは約 1cm であった。供試化合物のアセトニトリル溶液を各土壌において、乾土当たり 0.2、0.4、0.6、0.9、1.2 および 1.5 mg/kg となるように処理した。供試化合物を添加していない対照の土壌試料を別に調製し、試験開始時および試験 120 日目の微生物バイオマスを測定した。

② 試料採取

下表に従って採取した。

採取試料	試料採取
土 壌 (供試化合物処理)	供試化合物処理後 0, 3, 7, 14, 29, 56 および 120 日後
土 壌 (無処理/バイオマス測定用)	試験開始時および 120 日後
揮発性物質吸着溶液 (エチレングリコール、NaOH 水溶液)	供試化合物処理後 3, 7, 14, 29, 56 および 120 日後

③ 残留放射能の測定および代謝物の同定

土壌を

液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

土壌残渣については、

LSC で測定した。

LSC で測定した。

LSC による放射能測定、高速

液体クロマトグラフィー (HPLC) および二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) 分析に供した。マンジプロパミドの画分については、構成する鏡像異性体の比率についても定量した。

抽出性放射能は、還流抽出または過酷抽出後の土壌残渣を燃焼させて LSC で測定した。

揮発性の分解物については、エチレングリコールおよび 2N-NaOH 溶液を用いた吸着液トラップ中に捕捉し、回収した吸着液中の放射能を LSC で測定した。

$^{14}\text{CO}_2$ の存在は 2N-NaOH のトラップ溶液に BaCl_2 の飽和溶液を加えて生成した BaCO_3 の沈殿により確認した。

結果：いずれの土壌および処理量についても、試験開始 29 日頃までは処理放射能の 57～100%が

放射能は、試験期間を通じて処理放射能の 0.8～14%であった。揮発性物質は CO₂ として検出され、時間の経過と共に増加し、処理放射能の 0.2～44% を占めていた。放射能の分布について表 1 および 2 に示す。

代謝物のクロマトグラフィー分析では、土壌抽出物中において の他に主要な代謝物は認められなかった。試験中にいくつかの代謝物が生成したが、その量はいずれの処理量においても Gartenacker 土壌で および Borstel 土壌で であった。参照物質とのコクロマトグラフィーにより代謝物 および が同定された。代謝の過程で最終的に無機化により CO₂ が生成し結合残渣が認められた。代謝分解の概要について表 3 および 4 に示す。

土壌のバイオマス測定結果については、下表に示す。

土 壤	試験開始時	試験 120 日目
Gartenacker 土壌	41.6 mg/100g	37.5 mg/100g
Borstel 土壌	27.4 mg/100g	21.5 mg/100g

マンジプロパミドの分解速度は、低用量では速やかであったが、高用量では緩慢であった。いずれの土壌においても 分解が認められ、 分解した。マンジプロパミドの各土壌におけるマンジプロパミドの処理量毎の半減期および DT₉₀ を下表に示す。

土 壤	供試化合物 の処理量 (mg./kg)	半減期 (日)	DT ₉₀ (日)				
		マンジプロパミド					
Gartenacker	0.2	12.6	41.7				
	0.4	23.6	78.5				
	0.6	25.1	83.5				
	0.9	28.2	93.8				
	1.2	33.8	112.2				
	1.5	36.5	121.3				
Borstel	0.2	38.9	129.3				
	0.4	60.7	201.8*				
	0.6	80.0	265.9*				
	0.9	93.0	309.1*				
	1.2	106.8	354.8*				
	1.5	130.8	434.5*				

