

## 農薬抄録

一般名：フルオピラム

「殺菌剤」

(作成年月日) 平成22年 8月 25日

(改訂年月日) 平成23年 1月 17日  
平成26年 7月 2日  
平成27年 11月 12日

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属)

	(会社名)	(担当部課)	(担当者)	(TEL)
連絡先	バイエルクロップサイエンス株式会社			

## 目次

I. 開発の経緯 .....	1
II. 物理的・化学的性状 .....	2
III. 生物活性 .....	12
IV. 適用及び使用上の注意 .....	13
V. 残留性 .....	15
VI. 有用動植物等に及ぼす影響 .....	71
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等 .....	81
VIII. 毒性 .....	毒-1
A. 原体を用いた試験成績	
1. 急性毒性 .....	毒-7
2. 皮膚および眼に対する刺激性 .....	毒-10
3. 皮膚感作性 .....	毒-13
4. 急性神経毒性 .....	毒-14
5. 亜急性毒性 .....	毒-20
6. 亜急性神経毒性 .....	毒-42
7. 慢性毒性および発がん性 .....	毒-50
8. 繁殖毒性および催奇形性 .....	毒-101
9. 変異原性 .....	毒-124
10. 生体機能への影響 .....	毒-134
11. その他 .....	毒-138
B. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績 .....	毒-222
C. 製剤を用いた試験成績 .....	毒-233
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解 .....	代-1
1. 動物代謝試験 .....	代-16
2. 植物代謝試験 .....	代-57
3. 土壌中動態試験 .....	代-85
4. 水中動態試験 .....	代-103
5. 土壌吸着性試験 .....	代-114
6. 生物濃縮性試験 .....	代-120
 [附] フルオピラムの開発年表 .....	 附-1

## I. 開発の経緯

フルオピラム (Fluopyram)はドイツ バイエルクロップサイエンス社 (Bayer CropScience AG) により開発されたピリジルエチルアミド(pyridylethylamide)系の新規殺菌有効成分である。本化合物は、 にスクリーニング試験において灰色かび病菌等に対して殺菌活性を有することが見出された。その後、子のう菌類、不完全菌類に属する広範囲な病原菌に高い防除効果を発揮することが確認されている。

日本においては、BCF-061フロアブル(フルオピラム41.7%)について、 から社団法人日本植物防疫協会における公的委託試験を開始し、その結果、豆類、野菜、果樹の主要病害に対する実用性が確認されたことから、 にオルフィンフロアブルとして農薬登録申請を行い、2013年7月に登録された。更に、テブコナゾールとの混合剤であるオルフィンプラスフロアブルについても2013年11月に登録された。

海外では、経済協力開発機構(OECD)のジョイントレビューにおける評価のため、EU、米国及びカナダにおいて にデータが提出された。本剤のジョイントレビューは、人畜毒性及び物理化学的性状についてはドイツ、残留性及び生態毒性については米国、環境動態についてはカナダがそれぞれ作業分担国となり評価が進められ、日本からは農林水産省及び食品安全委員会がPeer Reviewerとして参加し、それぞれ残留性及び毒性の評価についてPeer Reviewを行った。2012年～2013年に、食品安全委員会、EFSAおよびEPAは、いずれも本剤のADI(CRfD)を0.012 mg/kg/dayと設定した。同時に、EFSAおよびEPAは本剤のARfDについては0.5 mg/kg/dayと設定した。

これらの海外国においては、単剤(500g/L SC)の他、プロチオコナゾール、ピリメタニル、テブコナゾール、トリフロキシストロビンの各殺菌剤との混合剤の開発が進められ、果樹類、ナッツ類、野菜類、いも類、豆類などの幅広い作物において登録が取得されている。

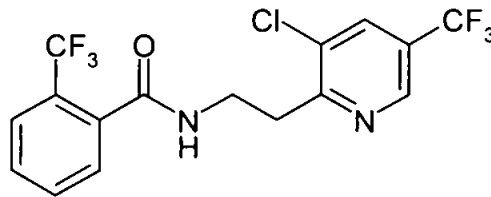
また、2010年にはFAO/WHO(JMPR)においてADIが0.01mg/kg/dayと評価されている。その他には、中国、韓国、フィリピン、タイ、ニュージーランド、ロシア、パナマ、メキシコ、チリおよびアフリカ諸国などにおいて登録が取得されている。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 フルオピラム (fluopyram) (ISO)
- 2) 別名 商品名 : オルフィン  
試験名 : AE C656948、BCF-061
- 3) 化学名 IUPAC :  
N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド  
N-{2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*o*-toluamide  
CAS :  
N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド  
N-[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

### 4) 構造式



- 5) 分子式  $C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$
- 6) 分子量 396.72
- 7) CAS No. 658066-35-4

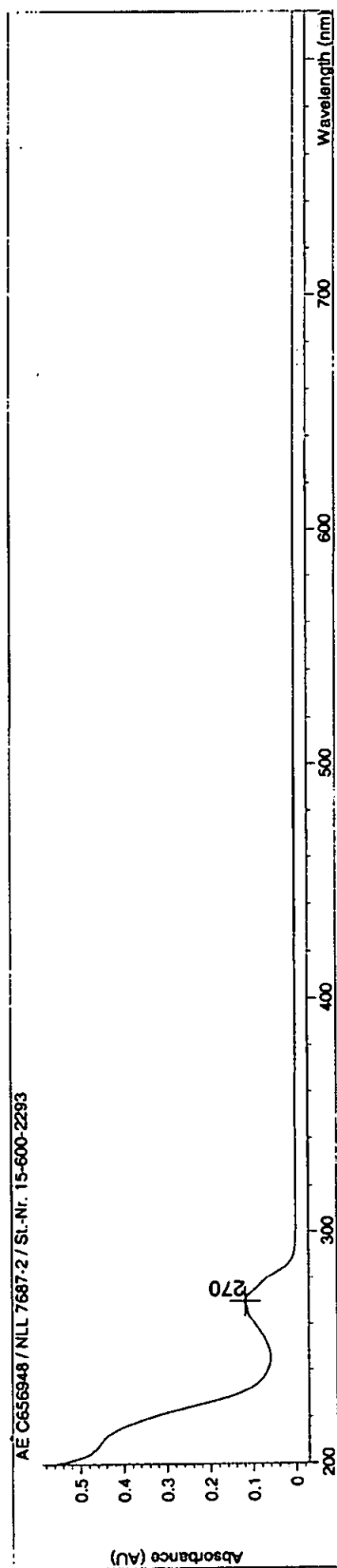
### 2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 白色粉末、ほぼ無臭  
[ 2007年、GLP ]
- 2) 密度 1.53 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)  
OECDテストガイドライン No.109 空気比較比重計法  
[ 2007年、GLP ]

