

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物

### 1) 急性経口毒性試験

① 代謝物 ( B)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料T-27)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、9-10週齢、体重;雌171~185g、1群雌6匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約17時間前より投与3時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

検体投与に起因する中毒症状は認められなかった。剖検所見に変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 代謝物 ( C) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料T-28)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、9-10 週齢、体重; 雌 178.5~188.5g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 17 時間前より投与 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与 30 分後から発現 投与 1 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、軟便、及び肛門周囲の被毛汚染が観察された。

剖検所見に検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) 復帰突然変異性

① 代謝物 ( B)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-29)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22~5000 $\mu$ g/プレート の範囲の 7 用量で、本試験の代謝活性化系の非存在下では 1.71~1250 $\mu$ g/プレート、代謝活性化系の存在下では 6.86~5000 $\mu$ g/プレート の範囲の各 7 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。用量設定試験及び本試験の 2 回の試験において検体は復帰変異コロニー数の計数が可能であった用量範囲で代謝活性化系を用いない場合及び用いる場合の何れにおいても陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)及び 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均

値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	21	106	11	28	7
検体	1.22	-	17	106	7	16	4
	4.88	-	24	100	8	13	5
	19.5	-	19	117	9	21	7
	78.1	-	24	109	7	18	3
	313	-	18 <sup>c</sup>	105 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	16 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>
	1250	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$
	5000	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$
対照 (DMSO)		+	25	113	11	30	6
検体	1.22	+	27	117	6	25	4
	4.88	+	24	108	8	22	5
	19.5	+	23	105	7	21	5
	78.1	+	26	97	7	19	5
	313	+	25	102	9	26	8
	1250	+	25 <sup>c</sup>	114 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	29 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$
陽性 対照	AF-2	0.01	-	459	-	-	-
	AF-2	0.02	-	320	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	268	-	-
	2-NF	1	-	-	-	207	-
	9-AA	80	-	-	-	-	574
	2-AA	0.5	+	-	-	241	-
	2-AA	1	+	-	607	-	-
	2-AA	2	+	-	-	306	133
2-AA	10	+	719	-	-	-	

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

\$ : 結晶析出のため生育障害の観察不能。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA 及び 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 $uvrA$	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	25	99	8	28	5	
検体	1.71	-	25	104	7	18	4	
	5.14	-	26	97	8	19	6	
	15.4	-	21	100	9	20	4	
	46.3	-	26	104	7	17	3	
	139	-	24 <sup>c</sup>	99 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	17 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
	417	-	15 <sup>c</sup>	114 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	21 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
	1250	-	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
対照 (DMSO)		+	28	95	7	27	6	
検体	6.86	+	27	107	7	25	6	
	20.6	+	27	107	8	20	7	
	61.7	+	24	108	9	28	6	
	185	+	26	119	6	27	5	
	556	+	25 <sup>c</sup>	109 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	
	1670	+	23 <sup>c</sup>	112 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	20 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	-	418	-	-	-
	AF-2	0.02	-	309	-	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	287	-	-
	2-NF	1	-	-	-	-	205	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	583
	2-AA	0.5	+	-	-	-	177	-
	2-AA	1	+	-	245	-	-	-
	2-AA	2	+	-	-	572	-	118
	2-AA	10	+	721	-	-	-	-

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA 及び 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は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日本農業株式会社にある。

② 代謝物 ( C)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-30)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22～5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 7 用量で、サルモネラ菌を用いた本試験では 3.86～313 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量で、大腸菌を用いた本試験では 6.86～5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 7 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。用量設定試験及び本試験の 2 回の試験において検体は復帰変異コロニー数の計数が可能であった用量範囲で代謝活性化系を用いない場合及び用いる場合の何れにおいても陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)及び 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

用量設定試験

(表中の数値は3反復の平均

値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	31	136	10	20	4	
検体	1.22	-	26	116	7	16	3	
	4.88	-	26	120	7	19	4	
	19.5	-	30	117	6	19	3	
	78.1	-	27	126	6	12	4	
	313	-	27	126#	8#	16#	4#	
	1250	-	36 <sup>c</sup>	118# <sup>c</sup>	4# <sup>c</sup>	18# <sup>c</sup>	3# <sup>c</sup>	
	5000	-	* <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	*# <sup>c</sup>	
対照 (DMSO)		+	32	128	12	29	6	
検体	1.22	+	29	121	8	25	7	
	4.88	+	28	124	9	29	6	
	19.5	+	29	120	10	26	9	
	78.1	+	31	127	10	26	6	
	313	+	33	114#	6#	23#	6#	
	1250	+	32	105#	4#	23#	6#	
	5000	+	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	* <sup>c</sup> \$	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	-	616	-	-	-
	AF-2	0.02	-	373	-	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	258	-	-
	2-NF	1	-	-	-	-	212	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	672
	2-AA	0.5	+	-	-	-	237	-
	2-AA	1	+	-	840	-	-	-
	2-AA	2	+	-	-	246	-	141
2-AA	10	+	398	-	-	-	-	

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

# : 生育阻害が認められた。\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能

<sup>c</sup> : 結晶析出。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA 及び 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	133	10	28	7	
検体	3.86	-	143	6	27	6	
	11.6	-	144	8	27	4	
	34.7	-	129	8	21	7	
	104	-	129	6	23	7	
	313	-	114#	8#	20#	3#	
対照 (DMSO)		+	125	8	32	8	
検体	3.86	+	137	8	32	8	
	11.6	+	133	7	34	10	
	34.7	+	141	6	34	7	
	104	+	154	7	35	9	
	313	+	129#	6#	28#	4#	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	557	-	-	-
	NaN <sub>3</sub>	1	-	-	246	-	-
	2-NF	0.5	-	-	-	240	-
	9-AA	80	-	-	-	-	646
	2-AA	0.5	+	-	-	212	-
	2-AA	1	+	933	-	-	-
	2-AA	2	+	-	255	-	131

—: 試験を実施せず。

#: 生育阻害が認められた。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2-NF: 2-ニトロフルオレン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA 及び 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本試験

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート
			塩基置換型
			WP2 <i>uvrA</i>
対照 (DMSO)		-	17
検体	6.86	-	19
	20.6	-	16
	61.7	-	21
	185	-	15
	556	-	18 <sup>c</sup>
	1670	-	14 <sup>c</sup>
	5000	-	* <sup>c</sup>
対照 (DMSO)		+	25
検体	6.86	+	19
	20.6	+	19
	61.7	+	17
	185	+	18
	556	+	21 <sup>c</sup>
	1670	+	19 <sup>c</sup>
	5000	+	* <sup>c</sup> \$
陽 性 対 照	AF-2	-	366
	2-AA	+	447

\* : 結晶析出のためコロニー数の測定不能。- : 試験を実施せず。

\$ : 結晶析出のため生育阻害の観察不能。

<sup>c</sup> : 結晶析出。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2 及び 2-AA は DMSO に溶解して使用。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は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日本農業株式会社にある。

### 3. 製剤

#### 1) フルベンジアミド水和剤

##### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-1)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット(雌)、8 週齢、体重: 184~198g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 16 時間前より投与 6 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 FT-2)

試験機関:

報告書作成年:2003年[GLP対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、8週齢、体重; 雄 280~294g、雌 213~230g、1群  
雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、背部皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-3)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 FT-4)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

[組成] フルベンジアミド 20.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 80.0%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、17 週齢、体重; 2.90~3.22kg、一群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 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蒸留水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

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(時間)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

表の点数は 3 匹の平均値

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、検体はウサギの皮膚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日本農業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 FT-5)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤  
〔組成〕 フルベンジアミド 20.0%  
          鉱物質微粉、界面活性剤等 80.0%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、15 週齢、体重; 2.48~2.69kg、非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.068g(0.1mL 相当)を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用 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、Draize 法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項 目		最高 評点	適用後時間 (時間)				
			1	24	48	72	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.67	1	0.33	0
		混濁面積	4	0.67	1	0.33	0
	虹 彩		2	0	0.33	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0.67	0
		浮 腫	4	2	1	0.33	0
		分泌物	3	2	0.33	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	13.3	11.3	3.7	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0.67	0	0	0
		分泌物	3	1.67	0	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	6.7	2.0	0	0

a: Draize 法による評点(最高 110 点)

角膜では非洗眼群に軽度の混濁(程度・面積ともに評点 1)が適用 1~48 時間後に認められた。洗眼群に変化はみられなかった。

虹彩については、非洗眼群に軽度の刺激性変化(評点 1)が適用 24 時間後に認められた。洗眼群に変化はみられなかった。

結膜では非洗眼群に軽度の発赤(評点 1)及び浮腫(評点 1 又は 2)が適用 1~48 時間後に、分泌物(評点 1 又は 2)が 1 及び 24 時間後に認められた。洗眼群においては軽度の発赤(評点 1)が 1 及び 24 時間後に、浮腫(評点 1)及び分泌物(評点 1 又は 2)が 1 時間後に認められた。

これらの変化は非洗眼群では適用 72 時間後に、洗眼群では適用 48 時間後に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 FT-6)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体の純度 : 20%顆粒水和剤

[組成] フルベンジアミド 20.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 80.0%

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重: 320~372g、検体処理群 20 匹、  
検体非処理群 10 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 : 左側胴部を刈毛及び剃毛し、検体の 50%蒸留水懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非処理群には蒸留水を貼付した。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に検体の 50%蒸留水懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	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日本農業株式会社にある。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		感作反応動物数								陽性率 (%)					
		24 時間後				48 時間後									
		感作 <sup>a</sup>	惹起	皮膚反応評点				皮膚反応評点				24 時間後	48 時間後		
				0	1	2	3	計 <sup>a</sup>	0	1	2	3	計 <sup>a</sup>		
検体	処理	50%検体	50%検体	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非処理	蒸留水	50%検体	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	処理	1% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	0	0	3	7	10/10	0	1	5	4	10/10	100	100
			エタノール	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
	非処理	エタノール	0.25% DNCB	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—
			エタノール	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: において 実施した試験

検体処理群及び非処理群ともに、すべての動物に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照処理群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) フルベンジアミドフロアブル

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

検体の純度 : フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%含有)

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット(雌)、8 週齢  
体重;164.4~187.2 g、一投与段階各 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 毒性等級法に従い検体を経口投与した。投与約 16 時間前より投与約 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 FT-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2010 年

- 検体の純度 : フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%含有)
- 供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット、雄 8 週齢、雌 9 週齢  
体重:雄 273.9~310.4 g、雌 231.3~253.0 g、一群雌雄各 5 匹
- 観察期間 : 14 日間
- 投与方法 : 刈毛した背部皮膚に検体を 24 時間塗布した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-9)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 FT-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

- 検体の純度 : フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%含有)
- 供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(雄)、16 週齢  
体重 2.48~2.70 kg、一群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(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微温湯で除去した。
- 観察・検査項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。Draize の方法により刺激性の程度を分類した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通して、刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から、フェニックスフロアブルはウサギの皮膚に対して「無刺激物」に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 FT-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

- 検体の純度 : フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%含有)
- 供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(雄)、16 週齢、体重 2.51~2.64 kg  
非洗眼群・洗眼群各 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1 mL を右眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。
- 観察・検査項目 : 適用 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、Draize 法に従って採点した。Kay and Calandra の方法により刺激性の程度を分類した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。  
非洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、全 3 例において結膜の発赤及び浮腫(いずれも評点 1)が認められた。これらの変化は 24 時間後までに消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。  
合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。  
  
洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、全 3 例において結膜の発赤(評点 1)が認められた。この変化は 24 時間後までに消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。  
合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 2.0 であった。

以上の結果から、フェニックスフロアブルはウサギの眼に対して「ごく軽度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1101	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		合計 <sup>a</sup>	110	4	0	0	0	
	動物 番号 1102	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		合計 <sup>a</sup>	110	4	0	0	0	
	動物 番号 1103	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0
混濁面積			4	0	0	0	0	
虹彩			2	0	0	0	0	
結 膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計 <sup>a</sup>		110	4	0	0	0		
平均 <sup>b</sup>			110	4.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群(3匹平均)	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	平均 <sup>b</sup>	110	2.0	0.0	0.0	0.0		

a: Draize 法による評価点の合計

b: Draize 法による評価点の3匹の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 FT-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%含有)

供試動物：Hartley 系モルモット(雌)、5~6 週齢、体重 316~390 g  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間：惹起後 48 時間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠：

感作：左側胴部を刈毛及び剃毛し、0.2 mL の検体原液を 6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非感作群には注射用水を貼付した。

惹起：最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に 0.2 mL の検体原液を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準(Magnusson & Kligman の基準)に従い採点した。

肉眼的変化なし.....0

散在性又は斑状の紅斑.....1

中等度びまん性紅斑.....2

強い紅斑と浮腫.....3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数、及び本試験に先立ち実施した陽性対照物質の背景データを次頁表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

群				供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)					
					24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後				
					皮膚反応評点				計 <sup>a</sup>	皮膚反応評点					計 <sup>a</sup>			
感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2		3								
検体	感作	検体原液	検体原液	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	非感作	注射用水	検体原液	10	10	0	0	0	0	-/10	10	0	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	感作	1% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100		
			アセトン	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—		
	非感作	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—		
			アセトン	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—		

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: で

に実施した試験

検体を感作した感作群及び感作しなかった非感作群ともに皮膚反応を示す個体は認められず、感作群の陽性率は0%であった。陽性対照感作群では、全動物に明らかな皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

以上の結果から、フェニックスフロアブルの感作性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3) イミダクロプリド・フルベンジアミド水和剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-13)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

検体の純度 : 4%フロアブル(イミダクロプリド 2%混合剤)

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット(雌)、8 週齢、体重; 174~182 g、  
1 群 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 16 時間前  
より投与 6 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について組  
織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	検体投与による 症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および剖検所見ともに検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 FT-14)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 4%フロアブル(イミダクロプリド 2%混合剤)

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット雄雌 8 週齢、  
体重; 雄 257~270 g、雌 206~216 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体原液を背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全生存動物について投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	検体投与による 症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および剖検所見ともに検体投与による影響は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-15)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 FT-16)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

検体の純度 : 4%フロアブル(イミダクロプリド 2%混合剤)

[組成] フルベンジアミド 4.0%

イミダクロプリド 2.0%

水、界面活性剤等 94.0%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、18 週齢、体重; 3.38~3.49 kg、1 群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(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温水に浸した脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点結果は以下の表の通りである。

動物番号	項 目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	紅斑・痂皮	12	1	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
平 均	紅斑・痂皮	4	0.3	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

暴露終了 1 時間後に非常に軽度の紅斑(評点 1)が 1 例で認められたが、24 時間後には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 FT-17)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

- 検体の純度 : 4%フロアブル(イミダクロプリド 2%混合剤)  
〔組成〕 フルベンジアミド 4.0%  
イミダクロプリド 2.0%  
水、界面活性剤等 94.0%
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、15 週齢、体重; 2.33~2.82 kg、  
非洗眼群・洗眼群各 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1 mL を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は約 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。
- 観察項目 : 適用 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、Draize 法に従って採点した。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項目				最高 評点	適用後時間				
					時間				
					1	24	48	72	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	
		合 計 <sup>a</sup>			110	4	2	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	1	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
		合 計 <sup>a</sup>			110	6	2	2	0
	動物 番号 3	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
			混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	
			浮 腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
		合 計 <sup>a</sup>			110	6	2	0	0
合計 <sup>b</sup>			330	16	6	2	0		
平均 <sup>c</sup>			110	5.3	2.0	0.7	0		
洗眼群 (3匹の平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0		
		混濁面積	4	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	0.3	0		
		浮 腫	4	1.0	0	0	0		
		分泌物	3	1.0	0	0	0		
	合計			110	6.0	2.0	0.7	0	

a: Draize 法による評点の合計

b: Draize 法による評点の3匹の合計

c: Draize 法による評点の3匹の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

非洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、3 例全例において結膜の発赤(評点 1)および浮腫(評点 1)が、2 例において分泌物の増加(評点 1)が観察された。適用 24 時間後には結膜の発赤は全例で認められたが、浮腫および分泌物はすべて消失した。結膜の発赤は、2 例で適用 48 時間後に、残る 1 例でも 72 時間後に消失した。

角膜及び虹彩に刺激性変化は認められなかった。眼のその他の変化としては、適用直後に閉眼が全例で認められた。Kay and Calandra の方法を参考にした基準に従い、眼刺激性の評価区分は「軽度の刺激性あり」に分類された。

洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、3 例全例において、結膜の発赤(評点 1)及び浮腫(評点 1)並びに分泌物の増加(評点 1)が観察された。これらの刺激性変化は適用 24 時間後から 72 時間後に消失した。角膜及び虹彩に刺激性変化は認められなかった。非洗眼群と比較して洗眼群では、最大平均評点が検体適用 1 時間後の 6.0 であり、非洗眼群を僅かに上回る値を示した。また、刺激性の消失までの時間も非洗眼群との間に差は無かったことから洗眼効果が認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を示すが、刺激性変化の消失は速やかであると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 FT-18)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 4%フロアブル(イミダクロプリド 2%混合剤)

[組成]	フルベンジアミド	4.0%
	イミダクロプリド	2.0%
	水、界面活性剤等	94.0%

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重; 313~381 g、検体感作群 20 匹、  
検体非感作群 10 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に 0.2 mL の検体 100%  
を 6 時間閉塞貼付した。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に検体の 50%蒸留水懸  
濁液を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉  
眼的に観察し、以下の基準(Magnusson and Kligman の基準)に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	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日本農業株式会社にある。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数、および本試験に先立ち実施した陽性対照物質の背景データを以下に示す。

群		感作		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
					24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後			
					皮膚反応評点				計 <sup>a</sup>								
0	1	2	3					0	1	2	3						
検体	感作	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作	蒸留水	100% 検体	10	10	0	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照(C)	感作	1.0% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	10	0	0	6	4	10/10	0	5	5	0	10/10	100	100	
			エタノール	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—	
	非感作	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—	
			エタノール	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—	

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: で に実施した試験

検体を感作した感作群および感作しなかった非感作群ともに皮膚反応を示す個体は認められず感作率は 0%であった。陽性対照感作群では、全動物に明瞭な皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

以上の結果から、検体の感作性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

4) フルベンジアミドフロアブル

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-19)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 42.0%フロアブル

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット(雌)、8 週齢  
体重; 184.4~198.7 g、一群各 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を注射用水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与 16 時間前より投与 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状としては、第 2 回目の投与群の全動物で投与後 1 日に軟便が認められ、投与後 2 日に消失した。剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 FT-20)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 42.0%フロアブル

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))系 SPF ラット、雄 8 週齢、雌 9 週齢  
体重; 雄 283.6~298.5 g、雌 210.9~236.1 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-21)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 FT-22)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

- 検体の純度 : 42.0%フロアブル
- 供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(雄)、17 週齢、  
体重 2.51~2.60 kg、一群 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.5 mL を刈毛した動物の背部皮膚(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微温湯で除去した。
- 観察・検査項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。Draize の方法により刺激性の程度を分類した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通して、刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 FT-23)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年[GLP 対応]

- 検体の純度 : 42.0%フロアブル
- 供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(雄)、17 週齢、体重 2.42~2.70 kg、  
非洗眼群・洗眼群各 3 匹
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1 mL を右眼に適用し、3 匹(洗眼群)は約 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。
- 観察・検査項目 : 適用 1、24、48、72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。Kay and Calandra の方法により刺激性の程度を分類した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。  
非洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、3 例全例において結膜の発赤(評点 1)及び浮腫(評点 1)が認められた。これらの変化は 24 時間後に消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。  
合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。  
  
洗眼群においても、非洗眼群同様の変化が観察された。検体適用 1 時間後の観察で、3 例全例において結膜の発赤(評点 1)及び浮腫(評点 1)が認められた。これらの変化は 24 時間後に消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。  
合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して「ごく軽度の刺激物」に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物 番号 1101	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	合計 <sup>a</sup>	110	4	0	0	0		
	動物 番号 1102	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
分泌物			3	0	0	0	0	
合計 <sup>a</sup>	110	4	0	0	0			
動物 番号 1103	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計 <sup>a</sup>	110	4	0	0	0			
平均 <sup>b</sup>		110	4.0	0.0	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計 <sup>a</sup>	110	4.0	0.0	0.0	0.0			

a: Draize 法による評価点の合計

b: Draize 法による評価点の3匹の平均



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 FT-24)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年[GLP 対応]

検体の純度 : 42.0%フロアブル

供試動物 : Hartley 系モルモット(雄)、5 週齢、体重 327~415 g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 : 肩部を刈毛及び剃毛し、0.4 mL の検体原液を 6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非感作群には注射用水を貼付した。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した左右腹側部に 0.2 mL の検体原液を 6 時間閉塞貼付した。

観 察 項 目 : 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準(Magnusson & Kligman の基準)に従い採点した。

肉眼的変化なし..... 0

散在性又は斑状の紅斑..... 1

中等度びまん性紅斑..... 2

強い紅斑と浮腫..... 3

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数、及び本試験に先立ち実施した陽性対照物質の背景データを次頁表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群		感作		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
					24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後		
					皮膚反応評点			計 <sup>a</sup>	皮膚反応評点			計 <sup>a</sup>				
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	感作	検体原液	検体原液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作	注射用水	検体原液	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	感作	1.0% DNCB <sup>b</sup>	0.1% DNCB	10	0	0	3	7	10/10	0	0	3	7	10/10	100	100
			オリーブオイル	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
	非感作	オリーブオイル	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
			オリーブオイル	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: で に実施した試験

検体を感作した感作群及び感作しなかった非感作群ともに皮膚反応を示す個体は認められず、陽性率は0%であった。陽性対照感作群では、全動物に明瞭な皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) フルベンジアミドくん煙剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-25)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年 [GLP 対応]

検体の純度: 10% くん煙剤

試験動物: Wistar 系ラット(雌)、8 週齢、体重: 131 ~ 141 g、1 群 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 固定用量法

投与方法: 検体は乳鉢を用いて粉碎した後、0.5% メチルセルロース水溶液を加えて懸濁させた。この懸濁液をラット用金属製胃ゾンデで強制経口投与した。投与前 16 時間から、投与後 3 時間は、絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日は投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後に、投与の翌日から投与 14 日後まで毎日 1 回観察した。投与直前、投与後 7, 14 日に体重を測定した。

試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	異常なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および死亡はいずれの動物にも認められなかった。剖検所見において、1 例で卵管に嚢胞が認められたが、片側性かつ単発性の変化であったこと、また、他に生殖・内分泌系器官に異常がみられなかったことから、自然発生の生の変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 FT-26)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検体の純度: 10%くん煙剤

試験動物: Wistar 系ラット(10 週齢)、雄、体重:226~241 g、雌、体重:152~166 g

1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 4×5 cm のパッチに検体を均一に載せた後、適当量の蒸留水で湿らせた。これを剃毛した背部に貼付し、医療用テープで固定した。約 24 時間の経皮暴露後、パッチを取り除き、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて除去した。

試験項目: 中毒症状、皮膚反応及び生死を 14 日間観察した。投与 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後および投与翌日より毎日 14 日間観察した。また、投与直前、投与 7, 14 日後に体重測定を行った。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

