

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 65)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：日本白色種ウサギ 雄、12～13週齢、体重 2.04～2.48 kg

洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：7日間(実施期間 年4月26日～ 年6月24日)

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉碎し、0.1 gを左眼に適用した。適用後、検体の漏出を防ぐために約1秒間閉眼させた。3匹は適用2分後に20 ml以上の生理食塩水で洗眼した。6匹については洗眼しなかった。なお、右眼は対照として無処置とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するにあたっての指針、1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、その後は7日後までの毎日角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。一般症状及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、次頁の表のとおりである。

非洗眼群では、適用1時間後の観察で6例全例に結膜の浮腫、2例に結膜の発赤が認められた。24時間後には結膜の発赤は全例に認められたが、結膜の浮腫は軽減傾向を示した。48時間後には結膜の浮腫は消失し、結膜発赤も漸次軽減し、72時間後には4例、7日後には全例の回復が認められた。

洗眼群では、適用1時間後の観察で3例全例に結膜の浮腫が認められた。24時間後には結膜の発赤も全例に認められたが、結膜の浮腫は軽減傾向を示した。以後、これらの刺激性変化は漸次軽減し、72時間後には2例、7日後には全例の回復が認められた。なお、一般症状及び体重変化に検体適用によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果から、シクロプロトリン5%粒剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度な刺激性があり、この刺激性は洗眼によって軽減しないと判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

項目		最高 評点	適用後時間								
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	0	1	1	0				
		結膜浮腫	4	2	1	0	0				
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	1	2	1	0				
		結膜浮腫	4	2	1	0	0				
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	0	1	1	0				
		結膜浮腫	4	2	1	0	0				
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	2	2	1	1	1	1	0
		結膜浮腫	4	2	2	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	0	2	1	0				
		結膜浮腫	4	2	1	0	0				
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	1	1	1	1	1	1	0
		結膜浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	0.3	1.5	1.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0	
	結膜浮腫	4	2.0	1.2	0	0	0	0	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	0	1.3	1.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	
	結膜浮腫	4	2.0	1.0	0.7	0	0	0	0	0	

空欄は観察を行わなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 66)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Hartley系モルモット 雄、4週齢、体重 251～350 g、

検体投与群 1群20匹、陽性対照群 1群10匹

観察期間：24日間(実施期間 年4月20日～ 年7月9日)

試験方法：Magnusson-KligmanのMaximization testによる

感作；適用前日にモルモットの背部を剪毛した。検体投与群にはFCA、3%(w/v)検体蒸留水溶液、6%(w/v)検体蒸留水溶液とFCAとの等量乳化液を0.1 mlずつ各2カ所皮内注射した。対照群にはFCA、蒸留水、蒸留水とFCA等量乳化液を0.1 mlずつ各2カ所に皮内注射した(一次感作)。

両群ともに皮内注射6日後に背部注射部位を剪毛した。7日後に検体投与群には検体の25%(w/v)検体蒸留水溶液を0.2 ml塗布した2 cm×4 cmのリント布を48時間閉塞貼布した。対照群には蒸留水を0.2 ml塗布したリント布を48時間閉塞貼布した(二次感作)。

惹起；試験20日後、動物の左右腹側部を5 cm×5 cmの大きさに剪毛した。翌日、右腹側部には25%(w/v)検体蒸留水溶液を、左腹側部には蒸留水を0.1 ml塗布した2 cm×4 cmのリント布を24時間閉塞貼布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

観察項目：惹起のための閉塞貼布除去24及び48時間後に、Magnusson-Kligman法により、惹起部位における皮膚の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察し、反応の程度を5段階に評点した。また、観察期間中毎日、一般症状を観察し、全動物の体重を週2回測定した。

結果：観察した皮膚反応は、下表のとおりである。

群	投与薬物		供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率 (%)			
				24 時間					48 時間								
	感作	惹起		皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
0			1	2	3	4	0	1		2	3	4					
検体	3%皮内/ 6%皮内 25%経皮	25%	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
	溶媒	25%	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	
陽性対照	0.1%皮内/ 0.2%皮内 1.0%経皮	0.1%	10	0	3	7	0	0	10/10	0	0	10	0	0	10/10	100	
	溶媒	0.1%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	

0：無反応　1：まばらな軽い紅斑　2：中等度の紅斑
評点1以上を陽性反応とした。

惹起のための閉塞貼布除去24及び48時間後の観察に置いて、検体投与群及び対照群のいずれの動物の適用部位に皮膚反応は認められなかった。観察期間中、検体適用によると思われる一般症状及び体重の推移における異常は認められなかった。

陽性対照群はDNCBを用い、以下の処理を行った結果、有意な皮膚感作性が認められた。

- (一次感作) 0.1% (w/v) DNCB 40% エタノール溶液、
0.2% (w/v) DNCB 80% エタノール溶液と FCA との
等量乳化液
- (二次感作) 1% (w/v) DNCB 白色ワセリン軟膏
- (惹起) 0.1% (w/v) DNCB 40% エタノール溶液

以上の結果から、シクロプロトリン5%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判定した。

(5) シクロサルU粒剤2のその他成分の急性毒性

(資料No. 67)

試験機関：

報告書作成年 年

試験目的：シクロプロトリン原体の急性経口投与試験では、5000 mg/kgの投与用量においても死亡例は認められなかった(資料No. 1)。一方、シクロサルU粒剤2(シクロプロトリン2%粒剤)の急性経口投与試験では、雄の5000 mg/kg以上及び雌の3846 mg/kg以上の投与用量において死亡例が認められた(資料No. 49)。この結果は、シクロプロトリンに起因するとは考えにくく、シクロサルU粒剤2のその他成分によるものと予想されたので、両者の比較試験を実施した。

検体組成：(1) シクロサルU粒剤2のその他成分

結合剤等

(2) シクロサルU粒剤2(シクロプロトリン2%粒剤)

シクロプロトリン原体

結合剤等

供試動物：Std:Wistar系ラット 雄、5週齢、1群10匹

観察期間：7日間

投与方法：両検体ともに蒸留水に懸濁して、5000および2500 mg/kgを経口投与し、毒性の差異を調べた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を7日間観察した。また、死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：観察・検査の結果を下表に示した。

検体	投与量 (mg/kg)	経時的死亡率		中毒症状	剖検所見
		3時間	7日		
その他の成分	5000	10/10	10/10	鎮静、自発運動の低下及びよろめき歩行	腺胃粘膜の出血、びらん
	2500	0/10	0/10		異常なし
シクロサルU粒剤2	5000	10/10	10/10	鎮静、自発運動の低下及びよろめき歩行	腺胃粘膜の出血、びらん
	2500	0/10	0/10		異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

中毒症状、経時的死亡率及び剖検所見について、シクロサルU粒剤2投与群とその他成分投与群では、差異は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリン原体では5000 mg/kg投与で死亡が認められていないこと、また、
のラットにおける急性経口毒性LD₅₀値が mg/kgと報告*されていることから、シクロサルU粒剤2の経口投与で認められた毒性はその他の成分である
に起因するものと結論した。

*：池田良雄、「薬物致死量集」、1971年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)	記載 頁																																		
68	動物体内に おける代謝 (血中濃度、 吸収・排泄、 胆汁排泄、体内 分布、代謝)	ラット F344/ DuCrj系 雌雄	[14 C] 標識体 単回経口投与 低用量：50 mg/kg 高用量：5000 mg/kg 1群3匹 投与後7日間測定	血中濃度； C _{max} 20.4~27.9 µg/mL (低用量) 155~160 µg/mL (高用量) T _{max} 3時間 (低用量) 9時間 (高用量) T _{1/2} 3.1~3.7時間 (低用量) 3.6~5.8時間 (高用量) 吸収・排泄； シクロプロトリンは吸収後速やかに全身に分布するものと考えられた。 排泄率(投与量に対する%)は以下のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">~1日後</th> <th colspan="2">~7日後</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="2">低用量</th> <th>雄</th> <td>58.0</td> <td>33.8</td> <td>63.1</td> <td>35.9</td> </tr> <tr> <th>雌</th> <td>59.1</td> <td>33.4</td> <td>61.9</td> <td>36.9</td> </tr> <tr> <th rowspan="2">高用量</th> <th>雄</th> <td>75.8</td> <td>2.07</td> <td>94.5</td> <td>2.60</td> </tr> <tr> <th>雌</th> <td>90.2</td> <td>1.78</td> <td>95.2</td> <td>2.62</td> </tr> </tbody> </table> 呼気排泄は認められなかった。 胆汁排泄； 投与後24時間までに6.08%ARが胆汁中へ排泄された。 体内分布； 体内組織に分布した放射能濃度は脂肪組織を除く全ての臓器で投与1日後から7日後には減少した。 代謝；			~1日後		~7日後				糞	尿	糞	尿	低用量	雄	58.0	33.8	63.1	35.9	雌	59.1	33.4	61.9	36.9	高用量	雄	75.8	2.07	94.5	2.60	雌	90.2	1.78	95.2	2.62		
		~1日後		~7日後																																				
		糞	尿	糞	尿																																			
低用量	雄	58.0	33.8	63.1	35.9																																			
	雌	59.1	33.4	61.9	36.9																																			
高用量	雄	75.8	2.07	94.5	2.60																																			
	雌	90.2	1.78	95.2	2.62																																			
69	動物体内に おける代謝 (血中濃度、排 泄、体内分布)	ラット Fischer 系 SPF 雌	[14 C] 標識体 7日間反復経口投与 50 mg/kg (1回/日) 1群3匹 1, 3, 5回の各投与後24時間および7回投与後24時間, 3, 7, 14日に組織濃度測定 全身オートラジオグラフィ 1群1匹	血中濃度； C _{max} 34.6 µg/mL T _{max} 6時間 T _{1/2} 3.4時間 排泄； 最終投与後の排泄率(投与量に対する%)は以下のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">~1日後</th> <th colspan="2">~7日後</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>雄</th> <td></td> <td>45.9</td> <td>46.6</td> <td>47.3</td> <td>47.7</td> </tr> </tbody> </table> 体内分布； 組織全体に分布した放射能は最終投与24時間以降、経時的に減少した。			~1日後		~7日後				糞	尿	糞	尿	雄		45.9	46.6	47.3	47.7																		
		~1日後		~7日後																																				
		糞	尿	糞	尿																																			
雄		45.9	46.6	47.3	47.7																																			

代-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日本化薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)	記載 頁
70	植物体内に おける代謝 (吸収・移行・ 分布、代謝物)	イネ (日本晴) 3.5葉期	[^{14}C] 標識体 5%乳剤 50倍 1.5 μL (1.5 $\mu\text{g ai}$)/ cm^2 葉面に1回塗布	・塗布部から他部位への移行はほとんど認められなかった。		
			[^{14}C] 標識体 0.4%粒剤 10 kg/10a (0.8 mg ai/株) 1回水面処理	・処理28日後の茎葉における主な代謝物は であつた。		
			[^{14}C] 標識体 土壌混和 (10 mg ai/株) 処理120日後に移植	・地上部に0.22%ARの放射能の吸収・移行が認められた。		
		イネ (日本晴) 出穂期	[^{14}C] 標識体 1.6%乳剤 100倍 10 mL/株 (1.6 mg ai/株) 1回茎葉散布	・処理51日後のシクロプロトリン濃度は7.09 $\mu\text{g/g}$ であつた。 ・茎葉部に代謝物 が認められた。 ・収穫時のイネ玄米への移行放射能は約0.03 ppmであり、全て組織結合物であつた。		
			イネ (日本晴) 移植後 20日	[^{14}C] 標識体 5%乳剤 1000倍 9 mL/株 (0.45 mg ai/株) 1回茎葉散布		
		ダイズ (エンレイ) 開花期	[^{14}C] 標識体 5%乳剤 50倍 1.5 μL (1.5 $\mu\text{g ai}$)/ cm^2 葉面に1回塗布	・塗布部から他部位への移行はほとんど認められなかった。		
			[^{14}C] 標識体 1.6%乳剤 250倍 25 mL/株 (1.6 mg ai/株) 1回または3回茎葉散布	・処理77日後の茎葉における主要代謝物は であつた。 ・ダイズ子実への移行放射能は約0.01 ppmであり、全て組織結合物であつた。		
			[^{14}C] 標識体 5%乳剤、50倍 1.5 $\mu\text{g ai}$ / cm^2 1回茎葉塗布	・処理28日後に最も多く認められた代謝物は であつた。		
		ミカン (温州) 3年生樹 幼果期	[^{14}C] 標識体 5%乳剤 50倍 1.5 μL (1.5 $\mu\text{g ai}$)/ cm^2 葉面及び果実表面に1回塗布	・塗布部から他部位への移行はほとんど認められなかった。 ・処理56日後において、70%TRR以上の未変化のシクロプロトリンが茎葉及び果皮に認められた。 ・処理28日後に最も多く認められた代謝物は であり、茎葉塗布部及び果実塗布部でそれぞれ であつた		
			[^{14}C] 標識体 5%乳剤50倍 1.5 $\mu\text{g ai}$ / cm^2 1回茎葉塗布	・処理28日後に最も多く認められた代謝物は であつた。		