*：外挿値

表 1. 放射能の分布/Gartenacker 土壌

供試化合物 の処理量 (mg/kg)	経過日数 (日)	処理放射能に対する割合%					
				CO ₂	有機揮発 性物質	非抽出 性画分	回収率
0.2	0	99.0	n.p.	n.p.	n.p.	0.3	99.3
	3	84.9	1.7	2.0	<LD	10.4	99.0
	7	73.9	1.9	5.7	<LD	17.2	98.7
	14	59.8	3.3	12.0	<LD	24.1	99.1
	29	36.2	2.5	23.0	<LD	36.5	98.2
	56	17.7	2.1	34.1	<LD	45.1	99.1
	120	8.6	1.9	44.2	<LD	43.6	98.3
0.4	0	98.9	n.p.	n.p.	n.p.	0.2	99.2
	3	89.3	1.7	1.4	<LD	7.0	99.5
	7	80.2	1.8	4.1	<LD	12.3	98.4
	14	67.9	3.1	10.5	<LD	18.3	99.8
	29	55.3	3.1	15.8	<LD	24.3	98.5
	56	32.6	2.9	28.0	<LD	36.5	100.0
	120	15.0	2.4	38.9	<LD	43.2	99.5
0.6	0	99.5	n.p.	n.p.	n.p.	0.3	99.8
	3	89.7	1.7	1.1	<LD	6.2	98.8
	7	81.9	1.9	3.4	<LD	10.9	98.1
	14	77.0	3.1	8.1	<LD	13.7	101.9
	29	56.9	2.8	15.1	<LD	24.5	99.2
	56	34.5	3.0	25.9	<LD	35.8	99.2
	120	14.3	2.4	38.1	<LD	42.4	97.1
0.9	0	99.2	n.p.	n.p.	n.p.	0.3	99.6
	3	91.3	1.7	1.0	<LD	5.0	99.1
	7	82.1	1.8	3.1	<LD	10.2	97.2
	14	75.5	2.8	7.1	<LD	13.5	98.9
	29	63.0	2.8	13.6	<LD	20.5	100.0
	56	39.0	2.9	25.1	<LD	32.2	99.2
	120	15.7	2.8	38.1	<LD	40.9	97.4
1.2	0	99.6	n.p.	n.p.	n.p.	0.3	99.9
	3	92.2	1.7	1.0	<LD	4.4	99.3
	7	85.0	1.7	3.1	<LD	8.7	98.5
	14	82.3	2.7	6.8	<LD	8.5	100.3
	29	66.7	2.8	12.5	<LD	18.2	100.2
	56	43.3	3.2	23.7	<LD	29.6	99.7
	120	19.4	2.8	37.7	<LD	38.0	97.9
1.5	0	99.0	n.p.	n.p.	n.p.	0.3	99.3
	3	93.1	1.7	0.9	<LD	4.1	99.8
	7	84.9	1.8	2.7	<LD	8.1	97.4
	14	81.1	2.7	6.2	<LD	10.6	100.7
	29	68.1	2.9	11.6	<LD	17.4	99.9
	56	47.0	3.1	22.0	<LD	27.6	99.8
	120	30.1	2.8	30.3	<LD	34.3	97.5

n.p.: 測定せず <LD: 定量限界以下

表 2. 放射能の分布 / Borstel 土壌

供試化合物 の処理量 (mg/kg)	経過日数 (日)	処理放射能に対する割合%						
					CO ₂	有機揮発 性物質	非抽出 性画分	回収率
0.2	0	99.9	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.1	99.9
	3	92.3	0.8	n.p.	0.4	<LD	5.5	99.0
	7	84.5	1.2	2.8	1.2	<LD	8.8	98.5
	14	74.9	2.0	4.0	2.4	<LD	14.6	97.9
	29	57.4	2.2	13.7	4.8	<LD	21.6	99.7
	56	44.2	2.9	7.3	8.0	<LD	35.4	97.8
	120	30.1	3.6	8.7	15.5	<LD	40.6	98.4
0.4	0	99.3	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.1	99.3
	3	94.7	1.0	n.p.	0.3	<LD	4.4	100.3
	7	89.3	1.3	n.p.	0.9	<LD	8.1	99.6
	14	84.5	2.0	2.5	1.8	<LD	9.4	100.1
	29	73.9	2.6	3.7	3.4	<LD	15.0	98.5
	56	57.4	4.3	5.8	5.4	<LD	23.2	96.2
	120	37.1	5.6	7.9	10.1	<LD	36.7	97.3
0.6	0	98.8	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.0	98.8
	3	93.9	1.0	n.p.	0.2	<LD	3.6	98.8
	7	89.9	1.3	n.p.	0.6	<LD	6.9	98.7
	14	84.6	2.1	n.p.	1.5	<LD	10.4	98.4
	29	76.1	2.8	3.8	3.0	<LD	12.5	98.1
	56	63.1	4.3	5.3	5.1	<LD	19.4	97.2
	120	46.1	6.1	6.7	9.0	<LD	28.7	97.0
0.9	0	99.1	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.0	99.1
	3	95.4	0.8	n.p.	0.3	<LD	3.0	99.6
	7	92.8	1.2	n.p.	0.9	<LD	5.4	100.3
	14	87.6	2.0	n.p.	1.7	<LD	8.7	99.9
	29	78.1	2.9	3.1	2.9	<LD	11.5	98.5
	56	63.8	3.8	4.5	5.2	<LD	20.1	97.4
	120	50.7	5.6	4.9	9.6	<LD	26.3	97.1
1.2	0	99.1	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.0	99.1
	3	96.1	0.8	n.p.	0.3	<LD	2.6	99.8
	7	92.2	1.2	n.p.	0.8	<LD	5.0	99.2
	14	88.4	2.1	n.p.	1.5	<LD	7.7	99.7
	29	78.4	2.9	3.0	2.8	<LD	10.8	97.9
	56	66.5	4.0	4.2	5.0	<LD	18.5	98.1
	120	53.3	5.8	4.5	9.2	<LD	24.5	97.3
1.5	0	99.3	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0.0	99.3
	3	95.4	0.9	n.p.	0.3	<LD	2.5	99.1
	7	92.9	1.2	n.p.	0.8	<LD	5.0	99.9
	14	87.5	2.3	n.p.	1.5	<LD	7.0	98.3
	29	80.5	3.0	2.6	2.6	<LD	9.9	98.5
	56	70.7	4.0	3.6	4.9	<LD	14.2	97.4
	120	59.2	6.6	4.0	9.1	<LD	19.4	98.2