検体の投与による中毒症状および投与部位に刺激性反応は認められなかった。

雌雄ともに被験物質貼付後 0~7 日の体重増加が少なかったが、テープ固定に伴うストレスによるものと考えた。体重上昇幅は小さいが、体重推移に異常はなく、観察期間終了時まで順調な体重増加を示した。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-27)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検体の純度: 10% くん煙剤

試験動物: CrI:CD(SD)IGS BR 系ラット(8~12 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

体重: 雄 298 ~ 341 g、雌 246 ~ 266 g

観察期間: 14 日間観察

暴露方法: 被験物質を燃焼させて発生した煙霧に、ラットを 4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	53.3
実際濃度 (mg/L)	3.35
粒子径分布 (%)	
> 9.8(μm)	0.00
9.8 ~ 6.3	0.01
6.3 ~ 3.9	0.36
3.9 ~ 1.7	0.28
1.7 ~ 0.8	0.05
0.8 ~ 0.27	0.01
< 0.27	0.10
空気力学的質量中位径(μm)	1.59
呼吸可能な粒子(<4 μm) の割合(%)	94.6
チャンバー内容積(L)	約 30 L
チャンバー内通気量(L/分)	60
暴露条件	煙霧 4 時間 鼻部暴露

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間毎日観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日目に測定した。死亡動物については死亡時に測定した。死亡時および試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露濃度 (mg/L)	3.35
LD <sub>50</sub> (mg/L)	雄 > 3.35 雌 > 3.35
死亡開始及び終了時間	暴露 60 分～80 分後
症状発現及び消失時間	暴露 1 時間後から発現、 4 日後に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌 3.35

中毒症状 : うずくまり、立毛、濡れた被毛が暴露終了後、チャンバーから動物を取り出した時にみられた。呼吸数の増加または減少は頻繁に認められたが、生存動物については、暴露 4 日後に全て正常所見となった。

雄では暴露中に 2/5 例が死亡したが、雌では死亡がみられなかった。

体重変化 : 全ての生存動物で正常な体重増加が認められた。

剖検所見 : 死亡した 2 例(雄)の肺が暗色化したことを除き、肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 FT-28)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検体の純度 : 10% くん煙剤

試験動物 : ウサギ(kbl:NZW)、17 週齢、雌(体重:3.12 ~ 3.24kg)、1 群 3 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体(0.5g)をパッチ(2.45 × 2.45 cm)に均一に適用し、蒸留水で湿潤した後、刈毛した動物の背中 of 皮膚に暴露した。投与部位はリント布で覆った後、粘着性伸縮包帯を巻いて、4 時間閉塞貼付した。

皮膚に残った検体は、蒸留水およびティッシュペーパーを用いて除去した。

試験項目 : 暴露終了後 1、24、48 および 72 時間後に暴露部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1hr.	24hr.	48hr.	72hr.
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間中に死亡例はなく、一般状態の変化および体重においても全例で被験物質投与による影響は認められなかった。

いずれの動物にも刺激性変化はまったく認められなかった。刺激性の平均スコア(各観察時間の総合平均値)は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0 と算出された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 FT-29)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検体の純度: 10% くん煙剤

試験動物: ウサギ(NZW 系)、11 週齢、雌(体重:2.26 ~ 2.44 kg)、1 群 3 匹

観察期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.1 g を右眼結膜囊内に投与し、被験物質の損失を防ぐため上下眼瞼を穏やかに併せて 1 秒間保持した。

試験項目: 投与後 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従い採点した。判定の基準は GHS に従った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	適用後時間							
				1	24	48	72	96	120	144	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	1*	1*	1*	0	0		
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0		
		結 膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	1*	1*	1*	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	2	1	1	1	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	1*	1*	0				
		虹彩	2	0	0	0	0				
		結 膜	発赤	3	1	1	1	0			
			浮腫	4	1	1	0	0			
	合計*			39	6	10	7	5	3	1	0
	平均			13	2.0	3.3	2.3	1.7	1.0	0.3	0.0
	洗 眼 群	3 例 平均	角膜混濁	4	0	0	0	0			
虹彩			2	0	0	0	0				
結 膜			発赤	3	1	1	0	0			
			浮腫	4	0	0	0	0			
合計*			39	1.0	1.0	0.0	0.0				

\* 農水省ガイドラインによる評価点(非洗眼群:最高 39 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日本農薬株式会社にある。

非洗眼群では、投与 1 時間後の観察より、全例に結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、いずれの影響も投与 6 日後には消失した。一方、洗眼群においても、同様に結膜発赤が認められたが、投与 2 日後には全て消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して GHS の評価区分における軽度刺激物であると判断された。なお、本剤の眼刺激性は洗眼することにより軽減できると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 FT-30)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検体の純度 : 10% くん煙剤

試験動物 : モルモット(Hartley 系)、雌、6 週齢、体重 311~417 g、

試験群 20 匹、対照群 10 匹

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感 作: 左腹側部を刈毛し、感作開始 0 日目に粉碎した検体とワセリンを十分に混合したものを 0.2 g はかり取り、リント布(2×2 cm)に載せ、サージカルテープを用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群にはワセリン 0.2 g を塗布した。

惹 起: 最終感作 14 日後に右腹側部を刈毛し、検体混合物 0.2 g をリント布(2×2 cm)に載せ、感作貼付と同様の手順で閉塞貼付した。6 時間閉塞貼付を行った後、パッチを取り去り、残存被験物質をティッシュペーパーでふき取り、貼付部位を油性インクで印した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に皮膚反応の判定を農水省のガイドラインに従って行った。

結 果 : 各観察時間における検体に対する反応および陽性対照の背景データを次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 検体投与群

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)		
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間	
感作	惹起	皮膚反応評点				皮膚反応評点								
		0		1	2	3	0	1	2	3				
検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
	ワセリン	50% 検体	10	10	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0

### 陽性対照背景データ

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
皮膚反応評点				皮膚反応評点									
0	1	2		3	0	1	2	3					
陽性対照	0.4% DNCB	0.1% DNCB	10	0	9	1	0	0	8	2	0	100	100

DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzen

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。一方、参照した陽性対照群においては明瞭な紅斑を伴う陽性反応がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

Ⅸ. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP	動物体内 における 代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体	単回経口  2 mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : ♂12 時間、♀6 時間 T <sub>1/2</sub> : ♂28.7 時間、♀41.1 時間 C <sub>max</sub> : ♂0.182 µg eq./g ♀0.142 µg eq./g AUC: ♂5.45 µg eq.hr/g ♀7.62 µg eq.hr/g <u>体内分布 (168 時間、単位:µg eq./g):</u> 血液: ♂0.004、♀0.006 肝: ♂0.031、♀0.407 腎: ♂0.005、♀0.059 副腎: ♂0.007、♀0.137 脂肪: ♂0.009、♀0.331 <u>代謝 (72 時間):</u> 尿: E (♂0.45%、♀0.05%) 糞: A (♂15.40%、♀65.79%) E (♂37.25%、♀5.43%) H (♂16.41%、♀検出限界以下) <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: ♂1.67%、♀0.37% 糞: ♂96.22%、♀91.40% 呼吸: ♂♀ 検出限界以下	(2004 年)	385
			単回経口  200 mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : ♂48 時間、♀6~48 時間 T <sub>1/2</sub> : ♂♀ 算出不能 C <sub>max</sub> : ♂♀ 0.5 µg eq./g AUC: ♂♀ 算出不能 <u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: ♂♀ 検出限界以下 肝臓: ♂0.1 µg eq./g、♀0.3 µg eq./g 腎臓: ♂検出限界以下 ♀0.1 µg eq./g 副腎: ♂♀ 検出限界以下 脂肪: ♂0.1 µg eq./g、♀0.4 µg eq./g <u>代謝 (24 時間):</u> 尿: E (♂0.01%、♀<0.01%) 糞: A (♂89.06%、♀97.84%) E (♂0.20%、♀検出限界以下) <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: ♂0.13%、♀0.07% 糞: ♂93.61%、♀99.62%		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP (続き)	動物体内 における 代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-アニリン 環標識体	単回経口  2 mg/kg	<p><u>体内分布 (168 時間、単位:µg eq./g):</u>            血液: ♂0.003、♀0.012            肝臓: ♂0.016、♀0.555            腎臓: ♂0.006、♀0.074            副腎: ♂検出限界以下、♀0.208            脂肪: ♂0.006、♀0.440</p> <p><u>代謝 (72 時間):</u>            尿: E (♂0.42%、♀0.05%)            糞: A (♂30.44%、♀65.71%)                  E (♂30.83%、♀5.73%)                  H (♂14.92%、♀0.13%)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u>            尿: ♂1.58%、♀0.56%            糞: ♂93.61%、♀91.46%            呼気: ♂♀ 検出限界以下</p>	(2004 年)	385
M-2 GLP	動物体内 における 代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体	14 日間 反復経口  2 mg/kg/日	<p><u>体内分布 (最終投与後 168 時間、 単位:µg eq./g):</u>            血液: ♂0.009、♀0.028            肝: ♂0.038、♀1.636            腎: ♂0.017、♀0.248            副腎: ♂0.018、♀0.603            脂肪: ♂0.048、♀1.708</p> <p><u>代謝 (72 時間):</u>            尿: E (♂0.04%、♀0.01%)            糞: A (♂82.19%、♀91.27%)                  E (♂7.19%、♀2.23%)</p> <p><u>代謝 (24 時間):</u>            脂肪: A (♂52.5%、♀94.9%)                  P (♂3.3%、♀1.0%)</p> <p><u>排泄 (最終投与後 168 時間):</u>            尿: ♂0.50%、♀0.23%            糞: ♂103.46%、♀103.97%</p>	(2004 年) 及び (変更書: 2005 年)	395

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3 GLP	動物体内 における 代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体	胆管 カニユーレ  単回経口 2 mg/kg	<u>体内分布 (48 時間):</u> 肝: ♂3.28%、♀5.50% 屠体: ♂5.92%、♀22.78% <u>代謝 (48 時間):</u> 胆汁: H (♂2.28%、♀検出限界以下) G (♂1.81%、♀0.19%) E (♂1.27%、♀0.10%) E のグルクロン酸抱合体 (♂0.90%、♀0.11%) A の GSH 抱合体 (♂1.22%、♀0.79%) <u>排泄 (48 時間):</u> 胆汁: ♂11.06%、♀3.28% 尿: ♂0.75%、♀0.15% <u>吸収率 (48 時間):</u> ♂23.49%、♀34.13% (尿、胆汁中排泄、肝、消化管及び屠体中 残存放射能の合計)	(2004 年)	402
M-3 -1 GLP	<i>in vitro</i> 比 較代謝	雌雄のラット、 マウス、イヌ およびヒト肝 ミクロソーム  <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体	0.1 μM  β-NADPH 存在下 60 分間反応	雄ラットおよび雌雄のマウス、イヌならび にヒト肝ミクロソームとの反応で酸化的 代謝物: E を生成。雌ラット肝ミクロソ ームでは上記代謝物の生成も含め、代謝 活性を認めず。	(2005 年)	407
M-9 GLP	反復経口 投与後の 体内動態	雌雄のラット 及びマウス	単回、7 日 間、14 日間  反復経口 投与  200mg/kg/日	各投与時点における血漿、肝及び脂肪 中の親(A)及び代謝物(P)濃度を測定。 (A)濃度は雌ラットが雄ラット及びマウス より高く、血漿に比較し、脂肪、肝臓で高 い濃度を示した。代謝物(P)は主に脂肪 で認められたが、量的には少なかった。	(2005 年)	410-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-4 GLP	植物体内における代謝	りんご <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン環標識体	50 ppm、400 L/10a 相当	<u>果実中代謝物 (56 日後)</u> A; 0.005~0.006 µg eq./g B; < 0.002 µg eq./g <u>葉中代謝物 (56 日後)</u> A; 0.763~1.026 µg eq./g B; 0.104~0.114 µg eq./g H; 0.050~0.054 µg eq./g E; 0.031~0.043 µg eq./g C; 0.010~0.072 µg eq./g	(2002 年)	411
M-5 GLP	植物体内における代謝	キャベツ <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン環標識体	100 ppm、300 L/10a 相当	<u>葉中代謝物 (42 日後)</u> A; 0.5380~0.5408 µg eq./g B; 0.0089~0.0093 µg eq./g C; 0.0075~0.0091 µg eq./g E; 0.0032~0.0045 µg eq./g H; 0.0018~0.0028 µg eq./g <u>結球中放射性残留 (42 日後)</u> 0.0001~0.0004 µg eq./g	(2002 年)	418
M-6 GLP	植物体内における代謝	トマト <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン環標識体	100 ppm、500 L/10a 相当	<u>果実中代謝物 (28 日後)</u> A; 1.2708~1.4349 µg eq./g B; 0.0048~0.0066 µg eq./g E; 0.0048~0.0050 µg eq./g H; 0.0034~0.0043 µg eq./g C; 0.0027~0.0030 µg eq./g <u>葉中代謝物 (28 日後)</u> A; 14.1840~15.0282 µg eq./g B; 0.0535~0.0874 µg eq./g E; 0.0478~0.0660 µg eq./g H; 0.0531~0.0546 µg eq./g C; 0.0300~0.0392 µg eq./g	(2002 年)	423
M-7 GLP	植物体内における代謝	水稻 <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体	50ppm 2000 L/10a 相当	<u>玄米中代謝物 (63 日後)</u> TRR 0.001 µg eq./g (代謝物分析不能) <u>籾殻中代謝物 (63 日後)</u> A; 0.046 µg eq./g B; 0.002 µg eq./g <u>莖葉部(稲藁)中代謝物 (63 日後)</u> A; 2.823 µg eq./g B; 0.126 µg eq./g C; 0.014 µg eq./g E; 0.014 µg eq./g H; 0.004 µg eq./g	(2004 年)	429

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-8 GLP	植物体内 における 代謝	トウモロコシ <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体  <sup>14</sup> C-アニリン 環標識体	73.5ppm 750L/10ha 525 g ai/ha 相当	<u>可食部中代謝物</u> TRR 0.001 - 0.016 µg eq./g (代謝物分析不能) <u>茎葉部中代謝物 (1 日後)</u> A; 0.212 - 0.513 µg eq./g B; 0.029 - 0.050 µg eq./g <u>茎葉部中代謝物 (22 日後)</u> A; 0.308 - 0.324 µg eq./g B; 0.036 - 0.037 µg eq./g	(2002 年)	433
E-1 省略	土壌中 運命	好氣的湛水 土壌	試験省略			438
E-2 GLP	土壌中 運命	好氣状態 <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン 環標識体	0.4 mg/kg (20 gai/10a 2 回処理 相当)	<u>土壌中濃度:</u> T <sub>1/2</sub> ; > 180 日 <u>土壌中代謝物 (180 日後):</u> A; 98.0~99.0% B; 0.2% E; 0.2~0.4% H; 0.4~0.7% <u>非抽出性放射能 (180 日後):</u> 1.7~2.0% <u>二酸化炭素 (180 日後):</u> < 0.1 ~ 0.3%	(2003 年)	439
E-3 省略	土壌中 運命	嫌氣的土壌	省略		試験	446
E-4 GLP	土壌表面 光分解	好氣状態 <sup>14</sup> C-フタル酸 環標識体  <sup>14</sup> C-アニリン 環標識体	1.3 mg/kg (20 gai/10a 相当)	<u>土壌中濃度:</u> T <sub>1/2</sub> ; 10.96~11.38 日 <u>土壌中代謝物 (11 日後):</u> A; 47.9~49.7% B; 15.5~17.6% M; 1.5~8.2% <u>二酸化炭素 (11 日後):</u> 1.3~11.6% <u>非抽出性放射能 (11 日後):</u> 6.6~8.3%	(2004 年)	447

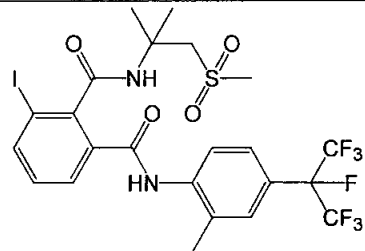


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-5 GLP	加水分解 /加水分解運命	4種緩衝液 <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体	12.1 µg/L	<u>加水分解半減期 (50°C):</u> pH 4: > 5 日 pH 7: > 5 日 pH 9: > 5 日 <u>加水分解半減期 (25°C):</u> pH 4: > 30 日 pH 5: > 30 日 pH 7: > 30 日 pH 9: > 30 日	(2001 年)	444
E-6 GLP	水中光分解/水中光分解運命	蒸留水 自然水 1%アセトン水 <sup>14</sup> C-フタル酸環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン環標識体	12.5 µg/L	<u>半減期:</u> 蒸留水; 5.5 日 自然水; 4.3 日 1%アセトン水; 6.5 日 <u>主要分解物 (7日後):</u> A; 31.3~46.7% B; 10.1~31.9% C; 0.6~2.2% D; 0.2~10.6%	(2002 年)	447
E-7 GLP	土壌吸着	<sup>14</sup> C-フタル酸環標識体 <sup>14</sup> C-アニリン環標識体	1.5~15.0 µg/L	<u>K<sub>F</sub><sup>ads</sup>:</u> 26.9~54.6 <u>K<sub>FOC</sub><sup>ads</sup>:</u> 1546~3658 <u>K<sub>F</sub><sup>des</sup>:</u> 36.2~52.1	(2003 年)	454
15 GLP	生物濃縮性	<sup>14</sup> C-アニリン環標識体	0.5、5.0 µg/L	<u>BCF<sub>ss</sub></u> 魚体全体 : 73 (5.0 µg/L) 魚対全体、脂質含量 6%補正 : 66 (5.0 µg/L)	(2005 年)	457

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称	化学名(IUPAC)	構造
A	親化合物	フルベンジアミド (NNI-0001)	3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチル エチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ -1-(トリフルオロメチル)エチル]- <i>o</i> -ト リル]フタルアミド	
B	植物 土壌 光分解 植物			
C	土壌 光分解			
D	光分解			
E	動物 植物 土壌 動物			
F	植物 土壌			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名(IUPAC)	構造
G	動物			
H	動物 植物 土壌			
I	動物			
J	動物			
K	動物			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名(IUPAC)	構造
L	動物			
M	土壌			
N	植物 加水分解			
O	動物			
P	植物 加水分解			
Q	植物 加水分解			
R	動物			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

記号	由来	名称	化学名 (IUPAC)	構造
S	植物 加水分解			
T	加水分解			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(1) 動物体内運命

1) ラットにおける単回経口投与代謝試験

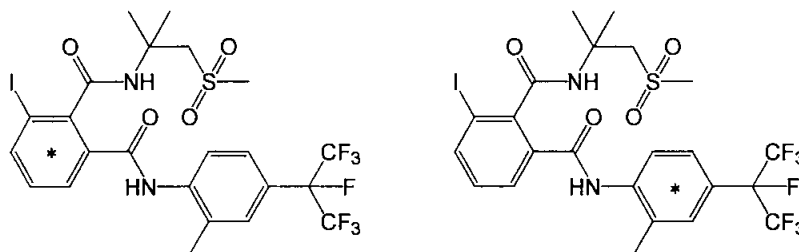
(資料 M-1)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名

; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。  
 標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(6 週齢)、体重; 雄 84.5 ~ 136.1 g、雌; 75.1 ~ 109.2 g

方法 :

投与 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミドを加え、0.2% Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、2 及び 200 mg/kg の用量で供試動物に強制経口投与した。投与前 16~18 時間の絶食を行った。また、同様にして[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 2 mg/kg の用量で供試動物に強制経口投与した。

用量設定根拠 :

標識体	用量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	200	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 9
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	200	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 9
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	200	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24 尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
[フタル酸- <sup>14</sup> C]	200	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
[アニリン- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 2 匹	予備試験	呼気、尿、糞: 24
[アニリン- <sup>14</sup> C]	2	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168

吸収 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 2 あるいは 200 mg/kg の用量で投与した。投与後 1、3、6、9、12、24 時間、さらにその後 24 時間毎に 168 時間まで、眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

- を得た。血液は組織溶解剤及び脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。
- 分布 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 2 あるいは 200 mg/kg の用量で投与した。上記の血中濃度推移試験にて得られた T<sub>max</sub>(最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の時点及び排泄試験終了時点、すなわち投与後 9、24 及び 168 時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。なお、投与後 168 時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後の動物を用いた。
- 血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣(雄のみ)、前立腺(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、子宮(雌のみ)、骨髄、白色脂肪、筋肉(大腿筋)
- 排泄 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 2 あるいは 200 mg/kg の用量で、また[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 2 mg/kg の用量で投与し、尿及び糞を投与後 168 時間まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料は蒸留水を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。また、投与後 24 時間までは呼気をエタノールアミン水溶液にてトラップした。また、主要臓器・組織を切除した後の屠体についても、トルエン共存下水酸化ナトリウム水溶液中で加温・溶解し、尿試料と同様の方法で放射能を測定した。
- 代謝 :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果

吸収 ; 血液中及び血漿中放射能濃度推移及びこれらの結果より算出した薬物動力学(体内動態)パラメーターを表 M-1-1 に示す。経口投与された [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの吸収は比較的緩やかであり、雄では投与量にかかわらず投与後 12 時間に、雌では低用量及び高用量でそれぞれ投与後 6 及び 12 時間に血漿中最高濃度に達した。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、その半減期からも明らかとなり、雌において若干緩やかな減衰が認められ、2 mg/kg の投与でも、AUC は雄のその 2 倍程度の値となった。雌雄とも高用量投与群では、低用量投与群の数倍の血液中及び血漿中最高濃度 (C<sub>max</sub>) が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収は殆ど飽和しているものと考えられた。

表 M-1-1: [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液及び血漿中放射能濃度 (µg eq./g)							
	雄				雌			
	2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg		200 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	0.056	0.083	0.3	-	0.063	0.092	0.3	-
3	0.112	0.159	0.4	0.3	0.114	0.164	0.3	-
6	0.167	0.218	0.4	0.4	0.142	0.196	0.5	0.3
9	0.171	0.224	0.4	0.4	0.140	0.188	0.2	0.3
12	0.182	0.233	0.4	0.5	0.126	0.171	0.4	0.4
24	0.077	0.081	0.4	-	0.101	0.117	0.4	0.3
48	0.027	0.016	0.5	-	0.055	0.066	0.5	-
72	0.010	0.006	0.3	-	0.037	0.041	0.3	-
96	0.008	0.004	-	-	0.025	0.026	0.2	-
120	0.005	-	-	-	0.017	0.020	-	-
144	0.004	-	0.4	-	0.012	0.014	0.3	-
168	0.004	-	0.3	-	0.010	0.009	-	-
T <sub>max</sub> (hr)	12	12	48	12	6	6	6-48	12
C <sub>max</sub> (µg eq./g)	0.182	0.233	0.5	0.5	0.142	0.196	0.5	0.4
T <sub>1/2</sub> (hr)	28.7	12.6	NA	NA	41.1	37.6	NA	NA
AUC (µg eq.·hr/g)	5.45	5.58	NA	NA	7.62	9.18	NA	NA
検出限界	0.001		0.1		0.001		0.1	

