

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(製剤資料-13)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： DPX-KX007-5 WDG 製剤

ファモキサドン	22.7%
シモキサニル	30.4%
その他成分	46.9%
計	100.0%

供試動物： ハートレー系モルモット、体重範囲:391～520g、1群雄20匹

観察期間： 48時間観察

試験方法： [Maximization法]

投与量設定根拠；

(皮内感作)

(局所感作)

(局所惹起)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

感 作 :

(皮内感作)

肩甲骨部を刈毛し、その後 24 時間以内に下表の通り皮内感作溶液 0.1mL を 3ヶ所に 1 回皮内注射した。

(局所感作)

皮内注射 6 日後に処理部位を刈毛し、陽性対照群を除き 10% ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。その約 24 時間後に、下表の通り局所感作用試料を皮内注射部位に塗布した。塗布時間は約 48 時間とし、皮膚に残った検体はガーゼを用いて拭き取った。

惹 起 : 局所塗布 13 日後に処理部位を刈毛し、その 24 時間後に下表の通り惹起用試料を局所塗布した。

	感作				惹起	
	皮内投与			塗布投与		
	前部処置部位	中間処置部位	後部処置部位			
I 群－ 検体処理群	脱イソ水 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	5%検体 脱イソ水溶液	5%検体 脱イソ水溶液 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	100%検体 脱イソ水溶液	100%検体 脱イソ水溶液	
					33.3%検体 脱イソ水溶液	
					脱イソ水	
II 群－ 溶媒对照群	脱イソ水 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	脱イソ水	脱イソ水 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	脱イソ水	100%検体 脱イソ水溶液	
					33.3%検体 脱イソ水溶液	
					脱イソ水	
III 群－ 陽性対照群	脱イソ水 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	0.10%DNCB 50%EtOH 溶液	0.10%DNCB 50%EtOH 溶液 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	0.10% DCNB 50%EtOH 溶液	0.10%DNCB アセトン溶液	
					0.03%DNCB アセトン溶液	
					アセトン	
IV 群－ 陽性溶媒 対照群	脱イソ水 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	50%EtOH 溶液	50%EtOH 溶液 +アジュバンド 乳化溶液(1:1)	50%EtOH 溶液	0.10%DNCB アセトン溶液	
					0.03%DNCB アセトン溶液	
					アセトン	

アジュバンド：フロイント完全アジュバンド

50%EtOH 溶液：エタノール／生理食塩水(1/1)溶液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

皮膚反応は以下の基準に従い採点した。

皮膚反応	評 点
なし	0
わずかに認められる程度の紅斑	+
軽度の散在性紅斑	1
中等度の紅斑	2
浮腫をともなう強い紅斑	3

評点+（わずかに認められる程度の紅斑）は陽性反応とはしない。

結果：各観察時間において感作反応が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	供試動物数	感作反応動物数					感作陽性率(%)	
					皮膚反応評点						
					0	+	1	2	3		
I 検体 処理 群	検体脱 イオン水 溶液	100%検体	24	19	0	2	0	0	0	0	
		脱けん水溶液	48	19	0	1	0	0	0	0	
		33.3%検体	24	19	0	0	0	0	0	0	
		脱けん水溶液	48	19	0	0	0	0	0	0	
		脱けん水	24	19	0	1	0	0	0	0	
			48	19	0	0	0	0	0	0	
II 溶媒 対照 群	脱イオン 水	100%検体	24	20	0	0	0	0	0	0	
		脱けん水溶液	48	20	0	0	0	0	0	0	
		33.3%検体	24	20	0	0	0	0	0	0	
		脱けん水溶液	48	20	0	0	0	0	0	0	
		脱けん水	24	20	0	0	0	0	0	0	
			48	20	0	0	0	0	0	0	
III 陽性 対照 群	0.10% DNCB 50% EtOH 溶液	0.10%DNCB	24	6	0	1	1	3	1	83.3	
		アセトン溶液	48	6	1	0	3	1	1	83.3	
		0.03%DNCB	24	6	0	2	4	0	0	66.7	
		アセトン溶液	48	6	1	4	1	0	0	16.7	
		アセトン	24	6	0	0	0	0	0	0	
			48	6	0	0	0	0	0	0	
IV 陽性 溶媒 対照 群	50% EtOH 溶液	0.10%DNCB	24	6	0	0	0	0	0	0	
		アセトン溶液	48	6	0	0	0	0	0	0	
		0.03%DNCB	24	6	0	0	0	0	0	0	
		アセトン溶液	48	6	0	0	0	0	0	0	
		アセトン	24	6	0	0	0	0	0	0	
			48	6	0	0	0	0	0	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デュポン株式会社にある。

検体処理群において、検体処理部位に皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、DNCB 蒸起処置群で蒸起処置 24 から 48 時間に紅斑が認められないか、場合によっては浮腫をともなう強い紅斑が認められた。なお、検体処理群において 1 匹が試験 4 日目の死亡したが、剖検の結果、肉眼的異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壤等における代謝・動態

〈代謝・動態試験一覧表〉

資料No.	試験の種類 [試験番号]	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	
31-1 GLP	動物代謝	ラット	標識体 • 2.5 mg 単回及び 反復投与 • 120 mg 単回投与	吸收・排泄	• 血漿中 C_{max} : 3.6~143 ppm • 血漿中 T_{max} : 1.2~5.2 時間 • 血漿中半減期: 23.1~50.0 時間 • 高用量においても吸収は飽和しなかった。 • 投与 48 時間までに大部分が排泄された。 • 排泄経路に用量による差は認められなかった。			IX-6	
31-2 GLP				分布	特定臓器への蓄積は認められず、大部分の組織における濃度変化は血漿中濃度変化と類似していた。				
31-3				代謝	• 吸収後速やかに代謝され、 などへと分解された。 • 主要代謝物として 認められた。				
31-2 GLP	動物代謝	ラット	標識体 • 2.5mg 単回投与	胆汁排泄	• 胆汁を経由しての排泄量は比較的小小さく、48 時間後において雄で 8.3%、雌で 6.2% であった。 • 胆汁中の			IX-18	
31-3				分布	• 吸収・排泄は速やかに行われ、72 時間後の排泄率は 91.4% であった。 • 特定の臓器への放射能の蓄積は認められなかった。				
	動物代謝	ラット	標識体 • 10.4mg 単回投与 • 5.2mg 反復投与	代謝	• 肝臓ミクロソームを用いた検討の結果、シモキサニルは 4 時間以内に完全に代謝された。			IX-21	

網掛けの試験成績は厚生省残留農薬安全性評価委員会及び厚生省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

〈代謝・動態試験一覧表〉 (続き)

資料No.	試験の種類 [試験番号]	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-1 GLP	植物代謝	ぶどう	標識体 茎葉散布 210g/ha 8回処理	分布	果実表面への残留はあまり大きくなく、表面洗浄液から回収した放射能は総残留放射能(TRR)の1%未満であった。放射能の大部分が水溶性画分から回収された。		
				代謝			
		ばれいしょ	標識体 茎葉散布 210g/ha 5回処理	分布	99%TRR以上の残留放射能が水溶性画分から回収された。		IX-25
				代謝	未変化の親化合物は検出されなかった。		
		トマト	標識体 茎葉散布 140g/ha 7回処理	分布	果実表面への残留はあまり大きくなく、表面洗浄液から回収した放射能は5%TRR未満であった。 60%TRR以上の放射能が水溶性画分から回収された。		
				代謝	が代謝物として認められた。シモキサニルの代謝は速やかに行われ、未変化の親化合物[P]及び加水分解物や光分解物の残留は認められなかった。		
		レタス	標識体 茎葉散布 0.75 lb/acre 4回処理	分布	残留放射能の大部分が水溶性画分から回収された。残渣から回収された放射能は30%TRR未満であった。		IX-32
				代謝	速やかに代謝分解され、		

網掛けの試験成績は厚生省残留農薬安全性評価委員会及び厚生省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(代謝・動態試験一覧表) (続き)

資料No.	試験の種類 [試験番号]	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-2 GLP	植物代謝	ばれいしょ	標識体 茎葉散布 0.36 lb/acre 3回処理	分布	塊茎から 0.69ppm シモキサニル 当量の放射能が回収され、うち 抽出性放射能が約 90%TRR で あった。	IX-36	
				代謝	未変化の親化合物[P]は、塊茎では認められなかった。		
M-3 GLP	植物代謝	トマト	標識体 茎葉散布 0.56 lb/ acre 3回処理	分布	大部分が水溶性として存在して いた。表面洗浄液から 11.2%TRR、抽出液から 74.1%TRR の放射能が回収された。	IX-40	
				代謝	速やかに代謝分解され、主要な 残留成分は であった。		
	土壤中動態 (好気的灌水土壤)			水田において使用されないため省略。			
33 GEP	土壤中動態 (好気的土壤)	牛久 土壤 滅菌 及び 非滅菌	標識体 5ppm 添加	半減期	半減期 (DT ₅₀) 非滅菌土壤: 13.7 時間 滅菌土壤: 26.6 時間	IX-45	
				代謝	・ 主要な代謝物として が同定された。 ・ 生成及び結合性残留量 は経時的に増加した。		
	土壤中動態 (嫌気的土壤)			好気的土壤における推定半減期が 100 日未満であるため省略。			
36 GLP	水中動態 (加水分解)	緩衝液	標識体 300ppm (pH5,6,7, 8,9) 及び 10ppm (pH0,1,5, 7,9)	半減期	10ppm 緩衝液での半減期 pH0.1: 200 日以上 pH5: 300 日以上 pH7: 4.6 日 pH9: 算出不能 (急速に分解) 300ppm 緩衝液での半減期 pH5: 300 日以上 pH6: 300 日以上 pH7: 7.7 日 pH8: 0.84 日	IX-50	
				分解	主要な加水分解物は であった。		

網掛けの試験成績は厚生省残留農薬安全性評価委員会及び厚生省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

〈代謝・動態試験一覧表〉 (続き)

資料No.	試験の種類 [試験番号]	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
35 (GLP)	水中動態 (光分解)	pH5 緩衝液 及び pH7 自然水	標識体 25ppm 光強度： pH5; 373W/ m ² 、 pH7; 369W/m ² 、 波長範囲 300～ 800nm	半減期	光照射試料での半減期 pH5 緩衝液：1.8 日 pH7 自然水：5.2 時間 (東京春太陽光換算値) pH5 緩衝液：0.68 日 pH7 自然水：0.035 日	が 同定された。	IX-55
34	土壤吸着性	4種 土壤	純品		K _F ^{ad} : 0.74～5.45 K _F ^{ad} oc': 56～534		

網掛けの試験成績は厚生省残留農薬安全性評価委員会及び厚生省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会・残留農薬部会合同部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
P	親化合物	シモキサニル	トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1. 動物代謝

(1) ^{14}C 標識シモキサニルを用いたラットにおける代謝試験

(資料 31-1)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

追補第 2 報作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

非標識体純度 ;

標識位置選定理由 ;

供試動物 : Sprague-Dawley(Crl:CD/BR)系ラット(8~10 週齢)、1 群雌雄各 2~5 匹
投与時体重 180~316g

試験方法 :

予備検討概要 ; 本試験に先立ち、予備検討を実施した。被験物質をカルボキシメチルセルロース溶液に懸濁した供試化合物を 120 mg/kg の用量で投与したラットの尿、糞及び呼気を採取し、投与 96 時間目に屠殺した。呼気から回収された放射能は投与放射能の 5% 以下であったこと、残留放射能が確認されたのは投与 48 時間後試料のみであったこと、また、動物への負荷を軽減するために、本試験では呼気の採取は行わなかった。

