

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.1.8 10%WG のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.8)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度: 10%WG (顆粒水和剤)

組成 フロニカミド ;
鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物: GOHI 系 (ヒマラヤンスポット)雌モルモット、4~6 週齢、1 群 20 または 10 匹、
体重 336~419 g

試験期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 31 日間

試験方法: 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて
試験を行った。投与前日に動物の左腹側部の適用部を剃毛した上で感作では左腹側前
部に検体 0.5 mL を、また惹起では左腹側後部に 0.5 mL を夫々 6 時間適用した。

投与量設定根拠; 検体の 1、3、5、10、15、25、50 及び 75% を 6 時間貼付適用した結果、15%
において散在性または斑状から中等度慢性の紅斑が認められ、また、3% で散在性ま
たは斑状の紅斑が認められたので、15% を感作及び 1% を惹起濃度とした。

感 作; 検体の 15% 液 0.5 mL を直径 2.5 cm のチャンバーに含ませ、7 日間隔で 3 回、夫々 6
時間貼付適用した。

惹 起; 最終感作の 2 週間後に検体の 1% 液 0.5 mL を直径 2.5 cm のチャンバーに含ませ 6 時
間貼付適用した。

試験項目及び試験結果:

皮膚反応; 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以
下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反
応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評
点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし -----	0
散在性または斑状の紅斑 -----	1
中等度慢性の紅斑 -----	2
強い紅斑と浮腫 -----	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、直近に実施した陽性対照 (2-mercaptobenzothiazole)を用いた試験においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検体	15%	1%	20	0	19 ¹⁾	19	0/19	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	0% (蒸留水) (刺激対照)	1%	10	0	10	10		
				1	0	0		
陽性 ²⁾ 対照	50%	0.03%	10	0	5	0	10/10	100
				1	5	8		
				2	0	2		
				3	0	0		
	0% (鉍物油) (刺激対照)	0.03%	5	0	5	5		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		

1) : 試験 20 日目に 1 匹が死亡した。

2) : 2-mercaptobenzothiazole

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2 50%WG 製剤の毒性

8.11.2.1 50%WG のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成 フロニカミド原体 ;
鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： HanBrl : Wist 系ラット、投与時 雄 8 週齢 雌 10 週齢、体重雄 196.6~199.3 g
雌 173.4~180.9 g、1 群雌雄 3 匹

試験期間： 1 回投与後 14 日間観察

試験方法： 再蒸留水を媒体として用い、10 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡はなく、中毒症状も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.2 50%WG のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成： フロニカミド原体 ;
 鋳物質微粉、界面活性剤等 ;

試験動物： HanBrl : Wist 系ラット、投与時 雄 9 週齢 雌 12 週齢、体重雄 220.4~239.9 g
 雌 193.8~210.1 g、1 群雌雄 5 匹

試験期間： 1 回投与後 14 日間観察

試験方法： 検体を再蒸留水 (4 mL/kg-bw) に溶解して剃毛した背部中央、体表面積の 10% (雄 6×
 8 cm、雌 5×7 cm) に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体
 重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、試験 2 及び 3 日後の雌 2 匹及び投与 2 日後の雄 1 匹に軽
度の紅班斑点が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.3 50%WG のラットにおける急性吸入毒性試験 (ダスト) (資料 No. TF-2.3)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

検体純度: フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成: フロニカミド原体 ;
 鋳物質微粉、界面活性剤等 ;

試験動物: HanBrl:WIST (SPF)系ラット、1群雌雄各 5 匹、投与時雄 9 週齢、雌 10 週齢、
 体重雄 248.5~264.3 g、雌 211.9~230.2 g

試験期間: 単回 (4 時間)暴露後 14 日間観察

試験方法: 検体をボール粉碎装置で微粉碎したエアロゾルは、微細ジェット粉碎装置を接続した
 回転ブラシエアロゾル発生装置を用い、検体を実測濃度 5.360 mg/L の濃度でダスト
 を発生させ、4 時間に亘り鼻部暴露した。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	9.180
実測濃度 (mg/L)	5.360
粒子径分布 (μm) ¹⁾	(%)
4.60 以上	31.94
4.60 ~ 3.00	19.79
3.00 ~ 2.13	12.37
2.13 ~ 1.60	9.91
1.60 ~ 1.06	9.45
1.06 ~ 0.72	7.31
0.72 ~ 0.33	5.12
0.33 以下	4.13
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	3.07~3.09
吸入可能な粒子 (7 μm 以下)の割合 (%)	68
チャンバー容積 (L)	32
チャンバー内通気量 (L/分)	1.0
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

1) Aeras Aerosol Instruments impactor を用い 2 回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験項目： 空気中の検体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、同粉体の空気力学的質量中位径 (MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死；暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 時間後、翌日から 14 日までは毎日観察した。

体重； 暴露開始前、暴露 3、7 及び 14 日後に測定した。

剖 検； 全例について暴露 14 日後に屠殺して観察した。

試験結果：

死亡率 (死亡数/供試数)	雌雄共 0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.360
LC ₀ (mg/L)	雌雄共 5.360

臨床症状；暴露開始 1 時間後から 4 時間後まで、雌雄全て動物で流涎が認められた。

投与終了 1 時間後から雌雄全ての動物において緩徐呼吸、自発運動の減少、立毛及び円背姿勢が、観察 2 日目 (暴露後 1 日)に呼吸音[ラッセル音]および鼻部からの赤色分泌物が観察された。雌雄共に緩徐呼吸、立毛及び円背姿勢は観察 3 日目 (暴露後 2 日)まで、自発運動の減少及び鼻部からの赤色分泌物は観察 4 日目 (暴露後 3 日)まで継続した。両性において呼吸音[ラッセル音]が最も長く継続し、雄で観察 9 日目 (暴露後 8 日)、雌で観察 8 日目 (暴露後 7 日)まで観察されたが、以降は検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

体重； 全動物で体重減少が一時的 (暴露前～暴露後 3 日)に認められたが、暴露 14 日後には全ての動物で正常に体重が増加した。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の気力学的質量中位径は 3.07～3.09 μm であり吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は雌雄共 5.360 mg/L 以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.4 50%WG のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成： フロニカミド原体 ;
鋳物質微粉、界面活性剤等 ;

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、10~11 週齢、体重 2180~2343 g、
1 群 3 匹 (雄 1 匹、雌 2 匹)

試験期間： 3 日間観察

投与方法： 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中 of 皮膚 (2.5 cm×2.5 cm) 適用し、
半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で湿らせたペーパー
タオルで拭き取った。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の
有無等を観察し、EEC 基準 (1992) に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間後
紅斑/痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計		0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、EEC の基準によればフロニカミド 50%WG 製剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.5 50%WG のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度: フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成: フロニカミド原体 ;
 鉍物質微粉、界面活性剤等 ;

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、11~13 週齢、体重 2202~2731g、
 1 群 3 匹 (雄 1 雌 2)

試験期間: 投与後 21 日間観察

投与方法: 検体 0.1 g を左眼に適用し、適用後の洗浄は行わなかった。

観察項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間後及び 7、10、14、17 及び 21 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EEC 基準 (1992) に従って採点した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点*	適用後時間									
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	10 日	14 日	17 日	21 日	
角膜 混濁	程度	4	0	1.3	1.3	1.0	0.7	0.7	0.3	0	0
	面積	4	0	4.0	4.0	2.7	2.7	2.7	1.3	0	0
虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.7	1.7	1.0	0.7	0.3	0	0
	浮腫	4	2.7	1.7	0.7	0.7	0	0	0	0	0
合計		4.7	9.0	7.7	6.1	4.4	4.1	1.9	0	0	

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

角膜の刺激性変化が適用 24 時間後及び 48 時間後に 3 匹に認められ、72 時間後に 1 匹、14 日後に 1 匹ならびに 17 日後に 1 匹が回復した。虹彩の刺激性変化は全ての動物に認められなかった。結膜の刺激性変化は発赤及び浮腫が適用 1 時間後に全ての動物に認められ、その後徐々に回復していったが 1 匹は 14 日後まで持続した。

以上の結果から、フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤) はウサギの眼に対して中等度から重度の刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

テストガイドラインとの相違点「申請者注」

- ① ガイドラインでは、「眼刺激性が認められた場合には、洗眼効果を確認する試験を実施する」となっているが、洗眼試験が実施されていない。

申請者の見解:同じ剤型の10%顆粒水和剤の眼刺激性試験(TF-1.5)において中等度～重度の刺激性が認められ、その洗眼試験(TF-1.6)では洗眼効果が確認されていることから、50%顆粒水和剤でも洗眼効果があると考えられる。

申請者計算による表を添付する。

項目			最高 評点	適用後時間									
				時間					日				
				1	24	48	72	7	10	14	17	21	
非洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程度(E)	4	0	1.3	1.3	1	0.7	0.7	0.3	0	0	
		面積(F)	4	0	4	4	2.7	2.7	2.7	1.3	0	0	
	加重評点 (E×F×5)		80	0	26	26	13.5	9.5	9.5	2.0	0	0	
	虹彩(D)		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	加重評点(D×5)		10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤(A)	3	2	2	1.7	1.7	1	0.7	0.3	0	0	
		浮腫(B)	4	2.7	1.7	0.7	0.7	0	0	0	0	0	
	加重評点 (A+B)×2		16	9.4	7.4	4.8	4.8	2	1.4	0.6	0	0	
	合計加重評点		104	9.4	33.4	30.8	18.3	11.5	10.9	2.6	0	0	

結膜の中で分泌物の観察が行われていないため合計加重評点を104にした(通常110)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.6 50%WG の 500 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-2.6)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)の 500 倍希釈液

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌、11 週齢、体重 2318~2486 g、1 群 3 匹

試験期間： 投与後 3 日間観察

投与方法： 検体 0.1 mL を左眼に適用し、適用後の洗浄は行わなかった。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の毒性指針 (2001)に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目		最高* 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0
虹彩		2	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化はいずれの動物、いずれの観察時間においても認められなかった。

以上の結果から、フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)の 500 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

申請者計算による表を添付する。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程度(E)	4	0	0	0	0
		面積(F)	4	0	0	0	0
	加重評点 (E×F)×5		80	0	0	0	0
	虹彩 (D)		2	0	0	0	0
	加重評点 (D×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(A)	3	0	0	0	0
		浮腫(B)	4	0	0	0	0
	加重評点 (A+B)×2		14	0	0	0	0
	合計加重評点		104	0	0	0	0

結膜の中で分泌物の観察が行われていないため合計加重評点を104にした(通常110)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.2.7 50%WG のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-2.7)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド 50%WG (顆粒水和剤)

組成 フロニカミド原体 ;
 鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： Ibm:GOHI 系 (ヒマラヤンスポット)雌モルモット、4~6 週齢、
 1 群 20 または 10 匹、体重 312~413 g

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 31 日間

試験方法： 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて
 試験を行った。投与前日に動物の左腹側部の適用部を剃毛した上で感作では左腹側前
 部に検体 0.5 mL を、また惹起では左腹側後部に 0.5 mL を夫々6 時間適用した。

投与量設定根拠；

感 作； 検体の 15%液 0.5 mL を直径 2.5cm のチャンバーに含ませ、7 日間隔で 3 回、夫々6
 時間貼付適用した。

惹 起； 最終感作の 2 週間に検体の 15%液 0.5 mL を直径 2.5 cm のチャンバーに含ませ 6 時間
 貼付適用した。

試験項目及び試験結果；

皮膚反応； 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以
 下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反
 応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評
 点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度彌慢性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、直近に実施した陽性対照においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検体	15%	1%	20	0	20	20	0/20	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	0% (蒸留水) (刺激対照)	1%	10	0	9 ¹⁾	9		
				1	0	0		
2				0	0			
			3	0	0			
陽性 ²⁾ 対照	50%	0.03%	10	0	5	0	10/10	100
				1	5	8		
				2	0	2		
				3	0	0		
	0% (鉍物油) (刺激対照)	0.03%	5	0	5	5		
				1	0	0		
2				0	0			
			3	0	0			

1) : 試験 15 日目に 1 匹が死亡した。

2) : 2-mercaptobenzothiazole

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3 1%粒剤の毒性

8.11.3.1 1%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-3.1)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド粒剤

組成 フロニカミド ;
 鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： SD系ラット、投与時8週齢、体重雄261~270g、3匹/群で2回試験

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 注射用水を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与した。試験は毒性等級法により2回行った。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	1回目試験 2000 2回目試験 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	雄 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄 毒性症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000

死亡

試験	投与量 (mg/kg)	死亡数	合計死亡数
1回目	2000	0/3	0/6
2回目	2000	0/3	

臨床症状： 1回目試験及び2回目試験ともに異常症状は認められなかった。また、7日後及び14日後の体重測定においてすべての動物で増加が認められた。

剖検所見： 投与14日後の剖検において、すべての動物で異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.2 1%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-3.2)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド粒剤

組成 フロニカミド ;
 鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： SD系ラット、投与時8週齢、体重雄 309~321 g、雌 209~222 g、1群雌雄5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 検体を0.5 mLの蒸留水で湿らせ、4×5 cm (体表面積の約10%)のパッドにのせて剃毛した背部中央に24時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残った被験物質は微温水を用いて除去した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	雄：なし 雌：なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく、毒性症状も認められなかった。また、7日後及び14日後の体重測定においてすべての動物で増加が認められた。剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.3 1%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-3.3)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド粒剤

組成 フロニカミド ;

鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11週齢、体重 2210～2345 g、1群雌 3匹

試験期間： 72時間観察

投与方法： 検体 0.5 g を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm×2.5 cm) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省の指針に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑/痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計		0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

暴露 1、24、48 及び 72 時間後のいずれの観察においても前例に刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、フロニカミド粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.4 1%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-3.4)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド粒剤

組成 フロニカミド ;

鉍物質、界面活性剤等 ;

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11週齢、体重 2152~2397 g、1群雌 3匹

試験期間： 投与後 7日間観察

投与方法： 検体 0.1 g を左眼に適用し、洗眼群では投与 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗浄した。

観察項目： 適用後 1、24、48、72 時間、4 日及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農薬の毒性試験指針 (12 農産第 8147 号、2-1-5,2000 年)に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

群	項目	最高 評点*	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.7	0
		浮腫	4	1.3	0.7	0	0
	合計		2.3	1.7	0.7	0	
洗眼	角膜混濁	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	合計		1.0	0.3	0	0	

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

非洗眼群：角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。ごく軽度の結膜発赤 (評点 1)及び軽度から中等度の結膜浮腫 (評点 1~2)が認められたが 72 時間後までにすべて消失した。

洗眼群：角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の発赤 1 時間後から認められたが 48 時間後までに全て消失した。

以上の結果から、フロニカミド粒剤はウサギの眼に対して最小の刺激性があると判断された。また、投与 30 秒後の洗眼により刺激性変化を軽減する効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.3.5 1%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-3.5)

試験機関

報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度： フロニカミド粒剤

組成 フロニカミド ;
 鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： ハートレイ系雌モルモット、7週齢、1群 20 または 10 匹、
 体重雌 382~468g,

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 31 日間

試験方法： 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて
 試験を行った。感作及び惹起は投与前日にそれぞれ動物の左肩甲部ならびに腹側部の
 適用部を剃毛し、いずれも検体 0.2g を 6 時間適用した。

投与量設定根拠；検体の 25 及び 50%濃度を 6 時間貼付適用した結果、いずれの濃度においても
 皮膚反応は認められなかったため 50%を感作ならびに惹起濃度とした。

感 作； 検体の 50%濃度 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ、7 日間隔で 3 回、夫々 6 時間
 貼付適用した。陽性対照として 1%DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)を適用した。

惹 起； 最終感作の 2 週間後に検体の 50%濃度 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ 6 時間
 貼付適用した。陽性対照として 0.1%DNCB を適用した。

試験項目及び試験結果：

皮膚反応；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以
 下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反
 応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評
 点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度彌慢性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、陽性対照の DNCB は全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検体	50%	50%	20	0	20	20	0/20	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	0% (白色ワセリン) (刺激対照)	50%	10	0	10	10		
				1	0	0		
2				0	0			
			3	0	0			
陽性対照	1%	0.1%	10	0	1	1	9/10	90
				1	6	6		
				2	3	3		
				3	0	0		
	0% (80%エタノール) (刺激対照)	0.1%	5	0	5	5		
				1	0	0		
2				0	0			
			3	0	0			

陽性対照：2,4-nitrochlorobenzene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4.1 ウララクン煙剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-4.1)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体純度: ウララクン煙剤

組成 フロニカミド ;

鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物: SD 系ラット、投与時 8 週齢、体重雄 259~268 g、3 匹/群で 2 回試験

試験期間: 1 回投与後 14 日間観察

試験方法: 1%メチルセルロース水溶液を媒体として用い、20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与した。試験は毒性等級法により 2 回行った。

試験項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	1 回目試験 2000 2 回目試験 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	雄 死亡なし
症状発現時間及び消失時間	雄 毒性症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000

死亡

試験	投与量 (mg/kg)	死亡数	合計死亡数
1 回目	2000	0/3	0/6
2 回目	2000	0/3	

臨床症状 1 回目試験及び 2 回目試験ともに異常症状は認められなかった。また、7 日後及び 14 日後の体重測定においてすべての動物で増加が認められた。

剖検所見 投与 14 日後の剖検において、すべての動物で異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4.2 ウララクン煙剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-4.2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体純度: ウララクン煙剤

組成 フロニカミド ;
鉍物質、界面活性剤等 ;

試験動物: SD 系ラット、投与時 8 週齢、体重雄 306~314 g、雌 209~228 g、1 群雌雄 5 匹

試験期間: 1 回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を 0.5 mL の蒸留水で湿らせ、4×5cm (体表面積の約 10%) のパッドにのせて剃毛した背部中央に 24 時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残った被験物質は微温水を用いて除去した。

試験項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡	なし
症状	雄: なし 雌: 1 例で赤色尿が投与後 9 日に認められたが投与後 10 日には消失した。
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく、7 日後及び 14 日後の体重測定においてすべての動物で増加が認められた。臨床症状として雌で赤色尿が投与後 9 日に 1 例認められたが投与後 10 日には消失した。この症状は被験物質投与から時間が経過し、試験期間を通して他の症状が認められていないことから偶発的なものであると考えられた。剖検所見では、投与部位の皮膚及び主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4.3 ウララくん煙剤のラットにおける急性吸入毒性試験 (ダスト) (資料 No. T-4.3)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成

2006 年

検体純度： ウララくん煙剤

組成： IKI-220 原体 ;
 鉱物質微粉、界面活性剤等 ;

試験動物： Crl:CD (SD)IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、投与時 10~11 週齢
 体重雄 368~393 g、雌 199~240 g

試験期間： 単回 (4 時間)暴露後 14 日間観察

試験方法： 被験物質を金属製皿に入れ、点火して発生する煙を吸入チャンバーに導入し、1.76
 ~7.50 mg/L の実測濃度で 2 または 4 時間に亘り全身暴露した。

暴露条件：

試験群	1	2	3
設定濃度 (mg/L)	11	3.3	4.4
実測濃度 (mg/L)	7.50	1.76	2.14
粒子径分布 (%) ¹⁾			
≤1 μm	3.24	11.36	6.01
≤4	79.43	87.29	83.13
≤10	99.38	99.50	99.53
空気力学的質量中位径(MMAD) (μm)	2.616	2.043	2.360
吸入可能な粒子(4 μm 以下)の割合 (%)	79.43	87.29	83.13
チャンバー容積 (L)	100		
チャンバー内通気量 (L/分)	20		
暴露条件	煙、鼻部暴露		
	2 時間 17 分	4 時間	4 時間

1) : 2 回測定の平均

試験項目： 空気中の検体濃度、同粒子の粒度分布等の暴露条件を測定し、粒子の空気力学的質量
 中位径 (MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死 暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 及び 2 時間後、翌日から 14 日までは毎日
 観察した。

体重 暴露開始前、暴露 7 及び 14 日後に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

剖 検 全例について暴露 14 日後に屠殺して観察した。
結 果 :

試験群	実測濃度 (mg/L)	死亡率(死亡数/供試数)		
		雄	雌	合計
1	4.28*	5/5	0/5	5/10
2	1.76	0/5	0/0	0/5
3	2.14	0/5	0/5	0/10

* : 7.50 mg/L の暴露中に一般状態が悪化したため実質暴露を 137 分間で試験を終了したので 240 分間暴露相当に計算した値を示す。

	雄	雌	合計
LC ₅₀ (mg/L)	3.03	>4.28	4.28
LC ₀ (mg/L)	2.14	>4.28	

一般状態 4.28 mg/L 暴露の雄全例は暴露中に一般状態の悪化が見られ、暴露後翌日までに死亡または屠殺した。その他の全ての動物は暴露中から暴露後の 1 週目に流涎、自動能低下、努力呼吸、ラ音などの症状が見られたが暴露濃度に相関して強度、頻度ならびに発現時間が低下または遅延し、14 日後では殆どの動物が正常であった。

体 重 生存した全ての動物は、暴露 7 日後では減少したが 14 日後には増加した。

剖 検 死亡・屠殺例を含めて、全例に異常は認められなかった。

結 論 : 検体の気力学的質量中位径は 2.043~2.616 μm であり十分に吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は 4.28 mg/L (雄 3.03、雌 >4.28 mg/L) 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石原産業株式会社にある。

8.11.4.4 ウララクン煙剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. TF-4.4)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体純度： ウララクン煙剤

組成 フロニカミド ;
 鋳物質、界面活性剤等 ;

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11 週齢、体重 2190~2344 g、1 群雌 3 匹

試験期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5 g を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 四方) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省の指針に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑/痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計		0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*：判定基準の最高評点