-: 検出限界以下。

NA: データポイント数不足のため算出に至らず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

分布

；[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド投与後 9、24、168 時間、及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド投与後 168 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-1-2、表 M-1-3 及び表 M-1-4 に示した。

供試動物の性及び投与量にかかわらず、[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド投与後 9 時間には吸収部位である消化管(胃、小腸及び大腸)、肝、腎、副腎及び脂肪等に比較的高濃度の放射能分布が認められた。一方、投与後 168 時間において、これらの臓器を含めすべての臓器・組織中放射能濃度は、検出限界付近にまで減衰しており、フルベンジアミド及びその代謝物に蓄積性が無いことが示唆された。[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを投与したラットでの結果は、[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを用いた場合とほぼ一致した。

各臓器及び組織中放射能濃度を用量間で比較すると、先に示した血液中放射能濃度推移と同様、用量差に相応した差が認められず、フルベンジアミドの吸収は殆ど飽和しているものと考えられた。また、投与後 24 時間以降雌においては、雄の数倍の放射能濃度が認められ、雌における減衰が雄に比べ緩やかであることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-2: [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) <sup>A</sup>					
	雄					
	2 mg/kg			200 mg/kg		
	9 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
血液	0.208	0.042	0.004	0.5	-	-
血漿	0.275	0.043	-	0.3	-	-
脳	0.040 (0.038)	0.006 (0.005)	0.001 (0.001)	0.1 (0.001)	-	-
下垂体	0.290 (0.001)	-	-	3.1 ( $< 0.001$ )	-	-
眼球	0.072 (0.008)	0.006 (0.001)	0.002 ( $< 0.001$ )	0.3 ( $< 0.001$ )	-	-
甲状腺	0.566 (0.004)	0.053 ( $< 0.001$ )	-	1.4 ( $< 0.001$ )	-	-
唾液腺	0.606 (0.085)	0.053 (0.007)	0.003 ( $< 0.001$ )	1.1 (0.001)	0.4 ( $< 0.001$ )	-
心	0.676 (0.151)	0.072 (0.016)	0.003 (0.001)	0.7 (0.002)	0.3 (0.001)	-
肺	0.584 (0.211)	0.052 (0.019)	0.002 (0.001)	0.6 (0.002)	0.2 (0.001)	-
胸腺	0.376 (0.058)	0.027 (0.004)	0.001 ( $< 0.001$ )	0.8 (0.001)	0.2 ( $< 0.001$ )	-
肝	2.416 (5.628)	0.213 (0.755)	0.031 (0.104)	2.2 (0.047)	0.9 (0.025)	0.1 (0.004)
腎	1.073 (0.588)	0.131 (0.072)	0.005 (0.003)	1.1 (0.005)	0.5 (0.002)	-
副腎	1.903 (0.034)	0.105 (0.002)	0.007 ( $< 0.001$ )	2.4 ( $< 0.001$ )	0.9 ( $< 0.001$ )	-
脾	0.409 (0.070)	0.031 (0.006)	0.003 (0.001)	0.6 (0.001)	0.2 ( $< 0.001$ )	-
膵	0.603 (0.112)	0.047 (0.008)	0.002 (0.001)	0.6 (0.001)	0.2 ( $< 0.001$ )	-
胃	0.568 (0.263)	0.043 (0.022)	0.002 (0.001)	28.1 (0.115)	0.4 (0.001)	-
小腸	0.951 (1.660)	0.066 (0.112)	0.002 (0.005)	7.9 (0.123)	0.3 (0.005)	-
大腸	1.261 (1.063)	0.096 (0.077)	0.003 (0.003)	60.2 (0.441)	0.4 (0.003)	-
膀胱	0.245 (0.007)	0.026 (0.001)	-	0.5 ( $< 0.001$ )	-	-
精巣	0.117 (0.064)	0.012 (0.009)	0.001 (0.001)	0.8 (0.004)	0.1 (0.001)	-
前立腺	0.268 (0.009)	0.028 (0.001)	0.003 ( $< 0.001$ )	0.8 ( $< 0.001$ )	0.5 ( $< 0.001$ )	-
白色脂肪	1.419	0.111	0.009	2.6	0.9	0.1
筋肉	0.319	0.034	0.004	0.4	0.2	-
骨髄	0.679	0.045	0.004	0.9	-	-
消化管内容物	1.972 (29.984)	0.077 (1.419)	0.002 (0.037)	310.5 (52.116)	1.4 (0.223)	0.1 (0.022)

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: ( )内は投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-1-3: [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) <sup>A</sup>					
	雌					
	2 mg/kg			200 mg/kg		
	9 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
血液	0.021	0.013	0.006	0.4	0.4	-
血漿	0.027	0.016	0.009	-	-	-
脳	0.012 (0.013)	0.006 (0.007)	0.002 (0.002)	0.2 (0.002)	0.1 (0.001)	-
下垂体	0.090 ( $< 0.001$ )	0.052 ( $< 0.001$ )	0.020 ( $< 0.001$ )	-	-	-
眼球	0.016 (0.002)	0.010 (0.001)	0.006 (0.001)	0.3 ( $< 0.001$ )	0.5 ( $< 0.001$ )	-
甲状腺	0.150 (0.001)	0.077 (0.001)	0.038 ( $< 0.001$ )	2.5 ( $< 0.001$ )	1.7 ( $< 0.001$ )	-
唾液腺	0.182 (0.026)	0.110 (0.018)	0.057 (0.010)	2.4 (0.003)	1.6 (0.002)	0.2 ( $< 0.001$ )
心	0.143 (0.032)	0.087 (0.020)	0.037 (0.009)	1.0 (0.002)	1.0 (0.002)	-
肺	0.136 (0.046)	0.086 (0.032)	0.039 (0.014)	1.0 (0.003)	1.7 (0.005)	-
胸腺	0.097 (0.016)	0.061 (0.010)	0.033 (0.006)	0.9 (0.001)	0.8 (0.001)	-
肝	0.657 (1.623)	0.473 (1.595)	0.407 (1.305)	3.8 (0.070)	3.8 (0.102)	0.3 (0.011)
腎	0.178 (0.099)	0.111 (0.060)	0.059 (0.034)	1.3 (0.006)	1.4 (0.006)	0.1 (0.001)
副腎	0.463 (0.012)	0.287 (0.007)	0.137 (0.004)	3.4 (0.001)	3.1 (0.001)	-
脾	0.114 (0.019)	0.071 (0.013)	0.030 (0.006)	1.0 (0.001)	0.8 (0.001)	-
膵	0.159 (0.028)	0.105 (0.024)	0.060 (0.016)	1.5 (0.003)	1.4 (0.002)	0.2 ( $< 0.001$ )
胃	0.188 (0.088)	0.110 (0.055)	0.045 (0.025)	12.5 (0.044)	3.5 (0.013)	0.1 (0.001)
小腸	0.227 (0.342)	0.128 (0.186)	0.067 (0.150)	4.2 (0.047)	1.9 (0.021)	0.1 (0.002)
大腸	0.857 (0.713)	0.084 (0.073)	0.052 (0.057)	103.4 (0.785)	1.7 (0.010)	0.1 (0.001)
膀胱	0.072 (0.002)	0.046 (0.002)	0.026 (0.001)	0.5 ( $< 0.001$ )	0.6 ( $< 0.001$ )	-
卵巢	0.155 (0.006)	0.101 (0.004)	0.062 (0.003)	0.9 ( $< 0.001$ )	2.5 (0.001)	-
子宮	0.123 (0.010)	0.087 (0.006)	0.033 (0.005)	3.2 (0.002)	1.6 (0.001)	-
白色脂肪	0.536	0.447	0.331	4.8	6.6	0.4
筋肉	0.070	0.057	0.023	0.6	0.5	-
骨髄	0.157	0.131	0.105	1.5	1.4	0.5
消化管内容物	2.519 (41.057)	0.036 (0.727)	0.017 (0.351)	283.2 (46.161)	21.8 (3.415)	-

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: ()内は投与量に対する割合(%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-4: [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの単回経口投与後の雌雄ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度 : $\mu\text{g eq./g}$ (%) <sup>^</sup>	
	雄	雌
	2 mg/kg 168 hr	2 mg/kg 168 hr
血液	0.003	0.012
血漿	-	0.015
脳	0.001 (0.001)	0.005 (0.005)
下垂体	-	0.045 ( $< 0.001$ )
眼球	0.001 ( $< 0.001$ )	0.009 (0.001)
甲状腺	-	0.082 (0.001)
唾液腺	0.002 ( $< 0.001$ )	0.083 (0.011)
心	0.002 (0.001)	0.055 (0.013)
肺	0.002 (0.001)	0.052 (0.019)
胸腺	0.001 ( $< 0.001$ )	0.044 (0.007)
肝	0.016 (0.050)	0.555 (1.291)
腎	0.006 (0.003)	0.074 (0.041)
副腎	-	0.208 (0.005)
脾	0.002 ( $< 0.001$ )	0.045 (0.008)
膵	0.002 ( $< 0.001$ )	0.085 (0.017)
胃	0.001 (0.001)	0.064 (0.035)
小腸	0.002 (0.004)	0.098 (0.167)
大腸	0.002 (0.002)	0.066 (0.066)
膀胱	0.006 ( $< 0.001$ )	0.033 (0.001)
精巣/卵巣	0.001 (0.001)	0.089 (0.003)
前立腺/子宮	-	0.053 (0.005)
白色脂肪	0.006	0.440
筋肉	0.002	0.022
骨髄	-	0.169
消化管内容物	0.003 (0.045)	0.029 (0.418)

-: 検出限界以下。

<sup>^</sup>: ( )内は投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

排泄 ; 表 M-1-5 に経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。何れの性、標識体、投与量の組み合わせにおいても、投与放射能は定量的に回収された。糞中への排泄が主要な排泄経路であり、投与後 48 時間以内に尿及び糞中への排泄は、それぞれ投与放射能の 0.06~1.56% 及び 70.02~99.21% であった。また、呼気中への排泄は認められなかった。

表 M-1-5: 単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率(投与放射能に対する割合%)											
	雄						雌					
	[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド				[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド		[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド				[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	
	2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg		2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-24	1.30	76.97	0.09	89.92	1.23	79.03	0.16	58.20	0.06	98.54	0.28	54.52
0-48	1.56	92.35	0.12	93.42	1.46	90.25	0.26	72.90	0.06	99.21	0.39	70.02
0-72	1.61	94.77	0.12	93.50	1.52	92.61	0.30	80.97	0.06	99.31	0.47	79.62
0-96	1.63	95.48	0.12	93.54	1.55	93.06	0.33	85.48	0.07	99.41	0.51	84.10
0-120	1.66	95.81	0.13	93.56	1.56	93.33	0.35	88.36	0.07	99.45	0.53	87.54
0-144	1.66	96.06	0.13	93.58	1.57	93.49	0.36	90.16	0.07	99.52	0.54	89.79
0-168	1.67	96.22	0.13	93.61	1.58	93.61	0.37	91.40	0.07	99.62	0.56	91.46
ケージ洗浄 <sup>A</sup>	0.11		0.37		0.15		0.19		0.51		0.51	
屠体 <sup>B</sup>	0.93		0.01		0.59		4.32		0.02		4.83	
総回収率	98.92		94.12		95.94		96.29		100.22		97.24	

<sup>A</sup>: 投与後 168 時間に採取。

<sup>B</sup>: 投与後 168 時間に採取、消化管内容物を含む。

代謝 ; 2 あるいは 200 mg/kg の [フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドあるいは 2 mg/kg の [アニリン-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドを投与後 2 mg/kg は 72 時間、200 mg/kg は 24 時間までに排泄された尿及び糞中代謝物の定量結果を表 M-1-6 に示した。糞中においては、主に未変化のフルベンジアミド (A) が認められ、他に主要代謝物として ( E) 及び ( H) が認められた。その他に ( F) 等が認められた。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、投与量の 1% 以下の微量成分であった。また、糞及び尿中の代謝物に雌雄間で質的な差異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-1-6: 単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射能量に対する割合%)											
		雄						雌					
		[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド				[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド		[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド				[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	
		2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg		2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
フルベンジアミド	A	0.01	15.40	0.04	89.06	0.04	30.44	0.09	65.79	-	97.84	0.21	65.71
A	E	0.45	37.25	0.01	0.20	0.42	30.83	0.05	5.43	-	-	0.05	5.73
B	F	0.01	0.44	-	0.25	0.03	0.31	-	-	-	0.24	-	-
	H	0.03	16.41	-	-	0.05	14.92	0.01	-	-	-	0.01	0.13
その他合計		0.84	12.73 <sup>c</sup>	0.02	0.27	0.78	9.46 <sup>c</sup>	0.08	4.74	0.04	0.31	0.11	4.13
非抽出画分		0.28	12.54	0.03	0.14	0.20	6.64	0.07	5.01	0.02	0.16	0.08	3.93
合計		1.61	94.77	0.09	89.92	1.52	92.61	0.30	80.98	0.06	98.54	0.47	79.62

-: 0.01%未満。

A: 一部 ( )を含む。

B: 一部 ( )を含む。

C: 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は4%以下。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフルベンジアミドは、一部が体内に吸収・分布された後、尿及び糞に排泄されることが明らかとなった。またフルベンジアミドあるいはその代謝物が特異的に残留する臓器・組織は認められなかった。尿及び糞中代謝物の分析より、フルベンジアミドの主要代謝経路はトルイジン環2位メチル基の酸化による ( ) E)、及び ( ) H)の生成であると推定された。また、フルベンジアミドの吸収、分布、代謝、排泄の知見を通じ、雌における代謝・排泄が雄に比べ緩慢であった。しかしながら、フルベンジアミドの代謝には雄雌間に質的差異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける反復経口投与代謝試験

(資料 M-2)

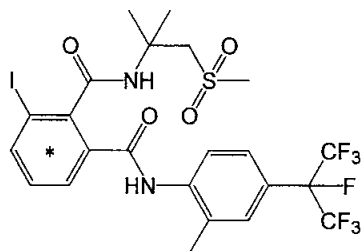
試験機関:

報告書作成年: 2004 年、2005 年(変更書)

[GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド                      \*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド  
(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(6 週齢)、体重; 雄 112.0 ~ 118.3 g 雌; 93.1 ~ 97.6 g

方法 :

投与 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミド標品を加え、0.2% Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、2 mg/kg の用量で供試動物に 1 日 1 回、14 日間非絶食下で強制経口投与した。

用量設定根拠 :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量	動物数	検討項目	試料採取時間
2mg/kg/日 14回	雌雄各4匹	吸収・分布	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後9時間 臓器: 14回投与後9時間
	雌雄各4匹	吸収・分布・代謝	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後24時間 臓器: 14回投与後24時間
	雌雄各4匹	吸収・分布・排泄・代謝	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後168時間 尿: 投与後24時間毎に最終14回投与の7日後まで 糞: 投与後24時間毎に最終14回投与の7日後まで 臓器: 14回投与後168時間

**吸収・分布** ; 1群雌雄各4匹のラットに[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを2 mg/kg/日の用量で14日間、連日投与し、6及び13回投与後24時間に眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤及び脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。さらに資料 M-1 に示した血中濃度推移試験にて得られた T<sub>max</sub>(最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の時点及び排泄試験終了時点、すなわち最終(14回)投与後、9、24及び168時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。骨中の放射能は試料を燃焼し<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>とした後に液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。なお、最終投与後168時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後のものを用いた。

血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、膀胱、胃、小腸、大腸、精巢(雄のみ)、前立腺(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、子宮(雌のみ)、骨髄、骨、白色脂肪、筋肉(大腿筋)

**排泄** ; 1群雌雄各4匹のラットに[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを14日間、連日2 mg/kg/日の用量で投与し、尿及び糞を投与後24時間毎に最終投与の7日後まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料は蒸留水を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。なお、単回経口投与における排泄試験の結果、呼気中への放射能の排泄が認められなかったことから、呼気への排泄については検討しなかった。また、主要臓器・組織を切除した後の屠体についても、トルエンの共存下、水酸化ナトリウム水溶液中で加温・溶解し、尿試料と同様の方法で放射能を測定した。

**代謝** ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結果

吸収 : 血中放射能濃度推移を表 M-2-1 に示す。雌雄ともに、投与後 24 時間における血中放射能濃度は、6 回、13 回及び 14 回反復経口投与時のいずれにおいても、単回投与(資料 M-1)に比して著しい上昇は認められなかった。その消失推移もほぼ単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ血中濃度の消失が遅い傾向が認められた。

表 M-2-1: 反復経口投与後の血中放射能濃度推移

試料採取時点	血液及び血漿中放射能濃度 (µg eq./g)			
	雄		雌	
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド 2 mg/kg		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド 2 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿
単回投与 24 時間後 <sup>A</sup>	0.077	0.081	0.101	0.117
6 回投与 24 時間後 <sup>B</sup>	0.082	0.078	0.123	0.159
13 回投与 24 時間後 <sup>B</sup>	0.109	0.103	0.119	0.144
14 回投与後 9 時間 <sup>C</sup>	0.157	0.173	0.135	0.168
14 回投与後 24 時間 <sup>C</sup>	0.094	0.089	0.108	0.137
14 回投与後 168 時間 <sup>C</sup>	0.009	-	0.028	0.034

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: 単回投与後 24 時間の値は資料 M-1 [単回経口投与における代謝試験]から引用。

<sup>B</sup>: 全ての供試動物(雌雄各 12 個体)の平均値。

<sup>C</sup>: 各群(4 個体)の平均値。

分布

: 最終投与後 9、24 及び 168 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-2-2 に示す。供試動物の性にかかわらず、投与後 9 時間には、吸収部位である消化管(胃、小腸及び大腸)、肝、腎、副腎及び脂肪等に比較的高濃度の放射能分布が認められた。雄では投与後 24 及び 168 時間には何れの臓器・組織においても臓器中放射能濃度は顕著に減衰した。単回投与の結果(資料 M-1)と比較し、反復投与することによるフルベンジアミド及

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

びその代謝物に蓄積性は無いことが示唆された。雌においても雄とほぼ同様の結果がえられたが、臓器・組織中放射能濃度の減衰は比較的遅い傾向が認められた。

表 M-2-2: 反復経口投与後の雌雄ラット臓器・組織中放射能濃度推移

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度 (µg eq./g)					
	2 mg/kg/日、14 回反復強制経口投与					
	雄			雌		
	9 hr <sup>A</sup>	24 hr <sup>A</sup>	168 hr <sup>A</sup>	9 hr <sup>A</sup>	24 hr <sup>A</sup>	168 hr <sup>A</sup>
血液	0.157	0.094	0.009	0.135	0.108	0.028
血漿	0.173	0.089	-	0.168	0.137	0.034
脳	0.024	0.016	0.009	0.071	0.057	0.012
下垂体	0.153	-	0.189	0.633	0.534	0.098
眼球	0.034	0.014	0.005	0.100	0.076	0.023
甲状腺	0.254	0.077	0.031	0.800	0.657	0.198
唾液腺	0.319	0.110	0.008	1.146	0.864	0.241
心	0.367	0.135	0.006	0.907	0.724	0.188
肺	0.300	0.094	0.011	0.933	0.733	0.194
胸腺	0.185	0.052	0.010	0.610	0.537	0.152
肝	1.594	0.551	0.038	6.454	5.308	1.636
腎	0.622	0.270	0.017	1.122	0.906	0.248
副腎	0.776	0.201	0.018	2.568	2.134	0.603
脾	0.197	0.069	0.012	0.707	0.571	0.151
膵	0.328	0.099	0.010	1.312	1.032	0.273
胃	0.785	0.094	0.007	1.084	0.866	0.215
小腸	0.849	0.163	0.008	1.403	1.045	0.317
大腸	1.287	0.231	0.008	3.318	0.833	0.211
膀胱	0.141	0.054	0.006	0.453	0.294	0.100
精巣/卵巣	0.050	0.024	0.009	1.089	1.066	0.230
前立腺/子宮	0.211	0.070	0.021	0.584	0.679	0.105
白色脂肪	1.043	0.323	0.048	6.771	5.875	1.708
筋肉	0.153	0.074	0.006	0.475	0.410	0.082
骨髄	0.322	0.080	-	2.068	1.331	0.457
骨	0.112	0.038	0.011	0.436	0.282	0.107
消化管内容物	9.481	0.604	0.008	12.814	0.945	0.027

-: 検出限界以下。

A: 屠殺、試料採取時間。

#### 排泄

; 表 M-2-3 に [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを反復経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。何れの性においても、投与放射能は定量的に回収され、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。投与開始初期には、雌では雄に比して排泄が遅れる傾向が認められたが、7 日目以降は累積投与放射能のほぼ 100% が排泄された。また、雌雄ともに最終投与後 48 時間以内に、総投与放射能のほとんどすべてが尿及び糞中へ排泄された。最終投与後 168 時間における屠体中放射能残存

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

が雄及び雌で、それぞれ投与量の 0.02% 及び 0.42% と極めて低かったことも、本化合物に蓄積性が認められないことを示唆した。

代謝

; 最終投与後 72 時間までの尿、糞中代謝物の定量結果及び最終投与後 24 時間に得られた白色脂肪中代謝物の定量結果をそれぞれ表 M-2-4 及び表 M-2-5 に示した。糞中においては、主に未変化のフルベンジアミド (A) が排泄された放射能の 82.19~91.27% を占める主代謝物として検出された。他に主要代謝物として (

E) 及び ( H) が認められた。こ

れらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、投与量の 1% 以下と微量であった。尿中には 0.23~0.50% の排泄しか認められなかった。また、糞及び尿中の代謝物に雌雄間で質的な差異は認められなかったが、主代謝物の割合は雌のほうが低かった。脂肪中においては、雌雄ともに、主に未変化のフルベンジアミド (A) が検出され、脂肪中放射能の 52.5~94.9% に相当した。その他、少量ながら

( P) が検出された。雄では他に、 (

E) 及び ( F) が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-2-3: フルベンジアミドの反復経口投与後の放射能の排泄