放射能の大部分(68~106%)は尿中に排泄された。糞中には 6~17% が排泄された。排泄は 24 時間以内に大部分が完了し、96 時間後には投与放射能の 90% 以上が排泄されることが示された。代謝過程においてシモキサニルの $2\text{-}^{14}\text{C}$ 組織中放射能濃度部位は安定であった。

投与 ; 本試験では、低用量(2.5 mg/kg)及び高用量(120 mg/kg)の 2 用量を設定した。単回投与動物は、非標識体と混合することにより放射能を希釈した被験物質をコーンオイルに懸濁させ、絶食させたラットに強制経口投与した。投与容量は低用量群で 0.5mL、高用量群で 5mL とし、低用量及び高用量での投与を行った。反復投与動物への投与用量には、低用量である 2.5 mg/kg/日を採用した。コーンオイルに懸濁した非標識体を 14 日間毎日投与後、15 日目に標識体を 1 回投与した。投与容量は 2mL とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの投与群も、試験期間中は水と飼料を自由に摂取させた。

試験構成；

試験群	用量	動物数	検討項目	試料採取時間
P (予備試験)	高用量	雌雄 各2匹	吸收、排泄、 代謝	尿、糞：0-8、8-24時間、以降24時間毎 呼気：6、24、48、72及び96時間後
A	低用量	雌雄 各3匹	血中動態	投与後0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、24、 48及び72時間後
B	高用量	雌雄 各3匹		
D	低用量	雌雄 各5匹	吸收、排泄	尿、糞：8、24、48、72、96時間後 組織：4日後(屠殺時)
E	高用量	雌雄 各5匹		
F	低用量*	雌雄 各5匹		尿、糞：8、24、48、72、96時間後 組織：最終投与から4日後(屠殺時)
H	低用量	雌雄 各8匹	組織分布、 代謝	組織：投与4及び24時間後
I	高用量	雌雄 各8匹		
J	対照	雌雄 各2匹	-	-

*：非標識体を1日1回14日間投与後、15日目に雌雄各5匹に標識体を1回投与

試料採取；投与後経時に尾静脈より300μLを採血し血液試料とした。尿試料は投与後8及び24時間目、その後屠殺時まで24時間間隔で採取し、分析まで凍結保存した。糞試料は投与後24時間毎に屠殺時まで採取し、分析まで凍結保存した。投与4日後に動物を屠殺して、以下の組織試料を採取した。

全血、血漿、心臓、肺、脾臓、腎臓、肝臓、腎周囲脂肪、精巣/卵巣、胃腸管及び内容物、子宮、筋肉(脚)、脳、甲状腺、副腎、皮膚、カーカス、骨及び骨髄

放射能の測定；尿中の放射能は液体シンチレーション計測器(LSC)を用いて測定した。血液試料は燃焼してLSCにより放射能を測定した。残りの半量は遠心分離し、得られた血漿をLSCで直接組織中放射能濃度を測定した。糞及び組織試料はホモジナイズして燃焼し、遊離した¹⁴CO₂を捕集してLSCで測定した。

組織及び糞中の放射能は、燃焼効率により補正した。

代謝物の抽出、定量及び同定；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果：

吸収・排泄；低用量群(A群)及び高用量群(B群)の全血及び血漿中の¹⁴C 残留量(ppm·μg/mL)を表1に示す。

低用量群において、投与放射能は急速に吸収された。全血及び血漿中の放射能濃度は投与後1~3時間以内に最高濃度(Cmax)に達した。最高残留放射能濃度の1/2が排泄されるのに要する時間(T1/2)は約12時間であった。

高用量群においても吸収は急速であり、放射能濃度は投与後2~5時間以内に最高濃度に到達した最高残留放射能濃度の1/2が排泄されるのに要する時間は約24時間であった。

表1. ¹⁴Cシモキサニルの血中濃度推移

投与後 時間 (時間)	低用量(2.5 mg/kg 体重)				高用量(120 mg/kg 体重)			
	血漿(μg/mL)		全血(μg/mL)		血漿(μg/mL)		全血(μg/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	2.62	1.79	2.13	1.50	66.6	67.0	45.9	45.4
0.5	3.25	3.32	3.07	2.72	98.1	104.6	66.2	68.2
1	3.72	3.98	3.47	3.29	127.4	117.6	81.7	82.2
1.5	3.62	4.58	3.50	3.46	128.9	128.6	92.4	86.3
2	3.89	5.02	3.28	3.82	123.2	125.0	85.1	84.3
4	4.31	5.35	2.91	3.73	123.8	132.0	90.4	90.1
6	3.77	4.42	2.66	2.99	121.7	122.5	82.6	78.8
8	3.17	3.58	2.51	2.61	113.4	109.2	74.4	78.3
24	0.62	0.70	0.49	0.60	54.3	57.8	39.9	43.1
48	0.12	0.13	0.17	0.19	10.7	9.6	10.4	9.5
72	0.05	0.06	0.13	0.14	3.2	3.3	5.0	5.1

低用量群及び高用量群の投与72時間後の主な血液動態パラメーターを以下に示す。投与放射能の吸収は急速で、全血中の濃度は4時間以内ピークに達した。雌雄及び用量間の残留プロフィールに有意差は認められなかった。

表2. 単回投与動物における血漿中動態に関するパラメータ(平均値)

試料	投与量 (mg/kg)	性別	Tmax (時間)	Cmax (μg当量/g)	T1/2 (時間)	AUC (時間×μg当量/g)
血漿	低用量 2.5	雄	2.7	4.3	24.1	79.6
		雌	3.3	5.5	23.1	81.6
	高用量 120	雄	5.2	143	19.5	3224
		雌	3.2	135	18.7	3252
全血	低用量 2.5	雄	1.2	3.6	132.0	58.5
		雌	2.7	4.0	71.0	64.7
	高用量 120	雄	3.2	96	50.0	2356
		雌	2.3	91	43.1	2418

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

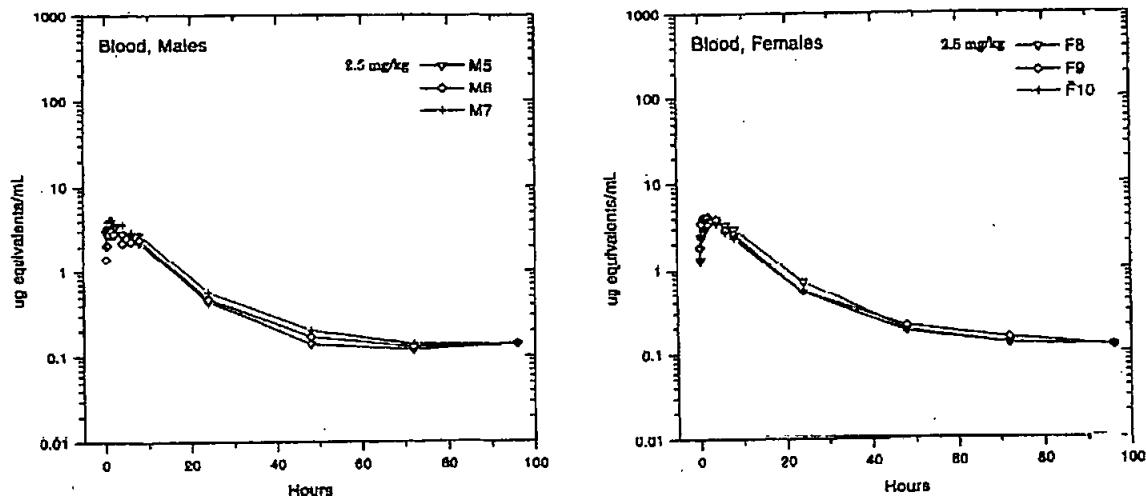
申請者注：

前頁、表2の低投与量群全血の $T_{1/2}$ は雌雄間に差がみられるが、これは最終3時点（投与24、48及び72時間後）の測定値を用いた計算値で、個体別の測定値は以下の表及び図に示すとおり、雌雄間に明らかな差はないと考えられます。

全血中残留放射能測定値($\mu\text{g}/\text{mL}$ 、報告書60及び61頁より)

性別		雄				雌			
動物番号		M5	M6	M7	平均	F8	F9	F10	平均
試料採取 時期 (時間)	0.25	2.93	1.44	2.02	2.13	1.30	1.80	1.40	1.50
	0.5	3.17	2.09	3.96	3.07	2.35	3.48	2.34	2.72
	1	3.38	2.79	4.23	3.47	2.80	4.03	3.05	3.29
	1.5	3.20	3.09	4.21	3.50	3.24	4.02	3.13	3.46
	2	3.31	2.81	3.73	3.28	3.34	4.15	3.97	3.82
	4	2.82	2.23	3.68	2.91	3.87	3.85	3.46	3.73
	6	2.74	2.31	2.94	2.66	3.33	2.90	2.75	2.99
	8	2.26	2.44	2.82	2.51	2.96	2.56	2.30	2.61
	24	0.44	0.47	0.57	0.49	0.72	0.54	0.53	0.60
	48	0.14	0.17	0.20	0.17	0.19	0.21	0.18	0.19
	72	0.12	0.13	0.14	0.13	0.13	0.15	0.13	0.14

全血中残留放射能測定値($\mu\text{g}/\text{mL}$ 、報告書79及び80頁より)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

全血及び血漿中における¹⁴C残留放射能の最高濃度(Cmax)及び曲線下面積(AUC)は投与用量に比例した。したがって、全代謝経路は高用量(120mg/kg)でも飽和状態にならないことが示された。A群及びB群における血漿/全血比の割合を以下に要約する。

表 3. 残留放射能の血漿/全血比推移

投与後 時間(時)	血漿/全血比			
	低用量(2.5mg/kg)		高用量(120mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.25	1.23	1.19	1.44	1.48
0.5	1.06	1.22	1.48	1.53
1	1.07	1.21	1.56	1.43
1.5	1.03	1.32	1.40	1.49
2	1.19	1.31	1.45	1.48
4	1.48	1.43	1.37	1.47
6	1.42	1.48	1.47	1.55
8	1.26	1.37	1.52	1.39
24	1.27	1.17	1.36	1.34
48	0.71	0.68	0.60	1.01
72	0.38	0.43	0.64	0.65
96*	0.20	0.27	0.36	0.41

*: D群(2.5mg/kg)及びE群(120mg/kg)より採取

残留放射能の血漿/全血比より、吸収の初期段階において全血中の¹⁴C残留放射能の大部分は、血漿画分に存在していると考えられる。その後シモキサニルは極性の高い水溶性代謝物に急速に分解され、これらが血漿中に特異的に存在すると考えられる。その後血漿/全血比が低下することから、シモキサニルの最終代謝物としてグリシン[H]またはその他のアミノ酸が生成すると、¹⁴C残留放射能は赤血球へ取り込まれるものと考えられる。¹⁴C残留放射能の血漿/全血比の減少パターンは、雄雌間及び用量間で同様であった。

排泄； 主要な排泄経路は尿であった。投与後96時間目に投与量の64~75%が尿で、16~24%が糞で排泄されている。単回投与及び反復投与による影響は認められなかった。また、雌雄及び投与量による影響は認められなかった。

予備試験において呼気中から回収された放射能は投与放射能の5%以下であったことから、本試験群では呼気の採取は行なわなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 4. 尿及び糞中の放射能(単回及び反復投与、累積回収率の平均)