代-15

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	試験期間 (報告年)	記載 頁
70	植物体内に おける代謝 (吸収・移行・分布、代謝物)	キャベツ (はやどり) 播種後 30日	[^{14}C] 標識体 5%乳剤 50倍 1.5 μL (1.5 $\mu\text{g ai}$)/ cm^2 葉面に1回塗布	・塗布部から他部位への移行はほとんど認められなかった。 ・処理28日後に未変化のシクロプロトリンが70.1%TRR認められた。		代-15
			[^{14}C] 標識体 土壌混和 (10 ppm) 処理直後及び120日 後に移植	・地上部への放射能の吸収・移行は、処理直後の移植に比べ処理120日後の移植のほうが、より多く認められた。		
			[^{14}C] 標識体 5%乳剤 50倍 1.5 $\mu\text{g ai}$ / cm^2 1回茎葉塗布	・処理28日後に最も多く認められた代謝物は である。		
71	土壌中における動態及び移行	水田土壌 (愛知・残積) (千葉・沖積) 畑地土壌 (茨城・火山灰) (滋賀・沖積)	[^{14}C] 標識体 1 ppm(乾土相当量) 培養温度 30°C 非滅菌及び滅菌条件下 処理後24週間(168日)	半減期: 愛知; 約 61日 千葉; 約 33日 茨城; 約 9日 滋賀; 約105日 分解物: いずれの土壌でも が主分解物であった。		代-28
			[^{14}C] 標識体 1 ppm(乾土相当量) 千葉、茨城土壌のみ 28日間	分解物: 両土壌から が認められた。		
			[^{14}C] 標識体 1 μCi /カラム (内径2.2 cm×長さ20 cm) 流下水量:12 mL/時間 総流下量:500 mL (約30 mm/時間×2日間の降雨量に相当)	水田土壌: 0~7 cm (愛知)、0~4 cm (千葉)の移行が認められた。 土壌カラムからの溶出はなかった 畑地土壌: 0~4 cm (茨城)、0~5 cm (滋賀)の移行が認められた。 土壌カラム溶出水層中に が認められた。		
77 (GLP)	水中動態 (加水分解)	滅菌緩衝液 pH4 pH7 pH9	[^{14}C] 標識体 [^{14}C] 標識体 設定濃度 0.15 mg/L 温度 25±1°C 試験期間 14日間(pH 9)又は 32日間(pH 4, 7)	半減期: pH 4; 1153日 pH 7; 102~144日 pH 9; 1.4~1.6日 主要分解物:		代-37

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	試験期間 (報告年)	記載 頁
78 (GLP)	水中動態 (水中光分解)	滅菌自然水 (湖水, pH8.4) 滅菌 pH 7 緩衝液	[⁻¹⁴ C]標識体 [⁻¹⁴ C]標識体 設定濃度 0.15 mg/L 光源<290nmをカットしたキセノンランプ 容器 石英製 光強度 50.1 W/m ² (300~400 nm) 温度 25±2°C 照射期間 最長119.5 時間	半減期(実測): 自然水; 5.2~5.3時間 pH 7緩衝液; 3.4~6.3時間 半減期(暗所対照区で補正): 自然水; 5.3~5.5時間 半減期(東京、春における換算): 自然水; 1.2日 pH 7緩衝液; 0.9~1.7日 主要分解物:		代-46
72	光分解動態	水中、 土壌表面及 びガラス表 面	[⁻¹⁴ C]標識体 0.8 ppm (水中: 蒸留 水, 河川水, 2%セソ 含有水) 1 μCi/薄層 (土壌表面) 1 μCi/シャーレ (ガラス表面) 太陽光照射 28日間	半減期: 水中: 約28日 土壌表面: 約 3日 ガラス表面: 約 5日 水中: 28日後までに約50%のシクロプロト リンが分解され、主分解物は であった。 土壌表面: シクロプロトリンは速やかに分解 され、主分解物は であった。 ガラス表面: シクロプロトリンは速やかに分解 され、主分解物は であった。		代-59
73	土壌吸着	塩化カルシウム 溶液	塩化カルシウム溶液への溶解度が低いため、土壌吸着試験用試験 溶液が調製できず、試験不能。 (塩化カルシウム溶液への溶解度: 0.0028 mg/L)			代-66
74 (参考)	加水分解	滅菌緩衝液 pH5 pH7 pH9	非放射能標識シクロプロト リン OECDガイドラインNo. 111 に準拠 設定濃度 約3 ppm 25°C、181日間	pH 5及び7では安定 pH 9で半減期約98日		代-67
75 (参考)	水中光分解	滅菌蒸留水 自然水	非放射能標識シクロプロト リン 3 mg/L(滅菌蒸留水) 4 mg/L (自然水) 光源 蛍光ケミカル ランプ 容器 石英製 光強度 24.8 W/m ² (310~400 nm) 25±1°C、7日間	半減期: 滅菌蒸留水: 約9日 自然水: 約6日		代-69
76 (GLP)	生物濃縮性	コイ (Cyprius carpio)	シクロプロトリン原体 0.05、0.5 μg/L 流水暴露 定常状態における濃 縮倍率 暴露期間: 60日 排泄期間: 47日	BCF _{ss} 0.5 μg/L: 1200倍 0.05 μg/L: 800倍		代-70

下線のある試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

〈シクロプロトリン及び代謝関連化合物〉

記号	由来	化学名	構造式
シクロプロトリン	親化合物	(<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

記号	由来	化学名	構造式

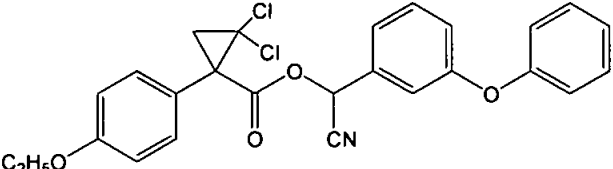
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

1. ^{14}C 標識シクロプロトリンを用いたラット体内における代謝試験 (資料No. 68、69)

試験機関:

報告書作成年 年

供試標識化合物:

項目	内容
化学構造 分子式及び 分子量	 <p style="text-align: right;">$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4 = 482.36$</p>
化学名	$(RS) - \alpha - \text{cyano} - 3 - \text{phenoxybenzyl } (RS) - 2, 2 - \text{dichloro} - 1 - (4 - \text{ethoxyphenyl}) \text{cyclopropanecarboxylate}$
標識位置	
合成法 * ^{14}C 標識位置	
放射化学的純度及び比放射能	

供試動物：F344/DuCrj 系ラット

1 群雌雄各 3 匹、

体重 吸収、排泄、体内分布：約100 g、胆汁排泄：約200 g

Fischer 系 S P F ラット

吸収、排泄：1 群雄 3 匹、オートラジオグラフィー：1 群 1 匹

体重 85～110 g

試験方法：

(1) 吸収・排泄、体内分布

① 単回経口投与

F344/DuCrj系雌雄のラットに50 mg/kg(10 μ Ci/ラット)及び5000 mg/kg(10 μ Ci/ラット)を経口投与して代謝ケージ内で飼育した。所定時間後、糞、尿、胆汁、呼気を採取して排泄の状況を調べた。また、血液及び各種器官、臓器中の放射能を測定して、血液中半減期の推定及び体内分布の状況を調べた。体内分布の所見として全身オートラジオグラフィーを行った。

② 7日間反復経口投与

Fischer系 S P F 雄ラットに50 mg/kg(42.6～49.4 μ Ci/kg)を1日1回、7日間経口投与し、単回投与と同様に吸収・排泄、体内分布を調べた。

(2) 代謝物の同定

結 果：

(1) 吸収・排泄、体内分布

血中濃度測定結果の概要を次頁の表に示した。

投与シクロプロトリンの血液中半減期を計算から求めると、単回投与50 mg/kg区で3.7時間(雄)、3.1時間(雌)、単回投与5000 mg/kg区で3.6時間(雄)、5.8時間(雌)、反復投与(50 mg/kg/日)区で3.4時間(雄)であった。肝臓、腎臓中の濃度変化も単回投与区において血液と同傾向を示したことから、吸収されたシクロプロトリンは速やかに全身に分布するとともに排泄されるものと推定された。

糞、尿、呼気への排泄は、単回投与50 mg/kg区の投与1日後で、糞中に58.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(雄)、59.1% (雌)、尿中に33.8% (雄)、33.4% (雌)であり、90%以上が糞と尿に排泄された。単回投与5000 mg/kg区の投与1日後で、糞中に75.8% (雄)、90.2% (雌)、尿中に2.07% (雄)、1.78% (雌)であり、単回投与50 mg/kg区と異なり、糞中排泄の比率が高かった。反復投与区では最終投与1日後、糞中に45.9% (雄)、尿中に46.6% (雄)を認めた。糞中排泄量が比較的高い傾向であったが、単回投与50 mg/kg区における胆汁排泄試験の結果から、未吸収シクロプロトリンが糞中に排泄されることが推定された。呼気排泄は全区において認められなかった。体内分布は全区とも、投与後の経時変化は同じ傾向を示し、組織全体に分布したシクロプロトリンは脂肪組織を除いて経時的に減少した。

申請者注

吸収率を尿中・胆汁中の被験物質等の排泄量から推定すると50 mg/kg投与の雄で43%であった(24時間後の尿中排泄率(35.9%) + 胆汁中排泄率(6.08%) + 体内残存量(100% - 35.9% - 63.1%) = 43%)。

また、脂肪組織における半減期を7回投与区について推定すると、半減期は6.2日となり、0.5 ppmに減少するのは46.6日後、0.1 ppmになるのは61.0日後と推定された。

投与量	性	投与後経過時間(時間)						
		1	3	6	9	12	24	168
単回投与 50 mg/kg	雄	7.77	20.4	18.5	15.2	9.03	0.37	0.06
	雌	12.5	27.9	26.0	21.2	5.84	0.34	0.04
単回投与 5000 mg/kg	雄	32.9	80.0	113	160	114	9.74	2.10
	雌	46.9	119	150	155	110	26.7	N D
反復投与 50 mg/kg	雄	7.38	28.8	34.6	13.8	4.03	0.74	N D

注)表中の数値は、血中濃度親化合物換算値(μg/mL)。N Dは検出限界未満。

これらの血中濃度から、次のパラメータを算出した。

投与量	性	最高濃度 (C _{max})	最高濃度到達時間 (T _{max})	消失半減期 (T _{1/2})
単回投与 50 mg/kg	雄	20.4 μg/mL	3時間	3.7時間
	雌	27.9 μg/mL	3時間	3.1時間
単回投与 5000 mg/kg	雄	160 μg/mL	9時間	3.6時間
	雌	155 μg/mL	9時間	5.8時間
反復投与 50 mg/kg	雄	34.6 μg/mL	6時間	3.4時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 代謝物の同定

単回投与及び7日間反復投与ラットにおける吸収・排泄

投与量	検査組織	性別	単 位	時 間*					半減期 (時間)	
				1時間	3時間	6時間	12時間	24時間		
単回投与 (50 mg/kg) (10 µC i/ラット)	血液	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	7.77	20.4	18.5	9.03	0.37	3.7	
		雌		12.5	27.9	26.0	5.84	0.34	3.1	
	肝臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	6.24	15.6	14.3	6.27	1.46		
		雌		10.5	16.8	14.5	4.90	1.62		
	腎臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	7.91	22.1	16.5	6.38	1.15		
		雌		11.8	22.8	17.7	5.99	1.71		
					0~1日	0~2日	0~3日	0~5日	0~7日	
	尿	雄	対投与量(%)		33.8	34.8	35.4	35.7	35.9	
		雌			33.4	34.8	35.7	36.4	36.9	
	糞	雄	対投与量(%)		58.0	62.4	63.0	63.1	63.1	
		雌			59.1	61.4	61.6	61.9	61.9	
								12時間	24時間	
胆汁	雄	対投与量(%)					2.58	6.08		
単回投与 (5000 mg/kg) (10 µC i/ラット)					3時間	6時間	9時間	12時間	24時間	
	血液	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	80.0	113	160	114	9.74	3.6	
		雌		119	150	155	110	26.7	5.8	
	肝臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	58.5	78.6	88.6	56.6	14.4		
		雌		85.7	113	89.6	74.7	38.5		
	腎臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	70.9	80.2	93.5	78.3	18.8		
		雌		91.3	88.8	84.8	72.4	20.3		
					0~1日	0~2日	0~3日	0~5日	0~7日	
	尿	雄	対投与量(%)		2.07	2.33	2.48	2.56	2.60	
		雌			1.78	2.41	2.52	2.59	2.62	
	糞	雄	対投与量(%)		75.8	90.5	93.1	94.5	94.5	
		雌			90.2	94.9	95.1	95.2	95.2	
反復投与 (50 mg/kg) (42.6~49.4 µC i/kg)					1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	
	血液	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	7.38	28.8	34.6	4.03	0.74	3.4	
					1日	3日	7日	14日	30日	
	肝臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	5.05	2.23	0.99	0.37	ND		
	腎臓	雄	シクロプロトリン 換算(µg/g)	1.83	0.80	0.35	0.15	ND		
					0~1日	0~2日	0~3日	0~5日	0~7日	
	尿	雄	対投与量(%)	46.6	47.0	47.3	47.5	47.7		
	糞	雄	対投与量(%)	45.9	46.7	47.0	47.1	47.3		

* 7回投与の場合は、最終投与後時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

単回投与のラット組織中における放射能濃度(単位：シクロプロトリン換算、 $\mu\text{g/g}$)