初回投与後日数	累積排泄率(総投与放射エネルギーに対する割合 %) <sup>A</sup>			
	雄		雌	
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
	2 mg/kg/日、14 回反復		2 mg/kg/日、14 回反復	
	尿	糞	尿	糞
1	0.07 [1.21]	4.75 [77.90]	0.01 [0.18]	4.25 [66.19]
2	0.12 [0.98]	11.90 [97.67]	0.02 [0.19]	11.13 [86.65]
3	0.15 [0.79]	18.93 [101.95]	0.04 [0.20]	18.40 [89.25]
4	0.17 [0.68]	25.44 [102.02]	0.05 [0.20]	24.86 [95.57]
5	0.19 [0.62]	31.99 [102.13]	0.06 [0.20]	31.48 [96.56]
6	0.22 [0.59]	38.57 [102.29]	0.08 [0.20]	39.56 [97.39]
7	0.25 [0.56]	46.11 [102.56]	0.09 [0.20]	46.76 [100.66]
8	0.28 [0.54]	53.87 [103.17]	0.11 [0.20]	54.22 [100.92]
9	0.31 [0.52]	60.95 [102.50]	0.12 [0.20]	61.49 [100.80]
10	0.34 [0.51]	69.83 [103.69]	0.14 [0.20]	69.58 [101.36]
11	0.38 [0.50]	78.25 [104.03]	0.15 [0.20]	77.14 [101.10]
12	0.41 [0.49]	84.78 [102.03]	0.17 [0.20]	84.03 [100.10]
13 (最終投与日)	0.44 [0.48]	93.02 [102.25]	0.19 [0.20]	92.24 [100.70]
14 (最終投与後 1 日)	0.48	102.11	0.20	100.65
15 (最終投与後 2 日)	0.49	103.19	0.21	101.72
16 (最終投与後 3 日)	0.49	103.34	0.22	102.42
17 (最終投与後 4 日)	0.49	103.39	0.22	102.95
18 (最終投与後 5 日)	0.49	103.43	0.23	103.39
19 (最終投与後 6 日)	0.50	103.44	0.23	103.74
20 (最終投与後 7 日)	0.50	103.46	0.23	103.97
ケージ洗浄 <sup>B</sup>		0.07		0.08
屠体 <sup>C</sup>		0.02		0.42
総回収率		104.06		104.71

<sup>A</sup>: [ ] 内は前日までの累積投与放射エネルギーに対する割合 (%)。

<sup>B</sup>: 最終投与後 7 日後に採取。

<sup>C</sup>: 消化管内容物を含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-2-4: 反復経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (%) <sup>A</sup>			
		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド			
		2 mg/kg/日、14 回反復投与			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フルベンジアミド	A	-	82.19	0.03	91.27
B	E	0.04	7.19	0.01	2.23
C	F	-	-	-	-
	H	-	2.82	<0.01	-
その他合計		0.26	3.15	0.10	3.26
非抽出性画分		0.16	4.17	0.08	3.01
合計		0.48	99.53	0.22	99.77

-: 0.01% 未満。

A: 代謝物量は、分析対象とした最終投与から 72 時間に排泄された排泄量に対する割合で表示。

B: 一部 ( )を含む。

C: 一部 ( )を含む。

表 M-2-5: 反復経口投与 24 時間後の白色脂肪中代謝物分析結果

代謝物	記号	白色脂肪中濃度 (µg eq./g) <sup>A</sup>	
		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
		2 mg/kg/日、14 回反復投与	
		雄	雌
		フルベンジアミド	A
	P	0.0347 [3.3]	0.0418 [1.0]
B	E	0.1401 [13.3]	-
	F	0.1514 [14.4]	-
その他合計		0.1479 [14.1]	0.1217 [2.9]
非抽出性画分		0.0241 [2.3]	0.0476 [1.2]
合計		1.0496	4.1284

-: 検出されず。

A: [ ] 内は脂肪中放射能に対する割合 (%)。

: 一部 ( )を含む。

以上の結果から、ラットに 14 日間反復経口投与されたフルベンジアミドは、一部が体内に吸収・分布された後、主に糞に排泄されることが明らかとなった。また特異的にフルベンジアミドあるいはその代謝物が残留する臓器・組織は認められず、フルベンジアミド及びその代謝物には蓄積性がないことが示された。尿糞中の代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

物の分析より、14日間反復経口投与したフルベンジアミドの主要代謝経路はトルイジン環2位メチル基の酸化による ( ) E)、及び ( ) H)の生成であり、単回経口投与の場合と質的にも同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) ラットにおける胆汁中排泄試験

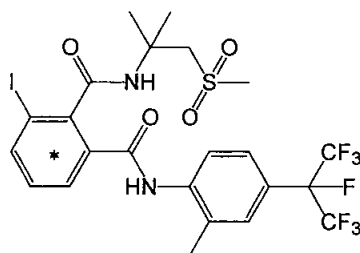
(資料 M-3)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド      \*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド  
(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(7~8 週齢)、体重; 雄 168.2~176.7 g、雌; 133.7~138.3 g

方法 :

手術及び管理 : 非絶食下、ラット総胆管(肝管)にカニューレションを施し、ボールマンケージに保定した。

投与 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミド標品を加え、0.2% Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、供試動物に 2 mg/kg の割合で強制経口投与した。

用量設定根拠 :

試料の採取 : 投与後 48 時間まで、胆汁、尿及び糞を採取した。次いでラットを屠殺し、消化管及び肝を得た。消化管試料はさらに消化管及び消化管内容物に分離した。試料は、雄については 3 匹の、雌については 6 匹の動物より得た。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の測定 ; 胆汁及び尿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞、消化管内容物、及び臓器等は均一化後、組織溶解剤により可溶化し、上記と同様にして放射能を測定した。屠体はそのまま、あるいは細切した後に可溶化し、一部を胆汁と同様の方法で放射能測定に供した。

代謝物の同定 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

放射能排泄 ; [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド 2 mg/kg を投与したラットの胆汁、尿及び糞への放射能の排泄率、ならびに消化管内容物、肝等における残存放射能を表 M-3-1 に示した。

いずれの性においても、経口投与されたフルベンジアミドの胆汁中への排泄は緩やかで、投与後 24 時間までに投与された放射能の 2.74% 以下が胆汁中へ排泄されたに過ぎなかった。投与後 48 時間までの胆汁中への累積排泄率は雄及び雌において、それぞれ 11.06 及び 3.28% であった。また、尿中への排泄はきわめて少なく、投与後 48 時間までの排泄量は、雄においては投与量の 0.75%、雌においては 0.15% に過ぎなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-3-1: [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの単回経口投与(2 mg/kg)後の胆汁中排泄

時間	累積排泄率(投与量に対する割合(%))							
	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0-3	0.05	N.S.	N.S.	0.05	0.03	N.S.	N.S.	0.03
0-6	0.19	-	N.S.	0.20	0.07	-	N.S.	0.07
0-12	0.59	0.02	N.S.	0.62	0.17	0.01	N.S.	0.18
0-24	2.74	0.17	1.42	3.86	0.56	0.03	0.24	0.84
0-48	11.06	0.75	12.77	24.58	3.28	0.15	10.99	14.42
消化管内容物	60.36				50.61			
肝	3.28				5.50			
消化管	2.49				2.42			
屠体	5.92				22.78			
合計(回収率)	96.62				95.73			

N.S.: 試料なし。

-: 0.01% 未満。

吸収率の推定 : 胆汁及び尿中への排泄、屠殺時(投与後 48 時間)の肝、消化管及び屠体への残存放射能の総和として算出した吸収率は雄及び雌においてそれぞれ 23.49% 及び 34.13%と推定された。

代謝物の分析 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド 2 mg/kg 投与後 48 時間までのラット胆汁中代謝物の定量結果を、消化管内容物及び糞中代謝物の定量結果とともに表 M-3-2 に示した。なお、尿については放射能排泄率が極めて低かったことから、分析対象とはしなかった。

雄ラットにおける胆汁中主代謝物は ( E)、

( H)、 ( G)、 (

K) のグルクロン酸抱合体及び (

E) のグルクロン酸抱合体であった。また、雌ラットにおける胆汁中主代謝物はフルベンジアミド(A)のグルタチオン抱合体及びその分解物であった。一方、さらに L)及び複数の未同定代謝物も検出したが、いずれも投与量の 0.65%以下の微量成分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-3-2: フルベンジアミドの単回経口投与後の胆汁、糞及び消化管内容物中代謝物分析

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合(%))					
		雄			雌		
		胆汁	糞	消化管内容物	胆汁	糞	消化管内容物
フルベンジアミド	A	-	12.02	56.34	-	10.67	49.71
A	E	1.27	0.60	3.38	0.10	0.09	0.59
	H	2.28	-	-	-	-	-
B	G	1.81	-	-	0.19	-	-
	R	0.33	-	-	0.15	-	-
(E)/ (I)グルクロン酸抱合		0.90	-	-	0.11	-	-
(K) グルクロン酸抱合		1.44	-	-	-	-	-
フルベンジアミド (A) グルタチオン抱合		1.22	-	-	0.79	-	-
フルベンジアミド (A) システイニルグリシニン抱合		0.27	-	-	0.51	-	-
フルベンジアミド (A) システイン抱合		0.27	-	-	1.42	-	-
その他の代謝物合計		1.26	-	0.12	-	-	-
非抽出画分			0.15	0.52		0.23	0.32
総計		11.06	12.77	60.35	3.28	10.99	50.61

-: 検出限界以下。

A: 一部 ( ) Iを含む。

B: 一部 ( ) Fを含む。

以上の結果、消化管から吸収されたフルベンジアミドは、主にトルイジン環及びチオアルキル基のメチル基が酸化を受け、( ) E)、 ( ) I)あるいは ( ) K)を生成した後、抱合を受けて胆汁中に排泄されるものと推察された。また、別経路として、フルベンジアミドのフタル酸環がグルタチオン抱合を受けた代謝物も同定された。両性間で主代謝物は異なっているものの、殆どの代謝物が両性において検出されていることから、フルベンジアミドの代謝には質的には性差がないものと考えられる。投与後 48 時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能及び体内に残存した放射能の合計より消化管からの吸収率は雄において 23.49%、雌において 34.13%と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〈動物における代謝経路〉

動物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 肝マイクロソーム画分による *in vitro* 代謝試験

(資料 M-3-1)

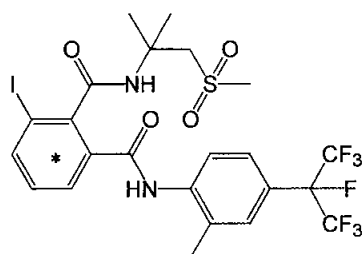
試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

目的 : フルベンジアミドの哺乳動物代謝における種差および性差の原因を明らかにすることを目的とし、各種哺乳動物の肝マイクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。併せて、フルベンジアミド代謝を司る P450 分子種の同定についても試みた。

供試標識化合物 :

構造 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 :

*N'*-[1,1-ジメチル-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-ヨード-*N*-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド  
(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試材料 :

以下に示す動物の肝臓より調製したマイクロソーム画分および CYP 遺伝子発現マイクロソーム画分を使用した。

肝臓マイクロソーム: 雌雄の Fischer 系ラット、CD-1 系マウス、ビーグル犬およびヒト (10 ドナー混合)

CYP 遺伝子発現マイクロソーム: ラット CYP3A2、CYP2C11、CYP2C12 および CYP2C13 発現マイクロソームならびにコントロールマイクロソーム (全て reductase および cyt.-b5 共発現)。ヒト CYP1A2、CYP2C9\*1、CYP2C19、CYP2D6\*1 および CYP3A4 ならびにコントロールマイクロソーム (全て cyt.-b5 共発現)

方法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

*in vitro* 代謝 ; 総容積 0.9 mL の 100 mM potassium phosphate 緩衝液 (pH 7.4) 中に 0.2 nmol P450 当量のマクロソームを懸濁し、0.2 nmol (0.77 kBq 相当) の [フルベンジアミド-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをアセトニトリル溶液として添加した。反応液を 37 °C にて 5 分間プレインキュベーションした後、10 mM の β-NADPH 溶液 0.1 mL (終濃度 1 mM) を添加することで反応を開始した。60 分間の反応の後、1.0 mL のアセトン/メタノール (1/1, v/v) を添加・混和して反応を停止した。マクロソームあるいは β-NADPH を除いた対照区も同様に設けた。

代謝物の分析 ;

免疫阻害実験 ;

結果 ;

肝マクロソーム代謝 ; 表 M-3-1-1 に示したとおり、ラットの場合、雄由来マクロソームはフルベンジアミドの A-16 (E) への顕著な水酸化活性を示したが、雌由来マクロソームには同活性が認められなかった。一方、ラットを除く他動物 (マウス、イヌおよびヒト) 由来のマクロソームの場合、雌雄で同程度のフルベンジアミド水酸化活性を示した。

表 M-3-1-1: 種々の雌雄哺乳動物肝由来マクロソームによるフルベンジアミドの *in vitro* 代謝

マクロソーム起源生物	(E) 生成量 (添加放射能に対する割合) <sup>A</sup>	
	雄	雌
ラット	26.07	- <sup>B</sup>
マウス	3.67	2.74
イヌ	3.53	3.85
ヒト	8.88	12.17

<sup>A</sup>: 2 連の平均。基質濃度、P450 濃度および反応時間はそれぞれ 0.2 nmol/mL、0.2 nmol/mL および 60 min。NADPH 非存在下あるいはマクロソーム非存在下では (E) は生成せず。

<sup>B</sup>: 検出限界以下。

P450 分子種の同定 (ラット); 表 M-3-1-2 に結果を示した免疫学的阻害実験において、雄性ラット肝マクロソームによるフルベンジアミド水酸化活性は抗ラット CYP 2C11 血清により顕著な阻害を受け、抗ラット CYP 3A2 血清に阻害活性は認められなかった。一方、表 M-3-1-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3に示したとおり、組み換えラット CYP 2C11 発現ミクロソームは同活性を示さなかったが、組み換えラット CYP 3A2 発現ミクロソームは若干ながら同活性を示した。これらの結果は、ラットにおける (E) の産生は主に免疫学的には CYP2C11 とは峻別不能なある特定の P450 分子種により触媒されているであろうこと、また CYP3A2 による代謝の寄与は肝全体レベルでは低いことを示唆した。

表 M-3-1-2: 雄性ラット肝ミクロソームによるフルベンジアミド代謝に及ぼす P450 分子種特異的抗血清の影響

抗血清	(E) 生成量 (添加放射エネルギーに対する割合, %) <sup>A</sup>	阻害率 (%)
なし(対照区)	24.84	-
抗 CYP3A2 ウサギ血清	32.77	- 4.5
対照ウサギ血清	31.35	-
抗 CYP2C11 ヤギ血清	14.12	53.5
対照ヤギ血清	30.36	-

<sup>A</sup>: 2 連の平均。

表 M-3-1-3. ラット肝 P450 発現ミクロソームによるフルベンジアミドの代謝

組み替えミクロソーム	(E) 生成量 (添加放射エネルギーに対する割合, %) <sup>A</sup>
CYP3A2 (雄優先的に発現する分子種)	4.75
CYP2C11 (雄特異的に発現する分子種)	- <sup>B</sup>
CYP2C12 (雌特異的に発現する分子種)	-
CYP2C13 (雄特異的に発現する分子種)	-
対照 (発現 CYP 遺伝子なし)	-
溶媒対照	-

<sup>A</sup>: 2 連の平均。

<sup>B</sup>: 検出せず。

P450 分子種の同定 (ヒト): 抗ヒト CYP 3A4 抗体および抗ラット 3A2 血清(本血清はヒト CYP3A4 に強い交差性があることが知られている)を用いた免疫学的阻害実験においては、これらの抗体あるいは抗血清はフルベンジアミドの水酸化活性を著しく阻害した(表 M-3-1-4 参照)。表 M-3-1-5 に示したとおり、本試験で用いた組み換えヒト CYP ミクロソーム中では CYP 3A4 のみがフルベンジアミドの (E) への水酸化活性を示した。CYP 3A4 はヒト肝に最も著量発現し、かつ多様な基質を資化する異物の代謝分解に最も重要な分子種であることが知られている。また、本分子種の発現には性差はなく、遺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

伝的多形性もないことが知られている。即ち、主に CYP 3A4 がフルベンジアミドの

(E) への水酸化活性を担うということから、ヒトにおいてはフルベンジアミドの酸化活性に性差および個体差が少ないことが示唆された。

表 M-3-1-4. 雌雄ヒト肝ミクロソームによるフルベンジアミド代謝に及ぼす分子種特異的抗体および抗血清の影響

ミクロソーム	添加抗体/抗血清	(E) 生成量 (添加放射エネルギーに対する割合, %) <sup>A</sup>	阻害率 (%)
雄ヒト肝	無処理対照	5.02	-
	抗ヒト CYP3A4 抗体	0.65	71.2
	緩衝液対照	5.93	-
	抗ラット CYP3A2 血清 <sup>B</sup>	0.39	97.11
	対照ウサギ血清	6.46	-
雌ヒト肝	無処理対照	9.78	-
	抗ヒト CYP3A4 抗体	0.98	77.31
	緩衝液対照	7.95	-
	抗ラット CYP3A2 血清 <sup>B</sup>	1.00	81.0
	対照ウサギ血清	8.16	-

<sup>A</sup>: 2 連の平均。

<sup>B</sup>: 抗ラット CYP3A2 血清はヒト CYP 3A4 に対して強い交差性を示すことが知られている。

表 M-3-1-5. ヒト肝 P450 分子種発現ミクロソームによるフルベンジアミドの代謝

ミクロソーム	(E) 生成量 (添加放射エネルギーに対する割合, %) <sup>A</sup>
CYP1A2	N.D.
CYP2C9	N.D.
CYP2C19	N.D.
CYP2D6	N.D.
CYP3A4	10.06
対照 (発現遺伝子なし)	N.D.
緩衝液対照	N.D.

<sup>A</sup>: 2 連の平均



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5) 反復経口投与後のラット、マウス血漿、肝臓、脂肪中濃度推移 (資料 M-9)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年[GLP 対応]

目的 : 「各種動物の肝マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験(資料 M-3-1)」の結果、ラットの代謝には雌雄差が認められ、雄性ラットでは顕著な代謝活性が認められるものの雌性ラットではほとんど認められなかった。一方、マウスでは代謝に雌雄差はなく、両性とも代謝活性が認められた。本試験では、このような代謝の性差がフルベンジアミドならびに代謝物の体内動態に及ぼす影響を検証した。

被験物質 : フルベンジアミド原体( )

供試動物 : Fischer 系ラット(11 週齢)、ICR 系マウス(11 週齢)

方法 :  
投与 : 所定量のフルベンジアミド原体をコーン油に懸濁させ、200 mg/kg の用量で供試動物に 1 日 1 回、1、7、14 日間、非絶食下で反復強制経口投与した。

用量設定根拠 :

試験群	動物種	性別	動物数	用量 (mg/kg)	解剖時間
MR1	ラット	雄	4	200	1 回投与後 24 時間
MR2	ラット	雄	4	200	7 回投与後 24 時間
MR3	ラット	雄	4	200	14 回投与後 24 時間
FR1	ラット	雌	4	200	1 回投与後 24 時間
FR2	ラット	雌	4	200	7 回投与後 24 時間
FR3	ラット	雌	4	200	14 回投与後 24 時間
MM1	マウス	雄	4	200	1 回投与後 24 時間
MM2	マウス	雄	4	200	7 回投与後 24 時間
MM3	マウス	雄	4	200	14 回投与後 24 時間
FM1	マウス	雌	4	200	1 回投与後 24 時間
FM2	マウス	雌	4	200	7 回投与後 24 時間
FM3	マウス	雌	4	200	14 回投与後 24 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試料採取 ; 上記の表の解剖時間に供試動物を屠殺し、肝臓、脂肪、血液を採取した。得られた血液は遠心分離し、血漿を得た。血漿はそのまま、肝臓及び脂肪は磨砕・均一化後に、等量のアセトニトリルで抽出し、得られた抽出液を分析試料とした。

代謝物分析 ;

結果 ;

代謝物分析 ; 表 M-9-1 にフルベンジアミドを反復経口投与後の血漿、肝臓及び脂肪中フルベンジアミド(A)及び ( P)の濃度推移を示す。  
フルベンジアミド(A)の血漿、肝臓及び脂肪中濃度は雄性ではラット、マウス間に種差を認めないものの、雌性では顕著な種差があり、ラットはマウスに比べて高い濃度推移を示した。雌ラットでは、投与 7 日目まで濃度の増加が認められ、その後、平衡に達した。雌性ラットのフルベンジアミド(A)濃度は雄性ラットに比べ、高い傾向を示した。いずれの動物においても、フルベンジアミド(A)は、血漿に比べ、肝臓、脂肪中で高い濃度を示し。 P)は、主にラットの脂肪中に検出されたが、その濃度は雌性ラットでも低く、投与期間の延長による濃度の増大も認められなかった。

以上の結果は、*in vitro* における代謝活性の差異(資料 M-3-1)を反映したものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-9-1: 反復経口投与後の血漿、肝臓及び脂肪中濃度推移

動物種	性別	部位	投与 期間 (日)	濃度 (mg/L あるいは mg/kg)	
				フルベンジアミド(A)	(P)
ラット	雄	血漿	1	0.1	< 0.1
			7	0.1	< 0.1
			14	< 0.1	< 0.1
		肝臓	1	1.8	< 1.0
			7	1.3	< 1.0
			14	0.7	< 1.0
		脂肪	1	7.9	< 1.0
			7	8.9	2.9
			14	5.4	2.8
	雌	血漿	1	0.9	< 0.1
			7	1.2	< 0.1
			14	1.4	< 0.1
		肝臓	1	19.0	< 0.1
			7	26.7	< 0.1
			14	27.4	< 0.1
脂肪		1	46.5	< 1.0	
		7	68.0	2.9	
		14	64.7	3.7	
マウス	雄	血漿	1	0.2	< 0.1
			7	0.1	0.2
			14	0.2	< 0.1
		肝臓	1	2.8	< 1.0
			7	2.3	< 1.0
			14	3.5	< 1.0
		脂肪	1	8.2	< 1.0
			7	3.4	< 1.0
			14	4.8	< 1.0
	雌	血漿	1	0.1	< 0.1
			7	0.1	< 0.1
			14	0.1	< 0.1
		肝臓	1	1.9	< 1.0
			7	2.4	< 1.0
			14	3.3	< 1.0
脂肪		1	1.9	< 1.0	
		7	1.9	< 1.0	
		14	3.1	< 1.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(2) 植物体内運命

1) りんごにおける代謝試験

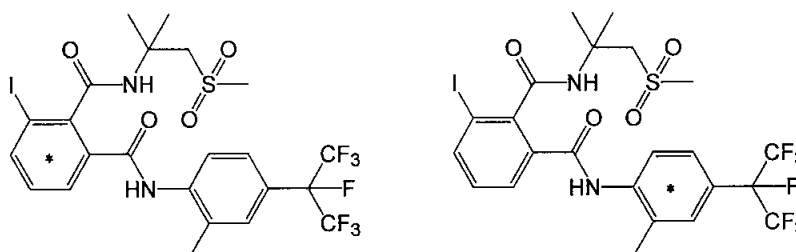
(資料 M-4)

試験機関:

報告書作成年: 2002年[GLP対応]

(2002年修正)

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-[(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

【標識位置の選択理由】

供試植物 : りんご(品種: ふじ)

栽培 ;

果樹園にて生育中の約10年生の個体を各標識体に1個体ずつ用いた。また、被験物質処理を行わない対照区に1個体を用いた。被験物質の散布時に、供試植物は良好な成育状態にあり、多くの未成熟果実を認めた。試験期間中の降雨量は0.1インチ(約2.5mm)、最低気温は9°C、最高気温は41°Cであった。

