

農 薬 抄 録

一般名：フルキサピロキサド

(殺菌剤)

作成年月日：

平成28年 2月25日 (改訂)

作成会社名 : BASF ジャパン株式会社

作成責任者名・所属 : BASF ジャパン株式会社

連絡先: BASF ジャパン株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	18
IV. 適用及び使用上の注意事項	20
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	24
1. 作物残留	24
2. 家畜代謝	42
3. 家畜残留	93
4. 土壌残留	108
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	110
1. 水産動植物に対する影響	110
2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響	123
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	127
VIII. 毒性	毒 1
毒性試験一覧表	毒 1
1. 原体	
1. 急性毒性	毒 8
2. 皮膚及び眼に対する刺激性	毒 12
3. 皮膚感作性	毒 17
4. 急性神経毒性	毒 20
5. 急性遅発性神経毒性	毒 24
6. 90日間反復経口投与毒性	毒 25
7. 21日間反復経皮投与毒性	毒 49
8. 90日間反復吸入毒性	毒 50
9. 反復経口投与神経毒性	毒 51
10. 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	毒 59
11. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒 60
12. 繁殖毒性及び催奇形性	毒 108
13. 変異原性	毒 139
14. 生体機能に及ぼす影響	毒 179
15. 免疫毒性	毒 182
16. その他・メカニズム試験	毒 187

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

Fluxapyroxad

2. 代謝物	毒 210
3. 製剤	毒 297
IX. 動植物における代謝及び土壌等における動態	代 1
代謝及び環境動態試験一覧表	代 1
代謝分解物一覧表	代 6
1. 動物代謝に関する試験	代 16
2. 植物代謝に関する試験	代 65
3. 土壌中動態に関する試験	代 157
4. 水中動態に関する試験	代 191
4.1 加水分解動態試験	代 191
4.2 水中光分解動態試験	代 193
5. 土壌吸脱着性	代 199
代謝及び環境動態のまとめ	代 208
推定代謝経路	代 214
代謝分解の概要	代 215

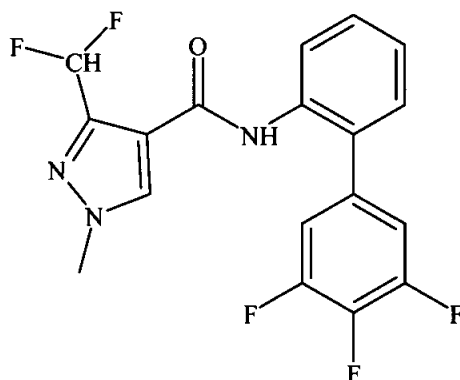
〔附〕フルキサピロキサド(一般名)の開発年表

I. 開発の経緯

フルキサピロキサド、fluxapyroxad、

は、下記の構造をもつ、カルボキサミド系

化合物に属する新規殺菌剤である。



BASF 社（ドイツ）は 本化合物の優れた殺菌活性並びに殺菌剤としての可能性を見出した。

本化合物名の一般名「フルキサピロキサド」は、 の ISO 日本農薬部会（ISO/TC81 N1156）で採択された。

フルキサピロキサドは担子菌類、子のう菌類、不完全菌類に活性を有しており、また高い浸透性から速やかに植物体内へと取り込まれ予防効果及び治療効果に優れた作用を示したことから、

に本化合物を世界各国の農業場面用の殺菌剤として開発することを決定し、安全性を含む各種の試験が開始された。

日本国内においては、 を通じ、全国の農業研究機関で、農業場面での適用性並びに作物・土壌残留性・有用動植物への影響試験等について試験を行った。その結果、以下の特徴が明らかにされ、国内の農業場面における殺菌剤としての実用性があるものと判断した。

- ・ 多くの病害に対し優れた防除効果を示す
- ・ 従来の殺菌剤に対し抵抗性を示す病害に対しても有効である
- ・ 多くの作物に対して安全に使用できる
- ・ 有用動植物に対して有害性が低い

諸外国においては、小麦、大麦、だいち、とうもろこし等の穀類の防除剤として開発を始め、EU および EU 各国、米国、カナダ、ブラジル、オーストラリア等で登録されている。

主要国の評価状況は、EU においては ADI : 0.02mg/kg 体重/日、ARfD : 0.25mg/kg 体重、米国においては RfD (ADI) : 0.021mg/kg 体重/日、ARfD : 1.25mg/kg 体重が設定されている。JMPR では に評価されており、ADI : 0-0.02mg/kg 体重/日、ARfD : 0.3mg/kg 体重が設定されている。

登録されている諸外国及び適用作物は次表のとおりである。

諸外国の登録状況

国名	適用作物
米国	大麦、小麦、ライムギ、ライ麦、オート麦、綿実、ソルガム、オリーブ(あまに、なたね等)、ひまわり、大豆、ラッカセイ、豆類、乾燥豆類、さや付き未成熟豆類、さやなし未成熟豆類、とうもろこし、なす科野菜、てんさい、塊茎および球茎類、ばれいしょ、梨果類、核果類、ベリー類、木の实類、柑橘類等
カナダ	大麦、小麦、ライムギ、ライ麦、オート麦、オリーブ(なたね等)、ひまわり、大豆、ラッカセイ、豆類、乾燥豆類、さや付き未成熟豆類、さやえんどう、さやなし未成熟豆類、アルファルファ、とうもろこし、てんさい、塊茎および球茎類、果菜類(刈料を除く)、梨果類、核果類、ベリー類等
ブラジル	大豆(飼料)
オーストラリア	大麦、小麦
ニュージーランド	大麦、小麦、りんご
ドイツ、オーストリア ポーランド、スイス	大麦、小麦、ライ麦
英国、フランス ギリシャ、チェコ共和国 ハンガリー、アイルランド イタリア、ルクセンブルグ オランダ、スペイン	大麦、小麦、ライ麦、オート麦
ベラルーシ、モロッコ ルーマニア、ロシア チュニジア、ウクライナ ブルガリア	大麦、小麦
ベルギー	大麦、小麦、オート麦
スロバキア	穀物類、大麦、小麦、ライ麦
エストニア、ラトビア リトアニア	穀物類、大麦、小麦、オート麦、ライ麦
トルコ	小麦、りんご
メキシコ	大麦、小麦、ライ麦、オート麦、ソルガム、とうもろこし、きゅうり、ナス、メロン、ピーマン、とうがらし、ばれいしょ、かぼちゃ、いちご、トマト、すいか、りんご、グレープフルーツ、レモン、ライム、マンダリン、オレンジ
アルゼンチン	大麦、小麦、大豆
ボリビア、パラグアイ	大豆
チリ	ぶどう
コロンビア	バナナ、ばら
キューバ	水稲
ドミニカ共和国、グアテマラ	水稲、豆、にんじん、たまねぎ、ピーマン、ばれいしょ、トマト、バナナ、Plantain、メロン、すいか、
エルサルバドル	水稲、Black beans、たまねぎ、ピーマン、トマト、すいか
ホンジュラス	水稲、ピーマン、ばれいしょ、トマト、バナナ、Plantain、メロン、すいか
ニカラグア	ラッカセイ、トマト
パナマ	たまねぎ、トマト、バナナ、Plantain
トリニダードトバゴ	ばれいしょ、トマト、とうがらし、メロン
中国	水稲、バナナ、トマト
ウルグアイ	大麦、小麦、大豆、りんご、かんきつ

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名 : フルキサピロキサド (fluxapyroxad) (ISO 暫定承認)

(2) 別名 : 商品名 セルカディスフロアブル

試験名

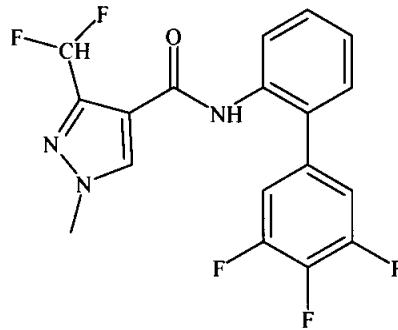
(3) 化学名 (IUPAC 名) : (英) 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-(3',4',5'-trifluorobiphenyl-2-yl)pyrazole-4-carboxamide

(和) 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド

(CAS 名) : (英) 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

(和) 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

(4) 構造式 :



(5) 分子式 : $C_{18}H_{12}F_5N_3O$

(6) 分子量 : 381.3

(7) CAS 番号 : 907204-31-3

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験項目	試験結果		試験法	試験機関/GLP	資料番号
色 調	白色		官能法		
形 状	結晶性固体				
臭 気	無臭				
密 度	1.42 g/cm ³ (20°C)		OECD 指針 109 ピクノメータ法		1
融 点	156.8°C		OECD 指針 102 キャピラリー法/DSC 法		
沸 点	測定不能(約 230°Cから分解)		OECD 指針 102 DSC 法		
蒸 気 圧	2.7 x 10 ⁻⁹ Pa (20°C) 8.1 x 10 ⁻⁹ Pa (25°C)		OECD 指針 104 熱重量法		
解離定数 (pKa)	測定不能 ^{a)} (計算値: 12.58 ^{b)})		OECD 指針 112 分光光度法		2
水溶解度	3.88 mg/L (20°C/蒸留水)		OECD 指針 105 カラム法		3
有機溶媒溶解度 [g/L 溶液] (20°C)	n-ヘプタン	0.106	OECD 指針 105 フラスコ法		4
	n-オクタン	4.69			
	トルエン	20.0			
	ジクロロメタン	146			
	アセトン	>250			
	メタノール	53.4			
	酢酸エチル	123			
アセトニトリル	168				
オクタール/水分配係数 (Log Pow)	3.06 (pH7, 20°C)		OECD 指針 117 HPLC 法		5
生物濃縮性	試験除外 (LogPow が<3.5 であるため)				—
土壌吸着係数	K _F ^{ads} (20°C): 2.471~17.95mL/g K _F ^{ads} _{oc} (20°C): 319.5~1101mL/g		OECD 指針 106		6 (代-S5)
加水分解性*	pH4, 5, 7, 9 にて 5 日間安定 (50°C)		OECD 指針 111		7 (代-W1)
水中光分解性*	緩衝液 (滅菌)	3mW/cm ² (315~400nm)	15 日間安定 (22±1°C)	EPA 指針 N-161-2	8 (代 W-2)
	自然水 (滅菌)	3mW/cm ² (315~400nm)	15 日間安定 (22±1°C)	JMAFF8147	9 (代 W-3)
熱安定性	約 230°Cから発熱分解開始		DSC 法		1
スペクトル	UV, IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, MS		UV: OECD 指針 101		11

a) UV/VIS スペクトルが pH 依存性であり、水溶解度が低いため

b) pKa=15.000-1.895-0.525

* 動態試験

各スペクトルの測定条件及び図を記載する。

(物化性 11)

UV スペクトラム (図 1)

試験物質純度 :

測定機器 : 'Specord 205' diode array UV/VIS spectrophotometer, Analytik Jena GmbH

試験溶液濃度 : 162.5 mg/L

試験溶液 : pH6.5 (メタノール)、pH5.9 (メタノール/水)、pH1.4 (メタノール/1N 塩酸/水)、
pH12.2 (メタノール/1mol/L 水酸化ナトリウム/水)

pH6.5

スペクトル中のピーク番号	吸収波長 (nm)	吸光度 (AU)	モル吸光係数 (ϵ)
1 (最大)	203	1.346	31582
2	229	1.0198	23928
3	290	0.0681	1598

pH5.9

スペクトル中のピーク番号	吸収波長 (nm)	吸光度 (AU)	モル吸光係数 (ϵ)
1 (最大)	193	1.8795	44100
2	230	1.0233	24010
3	290	0.0417	978

pH1.4

スペクトル中のピーク番号	吸収波長 (nm)	吸光度 (AU)	モル吸光係数 (ϵ)
1 (最大)	199	1.5306	35913
2	230	1.0287	24137
3	290	0.0488	1145

pH12.2

スペクトル中のピーク番号	吸収波長 (nm)	吸光度 (AU)	モル吸光係数 (ϵ)
1	215	0.9899	23227
2 (最大)	229	1.0004	23473
3	290	0.1025	2405

IR スペクトラム (図 2)

試験物質純度 :

測定機器 : Nicolet 6700 FT-IR

試料調製 : ATR (ダイヤモンド)

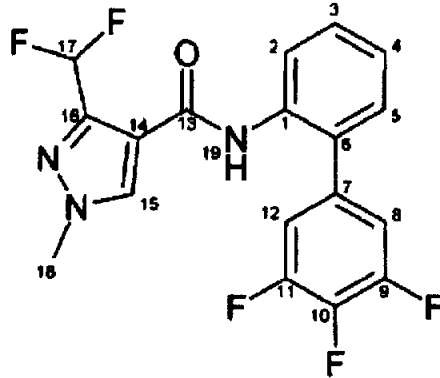
3249 cm^{-1} (NH 第二級アミド伸縮振動), 3040 cm^{-1} (芳香族 CH 伸縮振動), 1638 cm^{-1} (アミド C=O 伸縮振動), 1527 cm^{-1} (芳香族 C=C 伸縮振動あるいはアミド II 振動), 1489 cm^{-1} (芳香族 C=C 伸縮振動), 1038 cm^{-1} (C-F 伸縮振動), 1016 cm^{-1} (C-F 伸縮振動), 864 cm^{-1} ($\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3$ 環の H 原子), 767 cm^{-1} (C_6H_4 環の H 原子),

¹H-NMR スペクトラム (図 3)

試験物質純度 :

測定機器 : Varian Mercury plus (300MHz)

試験溶液及び濃度 : CDCl₃ (7.24ppm)



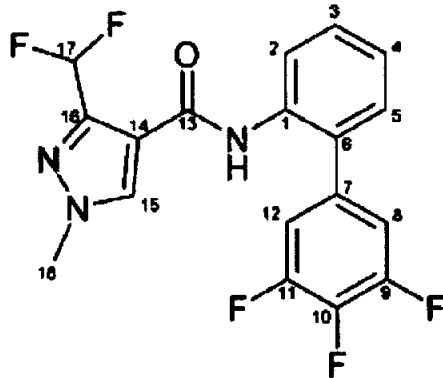
8.14 ppm (1H, d, H2), 7.92 ppm (1H, s, H15), 7.82 ppm (1H, broad, H19), 7.39 ppm (1H, m, H3), 7.24 ppm (CDCl₃ 中の残 CHCl₃), 7.20 ppm (2H, m, H4+H5), 6.97 ppm (2H, m, H8+H12), 6.64 ppm (1H, t, H17), 3.88 ppm (3H, s, H18), 1.72 ppm (HOD-signal, 残水)

¹³C-NMR スペクトラム (図 4)

試験物質純度 :

測定機器 : Varian Mercury plus (300MHz)

試験溶液及び濃度 : CDCl₃ (77.0ppm)



159.4 ppm (Cq, s, C13), 151.2 ppm (Cq, ddd, C9+C11), 142.2 ppm (Cq, t, C16), 139.5 ppm (Cq, dt, C10), 136.2 ppm (CH, s, C15), 134.5 ppm (Cq, s, C1), 134.1 ppm (Cq, dt, C7), 131.2 ppm (Cq, s, C6), 130.0 ppm (CH, s, C5), 129.2 ppm (CH, s, C3), 125.2 ppm (CH, s, C4), 123.4 ppm (CH, s, C2), 116.5 ppm (Cq, s, C14), 113.7 ppm (CH, m, C8+C12), 111.6 ppm (CH, t, C17), 77.0 ppm (CDCl₃), 39.5 ppm (CH₃, s, C18)

MS スペクトラム (図 5)

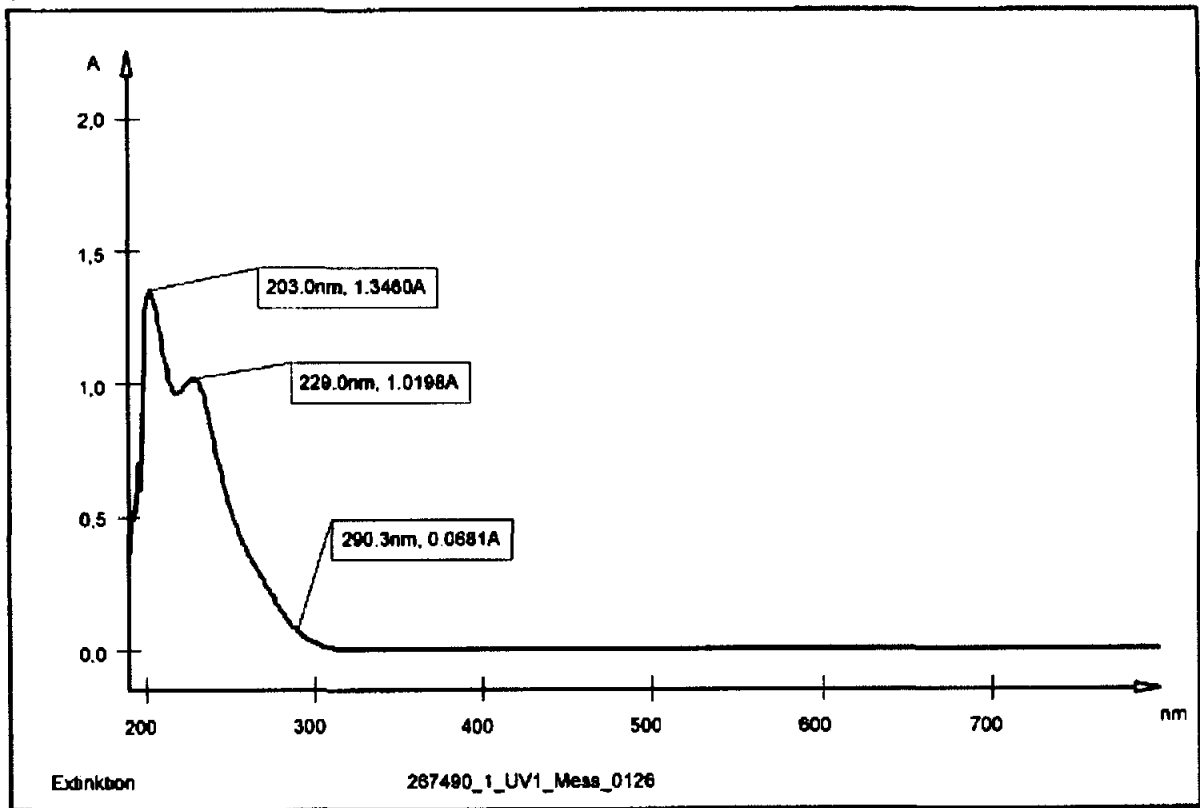
試験物質純度 :

