

## 1. 動物における動態と代謝試験

### (1) ラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)

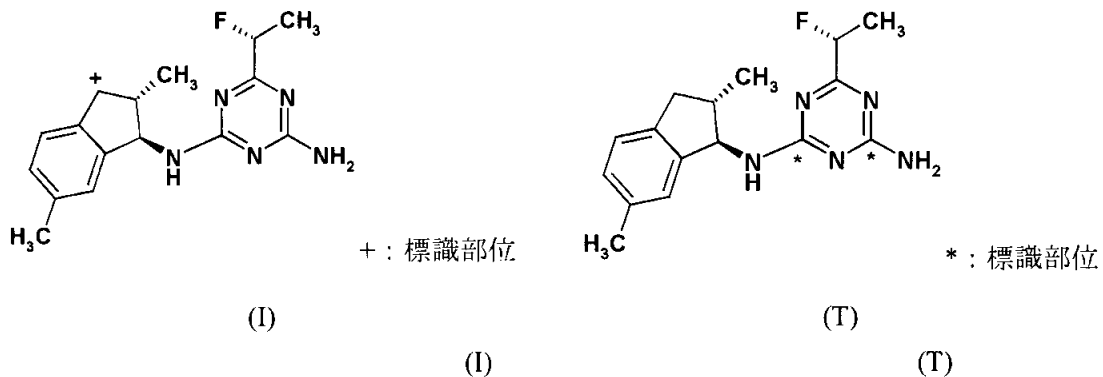
(資料番号：1)

報告書作成年：2008年[GLP対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]

[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。各環特有の代謝物の生成が確認できるように、本試験ではそれぞれの環を標識した(申請者注)。

#### 【方法】

##### 1. 動物

約10週齢(体重約200~300g)の雄ラット(系統：Wistar Hanover)を受領後、最低7日間馴化した後1群4~5匹に群分けし、投与した。投与時の体重は186~307gであった。

##### 2. 試験群及び投与用量(表1)

所定量のインダジフラムが投与できるように、適切な量のインダジフラムを食用菜種油に懸濁して投与懸濁液を調製し、ラットに1回経口投与した。投与後、低用量投与群(LDE)ではラットを個別に代謝ケージに収容し、胆汁排泄群(BCE)では拘束し、経時的に排泄物試料を採取した。なお、各標識化合物は非標識化合物で4.22倍(I-LDE、T-LDE実験)または5.6倍(I-BCE、T-BCE実験)に希釈後使用した。投与量は分析に十分な感度が得られる量とした(申請者注)。

表1 試験群及び各試験群における調査項目

試験群 記号	性/ 匹数	投与用量 (mg/kg bw)	投与 回数	投与 経路	標識 位置	試験 期間	採取試料
I-LDE	雄 / 4	11.50	1	経口	I	3日	呼気、尿、糞、臓器・組織、残 体
T-LDE	雄 / 4	14.98	1	経口	T	3日	
I-BCE	雄 / 4	14.00	1	経口	I	2日	胆汁、尿、糞、臓器・組織、残 体
T-BCE	雄 / 5	13.35	1	経口	T	2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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 試料採取

放射能標識インダジフラムを投与後、それぞれの試料を各動物から採取した。

**尿：**各個体から個別に尿を採取した。下表に示す間隔で採尿器を取り替えた。

**糞：**下表に示す間隔で各個体から個別に採取した。

**胆汁：**下表に示す間隔で各個体から個別に採取した。

表 2 試料採取間隔

試料	
尿	0-6, 6-12, 12-24, 24-48 及び 48 - 72(LDE)時間後
糞	0-24, 24-48 及び 48 - 72(LDE)時間後
胆汁	0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-24, 24-30 及び 30-48 時間後

**臓器及び組織：**投与から所定時間後に動物を屠殺・解剖した後、以下に示す臓器及び組織を採取した：骨、脳、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、皮膚、脾臓、精巣、甲状腺および血液。

**呼気：**LDE実験においては投与後 48 時間呼気をエチレングリコールおよびNaOH溶液トラップに通し揮発性有機物質およびCO<sub>2</sub>の生成を調べた。

### 4. 分析

#### (1) 放射エネルギーの測定

尿、胆汁およびケージ洗浄液等の液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)で直接、放射能を測定した。

糞(均質化後)、臓器・組織及び胃腸管(均質化後)はオキシダイザーで燃焼後、LSC で放射能を測定した。血液は燃焼皿にピペットで移した後、燃焼分析した。

残体は水酸化カリウムエタノール溶液で溶解後、LSC で放射能を測定した。

#### (2) クロマトグラフィーによる代謝物の分析

尿及び糞をそれぞれ混合後、一部を分析に用いた。糞については抽出後に分析した。胆汁も半量ずつを混合後、分析に用いた。

尿中、糞抽出液中あるいは胆汁中の代謝物を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析し、標準物質とのクロマトグラフィーあるいは他の試験で認められた保持時間との比較ならびに質量分析及び/あるいはNMR等の機器分析により同定した。

### 【結果】

#### 1. 排泄及び吸収(表 3)

放射能の回収は投与量の約 101~111%であり、放射能の回収は良好であった。総排泄量は投与量の 97~107%であり、大部分(投与量の 84%以上)が投与後 24 時間に排泄された。

LDE 群では尿から約 35~38%、糞からは約 62~70%が排泄された。BCE 群では尿から約 37~49%、糞から約 10~20%、胆汁から約 38~48%が排泄された。屠殺時の動物体における残留量は少なかった(LDE 群で 0.2%、BCE 群で 4~5%)。BCE 群の尿、胆汁への排泄量および組織中残留量から計算される吸収率は 90.1~90.7%であった。

呼気から放射能は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3 排泄物及び動物体における放射能残留 (投与量に対する割合%)

試験群 標識 投与用量 <sup>a</sup> (mg/kg) 屠殺時間	I-LDE I 11.50 72	T-LDE T 14.98 72	I-BCE I 14.00 48	T-BCE T 13.35 48
呼吸	<0.1	<0.1	実施せず	実施せず
ケージ洗浄液	1.1	1.5	0.1	0.1
尿 計	38.1	34.6	37.0	48.8
0-12時間	27.9	24.4	25.5	32.6
12-24時間	8.8	8.4	7.2	14.9
24-48時間	1.3	1.6	4.3	1.3
48-72時間	0.1	0.2	実施せず	実施せず
糞 計	62.2	70.4	20.4	10.3
0-24時間	47.4	56.9	16.1	7.4
24-48時間	14.0	12.7	4.3	2.9
48-72時間	0.8	0.8	実施せず	実施せず
胆汁 計			48.3	37.9
0-12時間	実施せず	実施せず	38.2	26.0
12-24時間			7.6	9.9
24-48時間			2.5	2.0
臓器・組織	0.2	0.2	4.9	3.9
合計	101.6	106.7	110.7	101.0

## 2. 分布(表 4)

屠殺時の臓器・組織における残留量は低かった。いずれの試験群でも、胃腸管および肝臓中で最高濃度が検出された。その他の臓器中の残留量は比較的低かった。

表 4 臓器及び組織における分布

試験群 標識 屠殺時間	I-LDE I 72		T-LDE T 72		I-BCE I 48		T-BCE T 48	
	ppm	%AR	ppm	%AR	ppm	%AR	ppm	%AR
骨	0.007	NC	0.007	NC	0.043	NC	0.126	NC
脳	0.004	0.00020	0.004	0.00023	0.012	0.00065	0.102	0.00496
脂肪	0.015	NC	0.006	NC	0.084	NC	0.263	NC
胃腸管	0.084	0.07327	0.063	0.06820	6.780	4.61393	8.015	5.09144
心臓	0.006	0.00016	0.006	0.00013	0.050	0.00136	0.398	0.01273
腎臓	0.014	0.00096	0.012	0.00077	0.177	0.01006	0.445	0.02690
肝臓	0.056	0.02026	0.050	0.01833	0.411	0.09512	0.711	0.25885
肺	0.006	0.00026	0.006	0.00022	0.074	0.00245	0.357	0.01730
筋肉	0.004	NC	0.005	NC	0.053	NC	0.160	NC
皮膚	0.024	NC	0.025	NC	0.140	NC	0.300	NC
脾臓	0.008	0.00013	0.006	0.00010	0.077	0.00053	0.248	0.00252
甲状腺	0.012	0.00002	0.025	0.00003	0.066	0.00013	0.314	0.00033
精巣	0.004	0.00037	0.006	0.00041	0.025	0.00228	0.160	0.01612
血液	0.008	NC	0.009	NC	0.061	NC	0.110	NC
残体	0.007	NC	0.010	NC	0.040	NC	0.053	NC

%AR 投与量に対する割合 (%)、NC 組織全体の重量を測定していないため、算出せず。

### 3. 代謝(表 5)

投与放射能の 82%以上が同定された。インダジフラムは尿中から検出されず、主として糞中から検出された。カルボン酸[M02]がラットにおける主要代謝物であり、いずれの試験群でも最も多く、尿、糞あるいは胆汁のいずれからも著量検出された。3-ヒドロキシインダン-カルボン酸[M04]及びジヒドロキシ[M03]も投与量の 10%以上の量で検出された。ヒドロキシメチル-GA[M08]と 3-ヒドロキシインダン-GA[M09]の混合物も投与量の 10%以上の量で検出された。この混合物は胆汁で多く検出された。(各代謝物の投与量に対する割合(合計)は申請者が計算した。)

表 5 ラット排泄物中における代謝物の分布 (投与量に対する割合%)

試験群		I-LDE	T-LDE	I-BCE	T-BCE
インダジフラム	<b>合計</b>	<b>1.78</b>	<b>8.11</b>	<b>15.55</b>	<b>4.95</b>
	糞	1.78	8.11	11.55	4.95
	胆汁	NR	NR	4.00	ND
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
	<b>合計</b>				
	尿				
	糞				
<b>同定率</b>	<b>合計</b>	<b>90.13</b>	<b>101.94</b>	<b>85.20</b>	<b>82.1</b>
	尿				
	糞				

NR: 該当せず、ND: 検出されず

# 実測値に基づく投与用量

\*

\*\*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 【結論】

本試験によりインダジフラムのラットにおける運命が適切かつ十分に評価されたと考えられる。本試験で得られた結果を以下に要約する。

- 総排泄量は投与量の97～107%であった。LDE群では尿から約35～38%、糞からは約62～70%が排泄された。BCE群では尿から約37～49%、糞から約10～20%、胆汁から約38～48%が排泄された。屠殺時の動物体における残留量は少なかった。BCE群の尿、胆汁への排泄量および組織中残留量から計算される吸収率は90.1～90.7%であった。
- いずれの試験群でも、肝臓中で最高濃度が検出された(胃腸管を除く)。そのほかの臓器中の残留量は比較的低かった。
- 胆汁から少量のインダジフラムが検出されたが、尿中からは検出されなかった。主要代謝反応は であり、 [M02]がラットにおける主要代謝物であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路を以下に示す。

図 インダジフラムのラットにおける推定代謝経路

1. 動物における動態と代謝試験

(2) ラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)

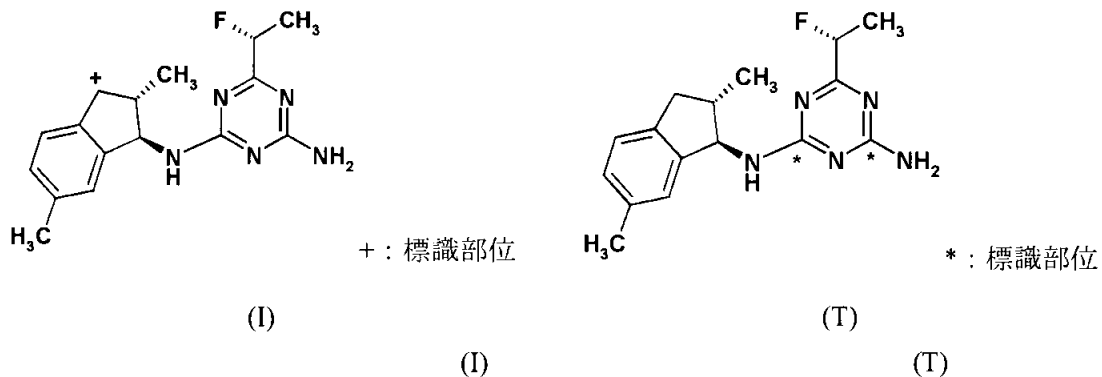
(資料番号 : 2)

報告書作成年 : 2009年 [GLP対応]

供試標識化合物

化学名 : *N*-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造 :



標識 : [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]

[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 : インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。各環特有の代謝物の生成が確認できるように、本試験ではそれぞれの環を標識した(申請者注)。

【方法】

1. 動物

約10週齢(体重約200g)の雌雄ラット(系統 : Wistar Hanover)を受領後、最低7日間馴化した後1群4~5匹に群分けし、投与した。投与時の体重は雌で168~198g、雄で196~227gであった。

2. 試験群及び投与用量(表1)

所定量のインダジフラムが投与できるように、適切な量のインダジフラムを1%カルボキシメチルセルロース及び0.5%Tween 80混合液に懸濁して投与懸濁液を調製し、ラットに1回経口投与した。投与後、低用量投与群(LDE)及び高用量投与群(HDE)ではラットを個別に代謝ケージに収容した。また、血中濃度曲線群(PCE)では、個別にステンレス製ケージにラットを収容した。なお、各標識化合物は非標識化合物で4.20倍(I-LDE-F、T-LDE-F、I-PCE-M、I-PCE-F、T-PCE-M、T-PCE-F実験)または210倍(I-HDE-M、T-HDE-M実験)に希釈後使用した。

投与量は分析に十分な感度を得られる量を低用量とし、高用量はその100倍以上とした(申請者注)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 試験群及び各試験群における調査項目

試験群 記号	性/ 匹数	投与用量 (mg/kg bw)	投与 回数	投与 経路	標識 位置	試験 期間	採取試料
I-LDE-F	雌 / 4	4.84	1	経口	I	3日	呼気、尿、糞、ケージ洗液、臓器・組織、残体
T-LDE-F	雌 / 4	8.85	1	経口	T	3日	
I-HDE-M	雄 / 4	558.7	1	経口	I	4日	尿、糞、ケージ洗液、臓器・組織、残体
T-HDE-M	雄 / 4	722.8	1	経口	T	4日	
I-PCE-M	雄 / 4	13.73	1	経口	I	3日	血液
I-PCE-F	雌 / 4	13.28	1	経口	I	3日	
T-PCE-M	雄 / 4	16.96	1	経口	T	3日	
T-PCE-F	雌 / 3	13.61	1	経口	T	3日	

### 3. 試料採取

放射能標識インダジフラムを投与後、それぞれの試料を各動物から採取した。

**尿：**各個体から個別に尿を採取した。下表に示す間隔で採尿器を取り替えた。採取毎に漏斗をメタノール/水混液(1:1)で洗浄し、それぞれを混合し、放射エネルギーを測定した。

**糞：**下表に示す間隔で各個体から個別に採取した。採取後、すり鉢とすりこぎで均質化した。採取毎に採取器をメタノール/水混液(1:1)で洗浄し、それぞれを混合し、放射エネルギーを測定した。

表2 試料採取間隔

試料	
尿	0-6、6-12、12-24、24-48、48-72及び72-96(HDEのみ)時間後
糞	0-24、24-48、48-72及び72-96(HDEのみ)時間後

**血液：**投与5、10、20及び40分後ならびに1、1.5、2、4、6、8、12、24、32、48及び72時間後に採血した。

**臓器及び組織：**投与から所定時間後に動物を屠殺・解剖した後、以下に示す臓器及び組織を採取した：骨、脳、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、皮膚、脾臓、性腺(精巣または子宮)、甲状腺および血液。

#### 呼気：

LDE実験においては投与後48時間呼気をエチレングリコールおよびNaOH溶液トラップに通し揮発性有機物質およびCO<sub>2</sub>の生成を調べた。

### 4. 分析

#### (1) 放射エネルギーの測定

液体試料は液体シンチレーションカウンター(LSC)で直接、放射エネルギーを測定した。

固体試料はオキシダイザーで燃焼後、LSCで放射エネルギーを測定した。

残体は水酸化カリウムエタノール溶液で溶解後、LSCで放射エネルギーを測定した。

#### (2) クロマトグラフィーによる代謝物の分析

尿及び糞をそれぞれ混合後、一部を分析に用いた。糞については抽出後に分析した。

尿中あるいは糞抽出液中の代謝物を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。更に、代



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

謝物を単離後、質量分析及びあるいはNMRにより同定した。

## 【結果】

### 1. 排泄及び吸収(表 3)

放射能の回収は投与量の約 94～111%であり、放射能の回収は良好であった。総排泄量は投与量の約 93～111%であり、投与した放射能は定量的に排泄されることが示された。

低用量群の雌(LDE-F 群)では尿から約 44～49%、糞から約 42～49%が排出された。高用量群の雄(HDE-M 群)では尿から約 6～10%、糞から約 90～101%が排出された。屠殺時の動物体における残留量はいずれの試験群でも少なかった(0.3%以下)。

表 3 排泄物及び動物体における放射能残留 (投与量に対する割合%)