方法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

処理 ; [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを所定量の非標識フルベンジアミドにて希釈、基材(有機溶媒及び界面活性剤混合物)に溶解し、2.5%(w/w)乳剤を調製した。得られた乳剤を最終フルベンジアミド濃度が 50 ppm となるよう 500 倍希釈し、464 mL/区(400 L/10a 相当)の割合で散布した。

【処理量の決定理由】

本化合物のりんごにおける想定実用薬量即ち、濃度 50 ppm、散布液量 400 L/10a に基づき決定した。

試料の採取 ; 処理直後(0)、7、14、28 及び 56 日に果実及び葉を採取した。56 日後の試料採取時点において、果実は成熟していた。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

残留総放射能 ; 表 M-4-1 に果実及び葉における残留総放射能 (TRR) の推移及びその抽出挙動の経時的推移を示す。何れの標識体を処理した植物においても、果実及び葉中の残留総放射能濃度は経時的に漸減した。

表 M-4-1 に示したとおり、処理後日数にかかわらず果実における残留総放射能の 36.36%~81.25% が表面洗浄画分に認められた。表面洗浄画分の放射能は経時的に漸減したが、抽出性及び抽出残渣画分の増加は認められなかった。抽出残渣(非抽出画分)への放射能残留は何れの時点、何れの標識体の場合も 0.002 µg eq./g 以下と低く、アセトニトリル抽出によりフルベンジアミド及びその代謝物は効率よく抽出可能であることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

葉においては、アセトニトリル及びアセトニトリル/0.1N塩酸(4/1, v/v)抽出後の残渣中の残留濃度は最大で0.299 µg eq./g(散布28日後)に達したものの、その残留総放射能に対する割合は10%前後に止まり、抽出率は良好であると考えられた。また、果実及び葉の何れの試料においても、抽出過程における残留総放射能の回収率は90.2%以上であった。

表 M-4-1:りんごにおける放射能の濃度推移及び抽出挙動

標識体	画分	残留濃度 (µg eq./g) <sup>A</sup>									
		果実					葉				
		処理後日数					処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベ ンジアミド	残留総放射能	0.016	0.017	0.018	0.018	0.011	4.508	4.206	2.970	2.839	1.443
	表面洗浄画分	0.013 (81.25)	0.012 (70.59)	0.012 (66.67)	0.010 (55.56)	0.004 (36.36)					
	アセトニトリル 抽出画分	0.003 (16.88)	0.005 (31.76)	0.005 (27.78)	0.007 (38.89)	0.004 (40.18)	4.291 (95.19)	3.423 (81.38)	2.503 (84.28)	2.323 (81.82)	0.991 (68.68)
	アセトニトリル /0.1N塩酸 抽出画分						0.697 (15.46)	1.196 (28.44)	0.518 (17.44)	0.542 (19.09)	0.226 (15.66)
	抽出残渣	0.001 (6.25)	0.002 (11.76)	0.002 (11.11)	0.002 (11.11)	0.002 (18.18)	0.051 (1.13)	0.217 (5.16)	0.192 (6.47)	0.299 (10.53)	0.163 (11.30)
	合計 (回収率)	0.017 (104.4)	0.019 (114.1)	0.019 (105.6)	0.019 (105.6)	0.010 (94.7)	5.039 (111.78)	4.836 (114.98)	3.213 (108.18)	3.164 (111.45)	1.380 (95.63)
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベ ンジアミド	残留総放射能	0.043	0.024	0.021	0.017	0.010	4.452	4.279	4.801	3.425	1.643
	表面洗浄	0.030 (69.77)	0.014 (58.33)	0.013 (61.90)	0.008 (47.06)	0.004 (40.00)					
	アセトニトリル 抽出画分	0.009 (19.91)	0.007 (28.38)	0.005 (23.57)	0.006 (35.88)	0.004 (43.70)	4.146 (93.13)	3.502 (81.84)	3.481 (72.51)	2.841 (82.95)	1.288 (78.39)
	アセトニトリル /0.1N塩酸 抽出画分						0.824 (18.51)	0.906 (21.17)	0.901 (18.77)	0.567 (16.55)	0.289 (17.59)
	抽出残渣	0.001 (2.33)	0.002 (8.33)	0.001 (4.76)	0.002 (11.76)	0.002 (20.00)	0.068 (1.53)	0.163 (3.81)	0.186 (3.87)	0.295 (8.61)	0.171 (10.41)
	合計 (回収率)	0.040 (92.0)	0.023 (95.0)	0.019 (90.2)	0.016 (94.7)	0.010 (103.7)	5.038 (113.16)	4.571 (106.82)	4.568 (95.15)	3.703 (108.12)	1.748 (106.39)

<sup>A</sup>: ()内は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

; 表 M-4-2 及び表 M-4-3 にそれぞれ、[フタル酸-<sup>14</sup>C]及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理りんごの果実及び葉に残留する代謝物の分析結果を示す。表に示したとおり、何れの標識体処理でも果実における主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド (A) であり、残留放射能の大半を占めた。未変化のフルベンジアミド以外には、検出限界 (0.001 ~ 0.002 µg eq./g) 程度の微量の ( ) B) 及び複数の未同定代謝物を検出した。

葉の場合も果実の場合と同様、主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド (A) であり、残留放射能の大半を占めた。また、葉の場合未変化のフルベンジアミド以外に、主要代謝物として ( ) B)、 ( ) C)、 ( ) N)、 ( ) P)、 A-16 ( ) E)、 ( ) H) 等が検出された。[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理区にのみ、アニリン環部分の脱離した ( ) Q) が最高で 0.176 µg eq./g、また ( ) N) が 0.075 µg eq./g 検出されたものの、それ以外には未同定の代謝物を含め、検出された代謝物に標識体間による顕著な差を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-4-2: [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド 処理りんごにおける代謝物分析結果

代謝物	記号	残留濃度 (µg eq./g) <sup>A</sup>									
		果実					葉				
		処理後日数					処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
フルベン ジアミド	A	0.015 (93.8)	0.016 (94.1)	0.014 (77.8)	0.013 (72.2)	0.006 (54.5)	4.763 (105.7)	4.191 (99.6)	2.358 (79.4)	2.087 (73.5)	0.763 (52.9)
	B	- (-)	<0.001 (<5.9)	<0.001 (<5.6)	0.001 (5.6)	<0.002 (<18.2)	0.035 (0.8)	0.167 (4.0)	0.093 (3.1)	0.135 (4.8)	0.104 (7.2)
	C	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.022 (0.5)	0.113 (3.8)	0.072 (2.5)	0.010 (0.7)
	N	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.075 (2.5)	0.011 (0.4)	- (-)
	P	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.011 (0.2)	0.008 (0.2)	0.005 (0.2)	- (-)	- (-)
	E	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.004 (0.1)	0.039 (0.9)	0.047 (1.6)	0.035 (1.2)	0.031 (2.1)
	H	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.017 (0.4)	- (-)	0.045 (1.5)	0.038 (1.3)	0.050 (3.5)
	Q	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.046 (1.5)	0.176 (6.2)	0.030 (2.1)
未同定 1		<0.001 (< 6.3)	<0.001 (<5.9)	<0.001 (<5.6)	<0.001 (<5.6)	<0.001 (<9.1)	0.082 (1.8)	0.021 (0.5)	0.016 (0.5)	0.032 (1.1)	0.023 (1.6)
未同定 2		- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.031 (0.7)	0.026 (0.6)	0.027 (0.9)	- (-)	0.030 (2.1)
未同定 3		- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.004 (0.1)	0.049 (1.7)	0.021 (1.5)
その他 <sup>B</sup>		<0.001 (< 6.3)	<0.001 (< 5.9)	<0.001 (<5.6)	<0.002 (<11.1)	<0.002 (<18.2)	0.044 (1.0)	0.153 (3.6)	0.261 (8.8)	0.222 (7.8)	0.188 (13.0)
非抽出画分		0.001 (6.3)	0.002 (11.8)	0.002 (11.1)	0.002 (11.1)	0.002 (18.2)	0.051 (1.1)	0.217 (5.2)	0.192 (6.5)	0.299 (10.5)	0.163 (11.3)
合計 <sup>C</sup>		0.016 (100.1)	0.018 (105.9)	0.016 (88.9)	0.017 (94.5)	0.010 (90.9)	5.038 (111.7)	4.844 (115.2)	3.282 (110.5)	3.156 (111.2)	1.413 (97.9)

-: 検出限界以下。

A: ( )内は残留総放射能に対する割合 (%)。

B: 未同定 1、2、3を除く未同定代謝物の総和として表示、個々の未同定代謝物は 0.1 µg eq./g を超過しない。

C: 報告書記載値をもとに申請者が計算。



表 M-4-3: [アニリン (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理りんごにおける代謝物分析結果

代謝物	記号	残留濃度 (µg eq./g) <sup>A</sup>									
		果実					葉				
		処理後日数					処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
フルベンジアミド	A	0.035 (81.4)	0.018 (75.0)	0.014 (66.7)	0.009 (52.9)	0.005 (50.0)	4.611 (103.6)	4.024 (94.0)	3.695 (77.0)	2.650 (77.4)	1.026 (62.4)
	B	<0.002 ( < 4.7)	<0.001 ( < 4.2)	<0.002 ( < 9.5)	0.002 (11.8)	<0.001 ( < 10.0)	0.069 (1.5)	0.205 (4.8)	0.181 (3.8)	0.182 (5.3)	0.114 (6.9)
	C	-	-	-	-	-	-	-	0.109 (2.3)	0.097 (2.8)	0.072 (4.4)
	P	-	-	-	-	-	0.103 (2.3)	-	-	-	-
	E	-	-	-	-	-	0.013 (0.3)	0.019 (0.4)	0.055 (1.1)	0.052 (1.5)	0.043 (2.6)
	H	-	-	-	-	-	0.013 (0.3)	0.016 (0.4)	0.066 (1.4)	0.086 (2.5)	0.054 (3.3)
未同定 1		<0.002 ( < 4.7)	<0.001 ( < 4.2)	<0.001 ( < 4.8)	<0.001 ( < 5.9)	<0.001 ( < 10.0)	-	0.015 (0.4)	0.056 (1.2)	0.041 (1.2)	0.018 (1.1)
未同定 2		-	-	-	-	-	0.024 (0.5)	0.007 (0.2)	-	-	-
未同定 3		-	-	-	-	-	-	-	0.080 (1.7)	0.033 (1.0)	0.094 (5.7)
その他 <sup>B</sup>		<0.001 ( < 2.3)	<0.001 ( < 4.2)	<0.001 ( < 4.8)	<0.002 ( < 11.8)	<0.001 ( < 10.0)	0.139 (3.1)	0.121 (2.8)	0.141 (2.9)	0.271 (7.9)	0.153 (9.3)
非抽出画分		0.001 (2.3)	0.001 (4.2)	0.001 (4.8)	0.002 (11.8)	0.002 (20.0)	0.068 (1.5)	0.163 (3.8)	0.186 (3.9)	0.295 (8.6)	0.171 (10.4)
合計 <sup>C</sup>		0.038 (88.3)	0.019 (79.2)	0.016 (76.3)	0.014 (82.4)	0.007 (70.0)	5.040 (113.2)	4.570 (106.8)	4.569 (95.2)	3.707 (108.2)	1.745 (106.2)

一: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: ( )内は残留総放射能に対する割合 (%)。

<sup>B</sup>: 未同定 1、2、及び 3 を除く未同定代謝物の総和として表示、個々の未同定代謝物は 0.1 µg eq./g を超過しない。

<sup>C</sup>: 報告書記載値をもとに申請者が計算。

以上の結果より、りんごに処理された[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド由来の残留総放射能濃度は、処理後時間の経過とともに漸減することが明らかとなった。また、果実中の残留総放射能は 0.043 µg eq./g 以下と低く、処理 56 日後においても 50.0 ~ 54.5% が未変化のフルベンジアミドによって占められていることが判明した。

葉中の主代謝物として未変化のフルベンジアミドに加え B)、 ( C)、 ( E)及び ( H)等が微量ではあるものの検出された。

りんごにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は光分解に起因するであろうヨウ素原子の脱離による ( B)及び ( C)の生成、トルイジン環メチル基の酸化による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

( E) 及び ( H) の生成であった。微量の  
( Q) や ( N) の生成が認められものの、試験結果には標  
識体間による差異はほとんど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) キャベツにおける代謝試験

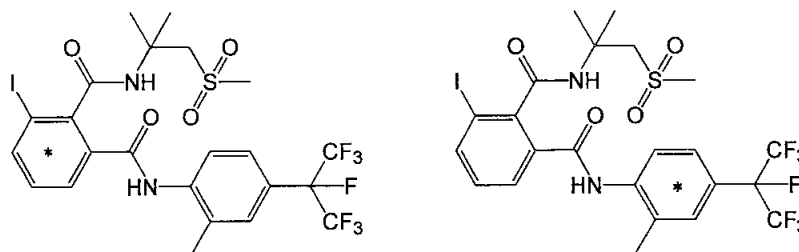
(資料 M-5)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]

(2003 年修正)

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名

; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能

;

放射化学的純度 ;

供試植物 : キャベツ(品種: YR-晴徳)

栽培

; プラスチック製ポット(10 L-容)に定植した播種後 12 週の個体を用いた。被験物質処理時の供試植物は結球開始期にあり、処理以降は放射性同位元素使用施設内の温室にて栽培を行なった。

方法

;

処理

; キャベツ 1 個体あたり 0.3 mg 相当の[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドあるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをアセトニトリル溶液として均一に葉面全体に塗布した。

【処理量の決定理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

【標識位置の選択理由】

- 試料の採取 ; 処理後 21 日 (未成熟期) 及び 42 日 (成熟期) に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位毎に分割して採取した。処理後 42 日においては、植物体は収穫適期であった。
- 放射能の抽出 ;
- 放射能の分析 ;
- 代謝物の分析 ;
- 結果 ;
- 吸収及び移行 ; 表 M-5-1 に[フタル酸- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド及び[アニリン- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド処理キャベツにおける放射能の部位別分布の経時的推移を濃度及び処理放射エネルギーに対する割合として示す。いずれの標識体を処理した植物体からも、試料採取時期を問わず、処理放射エネルギーが極めて定量的に回収されたことから、キャベツに処理されたフルベンジアミドはほとんど揮散等により失われることがないものと考えられた。また、放射能の殆ど全て(処理量の 100.89~108.04%)は外葉部(処理部位)から回収されており、結球部への移行は少なく、根部では殆ど放射能が検出されなかった。この結果から、植物体内においてフルベンジアミドは下方への移行性に極めて乏しいことも示唆された。結球部及び根部における放射能分布は、何れの標識体処理区の何れの時点においても処理放射エネルギーの 0.07% 以下と極めて低かったことから、以後の結果は外葉部についてのみ記載する。

表 M-5-1: キャベツにおける放射能の推移及び分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

部位	放射能濃度(μg eq./g) <sup>A</sup>			
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
	処理後日数		処理後日数	
	21	42	21	42
結球部	0.0006 (0.05)	0.0004 (0.06)	0.0010 (0.07)	0.0001 (0.01)
外葉部	0.5926 (101.00)	0.5940 (100.89)	0.7013 (108.04)	0.6053 (107.76)
根部	0.0001 (< 0.01)	0.0001 (0.01)	-	-
回収率 (%)	101.05	100.96	108.11	107.77

<sup>A</sup>: ( )内は放射能の回収率(処理放射能に対する割合%)

-: 検出限界以下

分布 ; [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理キャベツにおける放射能の抽出挙動を、フルベンジアミド換算濃度及び残留総放射能に対する割合として表 M-5-2 に示す。何れの標識体を処理した場合にも、試料採取時期を問わず表面洗浄画分に 76.96 ~ 81.54%と大半の放射能が回収された。また、放射能の 11.52 ~ 15.15%がアセトニトリル/水抽出画分に認められ、非抽出画分の放射能は 5.72%以下と低かった。以上の結果から、アセトニトリル抽出により、フルベンジアミド及びその代謝物は効率よく抽出可能であることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-5-2: キャベツにおける放射能の抽出挙動

画分	放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ 及び %) <sup>A</sup>			
	[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド		[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド	
	処理後日数		処理後日数	
	21 (未成熟期)	42 (成熟期)	21 (未成熟期)	42 (成熟期)
表面洗浄画分	0.4592 (77.45)	0.4798 (80.72)	0.5658 (80.63)	0.4933 (81.49)
アセトニトリル/水抽出画分	0.0879 (14.83)	0.0753 (12.67)	0.0883 (12.59)	0.0700 (11.56)
アセトニトリル/0.1N塩酸抽出画分	0.0123 (2.07)	0.0119 (2.00)	0.0147 (2.09)	0.0122 (2.02)
非抽出画分	0.0331 (5.58)	0.0271 (4.56)	0.0324 (4.62)	0.0298 (4.92)
残留総放射能 <sup>B</sup>	0.5926 (99.95)	0.5940 (99.93)	0.7013 (99.94)	0.6053 (99.99)

<sup>A</sup>: ( ) 内は残留総放射能に対する割合 (%)、報告書記載値から申請者が算出。

<sup>B</sup>: 残留総放射能 (TRR) は各画分に認められた放射能の総和として申請者が算出。

代謝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-5-3: フルベンジアミド 処理キャベツ中代謝物分析

代謝物	記号	残留濃度(μg eq./g) <sup>A</sup>			
		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
		処理後日数		処理後日数	
		21 (未成熟期)	42 (成熟期)	21 (未成熟期)	42 (成熟期)
フルベンジアミド	A	0.5345 (90.15)	0.5380 (90.17)	0.6364 (90.69)	0.5408 (89.34)
	B	0.0076 (1.28)	0.0089 (1.49)	0.0092 (1.31)	0.0093 (1.54)
	C	0.0044 (0.74)	0.0075 (1.26)	0.0068 (0.97)	0.0091 (1.50)
	E	0.0019 (0.32)	0.0032 (0.54)	0.0027 (0.38)	0.0045 (0.74)
	H	0.0006 (0.10)	0.0018 (0.30)	0.0014 (0.20)	0.0028 (0.46)
その他 <sup>B</sup>		0.0104 (1.75)	0.0096 (1.61)	0.0124 (1.77)	0.0091 (1.50)
非抽出画分		0.0331 (5.58)	0.0271 (4.56)	0.0324 (4.62)	0.0298 (4.92)
合計		0.5926 (99.95)	0.5940 (99.93)	0.7013 (99.94)	0.6053 (99.99)

<sup>A</sup>: ( )内は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値から申請者が計算。分析対象は外葉部試料の表面洗浄画分、アセトニトリル/水抽出画分及びアセトニトリル/0.1N塩酸抽出画分。

<sup>B</sup>: 未同定代謝物の総和。個々の代謝物は0.2%、0.012 μg eq./g以下。

以上の結果より、キャベツ表面に処理された[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドは、成熟期においても主に外葉部に分布した。いずれの標識体処理においても結球(可食)部中の残留総放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として0.0010 μg eq./g以下であった。

外葉部試料中の主代謝物として未変化体に加え ( ) B)、 ( ) C)、 ( ) E)及び ( ) H)を検出したものの、濃度として0.0093 μg eq./g以下、残留総放射能の1.54%以下と極めて微量であった。

キャベツにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は葉面上での光分解に起因するであろうヨウ素原子の脱離による ( ) B)及び ( ) B)の生成、トルイジンメチル基の酸化による ( ) E)及び ( ) H)の生成であった。標識体間の試験結果にはほとんど差が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3) トマトにおける代謝試験

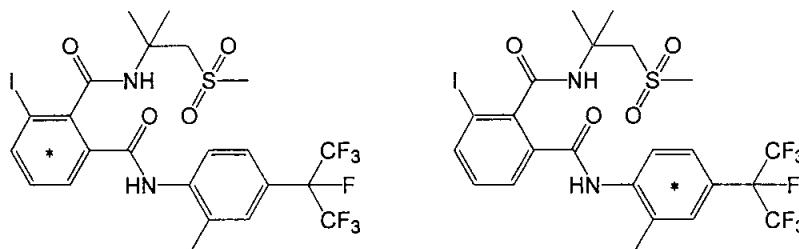
(資料 M-6)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]

(2003 年修正)

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名

; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-[(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能

;

放射化学的純度

;

供試植物

; ミノトマト(品種: 干果)

栽培

; プラスチック製ポット(10 L-容)に定植後 12 週のトマトを用いた。処理以降は放射性同位元素使用施設内の温室にて栽培を行なった。処理時において、未成熟の果実の着生が認められ、これらは試料採取時には成熟していた。

方法

;

処理

; 果実の場合 1 枝あたり 0.125 mg の、葉の場合 1 枝あたり 0.80 mg 相当の[フタル酸-<sup>14</sup>C]あるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをアセトニトリル溶液として均一に塗布した。

【処理量の決定理由】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料の採取 ; 処理直後(0)、7日、14日及び28日後に放射能を処理した部位の果実及び葉を採取した。さらに処理28日後には、その他の部位全体(根部も含む)も採取した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

吸収・移行 ; 表 M-6-1 に、[フタル酸-<sup>14</sup>C] 及び [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド 処理トマト果実及び葉から回収した放射能の経時的推移を、処理放射能量に対する割合として示す。何れの標識体を処理した場合であっても、果実からの放射能の回収は緩やかに減少したが、葉からの回収はほぼ定量的であった。処理28日後の植物体の処理部位以外からは、総処理量の1.05~1.12%が回収されたに過ぎず、フルベンジアミド及びその代謝物は植物体内における移行性が極めて乏しいものと推察された。

表 M-6-1: トマトにおける放射能の推移

部位	放射能回収(各部位への処理量に対する割合 %)							
	[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド				[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド			
	処理後日数				処理後日数			
	0	7	14	28	0	7	14	28
果実	99.12	82.14	78.91	65.85	99.30	84.05	78.54	68.68
葉	106.20	100.93	98.54	89.89	99.93	100.92	99.09	93.52
その他の部位 <sup>A</sup>				1.12				1.05

<sup>A</sup>: その他の部位での放射能回収量は果実及び葉への処理放射エネルギーの合計に対する割合。

分布 : [フタル酸-<sup>14</sup>C] 及び [アニリン-<sup>14</sup>C] フルベンジアミド 処理トマトにおける放射能の抽出挙動を、フルベンジアミド当量濃度及び残留総放射能に対する割合として表 M-6-2 に示す。何れの標識体により処理された果実あるいは葉においても、放射能の多くは表面洗浄及びアセトニトリル/水(4/1, v/v)抽出画分に回収され、非抽出画分には殆ど放射能は認められなかった。また、表面洗浄画分の放射能の割合は経時的に漸減し、替わってアセトニトリル/水抽出画分に回収される放射能の割合が増加した。