暴露 1、24、48 及び 72 時間後のいずれの観察においても前例に刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、フロニカミドくん煙剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4.5 ウララくん煙剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. TF-4.5)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体純度： ウララくん煙剤

組成 フロニカミド ;

鉍物質、界面活性剂等 ;

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、11 週齢、体重 2134~2373 g、1 群雌 3 匹

試験期間： 投与後 7 日間観察

投与方法： 検体 0.1 g を左眼に適用し、洗眼群では投与 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗浄した。

観察項目： 適用後 1, 24, 48, 72 時間, 4 日及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
農薬の毒性試験指針 (12 農産第 8147 号, 2-1-5, 2000 年)に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

群	項目	最高 評点*	適用後時間						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	
非洗眼	角膜混濁	4	0	0.7	0.7	0.3	0.5	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.3	1.0	0.5	0
		浮腫	4	2.0	1.7	1.0	0.3	0	0
	合計		3.0	4.4	3.0	1.6	1.0	0	
洗眼	角膜混濁	4	0	0	0	0			
	虹彩	2	0	0	0	0			
	結膜	発赤	3	1.0	0.3	0.3	0		
		浮腫	4	1.0	0	0	0		
	合計		2.0	0.3	0.3	0			

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

非洗眼群：散在性またはびまん性の角膜混濁が 24 時間後から認められ、また結膜の発赤及び浮腫が 1 時間後から認められたがいずれも 7 日後までに全て消失した。

洗眼群：角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の発赤及び浮腫が 1 時間後から認められたが 72 時間後までに全て消失した。

以上の結果から、フロニカミドくん煙剤はウサギの眼に対して軽度から中等度の刺激性があると判断された。また、投与 30 秒後の洗眼により刺激性変化を軽減する効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.4.6 ウララクン煙剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-4.6)

試験機関

(GLP 対応)

報告書作成年 2006 年

検体純度： ウララクン煙剤

組成 フロニカミド ;
 鉍物質、界面活性剤等 ;

試験動物： ハートレイ系雌モルモット、7 週齢、1 群 20 または 10 匹、体重雌 392~489 g

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 31 日間

試験方法： 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて試験を行った。感作及び惹起は投与前日にそれぞれ動物の左肩甲部ならびに腹側部の適用部を剃毛し、いずれも検体 0.2 g を 6 時間適用した。

投与量設定根拠： 検体の 25 及び 50%濃度を 6 時間貼付適用した結果、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかったため 50%を感作ならびに惹起濃度とした。

感 作： 検体の 50%濃度 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ、7 日間隔で 3 回、夫々 6 時間貼付適用した。陽性対照として 1%DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene)を適用した。

惹 起： 最終感作の 2 週間後に検体の 50%濃度 0.2 mL を 2 cm 角のリント布に含ませ 6 時間貼付適用した。陽性対照として 0.1%DNCB を適用した。

試験項目及び試験結果：

皮膚反応： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし -----	0
散在性または斑状の紅斑 -----	1
中等度彌慢性の紅斑 -----	2
強い紅斑と浮腫 -----	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、陽性対照の DNCB は全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検体	50%	50%	20	0	20	20	0/20	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
検体	0% (白色ワセリン) (刺激対照)	50%	10	0	10	10		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
陽性対照	1%	0.1%	10	0	0	0	10/10	100
				1	1	6		
				2	9	4		
				3	0	0		
陽性対照	0% (80%イタール) (刺激対照)	0.1%	5	0	5	5		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		

陽性対照：2,4-nitrochlorobenzene

9. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表 (1)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1.1	動物代謝	ラット 雌雄	血中濃度 [¹⁴ C]フロニカミド 2mg/kg 400mg/kg 単回経口投与	低投与群の雌雄とも及び高投与群の雌では、血中濃度は1時間以内に最高値に達した後、速やかに減少した。半減期は4.5~6.8時間であった。一方高濃度群の雄では血中濃度は速やかに増加したが、プラトーに達し、投与後0.5~8時間まで高濃度が持続した。また半減期は11.6時間で高投与群の雌及び低投与群の雄と比較して、有意差が認められた。 高投与群のAUCは低投与群の260倍程度で投与レベルに比して多少高く、バイオアベイラビリティが高かったが、性差は認められなかった。	(2001) [GLP 対応]	350
M-1.2	動物代謝	ラット 雌雄	吸収分布排泄 [¹⁴ C]フロニカミド 2mg/kg 400mg/kg 単回経口投与	24時間後には尿・糞中に70%以上が排泄され、168時間後では組織中に残存する放射能は3%未満であった。主要な排泄経路は投与量に関係無く尿であり、168時間後には低投与群で89.5~92.8%、高投与群で87.2~93.6%が尿に排泄された。 組織内分布はTmaxで主に副腎、甲状腺で高い値を示し、次いで肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、子宮にも広く分布が見られた。Tmax後は速やかに減少し、投与168時間後には殆どの組織でTmax時の1/100程度かそれ以下まで減少した。投与レベル、雌雄の比較において組織分布のパターンに大きな相違はなかった。 血中の生物学的半減期は高投与群の雄で10.4時間と多少長かったものの、その他は6.1~7.4時間と非常に短かった。各組織中の半減期も血中半減期とほぼ同程度であり、蓄積性を示す数値は認められなかった。	(2002) [GLP 対応]	354
M-1.3	動物代謝	ラット 雌雄	吸収分布排泄 [¹⁴ C]フロニカミド 2mg/kg 15回反復 経口投与	主要な排泄経路は尿であり、168時間後で87.6~88.4%が排泄され、組織中に残存する放射能は3%未満であり、単回投与と同じ同等の結果であった。 組織内分布はTmaxで主に心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺、胸腺、卵巣、子宮で血液よりも高い放射能濃度が検出されたが、168時間後には殆どの臓器で1/100程度かそれ以下まで減少した。単回投与との比較において、組織内分布、放射能減少速度のいずれも大きな相違は認められなかった。	(2002) [GLP 対応]	364

<代謝分解試験一覧表 (2)>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1.4	動物代謝	ラット 雌雄	胆汁排泄 [¹⁴ C]フロニカミド 2mg/kg 400mg/kg 単回経口投与	胆汁への排泄率は、低投与群の雄で4.1%、雌で3.7%、高投与群の雄で4.6%、雌で4.4%であり、両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった。尿+ケージ洗浄液中への排泄率は低投与群で85.7~86.9%、高投与群で79.5~83.0%であり、24時間以内に殆どが排泄された。吸収率(胆汁+尿+ケージ洗浄液+死骸)は、低投与群で92.5~93.0%、高投与群では85.4~89.8%であった。糞中への排泄率は低投与群で3.5~5.1%、高投与群で3.8%であった。全放射能の回収率は低投与群で96.5~97.6%、高投与群で89.3~93.6%であった。	(2002) [GLP 対応]	370
M-1.5	動物代謝	ラット 雌雄	代謝物同定 [¹⁴ C]フロニカミド	単回投与、反復投与、胆汁排泄の各試験における代謝物の同定分析を行った。尿中の主要代謝物は親化合物(A)とで、それぞれ投与量の46%~72%、検出された。 糞中には、親化合物(A)、 が検出されたが、投与量の2%未満であった。胆汁中には、親化合物(A)それぞれ投与量の が検出され、また高用量では 検出された。肝臓の分析では、親化合物(A) 検出された。 各試験間、投与量、雌雄の間で、代謝物の分布には大きな相違はなかった。	(2002) [GLP 対応]	373

<代謝分解試験一覧表 (3)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-2.1	植物代謝	小麦	代謝残留 [¹⁴ C]フロニカミド 茎葉散布 100gai/ha 1回処理 及び 500gai/ha 1回処理	100g a.i./ha(1倍量処理区:推奨処理量)の年間処理量で処理した場合、小麦玄麦中の総残留放射能量(TRR)は 0.3 ppm と少なく、5倍量処理区でも 1.5 ppm であった。玄麦中に検出される主な残留物は、フロニカミド(A)であった。 すなわち、1倍量処理区では、フロニカミド(A)が 29.9%(0.083ppm)、であり、5倍量処理区では、フロニカミド(A)が 23.9%(0.350ppm)、であった。 麦わら、粉殻中に検出される主な残留物は、フロニカミド(A)であった。 すなわち、1倍量処理区では、フロニカミド(A)が 40.7～50.2%(1.02～1.47 ppm) であり、5倍量処理区では、フロニカミド(A)が 44.2～46.9%(4.10～8.85ppm) が少量検出された。	(2002) [GLP 対応]	388
M-2.2	植物代謝	ばれいしょ	代謝残留 [¹⁴ C]フロニカミド 茎葉散布 100gai/ha 2回処理 及び 500gai/ha 2回処理	200g a.i./ha(1倍量:推奨処理量の100g a.i./ha で2回処理)の年間処理量で処理した場合、塊茎中の総残留放射能量は少く、0.1ppm レベルであった。その5倍量処理でも 0.2～0.5ppm 程度であった。その内、親化合物のフロニカミド(A)は、0.006～0.017ppm (6～12%) で、5倍量処理でも 0.04ppm (7.7～19.3%) であった。	(2002) [GLP 対応]	394

<代謝分解試験一覧表 (4)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-2.3	植物代謝	もも	代謝残留 [¹⁴ C]フロニカミド 茎葉散布 100gai/ha 2回処理 及び 500gai/ha 2回処理	200g a.i./ha(1 倍量:推奨処理量の 100g a.i./ha で 2 回処理)の年間処理量で処理した場合、もも果実中の総残留放射能(TRR)は 0.1ppm と少なく、5 倍量処理区でも 0.3ppm であった。果実表面の残留放射能は、TRR の約 6~15%を占め、また、TRR の約 64~73%はもも果実の果汁画分から検出された。果実中に検出される主な残留物は、フロニカミド(A) であった。すなわち、1 倍量処理区では、フロニカミド(A)が 30.1%(0.030ppm) であり、5 倍量処理区では、フロニカミド(A)が 60.7%(0.195ppm) であった。 葉中に検出される主な残留物は、フロニカミド(A) であった。すなわち、1 倍量処理区では、フロニカミド(A)が 32.9%(2.053ppm) であり、5 倍処理区では、フロニカミド(A)が 64.9%(15.72ppm) であった。	(2002) [GLP 対応]	401
M-3.1	土壤中 動態	好氣的土壤	[¹⁴ C]フロニカミド 0.1 ppm 1 回処理 20±2℃	フロニカミドは速やかに分解し、土壤半減期は 1.0 日及び DT ₉₀ は 3.4 日であった。 土壤結合性残渣は処理 30 日後には処理量の 35%程度まで増加した。CO ₂ は 30 日間で処理放射能の 47%生成した。	(2002) [GLP 対応]	408
M-3.2	土壤中 動態	好氣的 湛水土壤	[¹⁴ C]フロニカミド 0.3 ppm 1 回処理 25±1℃	フロニカミドは速やかに分解し、系全体(水相及び土壤)における半減期は 36.3 日及び DT ₉₀ は 121 日であった。 土壤結合性残渣は処理 120 日後には処理量の 31%程度まで増加した。CO ₂ は 120 日間で処理放射能の 23%生成した。	(2006) [GLP 対 応]	412

<代謝分解試験一覧表 (5)>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-3.3	土壌 吸着性	OECD 分類の タイプ 2,3,4,5 及び6 に属す る 6土壌 (火山灰 土壌含 む)	土壌吸脱着 [¹⁴ C]フロニカミド 1.183~0.012 ppm 25℃	各土壌における、K _{ads0c} 値 (有機炭素吸着係数)は5~11と低い値を示し、吸着が小さいことを示した。脱着過程における K _{des0c} 値も8~21と同様な値を示し、吸着が小さいことを示した。	(2002) [GLP 対 応]	418
M-4.1	水中動態	pH4 pH5 pH7 pH9	加水分解性 [¹⁴ C]フロニカミド 1.0mg/L 50±1℃ 40±1℃ 25±1℃	フロニカミドの25℃における加水分解性 pH5、7は安定であった。pH9では加水分解半減期は203.9日であった。また、pH9の40℃では17.1日であった。50℃における加水分解半減期は、pH4及び5で安定、pH7で577.6日、pH9で9.0日であった。	(2002) [GLP 対 応]	427
M-4.2	水中動態	pH7 緩衝液	水中光分解性 [¹⁴ C]フロニカミド 1.0ppm 23±2℃ 10.56W/m ² 290~348nm	フロニカミドの照射区15日後の残存率は処理放射能の93.6%であった。一方、暗所対照区では97.3%と安定であった。 照射区におけるフロニカミドの半減期は267日であった。	(2002) [GLP 対 応]	434
M-4.3	水中動態	自然水 蒸留水	水中光分解性 フロニカミド 5.0ppm 25℃ 35.7W/m ² 300~400nm 285 W/m ² 300~800nm	フロニカミドの滅菌蒸留水中における照射30日後の残存率は96%、滅菌河川水中では90%であった。一方、暗所対照区のフロニカミドは試験期間中を通して安定であった。照射区におけるフロニカミドの半減期は、蒸留水中において495日、河川水において198日であった。フロニカミドは蒸留水中における直接的な光分解に対して安定であったが、河川水中ではわずかながら光分解が認められた。 東京春太陽光換算 pH7 緩衝液 半減期；2272日 自然水 半減期；909日	(2002) [GLP 対 応]	437

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

<代謝分解試験に使用した標識化合物について>

本代謝分解試験では1種類の¹⁴C標識化合物を使用した。

以下にその構造式、化学名、標識位置及び略称を示す。

- ・¹⁴C標識体 - 略称 [¹⁴C]フロニカミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物代謝に関する試験

9.1.1 [¹⁴C]フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける薬物動態

(資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 2001 年[GLP 対応]

供試標識化合物： [¹⁴C]フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (CrI： CD®(SD) IGS BR®) Charles River Laboratories

雄： 投与時 8～9 週令、体重 202～221 g

雌： 投与時 8～9 週令、体重 157～178 g

各群供試ラット数：雄 5 匹、雌 5 匹

試験方法：

飼育管理；水及び飼料は自由に摂取させた。最低 5 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 18～26℃、相対湿度 30～70%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液：適当な濃度のアセトニトリル溶液に調製した ¹⁴C 標識検体と非標識検体 (化学純度 99.7%)とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75%メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低用量及び高用量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット体重 1kg 当たり 10mL の投与溶液をシリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低用量投与で 2 mg/kg、及び高用量投与で 400 mg/kg であった。

用量設定根拠；

血液中濃度；検体を経口投与したラットを代謝ケージに収め、72時間にわたって頸静脈カニューレから経時的に血液を採取した。血液試料は抗凝固剤を含有する試験管に入れた後、遠心分離して血漿を分離した。血漿を直接、液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定し、血液中の濃度推移を調べた。

試験結果： 低用量群の雄雌および高用量群の雌では、放射能標識検体は血漿中に速やかに吸収され、また血漿から速やかに消失した。高用量群の雄では、血漿中濃度は速やかに増加したが、プラトーに達した後、投与後 0.5～8 時間まで高濃度が持続した。血漿からの放射能の消失半減期は、低用量の雄雌では、それぞれ約 5.2 及び 4.5 時間であった。これらの群で、半減期における性差は認められなかった。高用量群の雌では半減期は 6.8 時間であり、低用量群と比較してわずかに長かったが、有意差は認められなかった。しかし、高用量群の雄では、半減期は約 11.6 時間で、高用量群の雌及び低用量群の雄と比較して有意差が認められた。

曲線下面積 (AUC)は、ほぼ用量に比例していた。用量比 (400 mg/kg÷2 mg/kg)は 200 であり、AUC の比率は雄雌それぞれ 263 及び 265 であった。これらのデータから、高用量ではバイオアベイラビリティが高かった。試験した用量では、AUC について性差は認められなかった。

最高血漿中濃度 (C_{max})も、ほぼ用量に比例していた。 C_{max} の比率 (高用量/低用量)は、雄雌それぞれ 120 及び 174 と、用量比の 200 より小さく、これは血漿中濃度でプラトーが認められたことによるものと考えられる。この知見は、雄で顕著であった。

血漿中最高濃度が認められた時間 (T_{max})は、低用量では投与後 20～40 分、高用量の雌では投与後 20 分～1 時間であった。高用量の雄では、放射能濃度は投与後 30 分以内に C_{max} に近い値に達したが、実際の最高濃度が認められた時間は投与後 2～4 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

薬物動態学的パラメータの平均値

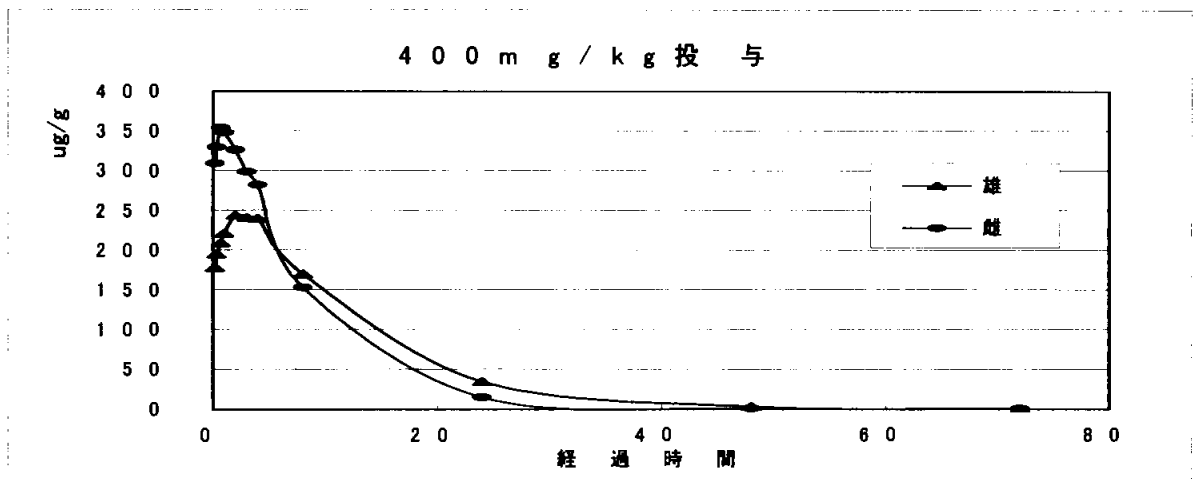
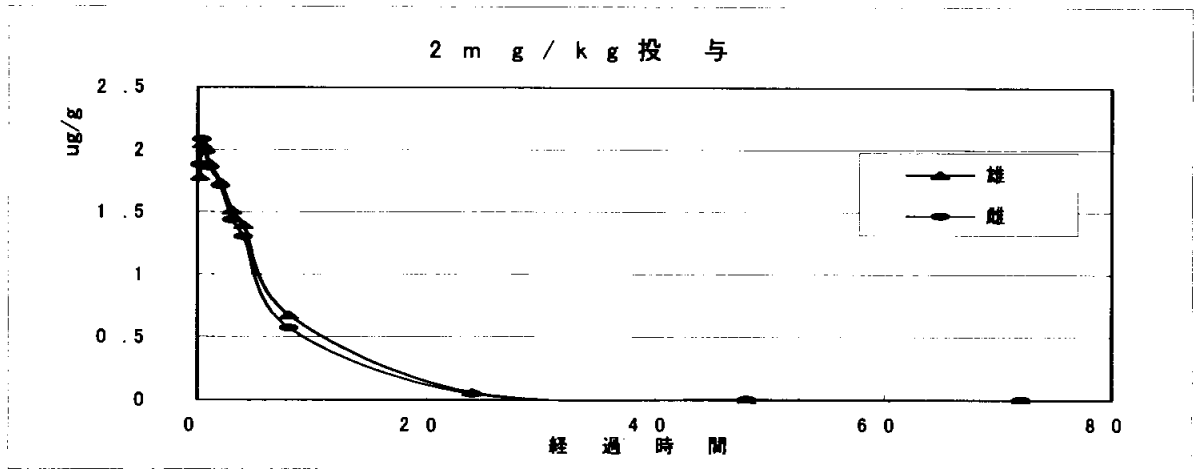
投与量 (mg/kg)	性	半減期 (時間)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}\cdot\text{hr}$)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$)	T_{max}^* (時間)
2	雄	5.20	16.45	2.07	0.4
2	雌	4.48	14.46	2.11	0.4
400	雄	11.58	4,320.42	249.62	0.9
400	雌	6.79	3,831.10	367.58	0.5

* T_{max} は個々の採取時間からでなく、薬物動態ソフトウェア”Win Nonlin”を用いて算出した値。

血漿中の ^{14}C フロニカミド濃度の経時的変化 (平均値)

経過時間 (時間)	血漿中の濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq.}/\text{g}$)			
	2 mg/kg 投与		400 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
0.167	1.783	1.880	177.617	309.546
0.333	2.044	2.083	194.885	329.767
0.667	2.007	1.983	209.115	354.065
1	1.891	1.863	221.234	348.080
2	1.739	1.713	244.253	326.359
3	1.513	1.438	241.240	298.763
4	1.395	1.302	240.128	282.227
8	0.675	0.573	169.936	153.080
24	0.061	0.048	34.761	14.946
48	0.005	0.006	3.561	1.252
72	0.001	0.002	0.675	0.839

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.2 [14C]フロニカミドを単回経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける放射能の排泄及び体内分布に関する研究 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 2002 年[GLP 対応]

供試標識化合物： [14C]フロニカミド

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； *N*-cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット(Crl : CD®(SD) IGS BR®) Charles River Laboratories

雌雄： 8 週齢、135～263 g (投与時)