試験群	I-LDE-F	T-LDE-F	I-HDE-M	T-HDE-M	I-LDE-M*	T-LDE-M*
標識	I	T	I	T	I	T
性	雌	雌	雄	雄	雄	雄
投与用量#(mg/kg)	4.84	8.85	559	723	11.50	14.98
屠殺(日)	3	3	4	4	3	3
呼気	<0.1	<0.1	NA	NA	<0.1	<0.1
ケージ洗浄液	2.7	1.5	0.3	0.2	1.1	1.5
尿 合計	43.7	49.4	10.3	6.1	38.1	34.6
0-12時間	38.3	45.9	8.7	5.1	27.9	24.4
12-24時間	3.7	2.7	1.0	0.8	8.8	8.4
24-48時間	1.1	0.5	0.4	0.2	1.3	1.6
48-72時間	0.6	0.3	0.1	<0.1	0.1	0.2
72-96時間	NA	NA	<0.1	<0.1	NA	NA
糞	49.1	42.3	100.5	89.6	62.2	70.4
0-24時間	45.6	40.4	95.7	87.8	47.4	56.9
24-48時間	3.1	1.6	4.6	1.6	14.0	12.7
48-72時間	0.4	0.3	0.2	0.2	0.8	0.8
72-96時間	NA	NA	<0.1	<0.1	NA	NA
臓器・組織	0.2	0.3	<0.1	<0.1	0.2	0.2
合計	95.5	93.5	111.1	95.4	101.6	106.7

NA 実施せず

\* 参考：資料1から抜粋

# 実測値

### 2. 血液及び血漿中放射能濃度の経時変化(表 4～5)

単回経口投与後の血液中放射能濃度の経時変化を調べた。

血液中放射能濃度はいずれの試験群でも速やかに上昇し、投与 40 分から 1 時間後までに最高濃度に達した。最高濃度に達した後の減衰は比較的速やかであり、投与 48 時間後までに全試験群で 0.1 ppm 未満まで減少した。血中からの消失はスムーズであり、再吸収がないことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表4 ラットにおける血中薬物濃度の経時変化 (実測値、ppm)

試験群	I-PCE-M	I-PCE-F	T-PCE-M	T-PCE-F
標識	I	I	T	T
性	雄	雌	雄	雌
投与用量 <sup>#</sup> (mg/kg)	13.73	13.28	16.29	13.17
投与後時間 (h)	0.083	0.5372	0.2020	0.1861
	0.167	1.2089	0.5468	0.7140
	0.333	1.9827	0.8655	1.7094
	0.667	2.3454	0.9560	2.0743
	1	1.7172	1.0484	1.5578
	1.5	1.1612	0.9053	1.3261
	2	0.8544	0.7233	1.0756
	4	0.4054	0.3931	0.6079
	6	0.2553	0.3016	0.4723
	8	0.1715	0.2462	0.3374
	12	0.0974	0.1025	0.2460
	24	0.0622	0.0239	0.1766
	32	0.0448	0.0164	0.0568
	48	0.0550	0.0120	0.0753
72	0.0216	0.0069	0.0097	

# 実測濃度

申請者注: コンピューターシミュレーション TOPFIT (バージョン TOPBAS 2.0.0)を用いて血中薬物動態パラメーターを算出した結果を表5に示す。いずれの試験群も2コンパートメントモデルにより算出し、血中薬物濃度実測値を用いた。いずれの試験群でも投与後1時間未満で最高濃度 C<sub>max</sub> に達した。

表5 血中薬物動態パラメーター (申請者実施)

試験群	I-PCE-M	I-PCE-F	T-PCE-M	T-PCE-F
標識	I	I	T	T
性	雄	雌	雄	雌
投与用量 <sup>#</sup> (mg/kg)	13.73	13.28	16.29	13.17
T <sub>max</sub> (h)	0.446	0.613	0.654	0.72
C <sub>max</sub> (mg Eq/L)	1.87	0.961	1.73	1.79
t <sub>1/2</sub> (h)(第1相)	0.092	0.113	0.151	0.178
t <sub>1/2</sub> (h)(第2相)	31.2	33.3	13.2	17.6
AUC(mg/L×h)	9.45	6.19	11.7	13.3

# 実測濃度

### 3. 分布(表6)

低用量投与群の雌の屠殺時の臓器・組織における残留量は低く、何れも 0.03 ppm 以下であった。高用量投与群の雄では低用量投与群の雄に比べて著量残留し、各臓器における残留濃度と投与用量は比例して増加した。

低用量投与群の雌では胃腸管、肝臓及び皮膚における濃度がその他の臓器に比べて高かった。高用量投与群の雄では肝臓における残留濃度が最も高く、次いで皮膚における濃度が高かった。低用量投与群の雌及び高用量投与群の雄のいずれにおいても臓器・組織の残留濃度に標識位置

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

の違いは認められなかった。

投与3日あるいは4日後の屠殺時における残留濃度は低く、インダジフラム及びその代謝物は臓器・組織中への蓄積は示唆されなかった。

表6 臓器及び組織における分布 (実測値、ppm)

試験群	I-LDE-F	T-LDE-F	I-HDE-M	T-HDE-M	I-LDE-M*	T-LDE-M*
標識	I	T	I	T	I	T
性	雌	雌	雄	雄	雄	雄
投与用量#(mg/kg)	4.84	8.85	559	723	11.50	14.98
屠殺(日)	3	3	4	4	3	3
骨	0.003	0.003	0.351	0.155	0.007	0.007
脳	0.002	0.003	0.312	0.195	0.004	0.004
脂肪	0.003	0.004	0.403	0.278	0.015	0.006
胃腸管	0.029	0.032	0.480	0.321	0.084	0.063
心臓	0.004	0.004	0.349	0.252	0.006	0.006
腎臓	0.007	0.009	0.466	0.302	0.014	0.012
肝臓	0.014	0.016	1.104	0.502	0.056	0.050
肺	0.005	0.005	0.400	0.355	0.006	0.006
筋肉	0.003	0.004	0.347	0.196	0.004	0.005
皮膚	0.011	0.013	0.539	0.522	0.024	0.025
脾臓	0.005	0.006	0.362	0.305	0.008	0.006
甲状腺	0.008	0.008	0.270	0.121	0.012	0.025
性腺	0.004	0.004	0.358	0.190	0.004	0.006
血液	0.007	0.009	0.495	0.344	0.008	0.009
残体	0.004	0.008	0.189	0.133	0.007	0.010

\* 参考：資料1から抜粋

# 実測値

表7 臓器及び組織における分布\* (投与量に対する%)

試験群	I-LDE-F	T-LDE-F	I-HDE-M	T-HDE-M	I-LDE-M*	T-LDE-M*
標識	I	T	I	T	I	T
性	雌	雌	雄	雄	雄	雄
投与用量#(mg/kg)	4.84	8.85	559	723	11.50	14.98
屠殺(日)	3	3	4	4	3	3
脳	0.00049	0.00036	0.00041	0.00024	0.00020	0.00023
胃腸管	0.08630	0.03819	0.00994	0.00577	0.07327	0.06820
心臓	0.00028	0.00021	0.00022	0.00012	0.00016	0.00013
腎臓	0.00154	0.00106	0.00082	0.00043	0.00096	0.00077
肝臓	0.01497	0.00826	0.00949	0.00342	0.02026	0.01833
肺	0.00062	0.00033	0.00038	0.00027	0.00026	0.00022
脾臓	0.00029	0.00018	0.00018	0.00011	0.00013	0.00010
甲状腺	0.00006	0.00006	0.00002	0.00001	0.00002	0.00003
性腺	0.00037	0.00038	0.00117	0.00041	0.00037	0.00041

\* 組織全体の重量を測定していない組織(骨、脂肪、筋肉、皮膚、血液及び残体)は記載せず。

+ 参考：資料1から抜粋

# 実測値

#### 4. 代謝(次頁表7)

投与放射能の75%以上が同定された。インダジフラムは尿中から検出されず、糞のみから検出された。雌雄あるいは投与用量によらず、[M02]がラットにおける主要代謝物であ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

り、尿及び糞のいずれからも著量検出された。その他、低用量の雌では [M03]や [M04]も比較的多く検出された。

高用量投与後の雄では未変化のインダジフラムが糞から多く検出されたが、これは未吸収のまま排泄されたためと推定された。(申請者による考察：低用量の雌における代謝物の分布は先に実施した雄における代謝物の分布と比較可能であり、インダジフラムの代謝に性差はほとんど認められなかった。)

表7 ラット排泄物中における代謝物の分布 (投与量に対する割合%)

試験群		I-LDE-F	T-LDE-F	I-HDE-M	T-HDE-M	I-LDE-M <sup>§</sup>	T-LDE-M <sup>§</sup>
標識		I	T	I	T	I	T
性		雌	雌	雄	雄	雄	雄
投与用量 <sup>#</sup> (mg/kg)		4.84	8.85	559	723	11.50	14.98
インダジフラム	糞	ND	0.81	38 <sup>a</sup>	36.45	1.78	8.11
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
	糞						
	合計						
	尿						
同定率		75.01	83.17	105.19	94.20	90.13	101.93

NR: 該当せず、ND: 検出されず

§ 参考：資料1から抜粋

# 実測値に基づく投与用量

\*

a

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 【結論】

本試験によりインダジフランのラットにおける運命が適切かつ十分に評価されたと考えられる。本試験で得られた結果を以下に要約する。

- 放射能の回収は投与量の約 94～111%であり、放射能の回収は良好であった。総排泄量は投与量の約 93～111%であり、投与した放射能は定量的に排泄されることが示された。
- 低用量群の雌(LDE-F 群)では尿から約 44～49%、糞から約 42～49%が排出された。高用量群の雄(HDE-M 群)では尿から約 6～10%、糞から約 90～101%が排出された。屠殺時の動物体における残留量はいずれの試験群でも少なかった。
- 血中からの放射能の消失は速やかであり、3 日あるいは 4 日後の屠殺時における臓器・組織中の濃度も低いことから、インダジフラン及びその代謝物はラット体内に蓄積することは無いと推定された。
- インダジフランは尿から検出されず、糞のみから検出された。主要代謝反応は       であり、  
[M02]がラットにおける主要代謝物であった。

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図 インダジフランムのラットにおける推定代謝経路

## 1. 動物における動態と代謝試験

### (3) 雄ラットにおける分布(定量的全身オートラジオグラフィー、インダン標識)

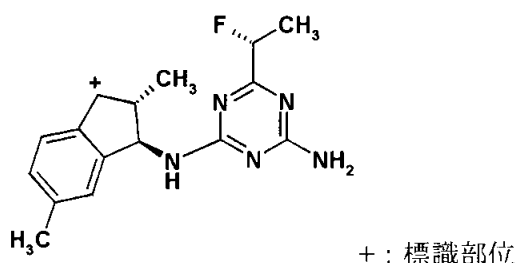
(資料番号：3)

報告書作成年：2007年 [GLP対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1H-インデン-1-イル]-6-[(1R)-1-フルオロエチル]-1,3,5-  
トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C / <sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。本試験では一方の環構造のインダンを標識した(申請者注)。

#### 【方法】

##### 1. 動物

8週齢(188~203 g)の雄のウイスター系ラット(Wistar Hsd Cpb:Wu)を9匹(標識体投与8匹、非標識体投与1匹)用いた。代謝ケージ中で8日間馴化した後投与した。

##### 2. 試験群及び投与用量

本試験における投与量を3 mg/kg 体重に設定した。ラットに所定量のインダジフラムが投与できるように、適切な量のインダジフラムを0.5%CMC水溶液に懸濁して投与懸濁液を調製し、その2 mLをラットに1回経口投与した。

##### 3. 動物番号及び試料採取(表1)

放射能標識インダジフラムを投与後、ラットを個別に代謝ケージに収容し、各動物から排泄物を採取した。また投与後1、4、8、24、48、72、120及び168時間後に各1匹を屠殺し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の体内分布の経時変化を調べた。

#### 排泄物(尿及び糞)

各個体から個別に採取した。表1に採取間隔を示す。尿は冷却条件で採取した。

#### 呼気

エタノールアミン/エタノール混合液を入れた捕集容器を代謝ケージに接続し、二酸化炭素及び揮発性有機化合物を捕集した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 動物番号及び試料採取

動物番号	採取時間			屠殺時間[h]
	尿 [h]	糞[h]	呼気[h]	
292	1	n.a.	n.a.	1
293	4	n.a.	n.a.	4
294	4, 8	n.a.	n.a.	8
295	4, 8, 24	24	n.a.	24
296	4, 8, 24, 48	24, 48	24, 48	48
297	4, 8, 24, 48, 72	24, 48, 72	24, 48	72
298	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120	24, 48, 72, 96, 120	24, 48	120
299	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	24, 48	168

n.a.: 採取せず

#### 4. 全身オートラジオグラフィー

屠殺後、金属保定器で身体を伸ばした状態で固定し、直ちに約-70℃で凍結した。その後、動物を保定器からはずして、カルボキシメチルセルロース(7~8%)中に包埋後、50 μm厚の切片を作成した。切片を24時間凍結乾燥し、イメージングプレート(IP)に露光後、Fuji BAS 5000® Image Analyserでスキャンした。以下の臓器および組織中の放射能濃度を測定した。臓器および組織中における当量濃度の定量は、<sup>14</sup>Cをスパイクした較正用標準血液を用いて実施した。

血液、肝臓、腎皮質、腎髄質、褐色脂肪、脂肪(腎周囲)、骨格筋、心筋、肺、脾臓、睪臓、骨髄、精巣、脳、脊髄、下垂体、松果体、副腎、胸腺、甲状腺、唾液腺、鼻粘膜、皮膚、硝子体、ハーダー氏腺



## 【結果】

### 1. 排泄(表 2)

投与量の 64～69%が糞中に、25～29%が尿中に排泄された。投与 48 時間後にはほとんど全ての放射能(投与量の 86～95%)が排泄された。呼吸排泄はほとんど認められず、投与量の 0.01%未満であった。

表 2 放射能の累積排泄量 (投与量に対する割合%)

動物番号 屠殺時間	292 1 h	293 4 h	294 8 h	295 24 h	296 48 h	297 72 h	298 120 h	299 168 h	
採取時間									
呼吸	24	*	*	*	*	0.006	0.006	0.005	0.005
	48	*	*	*	*	0.007	0.008	0.008	0.008
尿	1	2.55							
	4		20.93	8.76	21.51	17.56	12.99	16.48	13.43
	8			27.21	24.48	23.41	19.72	23.49	19.80
	24				29.39	28.91	25.55	28.75	24.41
	48					29.30	25.81	28.98	24.97
	72						25.85	29.08	25.28
	96							29.11	25.32
	120							29.17	25.35
	144								25.37
168								25.39	
糞	24	*	*	*	56.58	60.96	65.35	62.24	56.59
	48					63.55	69.27	64.65	59.89
	72						69.36	64.74	68.00
	96							64.77	68.06
	120							64.79	68.08
	144								68.10
168								68.11	
総排泄量	2.55	20.93	27.21	85.97	92.86	95.22	93.96	93.51	

\* 採取せず

### 3. 臓器及び組織への分布

放射能は投与 1 時間後にほとんど全ての臓器に分布していた。

定量分析した臓器および組織中の当量濃度は投与から 1 時間後までにピークに達した。1 時間後の当量濃度が最も高かったのは肝臓の 10.8 mg/kg であり、次に腎髄質の約 1.8mg/kg、腎皮質の 1.1 mg/kg であった。その他の臓器および組織では 0.1～0.9 mg/kg の範囲であった。以降、各臓器中の当量濃度は速やかに減衰し、投与から 24 時間後には、肝臓 (0.06 mg/kg)、腎髄質 (0.02 mg/kg)、腎皮質 (<0.01 mg/kg)、甲状腺 (<0.01 mg/kg)、鼻粘膜 (<0.01 mg/kg) および硝子体 (<0.01mg/kg)を除き、すべての臓器および組織で定量限界未満となった。腎臓、甲状腺、鼻粘膜および硝子体中の放射能は投与から 48 時間後までに、肝臓中の放射能は 72 時間後までに定量限界未満となった。以上より、インダジフラム由来成分の動物体内への蓄積性は低いと考えられた。

表3 臓器・組織中における放射能残留 (mg/kg)