試料	試料採取 期間 (時間)	投与量に対する割合(%)					
		低用量群		高用量群		低用量群、反復	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0 - 8	38.4	44.6	21.5	25.3	45.0	37.5
	0 - 24	58.0	64.2	57.5	61.4	66.2	63.1
	0 - 48	62.5	67.3	70.3	73.0	72.0	66.6
	0 - 72	63.5	68.0	72.4	74.0	74.1	67.3
	0 - 96	63.8	68.3	72.8	74.4	74.8	67.4
糞	0 - 8	2.3	1.6	1.2	0.93	0.25	2.5
	0 - 24	16.8	13.1	6.1	5.4	8.8	13.7
	0 - 48	21.9	16.3	14.1	15.4	13.4	19.4
	0 - 72	23.2	17.0	16.1	17.1	15.2	20.1
	0 - 96	23.6	17.3	16.7	17.4	15.7	20.3
ケージ 洗浄液	0 - 24	1.3	1.5	1.3	1.8	1.2	2.4
	0 - 96	1.6	1.9	1.5	2.5	1.5	2.8
合 計		89.1	87.5	91.1	94.2	91.9	90.5

組織分布；低用量群における投与 4、12 時間後(H 群)及び 96 時間後(D 群)の各臓器における組織中放射能濃度の分布(ppm)及び組織/全血比を次頁の表に示す。

各組織及び臓器における残留放射能はわずかであり、投与 4 時間後には腎臓を除いて組織/全血比が 1 以下であったことから、特定の組織に放射能の残留は起こらないことが示された。また、投与 12 時間後には投与放射能の大部分が組織外に排泄された。腎臓を除き、投与 96 時間後には組織/全血比が 1 以下となり、特定の組織への蓄積は認められなかった。なお、投与 96 時間後の腎臓の組織/全血比は低用量雌で 2.22、高用量雌で 2.54 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デュポン株式会社にある。

表 5. 低用量群ラットにおける放射能の組織分布

(上段は組織中放射能濃度[ppm、親化合物換算]、下段は投与量に対する割合[%])

試料		雄			雌		
		4 時間 (Tmax 時)	12 時間	96 時間 (最終屠殺時)	4 時間 (Tmax 時)	12 時間	96 時間 (最終屠殺時)
全血	ppm	3.1	1.9	0.14	2.9	1.3	0.11
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血漿	ppm	4.6	2.8	0.03	4.7	1.8	0.03
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心臓	ppm	2.4	1.6	0.08	2.4	1.2	0.07
	%	0.42	0.28	0.01	0.36	0.19	0.01
肝臓	ppm	2.1	1.3	0.24	2.7	1.0	0.20
	%	3.53	2.84	0.56	4.29	1.99	0.41
肺	ppm	1.8	0.99	0.10	2.0	0.76	0.10
	%	0.38	0.21	0.03	0.42	0.16	0.02
腎臓	ppm	2.3	1.3	0.22	3.8	1.4	0.26
	%	0.83	0.52	0.09	1.33	0.51	0.09
脾臓	ppm	1.0	0.58	0.09	1.3	0.47	0.09
	%	0.11	0.07	0.01	0.12	0.05	0.01
甲状腺	ppm	1.9	0.98	0.14	2.3	0.69	0.14
	%	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
副腎	ppm	1.6	0.9	0.11	1.8	0.70	0.10
	%	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
脳	ppm	0.86	0.45	0.03	1.1	0.36	0.03
	%	0.37	0.17	0.01	0.38	0.13	0.24
精巣	ppm	1.1	0.63	0.05	-	-	-
	%	0.46	0.32	0.03	-	-	-
卵巣	ppm	-	-	-	2.1	0.81	0.09
	%	-	-	-	0.05	0.02	0.00
子宮	ppm	-	-	-	2.4	0.76	0.06
	%	-	-	-	0.21	0.06	0.01
脂肪	ppm	0.58	0.35	0.04	0.55	0.29	0.04
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	ppm	1.6	0.80	0.10	2.8	0.71	0.09
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
筋肉	ppm	0.86	0.41	0.06	0.93	0.27	0.05
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
骨	ppm	0.86	0.61	0.07	1.1	0.44	0.06
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄	ppm	1.4	0.85	0.1	1.5	0.63	0.1
	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA : 算出せず - : 適用せず

H 群 : 4 時間及び 12 時間に屠殺

D 群 : 96 時間に屠殺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 6. 高用量群ラットにおける放射能の組織分布

(上段は組織中放射能濃度[ppm]、親化合物換算、下段は投与量に対する割合[%])

試料	雄			雌		
	4 時間 (Tmax 時)	24 時間	96 時間 (最終屠殺時)	4 時間 (Tmax 時)	24 時間	96 時間 (最終屠殺時)
全血	ppm	83.0	29.5	4.4	72.4	21.7
	%	NA	NA	NA	NA	NA
血漿	ppm	127	41.5	1.6	107	30.6
	%	NA	NA	NA	NA	NA
心臓	ppm	72.6	20.6	2.7	59.1	14.6
	%	0.26	0.07	0.01	0.18	0.05
肝臓	ppm	56.2	22.1	7.0	43.3	18.2
	%	1.51	1.08	0.34	1.20	0.30
肺	ppm	63.5	18.7	3.2	54.0	13.8
	%	0.29	0.09	0.02	0.23	0.07
腎臓	ppm	79.0	25.1	8.0	81.5	26.2
	%	0.64	0.21	0.07	0.60	0.21
脾臓	ppm	42.2	12.4	3.3	35.7	8.6
	%	0.08	0.03	0.01	0.06	0.02
甲状腺	ppm	59	21	4	72	13
	%	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
副腎	ppm	52	16	4	40	12
	%	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
脳	ppm	39.5	10.7	1.2	37.8	7.3
	%	0.29	0.08	0.01	0.27	0.05
精巣	ppm	41.4	13.3	1.9	—	—
	%	0.35	0.01	0.02	—	—
卵巣	ppm	—	—	—	57.0	12.5
	%	—	—	—	0.03	0.01
子宮	ppm	—	—	—	71.7	14.6
	%	—	—	—	0.12	0.03
脂肪	ppm	33.2	5.7	1.8	13.1	3.9
	%	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚	ppm	48.6	19.1	8.1	37.1	13.5
	%	NA	NA	NA	NA	NA
筋肉	ppm	29.8	9.7	1.6	23.9	6.8
	%	NA	NA	NA	NA	NA
骨	ppm	24.6	8.6	2.3	18.9	6.7
	%	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄	ppm	44	15	3	36	10
	%	NA	NA	NA	NA	NA

NA : 算出せず - : 適用せず

I 群 : 4 時間及び 24 時間での観察

E 群 : 96 時間での観察

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 7.各時点における組織/全血比

試料	低用量						高用量					
	雄			雌			雄			雌		
	4hrs	12hrs	96hrs	4hrs	12hrs	96hrs	4hrs	24hrs	96hrs	4hrs	24hrs	96hrs
全血	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
血漿	1.48	1.47	0.21	1.62	1.38	0.27	1.53	1.41	0.36	1.48	1.41	0.41
心臓	0.79	0.84	0.59	0.83	0.98	0.62	0.87	0.70	0.61	0.82	0.67	0.70
肝臓	0.68	0.70	1.72	0.91	0.83	1.72	0.68	0.75	1.59	0.60	0.84	1.86
肺	0.58	0.53	0.71	0.67	0.61	0.85	0.77	0.63	0.73	0.75	0.64	0.84
腎臓	0.74	0.68	1.57	1.34	1.14	2.22	0.95	0.85	1.82	1.13	1.23	2.54
脾臓	0.33	0.31	0.64	0.45	0.37	0.77	0.51	0.42	0.75	0.49	0.40	0.95
甲状腺	0.63	0.53	1.00	0.78	0.56	1.20	0.71	0.71	0.91	0.99	0.60	1.08
副腎	0.52	0.47	0.79	0.62	0.54	0.91	0.63	0.54	0.91	0.55	0.55	0.81
脳	0.22	0.24	0.24	0.38	0.29	0.26	0.48	0.36	0.27	0.52	0.34	0.30
精巣	0.35	0.33	0.36	—	—	—	0.50	0.45	0.43	—	—	—
卵巢	—	—	—	0.72	0.62	0.82	—	—	—	0.79	0.58	0.62
子宫	—	—	—	0.83	0.58	0.55	—	—	—	0.99	0.67	0.68
脂肪	0.19	0.19	0.29	0.19	0.23	0.34	0.40	0.19	0.41	0.18	0.18	0.49
皮膚	0.54	0.43	0.71	0.97	0.57	0.77	0.59	0.65	1.81	0.51	0.62	0.49
筋肉	0.28	0.22	0.41	0.32	0.22	0.43	0.36	0.33	0.36	0.33	0.31	0.41
骨	0.22	0.33	0.51	0.39	0.35	0.50	0.30	0.29	0.52	0.26	0.31	0.49
骨髄	0.44	0.46	0.71	0.52	0.51	0.85	0.53	0.51	0.68	0.50	0.46	0.81

I群：4時間及び24時間での観察

E群：96時間での観察

表中の数値は、表5及び表6から申請者が計算した。

投与初期には、いずれの組織でも放射能の分布は起こらず、減少は急速であった。投与96時間後には肝臓、腎臓及び皮膚を除いて組織/全血比は1以下であり、放射能の特異的組織への蓄積は認められなかった。肝臓における低レベルの[¹⁴C]残留はシモキサニルの代謝物である等が組織に取り込まれたためと考えられる。腎臓及び皮膚についても同様に考えられる。

低用量及び高用量群とともに雄雌で投与量による放射能分布の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デュポン株式会社にある。

低用量反復投与群(2.5mg/kg、F群)における投与 96 時間後の各臓器の放射能分布を下表に示す。肝臓及び腎臓を除いて組織/全血比が 1 以上の組織は認められなかった。組織間における残留レベル及び生物濃縮パターンに差は認められなかった。

表 8. 最終屠殺(96 時間)時の組織中放射能濃度(*シモキサニル当量)及び組織/全血比

試料	組織中放射能濃度		組織/全血比		
	雄	雌	雄	雌	
全血	放射能濃度(ppm)	0.17	0.18	1.00	1.00
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
血漿	放射能濃度(ppm)	0.05	0.04	0.29	0.22
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
心臓	放射能濃度(ppm)	0.10	0.10	0.59	0.56
	対投与量(%TAR)	0.01	0.02		
肝臓	放射能濃度(ppm)	0.28	0.25	1.65	1.39
	対投与量(%TAR)	0.52	0.41		
肺	放射能濃度(ppm)	0.13	0.13	0.76	0.72
	対投与量(%TAR)	0.02	0.03		
腎臓	放射能濃度(ppm)	0.32	0.29	1.89	1.61
	対投与量(%TAR)	0.09	0.09		
脾臓	放射能濃度(ppm)	0.13	0.12	0.76	0.67
	対投与量(%TAR)	0.01	0.01		
甲状腺	放射能濃度(ppm)	0.14	0.15	0.82	0.83
	対投与量(%TAR)	0.00	0.00		
副腎	放射能濃度(ppm)	0.12	0.15	0.71	0.83
	対投与量(%TAR)	0.00	0.00		
脳	放射能濃度(ppm)	0.04	0.04	0.24	0.22
	対投与量(%TAR)	0.01	0.01		
精巣	放射能濃度(ppm)	0.06	—	0.35	—
	対投与量(%TAR)	0.03	—		
卵巢	放射能濃度(ppm)	—	0.09	—	0.50
	対投与量(%TAR)	—	0.00		
子宮	放射能濃度(ppm)	—	0.08	—	0.44
	対投与量(%TAR)	—	0.01		
脂肪	放射能濃度(ppm)	0.06	0.06	0.35	0.33
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
皮膚	放射能濃度(ppm)	0.11	0.10	0.65	0.56
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
筋肉	放射能濃度(ppm)	0.06	0.05	0.35	0.28
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
骨	放射能濃度(ppm)	0.08	0.06	0.47	0.33
	対投与量(%TAR)	NA	NA		
骨髄	放射能濃度(ppm)	0.13	0.10	0.76	0.56
	対投与量(%TAR)	NA	NA		