測定装置 : Waters Quattro

測定条件 : 注入 ; GC, イオン化 ; 電子衝撃イオン化法 (EI) 70eV

M/Z	
139	
159	
221	
381	

pH6.5



pH5.9

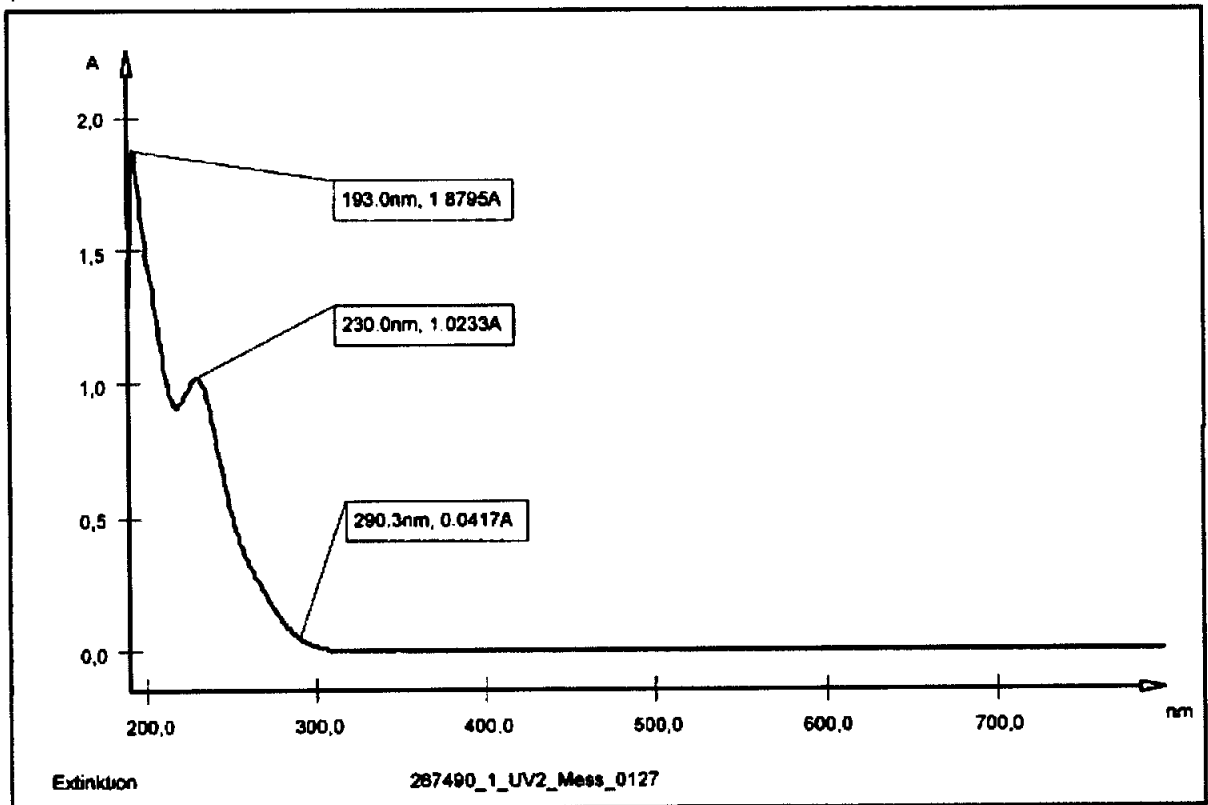
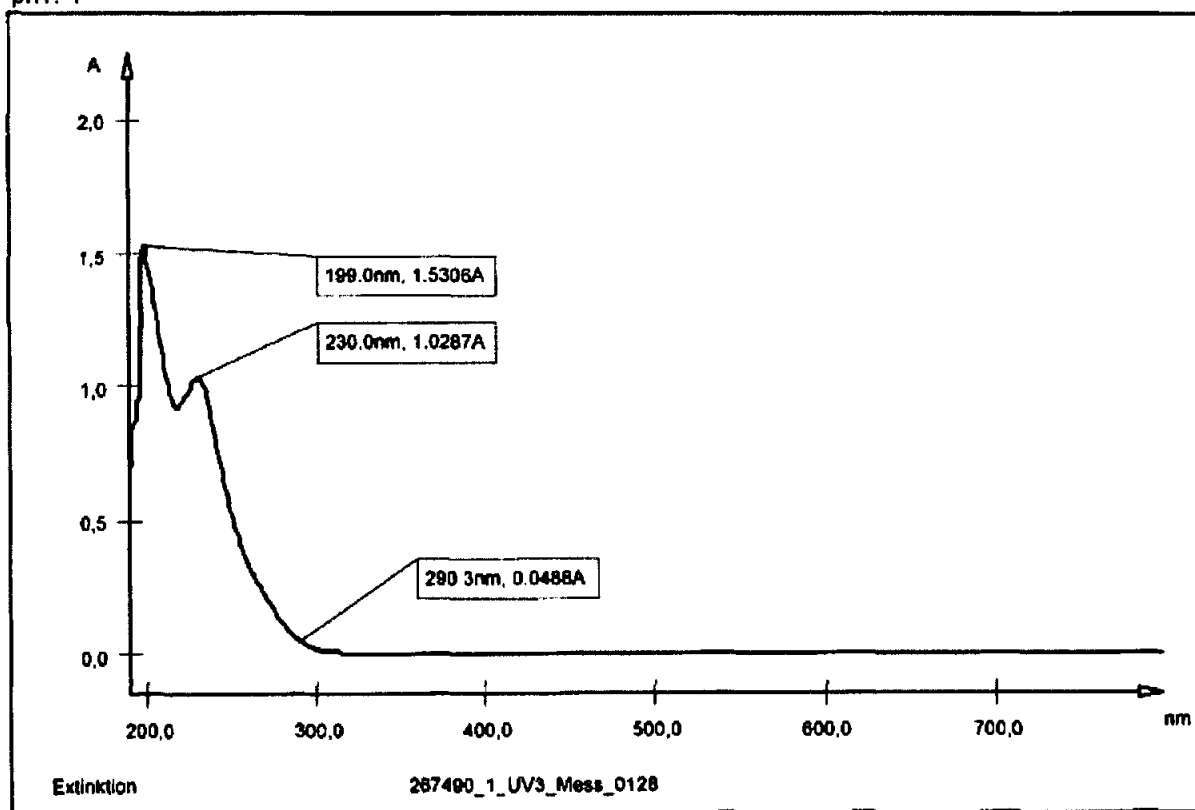


図1 各 pH 条件下での UV スペクトラム

pH1.4



pH12.2

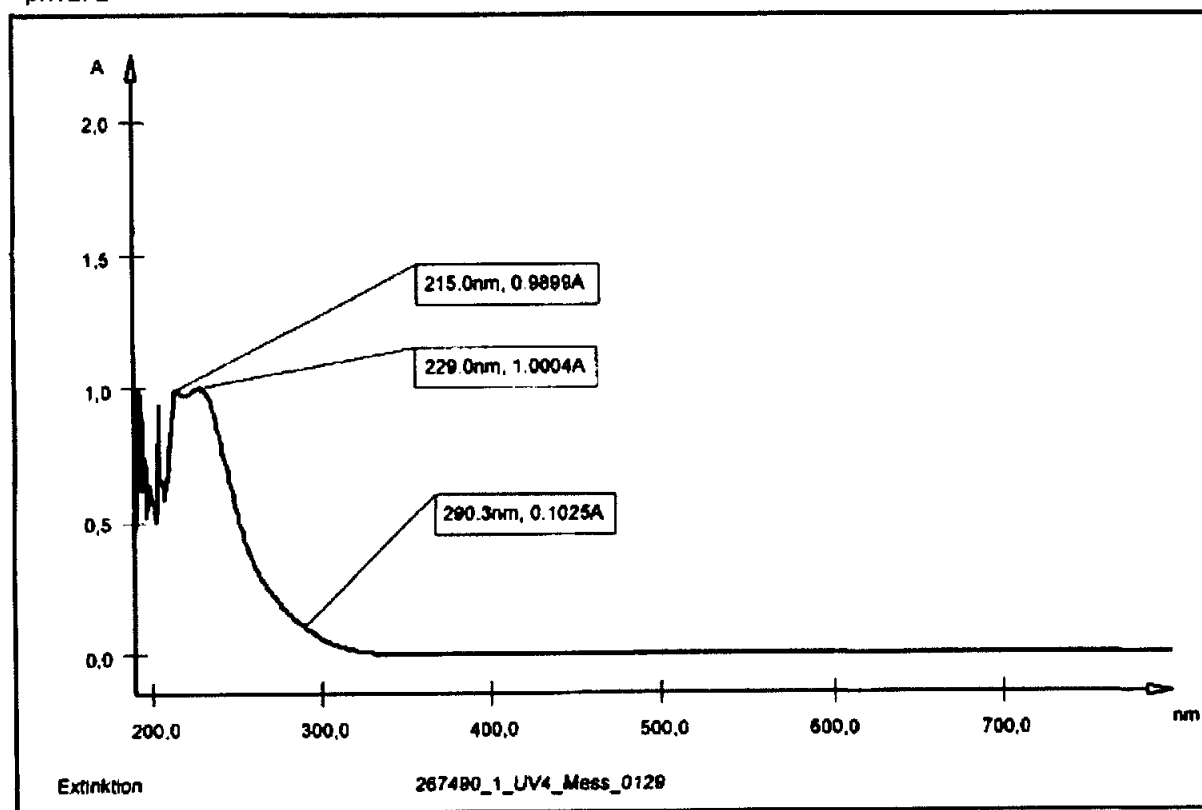


図1 各 pH 条件下での UV スペクトラム(続き)

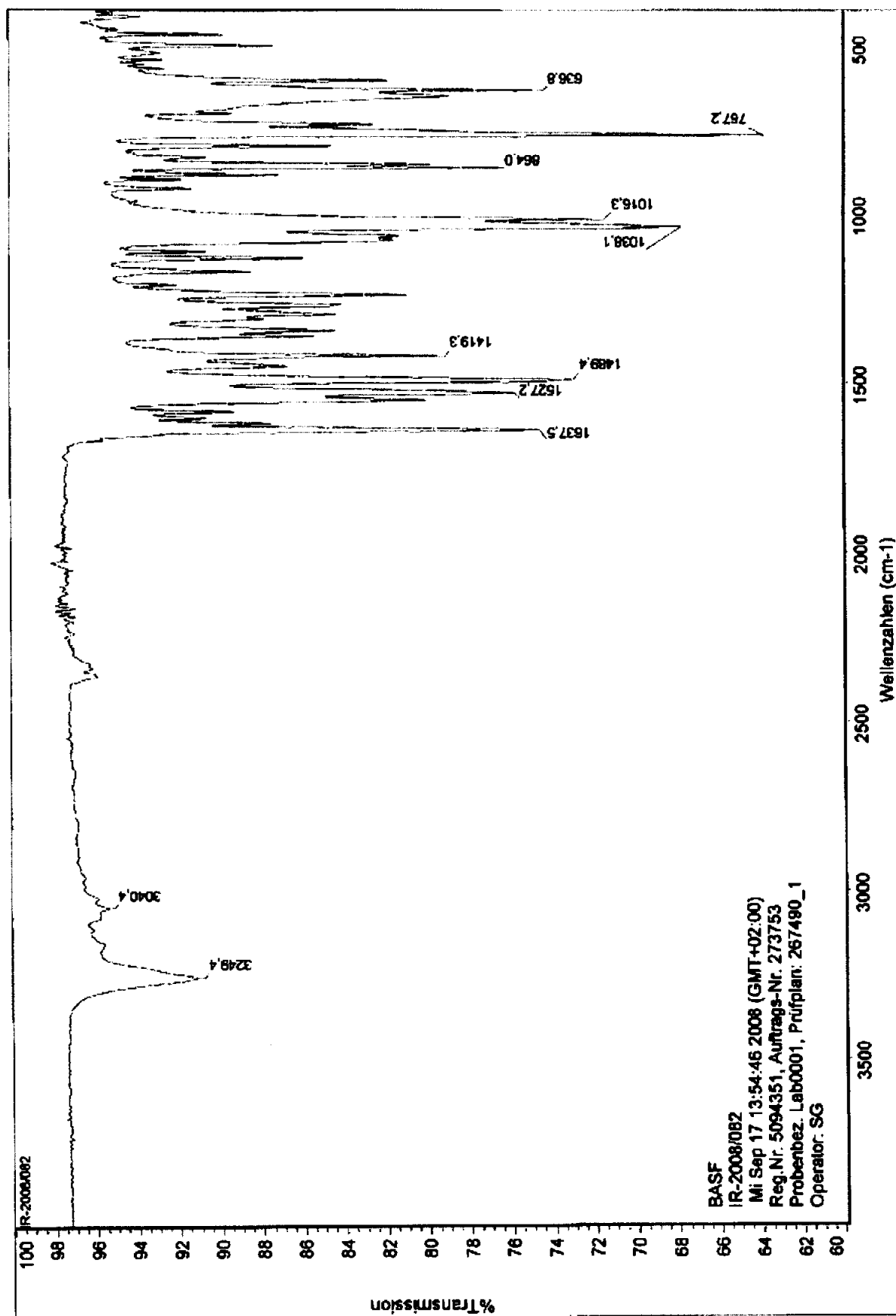


図2 IRスペクトラム

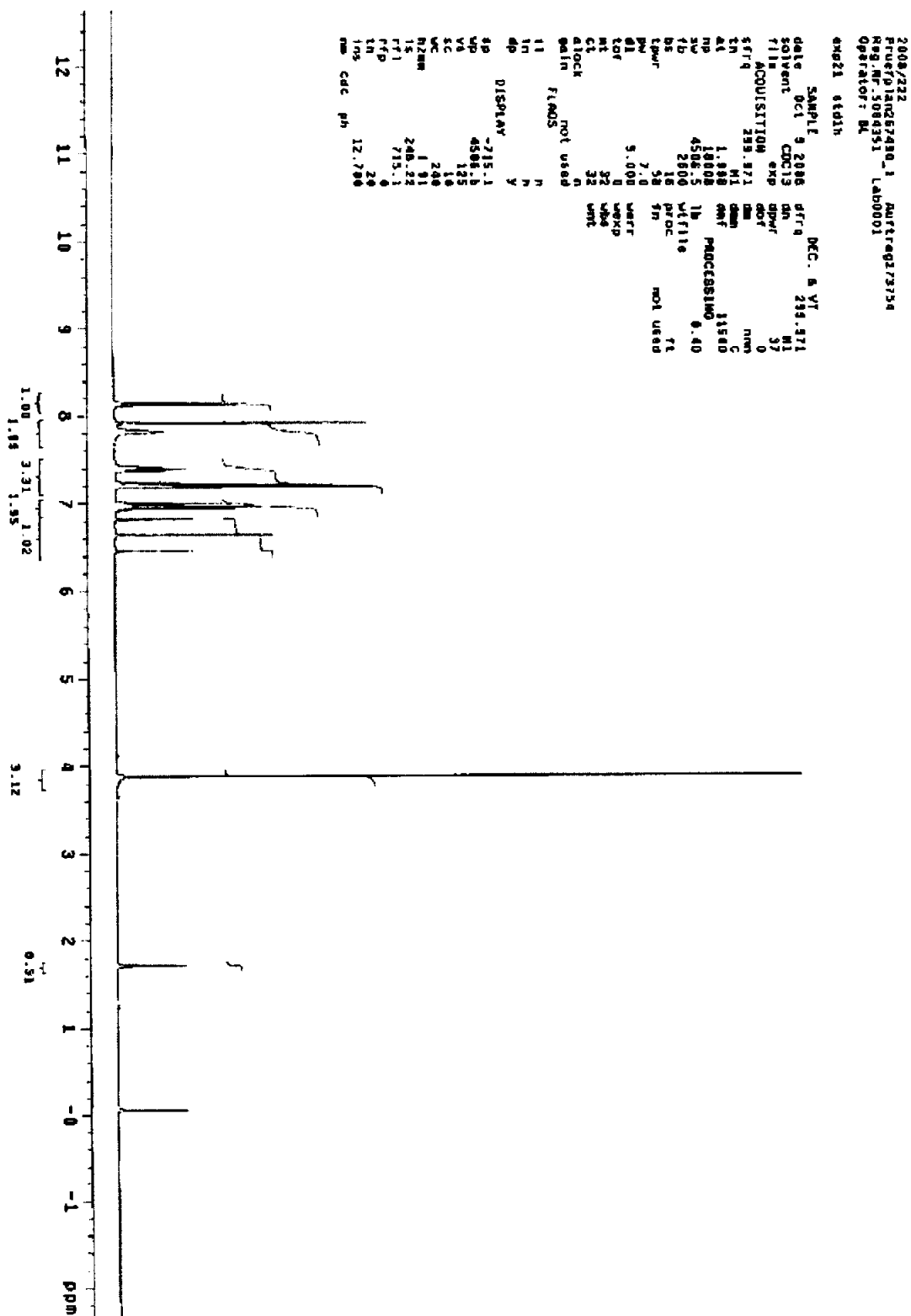


図 3 ¹H-NMR スペクトラム

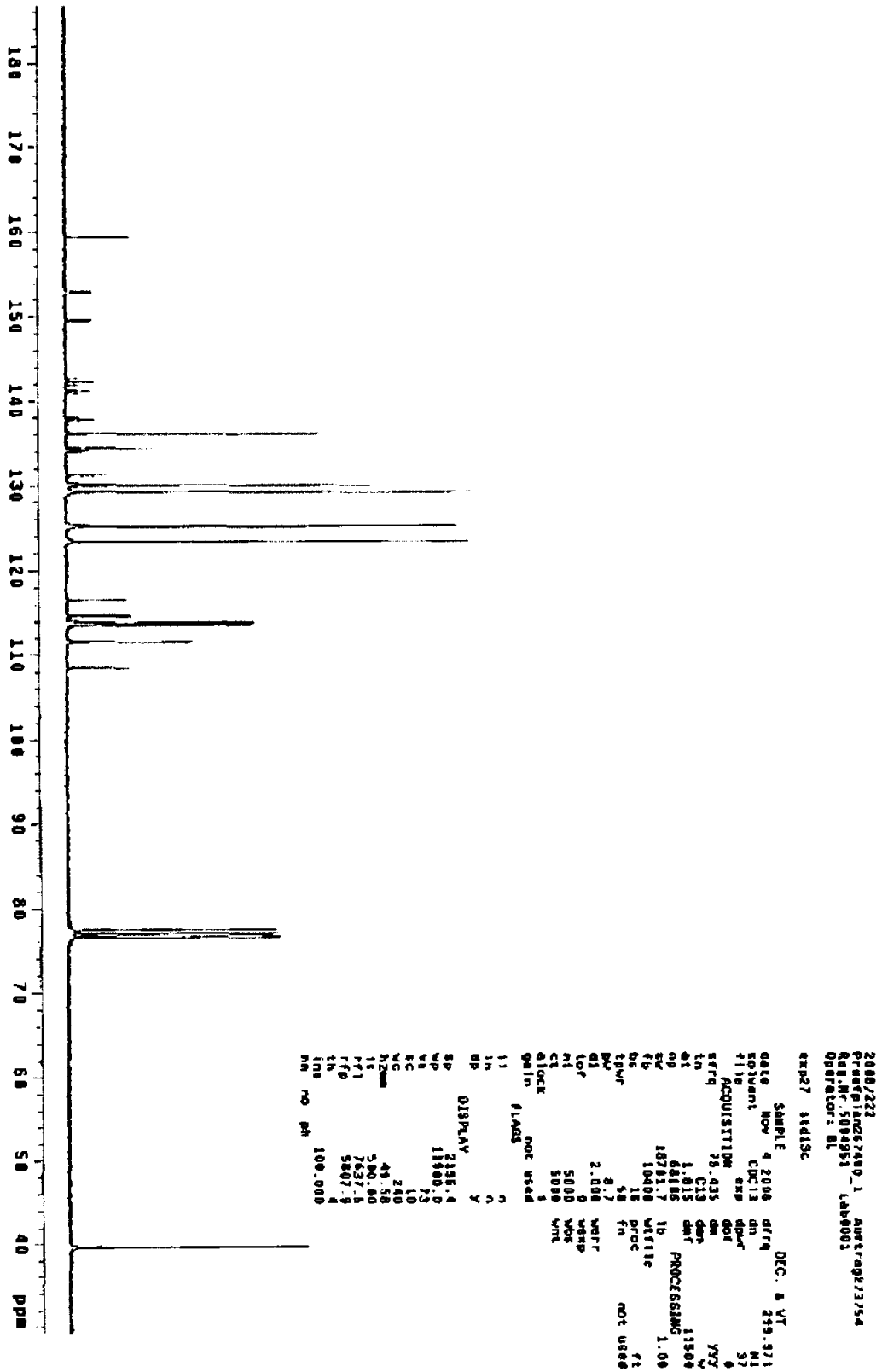


図 4 ¹³C-NMR スペクトラム

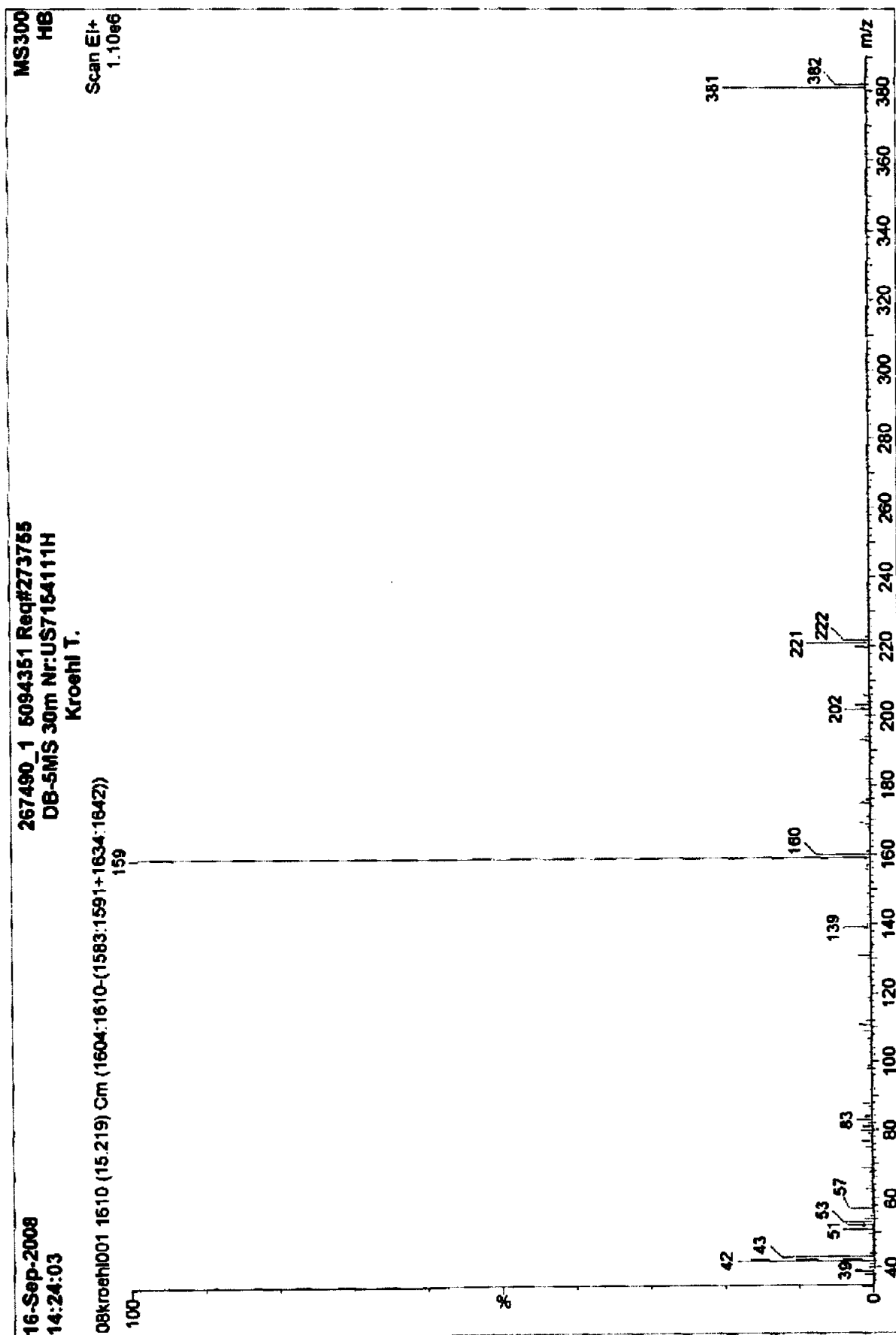


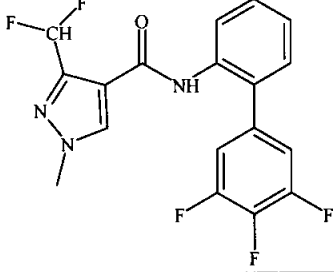
図 5 MS スペクトラム

3. 原体の成分組成

区 分	名 称		構造式	分子式	分子量	含 有 量 (%) w/w	
	一般名	化学名				規格値	通常値 ^{a)}
有効成分	フルキサピロキサド						

a) 値は 5 バッチ分析の結果

3. 原体の成分組成(つづき)