	屠殺時間 (h)								血液に対する割合
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	<b>0.588</b>	0.143	0.049	<LOQ	---	---	---	---	1
肝臓	<b>10.806</b>	3.019	0.847	0.060	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	18.4
腎皮質	<b>1.081</b>	0.298	0.122	0.006	---	---	---	---	1.8
腎髄質	<b>1.844</b>	0.623	0.361	0.016	---	---	---	---	3.1
褐色脂肪	<b>0.540</b>	0.142	0.051	---	---	---	---	---	0.9
脂肪(腎周囲)	<b>0.174</b>	0.059	0.036	---	---	---	---	---	0.3
骨格筋	<b>0.287</b>	0.069	0.022	---	---	---	---	---	0.5
心筋	<b>0.527</b>	0.116	0.037	<LOQ	---	---	---	---	0.9
肺	<b>0.416</b>	0.110	0.039	---	---	---	---	---	0.7
脾臓	<b>0.284</b>	0.065	0.021	<LOQ	---	---	---	---	0.5
膵臓	<b>0.457</b>	0.096	0.033	---	---	---	---	---	0.8
骨髄	<b>0.298</b>	0.067	0.022	---	---	---	---	---	0.5
精巣	<b>0.190</b>	0.093	0.025	<LOQ	<LOQ	---	---	---	0.3
脳	<b>0.085</b>	0.015	<LOQ	<LOQ	<LOQ	---	---	---	0.1
脊髄	<b>0.106</b>	0.020	<LOQ	---	---	---	---	---	0.2
下垂体	<b>0.352</b>	0.082	0.025	---	---	---	---	---	0.6
松果体	<b>0.375</b>	0.083	0.024	---	---	---	---	---	0.6
副腎	<b>0.873</b>	0.179	0.058	---	---	---	---	---	1.5
胸腺	<b>0.275</b>	0.068	0.019	<LOQ	---	---	---	---	0.5
甲状腺	<b>0.430</b>	0.116	0.038	0.007	<LOQ	---	---	---	0.7
唾液腺	<b>0.465</b>	0.104	0.032	<LOQ	<LOQ	---	---	---	0.8
鼻粘膜	<b>0.115</b>	0.052	0.023	0.006	<LOQ	<LOQ	---	---	0.2
皮膚	<b>0.467</b>	0.148	0.091	---	---	---	---	---	0.8
硝子体	<b>0.071</b>	0.036	0.025	0.007	---	---	---	---	0.1
ハーダー氏腺	<b>0.496</b>	0.118	0.060	---	---	---	---	---	0.8

LOQ 定量限界

最大値を太字で示す

---: ラジオルミノグラフで識別されない。切片中には存在

## 1. 動物における動態と代謝試験

### (4) 雄ラットにおける分布(定量的全身オートラジオグラフィー、トリアジン標識)

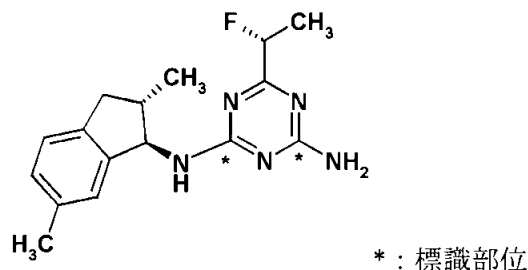
(資料番号：4)

報告書作成年：2007年 [GLP対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1H-インデン-1-イル]-6-[(1R)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由： インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。本試験では一方の環構造のトリアジンを標識した(申請者注)。

#### 【方法】

##### 1. 動物

雄のウィスター系ラット(Wistar Hsd Cpb:Wu)を9匹(標識体投与8匹、非標識体投与1匹)用いた。代謝ケージ中で7日間馴化した後投与した。投与時、ラットは8週齢、体重は184~204gであった。

##### 2. 試験群及び投与用量

本試験における投与量を3 mg/kg 体重に設定した。ラットに所定量のインダジフラムが投与できるように、適切な量のインダジフラムを0.5%CMC水溶液に懸濁して投与懸濁液を調製し、その2 mLをラットに1回経口投与した。

##### 3. 動物番号及び試料採取(表1)

放射能標識インダジフラムを投与後、ラットを個別に代謝ケージに収容し、各動物から排泄物を採取した。また投与後1、4、8、24、48、72、120及び168時間後に各1匹を屠殺し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の体内分布の経時変化を調べた。

#### 排泄物(尿及び糞)

各個体から個別に採取した。表1に採取間隔を示す。尿は冷却条件で採取した。

#### 呼気

エタノールアミン/エタノール混合液を入れた捕集容器を代謝ケージに接続し、二酸化炭素及び揮発性有機化合物を捕集した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 動物番号及び試料採取

動物 番号	採取時間			屠殺時間 [h]
	尿 [h]	糞[h]	呼気[h]	
30	1	n.a.	n.a.	1
31	4	n.a.	n.a.	4
32	4, 8	n.a.	n.a.	8
33	4, 8, 24	24	n.a.	24
34	4, 8, 24, 48	24, 48	24, 48	48
35	4, 8, 24, 48, 72	24, 48, 72	24, 48	72
36	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120	24, 48, 72, 96, 120	24, 48	120
37	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	24, 48	168

n.a.: 採取せず

#### 4. 全身オートラジオグラフィー

屠殺後、金属保定器で身体を伸ばした状態で固定し、直ちに約-70℃で凍結した。その後、動物を保定器からはずして、カルボキシメチルセルロース(7~8%)中に包埋後、50 µm厚の切片を作成した。切片を24時間凍結乾燥し、イメージングプレート(IP)に露光後、Fuji BAS 5000® Image Analyserでスキャンした。以下の臓器および組織中の放射能濃度を測定した。臓器および組織中における当量濃度の定量は、<sup>14</sup>Cをスパイクした較正用標準血液を用いて実施した。

血液、肝臓、腎皮質、腎髄質、褐色脂肪、脂肪(腎周囲)、骨格筋、心筋、肺、脾臓、膵臓、骨髄、精巣、脳、脊髄、下垂体、松果体、副腎、胸腺、甲状腺、唾液腺、鼻粘膜、皮膚、硝子体、ハーダー氏腺

【結果】

1. 排泄(表 2)

投与量の 64~72%が糞中に、30~37%が尿中に排泄された。投与 48 時間後にはほとんど全ての放射能(投与量の約 100%)が排泄された。呼吸排泄はほとんど認められず、投与量の 0.02%未満であった。

表 2 放射能の累積排泄量 (投与量に対する割合%)

動物番号		30	31	32	33	34	35	36	37
屠殺時間		1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h
	採取時間								
呼吸	24	*	*	*	*	0.007	0.007	0.007	0.008
	48	*	*	*	*	0.013	0.014	0.013	0.015
尿	1	3.13							
	4		14.02	9.32	21.94	5.59	15.31	18.20	22.13
	8			23.98	28.16	20.95	29.47	25.97	25.00
	24				34.17	29.94	36.66	36.32	32.76
	48					30.34	37.43	36.82	33.31
	72						37.51	36.93	33.54
	96							37.03	33.63
	120							37.07	33.67
	144								33.69
168								33.72	
糞	24	*	*	*	64.53	65.75	60.05	59.13	65.35
	48					72.30	64.27	63.83	68.67
	72						64.83	64.01	68.84
	96							64.04	68.87
	120							64.08	68.89
	144								68.91
168								68.94	
総排泄量		3.13	14.02	23.98	98.70	102.65	102.35	101.16	102.68

\* 採取せず

3. 臓器及び組織への分布

放射能は投与 1 時間後に既にほとんど全ての臓器に分布していた。

定量分析した臓器および組織中の当量濃度は投与から 1 時間後までにピークに達した。1 時間後の当量濃度が最も高かったのは肝臓の 12.1 mg/kg であり、次に腎髄質の約 2.5mg/kg、腎皮質の 1.3 mg/kg であった。その他の臓器および組織では 0.1~0.7 mg/kg の範囲であった。以降、各臓器中の当量濃度は速やかに減衰し、投与から 24 時間後には、肝臓 (0.041 mg/kg)、腎髄質 (0.016 mg/kg)、腎皮質 (<0.01 mg/kg)、脂肪(腎周囲) (0.010 mg/kg)、鼻粘膜 (<0.01 mg/kg) および硝子体(0.012 mg/kg)を除き、すべての臓器および組織で定量限界未満となった。腎臓、鼻粘膜および硝子体中の放射能は投与から 48 時間後までに、肝臓中の放射能は 120 時間後までに定量限界未満となった。以上より、インダジフラム由来成分の動物体内への蓄積性は低いと考えられた。

表3 臓器・組織中における放射能残留

(mg/kg)

	屠殺時間 (h)								血液に対する割合
	1	4	8	24	48	72	120	168	
血液	<b>0.689</b>	0.177	0.148	<LOQ	---	---	---	---	1
肝臓	<b>12.133</b>	1.940	1.633	0.041	0.012	0.008	<LOQ	<LOD	17.6
腎皮質	<b>1.347</b>	0.319	0.297	0.009	---	---	---	---	2
腎髄質	<b>2.499</b>	0.596	0.653	0.016	---	---	---	---	3.6
褐色脂肪	<b>0.480</b>	0.119	0.094	---	---	---	---	---	0.7
脂肪(腎周囲)	<b>0.296</b>	0.082	0.078	0.010	---	---	---	---	0.4
骨格筋	<b>0.308</b>	0.115	0.099	<LOQ	---	---	---	---	0.4
心筋	<b>0.544</b>	0.170	0.154	---	---	---	---	---	0.8
肺	<b>0.489</b>	0.126	0.079	<LOQ	---	---	---	---	0.7
脾臓	<b>0.310</b>	0.114	0.102	<LOQ	---	---	---	---	0.4
膵臓	<b>0.440</b>	0.153	0.144	<LOQ	---	---	---	---	0.6
骨髄	<b>0.277</b>	0.102	0.090	---	---	---	---	---	0.4
精巣	<b>0.209</b>	0.130	0.091	<LOQ	<LOQ	---	---	---	0.3
脳	<b>0.080</b>	0.059	0.048	<LOQ	---	---	---	---	0.1
脊髄	<b>0.094</b>	0.063	0.050	---	---	---	---	---	0.1
下垂体	<b>0.382</b>	0.136	0.124	---	---	---	---	---	0.6
松果体	<b>0.350</b>	0.120	0.109	---	---	---	---	---	0.5
副腎	<b>0.747</b>	0.229	0.247	---	---	---	---	---	1.1
胸腺	<b>0.292</b>	0.119	0.098	---	---	---	---	---	0.4
甲状腺	<b>0.529</b>	0.161	0.100	---	---	---	---	---	0.8
唾液腺	<b>0.471</b>	0.153	0.147	<LOQ	---	---	---	---	0.7
鼻粘膜	<b>0.128</b>	0.097	0.076	0.009	<LOQ	<LOQ	---	<LOQ	0.2
皮膚	<b>0.547</b>	0.187	0.163	---	---	---	---	---	0.8
硝子体	<b>0.097</b>	0.095	0.084	0.012	<LOQ	<LOQ	---	---	0.1
ハーダー氏腺	<b>0.511</b>	---	0.166	---	---	---	---	---	0.7

LOQ 定量限界

最大値を太字で示す

--- : ラジオルミノグラフで識別されない。切片中には存在

## 2. 土壌における運命

### (1) [インダン(I)-3-<sup>14</sup>C]インダジフラムの好気土壌中における分解(20°C)

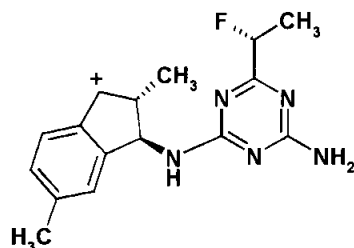
(資料番号 : 5)

報告書作成年 : 2007 年 [GLP 対応]

#### 供試標識化合物

化学名 : *N*-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造 :



+ : 標識部位

標識 : [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C / <sup>14</sup>C]

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の設定理由 : インダジフラムは分子中に 2 種の環構造を有する。本試験では一方の環構造のインダン環を標識した。

## 【方法】

### 1. 土壌(表 1)

下表に示す性質の 4 土壌を用いた。全土壌ともドイツの土壌であり、試験開始直前の 2005 年 4 月に圃場より深さ 20 cm までの層を採取した。

表 1 供試土壌

名称	土性 (USDA)	粘土含量	pH		OC%
			H <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub>	
Laacherhof AXXa (LH AXXa)	砂壤土	9.9	6.8	6.1	1.64
Laacherhof AIIIa (LH AIIIa)	壤土	17.5	7.1	6.4	1.29
Laacherhof Wurmwiese	壤土	15.8	6.4	5.6	2.08
Hoefchen am Hohenseh	シルト質壤土	17.9	7.2	6.5	2.07

### 2. 処理量及び処理

試験実施時における想定最大施用量(150 g a.i./ha)に基づき本試験における処理量を決定した。最大施用量を、仮比重 1.5 g/cm<sup>3</sup>の土壌に施用し、深さ 2.5 cm まで分布したと仮定すると、土壌中濃度は 0.4 mg/kg と算出される。そこで、本試験での処理濃度を 0.4 mg/kg と設定した。

試験開始数日前に穏やかに土壌を風乾した後、2 mm の篩を通した。土壌 100 g(乾土)を 300 mL 容三角フラスコに秤量後、蒸留水を添加して水分含量を最大容水量の 55%に調整し、20°C で 4 日間予備培養した。

[インダン-3-<sup>14</sup>C]標識インダジフラムの 100.0 ppm 処理溶液をメタノール : 水(1 : 1)混液で調整した。マイクロシリンジを用いてこれらの処理溶液を 1 容器(土壌 100 g)につき 400 μL 添加した。処理溶液を添加後 15 分間静置し、溶媒を蒸発させた後、容器を振り混ぜて土壌を攪拌した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 培養条件及び試料採取

処理後、三角フラスコにCO<sub>2</sub>吸収用のソーダライムと揮発性有機物吸収用のポリウレタン栓を入れた捕集装置を取り付けた後、暗黒下、設定温度 20°C(実測 19.8 ± 0.9 °C)で 122 日間培養した。

表 2 に示す各採取時期に、Hoefchen 土壌は 2 個の容器を採取し、Laacherhof 土壌(3 種類)は 0 日(2 個)を除き 1 個の容器を採取した。122 日間の培養中、通常は一月に一度容器重量を測定し、蒸発水分含量を求め、必要に応じて水分を補給した。

水分補給の際、あるいは試料採取時のいずれの場合でも捕集装置を取り外す必要があるときには、捕集装置を取り外す前に容器をデシケーターに移し捕集装置を通じて吸引することで、容器上部空間中に存在する揮発性放射エネルギーを捕集装置に捕集した。

表 2 土壌試料の採取時期及び採取点数

経過日数	採取点数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
Laacherhof 土壌(3 種類)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Hoefchen 土壌	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

### 4. 抽出及び放射エネルギー測定

#### 1) 揮発性有機化合物及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>

揮発性有機化合物は、ポリウレタン栓を酢酸エチル(50 mL)で抽出後、抽出液の一部(1 mL)を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した(2 反復)。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は、ソーダライム(10 g)を 18%塩酸(60 mL)で溶解して遊離させシンチレーションカクテルに吸収後、LSCで放射エネルギーを測定した。122 日後のLaacherhof AXXa土壌の捕集装置から遊離し、シンチレーションカクテルに吸収した放射エネルギーを再遊離し、水酸化ナトリウム水溶液に再捕集後、塩化バリウムを加えて沈殿させ、炭酸バリウム沈殿により<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>と確認した。

#### 2) 土壌

アセトニトリル/水混液(8/2、v/v)80 mL を加えて土壌全量を振とう抽出した(30 分、3 回)。各抽出後、遠心分離(10 分)により抽出液と土壌を分離し、上清を分取した。上清を混合した(通常抽出画分)。通常抽出後の土壌を更に同溶媒を用いて 80°Cで 30 分間加熱還流抽出した(加熱抽出画分)。通常抽出画分及び加熱抽出画分のいずれも体積を記録後、LSC で放射エネルギーを測定した。

抽出後の土壌残留物(未抽出残留物)は、風乾後、磨砕均質化した後、燃焼分析した。122 日後の土壌の未抽出残留物については、常法に従い腐食の分画化を実施した。

### 5 親化合物及び分解物の同定及び定量

通常抽出液と還流抽出液をそれぞれ濃縮あるいは精製せずに自動多重展開薄層クロマトグラフィー(AMD TLC)で分析した。シリカゲル HPTLC を用いた AMD TLC の展開溶媒には①0.1%ギ酸メタノール及び②ジクロロメタンを用いて、参照物質とのコクロマトグラフィーに目的の成分を同定した。更に、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたコクロマトグラフィーにより AMD TLC での同定を確認した。HPLC での代謝物確認の際には抽出液を約 5 倍に濃縮後分析した。

## 【結果】

#### 1. 物質収支及び放射エネルギーの分布 (表 3.1~3.4)

インダジフラムを添加後、122 日間培養した土壌からの放射エネルギーの回収率は良好であり、土壌の種類あるいは経過日数によらず回収率は 93.3%~101.0%の範囲であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>量は経時的に増加