NA : 算出せず - : 適用せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

低用量単回投与及び低用量反復投与における投与 96 時間後の組織/全血比を以下に示す。

単回投与及び反復投与による生物濃縮パターンに差は認められなかつた。

表 9.各組織中残留放射能の全血中残留放射能に対する比率(全血を 1.00 とする)

組織	低用量単回投与群		反復投与群	
	雄	雌	雄	雌
血液	1.00	1.00	1.00	1.00
血漿	0.20	0.27	0.29	0.22
肝臓	1.60	1.82	1.65	1.39
腎臓	1.47	2.36	1.89	1.61

組織中半減期；線型回帰分析を用いて肝臓及び腎臓における¹⁴C シモキサニルの半減期を算出した。結果を以下に示す。

肝臓及び腎臓における半減期の概算値は 27~34 時間であり、雌雄及び投与量による差は認められなかつた。

表 10.肝臓及び腎臓におけるシモキサニルの推定半減期(時間)

組織	雄		雌	
	低用量	高用量	低用量	高用量
肝臓	31.4	33.5	28.3	37.9
腎臓	23.4	30.6	27.0	32.9

代謝；投与 48 時間後の尿及び糞中の放射能濃度を下表に示す。

投与放射能の 60%以上が投与 48 時間後には尿として排泄される。代謝されないシモキサニルは尿中及び糞中にごく微量認められたのみである。尿及び糞の代謝物としてが同定された。さらに、

が認められたことにより、シモキサニルは代謝物となり、さらにへと代謝されることが示された。

高用量群の尿中の量は、低用量群に比べ高かったが、これは投与量の增加による体内への吸収率の減少や等への代謝速度の減少によると考えられる。尿及び糞とともに、主要代謝物はやであった。雌雄、投与量及び単回・反復投与の差による代謝物の差は認められなかつた。

投与した放射能は急速に吸収され、投与 4 時間後には全血及び血漿中の濃度は最高値に達した。シモキサニルは急速に代謝され、排泄物中から主要代謝物としてからなる、さらにが検出された。投与放射能の 85%以上が投与 48 時間以内に急速に尿及び糞中に排泄された。組織中への放射能の残留は急速に減少し、投与 96 時間後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

の残留量は投与量の 1%以下であった。投与初期に残留放射能の特異的組織への滞留は起こらないと考えられる。

以上の結果から、ラットに強制経口投与した^{[14]C}シモキサニルは急速に吸収、排泄されることが示された。またシモキサニルの代謝経路は雄雌間、用量間及び単回投与・連続投与によって影響を受けないことが示された。

表 11. 尿及び糞中代謝物(単回及び反復投与)

試料	投与群	試料中放射能(%TAR)				総放射活性		
			極性分子	未同定	抽出残渣			
尿	低用量 (2.5mg/kg) 単回投与	雄	46.5	2.9	/		58.0	
		雌	45.2	2.9			64.2	
	高用量 (120mg/kg) 単回投与	雄	40.3	3.8	/		70.3	
		雌	36.7	3.2			73.0	
糞	低用量 (2.5mg/kg) 反復投与	雄	55.0	4.7	/		66.2	
		雌	46.6	5.4			63.1	
	低用量 (2.5mg/kg) 単回投与	雄	13.1	<0.1	7.9	21.9		
		雌	8.7	1.4	6.2	16.3		
糞	高用量 (120mg/kg) 単回投与	雄	8.6	2.7	4.8	16.1		
		雌	8.5	3.0	5.6	17.1		
	低用量 (2.5mg/kg) 反復投与	雄	8.9	<0.1	5.5	14.5		
		雌	12.2	<0.1	7.1	19.4		

追補試験：当初の動物代謝試験においては検出されなかったについて追加試験を行った。
 高用量(120mg/kg)投与群尿及び低用量(2.5mg/kg)投与群の濃縮尿を、より感度が高く選択的な高速液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS)で分析したところ、
 が少量(低用量群で投与量の 0.5%以下)認められた。シモキサニルの
 が生成され、に代謝されることが示された。

資料 31-2 及び 31-3 の知見を含めて、ラットにおけるシモキサニルの推定代謝経路を資料 31-3 の図(IX-24 頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2)¹⁴C 標識シモキサニルを用いたラットにおける胆汁排泄試験

(資料 31-2)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット(投与時週齢 7~8 週齢)、雌雄各 5 匹

雌ラットは、カニューレ挿入が困難であったため 10~11 週齢に投与を行った。

投与時体重 : 雄 244~292g、雌 202~240g

試験方法 :

投与 ; 雌雄各 5 匹ラットの胆管にカニューレを挿入し、健康で胆汁分泌速度が 0.4mL/時以上のラットに被験物質 2.5mg/kg を単回経口投与した。投与液はアセトンに溶解した被験物質をコーンオイルに懸濁させ、アセトンを留去させ調製した。
投与液の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

試料採取 ; 尿試料は投与後 12、24 及び 48 時間目に採取した。糞試料は投与後 24 及び 48 時間目に採取した。胆汁試料は投与後 6、12、24 及び 48 時間目に採取した。

また、糞採取時にケージを水で洗浄し、洗浄液を分析用に室温で保存した。

動物は投与 48 時間後に屠殺し、以下の組織を採取し、臓器重量を測定した。

全血、肝臓、腎臓及びカーカス

分析及び代謝物同定 ; 各試料中の残留放射能は、外部標準法による自動クエンチ補正機能を備えた LSC を用いて測定した。尿、胆汁及びケージ洗浄液は直接シンチレーションカクテルと混合した。全血及び糞試料は燃焼させ、遊離した ¹⁴CO₂ を捕集してシンチレーションカクテルと混合した。

各試料は紫外線検出器及び放射能検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に供し、代謝物の特徴付けを行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果：

排泄；投与放射能の85%以上が投与後48時間以内に尿、糞及び胆汁中に排泄された。主要な排泄経路は尿であり、投与量の約65%が投与48時間後に尿中から回収された。放射能は速やかに排泄され、雌雄とも尿中に排泄された放射能の60%が24時間以内に排泄された。糞への排泄は投与48時間後で投与放射能の約14%であった。

吸収率を胆汁、尿及び組織中から回収された残留放射能の和とすると、雄で75.6%、雌で75.5%であった。吸収率の性差は認められなかった。また、排泄速度についても性差は認められなかった。胆管カニューレ挿入ラットにおける放射能の排出量(%)を以下に示す。

表1. 尿、糞及び胆汁中の放射能

試料	投与量に対する放射能(%)							
	雄				雌			
	6時間	12時間	24時間	48時間	6時間	12時間	24時間	48時間
尿		47.0	59.5	62.6		53.3	60.4	65.0
糞			9.51	14.5			10.5	14.3
胆汁	4.06	6.14	7.59	8.33	1.98	4.44	5.48	6.22
ケージ洗浄液			0.85	1.11			0.77	1.43
組織				4.67				4.25
計				91.2				91.3

放射能分布；採取組織における組織中放射能濃度分布の程度はきわめて小さく、肝臓と腎臓を合わせて、投与放射能の0.7%未満であった。

投与48時間後における臓器中の放射能(シモキサニル μg 相当/g)及び投与48時間後の組織中放射能濃度組織/血液比を以下に示す。肝臓及び腎臓には、シモキサニル及びその代謝物の顕著な蓄積は認められなかった。以上より、ラットに強制経口投与した $[^{14}\text{C}]$ シモキサニルは急速に吸収・排泄されることが示された。

表2. 投与48時間後の放射能分布及び組織/血液比

試料	残留放射能 (シモキサニル μg 相当/g)		組織/血液比	
	雄	雌	雄	雌
カーカス	0.470(3.95)	0.457(3.61)		
腎臓	0.392(0.14)	0.302(0.16)	1.9	2.9
肝臓	0.247(0.59)	0.160(0.49)	1.6	1.9

()内は投与量に対する割合、%TAR

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝；主要な代謝物として、
を含む
が検出された。
は非胆管カニュレーション動物においてもマイナーな代謝物として認められた。雌雄間や個体間で代謝物プロフィールに差は認められなかった。
尿中及び胆汁中の代謝物について下表に示す。

表 3. 投与 24 時間後の尿中及び 48 時間後の胆汁における代謝物

残留化合物	投与量に対する組織中放射能濃度(%)			
	雄		雌	
	尿	胆汁	尿	胆汁

*ND：検出せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) ^{14}C 標識シモキサニルを用いたラットにおける代謝試験(代謝物の詳細検討)

(資料 31-3)

試験機関 :

報告書作成年 :

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試動物 : CR-CD 系ラット、雄 1 匹、投与時体重約 350g

試験方法 ;

試験 1 (*in vivo* 組織分布)

投与 ; 投与液はアセトン/コーンオイルに懸濁させ調製した。予め非標識体 2500ppm 混入試料を 24 日間与えたラットに、投与 シモキサニル量が 10.4mg (100 μCi)となるよう、2mL 容量で単回強制経口投与した。

試料採取 ; 投与後、飼育ケージ内の空気を吸引し、水酸化ナトリウムトラップ溶液に通気して $^{14}\text{CO}_2$ 及び揮発性化合物を捕集した。投与 6、24、48 及び 72 時間目にトラップ溶液を、24、48 及び 72 時間目に糞及び尿を採取した。動物は 72 時間目に屠殺し、臓器または組織を採取した。

分析及び同定 ; 液体シンチレーションカウンター及び燃焼分析計を用いて、代謝チャンバー洗浄液、尿画分、呼気中の放射能捕集用水酸化ナトリウム溶液、組織及び臓器中の残留組織中放射能濃度の分布を調べた。また薄層クロマトグラフィー (TLC)、ガス液体クロマトグラフィー(GLC)及びガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS)で代謝物を分離、同定、定量した。

試験 2 (*in vitro* 代謝)

in vivo 代謝試験の予備試験として、無処理ラット肝臓のミクロソーム画分を調製し、これに ^{14}C 標識シモキサニルまたは既知の植物中代謝物 の ^{14}C 標識化合物を添加し、代謝分解の評価を行った。TLC、GLC、GC/MS によって代謝物の分離、同定、定量を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験 3 (in vivo 代謝)

非標識体の 2500ppm 混入飼料で 24 時間飼育したラットに ¹⁴C 標識シモキサニル 5.2mg(50μCi)を 4 回強制経口投与し、24 時間毎に尿を採取した。

肝ミクロソーム反応混合液及び処理ラットより採取した尿試料を TLC、GC/MS を用いて代謝物を分離、同定、定量した。

結果：

試験 1 (in vivo 組織分布)；

10.4mg を 1 回投与したラットの屠殺時(投与後 72 時間目)における体内及び排泄物中の組織中放射能濃度分布を以下の表に示した。

投与放射能の 91.4%が組織または排泄物から回収された。組織中放射能濃度の分布は尿中で投与量の 70.6%、糞中で 11.3%、呼気中で 6.7%、皮膚、被毛、胃腸管及びカーカスで 2.8%であり、投与放射能の大部分が尿中に排泄された。残留放射能濃度が特異的に高い臓器は認められなかった。呼気中の放射能は塩化バリウムの過剰処理により 99%以上が沈殿したことから、すべて ¹⁴C-二酸化炭素であった。

表 1. 投与 72 時間後における残留放射能の分布(%TAR)