n.p.: 測定せず <LD: 定量限界以下

表 3. 代謝分解の概要 / Gartenacker 土壌

供試化合物 の処理量 (mg/kg)	経過日数 (日)	処理放射能に対する割合%				合計
0.2	0					99.0
	3					86.6
	7					75.7
	14					62.9
	29					38.8
	56					19.9
	120					10.4
0.4	0					98.9
	3					91.1
	7					82.1
	14					71.0
	29					58.4
	56					35.5
	120					17.5
0.6	0					99.5
	3					91.6
	7					83.8
	14					79.9
	29					59.6
	56					37.6
	120					16.7
0.9	0					99.2
	3					93.1
	7					83.8
	14					78.3
	29					65.8
	56					42.0
	120					18.5
1.2	0					99.6
	3					94.0
	7					86.8
	14					84.8
	29					69.4
	56					46.5
	120					22.2
1.5	0					99.0
	3					94.8
	7					86.7
	14					93.9
	29					71.1
	56					50.3
	120					32.8

表 4. 代謝分解の概要／Borstel 土壌

供試化合物 処理量 (mg/kg)	経過日数 (日)	処理放射能に対する割合%				合計
0.2	0					99.9
	3					93.2
	7					85.7
	14					77.1
	29					59.8
	56					47.2
	120					33.6
0.4	0					99.3
	3					95.6
	7					90.5
	14					86.6
	29					76.6
	56					61.8
	120					42.8
0.6	0					98.8
	3					95.0
	7					91.3
	14					86.7
	29					79.0
	56					67.5
	120					52.6
0.9	0					99.1
	3					96.3
	7					94.0
	14					89.5
	29					81.1
	56					67.7
	120					56.4
1.2	0					99.1
	3					97.0
	7					93.5
	14					90.6
	29					81.4
	56					70.5
	120					59.3
1.5	0					99.3
	3					96.3
	7					94.2
	14					89.8
	29					83.5
	56					74.9
	120					65.7

4. 水中動態に関する試験

4-1. 加水分解動態試験

(資料 No.M-14(PC-13))

試験機関：

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物名	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試水溶液：以下の緩衝液を使用した。

インキュベーション後に各緩衝液の無菌性について確認し、微生物の生育が認められなかったため、試験期間中の無菌性は保たれていたと考えられる。

pH	溶液
4	0.01M クエン酸緩衝液
5	0.01M クエン酸緩衝液
7	0.01M リン酸緩衝液
9	0.01M ホウ酸緩衝液

試験方法：供試化合物のアセトニトリル保存溶液の一定量を滅菌フラスコに移し、窒素ガスを吹きつけてアセトニトリルを留去させ、緩衝液 200ml を添加して十分に攪拌し、窒素ガスで 5 分間曝気して溶存酸素を除去した後、5ml をガラス製の試験管に採った。予備試験では 50℃で最長 5 日間、本試験では 25℃で 32 日間インキュベートした。試料は経時的に採取して分析した。試験溶液の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) で同定および定量を行った。試験開始時の緩衝液中における供試標識化合物の平均濃度を液体シンチレーションカウンターで測定したところ、0.98ppm 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：代謝分解の概要を表1に示す。

回収された放射能は、
、マンジプロパミドとして検出され、試験期間を通じて10%以上の分解は認められず、安定であった。

表1. 代謝分解の概要 (数値は処理量に対する放射能の割合%)