一般名	化学名	構造式	分子式	分子量
フルキサピロキサド	3-(difluoromethyl)-1-methyl-N-(3',4',5'-trifluorobiphenyl-2-yl)pyrazole-4-carboxamide		C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O	381.30

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

Fluxapyroxad

4. 製剤の組成

26.5%水和剤（セルカディスフロアブル）

フルキサピロキサド	26.5%
-----------	-------

18.3%水和剤（イントレックスフロアブル）

フルキサピロキサド	18.3%
-----------	-------

7.0%水和剤（アクサーフロアブル）

ジフェノコナゾール	4.7%
フルキサピロキサド	7.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

BASF 農業研究所（ドイツ）において高い抗菌作用が認められている作物別の病原菌を下表にまとめた。

作物名	病原菌名	作物名	病原菌名
小麦	<i>Septoria tritici</i>	なし	<i>Venturia nashicola</i>
	<i>Puccinia triticina</i>		<i>Gymnosporangium</i> spp.
	<i>Blumeria graminis</i>		<i>Alternaria kikuchiana</i>
	<i>Oculimacula</i> spp.	核果類	<i>Sphaerotheca pannosa</i>
	<i>Microdochium nivale</i>		<i>Monilinia</i> spp.
	<i>Fusarium</i> spp	ぶどう	<i>Erysiphe necator</i>
	<i>Typhula</i> spp		<i>Botrytis cinerea</i>
	<i>Myriosclerotinia borealis</i>	バナナ	<i>Mycosphaerella fijiensis</i>
大麦	<i>Pyrenophora teres</i>	マンゴー	<i>Oidium mangifera</i>
	<i>Rhynchosporium secalis</i>	かんきつ	<i>Diaporthe citri</i>
	<i>Puccinia hordeii</i>		<i>Guignardia citricarpa</i>
	<i>Ramularia collo-cygni</i>	豆類	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
	<i>Cochliobolus sativus</i>		<i>Isariopsis griseola</i>
だいず	<i>Phakopsora pachyrhizi</i>	えんどうまめ	<i>Botrytis cinerea</i>
	<i>Microsphaera diffusa</i>		<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
	<i>Cercospora sojina</i>		<i>Mycosphaerella pinodes</i>
	<i>Septoria glycines</i>		<i>Botrytis cinerea</i>
	<i>Corynespora cassiicola</i>		<i>Ascochyta pisi</i>
とうもろこし	<i>Cercospora zea-maydis</i>	レタス	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
	<i>Phaeosphaeria maydis</i>		<i>Sclerotinia minor</i>
	<i>Kabatiella zea</i>	ばれいしょ	<i>Rhizoctonia solani</i>
なたね	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>		<i>Alternaria solani</i>
	<i>Leptosphaeria maculans</i>	トマト	<i>Alternaria solani</i>
	<i>Alternaria brassicae</i>		稲
てんさい	<i>Erysiphe betae</i>	<i>Cercospora oryzae</i>	
	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Cochliobolus miyabeanus</i>	
らっかせい	<i>Mycosphaerella berkeleyii</i>	にんじん	
	<i>Mycosphaerella arachidis</i>		<i>Alternaria dauci</i>
	<i>Sclerotium rolfsii</i>	かぼちゃ	<i>Podosphaera xanthii</i>
	<i>Rhizoctonia solani</i>		<i>Golovinomyces cichoracearum</i>
	<i>Phoma arachidicola</i>	ばら	<i>Sphaerotheca pannosa</i>
	<i>Puccinia arachidis</i>		芝
りんご	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	
	<i>Podosphaera leucotricha</i>	<i>Curvularia</i> spp.	
	<i>Diplocarpon mali</i>		
	<i>Alternaria mali</i>		
	<i>Gymnosporangium yamadai</i>		

2. 作用機構

カルボキサマイド系化合物のフルキサピロキサドは（病原）菌の細胞内ミトコンドリアの酸素呼吸を阻害することにより活性を示す。呼吸鎖の中の ATP 生産に重要な電子伝達系は、電子が NADH 脱水素酵素複合体からユビキノールへ流れる経路とコハク酸脱水素酵素複合体（SDH）からユビキノールへ流れる経路（Complex II）が存在する。本剤はコハク酸脱水素酵素複合体の Fe-S 蛋白からユビキノールへの電子伝達（CoQ）を阻害するコハク酸脱水素酵素阻害剤（SDHI）である。Complex II は（病原）菌のエネルギー生産と各種必須アミノ酸および脂質等の合成に重要な役割を担っており、フルキサピロキサドが Complex II を阻害することにより TCA 回路が影響を受け菌体の生育に大きく影響を及ぼす。

3. 作用特性と防除上の利点等

フルキサピロキサドは高い浸透性を持ち速やかに植物体内へと取り込まれ、その結果として、保護効果と治療効果を発揮する。葉面に処理されたフルキサピロキサドは、速やかにワックス層に吸着し、継続的に葉内に移行する。また、葉内ではフルキサピロキサドが求頂的に移行することが確認されている。このことは、本剤の散布ムラによる病原菌の感染を防ぐと考えられる。

このような、ユニークな性質を有しているフルキサピロキサドは、非常に有効な防除資材となりうると考えられる。

フルキサピロキサドは広い殺菌スペクトラムを有し、多くの作物に安全に使用できることから、我が国の農業場面における貢献が期待できる。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

フルキサピロキサド 26.5% 水和剤（セルカディスフロアブル）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルキサピロキサドを含む農薬の総使用回数
日本芝	葉腐病(ラージパッチ)	400～800倍	200mL/m ²	発病初期	4回以内	散布	4回以内
		2000倍	500mL/m ²				
	フェアリーリング病	800倍	200mL/m ²				
	カーブラリア葉枯病	400倍	100mL/m ²				
	疑似葉腐病(春はげ症)	2000倍	500mL/m ²	休眠期前			
				休眠期前及び萌芽前			
西洋芝(ペントグラス)	雪腐小粒菌核病	400倍	100mL/m ²	根雪前			
		2000倍	500mL/m ²				

フルキサピロキサド 18.3% 水和剤（イントレックスフロアブル）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルキサピロキサドを含む農薬の総使用回数
小麦	紅色雪腐病 雪腐小粒菌核病	1000～1500倍	60～150 L/10a	根雪前	4回以内	散布	4回以内 (融雪後は 3回以内)
	赤さび病	2000倍		収穫7日前まで	3回以内		
	赤かび病	1000倍					
ばれいしょ	黒あざ病	150倍	—	植付前	1回	瞬時～ 10分間 種いも浸漬	1回
てんさい	根腐病 葉腐病	1000～2000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

ジフェノコナゾール 4.7%・フルキサピロキサド 7.0% 水和剤 (アクサーフロアブル)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジフェノコナゾールを含む農薬の総使用回数	フルキサピロキサドを含む農薬の総使用回数
りんご	モニリア病 黒星病 うどんこ病 黒点病 斑点落葉病 赤星病	2000倍	200~700 L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
なし	黒星病 黒斑病 うどんこ病 赤星病			収穫前日まで				
もも	灰星病 黒星病							
ネクタリン	黒星病 根腐病							

2. 使用上の注意事項

フルキサピロキサド 26.5% 水和剤（セルカディスフロアブル）

- (1) 散布液調製の際は、水をかきまぜながら本剤の所定量を徐々に加えること。
- (2) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用はさけ、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (3) 本剤の使用に当たっては、使用量・使用時期・使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

フルキサピロキサド 18.3% 水和剤（イントレックスフロアブル）

- (1) 使用に当たっては容器をよく振ること。
- (2) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきる。
- (3) 散布液調製の際は、水をかきまぜながら本剤の所定量を徐々に加えること。
- (4) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用はさけ、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

ジフェノコナゾール 4.7%・フルキサピロキサド 7.0% 水和剤（アクサーフロアブル）

- (1) 使用に当たっては容器をよく振ること。
- (2) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきる。
- (3) 散布液調製の際は、水をかきまぜながら本剤の所定量を徐々に加えること。
- (4) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用はさけ、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

フルキサピロキサド 26.5% 水和剤（セルカディスフロアブル）

- (1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。
散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

フルキサピロキサド 18.3% 水和剤（イントレックスフロアブル）

この登録に係る使用方法では該当がない。

ジフェノコナゾール 4.7%・フルキサピロキサド 7.0% 水和剤（アクサーフロアブル）

この登録に係る使用方法では該当がない。

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

Fluxapyroxad

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

原 理；

で抽出後、C18
ミニカラム又は HLB ミニカラムで精製し、
液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

操作概要；

粉碎均質化した試料に を加え、超高速ホモジナイザーを用いて磨砕抽出した。遠心分離後上澄み液を分取し、残渣に水を加えて振とう抽出した。遠心分離後、上澄み液を分取し、それぞれの上澄み液を合わせ、 (50+50、v/v) で定容した。

C18 ミニカラム又は HLB ミニカラムを用い、
(80+20、v/v) で溶出させて精製し、
1%ギ酸メタノール溶液で溶出させて精製し、何れも液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

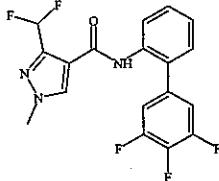
定量限界は、フルキサピロキサドが 0.005ppm、

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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

(2) 分析対象化合物

名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	換算 係数
フルキサピロキサド(親化合物)	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル- <i>H</i> -(3',4',5'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキサミド 	C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O (381.30)	-

(3) 残留試験結果

a) フルキサピロキサド 18.3%水和剤 (イントレックスフロアブル)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)							
					フルキサピロキサド							
					最高値	平均値						
小麦 (露地) (脱穀種子) (GLP)	フロアブル (18.3%) 1000 倍 100L/10a:根雪前散布 1 回 140-145L/10a:生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005						
			4	7	0.466	0.462						
			4	14	0.366	0.346						
			4	21	0.262	0.261						
			4	28	0.226	0.222						
	フロアブル (18.3%) 1000 倍 120L/10a:根雪前散布 1 回 150L/10a:生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005						
			4	7	0.308	0.298						
			4	14	0.279	0.260						
			4	21	0.197	0.191						
			4	28	0.094	0.092						
	フロアブル (18.3%) 1000 倍 83L/10a:根雪前散布 1 回 150L/10a:生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005						
			4	7	0.355	0.348						
			4	14	0.246	0.232						
			4	21	0.202	0.192						
			4	28	0.131	0.124						

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)									
					フルピロキサド*									
					最高値	平均値								
小麦 (露地) (脱穀種子) (GLP)	フロアブル (18.3%) 1000 倍 150L/10a; 根雪前散布 1 回 生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005								
			4	7	0.285	0.272								
			4	14	0.187	0.186								
			4	21	0.191	0.182								
			4	28	0.121	0.120								
	フロアブル (18.3%) 1000 倍 126L/10a; 根雪前散布 1 回 生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005								
			4	7	0.804	0.804								
			4	14	0.332	0.332								
			4	21	0.345	0.340								
			4	28	0.284	0.276								
	フロアブル (18.3%) 1000 倍 100L/10a; 根雪前散布 1 回 生育期散布 3 回		0	-	<0.005	<0.005								
			4	7	0.207	0.206								
4			14	0.108	0.107									
4			21	0.105	0.105									
4			28	0.078	0.076									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果(ppm)									
					フルキザロキサド*									
					最高値	平均値								
ばれいしょ (露地) (塊茎) (GLP)	フロアブル(18.3%) 150倍 9L/種芋 5kg; 浸漬処理		0	-	<0.005	<0.005								
			1	91	<0.005	<0.005								
			1	98	<0.005	<0.005								
			1	105	<0.005	<0.005								
	フロアブル(18.3%) 150倍 12L/種芋 100個; 浸漬処理		0	-	<0.005	<0.005								
			1	91	<0.005	<0.005								
			1	98	<0.005	<0.005								
			1	105	<0.005	<0.005								
	フロアブル(18.3%) 150倍 15L/種芋 70個; 浸漬処理		0	-	<0.005	<0.005								
			1	76	<0.005	<0.005								
			1	83	<0.005	<0.005								
			1	90	<0.005	<0.005								

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)								
					フルキサピロキサド*								
					最高値	平均値							
てんさい (露地) (根部) (GLP)	フロアブル (18.3%) 1000 倍 200L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005							
			3	7	0.057	0.052							
			3	14	0.036	0.036							
			3	21	0.015	0.015							
			3	28	0.007	0.006							
			0	-	<0.005	<0.005							
			3	7	0.021	0.020							
			3	14	0.024	0.024							
			3	21	0.024	0.024							
			3	28	0.017	0.016							
			0	-	<0.005	<0.005							
			3	7	0.048	0.044							
			3	14	0.048	0.046							
			3	21	0.019	0.018							
			3	28	0.027	0.026							

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

Fluxapyroxad

b) フルキサピロキサド7.0%水和剤 (アクサーフロアブル)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					フルキサピロキサド										
					最高値	平均値									
りんご (露地) (果実) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 450L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.117	0.116									
			3	21	0.099	0.094									
			3	28	0.057	0.054									
			3	45	0.043	0.041									
	フロアブル(7.0%) 2000倍 440L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.062	0.059									
			3	21	0.083	0.076									
			3	28	0.071	0.066									
			3	45	0.023	0.022									
	フロアブル(7.0%) 2000倍 450L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.171	0.166									
			3	21	0.210	0.202									
			3	28	0.080	0.076									
			3	45	0.048	0.045									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					フルキサピロキサド						
					最高値	平均値					
りんご (露地) (花おち、 芯及び 果梗の基部) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 450L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005					
			3	14	0.064	0.064					
			3	21	0.120	0.115					
			3	28	0.117	0.117					
			3	45	0.057	0.056					
	フロアブル(7.0%) 2000倍 440L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005					
			3	14	0.225	0.210					
			3	21	0.157	0.156					
			3	28	0.067	0.066					
			3	45	0.036	0.036					
	フロアブル(7.0%) 2000倍 450L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005					
			3	14	0.159	0.158					
			3	21	0.111	0.110					
			3	28	0.086	0.086					
			3	45	0.139	0.138					

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					フルキサピロキサド										
					最高値	平均値									
りんご (露地) (果実) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.101	0.100									
			3	21	0.070	0.068									
			3	28	0.094	0.092									
			3	45	0.039	0.038									
	フロアブル(7.0%) 2000倍 357L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.032	0.031									
			3	21	0.035	0.032									
			3	28	0.047	0.046									
			3	45	0.047	0.046									
	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.071	0.070									
			3	21	0.087	0.086									
			3	28	0.074	0.073									
			3	45	0.035	0.034									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)									
					フルキサピロキサド									
					最高値	平均値								
りんご (露地) (花おち、 芯及び 果梗の基部) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000 倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005								
			3	14	0.106	0.104								
			3	21	0.098	0.095								
			3	28	0.122	0.114								
			3	45	0.085	0.082								
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 357L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005								
			3	14	0.087	0.081								
			3	21	0.083	0.082								
			3	28	0.084	0.082								
			3	45	0.089	0.086								
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005								
			3	14	0.073	0.072								
			3	21	0.048	0.046								
			3	28	0.057	0.055								
			3	45	0.040	0.038								

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)											
					7月27日		7月28日		7月29日		7月30日					
					最高値	平均値										
りんご (露地) (果実) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	14	0.183	0.182										
			3	21	0.062	0.060										
			3	28	0.092	0.084										
			3	45	0.041	0.040										
		フロアブル(7.0%) 2000倍 400L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	14	0.086	0.086									
				3	21	0.044	0.042									
				3	28	0.054	0.053									
				3	45	0.041	0.040									
りんご (露地) (花おち、 芯及び 果梗の基部) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	14	0.149	0.140										
			3	21	0.126	0.124										
			3	28	0.082	0.082										
			3	45	0.032	0.030										
		フロアブル(7.0%) 2000倍 400L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	14	0.100	0.098									
				3	21	0.067	0.064									
				3	28	0.046	0.046									
				3	45	0.041	0.040									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)							
					フルキザロキサド							
					最高値	平均値						
なし (露地) (果実) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 500L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.163	0.157						
			3	21	0.104	0.100						
			3	28	0.128	0.124						
			3	45	0.020	0.019						
	フロアブル(7.0%) 2000倍 480L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.120	0.116						
			3	21	0.064	0.060						
			3	28	0.044	0.042						
			3	45	0.020	0.020						
	フロアブル(7.0%) 2000倍 400L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.195	0.186						
			3	21	0.150	0.141						
			3	28	0.112	0.109						
			3	45	0.073	0.066						

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					フルキサピロキサド										
					最高値	平均値									
なし (露地) (花おち、芯 及び 果梗の基部) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000 倍 500L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.079	0.075									
			3	21	0.067	0.066									
			3	28	0.064	0.064									
			3	45	0.029	0.028									
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 480L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.015	0.014									
			3	21	0.027	0.027									
			3	28	0.010	0.010									
			3	45	0.007	0.007									
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 400L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.057	0.052									
			3	21	0.047	0.044									
			3	28	0.032	0.031									
			3	45	0.016	0.014									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)										
					フルキサピロキサド*										
					最高値	平均値									
なし (露地) (果実) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000 倍 433L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.100	0.097									
			3	21	0.066	0.066									
			3	28	0.129	0.127									
			3	42	0.059	0.058									
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 500L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.125	0.124									
			3	21	0.113	0.113									
			3	28	0.081	0.080									
			3	43	0.065	0.064									
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 467-470L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
			3	14	0.301	0.292									
			3	21	0.179	0.170									
			3	28	0.150	0.148									
			3	42	0.120	0.120									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)							
					Fluxapyroxad							
					最高値	平均値						
なし (露地) (花おち、芯 及び 果梗の基部) (GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 433L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.057	0.054						
			3	21	0.056	0.052						
			3	28	0.037	0.036						
			3	42	0.042	0.040						
	フロアブル(7.0%) 2000倍 500L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.076	0.071						
			3	21	0.090	0.087						
			3	28	0.076	0.069						
			3	43	0.040	0.039						
	フロアブル(7.0%) 2000倍 467-470L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005						
			3	14	0.186	0.178						
			3	21	0.084	0.084						
			3	28	0.087	0.086						
			3	42	0.052	0.048						

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						
					フルクシロキサド						
					最高値	平均値					
ネクタリン (露地) (果実)	フロアブル(7.0%) 2000 倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005					
			2	1	0.543	0.542					
			2	3	0.418	0.410					
			2	7	0.405	0.387					
			2	14	0.242	0.237					
	フロアブル(7.0%) 2000 倍 333L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005					
			2	1	0.179	0.169					
			2	3	0.113	0.111					
			2	7	0.071	0.070					
			2	14	0.047	0.046					

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)											
					Fluxapyroxad											
					最高値	平均値										
もも (露地) (果肉)	フロアブル(7.0%) 2000倍 320L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	1	0.010	0.010										
			3	3	0.011	0.010										
			3	7	0.014	0.014										
			3	14	0.011	0.010										
	(GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 333L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	1	0.007	0.007									
				3	3	0.007	0.006									
				3	7	0.007	0.007									
				3	14	0.004	0.004									
もも (露地) (果皮)	フロアブル(7.0%) 2000倍 320L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	1	0.622	0.597										
			3	3	0.540	0.522										
			3	7	0.480	0.469										
			3	14	0.562	0.537										
	(GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 333L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	1	1.14	1.12									
				3	3	0.600	0.596									
				3	7	0.431	0.420									
				3	14	0.260	0.255									

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

Fluxapyroxad

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は 使用量/使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)											
					フルキビ・ロキト*											
					最高値	平均値										
もも (露地) (果肉)	フロアブル(7.0%) 2000倍 333L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	1	<0.005	<0.005										
			3	3	<0.005	<0.005										
			3	7	<0.005	<0.005										
			3	14	<0.005	<0.005										
	(GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	1	0.021	0.020									
				3	3	0.040	0.039									
				3	7	0.025	0.025									
				3	14	0.014	0.014									
もも (露地) (果皮)	フロアブル(7.0%) 2000倍 333L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005										
			3	1	0.447	0.432										
			3	3	0.345	0.342										
			3	7	0.355	0.350										
			3	14	0.144	0.142										
	(GLP)	フロアブル(7.0%) 2000倍 350L/10a 散布		0	-	<0.005	<0.005									
				3	1	1.29	1.26									
				3	3	1.64	1.60									
				3	7	1.11	1.08									
				3	14	0.405	0.388									

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

Fluxapyroxad

2. 家畜代謝に関する試験

2-1. ^{14}C -標識検体のヤギにおける代謝試験

(資料 代-L1)

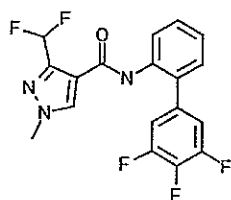
試験機関：

報告書作成年：

供試標識化合物

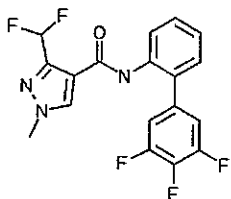
構造式：

-U- ^{14}C -標識体： の を ^{14}C で均一に標識した標識体 (A-標識体と称する)