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

し、処理 122 日後には処理量の 23.6%~33.1%が二酸化炭素に無機化された。揮発性有機物の生成は認められなかった。

抽出画分中の放射エネルギーは経時的に減少し、処理 122 日後に抽出された放射エネルギーは 41.2~53.4%であった。

未抽出放射エネルギー(NER)は経時的に増加し、処理 101~122 日後には 21.2~25.4%まで増加した。

表 3.1 Laacherhof AXXa における好氣的土壤代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>97.7</b>	<b>94.8</b>	<b>96.4</b>	<b>93.8</b>	<b>90.8</b>	<b>80.8</b>	<b>69.8</b>	<b>62.0</b>	<b>54.8</b>	<b>53.4</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	0.1	0.4	1.1	2.4	6.5	13.0	16.7	21.5	23.6
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射エネルギー(NER)	1.4	1.7	3.2	4.5	6.2	10.0	15.9	17.7	23.3	21.2
<b>総回収量</b>	<b>99.1</b>	<b>96.6</b>	<b>100.1</b>	<b>99.3</b>	<b>99.4</b>	<b>97.3</b>	<b>98.7</b>	<b>96.4</b>	<b>99.7</b>	<b>98.3</b>

n.a.:分析せず

表 3.2 Laacherhof AIIIa における好氣的土壤代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>96.8</b>	<b>96.9</b>	<b>95.7</b>	<b>93.2</b>	<b>91.0</b>	<b>77.0</b>	<b>64.4</b>	<b>53.4</b>	<b>49.0</b>	<b>41.7</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	0.1	0.3	0.8	2.1	8.1	17.6	24.1	30.2	33.1
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射エネルギー(NER)	1.2	2.1	2.4	3.5	6.0	9.8	16.0	19.6	20.6	23.1
<b>総回収量</b>	<b>98.0</b>	<b>99.1</b>	<b>98.5</b>	<b>97.5</b>	<b>99.1</b>	<b>94.9</b>	<b>98.0</b>	<b>97.1</b>	<b>99.8</b>	<b>97.9</b>

n.a.:分析せず

表 3.3 Laacherhof Wurmwiiese における好氣的土壤代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>98.5</b>	<b>96.3</b>	<b>96.3</b>	<b>91.2</b>	<b>87.2</b>	<b>76.4</b>	<b>64.4</b>	<b>55.7</b>	<b>50.0</b>	<b>47.6</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	0.2	0.7	2.0	3.9	9.0	16.7	22.1	25.8	28.2
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射エネルギー(NER)	1.8	1.9	3.9	5.1	7.9	11.6	17.9	15.6	22.0	23.5
<b>総回収量</b>	<b>100.4</b>	<b>98.4</b>	<b>100.9</b>	<b>98.3</b>	<b>98.9</b>	<b>97.0</b>	<b>99.0</b>	<b>93.3</b>	<b>97.8</b>	<b>99.3</b>

n.a.:分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3.4 Hoefchen am Hohenseh における好氣的土壤代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>97.9</b>	<b>96.8</b>	<b>93.9</b>	<b>92.9</b>	<b>90.4</b>	<b>78.7</b>	<b>64.0</b>	<b>53.1</b>	<b>47.1</b>	<b>41.2</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	0.1	0.4	1.2	2.5	7.4	16.2	23.2	28.7	32.6
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射能(NER)	1.7	2.3	3.3	4.8	6.4	10.2	17.7	21.2	21.6	25.4
<b>総回収量</b>	<b>99.6</b>	<b>99.2</b>	<b>97.6</b>	<b>99.0</b>	<b>99.3</b>	<b>96.3</b>	<b>97.9</b>	<b>97.6</b>	<b>97.4</b>	<b>99.1</b>

n.a.:分析せず

## 2. 未抽出残留物の特徴付け(表 4)

処理 122 日後の抽出後の土壤の未抽出残留物を特徴付けるため、抽出後に腐植の画分化法に従い分画した結果を表 3 に示す。

表 4 未抽出残留物の腐食画分への分画化

土壤	未抽出残留物 (%*)	%TRR		
		ヒューミン画分	腐植酸画分	フルボ酸画分
Laacherhof AXXa	21.2	36.5	20.9	42.6
Laacherhof AIIIa	23.1	36.2	17.9	45.9
Laacherhof Wurmwiese	23.5	37.7	25.9	36.4
Hoefchen am Hohenseh	25.4	37.7	23.0	39.3

\* 処理量に対する割合%

## 3. インダジフラムの消長及び分解物の生成/消長(表 5.1 ~5.4)

各土壤の総抽出画分の分析により求めたインダジフラムの消長及びその分解物の生成/消長を表 4.1~4.4 に示す。

いずれの土壤でもインダジフラムは経時的に分解し、122 日後には処理量の 14.9~28.6%まで減少した。

[M10]及びカルボン酸[M02]が全土壤で検出された。処理量に対し

[M10]は最大 14.3% (LH AXXa、58 日目)、

[M02]は最大 21.7% (LH AIIIa、30 日目)

認められた。

[M10]、

[M02]及び二酸化炭素以外には 10%を超える分解物

は認められなかった。

表 5.1 Laacherhof AXXa におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
<b>総抽出画分</b>	<b>97.7</b>	<b>94.8</b>	<b>96.4</b>	<b>93.8</b>	<b>90.8</b>	<b>80.8</b>	<b>69.8</b>	<b>62.0</b>	<b>54.8</b>	<b>53.4</b>
インダジフラム	95.8	91.8	90.6	82.1	73.8	55.4	39.4	34.2	26.6	28.6

n.a.:分析せず

n.d. AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.15%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5.2 Laacherhof AIIIa におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
<b>総抽出画分</b>	<b>96.8</b>	<b>96.9</b>	<b>95.7</b>	<b>93.2</b>	<b>91.0</b>	<b>77.0</b>	<b>64.4</b>	<b>53.4</b>	<b>49.0</b>	<b>41.7</b>
インダジフラム	94.9	93.2	89.9	81.5	65.7	44.0	30.6	22.3	17.7	14.9

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.15%)

表 5.3 Laacherhof Wurmwiese におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
<b>総抽出画分</b>	<b>98.5</b>	<b>96.3</b>	<b>96.3</b>	<b>91.2</b>	<b>87.2</b>	<b>76.4</b>	<b>64.4</b>	<b>55.7</b>	<b>50.0</b>	<b>47.6</b>

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.15%)

表 5.4 Hoefchen am Hohensch におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	13	30	58	79	101	122
<b>総抽出画分</b>	<b>97.9</b>	<b>96.8</b>	<b>93.9</b>	<b>92.9</b>	<b>90.4</b>	<b>78.7</b>	<b>64.0</b>	<b>53.1</b>	<b>47.1</b>	<b>41.2</b>
インダジフラム	96.3	93.2	87.4	80.4	72.1	53.9	35.8	27.7	21.9	20.3

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.24%)

#### 4. インダジフラム及び分解物の分解速度(表 6)

インダジフラム及び [M10]並びにカルボン酸[M02]の土壌における半減期(DT50)ならびに 90%減期(DT90)を下表に示す。インダジフラムの半減期は 27.7~41.3 日であり、分解物はいずれも 100 日未満であった。

表 6 インダジフラム及び分解物の分解速度

土壌	インダジフラム*		インダノン [M10] #		カルボン酸[M02] #	
	DT50	DT90	DT50	DT90	DT50	DT90
Laacherhof AXXa	41.3	350.1	86.0	285.8	47.6	158.0
Laacherhof AIIIa	27.7	167.3	37.6	124.9	70.0	232.6
Laacherhof Wurmwiese	27.9	233.5	71.6	238.0	42.4	141.0
Hoefchen am Hohensch	36.8	213.0	75.3	250.1	32.2	107.0

\* DFOP により算出

# SFO により算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5. インダジフラムの推定分解経路

インダジフラムは、最終的には二酸化炭素へと無機化された。未抽出残留物も著量認められた。インダジフラムの推定分解経路を図1に示す。

図1 インダジフラムの好気土壌における推定分解経路

## 2. 土壌における運命

### (2) インダジフラムの好気土壌中における分解(トリアジン標識、20°C)

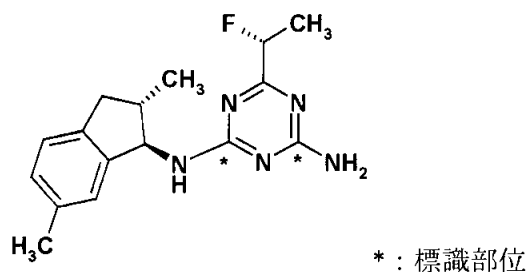
(資料番号：6)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。本試験では一方の環構造のトリアジン環を標識した。

## 【方法】

### 1. 土壌(表 1)

下表に示す性質の4土壌を用いた。全土壌ともドイツの土壌であり、試験開始直前の2005年11月に圃場より深さ20 cmまでの層を採取した。

表 1 供試土壌

名称	土性 (USDA)	粘土含量	pH		OC%
			H <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub>	
Laacherhof AXXa (LH AXXa)	砂壤土	10	6.8	6.5	1.3
Laacherhof AIIIa (LH AIIIa)	壤土	22	6.7	6.3	1.0
Laacherhof Wurmwiese	砂壤土	16	5.3	5.0	1.6
Hoefchen am Hohensch	壤土	20	6.7	6.3	2.0

### 2. 処理量及び処理

試験実施時における想定最大施用量(100 g a.i./ha)に基づき本試験における処理量を決定した。最大施用量を、仮比重 1.5 g/cm<sup>3</sup>の土壌に施用し、深さ 2.5 cm まで分布したとすると、土壌中濃度は 267 µg/kg と算出され、0.27 mg/kg を初期濃度に設定した。

試験開始数日前に穏やかに土壌を風乾した後、2 mm の篩を通した。土壌 100 g(乾土)を 300 mL 容三角フラスコに秤量後、蒸留水を添加して水分含量を最大容水量の 55%に調整し、20°C で 4 日間予備培養した。

[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]標識インダジフラムの処理溶液(26.7 µg/400 µL)をメタノール：水(1：1)混液で調整した。マイクロシリンジを用いてこの処理溶液を1容器(土壌 100 g)につき 400 µL 添加した。処理溶液を添加後 15 分間静置し、溶媒を蒸発させた後、容器を振り混ぜて土壌を攪拌し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

た。

### 3. 培養条件及び試料採取

処理後、三角フラスコにCO<sub>2</sub>吸収用のソーダライムと揮発性有機物吸収用のポリウレタン栓を入れた捕集装置を取り付けた後、暗黒下、設定温度 20°C(実測 19.8±0.2 °C)で 120 日間培養した。

表 2 に示す各採取時期に、Hoefchen 土壌は 2 個の容器を採取し、Laacherhof 土壌(3 種類)は 0 及び 120 日(2 個)を除き 1 個の容器を採取した。120 日間の培養中、試料採取時点ごとに蒸発水分含量を求め、必要に応じて水分を補給した。

水分補給の際、あるいは試料採取時のいずれの場合でも捕集装置を取り外す必要があるときには、捕集装置を取り外す前に容器をデシケーターに移し、捕集装置を通じて吸引することで容器上部空間中に存在する揮発性放射エネルギーを捕集装置に捕集した。

表 2 土壌試料の採取時期及び採取点数

経過日数	採取点数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
Laacherhof 土壌(3 種類)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2
Hoefchen 土壌	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

### 4. 抽出、放射エネルギー測定、分析

#### 1) 揮発性有機化合物及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>

揮発性有機化合物は、ポリウレタン栓を酢酸エチル(50 mL)で抽出後、抽出液の一部(1 mL)を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した(2 反復)。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は、ソーダライム(10 g)を 18%塩酸(60 mL)で溶解して遊離させシンチレーションカクテルに吸収後、LSCで放射エネルギーを測定した。120 日後のHoefchen土壌の捕集装置から遊離し、シンチレーションカクテルに吸収した放射エネルギーを再遊離し、水酸化ナトリウム水溶液に再捕集後、塩化バリウムを加えて沈殿させ、炭酸バリウム沈殿により<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>と確認した。

#### 2) 土壌

アセトニトリル/水混液(8/2, v/v)80 mL を加えて土壌全量を振とう抽出した(30 分、3 回)。各抽出後、遠心分離(10 分)により抽出液と土壌を分離し、上清を分取した。上清を混合した(通常抽出画分)。通常抽出後の土壌を更に同溶媒を用いて 80°Cで 30 分間加熱還流抽出した(加熱抽出画分)。通常抽出画分及び加熱抽出画分のいずれも体積を記録後、LSC で放射エネルギーを測定した。

抽出後の土壌残留物(未抽出残留物)は、風乾後、磨砕均質化した後、燃焼分析した。122 日後の土壌の未抽出残留物については、常法に従い腐食の分画化を実施した。

### 5 親化合物及び分解物の同定及び定量

通常抽出液と還流抽出液をそれぞれ濃縮あるいは精製せずに自動多重展開薄層クロマトグラフィー(AMD TLC)で分析した。シリカゲル HPTLC を用いた AMD TLC の展開溶媒には①0.1%ギ酸メタノール及び②ジクロロメタンを用いて、参照物質とのコクロマトグラフィーに目的の成分を同定した。更に、逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたコクロマトグラフィーにより AMD TLC での同定を確認した。HPLC での代謝物確認の際には抽出液を約 5 倍に濃縮後分析した。

### 6 親化合物及び分解物の異性化

処理 120 日後の土壌抽出液を TLC あるいは HPLC で精製後、S 体と R 体が分離分析可能な Hypercarb カラムを用いた HPLC で分析し、インダジフラン及び分解物のフロロエチル部位の異

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性化の有無を確認した。

## 【結果】

### 1. 物質収支及び放射能の分布 (表 3.1~3.4)

インダジフラムを添加後、120日間培養した土壌からの放射能の回収率は良好であり、土壌の種類あるいは経過日数によらず回収率は94.9%~101.6%の範囲であった。

処理120日後における<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>生成量は3種類のLaacherhof土壌で5.0%~13.6%、Hoefchen土壌で30.6%であった。揮発性有機物の生成はほとんど認められず、Laacherhof AIIIa土壌で一時的に検出されたが、処理量の0.2%未満であり、有意な生成とは認められなかった。

抽出画分中の放射エネルギーは経時的に減少し、処理120日後に抽出された放射エネルギーは47.8~69.9%であった。

未抽出放射エネルギー(NER)は経時的に増加し、いずれの土壌でも処理120日後に最大に達した(17.1~24.6%)。

表 3.1 Laacherhof AXXa における好氣的土壌代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>97.1</b>	<b>96.1</b>	<b>95.2</b>	<b>95.7</b>	<b>94.3</b>	<b>88.8</b>	<b>85.4</b>	<b>80.7</b>	<b>72.3</b>	<b>68.2</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	0.1	0.4	1.1	1.9	3.4	5.5	9.4	13.6
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	n.d.	<0.1	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射エネルギー(NER)	1.0	1.4	1.8	2.9	4.6	5.3	9.4	12.6	15.6	17.1
<b>総回収量</b>	<b>98.1</b>	<b>97.5</b>	<b>97.0</b>	<b>99.0</b>	<b>100.1</b>	<b>96.0</b>	<b>98.3</b>	<b>98.8</b>	<b>97.3</b>	<b>98.9</b>

n.a.:分析せず

表 3.2 Laacherhof AIIIa における好氣的土壌代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>99.3</b>	<b>99.3</b>	<b>96.5</b>	<b>96.1</b>	<b>95.0</b>	<b>89.0</b>	<b>86.4</b>	<b>80.6</b>	<b>70.3</b>	<b>69.3</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	<0.1	0.1	0.4	0.7	1.0	1.0	6.3	9.2
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
未抽出放射エネルギー(NER)	1.2	1.4	2.3	3.7	5.6	6.8	12.7	15.8	18.3	21.2
<b>総回収量</b>	<b>100.4</b>	<b>100.7</b>	<b>98.8</b>	<b>99.8</b>	<b>101.1</b>	<b>96.5</b>	<b>100.0</b>	<b>97.6</b>	<b>94.9</b>	<b>99.7</b>

n.a.:分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3.3 Laacherhof Wurmwiese における好氣的土壌代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>98.1</b>	<b>97.8</b>	<b>96.1</b>	<b>94.8</b>	<b>91.7</b>	<b>86.2</b>	<b>83.7</b>	<b>76.2</b>	<b>71.1</b>	<b>69.9</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	<0.1	0.1	0.3	0.5	0.3	2.5	3.9	5.0
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	n.d.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射能(NER)	1.4	2.2	3.1	5.8	8.1	9.9	15.9	20.3	23.6	24.6
<b>総回収量</b>	<b>99.5</b>	<b>100.0</b>	<b>99.2</b>	<b>100.7</b>	<b>100.1</b>	<b>96.6</b>	<b>99.9</b>	<b>98.9</b>	<b>98.6</b>	<b>99.5</b>

n.a.:分析せず

表 3.4 Hoefchen am Hohenseh における好氣的土壌代謝-放射能の分布 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
通常抽出画分										
加熱抽出画分										
<b>総抽出画分</b>	<b>96.9</b>	<b>96.6</b>	<b>95.2</b>	<b>96.5</b>	<b>92.9</b>	<b>86.9</b>	<b>80.8</b>	<b>69.7</b>	<b>56.1</b>	<b>47.8</b>
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	0.1	0.8	2.1	3.2	7.3	13.0	23.1	30.6
揮発性有機化合物	n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出放射能(NER)	1.5	2.1	2.8	4.3	6.2	7.6	12.5	16.1	18.9	20.0
<b>総回収量</b>	<b>98.4</b>	<b>98.7</b>	<b>98.1</b>	<b>101.6</b>	<b>101.1</b>	<b>97.8</b>	<b>100.6</b>	<b>98.9</b>	<b>98.2</b>	<b>98.5</b>

n.a.:分析せず

## 2. 未抽出残留物の特徴付け(表 4)

処理 122 日後の抽出後の土壌の未抽出残留物を特徴付けるため、抽出後に腐植の画分化法に従い分画した結果を表 3 に示す。

表 4 未抽出残留物の腐食画分への分画化

土壌	未抽出残留物 (%*)	%TRR		
		ヒューミン画分	腐植酸画分	フルボ酸画分
Laacherhof AXXa	17.3	37.1	16.9	46.0
Laacherhof AIIIa	20.9	36.7	11.3	52.0
Laacherhof Wurmwiese	24.9	36.1	17.6	46.2
Hoefchen am Hohenseh	20.1	36.8	19.0	44.2