代謝 : [フタル酸-<sup>14</sup>C] 及び [アニリン-<sup>14</sup>C] フルベンジアミド処理トマトに残留する代謝物の分析結果を表 M-6-3 に示す。分析結果は表面洗浄及びアセトニトリル/水抽出液の各画分の分析結果の合計として表示した。フルベンジアミド処理トマト果実中の主要代謝物として、未変化のフルベンジアミド (A) が最も著量検出され、試料採取時期及び標識位置にかかわらず残留総放射能の 90%以上を占めた。未変化体について ( B)、 ( C)、 ( E) 及び ( H) 等が認められたものの、これら代謝物は残留総放射能の 0.6%以下に過ぎなかった。また、アニリド結合の加水分解の結果生成する代謝物である ( N) は最高で 0.0217 µg eq/g (TRR の 0.1%) が検出されたに過ぎなかった。その他に未同定代謝物が認められたものの、極めて微量であったため、更なる同定作業を行わなかった。何れの標識体により処理された果実あるいは葉においても、主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド(A) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-6-2: トマトにおける放射能の分布及びその抽出挙動

標識体	画分	残留放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>A</sup>							
		果実				葉			
		処理後日数				処理後日数			
		0	7	14	28	0	7	14	28
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベ ンジアミド	表面洗浄画分	3.2263 (99.71)	2.3636 (98.68)	1.5910 (99.31)	1.2869 (97.43)	43.8454 (99.42)	37.8820 (98.29)	27.2254 (97.93)	15.6029 (94.39)
	アセトニトリル/水抽出画分	0.0090 (0.28)	0.0316 (1.32)	0.0108 (0.67)	0.0315 (2.38)	0.2477 (0.56)	0.6329 (1.64)	0.5636 (2.03)	0.8784 (5.31)
	アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分	-	0.0001 ( $< 0.01$ )	0.0002 (0.01)	0.0016 (0.12)				
	アセトニトリル/1N塩 酸抽出画分	0.0006 (0.02)	-	-	0.0001 ( $< 0.02$ )				
	非抽出画分	-	-	-	0.0006 (0.05)	0.0093 (0.02)	0.0278 (0.07)	0.0129 (0.05)	0.0491 (0.30)
	合計 <sup>B</sup>	3.2358 (100.00)	2.3953 (100.00)	1.6020 (100.00)	1.3208 (100.00)	44.1025 (100.00)	38.5427 (100.00)	27.8019 (100.00)	16.5304 (100.00)
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベ ンジアミド	表面洗浄画分	3.3630 (99.64)	2.1410 (98.79)	1.4223 (97.93)	1.4488 (97.52)	45.0483 (99.28)	36.9754 (98.48)	26.6565 (98.65)	14.5950 (97.99)
	アセトニトリル/水抽出画分	0.0118 (0.35)	0.0257 (1.19)	0.0171 (1.18)	0.0340 (2.29)	0.3192 (0.70)	0.5571 (1.48)	0.3513 (1.30)	0.2796 (1.88)
	アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分	-	0.0006 (0.02)	-	0.0019 (0.13)				
	アセトニトリル/1N塩 酸抽出画分	0.0002 (0.01)	-	-	0.0003 (0.02)				
	非抽出画分	-	-	0.0129 (0.89)	0.0006 (0.04)	0.0083 (0.02)	0.0145 (0.04)	0.0133 (0.05)	0.0199 (0.13)
	合計 <sup>B</sup>	3.3750 (100.00)	2.1673 (100.00)	1.4523 (100.00)	1.4856 (100.00)	45.3758 (100.00)	37.5470 (100.00)	27.0210 (100.00)	14.8944 (100.00)

-: 検出せず。

A: ( )内数値は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値から申請者が計算。

B: 全ての画分の合計を残留総放射能とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-6-3: トマト中の代謝物の分析

標識体	代謝物	記号	残留濃度(μg eq./g) <sup>A</sup>							
			果実				葉			
			処理後日数				処理後日数			
			0	7	14	28	0	7	14	28
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	3.2179 (99.45)	2.3710 (98.98)	1.5838 (98.86)	1.2708 (96.21)	43.6896 (99.06)	37.4898 (97.27)	26.7253 (96.13)	15.0282 (90.91)
		B	0.0016 (0.05)	0.0035 (0.15)	0.0031 (0.19)	0.0066 (0.50)	0.0165 (0.04)	0.0691 (0.18)	0.0947 (0.34)	0.0874 (0.53)
		C	0.0013 (0.04)	0.0015 (0.06)	0.0020 (0.12)	0.0030 (0.23)	0.0022 (0.05)	0.0387 (0.10)	0.0598 (0.21)	0.0392 (0.24)
		N	-	-	0.0006 (0.04)	0.0009 (0.07)	-	0.0084 (0.02)	0.0217 (0.08)	0.0170 (0.10)
		E	-	0.0013 (0.05)	0.0020 (0.13)	0.0050 (0.38)	-	0.0402 (0.10)	0.0662 (0.24)	0.0660 (0.40)
		H	-	0.0011 (0.05)	0.0018 (0.11)	0.0034 (0.26)	-	0.0358 (0.09)	0.0531 (0.19)	0.0546 (0.33)
	その他 <sup>B</sup>		0.0150 (0.46)	0.0170 (0.71)	0.0088 (0.55)	0.0306 (2.32)	0.3647 (0.83)	0.8328 (2.16)	0.7681 (2.76)	1.1888 (7.19)
	非抽出画分		-	-	-	0.0006 (0.05)	0.0093 (0.02)	0.0278 (0.07)	0.0129 (0.05)	0.0491 (0.30)
	合計		3.2358 (100.00)	2.3953 (100.00)	1.6020 (100.00)	1.3208 (100.00)	44.1025 (100.00)	38.5427 (100.00)	27.8019 (100.00)	16.5304 (100.00)
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	3.3592 (99.53)	2.1472 (99.07)	1.4200 (97.78)	1.4349 (96.59)	44.9870 (99.14)	36.6123 (97.51)	26.2703 (97.22)	14.1840 (95.23)
		B	-	0.0015 (0.07)	0.0029 (0.20)	0.0048 (0.32)	-	0.0448 (0.12)	0.0637 (0.24)	0.0535 (0.36)
		C	0.0012 (0.04)	0.0017 (0.08)	0.0019 (0.13)	0.0027 (0.18)	-	0.0316 (0.08)	0.0498 (0.18)	0.0300 (0.20)
		N	/	/	/	/	/	/	/	/
		E	-	0.0013 (0.06)	0.0025 (0.17)	0.0048 (0.32)	-	0.0399 (0.11)	0.0412 (0.15)	0.0478 (0.32)
		H	-	0.0015 (0.07)	0.0023 (0.16)	0.0043 (0.29)	-	0.0505 (0.13)	0.0592 (0.22)	0.0531 (0.36)
	その他 <sup>B</sup>		0.0146 (0.43)	0.0142 (0.65)	0.0097 (0.67)	0.0336 (2.26)	0.3805 (0.84)	0.7535 (2.01)	0.5237 (1.94)	0.5063 (3.40)
	非抽出画分		-	-	0.0129 (0.89)	0.0006 (0.04)	0.0083 (0.02)	0.0145 (0.04)	0.0133 (0.05)	0.0199 (0.13)
	合計		3.3750 (100.00)	2.1673 (100.00)	1.4523 (100.00)	1.4856 (100.00)	45.3758 (100.00)	37.5470 (100.00)	27.0210 (100.00)	14.8944 (100.00)

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: ( )内数値は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値をもとに申請者が計算。分析対象は表面洗浄画分及びアセトニトリル/水抽出画分。

<sup>B</sup>: 表面洗浄画分及びアセトニトリル/水抽出画分に検出された未同定代謝物及び分析に供しなかったアセトニトリル/0.1N塩酸抽出画分、アセトニトリル/1N塩酸抽出画分の放射能の合計。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、トマトに処理された[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドは、収穫期においても主に処理部位に分布し、その移行性は低いことが明らかとなった。

果実及び葉試料中ともに、主代謝物として未変化のフルベンジアミドに加え ( B)、  
( C)、 ( E)及び ( H)を検出したものの、微量であった。

トマトにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は光分解に起因するであろうヨウ素原子の脱離、トルイジン環メチル基の酸化による ( E)及び ( H)の生成であった。標識体間の試験結果にはほとんど差異が認められず、アニリド結合の加水分解の結果生成する代謝物である ( N)は0.0217 µg eq./g (TRRの0.1%)以下が検出されたのみであった。

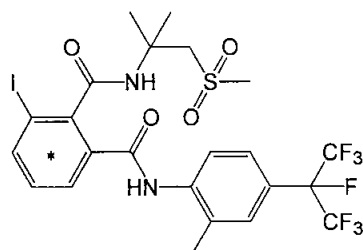
4) 水稲における代謝試験

(資料 M-7)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : 水稲(品種: 日本晴)

栽培 : ポット(φ 35cm x height 40 cm) に定植した移植後 7 週の個体を用いた。被験物質処理時の供試植物は出穂直前であり、処理以降は放射性同位元素使用施設内の温室にて栽培を行った。

方法 :

処理 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド 0.5 mg (2.8 MBq 相当) を 0.1 mL のアセトニトリルに溶解したものを、顆粒水和剤の白試料を蒸留水で 4000 倍に希釈した懸濁液 10 mL に添加し、最終フルベンジアミド濃度 50ppm の散布液を得た。得られた散布液の 10 mL 全量を 1 ポットに散布した (100 g ai/ha に相当)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

【処理量の決定理由】

試料の採取 ; 処理直後 (0)、及び 4 週後に植物全体を部位毎に分割採取した。散布直後のサンプリングでは根部は採取しなかった。また、処理 9 週後の試料については植物全体を部位毎に分割採取する区に加え、一旦地上部を自然乾燥させ、その後に分割する区を設けた。9 週後の試料採取時点において、籾は成熟していた。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

残留総放射能 ; 表 M-7-1 に果実及び葉における残留総放射能 (TRR) の推移及びその抽出挙動の経時的推移を示す。表 M-7-1 に示したとおり、直接散布液に接触した茎葉部にのみ顕著な放射能の分布が認められ、種子(籾) および根部での放射能残留は低いレベルに留まった。また、成熟籾を玄米および籾殻に分画した場合、玄米への放射能の移行はさらに少なく、本化合物の玄米への移行性は殆どないことが示唆された。経時的な残留総放射能の減衰は明らかではなく、処理 4 週後の減衰は植物体重量の増加による見かけの減衰と考えられた。茎葉部の放射能は採取時期によらず、大半 (> 69.2%) が表面洗浄画分に回収され、さらなるアセトニトリル/水抽出画分を加えた場合、残留総放射能の 89.8% 以上が抽出性画分に回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-7-1: 水稻における放射能の分布および抽出挙動

試料採取時期	画分	放射能残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>A</sup>			
		部位			
		種子		茎葉部	根部
		玄米	粃殻		
処理直後	表面洗浄	N.S. <sup>B</sup>	N.S.	2.036 (95.9)	N.S.
	MeCN/DW 抽出	N.S.	N.S.	0.088 (4.1)	N.S.
	抽出残渣	N.S.	N.S.	- (-) <sup>C</sup>	N.S.
	残留総放射能	N.S.	N.S.	2.123 (100.0)	N.S.
処理 4 週後	表面洗浄	0.002 (42.0)		0.512 (82.1)	N.D. <sup>D</sup>
	MeCN/DW 抽出	0.002 (44.4)		0.094 (15.2)	N.D.
	MeCN/0.1N/HCl 抽出	- (-)		0.012 (1.9)	N.D.
	MeCN/1N/HCl 抽出	- (-)		0.002 (0.3)	N.D.
	抽出残渣	0.001 (13.6)		0.003 (0.5)	< 0.001 (100.0)
	残留総放射能	0.005 (100.0)		0.623 (100.0)	< 0.001 (100.0)
処理 9 週後	表面洗浄	0.004 (18.2)		1.026 (72.8)	N.D.
	MeCN/DW 抽出	N.D.		0.319 (22.7)	N.D.
	MeCN/0.1N/HCl 抽出	N.D.		0.046 (3.3)	N.D.
	MeCN/1N/HCl 抽出	N.D.		0.006 (0.4)	N.D.
	抽出残渣	0.019 (81.8)		0.011 (0.8)	< 0.001 (100.0)
	残留総放射能	0.023 (100.0)		1.408 (100.0)	< 0.001 (100.0)
処理 9 週後採取、 乾燥後	表面洗浄	N.D.	0.015 (33.3)	2.13 (69.2)	N.D.
	MeCN/DW 抽出	< 0.001 (19.3)	0.036 (62.3)	0.625 (20.6)	N.D.
	MeCN/0.1N/HCl 抽出	N.D.	N.D.	0.161 (5.3)	N.D.
	MeCN/1N/HCl 抽出	N.D.	N.D.	0.093 (3.0)	N.D.
	抽出残渣	0.001 (80.7)	0.002 (4.4)	0.057 (1.9)	0.008 (100.0)
	残留総放射能	0.001 (100.0)	0.052 (100.0)	3.038 (100.0)	0.008 (100.0)

<sup>A</sup>: ( ) 内は残留総放射能に対する割合 (% of TRR)

<sup>B</sup>N.S.: 試料なし

<sup>C</sup> -: 検出限界以下

<sup>D</sup> N.D.: 計測せず

代謝

; 表 M-7-2 に、[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理水稻の粃殻 (9 週後採乾燥後試料のみ) 及び茎葉部に残留する代謝物の分析結果を示す。玄米および根部における残留総放射能濃度は極めて低く、分析に供しなかった。表に示したとおり、試料採取時期および部位を問わず、主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド (A) であり、残留放射能の大部分 (> 88.8%) を占めた。未変化のフルベンジアミド以外には、( ) (B)、( ) (C)、( ) (E) 及び ( ) (H) 及び複数の未同定代謝物を検出したが、極めて微量であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 M-7-2: フルベンジアミド 処理水稻 中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>A</sup>				
		処理直後	処理 4 週後	処理 9 週後	処理 9 週後、乾燥後	
		茎葉部	茎葉部	茎葉部	茎葉部	籾殻
フルベンジアミド	A	2.123 (100.0)	0.596 (95.7)	1.344 (95.4)	2.823 (92.9)	0.046 (88.8)
	B	- <sup>C</sup>	0.019 (3.1)	0.041 (2.9)	0.126 (4.1)	0.002 (4.0)
	C	-	0.002 (0.3)	0.007 (0.5)	0.014 (0.5)	-
	E	-	0.001 (0.1)	0.004 (0.3)	0.014 (0.5)	-
	H	-	-	0.001 (0.1)	0.004 (0.1)	-
未同定代謝物合計 <sup>B</sup>		-	0.002 (0.3)	-	-	0.002 (3.4)
抽出残渣 (PES)		-	0.003 (0.5)	0.011 (0.8)	0.057 (1.9)	0.002 (3.8)
合計 (TRR)		2.123 (100.0)	0.623 (100.0)	1.408 (100.0)	3.038 (100.0)	0.052 (100.0)

<sup>A</sup>: ( ) 内は残留総放射能に対する割合 (% of TRR)。

<sup>B</sup>: 未同定代謝物合計には、分析に供しなかった抽出性画分および分析前処理として実施した液-液分配後の水相を含む。

<sup>C</sup>: 検出限界以下

以上の結果より、水稻に処理された[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド由来の放射能は、主に茎葉部に留まり、玄米および根部には殆ど移行しないことが示された。特に玄米中の残留総放射能は 0.001  $\mu\text{g eq./g}$  と低く、さらなる分析が不可能であった。

茎葉部中の主代謝物は大部分が未変化のフルベンジアミドであり、微量ではあるものの

B)、 ( C)、 ( E) 及び (

H) が検出された。玄米に代わり分析に供した籾殻でも同様であり、未変化のフルベンジアミドのみが顕著な残留物であった。また、茎葉部、籾殻の何れにおいても未同定代謝物は極めて微量 (0.002  $\mu\text{g eq./g}$  以下) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

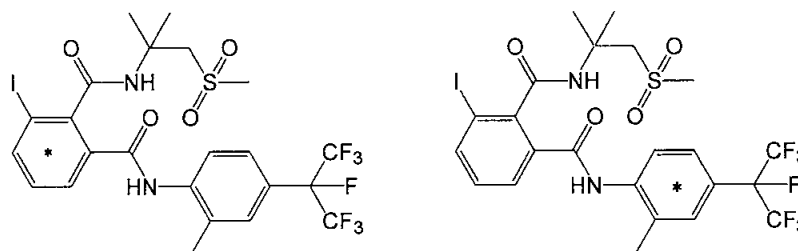
5) トウモロコシにおける代謝試験

(資料 M-8)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試植物 : トウモロコシ(品種; 不明)

栽培 ; 適宜排水孔を設けたプラスチック製バケツ (5 ガロン容) に深度 12 インチとなるよう土壌を充填、トウモロコシを播種した。概ね播種 14 日後にバグ当たり 1 個体となるよう間引いたのち、適宜施肥しつつ屋外にて生育させた。

方法 :

処理 ; 1 回の処理トウモロコシ 1 個体あたり 14.7 mg 相当の[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドあるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 25% フロアブル製剤とし、200 mL の水で希釈した後、均一に葉面全体に塗布した。処理は 7 日間隔で 4 回行った。初回の処理時には供試植物は雄穂抽出 (BBCH59/tasselling) 期にあった。

【処理量の決定理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

【標識位置の選択理由】

試料の採取 ; 最終処理後 1 日 (BBCH 73 - 75/乳熟期) 及び 22 日 (BBCH 97/成熟期) に植物体を部位毎に分割して採取した。処理後 1 日においては、未熟雌穂 (スイートコーン) および茎葉部 (フォーレージ) に分割した。処理後 22 日では、完熟雌穂と茎葉部に分割し、雌穂からカーネル (種子) を除いた軸は茎葉部に加えた。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

代謝物の分析 ;

結果 ;

分布 ; 表 M-8-1 にトウモロコシに処理した [フタル酸- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド及び[アニリン- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミドの部位別分布濃度及びの各抽出画分への分布を示す。いずれの標識体を処理した場合でも、茎葉部においては顕著な放射能が検出されたが、ス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

イートコーン(未熟種子 + 軸)あるいは完熟種子における残留総放射能は低値に留まった。特に、[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理区のスイートコーンおよび完熟種子の残留総放射能は 0.009  $\mu\text{g eq./g}$  以下であったことから、さらなる抽出・分画を実施しなかった。

茎葉部においては標識体の種類に関わらず、残留総放射能の大部分(87%)以上がアセトニトリル/水抽出画分に回収された。一方、[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理区から得られたスイートコーンおよび完熟種子の残留総放射能のアセトニトリル/水による抽出率は低く、強酸あるいは強アルカリ等による抽出を要した。

表 M-8-1: トウモロコシにおける放射能の分布および抽出挙動

処理化合物	画分	放射能残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>A</sup>			
		最終処理 1 日後		最終処理 22 日後	
		茎葉部	スイートコーン	茎葉部	種子
[フタル酸] ラベル	MeCN/水抽出	0.275 (95)	0.004 (37)	0.415 (87)	0.002 (15)
	ヘキサン抽出	- <sup>B</sup>	-	-	< 0.001 (3)
	MeOH 還流抽出	0.002 (1)	0.002 (20)	0.009 (2)	0.002 (13)
	MeCN 還流抽出	0.003 (1)	-	0.018 (4)	-
	1N HCl 抽出	-	< 0.001 (2)	-	0.001 (4)
	2N NaOH (還流) 抽出	0.006 (2) <sup>C</sup>	0.003 (33) <sup>D</sup>	0.027 (6) <sup>D</sup>	< 0.001 (< 1) <sup>C</sup>
	6N NaOH 還流抽出	-	-	-	0.009 ((53)
	6N HCl 還流抽出	-	-	-	0.002 (14)
	抽出残渣	0.001 (0.4)	0.001 (8)	0.008 (2)	0.016 (102)
	残留総放射能 (TRR)	0.288 [1813] <sup>E</sup>	0.010 [381]	0.476 [1201]	0.016 [1130]
回収率 <sup>F</sup>	99	100	100	102	
[アニリン] ラベル	MeCN/水抽出	0.570 (95)	/	0.369 (94)	/
	MeOH 還流抽出	-		< 0.01 (2)	
	MeCN 還流抽出	-		0.01 (3)	
	2N NaOH 抽出	-		< 0.01 (1)	
	抽出残渣	0.029 (5)		< 0.01 (< 1)	
	残留総放射能 (TRR)	0.599 [1828]	0.001 [280]	0.394 [1600]	0.003 [1140]
	回収率 <sup>F</sup>	100	-	100	-

<sup>A</sup>: ( ) 内は残留総放射能 (TRR) に対する割合。 <sup>B</sup> -: 実施せず <sup>C</sup>: 加熱還流下で抽出。

<sup>D</sup>: 常温にて抽出。 <sup>E</sup>: [ ] 内は試料重量 (g)

<sup>F</sup>: 回収率は (各画分の放射能合計)/燃焼法により測定した放射エネルギー・100 (%) として算出

代謝 ; 茎葉部アセトニトリル/水抽出画分の代謝物分析結果を表 M-8-2 に示す。その他の抽出画分については何れも 0.01  $\mu\text{g eq./g}$  を超過しなかったことから分析には供しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

フルベンジアミド処理トウモロコシ中の主要代謝物として、未変化のフルベンジアミド (A) が最も著量検出され、試料採取時期及び標識位置にかかわらず残留総放射能の 68%以上を占めた。未変化体以外には ( ) (B)、のみが認められたものの、この代謝物は残留総放射能の 18%以下に過ぎなかった。

表 M-5-2: トウモロコシ茎葉部中フルベンジアミド代謝物の分析

代謝物	記号	茎葉部中残留濃度(μg eq./g) <sup>A</sup>			
		[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
		処理後日数		処理後日数	
		1(未成熟期)	22(成熟期)	1(未成熟期)	22(成熟期)
フルベンジアミド	A	0.212 (74)	0.324 (68)	0.513 (86)	0.308 (81)
	B	0.050 (18)	0.036 (8)	0.029 (5)	0.037 (9)
その他の画分 <sup>B</sup>		0.024 (8)	0.108 (23)	0.028 (5)	0.034 (9)
非抽出画分		0.001 (0.4)	0.008 (2)	0.029 (5)	< 0.001 (< 0.3)
合計		0.288 (100)	0.476 (100)	0.599 (100)	0.379 (100)

<sup>A</sup>: ( ) 内は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値に基づき申請者が算出。分析対象はアセトニトリル/水抽出画分。

<sup>B</sup>: アセトニトリル/水抽出画分中の未同定代謝物および分析に供しなかった抽出性画分の総和。報告書記載値より申請者が算出。

以上の結果より、トウモロコシに処理された[フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドは、成熟期においても主に茎葉部に分布しスイートコーンあるいは種子(可食)部中の残留総放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として 0.0010 μg eq./g 以下であった。

茎葉中の主代謝物として未変化体に加え ( ) (B)を検出したものの、濃度として 0.029 μg eq./g 以下、残留総放射能の 18% 以下と微量であった。

トウモロコシにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は葉面上での光分解に起因するであろうヨウ素原子の脱離による ( ) (B)の生成であり、標識体間の試験結果にはほとんど差異は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〈植物における代謝経路〉