- 3) 融点 117.5 °C  
OECDテストガイドライン No.102 示差走査熱量測定法  
[ 2007年、GLP]
- 4) 沸点 318-321 °Cで分解しながら沸騰  
OECDテストガイドライン No.103 示差走査熱量測定法  
[ 2007年、GLP]
- 5) 蒸気圧  $1.2 \times 10^{-6}$  Pa (20 °C) ,  $3.1 \times 10^{-6}$  Pa (25 °C)  $2.9 \times 10^{-4}$  Pa (50 °C)  
OECDテストガイドライン No.104 蒸気圧天秤法  
[ 2005年、GLP]
- 6) 溶解度 (水及び有機溶媒)
- 水 (20°C) 16 mg/L (蒸留水、pH6.7)  
15 mg/L (pH 4緩衝液)、16 mg/L (pH 7緩衝液)、15 mg/L (pH 9緩衝液)  
OECDテストガイドライン No.105 フラスコ法  
[ 2005年、GLP]
- 有機溶媒 (20°C)
- |            |          |
|------------|----------|
| ヘプタン       | 0.66 g/L |
| トルエン       | 62.2 g/L |
| ジクロロメタン    | >250 g/L |
| メタノール      | >250 g/L |
| アセトン       | >250 g/L |
| 酢酸エチル      | >250 g/L |
| ジメチルスルホキシド | >250 g/L |
- OECDテストガイドライン No.105 フラスコ法  
[ 2006年、GLP]
- 7) 解離定数 pH範囲2-12においてpKaは認められない。  
省略理由書、OECDテストガイドライン No.112 分光光度法  
[ 2007年、非GLP]
- 8) 分配係数 (n-オクタン/水)  $\log P_{ow} = 3.3$  (24°C)  
OECDテストガイドライン No.107 フラスコ振とう法  
[ 2006年、GLP]
- 9) 生物濃縮性 BCF<sub>ss</sub> 18 (魚体全体)  
[ 2008年、GLP]

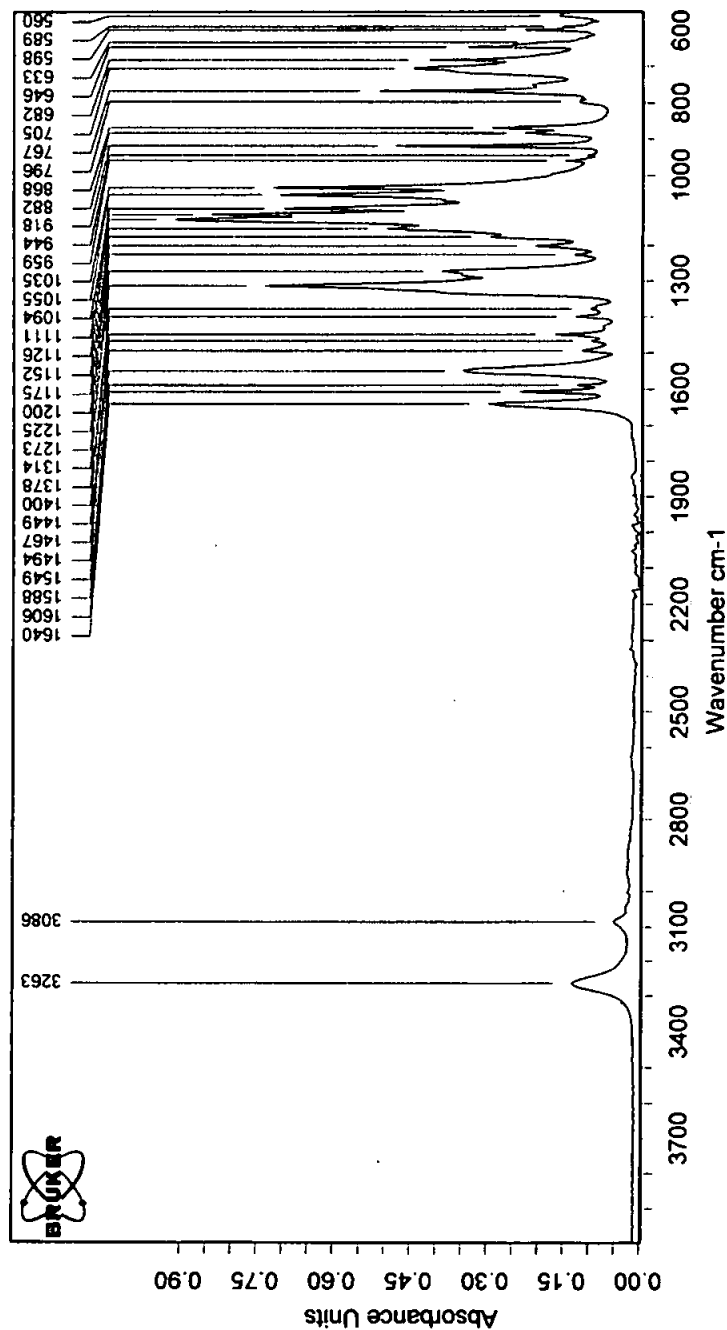
- 1 0) 土壌吸着性  $K_F^{ads} = 2.941-6.825 \text{ mL/g}$   
 $K_F^{ads}_{oc} = 233.2-399.7 \text{ mL/g}$  (20°C、5土壌)  
OECDテストガイドライン No.106  
[ 2005年、GLP]
- $K_F^{ads} = 14.464 \text{ mL/g}$   
 $K_F^{ads}_{oc} = 336 \text{ mL/g}$  (25°C、1土壌)  
OECDテストガイドライン No.106  
[ 2009年、GLP]
- 1 1) 加水分解性 安定 (pH 4、7及び9、50°C、5日間)  
OECDテストガイドライン No.111  
[ 2006年、GLP]
- 1 2) 水中光分解性  
緩衝液 (pH 7)  $t_{1/2} = 21.0-25.0 \text{ 日}$  (25°C、キノンランプ、516-521W/m<sup>2</sup>(290-800nm))  
 $t_{1/2} = 109.6-131.8 \text{ 日}$  (太陽光換算(東京、春季)、申請者が算出)  
12農産第8147号 水中光分解試験  
[ 2008年、GLP]
- 自然水  $t_{1/2} = 21.2 \text{ 日}$  (25°C、キノンランプ、851W/m<sup>2</sup>(300-800nm))  
 $t_{1/2} = 182.5 \text{ 日}$  (太陽光換算(東京、春季)、申請者が算出)  
US EPA, Subdivision N, 161-2  
[ 2007年、GLP]
- 1 3) 安定性  
熱安定性 300-395°Cで分解  
OECDテストガイドライン No.113 示差走査熱量測定法  
[ 2007年、GLP]
- 1 4) UV、IR、MS、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMRスペクトル 図1-5  
[ 2006年、GLP]

図1 UVスペクトル



測定機器： HP 8453  
測定溶液： アセトニトリル溶液  
スペクトルバンド幅： 1 nm  
測定温度： 室温  
測定範囲： 200-800 nm  
最大吸収波長： 270 nm  
モル吸光係数 ( $\epsilon$ )： 4577 L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