経過日数 (日)	予備試験 (50℃)				本試験 (25℃)		
	pH4	pH5	pH7	pH9	pH5	pH7	pH9
0	95.1	97.8	98.9	101.6	97.8	98.9	101.6
1	95.7	100.7	97.7	96.8	—	—	—
4	97.7	101.7	100.3	101.7	—	—	—
5	95.3	100.0	98.8	99.6	—	—	—
7	94.0	99.4	101.6	100.1	—	—	—
15	—	—	—	—	99.8	97.5	99.5
32	—	—	—	—	102.4	97.8	99.3

4-2. 水中光分解動態試験

(1) 滅菌緩衝液中における光分解動態試験

(資料 No.M-15(PC-14))

試験機関:

報告書作成年: 2003 年 [GLP 対応]

供試標識化合物: 下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 : 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

試験条件: 下表に示す。

項目	条件
試験溶液	pH 7 リン酸緩衝液
濃度	1.0 µg/mL
試験容器	ガラス製容器(上蓋は石英製)
光源	キセノンアークランプ
照射強度	29.93 W/m ² (300~400 nm)
照射時間	336 時間 (東京の春季太陽光下で 53.9 日に相当)
試験温度	25 ± 1°C (試験区および暗所対照区)
試料採取	光照射 0、24、48、72、169、239 および 336 時間後
滅菌処理	120°C でオートクレーブ滅菌
分析法	高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、二次元薄層クロマトグラフィー (2D-TLC) および MS 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：試験条件下におけるマンジプロパミドの半減期は 33.5 時間と算出され、東京の春季太陽光下では、5.4 日に相当した。

光分解により、多数の代謝物が生成したが、試験期間を通じて処理放射能の 5% を超える代謝物は認められなかった。これらの代謝分解物は、さらに少なくとも 1 つの変異体に変化したが、いずれの代謝分解物とも濃度が低く同定は不可能であった。また、代謝分解物の一部は、CO₂として検出された。

暗所対照の試料については、試験期間中に分解が認められなかった。

表に代謝分解の概要を示す。

表. 水中光分解の代謝分解概要 (数値は処理放射能に対する割合%)

照射時間 (hr)	マジン プロバ ミド													CO ₂	総回収率	
0	102.8														0.0	103.9
24	75.0														0.5	103.4
48	36.6														1.7	103.1
72	18.4														3.1	102.8
169	2.0														8.4	97.0
239	0.2														12.3	104.0
336	0.0														16.2	106.0
暗所対照 336時間後	103.9														0.0	104.7

(2) 滅菌自然水中における光分解動態試験

(資料 No. M-16(PC-5))

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試標識化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 *： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試水：下表に示す。

採取源	池水 (Middle Row Pond)
採取地	英国
採取年月日	2003年3月25日
滅菌方法	ガンマ線照射
pH	7.02
電気伝導度 (μS/cm)	414
総有機炭素(mg/L)	39.2
総無機炭素(mg/L)	38.9
浮遊固体(mg/L)	2.8
硝酸性窒素(mg/L)	0.5
アンモニア性窒素(mg/L)	0.2
HCO ₃ (mg/L)	197.4
総マグネシウム(mg/L)	20.8
総カルシウム(mg/L)	47.7
総鉄分(mg/L)	<0.1
総溶解性鉄分	<0.05
鉄イオン(Fe ³⁺)	<0.05
鉄イオン(Fe ²⁺)	<0.05

試験方法：下表に示す。

項目	条件
光源	キセノンアーク灯
光量	47.79W/m ² (300~400nm)
試験濃度	1.01 µg/mL の試験溶液を調製。
試験温度	光照射区、暗所対照区とも 24.0~24.8 °C
照射期間	168 時間 (東京の春季太陽光下の約 40 日間に相当)
試料採取	照射開始後 3、6、16、24、29、48、93 および 168 時間後に照射区は 2 連、暗所対照区は 1 連で採取。
試験容器	ガラス製円筒容器 (直径 4cm、高さ 4cm)、石英ガラス製の蓋付き揮発性物質の採取用トラップ付
滅菌処理	自然水：ガンマ線照射 試験溶液：滅菌濾過 試験容器：オートクレーブ滅菌(120°C) ピペット：エタノール/水 (7 : 3 v/v)
分析方法	LSC で放射活性を測定。HPLC で代謝物を分析、同定した。 試料の一部を 2D-TLC で定量し確認した。