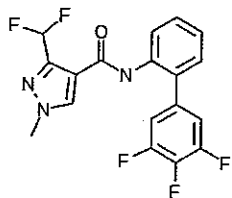
*C: ^{14}C 標識部位

-4- ^{14}C 標識体： を ^{14}C で標識した標識体 (P-標識体と称する)



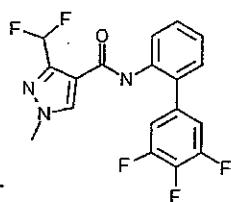
*C: ^{14}C 標識部位

- ^{15}N -標識体： の N を ^{15}N で標識した標識体 (AN-標識体と称する)



*N: ^{15}N 標識部位

- ^{15}N -および - ^{15}N -標識体：分子中のすべての N を ^{15}N で標識した標識体 (N-標識体と称する)



*N: ^{15}N 標識部位

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

Fluxapyroxad

化学名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*H*-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)-
1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (IUPAC)

純度： 標識体

略 称	A-標識体	P-標識体	AN-標識体	N-標識体
比放射能 (MBq/mg)				
放射化学的純度 (%)	98.2	98.6	該当なし*	
化学的純度 (%)	97.3	97.9	99.7	97.8

*: ¹⁵N は安定同位体のため

非標識体： 化学的純度 99.2%

標識部位選定理由： 一般的に安定であることから、 に標識した。また、 の分解生成物を検出するために を ¹⁴C で標識した。

供試動物： Deutsche Bunte Edelziege 系泌乳ヤギ雌、投与時体重 34.0-41.5 kg、
2 頭/標識体 (合計 4 頭)

試験方法：

投与液の調製：非標識体を ¹⁵N 標識体と 1:1 (w:w) (A 標識体) および 1.6:1 (w:w) (P 標識体) で添加混合し、A 標識体のアセトン溶液および P 標識体のアセトニトリル溶液を添加して、比放射能を約 kBq/μg ai (約 dpm/μg) とした。投与前に、溶媒を蒸発させて、0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液を添加混合し、Gremophor (重量で 1%) および 0.5%CMC 水溶液を添加し定容して投与液とした。

投与量： 12 mg/kg 飼料に相当する投与液 1 g/100 g 飼料

8 日間の平均実投与量は以下の通りであった。

投与量	A-標識体	P-標識体
mg/動物	16.65	14.67
mg/kg 体重	0.42	0.41
mg/kg 飼料	11.63	11.35

(原文 38-40 頁、Table 6 から申請者が平均値を算出した)

投与量設定理由：ガイドラインの要求に従って、12 mg/kg 飼料を選定した。

投与：午前中に毎日、8 日間強制経口投与した。

試料の採取：

尿および糞：毎日 24 時間毎に採取した。ケージ洗液も採取した。

乳汁：午前 (投与前) および午後 to 個体別に搾乳した。

組織：最終投与 24 時間以内に、麻酔下で瀉血屠殺し、以下の組織を採取した。なお、# 印の組織は標識体ごとに 2 動物の試料をプールし放射能を計測した。*印の組織は代謝物の分析に使用した (資料 代-L2)。下線の臓器は重量のみ測定した。

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

Fluxapyroxad

腎臓周囲および腹部脂肪^{*,*}、胸および肢の筋肉^{*,*}（プール試料）、血液、肝臓^{*,*}、腎臓^{*,*}、胆汁^{*,*}、胃腸管および内容物、心臓、皮膚、肺

分析方法；

総残留放射能 (TRR) の測定；各試料は個体別に通常の方法で分析試料を調製し、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を計測した。

試験結果；

動物の一般状態：両標識体投与ヤギとも行動および身体的に異常は認められなかった。体重は馴化期間中わずかに減少し、投与期間中わずかに増加した。剖検では異常所見は認められなかった。摂餌量および搾乳量については以下の通りであった。

A 標識体投与ヤギ：摂餌量は馴化期間および投与期間中とも比較的安定していた。搾乳量は馴化期間中わずかに減少し、投与期間中は比較的安定していたが、1例は投与7および8日に減少傾向にあった。

P 標識体投与ヤギ：摂餌量は馴化期間中わずかに増加し、投与期間中わずかに減少した。比較的安定していた。搾乳量は馴化期間中わずかに減少し、投与期間中減少した。

放射能の排泄および濃度：結果を次表に、両標識体とも2動物の平均値で示す。

A 標識体：個体別の排泄、組織内分布の結果を表1に示す。

回収率；回収率は動物1および2でそれぞれ86.2および93.3% TARであった。

尿および糞への排泄；ケージ洗液を含めた尿および糞への排泄は、動物1および2でそれぞれ尿中に21.4および26.2% TAR、糞中に57.9および61.0% TAR、排泄物（尿+糞）合計で79.8および87.9% TARであった。

乳汁への移行；8日間の合計は動物1および2でそれぞれ0.090および0.100% TARであり、乳汁への移行は少なかった。濃度は午後の乳汁で0.012-0.060および0.019-0.043 $\mu\text{g Eq/g}$ 、午前の乳汁で0.004-0.009および0.002-0.004 $\mu\text{g Eq/g}$ の範囲にあった。乳汁中の濃度は投与期間中比較的一定であった。

組織中濃度；最終投与24時間以内の屠殺で、各プール組織中の残留は肝臓(0.348 $\mu\text{g Eq/g}$)が最も高く、次いで、腎臓(0.036 $\mu\text{g Eq/g}$)、脂肪(0.021 $\mu\text{g Eq/g}$)で、筋肉(0.007 $\mu\text{g Eq/g}$)は最も少なかった。胆汁および胃腸管内容物を除く検査した臓器/組織中の合計残留は両動物とも0.5% TAR以下であった。

プール胆汁中濃度は7.327 $\mu\text{g Eq/g}$ (0.05% TAR)、腸管内容物の濃度は動物1および2でそれぞれ1.312および1.519 $\mu\text{g Eq/g}$ (4.13および4.72% TAR)、胃内容物は0.129および0.008 $\mu\text{g Eq/g}$ (1.76および0.10% TAR)であった。

血中の濃度は動物1および2それぞれ0.007および0.004 $\mu\text{g Eq/g}$ 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

表 1. A 標識体投与ヤギの放射能の排泄および濃度 (原文 32、41 頁、Table 1、7)

試料	投与日	動物 1		動物 2	
		%TAR ^a	μg Eq/g ^b	%TAR ^a	μg Eq/g ^b
尿	1	2.88	2.12	2.40	1.394
	2	1.59	0.901	2.20	1.214
	3	2.14	1.694	3.79	1.707
	4	2.81	1.351	3.23	2.977
	5	3.14	1.726	3.43	2.465
	6	3.10	1.989	3.36	2.235
	7	2.86	2.454	3.70	2.350
	8	2.90	1.268	4.11	2.541
	小計	21.42		26.22	
糞	1	4.89	9.036	2.62	3.963
	2	5.31	5.925	7.53	8.454
	3	5.55	8.241	4.87	8.414
	4	7.77	8.259	6.42	11.877
	5	7.95	12.064	7.61	11.357
	6	7.04	8.563	9.21	11.106
	7	13.16	15.313	16.09	18.383
	8	6.24	9.364	6.60	12.573
	小計	57.91		60.95	
ケージ洗液		0.45		0.74	
排泄物合計		79.78		87.91	
乳汁 ^c	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	小計				
血液					
肝臓 ^d					
胆汁 ^d					
胃腸管					
腸管内容物					
胃内容物					
腎臓 ^d					
脂肪(プール) ^d					
肢/胸筋肉 ^d					
小計					
総合計 ^e		86.24 (85.51)		93.27 (92.25)	

^a: 投与量に対する割合% (TAR)

^b: 親化合物当量 (μg Eq/g)

^c: 乳汁の xx / yy と示した左側の数値は午後の搾乳試料、右側は午前中の搾乳試料

^d: 2頭のプール試料について計測した。

^e: 総合計の xx (yy) と示した数値の xx は申請者が集計した数値、(yy) は報告書に記載のある数値

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

Fluxapyroxad

P 標識体：個体別の排泄、組織内分布の結果を表 2 に示す。

表 2. P 標識体投与ヤギの放射能の排泄および濃度 (原文 33、42 頁、Table 1、7)

試料	投与日	動物 3		動物 4	
		%TAR ^a	μg Eq/g ^b	%TAR ^a	μg Eq/g ^b
尿	1	1.96	2.779	0.58	2.478
	2	2.28	4.384	3.01	4.971
	3	2.69	5.361	2.17	3.747
	4	2.60	4.855	2.64	3.475
	5	2.52	4.775	2.48	4.222
	6	2.54	3.358	2.33	3.453
	7	2.57	4.45	2.63	3.809
	8	4.07	6.476	3.10	5.441
	小計	21.23		18.94	
糞	1	3.89	4.731	3.03	7.584
	2	7.48	7.899	7.22	13.235
	3	8.94	7.426	6.07	13.214
	4	8.78	8.703	7.88	13.795
	5	8.64	9.889	7.79	12.176
	6	8.52	8.818	7.75	11.338
	7	7.50	10.047	7.74	12.084
	8	9.92	10.543	7.83	14.584
	小計	64.03		55.31	
ケージ洗液		1.07	0.71	0.35	
排泄物合計		86.33		74.60	
乳汁 ^c	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	小計				
血液					
肝臓 ^d					
胆汁 ^d					
胃腸管					
腸管内容物					
胃内容物					
腎臓 ^d					
脂肪(プール) ^d					
肢/胸筋肉 ^d					
小計					
総合計 ^e		95.35(93.90)		83.95(83.2)	

^a: 投与量に対する割合% (TAR)

^b: 親化合物当量 (μg Eq/g)

^c: 乳汁の xx / yy と示した左側の数値は午後の搾乳試料、右側は午前中の搾乳試料

^d: 2頭のプール試料について計測した。

^e: 総合計の xx(yy) と示した数値の xx は申請者が集計した数値、(yy) は報告書に記載のある数値

回収率: 回収率は動物 3 および 4 でそれぞれ 95.4 および 84.0%TAR 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

尿および糞への排泄； ケージ洗液を含めた尿および糞への排泄は、動物 3 および 4 でそれぞれ尿中に 21.2 および 18.9%TAR、糞中に 64.0 および 55.3%TAR、排泄物（尿+糞）合計で 86.3 および 74.6%TAR であった。

乳汁への移行； 8 日間の合計は動物 3 および 4 でそれぞれ および %TAR であり、乳汁への移行は少なかった。濃度は午後の乳汁でそれぞれ および $\mu\text{g Eq/g}$ 、午前の乳汁でそれぞれ および $\mu\text{g Eq/g}$ の範囲にあった。乳汁中の濃度は、投与期間中比較的一定であった。

組織中濃度； 最終投与 24 時間以内の屠殺において、各プール組織中の残留は肝臓（ $\mu\text{g Eq/g}$ ）が最も高く、次いで、腎臓（ $\mu\text{g Eq/g}$ ）、脂肪（ $\mu\text{g Eq/g}$ ）で高かった。筋肉（ $\mu\text{g Eq/g}$ ）で最も少なかった。胆汁および胃腸管内容物を除く検査した臓器/組織中の合計残留は両動物とも 0.6%TAR 以下であった。

プール胆汁中濃度は $6.557 \mu\text{g Eq/g}$ 、腸管内容物の濃度は動物 3 および 4 でそれぞれ 1.226 および $1.213 \mu\text{g Eq/g}$ 、胃内容物は 0.095 および $0.149 \mu\text{g Eq/g}$ であった。

血中の濃度は動物 3 および 4 それぞれ 0.015 および $0.011 \mu\text{g Eq/g}$ であった。

まとめ； 泌乳ヤギに 12 mg/kg 飼料を 8 日間連続投与した結果、A および P 標識体とも主に糞（各 2 動物の平均で 59.4 および 59.7%TAR）経由で排泄された。尿からの排泄はそれぞれ平均で 23.8 および 20.1%TAR であり、少なくとも 20%TAR が胃腸管から吸収されていると考えられる。乳汁中の排泄は少なく、合計で %TAR であり、濃度は 8 日間比較的一定であった。各組織中の残留は最終投与 24 時間以内の屠殺で %TAR 以下と少なかった。放射能濃度は胆汁（A および P 標識体でそれぞれ 7.327 および $6.557 \mu\text{g Eq/g}$ ）で最も高く、ついで、肝臓（ および $\mu\text{g Eq/g}$ ）、腎臓（ および $\mu\text{g Eq/g}$ ）、脂肪（ および $\mu\text{g Eq/g}$ ）および筋肉（ および $\mu\text{g Eq/g}$ ）の順に少なかった。以上のように A および P 標識体間の泌乳ヤギ体内における動態にほとんど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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxaproxad

2-2. ^{14}C -標識検体のヤギにおける生体内代謝試験

(資料 代-L2)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

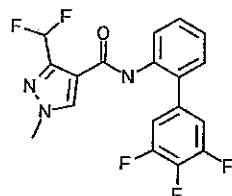
代謝物の検索に用いた試料の由来：

^{14}C -BAS 700F の の を ^{14}C で均一に標識した A 標識体および
を ^{14}C で標識した P-標識体を泌乳ヤギに用量 12 mg/kg 飼料で 8 日間強制経口
投与し、最終投与後 24 時間以内に屠殺したヤギにおける吸収、分布および排泄試験
(資料 代-L1) で採取した試料を用いて、代謝物の検索を行った。

供試標識化合物

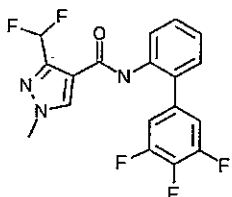
構造式：

^{-14}C -標識体： の を ^{14}C で均一に標識した標識体 (A-標識体
と称する)



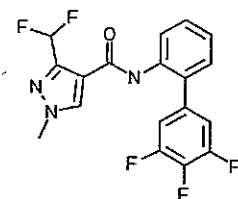
*C : ^{14}C 標識部位

^{-14}C 標識体： を ^{14}C で標識した標識体 (P-標識体と称す
る)



*C : ^{14}C 標識部位

^{-15}N -標識体： の N を ^{15}N で標識した標識体 (AN-標識体と称する)



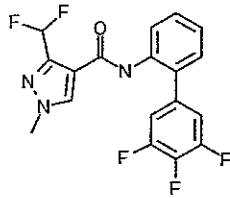
*N : ^{15}N 標識部位

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

Fluxapyroxad

¹⁵N-および
標識体 (N-標識体と称する)

¹⁵N-標識体：分子中のすべての N を ¹⁵N で標識した標



*N: ¹⁵N 標識部位

化学名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)-
1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (IUPAC)

純度：標識体

略 称	A-標識体	P-標識体	AN-標識体	N-標識体
比放射能 (MBq/mg)				
放射化学的純度 (%)	98.2	98.6	該当なし*	
化学的純度 (%)	97.3	97.9	99.7	97.8

*: ¹⁵N は安定同位体のため

非標識体：化学的純度 99.2%

供試動物： Deutsche Bunte Edelziege 系泌乳ヤギ雌、投与時体重 34.0-41.5 kg、
2 頭/標識体 (合計 4 頭)

試験方法：

投与液の調製；非標識体を ¹⁵N 標識体と 1:1 (w/w) (A 標識体) および 1.6:1 (w/w) (P 標識体) で添加混合し、A 標識体のアセトン溶液および P 標識体のアセトニトリル溶液を添加して、比放射能を約 kBq/μg ai (約 dpm/μg) とした。投与前に、溶媒を蒸発させて、0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液を添加混合し、Cremophor (重量で 1%) および 0.5%CMC 水溶液を添加して定容して投与液とした。

平均実投与量；8 日間の平均実投与量は以下の通りであった。

投与量	A-標識体	P-標識体
mg/動物	16.65	14.67
mg/kg 体重	0.42	0.41
mg/kg 飼料	11.63	11.35

(原文 38-40 頁、Table 6 から申請者が平均値を算出した)

試料調製および TRR の測定；

尿および糞：毎日 24 時間毎に採取し、採取直後に放射能を計測した。また、冷凍保存後標識体ごとに 1-8 日試料 (尿は妥当な比率で、糞は重量で 2%) をプールし、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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

乳汁：午前（投与前）および午後に搾乳し、搾乳直後に放射能を計測した。残りの乳汁は冷凍保存後、標識体ごとに1-8日の午前と午後の乳汁（重量で5%）をプールし分析に供した。

胆汁：標識体別にプール後、分析に供した。

肝臓、腎臓、筋肉および脂肪：標識体別にプール後、均質化し、分析に供した。

分析方法：

総残留放射能 (TRR) の測定：各試料は以下のようにして、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を計測した。

液体試料（尿、乳汁、抽出液、肝臓の RRR 加水分解後あるいは SPE カラムからの溶解液、および HPLC 溶離液）：シンチレーションカクテルを添加後、直接計測した。

均質化した固体試料（糞、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪および抽出残渣）：燃焼法により発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集し、シンチレーションカクテルを添加後、計測した。

機器分析法：

HPLC 法 1：代謝物のプロフィールの比較に用いた。

カラム：Phenomenex Columbus C18 (Mei06/05)

溶離液； A： (900+100+1)、

B： (900+100+1)

HPLC 法 2：代謝物のプロフィール、代謝物の定量およびクロマトグラフィーに用いた。

カラム：Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl カラム (Mei06/06 又は Mei09/01)

溶離液； A： (950+50+1)

B： (1000+1)

HPLC 法 3：分画用に使用

HPLC 法 2 と同じ条件。フラクションコレクターおよび固相シンチレーターセルを使用。

HPLC 法 4a および 4b：代謝物 および の同定および定量に用いた。

カラム：Phenomenex Luna PFP カラム (4a：Mei08/03、4b：GM021 又は NW033)、

溶離液； A： (950+50+1)

B： (1000+1)

4a および 4b は溶離液およびシンチレーターの流速を変更

HPLC 法 5：代謝物 および の同定および定量に用いた。

カラム：Phenomenex Luna PFP カラム (GM021 又は Mei09/02)

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

Fluxapyroxad

溶離液 ; A : (950+50+1)

B : (1000+1)

LC-MS/(MS) : すべての場合に Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl カラムを使用し、各試料および単離代謝物については HPLC-MS を使用した。

抽出法 : 試料は 1 ないし 3 回 あるいは で抽出した。乳汁、腎臓、筋肉および脂肪 (A 標識体) については、以降の分析に必要な十分量の試料が得られなかったため、抽出を繰り返した。

代謝物のパターン分析および同定 : 各試料を以下のように直接または抽出後、HPLC 法で代謝物のプロフィールを分析した。代謝物の同定は尿 (両標識体)、糞の抽出液 (A 標識体) および胆汁 (A 標識体) を用いて主に LC-MS/MS で行った。また、尿 (両標識体) および胆汁 (A 標識体) の単離画分も用いて LC-MS/MS で行った。コクロマトグラフィーは尿の単離画分、糞 (P 標識体) 並びに乳汁、肝臓、腎臓、筋肉および脂肪の濃縮抽出液 (両標識体) を用いて行った。他の試料中の代謝物の帰属は、尿および胆汁中の同定代謝物、標品および他の試験で同定された代謝物の保持時間、および二つの異なる HPLC 法を用いた溶出プロフィールから決定した。親化合物および代謝物の定量は一般に HPLC 法 2 (Luna Phenyl-Hexyl カラム) で、確認分析は HPLC 法 1 で行った。

尿 : プール (1-8 日) 尿試料は抽出することなく LSC、HPLC および LC-MS/(MS) で分析した。

HPLC 分析 : HPLC 法 2 で分析し、さらに A 標識体は HPLC 法 1 で確認分析を行った。尿試料と標品を用いた HPLC コクロマトグラフィーを種々のクロマトグラフィー条件下で行った。

分画 : HPLC 法 3 で A 標識体は 20 回、P 標識体は 10 回分析を繰り返したのち、標識体別に 10 ないし 11 画分を分取後、対応する画分をプールした。

LC-MS および LC-MS/MS 分析 : 各プール画分を濃縮後、 または に溶解し、LC-MS および LC-MS/MS で分析した。さらに、プール尿試料を直接 HPLC-MS で分析した。

糞 : プール (1-8 日) 糞試料は抽出前に試験抽出を 1 回、 または で行った。その後、均質化試料の一部を で 3 回抽出を繰り返し、抽出液をプールした。

HPLC 分析 : プール抽出液は HPLC 法 2 で分析した。確認分析は同じ試料を用い、HPLC 法 1 で行った。コクロマトグラフィーは P 標識体の同じ試料と標品を用い HPLC 法 2 で行った。

LC-MS および LC-MS/MS 分析 : プール 抽出液を濃縮後、 に溶解、遠心分離し HPLC-MS で分析した。

乳汁 : プール (投与 1-8 日) 乳汁試料は 3 回 で抽出後、遠心分離した (抽出 1)。上清液の一部を分取後、放射能を LSC で計測した。A 標識体の

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

Fluxapyroxad

抽出は再度繰り返した（抽出 2）。

HPLC 分析：A 標識体の 1 回目抽出液（抽出 1）は濃縮後、HPLC 法 2 の溶離液 A で定容後、HPLC 法 2 で分析した。P 標識体の抽出液はほとんど乾固するまで濃縮後、HPLC 法 2 の溶離液 A および (1:1) 混液に溶解した。その後、同混液を添加後、HPLC 法 2 で分析した。確認分析は同様に抽出/濃縮した試料（A 標識体抽出 2）又は同じ試料（P 標識体）を用い、HPLC 法 1 で行った。コクロマトグラフィーは同様の試料と標品を用い HPLC 法 2 で行った。