図2 IRスペクトル



測定機器 : Bruker Tensor 37

波長範囲 : 550-4000  $\text{cm}^{-1}$

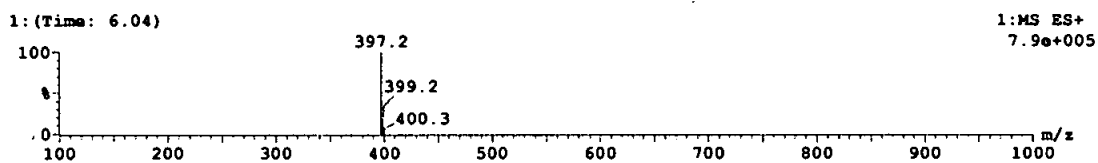
分解能 : 2  $\text{cm}^{-1}$

波長 ( $\text{cm}^{-1}$ )	結合	官能基
560/589/598/633	-	-
646/682	-	-
705	C-Cl + C-F	R-Cl + R-F
767	CH, 面外	o-二置換芳香環 + 三置換ピリジン
796	-	-
868	CH, 面外	三置換ピリジン
882	-	-
918	CH, 面外	o-二置換芳香環
944/959	-	-
1035	CH, 面内	o-二置換芳香環 + 三置換ピリジン
1055/1094/1111	-	-
1126	C-F	R-F
1152	CH, 面内	o-二置換芳香環
1175	C-N	R'-NH-R''
1200/1225	-	-
1273	CH, 面内	o-二置換芳香環
1314/1378/1400	-	-
1449	CH	R'-CH <sub>2</sub> -R''
1467	環	o-二置換芳香環 + 三置換ピリジン
1494/1549	-	-
1588	環	o-二置換芳香環 + 三置換ピリジン
1606	NH	R'-NH-R''
1640	C=O	R'-CO-R''
3086	CH	o-二置換芳香環 + 三置換ピリジン
3263	NH	R'-CO-R''



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

図3 LC-MSスペクトル



測定機器 : Waters ZMD MS

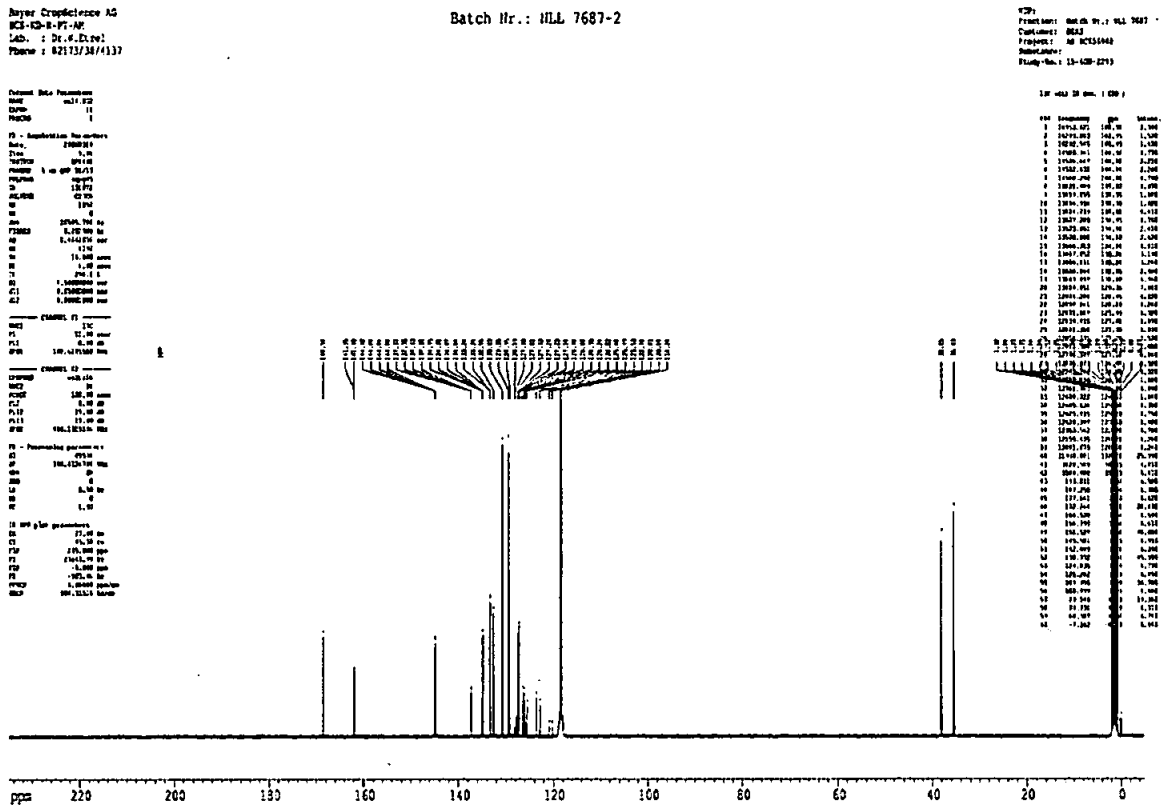
イオン源 : ESI Z-スプレー (正イオン化モード)

測定条件 : キャピラリー電圧3 kV、コーン電圧 20 V、測定範囲 100-1000 DA

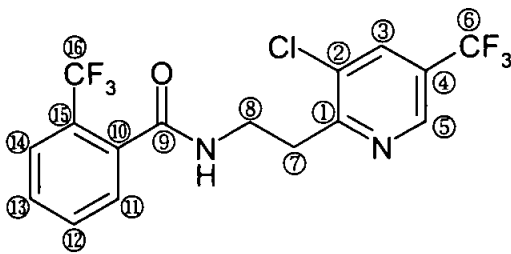
m/z値	帰属
397.2	[M+H] <sup>+</sup>



図5 <sup>13</sup>C-NMR スペクトル



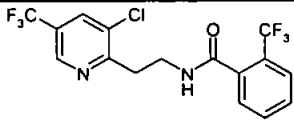
測定機器 : Bruker Avance 400  
 測定条件 : 40 mg / mL CD<sub>3</sub>CN (基準物質 : CD<sub>3</sub>CN)  
 周波数 : 100.61 MHz



化学シフト (ppm)	多重度 <sup>a)</sup>	帰属
161.9	S	①
132.6	S	②
134.9	D	③
126.2	S	④
144.9	D	⑤
124.1	S	⑥
35.4	T	⑦
38.1	T	⑧
168.5	S	⑨
137.3	S	⑩
129.4	D	⑪
133.3	D	⑫
130.7	D	⑬
127.3	D	⑭
127.5	S	⑮
124.9	S	⑯

a) S : 一重線、D : 二重線、T : 三重線

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	原体中の含有量(%)	
	一般名、略称、コード番号等	化学名				規格値	通常値
有効成分	フルオピラム AE C656948	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルアミド		$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$	396.72		
原体混在物							

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

#### 4. 製剤の組成

##### 1) オルフィン水和剤 (フロアブル)

フルオピラム	41.7 %
水、界面活性剤等	58.3 %

### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

フルオピラムは植物病原性糸状菌に抗菌活性を有する。すなわち子の子の菌類、不完全菌類に属する病原菌に殺菌スペクトラムを示す。以下の子の子の菌類及び不完全菌類に優れた効果を示すことが確認されているが、植物病原性ウイルスおよび細菌、また卵菌類、接合菌類、担子菌類に属する病原菌に対し、現在のところ抗ウイルス、抗菌活性は認められていない：

うどんこ病類 (*Sphaerotheca sp.*, *Podosphaera sp.*, *Uncinula sp.*, *Erysiphe sp.*, *Leveillula taurica*, *Oidium mangifera*)、灰色かび病 (*Botrytis cinerea*)、菌核病 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、灰星病 (*Monilinia sp.*)またはその他の病原菌 (*Venturia sp.*, *Helminthosporium sp.*, *Alternaria sp.*, *Colletotrichum sp.*, *Mycosphaerella fijiensis*) など。