## 植物における代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 土壤中運命

1) 好氣的湛水土壤中運命試験

(資料 E-1)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

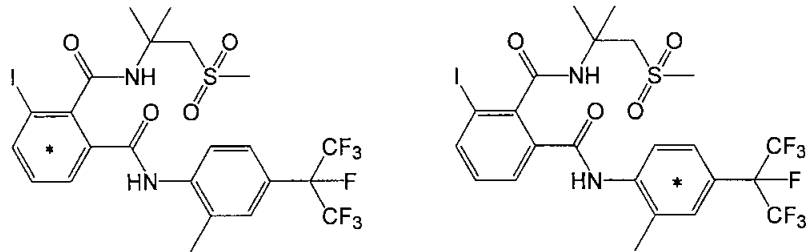
2) 好氣的土壤代謝試験

(資料 E-2)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 : 構造式



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-σトリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-σ(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試土壤 : 供試した土壤の特性を以下に示す。土壤は財団法人日本植物防疫協会、高知試験場から採取した新鮮土壤を用いた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項目		高知土壤
土壤群名		灰色低地土 (沖積鈣質土壤)
採取場所		(社)日本植物防疫協会 高知試験場
採取日時		
土性 <sup>A</sup>		埴壤土
組成	粗砂 (%)	4.40
	細砂 (%)	45.0
	シルト (%)	26.8
	粘土 (%)	23.8
有機物炭素含有率 (%)		1.46
有機物含量 (mg/g)		2.52
pH	(H <sub>2</sub> O) [ 25°C]	6.6
	(KCl) [ 25°C]	5.5
	(CaCl <sub>2</sub> ) [ 25°C]	5.9
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		12.3
リン酸吸収係数 (10 mg/kg)		560
最大容水量 (10 g/kg)		52.2
粘土鈣物の種類		クロライト イライト
バイオマス (10 mg/kg)		試験開始前 12 試験終了後 27

<sup>A</sup>: ISSS (国際土壤科学会)の指標に基づく分類

#### 方法

##### 処理

; 2 mm メッシュの篩を通した土壤 50 g(乾重量相当)を試験容器に入れ、14 日間のプレインキュベーションを行った後、40 g ai/10a 相当、即ち 0.4 mg/kg となるよう [フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドあるいは [アニリン-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドのアセトニトリル溶液を添加した。揮散物の捕集のためにエチレングリコール及び水酸化ナトリウム水溶液によるトラップを土壤容器に装着し、恒温恒湿器中、暗条件下 25°C で 180 日間インキュベートした。2 週間毎に最大容水量の 60% となるよう蒸留水を添加した。試験期間中、二酸化炭素を含まない空気を連続的に通気した。

【処理量設定根拠】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試料の採取 ; 処理直後(0日)、処理後7、14、28、56、112及び180日に土壌を採取し、分析に供した。120°C、2時間オートクレーブで滅菌した土壌区(滅菌区)を設け、処理後180日のみ分析した。揮発性放射能のトラップは土壌試料採取時及び28日間毎に分析した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性画分の性格付け;

未同定代謝物の単離・同定;

結果 :

放射能の抽出挙動 : [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドあるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを土壌に処理した後の、放射能の抽出挙動の経時的推移を表 E-2-1 に示す。表に示したとおり、何れの標識体による処理区の何れの時点においても放射能は定量的に回収された。土壌中の放射能は主にアセトニトリル/水(4/1, v/v)により抽出されたが、その抽出率は時間の経過とともに漸減した。一方、アセトニトリル/水(4/1, v/v)抽出後に土壌に残存する放射能はアセトニトリル/0.1N塩酸(4/1, v/v)によりほぼ全量抽出され、非抽出画分の放射能が処理量の2.0%を超過することはなかった。

表 E-2-1: 土壤中放射能の抽出挙動

画分	放射能量(処理量に対する割合、%)										
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド								[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		
	経過日数								経過日数		
	0	7	14	28	56	112	180	滅菌 180	56	180	滅菌 180
抽出物-1 <sup>A</sup>	102.6	100.7	101.8	100.9	97.0	92.0	93.5	102.7	96.9	92.4	100.8
抽出物-2 <sup>B</sup>	0.7	2.3	2.3	3.4	5.9	9.8	9.5	2.8	5.5	9.9	2.4
非抽出画分 <sup>C</sup>	0.2	1.0	0.8	0.8	0.9	1.7	1.7	0.7	0.9	2.0	0.9
揮発性有機物 <sup>D</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	<0.1	—
CO <sub>2</sub> <sup>E</sup>	—	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	—	<0.1	<0.1	—
合計(回収率)	103.5	104.0	105.0	105.2	103.9	103.7	105.0	106.3	103.3	104.4	104.1

—: 検出限界以下。

A: アセトニトリル/水(4/1, v/v) による抽出画分。

B: アセトニトリル/0.1N 塩酸(4/1, v/v) による抽出画分。

C: アセトニトリル/0.1N 塩酸(4/1, v/v) 抽出後の残渣。

D: エチレングリコールトラップ液中放射能。

E: 水酸化ナトリウムトラップ中放射能。

土壤中代謝 ; [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドあるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを土壤に処理した後の、土壤中代謝物の経時推移を表 E-2-2 及び表 E-2-3 に示す。表に示したとおり、180 日後においても殆どすべての放射能は未変化のフルベンジアミド(A)由来であり、著しい分解は認められなかった。しかし、微量ではあるものの、( B) ( E)、 ( H)及び未同定代謝物 U-1 等の代謝物が経時的に増加し、さらには二酸化炭素が検出されていることから、僅かではあるものの土壤微生物による代謝・分解を受け、最終的には無機化されることが明らかとなった。

U-1 の構造推定 ; LC/MS 分析結果及び、無水酢酸、トリメチルシリルジアゾメタン等による誘導化の結果から、U-1 の構造を下記の如く推定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-2-2: [フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドの土壌中代謝

代謝・分解物		代謝・分解物量(処理量に対する割合、%)							
		経過日数							
		0	7	14	28	56	112	180	滅菌区
フルベンジアミド	A	103.1	100.4	102.9	99.9	100.4	98.6	99.0	104.4
	B	-	-	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	< 0.1
	C	-	-	< 0.1	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	-
	E	-	-	< 0.1	< 0.1	0.1	0.2	0.2	< 0.1
	H	-	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.2	0.4	< 0.1
未同定 U-1		-	1.6	0.8	1.8	1.2	1.6	2.5	-
未同定 U-2		-	0.6	0.1	0.1	< 0.1	-	-	-
未同定 U-3		-	< 0.1	-	0.3	0.2	0.1	0.4	-
未同定 U-4		-	< 0.1	< 0.1	1.2	0.1	0.2	< 0.1	0.7
未同定 U-15		-	-	-	-	0.2	-	-	-
未同定 U-19		-	-	-	-	< 0.1	0.1	-	0.4
その他微量成分合計		0.2	0.3	0.1	0.7	0.3	0.6	0.1	< 0.1
水性残渣		< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1	0.1
非抽出性画分		0.2	1.0	0.8	0.8	0.9	1.7	1.7	0.7
揮発性有機物			-	-	-	-	-	-	
CO <sub>2</sub>			< 0.1	< 0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	
回収率		103.5	104.0	105.0	105.2	103.9	103.7	105.0	106.3

-: 検出限界以下。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-2-3: [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの土壤中代謝

代謝・分解物		代謝・分解物量(処理量に対する割合、%)		
		経過日数		
		56	180	滅菌 180
フルベンジアミド	A	98.9	98.0	102.5
	B	0.2	0.2	-
	C	-	-	-
	E	0.1	0.4	-
	H	0.6	0.7	-
未同定 U-1		1.3	2.2	-
未同定 U-2		0.2	-	-
未同定 U-3		0.1	0.4	-
未同定 U-4		0.2	-	-
未同定 U-8		0.2	0.3	-
未同定 U-19		-	-	0.5
その他微量成分合計		0.5	0.2	< 0.1
水性残渣		< 0.1	0.1	0.1
非抽出性画分		0.9	2.0	0.9
揮発性有機物		-	< 0.1	
CO <sub>2</sub>		< 0.1	< 0.1	
回収率		103.3	104.4	104.1

-: 検出限界以下。

非抽出性放射能の分画 ; 処理 180 日後の非抽出性画分をフルボ酸、フミン及びフミン酸に分画した結果を表 E-2-4 に示す。何れの標識体の場合も、水酸化ナトリウム水溶液 によっても可溶化されないフミン画分に最も多くの放射能を検出した。

表 E-2-4: 非抽出性画分中放射能の性格付け

画分	放射能の分布(処理放射能に対する割合、%)			
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド		[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	
	180 日後	180 日滅菌区	180 日後	180 日滅菌区
フルボ酸	0.3 (15.4)*	0.1 (13.5)	0.2 (9.3)	0.1 (12.1)
フミン酸	0.5 (30.3)	0.2 (24.1)	0.7 (33.6)	0.3 (29.8)
フミン	0.8 (44.8)	0.5 (70.9)	0.9 (47.5)	0.5 (60.3)
合計	1.5 (90.5)	0.8 (108.5)	1.8 (90.4)	0.9 (102.2)

\*:( )内は非抽出画分中放射能に対する割合。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、好氣的条件下暗所の土壤においてフルベンジアミドの分解(減衰)は極めて緩やかであり、半減期は180日以上であった。しかし、割合は多くはないものの明らかな代謝・分解物として、( B)、 ( E)、 ( H)等が同定され、また二酸化炭素の生成も認められたことから、フルベンジアミドは土壤中で微生物により種々の代謝物に分解され、最終的には無機化することが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3) 嫌氣的土壤中運命試験

(資料 E-3)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

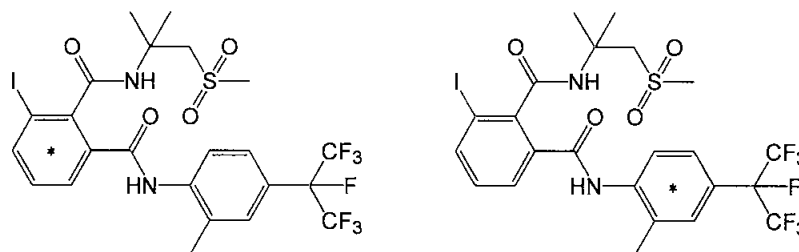
4) 土壌表面光分解試験

(資料 E-4)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-[(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

【標識位置の選択理由】

供試土壌 :

圃場から、 に採取した表層から深度 6 インチ(約 15 cm)までの土壌(Atwater loamy sand soil)を用いた。供試した土壌の特性を表 E-4-1 に示す。

方法 :

試験系の調製 ; 2 mm メッシュの篩を通した土壌 3.1 g(乾重量相当)を石英製試験容器に入れ、脱イオン水を添加しスラリー状とした。添加した水分を自然乾燥し容器底面に厚さ 1~ 2 mm の土壌薄層を形成せしめた。

表 E-4-1: 供試土壌の特性



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

項目		供試土壌
土性 <sup>A</sup>		砂土
組成	砂(%)	88
	シルト(%)	10
	粘土(%)	2
かさ比重		1.47
水分含量(%)		5.2
有機物含有率(%)		0.7
pH (H <sub>2</sub> O)		7.96
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		6.3
最大容水量 1/3 bar (%)		5.2

<sup>A</sup>: USDA (United States Department of Agriculture) の分類基準に基づく分類。

**処理** ; 前項で調製した土壌薄層に、1.3 µg/g 乾土となるようフルベンジアミドのアセトニトリル/水溶液(1:1、v/v)を添加し、空気を流通させて速やかに有機溶媒を揮散させた。被験物質を添加した試験系を揮散性放射能捕集のためのエチレングリコール、10%水酸化カリウム水溶液及び活性炭トラップと接続し、20± 1°C恒温条件下で光照射した。光照射期間中は二酸化炭素を除去した空気を流通させ、24 時間毎に最大容水量の75%となるよう脱イオン水を添加した。

【処理濃度の選択理由】

**光源** : キセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用)。

**光強度** : 582.8 W/m<sup>2</sup> (300-800 nm)

**試料の採取** ; 処理直後(0 日)、処理後 1、2、4、7 及び 11 日に土壌及びトラップを採取し、分析に供した。

**放射能の抽出** ;

**放射能の分析** ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。  
抽出残渣の性格付け；光照射 11 日の土壌試料から得られた抽出残渣については、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液による可溶化、濃塩酸による酸析を組み合わせ、放射能をフルボ酸、フミン及びフミン酸画分へと分画した。

未同定代謝物の構造決定；

半減期の算出；添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を光照射時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

結果；

放射能の抽出挙動；放射能の抽出挙動及び分布を表 E-4-2 に示す。放射能は定量的に回収され、回収率は 93.5～103.7%であった。アセトニトリル/水 (3:1, v/v) 及びアセトニトリル/0.1 N 塩酸水(1:1, v/v)抽出後の抽出残渣中放射能は 8.3%以下となり、定量的抽出が可能であった。

フルベンジアミドの減衰；抽出性画分中の代謝物の推移を表 E-4-3 に示した。何れの標識体においても光照射区においては経時的にフルベンジアミドが減少した。一方、遮光区においては照射 11 日後においてもフルベンジアミドは殆ど分解されず、添加放射能の 92.6～99.9%が残存していた。この結果から、フルベンジアミドの半減期は本実験条件下では 10.96～11.38 日と算出された。光源の光強度及び米国における自然状態の光強度の年間平均 (ASTM Standard G159-98 収載)を勘案すると、自然状態ではこの半減期は 33.6～34.9 日と換算される。

未同定分解物の構造；高速液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS)の結果から、未同定分解物の構造を、

( ) (M)と決定した。

代謝・分解物；表 E-4-3 に示したとおり、光照射区においてのみ、著量の ( ) (B)が検出された。また、( ) (M)、さらには二酸化炭素及び非抽出性画分も光照射区にのみ認められた。光照射区にのみ著しいフルベンジアミドの分解が認められることから、光照射によって生成する ( ) (B)がさらに ( ) (M)、二酸化炭素及び非抽出性画分にまで分解されるものと推察された。

抽出残渣の性格付け；放射能の特異的分布の認められる画分はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-4-2: 土壌表面光分解後の放射能の抽出挙動

標識体	光条件	代謝物/画分	処理量に対する割合 (%)					
			照射開始後時間(日)					
			0	1	2	4	7	11
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	照射区	アセトニトリル/水抽出画分	100.2	96.8	95.0	88.3	83.3	74.5
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						4.5
		抽出残渣	0.2	1.9	3.3	5.6	8.1	6.6
		揮発性有機物 <sup>A</sup>	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
		CO <sub>2</sub> <sup>B</sup>	-	0.3	1.1	3.6	5.7	11.6
		合計(回収率)	100.4	98.9	99.3	97.5	97.0	97.2
	遮光区	アセトニトリル/水抽出画分		103.0	101.2	98.0	99.9	100.2
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						
		抽出残渣		0.3	0.3	0.3	0.4	0.4
		揮発性有機物 <sup>A</sup>		< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
		CO <sub>2</sub> <sup>B</sup>		< 0.1	< 0.1	0.2	< 0.1	0.4
		合計(回収率)		103.3	101.5	98.5	100.3	101.0
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	照射区	アセトニトリル/水抽出画分	100.6	97.0	94.0	96.2	89.4	79.8
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						5.1
		抽出残渣	0.2	2.2	4.4	5.8	8.1	8.3
		揮発性有機物 <sup>A</sup>	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.3	0.7
		CO <sub>2</sub> <sup>B</sup>	-	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.2	1.3
		合計(回収率)	100.8	99.2	98.3	101.9	98.0	95.2
	遮光区	アセトニトリル/水抽出画分		97.0	100.0	103.1	102.4	92.6
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						
		抽出残渣		0.4	0.6	0.7	0.5	0.8
		揮発性有機物 <sup>A</sup>		< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
		CO <sub>2</sub> <sup>B</sup>		< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1	0.1
		合計(回収率)		97.4	100.6	103.7	103.0	93.5

-: 検出限界以下

<sup>A</sup>: エチレングリコールトラップに認められた放射能。

<sup>B</sup>: 10% 水酸化カリウム水溶液トラップに認められた放射能。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-4-3: 土壌表面光分解

標識体	光条件	代謝物/画分		処理量に対する割合(%)					
				照射開始後時間(日)					
				0	1	2	4	7	11
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	照射区	フルベンジアミド	A	99.7	92.7	88.1	79.0	70.6	49.7
			B	-	3.5	5.4	7.8	9.6	17.6
		A	M	-	-	-	-	1.0	1.5
			その他 <sup>B</sup>	0.5	0.6	1.5	1.5	2.1	5.8
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						4.5	
		抽出残渣	0.2	1.9	3.3	5.6	8.1	6.6	
		揮発性有機物	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
		CO <sub>2</sub>	-	0.3	1.1	3.6	5.7	11.6	
		合計(回収率)	100.4	98.9	99.3	97.5	97.0	97.2	
	遮光区	フルベンジアミド	A		102.3	100.1	97.7	99.3	99.9
			B		-	-	-	-	-
			M		-	-	-	-	-
			その他 <sup>B</sup>		0.7	1.1	0.3	0.6	0.4
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分							
		抽出残渣		0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	
		揮発性有機物		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
		CO <sub>2</sub>		<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.4	
		合計(回収率)		103.3	101.5	98.5	100.3	101.0	
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	照射区	フルベンジアミド	A	100.6	93.4	86.6	83.3	71.8	47.9
			B	-	3.6	4.5	7.7	10.3	15.5
			M	-	-	1.5	4.3	4.4	8.2
			その他 <sup>B</sup>	-	-	1.5	1.0	3.1	8.3
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分						5.1	
		抽出残渣	0.2	2.2	4.4	5.8	8.1	8.3	
		揮発性有機物	-	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	0.7	
		CO <sub>2</sub>	-	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	1.3	
		合計(回収率)	100.8	99.2	98.3	101.9	98.0	95.2	
	遮光区	フルベンジアミド	A		97.0	100.0	103.1	102.4	92.6
			B		-	-	-	-	-
			M		-	-	-	-	-
			その他 <sup>B</sup>		-	-	-	-	-
		アセトニトリル/0.1N 塩酸抽出画分							
		抽出残渣		0.4	0.6	0.7	0.5	0.8	
		揮発性有機物		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
		CO <sub>2</sub>		<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	
		合計(回収率)		97.4	100.6	103.7	103.0	93.5	

一: 検出限界以下。

A: は分子中のフタル酸環由来炭素のうち5原子を失っている。放射エネルギーをアニリン標識体の結果と直接比較するためには、放射能の割合(%)に6を乗じる必要がある。

B: 微量成分の合計、個々の成分は5%を超えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 E-4-4: 抽出残渣画分のさらなる分画

画分	放射能 (処理量に対する割合、%)	
	[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド
	照射区 11 日後 抽出残渣画分	照射区 11 日後 抽出残渣画分
フルボ酸	1.9	2.8
フミン酸	1.0	1.3
フミン	-	2.1
合計(回収率) <sup>A</sup>	2.9 (44%)	6.2 (75%)

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: ( ) 内は抽出残渣画分中放射エネルギーに対する割合(回収率)、報告書記載値から申請者が算出。

以上の結果から、土壌表面においてフルベンジアミドは速やかに分解され、その主たる代謝物は ( ) B)であることが示された。また、生成した ( ) B)も土壌中では安定ではなく、 ( ) M)を経由し速やかに二酸化炭素及び非抽出性画分(結合性残留物)にまで分解されることが示された。遮光区における分解は極めて緩慢であることから、本化合物の土壌中における分解の律速段階は光によるヨウ素原子の脱離 ( ) の生成であることが示唆された。これらの結果を総合して推察されたフルベンジアミドの土壌における分解経路を次図に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。  
〈土壌における代謝・分解経路〉

## 土壌(表面光分解を含む)における代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 水中運命

1) 加水分解試験/加水分解運命試験

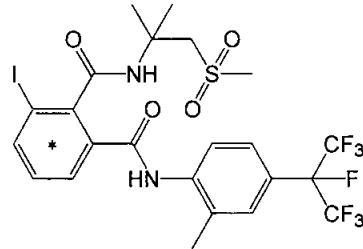
(資料 E-5)

試験機関:

報告書作成年: 2001 年 [GLP 対応]

(2003 年、2005 年修正)

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド                      \*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名                      ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリルト]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド  
(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能                      ;

放射化学的純度              ;

供試緩衝液                      ; 0.050 M 酢酸 (pH 4.0 及び pH 5.0)、リン酸 (pH 7.0) 及びホウ酸緩衝液 (pH 9.0) に窒素ガスを通気し酸素を除去し、濾過滅菌したものを用いた。

方法                                      ;

試験溶液                              ; [フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミドのアセトニトリル溶液 50 μL を上記の緩衝液 50 mL に添加し最終フルベンジアミド濃度 12.1 μg/L 試験液を調製した (最終アセトニトリル濃度 0.1%, v/v)。

分解期間                              ; 25°C における試験区では 31 日まで、50°C における試験区では 5 日までの反応を行った。

試験温度                              ; 25°C 及び 50°C の 2 温度で実施した。

分析方法                              ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 表 E-5-1 に示すとおり、何れの pH、温度及びインキュベーション時間においても、添加量の 90% 上のフルベンジアミドが回収された。加水分解物として ( S)、 ( N) 及びこれらが閉環シイミド誘導体となった ( P)、 ( T)、 ( Q) が検出されたが、添加量の 2.27% 以下と極微量であった。

表 E-5-1: フルベンジアミドの加水分解

分解物	記号	残存 フルベンジアミド (添加量に対する割合、%)						
		インキュベーション条件						
		50°C、5 日間			25°C、30 日間 <sup>A</sup>			
		pH 4.0	pH 7.0	pH 9.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
フルベンジアミド	A	90.52	94.29	92.47	101.09	100.20	96.79	93.32
	S	0.06	0.11	0.15	0.03	0.11	-	0.57
	N	-	-	0.80	-	-	-	2.27
	P	1.40	-	0.04	0.65	0.27	0.06	0.20
	T	0.13	-	-	0.16	0.13	0.20	-
	Q	0.03	-	0.06	-	-	-	0.16
その他		0.29	0.69	0.44	0.07	0.21	0.19	0.60
水性残渣		2.59	1.29	1.86	0.28	0.27	0.94	1.02
合計(回収率)		95.0	96.4	95.8	102.3	101.2	98.2	98.1

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: 報告書中では、水温が約 6°C に低下した期間 (約 1 日) を含め 31 日間のインキュベーションと報告。

以上の結果から、フルベンジアミドは試験に用いた pH の範囲内において安定であり、殆ど加水分解を受けないものと推察された。極めて僅かではあるものの、加水分解物として、 ( S)、 ( N) 及びこれらが閉環シイミド誘導体となった ( P)、 ( T) が検出された。さらに、アミド結合及びアニリド結合の何れもが加水分解を受けた ( Q) も検出された。これらの分解物から推定される NNI-0001 の水中加水分解経路を以下の図に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 水中光分解試験/水中光分解運命試験