試料項目及び採取時間		投与量に対する割合
呼気	0~24 時間	5.0
	24~48 時間	1.2
	48~72 時間	0.3
	捕集器洗浄液	0.2
	合 計	6.7
尿	0~24 時間	64.0
	24~48 時間	5.7
	48~72 時間	0.9
	合 計	70.6
糞	0~24 時間	5.2
	24~48 時間	5.8
	48~72 時間	0.3
	合 計	11.3
組織	血液	<0.1
	脳	<0.1
	カーカス	1.7
	胃腸管	0.3
	被毛及び皮膚	0.8
	心臓	<0.1
	腎臓	<0.1
	肝臓	<0.1
	肺	<0.1
	筋肉	<0.1
	脾臓	<0.1
	精巢	<0.1
合 計		2.8
放射能回収率		91.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験 2 (in vitro 代謝) :

ラット肝ミクロンソーム画分中で
モキサニルは検体を添加した画分では 4 時間以内に完全に代謝され、肝ミクロンソーム画分の総放射能に対する
が、酸加水分解処理後は
は代謝されなかった。一方、¹⁴C-シモキサニルは検出されなかつた。一方、¹⁴C-シモキサニルは遊離酸として % であった
%が検出され、主に
で画分中に存在したと考えられた。
肝ミクロンソームの TLC 分析及びメチル化誘導体のラジオ GLC 分析により代謝物
の存在が示された。また、GC/MS により、代謝物
の存在が確認された。

試験 3 (in vivo 代謝) :

¹⁴C 標識シモキサニルを 4 日間毎日投与したラットの尿中に検出された代謝物の割合を表 2 に示す。試料総放射能の約 71% が同定あるいは化学的に特徴付けられたが、シモキサニルは検出されなかつた。分析した のうち、検出限界以上
以上の放射能濃度が認められた成分は のみであった。尿中代謝物を
メチル化してクロマトグラフィーで分析したところ、
が同定された。

表 2. 尿中の代謝物

代謝物	代謝物の放射能割合(%)	メチル化誘導体の GC 保持時間(分)
シモキサニル	<0.1	
合計		

以上より、ラットにおいてシモキサニルは急速に代謝され主として
を生成する。その後 は、 に取り込まれるか、あるいは
を形成し、 として、排泄されることが示された。
また が認められたことから、 は各種
代謝経路に取り込まれると考えられた。
ラットを用いた代謝試験 3 報を総合した推定代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルのラット体内における推定代謝分解経路

*[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 植物代謝

(1)ぶどう、ばれいしょ及びトマトにおける代謝試験

(資料 32)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試植物 : 本試験では、ぶどう果樹、ばれいしょ及びトマトを供試植物とした。

ぶどう果樹 (品種 : Catawba) は の屋外で生育しているものを用いた。

ばれいしょ (品種 : Sebag 及び Kennebec) は、 の屋外で 2 ヶ月間生育した植物体を用いた。

トマト (品種 : Pixie) は播種後 6 週目の植物体をポットに移し、 の温室内で生育した。

試験方法 :

試験溶液の調製 ; 所定量の供試化合物を滅菌水に希釈し試験溶液を調製した。調製は散布直前に行った。

処理方法 ; 各供試植物について、圃場条件下での使用と同等量の ¹⁴C シモキサニルを茎葉処理した。それぞれの処理量、処理回数を以下に示す。

供試植物	処理回数	処理量 (g ai/ha)
ぶどう(Catawba)	週 2 回、計 8 回	210
ばれいしょ(Sebag)	週 1 回、計 5 回以内	210
ばれいしょ(Kennebec)	週 1 回、計 5 回以内	210
トマト(Pixie)	週 1 回、7 回	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デュポン株式会社にある。

試料採取時期；各植物の試料は以下の通り採取し、重量を測定した。採取した試料は分析時まで凍結保存した。

供試植物	試料採取時期	採取部位
ぶどう(Catawba)	最終処理直後、1、4、10 及び 18 日	果実
ばれいしょ(Sebag)	最終処理 10 日後	塊茎
ばれいしょ(Kennebec)	最終処理 10 日後	塊茎
トマト(Pixie)	最終処理 1、2、3 及び 5 週後	果実

試料の抽出；ぶどう果実及びトマト果実試料は、水で洗浄し表面の残留物を除去した後に抽出を行った。凍結保存していた試料をそれぞれ以下のように抽出した。

(1)ぶどう

(2)ばれいしょ

(3)トマト

分析及び同定；各試料は解凍後凍結粉碎し、燃焼させ LSC を用いて残留放射能を測定した。代謝物は標品とのクロマトグラフィーによって同定した。

結果：

吸収・移行・分布；

(1) ぶどう

最終散布後 18 日目の成熟ぶどうにおける総組織中放射能濃度は約 2ppm であった。表面洗浄液から回収された放射能は総残留放射能の 1%未満であった。

残留放射能は水溶性画分から回収された。有機溶媒画分からは約 、抽出残渣からは の放射能が回収された。

表 1. 放射能残留量(μg)、濃度(mg/kg)

処理後日数	組織中放射能濃度*(ppm)	画分(ppm)	
		シモキサニル	
0	2.1	0.23	
1	2.2	0.13	
4	2.5	0.14	
10	2.4	0.10	
18	2.1	0.05	

*シモキサニル相当

(2) ばれいしょ

で栽培されたばれいしょの、最終散布 10 日後の残留組織中放射能濃度の平均値はそれぞれ 1.45 及び 2.41ppm であった。99%TRR 以上の放射能が水で抽出された。

(3) トマト

最終散布後 7 日目から 37 日目までの総残留組織中放射能濃度の推移を表 2 に示す。

総残留放射能は最終散布後 7 日目に約 8ppm 認められ、37 日目に約 3ppm に減少した。抽出された放射能

から得られ、未変化のシモキサニル[P]は最終処理 14 日後試料において約 1%TRR となり、シモキサニルの急速及び広範な代謝分解を示した。表面洗浄液からは 5%TRR 未満の放射能が回収された。

表 2. トマト果実における組織中放射能濃度の推移

散布後日数	総組織中放射能濃度 (ppm)	表面残留 (%)	溶媒抽出物 (%)	水溶性物質 (%)	非抽出残渣 (%)
7					
14					
21					
37					

代 謝；

(1) ぶどう

最終散布後 10 日日のぶどう果実の残留放射成分及びその組織中放射能濃度を次頁に示す。

表 3. ぶどう果実における残留成分及びその量

残留化合物	残留組織中放射能濃度及び濃度	
	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
酢酸エチル抽出物 シモキサニル[P]		
水溶性抽出物		
総抽出物の総組織中 放射能濃度		
非抽出物		
合 計	100	2.4

残留組織中放射能濃度は

^{14}C の結合した 等の検出により、シモキサニルの分子の分解が確認された。

となると考えられる。総放射能の
まれた

さらなる検討は行わなかった。

散布 10 日後の
た。

で認められた。

固体残渣中の植物纖維物質に取り込
であったことから、植物線維物質の組成の

画分については表 4 の通りであつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 4. 及び 画分の成分詳細

残留化合物	組織中放射能濃度	濃度(ppm)
計		
計		
計		

(2) ばれいしょ

ばれいしょにおける組織中放射能濃度は
で認められた。はと反応し

を生成した。シモキサニル及び主要な
は認められなかった。

以上より、シモキサニルはばれいしょにおいて速やかに分解され、
や植物代謝中間物を生成することが示された。

調製試料における組織中放射能濃度を以下に示す。

表 5. ばれいしょ塊茎の組織中放射能濃度

抽出画分	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
非抽出残渣		
有機溶媒抽出物		
総残留量		

(3) トマト

代謝分解物として、がで認められた。その他に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

等が認め
られた。 画分の組織中放射能濃度が
たため、詳細な組成を検討することができなかった。
未変化のシモキサニル[P]は確認されず、トマト果実中でシモキサニルは植物成
分に速やかに、かつ完全に分解することが示された。

表 6. トマト果実から抽出された組織中放射能濃度

抽出画分	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
合 計		

以上の結果から、ぶどう、ばれいしょ及びトマトでシモキサニルは速やかに分解
されることが示された。シモキサニルの代謝物としては

が検出されたのみであり、ばれいしょ及びトマトでは
検出されなかった。シモキサニルは植物体内で分解
された後、速やかな代謝が行われると考えられ
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デュポン株式会社にある。

シモキサニルの植物体内における推定代謝分解経路

*[]内は推定代謝物

(2) レタスにおける代謝試験

(資料 M-1)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試植物 : リーフレタス (品種:Peizehead)

レタス種子をポットに播種し、の屋外で栽培した。

試験方法 :

処理溶液の調製 ; 標識シモキサニルを水和剤白試料と混合し、模擬製剤を作成した。この模擬製剤を希釈し、処理液を調製した。この処理液を3等分し、各処理時に用いた。

レタスの生育が緩やかであったため、4回目処理用には新たに処理液を調製した。

処理方法 ; 各供試植物について、圃場条件下での使用と同等量の 標識シモキサニルを茎葉処理した。処理の際は各植物体を個別にプラスチックシートで覆い、無処理区植物体の放射能汚染を防いだ。

処理の概要を以下に示す。栽培期間を通じての総処理シモキサニル量は、1エーカー当たり 3.00 ポンドである。

処理回数	処理量 (lb/acre)	処理年月日
1	0.75	1997年5月7日
2	0.75	1997年5月22日
3	0.75	1997年6月17日
4	0.75	1997年7月15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デュポン株式会社にある。

試料採取時期；各植物の試料は以下の通り採取し、重量を測定した。採取した試料は分析時まで凍結保存した。ただし最終処理後収穫試料は冷蔵輸送し、一部の表面を緩衝液で洗浄した。

試料採取時期		採取部位
1997年5月7日	1回目散布直後	茎葉
1997年5月22日	2回目散布直後	
1997年5月29日	2回目散布の7日後	
1997年6月17日	3回目散布直後	
1997年7月15日	4回目(最終)散布直後	
1997年7月18日	4回目(最終)散布の3日後	

放射能の測定；レタス試料は液体窒素とともにホモジナイズした。最終処理後に採取した試料は pH5 リン酸緩衝液で洗浄し、表面の残留物を除去した後にホモジナイズした。これを燃焼し液体シンチレーションカウンター（LSC）で試料中放射能を測定した。遊離した二酸化炭素についても捕集し、シンチレーターと混合し放射能を測定した。

試料の抽出；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝物の同定及び定量；シモキサニル及び構造類似物は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した。
表面洗浄液及び抽出液に

結果：

吸収・移行・分布；試験期間における総残留組織中放射能濃度の推移を表1に示す。成熟試料での総残留組織中放射能濃度は、表面洗浄液、抽出性及び非抽出性放射能の合計として 10.78 ppm シモキサニル当量であった。このうち約 7.5%TRR (0.81 ppm) が表面洗浄液から、さらに 64.6%TRR (6.96 ppm) が抽出液画分から回収された。抽出残渣からは約 27.9%TRR (3.01 ppm) の放射能が回収された。残留組織中放射能濃度は処理後経時に減少することが示された。

表1. レタス茎葉における組織中放射能濃度

散布後 日数	総組織中放射 能濃度 (シモキサニル当量 ppm)	表面残留		抽出液画分		抽出残渣	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
0	88.03	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15	60.45	NC	NC	NC	NC	NC	NC
22	10.75	NC	NC	NC	NC	NC	NC
41	50.46	NC	NC	NC	NC	NC	NC
69	33.85	NC	NC	NC	NC	NC	NC
72	10.78	7.5	0.81	64.6	6.96	27.9	3.01