#### 2. 作用機構

フルオピラムの作用点は、病原菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体Ⅱ)の阻害であると推定される。その結果、病原菌の生活環における主たる生育段階、すなわち孢子発芽、発芽管伸長、菌糸成長、孢子形成などが強く阻害されることが認められている。以上によりフルオピラムは、各種病原菌の成育の重要な段階に対して防除効果を発揮する。

#### 3. 作用特性と防除上の利点

果樹や野菜等におけるうどんこ病や灰色かび病等は作物の生産量及び品質を大きく損なうために問題となっている重要病害であるが、フルオピラムはこれらの病原菌に対して優れた効果を発揮する。

- 1) 各種病原菌に対する高い抗菌活性、優れた浸達性および移行性(導管を通じた上方移行)によって優れた予防効果を示す。
- 2) 広い殺菌スペクトルを有するため、各種病害に対しての同時防除が可能である。
- 3) 既存薬剤との交差抵抗性は認められておらず、QoI剤(ストロビルリン系)、酵素分泌阻害剤(アニリノピリミジン系)、脱メチル化酵素阻害剤(DMI剤)、エルゴステロール合成阻害剤(アゾール系)、有糸核分裂阻害剤(ベンズイミダゾール系)に耐性を獲得した菌に対しても有効である。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

オルフィンフロアブル(フルオピラム 41.7%)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	フルオピラム を含む農薬の 総使用回数
りんご	黒星病 モリニア病	4000 倍	200~700 L/10a	収穫 7 日 前まで	3 回 以内	散布	3 回以内
なし	黒星病 黒斑病			収穫前日 まで			
もも	黒星病						
ネクタリン							
小粒核果類	灰星病						
おうとう							
ぶどう	灰色かび病	収穫 14 日 前まで					
豆類(種実、 ただし、 らっかせいを除く)	菌核病 灰色かび病	2000 倍	100~150 L/10a	収穫 7 日 前まで	3 回 以内	散布	3 回以内
はくさい	白斑病 黒斑病			収穫 14 日 前まで			
レタス	菌核病						
リーフレタス				灰色かび病			
たまねぎ	灰色かび病 灰色腐敗病			収穫前日 まで			
いちご	灰色かび病 うどんこ病						
キャベツ	菌核病	収穫 7 日 前まで					

オルフィンプラスフロアブル(フルオピラム 17.7%)

作物名	適用病害虫	希釈 倍数	使用液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	テブコナゾール を含む農薬の 総使用回数	フルオピラム を含む農薬の 総使用回数
りんご	うどんこ病 黒点病 黒星病 赤星病 斑点落葉病 モニリア病	3000倍	200~700L /10a	収穫 7日前 まで	3回 以内	散布	3回以内	3回以内
なし	黒星病 黒斑病 赤星病 輪紋病			収穫 前日 まで				
もも	灰星病 黒星病			収穫 前日 まで				
ネクタリン								
うめ								
小粒核果類 (うめを除く)	灰星病			収穫 14日前 まで				
おうとう								
ぶどう	灰色かび病 うどんこ病 晩腐病							

2. 使用上の注意事項

オルフィンフロアブル(フルオピラム 41.7%)

- (1) 使用に際しては容器をよく振ること。
- (2) 使用液量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
- (3) 調製した薬液は、調製した当日に使い切ること。
- (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (5) りんごに使用する場合、品種「つがる」は開花期までの散布で果そう葉に褐点を生ずる恐れがあるので注意すること。
- (6) 適用作物群に属する作物またはその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (7) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。



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

オルフィンプラスフロアブル(フルオピラム 17.7%)

- (1) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
  - (2) 使用量に合わせて薬液を調製し、使いきること。
  - (3) 使用液量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び散布方法に合わせて調節すること。
  - (4) はくさい、だいこんに対して薬害を生じる恐れがあるので、付近にある場合はかからないよう注意すること。
  - (5) りんごに使用する場合、品種「つがる」は開花期までの散布で果そう葉に褐点を生じる恐れがあるので注意すること。
  - (6) ぶどうに使用する場合、大豆大より後での散布は、果粉が溶脱する恐れがあるので使用を避けること。
  - (7) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
  - (8) 適用作物群に属する作物またはその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
  - (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨この登録に係る使用方法では該当がない。

## V. 残留性

### 1. 作物残留試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

公的分析機関：

試料をアセトニトリル-水で抽出し、C<sub>18</sub> ミニカラムまたはグラファイトカーボンミニカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)で測定する。

社内分析機関：

親化合物；試料をアセトニトリルで抽出後、ヘキサンに転溶する。アセトニトリル分配及びPSA ミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)で測定する。

#### 2) 分析対象の化合物

##### フルオピラム

化学名：N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジン]エチル}- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：396.72

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

3) 残留試験結果

① フルオピラムの分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルオピラム		フルオピラム	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品分析センター		(株)化学分析コンサルタント	
日本なし (露地・無袋) (果実) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 500L/10a 散布	石川県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.97	0.92	0.77	0.76
			3	7	0.62	0.60	0.51	0.50
			3	14	0.53	0.52	0.44	0.44
			3	28	0.36	0.36	0.27	0.27
			3	42	0.21	0.21	0.18	0.18
	三重県 農業研究 所園芸研 究課	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	1	0.99	0.95	1.07	1.05	
		3	7	0.90	0.88	0.59	0.58	
		3	14	0.58	0.58	0.63	0.63	
		3	28	0.47	0.47	0.34	0.34	
		3	42	0.31	0.30	0.21	0.21	
もも (露地・無袋) (果肉) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	新潟県 農業総合 研究所 園芸研究 センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.05	0.04	0.07	0.07
			3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
			3	28	0.08	0.08	0.07	0.07
			3	42	0.05	0.04	0.07	0.07
	和歌山県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	1	0.18	0.18	0.21	0.20	
		3	7	0.17	0.17	0.18	0.18	
		3	14	0.16	0.16	0.15	0.15	
		3	28	0.19	0.18	0.17	0.16	
		3	42	0.07	0.07	0.03	0.03	
もも (露地・無袋) (果皮) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	新潟県 農業総合 研究所 園芸研究 センター	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	1	8.08	7.80	4.99	4.97
			3	7	3.64	3.64	2.43	2.42
			3	14	2.00	1.98	1.86	1.80
			3	28	2.70	2.66	1.32	1.30
			3	42	1.81	1.80	0.95	0.94
	和歌山県 植物防疫 協会	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		3	1	6.89	6.80	5.63	5.56	
		3	7	7.50	7.50	6.15	6.14	
		3	14	4.05	3.98	2.37	2.35	
		3	28	3.69	3.52	4.83	4.72	
		3	42	0.77	0.76	0.30	0.30	