\* 処理量に対する割合%

## 3. インダジフラムの消長及び分解物の生成/消長(表 5.1 ~5.4)

各土壌の総抽出画分の分析により求めたインダジフラムの消長及びその分解物の生成/消長を表 4.1~4.4 に示す。

いずれの土壌でもインダジフラムは経時的に分解し、120 日後には処理量の約 15~28%まで減少した。 [M10]、 [M02]及び [M01]が全土壌で検出された。

[M10]は最大 15.8%(Wurmwiese、38 日目)、 [M02]は最大 16.8%(LH AIIIa、59 日目)、 [M01]は最大 31.6% (LH AIIIa、120 日目) 検出された。

[M10]、 [M02]及び [M01]ならびに二酸化炭素以外には 10%を超える分解物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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

インダジフラムあるいは [M10]及び [M02]について、120 日後の試料から S 異性体は検出されず、フロロエチル部位の異性化は認められなかった。 [M01] については R 及び S 異性体の分離が良好でなかったが、化学構造から異性化が起こる可能性はほとんど無いと推定された。

表 5.1 Laacherhof AXXa におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
<b>総抽出画分</b>	<b>97.1</b>	<b>96.1</b>	<b>95.2</b>	<b>95.7</b>	<b>94.3</b>	<b>88.8</b>	<b>85.4</b>	<b>80.7</b>	<b>72.3</b>	<b>68.2</b>
インダジフラム	95.8	92.2	89.0	85.8	76.2	65.9	58.1	42.5	32.0	28.7

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.24%)

表 5.2 Laacherhof AIIIa におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
<b>総抽出画分</b>	<b>99.3</b>	<b>99.3</b>	<b>96.5</b>	<b>96.1</b>	<b>95.0</b>	<b>89.0</b>	<b>86.4</b>	<b>80.6</b>	<b>70.3</b>	<b>69.3</b>
インダジフラム	97.9	94.4	89.3	82.3	71.9	51.8	45.2	30.2	19.2	15.3
インダノン[M10]	0.7	1.8	2.9	5.2	7.7	8.1	8.1	7.3	6.9	6.0
カルボン酸[M02]	n.d.	0.9	2.0	4.5	7.3	16.4	14.4	16.8	12.0	9.2
ジアミノトリアジン[M01]	n.d.	0.7	1.0	1.8	3.6	6.2	13.3	21.2	26.5	31.6
未同定成分合計	0.6	1.5	1.3	2.2	4.6	6.5	5.3	5.3	5.7	7.2
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	<0.1	0.1	0.4	0.7	1.0	1.0	6.3	9.2

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.24%)

表 5.3 Laacherhof Wurmweise におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
<b>総抽出画分</b>	<b>98.1</b>	<b>97.8</b>	<b>96.1</b>	<b>94.8</b>	<b>91.7</b>	<b>86.2</b>	<b>83.7</b>	<b>76.2</b>	<b>71.1</b>	<b>69.9</b>
インダジフラム	96.5	91.9	85.2	72.0	57.2	47.9	37.9	28.1	22.5	19.1
インダノン[M10]	0.8	2.6	5.2	9.9	13.8	14.4	15.8	14.5	13.2	11.6
カルボン酸[M02]	n.d.	0.9	2.1	3.9	6.3	6.1	7.1	5.5	3.2	3.1
ジアミノトリアジン[M01]	n.d.	1.3	2.3	5.6	9.6	12.4	16.5	20.4	21.6	23.4
未同定成分合計	0.8	1.1	1.3	3.4	4.8	5.4	6.4	7.6	10.6	12.7
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	n.a.	<0.1	<0.1	0.1	0.3	0.5	0.3	2.5	3.9	5.0

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLC において領域として認められず(処理放射能の<0.24%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5.4 Hoefchen am Hohenseh におけるインダジフラム及び分解物の生成・消長 (処理量に対する割合%)

	経過日数									
	0	1	3	7	14	21	38	59	91	120
総抽出画分	96.9	96.6	95.2	96.5	92.9	86.9	80.8	69.7	56.1	47.8
インダジフラム	95.6	91.8	88.0	83.6	74.9	64.2	51.3	36.3	24.3	18.3

n.a.:分析せず

n.d.:AMD TLCにおいて領域として認められず(処理放射能の<0.24%)

#### 4. インダジフラム及び分解物の分解速度(表 6)

インダジフラム及び分解物インダノン[M10]ならびにカルボン酸[M02]の土壌における半減期(DT50)ならびに 90%減期(DT90)を下表に示す。 [M01]については、120 日後

までに分解が認められなかったため、半減期を算出できなかった。

インダジフラムの半減期は 21.7~51.6 日であり、 [M10]及び [M02]の半減期も 100 日未満であった。

表 6 インダジフラム及び分解物の分解速度

土壌	インダジフラム*		[M10]#		[M02]#	
	DT50	DT90	DT50	DT90	DT50	DT90
Laacherhof AXXa	51.6	400.4	57.8	192.1	41.6	138.3
Laacherhof AIIIa	29.8	172.4	40.7	135.1	40.5	134.6
Laacherhof Wurmwiese	21.7	327.1	66.6	221.2	37.2	123.5
Hoefchen am Hohenseh	42.1	185.7	46.4	154.2	25.3	84.2

\* FOMC により算出

# SFO により算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5. インダジフラムの推定分解経路

インダジフラムは

機化された。

られた。

インダジフラムの推定分解経路を図1に示す。

、最終的には二酸化炭素へと無

未抽出残留物も著量認め

図1 インダジフラムの好気土壌における推定分解経路

## 2. 土壌における運命

### (3) インダジフラムの嫌気土壌中における分解(20°C)

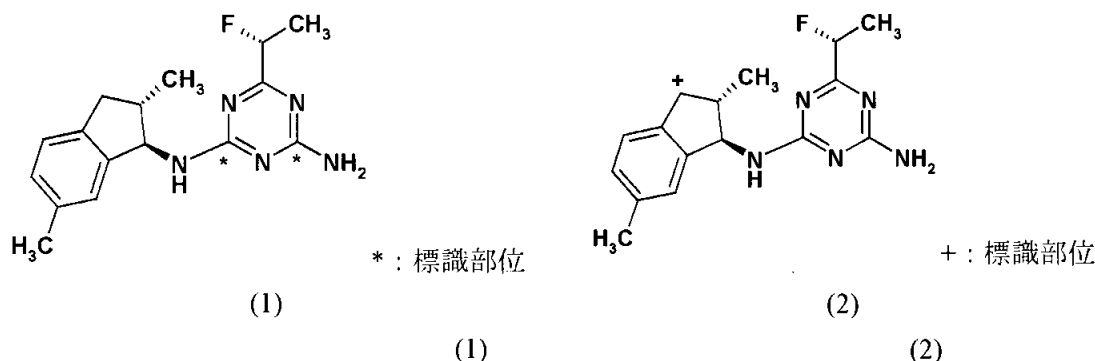
(資料番号：7)

報告書作成年：2006年[GLP 対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

[インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。各環特有の代謝物の生成が確認できるように、本試験ではそれぞれの環を標識した。

#### 【方法】

##### 1. 土壌(表 1)

下表に示す土壌を用いた。試験開始直前の2005年9月に圃場より深さ20 cmまでの層を採取した。

表 1 供試土壌

名称	土性 (USDA)	粘土含量	pH		OC%
			H <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub>	
Hoefchen am Hohenseh	シルト質壤土	18.1%	7.1	6.5	2.8

##### 2. 処理量及び処理

想定最大単回施用量(150 g a.i./ha)に基づき本試験における処理量を決定した。最大施用量を、仮比重 1.5 g/cm<sup>3</sup>の土壌に施用し、深さ 2.5 cm まで分布したと仮定し、0.40 mg/kg を初期濃度に設定した。

土壌 100 g (乾土) を 300 mL 容三角フラスコに秤量後、最大容水量の 55% に水分含量を設定した後、予備培養した。予備培養後、[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]及び[インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]インダジフラムの処理溶液(0.1 mg/mL)をメタノール：水(1：1)混液で調整し、マイクロシリンジを用いてこの処理溶液を1容器(土壌 100 g)につき 400 µL 添加した。処理溶液を添加後、容器を振り混ぜて土壌を攪拌した。

好気条件で30日間静置後、湛水深が1.5 cmとなるように脱気及び脱酸素した脱イオン水 100 mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

を加え、更にアルゴンを充填し、嫌気条件とした。嫌気条件を完全な状態に保つために試験系全体を窒素充填の箱に入れ、その箱を培養装置に入れた。

予備培養を含む全培養期間、容器を暗所に静置した。

### 3. 培養条件及び試料採取

処理後、三角フラスコにCO<sub>2</sub>吸収用のソーダライムと揮発性有機物吸収用のポリウレタン栓を入れた捕集装置を取り付けた後、暗黒下、設定温度 20°C で 30 日間培養した(好気条件)。その後、湛水し、アルゴンを充填した嫌気条件とした後、気体捕集用袋に接続したバルブで外気から遮断して嫌気条件を保った。嫌気条件においては、容器を密閉系としたため、水分の補給は実施しなかった。

好気条件では 0 及び 30 日後 に、嫌気条件では湛水後 0、7、14、21、40、62、90、120 及び 180 日後に 2 反復の容器を採取した。

### 4. 抽出、放射能量測定、分析

#### 1) 揮発性有機化合物及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>

##### 好気条件

好气的条件で培養中の容器を採取後、捕集装置を容器から取り外す前に容器内の空気を 10 分間吸引して捕集装置に通した。

揮発性有機化合物は、捕集装置内のポリウレタン栓を酢酸エチル(50 mL)で抽出後、抽出液の一部(1 mL)を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した(2 反復)。

ソーダライム(10 g)は 18%塩酸(60 mL)で溶解して<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を遊離させ、生じた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をシンチレーションカクテルに吸収後、LSCで測定した。

##### 嫌気条件

嫌気条件の容器は、容器を採取後、容器及び捕集袋に窒素を流入し、ソーダライムに通気して生成した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を捕集した。揮発性有機物は触媒をつめた燃焼管に通して<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>に変換後、アルカリ性のシンチレーションカクテルに捕集した。

揮発性有機物は上記のシンチレーションカクテルをそのまま LSC で測定した。

ソーダライムに捕集した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は好気条件の場合と同様に塩酸(60 mL)で溶解して遊離した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をシンチレーションカクテルに吸収後、LSCで測定した。

#### 2) 土壌

アセトニトリル/水混液(8/2、v/v)80 mL を加えて振とう抽出した(30 分、3 回)。各抽出後、遠心分離により抽出液と土壌を分離し、上清を分取し、混合した(通常抽出画分)。通常抽出後の土壌を更に同溶媒を用いて 80°C で 30 分間加熱還流抽出した(加熱抽出画分)。通常抽出画分及び加熱抽出画分のいずれも体積を記録後、LSC で放射能量を測定した。

抽出後の土壌残留物(未抽出残留物)は、風乾後、磨砕均質化した後、燃焼分析した。

### 5 親化合物及び分解物の同定及び定量

通常抽出液と還流抽出液をそれぞれ濃縮あるいは精製せずに自動多重展開薄層クロマトグラフィー(AMD TLC)で分析した。シリカゲル HPTLC を用いた AMD TLC の展開溶媒には①0.1%蟻酸メタノール及び②ジクロロメタンを用いて、参照物質とのコクロマトグラフィーに目的の成分を同定した。更に、逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたコクロマトグラフィーにより AMD TLC での同定を確認した。HPLC での代謝物確認の際には抽出液を約 5 倍に濃縮後分析した。

【結果】

1. 物質収支及び放射能の分布 (表 2.1~2.2)

[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]及び[インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]インダジフラムを添加後、好気条件で 30 日間及び嫌気条件で 180 日間に亘り培養した土壌からの放射能の回収はそれぞれ 90.8~98.1%及び 92.1~98.5%であった。

嫌気条件で培養後、抽出可能な放射能量はほとんど変化せず、嫌気条件 180 日後においてもトリアジン(T)標識で 79.0%(開始時に 78.7%)及びインダン(I)標識で 76.4%(開始時に 74.6%)が抽出可能であった。揮発性物質(CO<sub>2</sub>)は嫌気条件で培養後に増加することは無く、いずれの標識位置でも揮発性有機物はほとんど生成しなかった(処理放射能の 0.1%以下)。

インダジフラムは好気条件 30 日後に 55.1%(トリアジン(T)標識)及び 60.6%(インダン(I)標識)まで減少したが、その後、嫌気条件としてからはほとんど分解せず、嫌気条件 180 日後(処理 210 日後)に 56.3%(トリアジン(T)標識)及び 55.6%(インダン(I)標識)残存していた。嫌気条件においてインダジフラムの分解がほとんど進行せず、嫌気条件下に特有の分解物は認められなかった。好気条件で生成した分解物として、 [M10]、 [M02]及び [M01]が同定されたが、いずれも嫌気条件ではほとんど分解せず、試験期間を通じてその量はほぼ一定であった。試験期間を通じて、未抽出残留物の割合は最大で 13.5%(T 標識)及び 16.3%( I 標識)であり、特徴づけは行わなかった。

表 2.1 インダジフラム処理後の放射能回収及び分布ならびに被験物質及び分解物の消長(2 反復の平均、トリアジン(T)標識、処理量に対する割合%)

		好気条件		経過日数 (嫌気条件開始後)								
		0	30	0 <sup>a</sup>	7	14	21	40	62	90	120	180
インダジフラム	水	n.a.	n.a.	2.1	1.9	1.8	1.7	1.9	1.8	1.7	1.7	1.4
	土壌	95.6	55.1	52.7	57.8	54.9	52.2	53.0	52.3	51.8	53.2	54.9
	小計	95.6	55.1	54.8	59.8	56.7	54.0	55.0	54.1	53.6	54.9	56.3
	水											
	土壌											
	小計											
	水											
	土壌											
	小計											
	水											
	土壌											
	小計											
二酸化炭素		n.a.	4.6	4.5	4.6	4.7	4.6	4.6	4.7	4.7	4.6	4.7
揮発性有機物		n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出(結合性)残留物		1.8	8.3	9.9	7.8	8.9	9.2	12.5	12.6	12.7	13.5	12.9
総回収率		98.1	90.8	93.1	97.8	95.2	91.2	95.5	94.6	93.6	96.4	96.6

a 好気条件 30 日後

n.a. 分析せず、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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2.2 インダジフラム処理後の放射能回収及び分布ならびに被験物質及び分解物の消長(2  
反復の平均、インダン(I)標識、処理量に対する割合%)

		好気条件		経過日数 (嫌気条件開始後)								
		0	30	0 <sup>a</sup>	7	14	21	40	62	90	120	180
インダジフラム	水	n.a.	n.a.	2.0	2.2	1.8	2.0	1.9	2.1	1.7	1.8	1.5
	土壌	94.5	60.6	53.3	53.5	56.7	50.6	54.4	54.0	52.0	52.9	54.0
	小計	94.5	60.6	55.3	55.7	58.5	52.6	56.2	56.1	53.7	54.7	55.6
	水											
	土壌											
	小計											
	水											
	土壌											
	小計											
	水											
	土壌											
	小計											
二酸化炭素		n.a.	7.1	7.1	7.2	7.1	7.1	7.3	7.2	7.2	6.9	7.2
揮発性有機物		n.a.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出(結合性)残留物		1.7	10.5	10.4	10.2	11.1	11.5	12.3	14.9	16.3	15.7	14.9
<b>総回収率</b>		<b>97.3</b>	<b>98.4</b>	<b>92.1</b>	<b>93.6</b>	<b>97.3</b>	<b>92.7</b>	<b>95.9</b>	<b>97.5</b>	<b>95.7</b>	<b>97.7</b>	<b>98.5</b>

a 好気条件 30 日後

n.a. 分析せず、採取せず

## 2. インダジフラム及び分解物の分解速度

インダジフラムは嫌気条件土壌でほとんど分解せず、半減期は>180 日と推定された。好気条件土壌における主要分解物の [M10]、 [M02]及び [M01]についても、分解がほとんど認められず、半減期は算出できなかった。

### 3. 水中運命試験

#### (1) 滅菌緩衝液中における加水分解

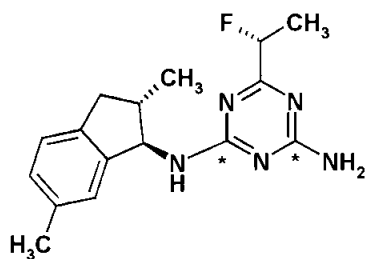
(資料番号：8)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

#### 供試標識化合物

化学名：N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1H-インデン-1-イル]-6-[(1R)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



(1)

(1)

標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由： インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。本試験はまずトリアジン標識化合物を用いて実施した。その結果、加水分解が認められなかったことからインダン標識による試験は実施しなかった。

#### 【方法】

##### 1. 試験系

試験溶液： pH 4 酢酸緩衝液(0.01M)  
pH 7 トリス緩衝液(0.01M)  
pH 9 ホウ酸緩衝液(0.009M)