各群供試ラット数：雄 3～5 匹、雌 3～5 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 7 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 21～26 °C、相対湿度 45～60 %及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体と非標識検体 (化学純度)とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75 % メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低薬量及び高薬量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラットに対してシリンジを用いて投与溶液を単回経口投与した。投与量は低薬量投与で 2 mg/kg、及び高薬量投与で 400 mg/kg とした。

試料採取；尿は投与後 6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。糞は投与後 24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。また、代謝ゲ

ージは水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、各組織及び死骸は投与後 4 時点 [T_{max} (低投与群雌雄では投与後 0.5 時間、高投与群雄では投与後 3 時間、高投与群雌では投与後 1 時間)、 $T_{max} + T_{1/2}$ (低投与群雌雄では投与後 6 時間、高投与群雄では投与後 14.5 時間、高投与群雌では投与後 8 時間)、 T_{24h} (投与後 24 時間)、 T_{168h} (投与後 168 時間)] でラットを屠殺し、それぞれを採取した。

放射能の測定；尿、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果：

放射能の回収；ラットに投与した放射能の平均回収率 (尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計) は全群において 90% 以上であった。

排泄；投与放射能はいずれの動物群からも速やかに排泄され、投与 24 時間後 (T_{24h}) では尿、ケージ洗浄液及び糞中に投与量の 70% 以上が排泄され、投与 168 時間後 (T_{168h}) では、投与量の 3% 未満が、組織中に残存するのみであった。低投与群における主要な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後の雄及び雌でそれぞれ投与量の 89.51% 及び 92.79% (ケージ洗浄液含む) が尿に排泄された。高投与群においても主要な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後の雄及び雌でそれぞれ投与量の 87.19% 及び 93.55% (ケージ洗浄液含む) が尿中に排泄された。

組織分布；組織中の放射能は血中濃度の上昇を反映して投与後急速に上昇し、 T_{max} においてはほとんど全ての臓器で検出された。 T_{max} における低投与群では、放射能濃度は副腎および甲状腺で最も高い値を示し、次いで肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、子宮などにも広く分布が見られた。高投与群においても低投与群と類似したパターンを示し、副腎、甲状腺、肝臓、腎臓などで比較的高い数値を示した。投与量に対する%で見た場合、 T_{max} においては、低投与群、高投与群いずれも筋肉を含む死骸、消化管、血液、脂肪に高い分布が認められた。組織中放射能濃度について T_{max} 後は速やかに減少し、投与 24 時間後 (T_{24h}) には低投与群では雌雄ともほとんどの臓器で T_{max} の 1/10 以下まで減少した。高投与群ではやや遅いものの投与 24 時間後には雌雄ともほとんどの臓器で T_{max} の 1/3 以下まで減少した。さらに投与 168 時間後 (T_{168h}) では高投与群、低投与群とも、ほとんどの臓器で、 T_{max} の 1/100 程度或いはそれ以下まで減少した。投与レベル、及び雌雄の比較において、組織分布のパターンに大きな相違は認められなかった。

投与放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

屠殺時間	回収部位	低投与群 (2 mg/kg)		高投与群 (400 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
T _{max} ¹⁾	尿	ND	ND	6.25	2.35
	ケージ洗液	0.16	2.63	2.60	3.06
	糞	ND	0.26	0.09	0.25
	組織	89.91	90.63	70.47	83.09
	合計	90.07	93.51	79.41	88.74
T _{max} +T _{1/2} ²⁾	尿	17.43	11.46	41.65	31.63
	ケージ洗液	5.22	18.98	9.66	16.32
	糞	0.34	2.10	0.20	0.35
	組織	54.99	49.64	36.65	42.28
	合計	77.97	82.18	88.17	90.58
T _{24h}	尿	73.69	75.95	58.88	59.01
	ケージ洗液	8.78	10.94	10.77	24.17
	糞	4.45	4.02	4.26	5.08
	組織	8.02	5.73	14.68	5.21
	合計	94.95	96.65	88.59	93.47
T _{168h}	尿	74.74	72.01	77.54	77.75
	ケージ洗液	14.77	20.78	9.65	15.80
	糞	6.39	4.97	5.32	3.89
	組織	2.09	1.57	1.52	1.02
	合計	98.00	99.33	94.02	98.46

1) T_{max}= 低投与群では雌雄とも投与後 0.5 時間、高投与群では雄は投与後 3 時間、雌は投与後 1 時間

2) T_{max}+T_{1/2}= 低投与群では雌雄とも投与後 6 時間、高投与群では雄は投与後 14.5 時間、雌は投与後 8 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

低用量群における尿中の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
6 時間	21.20±12.40	36.31±13.87
12 時間	36.76±18.91	22.58±5.50
24 時間	12.46±2.82	10.08±1.79
48 時間	3.47±0.93	2.28±0.79
72 時間	0.42±0.10	0.29±0.03
96 時間	0.18±0.03	0.16±0.03
120 時間	0.11±0.04	0.12±0.03
144 時間	0.08±0.01	0.09±0.02
168 時間	0.07±0.04	0.10±0.06
合 計	74.74±11.88	72.01±14.14

低用量群におけるケージ洗浄液の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
6 時間	9.96±11.70	14.39±13.38
12 時間	3.52±0.53	4.92±3.13
24 時間	0.97±0.27	0.97±0.35
48 時間	0.22±0.12	0.35±0.40
72 時間	0.05±0.03	0.06±0.05
96 時間	0.02±0.01	0.05±0.02
120 時間	0.02±0.01	0.03±0.02
144 時間	0.01±0.01	0.00±0.01
168 時間	0.01±0.00	0.02±0.01
合 計	14.77±11.65	20.78±13.62

低用量群における糞中の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
24 時間	4.95±0.94	3.97±0.57
48 時間	1.12±0.25	0.80±0.14
72 時間	0.16±0.07	0.09±0.01
96 時間	0.07±0.02	0.04±0.02
120 時間	0.04±0.01	0.03±0.02
144 時間	0.03±0.01	0.03±0.01
168 時間	0.02±0.01	0.02±0.01
合 計	6.394±0.90	4.97±0.50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

高投与群における尿中の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
6 時間	18.05±9.80	24.85±8.93
12 時間	27.24±2.50	28.41±9.65
24 時間	22.34±4.72	19.88±6.21
48 時間	8.32±3.17	3.59±0.99
72 時間	1.10±0.35	0.45±0.09
96 時間	0.22±0.05	0.25±0.12
120 時間	0.13±0.02	0.12±0.05
144 時間	0.09±0.01	0.11±0.08
168 時間	0.06±0.02	0.08±0.05
合 計	77.54±8.06	77.75±7.91

高投与群におけるケージ洗浄液中の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
6 時間	2.98±1.14	9.25±6.22
12 時間	3.38±.091	4.26±1.70
24 時間	2.16±0.58	1.85±0.45
48 時間	0.91±1.05	0.26±0.16
72 時間	0.13±0.03	0.08±0.07
96 時間	0.03±0.02	0.02±0.04
120 時間	0.02±0.01	0.02±0.02
144 時間	0.02±0.01	0.03±0.03
168 時間	0.02±0.01	0.02±0.02
合 計	9.65±2.14	15.80±6.64

高投与群における糞中の排泄放射能 (%AD)

時 間	雄	雌
24 時間	3.62±0.80	3.29±0.20
48 時間	1.35±0.66	0.44±0.07
72 時間	0.23±0.10	0.06±0.02
96 時間	0.06±0.01	0.05±0.04
120 時間	0.03±0.01	0.02±0.01
144 時間	0.02±0.00	0.02±0.01
168 時間	0.01±0.01	0.02±0.01
合 計	5.32±0.63	3.89±0.22

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

低投与群の雌雄ラット組織中放射能の濃度分布(μg 当量/g組織)

(原報告書 Table 19、23、30、37、41、45、52 および 59 から平均値を抜粋した。)

組織	T_{max}		$T_{\text{max}}+T_{1/2}$		24 時間		168 時間	
	0.5 時間		6 時間					
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	1.889	1.980	1.110	1.018	0.103	0.073	0.012	0.012
骨髓	1.919	2.058	1.181	1.072	0.098	0.072	ND	ND
脳	1.310	1.559	1.053	0.936	0.103	0.078	0.011	0.010
心臓	2.012	2.130	1.250	1.156	0.144	0.121	0.033	0.029
肺臓	1.841	2.068	1.248	1.163	0.174	0.138	0.020	0.020
肝臓	2.545	2.496	1.513	1.353	0.251	0.200	0.055	0.041
副腎	5.074	6.517	2.849	3.490	0.184	0.137	0.023	0.023
腎臓	2.352	2.666	1.747	1.525	0.259	0.231	0.041	0.043
消化管	7.458	4.535	1.465	1.477	0.152	0.113	<0.002	<0.002
骨	1.271	1.262	0.782	0.611	0.065	0.048	ND	ND
筋肉	1.654	1.922	1.071	1.052	0.113	0.084	0.019	0.017
脂肪	1.224	1.499	0.791	0.824	0.056	0.046	<0.007	<0.007
精巣	1.325	----	1.280	----	0.129	----	0.011	----
卵巣	----	3.768	----	1.828	----	0.092	----	ND
子宮	----	2.361	----	1.374	----	0.071	----	<0.002
脾臓	2.081	2.443	1.219	1.534	0.103	0.080	0.006	0.007
膵臓	1.712	2.037	1.005	1.023	0.096	0.064	0.011	0.010
甲状腺	4.017	4.262	3.504	2.606	0.130	0.104	0.027	0.022
胸腺	1.727	1.824	1.063	0.817	0.085	0.063	0.002	0.003
死骸	1.430	1.588	1.004	0.935	0.136	0.100	0.037	0.031

ND: 非検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

高投与群の雌雄ラット組織中放射能の濃度分布 (μg 当量/g 組織)

(原報告書 Table 63、70、77、84、88、92、99 および 106 から平均値を抜粋した。)

組織	T_{max}		$T_{\text{max}}+T_{1/2}$		24 時間		168 時間	
	3 時間	1 時間	14.5 時間	8 時間				
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	255.6	279.5	120.3	160.2	62.18	20.68	4.150	3.489
骨髄	237.3	252.2	124.0	164.7	57.15	20.65	ND	ND
脳	217.3	227.3	122.8	157.4	59.17	22.05	2.728	2.392
心臓	259.1	280.7	140.6	182.1	66.68	26.41	6.802	3.151
肺臓	245.5	269.6	131.6	166.3	72.59	23.35	2.095	1.872
肝臓	442.0	324.6	155.9	194.3	71.23	25.68	3.799	2.323
副腎	672.4	688.9	306.3	393.8	160.9	69.35	<2.766	2.837
腎臓	311.0	358.9	168.3	217.5	81.04	36.56	4.719	4.584
消化管	1722	2282	393.4	453.0	79.40	24.60	0.707	0.922
骨	143.4	160.6	77.09	118.2	38.05	11.92	0.661	0.601
筋肉	241.4	251.5	118.8	163.1	55.37	18.79	3.028	2.598
脂肪	232.4	251.6	85.87	133.8	41.81	12.38	ND	ND
精巣	245.9	----	140.4	----	67.16	----	2.794	----
卵巣	----	285.4	----	213.9	----	32.63	----	ND
子宮	----	289.8	----	249.7	----	23.75	----	0.428
脾臓	302.1	343.5	155.4	177.9	70.70	24.28	1.268	0.656
膵臓	299.9	251.9	114.1	161.6	53.85	17.00	ND	0.654
甲状腺	651.8	782.3	361.1	405.9	179.7	62.99	<5.145	3.638
胸腺	213.2	249.6	101.2	149.0	52.70	17.90	<1.621	ND
死骸	208.4	211.6	109.3	145.9	44.02	13.77	6.552	4.314

ND: 非検出

低投与群の雌雄ラット組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	T _{max}		T _{max} +T _{1/2}		24 時間		168 時間	
	0.5 時間		6 時間					
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	5.97	6.45	3.53	3.20	0.38	0.26	0.05	0.05
骨髓	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	ND	ND
脳	0.56	0.86	0.48	0.53	0.04	0.04	< 0.001	0.002
心臓	0.41	0.44	0.23	0.23	0.03	0.02	0.01	0.01
肺臓	0.44	0.56	0.32	0.33	0.04	0.04	0.01	0.01
肝臓	4.19	4.23	2.52	2.37	0.70	0.50	0.15	0.11
副腎	0.06	0.11	0.03	0.06	0.003	< 0.001	< 0.001	< 0.001
腎臓	1.00	1.26	0.75	0.69	0.12	0.10	0.02	0.02
消化管	22.01	15.59	8.72	7.65	1.18	0.87	0.002	0.01
骨	3.76	3.85	2.33	1.79	0.22	0.16	ND	ND
筋肉	37.09	44.45	24.17	23.46	2.96	2.15	0.60	0.48
脂肪	4.28	5.42	2.78	2.87	0.23	0.19	0.02	0.01
精巣	0.75	----	0.72	----	0.07	----	0.01	----
卵巣	----	0.11	----	0.06	----	< 0.001	----	ND
子宮	----	0.28	----	0.15	----	0.01	----	< 0.001
脾臓	0.27	0.30	0.15	0.15	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
膵臓	0.18	0.26	0.12	0.14	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
甲状腺	0.03	0.04	0.02	0.03	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
胸腺	0.23	0.34	0.13	0.13	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
死骸	53.81	59.80	37.25	33.92	5.43	3.85	1.83	1.36
合計	89.91	90.63	54.99	49.64	8.02	5.73	2.09	1.57

*合計には、筋肉、脂肪及び骨の数値をくわえない (これらは死骸の数値に含まれている)。

ND: 非検出

高投与群の雌雄ラット組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

組織	T _{max}		T _{max} + T _{1/2}		24 時間		168 時間	
	3 時間	1 時間	14.5 時間	8 時間	雄	雌	雄	雌
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	3.66	4.03	1.87	2.29	1.01	0.32	0.07	0.06
骨髓	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	ND	ND
脳	0.43	0.59	0.26	0.39	0.10	0.05	0.004	0.01
心臓	0.23	0.24	0.13	0.17	0.05	0.02	0.01	0.003
肺臓	0.27	0.34	0.15	0.22	0.06	0.03	0.002	0.003
肝臓	3.24	2.41	1.40	1.76	0.77	0.27	0.04	0.03
副腎	0.04	0.06	0.02	0.03	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
腎臓	0.61	0.73	0.35	0.44	0.14	0.06	0.01	0.01
消化管	24.25	38.17	12.50	13.08	2.78	0.70	0.02	0.03
骨	1.92	2.17	1.13	1.61	0.58	0.17	0.01	0.01
筋肉	24.54	25.73	13.13	16.66	6.37	2.05	0.38	0.34
脂肪	12.71	4.02	1.48	2.15	0.75	0.21	ND	ND
精巣	0.65	----	0.42	----	0.17	----	0.01	----
卵巣	----	0.06	----	0.04	----	0.003	----	ND
子宮	----	0.13	----	0.19	----	0.01	----	< 0.001
脾臓	0.16	0.20	0.09	0.12	0.03	0.01	< 0.001	< 0.001
膵臓	0.15	0.15	0.07	0.09	0.03	0.01	ND	< 0.001
甲状腺	0.02	0.10	0.01	0.02	0.003	< 0.001	< 0.001	< 0.001
胸腺	0.12	0.21	0.08	0.11	0.03	0.01	< 0.001	ND
死骸	36.63	35.67	19.31	23.32	9.50	3.71	1.35	0.88
合計*	70.47	83.09	36.65	42.28	14.68	5.21	1.52	1.02

*合計には、筋肉、脂肪及び骨の数値をくわえない (これらは死骸の数値に含まれている)。

ND: 非検出

申請者注)

組織中の半減期；血中の生物学的半減期は、高用量の雄では 10.4 時間であったが、その他は 6.1～7.6 時間と非常に短かった。各組織中の半減期も血中の半減期とほとんど同程度であり、蓄積性は認められなかった。

雌雄ラット組織中における生物学的半減期 (時間)

組織	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
血液	6.62	6.13	10.43	7.59
骨髓	6.91	5.65	11.11	8.56
脳	9.15	6.73	12.27	9.17
心臓	7.20	6.09	11.68	8.67
肺臓	8.14	6.43	12.29	8.23
肝臓	7.20	6.29	7.78	7.93
副腎	6.14	5.72	10.16	7.87
腎臓	9.05	6.76	11.71	8.29
消化管	4.21	3.42	5.26	3.01
骨	6.91	5.21	11.75	9.31
筋肉	7.46	6.03	10.51	8.43
脂肪	7.19	5.96	8.21	6.87
精巣	10.73	----	12.37	----
卵巣	----	5.15	----	10.00
子宮	----	6.33	----	10.56
脾臓	6.55	6.86	10.89	6.90
膵臓	6.63	5.40	8.35	8.27
甲状腺	9.11	6.61	12.17	7.01
胸腺	6.89	4.76	10.55	7.83
死骸	8.41	6.72	10.67	8.73

組織中における生物学的半減期は、各組織中の放射能濃度の 24 時間後までの値を用いて計算した。計算は、各組織における近似減衰式 (下記)を、Microsoft Excel のソルバー機能を用いて求め、この式より半減期を算出した。

$$\text{近似式 } C = a \times e^{-bt}$$

C : 各組織中の濃度

T : 投与後の時間

a, b : 定数

$$\text{このとき半減期 } T_{1/2} = \ln(2) / b$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.3 フロニカミドを反復経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける
排泄及び分布試験 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 2002 年[GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C フロニカミド

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； *N*-cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (CrI：CD®(SD)IGS BR®) Charles River Laboratories

雌雄：8 週齢、133～243g (投与時)

各群供試ラット数：雄 3～5 匹、雌 3～5 匹

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 6 日間馴化させたのち試験に供試した。非標識検体 (化学純度) 投与の 14 日間は餌の制限はしなかったが、 ^{14}C 標識検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 20～23 °C、相対湿度 46～67 % 及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；非標識検体又は非標識検体で希釈した ^{14}C 標識検体の投与液は 0.75 % メチルセルロース水溶液に懸濁させて調製した。

投与方法；ラットに非標識検体投与液を 2 mg/10 mL/kg-bwt の割合で、1 日 1 回、14 日間にわたり反復経口投与したのち、15 日目に ^{14}C 標識検体投与液の 2 mg/10mL/kg-bwt を 1 回経口投与した。投与レベルは 2 mg/kg の 1 レベルのみで実施した。

試料採取；尿と糞は ^{14}C 標識検体投与後 6、12、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。また、代謝ケージは尿の採取時に、水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。血液、各組織及び死骸は投与後 4 時点すなわち、投与後 0.5 時間 (T_{\max})、6 時間 ($T_{\max}+T_{1/2}$)、24 時間及び 168 時間にラットを屠殺し、それぞれを採取した。

放射能の測定；尿、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、各組織、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果：

放射能の回収；ラットに投与した放射能の平均回収率 (尿、糞、組織、死骸及びケージ洗浄液の合計) は全群に置いて 89.6~99.1 % であった。

投与放射能の回収率 (投与放射能に対する%)

回収部位	0.5 時間		6 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.51	1.42	28.34	27.62	73.91	69.36	77.12	76.53
ケージ洗浄液	1.53	1.86	7.92	15.38	10.06	13.74	10.51	11.89
糞	0.13	0.05	0.01	0.18	4.43	3.94	6.54	7.15
組織	96.97	95.16	55.91	46.39	6.86	4.80	2.02	1.50
合計	99.14	98.48	92.17	89.58	95.26	91.83	96.19	97.07

排泄；フロニカミドのラットからの排泄の速度、排泄の経路ともに、単回投与と反復投与との間で、ほとんど差は見られなかった。反復投与においても投与放射能はいずれの動物からも速やかに排泄され、投与 24 時間後では尿、ケージ洗浄液及び糞中に投与量の 80% 以上が排泄され、投与 168 時間後では、投与量の 3 % 未満が、組織中に残存するのみであった。主要な排泄経路は尿であり、投与 168 時間後の雄及び雌でそれぞれ投与量の 87.63% 及び 88.42% が尿 (ケージ洗浄液含む) に排泄された。糞への排泄は投与 168 時間後で、雄 6.54%、雌 7.15% で、雄雌とも単回投与 (6.39%、4.97%) の場合と差はみられなかった。

組織分布；組織中の放射能は血中濃度の上昇を反映して投与後急速に上昇し、0.5 時間 (T_{\max}) においてはほとんど全ての臓器で検出された。吸収はきわめて早く、 T_{\max} においては、心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺、胸腺および雌の卵巣と子宮で、血液よりも高い放射能濃度が検出された。投与量に対する% で見た場合、0.5 時間では、筋肉を含む死骸が 60% を超えており、消化管、血液にも多く検出された。反復投与と単回投与との間に組織中の分布の状況に大きな相違は認められなかった。組織中の濃度は、単回投与の場合と同様に、 T_{\max} 後は速やかに減少し、投与 24 時間後には雌雄ともほとんどの臓器で T_{\max} の 1/10 以下まで減少した。さらに投与 168 時間後には、ほとんどの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器で、 T_{max} の 1/100 程度或いはそれ以下まで減少した。各組織中の放射能分布のパターン、 T_{max} 後の放射能の減少速度の両方に関して、単回投与と反復投与との間に、大きな相違は認められなかった。また雌雄の比較においても、組織分布のパターンおよび減少速度に大きな相違は認められなかった。

尿中への放射能の排泄 (投与放射能に対する%)