投与量		単回投与 50 mg/kg				単回投与 5000 mg/kg			
検査 組織	時間	1 日		7 日		1 日		7 日	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胃		2.99	1.65	0.10	0.25	120	205	10.6	17.6
腸		21.3	16.0	0.24	0.28	4714	6121	7.68	1.10
肝 臓		1.46	1.62	0.22	0.32	14.4	38.5	0.98	0.68
腎 臓		1.15	1.71	0.15	0.11	18.8	20.3	2.59	1.54
脾 臓		0.70	0.98	0.11	0.16	4.27	5.99	0.63	1.47
心 臓		0.63	0.47	0.13	0.14	5.26	16.0	ND	0.30
肺		0.51	0.90	0.12	0.12	8.35	20.3	0.35	0.75
膵 臓		1.8	2.23	0.39	0.33	15.3	15.1	1.05	2.25
副 腎		7.19	8.03	1.46	0.82	35.8	62.9	ND	6.31
脳		0.08	0.08	0.06	0.07	1.05	1.58	0.28	0.68
膀胱		4.54	3.20	1.05	0.92	8.06	14.2	3.16	2.70
生殖線		0.4	9.60	0.11	2.93	4.55	94.9	ND	6.67
筋 肉		0.52	0.97	0.16	0.25	3.15	6.16	0.53	1.35
脊 髄		1.06	1.27	0.09	0.13	7.71	19.2	0.63	0.68
毛		8.17	12.3	2.03	3.12	}41.0	}13.4	}2.03	}2.10
皮		2.40	3.45	0.32	0.45				
脂 肪		15.1	17.5	13.0	11.4	40.2	108	13.8	17.0
血 液		0.37	0.34	0.06	0.04	9.74	26.7	2.10	ND

ND：検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

7日間反復投与の雄ラット組織中における放射能濃度

(単位：シクロプロトリン換算、 $\mu\text{g/g}$ or mL)

投与量		50 mg/kg/日						
検査組織	時間	1回投与後	3回投与後	5回投与後	7回投与後			
		24時間	24時間	24時間	24時間	72時間	168時間	336時間
血漿		0.51	0.78	1.01	0.98	0.26	0.09	ND
血液		0.33	0.58	1.24	0.73	0.29	ND	ND
脳		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺		5.43	3.94	8.38	9.57	ND	ND	ND
胸腺		0.22	0.80	1.00	0.93	0.28	0.12	ND
心臓		0.20	0.34	0.44	0.58	0.24	ND	ND
肺		0.20	0.43	0.68	0.71	0.54	0.14	ND
肝臓		1.46	3.22	3.89	5.05	2.23	0.99	0.37
腎臓		0.59	1.14	1.66	1.83	0.80	0.35	0.15
副腎		0.74	4.16	4.48	4.86	3.60	0.70	ND
脾臓		0.17	0.44	0.62	0.55	0.26	0.16	0.15
脾臓		0.17	0.84	0.99	1.22	1.34	0.75	0.18
褐色脂肪		27.53	59.93	69.49	59.56	9.64	2.66	1.22
脂肪		16.67	50.29	66.70	91.86	60.25	23.59	10.27
辜丸		0.14	0.48	0.31	0.32	0.67	ND	ND
筋肉		ND	0.26	0.30	0.25	0.20	ND	ND
皮		3.41	10.49	14.9	23.11	15.57	4.26	0.72
毛		7.56	6.79	10.89	11.86	5.73	4.13	2.96
骨髓		2.47	6.26	4.38	7.92	1.14	ND	ND
骨		ND	ND	0.46	0.51	ND	ND	ND
胃		0.51	0.79	1.71	1.49	1.60	0.41	0.17
小腸		0.49	0.69	2.82	1.75	0.91	0.41	0.37
盲腸		2.30	3.86	7.14	9.29	2.31	0.72	0.12
大腸		2.10	3.54	3.23	5.69	0.79	1.10	0.20
膀胱		0.53	0.42	1.08	2.17	2.68	ND	ND

ND：検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

動物体内代謝物及び生成量

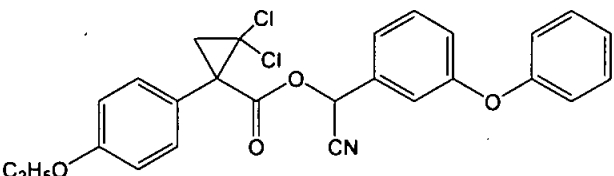
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. ^{14}C 標識シクロプロトリンを用いた植物体(イネ、ダイズ、ミカン、キャベツ)における代謝試験 (資料No. 70)

試験機関：

報告書作成年 年

供試標識化合物：

項目	内容	
化学構造		
分子式及び 分子量		$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4 = 482.36$
化学名		(<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
標識位置		
合成法		
* ^{14}C 標識位置		
放射化学的 純度及び 比放射能		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

標 識 位 置	
合 成 法	
* ¹⁴ C 標識位置	
放射化学的 純 度 及 び 比 放 射 能	

供試植物：イネ(日本晴) ; 3.5葉期、移植20日及び出穂期
 ダイズ(エンレイ) ; 開花期及び播種14日後
 ミカン(温州) ; 3年生樹幼果期
 キャベツ(はやどり) ; 播種30日後

試験方法：

(1) 吸収、移行、分布

①イネ

水面処理

¹⁴Cシクロプロトリンの粒剤(0.4%)を調製し、3.5葉期のイネを移植したポットに400 g ai/ha(0.8 mg ai/株、24.8 μCi/株)の薬量を1回処薬剤処理後7, 14, 28, 56及び132日のイネを採取し、根、茎葉、穂(132日のみ、玄米、モミガラ、ミゴ)の放射能を測定した。

茎葉処理

¹⁴Cシクロプロトリンの乳剤(1.6%)を調製し、その100倍希釈液を出穂期のイネに1.6 mg ai/株(15.3 μCi/株)の薬量で1回散布した。イネは散布直後、7, 14, 28及び51日に採取し、茎葉、穂(51日のみ、玄米、モミガラとミゴの混合物)の放射能を測定した。

塗布処理

¹⁴Cシクロプロトリンの乳剤(5%)を調製し、その50倍希釈液を3.5葉期のイネの葉に1.5 μg ai/cm²(0.04 μCi/cm²)の割合で1回塗布した。処理後7, 14及び28日にイネを採取して、その放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

土壌処理

^{14}C シクロプロトリンのアセトニトリル溶液を乾土当たり10 mg ai/kg 乾土(30 μCi /カップ)となるように土壌に混和してプラスチックカップに充填し、3.5葉期のイネを処理120日後に移植した。移植14日後にイネを採取して、地上部及び地下部の放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

②ダイズ

茎葉処理

^{14}C シクロプロトリンの乳剤(1.6%)を調製し、その250倍希釈液を開花期のダイズに1.6 mg ai /株(40.8 μCi /株)の薬量で1回及び3回散布(1回目散布14日後に2回目を、26日後に3回目を処理)した。ダイズの1回散布は散布直後、7、28及び77日後に、3回散布は散布直後、14、26及び77日後にダイズを採取し、葉、子実(77日後のみ、種子、サヤ)の放射能を測定した。

塗布処理

^{14}C シクロプロトリンの乳剤(5%)を調製し、その50倍希釈液を播種後14日のダイズの葉に1.5 $\mu\text{g ai}/\text{cm}^2$ (0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$)の割合で1回塗布した。処理後7、14及び28日後の葉及び茎を採取して、その放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

③みかん

塗布処理

^{14}C シクロプロトリンの乳剤(5%)を調製し、その50倍希釈液をミカンの葉及び果実表面に1.5 $\mu\text{g ai}/\text{cm}^2$ (0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$)の割合で1回塗布した。処理後7、14、28及び56日後を採取して、その放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

④キャベツ

塗布処理

^{14}C シクロプロトリンの乳剤(5%)を調製し、その50倍希釈液を播種30日後のキャベツの葉に1.5 $\mu\text{g ai}/\text{cm}^2$ (0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$)の割合で1回塗布した。処理後7、14及び28日後のキャベツを採取して、その放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

土壌処理

^{14}C シクロプロトリンのアセトニトリル溶液を乾土当たり10 ppm(30 μCi /カップ)となるように土壌に混和してプラスチックカップに充填し、播種後30日のキャベツを処理直後及び処理120日後に移植した。移植14日後に各植物を採取して、その放射能を測定し吸収、移行等を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 代謝物の同定

(3) 立体異性体の消長

キャベツ葉面、ミカン葉面及び果実表面の塗布処理、ならびにイネ及びダイズの茎葉処理について、処理前後におけるシクロプロトリンの立体異性体の存在比を調べた。

試験結果：

(1) 吸収、移行、分布

①イネ

^{14}C シクロプロトリンの移行、分布の結果を次頁の表に示した。

イネ葉に対する塗布処理試験の結果、シクロプロトリンの塗布部から他部位への移行は最大で0.15%であり、殆ど認められなかった。土壌処理では、地上部にシクロプロトリン換算2.94 ppmの放射能が認められたが、処理量に対し0.22%であった。水面処理したイネにおいて、地上部の放射能は約0.1 ppmの推移が認められ、経時的に生体重が増加することを考慮すると、根からのシクロプロトリンの吸収、移行が進行していることが推測された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

塗布処理、土壌処理及び水面処理における
の浸透移行

¹⁴Cシクロプロトリン

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	部 位	処理後日数						
				7 日		14 日		28 日		
イネ	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	塗布葉内 (第3葉)	塗布部 上部	102	104	98.4			
				下部	0.02	0.05	0.15			
				他葉移行						
				第5葉以上		0.01	0.02			
				第4葉		0.01	0.01			
				第2葉			0.01			
			葉鞘	0.01	0.01	0.04				
		土壌処理 (120日後) 30 $\mu\text{Ci}/\text{カップ}$	シクロプロトリン 換算 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 湿重) (処理量に対する%)	地上部		2.94 (0.22)				
	地下部				8.47 (0.40)					
		水面処理 24.8 $\mu\text{Ci}/\text{株}$	シクロプロトリン 換算 ($\mu\text{g}/\text{g}$)		7 日	14 日	28 日	56 日	132 日	
地上部	0.113			0.072	0.086	0.094	0.161			
			地下部	0.137	0.401	0.134	0.217	0.888		

¹⁴Cシクロプロトリンの茎葉処理における消長と茎葉処理
及び水面処理における収穫時放射能濃度と分布を下表に示した。

茎葉処理による放射能の経時変化において、いずれの場合も未変化シクロプロトリンが86%以上認められ、組織結合物の割合は低かった。一方、収穫時のイネ玄米への移行放射能は、茎葉処理で0.03 ppm、水面処理で0.16 ppmを認め、後者の処理法による移行性が高かった。このときの玄米中には、いずれの場合もシクロプロトリン及び代謝物は確認されず、組織結合物としての放射能が存在した。

茎葉処理における

¹⁴Cシクロプロトリンの消長

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	シクロプロトリン 及びフラクション	処理後日数			
				0	7	14	51
イネ (株)	茎葉 15.3 $\mu\text{Ci}/\text{株}$ 1 回	シクロプロトリン 換算 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	シクロプロトリン	9.33	7.22	5.82	7.09
			その他	0.14	0.30	0.36	0.83
			組織結合物	0.02	0.03	0.04	0.30
			総量	9.49	7.55	6.22	8.22

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

茎葉処理及び水面処理における
茎葉処理における収穫時放射能濃度と分布

¹⁴Cシクロプロトリンの水面及び

植物	単位	部位	シクロプロトリン 及びフラクション	処理後日数	
				51	132
				茎葉 1回 15.3 µCi/株	水面処理 24.8 µCi/株
イネ	シクロプロトリン換算 (µg/g)	玄米	シクロプロトリン	<0.001	<0.001
			その他	0.005	0.004
			組織結合物	0.026	0.152
			総量	0.031	0.157
		モミガラ 及びミゴ	シクロプロトリン	3.773	
			その他	0.647	
			組織結合物	0.397	
			総量	4.817	0.417
		イネワラ	シクロプロトリン	9.452	0.049
			その他	1.078	0.028
			組織結合物	0.359	0.084
			総量	10.890	0.161
根	シクロプロトリン		0.274		
	その他		0.193		
	組織結合物		0.421		
	総量		0.888		

② ダイズ

¹⁴Cシクロプロトリンの移行、分布の結果を下表に示した。ダイズの葉に対する塗布処理試験の結果、シクロプロトリンの塗布部から他部位への移行は僅かであり、最大で0.63%であった。

塗布処理による

¹⁴Cシクロプロトリンのダイズにおける浸透移行

植物	処理法及び 処理量	単位	部位	処理後日数		
				7日	14日	28日
ダイズ	塗布 0.04 µCi/cm ²	処理量に対する%	塗布葉内 塗布部	99.3	107	95.8
			(第1本葉)上部	0.01	0.02	0.08
			下部	0.02	0.04	0.63
			第1本葉非塗布部	<0.01	0.04	0.06
			第3本葉以上	0.01	0.05	0.40
			第2本葉	0.02	0.03	0.15
			初生葉		<0.01	0.04

ダイズの茎葉処理における ¹⁴Cシクロプロトリンの消長を次頁の表に示した。茎葉1回処理において、収穫物のダイズ子実の放射能は総濃度0.009 µg/gであり、葉に対して0.05%であった。茎葉3回処理時には子実の放射能は総量0.033 µg/gであり、葉に対して0.03%となり、1回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

処理と比して大きな差はなかった。ダイズの子実からは、玄米と同様にシクロプロトリンは検出されなかった。

茎葉処理における

¹⁴Cシクロプロトリンの消長(1回処理)