試験濃度：1.0 mg/L

溶解助剤の種類及び濃度：アセトニトリル 0.1%

試験温度：50℃

##### 2. 試験容器及び処理

脱酸素処理した滅菌緩衝液 100 mL に処理溶液 2 mL を加えた後、5 mL ずつを滅菌済み試験管分注した。その後、試験管を 50℃ でインキュベートし、処理 0、2.5、6 及び 24 時間後ならびに 2、5 及び 7 日後に分析した。

##### 3. 試料採取及び分析

放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定し、緩衝液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で直接分析した。また、0、24 時間後及び 7 日後の試験溶液については高速液体ク



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ロマトグラフィー質量分析計(LC-MS)でも分析した。

### 【結果】

処理放射能は全 pH、全採取時点で良好に回収された。

インダジフラムは7日間の試験期間中、いずれの pH でも安定であった。

表 インダジフラムの緩衝液中における加水分解

(2 反復の平均、処理放射能に対する%)

pH		処理後経過時間						
		0 h	2.5 h	6 h	24 h	2 d	5 d	7 d
pH 4	インダジフラム	100.0	103.9	101.1	103.6	104.9	102.6	101.0
	総回収率	100.0	103.9	101.1	103.6	105.9	103.9	102.8
pH 7	インダジフラム	100.0	99.6	100.9	104.5	107.1	103.4	98.2
	総回収率	100.0	99.6	100.9	104.5	107.1	103.4	98.2
pH 9	インダジフラム	100.0	99.5	101.2	104.5	105.9	103.7	104.4
	総回収率	100.0	99.5	101.2	104.5	105.9	103.7	104.4

### 【結論】

インダジフラムは加水分解に対して安定であった。

### 3. 水中運命試験

#### (2) 滅菌緩衝液中における水中光分解

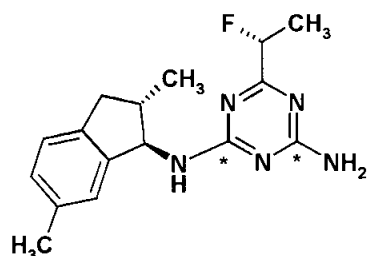
(資料番号：9)

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

#### 供試標識化合物

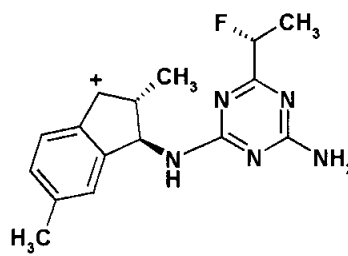
化学名：N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1H-インデン-1-イル]-6-[(1R)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



\*：標識部位

(1)



+：標識部位

(2)

標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

(2) [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。各環特有の代謝物の生成が確認できるように、本試験ではそれぞれの環を標識した。

#### 【方法】

##### 1. 試験系

試験溶液：pH 7 リン酸緩衝液(0.01M)

試験温度(設定)：25°C

試験温度(実測)：トリアジン標識 25.4°C(24.9~25.9°C)

インダン標識 24.8°C(23.3~25.5°C)

試験濃度：1 mg/L(設定濃度)

溶解助剤の種類及び濃度：アセトニトリル、0.1~0.2%

光照射装置：サンテスト

光源：キセノンランプ(フィルターにより<290 nmの波長の光を除去)

試験容器：石英製試験容器(50 mm×26 mm×16 mm(高さ))にポリウレタン栓及びソーダライムを充填した捕集装置を接続、暗対照も同様の試験系で構成した。

光強度：トリアジン標識 573 W/m<sup>2</sup>(300~800 nm)

インダン標識 564 W/m<sup>2</sup>(300~800 nm)

##### 2. 試料採取及び分析

照射0、3、7、24、30、48及び72時間後に石英製試験容器及び捕集装置を採取した。暗対照は、照射試料とは別の恒温気象装置に設置し、遮光条件でインキュベートした後、照射試料と同じ時間間隔で容器を採取した。

容器を採取後、捕集装置を取り外す前に容器をデシケーターに移し、捕集装置を通じて吸引することで容器上部空間に存在する気体を捕集装置に通した。揮発性捕集用のソーダライムは18%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

塩酸に溶解して揮発性成分を遊離後、シンチレーションカクテルに遊離した放射エネルギーを捕集した後、LSCで測定した。ポリウレタン栓中の放射能はアセトニトリルで抽出後、LSCで放射エネルギーを測定した。

溶液中の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定し、溶液中の成分を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)あるいは薄層クロマトグラフィー(HPTLC)で定量した。

光分解物は72時間照射後の濃縮試料を用いてHPLC-MSあるいはHPLC-MS/MSで同定し、<sup>1</sup>H-NMRにより確認した。

### 3 親化合物の異性化及び分解物の異性体比率の測定

処理72時間後の溶液からTLCを用いてインダジフラム画分を単離後、S体とR体が分離分析可能なHypercarbカラムを用いたHPLCで分析し、インダジフラムのフロロエチル部位の異性化の有無を確認した。また、1-ヒドロキシエチル[M12]について分解物単離用試験の溶液をHypercarbカラムを用いたHPLCで分析し、異性体比率を求めた。

## 【結果】

### 1. 照射光強度

照射期間中の光強度はトリアジン環標識で573 W/m<sup>2</sup>(300~800 nm)、インダン環標識で564 W/m<sup>2</sup>(300~800 nm)であった。従って、72時間の照射期間は東京の春(4~6月)の環境条件における17.4日に相当した<sup>1</sup>。

### 2. 有効成分の消長及び分解物の生成・消長(表1~2)

光照射後の溶液及び捕集液からの回収率は良好であり、トリアジン標識の回収率は97.4%(94.7~99.8%)、インダン標識の回収率は100.6%(98.0~102.5%)であった(2反復の平均)。暗対照からの回収率はトリアジン標識及びインダン標識でそれぞれ100.2%(98.0~102.0%)及び96.1%(95.0~97.7%)であった。

インダジフラムは光照射により分解し、トリアジン標識では初期濃度の95.2%から試験終了時には20.5%まで減少し、インダン標識では初期濃度の95.8%から試験終了時には21.3%まで減少した。分解物2種が10%以上生成し、これらを

[M11]及び[M12]と同定した。[M11]は試験終了時まで上昇し、試験終了時に49.9%(トリアジン標識)~53.5%(インダン標識)に達した。[M12]も試験終了時

まで上昇し、試験終了時に16.6%(トリアジン標識)~20.3%(インダン標識)に達した。そのほかに複数の成分が検出されたが、これらは含量でも最大で7.7%(トリアジン標識)あるいは7.3%(インダン標識)であった。暗対照ではほとんど分解が認められなかった。

揮発性有機物あるいはCO<sub>2</sub>はほとんど認められなかった。

単離したインダジフラム画分をHypercarbカラムを用いたHPLCで分析した所、異性体は検出されず、光照射による異性化は起こらなかった。また、[M12]については2種のピークが検出され、ジアステレオマー混合物であることが分かった。

<sup>1</sup> 東京における総日射量14.6 MJ/m<sup>2</sup>に基づき以下の式により計算した(申請者計算)：

$$\text{照射期間(日)} = \frac{\text{光強度(W/m}^2\text{)} \times \text{期間(日)} \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6(\text{MJ/m}^2) \times 0.58} = \frac{568.5 \times 3 \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6(\text{MJ/m}^2) \times 0.58}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 インダジフラムの水中光分解(照射試料、トリアジン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間	0	3	7	24	30	48	72
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	97.0	99.2	96.8	97.4	97.5	98.2	94.7
インダジフラム	95.2	91.2	81.4	58.4	51.9	34.8	20.5
合計	97.0	99.8	96.8	97.4	97.5	98.3	94.7

n.a. 分析せず。

# 複数成分の含量、単一ピークの最大値は5%未満であった。

表2 インダジフラムの水中光分解(暗対照試料、トリアジン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間	0	3	7	24	30	48	72
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	98.0	99.0	102.0	100.4	100.4	100.7	100.7
インダジフラム	95.2	93.8	93.5	94.8	93.5	90.3	91.6
合計	97.0	95.5	95.5	96.6	95.0	95.5	97.7

n.a. 分析せず。

# 複数成分の含量、単一ピークの最大値は5%未満であった。

表3 インダジフラムの水中光分解(照射試料、インダン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間	0	3	7	24	30	48	72
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	98.0	101.5	101.9	98.4	102.2	99.5	102.4
インダジフラム	95.8	92.3	85.4	55.3	53.0	34.5	21.3
合計	98.0	101.6	102.0	98.4	102.3	99.5	102.5

n.a. 分析せず。

# 複数成分の含量、単一ピークの最大値は5%未満であった。

表4 インダジフラムの水中光分解(暗対照試料、インダン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間	0	3	7	24	30	48	72
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
溶液	98.0	99.0	102.0	100.4	100.4	100.7	100.7
インダジフラム	95.8	96.9	99.3	97.8	98.0	98.6	97.9
合計	98.0	99.2	102.0	100.4	100.4	100.8	100.8

n.a. 分析せず。

# 複数成分の含量、単一ピークの最大値は5%未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 光分解半減期(表 3)

インダジフラムの実験条件における半減期は 1.4 日(両標識位置の平均)と計算された。この値から 4~6 月の東京の自然太陽光下における半減期は 8.1 日と算出された<sup>2</sup>。

[M11]及び [M12]のいずれも試験終了時まで増加し続けたが、半減期を算出したところ、それぞれ実験条件で>42 日及び 11 日と算出された。これらはそれぞれ 4~6 月の東京の自然太陽光下において>244 日及び 64 日に相当した。

表 3 インダジフラムの水中光分解半減期(DT<sub>50</sub>)及び 90%減期(DT<sub>90</sub>)、(両標識位置の平均)

試験系	実験条件		自然条件(東京)	
	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>
照射	1.4 日	4.6 日	8.1 日	27 日

推定分解経路を以下に示す。

図 1 インダジフラムの推定水中光分解経路(緩衝液)

<sup>2</sup> 東京における総日射量 14.6 MJ/m<sup>2</sup>に基づき以下の式により計算した(申請者計算)：

$$\text{東京自然環境中半減期(日)} = \frac{\text{試験光源光強度(W/m}^2\text{)} \times \text{実験条件での半減期(日)} \times 24 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6(\text{MJ/m}^2) \times 0.58}$$

### 3. 水中運命試験

#### (3) 自然水中における水中光分解

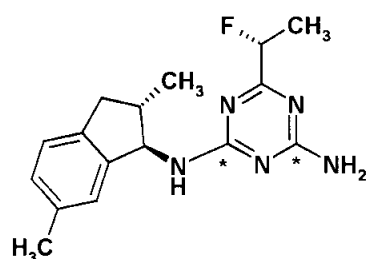
(資料番号：10)

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

#### 供試標識化合物

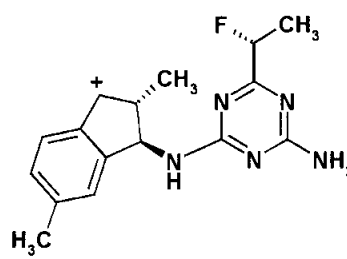
化学名：N-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



\*：標識部位

(1)



+：標識部位

(2)

標識：

(1) [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

(2) [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：インダジフラムは分子中に2種の環構造を有する。各環特有の代謝物の生成が確認できるように、本試験ではそれぞれの環を標識した。

#### 【方法】

##### 1. 試験系

供試水： 2008年5月26日にドイツモンハイムのライン川から採取した水を用いた。採取時の水のpHは8.0であった。試験開始前にろ過滅菌を実施した。

試験温度： 設定温度25℃、実測温度24.8℃(24.1～25.2℃)

試験濃度： 1 mg/L (設定濃度)

溶解助剤の種類及び濃度：アセトニトリル、<0.1%

光照射装置：サンテスト

光源： キセノンランプ(フィルターにより<290 nmの波長の光を除去)

試験容器： 石英製試験容器(50 mm×26 mm×16 mm(高さ))にポリウレタン栓及びソーダライムを充填した捕集装置を接続、暗対照も同様の試験系で構成した。

光強度： 1044 W/m<sup>2</sup>(300～800 nm)

##### 2. 試料採取及び分析

照射0、1.5、3、5、8、8.5、14及び19.63時間後に石英製試験容器及び捕集装置を採取した(それぞれの標識位置で1反復)。暗対照は、照射試料とは別の恒温気象装置に設置し、遮光条件でインキュベートした後、照射試料と同じ時間間隔で容器を採取した。

容器を採取後、捕集装置を取り外す前に容器をデシケーターに移し、捕集装置を通じて吸引することで容器上部空間に存在する気体を捕集装置に通した。揮発性捕集用のソーダライムは18%塩酸に溶解して揮発性成分を遊離後、シンチレーションカクテルに遊離した放射エネルギーを捕集した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

後に LSC で測定した。ポリウレタン栓中の放射能はアセトニトリルで抽出後、LSC で放射エネルギーを測定した。

溶液中の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定し、溶液中の成分を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)あるいは薄層クロマトグラフィー(HPTLC)で定量した。分解物は標準物質との保持時間の比較により同定し、8.5 時間後の試料から単離した成分について HPLC-MS あるいは HPLC-MS/MS を用いて同定を確認した。

### 3 分解物 1-ヒドロキシエチル[M12]の異性体比率の測定

トリアジン環標識の照射 14 時間後の溶液から TLC を用いて 1-ヒドロキシエチル[M12]を単離後、S 体と R 体が分離分析可能な Hypercarb カラムを用いた HPLC で分析し、異性体比率を求めた。

## 【結果】

### 1. 照射光強度

照射期間中の光強度は  $1044 \text{ W/m}^2$  (300~800 nm)であった。従って、19.6 時間の照射期間は東京の春(4~6 月)の環境条件における 8.7 日に相当した<sup>1</sup>。

### 2. 有効成分の消長及び分解物の生成・消長(表 1~2)

揮発性有機物あるいはCO<sub>2</sub>の生成はいずれの標識位置においても認められなかった。

光照射後の溶液及び容器のアセトニトリル洗浄液からの回収率は良好であり、標識位置による違いは認められず、両標識の平均で溶液からは 93.9~100%、容器洗浄液からは 1.4~4.3%であり、合計 95.4~100%であった。暗対照からの回収も照射試料と同様に良好であり、かつ標識位置による違いは認められず、溶液及び容器洗浄液からの回収率は合計で 94.0~100%(両標識の平均)であった。

インダジフラムは光照射により分解し、分解速度は両標識位置で類似し、初期濃度 99.5%から照射 72 時間後には 5.4~7.7%まで減少した。光分解により生成した主要分解物も両標識位置で共通し、分解物 2 種が 10%以上生成し、これらを [M11]及び

[M12]と同定した。 [M11]は試験終了時まで上昇し、試験終了時に約 55%に達した。

[M12]も試験終了時まで上昇し、試験終了時に約 24%に達した。Hyper カラムを用いた分析の結果、 [M12]については 2 種のピークが検出され、ジアステレオマー混合物であることが分かった。

そのほかに複数の未同定分解物が検出された。これら未同定分解物の大部分は少量であり、5%未満であった。トリアジン環標識でのみ検出された未同定分解物が 1 種認められたが、この分解物が未同定分解物では最大であり、試験終了時に 6.2%に達した。

暗対照ではインダジフラムの分解はほとんど認められなかった。

<sup>1</sup> 東京における総日射量  $14.6 \text{ MJ/m}^2$  に基づき以下の式により計算した (申請者計算) :

$$\text{照射期間(日)} = \frac{\text{光強度}(\text{W/m}^2) \times \text{期間(時)} \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6(\text{MJ/m}^2) \times 0.58} = \frac{1044 \times 19.6 \times 3600 \times 10^{-6}}{14.6(\text{MJ/m}^2) \times 0.58}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 インダジフラムの水中光分解(照射試料、トリアジン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間(時間)	0	1.5	3	5	8	8.5	14	19.6
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	100	96.8	96.3	93.8	94.1	96.5	95.3	94.4
インダジフラム	99.5	71.2	51.8	41.4	32.2	33.5	15.4	5.4
容器洗浄液	n.a.	1.8	1.6	1.7	0.9	1.3	7.8	0.8
合計	100	98.6	97.9	95.4	95.0	97.8	103.2	95.1

n.a. 分析せず

\* トリアジン標識の試験のみで認められた保持時間約5分の領域

# 複数成分の含量、単一ピークで5%を超える成分は認められなかった。

表2 インダジフラムの水中光分解(暗対照試料、トリアジン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間(時間)	0	1.5	3	5	8	8.5	14	19.6
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	100	95.9	95.2	93.4	95.3	96.1	95.4	94.1
インダジフラム	99.5	95.9	95.2	93.1	95.3	96.1	95.4	93.8
容器洗浄液	n.a.	3.1	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	1.8
合計	100	99.0	97.8	96.2	98.3	99.4	98.9	95.9

n.a. 分析せず

表3 インダジフラムの水中光分解(照射試料、インダン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間(時間)	0	1.5	3	5	8	8.5	14	19.6
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	100	98.7	96.7	95.6	94.0	95.4	92.4	97.6
インダジフラム	99.5	77.4	64.7	56.4	41.4	47.2	21.0	7.7
容器洗浄液	n.a.	1.9	1.5	1.4	1.8	1.5	0.8	0.5
合計	100	100.6	98.2	97.1	95.8	96.9	93.2	98.1

n.a. 分析せず

# 複数成分の含量、単一ピークで5%を超える成分は認められなかった。

表4 インダジフラムの水中光分解(暗対照試料、インダン標識) (処理放射能に対する%)