試験結果：供試化合物は、自然水中で急速に光分解し、分解は一次カインेटィックスに従っていた。光分解半減期は 20.4 時間であり、これは、東京の春期太陽光の 4.9 日間に相当した。

全ての照射試料の平均物質収率は、処理放射能の 98.5%であった。は、照射期間終了時に処理放射能の %を占めており、無機化が認められた。

その他に の分解物が検出されたが、既知の代謝物の濃度は低く、主な生成物は、であった。これらは、%を占めており、照射期間終了時には、であった。残り は、から成っていた。これらの成分について構造解析を試みたが、同定に至らなかった。

代謝分解の概要を表 1、推定代謝経路を図 1 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 代謝分解の概要（処理量に対する割合%）

照射時間		マンジブ ロパミド [A]		総放射能
人工光 照射時間 (hr)	東京の春季 太陽光換算 (日)			
0	0	98.6		101.9
3	0.72	93.5		101.0
6	1.37	86.9		101.9
16	3.87	60.1		99.5
24	5.64	44.9		93.8
29	7.01	35.7		98.8
48	11.52	18.6		98.1
93	22.40	1.5		94.4
168	40.22	0		90.8
暗所対照 (168 時間後)		98.5		101.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1. マンジプロピドの自然水中における想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5. 土壌吸着試験

(1) 土壌吸脱着試験

(資料 No.M-17(PC-11))

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試土壌：下表に示す。

土 壌	Gartenacker	Borstel	Marsillargues	Vetroz
採取地	スイス	ドイツ	フランス	スイス
土 性 (USDA 区分)	壤土/ シルト質壤土	壤質砂土	シルト質埴壤土	シルト質壤土
pH (KCl)	7.1	5.1	7.3	7.2
有機炭素含量(%)	2.6	1.0	1.2	5.0
CEC (meq/100g soil)	15.8	7.2	17.2	32.1
粘 土 (%)	11.9	7.3	31.3	23.3
シルト(%)	48.0	17.9	63.1	58.5
砂 (%)	40.1	74.9	5.6	18.2
OECD No.*	3	5	3	2

* : OECD 分類表に基づき申請者が記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験方法： 20.3±0.3℃に調整した暗所条件下で試験を実施した。予備試験の結果から平衡化時間を 24 時間とし、各土壌と溶液の比率を下表の通り設定した。

土 壌	土壌の添加量(g)	溶液の添加量(ml)	土壌と溶液の比率
Gartenacker	3.1	50	1 : 16
Borstel	8.3	50	1 : 6
Marsillargues	6.3	50	1 : 8
Vetroz	2.0	50	1 : 25

被験物質を添加する前に 0.01M の塩化カルシウム溶液 50 ml を試験土壌に添加して 24 時間にわたり攪拌し、平衡化させた。

吸着操作では、被験物質を 0.01, 0.05, 0.1, 0.2 および 0.5µg/ml の 0.01M 塩化カルシウム溶液として添加し、24 時間にわたり攪拌し、平衡化させた。平衡化後、遠心分離し、水相の一部を LSC および HPLC 分析に供した。

脱着操作 1 では、吸着後の上澄み液の残りを取り除き、0.01M 塩化カルシウム溶液を土壌残渣に添加して 24 時間にわたり攪拌し、遠心分離を行った。水相について LSC および HPLC により分析した。さらに脱着操作 2 として同様の操作を繰り返した。脱着操作後の土壌は、乾燥後、燃焼させて残留放射能を LSC で測定した。

4 種類の土壌で被験物質濃度が 0.5µg/ml の試料についてのみ物質収支の検討を行った。このために、吸着 24 時間後に水相を分離し、その 0.1ml を LSC および HPLC 分析に供した。その後、水相を含む土壌沈殿物をアセトニトリル/水 (4:1,v/v) で抽出した。混合物を遠心分離し、抽出物をまとめて減圧下で濃縮後 HPLC および TLC 分析に供した。土壌残渣については、風乾後、燃焼分析に供試した。

また、被験物質の試験管内のガラス壁面への吸着の程度を被験物質濃度 0.5µg/ml で検討した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果： 各試験土壌における物質収支は94～97%であった。また、被験物質の試験管内のガラス壁面への吸着の程度は、48時間で最大1.1%であった。