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	シクロプロトリン 及びフラクション	処理後日数			
				0	7	28	77
ダイズ	茎葉 40.8 μCi/株 1回	シクロプロトリン 換算(μg/g)	シクロプロトリン				<0.001
			その他				0.004
			組織結合物				0.005
			総量				0.009
			シクロプロトリン				0.894
			その他				0.257
組織結合物				0.208			
総量				1.359			
			シクロプロトリン	19.6	11.6	12.0	11.32
			その他	0.15	0.67	2.13	4.25
			組織結合物	0.05	0.16	0.55	1.13
			総量	19.8	12.4	14.7	16.70
				0	14	26	77
ダイズ	茎葉 40.8 μCi/株 2回	シクロプロトリン 換算(μg/g)	(2回処理前)				
			シクロプロトリン	15.7	15.6		
			その他	0.12	1.59		
			組織結合物	0.09	0.83		
	総量	15.9	18.0				
	葉	シクロプロトリン 換算(μg/g)	(2回処理後)				
			シクロプロトリン		60.6	18.8	
			その他		3.23	3.20	
	組織結合物		0.84	0.38			
	総量		64.7	22.4			
子実	茎葉 40.8 μCi/株 3回	シクロプロトリン 換算(μg/g)	シクロプロトリン				<0.001
			その他				0.011
			組織結合物				0.022
			総量				0.033
			シクロプロトリン				8.729
			その他				2.004
組織結合物				0.498			
総量				11.23			
葉	シクロプロトリン 換算(μg/g)	シクロプロトリン			41.3	75.4	
		その他			3.09	30.5	
		組織結合物			0.48	4.48	
総量				44.9	110		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

③ みかん

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの移行、分布の結果を下表に示した。ミカンの葉及び果皮に対する塗布処理試験の結果、シクロプロトリンの塗布部から他部位への移行は殆ど認められなかった。

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの浸透移行

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	部 位	処理後日数		
				7 日	14 日	28 日
ミカン (葉)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	塗布葉内	98.9	102	88.7
			塗布部			
			上部	<0.01	<0.01	0.02
			下部	0.01	<0.01	0.02
			他葉移行	96.4	95.7	91.6
			塗布葉			
			上葉	0.01	0.02	<0.01
			下葉	0.01	<0.01	<0.01
ミカン (果実表面)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	果肉移行	101	98.6	94.6
			果皮	<0.01	<0.01	<0.01
			果肉			
			葉から果実への 移行	96.7	94.6	91.1
			塗布葉	<0.01	<0.01	<0.01
			果肉			

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの消長の結果を下表に示した。ミカンの塗布処理において、総量は処理後7日から56日で葉において塗布量の89.0~96.7%、果皮において塗布量の92.4~101%を示し、いずれもシクロプロトリン量が高く、組織結合物は2%以下であった。

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの消長

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	シクロプロトリン 及びフラクション	処理後日数				
				7	14	28	56	
ミ カ ン	(葉)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	シクロプロトリン	91.6	87.5	78.8	71.8
				その他	4.93	6.82	11.2	16.5
				組織結合物	0.17	0.29	1.06	0.73
				総量	96.7	94.6	91.1	89.0
	(果皮)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	シクロプロトリン	94.1	89.0	78.4	75.8
				その他	6.46	8.36	14.5	15.3
				組織結合物	0.84	1.28	1.68	1.34
				果肉 ^{a)}	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			総量	101	98.6	94.6	92.4	

^{a)} 果皮に処理した時の果肉への移行量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

④ キャベツ

塗布処理及び土壌処理における ^{14}C シクロプロトリンの浸透移行について、下表に示した。キャベツの塗布処理28日後において塗布葉の上葉に4.8%、茎に0.79%の移行が認められた。土壌処理では、キャベツを処理直後に移植した場合よりも処理120日後に移植した方が高い吸収、移行が認められた。

塗布処理及び土壌処理における ^{14}C シクロプロトリンの浸透移行

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	部 位	処理後日数		
				7 日	14 日	28 日
キャベツ (葉)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	塗布部	94.8	92.6	87.1
			上 葉	0.61	1.25	4.84
			下 葉	0.05	0.03	0.04
			茎・根	0.32	0.40	0.83
	土壌処理 (直後) 30 $\mu\text{Ci}/\text{カップ}$	シクロプロトリン 換算 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 湿重) (処理量に対する%)	地上部		0.13 (0.09)	
			地下部		1.80 (0.06)	
土壌処理 (120日後) 30 $\mu\text{Ci}/\text{カップ}$	シクロプロトリン 換算 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 湿重) (処理量に対する%)	地上部		0.62 (0.25)		
		地下部		6.62 (0.15)		

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの消長について下表に示した。塗布処理による放射能の経時変化において、いずれの日数でも未変化シクロプロトリンが80%以上認められ、組織結合物の割合は低かった。

塗布処理における ^{14}C シクロプロトリンの消長

植物 (部位)	処理法及び 処 理 量	単 位	シクロプロトリン 及びフラクション	処理後日数		
				7	14	28
キャベツ (茎葉)	塗布 0.04 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$	処理量に対する%	シクロプロトリン	84.9	84.1	70.1
			その他	8.03	7.33	15.0
			組織結合物	1.85	1.24	2.04
			総量	94.8	92.7	87.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 代謝物の同定

(3) 立体異性体の消長

処理直前のシクロプロトリン立体異性体A、B、C及びDの存在比は、それぞれ25.8、22.5、27.1及び24.6%であった。いずれの植物においても、経時的にシクロプロトリンの総量は25～30%減少したが、立体異性体の存在比には変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

シクロプロトリンの植物における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

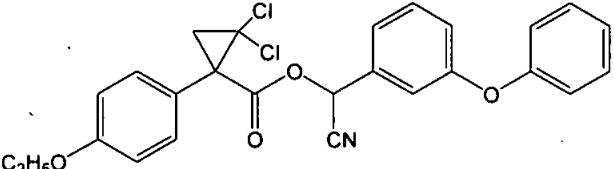
3. ¹⁴C 標識シクロプロトリンを用いた土壌(水田土壌、畑地土壌)における
 動態及び移行試験

(資料No. 71)

試験機関：

報告書作成年 年

供試標識化合物：

項目	内容
化学構造 分子式及び 分子量	 <p style="text-align: right;">$C_{26}H_{21}Cl_2NO_4 = 482.36$</p>
化学名	(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
標識位置	
合成法 * ¹⁴ C 標識位置	
放射化学的 純度及び 比放射能	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

標識位置	
合成法	
* ¹⁴ C標識位置	
放射化学的純度及び比放射能	

供試土壌：水田土壌として愛知(愛知県農業総合試験場、残積第3紀埴壤土)及び千葉(千葉県農業試験場、河成沖積火山灰砂質埴壤土)を用いた。

畑地土壌として茨城(日本植物防疫協会試験研究農場、火山灰壤土)及び滋賀(滋賀短期大学農学部、沖積壤土)を用いた。

試験方法：

(1) 消長、分布

① 非滅菌条件

水田土壌2種及び畑地土壌2種を200 mL容三角フラスコに採取し、水田土壌は蒸留水を加えて水深2 cmの湛水状態として、畑地土壌は最大容水量の約60%となるように水分量を調節して、各々前培養した後、¹⁴Cシクロプロトリンを1 ppm(1 µCi/39.2 µg/39.2 g乾土相当量)添加して、30°Cの暗所で培養した。

所定時間経過後の土壌を有機溶剤可溶部、水溶性部、土壌結合部及び揮散性部に分画し、それぞれの放射能を測定して消長、分布を調べた。

② 滅菌条件

土壌微生物の分解に及ぼす影響を知る目的で土壌をオートクレーブ滅菌した後、非滅菌条件と同様の操作を行い消長、分布を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 分解物の同定

(3) 移行

ガラス円筒(内径22 mm、長さ20 cm)を用いて4種土壌のカラム(湿土壌の高さ10 cm)を作成し、¹⁴Cシクロプロトリンの1 µCi (39.2 µg)を処理した後、500 mLの蒸留水を約12 mL/時間(約30 mm/時間×2日間の降雨量に相当)の割合で流下して下方移行性を調べた。

試験結果：

(1) 消長、分布

各種土壌中のシクロプロトリンの推定半減期は、水田土壌の愛知と千葉でそれぞれ約61日、約33日、畑地土壌の茨城と滋賀でそれぞれ約9日、約105日であった。いずれの土壌においても土壌吸着部とCO₂発生の経時的増加が認められた。

(2) 分解物の同定

(3) 移行

水田土壌カラムにおける放射能は下方移行により、愛知で0~7 cm、千葉で0~4 cmにかけて分布が認められたが、流出水相中への放射能溶出は認められなかった。一方、畑地土壌ではカラム内移行、分布は水田土壌とほぼ同傾向を示したが流出水相中に が存在していた。

¹⁴Cシクロプロトリンの消長及び分布(水田土壌)

非滅菌条件における

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

¹⁴Cシクロプロトリンの消長及び分布(畑地土壌)

非滅菌条件における

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

滅菌条件における

^{14}C シクロプロトリンの消長及び分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

土壤中分解物及び生成量

土壌カラムにおける

¹⁴Cシクロプロトリンの下方移行

(数字は処理量に対する%)

土壌		土層 (カラムトップから下方 cm)										水相		計	
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9	9~10	シクロプロトリン	その他		
水田	愛知	70.82	5.67	5.63	4.76	2.56	1.84	1.00							92.28
	千葉	84.94	5.63	3.28	1.23										95.08
畑地	茨城	88.74	1.68	0.83	0.55								8.18	0.57	100.55
	滋賀	99.45	1.65	1.00	0.71	0.70							3.43	0.30	107.25

空白部は検出されなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4. 加水分解動態試験

(資料77)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 年

供試標識化合物：

化学名	((<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate)	
化学構造		
	*：放射能標識位置	
標識化合物名		
ロット番号		
放射化学的純度		
比放射能		

標識位置の選定理由：

試験方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本試験； 以下の条件で本試験を実施した。

インキュベート条件；25±1℃、遮光

緩衝液； 緩衝液は0.2 μmのフィルターでろ過滅菌し、窒素をパージした。

緩衝液	調製法	供試標識体
pH 4 (0.005 M ケン酸)	0.01 M ケン酸二水素ナトリウム 500 mL +0.01 M 水酸化ナトリウム 90 mL +蒸留水=1000 mL	[⁻¹⁴ C]標識体
pH 7 (0.005 M リン酸)	0.1 M リン酸二水素ナトリウム 56 mL +0.1 M リン酸水素二ナトリウム 64.5 mL +蒸留水=2500 mL	[⁻¹⁴ C]標識体 [⁻¹⁴ C]標識体
pH 9 (0.005 M 酢酸)	0.04 M HCl 46 mL +0.01 M 酢酸ナトリウム 500 mL +蒸留水=1000 mL	[⁻¹⁴ C]標識体 [⁻¹⁴ C]標識体

施用液； 各標識体のアセトニトリル溶液

設定濃度； 0.15 mg/L(添加上限を1%として溶解補助剤アセトニトリルを添加)

試験系； 250 mL容共栓付三角フラスコに施用液1.25 mLと各pHの滅菌緩衝液124 mLを混合して試験系とした(7採取時点×2反復の14点+予備2点=16点を調製)。

施用濃度及び試料採取時点；

緩衝液	供試標識体	施用濃度 (ppm)	採取時点	試験 期間
pH 4	[⁻¹⁴ C]標識体	0.149	0時点、1、4、7、14、20 及び32日後	32日
pH 7	[⁻¹⁴ C]標識体	0.149	0時点、1、4、7、14、20 及び32日後	32日
	[⁻¹⁴ C]標識体	0.154	0時点、1、4、7、14、21 及び32日後	32日
pH 9	[⁻¹⁴ C]標識体	0.154	0時点、5.5、24、48、72、 168及び335時間後	14日
	[⁻¹⁴ C]標識体	0.151	0時点、5.5、25.5、44、 67、166.5及び335時間後	14日

分析；

① 滅菌性の確認；各試験系の開始時及び最終採取時点の試料について、微生物培養法により確認した。

② pHの確認；各採取試料のpHを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

- ③ 試験系； 試料採取時にpH 9試料のみ6 N HClを滴下してpH 7に調整した。各滅菌緩衝液試料と試験容器のアセトニトリル洗浄液をそれぞれLSC分析し、物質収支を求めた。

放射性成分の分布は、各滅菌緩衝液試料と洗浄液を合わせて直接HPLCで分析した。

- ④ 異性体分布の変化；すべての試験区の0時点試料、pH4及びpH7の32日後及びpH9の3日後の加水分解試料におけるシクロプロトリンの光学異性体の分布を、キラルカラムを用いた順相HPLCで比較した。

半減期の算出方法；次式により分解速度定数を求め、各試験区におけるシクロプロトリンのDT₅₀及びDT₉₀を算出した。

$$\ln C = -k t + \ln C_0 \quad (y = m x + b) \quad (m = \text{傾き})$$

$$DT_{50} = \frac{\ln 2}{-m} = \frac{0.693}{k} \quad DT_{90} = \frac{\ln 10}{-m} = \frac{2.303}{k}$$

ここで、k = 分解速度定数

C = t 時間におけるシクロプロトリンの濃度

t = 時間

C₀ = シクロプロトリンの初期濃度

結 果：

1) 滅菌性の維持

試験期間を通じて各試験区の滅菌性は維持されていた。

2) pHの維持

各試験区のpHを表1に示す。

表1 試験期間中の緩衝液のpH

緩衝液	供試標識体	範囲 (n=2の平均)	総平均	標準偏差
pH 4	[¹⁴ C] 標識体	3.91~3.98	3.93	0.02
pH 7	[¹⁴ C] 標識体	6.92~7.04	6.99	0.04
	[¹⁴ C] 標識体	7.02~7.10	7.06	0.03
pH 9	[¹⁴ C] 標識体	8.92~9.04	8.98	0.04
	[¹⁴ C] 標識体	9.07~9.15	9.10	0.03