NC：試料全体としての組織中放射能濃度のみ測定のため、画分のデータなし。

代謝；未変化のシモキサニルは表面洗浄液から 2.1%TRR (0.23 ppm) しか回収されず、茎葉抽出液からは検出されなかった。レタスにおいてシモキサニルは急速に分解することが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

レタス試料における残留成分の分布を表2に示す。

表2. レタス茎葉から抽出された組織中放射能濃度

残留成分	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
表面洗浄液 シモキサニル[P]	2.1	0.23
抽出液画分		
抽出残渣		
合計	100	10.78

以上の結果から、レタスに処理されたシモキサニルは急速かつ広範に代謝分解されることが示された。シモキサニルは、レタス中で

シモキサニルのレタスにおける推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3)ばれいしょにおける代謝試験

(資料 M-2)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 :

放射化学的純度 :

標識位置選定理由 :

供試植物 : ばれいしょ (品種:Red Pontiac)

砂壌土を充填したポット中で、種いもから栽培した。栽培は の温室
内で行い、発芽が出揃った後にポットを屋外試験区画に移し、薬剤を処理した。

試験方法 :

処理溶液の調製 ; 標識シモキサニルを水和剤白試料と混合し、模擬製剤を作成した。この模擬製剤を希釈し、処理液を調製した。処理液を3等分し、各処理時に用いた。

処理方法 ; 処理の概要を以下に示す。各処理がシモキサニルの 0.36 ポンド/エーカーに等しくなるように処理液を調製し、ハンドスプレーヤーを用いて処理した。総処理量はシモキサニルの 1.1 ポンド/エーカーに等しくなり、この薬量は本薬のばれいしょへの 1 シーズン当り最大使用量 (0.84 ポンド/エーカー) の約 1.3 倍である。

処理回数	処理量 (lb/acre)	処理年月日
1	0.36	1995年9月8日
2	0.36	1995年9月28日
3	0.36	1995年10月6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デュポン株式会社にある。

試料採取時期；各植物の試料は以下の通り採取し、重量を測定した。変質葉は試料とはしなかった。塊茎は収穫後、表面を水で洗浄し土壌を洗い落とした。採取した試料は分析時まで凍結保存した。

試料採取時期		採取部位
1995年9月8日	1回目散布直後	茎葉
1995年9月28日	2回目散布直後	
1995年10月6日	3回目散布直後	
1995年10月9日	3回目(最終)散布の3日後	塊茎及び茎葉

放射能の測定；ホモジナイズした試料の一部を燃焼して、遊離した二酸化炭素を捕集し液体シンチレーションカウンター（LSC）により放射能を測定した。試料中の総残留放射能は新鮮重中のシモキサニル当量として計算した。
0.01 ppm 以上の放射能残留が確認された塊茎については更なる抽出を行い、詳細な残留成分の検討を実施した。

試料の抽出；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

代謝物の同定及び定量；シモキサニル及び構造類似物は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した。

結 果：

吸収・移行・分布;成熟ばれいしょ塊茎中の総放射能残留（抽出性と非抽出性放射能の合計）は、シモキサニル相当で 0.69 ppm であった。約 90%TRR (0.62 ppm) が抽出性であり、10%TRR が非抽出性であった (0.07 ppm)。

代 謝；シモキサニルの代謝は急速かつ広範に起こり、シモキサニルあるいは推定された代謝分解物は検出されなかった。

表 6. ばれいしょから抽出された組織中放射能濃度

残留成分	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
合 計	100	0.69

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、シモキサニルは
に分解することが示唆された。ばれいしょ塊茎中におけるシモキサニ
ルの推定代謝経路を次頁に示す。

シモキサニルのばれいしょにおける推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) トマトにおける代謝試験

(資料 M-3)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試植物 : トマト (品種 : Heinz H8892)

の温室内にポットを配置し、種から栽培した。均一に発芽した後、屋外圃場に移植し、ここで植物への処理を行った。

試験方法 :

処理溶液の調製 ; 標識シモキサニルを水和剤と試料と混合し、模擬製剤を作成した。この模擬製剤を希釈し、処理液を調製した。この処理液を3等分し、各処理時に用いた。処理中の対照区画の汚染を防止するために、処理区画をビニールテントで囲った。

処理方法 ; 処理の概要を以下に示す。各処理は、シモキサニルの 0.56 ポンド/エーカーに等しくなるよう処理液を調製しハンドスプレーヤーを用いて行った。

従って、総量はシモキサニルの 1.69 ポンド/エーカーであった。

処理回数	処理量 (lb/acre)	処理年月日
1	0.56	1996年7月24日
2	0.56	1996年8月8日
3	0.56	1996年8月27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デュポン株式会社にある。

試料採取時期；以下のとおりにトマト果実及び茎葉試料を採取し、重量を測定した。
成熟果実（緑色、淡赤色、固い果実及び過熟な果実を含む）を未成熟果実から分離して、分析に供した。茎葉試料は分析時まで凍結保存した。

試料採取時期		採取部位
1996年7月24日	1回目散布直後	茎葉
1996年8月8日	2回目散布前	
	2回目散布直後	
1996年8月27日	3回目(最終)散布前	
	3回目(最終)散布直後	
1996年8月30日	3回目(最終)散布の3日後	成熟果実及び茎葉

放射能の測定；試料をそれぞれホモジナイズし、
により放射能を測定した。成熟果実（最終処理3日後採取）はリン酸ナトリウム緩衝液で洗浄した後、リン酸ナトリウム緩衝液で3回抽出し、同様にLSCによる放射能測定に供した。

試料の抽出；試料の抽出スキームを次頁に示す。

最終（3回目）処理前並びに最終処理直後、1日目及び3日目の茎葉試料を緩衝液で抽出し、抽出性放射能を測定した。総残留放射能は、
により測定した。非抽出性放射能は、総放射能と抽出性放射能の差とした。

代謝物の同定及び定量；

結 果 :

吸收・移行・分布 ; 試験期間における総残留組織中放射能濃度の推移を表 1 に示す。

残留放射能のほとんどが

TRR が %TRR が抽出液から回収

された。また、得られた放射能は %TRR で

あった。抽出性放射能は合計で、92.9% TRR (1.02 ppm) を占めていた。

抽出残渣中の残留放射能は約 7.1% TRR (0.08 ppm) であった。成熟果実中の総
残留放射能レベルは、表面洗浄液、抽出性及び非抽出性放射能の合計として 1.10
ppm (シモキサニル相当) 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デュポン株式会社にある。

表 1. トマト試料における組織中放射能濃度

最終 散布後 日数	総組織中放 射能濃度 (シモキサニル当量 ppm)	表面残留		抽出液画分		酵素処理画分		抽出残渣	
		%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
-3	1.33	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
0	31.4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
1	16.3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3(茎葉)	15.4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
3(果実)	1.10	11.2	0.12	74.1	0.82	7.6	0.08	7.1	0.08

NC : 試料全体としての組織中放射能濃度のみ測定のため、画分のデータなし。

代謝：

表 2. トマト果実試料の残留成分

残留成分	組織中放射能濃度 (%TRR)	濃度(ppm)
抽出液画分 シモキサニル[P]	1.1	0.01
抽出残渣		
合計	100	1.10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルのトマトにおける推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 土壤中動態

好気的土壤中動態試験

(資料 33)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 :

放射化学的純度 :

標識位置選定理由 :

供試土壤 : 供試土壤の特性を以下に示す。

採取地	牛久(茨城)	
土壤分類	軽埴土 (火山灰黒ボク土)	
粒度分布(%)	砂 シルト 粘土	50.0 20.2 28.4
pH	6.75	
有機物含有量(%)	3.46	
陽イオン交換容量(meq/100g)	22.5	
最大容水量(%)	83.6	

試験方法 :

薬剤処理 ; 乾土 50g 相当の滅菌及び非滅菌土 (最大容水量の 50%含水) に標識化合物を 5ppm となるように添加した。各土壤フラスコに 1N の水酸化ナトリウム溶液 100ml が入ったトラップを接続した。接続後 15 日間約 25°C、好気条件下で培養した。

試料採取 ; 処理後 0、4、6、8 時間及び 1、2、3、5、7、10、15 日目に 2 個のフラスコから採取して抽出、分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

分析；トラップの水酸化ナトリウム溶液に捕集された の総残留放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。土壤試料はメタノール/水(95:5、v/v)で抽出し、上澄をLSCで測定した。さらにメタノール/水(50:50、v/v)で抽出を行い、全抽出液を混合して濃縮した。土壤抽出液の放射能をLSCにより測定し、またHPLC分析を行った。抽出済みの土壤をアセトンを用いて洗浄し、処理した。発生した をシンチレーション液にトラップし、LSCにより測定した。

結果：

放射能分布；非滅菌及び滅菌条件土壤からの放射能の平均回収率は、それぞれ86.6%及び97.7%であった。 の発生は非滅菌土壤で経時的に増加し、これに伴い土壤中の残留放射能は15日目には処理量約30%にまで減少した。一方、滅菌土壤での¹⁴CO₂生成は試験期間を通して処理放射能の1%以下にとどまっていた。

表1. 非滅菌及び滅菌土壤における放射能分布

試料採取時間(時)	残留放射能の割合(%TAR)			
	抽出液	非抽出残渣	CO ₂ 及び揮発性物質	総放射能回収率%(ppm)
非滅菌土壤	0	95.8	5.1	ND
	4	86.1	14.5	ND
	6	79.8	18.7	ND
	8	74.2	24.3	ND
	24	45.5	40.9	1.0
	48	32.0	50.8	1.5
	72	20.7	50.4	4.5
	120	12.1	49.2	14.8
	168	5.6	41.3	0.8
ND:<1%				

代謝分解； シモキサニルは火山灰黒ボク土中、好気的条件下で急速に分解した。シモキサニルの半減期は非滅菌土壤では13.7時間、滅菌土壤では26.6時間であった。好気的条件下での分解産物として同定されたものは

抽出後に土壤に残存する非抽出残渣量は経時的に増加し、15日後に処理放射能に対し、非滅菌土壤で47%、滅菌土壤で49%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デュポン株式会社にある。

表 2. 非滅菌土壤における放射能の構成

試料採取時間 (時)	シモキサニル [P]	残留放射能の割合(%)							回收 率
		1	2	3	4	5	6	7	
0	反復 1	54.7							99.3
	反復 2	64.8							98.6
4	反復 1	60.4							99.8
	反復 2	55.2							98.4
6	反復 1	53.4							97.2
	反復 2	32.1							96.6
8	反復 1	33.3							97.6
	反復 2	28.0							96.8
24	反復 1	7.5							80.0
	反復 2	5.6							84.6
48	反復 1	2.5							79.3
	反復 2	5.6							83.2
72	反復 1	1.6							75.6
	反復 2	2.0							73.3
120	反復 1	ND							75.8
	反復 2	ND							73.2
168	反復 1	ND							63.6
	反復 2	ND							86.6
240	反復 1	ND							68.9
	反復 2	ND							73.9
360	反復 1	ND							78.6
	反復 2	ND							82.5

ND: <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デュポン株式会社にある。

表 3. 減菌土壤における放射能濃度の構成

試料採取時間 (時)	シモキサニル [P]	残留放射能の割合(%)							回收 率
0	反復 1	84.9							93.2
	反復 2	81.4							90.8
4	反復 1	71.0							92.9
	反復 2	69.6							97.0
6	反復 1	56.7							95.6
	反復 2	65.0							96.4
8	反復 1	57.3							93.3
	反復 2	60.7							92.5
24	反復 1	34.3							94.5
	反復 2	38.6							98.2
48	反復 1	18.8							98.1
	反復 2	19.2							98.5
72	反復 1	11.9							95.8
	反復 2	10.5							95.2
120	反復 1	3.5							83.8
	反復 2	2.2							97.2
168	反復 1	ND							93.9
	反復 2	1.1							95.9
240	反復 1	ND							98.0
	反復 2	ND							94.3
360	反復 1	ND							97.5
	反復 2	ND							95.1