フロインドリッヒの吸着等温式により吸脱着定数 (1/n)、吸脱着平衡定数 (K_d) および水相濃度と固相濃度の相関係数 (r²) を求め、さらに各土壌の有機炭素含有率 (OC%) と吸脱着平衡定数 (K) から有機炭素吸脱着係数 (K_{oc}) を求め、下表に示した。試験の結果から、中程度の吸着性を有すると考えられる。

土 壌		吸脱着定数 (1/n)	吸脱着平衡 定数 (K)	相関係数 (r ²)	有機炭素含 有率 (OC%)	有機炭素吸脱 着係数 (K _{oc})
Gartenacker	吸 着	0.839	20.3	0.9994	2.59	782
	脱着 1	0.837	27.8	0.9995		1074
	脱着 2	0.839	32.9	0.9995		1271
Borstel	吸 着	0.876	12.9	0.9991	1.00	1294
	脱着 1	0.872	17.0	0.9996		1697
	脱着 2	0.879	20.8	0.9995		2076
Marsillargues	吸 着	0.803	12.6	0.9986	1.18	1067
	脱着 1	0.809	18.3	0.9955		1550
	脱着 2	0.800	21.7	0.9958		1836
Vetroz	吸 着	0.916	53.2	0.9990	5.00	1064
	脱着 1	0.933	74.8	0.9970		1497
	脱着 2	0.936	86.8	0.9993		1736

(資料 No.M-18(PC-12))

(2) 土壌吸脱着試験 (火山灰土壌)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試化合物：下表に示す。

供試化合物	標識マンジプロパミド
化学構造 ： 標識位置	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

供試土壌：下表に示す。

採取地	群馬県 (群馬農試)
土性	火山灰、砂壤土
pH (H ₂ O)	6.0
pH (0.01M CaCl ₂)	5.4
有機炭素量 (%)	3.8
CEC (meq/100g soil)	13.7
粘土 (%)	18
シルト (%)	16
砂 (%)	66
OECD No.*	4

*：OECD 分類表に基づき申請者が記載した。

試験方法： あらかじめ風乾させて 2mm の篩に通した土壌を使用し、 $25.1 \pm 0.3^\circ\text{C}$ に調整した暗所条件下で試験を実施した。

本試験では、被験物質を添加する前に 0.01M の塩化カルシウム溶液 50 ml を試験土壌に添加して 48 時間にわたり攪拌し、平衡化させた。

吸着操作では、被験物質を 0.01, 0.05, 0.1, 0.2 および $0.5\mu\text{g/ml}$ の 0.01M 塩化カルシウム溶液として添加し、48 時間にわたり攪拌し、平衡化させた。平衡化後、遠心分離し、水相の一部を LSC および HPLC 分析に供した。

脱着操作は、吸着後の上澄み液の残りを取り除き、0.01M 塩化カルシウム溶液を土壌残渣に添加して 24 時間にわたり攪拌し、遠心分離を行った。水相の一部を LSC および HPLC により分析した。脱着操作後の土壌は、乾燥後、燃焼させて LSC で残留放射能を測定した。

結果： 試験土壌における物質収支は 92.5～107.3%であった。また、インキュベーション 24 および 48 時間後の時点で供試化合物の試験管内のガラス壁面への吸着は認められなかった。

フロインドリッヒの吸着等温式により吸脱着定数 ($1/n$)、吸脱着平衡定数 (K_d) および水相濃度と固相濃度の相関係数 (r^2) を求め、さらに各土壌の有機炭素含有率 (OC%) と吸脱着平衡定数 (K) から有機炭素吸脱着係数 (K_{oc}) を求め、下表に示した。

試験項目	吸脱着 ($1/n$)	吸脱着平衡定数 (K)	相関係数(r^2)	有機炭素含有率(OC%)	有機炭素吸脱着係数 (K_{oc})
吸着	0.824	20.3	0.9971	3.8	535
脱着	0.825	31.5	0.9990		829

6. 生物濃縮性に関する試験

ファットヘッドミノーを用いた生物濃縮性試験

(資料 No.M-19 (PC-10))

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP 対応]

被験物質: 標識マンジプロパミド
(放射化学的純度 %、比放射能 MBq/mg)

供試生物: ファットヘッドミノー (*Pimephales promelas*)

1群 88匹、体長: 41.3~65.2mm (平均 51.5mm)、体重: 2.0~6.6g (平均 3.9g)