いずれの試料にも顕著なpHの変動は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) 放射能の分布及び分解

①物質収支

緩衝液中及び洗浄液中の放射能の合計として、放射能の物質収支を求めた。pH 4、7及び9の滅菌緩衝液における結果を表2～4に示す。

表2 pH 4滅菌緩衝液中のシクロプロトリンの物質収支(%TAR、n=2の平均)

[^{14}C]シクロプロトリン処理試料			
試料(日)			回収率
0			97.7
1			99.1
4			96.8
7			91.5
14			96.1
20			92.9
32			98.2
総平均			95.9
標準偏差			3.0

施用濃度 = 0.149 ppm

表3 pH 7滅菌緩衝液中のシクロプロトリンの物質収支(%TAR、n=2の平均)

[^{14}C]シクロプロトリン処理試料 ^{a)}				[^{14}C]シクロプロトリン処理試料 ^{b)}			
試料(日)			回収率	試料(日)			回収率
0			98.3	0			95.3
1			98.8	1			95.6
4			94.2	4			94.7
7			88.8	7			95.6
14			95.3	14			93.1
20			96.1	21			95.3
32			96.1	32			92.2
総平均			95.3	総平均			94.5
標準偏差			3.4	標準偏差			2.2

^{a)} 施用濃度 = 0.149 ppm、^{b)} 施用濃度 = 0.154 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日本化薬株式会社にある。

表4 pH 9滅菌緩衝液中のシクロプロトリンの物質収支(%TAR、n=2の平均)

[^{-14}C] シクロプロトリン処理試料 ^{a)}				[^{-14}C] シクロプロトリン処理試料 ^{b)}			
試料 (時間)			回収率	試料 (時間)			回収率
0			97.8	0			97.9
5.5			97.8	5.5			101.2
24			97.6	25.5			99.4
48			104.2	44			99.2
72			102.9	67			103.0
168			101.6	166.5			100.8
335			100.9	335			101.0
総平均			100.4	総平均			100.3
標準偏差			2.9	標準偏差			1.8

^{a)} 施用濃度 = 0.154 ppm、^{b)} 施用濃度 = 0.151 ppm

②放射能の分布

両標識体をそれぞれ処理したpH 4、7及び9滅菌緩衝液(洗浄液を含む)の各採取時点におけるシクロプロトリン及び分解物の分布を表5～9に示す。

表5 [^{-14}C]シクロプロトリン処理pH 4滅菌緩衝液中の放射能分布(n=2の平均)

試料 (日)	シクロ プロトリン				シクロ プロトリン			
	%TAR				ppm			
0	94.4				0.141			
1	95.8				0.143			
4	94.4				0.141			
7	89.0				0.133			
14	93.4				0.139			
20	89.9				0.134			
32	93.7				0.140			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

[^{14}C]シクロプロトリンはpH 4滅菌緩衝液中では安定であり、0日後及び32日後にそれぞれ94.4% TAR及び93.7% TARが存在した。

表6 [^{14}C]シクロプロトリン処理pH 7滅菌緩衝液中の放射能分布 (n=2の平均)

試料 (日)	シクロ プロトリン				シクロ プロトリン			
	%TAR				ppm			
0	95.7				0.143			
1	96.2				0.143			
4	89.7				0.134			
7	83.0				0.124			
14	87.5				0.131			
20	86.2				0.129			
32	80.1				0.120			

[^{14}C]シクロプロトリンは、pH 7では0日後の95.7% TARから32日後に80.1% TARまで分解した。

表7 [^{14}C]シクロプロトリン処理pH 7滅菌緩衝液中の放射能分布 (n=2の平均)

試料 (日)	シクロ プロトリン				シクロ プロトリン			
	%TAR				ppm			
0	90.0				0.139			
1	88.1				0.136			
4	85.3				0.131			
7	86.1				0.133			
14	76.5				0.118			
21	80.5				0.124			
32	70.6				0.109			

[^{14}C]シクロプロトリンは、pH 7滅菌緩衝液中では0日後の90.0% TARから32日後の70.6% TARに分解した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表 8 [^{14}C] シクロプロトリン処理 pH 9 滅菌緩衝液中の放射能分布 (n=2の平均)

試料 (時間)	シクロ プロトリン				シクロ プロトリン			
	%TAR				ppm			
0	95.7				0.148			
5.5	86.5				0.134			
24	58.7				0.090			
48	47.9				0.074			
72	23.2				0.036			
168	4.9				0.008			
335	1.6				0.003			

[^{14}C] シクロプロトリンは、pH 9 滅菌緩衝液中では0日後の95.7%TARから7日(168時間)後に4.9%TARと急速に分解し、14日(335時間)後には1.6%TARが検出されたのみであった。

表 9 [^{14}C] シクロプロトリン処理 pH 9 滅菌緩衝液中の放射能分布 (n=2の平均)

試料 (時間)	シクロ プロトリン				シクロ プロトリン			
	%TAR				ppm			
0	93.0				0.140			
5.5	86.4				0.131			
25.5	55.3				0.084			
44	48.2				0.073			
67	29.8				0.045			
166.5	3.0				0.005			
335	1.2				0.002			

[^{14}C] シクロプロトリンは、pH 9 滅菌緩衝液中では0日後の93.0%TARから7日(166.5時間)後に3.0%TARまで分解し、14日(335時間)後には1.2%TARとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) 分解物の同定

5) 異性体分布の変化

施用液における4種の異性体分布はほぼ等しく、22から28%であった。pH4及びpH7の32日後及びpH9の3日後の試料液中における4種の異性体分布は21から29%であり、試験期間中、各試験区において、顕著な異性体分布の変化は認められなかった。

6) 推定半減期

各試験区における分解速度定数、 DT_{50} 及び DT_{90} を表10に示す。

表10 各試験区における分解速度定数、 DT_{50} 、 DT_{90} 及び R^2

試験区	分解速度定数	DT_{50}	DT_{90}	R^2
[$-^{14}C$], pH 4	0.000601日 $^{-1}$	1153 日	3832 日	0.046
[$-^{14}C$], pH 7	0.00482日 $^{-1}$	144 日	478 日	0.636
[$-^{14}C$], pH 9	0.0178時間 $^{-1}$	38.9時間(1.6日)	129時間(5.4日)	0.989
[$-^{14}C$], pH 7	0.00679日 $^{-1}$	102 日	339 日	0.817
[$-^{14}C$], pH 9	0.0208時間 $^{-1}$	33.3時間(1.4日)	111時間(4.6日)	0.989

[$-^{14}C$]シクロプロトリンの半減期は、pH 4、7及び9でそれぞれ1153日、144日及び38.9時間と算出された。[$-^{14}C$]シクロプロトリンでは、半減期はpH 7及び9でそれぞれ102日及び33.3時間であった。

7) 推定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

滅菌緩衝液におけるシクロプロトリンの推定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5. 水中光分解動態試験

(資料)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 年

供試標識化合物：

化学名	((<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate)	
化学構造		
	*：放射能標識位置	
標識化合物名		
ロット番号		
放射化学的純度		
比放射能		

標識位置の選定理由：

1) 供試水

試験に用いた供試水について、次表にその特性をまとめる。

供試水	自然水	pH 7滅菌緩衝液
調製方法	湖水；カリフォルニア州 Herculesで採取	0.005 M緩衝液； 0.1 M KH_2PO_4 aq. 11.2 mL + 0.1 M Na_2HPO_4 aq. 12.9 mL/500 mL水
採取日	2009年4月28日	—
pH	8.4	7.0
溶存酸素	8.38 ppm	7.98 ppm
電気伝導率	2.56 mmhos/cm	711 $\mu\text{S}/\text{cm}$
全蒸発残留物	2286 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日本化薬株式会社にある。

2) 光源

キセノンランプ

光照射装置； HeraeusサンテストCPS+ユニット

光学フィルター； 290 nm未満の波長をカットするフィルターを使用

光強度； 50.1 W/m²(波長範囲300~400 nm)

すなわち、サンテスト照射24時間が東京・春における晴天6.44日に相当する。

3) 試験方法

溶解補助剤； アセトニトリル(1%)

設定濃度； 0.15 mg/L(水溶解度； 0.32 mg/L)

実測濃度；

	[¹⁴ C] 標識体	[¹⁴ C] 標識体
自然水	0.156 mg/L	0.150 mg/L 0.152 mg/L(照射区追加時点(2、6.5、8時間)のみ)
pH 7 緩衝液	0.150 mg/L	0.154 mg/L 0.152 mg/L(照射区追加時点(2、6.5、8時間)のみ)

試験温度； 25±2°C(照射区)、25±1°C(暗所対照区)

試験期間；

	[¹⁴ C] 標識体		[¹⁴ C] 標識体	
	照射区	暗所対照区	照射区	暗所対照区
自然水	119時間	144時間	119時間	119時間
pH 7緩衝液	119.5時間	116.5時間	119.5時間	119.5時間

試験容器； 石英製の試料管

(内径 23 mm、長さ 180 mm、テフロンコートシリコン栓付き)

供試水の滅菌； 自然水及びpH 7緩衝液を、それぞれ使用前に0.2 µmのフィルターを用いてろ過滅菌した。

試験溶液の調製； [¹⁴C]シクロプロトリン施用液をアセトニトリルで調製した。施用液0.6 mLを滅菌自然水またはpH 7滅菌緩衝液59.5 mLに添加した。

試験系の調製； 各試験容器に上記調製試験溶液を分注した。

各試験容器に捕集装置(各20 mLのエチレングリコール(EG)溶液1本及び10%NaOH溶液2本)を接続し、照射区試料は光源下に、暗所対照区試料は試験容器をアルミホイルで包んで遮光し、恒温室に静置した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

揮発性物質の捕集装置；捕集装置の概要を図1に示す。

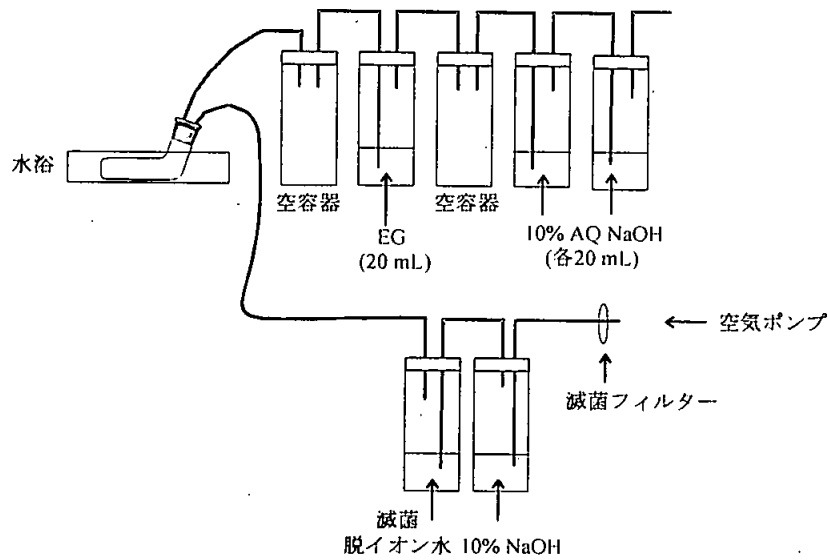


図1 通気及び捕集装置の概要

採取時点及び採取試料；試料採取時点を表1に示す。

揮発性物質捕集液は開始時を除き、各採取時点で採取した。

表1 試料採取時点

標識体	供試水	試験区	試料採取時点
[⁻¹⁴ C] 標識体	自然水	照射区	0, 4, 17, 27, 49.5, 70及び119時間後
		暗所対照区	0, 4, 17, 27, 49.5, 70及び144時間後
	pH 7 緩衝液	照射区	0, 3.5, 16, 23, 47, 70.5及び119.5時間後
		暗所対照区	0及び116.5時間後
[⁻¹⁴ C] 標識体	自然水	照射区	0, 2, 4, 6.5, 8, 16, 24, 48, 72及び119時間後
		暗所対照区	0, 4, 16, 24, 49, 76.5及び119時間後
	pH 7 緩衝液	照射区	0, 2, 3.8, 6.5, 8, 15, 26, 48, 75.5及び119.5時間後
		暗所対照区	0及び119.5時間後

分析方法；水溶液試料、試験容器のアセトニトリル洗浄液及び揮発性物質捕集液をそれぞれLSC分析し、物質収支を求めた。放射性成分の分布は、各試験溶液試料と洗浄液を合わせて直接HPLCで分析した。HPLCにより未分離の一部の成分(シクロプロトリン及び)ではTLCによりさらに分離し、定量した。

滅菌性の確認；開始時及び最終時の試料でプレート培養法により確認した。

pHの確認；各採取時点で試料のpHを確認した。

異性体分布；開始時試料及び適切な時点の試料におけるシクロプロトリンの光学異性体の分布を、キラルカラムを用いた順相HPLCで比較した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) DT_{50} 及び DT_{90} の算出方法

次式により分解速度定数を求め、各試験系におけるシクロプロトリンの DT_{50} 及び DT_{90} を算出した。

$$\ln C = -k t + \ln C_0 \quad (y = m x + b) \quad (m = \text{傾き})$$

$$DT_{50} = \frac{\ln 2}{-m} = \frac{0.693}{k} \quad DT_{90} = \frac{\ln 10}{-m} = \frac{2.303}{k}$$