採集時間	雄		雌	
	単回投与*	反復投与	単回投与*	反復投与
6 時間	21.20±12.40	40.87±5.88	36.31±13.87	30.01±11.02
12 時間	36.76±18.91	19.16±1.64	22.58±5.50	31.14±6.33
24 時間	12.46±2.82	13.42±2.60	10.08±1.79	12.42±3.72
48 時間	3.47±0.93	2.80±0.43	2.28±0.79	2.09±0.44
72 時間	0.42±0.10	0.39±0.07	0.29±0.03	0.35±0.09
96 時間	0.18±0.03	0.19±0.13	0.16±0.03	0.18±0.02
120 時間	0.11±0.04	0.12±0.01	0.12±0.03	0.13±0.03
144 時間	0.08±0.01	0.09±0.01	0.09±0.02	0.10±0.03
168 時間	0.07±0.04	0.08±0.01	0.10±0.06	0.11±0.03
合計	74.74±11.88	77.12±3.99	72.01±14.14	76.53±9.38

*単回投与のデータは、資料 No. M-1.2 より引用した。

糞中への放射能の排泄 (投与放射能に対する%)

採集時間	雄		雌	
	単回投与*	反復投与	単回投与*	反復投与
24 時間	4.95±0.94	5.40±1.31	3.97±0.57	5.88±4.23
48 時間	1.12±0.25	0.82±0.16	0.80±0.14	1.00±0.18
72 時間	0.16±0.07	0.18±0.05	0.09±0.01	0.16±0.13
96 時間	0.07±0.02	0.08±0.06	0.04±0.02	0.04±0.02
120 時間	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.02	0.03±0.01
144 時間	0.03±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.03
168 時間	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.01
合計	6.39±0.90	6.54±1.50	4.97±0.50	7.15±4.53

*単回投与のデータは、資料 No. M-1.2 より引用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ケージ洗浄液への放射能の排泄 (投与放射能に対する%)

採集時間	雄		雌	
	単回投与*	反復投与	単回投与*	反復投与
6 時間	9.96±11.7	6.62±1.94	14.39±13.38	7.44±1.61
12 時間	3.52±0.53	2.70±0.97	4.92±3.13	3.25±0.50
24 時間	0.97±0.27	0.84±0.27	0.97±0.35	0.85±0.18
48 時間	0.22±0.12	0.18±0.07	0.35±0.40	0.15±0.07
72 時間	0.05±0.03	0.06±0.02	0.06±0.05	0.06±0.03
96 時間	0.02±0.01	0.05±0.05	0.05±0.02	0.06±0.03
120 時間	0.02±0.01	0.03±0.02	0.03±0.02	0.03±0.01
144 時間	0.01±0.01	0.02±0.01	0.00±0.01	0.01±0.00
168 時間	0.01±0.00	0.02±0.01	0.02±0.01	0.04±0.02
合計	14.77±11.65	10.51±2.21	20.78±13.62	11.89±1.36

*単回投与のデータは、資料 No. M-1.2 より引用した。

反復投与における組織中放射能の濃度分布 (ppm)

回収部位	0.5 時間		6 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	1.83	1.95	1.07	0.86	0.08	0.06	0.01	0.01
骨髄	0.50	0.39	0.24	0.15	0.13	0.06	ND	ND
脳	1.41	1.51	1.01	0.80	0.09	0.06	0.01	0.01
心臓	1.99	2.12	1.11	0.91	0.11	0.08	0.02	0.02
肺	2.69	2.19	1.22	1.02	0.16	0.12	0.02	0.02
肝臓	2.39	2.51	1.37	1.05	0.20	0.14	0.04	0.03
副腎	2.54	2.41	1.44	1.41	0.20	0.14	0.02	0.02
腎臓	2.55	2.54	1.63	1.20	0.19	0.16	0.03	0.04
骨	1.34	1.27	0.72	0.59	0.04	0.04	0.00	0.00
筋肉	1.75	1.86	0.97	0.82	0.08	0.06	0.01	0.02
脂肪	1.17	1.55	0.58	0.61	0.04	0.03	0.00	0.00
精巣/卵巣	1.19	2.71	1.17	1.20	0.10	0.07	0.01	ND
子宮	----	2.22	----	0.79	----	0.05	----	0.00
脾臓	2.11	2.32	1.15	1.03	0.09	0.07	0.01	0.01
膵臓	1.71	1.77	0.87	0.77	0.07	0.05	0.01	0.01
甲状腺	2.69	3.49	1.74	1.52	0.17	0.13	0.00	ND
胸腺	2.00	2.23	0.99	0.90	0.08	0.05	0.00	0.00
死骸	1.55	1.65	0.95	0.82	0.12	0.08	0.04	0.03

ND: 非検出

反復投与における組織中放射能の分布 (投与量に対する%)

回収部位	0.5 時間		6 時間		24 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	6.11	6.44	3.77	2.96	0.30	0.21	0.05	0.06
骨髄	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	ND	ND
脳	0.62	0.87	0.39	0.43	0.04	0.03	< 0.001	0.00
心臓	0.41	0.43	0.22	0.19	0.02	0.02	< 0.001	< 0.001
肺	0.75	0.59	0.20	0.27	0.04	0.04	0.00	0.01
肝臓	4.17	4.11	2.45	1.89	0.49	0.31	0.12	0.08
副腎	0.03	0.04	0.02	0.02	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
腎臓	1.14	1.13	0.73	0.52	0.09	0.07	0.01	0.02
消化管	19.36	13.79	8.77	8.13	0.97	0.72	0.01	0.01
骨	4.16	3.93	2.39	1.89	0.14	0.12	0.02	0.02
筋肉	41.40	43.59	24.31	20.06	2.02	1.48	0.39	0.41
脂肪	4.33	5.69	2.26	2.36	0.17	0.13	0.01	0.01
精巣/卵巣	0.77	0.09	0.66	0.04	0.06	< 0.001	0.01	ND
子宮	----	0.38	----	0.11	----	0.01	----	< 0.001
脾臓	0.29	0.26	0.16	0.12	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
膵臓	0.27	0.29	0.12	0.13	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
甲状腺	0.03	0.03	0.02	0.02	< 0.001	< 0.001	< 0.001	ND
胸腺	0.29	0.27	0.13	0.12	0.01	0.01	< 0.001	< 0.001
死骸	62.72	66.42	38.26	31.43	4.83	3.37	1.81	1.32
合計*	96.97	95.16	55.91	46.39	6.86	4.80	2.02	1.50

*合計には、筋肉、脂肪及び骨の数値を加えない (これらは死骸の数値に含まれている)。

ND: 非検出

申請者注)

組織中の半減期；反復投与での血中の生物学的半減期は、4.6～6.5時間と非常に短く、また単回投与の場合とほとんど差は見られなかった。各組織中の半減期も血中の半減期と概ね同程度で蓄積性は認められず、これらについても単回投与の場合との差はなかった。

雌雄ラット組織中における生物学的半減期 (時間)

組織	単回投与		反復投与	
	雄	雌	雄	雌
血液	6.62	6.13	6.45	4.64
骨髓	6.91	5.65	8.85	4.48
脳	9.15	6.73	8.10	5.80
心臓	7.20	6.09	6.31	4.56
肺臓	8.14	6.43	4.94	5.08
肝臓	7.20	6.29	6.73	4.50
副腎	6.14	5.72	6.58	6.65
腎臓	9.05	6.76	7.46	5.21
消化管	4.21	3.42	2.49	2.88
骨	6.91	5.21	5.84	4.89
筋肉	7.46	6.03	6.12	4.64
脂肪	7.19	5.96	5.28	4.12
精巣	10.73	----	10.66	----
卵巣	----	5.15	----	4.65
子宮	----	6.33	----	3.70
脾臓	6.55	6.86	6.03	4.68
膵臓	6.63	5.40	5.53	4.58
甲状腺	9.11	6.61	7.39	4.62
胸腺	6.89	4.76	5.35	4.20
死骸	8.41	6.72	7.16	5.42

組織中における生物学的半減期は、各組織中の放射能濃度の 24 時間後までの値を用いて計算した。計算は、各組織における近似減衰式 (下記)を、Microsoft Excel のソルバー機能を用いて求め、この式より半減期を算出した。

$$\text{近似式 } C = a \times e^{-bT}$$

C : 各組織中の濃度

T : 投与後の時間

a, b : 定数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.4 [14C]フロニカミドを経口投与した Sprague-Dawley 系ラットにおける標識放射能の胆汁中排泄試験 (資料 No. M-1.4)

試験機関

報告書作成年 2002 年[GLP 対応]

供試標識化合物： [14C]フロニカミド

コード名；

標識位置；

Lot number；

比放射能；

放射化学的純度；

化学名； *N*-cyanomethyl-4-trifluoromethylnicotinamide

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (CrI： CD®(SD)IGS BR®) Charles River Laboratories

雌雄： 8 週齢、150～266g (投与時)

各群供試ラット数： 雄 4 匹、雌 4 匹 (胆管及び十二指腸にカニューレ挿入済み)

試験方法：

飼育管理；水及び固形飼料は自由に摂取させた。最低 2 日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前 16～18 時間から投与後 4 時間までは絶食とした。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 21～22 ℃、相対湿度 38～64 %及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は 1 時間当たり最低 10 回以上の新鮮な空気の入換えを行った。

投与溶液；¹⁴C 標識検体と非標識検体 (化学純度)とを混合し、溶媒を留去したのち、0.75 % メチルセルロース水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低薬量及び高薬量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット 1 匹当たり 10 mL/kg の投与溶液をシリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低薬量投与で 2 mg/kg、及び高薬量投与で 400 mg/kg とした。

試料採取；尿は投与後 6、12、24 及び 48 時間後に、糞は投与後 24 及び 48 時間後に採集した。胆汁は投与後 1、2、4、6、8、10、12、16、24 及び 48 時間後に採集した。また、代謝ケージは 6、12 および 24 時間後には水で、また 48 時間後には水及びメタノールで洗浄し、その洗浄液を集めた。投与 48 時間後にラットを屠殺し、血液及び死骸を採取した。

放射能の測定；尿、胆汁、ケージ洗浄液及び抽出液等の液体試料はそのまま液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて放射能を測定した。糞、血液、死骸、抽出残渣等の固体試料は均一化して、オキシダイザーで燃焼させた後、LSC を用いて試料中の放射能を測定した。

試験結果：

胆汁への排泄；投与放射能は速やかに吸収され、胆汁中への排泄量は投与後 4 時間で最高に達し、24 時間以内に胆汁中放射能の大部分が排泄された。低投与群の 48 時間後までの胆汁排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $4.13 \pm 1.88\%$ 及び $3.68 \pm 1.31\%$ に過ぎず、また、高投与群の胆汁排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $4.63 \pm 0.70\%$ 及び $4.38 \pm 0.67\%$ にとどまり、胆汁への排泄はフロニカミドの主要な排泄経路ではなかった。両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった。

尿中への排泄；尿放射能のほとんどは投与後 24 時間以内に排泄された。低投与群の 48 時間後までの尿排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $79.07 \pm 7.07\%$ 及び $71.80 \pm 19.97\%$ であり、高投与群の尿排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $70.00 \pm 4.73\%$ 及び $56.33 \pm 23.22\%$ であった。また、ケージ洗浄液中の放射能は、低投与群において雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $6.66 \pm 2.63\%$ 及び $15.10 \pm 18.57\%$ であり、高投与群においては雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $12.97 \pm 6.05\%$ 及び $23.19 \pm 17.42\%$ であった。投与放射能の大部分は尿中に排泄され、尿排泄放射能 (ケージ洗浄液中放射能を含む) は、両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった。

糞中への排泄；低投与群の糞排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $3.48 \pm 2.70\%$ 及び $5.06 \pm 0.64\%$ であった。また、高投与群の糞排泄率は、雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $3.84 \pm 0.12\%$ 及び $3.82 \pm 0.53\%$ であった。両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった。

血液及び死骸中の放射能；投与 48 時間後における血液+死骸中放射能量は、低投与群の雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $3.17 \pm 1.08\%$ 及び $1.95 \pm 0.61\%$ であった。また、高投与群の雄及び雌でそれぞれ投与量の平均 $2.18 \pm 0.74\%$ 及び $1.56 \pm 0.13\%$ であった。

物質収支；物質収支は、低投与群で投与量の平均 $96.51\% \sim 97.60\%$ 、高投与群では投与量の平均 $89.27\% \sim 93.62\%$ であった。

吸収率；吸収率 (胆汁、尿及びケージ洗浄液、死骸中放射能の投与量に対する 48 時間累積%の合計) は、低投与群で $92.54 \sim 93.02\%$ 、高投与群では $85.45 \sim 89.78\%$ であった。

物質収支の概要

経過時間 (時間)	投与量に対する%、平均±SD			
	低投与群		高投与群	
	雄	雌	雄	雌
胆汁 (1)	0.46±0.33	0.58±0.07	0.43±0.17	0.49±0.38
(2)	0.66±0.13	0.54±0.18	0.43±0.23	0.53±0.28
(4)	0.83±0.22	0.74±0.23	0.69±0.14	0.86±0.20
(6)	0.60±0.35	0.54±0.31	0.57±0.14	0.69±0.13
(8)	0.41±0.25	0.41±0.21	0.50±0.04	0.45±0.08
(10)	0.32±0.19	0.32±0.13	0.41±0.08	0.39±0.13
(12)	0.25±0.15	0.19±0.13	0.33±0.12	0.27±0.09
(16)	0.29±0.20	0.21±0.10	0.44±0.21	0.32±0.16
(24)	0.23±0.15	0.12±0.07	0.50±0.33	0.28±0.23
(48)	0.09±0.06	0.05±0.03	0.34±0.30	0.09±0.03
小計	4.13±1.88	3.68±1.31	4.63±0.70	4.38±0.67
尿 (6)	51.00±21.53	42.21±26.25	19.72±11.99	23.23±18.97
(12)	15.32±8.61	14.74±13.64	23.53±3.86	20.57±15.04
(24)	10.56±5.30	13.21±12.61	18.96±9.17	10.38±2.39
(48)	2.19±1.21	1.64±0.95	7.79±6.05	2.16±0.59
小計	79.07±7.07	71.80±19.97	70.00±4.73	56.33±23.22
ケージ洗淨液 (6)	3.13±0.61	12.65±17.84	7.62±7.36	16.45±13.07
(12)	2.40±1.39	1.55±1.42	2.78±1.23	4.89±3.95
(24)	0.86±0.64	0.74±0.30	2.07±1.05	1.51±0.53
(48)	0.26±0.17	0.16±0.05	0.50±0.33	0.34±0.07
小計	6.66±2.63	15.10±18.57	12.97±6.05	23.19±17.42
尿+ケージ洗淨液	85.73±4.58	86.90±2.77	82.97±3.01	79.51±9.07
血液 (48)	0.08±0.01	0.05±0.02	0.10±0.04	0.08±0.01
死骸* (48)	3.17±1.08	1.95±0.61	2.18±0.74	1.56±0.13
吸収率** (48)	93.02±1.70	92.54±3.37	89.78±3.20	85.45±8.73
糞 (24)	2.56±2.05	4.46±0.93	3.15±0.36	3.29±0.95
(48)	0.92±0.71	0.60±0.32	0.69±0.43	0.54±0.51
小計	3.48±2.70	5.06±0.65	3.84±0.12	3.82±0.53
合計 (48)	96.51±1.07	97.60±2.76	93.62±3.23	89.27±8.81

*：死骸(48)の値には血液(48)の値が含まれている

**：吸収率(48)=胆汁(小計)+尿(小計)+ケージ洗淨液(小計)+死骸(48)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.5 ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドの代謝 (資料 No. M-1.5)

試験機関

報告書作成年 2002年[GLP 対応]

供試標識化合物： $[^{14}\text{C}]$ フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；代謝により容易に消失しない環内に標識した。

本試験で分析したサンプルは以下の試験から得られたものである。

- ・ Sprague-Dawley 系ラットに $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドを単回経口投与した場合の標識放射能の排泄及び分布試験 (資料 No. M-1.2)
- ・ Sprague-Dawley 系ラットに $[^{12}\text{C}/^{14}\text{C}]$ フロニカミドを反復経口投与した場合の標識放射能の排泄及び分布試験 (資料 No. M-1.3)
- ・ Sprague-Dawley 系ラットに $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドを経口投与した場合の標識放射能の胆汁中排泄試験 (資料 No. M-1.4)

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (CrI：CD®(SD) IGS BR®) Charles River
8 週齢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

各試験毎の投与量、使用ラット数、屠殺時間

試験	投与量 (mg/kg)	ラット数 (匹/群)	屠殺時間 (時間)
単回投与試験	2	3	0.5
	2	3	6
	2	3	24
	2	5	168
	400	3	3 ¹ , 1 ²
	400	3	14.5 ¹ , 8 ²
	400	3	24
	400	5	168
反復投与試験	2	3	0.5 ³
	2	3	6 ³
	2	3	24 ³
	2	5	168 ³
胆汁排泄試験	2	4	48
	400	4	48

¹雄 ²雌 ³[¹⁴C]フロニカミド投与後の屠殺時間

各分析サンプルとその採取時間：

本試験で分析を行ったサンプルは以下の通りである。

試験	尿+ケージ洗浄液	糞	肝臓	胆汁
単回投与試験	6, 12, 24, 48	24	0.5, 3 ¹ , 1 ²	—
反復投与試験	6, 12, 24, 48	—	0.5 ¹ , 6 ¹	—
胆汁排泄試験	6, 12, 24, 48	24	—	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16

¹雄のみ ²雌のみ

代謝物の分析：代謝物は放射能検出器付液体クロマトグラフ (RI-HPLC)を用いて分析した。尿は遠心した後、上清をそのまま直接 RI-HPLC に注入した。ケージ洗浄液は直接 RI-HPLC で分析し、尿のクロマトグラフィプロフィールと比較した。糞はアセトニトリル：水 (1:1, v:v)で抽出し、その抽出液を濃縮した後 RI-HPLC で分析した。肝臓はアセトニトリル、続いて1%の酢酸を含むアセトニトリル：水 (80:20, v:v)で抽出し、その抽出液を濃縮後 RI-HPLC で分析した。胆汁は1、2、4、および6時間の試料を合わせて0~6時間のプール試料とし、また8、10、12 および16時間後の試料を合わせて6~16時間のプール試料とした。これらの試料は直接 RI-HPLC で分析した。各代謝物の同定は標準品とのコクロマトグラフィーおよび HPLC で単離後の液体クロマトグラフィ/マススペクトロメトリ (LC/MS)分析により行った。

と同定されたピークは精製中に分解し、分解物の HPLC 保持時間とは一致した。またその分解物を LC/MS で分析し、マススペクトルおよび LC/MS 分析に用いたカラムでの LC 保持時間も のそれと比較した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

の同定は、酸加水分解を行い、その生成物と、単離・同定したとの HPLC 保持時間を比較することにより行った。

試験結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

単回投与試験における尿中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0～48時間、投与量に対する%)

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
フロニカミド(A)	51.58	60.38	63.41	71.99
拡散領域	4.60	4.38	0.01	<0.01
合計	88.84	92.43	88.99	92.03

ND：非検出

反復投与試験における尿中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0～48時間、投与量に対する%)

	低用量	
	雄	雌
フロニカミド(A)	45.72	53.61
拡散領域	4.88	5.08
合計	86.45	85.20

ND：非検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆汁排泄試験における尿中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0～48時間、投与量に対する%)

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
フロニカミド(A)	61.01	66.27	59.74	70.40
拡散領域	0.59	0.56	ND	<0.005
合計	85.53	86.53	82.97	87.26

ND：非検出

単回投与試験における糞中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0～24時間、投与量に対する%)

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
フロニカミド(A)	0.56	0.52	1.22	0.79
拡散領域	2.21	1.44	0.04	0.02
合計	4.43	3.63	3.52	2.44

ND：非検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆汁排泄試験における糞中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0~24時間、投与量に対する%)

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
フロニカミド(A)	0.32	2.04	0.89	0.92
合計	2.34	4.05	2.90	2.88

ND：非検出

胆汁排泄試験における胆汁中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(0~16時間、投与量に対する%)

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
フロニカミド(A)	2.67	2.48	2.80	3.32
合計	3.80	3.51	3.79	4.17

ND：非検出

単回投与試験における肝臓中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(%AD：投与量に対する%，%TRR：組織中での%)

	低用量				高用量			
	雄(0.5時間後)		雌(0.5時間後)		雄(3時間後)		雌(1時間後)	
	%AD	%TRR	%AD	%TRR	%AD	%TRR	%AD	%TRR
フロニカミド(A)	1.79	43.2	2.13	50.8	0.99	32.5	0.87	38.5
拡散領域	0.01	0.2	0.10	2.3	0.19	6.2	0.15	6.8
抽出残さ(PES)	1.02	24.6	0.87	20.8	0.78	25.6	0.53	23.5
合計	4.15	100.0	4.20	100.0	3.05	100.0	2.26	100.0

ND：非検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

単回投与試験における肝臓中のフロニカミドおよび代謝物の濃度 (µg/g)

	低用量		高用量	
	雄 (0.5 時間後)	雌 (0.5 時間後)	雄 (3 時間後)	雌 (1 時間後)
フロニカミド(A)	1.037	1.242	130.1	122.3
拡散領域	0.004	0.057	25.0	21.7
抽出残さ(PES)	0.590	0.509	105.4	74.7
合計	2.400	2.445	405.3	317.7

ND：非検出

反復投与試験における肝臓中のフロニカミドおよび代謝物の分布

(%AD：投与量に対する%，%TRR：組織中での%)

	雄 (0.5 時間後)		雄 (6 時間後)	
	%AD	%TRR	%AD	%TRR
フロニカミド(A)	2.35	51.3	0.72	27.0
拡散領域	0.04	0.9	ND	ND
抽出残さ(PES)	0.64	14.0	0.55	20.8
合計	4.58	100.0	2.66	100.0

ND：非検出

反復投与試験における肝臓中のフロニカミドおよび代謝物の濃度 (µg/g)