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルオピラム		フルオピラム	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品分析センター		(株)化学分析コンサルタント	
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	青森県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01		
			3	1	0.51	0.50		
			3	7	0.38	0.38		
			3	14	0.42	0.42		
			3	28	0.23	0.22		
			3	42	0.04	0.04		
	長野県 植物防疫 協会 須坂 研究所	0	-	<0.01	<0.01			
		3	1	2.45	2.42			
		3	7	1.73	1.70			
		3	14	1.37	1.35			
		3	28	0.23	0.23			
		3	42	0.18	0.18			
すもも (露地・無袋) (果実) 平成19年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	日本植物 防疫協会 研究所 山梨 試験地	0	-			<0.01	<0.01
			3	1			0.23	0.23
			3	7			0.17	0.17
			3	14			0.19	0.18
			3	28			0.08	0.08
			0	-			<0.01	<0.01
	長野県 植物防疫 協会 須坂 研究所	0	-	<0.01			<0.01	
		3	1	0.41			0.40	
		3	7	0.17			0.16	
		3	14	0.38			0.38	
		3	28	0.14			0.14	
		0	-	<0.01			<0.01	
おうとう (施設・無袋) (果実) 平成19年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	日本植物 防疫協会 研究所 秋田 試験地	0	-	<0.01	<0.01		
			3	1	1.16	1.14		
			3	7	0.81	0.80		
			3	14	1.03	1.02		
			3	28	0.21	0.20		
			0	-	<0.01	<0.01		
	長野県 植物防疫 協会 須坂 研究所	0	-	<0.01	<0.01			
		3	1	1.69	1.64			
		3	7	2.17	2.10			
		3	14	0.69	0.66			
		3	28	0.10	0.10			
		0	-	<0.01	<0.01			
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) (果実) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 300L/10a 散布	石川県 植物防疫 協会	0	-	<0.01	<0.01		
			3	1	0.40	0.40		
			3	7	0.72	0.70		
			3	14	0.56	0.56		
			3	28	0.24	0.24		
			3	42	0.32	0.32		
ぶどう (テラウェア) (施設・無袋) (果実) 平成21年度	三重県 農業 研究所 伊賀農業 研究室	0	-	<0.01	<0.01			
		3	1	3.55	3.55			
		3	7	3.40	3.29			
		3	14	1.65	1.64			
		3	28	2.07	2.06			
		3	42	1.58	1.54			

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					フルオピラム		フルオピラム		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財)日本食品分析センター		(株)化学分析コンサルタント		
りんご (露地・無袋) (果実)  平成20年度 平成21年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	岩手県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	0.60	0.58	0.68	0.66	
			3	7	0.39	0.38	0.33	0.32	
			3	14	0.47	0.47	0.42	0.40	
			3	28	0.30	0.29	0.22	0.22	
			3	42	0.21	0.21	0.20	0.20	
	平成20年度 平成21年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 500L/10a 散布	福島県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	0.77	0.76	0.87	0.86
				3	7	0.42	0.42	0.37	0.37
				3	14	0.33	0.32	0.26	0.26
うめ (露地・無袋) (果実)  平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 400L/10a 散布	福井県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	1.57	1.52	1.58	1.58	
			3	7	0.95	0.94	1.01	1.00	
			3	14	0.57	0.56	0.65	0.64	
			3	28	0.53	0.52	0.48	0.47	
			3	42	0.17	0.16	0.15	0.15	
	平成20年度	フロアブル (41.7%)  4000倍 420L/10a 散布	奈良県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	1	1.27	1.26	1.97	1.90
				3	7	0.87	0.84	1.02	0.98
				3	14	0.54	0.53	0.71	0.70
たまねぎ (露地) (鱗茎)  平成22年度	フロアブル (41.7%)  2000倍 200L/10a 散布	北海道 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			平成22年度	フロアブル (41.7%)  2000倍 197L/10a 散布	日本植物 防疫協会 研究所	0	—	<0.01	<0.01
	3	1				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	3				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	7				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					フルオピラム		フルオピラム			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
					(財)日本食品分析センター		(株)化学分析コンサルタント			
だいず (露地) (乾燥子実) 平成19年度	フロアブル (41.7%)  2000倍 200L/10a 散布	北海道 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	7	0.09	0.08	0.07	0.07		
			3	14	0.03	0.03	0.03	0.03		
			3	21	0.08	0.08	0.06	0.06		
			3	35	0.24	0.24	0.19	0.18		
	岐阜県 植物防疫 協会	0	—	0.04	0.04	0.03	0.03			
		3	7	0.24	0.24	0.18	0.18			
		3	14	0.52	0.51	0.42	0.42			
		3	21	0.88	0.84	0.66	0.65			
		3	35	0.77	0.74	0.60	0.60			
だいず (露地) (乾燥子実) 平成20年度	フロアブル (41.7%)  2000倍 200L/10a 散布	北海道 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	7	0.14	0.14	0.11	0.11		
			3	21	0.02	0.02	0.02	0.02		
			3	35	0.21	0.20	0.20	0.20		
			3	49	0.33	0.33	0.29	0.28		
	福井県 植物防疫 協会	3	63	0.36	0.35	0.29	0.29			
		0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
		3	7	0.03	0.03	0.02	0.02			
		3	21	0.25	0.24	0.18	0.18			
		3	35	1.09	1.09	0.87	0.86			
		3	49	0.91	0.88	0.64	0.64			
		3	63	0.24	0.24	0.19	0.19			
		だいず (露地) (乾燥子実) 【GLP】 平成26年度	フロアブル (41.7%) 2000倍 200L/10a 散布	北海道植 物防疫協 会	0	—	/	/	<0.01	<0.01
					3	7			0.08	0.08
3	28				0.09	0.09				
3	35				0.30	0.29				
3	49				0.48	0.48				
3	81		0.06	0.06						
フロアブル (41.7%) 2000倍 177-229L/10a 散布	日本植物 防疫協会 茨城研究 所		0	—	<0.01	<0.01				
			3	7	<0.01	<0.01				
			3	21	<0.01	<0.01				
			3	28	<0.01	<0.01				
		3	35	<0.01	<0.01					
3	49	0.04	0.04							
3	63	0.34	0.34							
3	80	0.19	0.18							

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルオピラム		フルオピラム	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品分析センター		(株)化学分析コンサルタント	
あずき (露地) (乾燥子実)  平成 19 年度	フロアブル (41.7%)  2000 倍 200L/10a 散布	北海道 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	0.07	0.07	0.08	0.08
			3	14	0.20	0.20	0.19	0.19
			3	21	0.43	0.42	0.43	0.42
			3	35	0.35	0.34	0.33	0.33
	滋賀県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	7	0.03	0.03	0.03	0.03	
		3	14	0.06	0.06	0.05	0.04	
		3	21	0.16	0.16	0.15	0.15	
		3	35	0.12	0.12	0.11	0.11	
あずき (露地) (乾燥子実) 【GLP】  平成 26 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 197L/10a 散布	日本植物 防疫協会 茨城研究 所	0	—	/	/	<0.01	<0.01
			3	7			0.03	0.03
			3	14			0.09	0.09
			3	21			0.14	0.14
			3	28			0.14	0.14
			3	35			0.14	0.14
			3	49			0.06	0.06
	フロアブル (41.7%) 2000 倍 222L/10a 散布	日本植物 防疫協会 千葉試験 場	0	—			<0.01	<0.01
			3	7			0.04	0.04
			3	14			0.07	0.07
			3	21			0.12	0.12
			3	28			0.10	0.10
			3	35			0.08	0.08
			3	49			0.06	0.06
はくさい (露地) (茎葉) 【GLP】  平成 22 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 285L/10a	日本植物 防疫協会 高知 試験場	0	-	/	/	<0.01	<0.01
			3	3			2.56	2.52
	3	7	1.93	1.86				
	3	14	0.32	0.31				
	3	21	0.30	0.30				
	282L/10a	日本植物 防疫協会 宮崎 試験場	0	-			<0.01	<0.01
			3	3			3.50	3.41
	フロアブル (41.7%) 2000 倍 231L/10a	日本植物 防疫協会 宮崎 試験場	3	7			3.74	3.64
			3	14			2.24	2.18
	230L/10a	3	21	1.87			1.84	