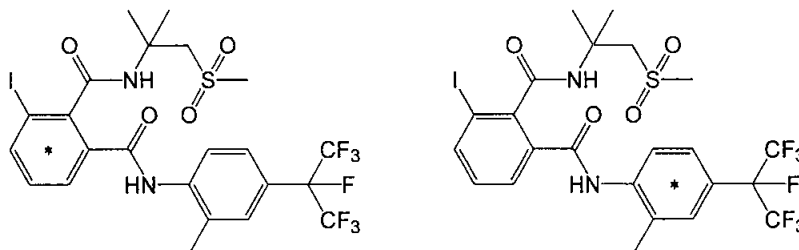
(資料 E-6)

試験機関:

報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]

(2003 年修正)

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド [アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名

; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-(U)-<sup>14</sup>C]トリル]フタルアミド

(以下 [アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能

:

放射化学的純度 :

供試水 : 蒸留水、自然水(

)及び光増感剤として1%ア

セトン(v/v)を含有する蒸留水を、何れもオートクレーブあるいは濾過滅菌の後に使用。蒸留水及び自然水のpHはそれぞれ、6.01~6.20及び7.39~7.41の範囲であった。

光源 : キセノンアークランプ(波長280 nm以下の短波長紫外線吸収フィルター使用)。

光強度

; 623.4~640.4 W/m<sup>2</sup>(波長範囲;280-800 nm)

方法

:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験溶液 ; [フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミド あるいは[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド のアセトニトリル溶液を供試水 20 mL に添加し、最終フルベンジアミド 濃度 12.5µg/L とした(アセトニトリル濃度 0.33% 以下)。

光照射 ; 試験溶液を円筒形ガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを 25°C の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。遮光区(168 時間のみ設定)は同様に調製したものをアルミフオイルで全体を遮光した。

照射時間 ; 0、3、6、12、24、48、96 及び 168 時間の光照射を行った。

分析 ;

半減期の算出 ;

結果 ;

蒸留水中分解 ; 蒸留水中における[フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミド 及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの分解を表 E-6-1 に示す。何れの標識体を用いた場合も、フルベンジアミドは光照射により速やかに分解し、主たる分解生成物として ( B)、 ( C)及び (

D)を認めた。照射時間の増加に伴い複数の未同定分解物の生成が認められたが、個々の分解物は処理量の 10% 以下であった。また、何れの照射時間においても良好な放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失は認められなかった。遮光区(暗所対照区)においては、定量的なフルベンジアミドの回収が認められ、顕著な分解物も認められなかったことから、上記の分解は光が関与した分解であることが示された。

自然水中分解 ; 自然水中における[フタル酸-<sup>14</sup>C] フルベンジアミド 及び[アニリン-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの分解を表 E-6-2 に示す。蒸留水の場合と同様、フルベンジアミドは光照射により速やかに分解し、主たる分解生成物として ( 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日本農薬株式会社にある。

C)及び (

D)を認めた。照射時間の増加に伴い未同定分解物の生成が認められたが、これらは少量・多数の混在物であり、同定に至らなかった。また、何れの照射時間においても良好な放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失はなかった。蒸留水の場合に比し若干速やかな減衰が認められた。遮光区(暗所対照区)においては、定量的なフルベンジアミドの回収が認められ、顕著な分解物も認められなかったことから、上記の分解は光が関与した分解であることが示された。

表 E-6-1: 蒸留水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合、%)								
			照射時間(hr)								遮光 <sup>A</sup>
			0	3	6	12	24	48	96	168	
[フタル酸- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	98.3	93.3	90.3	91.7	83.4	69.5	53.8	44.9	100.9
		B	-	0.4	0.5	1.9	4.2	8.3	12.8	13.1	-
		C	-	0.5	0.9	2.4	6.1	4.5	4.8	1.7	-
		D	-	-	-	0.4	2.3	7.3	13.0	8.7	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		-	0.2	0.1	0.2	0.4	2.5	3.3	20.8	-
	水性残渣		-	0.5	0.3	3.3	3.9	4.5	9.0	4.5	3.0
	合計(回収率)		98.3	94.7	92.0	99.9	100.4	96.7	96.7	93.6	103.9
[アニリン- <sup>14</sup> C] フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	97.6	95.3	94.3	89.4	78.2	73.5	57.6	35.4	96.6
		B	-	0.6	1.7	2.4	3.6	5.3	11.3	21.6	-
		C	-	0.7	1.5	2.1	1.9	2.9	1.4	2.2	-
		D	-	-	0.1	0.6	1.0	2.4	5.2	11.6	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		2.2	3.5	1.4	1.5	4.9	10.6	13.2	13.3	4.3
	水性残渣		-	1.5	1.9	3.9	2.7	2.9	3.8	7.6	2.5
	合計(回収率)		99.8	101.5	101.0	99.9	92.4	97.7	92.5	91.8	103.4

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: 168 時間。

<sup>B</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は 10% を超えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-6-2: 自然水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合、%)								遮光 <sup>A</sup>
			照射時間(hr)								
			0	3	6	12	24	48	96	168	
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	101.9	101.2	98.9	96.5	90.3	71.4	54.6	33.3	98.0
		B	0.1	1.0	0.7	3.0	5.3	8.2	14.1	31.9	-
		C	-	0.4	0.4	0.9	0.7	0.8	1.0	0.6	-
		D	-	0.2	0.3	1.2	1.7	2.9	2.4	0.4	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		-	-	0.1	<0.1	0.2	12.6	21.2	18.3	-
	水性残渣		0.2	3.8	5.1	4.8	8.4	3.3	8.0	9.6	3.4
	合計(回収率)		102.2	106.6	105.5	106.4	106.7	99.2	101.4	94.2	101.4
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	97.0	97.2	91.9	91.7	85.0	74.7	50.1	31.3	86.1
		B	-	0.5	1.3	2.7	5.4	8.5	17.8	20.0	-
		C	-	0.2	0.8	0.7	0.7	0.9	0.6	2.0	-
		D	-	-	0.2	0.6	0.7	3.1	0.8	10.6	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		1.7	3.3	3.7	1.4	4.4	1.9	24.0	14.6	5.6
	水性残渣		0.1	1.6	1.8	5.6	5.7	7.2	9.8	19.5	3.9
	合計(回収率)		99.0	102.9	99.6	102.6	101.8	96.4	103.2	98.0	95.6

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: 168 時間。

<sup>B</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は 10% を超えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1%アセトン水中分解：光増感剤として1%アセトンを含む蒸留水中における[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[アニリン環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドの分解を表 E-6-3 に示す。標識体にかかわらず、フルベンジアミドは光照射により速やかに分解し、主たる分解生成物として ( ) B)、 ( ) C)及び ( ) D)を認め、蒸留水中における分解とほぼ同等の結果を与えた。

表 E-6-3: 1%アセトン水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(処理放射エネルギーに対する割合、%)								遮光 <sup>A</sup>
			照射時間(hr)								
			0	3	6	12	24	48	96	168	
[フタル酸- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	102.7	103.7	98.3	97.6	90.8	83.2	70.7	43.3	100.8
		B	0.1	0.8	1.5	2.3	5.3	6.4	10.2	17.6	-
		C	-	0.2	0.2	0.2	0.3	0.5	0.6	1.6	-
		D	-	-	-	-	-	-	-	1.9	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		-	-	-	0.8	1.1	7.7	11.9	21.8	-
	水性残渣		0.2	4.6	5.9	4.5	6.1	4.1	4.4	6.3	2.0
	合計(回収率)		103.0	109.3	105.9	105.5	103.6	102.0	97.9	92.6	102.7
[アニリン- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド	フルベンジアミド	A	95.8	93.4	92.8	80.1	89.1	83.0	64.4	46.7	99.3
		B	-	0.6	1.4	1.7	4.2	4.2	12.2	10.1	0.1
		C	-	0.5	0.2	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7	-
		D	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.2	-
	未同定分解物 <sup>B</sup>		2.8	6.3	4.3	4.2	6.4	0.9	13.3	27.8	2.8
	水性残渣		-	1.1	1.9	4.5	2.4	3.0	3.2	5.2	2.5
	合計(回収率)		98.6	101.8	100.5	90.8	102.4	91.7	93.9	90.7	104.6

-: 検出限界以下。

<sup>A</sup>: 168 時間。

<sup>B</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は 10% を超えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

半減期 ; 以上に示した結果から算出した半減期、反応速度定数及び自然太陽光下(北緯 35° :東京)における推定半減期を以下の表に示す。

表 E-6-4: 実験室内及び自然状態における推定半減期

供試水	標識体	相関係数	半減期 (日)	北緯 35° (春)における自然太陽光下での推定半減期(日)	暗所対照区における半減期 (日)
蒸留水	[フタル酸- <sup>14</sup> C]	0.9624	6.0	36.5	>7
	[アニリン- <sup>14</sup> C]	0.9883	5.0	28.4	>7
	平均	0.9753	5.5	32.5	>7
自然水	[フタル酸- <sup>14</sup> C]	0.9971	4.3	26.0	>7
	[アニリン- <sup>14</sup> C]	0.9962	4.2	24.3	>7
	平均	0.9966	4.3	25.2	>7
1%アセトン含有蒸留水	[フタル酸- <sup>14</sup> C]	0.9813	5.9	-	>7
	[アニリン- <sup>14</sup> C]	0.9530	7.1	-	>7
	平均	0.9671	6.5	-	>7

以上の結果から、フルベンジアミドは光照射により速やかに分解し、25°C連続照射下における半減期は蒸留水中で 5.5 日、自然水中で 4.3 日、1%アセトン含有蒸留水中では 6.5 日と算出された。主な光分解物は ( B)、 ( C)及び ( D)であった。これらの分解物から推定されるフルベンジアミドの水中分解経路を次頁の図に示す。また、自然太陽光(北緯 35°、春)下の半減期は蒸留水を用いた場合には約 32.5 日、自然水を用いた場合には約 25.2 日と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 水中光分解経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 土壤吸着性

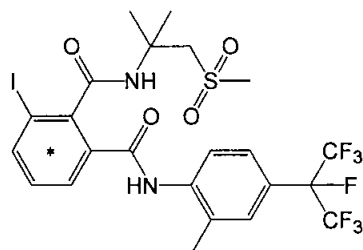
1) 土壤吸脱着性試験

(資料 E-7)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フタル酸環 (U)-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-オトリル]-[(U)-<sup>14</sup>C]フタルアミド

(以下 [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試土壤 ; 供試した 4 種土壤の土性を表 E-7-1 に示す。

方法 ;

試験溶液 ; 15.0、11.3、7.5、5.0、3.8 及び 1.5 mg/L の [フタル酸-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドのアセトニトリル溶液

吸着操作 ; 遠沈管に乾土 1g 相当の土壤を秤り取り、オートクレーブで滅菌した。土壤の含水量を考慮し、総水分量が 25 mL となるように 0.01 M 塩化カルシウム水溶液を加え、25°C で 12 時間振とうした。遠心分離し上清に試験溶液をそれぞれ 25µL 添加し、初期フルベンジアミド濃度 15.0、11.3、7.5、5.0、3.8 及び 1.5µg/L (最終アセトニトリル濃度: 0.1%v/v)とした。25°Cにおいて以下に示す平衡化時間振とうした後、遠心分離し土壤と清澄溶液に分離した。

吸着平衡化時間 ; 予備実験の結果から、高知土壤、北海道土壤、和歌山土壤及び宮崎土壤のそれぞれにおいて、8、8、16 及び 8 時間とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-7-1: 供試土壌の土性一覧

項目		高知土壌	北海道土壌 <sup>A</sup>	和歌山土壌	宮崎土壌
土壌群名		灰色低地土(沖積 鈳質土壌)	淡色黒ボク土	灰色低地土(沖積 鈳質土壌)	砂丘未熟土
採取場所		日本植物防疫協会 高知試験場	北海道立十勝 農業試験場	和歌山県 農業試験場	日本植物防疫協会 宮崎試験場
土性 <sup>B</sup>		軽埴土	壤土	軽埴土	砂土
組成	砂(%)	41.7	61.0	36.1	90.1
	シルト(%)	31.9	24.9	28.8	5.2
	粘土(%)	26.4	14.6	35.1	4.7
水分含量(%)		0.18	2.24	0.52	0.47
有機物炭素含有率(%)		1.24	2.45	2.17	0.96
pH	(H <sub>2</sub> O)	6.4	5.6	6.1	6.2
	(CaCl <sub>2</sub> )	5.2	4.7	4.7	4.6
陽イオン交換容量 (meq./100 g)		9.8	12.0	14.3	6.4
リン酸吸収係数		500	1470	610	510
粘土鈳物の種類		クロライト、 イライト	アロフェン、 パーミキュライト	カオリン、 パーミキュライト	アロフェン、 ハロサイト

<sup>A</sup>: 火山灰土

<sup>B</sup>: ISSS (国際土壌科学会)の指標に基づく分類

脱着操作 ; 吸着平衡化、水相除去の後、同量の新たな 0.01M 塩化カルシウム水溶液を加え、25°Cにおいて以下に示す平衡化時間振とうした後、遠心分離し土壌と清澄溶液に分離した。

脱着平衡化時間 ; 予備実験の結果から、高知土壌、北海道土壌、和歌山土壌及び宮崎土壌のそれぞれにおいて、16、16、8 及び 24 時間とした。

分析 ;

吸脱着定数の計算 ; 算出されたフルベンジアミドの分布割合からフロインドリッヒの吸着等温式を用い吸脱着定数を算出した。

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日本農業株式会社にある。

物質収支 ; 何れの土壌においても物質収支は 92.5~97.8%の範囲にあり、吸脱着平衡及び以後の分析過程においてフルベンジアミドは安定であったことが示唆された。

吸着平衡 ; フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数 ( $K_F^{ads}$ )、その有機炭素含有率補正值、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項及びその相関係数を表 E-7-2 に示す。

表 E-7-2: フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

供試土壌	1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	OC(%)	$K_{Foc}^{ads}$
高知土壌	1.026	45.4	0.993	1.24	3658
北海道土壌	1.140	54.6	0.993	2.45	2228
和歌山土壌	0.977	33.5	0.993	2.17	1546
宮崎土壌	0.960	26.9	0.993	0.96	2802

1/n,  $K_F^{ads}$ ,  $r^2$ : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC(%): 土壌の有機物炭素含有率

$K_{Foc}^{ads}$ :  $K_F^{ads}$  値を有機物炭素含有率で除し求めた土壌吸着定数

脱着平衡 ; フロインドリッヒの吸着等温式から算出した土壌脱着定数、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項及びその相関係数を表 E-7-3 に示す。

表 E-7-3: 土壌脱着定数他の計算結果

供試土壌	1/n	$K_F^{des}$	$r^2$
高知土壌	1.030	52.1	0.986
北海道土壌	1.030	44.1	0.989
和歌山土壌	0.996	48.0	0.997
宮崎土壌	1.010	36.2	0.995

1/n,  $K_F^{des}$ ,  $r^2$ : フロインドリッヒの脱着等温式における定数項と相関係数

以上の結果から、フルベンジアミドは土壌においてわずかな移行性がある (Slightly Mobile) と分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 生物濃縮性

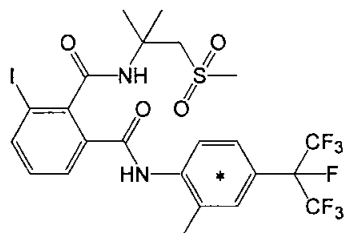
魚類濃縮性試験

(資料No.15)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年[GLP 対応]

供試標識化合物:



[アニリン環(U)-<sup>14</sup>C]-フルベンジアミド、放射化学的純度 >98%、\*: <sup>14</sup>C 標識位置

供試生物: ブルーギルサンフィッシュ(学名 *Lepomis macrochirus*)

	体重 平均±標準偏差	体長 平均±標準偏差
濃縮性試験用	4.1 ± 0.78 g	6.4 ± 0.39 cm
代謝試験用	19.8 ± 10.9 g	10.6 ± 1.55 cm

方 法:

暴露条件: 流水式(6 回換水/日)

試験期間: 取込 28 日間(取込開始: )、排泄 14 日間

試験濃度区: 被験物質暴露区として低濃度区 0.5 µg/L、高濃度区 5.0 µg/L の 2 濃度区のほかに、溶媒対照区が設定された。被験物質の濃度は、被験物質の魚類に対する毒性試験成績に基づき設定された。

試験水の調製: 所定量の被験物質を溶解助剤ジメチルホルムアミドに溶解し、低濃度用および高濃度用のストック溶液を調製した。それらのストックおよび希釈水をミキシングセルで連続的に混合し所定濃度の試験水を 100L 容試験水槽へ供給した。

環境条件: 収容密度は 0.41g~0.99g/L/日であった。溶存酸素、水温、pH、TOC は試験期間を通じて適宜測定した。

魚の生死および症状: 生死および行動を観察した。

魚体中の脂質含量: 取込開始時、取込終了時および排泄終了時の各時点において、溶媒対照区、低濃度区および高濃度区から各 4 匹を採取し測定した。

魚体中の総放射能濃度: 取込開始後 1、3、7、10、14、21、28 日目および排泄開始後 1、3、7、10、14 日目の各時点において、溶媒対照区、低濃度区および高濃度区から各 4 匹を採取し、可食部と非可食部に分割後、燃焼法により液体シンチレーション (LSC) で放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験水中の総放射能濃度：取込開始前日、取込開始時(0日目)、1、3、7、10、14、21、28日目および排泄開始後1、3、7、10、14日目の各時点において、溶媒対照区、低濃度区および高濃度区から各3ヶの試料を採水し、LSCで放射能を測定した。

魚体および試験水中の代謝物分析：

結果：

(1) 魚体中の被験物質濃度(濃縮性試験)

可食部

試験区 (設定 濃度)	総放射能濃度(μg eq./kg)											
	取込期間(日)							排泄期間(日)				
	1	3	7	10	14	21	28	1	3	7	10	14
低濃度区 (0.5 μg/L)	5.3	9.9	20.0	22.5	26.3	25.8	28.5	20.9	16.3	8.0	6.3	5.0
高濃度区 (5.0 μg/L)	52.2	131.2	193.8	262.0	270.3	234.9	243.8	202.0	123.6	97.4*	71.6	33.1

表中の数値は平均値 (n=4)

\*高濃度区の1尾が異常値を示したため計算から除外された。異常値の原因は可食部と非可食部との分離不完全と推察された。

非可食部

試験区 (設定 濃度)	総放射能濃度(μg eq./kg)											
	取込期間(日)							排泄期間(日)				
	1	3	7	10	14	21	28	1	3	7	10	14
低濃度区 (0.5 μg/L)	17.2	32.3	58.5	76.5	94.1	87.7	107.1	81.1	52.0	30.5	25.1	16.6
高濃度区 (5.0 μg/L)	156.0	386.5	624.0	808.4	978.4	749.0	837.3	725.9	507.5	341.2*	263.8	130.6

表中の数値は平均値 (n=4)

\*高濃度区の1尾が異常値を示したため計算から除外された。異常値の原因は可食部と非可食部との分離不完全と推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

魚全体(可食部+非可食部)

試験区 (設定 濃度)	総放射能濃度(μg eq./kg)											
	取込期間(日)							排泄期間(日)				
	1	3	7	10	14	21	28	1	3	7	10	14
低濃度区 (0.5 μg/L)	9.7	18.0	34.3	42.2	51.4	47.5	57.5	43.3	29.4	15.5	12.7	8.8
高濃度区 (5.0 μg/L)	89.4	227.9	360.4	481.4	521.3	435.3	455.2	389.6	264.1	181.7	135.6	67.5

表中の数値は平均値 (n=4)

(2) 試験水中の被験物質濃度(濃縮性試験)

試験区 (設定 濃度)	総放射能濃度(μg eq./L)												
	取込期間(日)								排泄期間(日)				
	0	1	3	7	10	14	21	28	1	3	7	10	14
低濃度区 (0.5 μg/L)	0.488	0.470	0.478	0.469	0.486	0.485	0.489	0.499	0.006	0	0	0	0
高濃度区 (5.0 μg/L)	4.91	5.05	4.73	4.08	4.99	4.69	4.62	4.85	0.044	0	0	0	0

表中の数値は平均値 (n=3)

(3) 濃縮係数

1) 総放射能に基づく BCF<sub>ss</sub>

魚全体における取込期間中の BCF の推移を次表に示す。BCF は取込 14 日目に平衡に達した。

魚全体(可食部+非可食部)

試験区 (設定 濃度)	総放射能に基づく BCF(倍)						
	取込期間(日)						
	1	3	7	10	14	21	28
低濃度区 (0.5 μg/L)	20.3	37.5	71.9	88.1	107.2	98.8	119.0
高濃度区 (5.0 μg/L)	18.0	46.5	76.8	101.2	109.9	92.1	96.0

表中の数値は平均値 (n=4)

取込速度定数(Ku)、排泄速度定数(Kd)、50%減衰時間、Kinetic BCF が、計算モデルにより算出された。次表に魚全体の計算結果を示す。

魚全体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

	低濃度区(0.5 µg/L) 総放射能に基づく値	高濃度区 (5.0 µg/L) 総放射能に基づく値
Kinetic BCF (倍)	114	112
95%平衡到達時間 (日)	20	21
50%減衰時間 (日)	4.6	4.8
取込速度定数(Ku) (1/日)	17.0	16.4
排泄速度定数(Kd) (1/日)	0.150	0.146

2) フルベンジアミドに基づく BCF<sub>ss</sub>

高濃度区の魚体および試験水について、代謝物の分析を実施した。その結果、試験水中の未変化体フルベンジアミドの含量は 97~100%であった。また、魚体中においても未変化体は、可食部において総放射能の約 72~76%、非可食部で約 71~81%を占めた。魚体中の代謝物は ( ) E)および グルクロン酸抱合体であり、各々総放射能の 1~4%を占めた。なお、被験物質をジメチルホルムアミドに溶解したストック溶液において、僅かに被験物質の分解が認められ、ごく僅かながら魚体中にも同分解物が認められた。この分解物は と同定され、有機溶媒中の人工的分解物であるとされた。

上記の魚体および試験水中の未変化体フルベンジアミドの濃度に基づき、高濃度区の BCF<sub>ss</sub> および脂質含量補正 BCF<sub>ss</sub>は次表のとおり算定された

未変化体フルベンジアミド濃度に基づく BCF<sub>ss</sub>(高濃度区のみ)

BCF <sub>ss</sub> (魚全体)	73 倍
BCF <sub>ss</sub> (魚全体、脂質含量 6%補正值)	66 倍

(4) 観察および測定

すべての濃度区の供試魚において試験期間を通じて死亡および異常は観察されなかった。溶存酸素濃度は飽和溶存酸素濃度の 83~105%であった。水温は 21.4~21.9°C、pH は 6.8~7.1 であった。試験期間を通じて TOC 値は被験物質および溶解助剤に起因する TOC 分を反映し、それ以外の TOC は OECD 指針(10 mg/L) を超過することはなかった。

(5) 脂質含量

取込開始時平均値 5.85%、取込終了時平均値 7.41%、排泄終了時平均値 8.09%  
総平均値 6.63%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解のまとめ>



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 動植物、土壌及び光における代謝分解経路

<代謝分解の概要> その1:動物代謝関連

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## フルベンジアミドの開発年表