方法: OECD ガイドライン 305、生物濃縮: 流水下魚類試験に従って試験を実施した。

試験容器は、200L 容のガラス製水槽とし、用いた装置は連続流動流水システムであった。

トリエチレングリコールに溶解した被験物質の原液の所定量を試験水に添加した。被験物質原液と希釈水の割合は、全試験濃度とも 1:10000 とした。

被験物質の設定濃度は、3.2 µg/L および 32 µg/L とした。

試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとし、暴露期間 8 日間、消失期間 8 日とした。試験水温は 25±1°C とした。

暴露期間および消失期間終了後、試験溶液および魚組織を燃焼処理または溶媒抽出処理後、液体シンチレーションカウンターで残留放射能を測定し、全魚体および脂質中における生物濃縮係数(BCF)を求めた。

結果: 各暴露濃度における BCF を下表に示す。

全魚体中の放射能濃度は、暴露 2 日以内に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、急速に消失し、25 時間後には 80%、97 時間後には、91%が消失した。

設定試験濃度 (µg/L)	3.2	32
全魚体における BCF	35	48
脂質における BCF	320	440

7. 代謝のまとめ

(1) 動物における代謝

① 吸 収

ラットにマンジプロパミドを3または300mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の吸収率を求めた。投与48時間後における吸収率は3mg/kg投与群で67~74%、300mg/kg投与群では30~45%となり、用量による吸収率の差が認められた。300mg/kg投与群では、投与放射能の22~28%が胃腸内に残留していたことから、投与後に吸収量が飽和状態に達したため、吸収率が低下したものと考えられた(資料No. M-03)。

② 血中濃度

ラットにマンジプロパミドを3または300mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の血中濃度を測定した。3mg/kg投与群の雄における T_{max} は投与8.5時間後、 $t_{1/2}$ は18.4時間、雌における T_{max} は投与4.5時間後、 $t_{1/2}$ は20.2時間であった。

300mg/kg投与群の雄における T_{max} は投与24時間後、 $t_{1/2}$ は32.7時間、雌における T_{max} は投与10時間後、 $t_{1/2}$ は24.8時間であった(資料No. M-01)。

③ 分 布

ラットにマンジプロパミドを3または300mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の各組織中における放射能分布および半減期を測定した。肝における放射能の半減期は18~24時間、腎では16~22時間であった。その他の組織では放射能の消失速度が速く、半減期は求められなかった。各組織内における放射能は投与96時間後までに検出限界近くまで減少した(資料No. M-01)。

ラットにマンジプロパミドを3mg/kg/日の用量で14日間、強制経口投与した時の各組織中における放射能分布を測定した。肝における放射能の半減期は二相性を示し、前期の半減期は2.3日、後期は4.2日であった。腎における半減期は8.7日であった。その他の組織では放射能濃度が低く、数日で検出限界近くまで減少した(資料No. M-02)。

④ 排 泄

ラットにマンジプロパミドを3または300mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の排泄率および排泄経路を検討した。投与168時間後までに投与放射能の88~98%が排泄された。糞中への排泄率は43~91%、尿中への排泄率は2~46%となり、主要な排泄経路は、糞中であると考えられる。胆管および十二指腸にカニューレを挿入したラットから採取した胆汁中には、投与48時間後までに投与放射能の22~73%、糞中には14~39%が排泄された(資料No. M-03)。

⑤ 代 謝

ラットにマンジプロパミドを3または300mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の尿、糞および胆汁中の代謝物の同定および代謝経路を検討した。

尿試料では、代謝物 であった。糞試料では、主に未分解のマンジプロパミドが認められた。胆汁試料では、代謝物 であった。その他に代謝物

が同定された。

代謝経路として

考えられる (資料 No.M-04)。

(2) 植物における代謝

ぶどう、トマト、レタス および ばれいしょを用いて試験を実施した。

いずれの作物でも代謝パターンおよび生成する代謝物については、ほぼ類似していると考えられる。ばれいしょの塊茎部を除く各作物で共通に認められた代謝物は、 であり、 していた。

ばれいしょの塊茎部における主な代謝物として、

と考えられた。

主要な代謝経路として

が考えられる。さらにマイナーな代謝経路として、

が想定され

る (資料 No.M-05~09、M-20)。

(3) 土壌における代謝

好氣的条件下でのマンジプロパミドの半減期は13~131日、DT₉₀は42~435日であった。

好氣的/嫌氣的条件下でのマンジプロパミドの半減期は158~179日、DT₉₀は526~587日であった。好氣的条件下における半減期およびDT₉₀は放射能の処理濃度が高くなると長くなる傾向を示し、さらに供試土壌による差も認められた。