胆汁：プール（1-8 日）胆汁試料は抽出することなく LSC、HPLC（A 標識体のみ）で分析した。

HPLC 分析：HPLC 法 2 で分析した。

分画：HPLC 法 3 で 6 回分画を繰り返したのち、8 画分を分取後、対応する画分をプールした。

LC-MS および LC-MS/MS 分析：各プール画分をほとんど乾固するまで濃縮後、に溶解し、LC-MS および LC-MS/MS で分析した。さらに、プール胆汁試料を直接 HPLC-MS/MS で分析した。

肝臓：均質化試料の一部を で 3 回抽出を繰り返し、抽出液をプールした。同様の抽出を でも行った。

抽出後残渣の抽出および可溶化処理：A 標識体の場合、抽出残渣は で 2 回、次いで水で抽出した。水抽出後の残渣は Tris/HCl 緩衝液 (pH7) に再懸濁し、プロテアーゼを添加後、37°C で振盪/インキュベーションした。3.5 時間後、さらにプロテアーゼを添加し、一晚インキュベーションし、遠心分離した。残渣は 1M NaOH に再懸濁し、一晚室温でインキュベーションし、遠心分離した。

HPLC 分析：A 標識体のプール 抽出液は濃縮後、水を添加した。この濃縮液をカラム (Bakerbond SPE 1000mg C18) に添加し、 で溶出した。この精製 抽出液を HPLC 法 2 で分析した。P 標識体の濃縮液は濃縮乾固し、溶離液 A (HPLC 法 2) および (7:3) の混液に溶解し、HPLC 法 2 で分析した。確認分析は同様に濃縮した抽出液（A 標識体）又は同じ試料（P 標識体）を用い、HPLC 法 1 で行った。さらに、HPLC 分析およびコクロマトグラフィーは同様に濃縮した抽出液（A 標識体）又は同じ試料（P 標識体）と標品を用い HPLC 法 2 で行った。

プロテアーゼ処理液（A 標識体）はほとんど乾固するまで濃縮後、 に再溶解し、遠心分離後、HPLC 法 2 で分析した。

NaOH 抽出液はカラム (Bakerbond SPE 1000mg C18) に添加し、 で溶出した。この精製 抽出液は濃縮後、溶離液 A (HPLC 法 2) および (1:1) の混液に溶解し、HPLC 法 2 で分析した。

腎臓：均質化試料の一部を で 3 回抽出を繰り返し、各抽出液の放射能を LSC で計測後、抽出液をプールした。A 標識体についてはさらに、 で 3 回抽出し、プールした。

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

Fluxapyroxad

HPLC 分析 : A 標識体のプール 抽出液 (抽出 1) および P 標識体は濃縮乾固し、次いで、溶離液 A (HPLC 法 2) および (2:1) の混液に溶解して HPLC 法 2 で分析した。確認分析は同じ試料 (P 標識体) を用い、HPLC 法 1 で行った。さらに、A 標識体については濃縮 抽出液 (抽出 2) および同様に濃縮した 抽出液の HPLC 分析およびクロマトグラフィーは標品を用い HPLC 法 2 および HPLC 法 4b で行った。

筋肉 : 均質化試料の一部を で 3 回抽出 (抽出 1) を繰り返し、抽出液をプールした。A 標識体についてはさらに、 で 3 回抽出 (抽出 2) し、プールした。

HPLC 分析 : プール 抽出液 (抽出 2) はほとんど乾固するまで濃縮後 (A 標識体) 又は乾固後 (P 標識体)、水に溶解した。この抽出液をカラム (Bakerbond SPE 1000mg C18) に添加し、 で溶出した。A 標識体の精製抽出液 (抽出 2) は約 1mL まで濃縮し、約 2 倍量の溶離液 A (HPLC 法 2) を添加し、HPLC 法 2 で分析した。また P 標識体の精製 抽出液は約 4mL まで濃縮後、水 (1mL) で希釈した後、HPLC 法 2 で分析した。

確認分析は同じ抽出液、あるいは同様に抽出、濃縮した試料 (A 標識体抽出 1)、同様に濃縮した抽出液 (P 標識体) と標品を用い、HPLC 法 2 および 4a で行った。

脂肪 : 均質化試料の一部を で抽出 (抽出 1) 後、抽出残渣を 1 回 (A 標識体) 又は 2 回 (P 標識体) 抽出を繰り返し、抽出液はプールした。A 標識体については別の試料を用い、さらに、 で 1 回抽出 (抽出 2) した。また、同様の抽出を でも行った。

HPLC 分析 : 抽出液 (A 標識体 : 抽出 2 および P 標識体 : 抽出 1) は濃縮および/または乾固し、 および溶離液 A (HPLC 法 2) の混液 (1:1) に溶解した。この濃縮 抽出液 (抽出 2) を HPLC 法 2 で分析した。

確認分析は同じ抽出液 (A 標識体)、あるいは同様に濃縮した抽出液 (P 標識体) を用い HPLC 法 1 で行った。クロマトグラフィーは同様に抽出濃縮した抽出液 (A 標識体)、あるいは同様に濃縮した試料 (P 標識体) と標品を用い、HPLC 法 2 および HPLC 法 4b で行った。

保存安定性 : 全ての試料は用いるまで冷凍保存した。試験の開始時と終了時に抽出し HPLC で分析した。さらに、最初の抽出時の抽出液を冷凍保存後、再度分析した。これらのクロマトグラムを比較し、保存安定性について検討した。また、条件の異なる分析法で確認分析も行った。

試験結果 :

総残留放射能 (TRR) : 投与期間中の尿および糞中の濃度を表 1、乳汁中の濃度を表 2 に示す。

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

Fluxapyroxad

尿および糞（表 1）：尿中の濃度は A-標識体は 0.901-2.977mg/kg の範囲内にあり、8 日間の投与期間中比較的一定であった。P 標識体では 2.478-6.476mg/kg の範囲内にあり、投与 1 日から 2 日にかけて濃度の増加（2.779 から 4.384 mg/kg および 2.478 から 4.971 mg/kg）が認められ、その後の投与期間中比較的一定であった。

糞中の濃度は、A-標識体では 3.963-18.383mg/kg の範囲内にあり、8 日間の投与期間中比較的一定であった。P 標識体では 4.731-14.584mg/kg の範囲内にあり、投与 1 日から 2 日に濃度の増加（4.731 から 7.899 mg/kg および 7.584 から 13.235 mg/kg）が認められ、その後の投与期間中比較的一定であった。

表 1. 尿および糞中の TRR (原文 90-91 頁 Table 3-4)

試料	投与日	A-標識体		P-標識体	
		動物 1	動物 2	動物 3	動物 4
尿	1	2.120	1.394	2.779	2.478
	2	0.901	1.214	4.384	4.971
	3	1.694	1.707	5.361	3.747
	4	1.351	2.977	4.855	3.475
	5	1.726	2.465	4.775	4.222
	6	1.989	2.235	3.358	3.453
	7	2.454	2.350	4.450	3.809
	8	1.268	2.541	6.476	5.441
糞	1	9.036	3.963	4.731	7.584
	2	5.925	8.454	7.899	13.235
	3	8.241	8.414	7.426	13.214
	4	8.259	11.877	8.703	13.795
	5	12.064	11.357	9.889	12.176
	6	8.563	11.106	8.818	11.338
	7	15.313	18.383	10.047	12.084
	8	9.364	12.573	10.543	14.584

乳汁（表 2）：乳汁中の濃度は、A-標識体では午後の乳汁で mg/kg、午前の乳汁で mg/kg の範囲内にあった。P 標識体では、午後の乳汁で mg/kg、午前の乳汁で mg/kg の範囲内にあった。両標識体とも 8 日間の投与期間中比較的一定であった。

表 2. 乳汁中の TRR (mg/kg) (原文 92 頁 Table 5)

試料	採取時期 ¹	A-標識体		P-標識体	
		動物 1	動物 2	動物 3	動物 4
乳汁	投与 1 日				
	投与 2 日				
	投与 3 日				
	投与 4 日				
	投与 5 日				
	投与 6 日				
	投与 7 日				
	投与 8 日				

¹：例えば投与 1 日は 1 回目投与後から 2 回目投与までの 24 時間を意味する。

表中の数値 xx/xx：午後の乳汁中濃度/午前の乳汁中濃度

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

Fluxapyroxad

1-8 日プール尿、糞および乳汁中の TRR (表 3) : A 標識体では尿および糞からそれぞれ 23.82 および 59.43% TAR が排泄された。P 標識体では同様に 20.09 および 59.67% TAR が排泄された。これらのデータは投与後放射能の排泄は速やかで、かつほとんど完全に排泄されることを示している。

1-8 日プール試料中の TRR (濃度) は、A 標識体では尿で 1.857mg/kg、糞で 1.920mg/kg、乳汁で mg/kg であった。P 標識体では尿で 4.282mg/kg、糞で 1.763mg/kg、乳汁で mg/kg であった。尿、糞および乳汁中の濃度は投与期間中比較的一定であったため、8 日間のプール試料を用いて、代謝物の定量および同定を行った。

表 3. 1-8 日プール尿、糞および乳汁中の TRR (原文 93 頁 Table 6)

試料	A-標識体		P-標識体	
	%TAR ^a	mg/kg ^b	%TAR ^a	mg/kg ^b
尿	23.82	1.857	20.09	4.282
糞	59.43	1.920	59.67	1.763
乳汁				

^a: 代謝 1 のデータを引用。

^b: 乳汁および尿の比重は 1.0 g/L とし算出。

組織中の TRR (表 4) : 最終投与 24 時間以内に屠殺した組織中の TRR は、A 標識体では胆汁で 7.327mg/kg、肝臓で mg/kg、腎臓で mg/kg、脂肪で mg/kg、筋肉で mg/kg であった。

P 標識体では胆汁で 6.557mg/kg、肝臓で mg/kg、腎臓で mg/kg、脂肪で mg/kg、筋肉で mg/kg であった。

表 4 最終投与 24 時間以内に屠殺した組織中の残留放射能 (TRR)

(原文 94 頁 Table 7)

試料	A-標識体	P-標識体
	mg/kg	mg/kg
胆汁	7.327	6.557
肝臓		
腎臓		
肢/胸筋肉		
脂肪		

^a: 最終投与 23 時間後屠殺、採取。

残留の抽出性 (表 5) : 放射能の液体試料の直接計測あるいは均質化試料の一部試料の燃焼法による直接計測および溶媒可溶性残留 (ERR) と抽出後残渣の燃焼法による残留 (RRR) の合計に基づく算出 TRR の間に顕著な差が認められなかったため、以降のすべてのデータの計算には直接計測による TRR を 100%TRR とし用いた。

表 5. 残留の抽出性

(原文 96 頁 Table 9)

試料	A-標識体			抽出残渣			算出 TRR	備考
	TRR mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg		
A-標識体								
糞	1.920	1.284	66.9			n.m.	n.m.	試験抽出
				1.295	67.5	n.m.	n.m.	
		1.523	79.4			0.357	18.6	
乳汁								
肝臓								
腎臓								
筋肉								抽出 2
脂肪								抽出 2
								試験抽出
P-標識体								
糞	1.763	1.500	85.1			0.296	16.8	1.796
乳汁								
肝臓								
腎臓								
筋肉								
脂肪								

糞の抽出性： を用いた 1 回の抽出でほとんど差が認められなかった (66.9%TRR および 67.5%TRR)。そこで、 で 3 回抽出し、プール抽出液で 79.4%TRR (A 標識体) および 85.1%TRR (P 標識体) が抽出された。抽出後残渣には 18.6%TRR、0.357mg/kg (A 標識体)、16.8%TRR、0.296mg/kg (P 標識体) が含まれていた。

乳汁の抽出性は、 による抽出で A 標識体は %TRR、P 標識体は %TRR であった。抽出後残渣には %TRR、 mg/kg (A 標識体抽出 1)、 %TRR、 mg/kg (P 標識体) が含まれていた。

肝臓の抽出性： または (A 標識体のみ) で 3 回抽出した。抽出性は A 標識体では両溶媒でほとんど同じで低かった [%TRR () および ()]。P 標識体の 抽出性も %TRR と低かった。そこで、 抽出後の残渣 (A 標識体; mg/kg、 %TRR) を で 2 回抽出し、 %TRR が抽出された。次いで、水で抽出 (%TRR) したが、抽出性を高めることはできなかった。水抽出後の残渣 (mg/kg、 %TRR) をプロテアーゼ加水分解 (%TRR 遊離) し、次いで、アルカリ加水分解 (%TRR) を行った結果、ほとんどの放射能が遊離した。P 標識体の場合、 抽出後残渣には %TRR (mg/kg) の放射能が含まれていた。

腎臓の抽出性： で 3 回抽出し、両標識体とも抽出性は高かった (A 標識体で %TRR、P 標識体で %TRR)。 抽出後残渣には %TRR (A 標

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

Fluxapyroxad

識体) および %TRR (P 標識体) の放射能が含まれていた。そこで、A 標識体の腎臓を用いて で抽出した(%TRR) が、 の場合とほとんど差がみられなかった。

筋肉の抽出性: で 3 回抽出し、両標識体とも抽出性は高かった (A 標識体で %TRR、P 標識体で %TRR)。 抽出後残渣には %TRR (A 標識体) および %TRR (P 標識体) の放射能が含まれていた。

脂肪の抽出性: A 標識体の脂肪は で 2 回、 で 3 回抽出し、 (抽出 2) では %が、 抽出で %TRR が抽出され、 抽出液を代謝物の分析に用いた。P 標識体では で 3 回抽出し、合計で %TRR が抽出されたが、2 および 3 回目の抽出率(%および %TRR) と低かったので、初回の抽出液 (抽出 1: %TRR) のみ代謝物の分析に用いた。抽出後残渣には mg/kg (%TRR ; A 標識体) および mg/kg (%TRR ; P 標識体) 含まれていた。

代謝物の同定; 1-8 日のプール尿、糞および乳汁試料、並びに、2 頭の動物のプール組織の代謝物について分析した。

尿 (表 6) :

A 標識体の尿を前処理することなく直接 LC-MS/MS で分析し、以下の 代謝物が同定された。

保持時間 41.1 分の成分: 脱メチル、 -水酸化異性体の一つ ()

保持時間 45.6 分の成分: 共溶出する 2 成分で、 -水酸化体 () および -脱フッ素化、 -水酸化異性体の一つ ()

保持時間 48.8 分の成分: -水酸化異性体の一つ ()

保持時間 50.8 分の成分: 共溶出する 2 成分で、 -水酸化異性体の一つ () および脱メチル化体 ()

保持時間 53.2 分の成分: 水酸化異性体の一つ ()

さらに、HPLC 法 3 で分画し、濃縮画分から以下の成分が LC-MS/(MS) で同定された。

画分 Luna 01:

画分 Luna 02: 3 ピークが検出された。40.9 分のピークは Luna 01 の成分と分離が重なり、41.9 および 42.2 分で一部共溶出するピークは脱メチル化、 -脱フッ素化、水酸化異性体の一つ () と -二水酸化体 () と同定された。

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

Fluxapyroxad

画分 Luna 03 : 5 ピークが検出された。45.4 分の主要ピークは Luna 04 の共溶出する代謝物 () および () と分離が重なる成分として同定された。

44.6 および 44.8 分で一部共溶出するピークは脱メチル化中間体のグルクロン酸抱合体 () および脱メチル化、 -水酸化異性体の一つ () と同定された。

46.3 分のピークは脱メチル化体のグルクロン酸抱合体のメチルエステル () と同定された (P 標識体の尿試料から検出されたグルクロン酸抱合体 のメタノール精製過程に伴う人工産物と思われる。メタノール未使用では検出されなかった)。

画分 Luna 04 : 約 45 分で共溶出する 2 成分で、 -4-水酸化体 () および -脱フッ素化、 -水酸化体異性体の一つ () と同定された。

画分 Luna 05 : 3 シグナルが検出され、約 45.4 分のピークは Luna 04 の共溶出する代謝物 () および () と分離が重なる成分として同定され、46.7 分の主要ピークは脱メチル化、 -水酸化異性体の一つ ()、47.3 分のピークは -脱フッ素化、 -水酸化異性体の一つ () と同定された。

画分 Luna 06 : 4 ピークが検出され、約 47.4 分のピークは Luna 05 から同定された と分離が重なる成分として同定された。

48.8 分の主要ピークは -水酸化異性体の一つ ()、49.5 分のピークはその異性体構造の一つ () として同定された。

48.7 分の成分は帰属を決定できなかった。

画分 Luna 07 : 5 ピークが検出され、50.7 分のピークは Luna 06 および 08 から同定された および と分離が重なる成分として同定された。

48.5 分のピークは共溶出する 2 代謝物で 側鎖酸化かつ加水分解物 () および -水酸化体、 側鎖酸化かつ加水分解物 () として同定された。さらに、49.3 分のピークは と同定された。

画分 Luna 08 : 部分的に共溶出する 3 代謝物として検出され、 -水酸化異性体の一つ、 ()、脱メチル体 () および脱メチル化、 水酸化体 () として同定された。

画分 Luna 09 : 2 ピークが検出され、51.1 分の成分は脱メチル化、側鎖酸化かつ加水分解物 () および 53.0 分の主ピークは脱メチル化、 水酸化異性体の一つ () と同定された。

画分 Luna 10 : 構造を帰属できなかった。

画分 Luna 11 : 1 代謝物が検出され、脱メチル化、水酸化体 () と同定された。

HPLC 法 2 で同定、定量した結果、11 ピークが検出され、主要なピークは (mg/kg、 %TRR ; 構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TRR ; 構成比約 65 : 35)であった。その他に (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR ; 構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)が同定されたが、3 ピークは同定できなかった。

投与 1 および 2 日の尿試料を HPLC 法 1 で分析したが、1-8 日プール試料の代謝物のパターンとほとんど同じであった。

表 6. 尿の直接分析による代謝物の同定 (原文 97-98 頁 Table 10-11)

帰属	A-標識体			P-標識体		
	mg/kg	%TRR	%TAR	mg/kg	%TRR	%TAR
同定代謝物						
同定合計						
特徴付け						
その他 HPLC ピーク ^a						
同定/特徴付け合計						

^a: A 標識体投与試料において、 は A 標識体の MS 分析では同定できなかったが、P 標識体の対応画分を MS 分析して同定された。また、P 標識体投与試料において、 は P 標識体の MS 分析では同定できなかったが、A 標識体の対応画分を MS 分析して同定された。

^b: の比は A 標識体投与試料では約 65 : 35、P 標識体投与試料では約 70 : 30 あった。

^c: A 標識体投与試料では は微量成分で、 の比は約 94 : 6 であった。

^d: A 標識体投与試料では は微量成分で、 の比は約 94 : 6 であった。

^e: A 標識体投与試料では 3 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR) で、P 標識体投与試料では 7 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR) 検出された。

P 標識体の尿を前処理することなく直接 LC-MS/MS で分析し、以下の 9 代謝物が同定された。

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

Fluxapyroxad

保持時間 44.3 分の成分：脱メチル、
-水酸化異性体の一つ ()

保持時間 46.5 分の成分：脱メチル化体のグルクロン酸抱合体 ()

保持時間 48.0 分の成分：共溶出する 2 成分で、脱メチル化体のグルクロン酸抱合体 () および脱メチル、
-水酸化異性体の一つ ()

保持時間 48.4 分の成分：共溶出する 2 成分で、
-4-水酸化体 () および
-脱フッ素化、
-水酸化異性体の一つ ()

保持時間 49.5 分の成分：脱メチル化、
-水酸化異性体の一つ ()

保持時間 53.3 分の成分：共溶出する 2 成分で、
-水酸化異性体の一つ () および脱メチル化体 ()

保持時間 48.8 分の成分：脱メチル化、
水酸化体 ()

さらに、HPLC 法 3 で分画し、濃縮画分から以下の成分が LC-MS/(MS) で同定された。

画分 Luna 01: 1 シグナルが検出されたが、質量を帰属できなかった。

画分 Luna 02: 1 シグナルが検出され、
-水酸化体のグルクロン酸抱合体と同定された。

画分 Luna 03: 1 シグナルが検出され、脱メチル化、
-水酸化異性体の一つ () と同定された。

画分 Luna 04: 3 成分が検出された。42.0 分のピークは脱メチル化、
-脱フッ素化、
-二水酸化体 () と同定された。43.1 分と 50.6 分のピークは N-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体 () および脱メチル体 () ; 不安定な抱合体 () の分解により生成したと思われる) と同定された。

画分 Luna 05: 2 シグナルが検出され、保持時間約 45.4 分のピークは Luna 06 から共溶出する代謝物 () および () と分離が重なる成分として同定され、44.6 分のピークは脱メチル化、水酸化体のグルクロン酸抱合体 () と同定された。

画分 Luna 06: 1 シグナルが検出され、共溶出する 2 代謝物で、
-4-水酸化体 ()、および
-脱フッ素化、
-水酸化異性体の一つ () と同定された。

画分 Luna 07: 4 代謝物が検出され、45.1 分のピークは Luna 06 から共溶出する 2 代謝物 () および () と分離が重なる成分として同定された。46.5 分および 47.1 分のピークは脱メチル化、
-水酸化異性体の一つ ()、
-脱フッ素化、
-水酸化異性体の一つ () と同定された。

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

Fluxapyroxad

画分 Luna 08 : 1 シグナルが検出され、共溶出する 2 代謝物で、
-水酸化異性体の一つ()および 側鎖酸化かつ加水分解物()と同定された。

画分 Luna 09 : 3 シグナルが検出され、5 代謝物の構造が帰属された。45.5 分および 50.5 分のピークは共溶出する代謝物 () で Luna 06 および Luna 10 から分離が重なる成分として同定され、49.0 分の共溶出代謝物は
-水酸化異性体の一つ()および 側鎖酸化かつ加水分解物()と同定された。