ND: <1%

推定分解経路；本試験条件下でシモキサニルは急速に分解された。またその代謝物も急速に分解されると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルの土壤における推定代謝分解経路

*[]内は推定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

4. 水中動態

(1) 加水分解動態試験

(資料 36)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試水溶液 ; 300ppm 処理区には pH5、6、7、8 及び 9 の滅菌緩衝液を、10ppm 処理区には pH0.1、5、7、9 の滅菌緩衝液を用いた。

各供試水の pH は試験期間中一定であった。

[申請者注] 緩衝液の組成は原文報告書に記載されておらず、当時の記録においても確認できなかった。

試験容器 ; ガラス製の加水分解バイアルに試験溶液を入れ、固く栓をし試験を行なった。

試験容器は 15°C または 60°C の暗所条件下でインキュベートした。

試験容器は全てオートクレーブで滅菌処理した。

試験方法 ; 2 濃度(10 及び 300ppm)の ¹⁴C シモキサニル溶液を調製した。300ppm では pH5、6、7、8、9 の 0.01M 緩衝液に溶解し、10ppm では pH0.1、5、7、9 の 0.01M 緩衝液に溶解し、15°C または 60°C でインキュベートした。処理後、様々な間隔で各試料中の総放射能及び分解代謝物を測定した。

結果 :

分布 : 10 及び 300ppm 共にシモキサニルの加水分解速度は pH に依存し、アルカリ条件下で反応速度は上昇した。10ppm、pH7 では温度が 15°C から 60°C に上昇することで、加水分解速度は急速に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 10ppm 添加各緩衝液における放射能分布

試料採取時間 (日)	総放射能に対する割合(%)				
	pH0.1 (15°C)	pH5 (15°C)	pH7 (15°C)	pH7 (60°C)	pH9 (15°C)
0	100	100	100	100	20
7	-	100	40	0	0
14	91	100	23	0	0
21	92	100	12	0	0
28	86	100	0	0	0

-:試料採取せず

表 2. 300ppm 添加各緩衝液における放射能分布

試料採取時間 (日)	総放射能に対する割合(%)				
	pH5 (15°C)	pH6 (15°C)	pH7 (15°C)	pH8 (15°C)	pH9 (15°C)
0	100	100	100	92	12
2.5 時間	-	100	97	70	-
5.5 時間	-	100	95	62	-
22.5 時間	-	100	86	35	-
46.5 時間	-	99	78	17	-
4 日	100	-	75	-	0
6 日	100	-	48	-	0
10 日	100	-	40	-	0
15 日	100	-	21	-	0
25 日	100	-	11	-	0
33 日	88	-	6	-	0

-:試料採取せず

半減期；胃中と同条件である pH0.1 ではシモキサニルは比較的安定であり、半減期は 200 日以上であった。一方 pH9 では極めて急速に分解され、正確な半減期は求められなかつた。

表 3. 各緩衝液におけるシモキサニルの分解速度定数及び推定半減期

緩衝液	速度定数 (日 ⁻¹)	推定半減期
pH 0.1 (10ppm 添加)	2.86×10^{-3}	安定(200 日以上)
pH 5 (10ppm 添加)	1.04×10^{-17}	安定(300 日以上)
pH 5 (300ppm 添加)	2.30×10^{-3}	安定(300 日以上)
pH 6 (300ppm 添加)	8.32×10^{-17}	安定(300 日以上)
pH 7 (10ppm 添加)	0.15	4.6 日
pH 7 (300ppm 添加)	0.09	7.7 日
pH 8 (300ppm 添加)	0.82	0.84 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デュポン株式会社にある。

加水分解 ; pH7-9 の緩衝液中での主要な加水分解物は

表 4. 10ppm 添加各 pH 緩衝液における分解物の生成及び処理放射能に対する割合(%TAR)

加水分解物		処理後時間				
		0	7日	14日	21日	28日
pH0.1 (15°C)	シモキサニル[P]	100	91	92	NA	86
pH5 (15°C)	シモキサニル[P]	100	100	100	100	100
pH7 (15°C)	シモキサニル[P]	100	40	23	12	0
pH7 (60°C)	シモキサニル[P]	100	0	0	0	0
pH9 (15°C)	シモキサニル[P]	20	0	0	0	0

-: 検出せず

NA : 試料採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 5. 300ppm 添加各 pH 緩衝液における分解物の生成及び処理放射能に対する割合(%TAR)

加水分解物		処理後時間						
		0	5.5 時間	22.5 時間	4 日	6 日	15 日	33 日
pH5 (15°C)	シモキサニル[P]	100	NA	NA	100	100	100	88
pH6 (15°C)	シモキサニル[P]	100	100	100	NA	NA	NA	NA
pH7 (15°C)	シモキサニル[P]	100	95	NA	75	48	21	6
pH8 (15°C)	シモキサニル[P]	92	62	35	NA	NA	NA	NA
pH9 (15°C)	シモキサニル[P]	12	NA	NA	0	0	0	0

-:検出せず

NA : 試料採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルの推定加水分解経路

(2)水中光分解動態試験

(資料 35)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 標識シモキサニル

化学構造 :

* 標識部位

化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

比組織中放射能濃度 ;

放射化学的純度 ;

標識位置選定理由 :

供試水 : pH5 酢酸ナトリウム緩衝液及び pH7 自然水 (米国アラバマ州 Wildlife Int, Ltd. 敷地内にて採取した池水、pH 調整)

光 源 : キセノンランプを用いる人工照明装置、UV フィルターで 290nm 以下を除去

光強度 : pH5; 373W/m²、pH7; 369W/m²、波長範囲 300~800nm

方 法 :

試験溶液の調製 ; 0.02M 酢酸、0.02M 酢酸ナトリウム及び脱イオン水を混合し、0.01M の pH5 酢酸ナトリウム緩衝液を調製した。この緩衝液を 0.2μm のフィルターを用いてろ過滅菌し、試験に供試した。自然水は 0.1N HCl を用いて pH を 7 に調整した。

¹⁴C 標識シモキサニルを pH5 緩衝液及び pH7 自然水に溶解し、25ppm の試験溶液を調整した。各試験溶液を試験容器に移し、25±1°C 条件下で 15 日間連続人工太陽光を照射した。同様に、30 日間 25±1°C 暗所でインキュベートしたものを暗所対照試料とした。

試験容器 : 試験には石英ガラス蓋付きのジャケットビーカーを用い、試験前に滅菌した。試験容器には一定温度の水を連続的に循環させ、試験系を 25°C に維持した。

試料採取及び分析 ; 以下の時点で各試験区から試料を採取し、放射能の測定及び光分解物の分析に供した。放射能の測定には放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を、光分解物の同定には高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) を用いた。代謝物は、薄層クロマトグラフィー (TLC) による標準品

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

とのクロマトによっても確認した。

pH5 照射区：処理直後(0)及び 2、5、24、28、34、48 時間、4、7、10、15 日後

pH5 非照射区：処理直後(0)及び 4、24、48 時間、3、7、10、15、30 日後

自然水照射区：処理直後(0)及び 20、40、60、80、100、120 分、

4、24、48 時間、3、4、7、10、15 日後

自然水非照射区：処理直後(0)及び 20、40、60、80、100、120 分、

4、24、48 時間、3、4、7、10、15、30 日後

結果：

放射能回収率；各試験溶液中における総放射能の回収率を下表に示す。

表 1. 各処理区からの放射能回収率(%)

試料採取時期		処理放射能に対する割合(%)			
		緩衝液(pH5)		自然水(pH7)	
		照射	非照射	照射	非照射
0	反復 1	100	100	100	100
	反復 2	100	100	100	100
60 分	反復 1	—	—	101	95.8
	反復 2	—	—	95.9	100
100 分	反復 1	—	—	103	102
	反復 2	—	—	97.7	99.2
2 時間	反復 1	96.3	—	101	101
	反復 2	103	—	96.3	102
4 時間	反復 1	—	94.1	101	99.0
	反復 2	—	96.0	94.8	105
24 時間	反復 1	97.3	100	103	103
	反復 2	104	92.5	95.3	96.0
48 時間	反復 1	96.3	98.3	96.9	101
	反復 2	102	93.6	92.9	98.4
4 日	反復 1	96.5	99.9	101	97.6
	反復 2	99.2	92.5	100	97.2
7 日	反復 1	93.5	102	99.7	98.1
	反復 2	104	104	97.6	99.3
10 日	反復 1	91.8	100	97.8	103
	反復 2	99.0	95.2	97.4	95.8
15 日	反復 1	91.8	102	95.4	102
	反復 2	95.5	95.0	97.6	102
30 日	反復 1	—	106	—	95.7
	反復 2	—	97.9	—	95.9

—:試料採取せず

半減期；pH7 の自然水及び pH5 の緩衝液のいずれにおいても、光照射条件下でシモキサニルの速やかな分解が認められた。pH7 での分解は速く、加水分解に対し不安

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

定となる。各試験区の推定半減期を表2に示す。

表2. 推定半減期

供試水	光照射区		暗所対照区
	試験条件下	東京春換算値*	
pH5 緩衝液	1.8 日	0.68 日	148 日
自然水	5.2 時間	0.035 日	12.6 時間

*北緯35°春の太陽光換算。申請者による計算。

光分解；シモキサニルの光分解物は pH5 緩衝液試料を用いて同定した。光照射試料における主要な光分解物は

シモキサニルの推定光分解経路を次頁に示す。

表3. 各処理区試料における光分解物及びその割合(%TAR)

光分解物		試料採取時期							
		0	—	1日	2日	3日	7日	15日	30日
緩衝液 照射区	シモキサニル	100	—	63.8	43.2	—	9.91	3.49	—
緩衝液 非照射区	シモキサニル	96.8	—	90.3	92.7	89.8	84.2	84.8	81.3
光分解物		0	60分	120分	24時間	48時間	7日	15日	30日
自然水 照射区	シモキサニル	95.1	81.3	74.4	1.15	0.44	<0.1	<0.1	—
自然水 非照射区	シモキサニル	75.9	86.7	82.8	23.2	5.86	0.09	<0.1	<0.1

— : 試料採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルの水中における推定光分解経路

*[]内は推定光分解物

5. 土壌吸着性試験

(資料 34)

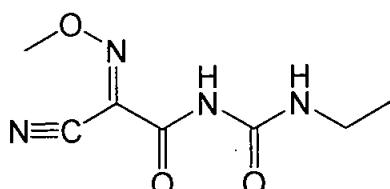
試験機関 :

報告書作成年 :

報告書番号 :

供試化合物 : シモキサニル純品(%)

化学構造 :



化学名 ; トランス-1-(2-シアノ-2-メトキシイミノアセチル)-3-エチルウレア

供試土壌 : 以下の土壌を 2mm の篩を通して風乾させたものを試験に用いた。また、試験に先立ち水分含量を測定した。供試土壌の物理化学的性質を以下に示す。

土壌採取場所 No.	13	14	16	18
採取場所	石川農試	植防牛久	和歌山農試	植防高知
土壌群名	細粒グライ土	褐色火山灰土壤	洪積埴壤土	沖積鉱質土壌
OECD 土壌番号	5	3	4	3
土 性	軽埴土	シルト質埴壤土	軽埴土	軽埴土
砂 (%)	53.1	26.2	41.7	47.6
シルト(%)	19.6	50.9	29.4	27.2
粘 土(%)	27.3	22.9	28.9	25.2
有機炭素含有率%	1.02	4.11	1.33	1.33
pH H ₂ O	7.1	6.8	5.2	6.5
KCl	5.8	6.9	3.7	6.4
陽イオン交換容量 me/100g	20.3	21.4	11.0	10.2
リン酸吸收係数	720	2000	410	370
粘土鉱物	モンモリロナイト カオリン鉱物	アロフェン バーミキュライト	カオリン鉱物 バーミキュライト	クロライト イライト
土壌含水比(%)	3.3	12.7	2.4	1.6