いずれの試験においてもCO₂が主要な代謝物で、最大で処理放射能の45%に達した。その他の代謝物として が検出された。これ

らの代謝物はいずれも処理放射能の %以下であった。

代謝経路として

と考えられる (資料 No.M-11~13)。

土壌吸着脱着試験では、

標識マンジプロパ

ミドを供試した。土壌吸着および脱着特性を、火山灰砂壤土を含む5種の土壌で試験した。吸着平衡定数 (Kd) は、12.6~53.2 の範囲であり、Koc 値は、535~1294 の範囲にあった(資料 No.M-17、18)。

(4) 水中における代謝

加水分解動態試験では、pH4、5、7 および9において、処理放射能に対して10%以上の分解は認められなかった(資料 No.M-14)。

緩衝液中の光分解動態試験において、マンジプロパミドの半減期は33.5時間と算出され、東京の春期太陽光下の5.4日間に相当した。代謝物画分が認められたが、いずれも処理放射能の であり濃度が低く、 ため、同定出来なかった。その他にCO₂の生成が認められ、処理放射能の %を占めていた(資料 No.M-15)。

滅菌自然水中の光分解動態試験において、マンジプロパミドの半減期は20時間と算出され、東京の春期太陽光下の5日間に相当した。代謝物 が同定されたが、いずれも処理放射能の %以下であった。さらにCO₂の生成が認められ、処理放射能の %を占めていた(資料 No.M-16)。

(5) 生物濃縮性

標識マンジプロパミドをファットヘッドミノーに試験濃度が3.2 µg/Lおよび32 µg/Lとなるように流水式で8日間暴露した後、清水に移し8日間排泄させた。魚体中の被験物質濃度は暴露2日以内に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、25時間後には80%、97時間後には、91%が体内から排泄された。

生物濃縮係数を計算すると、魚全体におけるBCFは、3.2 µg/L および32 µg/L 群でそれぞれ35及び48、脂質におけるBCFは、3.2 µg/L および32 µg/L 群でそれぞれ320および440であった(資料 No.M-19)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8. マンジプロパミドの動植等における代謝分解経路図

9. 代謝分解の概要 (2)

登録した 資料番号	原料生体等	試験条件	併投試験 化合物	処理量	資料		ソバエツ ロバエツ [A]
					果 實	代謝直後	
M-06	植物 トマト	圃場栽培	試験	844g/ha	果 實	%	80.4
					果 實	ppm	0.760
					果 實	%	76.3
					果 實	ppm	13.909
					果 實	%	78.3
					果 實	ppm	0.637
					果 實	%	74.3
					果 實	ppm	13.879
					果 實	%	74.9
					果 實	ppm	0.435
M-07	植物 レタス	圃場栽培	試験	274g/ha	果 實	%	75.6
					果 實	ppm	17.338
					果 實	%	76.5
					果 實	ppm	0.336
					果 實	%	78.4
					果 實	ppm	17.427
					果 實	%	33.0
					果 實	ppm	0.018
					果 實	%	61.1
					果 實	ppm	0.200
M-09	植物 レタス	圃場栽培	試験	912g/ha	果 實	%	65.5
					果 實	ppm	6.080
					果 實	%	92.5
					果 實	ppm	2.860
					果 實	%	82.4
					果 實	ppm	1.146
					果 實	%	93.5
					果 實	ppm	4.115
					果 實	%	89.3
					果 實	ppm	2.413
M-20	植物 レタス	圃場栽培	試験	6.575 mg/種子	果 實	%	4.2
					果 實	ppm	0.002
					果 實	%	5.5
					果 實	ppm	0.003
					果 實	%	10.9
					果 實	ppm	0.003
					果 實	%	86.9
					果 實	ppm	93.3
					果 實	%	75.9
					果 實	ppm	63.7
M-11	土質 ソバト 質土	圃場栽培	試験	電土11g/ha 0.4mg	果 實	%	34.0
					果 實	ppm	29.5
					果 實	%	34.4
					果 實	ppm	42.7
					果 實	%	29.6
					果 實	ppm	23.7
					果 實	%	21.5
					果 實	ppm	96.1
					果 實	%	97.2
					果 實	ppm	91.0
					果 實	%	92.1
					果 實	ppm	86.3
					果 實	%	92.7
					果 實	ppm	
					果 實	%	
					果 實	ppm	
					果 實	%	
					果 實	ppm	
					果 實	%	
					果 實	ppm	

1) 処理量に対する割合% 2) 検出限及び検出に対する割合%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付： マンジプロパミドの開発年表