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルオピラム		フルオピラム	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(株)日曹分析センター			
レタス (施設) (茎葉) 【GLP】 平成23年度	フロアブル (41.7%) 2000倍 212L/10a 散布	群馬県 植物防疫 協会	0	—	/	<0.01	<0.01	
			3	1		12.0	12.0	
			3	7		4.79	4.73	
			3	14		6.39	6.34	
			3	21		2.40	2.40	
	フロアブル (41.7%) 2000倍 286L/10a 散布	長野県 植物防疫 協会 南信 研究所	0	—		<0.01	<0.01	
			3	1		3.09	3.04	
			3	7		3.55	3.50	
			3	14		0.50	0.49	
			3	21		0.09	0.09	
					(株)化学分析コンサルタント			
リーフレタス (施設) (茎葉) 平成23年度	フロアブル (41.7%) 2000倍 200L/10a 散布	福井県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01		
			3	1	7.05	6.96		
			3	7	3.23	3.20		
			3	14	0.17	0.17		
			3	21	0.07	0.06		
	フロアブル (41.7%) 2000倍 150L/10a 散布	岐阜県 植物防疫 協会	0	—	<0.01	<0.01		
			3	1	21.5	21.2		
			3	7	14.7	14.1		
			3	14	4.92	4.73		
			3	21	1.12	1.10		
					(株)日曹分析センター			
いちご (施設) (果実) 【GLP】 平成23年度	フロアブル (41.7%) 2000倍 200L/10a 散布	日本植物 防疫協会 茨城 研究所	0	—	<0.01	<0.01		
			3	1	2.93	2.86		
			3	3	2.23	2.21		
			3	7	2.01	2.00		
			3	14	1.12	1.10		
			3	28	0.41	0.40		
			フロアブル (41.7%) 2000倍 179L/10a 散布	日本植物 防疫協会 高知 試験場	0	—	<0.01	<0.01
					3	1	1.99	1.89
	3	3			1.74	1.68		
	3	7			0.95	0.94		
	3	14			0.65	0.64		
	3	28			0.20	0.20		



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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
					フルオピラム		
					最高値	平均値	
					(株)日曹分析センター		
キャベツ (露地) (葉球) 【GLP】  平成 24 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 200L/10a 散布	青森県 植物防疫 協会	0	—		<0.01	<0.01
			3	1		0.94	0.93
			3	3		0.22	0.22
			3	7		0.20	0.20
			3	14		0.15	0.15
			3	21		0.06	0.06
			3	21		0.06	0.06
	フロアブル (41.7%) 2000 倍 275L/10a  276L/10a 散布	日本植物 防疫協会 高知 試験場	0	—		<0.01	<0.01
			3	1		2.23	2.20
			3	3		1.48	1.44
			3	7		1.38	1.38
			3	14		0.23	0.22
			3	14		0.23	0.22
			3	21		0.24	0.24

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

② 代謝物の分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関



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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 または使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)	
					公的分析機関	社内分析機関

## 2. 家畜残留及び代謝試験

### ① 泌乳牛における残留性

試験実施機関：

報告書作成年：2008年【GLP】

#### (1) 試験の概要

被験物質をゼラチンカプセルに充填し、一群3頭(ただし、0mg/kg 飼料群は1頭、100mg/kg 飼料群は2頭)の乳牛に0、1.0、10、30、100 mg/kg 飼料の投与量(各々0、1.5、14.4、44.1、133.1 mg/kg 乾餌/日)で29日間連続投与した。投与は午後の搾乳後に行い、搾乳は午前と午後の1日2回行った。

投与期間終了後に乳牛を屠殺し、臓器・組織を採取した。

分析法(分析法 01061)：採取した組織試料は(脂肪試料のみドライアイスと共に)、肉挽き器を用いて細切した。アセトニトリル/水混液で抽出し、Mega Bond Elute-C18カートリッジで精製し、更にメタノール/水混液で希釈後、LC-MS/MSにより分析した。採取した乳汁試料も同様に抽出、精製後、LC-MS/MSによる分析を行った。

#### (2) 分析対象の化合物

##### フルオピラム[P]

化学名：N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha, \alpha, \alpha$ -  
トリフルオロ-*o*-トルアミド

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：396.72

##### ベンズアミド体[M21]

化学名：2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO

分子量：189.1

換算係数：2.10

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

(3) 乳汁における残留結果

試験施設：

(Germany, 2008, GLP)

搾乳日 (日)	平均残留濃度(mg/kg)														
	0 mg/kg 投与群			1.0 mg/kg 投与群			10 mg/kg 投与群			30 mg/kg 投与群			100 mg/kg 投与群		
	フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]	
1	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOQ	0.01		0.02	0.03		0.09	0.08	
2	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		0.01	0.05		0.05	0.13		0.13	0.34	
4	<LOD	<LOD		<LOD	0.01		0.01	0.12		0.05	0.33		0.16	0.81	
8	<LOD	<LOD		<LOD	0.02		0.01	0.19		0.03	0.55		0.11	1.8	
10	<LOD	<LOD		<LOD	0.02		0.01	0.19		0.03	0.54		0.09	1.5	
13	<LOD	<LOQ		<LOD	0.02		0.01	0.21		0.03	0.53		0.08	1.6	
17	<LOD	<LOQ		<LOD	0.02		<LOQ	0.22		0.02	0.53		0.08	1.7	
21	<LOD	<LOQ		<LOD	0.04		0.01	0.24		0.02	0.45		0.10	1.2	
24	<LOD	<LOQ		<LOD	0.02		0.01	0.25		0.05	0.52		0.12	1.3	
26	<LOD	<LOQ		<LOD	0.02		<LOQ	0.23		0.03	0.65		0.11	1.3	
29	<LOD	<LOQ		<LOD	0.02		<LOQ	0.25		0.03	0.56		0.10	1.4	

<LOQ：定量限界以下。フルオピラム[P]及びベンズアミド体[M21]は 0.01 mg/kg

<LOD：検出限界以下。フルオピラムは 0.003 ppm、ベンズアミドは 0.001 ppm

(4) 臓器・組織における残留結果

臓器・組織	平均残留濃度	
	フルオピラム[P]	ベンズアミド体[M21]
0 mg/kg 投与群		
腎周囲脂肪	<LOD	<LOQ
腸間膜脂肪	<LOD	<LOQ
皮下脂肪	<LOD	<LOQ
肝臓	<LOD	<LOQ
筋肉	<LOD	<LOQ
腎臓	<LOD	<LOQ
1.0 mg/kg 投与群		
腎周囲脂肪	<LOQ	<LOQ
腸間膜脂肪	<LOQ	<LOQ
皮下脂肪	<LOQ	<LOQ
肝臓	0.25	0.10
筋肉	<LOD	0.02
腎臓	<LOD	0.03
10 mg/kg 投与群		
腎周囲脂肪	0.04	0.18
腸間膜脂肪	0.04	0.16
皮下脂肪	0.04	0.18
肝臓	0.71	1.2
筋肉	<LOQ	0.29
腎臓	<LOQ	0.28
30 mg/kg 投与群		
腎周囲脂肪	0.25	0.27
腸間膜脂肪	0.25	0.26
皮下脂肪	0.25	0.37
肝臓	2.1	2.8
筋肉	0.02	0.60
腎臓	0.03	0.72
100 mg/kg 投与群		
腎周囲脂肪	0.49	0.85
腸間膜脂肪	0.69	0.72
皮下脂肪	0.57	1.0
肝臓	4.0	6.9
筋肉	0.03	1.4
腎臓	0.07	1.6