[申請者注 : 各土壌の OECD 番号は申請者による分類]

試験方法 :

試験溶液 ; 被験物質 10mg を 0.01M CaCl₂ 溶液 200mL に溶解し、16 時間振とうした
後にフィルターでろ過し試験原液を調製した。この試験原液を 0.01M CaCl₂ 溶液
で希釈し、2.9336、0.5894、0.1184 及び 0.0230μg/mL の処理液をそれぞれ調製し
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デュポン株式会社にある。

吸着等温試験；50mL 容共栓付遠沈管に乾土 5g 相当の土壤を量りとり、純水 5mL を添加した。遠沈管を密栓し、24 時間放置による予備平衡化後、各濃度の処理液 20mL をそれぞれ添加した。試験容器を 25±1°C の暗条件で 6 時間振とう後に遠心分離し、得られた水層を分析に供した。試験は 2 反復で行なった。

吸着平衡時間；吸着平衡到達時間決定に際し予備検討を行ない、その結果から吸着平衡到達時間を 6 時間とした。予備試験は、上述と同様の操作で振とう操作を行い、2、4 及び 6 時間後それぞれ取り出し、遠心分離により水相を分取し分析に供した。各経過時間における水相濃度変化率を次式から求め、この変化率が全ての土壤で 10% 以内となった経過時間を吸着平衡時間とした。振とうは暗条件下で行なった。吸着平衡試験の結果を以下に示す。

$$\text{水相濃度変化率(%)} = \frac{n\text{時点濃度} - (n-1)\text{時点濃度}}{(n-1)\text{時点濃度}} \times 100$$

土壤番号 土性	振とう時間 (時間)	平均水相濃度 (mg/L)	水相濃度変化率 (%)
No.13 軽埴土	2	0.2546	—
	4	0.2280	-10.4
	6	0.2117	-7.1
No.14 シルト質埴壤土	2	0.3260	—
	4	0.2741	-15.9
	6	0.2788	1.7
No.16 軽埴土	2	0.4258	—
	4	0.4283	0.6
	6	0.4080	-4.7
No.18 軽埴土	2	0.3674	—
	4	0.3437	-6.5
	6	0.3145	-8.5

分析；遠心分離により土壤と上清に分離したのち、得られた水相は必要に応じて濃縮し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) によりシモキサニル濃度を定量した。固相はセライトを添加後、酢酸エチルで振とう抽出した。抽出残渣を酢酸エチルで洗浄し、抽出液とあわせロータリーエバポレーターで濃縮後、NaOH 及びヘキサンを添加し液液分配を行った。得られた水層について、酢酸エチル添加による抽出を 2 回繰り返した。全酢酸エチル層を濃縮し、窒素通気により乾固した。濃縮残留物をシリカゲルミニ充てんカラムで精製し、HPLC を用いて試料溶液中のシモキサニル量を定量した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結 果 :

物質収支 : 吸着平衡後の水相及び土壤の試験物質量を測定し、両者を加えたものを初期添加量で除して物質収支を求めた。本試験における物質収支は 74.9~89.8% の範囲内であった。

吸着試験結果 : HPLC 分析により得られた測定値を用いて、吸着定数等の各種吸着パラメータを算出した。土壤吸着定数、及びその有機炭素含有率補正值等各パラメータを以下に示す。

土壤番号	1/n	K _F ^{ads 1)}	r ¹⁾	oc% ²⁾	K _F ^{ads} oc ³⁾
No. 13	0.867	5.45	0.99924	1.02	534
No. 14	0.939	2.51	0.99876	4.11	61
No. 16	1.297	0.74	0.96406	1.33	56
No. 18	1.241	3.24	0.99741	1.33	244

1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

2) 土壤中の有機炭素含有率

3) K 値を各土壤の oc で割り求めた有機炭素吸着係数

代謝分解のまとめ

シモキサニルの動物、植物、土壤及び水中における代謝・動態及び残留の要約は下記のとおりであり、推定代謝経路をIX-64頁に、結果の概要をIX-65、66頁に示した。

動 物

標識シモキサニルをラットに経口投与し、放射能分布及び代謝経路を検討した。

供試化合物は急速に吸収され、体外に排泄された。主要な排泄経路は尿中排泄であり、48時間以内に投与組織中放射能濃度の64～75%が排泄された。糞中排泄は14～24%、胆汁中排泄は7%であった。呼気中の放射能検出は、投与96時間以内に投与組織中放射能濃度の5%以下であった。

各組織に残留する組織中放射能濃度は投与量の1%内外であった。特定の臓器への蓄積は認められなかった。

血中では初め血漿中に局在するが、その後の最終代謝物となり赤血球に取り込まれる。シモキサニルはラット体内で急速に代謝され、主となる。

上記の吸収、排泄及び代謝には投与量や性別による差はほとんど認められなかった。

植 物

標識シモキサニルを用いて、レタス、ぶどう、ばれいしょ及びトマトにおける分布及び代謝を検討した。

いずれの植物においても残留放射能はわずかであり、シモキサニルの速やかな消失が確認された。

レタス茎葉では未変化のシモキサニルは表面洗浄液からごく微量回収されたのみで、組織中放射能濃度の大部分が%TRRであった。また、マイナーな代謝物としてしてが%TRR認められた。

ぶどう果実中では散布10日後の組織中放射能濃度の%が水溶性画分にあり、この画分の主な残留成分は%TRRであった。その他、代謝物としてが%認められた。

ばれいしょ塊茎中の組織中放射能濃度の大部分が水溶性画分から回収され、主な成分は%TRRであった。塊茎の残留放射能は%TRRであった。

またトマト果実中の組織中放射能濃度は主として%TRRで認められた。ばれいしょ及びトマト試料からは、%TRRは全く検出されなかった。

いずれの植物においても、シモキサニルの分解は急速に進み、また完全に代謝された。シモキサニルは植物内で分解された後、%TRRが%TRRである。天然物に取り込まれる速やかな代謝が行われる。

土 壤

標識シモキサニルを用いて、好気的条件下の土壤における分解性・動態を検討した。また、シモキサニル純品を用いて4種類の土壤への吸着性を検討した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

標識シモキサニルは好気滅菌土壌及び好気非滅菌土壌において速やかに分解され、滅菌土壌で 26.6 時間、非滅菌土壌で 13.7 時間の半減期で消失した。非抽出残渣量は経時的に増加し、15 日後には非滅菌土壌で処理放射能の 47%、滅菌土壌で 49%になった。好気的条件下での分解産物として同定されたものは

であった。最初の生成物は であり、これが
さらに分解して が生成されると考えられる。この は比較的短
時間のうちに となると考えられ、これに伴い土壌中の残留放射能は 15 日目には処理量約 30%にまで減少した。

土壤吸着の指標となる K_F^{ads} 値は 0.74～5.45 の範囲内であった。

水・光

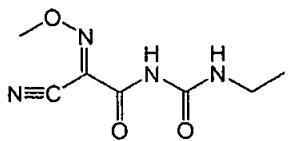
標識シモキサニルを用いて、緩衝液中 (pH 0.1、5、6、7、8 及び 9) での加水分解性及び水中での光分解性を検討した。

標識シモキサニルの加水分解は pH に依存し、pH0.1 では 200 日以上の半減期であると推察された一方、pH9 では添加直後の試料 (300ppm 添加) で放射能活性が投与量の 12%に減少するなど極めて急速に加水分解され、半減期を算出することができなかった。pH7～9 緩衝液中における生成物は であった。

水中における光分解も速やかに進み、pH7 自然水では光照射条件で 5.2 時間、非照射条件で 12.6 時間の半減期となるなど光分解に対し不安定であることが確認された。pH5 滅菌緩衝液では照射条件で 1.8 日、非照射条件で 148 日の半減期であった。加水分解物としてが起こり が急速に生成された。 の生成は比較的緩徐であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

シモキサニルの動植物等における代謝分解経路図



シモキサニル[P]

代謝分解の概要①

動物及び植物代謝

** 酢酸、脂肪酸、ポリカルボン酸及びリグニンを含む ☆: 消失分を含む

注 1) 動物代謝において臓器における残留は非常に少量(<1%)であったことから放射活性の測定のみを行い同定は行わなかったので本表には記載しない。

注 2) 全回収量を 100%とした。

a) 胆汁排泄試験動物尿より検出

b) 検出のみを行い、定量は行わなかった。 c) 表面洗浄液との合計

代謝物の記号は、前頁の代謝分解経路図を参照 (単位は対投与放射能[%])

代謝分解物				P																
動物	低用量 (2.5mg/kg)	48 時間後 雄	尿																	
		48 時間後 雄	糞																	
	高用量 (120mg/kg)	48 時間後 雄	尿																	
		48 時間後 雄	糞																	
	低用量 (2.5mg/kg)	48 時間後 雄	尿																	
		48 時間後 雄	糞																	
	低用量 (2.5mg/kg)	48 時間後 雄	胆汁																	
		48 時間後 雌																		
	5.2mg/kg	72 時間後	尿	<0.1																
植物	ぶどう (210g ai/ha 処理)	果実 10 日後	%TRR	4.0																
			ppm	0.10																
	ばれいしょ (210g ai/ha 処理)	塊茎 10 日後	%TRR	<0.1																
			ppm	<0.01																
	トマト (140g ai/ha 処理)	果実 10 日後	%TRR	ND																
			ppm	-																
	レタス (3.0lb/acre 処理)	茎葉 72 日後 表面洗浄液	%TRR	2.1																
			ppm	0.23																
		茎葉 72 日後 試料抽出液	%TRR																	
			ppm																	
	ばれいしょ (0.84lb/acre 処理)	塊茎 3 日後	%TRR																	
			ppm																	
	トマト (1.69lb/acre 処理)	果実 3 日後	%TRR	1.1																
			ppm	0.01																

代謝分解の概要②
土壤中及び水中動態

a) 胆汁排泄試験動物尿より検出
 tr: トレースされた ND: 定量限界以下

b) 検出のみ行い、定量は行わなかった。

代謝物の記号は、前頁の代謝分解経路図を参照 (単位は対投与放射能[%])

代謝分解物				P																							
好気土壤	牛久土壤 Sppm 处理	非減菌	0 時間	59.8																							
			24 時間	6.6																							
			168 時間	ND																							
		減菌	0 時間	83.15																							
			24 時間	36.45																							
			168 時間	0.6																							
加水分解	減菌緩衝液 10pp 处理	pH5 15°C	0 日	100																							
			28 日	100																							
		pH7 15°C	0 日	100																							
			28 日	0																							
		pH9 15°C	0 日	20																							
			28 日	0																							
	減菌緩衝液 300ppm 处理	pH5	0 日	100																							
			33 日	88																							
		pH7	0 日	100																							
			33 日	6																							
		pH9	0 日	12																							
			33 日	0																							
水中光分解	減菌緩衝液 25ppm 处理	pH5	0 日	100																							
			4 日	20.7																							
			15 日	3.49																							
	自然水 25ppm 处理	pH5	0 日	96.8																							
			15 日	84.8																							
			30 日	81.3																							