照射時間(時間)	0	1.5	3	5	8	8.5	14	19.6
CO <sub>2</sub>	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
揮発性有機物	n.a.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶液	100	96.3	95.5	96.3	95.6	95.3	96.8	90.4
インダジフラム	99.5	95.8	95.3	96	95.3	95.3	96.4	90.4
容器洗浄液	n.a.	2.8	2.3	2.1	3.1	1.9	2.3	1.7
合計	100	99.1	97.9	98.4	98.7	97.2	99.1	92.1

n.a. 分析せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 光分解半減期(表 3)

インダジフラムの実験条件における半減期は 5.7 時間(両標識位置の平均)と計算された。この値から 4~6 月の東京の自然太陽光下における半減期は 2.5 日と算出された。

[M11]及び [M12]のいずれも試験終了時まで増加し続けたが、これら主要光分解物の半減期を計算したところ、 [M11]については実験条件半減期が 60.8 時間と算出されたが、 [M12]の半減期は算出されなかった。  
[M11]の 4~6 月の東京の自然太陽光下における半減期は 27 日と算出された。

表 3 インダジフラムの水中光分解半減期(DT<sub>50</sub>)及び 90%減期(DT<sub>90</sub>)、(両標識位置の平均)

試験系	実験条件		自然条件(東京)	
	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>	DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>
照射	5.7 時間	18.9 時間	2.5 日	8.2 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定分解経路を以下に示す。

図1 インダジフラムの推定水中光分解経路(自然水)

#### 4. 土壌吸着試験

##### (1) インダジフラムの土壌吸着試験

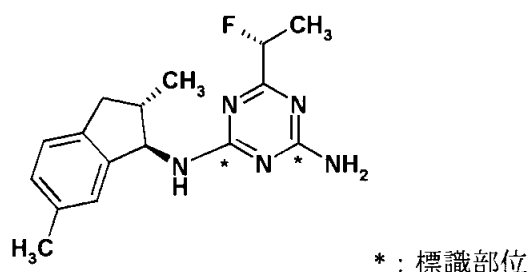
(運命資料 11)

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試化合物：

化学名：N-[(1*R*,2*S*)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1*H*-インデン-1-イル]-6-[(1*R*)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



標識： [トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

#### 【方法】

##### 1. 供試土壌

下表に示す5種の土壌を用いてインダジフラムの土壌吸着係数を測定した。それぞれの OECD 分類における土壌型を示す。

表 1. 供試土壌

土壌	粘土含量 (%)	土性	OC%	pH (CaCl <sub>2</sub> )	OECD 分類	
AXXa	Laacher Hof AXXa、ドイツ	10	砂壤土	2.0	6.1	3 に類似
HaH	Hoefchen am Hohenseh、ドイツ	18	シルト質壤土	2.4	6.4	3 と一致
WuW	Laacher Hof Wurmweise、ドイツ	18	壤土	1.3	5.3	5 に類似
Pik	Pikeville、米国	5	壤質砂土	1.5	5.1	5 に類似
SSC	Stanley、米国	31	埴壤土	2.3	5.8	3 に類似

##### 2. 試験法の一般的記述

暗所、20℃の条件下、テフロン製試験管中で土壌(2 g)を 0.01M 塩化カルシウム水溶液(18 mL)と予備平衡化させた(1日)。予備平衡後、適切な濃度のインダジフラムを含む処理溶液 2 mL を加え、所定の時間振とうして平衡化させた(吸着操作)。平衡化後、遠心分離により上清と土壌を分けた後、土壌層に 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加えて 24 時間振とうした後、再び遠心分離により上清と土壌を分けた(脱着操作)。

上記により得られた上清について、その体積を記録後、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射エネルギーを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

脱着後の土壌試料について、燃焼分析により放射エネルギーを測定した。

被験物質の安定性は上清及び土壌抽出液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析して調べた。

### 3. 被験物質の安定性—予備試験 1

インダジフラム濃度約 1 ppm の 0.01M 塩化カルシウム水溶液(25 mL)を試験容器に加えて 96 時間振とうし、溶液中のインダジフラム濃度を経時的に測定し、安定性を調べた。

### 4. 土壌：溶液比の決定及び試験容器への吸着—予備試験 2

適切な土壌：溶液比を決めるため、全土壌を用いて実施した。土壌：水比が 1：5、1：10 及び 1：20 となるように、所定量の土壌(それぞれ 4 g、2 g 及び 1 g)を試験容器に入れた。その容器に 0.01M 塩化カルシウム水溶液(18 mL、2 反復)を加えて 1 日予備平衡化後、溶液中のインダジフラム濃度が約 1 ppm となるように処理溶液(2 mL)を加えて暗所で 24 時間攪拌した。その後、上清中の放射エネルギーを測定した。

### 5. 平衡化時間の決定及び安定性—予備試験 3

全土壌を用いて実施した。土壌 2 g を試験容器に入れ、その容器に 0.01M 塩化カルシウム水溶液(18 mL、2 反復)を加えて 3 日間予備平衡化後、処理溶液(2 mL)を加えて暗所で振とうした。振とう 0、2、6、24、48、72 及び 96 時間後に懸濁液を遠心分離し、上清中の放射エネルギーを測定した。振とう 96 時間後に得られた上清及び土壌画分を分析し、被験物質の分解を調べた。

土壌 2g を用いて土壌：溶液比 1：10 で 3 日間吸着平衡化させた後、0.01M 塩化カルシウム水溶液を置換し、0、2、4、6、24、48 及び 72 時間後に懸濁液を遠心分離し、上清中の放射エネルギーを測定した。

### 6. 本試験

溶液中濃度を 0.01 ppm、0.03 ppm、0.1 ppm、0.3 ppm 及び 1.0 ppm の 5 段階、土壌：溶液比を 1：10(土壌 2 g に対し溶液を 20 mL)に設定した条件で被験物質添加後 24 時間攪拌した。

土壌を平衡化後(吸着操作)、遠心分離により上清を取り除いた後、0.01M 塩化カルシウム水溶液を 20 mL 加え、24 時間攪拌した後遠心分離し、上清を得た(脱着操作)。最高濃度の 1.0 ppm については脱着操作を更に 2 度繰り返した。

## 【結果】

#### 1. 試験容器への吸着—予備試験 1

濃度約 1 ppm の試験溶液を 96 時間振とう後、最大で 1%に相当する分解物が 2 種認められた。インダジフラムは溶液中で安定であった。

#### 2. 土壌：溶液比の決定及び試験容器への吸着—予備試験 2

いずれの土壌でも土壌への吸着率が 40~60%となる 1：10 を選択した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 土壌：溶液比の決定-吸着率

土壌		土壌：溶液比 (溶液 20 mL)		
		1:5 (土壌 4 g)	1:10 (土壌 2 g)	1:20 (土壌 1 g)
AXXa	Laacher Hof AXXa	74.1	57.5	38.4
HaH	Hoefchen am Hohenseh	68.8	52.4	34.8
WuW	Laacher Hof Wurmwiese	60.4	41.5	25.9
Pik	Pikeville	75.7	56.0	37.9
SSC	Stanley	70.6	55.1	38.5

### 3. 平衡化時間の決定及び安定性—予備試験 3

インダジフラムは振とう 24 時間後には既に平衡に達したと推定された(表 3)。被験物質の安定性はいずれの土壌においても比較的良好であり、処理量の約 90%以上が回収された。振とう 96 時間後の上清及び土壌を分析して求めた被験物質の回収量は 92.8~93.9%であった。従って、吸着平衡時間は 24 時間とした。

水溶液を置換後 4 時間以降に上清中濃度は平衡に達した。操作の簡便性を考慮し、脱着時間を 24 時間とした。

表 3. 平衡化時間の決定-吸着平衡過程における上清中濃度の経時変化

土壌		溶液中濃度							
		0	0.5	2	6	24	48	72	96
AXXa	Laacher Hof AXXa	1.05	0.61	0.48	0.46	0.41	0.40	0.39	0.40
HaH	Hoefchen am Hohenseh	1.05	0.66	0.54	0.51	0.47	0.47	0.46	0.47
WuW	Laacher Hof Wurmwiese	1.05	0.73	0.64	0.62	0.58	0.52	0.55	0.55
Pik	Pikeville	1.05	0.71	0.52	0.56	0.45	0.48	0.42	0.45
SSC	Stanley	1.05	0.60	0.50	0.48	0.45	0.43	0.42	0.42

表 4. 吸着平衡時間の決定-被験物質収支(回収率、処理量に対する割合)

土壌		溶液	土壌	試験系全体
AXXa	Laacher Hof AXXa	31.1	62.8	93.9
HaH	Hoefchen am Hohenseh	36.0	57.0	92.9
WuW	Laacher Hof Wurmwiese	44.7	48.0	92.8
Pik	Pikeville	37.0	56.4	93.4
SSC	Stanley	32.1	61.7	93.8

表 5. 平衡化時間の決定-脱着平衡過程における上清中濃度の経時変化

土壌		溶液中濃度							
		0	0.5	2	4	6	24	48	72
AXXa	Laacher Hof AXXa	0.03	0.18	0.21	0.21	0.22	0.22	0.22	0.22
HaH	Hoefchen am Hohenseh	0.04	0.19	0.22	0.22	0.22	0.23	0.23	0.23
WuW	Laacher Hof Wurmwiese	0.04	0.15	0.21	0.22	0.22	0.23	0.23	0.23
Pik	Pikeville	0.03	0.17	0.21	0.21	0.22	0.22	0.22	0.22
SSC	Stanley	0.05	0.13	0.22	0.22	0.23	0.23	0.23	0.23

### 3. 本試験

インダジフラムの吸着係数ならびに脱着係数を下表に示す。インダジフラムの吸着係数 $K_F^{ads}$ は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

6.087~11.127、 $K_F^{ads}oc$ は395.8~741.8であった。脱着係数は吸着係数よりわずかに大きかったが、大きな違いは認められなかった。

表6 インダジフラムの吸着係数

土壌		1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	oc%	$K_F^{ads}oc$
AXXa	Laacher Hof AXXa	0.8673	8.519	0.9998	2.0	426.0
HaH	Hoefchen am Hohenseh	0.8845	9.500	0.9998	2.4	395.8
WuW	Laacher Hof Wurmweise	0.8867	6.087	0.9997	1.3	468.2
Pik	Pikeville	0.8884	11.127	0.9968	1.5	741.8
SSC	Stanley	0.8744	10.344	0.9995	2.3	449.7

表7 インダジフラムの脱着係数

土壌		1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	oc%	$K_F^{ads}oc$
AXXa	Laacher Hof AXXa	0.8594	11.386	0.9995	2.0	569.3
HaH	Hoefchen am Hohenseh	0.8762	13.016	0.9997	2.4	542.3
WuW	Laacher Hof Wurmweise	0.8846	8.625	0.9991	1.3	663.5
Pik	Pikeville	0.8926	15.547	0.9975	1.5	1036.5
SSC	Stanley	0.8729	14.576	0.9992	2.3	633.7

#### 4. 土壌吸着試験

##### (2) インダジフラムの土壌吸着試験(日本土壌)

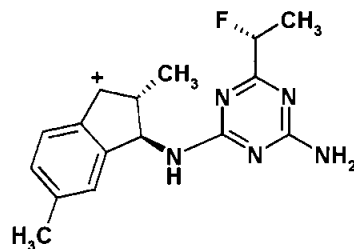
(運命資料 12)

報告書作成年：2009年 [GLP 対応]

供試化合物：

化学名：N-[(1R,2S)-2,3-ジヒドロ-2,6-ジメチル-1H-インデン-1-イル]-6-[(1R)-1-フルオロエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

化学構造：



+：標識部位

標識： [インダン(I)-3-<sup>13</sup>C /<sup>14</sup>C]

比放射能：

放射化学的純度：

#### 【方法】

##### 1. 供試土壌

下表に示す2種の土壌を用いてインダジフラムの土壌吸着係数を測定した。それぞれの OECD 分類における土壌型を示す。

表 1. 供試土壌

土壌	粘土含量 (%)	土性	OC%	pH (CaCl <sub>2</sub> )	OECD 分類
牛久土壌(火山灰)、茨城県	11	砂壤土	4.3	5.6	2に類似
上川土壌、北海道	19	壤土	2.1	4.9	4に類似

##### 2. 試験法の一般的記述

暗所、25℃の条件下、テフロン製試験管中で所定量の土壌を 0.01M 塩化カルシウム水溶液(20 mL)と予備平衡化させた(1日)。予備平衡後、適切な濃度のインダジフラムを含む処理溶液 20 μL(アセトニトリル溶液)を加え、所定の時間振とうして平衡化させた。平衡化後、遠心分離により上清と土壌を分けた。

上記により得られた上清について、その体積を記録後、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射エネルギーを測定した。土壌試料については燃焼分析により放射エネルギーを測定した。

被験物質の安定性は上清及び土壌抽出液を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析して調べた。

### 3. 試験容器への吸着—予備試験 1

インダジフラム濃度約 1 ppm の 0.01M 塩化カルシウム水溶液を試験容器に加えて 48 時間振とうし、溶液中のインダジフラム濃度を経時的に測定し、安定性を調べた。

### 4. 土壌：溶液比の決定—予備試験 2

適切な土壌：溶液比を決めるため予備試験を実施した。所定量の土壌(1 g、3 g 及び 5 g)を試験容器に入れ、その容器に溶液量が 20 mL となるように適切な量の 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加えて予備平衡化(72 時間)させた。その後、処理溶液を 20 µL 加え(溶液中濃度約 1 ppm)、25°C、暗所で 24 時間攪拌した。その後、上清中の放射エネルギーを測定した。

### 5. 平衡化時間の決定—予備試験 3

牛久土壌 1 g(土壌：溶液比 1：20)あるいは上川土壌 2 g(土壌：溶液比 1：10)を試験容器に秤量後、溶液量が 20 mL となるように適切な量の 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加えて 96 時間予備平衡化させた。予備平衡化後、処理溶液を 20 µL 加え(溶液中濃度約 1 ppm)、25°C、暗所で振とうした。処理溶液を添加 6、24 及び 48 時間後に、上清中の放射エネルギーを測定した。

### 6. 本試験

溶液中濃度を 0.01 ppm、0.03 ppm、0.1 ppm、0.3 ppm 及び 1.0 ppm の 5 段階に設定した。

牛久土壌 1.0 g(土壌：溶液比 1：20)あるいは上川土壌 2.0 g(土壌：溶液比 1：10)を試験容器に秤量後、0.01M 塩化カルシウム水溶液を 20 mL 加えて 24 時間予備平衡化させた。予備平衡化後、所定濃度の処理溶液を 20 µL 加え加え、25°C、暗所で 24 時間振とうした。平衡化後、土壌と上清を遠心分離により分離し、得られた上清中の放射エネルギーを LSC で測定し、土壌中の放射エネルギーを燃焼分析した。

## 【結果】

#### 1. 溶液の安定性及び試験容器への吸着—予備試験 1

試験溶液を 48 時間振とう後のインダジフラムの回収率は 98.9%であり、インダジフラムの試験容器への吸着はほとんど認められず、また安定であった。

#### 2. 土壌：溶液比の決定—予備試験 2

牛久及び上川両土壌におけるそれぞれの土壌：溶液比におけるインダジフラムの吸着率を表 2 に示す。牛久土壌では約 50%が吸着した 1：20 を選択した。また、上川土壌では 1：20 で約 35%が、1：7 で約 65%吸着したことから、1：10 を選択した。

表 2. 土壌：溶液比の決定-吸着率

土壌	牛久			上川		
土壌：溶液比	1：20	1：7	1：4	1：20	1：7	1：4
吸着率(%)	53.2	80.8	88.8	34.5	65.6	77.6

#### 3. 平衡化時間の決定及び安定性—予備試験 3 及び 4

上清中濃度はいずれの土壌でも振とう 24 時間後には平衡に達した。また、被験物質の 48 時間後における安定性はいずれの土壌においても比較的良好であり、処理量の約 100%以上が回収された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上、平衡化及び安定性の結果から、平衡化時間を 24 時間に決定した。

表 3. 平衡化時間の決定-上清中濃度の経時変化

	時間(h)			
	0	6	24	48
土壌				
牛久	100	44.9	47.1	47.5
上川	100	44.4	44.0	42.1

表 4. 平衡 48 時間後の安定性(処理量に対する割合)

土壌	上清		土壌		安定性 (収支)
	放射能	AI*	放射能	AI*	
牛久	43.7	42.4	59.7	58.7	101
上川	38.5	37.4	66.3	65.9	103

\* 被験物質回収率

### 3. 本試験

インダジフラムの吸着係数を下表に示す。インダジフラムの吸着係数 $K_F^{ads}$ はいずれの土壌でも約 22、 $K_F^{ads}_{oc}$ は牛久で 502、上川で 1029 であった。

表 4. インダジフラムの吸着係数

土壌	1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	oc%	$K_F^{ads}_{oc}$
牛久	0.8362	21.571	0.9998	4.3	502
上川	0.9419	21.613	0.9997	2.1	1029

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5. 参考資料

(1)

(資料番号：参考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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5. 参考資料  
(2)