画分 Luna 10 : 1 ピークが検出され、2 代謝物の構造が
-水酸化異性体の一つ()および脱メチル化体()として同定された。

画分 Luna 11 : 1 代謝物が検出され、脱メチル化、
水酸化体()と同定された。

HPLC 法 2 で同定、定量した結果 (表 6)、17 ピークが検出され、主要ピークは
(mg/kg、 %TRR ; 構成比約 70 : 30) であった。その他に
(mg/kg、 %TRR ; A 標識体では構成比約 94 : 6 で は微量成分であった)、
(mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR ; A 標識体の構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR および mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR) が同定されたが、7 ピークは同定できなかった。

糞 (表 7) :

代謝物の同定

A 標識体投与糞の 抽出液の LC-MS/(MS) による分析で以下の 10 代謝物が同定された。

保持時間 41.2 分の成分 : 脱メチル、
-水酸化異性体の一つ ()

保持時間 45.4 分の成分 :
-脱フッ素化、
-水酸化異性体の一つ
()

保持時間 45.5 分の成分 : 共溶出する 2 代謝物で
-水酸化体()および
-二水酸化体 ()

保持時間 46.8 分の成分 : 脱メチル化、
-水酸化異性体の一つ()

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

Fluxapyroxad

保持時間 50.6 分の成分： -水酸化体の一つ ()

保持時間 50.7 分の成分：脱メチル化体 ()

保持時間 54.9 分の成分：親化合物 (BAS700F)

保持時間 58.4 分の成分：脱メチル化、 側鎖酸化かつ加水分解物 ()

保持時間 59.3 分の成分：脱メチル化、 水酸化異性体の一つ ()

HPLC 法 2 で同定、定量した結果 (表 7)、12 ピークが検出され、主要なピークは (mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 65 : 35)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 9.5%TRR ; 尿における構成比約 94 : 6)であった。その他に親化合物 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)が同定されたが、微量の 6 ピークは同定できなかった。

P 標識体投与糞の 抽出液を HPLC 法 2 で同定、定量した結果 (表 7)、7 ピークが検出され、主要なピークは (mg/kg、 %TRR ; A 標識体の尿における構成比約 65 : 35)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 94 : 6)であった。その他に (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.036mg/kg、2.0%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)が同定されたが、残りの 1 ピーク (0.028mg/kg、1.6%TRR)は同定できなかった。

表 7. 糞の抽出性残留中の代謝物の同定

(原文 99-100 頁 Table 12-13)

帰属	A-標識体			P-標識体		
	mg/kg	%TRR	%TAR	mg/kg	%TRR	%TAR
同定代謝物						
親化合物	0.078	4.0	2.40	0.036	2.0	1.21
同定合計						
特徴付け						
その他 HPLC ピーク						
同定/特徴付け合計						
抽出後残渣						
合計						

^a: A 標識体投与試料では 6 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR)、P 標識体投与試料では 1 ピーク検出された。

乳汁 (表 8) :

A 標識体の乳汁は で 3 回抽出したが、抽出 1 に %TRR が含まれ、抽出 2 および 3 は <0.001mg/kg と微量であったので、抽出 1 のみ分析に使用した。HPLC 法 2 で同定、定量した結果、13 ピークが検出され、4 ピークが同定された。主要ピークは F008 (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.0015mg/kg、13.0%TRR)、 (mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TRR) であった。その他の微量の 9 ピークは同定できなかった。

P 標識体の乳汁の 抽出液 2 を HPLC 法 2 で同定、定量した結果、5 ピークが検出され、主要なピークは (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.0033mg/kg、19.8%TRR)、 (mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TRR) であった。残りの 1 ピーク (mg/kg、 %TRR) は同定できなかった。

表 8 乳汁 (投与 1~8 日のプール試料) 中の代謝物の同定

(原文 101-102 頁 Table 14-15)

帰属	A-標識体			P-標識体		
	mg/kg	%TRR	%TAR	mg/kg	%TRR	%TAR
同定代謝物						
親化合物	0.0015	13.0	0.013	0.0033	19.8	0.024
同定合計						
特徴付け						
その他 HPLC ピーク ^a						
同定/特徴付け合計						
抽出後残渣						
合計						

^a: A 標識体投与試料では 9 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR)、P 標識体投与試料では 1 ピーク検出された。

胆汁 (表 9) :

A 標識体投与胆汁を 前処理することなく直接 LC-MS/MS で分析し、3 シグナルが検出されたが、1 代謝物のみ -水酸化体のグルクロン酸抱合体 () と同定された。

さらに、HPLC 法 3 で分画し、濃縮画分から以下の成分が LC-MS/(MS) で同定された。

画分 Luna 01:2 シグナルが検出されたが、MS では構造を帰属できなかった。

画分 Luna 02:2 ピークが検出され、脱メチル化、 -水酸化体のグルクロン酸抱合体 () および のメチルエステル (メタノール精製過程における人工産物) として同定された。

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

Fluxapyroxad

画分 Luna 03: 2 シグナルが検出され、
-脱弗素化、
-水酸化体のグルクロン酸抱合体() および
のメチルエステル(メタノール精製過程における人工産物)として同定された。

画分 Luna 04: 3 シグナルが検出され、2 つはグルクロン酸抱合体のメチルエステル(メタノール精製過程における人工産物)として、他の1つは
-水酸化体のグルクロン酸抱合体()と同定された。

画分 Luna 05: 2 シグナルが検出され、Luna 08 から分離が重なる成分として
-水酸化体() が同定された。

画分 Luna 06: 2 シグナルが検出され、脱メチル化体() が同定された。

画分 Luna 07: 1 シグナルが検出され、脱メチル化、
水酸化体のグルクロン酸抱合体のメチルエステル() (メタノール精製過程における人工産物)として同定された(の遊離酸は検出されていない)。

画分 Luna 08: 1 シグナルが検出され、
-水酸化体() が同定された。

HPLC 法 2 で同定、定量した結果、7 ピークが検出され、
(mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR)、
(mg/kg、 %TRR) が同定されたが、残りの 3 ピークは同定できなかった。

投与 1 および 2 日の尿試料を HPLC 法 1 で分析したが、1-8 日プール試料の代謝物のパターンとほとんど同じであった。

表 9. 胆汁中の代謝物の同定 (原文 103 頁 Table 16)

帰属	A-標識体	
	mg/kg	%TRR
同定代謝物		
同定合計		
特徴付け		
その他 HPLC ピーク ^a		
同定/特徴付け合計		

^a: A 標識体投与試料では 3 ピーク(各ピーク mg/kg、 %TRR) 検出された。

肝臓 (表 10) :

A 標識体投与肝臓の 抽出液の HPLC 法 2 による分析で 11 代謝物が検出され、6 ピークが同定された。主要ピークは (mg/kg、 %TRR) であった。その他に (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.011mg/kg、3.2%TRR)、
(mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、

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

Fluxapyroxad

(mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 94 : 6) が同定された。その他の 5 ピークは同定できなかった。

P 標識体の肝臓の 抽出液 2 を HPLC 法 2 で同定、定量した結果、9 ピークが検出され、主要ピークは (mg/kg、 %TRR) であった。その他に (mg/kg、 %TRR)、 親化合物 (0.020mg/kg、 3.7%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR) も同定された。残りの微量 4 ピークは同定できなかった。

表 10. 最終投与 24 時間以内に屠殺した後肝臓中の代謝物の同定

(原文 104-105 頁 Table 17-18)

帰属	A-標識体		P-標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
同定代謝物				
親化合物	0.011	3.2	0.020	3.7
同定合計				
特徴付け				
その他 HPLC ピーク ^a				
同定/特徴付け合計				
抽出後残渣				
合計				
抽出後残渣の特徴付け				
抽出 1 および 2				
抽出液				
プロテアーゼ加水分解				
加水分解後残渣				
加水分解後残渣の NaOH 加水分解				
NaOH 加水分解物の洗液				
特徴付け合計				
同定合計				
特徴付け合計				
総合計				

^a: A 標識体投与試料では 5 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR)、P 標識体投与試料では 4 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR) 検出された。

抽出後残渣に多量の放射能が検出されたため、A 標識体の抽出残渣のプロテアーゼ加水分解を行った。上清を HPLC 法 2 で分析し、15 ピークが検出されたが、同定できなかった。

プロテアーゼ処理後の残渣を NaOH 処理し、同様に分析し、6 ピークが検出されたが、同定できなかった (各ピーク mg/kg、 %TRR)。

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

Fluxapyroxad

腎臓 (表 11) :

A 標識体投与腎臓の 抽出液の HPLC 法 2 による分析で 13 代謝物が検出され、11 ピークが同定された。主要ピークは (mg/kg、 %TRR)であった。その他に (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.0025mg/kg、7.0%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR ; 尿における構成比約 94 : 6)、 (mg/kg、 %TR)、 (mg/kg、 %TRR)が同定された。残りの 2 ピークは同定できなかった (各ピークは mg/kg、 %TRR)。

P 標識体投与腎臓の 抽出液の HPLC 法 2 による分析で、11 ピークが検出され、すべて同定された。

表 11. 最終投与 24 時間以内に屠殺した腎臓中の代謝物の同定

(原文 106-107 頁 Table 19-20)

帰属	A-標識体		P-標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
同定代謝物				
親化合物	0.0025	7.0	0.0040	5.4
同定合計				
特徴付け				
その他 HPLC ピーク ^a				
同定/特徴付け合計				
抽出後残渣				
合計				

^a: A 標識体投与試料では 2 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR) 検出された。

主要なピークは (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.004mg/kg、5.4%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (

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

Fluxapyroxad

mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)であ
った。

筋肉 (表 12) :

A 標識体投与筋肉の 抽出液の HPLC 法 2 による分析で 2 ピークが検出され、
(mg/kg、 %TRR)、親化合物 (0.0009mg/kg、 12.0%TRR)と同定された。

P 標識体では 1 ピークのみ検出され、 (mg/kg、 %TRR)と同定された。

表 12. 最終投与 24 時間以内に屠殺した筋肉中の代謝物の同定

(原文 108-109 頁 Table 21-22)

帰属	A-標識体		P-標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
同定代謝物				
親化合物	0.0009	12.0		
同定合計				
抽出後残渣				
合計				

脂肪 (表 13) :

表 13. 最終投与 24 時間以内に屠殺した脂肪中の代謝物の同定

(原文 110-111 頁 Table 23-24)

帰属	A-標識体		P-標識体	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
同定代謝物				
親化合物	0.0092	43.6	0.0084	34.1
同定合計				
特徴付け				
その他 HPLC ピーク ^a				
同定/特徴付け合計				
抽出後残渣				
合計				

^a: A 標識体投与試料では 6 ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR)、P 標識体投与試料では 14
ピーク (各ピーク mg/kg、 %TRR) 検出された。

A 標識体投与脂肪の 抽出液の HPLC 法 2 による分析で 9 ピークが検
出された。親化合物 (0.0092mg/kg、 43.6%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、

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

Fluxapyroxad

(mg/kg、 %TRR)が同定されたが、残りの6ピークは同定できなかった(各ピークは mg/kg、 %TRR)。

P 標識体投与脂肪も同様に分析し、19 ピークが検出され、5 ピークが同定された。

主要ピークは親化合物 (0.0084mg/kg、34.1%TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、

(mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、

(mg/kg、 %TRR)であったが、残りの14ピークは同定できなかった(各ピークは mg/kg、 %TRR)。

保存安定性：詳細な試料の分析時期について表14に示す。

表 14. 保存安定性

(原文 112 頁 Table 25)

試料	作業	目的	A-標識体			P-標識体		
			期間(日)			期間(日)		
			試料採取から抽出	抽出から分析	試料採取から分析	試料採取から抽出	抽出から分析	試料採取から分析
尿	無抽出	定量			297			5
		確認			65			
糞	抽出	定量	128	6	134	172	108	280
		確認	128	7	135			
乳汁	抽出1	定量	111	23	134			
	抽出2	確認	538	206	744			
	抽出	定量				182	119	301
		確認				182	271	453
		抽出液中安定性				182	4	186
	抽出液中安定性				182	238	420	
胆汁	無抽出	定量			384			
肝臓	抽出	定量	140	84	224	175	102	277
		確認	140	604	744	175	277	452
	プロテアーゼ加水分解	定量		6				
		確認		13				
	NaOH加水分解抽出	抽出液中安定性	140	468	608			
腎臓	抽出1	定量	140	122	262			
	抽出2	確認	538	206	744			
	抽出	定量				172	121	293
		確認				172	281	453
筋肉	抽出2	定量	555	61	616			
	抽出	定量				172	2	174
脂肪	抽出1	試料中保存安定性	295	5	300			
	抽出2	定量/保存安定性	596	13	609			
	抽出2	確認	596	148	744			
	抽出3	試料中保存安定性	729	12	741			
	抽出	定量				180	1	181
確認					180	273	453	

代謝物の定量に用いた A 標識体の糞、肝臓および腎臓の抽出液は試料採取 128-140 日の間に抽出し、抽出後 6-122 日の間(試料採取 9 ヶ月以内)に HPLC 法 2 で分析した。同様に乳汁の抽出液は試料採取 111 日後に調製し、抽出 23 日後に分析した。P 標識体の糞、肝臓、腎臓および筋肉の抽出液、乳汁および脂肪の抽出液は試料採取 172-182 日の間

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

Fluxapyroxad

に調製し、抽出後 2 日以内（筋肉および脂肪）又は抽出後 102-121 日の間（試料採取 10 ヶ月以内）に HPLC 法 2 で分析した。A 標識体の筋肉および脂肪を除いて両標識体とも最初の抽出は試料採取 6 ヶ月以内に行った。筋肉の抽出は試料採取 555 日後に行い、抽出 61 日後（A 標識体）および試料採取 172 日後に行い、抽出 121 日後（P 標識体）に分析した。

尿は試料採取後 297 日（A 標識体）又は 5 日（P 標識体）に分析し、胆汁（A 標識体）は 384 日に分析した。抽出液の再分析は、乳汁（P 標識体）は抽出 238 後に、肝臓（A 標識体）は抽出 468 日後に行った。脂肪（A 標識体）は最初に試料採取 295 日後に抽出（抽出 1）し、抽出 5 日後に分析した。別の一部試料を試料採取 596 日後に抽出（抽出 2）し、抽出 13 日後に分析した。さらに、別の一部試料を 729 日後に抽出（抽出 3）し、抽出 12 日後に分析した。最初の分析および再分析で得られたクロマトグラムを比較して、保存安定性を確認した結果、代謝物のパターンおよび濃度にほとんど差がないことから、残留は保存期間中に安定であったと判断された。

まとめ：

A 標識体および P 標識体を 12 mg/kg 飼料に相当する用量で泌乳ヤギに 8 日間反復投与した（分析試料は代謝 1 の試料を使用した）。

A 標識体および P 標識体投与放射能の排泄は速やかで、それぞれ投与 1-8 日のプール尿に 23.82% TAR および 20.09% TAR、糞に 59.43% TAR および 59.67% TAR が排泄された。プール乳汁中への排泄は少なく、%TAR (mg/kg) であった。

組織中の残留は肝臓（A 標識体： mg/kg、P 標識体： mg/kg）が最も高く、次いで腎臓（A 標識体： mg/kg、P 標識体： mg/kg）、脂肪（A 標識体： mg/kg、P 標識体： mg/kg）であり、筋肉（A 標識体： mg/kg、P 標識体： mg/kg）は最も少なかった。胆汁は 7.327mg/kg（A 標識体）および 6.557mg/kg（P 標識体）であった。

組織中放射能の抽出性は脂肪および腎臓が最も高く、次いで筋肉および糞が高かった。肝臓は約 30% TRR と低かった。抽出性は脂肪、腎臓および乳汁で最も高く、次いで糞が高かった。肝臓では 34% と低く、抽出したもののほとんど遊離しなかったため、残渣（68.8% TRR）をプロテアーゼ加水分解（25.3% TRR 遊離）およびアルカリ加水分解（38.3% TRR 遊離）したところ、ほとんどの放射能が遊離した。

親化合物は速やかに代謝され、未変化の親化合物は尿および胆汁では検出されなかった。親化合物は脂肪で 34-44% 検出されたが、糞、乳汁、および脂肪以外の組織では <20% TRR であった。乳汁および組織中の主要な代謝物は脱メチル体（ ）であり、次いで、糞、尿、腎臓および脂肪で（場合により）、糞で、乳汁で、胆汁および腎臓で、胆汁で および であった。代謝物のまとめ(%TRR)を表 15 に示した。

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

Fluxapyroxad

表 15. 代謝物のまとめ(%TRR)

太字は 10%TRR 以上の代謝物を示す。

標識体	代謝物	尿	糞	乳汁	胆汁	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
A	親化合物		4.0	13.0		3.2	7.0	12.0	43.6
P	親化合物		2.0	19.8		3.7	5.4		34.1

- a: の比は A 標識体投与試料では約 65 : 35、P 標識体投与試料では約 70 : 30 あった。
 b: A 標識体投与試料では は微量成分で、 の比は約 94 : 6 であった。
 c: A 標識体投与試料では は微量成分で、 の比は約 94 : 6 であった。

本剤は主に 2 つの主要経路、すなわち 1) の N-脱メチル化、2) の水酸化で代謝される。

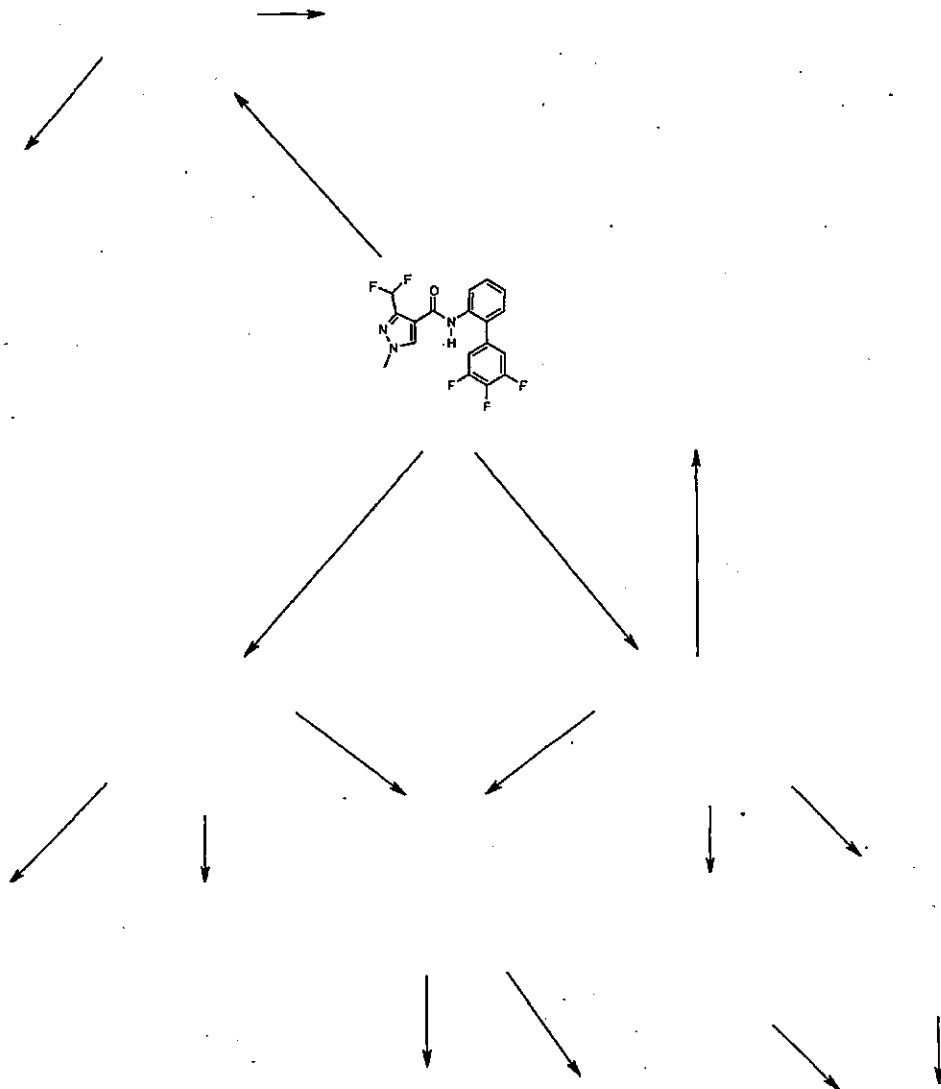
の水酸化も生じる。これらの反応、さらには N-脱メチル化および水酸化も伴い、グルクロン酸抱合する。さらに、変換経路として、CHF₂-基の酸化、次いで加水分解し、カルボキシル基へ変換する。N-脱メチル体のグルクロン酸化、の弗素原子の消失(おそらく水酸基への置換)等により、種々の代謝物を生じる。

A 標識体と P 標識体で代謝経路はほとんど同じであった。これらの代謝経路はラットおよび鶏と同様である。

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

Fluxapyroxad

ヤギにおける想定代謝経路は以下に示す。



のヤギにおける想定代謝経路

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

Fluxapyroxad

2-3. 産卵鶏における代謝(吸収、分布および排泄)試験

(資料 代-L3)

試験機関:

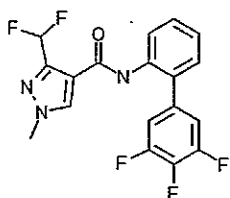
(GLP 対応)

報告書作成年:

供試標識化合物

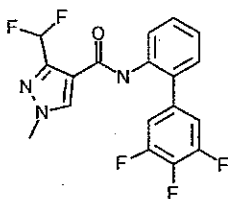
構造式:

-U-¹⁴C-標識体: の を ¹⁴C で均一に標識した標識体 (A-標識体と称する)



*C: ¹⁴C 標識部位

-¹⁵N-および -¹⁵N-標識体: 分子中のすべての N を ¹⁵N で標識した標識体 (N-標識体と称する)



*N: ¹⁵N 標識部位

化学名: 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*H*-(3', 4', 5'-トリフルオロフェニル-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (IUPAC)

純度: 標識体

略 称	A-標識体	N-標識体
比放射能 (MBq/mg)		
放射化学的純度 (%)	98.2	該当なし*
化学的純度 (%)	97.3	97.8

*: ¹⁵N は安定同位体のため

非標識体: 化学的純度 99.2%

標識部位選定理由: は一般的に安定であることから、 に標識した。

供試動物: 褐色レグホン雌 12羽、投与開始時 25週齢

投与開始時体重: 1712-2286g (平均 2082g)

試験方法：

投与液の調製：非標識体と ^{15}N -標識体を 1 : 1 (w:w) で混合し、所定量の ^{14}C -標識体を添加混合して比放射能を約 $\text{kBq}/\mu\text{g}$ ($\text{dpm}/\mu\text{g}$) とした。これにアセトン溶液を添加して溶解後、14 個に小分けし、各投与日に 1 個ずつ使用した。投与前に溶媒を蒸発させて、水溶性賦形剤 (0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC)) を添加、混合後、Cremophore EL および CMC 水溶液で定容して投与液とした。

投与方法および投与量：12 mg/kg 飼料に相当する投与液 1 g/100 g 飼料を午後に毎日、12 日間強制経口投与した。12 匹の平均実投与放射能は $\text{kBq}/\mu\text{g}$ ($\text{dpm}/\mu\text{g}$) であり、投与量は以下の通りであった。

	投与量
mg/動物/日	1.59
mg/kg 体重	0.76
mg/kg 飼料	11.5

投与量設定理由：ガイドライン要求に従って、12 mg/kg 飼料を選定した。

試料の採取および処置：本試験で採取した試料を用いて代謝物の検索を行った (資料 代-L4)。

排泄物：毎日 24 時間毎に採取、プールし、蒸留水 2000 g を添加して均質化した。

ケージ洗液：屠殺後に洗浄した。

卵：毎日午前 (投与前) および午後 (投与後) の 2 回、ただし、週末は 1 日に 1 回のみ採卵した。採取卵は 12 羽の卵を割り、均質化して毎日プールした。

組織：最終投与約 23 時間後に、麻酔下で瀉血屠殺し、胸肉、腿肉、卵、残りの脂肪 (Remainig fat) および腹部脂肪、血液、肝臓および胃腸管 (組織および内容物) を採取し、12 羽の組織をプールして 1 試料とした。心臓および肺は重量のみ測定した。

総残留放射能 (TRR) の測定：

上記のように採取・処理した各試料について、液体試料にはシンチレーションカウンタテルを添加して、放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で計測した。固体試料は燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して、液体試料と同様にして放射能を計測した。排泄物、血液、胃腸管 (組織および内容物)、卵、ケージ洗液の放射能を LSC で計測した。残りの試料は代謝試験 (資料 代-L4) に供した。

試験結果：結果は次表に示す。

一般状態の観察：馴化期間および投与期間中、行動および身体異常は認められず、体重、摂餌量および産卵数に実質上変化はみられなかった。屠殺時に肉眼的病理検査で異常は認められなかった。

馴化期間および投与期間中の平均摂餌量 (g/羽) および 産卵数 (個数/羽) を次表に示す。

	摂餌量 (g/羽)	産卵数 (個数/羽)
馴化期間	143	0.98
投与期間	141	1.00

排泄物、卵および組織中の残留；投与期間中の排泄物および卵の濃度の経時的変化および組織内残留放射能 (TRR) を次表に示す。

投与期間中の排泄物および卵の濃度の経時的推移 (原文 28、33 頁、Table 1、10)

試料採取時期	排泄物			卵	
	%TAR ^a	%DAR ^b	TRR ($\mu\text{g Eq/g}$)	%TAR ^a	TRR ($\mu\text{g Eq/g}$)
投与 1 日	6.21	70.4	4.735		
投与 2 日	6.55	77.9	6.016		
投与 3 日	7.26	86.6	6.404		
投与 4 日	7.69	92.8	6.593		
投与 5 日	6.95	89.6	5.439		
投与 6 日	7.73	92.1	6.481		
投与 7 日	7.83	94.2	7.086		
投与 8 日	7.29	90.2	6.126		
投与 9 日	7.05	83.9	7.617		
投与 10 日	7.70	94.8	6.688		
投与 11 日	7.41	88.2	5.570		
投与 12 日	6.45	75.0	7.355		
小計	86.12				
ケージ洗液	1.61				
排泄物+ケージ洗液	87.73				
卵					
血液					
肝臓					
胃腸管組織					
胃腸管内容物					
腿肉					
胸肉					
残りの脂肪					
腹部脂肪					
小計					
%TAR の合計					

^a : %TAR = 投与放射能の総量に対する排泄割合%

^b : %DAR = 日投与放射能に対する排泄割合%

^c : 再分析値は $0.210 \mu\text{g Eq/g}$ であった。

回収率：投与放射能 (TAR) に対する総回収率は 88.36%TAR であった。

排泄物：排泄物からケージ洗液を含め 87.73%TAR が回収され、総回収放射能の >99% が排泄物から回収された。毎日の投与放射能に対する回収率は 70.4-94.8%DAR の範囲にあり、排泄が速やかであることを示している。

卵：卵から %TAR が回収された。濃度は投与 1 日から投与 10 日まで増加し、その後の投与期間中比較的一定であり定常に達した。最低濃度は投与 1 日の $\mu\text{g Eq/g}$ であり、最高濃度は投与 12 日の $\mu\text{g Eq/g}$ 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

組織：最終投与 23 時間後に屠殺した採取組織中濃度は肝臓(%TAR、 $\mu\text{g Eq/g}$) が最も高く、脂肪(残りの脂肪および腹部脂肪)中の残留(%TAR および %TAR、 $\mu\text{g Eq/g}$)は非常に少なかった。胃腸管には 0.09%TAR(0.152 $\mu\text{g Eq/g}$)、胃腸管内容物には 0.22%TAR (0.795 $\mu\text{g Eq/g}$) 筋肉には %TAR(もも肉に $\mu\text{g Eq/g}$)、胸肉に $\mu\text{g Eq/g}$)、血液には 0.01%TAR(0.049 $\mu\text{g Eq/g}$)の放射能が含まれていた。分析した組織および臓器中に検出された放射能の合計は<0.5%TAR であった。

まとめ：

^{14}C -BAS 700F を産卵鶏に用量 12 mg/kg 飼料で 12 日間強制経口投与し、最終投与 23 時間後に屠殺した。投与放射能の排泄は速やかであり、回収放射能の 99%は排泄物から回収され実質上ほとんど完全に排泄された。卵の濃度は投与 10 日後には定常状態になった。食用の臓器および組織内の残留放射能は少なく、肝臓が $\mu\text{g Eq/g}$ と最も高かった。投与量の 0.5%以下が分析した組織および臓器中で検出された。検体の蓄積に関する示唆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 BASF ジャパン株式会社にある。

Fluxapyroxad

2-4. 産卵鶏における代謝試験

(資料 代-L4)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

代謝物の検索に用いた試料の由来：

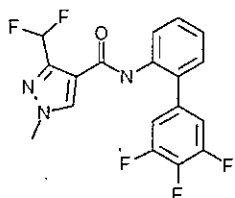
^{14}C -BAS 700F の を ^{14}C で均一に標識した標識体を産卵鶏に用量 12 mg/kg 飼料で 12 日間強制経口投与し、最終投与約 23 時間後に屠殺した産卵鶏（褐色レグホン雌 12 羽）における吸収、分布および排泄試験（資料 代-L3）で採取した試料を用いて、代謝物の検索を行った。

供試標識化合物

構造式：

-U- ^{14}C -標識体：
と称する)

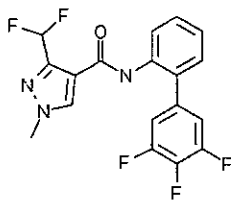
を ^{14}C で均一に標識した標識体 (A-標識体



*C : ^{14}C 標識部位

- ^{15}N -および
標識体 (N-標識体と称する)

- ^{15}N -標識体：分子中のすべての N を ^{15}N で標識した標



*N : ^{15}N 標識部位

化学名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-(3',4',5'-トリフルオロピフェニル-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (IUPAC)

純度：標識体

略 称	A-標識体	N-標識体
比放射能 (MBq/mg)		
放射化学的純度 (%)	98.2	該当なし *
化学的純度 (%)	97.3	97.8

* : ^{15}N は安定同位体のため

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

Fluxapyroxad

非標識体：化学的純度 99.2%

試験方法：

投与液の調製：非標識体と ^{15}N -標識体を 1:1 (w:w) で混合し、所定量の ^{14}C -標識体を添加混合して比放射能を約 $\text{kBq}/\mu\text{g}$ ($\text{dpm}/\mu\text{g}$) とした。これにアセトン溶液を添加して溶解後、14 個に小分けし、各投与日に 1 個ずつ使用した。投与前に、溶媒を蒸発させて、水溶性賦形剤 (0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC)) を添加・混合後、Cremophore EL および CMC 水溶液で定容して投与液とした。

平均実投与量：12 匹の平均実投与放射能は $\text{kBq}/\mu\text{g}$ ($\text{dpm}/\mu\text{g}$) で、投与量は以下の通りであった。

	投与量
mg/動物/日	1.59
mg/kg 体重	0.76
mg/kg 飼料	11.5

試料の採取・処理：

排泄物：毎日 24 時間毎に採取、プールし、蒸留水 2000 g を添加して均質化した。試験 1-12 日の均質化試料のそれぞれ約 5% をプールし、均質化した。

卵：毎日午前 (投与前) および午後 (投与後) の 2 回、ただし、週末は 1 日に 1 回のみ採卵した。採卵は 12 羽の卵を割り、均質化して毎日プールした。試験 7-12 日の均質化試料のそれぞれ約 20% および 40% をプールし、均質化した。

組織：最終投与 23 時間後に、麻酔下で瀉血屠殺し、肝臓、筋肉、脂肪を採取、12 羽の組織をプールして均質化した。

分析方法：

総残留放射能 (TRR) の測定：上記のように均質化した各試料を、室温で風乾し、燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して、シンチレーションカクテルを添加後、放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で計測した。また、抽出時の液体試料は直接、抽出残渣は室温で風乾後、燃焼法で放射能を計測した。

機器分析法：

HPLC 法 1：代謝物の定量、確認分析、代謝物の単離/同定、コクロマトグラフィーに使用。

カラム：Phenomenex Columbus C18 (ODS)

溶離液；A：(900+100+1)、

B：(900+100+1)

HPLC 法 2：確認分析、抽出液および試料中安定性の分析、代謝物の単離/同定、コクロマトグラフィーに使用

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

Fluxapyroxad

カラムの長さ、径および流速が HPLC 法 1 と異なる。

HPLC 法 4 : 確認分析に使用

HPLC 法 2 とグラジエントが若干異なる。

HPLC 法 5 : コクロマトグラフィーに使用

カラム : Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl カラム

溶離液 : A : (950+50+1)

B : (1000+1)

HPLC 法 6 : プロナーゼ加水分解後上清の確認分析、コクロマトグラフィーに使用。

HPLC 法 5 と液体シンチレーターセルとシンチレーターの流速が異なる。

HPLC 法 18 : 代謝物の単離/同定、コクロマトグラフィーに使用

カラム : Phenomenex Luna PFP カラム

溶離液 : A : (950+50+1)

B : (1000+1)

HPLC 法 19 : メタノールまたはアセトニトリル抽出液中の代謝物の定量、コクロマトグラフィーに使用。

HPLC 法 18 と液体シンチレーターセルとシンチレーターの流速が異なる。

LC-MS/(MS) : HPLC 法 1、HPLC 法 18、HPLC 法 5 の条件で MS/(MS) 分析を行い、単離代謝物について同定した。

代謝物の分画 : 各試料は以下の様に分画した。

排泄物 : 均質化試料を (3 回) および (2 回) で抽出、遠心分離後、それぞれ各上清をプールした。次いで、濃縮後、定容した。

濃縮 抽出液は乾固近くまで濃縮後、 に再懸濁後、HPLC 法 19 で分析し、同じ再懸濁液を HPLC 法 2 で確認分析した。

卵 : 均質化試料を および の混液 (1:1) (3 回)、次いで水 (2 回) で抽出、2 層を分離後、遠心分離して残渣を分離した。それぞれ各層をプールした。次いで濃縮後定容した。

濃縮 抽出液は乾固近くまで濃縮後、 あるいは および に再懸濁し、HPLC 法 19 又は HPLC 法 2 で分析した。

肝臓 : 卵と同様に抽出し、放射能を計測した。

濃縮 および 抽出液は乾固近くまで濃縮後、 あるいは および に再懸濁し、HPLC 法 19、HPLC 法 2 又 HPLC 法 1 で分析した。

非抽出性残渣の処理：

プロテアーゼ処理：溶媒抽出後の残渣はプロナーゼ含有トリス緩衝液(pH7.3)に懸濁し、一晚振盪培養後、遠心分離した。上清の容量を水で調整した。

SPEによる精製：プロテアーゼ処理後の上清は で前処理した SPE-Megabond elut C18 カラムに載せ、空隙容量を画分1、(9/1)、 (8/2)、 (2/8)、 および (25/75)で溶離し、それぞれ画分2、3、4、5 および 6 とした。各画分は各溶媒で用量を調整した。画分 2-4 および 6 をプールし、 で3回分配後、層別にプールした。 層および 層は濃縮した後、HPLC法1 および 6 で分析した。

極超音波抽出：残渣を (50/50)混液に懸濁し、極超音波処理を行った。次いで、遠心分離後、上清の容量を同混液で調整した。

筋肉：均質化腿肉試料を卵と同様に抽出後、 抽出液は濃縮後 および の混液(1:1)で分配し、2層を分離した。 層は で3回分配した。 層はプール後、 で分配抽出し、 層はプールした。次いで、濃縮後、各溶媒で容量を調整した。各層の残留量(0.006mg/kg)は少なかつたため、胸肉についてはそれ以上の分析をしなかつた。

濃縮 抽出液は乾固近くまで濃縮後、 あるいは および に再懸濁後、HPLC法19又はHPLC法1で分析した。

脂肪：均質化試料は筋肉と同様に抽出した。抽出液は乾固近くまで濃縮後、 あるいは および に再懸濁し、HPLC法19又はHPLC法4で分析した。

代謝物の単離、同定、定量：すべての試料について、試料は および の混液、次いで で抽出した。 抽出液は濃縮後、 および で分配した。 層が 層になるまで濃縮後、SPE-Megabond elut C18 カラムで分画し、さらにHPLCで分画/精製した。排泄物、卵および脂肪の単離/精製代謝物を用いLC-MS/MSによる同定を行った(排泄物の一部の画分は 同定のためにNMR分析に供した)。さらに、単離代謝物又は標品を用いてクロマトグラフィーを行い、保持時間および代謝物のパターンの比較でピークの帰属を決定した。定量は主としてHPLC法19で行い、確認分析はHPLC法2で行った。

保存安定性：全ての試料は用いるまで冷凍保存した。試験の開始時と終了時に抽出しHPLCで分析した。さらに、最初の抽出時の抽出液を冷凍保存後、再度分析した。これらのクロマトグラムを比較し、保存安定性について検討した。また、条件の異なる分析法で確認分析も行った。

試験結果：

排泄物および卵中の残留放射能濃度の経時的推移；投与期間中の排泄物および卵中の濃度を表 1 に示す。

表 1. 投与期間中の排泄物および卵中の濃度の経時的推移 (原文 57-58、Table 3-4)

試料採取時期	排泄物 (mg/kg)	卵 (mg/kg)
投与 1 日	4.735	
投与 2 日	6.016	
投与 3 日	6.404	
投与 4 日	6.593	
投与 5 日	5.439	
投与 6 日	6.481	
投与 7 日	7.086	
投与 8 日	6.126	
投与 9 日	7.617	
投与 10 日	6.688	
投与 11 日	5.570	
投与 12 日	7.355	

排泄物の濃度：濃度は投与期間中の平均でほぼ 6.3mg/kg 付近で変動（範囲 4.735—7.617mg/kg）していた。

卵の濃度：濃度は投与 1 日の mg/kg から投与 9 日の mg/kg に増加したが、その後の投与期間中は比較的一定で、定常状態に達していることを示唆している。

プール試料および組織の総残留放射能 (TRR)：排泄物（投与 1-12 日）および卵（投与 7-12 日）のプール試料および組織（肝臓、筋肉および脂肪）中の TRR を表 2 に示す。

排泄物から 86.12% TAR（ケージ洗液を除く）が回収され、排泄は速やかでほとんど完全に排泄された。投与 1-12 日の卵は 0.18% TAR と少なかった（代謝 3 より）。

組織中の残留は燃焼法および抽出法による TRR に大差はなかった。以降の報告は燃焼法による値を 100% TRR として計算した値である。

表 2. プール試料の直接燃焼および抽出画分の合計による TRR (原文 59-60、Table 5-6)

試料	総カウント数 (dpm/g)	燃焼による TRR (mg/kg)	抽出による TRR (mg/kg) ³	回収率%
排泄物 ¹		3.640	3.567	86.12
卵 ²				
肝臓				
腿肉				
胸肉				
脂肪				

¹：投与 1-12 日のプール試料で、ケージ洗液を除く。

²：投与 7-12 日のプール試料。

³：溶媒抽出性放射能 (ERR) と抽出後残渣中放射能 (RRR) の合計。

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

Fluxapyroxad

プール排泄物中の TRR が最も高く 3.64mg/kg (希釈および均質化に用いた水量で補正した時 6.45mg/kg ; 86.12%TRR)、プール卵中には mg/kg (投与 7-12 日の回収率 %TRR) であった。組織中の TRR は肝臓が最も多く mg/kg、脂肪は、腿肉は mg/kg、胸肉は mg/kg であった。

残留の抽出性；残留の抽出性について表 3 に示す。

表 3 残留の抽出性

(原文 62、Table 8)

試料 (7-12日)		燃焼 TRR	抽出							
			溶媒可溶性				残渣		TRR ⁴	回収率 ⁵
			1			ERR ²	RRR ³			
排泄物 (1-12日)	(mg/kg) (%TRR)	3.640	3.158 86.8	np np	0.070 1.9	3.228 88.7	0.339 9.3	3.567	98.0	
卵 (7-12日)	(mg/kg) (%TRR)									
肝臓	(mg/kg) (%TRR)									
腿肉	(mg/kg) (%TRR)									
脂肪	(mg/kg) (%TRR)									

- 1: 2: 溶媒可溶性放射能の合計 (ERR)
 3: 溶媒抽出残渣 (RRR) 4: ERR+RRR
 5: 溶媒抽出による TRR (ERR+RRR) / 燃焼による TRR x 100 (%)
 np: 該当の処理をしなかった

排泄物 (1-12 日プール試料) : および による抽出性 (88.7%TRR) は高く、ほとんどが で抽出された。抽出残渣は 9.3%TRR (0.339mg/kg) であった。回収率は 98.0%TRR であった。 抽出液 (86.8%TRR、3.158mg/kg) を用いて代謝物の定量を行った。

卵 (7-12 日プール試料) : の混液および による抽出性 (%TRR) は高く、ほとんどが で抽出された。抽出残渣は %TRR (mg/kg) であった。回収率は 100.8%TRR であった。抽出液 (%TRR、 mg/kg) を用いて代謝物の定量を行った。

肝臓 : の混液および による抽出性 (%TRR) は中程度であった。大部分が (%TRR) で抽出され、 (%TRR) および (%TRR) での抽出性は低かった。抽出残渣は %TRR (mg/kg) であった。回収率は 105.1%TRR であった。抽出液を濃縮し、代謝物の定量を行った。抽出残渣についても可溶化処理を行い残留の特徴付けを行った。

筋肉 : の混液および による抽出性 (%TRR) は高かった。大部分が (%TRR) で抽出され、 (%TRR) および (%TRR) での抽出性は低かった。抽出残渣は %TRR (mg/kg)

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

Fluxapyroxad

であった。回収率は 106.8%TRR であった。抽出液を濃縮し、
分配で脂肪を除き、層には微量の放射能（ %TRR）が検出され、
層から %TRR が回収された。この層を濃縮後、代謝物の定量を行った。

脂肪： の混液および による抽出性（ %TRR）は非常に高く、その大部分が（ %TRR）で抽出され、（ %TRR）および（ %TRR）での抽出性は低かった。抽出残渣は %TRR（ mg/kg）のみであった。回収率は 102.8%TRR であった。抽出液を濃縮し、分配で脂肪を除き、層には微量の放射能（ %TRR）のみで、層から %TRR が回収された。この層を用いて、代謝物の定量を行った。

代謝物の分布；排泄物、卵、肝臓、筋肉および脂肪中代謝物の分布をそれぞれ表 4、5、6、7 および 8 に示す。

排泄物（表 4）： 抽出液（86.8%TRR、3.158mg/kg）は乾固近くまで濃縮し、および に再懸濁後、HPLC 法 19 で分析/定量し、同じ再懸濁液を HPLC 法 2 で確認分析した。また、HPLC 法 2 で分画後、各画分を HPLC 法 18 でさらに分画した後、目的の画分を LC-MS/MS 分析に供した。さらに、単離 1 画分について NMR 分析を行った。同定された代謝物は以下のとおりである。