	雄 (0.5 時間後)	雄 (6 時間後)
フロニカミド(A)	1.381	0.382
拡散領域	0.024	ND
抽出残さ(PES)	0.376	0.293
合計	2.694	1.412

ND：非検出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロニカミドのラットにおける想定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.5 (補遺) の生体内運命試験 — ラットにおける吸収・分布・排泄および代謝
(資料 No. M-1.5 補遺)

試験機関

報告書作成年 2005 年

供試標識化合物：

化学名；
標識位置；
ロット No.；
比放射能；
放射化学的純度；
標識位置の設定理由；

試験内容：

- ・ 血液、血漿中放射能濃度測定
- ・ 尿、糞中排泄率、体内残存率の測定
- ・ 組織内放射能濃度測定
- ・ 被験物質および代謝物の分析

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット (CrI : CD®(SD) IGS BR®) Charles River Laboratories
雄：投与時 7 週令、体重 244～273 g
各群供試ラット：雄 1 匹、

試験方法：

飼育管理；水及び飼料は自由に摂取させた。最低3日間馴化させたのち試験に供試した。検体投与前の絶食処置は施さなかった。検体投与後、ラットは代謝ケージに入れ、温度 23 ±2℃、相対湿度 55±10 又は 15%及び 12 時間の明暗サイクルの室内に保った。動物試験室は1時間当たり最低 15 回の新鮮な空気の入れ換えを行った。

投与溶液；適当な濃度のメタノール溶液に調製した (7.4MBq/mL に調製)。必要に応じて非標識検体を混合し、溶媒を留去したのち、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na)水溶液を加え、均一な分散液とした。投与溶液は低用量及び高用量投与用を夫々調製した。

投与方法；ラット体重 1kg 当たり 5mL の投与溶液を、シリンジを用いて単回経口投与した。投与量は低用量投与で 0.5mg/kg、及び高用量投与で 100 mg/kg であった。

用量設定根拠；フロニカミドの試験での用量は、2 および400mg/kgであったので、低用量群の投与放射エネルギーをある程度確保することも考え合わせ、各々フロニカミドの試験の1/4である0.5および100 mg/kgとした。

血液中濃度；検体を経口投与したラットを飼育ケージに収め、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間にわたって尾静脈から経時的に血液を採取した。血液試料は抗凝固剤を含有する試験管に入れた後、遠心分離して血漿を分離した。血液および血漿を液体シンチレーションカウンター (LSC)を用いて放射能を測定し、血液中の濃度推移を調べた。

尿、糞中排泄率、体内残存率；検体を経口投与したラットをステンレス製代謝ケージに収め尿は投与後 4、8、24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。糞は投与後 24 時間、以後 24 時間毎に 168 時間後まで経時的に採集した。投与 168 時間後、ラットをエーテル麻酔死させ、0.5M の水酸化ナトリウムおよびトルエンを加え、溶解後 LSC を用いて放射能測定した。

組織内放射能濃度；検体を経口投与したラットを飼育ケージに収め、投与後 15 分および 4 時間に、ラットを屠殺し、各組織を摘出した。肝臓を除く各組織は湿重量を測定後、組織溶解剤で溶解し、脱色後 LSC を用いて放射能を測定した。肝臓は、ホモジナイザーでホモジネートを調製後同様に放射能を測定した。

被験物質および代謝物の分析；尿は、濃縮後、フィルター濾過し、HPLC 分析に供した。糞は、水で均一化した後、アセトニトリルを加え遠心分離した。その上清を濃縮後、フィルター濾過し、HPLC 分析に供した。肝臓は、水を加えホモジナイザーで均一化後、アセトニトリルを加え、振とう抽出を行った。遠心分離後、濃縮し、フィルター濾過後、HPLC 分析に供した。尿は、投与後 0~4、4~8、8~24 および 24~48 時間採取試料を、糞は、投与後 0~24 および 24~48 時間採取試料を、肝臓は、投与 15 分後採取試料を分析に供した。

試験結果 (血中濃度) ;

低用量群、高用量群共に、放射能標識検体は血漿中に速やかに吸収され、また血漿から速やかに消失した。高用量群は、低用量群と比較して消失半減期が延長する傾向が認められるものの、同様に2相性を示して消失し、血漿中放射能濃度のAUCは投与量にほぼ比例する値を示した。薬物動態学的パラメータを下記に示す。

血漿中の 濃度の経時的变化

Time (hr)	放射能濃度 ()			
	0.5 mg/kg		100 mg/kg	
	Blood	Plasma	Blood	Plasma
0.25				
0.5				
1				
2				
4				
6				
8				
24				
48				
72				
96				
120				
144				
168				
Detection limit				
t1/2				
AUC				

* : 未検出

1) : ng eq. · hr · mL⁻¹

2) : μg eq. · hr · mL⁻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石原産業株式会社にある。

試験結果：

尿、糞中排泄率、体内残存率；

尿、糞中排泄率、体内残存率

Time (hr)	放射能の排泄 (% of dose)					
	0.5 mg/kg			100 mg/kg		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 -4						
8						
24						
48						
72						
96						
120						
144						
168						
Carcass (168hr)						

n=1

ND：未検出

組織内放射能濃度；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

各組織の残留放射能濃度

組織	放射能濃度 ()			
	0.5mg/kg		100mg/kg	
	15 min	4 hr	15 min	4 hr
血漿				
血液				
大脳				
小脳				
脳下垂体				
眼球				
甲状腺				
大顎腺				
胸腺				
心臓				
肺				
肝臓				
腎臓				
副腎				
脾臓				
膵臓				
脂肪				
褐色脂肪				
骨格筋				
皮膚				
骨髄				
精巣				
精巣上部				
前立腺				
胃				
小腸				
大腸				

n=1

()内は、血漿中の放射能濃度との比を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

各組織の放射能分布率

組織	放射能の割合 (% of dose)			
	0.5mg/kg		100mg/kg	
	15 min	4 hr	15 min	4 hr
血液				
大脳				
小脳				
脳下垂体				
眼球				
甲状腺				
大顎腺				
胸腺				
心臓				
肺				
肝臓				
腎臓				
甲状腺				
脾臓				
膵臓				
脂肪				
骨格筋				
皮膚				
精巣				
精巣上体				
胃				
小腸				
大腸				

試験結果：

被験物質および代謝物の分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿中の および代謝物の分布

		% of HPLC profile	% of applied dose
0.5 mg/kg	0-4hour		
	4-8hour		
	8-24hour		
	24-48hour		
	Total		
100 mg/kg	0-4hour		
	4-8hour		
	8-24hour		
	24-48hour		
	Total		

n=1

ND : 未検出

糞中の および代謝物の分布

		% of HPLC profile	% of applied dose
0.5 mg/kg	0-24hour		
	24-48hour		
	Total		
100 mg/kg	0-24hour		
	24-48hour		
	Total		

n=1

ND : 未検出

肝臓中の および代謝物の分布

Dose	% of HPLC profile
0.5 mg/kg	
100 mg/kg	

n=1

ND : 未検出

9.2 植物代謝に関する試験

9.2.1 [¹⁴C]フロニカミドの小麦における植物代謝試験 (資料 No.M-2.1)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

供試標識化合物 : [¹⁴C]フロニカミド

化学名 ;

標識位置 ;

ロット No. ;

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の設定理由 ;

供試植物 : 小麦 [品種 : Kulm (hard red spring wheat)]

試験は、Ricerca, LLC (7528 Auburn Road, Concord, Ohio 44077) の圃場で実施された。縦 2.4 m、横 0.9 m、深さ 0.6 m (8'×6'×2' deep、面積 22 ft²) の金属製ポット (処理区用)、及び縦 0.6 m、横 1.2 m、深さ 0.6 m (2'×4'×2' deep、面積 7 ft²) の金属製ポット (無処理区用) の底に砂利を約 15 cm 敷き、その上に壤質砂土 (pH7.2、有機物含量0.98%、米国オハイオ州のマディソン郡より採取) を敷いた。小麦種子は 134 kg/ha の割合で播種した。各区画は、金網で覆うことにより小動物や鳥から保護した。

試験方法 :

処理方法 ; 50%WG の白試料を用いて被験物質を WP 製剤にし、100 g a.i./ha 及び 500 g a.i./ha の割合で、各々1回処理された。処理は、播種 76 日後 (Zadok's stage 86 [soft dough stage]) に検体の上から均等に散布処理された。

処理溶液の調製 ; 標識被験物質に非標識フロニカミド標準化合物 (化学純度) を添加し、 15×10^4 dpm/ μ g の比放射能に希釈した (アセトニトリル溶液)。その溶液を、各処理に応じた割合で所定量の製剤白試料に添加した。窒素気流下で溶媒を留去したのち、その固体を1分間粉碎した。約 2 mL の水を添加して2分間ホモジナイズし、水でその容量を 10 mL にした。3回水でホモジナイズ管を洗浄し、試料及び洗浄液を混合したのち、水で希釈して処理溶液とした。

処理量の設定根拠；

採取時期；薬剤最終処理（1999年8月24日）から21日後に試料（玄麦、籾殻及び麦わら）を採取した。

分析方法；麦わらはドライアイスとともにブレンダーで粉碎し、玄麦と籾殻は、そのままブレンダーで粉碎した。各5～10gをはかり取り、アセトニトリル／水／酢酸（60:40:0.1）溶液100mLを加え、ホモジナイザーで2分間抽出した。ろ過後、更に2回抽出を行った。代謝物の追加的な定量の為に、各試料50gを1回の抽出当り200～250mLの溶媒で抽出した。抽出液中の放射能は液体シンチレーションアナライザー（LSA）を用いて測定した。各抽出液は、種々のRI検出器付HPLC及びTLCで精製及び分析した。また、同定のため、LC-MS分析及びHPLC並びにTLCによるコ・クロマト分析を行った。各抽出残渣（PES）についてはサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、放射能を測定した。更に、PES中の非抽出放射能は、酸（1N HCl、72% H_2SO_4 ）及びアルカリ（1N NaOH）加水分解で特徴付けを行った。

試験結果：

1) 吸収、移行

籾殻の総残留量に対して、玄麦の総残留量が14～16%であることから、麦の種子表面から内部への吸収、移行性は大きくないことが示唆された。

試料	通常処理区			5倍処理区		
	総重量 (g)	濃度 (ppm)	総残留量 (mg)*	総重量 (g)	濃度 (ppm)	総残留量(mg)*
玄 麦	508.65	0.28	0.142	547.6	1.47	0.805
籾 殻	287.35	3.60	1.034	274.05	18.88	5.174
麦わら	355.0	2.03	0.721	496.6	9.28	4.608

*：親換算

2) 分布 籾殻の濃度が最も高く[3.6 ppm (通常処理)、18.9 ppm (5倍処理)]、ついで麦わら[2.0 ppm (通常処理)、9.3 ppm (5倍処理)]であった。玄麦は、0.3 ppm (通常処理)、1.5 ppm (5倍処理)と他の部位より低い濃度となった。

3) 代謝

3-1) 玄麦 玄麦に残留するフロニカミド(A)は、通常処理区（100 g a.i./ha）で0.083 ppm (TRRの29.9%)、5倍処理区(500 g a.i./ha)で0.35 ppm (TRRの23.9%)であった。

3-2) 麦わら

麦わらに残留するフロニカミド(A)は、通常処理区 (100 g a.i./ha)で 1.02 ppm (TRR の 50.2%)、5 倍処理区 (500 g a.i./ha)で 4.10 ppm (TRR の 44.2%)であった。

3-3) 籾殻

籾殻に残留するフロニカミド(A)は、通常処理区 (100 g a.i./ha)で 1.47 ppm (TRR の 40.7%)、5 倍処理区 (500 g a.i./ha)で 8.85 ppm (TRR の 46.9%)であった。

3-4) 抽出残さ

通常処理区の抽出残さについてその特徴付けを行った。玄麦、麦わら及び籾殻の抽出残さを 1N HCl、40℃で加水分解したところ、それぞれ抽出残さ中放射能の 38% (TRR の 3.4%)、31% (TRR の 6.7%)及び 28% (TRR の 6.5%)が遊離した。

更に残さに TRR の 10%以上の残留が認められた麦わら及び籾殻について、1N HCl 及び 72% H₂SO₄で処理を行った [硫酸可溶画分：炭水化物 (セルロース)、不溶性画分：リグニン]。

その結果を以下に示す。

処理	麦わら		籾殻		特徴付け
	% PES	% TRR	% PES	% TRR	
1N HCl	35.5	7.7	22.3	5.2	IKI-220 及び代謝物
72% H ₂ SO ₄	14.2	3.1	19.6	4.6	炭水化物
残さ	50.3	10.9	58.1	13.6	リグニン

また、1N HCl 処理の後、残さを 1N NaOH、40℃で 16 時間処理を行った。遊離した放射能は、玄麦、麦わら及び籾殻の抽出残さ中残留放射能のそれぞれ 59.3% (TRR の 5.2%)、55.9% (TRR の 12.1%)及び 61.2% (TRR の 14.4%)であった。この遊離放射能は極性糖類で、残ったものはリグニンであると示唆される。

結 論： 小麦の麦わら、籾殻及び玄麦の総残留放射能 (TRR)は、100 g a.i./ha 処理 (通常処理区)でそれぞれ 2.03 ppm、3.60 ppm 及び 0.28 ppm (親換算)、その 5 倍量の 500 g a.i./ha 処理区で 9.28 ppm、18.88 ppm 及び 1.47 ppm であった。その内抽出可能な放射能は、通常処理区でそれぞれ TRR の 80%、76%及び 89%、5 倍量処理区で 80%、82%及び 94%であった。麦わら及び籾殻における主要な残留放射能はフロニカミド(A)であり、その TRR 中の割合は、通常処理区で 50%及び 41%、5 倍処理区で 44%及び 47%であった。

フロニカミド(A)のもも及びばれいしょにおける代謝試験においても主代謝物であったことから、小麦代謝試験の結果はこれらの試験結果とも良く一致しており、従ってフロニカミド(A)の植物体内における代謝物プロフィールは植物間で差が無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表1 [14C]フロニカミドの1回×100 g a.i./ha 及び1回×500 g a.i./ha 処理 (収穫21日前処理)における小麦の代謝物分布

植物部位	麦わら		籾殻		玄麦	
	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
	通常処理区 (1回×100g a.i./ha 処理区)					
抽出画分	80.1	1.629	75.7	2.726	89.4	0.248
抽出残さ						
合計						
	5倍量処理区 (1回×500 g a.i./ha 処理区)					
抽出画分	79.9	7.417	81.6	15.396	94.3	1.384
抽出残さ						
合計						

* としてLC/MSで推定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロニカミドの小麦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石原産業株式会社にある。

9.2.2 ¹⁴C-フロニカミドのばれいしょにおける植物代謝試験 (資料 No.M-2.2)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

供試標識化合物： [¹⁴C]フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試植物： ばれいしょ (品種：Kennebec)

試験は、Ricerca, LLC (7528 Auburn Road, Concord, Ohio 44077)の圃場で実施された。直径 20 インチ深さ 14 インチのプラスチック製のポットに種いもを 3 つ播種した。各区画は、金網で覆うことにより小動物や鳥から保護した。

試験方法：

処理方法；被験物質を 50% WG 製剤にし、100 g a.i./ha 及び 500 g a.i./ha の割合で、各々 2 回処理された。処理は、検体の上から均等に散布処理された。処理時期は、収穫 28 日前及び収穫 14 日前であった。

処理溶液の調製；標識被験物質に非標識フロニカミド標準化合物 (化学純度) を添加し、 15×10^5 dpm/ μ g の比放射能に希釈した (アセトニトリル溶液)。その溶液を、各処理に応じた割合で所定量の製剤白試料に添加した。窒素気流下で溶媒を留去したのち、その固体を 1 分間粉碎した。約 2 mL の水を添加し、2 分間ホモゲナイズし、水でその容量を 10mL にした。3 回水でホモゲナイズ管を洗浄し、試料及び洗浄液を混合したのち、水で希釈し処理溶液とした。

処理量の設定根拠；

採取時期； 葉剤最終処理から 14 日後に試料 (塊茎及び茎葉)を採取した。

分析方法； 塊茎については 80%アセトニトリルで表面洗浄した。一部の塊茎は洗浄無しに分析を行った。それぞれ、1 インチ大にカットし、ブレンダーでホモジナイズした。そのホモジネートの 1 部をアセトニトリル、80%アセトニトリル、50%アセトニトリルで順次抽出した。葉はドライアイスを加え粉碎した後、60%アセトニトリル (0.1%酢酸含有)で 3 回抽出した。抽出液中の放射能は液体シンチレーションアナライザー (LSA) を用いて測定した。表面洗浄液、及び各抽出液は、RI 検出器付 HPLC で分析した。また、同定のため、MS 分析及び HPLC 並びに TLC によるコ・クロマト分析を行ったが、分析に供する試料は、葉の抽出液を HPLC 及びカラムクロマトグラフィーで精製して調製した。葉の粉碎物及び各抽出残渣 (PES)についてはサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、放射能を測定した。抱合体の分析のため、試料を 3N 塩酸、90℃ で 3 時間加水分解し、炭酸ナトリウムで中和後 HPLC で分析を行った。

試験結果：

1) 吸収、移行

塊茎中の総放射エネルギーが、通常処理区で 0.1~0.14 ppm、5 倍処理区でも 0.2~0.5 ppm と少なかったことから ¹⁴C の茎葉から果実への移行は、多くないことが示唆された (表 1 参照)。

2) 分布

塊茎表面に残留する放射能は、極めて僅かで総残留放射能 (TRR)の 0.3~0.4%であった。また、塊茎からは、TRR の 91~95%が抽出可能で、結合性の残留物となるものは 5~9%に過ぎず、特に通常処理区では 0.01 ppm 未満であった。

3) 代謝

3-1) 塊茎

塊茎に残留するフロニカミド(A)は、通常処理区 (100 g a.i./ha×2 回)で 0.006~0.017 ppm (TRR の 5.6~11.7%)、5 倍処理区 (500 g a.i./ha×2 回)で 0.04 ppm (TRR の 7.7~19.3%)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石原産業株式会社にある。

4-2) 茎葉 茎葉に残留する代謝物は、塊茎のものとはほぼ同様のものではあった。フロニカミド(A)は、通常処理区 (100 g a.i./ha×2回)で 0.15 ppm (TRR の 9.8%)、5倍処理区 (500 g a.i./ha×2回)で 1.87 ppm (TRR の 24.5%)であった。

結 論： ばれいしょに、フロニカミド(A)を、200g a.i./ha (1倍量：推奨処理量の 100g a.i./haで2回処理)の年間処理量で処理した場合、塊茎中の総残留放射量は極めて少なく、0.1 ppm レベルであった。その5倍処理でも 0.2~0.5 ppm 程度であった。その内、親化合物のフロニカミド(A)は、0.006~0.017 ppm (5.6~11.7%)で、5倍処理でも 0.04 ppm (7.7~19.3%)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石原産業株式会社にある。

表 1. 塊茎中の放射能の分布

	2×100g a.i./ha (1 倍量)		2×500g a.i./ha (5 倍量)	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
表面洗浄なしの塊茎				
TRR	0.1060		0.2000	
抽出画分	0.0982	92.6	0.1818	90.9
抽出残さ	0.0078	7.4	0.0182	9.1
表面洗浄した塊茎				
TRR	0.1445		0.5333	
表面洗浄液	0.0004	0.3	0.0021	0.4
抽出画分	0.1367	94.6	0.4938	92.6
抽出残さ	0.0074	5.1	0.0373	7.0

ppm : フロニカミド相当

表 2. [¹⁴C]フロニカミド 2×100 g a.i./ha 処理区の塊茎中の代謝物分布

	表面洗浄なし		表面洗浄済み			
	塊茎		塊茎	表面 洗浄液	塊茎 + 表面洗浄液	
	ppm	%TRR	ppm	ppm	ppm	%TRR
抽出画分	0.0982		0.1367			
フロニカミド(A)	0.0060	5.6	0.0166	0.0003	0.0169	11.7
その他						
抽出残さ						
合計						

n.d.; 未検出

n.a.; 未測定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. [¹⁴C]フロニカミド 2×500 g a.i./ha 処理区の塊茎中の代謝物分布

	表面洗浄なし		表面洗浄済み			
	塊茎		塊茎	表面 洗浄液	塊茎+表面洗浄液	
	ppm	%TRR	ppm	ppm	ppm	%TRR
抽出画分	0.1818		0.4938			
フロニカミド(A)	0.0385	19.3	0.0398	0.0012	0.0410	7.7
その他						
抽出残さ						
合計						

n.d.; 未検出

n.a.; 未測定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 4. 塊茎中（表面洗浄無）の¹⁴C]フロニカミドの代謝物分布の概要

	2×100g a.i./ha		2×500g a.i./ha	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	0.0982		0.1818	
フロニカミド(A)	0.0060	5.6	0.0385	19.3

表 5. 茎葉中の¹⁴C]フロニカミドの代謝物分布の概要

	2×100g a.i./ha		2×500g a.i./ha	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	1.3595		6.9071	
フロニカミド(A)	0.1506	9.8	1.8748	24.5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロニカミドのばれいしょにおける想定代謝経路

9.2.3 ^{14}C -IKI-220 のももにおける植物代謝試験 (資料 No.M-2.3)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

供試標識化合物： ^{14}C フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試植物： もも (品種：Elberta)

試験のうちの試料作製は、Research For Hire (米国、California 州)で行われた。この地域は、ももを商業ベースで栽培している所であり、その圃場において試験実施された。1 区画 (ももの木/1 本)は、3×5 feet 四方で、各区は約 32 feet 離されている。