<LOQ：定量限界以下。フルオピラム[P]及びベンズアミド体[M21]は 0.01 mg/kg

<LOD：検出限界以下。フルオピラムは 0.003 ppm、ベンズアミドは 0.001 ppm

② 採卵鶏における残留性

試験実施機関：

報告書作成年：2008年【GLP】

(1) 試験の概要

1群12羽(コントロール試験のみ9羽)の採卵鶏(*Gallus gallus domesticus*, 約20週齢)に、被験物質0、0.05、0.50、1.5、5.0ppmを含む飼料(各々0、0.05、0.49、1.6、4.8mg a.i./kg 餌)を28日間連続投与した。投与期間中1日1回採卵をし、投与後0、1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26、28日後の鶏卵について被験物質及びその代謝物の残留濃度を分析した。投与期間終了後に採卵鶏を屠殺し、臓器・組織(皮膚、筋肉、及び肝臓)を採取し、残留濃度を分析した。

分析方法(分析法 01061)：試料をアセトニトリル/水混液を用いて抽出した。抽出液を Mega Bond Elut-C18 カートリッジを用いて精製、メタノール/水混液で希釈し、HPLC-MS/MS に供試した。

(2) 分析対象の化合物

フルオピラム[P]

化学名：N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha, \alpha, \alpha$ -  
トリフルオロ-*o*-トルアミド

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：396.72

ベンズアミド体[M21]

化学名：2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO

分子量：189.1

換算係数：2.10

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

(3) 鶏卵における残留結果

試験施設：

(Germany, 2008, GLP)

採卵日 (日)	平均残留濃度(mg/kg)														
	0 ppm 投与群			0.05 ppm 投与群			0.5 ppm 投与群			1.5 ppm 投与群			5.0 ppm 投与群		
	フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]		フルオ ピラム [P]	ベンズ アミド 体[M21]	
0	<LOD	<LOD		<LOD	<LOD		<LOD	<LOD		<LOD	<LOD		<LOD	<LOD	
1	<LOD	<LOD		<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.01		<LOD	0.02	
2	<LOD	<LOD		<LOD	<LOD		<LOD	0.01		<LOD	0.03		<LOD	0.10	
5	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.04		<LOD	0.10		<LOD	0.36	
7	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.05		<LOD	0.13		<LOD	0.45	
9	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.06		<LOD	0.15		<LOD	0.50	
12	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.07		<LOD	0.17		<LOQ	0.59	
14	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.06		<LOD	0.17		<LOQ	0.56	
16	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.06		<LOD	0.18		<LOQ	0.63	
21	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.08		<LOD	0.22		<LOD	0.72	
23	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.07		<LOD	0.20		<LOD	0.70	
26	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.07		<LOD	0.20		<LOD	0.70	
28	<LOD	<LOD		<LOD	<LOQ		<LOD	0.08		<LOQ	0.21		<LOD	0.72	

<LOQ：定量限界以下。フルオピラム[P]及びベンズアミド体[M21]は 0.01 mg/kg

<LOD：検出限界以下。フルオピラムは 0.003 ppm、ベンズアミドは 0.001 ppm

(4) 臓器・組織残留結果

組織・臓器	平均残留濃度(mg/kg)	
	フルオピラム[P]	ベンズアミド体[M21]
0 ppm 投与群		
皮膚	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD
0.05 ppm 投与群		
皮膚	<LOD	<LOQ
肝臓	<LOD	0.01
筋肉	<LOD	<LOQ
0.5 ppm 投与群		
皮膚	<LOD	0.04
肝臓	<LOD	0.16
筋肉	<LOD	0.03
1.5 ppm 投与群		
皮膚	<LOD	0.10
肝臓	<LOD	0.41
筋肉	<LOD	0.09
5.0 ppm 投与群		
皮膚	<LOD	0.41
肝臓	<LOD	1.4
筋肉	<LOD	0.29

<LOQ : 定量限界以下。フルオピラム[P]及びベンズアミド体[M21]は 0.01 mg/kg

<LOD : 検出限界以下。フルオピラムは 0.003 ppm、ベンズアミドは 0.001 ppm



### 3. 家畜代謝試験

#### ① 泌乳山羊における吸収、分布、代謝及び排泄

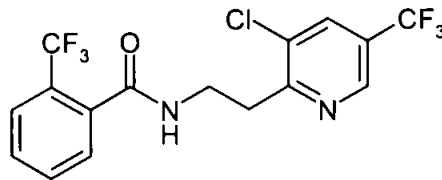
試験実施機関：

報告書作成年：2008年[GLP対応]

#### 供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式；



化学名；

N-(2-{3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル}エチル)-α,α,α-トリフルオロ-ortho-トルアミド

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

#### 【方法】

##### 1. 供試動物

1頭の泌乳山羊(Bunte deutsche Edelziege系統、月齢：32、投与開始時の体重：34.59kg)を8日間馴化後、実験に供した。

##### 2. 投与

投与用量は1回あたり1.91mg/kg体重に設定した。この投与用量は、試験期間中の摂餌量から、餌中濃度にして46.26ppmに相当した。供試標識化合物と非標識化合物を混合して1.98 MBq/mgの比放射能に希釈した後、設定用量が投与できるように、適切な量(66mg)をゼラチンカプセルに秤量した。投与は1日1回(午前の搾乳後)とし、24時間間隔で5日間連続して強制経口投与した。

##### 3. 試料採取及び放射能量の測定

最終投与24時間後(投与開始120時間後)までの複数時点に血漿、乳汁、尿及び糞を採取し(表1参照)、最終投与24時間後の屠殺後に臓器・組織を採取し、各試料の放射能残留量を測定した。試料採取の方法を以下に示す。

#### 血漿(血液)

ヘパリン処理したキャピラリーを用いて血液を採取し、遠心分離により血漿と血球を分離後、血漿中放射能量を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

#### 乳汁

毎日、午前及び午後に搾乳した。午前は各投与の直前(投与開始24、48、72、96時間後)及び屠

殺直前(投与開始120時間後)に、午後は各投与の8時間後(投与開始8、32、56、80、104時間後)に搾乳した。乳汁はその一部をLSCで放射エネルギー測定した。

#### 尿及び糞

尿はドライアイスで冷却しながら採取し、その一部をLSCで放射エネルギー測定した。糞は採取後に水を加えて均質化し、その一部を燃焼分析して生じた $^{14}\text{CO}_2$ を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。

#### 臓器・組織

最終投与24時間後に動物を屠殺し、解剖後、筋肉(腿及び腰)、脂肪(網内及び腎)、肝臓(胆嚢を含まない)、腎臓及び胆嚢を採取した。胆嚢から胆汁を採取し、胆汁を冷凍保存した(分析には用いなかった)。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓は半冷凍状態で肉挽きした後、その一部を燃焼分析し、生じた $^{14}\text{CO}_2$ を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。