明確にピークを帰属できた代謝物：

- ・（ 脱メチル化、 部位不詳 1 水酸化、1 分子脱フッ素体）
- ・（ 分子部位不詳 1 水酸化、1 分子脱フッ素体）
- ・（ 脱メチル化、 分子部位不詳 1 水酸化体）
- ・（ に対してパラ位水酸化体）
- ・（ 脱メチル化体）
- ・（ 脱メチル化かつ水酸化体）
- ・（ 分子部位不詳 1 水酸化又はチオール基かつ 1 分子脱フッ素体）
- ・親化合物

微量成分で明確にピークを帰属できなかった代謝物：

- ・（ 分子部位不詳 1 水酸化又はチオール基又はメトキシ体）
- ・（ 分子部位不詳 2 水酸化体）

極微量検出された代謝物：

- ・（ 分子部位不詳 1 水酸化、1S-メチル化体）
- ・（ 分子部位不詳 1 水酸化かつシステイン抱合体）

同定された微量成分は HPLC 法 19 によるクロマトグラムで微量検出されたが、これらの代謝物の帰属を明確に決定できなかったため、表 4 には含めなかった。

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

Fluxapyroxad

HPLC 分析で 25 ピークが検出された。親化合物 (0.271mg/kg、7.4%TRR) の他に主要な代謝物として (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR; 両成分の比=約 75 : 25)、 (mg/kg、 %TRR) が同定され、その他に /未知物質/ (mg/kg、 %TRR; は MS で極微量検出されたのみで、 と未知物質比=55 : 45)、 (mg/kg、 %TRR) が同定された。さらに、投与溶液に由来する親化合物の 2 量体¹(mg/kg、 %TRR) が同定された。

合計で 58.5%TRR が抽出性画分から同定され、30.2%TRR が特徴付けされた。

表 4 排泄物 (投与 1-12 日のプール試料) 中の代謝物の分布 (原文 63、Table 9)

帰属	mg/kg	%TRR
総残留放射能 (TRR)	3.640	100
抽出性放射能 (ERR)	3.228	88.7
抽出液から同定 ¹		
親化合物	0.271	7.4
親化合物 2 量体		
同定物質合計	2.130	58.5
ERR から特徴付け		
抽出液から HPLC による特徴付け ⁴	1.028	28.3
抽出液	0.070	1.9
ERR の特徴付け合計	1.098	30.2
ERR の同定/特徴付け合計	3.228	88.7
抽出残渣	0.339	9.3
総合計	3.567	98.0

¹: HPLC 法 19 で分析

²: HPLC 法 19 で共溶出し分離できなかったが、HPLC 法 02 では /未知物質は分離し、その比は 55 : 45 であった。 は MS で極微量検出された。

³: HPLC 法 19 で共溶出し分離できなかったが、HPLC 法 02 では の比は 75 : 25 であった。

⁴: 18 ピークが検出され、それぞれ %TRR であった。

卵 (表 5) : 抽出液をさらに で分配後、SPE で分画した。その 2 画分を濃縮後、HPLC 法 2 で分画し、8 および 3 画分を得た。主要ピークに相当する画分を LC-MS/MS で分析し、 (に対してパラ位水酸化体)、 (グルクロン酸抱合体)、 (脱メチル化体) および親化合物を同定した。さらに別の画分を精製し、親化合物の 2 量体を同定した。

HPLC 分析で 8 ピークが検出された。親化合物 (0.009mg/kg、11.8%TRR) の他に主要な代謝物として (mg/kg、 %TRR) が同定され、その他に (

¹: 鶏の分析試料の HPLC 法 19 および 2 で検出され、卵から単離された試料の LC-MS/MS で親化合物の 2 量体として同定された。この化合物は投与溶液由来の物質であると同定され、供試化合物の総量の約 1.2%に相当する。鶏への総投与量 229mg に対し、2 量体は約 2.7mg である。各試料中で同定された 2 量体の量を考慮して 2 量体の量を再計算したところ、値はよく一致していた。投与液中の 2 量体の存在は LC-MS/MS でも確認されている。

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

Fluxapyroxad

mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR)が同定された。さらに、投与溶液に由来する親化合物の 2 量体 (mg/kg、 %TRR)が同定された。

合計で 81.9%TRR が抽出性画分から同定され、9.3%TRR が特徴付けされた。

表 5 卵（投与 7-12 日のプール試料）中の代謝物の同定 (原文 64, Table 10)

帰属	mg/kg	%TRR
総残留放射能 (TRR)		
抽出性放射能 (ERR)		
抽出液から同定 ¹		
親化合物	0.009	11.8
親化合物 2 量体 同定物質合計		
ERR から特徴付け		
抽出液から HPLC による特徴付け ¹		
抽出液		
抽出液		
ERR の特徴付け合計		
ERR の同定/特徴付け合計		
抽出残渣		
総合計		

¹: HPLC 法 19 で分析

肝臓（表 6）：

および はラット糞の 抽出液と肝臓の濃縮 層の HPLC 法 2 および 5 を用いたコクロマトグラフィーで同定された。また、 および は鶏の排泄物から単離した代謝物と肝臓の 抽出液の HPLC 法 19 および 1 を用いたコクロマトグラフィーで同定された。さらに、肝臓の濃縮 層を用いたコクロマトグラフィーを、鶏の排泄物から単離した (および)、ラット糞から単離した を用いて HPLC 法 19 および 18 で 行い、 の存在と の存在しないことを確認した。親化合物と の帰属は排泄物からすでに同定した代謝物との保持時間の比較および HPLC 溶出パ ターンの比較で決定した。

HPLC 法 19 による分析で 28 ピークが検出された。親化合物 (0.002mg/kg、 0.9%TRR)の他に、主要な代謝物として (mg/kg、 %TRR)、 (mg/kg、 %TRR; 両成分比=約 70 : 30)、 (mg/kg、 %TRR)、 /未知物質 / (mg/kg、 %TRR; および/または : 未知物質比=約 70 : 30)が、微量代謝物として (mg/kg、 %TRR)が同定 された。投与溶液に由来する親化合物の 2 量体 (mg/kg、 %TRR)も同定され た。

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

Fluxapyroxad

合計で抽出性画分から 26.0%TRR が同定され、39.4%TRR が特徴付けされた。

抽出残渣のプロテアーゼ処理で、残渣中放射能の半分以上が遊離し、遊離放射能の
分画、抽出、精製を行った結果、上清から 1 代謝物が鶏の排泄物から単離した

との HPLC 法 1 および 6 によるコクロマトグラフィーで (mg/kg、

%TRR) として同定された。残りの残渣の極超音波処理で 4.7%TRR (0.010mg/kg) が

遊離した。溶媒抽出後残渣のプロテアーゼおよび極超音波処理で

0.056mg/kg (26.8%TRR) が遊離した。

表 6 最終投与 23 時間後肝臓中の代謝物の同定

(原文 65、Table 11)

帰属	mg/kg	%TRR
総残留放射能 (TRR)		
抽出性放射能 (ERR) ¹		
抽出液から同定		
親化合物	0.002	0.9
親化合物 2 量体		
同定物質合計		
ERR から特徴付け		
アセトリル抽出液から HPLC による特徴付け ⁴		
イソキソン抽出液		
水抽出液		
水抽出液の遠心分離後残渣		
ERR の特徴付け合計		
ERR の同定/特徴付け合計		
抽出残渣 (RRR)		
RRR から遊離した画分		
プロテアーゼ処理後の上清から同定		
F063		
RRR から同定合計		
RRR から特徴付け		
プロテアーゼ処理後の上清から HPLC による特徴付け ⁵		
極超短波抽出による RRR から特徴付け		
特徴付け合計		
RRR の同定/特徴付け合計		
最終残渣		
総合計		

¹: 抽出性残留放射能 () 及び 抽出画分の合計)

²: HPLC 法 19 で共溶出し分離できなかったが、HPLC 法 02 では /未知物質は分離し、その比は 70:30 であった。しかし、 はないとは言えない。

³: HPLC 法 02 で と の比は 70:30 であった。

⁴: 21 ピークが検出され、それぞれ %TRR であった。

⁵: HPLC 法 1 で分析

筋肉（表 7）：

は鶏の排泄物から単離同定された代謝物との HPLC 法 18 を用いたコクロマトグラフィーでも帰属を決定された。親化合物、 および親化合物の 2 量体の帰属は、標品および排泄物から既に同定された代謝物との保持時間の比較および HPLC 法 18 および 2 による溶出パターンの比較で決定した。

HPLC 法 19 による分析で 13 ピークが検出された。親化合物 (0.0011mg/kg、 11.7%TRR) の他に、主要な代謝物として (mg/kg、 %TRR)、投与溶液に由来する親化合物の 2 量体 (mg/kg、 %TRR) が、微量代謝物として (mg/kg、 %TRR) も同定された。

合計で抽出性画分から %TRR が同定され、 %TRR が特徴付けされた。

表 7 最終投与 23 時間後、筋肉中の代謝物の同定 (原文 67、Table 12)

帰属	mg/kg	%TRR
総残留放射能 (TRR)		
抽出性放射能 (ERR)		
抽出液から同定 ¹		
親化合物	0.0011	11.7
親化合物 2 量体		
同定物質合計		
ERR から特徴付け		
抽出液から HPLC による特徴付け ²		
抽出液		
抽出液		
ERR の特徴付け合計		
ERR の同定/特徴付け合計		
抽出残渣 (RRR)		
総合計		

¹: HPLC 法 19 で分析

²: 9 ピークが検出され、それぞれ %TRR であった。

脂肪（表 8）：

F008 および親化合物は脂肪の 抽出液を精製した試料から LC-MS/MS で同定され、また鶏の排泄物から単離同定された代謝物との HPLC 法 18 を用いたコクロマトグラフィーでも帰属が決定された。 および親化合物の 2 量体の帰属は、標品および排泄物から既に同定された代謝物との保持時間の比較および HPLC 法 19 および 2 による溶出パターンの比較で決定した。

HPLC 法 19 による分析で 5 ピークが検出された。親化合物 (0.023mg/kg、 38.5%TRR) の他に、主要な代謝物として (mg/kg、 %TRR)、微量代謝物として (mg/kg、 %TRR) が同定された。、投与溶液に由来する親化合物の 2 量体 (mg/kg、 %TRR) も同定された。

合計で抽出性画分から %TRR が同定され、 %TRR が特徴付けされた。

表 8 最終投与 23 時間後、脂肪中の代謝物の同定 (原文 68、Table 13)

帰属	mg/kg	%TRR
総残留放射能 (TRR)		
抽出性放射能 (ERR)		
抽出液から同定 ¹		
親化合物	0.023	38.5
親化合物 2 量体		
同定物質合計		
ERR から特徴付け		
抽出液から HPLC による特徴付け		
抽出液		
抽出液		
ERR の特徴付け合計		
ERR の同定/特徴付け合計		
抽出残渣 (RRR)		
総合計		

¹: HPLC 法 19 で分析

代謝物の安定性；残留の保存安定性の分析に係る試料の詳細を表 9 に示した。

表 9. 残留の保存安定性

(原文 69、Table 14)

試料	作業	目的	期間 (日)		
			試料採取から抽出	抽出から分析	試料採取から分析
排泄物	抽出 1	定量	51	126	177
		確認	51	20	71
	抽出 1 (再分析)	抽出液中安定性	51	428	479
卵	抽出 1	定量	63	83	146
		確認	63	9	72
	抽出 2 (再分析)	抽出液中安定性	184	292	476
	抽出 4	試料中安定性	462	15	477
肝臓	抽出 1	定量	63	114	177
		確認	63	8	71
	抽出 2 (再分析)	抽出液中安定性	189	279	468
	抽出 3	試料中安定性	462	20	482
筋肉	抽出 2	定量	181	24	205
		確認	181	56	237
	抽出 2	抽出液中安定性	181	95	276
脂肪	抽出 1	確認	120	16	136
	抽出 2	定量	282	6	288

各試料中の最初の抽出は試料採取後 4 ヶ月以内に行った。さらに、代謝物の単離・同定用の抽出は試料採取後 5-11 ヶ月以内に行った。抽出液の HPLC 法 19 による分析は抽出後 6-126 日に、また HPLC 法 2 による確認分析を抽出後 6-20 日に行った。HPLC 法 19 による定量分析は確認分析よりも遅く、また、2 あるいは 3 回目の抽出液を用いて行われているが、HPLC 法 19 の開発が遅かったためである。

最初の分析と冷凍保存後試料分析の HPLC クロマトグラムを比較した結果、極めて類似の代謝物パターンを示しているため、保存中安定であったと考えられた。

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

Fluxapyroxad

代謝経路：

本剤は主に 1) の水酸化、2) の脱フッ素化、3) 水酸基のグルクロン酸抱合、4) の N-脱メチル化、5) グルタチオン誘導体との抱合で代謝される。 の水酸化も生じる。

まとめ：

¹⁴C-BAS 700F を産卵鶏に用量 12 mg/kg 飼料で 12 日間強制経口投与し、最終投与 23 時間後に屠殺した。投与放射能の排泄は速やかであり、回収放射能の 99% は排泄物から回収され、実質上ほとんど完全に排泄された。投与 1-12 日プール排泄物から 86.12% TAR (3.640mg/kg)、投与 7-12 日プール卵試料から %TAR (mg/kg) (投与 1-12 日では %TAR) が検出された。組織内の残留放射能は少なく、肝臓が mg/kg、筋肉が mg/kg、脂肪が mg/kg であった。

または での抽出性はプール排泄物および卵、脂肪では高く (%TRR)、筋肉 (約 %TRR)、肝臓 (約 %TRR) と低かった。 (約 %TRR) および (肝臓は約 %TRR、その他の試料は約 %TRR) の抽出性は低かった。

鶏のすべての分析試料から親化合物の 2 量体が同定されたが、これは投与液に由来する汚染物質であり、鶏の代謝物ではなかった。したがって、それぞれの試料から検出された 2 量体の量を考慮して各代謝物の %TRR を再計算した値を表 10 に示した。表 10 に示すように親化合物、 および (および/または) はすべての試料から検出された。 および/又は は排泄物、卵および肝臓から、 および は排泄物および肝臓から検出された。 は肝臓の溶媒抽出後残渣のプロテアーゼ処理上清から検出された。

表 10. 各代謝物のまとめ

代謝物	排泄物	卵	肝臓	腿肉	脂肪
親化合物	0.271 (7.5)	0.009 (13.5)	0.002 (1.0)	0.0011 (17.6)	0.023 (63.3)
未知物質					

数値は上段は mg/kg、下段の () 内は代謝物ではない親化合物の 2 量体を除いて再計算した %TRR。

ni : 同定できなかった。 nq : 定量できなかった。

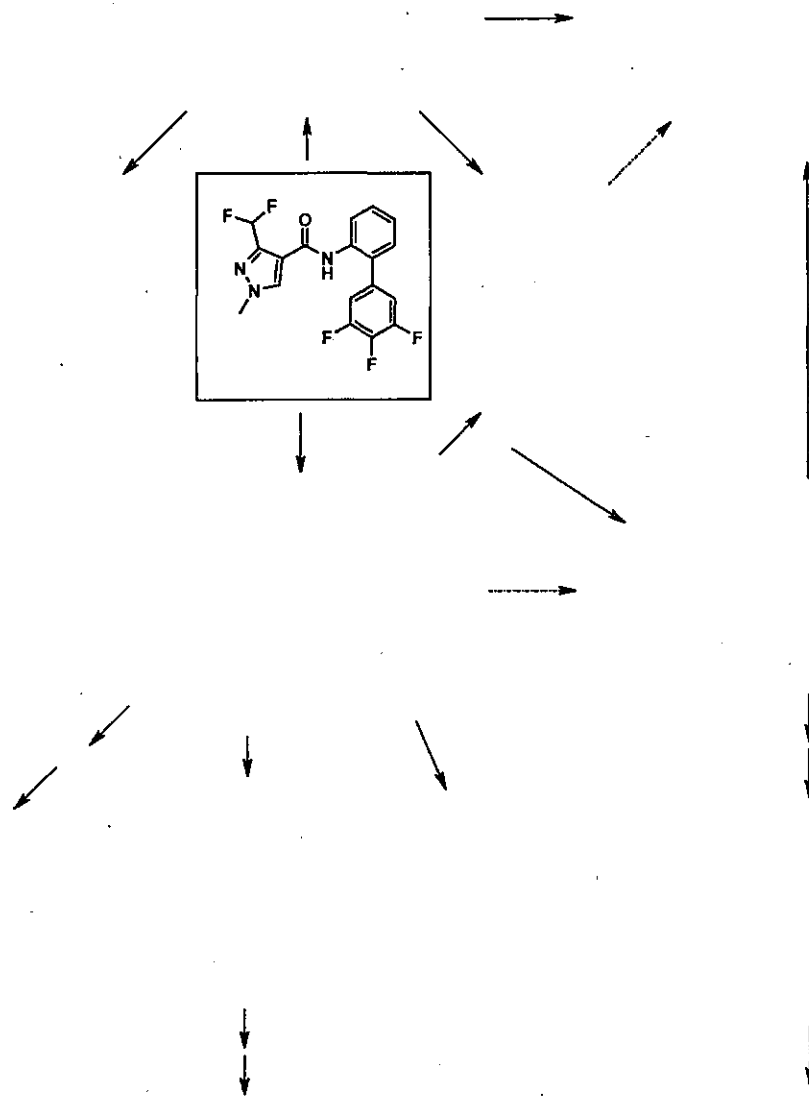
¹ : および未知物質は HPLC 法 19 では共溶出し分離しなかった。 と未知物質は HPLC 法 2 では分離し、その比は 55 : 45 であった。 は MS で極微量検出された。

² : HPLC 法 19 では共溶出し分離できなかったが、HPLC 法 02 では /未知物質は分離し、その比は 70 : 30 であった。しかし、 はないとは言えない。

³ : HPLC 法 19 で共溶出し分離できなかったが、HPLC 法 02 では の比は 75 : 25 であった。

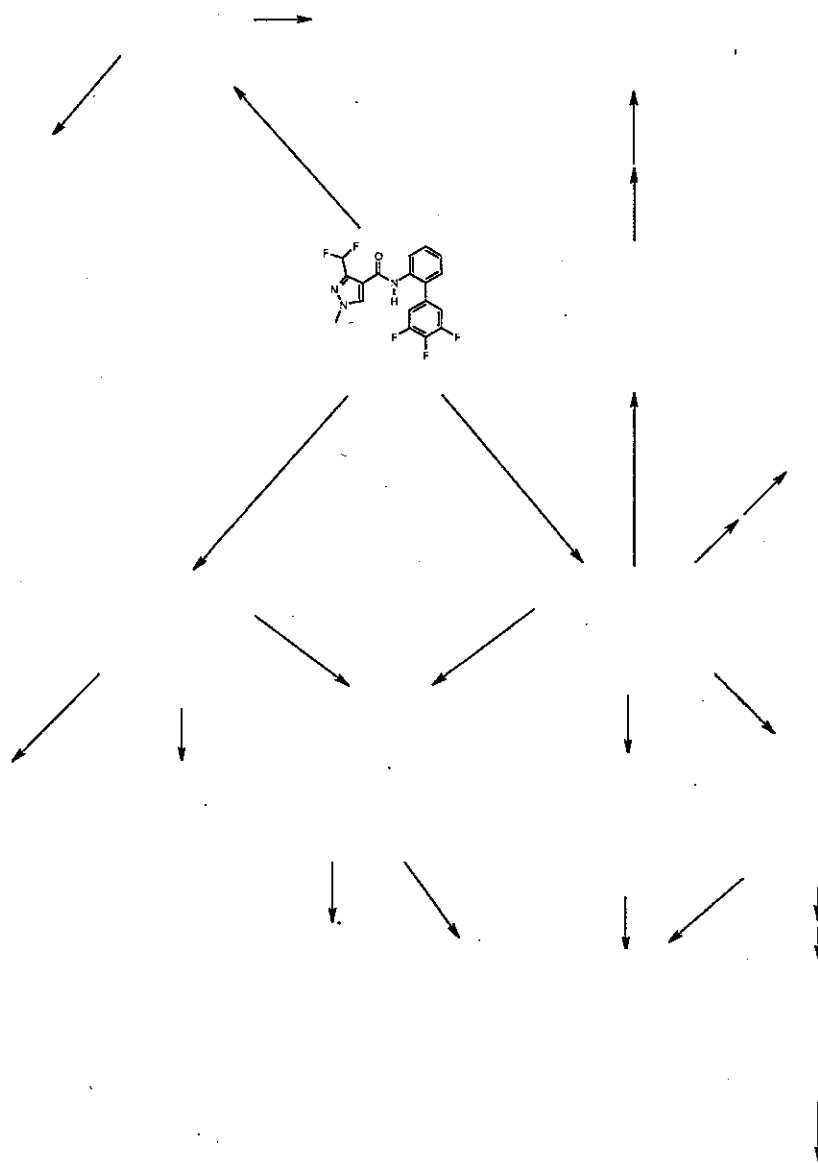
⁴ : HPLC 法 02 で の比は 70 : 30 であった。

鶏における想定代謝経路を次頁に示す。



の鶏における想定代謝経路

- ¹: 本試験では同定されていない、推定中間体
- ²: はアミノ基に対してパラ位が水酸化されていることが¹H-NMRで確認された。
- ³: これらの代謝物は極微量でLC-MS/MSで同定されたが、明らかなHPLCピークが得られなかったので、代謝物の定量表には含まれていない。



フルキサピロキサドの家畜における推定代謝経路

G:ヤギ、H:鶏