ここで、 k = 分解速度定数

C = t 時間におけるシクロプロトリンの濃度

t = 時間

C_0 = シクロプロトリンの初期濃度

5) 分解物の特徴付け及び同定

結 果：

1) 放射化学的純度

試験開始時の[$-^{14}\text{C}$]シクロプロトリン及び[$-^{14}\text{C}$]シクロプロトリンの放射化学的純度は、それぞれ97.4%及び99.0%であった(HPLC)。

2) 試験系の pH 及び滅菌性の維持

(1) 試験系の pH

自然水：7.98~8.58、pH 7緩衝液：6.91~7.12

(2) 滅菌性の確認：滅菌状態は試験期間中維持されていた。

3) 物質収支

放射能は、主に試料水溶液から回収され、77.8~94.7% TAR であった。器壁のアセトニトリル洗浄液には6.2~21.2% TAR が存在した。各標識体を施用した滅菌自然水試料及び pH 7滅菌緩衝液試料の物質収支をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

表 2 滅菌自然水の照射区及び暗所対照区における放射能の物質収支
(%TAR、2 反復の平均)

	[$-^{14}\text{C}$] シクロプロトリン処理試料 ^{a)}						[$-^{14}\text{C}$] シクロプロトリン処理試料 ^{b) c)}					
	試料 (時間)	水溶液	ACN 洗浄液	EG 捕集液	NaOH 捕集液	回収率	試料 (時間)	水溶液	ACN 洗浄液	EG 捕集液	NaOH 捕集液	回収率
照射区	0	87.1	12.9	na	na	99.9	0	92.1	5.2	na	na	97.3
							2	84.6	16.0	0.0	0.0	100.6
	4	94.7	7.2	0.0	0.0	101.9	4	91.1	9.4	0.0	0.0	100.5
							6.5	81.0	18.1	0.0	0.0	99.1
							8	77.9	21.2	0.0	0.0	99.0
	17	94.3	6.3	0.0	0.6	101.2	16	88.1	9.0	0.0	0.1	97.2
	27	89.8	6.6	0.1	0.4	96.8	24	86.3	11.0	0.1	0.1	97.3
	49.5	89.3	9.2	0.2	0.6	99.2	48	90.8	8.0	0.2	0.3	99.2
	70	82.7	6.8	0.2	1.3	91.0	72	82.3	10.8	0.4	0.9	94.3
119	79.3	7.3	0.2	2.8	89.6	119	77.8	8.6	0.3	1.7	88.3	
暗所対照区	4	93.7	9.2	0.0	0.0	102.9	4	87.2	11.3	0.0	0.0	98.5
	17	90.2	9.4	0.0	0.1	99.6	16	90.6	8.1	0.1	0.0	98.7
	27	89.3	5.7*	0.0	0.2	92.3	24	86.3	12.7	0.0	0.0	99.0
	49.5	92.4	6.2	0.0	0.0	98.5	49	87.7	9.2	0.0	0.0	96.9
	70	87.9	8.5	0.0	0.0	96.3	76.5	85.7	15.4	0.1	0.0	101.1
	144	85.1	10.9	0.1	0.0	96.1	119	90.1	8.9	0.0	0.0	98.9
	総平均					97.3	総平均					97.8
	標準偏差					4.5	標準偏差					3.9

^{a)} TAR=0.156 ppm相当, ^{b)} TAR=0.150 ppm相当 (照射区2, 6.5, 8時間を除く)、

^{c)} TAR=0.152 ppm相当 (照射区2, 6.5, 8時間)

ACN : アセトニトリル、EG: エチレングリコール、na: 適用なし、* n=1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表3 pH 7滅菌緩衝液の照射区及び暗所対照区における放射能の物質収支
(%TAR、2反復の平均)

	[^{-14}C] シクロプロトリン処理試料 ^{a)}						[^{-14}C] シクロプロトリン処理試料 ^{b) c)}					
	試料 (時間)	水溶液	ACN 洗浄液	EG 捕集液	NaOH 捕集液	回収率	試料 (時間)	水溶液	ACN 洗浄液	EG 捕集液	NaOH 捕集液	回収率
照射区	0	96.3	5.0	na	na	101.3	0	93.8	7.8	na	na	101.6
							2	93.3	8.4	0.0	0.0	101.7
	3.5	99.1	4.8	0.0	0.0	103.8	3.8	92.1	5.1	0.0	0.0	97.2
							6.5	95.4	8.7	0.0	0.0	104.1
							8	93.4	8.0	0.0	0.1	101.4
	16	89.7	4.0	0.0	0.5	94.2	15	99.7	5.0	0.1	0.2	104.9
	23	89.8	6.3	0.1	1.6	97.7	26	97.5	5.0	0.1	0.3	102.8
	47	90.1	5.7	0.1	4.0	99.7	48	95.9	7.1	0.1	1.1	104.2
	70.5	83.4	4.7	0.2	8.4	96.6	75.5	85.9	6.7	0.4	3.6	96.5
	119.5	80.3	3.2	0.2	12.1	95.7	119.5	85.5	3.9	0.7	6.3	96.3
暗所	116.5	91.0	7.4	0.0	0.0	98.4	119.5	87.8	9.5	0.9	0.0	98.1
	総平均					98.4	総平均					100.8
	標準偏差					3.4	標準偏差					3.4

^{a)} TAR=0.150 ppm相当, ^{b)} TAR=0.154 ppm相当 (照射区2, 6.5, 8時間を除く)、

^{c)} TAR=0.152 ppm相当 (照射区2, 6.5, 8時間)

ACN : アセトニトリル、EG: エチレングリコール、na: 適用なし

4) 放射能の分布

①滅菌自然水試料

自然水中において、シクロプロトリンは、照射16~17時間後に11.6~16.3%TARとなり、24時間後には5%未満に減少した。暗所対照区では[^{-14}C]及び[^{-14}C]標識体施用試料の最終採取時点([^{-14}C] : 144時間、[^{-14}C] : 119時間)において、シクロプロトリンは、それぞれ50%TAR及び69%TAR存在した。

[^{-14}C]及び[^{-14}C]標識体を処理した滅菌自然水におけるシクロプロトリン及び分解物の分布を表4及び表5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日本化薬株式会社にある。

表 4 [^{14}C] 標識体処理 照射区 滅菌自然水試料中の放射能分布 (2 反復の平均)

試料		シクロ ブロリン								
	時間	%TAR								
照射区	0	97.7								
	4	72.0								
	17	16.3								
	27	2.9								
	49.5	0.0								
	70	0.0								
	119	0.0								
暗所対照区	4	98.3	/							
	17	95.3								
	27*	87.9								
	49.5	79.0								
	70	67.5								
	144	50.0								
	時間	ppm								
照射区	0	0.152								
	4	0.113								
	17	0.026								
	27	0.005								
	49.5	0.000								
	70	0.000								
	119	0.000								
暗所対照区	4	0.154	/							
	17	0.149								
	27*	0.137								
	49.5	0.123								
	70	0.105								
	144	0.078								

* n = 1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表5 [^{14}C] 標識体処理 照射区 滅菌自然水試料中の放射能分布 (2 反復の平均)

試料	シカ プロリン												
	時間	%TAR											
照射区	0	95.2											
	2	83.8											
	4	58.3											
	6.5	55.1											
	8	39.7											
	16	11.6											
	24	4.3											
	48	0.0											
	72	0.0											
	119	0.0											
暗所対照区	4	94.6											
	16	91.2											
	24	89.5											
	49	83.3											
	76.5	74.3											
	119	69.0											
	時間	ppm											
照射区	0	0.143											
	2	0.127											
	4	0.088											
	6.5	0.084											
	8	0.060											
	16	0.018											
	24	0.006											
	48	0.000											
	72	0.000											
	119	0.000											
暗所対照区	4	0.142											
	16	0.137											
	24	0.135											
	49	0.125											
	76.5	0.112											
	119	0.104											

②pH 7滅菌緩衝液

pH 7滅菌緩衝液において、[^{14}C]及び[^{14}C]シクロプロトリンは、照射15～16時間後に17.7% TAR及び3.6% TARとなり、24時間後にはほとんど残存しなかった。暗所対照区ではインキュベーション終了時に90% TAR以上が存在していた。[^{14}C]及び[^{14}C]標識体を処理したpH 7滅菌緩衝液におけるシクロプロトリン及び分解物の分布をそれぞれ表6及び表7に示す。

表6 [^{14}C]標識体処理 pH 7滅菌緩衝液試料中の放射能分布(2反復の平均)

試料		シクロ プロトリン							
	時間	%TAR							
照射区	0	98.9							
	3.5	37.7							
	16	3.6							
	23	0.8							
	47	0.0							
	70.5	0.0							
	119.5	0.0							
暗所	116.5	92.5							
	時間	ppm							
照射区	0	0.148							
	3.5	0.057							
	16	0.006							
	23	0.001							
	47	0.000							
	70.5	0.000							
	119.5	0.000							
暗所	116.5	0.139							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表 7 [^{14}C] 標識体処理 pH 7 滅菌緩衝液試料における放射能の分布 (2 反復の平均)

試料	シクロ プロリン									
	時間	%TAR								
照射区	0	97.5								
	2	73.9								
	3.8	61.6								
	6.5	51.0								
	8	45.2								
	15	17.7								
	26	0.0								
	48	0.0								
	75.5	0.0								
	119.5	0.0								
暗所	119.5	92.8								
	時間	ppm								
照射区	0	0.151								
	2	0.113								
	3.8	0.095								
	6.5	0.078								
	8	0.069								
	15	0.027								
	26	0.000								
	48	0.000								
	75.5	0.000								
	119.5	0.000								
暗所	119.5	0.143								

5) 分解物の同定及び特徴付け

6) 推定半減期

滅菌自然水照射区の[^{14}C]標識体及び[^{14}C]標識体施用試料では、それぞれ24時間後及び27時間後までのデータを、pH 7滅菌緩衝液照射区ではそれぞれ15時間後及び16時間後までのデータを用いて、それぞれ一次反応の直線回帰分析を実施して DT_{50} 及び DT_{90} を求めた。暗所対照区では、全ての試料のデータを用いた。結果を表8に要約する。

表8 シクロプロトリンの DT_{50} 及び DT_{90} (実測値)

施用 標識体	試料	実測値			
		分解速度定数 (時間 $^{-1}$)	DT_{50} (時間)	DT_{90} (時間)	r^2
[^{14}C]	照射区滅菌自然水	0.134	5.2	17.2	0.9894
[^{14}C]	照射区滅菌自然水	0.132	5.3	17.4	0.9662
[^{14}C]	暗所対照区滅菌自然水	0.00289	240	797	0.9070
[^{14}C]	暗所対照区滅菌自然水	0.00497	139	463	0.9444
[^{14}C]	照射区pH 7滅菌緩衝液	0.1097	6.3	21.0	0.9831
[^{14}C]	照射区pH 7滅菌緩衝液	0.204	3.4	11.3	0.9897

シクロプロトリンは、pH 7緩衝液の暗所対照区では安定であったが、自然水の暗所対照区では明らかに分解し、半減期は、[^{14}C]及び[^{14}C]標識体でそれぞれ240時間及び139時間であった。自然水照射区の光分解速度定数を暗所対照区で補正した。正味の光分解を表9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日本化薬株式会社にある。

表9 自然水光分解試料における正味のDT₅₀及びDT₉₀値

施用 標識体	正味の光分解(加水分解を減算)		
	分解速度定数 (時間 ⁻¹)	DT ₅₀ (時間)	DT ₉₀ (時間)
[- ¹⁴ C]	0.131	5.3	17.6
[- ¹⁴ C]	0.127	5.5	18.1

$$k_{\text{正味の光分解}} = k_{\text{照射区}} - k_{\text{暗所対照区}}$$

以上の結果から、春の東京の晴天日に換算したDT₅₀及びDT₉₀を表10に示す。

表10 シクロプロトリンのDT₅₀及びDT₉₀(東京、春における換算)

施用 標識体	試料	東京、春における換算		
		分解速度定数 (日 ⁻¹)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
[- ¹⁴ C]	滅菌自然水	0.558	1.2	4.1
[- ¹⁴ C]	滅菌自然水	0.592	1.2	3.9
[- ¹⁴ C]	pH 7滅菌緩衝液	0.409	1.7	5.6
[- ¹⁴ C]	pH 7滅菌緩衝液	0.760	0.9	3.0

$$k_{\text{東京、春}} = k_{\text{正味の光分解}} / 6.44 + k_{\text{暗所対照区}}$$

7) 異性体分布の変化

施用液における4種の異性体分布はほぼ等しく、24から26%であった。照射区試料液中のそれは20から33%であった。この照射区試料中の異性体パターンの変化はシクロプロトリンと同時に抽出され、
に起因すると推察され、光分解による顕著な異性体分布の変化はないと推定された。

8) 推定分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

図2 シクロプロトリンの推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

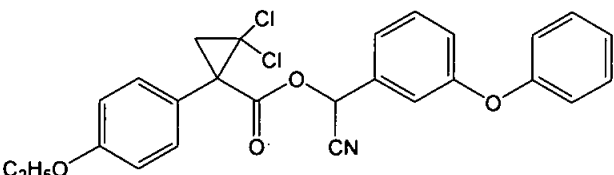
6. ¹⁴C 標識シクロプロトリンを用いた光分解

(資料No. 72)