試験方法：

処理方法；被験物質を 50% WG 製剤にし、100 g a.i./ha 及び 500 g a.i./ha の割合で、ももの木の上から均等に 2 回散布処理された。処理時期は、収穫 35 日前 (果実が、ゴルフボール大の時期)及び収穫 21 日前 (Color Break 時期)であった。

処理溶液の調製；標識被験物質に非標識フロニカミド標準化合物を添加し、 10×10^5 dpm/ μg の比放射能に希釈した (アセトニトリル溶液)。その溶液を、各処理に応じた割合で所定量の製剤白試料に添加した。窒素気流下で溶媒を留去したのち、その固体を 1 分間粉砕した。約 5 mL の水を添加し、2 分間ホモゲナイズした。2 回水でホモゲナイズ管を洗浄し、試料及び洗浄液を混合したのち、水で希釈し、処理溶液 (最終 315 mL とした)とした。

処理量の設定根拠；

採取時期；薬剤最終処理から 21 日後に試料（果実及び葉）を採取した。

分析方法；果実については表面洗浄後ジュース及びポマス（搾り粕）に分画した。種は、重量を記録した後、破棄した。ポマスは 40%アセトニトリル（0.1%リン酸含有）で 3 回抽出した。葉はドライアイスを加え粉碎した後、40%アセトニトリル（0.1%リン酸含有）で 3 回抽出した。抽出液中の放射能は液体シンチレーションアナライザー（LSA）を用いて測定した。表面洗浄液、及び各抽出液は、RI 検出器付 HPLC で分析した。また、同定のため、MS 分析及び HPLC 並びに TLC によるコ・クロマト分析を行ったが、分析に供する試料は、ジュース及び葉の抽出液を C18 オープンカラム及び HPLC で精製して調製した。葉の粉碎物及び各抽出残渣（PES）についてはサンプルオキシダイザーを用いて燃焼させ、放射能を測定した。

試験結果：

- 1) 吸収 成熟期の果実では、果実表面の洗浄により除去された放射能は、通常処理区（100 g a.i./ha、2 回処理）で残留放射能の 5.6%（0.0056 ppm）、5 倍処理区（500 g a.i./ha、2 回処理）で 15.3%（0.049 ppm）であった。果実中から検出された放射能濃度は、フロニカミド換算で各々 0.094 ppm 及び 0.272 ppm であった（表 1 参照）。
- 2) 移行 成熟期のもも果実中の総放射能量が、通常処理区で 0.100 ppm、5 倍処理区でも 0.322 ppm と少なかったことから ¹⁴C の葉部から果実への移行は、僅かであることが示唆された（表 1 参照）。
- 3) 分布 果実全体の放射能に対する果実表面の残留放射能の割合は、通常処理区で 5.6%と僅かで、5 倍処理区でも 15.3%と低いものであった。果実の表面洗浄後、果実を果汁と絞り粕に分離した。通常処理区の果汁及び絞り粕は、果実全体の 73.2%及び 21.1 を占めた。過剰処理区では、それぞれ、63.7%及び 21.0%であった。また、絞り粕中の放射能の大部分は、40%アセトニトリル（0.1%リン酸含有）で抽出され、残さ中の放射能は、全体の 2%未満であった（表 1 参照）。
- 4) 代謝
- 4-1) 果実 果実中に検出される主たる残留物は、フロニカミド(A) であった。すなわち、通常処理区では、フロニカミド(A)が 30.1%（0.030 ppm）であり、5 倍処理区では、フロニカミド(A)が 60.7%（0.195 ppm）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石原産業株式会社にある。

4-2) 葉部 葉中に検出される主たる残留物は、フロニカミド(A) であつた。すなわち、通常処理区では、フロニカミド(A)が 32.9% (2.053 ppm) であり、5 倍処理区では、フロニカミド(A)が 64.9% (15.72 ppm) であつた。

結 論： ももの木に、フロニカミド(A)を、200g a.i./ha (1 倍量：推奨処理量の 100g a.i./ha で 2 回処理)の年間処理量で処理した場合、もも果実中の総残留放射エネルギーは少なかった。果実表面の残留放射エネルギーは、被験物質処理後 21 日目に収穫した成熟果実 (もも)中の総残留放射エネルギー (TRR)の約 6~15%を占めていた。総残留放射エネルギー (TRR)の約 64~73%はもも果実の果汁 (水性)画分から検出された。フロニカミド(A)は、成熟もも果実における主な残留 ^{14}C 成分の 1 つであつた。

表 4. 果実中の¹⁴C]フロニカミドの代謝物分布の概要

	2×100g a.i./ha		2×500g a.i./ha	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	0.098	98.4	0.316	98.1
フロニカミド(A)	0.030	30.1	0.195	60.7

*その他：未同定代謝物（各々TRRの3%未満）の合計で表示

表 5. 葉部における¹⁴C]フロニカミドの代謝物分布の概要

	2×100g a.i./ha		2×500g a.i./ha	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出画分	5.575	89.2	22.269	92.0
フロニカミド(A)	2.053	32.9	15.724	64.9

nd；未検出

*極性代謝物：HPLC Method 2 で測定したとき、保持時間が2分から7分に溶出するもの。

**非極性代謝物：HPLC 分析において、フロニカミドの保持時間以降に溶出するもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロニカミドのももにおける想定代謝経路

8.1 土壌中動態に関する試験

8.1.1 [¹⁴C]フロニカミドの好氣的土壌代謝試験 (資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 2002 年[GLP 対応]

供試標識化合物： [¹⁴C]フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試土壌： 壤質砂土 (米国、オハイオ州 Madison)

試験方法：

薬剤処理量； 0.1 ppm

処理量の設定根拠；フロニカミドの 1 回あたりの最大処理量 100g a.i./ha を予定している。これが比重 1 g/cm³ の土壌に深さ 10 cm まで均一に混合されたと仮定すると、土壌濃度は 0.1 ppm に相当する。

処理液の調製； [¹⁴C]フロニカミドの保存溶液 (アセトニトリル溶液) を必要量取り、溶媒を除去後、水に再溶解し、9.0 µg/mL の処理液を調製した。

処理方法；土壌群は処理前に、本実験前について 43 日間、及び物質収支実験については 46 日間、試験条件下の環境調節室内で予備培養した。この期間中、水分レベルを最大容水量の約 45~50% に維持した。土壌の水分を最大容水量の 40~50 % になるよう調整し、上記処理液 230 µL (2 µg) を土壌 20 g (乾土相当) に処理し、20℃ ± 1℃ ・暗所で 30 日間インキュベートした。

採取時期；処理直後、0.5、1、2、3、7、14 及び 30 日後に各 2 個の試料を採取した。

分析方法；試料は、水/アセトニトリル/リン酸 (359:240:1, v/v/v) で振とう抽出した。抽出液の一定量を取って液体シンチレーションアナライザーを用いて放射エネルギーを測定した。また、抽出液の一定量を濃縮して RI 検出器付の HPLC を用いて分析した。抽出残

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

渣 (PES)は燃焼し、発生する $^{14}\text{CO}_2$ を液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。更に、抽出残渣を腐植分画したり、塩酸で加水分解してその性格を調べた。土壌から発生した $^{14}\text{CO}_2$ は 1N NaOH 溶液の入った捕集装置を用いて捕集し、液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

試験結果：

分布； 抽出放射能は処理直後には処理放射能 (AD)の 101.4%検出されたが、処理 30 日後には 13.7%AD にまで減少した。抽出残渣 (PES)は処理直後の 0.7%AD から処理 30 日後には 35.2%AD にまで増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は試験終了までに処理量の 47.0 %検出された。回収率は試験期間を通じて 91.0~108.8%であった (表 1 参照)。

代謝； 親化合物の分解

本試験条件で速やかに分解し、土壌半減期 (DT_{50})は 1.0 日であった。 DT_{90} は 3.4 日であった (表 2 参照)。

分解物； 主要な分解物は 2 種で、HPLC およびマススペクトルを用いて標準物質と比較することにより
と同定された。

(表 2 参照)。

抽出残渣；抽出残渣中の放射能は試験終了までに処理量の 35.2%となった。腐植分画の結果、放射能の大部分 (抽出残渣中の放射能の 48.2%)はフルボ酸画分にあることが分かった (表 3 参照)。抽出残渣を塩酸で加水分解すると抽出残渣中の放射能の 37.1%が解離された (表 4 参照)。フルボ酸画分及び塩酸で解離された放射能を酢酸エチルで抽出したところ、抽出画分中にはフロニカミド(A)はほとんど存在せず、主に極性の高い微量の分解物が複数存在するのみであった。

分解経路；本試験の結果から、好気的な土壌中におけるフロニカミドの主要な代謝経路は、
フロニカミド(A)の を經由して を
生成し、更に により を生成する経路が想定
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石原産業株式会社にある。

表 1. 放射能の分布

処理量に対する割合 (%)

日	抽出放射能	抽出残渣(PES)	CO ₂ *	回収率
0	101.4	0.7	na	102.1
0.5				
1				
2				
3				
7				
14				
30	13.7	35.2	47.0	95.9

* : 処理 3、7、14 及び 30 日後の CO₂ の値は ¹⁴CO₂ 捕集装置を改良して行なった再試験 (mass balance experiment) の値 (原報告書 Table IV) を引用。

na : 分析せず。

表 2. 分解物の推移

処理量に対する割合 (%)

日	アロカミド (A)							
0	99.3							
0.5	66.8							
1	52.1							
2	25.2							
3	13.8							
7	4.6							
14	4.3							
30	2.3							

* : 複数の微量な成分から成る画分

表 3. 抽出残渣の腐食分画

抽出残渣中の放射能に対する割合 (%)

ヒューミン	腐植酸	フルボ酸
28.8	23.0	48.2

* Day 30 の抽出残渣を分析に供した。

表 4. 抽出残渣の酸加水分解

抽出残渣中の放射能に対する割合 (%)

加水分解物	残渣
37.1	62.9

* Day 30 の抽出残渣を分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

図 1. フロニカミドの土壌中想定代謝経路

8.1.2 $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドの好氣的湛水土壌代謝試験 (資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 2006 年[GLP 対応]

供試標識化合物： $[^{14}\text{C}]$ フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット No.；

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

供試土壌： 熊谷土壌 [水田土壌、埴壤土、pH 6.2、有機炭素含量 0.9%、粒度分布(砂 45.4%、シルト 29.7%、粘土 24.9%)]

処理方法：

薬剤処理量；0.3 ppm

処理量の設定根拠；フロニカミドの 1 回あたりの最大処理量 300g a.i./ha を予定している。これが比重 1 g/cm^3 の土壌に深さ 10 cm まで均一に混合されたと仮定すると、土壌濃度は 0.3ppm に相当する。

処理液の調製；水で $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドの処理液を調製した。処理液の濃度は $0.088 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ となった。

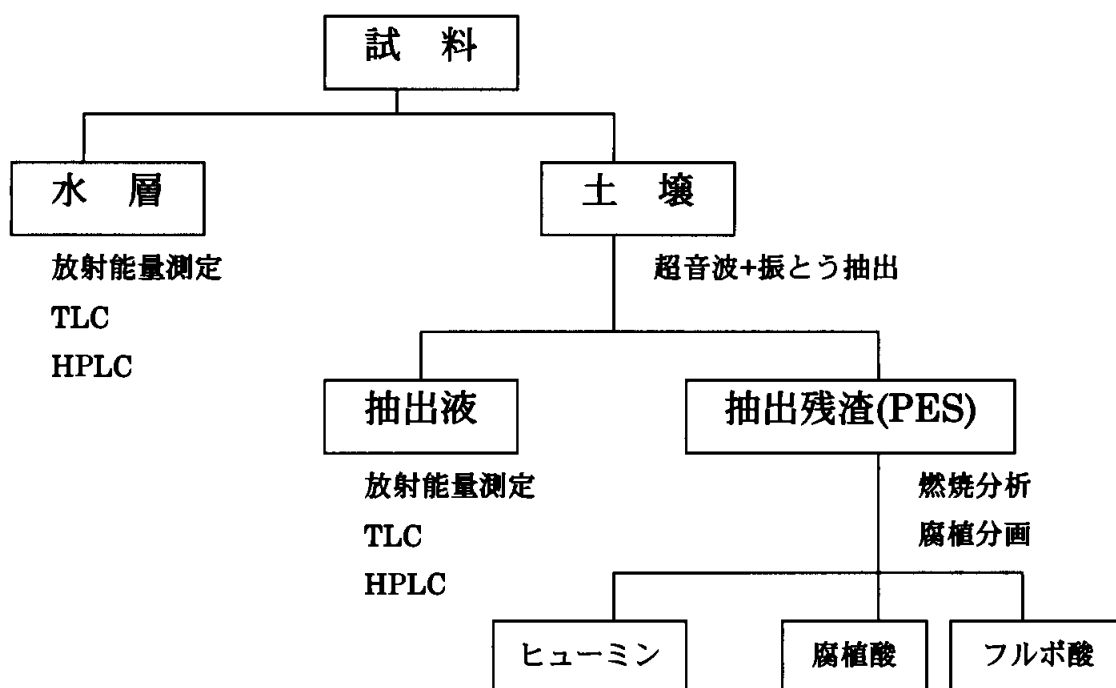
処理方法；土壌 25 g (乾土相当)を広口ガラス瓶に入れ、土壌層の厚さが 5.5 cm 以上となるようにした。これに水相の厚さが 1.5 cm 以上となるように蒸留水 25 mL を加えた。プレインキュベート後、湛水土壌の水相表面に上記処理液 $85 \mu\text{L}$ ($7.476 \mu\text{g}$) を処理し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ・暗所でインキュベートした。また、微生物の影響も調べるため、湛水した滅菌土壌(水も滅菌)にも処理し、同じ条件下でインキュベートした。

採取時期；処理直後及び処理 4、7、15、32、61、90 及び 120 日後に試料を採取した。

分析方法；土壌及び水相は分けて分析し、土壌はアセトニトリル/水混液(80:20,v/v)で 3 回、次いでアセトニトリル/水/リン酸混液(40:59:1,v/v/v)で 3 回抽出した。水相及び土壌抽出液は液体シンチレーション計測により放射エネルギーを測定し、薄層クロマトグラフィー(TLC)および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析した。抽出残渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

(PES)は燃焼分析により測定した。更に、抽出残渣を腐植分画してその性格を調べた。



試験結果：

分布； 水相の放射能は徐々に減少し、120日後に処理量 (AR)の 14.4%に減少した。土壌の抽出放射能は7日後に 49.4%AR まで増加した後、120日後に 34.4%AR まで減少した。¹⁴CO₂は120日後に 22.7%AR まで増加した。揮発性有機物の放射能は極微量 (<0.1%AR)であった。抽出残渣 (PES)中の放射能は120日後に 31.1%AR まで増加した。試験期間における回収率は 96.9~102.7%AR であった (表 1 参照)。滅菌土壌区における回収率は 98.6~100.8%AR であった。32日後において水層の放射能は 49.4%AR に減少し、土壌の抽出放射能は 47.5%AR に増加した。抽出残渣中の放射能は Day32 までに 1.7%AR まで増加した。(表 2 参照)。

代謝 (親化合物の分解)；

水相中でフロニカミドは処理直後の 93.6%AR から 120日後までに 1.4%AR まで減少した。土壌中では処理直後には 4.4%AR であったが、4日後に 41.7%AR まで増加した後、120日後までに 8.4%AR まで減少した。系全体 (水相及び土壌)においては処理直後の 98.0%AR から 120日後までに 9.8%AR まで減少した。系全体における半減期 (DT₅₀)は 36.3 日で、DT₉₀は 121 日であった (表 3~5 参照)。滅菌土壌区では、フロニカミドはさらに緩やかに減少し、0日後で 97.1%AR が検出されたが、32日後でも 82.7%AR が残存した(表 6 参照)。半減期は 139 日であった。

抽出残渣； 処理 120 日後の抽出残渣 (PES)を腐植分画した結果、放射能の大部分はフルボ酸画分に、次いでヒューミン画分に存在した (表 7 参照)。

分解経路； 本試験の結果から、好気的な湛水条件下の土壤中におけるフロニカミドの主要な代謝経路は、好気的な土壤中における代謝経路と同じと考えられた。すなわち、フロニカミド(A)の C_2 を経由して C_1 を生成し、更に C_1 により C_0 を生成する経路が想定された。分解物は更に代謝され、二酸化炭素に無機化されたり、土壤結合残留物として固定化された。フロニカミドの想定分解経路を図 1 に示した。

表 1. 放射能の分布

日	水相	抽出放射能	抽出残渣 (PES)	処理量に対する割合(%)		
				¹⁴ CO ₂	揮発性有機物	回収率
0	96.1	4.5	0.2	na	na	100.7
4	48.0	48.8	2.1	na	na	98.9
7	45.5	49.4	4.1	0.6	<0.1	99.6
15	41.3	47.2	8.1	1.3	<0.1	97.9
32	33.8	43.5	16.4	4.4	<0.1	98.0
61	23.2	36.1	26.3	12.7	<0.1	98.4
90	15.2	38.7	26.0	16.9	<0.1	96.9
120	14.4	34.4	31.1	22.7	<0.1	102.7

値は 2 連の平均。na : 分析せず。

表 2. 放射能の分布 : 滅菌土壌区

日	水層	抽出放射能	抽出残渣 (PES)	処理量に対する割合(%)		
				¹⁴ CO ₂	揮発性有機物	回収率
0	99.4	1.3	0.1	na	na	100.8
7	54.3	44.7	0.8	na	na	99.8
32	49.4	47.5	1.7	na	na	98.6

値は 2 連の平均。na : 分析せず。

表 3. 分解物の推移 : 水相

日	フロニカミド (A)	処理量に対する割合(%)						
0	93.6							
4	42.1							
7	35.9							
15	29.6							
32	18.0							
61	5.5							
90	2.3							
120	1.4							

nd : 検出せず。

表 4. 分解物の推移：土壌

処理量に対する割合(%)

日	フロニカミド (A)							
0	4.4							
4	41.7							
7	38.7							
15	36.6							
32	29.4							
61	19.0							
90	13.8							
120	8.4							

値は 2 連の平均。

nd：検出せず。

*1： は本試験の HPLC 条件では分離しなかったが、生成量が少ないため更なる分離は試みなかった。ただし、TLC において両成分の存在を確認した。

*2：極性領域：HPLC において溶出時間の速い領域。複数の成分からなる。

表 5. 分解物の推移：系全体(水相及び土壌)

処理量に対する割合(%)

日	フロニカミド (A)							
0	98.0							
4	83.8							
7	74.6							
15	66.2							
32	47.4							
61	24.5							
90	16.1							
120	9.8							

nd：検出せず。

表 6. 分解物の推移：滅菌土壌区、系全体(水相及び土壌)

処理量に対する割合(%)

日	フロニカミド (A)							
0	97.1							
7	93.6							
32	82.7							

nd：検出せず。値は 2 連の平均。

*1： は本試験の HPLC 条件では分離しなかったが、生成量が少ないため更なる分離は試みなかった。ただし、TLC において両成分の存在を確認した。

*2：極性領域：HPLC において溶出時間の速い領域。複数の成分からなる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 7. 抽出残渣の腐植分画

処理量に対する割合 (%)		
フルボ酸	腐植酸	ヒューミン
16.0	3.0	11.5

処理 120 日後の抽出残渣を分析に供した。

値は 2 連の平均。

図 1. フロニカミドの好氣的湛水条件下の土壌における想定分解経路

8.1.3 土壌吸着性試験 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 2002年[GLP 対応]

供試標識化合物 : [¹⁴C]フロニカミド

化学名 ;

標識位置 ;

ロット No. ;

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の設定理由 ;

供試土壌 : Soil I (ドイツ Speyer 2.2、壤質砂土、OECD106 土壌タイプ 5)
Soil II (フランス Senozan、シルト質埴壤土、OECD106 土壌タイプ 3)
Soil III (スイス Itingen、埴土、OECD106 土壌タイプ 2)
Soil IV (スイス Schanz、砂壤土、OECD106 土壌タイプ 6)
Soil V (イギリス Lynsted、埴壤土、OECD106 土壌タイプ 3)
Soil VI (日本、栃木県鹿沼市、壤土、火山灰土壌、OECD106 土壌タイプ 4)
(表 1 参照)

試験方法 : OECD ガイドラインに従い、予備試験において 2 土壌を用い、土壌 : 水比および吸着平衡時間を測定した。次いで、スクリーニング試験において残りの土壌について吸着キネティクスを求めた。更に、高次試験において、6 土壌全てについて土壌吸着に及ぼす濃度の影響を調べるため Freundlich の吸着等温式を測定した。また、フロニカミドの土壌吸着が可逆的か不可逆的かを調べるため脱着キネティクスおよび Freundlich の脱着等温式を測定した。

供試土壌の調整 ; 土壌試料は試験に供するまで風乾して保存した。大きな残渣を取り除くために土壌はふるい (2 mm)に通した。 [¹⁴C]フロニカミドを添加する前に、土壌は試験に用いる水相量の約 90%の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加し、最低でも 12 時間水平方向に激しく振盪 (25℃・暗所)することにより平衡化した。

試験溶液の作製；

予備試験； ^{14}C フロニカミド保存溶液の溶媒除去後、0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加し、7.3 mg/L の添加溶液を作製した。この添加溶液 0.6 mL を土壌：水比=1/1 の試験区については水相 9 mL に添加し、その後、水相を 10 mL に定容することで、試験濃度 0.44 mg/L を得た。土壌：水比=1/5 および 1/25 の試験区については、添加溶液 1.5 mL を水相 22.5 mL に添加し、その後、水相を 25 mL に定容することで、試験濃度 0.44 mg/L を得た。