(資料番号：参考2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## インダジフラムの代謝分解の要約

インダジフラムの動物、土壌における代謝分解、加水分解及び光分解に関する試験結果を以下に要約し、結果の概要を表1に、推定代謝経路を図1に示す。

### 動物体内運命

[インダン(I)-3-<sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C]あるいは[トリアジン(T)-2,4-<sup>14</sup>C]インダジフラムを用いて、インダジフラムの動物体内運命試験が実施された。低用量あるいは高用量でインダジフラムを単回経口投与した。運命資料1～2では吸収、分布、排泄及び代謝を、運命資料3～4では経時的な臓器・組織における分布を調べた。

### 吸収、分布、排泄(胆汁排泄を含む)及び代謝(資料1～2)

ラットに投与後の放射能の排泄、屠殺時の臓器・組織への分布及び排泄物中の代謝物を調べた。また、吸収量を推定するため、胆汁排泄試験も実施した。

投与量に対する総排泄量の割合は低用量雄で97～107%(資料1)、低用量雌で94～96%(資料2)、高用量雄で95～111%(資料2)あった。低用量雄では尿から約35～38%、糞からは約62～70%が排泄され、低用量雌では尿から44～49%、糞から約42～49%が排泄された。尿及び胆汁への排泄量から吸収率は85%以上と推定された。高用量雄では90%以上が糞から排泄され、低用量にくらべ糞からの排泄割合が増加した。排泄・吸収とも標識位置による違いは認められなかった。

屠殺時の動物体における残留量は少なく、低用量の雌雄の結果は類似していた。高用量投与群の雄では低用量投与群の雄に比べて著量残留し、各臓器における残留濃度と投与用量は比例して増加した。低用量雌雄、高用量雄のいずれにおいても肝臓中で最高濃度が検出された(胃腸管を除く)。そのほかの臓器中の残留量は比較的低かった。雌雄いずれにおいても分布には標識位置による違いは認められなかった。

血液中放射能濃度はいずれの試験群でも速やかに上昇し、投与1時間後までに最高濃度に達した。最高濃度に達した後の減衰は比較的速やかであり、投与24～48時間後には0.01 ppm未満まで減少した。胆汁排泄試験では胆汁への排泄が比較的著量認められたが、血中曲線には2番目のピークが示されず、腸管循環は示唆されなかった。

親化合物インダジフラムは糞ないし胆汁から検出され、尿中からは検出されなかった。主要代謝反応は であり、主要代謝物として [M02]が尿及び糞のいずれからも著量検出された。

### 臓器及び組織における経時的分布(資料3～4)

定量的全身オートラジオグラフィの技法を用いて、低用量投与後の雄ラットにおける臓器及び組織における分布を調べた。いずれの標識位置を投与した場合でも、放射能は投与1時間後に既にほとんど全ての臓器に分布していた。最高濃度は投与1時間後の肝臓で認められ、次いで腎臓で高い濃度が認められた。全ての臓器・組織で投与1時間後における濃度が最高であり、その後臓器・組織中濃度は減少した。肝臓、腎臓(髄質及び皮質)ならびに副

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腎における濃度は血液中濃度よりも高かったが、これら以外の臓器・組織中濃度は血液中濃度よりも低かった。

投与24時間後以降、大部分の臓器・組織で放射能はもはや検出されず、肝臓及び腎臓(髄質及び皮質)等少数の臓器・組織のみから放射能が検出された。投与48あるいは72時間後以降はいずれの臓器・組織からも検出されなかった。

### 土壤中運命 (資料5~7)

#### 好氣的土壤中運命-インダン標識 (資料5)

4種の土壤にインダン標識インダジフラムを0.4 ppmの濃度で添加し、好氣的条件、暗所で培養後、経時的に試料を採取した。

インダジフラムを添加後、122日間培養した土壤からの放射能の回収率は良好であり、土壤の種類あるいは経過日数によらず回収率は93.3%~101.0%の範囲であった。揮発性放射能量、抽出画分あるいは未抽出画分に分画された放射能量に土壤による違いはほとんど認められず、いずれの土壤でもインダジフラム処理後の放射能の挙動は類似していた。 $^{14}\text{CO}_2$ 量は経時的に増加し、処理122日後には処理量の23.6%~33.1%が二酸化炭素に無機化された。揮発性有機物の生成は認められなかった。未抽出放射能量(NER)は経時的に増加し、処理101~122日後には約23~25%まで増加した。

いずれの土壤でもインダジフラムは経時的に分解し、122日後には処理量の15~30%まで減少した。 [M10]及び [M02]が全土壤で検出され、いずれかの土壤で処理量の10%を超える量で認められた。両分解物とも増加後、122日後までに減少することが認められた。 [M10]、 [M02]及び二酸化炭素以外には10%を超える分解物は認められなかった。インダジフラムの半減期は27.7~41.3日であり、両分解物の半減期も100日未満であった。

#### 好氣的土壤中運命-トリアジン標識 (資料6)

4種の土壤にトリアジン標識インダジフラムを0.27 ppmの濃度で添加し、好氣的条件、暗所で培養後、経時的に試料を採取した。

インダジフラムを添加後、122日間培養した土壤からの放射能の回収率は良好であり、土壤の種類あるいは経過日数によらず回収率は94.9%~101.6%の範囲であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 量は経時的に増加したが、生成量は土壤により異なり、Hoefchen土壤における生成量は他の土壤と比べて多かった。処理120日後における $^{14}\text{CO}_2$ 生成量は3種類のLaacherhof土壤で5.0%~13.6%、Hoefchen土壤で30.6%であった。揮発性有機物の生成は認められなかった。未抽出放射能量(NER)は経時的に増加し、いずれの土壤でも処理120日後に最大に達した(約17~25%)。

いずれの土壤でもインダジフラムは経時的に分解し、120日後には処理量の約15~28%まで減少した。 [M10]、 [M02]及び [M01]が全土壤で検出され、いずれかの土壤で処理量の10%を超える量で認められた。 [M10]、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

[M02]及び [M01]ならびに二酸化炭素以外には 10%を超える分解物は認められなかった。インダジフラムあるいは [M10]及び [M02]について、120 日後の試料から S 異性体は検出されず、フロロエチル部位の異性化は認められなかった。 [M01]については R 及び S 異性体の分離が良好でなかったが、化学構造から異性化が起こる可能性はほとんど無いと推定された。インダジフラムの半減期は21.7～51.6日であり、 [M10]及び [M02]の半減期も100日未満であった。 [M01]については半減期を算出できなかった。

### 嫌氣的土壤中運命 (資料7)

インダン標識あるいはトリアジン標識インダジフラムを0.4 ppmの初期濃度で添加し、30日間好気条件で培養後、湛水深が1.5 cmとなるように湛水し、アルゴン大気下で嫌氣的条件を維持しつつ暗所で培養後、経時的に試料を採取した。

好気条件で30日間及び嫌気条件で180日間に亘り培養した土壌からの放射能の回収率はT標識で90.8～98.1%及びI標識で92.1～98.5%であった。揮発性物質(CO<sub>2</sub>)は嫌気条件で培養後に増加することは無く、いずれの標識位置でも揮発性有機物はほとんど生成しなかった(処理放射能の0.1%以下)。

インダジフラムは好気条件期間中は分解したが、嫌気条件としてからはほとんど分解せず、嫌気条件下に特有の分解物は認められなかった。 [M10]、 [M02]及び [M01]が好気条件期間中に生成したが、いずれも嫌気条件ではほとんど分解せず、試験期間を通じてその量はほぼ一定であった。従って、インダジフラム及び分解物の嫌気条件における半減期を正確に求めることは出来なかった。

### 水中運命

#### 加水分解(資料8)

インダジフラムはpH 4、7及び9の全ての緩衝液中で安定であった。

#### 緩衝液中光分解(資料9)

インダン標識あるいはトリアジン標識インダジフラムの1 ppm緩衝液(pH 7)をキセノンランプ付きサンテスト照射装置で連続光照射した。溶液及び捕集液からの回収率は良好であり、トリアジン標識の回収率は97.4%、インダン標識の回収率は100.6%であった。インダジフラムは光照射により分解し、トリアジン標識では初期濃度の95.2%から試験終了時には20.5%まで減少し、インダン標識では初期濃度の95.8%から試験終了時には21.3%まで減少した。分解物2種が10%以上生成し、これらを [M11]及び [M12]と同定した。 [M11]は試験終了時まで上昇し、試験終了時に約50%に達した。 [M12]も試験終了時まで上昇し、試験終了時に約20%に達した。揮発性有機物あるいはCO<sub>2</sub>はほとんど認められなかった。照射終了時に単離したインダジフラム画分をHypercarbカラムを用いたHPLCで分析した所、異性体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

は検出されず、光照射による異性化は起こらなかった。また、 [M12]  
については2種のピークが検出され、ジアステレオマー混合物であることが分かった。

#### 自然水中光分解(資料10)

インダン標識あるいはトリアジン標識インダジフラムを 1 ppm の濃度で溶解させた自然水をキセノンランプ付きサンテスト照射装置で連続光照射した。溶液及び捕集液からの回収率は良好であり、トリアジン標識の回収率は 97.9%、インダン標識の回収率は 97.5%であった。インダジフラムは光照射により分解し、分解速度は両標識位置で類似し、初期濃度 99.5%から照射 72 時間後には 5.4~7.7%まで減少した。光分解により生成した主要分解物も両標識位置で共通し、共通の分解物 2 種が 10%以上生成し、これらを [M11] 及び [M12] と同定した。 [M11] は試験終了時まで上昇し、試験終了時に約 55%に達した。 [M12] も試験終了時まで上昇し、試験終了時に約 24%に達した。Hyper カラムを用いた分析の結果、 [M12] については 2 種のピークが検出され、ジアステレオマー混合物であることが分かった。

表 1

試験の概要	親化合物	合計																				
		尿	糞	計	尿	糞	計	尿	糞	胆汁	計	尿	糞	胆汁	計	尿	糞	胆汁	計	合計		
イタリオン-3- <sup>14</sup> C 11.50mg/kg 体重 単回経口 投与後 72 時間	ND																				32.5	
	1.8																					58.0
	1.8																					90.5
トリアソロン-2,4- <sup>14</sup> C 14.98mg/kg 体重 単回投与 投与後 72 時間	ND																				34.4	
	8.1																					67.5
	8.1																					101.9
イタリオン-3- <sup>14</sup> C 14.00mg/kg 体重 単回経口 投与後 48 時間	ND																				29.4	
	11.6																					18.0
	4.0																					37.8
トリアソロン-2,4- <sup>14</sup> C 13.35mg/kg 体重 単回経口 投与後 48 時間	15.6																				85.2	
	ND																					4ND
	5.0																					8.7
イタリオン-3- <sup>14</sup> C 4.84mg/kg 体重 単回経口 投与後 72 時間	ND																				33.5	
	ND																					82.1
	ND																					75.0
トリアソロン-2,4- <sup>14</sup> C 8.85mg/kg 体重 単回経口 投与後 72 時間	ND																				82.1	
	0.8																					
	0.8																					
イタリオン-3- <sup>14</sup> C 558.7mg/kg 体重 単回経口 投与後 96 時間	ND																					
	38.0																					
	38.0																					104.9
トリアソロン-2,4- <sup>14</sup> C 722.8mg/kg 体重 単回経口 投与後 96 時間	ND																					
	36.5																					
	36.5																					94.2

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、バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	日数	糖化 合物														合計			
$^{14}\text{C}$ -3- $^{14}\text{C}$ Laacherhof AXx 0.4ppm	0	95.8																	99.1
	1	91.8																	96.6
	3	90.6																	100.1
	7	82.1																	99.3
	13	73.8																	99.4
	30	55.4																	97.3
	58	39.4																	98.7
	79	34.2																	96.4
	101	26.6																	99.7
	122	28.6																	98.3
	0	94.9																	98.0
	$^{14}\text{C}$ -3- $^{14}\text{C}$ Laacherhof AIIIa 0.4ppm	1	93.2																
3		89.9																	98.5
7		81.5																	97.5
13		65.7																	99.1
30		44.0																	94.9
58		30.6																	98.0
79		22.3																	97.1
101		17.7																	99.8
122		14.9																	97.9

好気的土壌中運命

ND:検出せず

本資料に記載されたデータに係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	日数	糊化 合物	合計
好氣的土壤中運命  試験の概要  14C-3-β-D-グルコピラノシド Laacherhof Wurmwielse 0.4ppm	0	96.7	100.4
	1	92.7	98.4
	3	89.0	100.9
	7	77.0	98.3
	13	65.8	98.9
	30	47.2	97.0
	58	33.3	99.0
	79	26.9	93.3
	101	21.3	97.8
	122	20.5	99.3
	0	96.3	99.6
	1	93.2	99.2
好氣的土壤中運命  試験の概要  14C-3-β-D-グルコピラノシド Hoeffchen am Hohenseh 0.4ppm	3	87.4	97.6
	7	80.4	99.0
	13	72.1	99.3
	30	53.9	96.3
	58	35.8	97.9
	79	27.7	97.6
	101	21.9	97.4
	122	20.3	99.1

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バイエルグループサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	日数	親化合物	合計
トリアシニル-2,4- <sup>14</sup> C Laacherhof AXx 0.27ppm	0	95.8	98.1
	1	92.2	97.5
	3	89.0	97.0
	7	85.8	99.0
	14	76.2	100.1
	21	65.9	96.0
	38	58.1	98.3
	59	42.5	98.8
	91	32.0	97.3
	120	28.7	98.9
	0	97.9	100.4
	1	94.4	100.7
トリアシニル-2,4- <sup>14</sup> C Laacherhof AIIIa 0.27ppm	3	89.3	98.8
	7	82.3	99.8
	14	71.9	101.1
	21	51.8	96.5
	38	45.2	100.0
	59	30.2	97.6
	91	19.2	94.9
	120	15.3	99.7

好気的土壌中運命

ND:検出せず



本資料に記載され、...に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	日数	親化合物	合計
トリフロン-2,4- <sup>14</sup> C Laacherhof Wurmweise 027ppm	0	96.5	99.5
	1	91.9	100.0
	3	85.2	99.2
	7	72.0	100.7
	14	57.2	100.1
	21	47.9	96.6
	38	37.9	99.9
	59	28.1	98.9
	91	22.5	98.6
	120	19.1	99.5
トリフロン-2,4- <sup>14</sup> C Hoefchen am Hohenseh 0.27ppm	0	95.6	98.4
	1	91.8	98.7
	3	88.0	98.1
	7	83.6	101.6
	14	74.9	101.1
	21	64.2	97.8
	38	51.3	100.6
	59	36.3	98.9
	91	24.3	98.2
	120	18.3	98.5

好気的土壌中運命

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	条件	日数	糞化 合物	合計
トリアジン・2,4-D Hoesfchen am Hohenseh 0.4ppm	好気	0	95.6	98.1
	嫌気	30	55.1	90.8
		30*	54.8	93.1
		7	59.8	97.8
		14	56.7	95.2
		21	54.0	91.2
		40	55.0	95.5
		62	54.1	94.6
		90	53.6	93.6
		120	54.9	96.4
180	56.3	96.6		
ｲﾝﾀｰﾝ-3-D Hoesfchen am Hohenseh 0.4ppm	好気	0	94.5	97.3
	嫌気	30	60.6	98.4
		30*	55.3	92.1
		7	55.7	93.6
		14	58.5	97.3
		21	52.6	92.7
		40	56.2	95.9
		62	56.1	97.5
		90	53.7	95.7
		120	54.7	97.7
180	55.6	98.5		

嫌気的土壌中運命

ND:検出せず

本資料に記載された.....はに係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	時間	親化合物	合計
トリアジン-2,4- <sup>14</sup> C 緩衝液 1.0ppm	0	95.2	97.0
	3	91.2	99.8
	7	81.4	96.8
	24	58.4	97.4
	30	51.9	97.5
	48	34.8	98.3
	72	20.5	94.7
イミダゾール-3- <sup>14</sup> C 緩衝液 1.0ppm	0	95.8	98.0
	3	92.3	101.6
	7	85.4	102.0
	24	55.3	98.4
	30	53.0	102.3
	48	34.5	99.5
	72	21.3	102.5

水中光分解 1

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1(続き)

試験の概要	時間	親化合物	合計
トリアシロ-2,4- <sup>14</sup> C 自然水 1.0ppm	0	99.5	100
	1.5	71.2	98.6
	3	51.8	97.9
	5	41.4	95.4
	8	32.2	95.0
	8.5	33.5	97.8
	14	15.4	103.2
	19.6	5.4	95.1
	0	99.5	100
	1.5	77.4	100.1
トリアシロ-3- <sup>14</sup> C 自然水 1.0ppm	3	64.7	98.2
	5	56.4	97.1
	8	41.4	95.8
	8.5	47.2	96.9
	14	21.0	93.2
	19.6	7.7	98.1

水中光分解 2

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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

図1 代謝分解経路  
A:動物、S:土壌、L:水中光

インダジフラムの開発年表

	1996	2000	2005	2010
化合物創製	-			
委託試験			—————	
毒性				
急性毒性			—————	
亜急性			—————	
慢性／催腫瘍性			—————	
繁殖性			—————	
催奇形性			—————	
変異原性			———	
薬理				—————
神経毒性				—————
代謝				
動物			—————	
土壌			—————	
有用生物に及ぼす影響				—————
農薬残留量				—————