試験機関：

報告書作成年 年

供試標識化合物：

項目	内 容
化学構造 分子式及び 分子 量	 <p style="text-align: right;">$C_{26}H_{21}Cl_2NO_4 = 482.36$</p>
化学名	(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
標識位置	
合 成 法	
* ¹⁴ C 標識位置	
放射化学的 純度及び 比放射能	

供試材料：光分解試験は太陽光照射を用いた。

供試水として、蒸留水(pH 6.6)、河川水(利根川 pH 7.1)及び2%アセトン水(pH 6.6)を用いた。

供試土壌として、茨城(日本植物防疫協会試験研究圃場、火山灰壤土)及び滋賀(滋賀短期大学農業部圃場、沖積壤土)の畑地土壌を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

試験方法：

(1) 水中光分解

200 mL容パイレックスガラス製コルベンに3種の試験水50 mLをそれぞれ採取し、シクロプロトリン水中濃度が0.8 mg/Lとなるように、¹⁴C

シクロプロトリンのアセトニトリル溶液(400 µg/mL)を0.1 mL添加処理した。

3、7、14及び28日間、太陽光を照射した後、試験水を抽出して有機相及び水相に分画し、それぞれの放射能を測定後、有機相中の分解物の生成状況を関連化合物の標品との二次元TLCクロマトグラフィーによって調べた。

また、2700 mL容パイレックスガラス製容器に蒸留水500 mLを採取し、

¹⁴Cシクロプロトリンのアセトニトリル溶液(4000 µg/mL)を0.1 mL添加処理した。この容器にポリウレタン樹脂及び0.5 N水酸化ナトリウム溶液の捕集トラップを接続して空気を通じながら、3、7、14及び28日間、太陽光を照射し、揮発性有機物及び¹⁴CO₂を捕集した。

(2) 土壌表面光分解

2種の畑地土壌の薄層(5×20 cm)を調製し、これに¹⁴Cシクロプロトリンのヘキサン溶液(39 µg/mL)を1 mL添加処理した。

3、7、14、21及び28日間、太陽光を照射した後、試料土壌をアセトニトリル及びメタノールで抽出して、それぞれの抽出液中の放射能を測定後、分解物の生成状況を関連化合物の標品との二次元TLCクロマトグラフィーによって調べた。また、茨城土壌については、調製した土壌薄層に同様に薬剤を添加処理し、捕集トラップを接続した容器内に設置して空気を通じながら、3、7、14、21及び28日間、太陽光を照射し、揮発性有機物及び¹⁴CO₂を捕集した。

(3) ガラス表面光分解

直径9 cmのペトリ皿に、¹⁴Cシクロプロトリンのヘキサン溶液(39 µg/mL)を1 mL添加処理して薄膜を調製した。

3、7、14、21及び28日間、太陽光を照射した後、薄膜をアセトニトリル及びメタノールで洗い流し、それぞれの洗液中の放射能を測定後、分解物の生成状況を関連化合物の標品との二次元TLCクロマトグラフィーによって調べた。

試験結果：

(1) 水中光分解

太陽光28日間照射により、シクロプロトリンの約50%が分解された。

水中における光分解による推定半減期は約28日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 土壌表面光分解

土壌表面に処理されたシクロプロトリンは光照射によって速やかに分解消失し、土壌結合物の増加が認められた。

3

土壌表面における光分解による推定半減期は約3日であった。

(3) ガラス表面光分解

ペトリ皿上のシクロプロトリンは光照射によって速やかに分解され、28日後残存率は約3%であった。

ガラス表面における光分解による推定半減期は約5日であった。

申請者注：試験報告書記載の推定半減期は、分析結果をプロットした減衰曲線上におけるシクロプロトリン初期値の50%減衰点より求めたものと考えられる。

そこで、残留試験解析プログラムを用いて推定半減期を求めたところ、下表のような結果が得られた。なお、初期値として、各試験条件下における回収率を用いた。

条件	媒体	解析モデル				減衰曲線から求めた推定半減期
		対数	SFO	FOMC	DFOP	
水中	蒸留水	30.1日	26.2日	27.9日	32.5日	約28日
	河川水	29.4日	26.7日	28.7日	26.4日	
	アセトン水	28.6日	24.4日	24.5日	25.1日	
土壌表面	茨城土壌	6.8日	2.3日	1.6日	1.7日	約3日
	滋賀土壌	12.3日	6.8日	1.9日	1.9日	
ガラス表面	ドライフィルム	5.1日	4.5日	4.2日	4.2日	約5日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

水中、土壌表面及びガラス表面における

^{-14}C シクロプロトリンの消長

(数字は処理量に対する%)

条件	処理量	処理	フラクション		処理後日数				
					0	3	7	14	28
水中	0.8 $\mu\text{g/g}$ (1.02 $\mu\text{Ci/区}$)	蒸留水	有機相	シクロプロトリン	102	82.7	77.7	58.4	51.8
				その他	—	11.5	14.5	25.1	28.1
			水溶性部		—	0.57	0.43	1.42	3.45
		河川水	有機相	シクロプロトリン	99.0	81.2	77.3	60.6	49.3
				その他	—	13.4	12.9	20.6	24.8
			水溶性部		—	0.65	0.65	2.06	3.24
		アセトン水 (2%)	有機相	シクロプロトリン	100	77.9	74.2	55.0	48.4
				その他	—	13.6	15.5	20.4	23.5
			水溶性部		—	0.59	0.58	2.21	5.67

条件	処理量	処理	フラクション		処理後日数					
					0	3	7	14	21	28
土壌表面	1.0 $\mu\text{Ci/}$ 薄層	茨城土壌 太陽光 照射区	有機相	シクロプロトリン	93.9	32.1	16.9	9.5	4.3	4.8
				その他	—	25.4	27.9	27.1	21.4	22.0
			土壌結合部		0.2	32.0	36.5	47.4	51.5	53.2
			CO_2		—	1.0	2.3	3.3	3.9	5.0
		茨城土壌 暗所対照区	有機相	シクロプロトリン	93.9	69.1	54.1	42.2		11.8
				その他	—	22.4	35.0	42.8		62.3
			土壌結合部		0.2	3.6	5.5	10.6		19.6
		滋賀土壌 太陽光 照射区	有機相	シクロプロトリン	94.9	37.8	34.9	27.7		15.1
				その他	—	12.7	10.6	10.2		8.7
			土壌結合部		<0.1	18.2	18.6	19.6		21.2
		滋賀土壌 暗所対照区	有機相	シクロプロトリン	94.9	91.2	89.7	90.0		86.8
				その他	—	1.5	2.7	4.5		6.5
土壌結合部			<0.1	0.4	0.5	0.6		1.4		
ガラス表面	1.0 $\mu\text{Ci/}$ ペトリ皿	ドライフィルム 太陽光 照射区	有機相	シクロプロトリン	95.7	63.2	24.4	20.1		2.9
				その他	—	13.8	23.8	15.3		15.5
		ドライフィルム 暗所対照区	有機相	シクロプロトリン	95.7	94.7	94.6	88.9		93.2
				その他	—	<0.1	0.1	1.4		1.5

0日(初期値)は、各条件下における回収率を記載した。

光分解による分解物生成量

(数字は処理量に対する%)

条件	処理量	処理	処理後 日数	シクロプロトリン及び分解物										計			
				シクロプロ トリン													
水中	0.8 ppm (1.02 µCi)	蒸留水	3	82.7													
			7	77.7													
			14	58.4													
			28	51.8													
		河川水	3	81.2													
			7	77.3													
			14	60.6													
			28	49.3													
		2%アセトン水	3	77.9													
			7	74.2													
			14	55.0													
			28	48.4													
		蒸留水(揮発性 物質捕集試験)	3	—													
			7	—													
			14	—													
			28	—													

空白部は検出されなかったことを示し、一線部は実施していないことを示す。

光分解による分解物生成量(続き)

(数字は処理量に対する%)

条件	処理量	処理		処理後 日数	シクロプロトリン及び分解物											計				
					シクロプロ トリン															
土壌表面	1.0 µCi	土壌	茨城	3	32.1															
				7	16.9															
				14	9.48															
				21	4.30															
				28	4.80															
		滋賀	3	37.8																
			7	34.9																
			14	27.7																
			21	16.5																
			28	15.1																
ガラス 表面	1.0 µCi	ドライフィルム	3	63.2																
			7	24.4																
			14	20.1																
			21	2.10																
			28	2.90																

空白部は検出されなかったことを示し、-線部は実施していないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

7. 土壌吸着試験

シクロプロトリンの塩化カルシウム溶液への溶解度

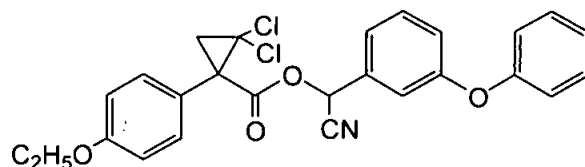
(資料No. 73)

試験機関：

報告書作成年 年

供試化合物：

構造式：



化学名；(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

純度；

試験方法：OECDテストガイドラインNo. 106「吸着/脱着試験」で用いられる試験溶媒0.01 M塩化カルシウム水溶液に対するシクロプロトリンの溶解度を、OECDテストガイドラインNo. 105「水溶解度」のカラム溶出法に準拠して測定した。

試験条件：検体負荷量 5 mg

供試溶媒 0.01 M塩化カルシウム水溶液 及び 蒸留水

溶出流速 約12.5 mLh

試験結果：連続した5フラクション中のシクロプロトリン平均濃度を下表に示した。

供試溶媒	溶出フラクション中の平均濃度
0.01 M塩化カルシウム水溶液	0.0028 mg/L
蒸留水	0.34 mg/L

シクロプロトリンは、0.01 M塩化カルシウム水溶液に対して溶解度が低く、土壌吸着試験を実施することは困難であると判断した。

8. 加水分解試験

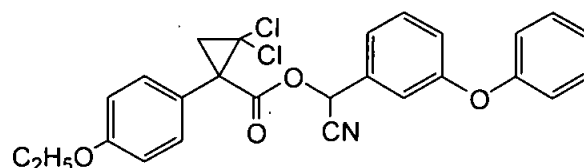
(資料No. 74)

試験機関：

報告書作成年 年

供試化合物：

構造式：



化学名；(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

純度；

試験方法：OECDテストガイドラインNo. 111「pHの関数としての加水分解」に準拠して測定した。ただし、酸性条件についてはpH5とし、試験温度については25°Cの1温度で実施した。

pH	緩衝溶液
5	0.1 mol フタル酸水素カリウム
7	0.1 mol リン酸一カリウム
9	0.1 mol ホウ酸 / 塩化カリウム

予備試験；各pHにおけるシクロプロトリンの試験濃度を約3 ppmとし、50°Cの恒温槽に5日間保管した。各pHにおける初期濃度と5日後の濃度をガスクロマトグラフで分析を行い測定し、分解率を算出した。

本試験；各pHにおけるシクロプロトリンの試験濃度を約3 ppmとし、25°Cの恒温槽に保管した。各pHにおける初期濃度を測定した後、30、62、90、120、150及び181日後の濃度をガスクロマトグラフで測定し、分解率を算出した。

試験結果；予備試験の結果を下表に示した。

pH5及び7における分解率は5%未満であり、本試験では半減期が1年を超えると予想された。一方、pH9においては加水分解され、本試験における半減期が1年以内と予想された。

pH	初期濃度 (mg/L)	5日後 (mg/L)	分解率 (%)
5	3.50	3.45	1.4
7	3.20	3.14	1.9
9	3.53	1.81	48.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本試験結果を下表に示した。

(ppm)

pH	経過時間(日)							推定半減期 (日)
	0	30	62	90	120	150	181	
5	3.08	3.00	3.14	2.96	2.94	2.94	2.74	約1280日
7	3.00	2.77	2.83	2.75	2.85	2.78	2.55	約1230日
9	2.84	1.90	1.72	1.48	1.20	0.996	0.682	約98日

9. 水中光分解試験

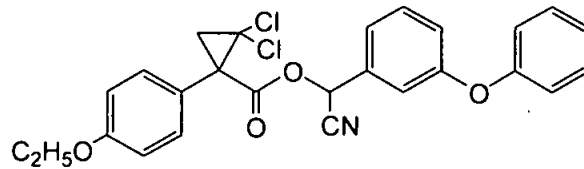
(資料No. 75)

試験機関：

報告書作成年 年

供試化合物：

構造式：



化学名；(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

純度；

供試水：滅菌蒸留水；試験直前に滅菌したものを使用した。

自然水；河川水(pH 7.5、BOD 7.7 mg/l)

採取場所 荒川(埼玉県志木市秋ヶ瀬取水口付近)

採取日 1991年7月5日

光源、光量：蛍光ケミカルランプ(東芝 FL-20BL 20W)を4本使用し、光学フィルターは使用しなかった。紫外線強度計により測定した照射強度は24.8 W/m²(測定波長域310~400 nm)であった。

試験方法：あらかじめ検体の1000 mg/Lのアセトニトリル溶液を調製し、その1.5 mLを滅菌蒸留水500 mLに、2.0 mLを自然水500 mL加えて、各々3.0及び4.0 mg ai/Lの試験溶液を調製した。

光照射区試料は10 mLの石英製ガラス試験管に各試験溶液を分取、密栓し、光照射板上に逆さの状態ですべて静置した。対照区試料は同様に試験管に分取、密栓後、試験管立てに逆さの状態にし、低温恒温器(25±1℃、暗室)内に収納した。添加直後、照射開始1、2、3、4及び7日後に試料を採取し、ヘキサン抽出後、ガスクロマトグラフィーで定量して検体の残存濃度を求めた。