スクリーニング試験；

^{14}C フロニカミド保存溶液の溶媒除去後、0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加し、4.97 mg/L の添加溶液を調製した。この添加溶液 0.88 mL を水相 9 mL に添加し、その後、水相を 10 mL に定容することで、試験濃度 0.44 mg/L を得た。

高次試験； ^{14}C フロニカミド保存溶液の溶媒除去後、0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加し、順次希釈していくことにより、11.83、5.87、2.33、0.47 および 0.12 mg/L の添加溶液を作製した。これらの添加溶液 1 mL を水相 9 mL に添加することで、それぞれ試験濃度 1.183、0.587、0.233、0.047 および 0.012 mg/L を得た。

土壌；水比の測定

予備試験において測定した。有機炭素含有率が高く粘土含有率の低い Soil I および有機炭素含有率が低く粘土含有率の高い Soil II を用いた。これらの土壌を土壌：水比が 1/1、1/5 及び 1/25 となるよう ^{14}C フロニカミドを含む水相と混合し、水平方向に激しく振盪した (25℃・暗所)。試験濃度は 0.44 mg/L とした。2、4、24 および 48 時間後に試料を採取し、遠心分離し、水相の放射エネルギーを測定した (2 連)。土壌への吸着率が最大となった土壌：水比を採用した。

吸着平衡時間の測定；

前述の測定と同様、Soil I および Soil II を用いて予備試験において測定した。土壌：水比 1/1、1/5 及び 1/25 について、2、4、24 および 48 時間後に上澄み液を LSC で測定し、水相の放射エネルギーを測定して、土壌への吸着率が一定になった時間を吸着平衡時間とした。

物質収支；予備試験における土壌；

水比=1/1 の試料について、吸着試験時の水相中の放射能、土壌を抽出して求めた放射能および土壌の抽出残さを燃焼して求めた放射能の合計を、吸着試験における放射能の回収率として表した。

スクリーニング (吸着キネティクス)試験；

1 濃度における吸着キネティクスを測定した。Soil I および Soil II については予備

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験において測定したので、残りの4土壌について測定した。土壌：水比 (1/1)、試験濃度 (0.44 mg/L)などの試験方法は予備試験と同じとした。2、5 および 24 時間後に試料を採取し、水相の放射エネルギーを測定した (2 連)。

高次試験 (吸着等温線)；

土壌吸着に及ぼす濃度の影響を調べた。土壌：水比及び吸着平衡時間は予備試験およびスクリーニング試験において決定した値を用いた。各土壌 10 g (乾土相当) に 9 mL の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加し平衡化した後、各濃度の被験物質を含む添加溶液 1 mL を加え、水平方向に振盪した (25℃・暗所)。24 時間後、試料を採取し、遠心分離し、液相の放射エネルギーを測定した。

高次試験 (脱着キネティクス)；

フロニカミドの土壌吸着が可逆的か不可逆的かを調べるため脱着試験を行った。試料としては、高次試験(吸着等温線)の最高濃度区 (1.183 mg/L)を用いた。高次試験 (吸着等温線)後、水相を可能な限り取り除き、取り除いた水相と同量の、フロニカミドを含まない 0.01 M 塩化カルシウム溶液を土壌に添加し、水平方向に振盪した (25℃・暗所)。2、5、24 および 48 時間後に試料を採取し、遠心分離し、水相の放射エネルギーを測定した。

高次試験 (脱着等温線)；

試験方法は上述の脱着キネティクス試験と同じとした。ただし、振とう時間は 48 時間とし、高次試験 (吸着等温線)の全ての濃度区について測定を行った。

分析方法；水相は遠心分離後、一定量を取って液体シンチレーションアナライザーを用いて放射エネルギーを測定した。また、吸着操作終了時には水相の一部を RI 検出器付の HPLC を用いて分析し、吸着操作中に¹⁴C)フロニカミドの分解がおこなっているかどうかを確認した。物質収支を求める際には、遠心分離後の土壌をアセトニトリル/水 (4:1,v/v)を用いて抽出し、抽出液中の放射エネルギーについて液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。抽出残さ (PES)は燃焼し、発生する ¹⁴CO₂ を液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

試験結果：

土壌：水比の決定

両土壌とも土壌の割合が高くなるほど吸着率は高くなった。Soil I の 48 時間後における吸着率は土壌：水比=1/1、1/5 及び 1/25 においてそれぞれ 9.5 %、4.0 %および 0.3 %であった。Soil II においてはそれぞれ 10.7 %、4.8 %および 1.1 %であった。従って、以後の試験 (スクリーニング試験および高次試験)における土壌：水比は 1/1 とした (表 2 および 3 参照)。

吸着平衡時間の測定；

両土壌とも約 24 時間で吸着率が一定となり、平衡に達していると考えられた (表 2 および 3 参照)。

物質収支；Soil I および Soil II における回収率はそれぞれ 94.8 % および 96.9 % であった。水相中にはそれぞれ 90.5 % および 89.3 % の放射能が検出された。土壌抽出液にはそれぞれ 2.8 % および 4.6 % の放射能が検出された。土壌の抽出残さにはそれぞれ 1.5 % および 2.9 % の放射能が検出された (表 4 参照)。

スクリーニング試験；

Soil III、Soil IV、Soil V および Soil VI においても約 24 時間で吸着が平衡に達した (表 5～8 参照)。従って、高次試験における吸着平衡時間は 24 時間とした。 K_{ads} は 0.083～0.558 であった。また、それを土壌の有機炭素含有率で補正した K_{oc} は 5～12 であった (表 9 参照)。

KF_{ads} および KF_{adsOC} ；

高次試験 (吸着等温線)の結果から、Freundlich の吸着等温式を用いて求めた KF_{ads} は 0.072～0.603 であった。また、それを土壌の有機炭素含有率で補正した KF_{adsOC} は 5～11 であった。以上の結果より、フロニカミドは土壌への吸着性が低いと考えられた (表 10 参照)。

高次試験 (脱着キネティクス)；

水相中のフロニカミド量の推移から 48 時間以内に脱着平衡に達したと考えられた (図 1 参照)。

高次試験 (脱着等温線)；

Freundlich の脱着等温式を用いて求めた KF_{des} は 0.138～1.401 であった。また、それを土壌の有機炭素含有率で補正した KF_{desOC} は 8～21 であった。これらは吸着等温線において求められた値より少し高く、このことよりフロニカミドの土壌への吸着が部分的に不可逆的であることを示した (表 11 参照)。

表 1. 供試土壌

	土壌					
	I	II	III	IV	V	VI
採取場所	Speyer 2.2	Senozan	Itingen	Schanz	Lynsted	Tochigi
有機炭素含有率 (g/100 g soil) %	2.17	1.16	2.63	1.17	1.81	7.6
pH (0.01 M CaCl ₂)	5.7	6.6	6.7	6.8	5.0	4.6
陽イオン交換容量 (mmol/100 g soil)	11.0	18.0	32.5	11.27	23.4	43.06
土性分類(USDA)	壤質砂土	シルト質 埴壤土	埴土	砂埴土	埴壤土	壤土
粒径分布(USDA)						
< 0.002 mm (粘土) %	7.5	28.2	46.3	13.3	27.82	20.2
0.002-0.05 mm(シルト) %	15.4	52.6	40.0	21.0	44.53	48.3
> 0.05 mm (砂) %	77.1	19.2	13.7	65.7	27.65	31.5
CaCO ₃ (g/100 g soil)%	n.a.	<0.30	16.10	11.00	<0.30	<0.30
窒素含有率(g/100 g soil) %	0.26	0.12	0.27	0.25	0.22	0.47
有機物含有率 (g/100 g soil) %	3.74	1.71	4.53	2.02	3.12	13.1
C/N比	8.3	9.7	9.7	4.7	8.2	16.2
OECD 106 による土壌分類	5	3	2	6	3	4
その他						火山灰土

n.a. : 分析せず

表 2. 土壌：水比および吸着平衡時間の測定 (Soil I)

吸着率 (%)	吸着時間 (時間)			
	2	4	24	48
土壌：水比=1/1				
試料A	6.7	7.1	8.3	10.7
試料B	7.2	6.1	9.9	8.2
平均	6.9	6.6	9.1	9.5
土壌：水比=1/5				
試料A	2.6	-2.6	2.7	3.2
試料B	1.4	2.3	2.7	4.9
平均	2.0	-0.2	2.7	4.0
土壌：水比=1/25				
試料A	0.5	1.1	0.1	1.1
試料B	0.6	0.4	0.2	-0.5
平均	0.5	0.7	0.2	0.3

表 3. 土壌：水比および吸着平衡時間の測定 (Soil II)

吸着率 (%)	吸着時間 (時間)			
	2	4	24	48
土壌：水比=1/1				
試料A	9.3	12.3	13.0	12.3
試料B	9.6	11.3	12.1	9.1
平均	9.5	11.8	12.6	10.7
土壌：水比=1/5				
試料A	3.3	3.1	2.5	4.4
試料B	2.3	6.2	5.7	5.2
平均	2.8	4.6	4.1	4.8
土壌：水比=1/25				
試料A	-0.2	1.4	2.8	1.8
試料B	-0.4	0.4	0.6	0.4
平均	-0.3	0.9	1.7	1.1

表 4. 物質収支

	土壌：水比	水相中の放射 エネルギー	土壌中の放射能		回収率
			処理量に対する割合 (%)		
			抽出液	抽出残さ	
Soil I					
試料A	1:1	89.3	3.0	2.7	95.0
試料B		91.8	2.6	0.3	94.7
平均		90.5	2.8	1.5	94.8
Soil II					
試料A	1:1	87.7	4.9	2.8	95.4
試料B		90.9	4.3	3.1	98.4
平均		89.3	4.6	2.9	96.9

表 5. 吸着平衡時間の測定 (SoilⅢ)

吸着率 (%)	吸着時間 (時間)		
	2	5	24
土壌：水比=1/1			
試料A	13.2	13.8	16.8
試料B	13.8	13.9	16.8
平均	13.5	13.8	16.8

表 6. 吸着平衡時間の測定 (SoilⅣ)

吸着率 (%)	吸着時間(時間)		
	2	5	24
土壌：水比=1/1			
試料A	8.6	7.4	8.2
試料B	6.8	7.6	7.0
平均	7.7	7.5	7.6

表 7. 吸着平衡時間の測定 (SoilⅤ)

吸着率 (%)	吸着時間 (時間)		
	2	5	24
土壌：水比=1/1			
試料A	17.3	18.2	16.8
試料B	14.6	16.5	18.0
平均	16.0	17.4	17.4

表 8. 吸着平衡時間の測定 (SoilⅥ)

吸着率 (%)	吸着時間 (時間)		
	2	5	24
土壌：水比=1/1			
試料A	14.7	21.3	31.1
試料B	16.7	19.5	29.0
平均	15.7	20.4	30.0

表 9. スクリーニング試験結果

供試土壌	K_{ads}	oc% ¹⁾	K_{oc} ²⁾
Soil I	0.105	2.17	5
Soil II	0.120	1.16	10
Soil III	0.202	2.63	8
Soil IV	0.083	1.17	7
Soil V	0.210	1.81	12
Soil VI	0.558	7.6	7

1) 土壌中の有機炭素含有率

2) K 値を各土壌の OC (%) で割り求めた有機炭素吸着係数

表 10. 吸着試験結果 (高次試験)

供試土壌	$1/n$ ¹⁾	KF_{ads} ¹⁾	r ¹⁾	oc% ²⁾	KF_{adsOC} ³⁾
Soil I	1.0205	0.106	0.9997	2.17	5
Soil II	1.0117	0.125	0.9987	1.16	11
Soil III	1.0052	0.161	0.9952	2.63	6
Soil IV	0.9875	0.072	0.9968	1.17	6
Soil V	1.0107	0.184	0.9995	1.81	10
Soil VI	0.9801	0.603	0.9985	7.6	8

1) Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

2) 土壌中の有機炭素含有率

3) K 値を各土壌の OC (%) で割り求めた有機炭素吸着係数

表 11. 脱着試験結果 (高次試験)

供試土壌	$1/n$ ¹⁾	KF_{des} ¹⁾	r ¹⁾	oc% ²⁾	KF_{desOC} ³⁾
Soil I	1.033	0.179	0.9994	2.17	8
Soil II	1.0608	0.246	0.9971	1.16	21
Soil III	1.0097	0.287	0.9973	2.63	11
Soil IV	1.0124	0.138	0.9976	1.17	12
Soil V	1.0288	0.310	0.9996	1.81	17
Soil VI	0.9966	1.401	0.9985	7.6	18

1) Freundlich の脱着等温式による定数項と相関係数

2) 土壌中の有機炭素含有率

3) K 値を各土壌の OC (%) で割り求めた有機炭素脱着係数

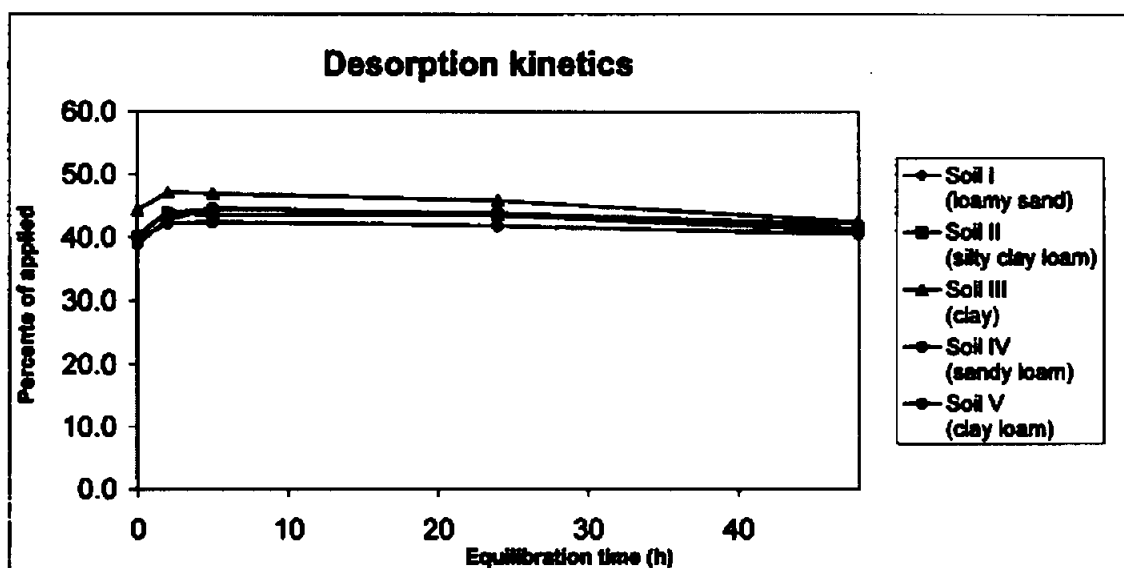


図 1. 脱着平衡時間の測定：水相中のフロニカミド量で表示

8.2 水中動態に関する試験

8.2.1 フロニカミドの加水分解動態試験 (資料 No. M-4.1)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

供試標識化合物： $[^{14}\text{C}]$ フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット番号；

比放射能；

放射化学的純度；

供試水溶液：pH 4：0.246g の酢酸ナトリウムを 2L の水に溶解し、濃酢酸を加えて pH4 に調製した。

pH 5：1.56g の酢酸ナトリウムを 3L の水に溶解し、濃酢酸を加えて pH5 に調製した。

pH 7：4.71g の tris (ヒドロキシメチル)-アミノメタン・HCl(Tris)を 3L の水に溶解し、1N の水酸化ナトリウムを加えて pH 7.0 に調製した。

pH 9：4.23g のホウ砂 ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)を 3L の水に溶解し、ホウ酸で pH 9.0 に調製した。

各供試水溶液は 1-L Corning フィルターシステム (0.22 μm の酢酸セルローズ低タンパク結合膜)を用いてろ過滅菌した。試験溶液からの酸素の除去操作は実施しなかった。

試験方法： $[^{14}\text{C}]$ フロニカミドのアセトニトリル溶液を pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液に加えて試験水を調製した。各試験水中の被験物質の濃度は約 1.0 mg/L であり、アセトニトリル濃度は <1% であった。pH 5、7 および 9 の緩衝液について $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所に静置し、また、pH 4、5、7 および 9 の緩衝液について $50^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所に静置した。pH 9 の試料については 50°C で加水分解が速かったため、半減期測定のために $40 \pm 1^\circ\text{C}$ でも行った。経時的に試験緩衝液をサンプリングし、放射能フロー検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RAD) および液体シンチレーションカウンターを用いて試験水中の放射能を分析した。また標品とのコクロマトグラフィーおよび LC/MS を用いて加水分解物の同定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： フロニカミド(A)の加水分解は、pH 4、5、7では認められず、pH 7では温度を50℃に上げた場合にのみ加水分解が認められた。pH 7、50℃における加水分解は、半減期578日、速度定数 (K_h) 0.0012であり、フロニカミド(A)は120日目で85%を占めた。pH 9、25℃における加水分解では、フロニカミド(A)の半減期及び K_h はそれぞれ204日及び0.0034で、親化合物は徐々に減少し、30日目で88.0%、120日目で64.8%を占めた。

フロニカミド(A)はpH 9、50℃の条件下でのみ速やかに加水分解され、親化合物は、5日目で ^{14}C の59.4%を占めていたに過ぎず、120日目には検出されなかった。

これらの条件下におけるフロニカミド(A)の半減期は9.0日で、速度定数は0.0771であった。

pH 9、40℃における加水分解では、フロニカミド(A)は0日目から59日目まで一定して減少し、0及び59日目には、それぞれ97.5及び8.9%を占めていた。

フロニカミド(A)の40℃における半減期及び K_h は、それぞれ17.1日及び0.0405であった。

これらの結果に基づくと、フロニカミド(A)の典型的な使用及び暴露条件下では、水中における非生物的加水分解によるフロニカミド(A)の分解は、顕著ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 25℃におけるフロニカミドおよび加水分解生成物の分布

pH	繰返し	日	フロニカミド(A)				物質収支
pH 5	1	0	98.02				98.8
	2	0	97.77				98.4
	1	15	97.71				97.2
	2	15	97.57				98.0
	1	30	97.63				100.2
	2	30	97.26				102.8
pH 7	1	0	97.32				100.4
	2	0	97.53				100.4
	1	15	97.39				100.4
	2	15	97.17				100.5
	1	30	96.85				103.3
	2	30	97.35				104.4
pH 9	1	0	97.56				100.1
	2	0	97.36				100.3
	1	15	93.08				97.5
	2	15	92.92				97.6
	1	30	88.10				102.4
	2	30	87.96				102.0
	1	77	74.76				97.8
	2	77	75.56				98.0
	1	120	64.50				105.4
	2	120	65.05				107.0

— : 検出されず

表 2. 50℃におけるフロニカミドおよび加水分解生成物の分布

pH	繰返し	日	フロニカミド(A)				物質収支	
pH 4	1	0	98.21				101.0	
	2	0	98.32				101.0	
	1	5	97.04				105.3	
	2	5	97.32				104.7	
	1	10	97.24				101.4	
	2	10	96.82				101.8	
	1	20	97.09				105.0	
	2	20	97.38				105.1	
	1	30	97.29				106.5	
	2	30	97.21				106.6	
	1	62	97.22				102.1	
	2	62	97.08				102.6	
	1	120	97.22				106.7	
	2	120	97.06				106.5	
	pH 5	1	0	97.89				101.4
		2	0	97.92				101.5
1		5	97.39				98.9	
2		5	97.56				98.7	
1		10	97.69				99.4	
2		10	97.35				99.0	
1		20	97.36				97.6	
2		20	97.34				97.9	
1		30	97.28				98.3	
2		30	97.33				100.4	
1		62	97.21				99.6	
2		62	97.14				100.3	
1		120	96.99				104.7	
2		120	97.30				104.9	

- : 検出されず

表 2. 50℃におけるフロニカミドおよび加水分解生成物の分布 (続き)

pH	繰返し	日	フロニカミド(A)				物質収支	
pH 7	1	0	97.33				100.2	
	2	0	97.66				100.5	
	1	5	97.17				102.5	
	2	5	97.30				101.8	
	1	10	96.58				105.3	
	2	10	96.13				105.0	
	1	20	95.26				100.7	
	2	20	94.92				100.8	
	1	30	94.65				108.8	
	2	30	94.32				108.8	
	1	62	90.64				105.1	
	2	62	90.44				105.0	
	1	120	84.12				105.8	
	2	120	85.05				106.1	
	pH 9	1	0	97.21				103.8
		2	0	97.43				102.8
1		5	59.95				101.3	
2		5	98.85				101.2	
1		10	36.30				98.2	
2		10	35.11				98.0	
1		20	13.88				96.9	
2		20	14.18				96.8	
1		30	5.45				99.6	
2		30	4.73				102.1	
1		62	1.46				101.2	
2		62	0.49				100.2	
1		120	BDL				101.5	
2		120	BDL				102.2	

BDL=検出限界未満

- : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3. 40℃におけるフロニカミドおよび加水分解生成物の分布

pH	繰返し	日	フロニカミド(A)				物質収支
pH 9	1	0	97.59				103.4
	2	0	97.42				102.6
	1	1	93.75				105.2
	2	1	93.38				105.5
	1	3	86.48				102.2
	2	3	85.97				101.8
	1	5	79.79				105.5
	2	5	79.80				104.8
	1	7	73.74				102.4
	2	7	73.58				102.7
	1	10	66.19				100.7
	2	10	65.74				101.0
	1	15	53.64				104.1
	2	15	52.78				103.8
	1	20	43.75				106.9
	2	20	43.74				106.2
	1	23	39.39				105.8
	2	23	39.27				105.5
	1	30	28.82				107.6
	2	30	29.37				105.8
1	34	24.59				106.1	
2	34	24.76				105.0	
1	43	17.59				104.7	
2	43	17.06				104.6	
1	59	9.14				109.5	
2	59	8.67				108.0	