試験結果：推定半減期

供試水	光照射区	暗所対照区
滅菌蒸留水	約9日	約27日
自然水	約6日	約16日

10. 生物濃縮性試験

(資料No. 76)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン原体(純度)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

濃度区各48尾、対照区14尾、全長：5.6～12.1 cm、年齢：当才魚

方 法：暴露条件 連続流水式
 暴露期間 60日間暴露(60日間で定常状態に達したため)
 排泄期間 47日間、第1濃度区において62日間暴露した供試魚を被験物質及び分散剤を含まない試験用水に移し、供試魚中の被験物質を経時的に分析した。

試験濃度区 第1濃度区 0.5 µg/L
 第2濃度区 0.05 µg/L

試験液の調製 第1濃度区 被験物質を約60℃で約5時間加温し、よく混合した後、テトラヒドロフランに溶解して1000 mg/Lの被験物質溶液を調製した。さらに、それをテトラヒドロフランで希釈して被験物質濃度として20.0 mg/Lの原液を調製した。
 第2濃度区 第1濃度区と同様にして被験物質濃度として2.00 mg/Lの原液を調製した。
 対照区 テトラヒドロフランを原液とした。

試験水量 暴露期間 原液0.05 mL/分及び試験用水2000 mL/分の割合で2880 L/日を試験水槽に供した。
 排泄期間 試験用水2000 mL/分の割合で2880 L/日を試験水槽に供した。

試験水槽 70 L容ガラス製水槽

設定濃度	被験物質濃度	分散剤濃度
		テトラヒドロフラン
第1濃度区	0.5 µg/L	25 µL/L
第2濃度区	0.05 µg/L	25 µL/L
対照区	—	25 µL/L

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

環境条件

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	試験温度 ($^{\circ}\text{C}$)	溶存酸素濃度 (mg/L)	pH
0.5	24.2~24.6	7.7~8.2	7.7~7.9
0.05	24.3~24.6	7.9~8.2	7.7~7.8
対照区	24.1~24.5	7.6~8.2	7.8~8.0

照明時間 : 白色蛍光灯による人工照明、14時間明/10時間暗

供試魚の観察 : 供試魚の健康状態等を1日に2回(休日は1回)目視観察した。

魚体中の被験物質濃度分析 : 第1及び第2濃度区は暴露期間中に5回(暴露11日後、25日後、39日後、49日後及び60日後)、1回当たり採取尾数は4尾とし、2群(2尾1群)に分けて行った。

対照区は試験開始前及び試験完了後の2回、1回当たり採取尾数は4尾とし、2群(2尾1群)に分けて行った。

試験水中の被験物質濃度分析 : 第1及び第2濃度区は暴露開始前、暴露当日(0日後)及び魚体中の被験物質濃度分析と同時に行った。

魚体中及び試験水中の被験物質分析方法 : 魚体中及び試験水中の被験物質分析は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS)により行った。

魚体中の脂質含量 : 第1及び第2濃度区について、魚体中の被験物質濃度分析を実施した試料の2群に、さらに2尾を追加で取り上げ、一濃度3群(2尾1群)について測定を行った。対照区は試験開始前及び試験完了後に行った。

結 果

(1) 魚体中の被験物質濃度(単位 ng/g)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)					排泄期間(日後)			
	11	25	39	49	60	1	11	29	47
0.5	826	551	384	554	552	593 [104]	327 [57]	65.0 [11]	24.7 [4]
	734	581	599	553	781	516 [90]	274 [48]	67.1 [12]	23.4 [4]
0.05	68.7	41.8	34.2	35.6	41.4	—	—	—	—
	74.6	40.2	44.5	30.2	43.0	—	—	—	—

[] は定常状態における魚体中の被験物質濃度の平均値を100としての残留率(%)

魚体中の被験物質濃度は、第1濃度区の取込期間では384~826 ng/g であり、排泄期間47日後では23.4~24.7 ng/g であった。第2濃度区の取込期間では30.2~74.6 ng/g であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (単位 $\mu\text{g/L}$)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)						平均 (標準偏差)
	0	11	25	39	49	60	
0.5	0.459	0.492	0.458	0.512	0.470	0.466	0.476 (0.0216)
0.05	0.0447	0.0457	0.0497	0.0489	0.0492	0.0451	0.0472 (0.00229)

試験水中の被験物質濃度は、第1濃度区では0.458~0.512 $\mu\text{g/L}$ 、平均で0.476 $\mu\text{g/L}$ であった。第2濃度区では0.0447~0.0497 $\mu\text{g/L}$ 、平均で0.0472 $\mu\text{g/L}$ であった。試験水中の被験物質濃度は、設定値の89%以上が保持され、また、被験物質濃度の変動は測定値の平均に対して $\pm 20\%$ 以内に保たれた。

(3) 濃縮係数

①濃縮倍率

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間(日後)				
	11	25	39*	49*	60*
0.5	1700	1200	790	1200	1100
	1500	1200	1200	1200	1600
(平均)	(1600)	(1200)	(1000)	(1200)	(1400)
0.05	1500	890	710	720	870
	1700	860	930	610	900
(平均)	(1600)	(880)	(820)	(670)	(880)

* : 定常状態

②BCF_{ss}

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	魚体中濃度(Cf)			水中濃度(Cw)			濃縮係数(BCF _{ss})			
	39	49	60	39	49	60	39	49	60	平均
0.5	492	554	667	0.512	0.470	0.466	1009.2	1152.8	1379.9	1180.6
0.05	39.4	32.9	42.2	0.0489	0.0492	0.0451	818.04	667.99	882.90	789.64

定常状態における濃縮倍率

第1濃度区 1200倍

第2濃度区 800倍

(4) 観察

供試魚の外観観察等では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(5) 脂肪含量(単位 %)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	試験 開始前	取込期間(日後)					試験 完了後
		7	10	14	19	28	
0.5		3.83	4.51	4.72	4.67	4.01	
		3.42	4.53	4.32	4.97	5.90	
0.05		3.49	4.23	4.89	4.02	5.10	
		3.28	3.95	5.21	4.77	6.50	
対照区	3.79						6.57

代謝分解のとりまとめ

シクロプロトリンの動物体内代謝(ラット)、植物体内代謝(イネ、ダイズ、ミカン及びキャベツ)、土壌中動態(水田土壌(湛水条件下)及び畑地土壌(好氣的条件下))、水中動態(加水分解動態及び水中光分解動態)ならびに光照射(水中、土壌表面及びドライフィルム)における代謝、分解の要約は下記のとおりであり、代謝経路及び結果の概要を代-75頁～代-78頁に示した。

動物体内代謝(資料No. 68、69)

ラットに経口投与された¹⁴C標識シクロプロトリンの吸収について、血中濃度の経時変化からみると、その最高濃度は50 mg/kg及び5000 mg/kgの単回投与で、それぞれ投与3時間後及び9時間後であり、50 mg/kg/日の7回連続投与では、最終投与6時間後であった。肝臓、腎臓中の濃度変化も単回投与では投与24時間後まで血液中と同じ傾向を示したことから、吸収されたシクロプロトリンは速やかに全身に分布するものと考えられる。

糞、尿、呼気及び胆汁中のシクロプロトリンの排泄量は、単回投与50 mg/kg群においては投与1日後の糞中に58.0%(雄)、59.1%(雌)、尿中に33.8%(雄)、33.4%(雌)であり、7日後までの糞中に63.1%(雄)、61.9%(雌)、尿中に35.9%(雄)、36.9%(雌)であった。また、単回投与5000 mg/kg区では投与1日後の糞中に75.8%(雄)、90.2%(雌)、尿中に2.07%(雄)、1.78%(雌)、7日後までの糞中に94.5%(雄)、95.2%(雌)、尿中に2.60%(雄)、2.62%(雌)であり、投与薬量の増加にしたがって糞中排泄量が多くなる傾向を示した。一方、7回投与区では、最終投与1日後の糞中に45.9%(雄)、尿中に46.6%(雄)、7日後までの糞中に47.3%(雄)、尿中に47.7%(雄)であり、糞と尿の排泄比は約1:1であった。

呼気排泄については全区とも認められなかった。糞中排泄量が比較的高い傾向を示したことから、胆汁排泄量を単回投与50 mg/kg区雄について検査した。投与後24時間までの総量は投与量に対し6.08%であった。このことから、未吸収シクロプロトリンが糞中に排泄されると推定された。

体内分布は経口単回及び7回連続投与群とも、投与後の経時変化は同じ傾向を示し、初期に体内組織全般に分布したシクロプロトリンは、投与後7日間で脂肪組織を除いて経時的に減少した。脂肪組織における半減期等を7回投与区について推定すると、半減期は6.2日、0.5 ppmに減少するのは46.6日後、0.1 ppmになるのは61.0日後になるが、シクロプロトリンの脂肪への分布の比較的高い傾向は本化合物の理化学的性状に起因するものと推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

植物体内代謝(資料No. 70)

^{14}C 標識シクロプロトリンを茎葉処理(散布)したイネとダイズにおいて、処理直後から収穫時までシクロプロトリンが生体中の総放射能に対して約70~90%存在しており、代謝分解を受ける割合が低かった。

収穫物では、玄米中に約0.03 ppm(シクロプロトリン換算)、ダイズ種子中に約0.01 ppm(シクロプロトリン換算)の放射能が認められたが、シクロプロトリン及び代謝物として同定される化合物は確認されなかった。

^{14}C 標識シクロプロトリンを水面処理したイネでは、地上部(茎葉)で28日後に約0.09 ppm(シクロプロトリン換算)、収穫時(132日)に約0.16 ppm(シクロプロトリン換算)の放射能が認められたが、玄米中にも約0.16 ppm(シクロプロトリン換算)が認められ、吸収、移行したシクロプロトリンは低い値であるものの、イネ全体に平均に分布することが推定された。茎葉処理との比較では、水面処理の場合に、玄米中の総放射能残留が高い傾向を示した。

^{14}C 標識シクロプロトリンを塗布処理したイネ、ダイズ、ミカン、キャベツにおいても茎葉処理と同様の傾向を示し、シクロプロトリンの残存率が高かった。また、塗布部位から他の部位への移行はほとんど確認されず、シクロプロトリンは塗布処理あるいは茎葉処理した場合には、浸透性及び移行性の低い化合物と判断された。

土壌中動態(資料No. 71、73)

土壌に処理された ^{14}C 標識シクロプロトリンは、愛知及び千葉の水田土壌(湛水条件下)で、それぞれの半減期が約61日及び約33日、また、茨城及び滋賀の畑地土壌(好氣的条件下)で、それぞれ約9日及び約105日と推定され、土壌の性質によって異なる消長を示した。しかし、土壌抽出フラクション別の経時変化では、滋賀土壌で土壌結合部がやや低い増加量を示したものの、他の3種の土壌では差がなく、水溶性部、 CO_2 発生量も4種の土壌において大きな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日本化薬株式会社にある。

土壌カラムを用いた¹⁴C標識シクロプロトリンの下方移行試験において、水田土壌、畑地土壌ともに土壌カラムからのシクロプロトリンの溶出は認められなかった。溶出に用いた流下水量500 mL(12 mL/時間)は約30 mm/時間の約2日間の降雨量に相当する。この条件における土壌中下方移行性が低いことから、シクロプロトリンの土壌中における拡散あるいは雨水等による流亡は少ないものと考えられる。

水中分解性及び動態(資料No. 77、78)

滅菌緩衝液を用いた¹⁴C標識シクロプロトリンの加水分解動態試験では、シクロプロトリンは、pH 4滅菌緩衝液中で安定であったが、pH 9滅菌緩衝液中では急速に分解した。25℃における半減期は、pH 4で1153日、pH 7で102~144日、pH 9で1.4~1.6日であった。

滅菌自然水(湖水、pH 8.4)及び滅菌緩衝液(pH 7)を用いた¹⁴C標識シクロプロトリンの水中光分解動態試験では、シクロプロトリンは、人工太陽光を照射した滅菌自然水中において急速に分解されたが、暗所対照区でも緩慢な分解が認められた。暗所対照区における分解速度定数で補正した自然水中におけるシクロプロトリンの光分解半減期は5.3~5.5時間であり、東京の春における換算では1.2日であった。一方、pH 7滅菌緩衝液中では、シクロプロトリンは暗所対照区では安定であった。人工太陽光照射による半減期は3.4~6.3時間であり、東京の春における換算では0.9~1.7日となった。

太陽光照射による光分解動態(資料No. 72)

太陽光照射による¹⁴C標識シクロプロトリンの光分解試験において、水中では処理28日後に約50%のシクロプロトリンが残存しているのに対し、土壌表面では滋賀土壌の約15%、茨城土壌の約5%、またドライフィルムでは約3%の残存率であった。このことから、水中に溶解している状態のシクロプロトリンは、他の条件より光に対して安定と考えられた。

生物濃縮性試験(資料No. 76)

魚体中の被験物質濃度は供試水濃度0.5 µg/L区の取込期間では384~826 ng/gであり、排泄期間47日後では23.4~24.7 ng/gであった。供試水濃度0.05 µg/L区の取込期間では30.2~74.6 ng/gであった。これらの結果により定常状態における濃縮倍率BCFは供試水濃度0.5 µg/L区で1200倍、供試水濃度0.05 µg/L区で800倍であった。

シクロプロトリンの動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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日本化薬株式会社にある。

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日本化薬株式会社にある。

[附] シクロプロトリンの研究開発年表