BDL=検出限界未満

- : 検出されず

表 4. フロニカミドの加水分解半減期

温度	pH	分解速度定数	半減期 (日)	R ²
25℃	pH 5	—	安定	—
	pH 7	—	安定	—
	pH 9	0.0034	203.9	0.9995
50℃	pH 4	—	安定	—
	pH 5	—	安定	—
	pH 7	0.0012	577.6	0.9997
	pH 9	0.0771	9.0	0.9997
40℃	pH 9	0.0405	17.1	0.9997

フロニカミドの想定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.2 フロニカミドの水中光分解動態試験 (資料 No. M-2.2)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

供試標識化合物： $[^{14}\text{C}]$ フロニカミド

化学名；

標識位置；

ロット番号；

比放射能；

放射化学的純度；

水溶解度； 5200 mg/L

供試水溶液：

pH7 緩衝液；Fisher Scientific より購入、緩衝液は 1-L Corning フィルターシステム (0.22 μm の酢酸セルロース低タンパク結合膜)を用いてろ過滅菌した。

光源： キセノン光照射装置 (Suntest XLS+)、Atlas Electric Devices Co.,
2.2 kW キセノンアークランプ

特殊 UV ガラスフィルターを装着 (290 nm 未満の放射紫外線をカット)

光強度は 10.56 W/m^2 (波長範囲 290~348 nm)

本装置の試料位置における光強度及び波長分布 (250~750 nm)は米国オハイオ州ペインズビルにおける 1991 年 6 月 5 日午後 1 時 35 分の自然光とほぼ同等であった。

試験方法： 3300 mg/L の $[^{14}\text{C}]$ フロニカミド標準溶液 (アセトニトリル溶液)の約 61 μL を、供試水 200 mL に加え、1.0 mg/L 溶液を調製した。この溶液の 10 mL ずつを光分解容器 (内径 5 cm、高さ 4.5 cm のガラス製容器)に分注し、石英ガラス製の蓋をして密封し、キセノンランプ下のウォーターバス内に静置した。バス内の冷却水は連続的に循環させ、温度を $23 \pm 2^\circ\text{C}$ に維持した。試験中の光照射は連続で実施した。また暗所対照区の試料は同様に調製し、蓋をして $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 暗所に静置した。試料は試験開始後、経時的に試料容器を取りだし、分析に供した。

各試料は液体シンチレーションカウンター (LSC)で水溶液中の放射エネルギーを測定し、また放射能検出器付高速液体クロマトグラフ (HPLC-RAD)を用いて分析した。光分解物は標準品とのコクロマトグラフィーにより同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： フロニカミド(A)の pH 7 水溶液中における光照射 15 日後の残存率は処理放射能の 93.6%であった。一方、暗所対照区のフロニカミド(A)は、15 日の残存率は処理放射能の 97.3%であった。暗所対照区のフロニカミド(A)は試験期間中を通して安定であった。

光照射区におけるフロニカミド(A)の半減期を、擬一次反応式より直線回帰式を求めて計算したところ 267 日 ($R^2=0.9189$)であった。

これらの結果より、pH 7 水溶液中におけるフロニカミド(A)は直接的光分解に対して安定であることが示唆された。

表 1. フロニカミドの光照射下における速度定数(k)、半減期(DT₅₀ lab)、相関係数(R²) 及び北緯 35 度 (東京)、春の太陽光に換算した半減期 (DT₅₀ sun)

	k	DT ₅₀ lab	R ²	DT ₅₀ sun
pH 7 水溶液	0.0026	267 日	0.9189	1330 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石原産業株式会社にある。

表 2. 23±2℃におけるフロニカミド及び光分解生成物の分布

試験区	繰返し	日	70ニカミド (A)		極性分解物	
光照射区	1	0	97.71		—	
	2	0	97.56		—	
	1	1	96.58		1.08	
	2	1	96.15		1.10	
	1	3	96.25		1.43	
	2	3	96.06		1.54	
	1	7	95.38		1.93	
	2	7	94.98		1.95	
	1	10	94.49		2.69	
	2	10	93.93		2.90	
	1	15	93.55		3.54	
	2	15	93.64		3.46	
	暗所 対照区	1	0	97.71		—
		2	0	97.56		—
1		1	97.94		—	
2		1	97.88		—	
1		3	97.62		—	
2		3	97.47		—	
1		7	97.53		—	
2		7	97.61		—	
1		10	97.42		—	
2		10	97.47		—	
1		15	97.36		—	
2		15	97.29		—	

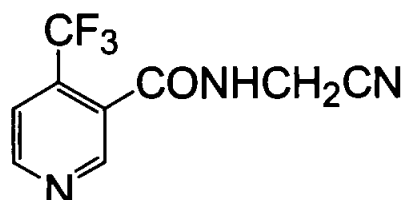
— : 検出されず

8.2.3 フロニカミドの蒸留水および自然水中における光分解速度 (資料 No. M-2.3)

試験機関

報告書作成年 2002年[GLP 対応]

供試化合物：フロニカミド



コード名； IKI-220
化学名； *N*-cyanomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
ロット番号；
純度；
水溶解度； 5200 mg/L

供試水： 蒸留水 (Milli-Q 純水製造装置を用いて調製した高純度水、pH 6.24)
自然水 (茨城県岩井市長須、新下総利根大橋付近の利根川より、2001年10月24日に採取、pH 7.73)
蒸留水、自然水とも使用前にろ過滅菌フィルター (0.22 μm)に通して滅菌した。

光源： キセノン光照射装置 (サンテスタ FX-180)、島津製作所
1.5 kW キセノンショートアークランプ
特殊 UV ガラスフィルターを装着 (290 nm 未満の放射紫外線をカット)

試験方法： 500 mg/L フロニカミド標準溶液 (アセトニトリル溶液)2 mL を、供試水で 200 mL に定容し、5 mg/L 溶液を調製した。この溶液の約 5 mL ずつを 5 mL 容共栓付石英ガラス試験管に、上部空隙のないように分注し、光分解装置内の光源から 20 cm の位置に静置した。試料部位における放射照度の 1 時間あたりの積算値は、300~400 nm で 35.7 W/m²、300~800 nm で 285 W/m²であった。試料設置台には冷却水を循環させ、試料溶液の温度を約 25℃に調節した。試験中の光照射は連続で実施した。また暗所対照区の試料は共栓付褐色ガラス試験管を用いて同様に調製し、25℃に設定した恒温槽内に静置した。照射開始後、3、7、10、14、21、30 日後に試料容器を取りだし、分析に供した。
各試料は採取後速やかに 2 mL を試験管に取り、等量のアセトニトリルで希釈したのち、高速液体クロマトグラフを用いて分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： フロニカミドの滅菌蒸留水中における光照射 30 日後の残存率は 96%、滅菌河川水中における光照射 30 日後の残存率は 90%であった。一方、暗所対照区のフロニカミドは、滅菌蒸留水及び滅菌河川水中における 30 日後の残存率がいずれも 98%であった。暗所対照区のフロニカミドは試験期間中を通して安定であった。

光照射区におけるフロニカミドの半減期を、一次反応式より直線回帰式を求めて計算したところ、蒸留水中において 495 日 ($R^2=0.894$)、河川水において 198 日 ($R^2=0.993$)であった。

これらの結果より、フロニカミドは蒸留水中における直接的な光分解に対して安定であることが示唆された。しかしながら、河川水中ではわずかではあるが間接的な光分解が認められた。

表 1. フロニカミドの光照射下における速度定数 (k)、半減期 (DT₅₀ lab)、相関係数 (R²) 及び北緯 35 度 (東京)、春の太陽光に換算した半減期 (DT₅₀ un)

	k	DT ₅₀ lab	R ²	DT ₅₀ sun*
蒸留水	0.0014	495 日	0.894	2272 日
河川水	0.0035	198 日	0.993	909 日

* 光源の放射照度 35.7 W/m² (300~400 nm)の値をもとに申請者が計算

表 2. 滅菌蒸留水中におけるフロニカミドの濃度 (mg/L)

試験区	照射期間	測定値 (mg/L)		平均値 (mg/L)	残存率 (%)
		1	2		
光照射区	0	5.00	5.03	5.02	100
	3	5.01	5.01	5.01	100
	7	4.98	5.03	5.01	100
	10	4.98	5.00	4.99	99
	14	4.98	4.95	4.97	99
	21	4.92	4.94	4.93	98
	30	4.76	4.85	4.81	96
暗所対照区	3	5.02	5.00	5.01	100
	7	5.02	5.02	5.02	100
	10	5.01	5.02	5.02	100
	14	5.01	5.03	5.02	100
	21	4.96	4.98	4.97	99
	30	4.89	4.91	4.90	98

表 3. 滅菌河川水中におけるフロニカミドの濃度 (mg/L)

試験区	照射期間	測定値 (mg/L)		平均値 (mg/L)	残存率 (%)
		1	2		
光照射区	0	5.02	5.03	5.03	100
	3	5.01	5.00	5.01	100
	7	4.96	4.93	4.95	98
	10	4.85	4.87	4.86	97
	14	4.80	4.81	4.81	96
	21	4.71	4.66	4.69	93
	30	4.56	4.54	4.55	90
	暗所対照区	3	5.02	5.02	5.02
7		5.03	5.03	5.03	100
10		5.03	5.02	5.03	100
14		5.04	5.02	5.03	100
21		4.98	4.97	4.98	99
30		4.95	4.91	4.93	98

代謝分解のまとめ

フロニカミドの動物、植物、土壌及び水中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりであり、以下に代謝分解経路および結果の概要を示した。

代謝試験にはフロニカミドのピリジル環 3 位の炭素を ^{14}C で標識した [^{14}C]フロニカミドを用いた。

動物代謝

SD 系雌雄ラットを用いて以下の 5 代謝試験を実施した。

- 1) 薬物動態試験 (資料 No. M-1.1)
2 及び 400 mg/kg の 2 用量群における投与後 72 時間までの血漿中放射能濃度の経時的推移を調べた。
- 2) 単回経口投与試験 (資料 No. M-1.2)
2 及び 400mg/kg の 2 用量群における投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率、及び約 20 組織中の放射能濃度を測定した。
- 3) 反復経口投与試験 (資料 No. M-1.3)
低用量 2mg/kg の 14 日間反復経口投与における投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率、及び約 20 組織中の放射能濃度を測定した。
- 4) 胆汁排泄試験 (資料 No. M-1.4)
2 及び 400mg/kg の 2 用量群における投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率を測定した。
また、血液及び死骸中の放射能を測定し、吸収率を算出した。
- 5) 代謝物同定試験 (資料 No. M-1.5)
単回経口投与試験、反復経口投与試験及び胆汁排泄試験で得られた試料を用いて、尿、糞、胆汁、肝臓中の代謝物を調べた。

以上 5 試験の結果に基づき、フロニカミドのラットにおける「吸収」・「排泄」・「分布」・「代謝」について下記のようにまとめた。

「吸収」； 低用量群の雌雄における 1 回経口投与後の血漿中最高濃度到達時間 T_{\max} は 0.4 時間、最高濃度 C_{\max} は 2.07~2.11 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、半減期 $T_{1/2}$ は 4.48~5.20 時間であった。低用量群では半減期における性差は認められなかった。一方、高用量群の雌雄における T_{\max} は 0.5~0.9 時間、 C_{\max} は 250~368 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、 $T_{1/2}$ は雌で 6.8 時間、雄で 11.6 時間であった (資料 No. M-1.1)。

投与後 48 時間までの吸収率 (胆汁、尿、ケージ洗浄液及び死骸中放射能の投与量に対する累積%の和)は、低投与群で 92.54~93.02%、高投与群では 85.45~89.78%であっ

た (資料 No. M-1.4)。

「排泄」； 投与放射能はいずれの動物群からも速やかに排泄され、24 時間後に尿糞中に投与量の 70%以上が排泄され、168 時間後では組織中に投与量の 3 %未満が残存するのみであった。主要な排泄経路は投与量に関係無く尿であり、168 時間後には低投与群で 89.51 ~92.79%、高投与群で 87.19~93.55%が尿に排泄された (資料 No. M-1.2)。胆汁への排泄率は、48時間後までに低投与群の雄で 4.13%、雌で 3.68%、高投与群の雄で 4.63%、雌で 4.38%であり、胆汁への排泄はフロニカミドの主要な排泄経路ではなかった。両投与レベルとも雌雄間に顕著な差は認められなかった (資料 No. M-1.4)。反復投与においてもフロニカミドのラットからの排泄速度、排泄経路は単回投与と同様であった (資料 No. M-1.3)。

「分布」； 単回投与における組織内分布は T_{max} で主に副腎、甲状腺で高い値を示し、次いで肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、子宮にも広く分布が見られた。 T_{max} 後は速やかに減少し、投与 168 時間後には殆どの組織で T_{max} 時の 1/100 以下まで減少した (資料 No. M-1.2)。反復投与における組織内分布は T_{max} で主に心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺、胸腺、卵巣、子宮で、血液よりも高い放射能濃度が検出された。投与量に対する割合では、筋肉を含む死骸に 60%以上検出され、消化管、血液にも多く存在した。組織中の濃度は、 T_{max} 後速やかに減少し、投与 24 時間後には雌雄ともほとんどの臓器で T_{max} の 1/10 以下まで、さらに投与 168 時間後には 1/100 以下まで減少した。フロニカミド及びその代謝物は特定の組織に残留することはなかった (資料 No. M-1.3)。投与レベル、雌雄の比較、また単回投与と反復投与との間において組織分布のパターンおよび減少速度に大きな相違は認められなかった。

植物代謝

[¹⁴C]フロニカミドを用いて小麦、ばれいしょ及びももにおける代謝試験を実施した。

「小麦」； フロニカミドの 50% WG 製剤を、100 g a.i./ha (通常処理)及び 500 g a.i./ha (5 倍量処理)の割合で、播種 76 日後に各々 1 回散布処理し、処理 21 日後に玄麦、籾殻及び麦わらを採取し分析した。通常処理区では小麦玄麦中の残留放射能レベルは 0.3ppm であり、その内、フロニカミド(A)が 0.083 ppm (29.9%)、であった。5 倍処理区では玄麦中の残留放射能レベルは約 1.5 ppm で、フロニカミド(A)は 0.350 ppm (23.9%)、

麦わら、籾殻においても主な残留物は玄麦と同様、フロニカミド(A)であった。すなわち、通常処理区では、フロニカミド(A)が 1.02~1.47 ppm (40.7~50.2%)、であり、5 倍処理区では、フロニカミド(A)が 4.10~8.85 ppm (44.2~46.9%)、であった。

「ばれいしょ」；フロニカミドの 50% WG 製剤を、100 g a.i./ha (通常処理)及び 500 g a.i./ha (5 倍量処理)の割合で、各々 2 回散布処理し、最終処理から 14 日後に塊茎及び茎葉を採取し分析した。通常処理区ではばれいしょ塊茎中の残留放射能レベルは低く、0.1 ppm レベルであり、その内、フロニカミド(A)は、0.006~0.017 ppm (6~12%)であった。5 倍処理区でも塊茎中の残留放射能レベルは 0.2~0.5 ppm 程度、フロニカミド(A)は 0.04 ppm (7.7~19.3%)と低かった。

「もも」； フロニカミドの 50% WG 製剤を、100 g a.i./ha (通常処理)及び 500 g a.i./ha (5 倍量処理)の割合で、各々 2 回散布処理し、最終処理から 21 日後に果実及び葉部を採取し分析した。通常処理区で、もも果実中の残留放射能レベルは 0.1 ppm と少なく、5 倍量処理区でも 0.27 ppm 程度であった。果実表面の残留放射能は、TRR の約 6~15% を占めており、また、TRR の約 64~73%はもも果実の果汁画分から検出された。果実中の主たる残留物は、フロニカミド(A)であった。すなわち、フロニカミド(A)が 30.1% (0.030ppm)であった。

土壤代謝、土壤吸着及び水中動態

[¹⁴C]フロニカミドを用いて好気性土壤代謝、好気性湛水土壤代謝、土壤吸着、加水分解及び水中光分解の各試験を実施した。

「好気性土壤代謝」；壤質砂土 (アメリカ、オハイオ州 Madison)を用いて、処理濃度 0.1 ppm、温度 20℃±1℃、土壤水分を最大容水量の 40～50 %の条件下で、フロニカミドの土壤代謝を調べた。好気的な土壤条件下でフロニカミド(A)は速やかに分解し、土壤半減期は1.0日およびDT₉₀は3.4日であった。

「好気性湛水土壤代謝」；埴壤土(埼玉県熊谷市)を湛水し、処理濃度 0.3 ppm、温度 25℃±1℃の条件下で、フロニカミドの湛水土壤代謝を調べた。好気的な湛水土壤条件下でフロニカミド(A)は速やかに分解し、系全体 (水相及び土壤)における半減期は 36.3 日およびDT₉₀は 121 日であった。

「土壌吸着」；予備試験において2土壌を用い、土壌：水比および吸着平衡時間を測定した。次いで、スクリーニング試験において残りの土壌について吸着カイネティクスを求め、更に、高次試験において、全ての土壌について土壌吸着に及ぼす濃度の影響を調べるため Freundlich の吸着等温式を測定した。その結果、フロニカミドの各土壌における K_{ads0c} 値 (有機炭素吸着係数)は 5~11 と低い値を示し、吸着が小さいことを示した。脱着過程における K_{des0c} 値も 8~21 と同様な値を示し、吸着が小さいことを示した (資料 No. M-3.2)。

「加水分解」；処理濃度 1 mg/L、温度 50℃、40℃及び25℃条件下で、フロニカミドの pH 4、5、7及び9の滅菌緩衝液中における加水分解性を調べた。フロニカミドの50℃における加水分解半減期は、pH 4及び5で安定、pH 7で577.6日、pH 9で9.0日であった。また、pH 9の40℃及び25℃ではそれぞれ17.1日及び203.9日であった。

(資料 No. M-4.1)。

「光分解」；処理濃度 1 mg/L、温度 23 ± 2 ℃条件下で、フロニカミドの pH 7 滅菌緩衝液中における光分解性をキセノンランプ照射により調べた。フロニカミドの光照射区 15 日後の残存率は処理放射能の 93.6%であった。

また、処理濃度 5 mg/L、温度 25℃条件下で、フロニカミドの滅菌蒸留水及び滅菌河川水中における光分解性をキセノンランプ照射により調べた。フロニカミドの滅菌蒸留水中における光照射 30 日後の残存率は 96%、滅菌河川水中では 90%であった。一方、暗所対照区のフロニカミドは試験期間中を通して安定であった。光照射区におけるフロニカミドの半減期は、蒸留水中において 495 日、河川水中において 198 日であった。フロニカミドは蒸留水中における直接的な光分解に対して安定であったが、河川水中ではわずかではあるが光分解が認められた (資料 No. M-4.3)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

フロニカミドの動植物等における想定代謝分解経路図

代謝物及び変化生成物の分布例

代謝分解物		A																					
		70ニホミド																					
動物	ラット ¹⁾ 2mg/kg 単回投与	雄	尿	%	51.58																		
			糞	%	0.56																		
			肝臓	%	1.79																		
		雌	尿	%	60.38																		
			糞	%	0.52																		
			肝臓	%	2.13																		
		雄	尿	%	63.41																		
			糞	%	1.22																		
			肝臓	%	0.99																		
		雌	尿	%	71.99																		
			糞	%	0.79																		
			肝臓	%	0.87																		
		ラット ¹⁾ 2mg/kg 反復投与	雄	尿	%	45.72																	
			肝臓	%	2.35																		
		ラット ¹⁾ 2mg/kg 胆汁排泄	雌	尿	%	53.61																	
				尿	%	61.01																	
			雄	糞	%	0.32																	
				胆汁	%	2.67																	
				尿	%	66.27																	
				糞	%	2.04																	
	ラット ¹⁾ 400mg/kg 胆汁排泄	雌	胆汁	%	2.48																		
			尿	%	59.74																		
		雄	糞	%	0.89																		
			胆汁	%	2.80																		
			尿	%	70.40																		
	雌	糞	%	0.92																			
		胆汁	%	3.32																			

代謝物及び変化生成物の分布例（続き）

代謝分解物		A									
		700ナノド									
小麦 玄麦 ²⁾	1倍量 %	29.9									
	ppm	0.083									
	5倍量 %	23.9									
	ppm	0.350									
小麦 麦藁 ³⁾	1倍量 %	50.2									
	ppm	1.021									
	5倍量 %	44.2									
	ppm	4.104									
小麦 籾殻 ⁴⁾	1倍量 %	40.7									
	ppm	1.467									
	5倍量 %	46.9									
	ppm	8.850									
ばれいしよ 塊茎 ⁵⁾ 洗浄無し	1倍量 %	5.6									
	ppm	0.0060									
	5倍量 %	19.3									
	ppm	0.0385									
ばれいしよ 葉 ⁶⁾	1倍量 %	9.8									
	ppm	0.1506									
	5倍量 %	24.5									
	ppm	1.8748									
もも 果実 ⁷⁾	1倍量 %	30.1									
	ppm	0.030									
	5倍量 %	60.7									
	ppm	0.195									
もも 葉 ⁸⁾	1倍量 %	32.9									
	ppm	2.053									
	5倍量 %	64.9									
	ppm	15.724									
好気性 ⁹⁾	0日後 %	99.3									
	0.5日後 %	66.8									
土壌	1日後 %	52.1									
	2日後 %	25.2									
	3日後 %	13.8									
	7日後 %	4.6									
	14日後 %	4.3									
	30日後 %	2.3									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[附] 開発年表

フロニカミドの開発年表