表1、試料採取時期

試料	採取時期 (投与開始後経過時間)
血漿(血液)	0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24、32、48、56、72、80、96、104 及び 120 時間後
乳汁	8、24、32、48、56、72、80、96、104 及び 120 時間後
尿	24、48、72、96 及び 120 時間後
糞	24、48、72、96 及び 120 時間後

#### 4. 抽出及び分析

代謝物の分析には、乳汁(120時間後まで)、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、尿(120時間後まで)及び糞(120時間後まで)を用いた。尿は試料調製せずに、各採取時の試料を直接HPLC分析した。乳汁は午前と午後の搾乳分に分けて各採取時の試料の25%ずつを混合し、筋肉は各採取部位の8%ずつを混合し、脂肪は各採取部位の10%ずつを混合し、糞は各採取時の試料の10%ずつを混合し、それぞれ抽出した。尿以外の試料の抽出及び精製の方法、並びに分析の方法を以下に示す。

##### (1) 抽出及び精製

##### 乳汁、筋肉、肝臓、腎臓及び糞

以下のとおり各試料を抽出した。抽出液をあわせてC18カラムに加え、ACN/水混液(8:2, v/v)で溶出後に濃縮し、HPLC分析の試料とした。

乳汁 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で3回抽出

筋肉 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で2回、次いでACN/水混液(6:4, v/v)で1回抽出

肝臓 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で3回抽出

腎臓 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で3回抽出

糞 ; ACN/水混液(6:3, v/v)で1回、次いでACN/水混液(1:1, v/v)で1回、ACN/水混液(8:2, v/v)で1回抽出

筋肉、肝臓及び腎臓については、上記抽出後の残留物をさらにACN/水混液(1:1, v/v)で1回マイクロウェーブ抽出(120°C)し、抽出液を濃縮し、HPLC分析した。

##### 脂肪

n-ヘプタンと混合後にACN/水混液(8:2, v/v)を加えて抽出し、ACN/水抽出液、ヘプタン層及び未抽出残留物に分離した。残留物はn-ヘプタン及びACN/水混液(8:2, v/v)を用いて同じ方法で

もう1回抽出した。ACN/水抽出液をあわせて上記と同様にC18カラム精製及び濃縮し、HPLC分析した。

(2) 代謝物の分析

分析試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。午前または午後に搾乳した乳汁から親化合物及び一部の代謝物を単離してLC-MS/MSにより同定すると共に、HPLCクロマトグラフィーにより同定した。乳汁以外の試料中の代謝物はHPLCクロマトグラフィーにより同定した。

【結果】

1. 臓器・組織中の残留量及び排泄量 (表2)

臓器・組織、乳汁、尿及び糞から総投与量の93.46%が回収された。未回収の約6.5%は腸管に残留する(未排泄)と推定された。尿及び糞中にはそれぞれ総投与量の52.62%及び35.69%が排泄された。乳汁中の割合は0.56%と低かった。臓器・組織のうち、肝臓から最高濃度が検出された(8.379mg/kg)。次いで腎臓中の残留量(2.295mg/kg)が高く、次いで筋肉(0.737 mg/kg)、脂肪(0.399mg/kg)の順となった。これらを合計した臓器・組織における残留量は総投与量の4.58%であった。

表2、放射能回収量及び残留量

試料	総投与量に対する割合(%)	総放射能残留量(mg/kg)
筋肉	2.31 <sup>a)</sup>	0.737 <sup>b)</sup> (腿 : 0.739、腰 : 0.711)
脂肪	0.50 <sup>a)</sup>	0.399 <sup>b)</sup> (網内 : 0.395、腎 : 0.407)
肝臓	1.71	8.379
腎臓	0.07	2.295
臓器・組織の合計	4.58	
乳汁	0.56 <sup>c)</sup>	0.259 <sup>d)</sup>
尿 (漏斗洗浄液を含む)	52.62 <sup>c)</sup>	29.717 <sup>d)</sup>
糞	35.69 <sup>c)</sup>	7.258 <sup>d)</sup>
尿及び糞の合計	88.31	
合計	93.46	

<sup>a)</sup> 筋肉量及び脂肪量がそれぞれ体重の30%及び12%と仮定して算出。

<sup>b)</sup> 2種類の採取部位の平均値。 <sup>c)</sup> 120時間後までの累積値。 <sup>d)</sup> 120時間後までの平均値。

2. 血漿中放射能濃度及び乳汁中放射能濃度 (表3)

血漿中放射能濃度は試験期間中に一定に達することは無く、最終投与24時間後に最高0.720mg/kgであった。血漿中濃度は各投与後8時間で増加し、その後の16時間でわずかに増減した。従って、投与放射能の吸収の持続及び緩やかな排泄が示唆された。

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

乳汁中放射能濃度は投与開始8時間後の0.045mg/kgから最終投与24時間後の0.454mg/kgまで増加し、血漿中放射能濃度と同様に試験期間中に一定に達することは無かった。

表3、血漿及び乳汁中放射能濃度

投与開始後 経過時間 [時間]	血漿中放射能濃度 [mg/kg]	乳汁中放射能濃度 [mg/kg]
0.25	0.012	-
0.5	0.016	-
1	0.054	-
2	0.098	-
3	0.112	-
4	0.107	-
6	0.113	-
8	0.117	0.045
24	0.189	0.091
32	0.348	0.170
48	0.364	0.223
56	0.473	0.257
72	0.459	0.290
80	0.577	0.317
96	0.629	0.384
104	0.716	0.420
120	0.720	0.454

- : 採取せず。

### 3. 代謝

#### (1) 乳汁の分析結果 (表4)

未変化の親化合物[P]は乳汁中放射能の0.7-1.7%(0.002-0.004mg/kg)と少量であった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、88.4-89.2%(0.202-0.246mg/kg)に相当した。

表 4、乳汁中代謝物

	乳汁(午前)		乳汁(午後)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フオピラム [P]	0.7	0.002	1.7	0.004
ベンズアミド体[M21]	89.2	0.246	88.4	0.202

(2) 臓器・組織の分析結果 (表 5)

筋肉

未変化の親化合物[P]は検出されなかった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、筋肉中放射能の97.6%(0.719 mg/kg)に相当した。

脂肪

未変化の親化合物[P]は脂肪中放射能の18.2%(0.073mg/kg)であった。ベンズアミド体[M21]が最も多く検出され、49.1%(0.196mg/kg)に相当したが、筋肉等に比べてその割合は低かった。

肝臓

未変化の親化合物[P]は肝臓中放射能の0.6%

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

(0.047mg/kg)であった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、82.8%(6.941mg/kg)に相当した。

### 腎臓

未変化の親化合物[P]は腎臓中放射能の0.4% (0.009mg/kg)であった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、77.1%(1.769mg/kg)に相当した。

表 5、臓器・組織中代謝物

	筋肉		脂肪		肝臓		腎臓	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フルオビラム [P]			18.2	0.073	0.6	0.047	0.4	0.009
ベンズアミド体[M21]	97.6	0.719	49.1	0.196	82.8	6.941	77.1	1.769

空欄：検出されず。

(3) 排泄物の分析結果 (表6)

尿

量の0.10%と少量であった。

未変化の親化合物[P]は総投与

その他に

ベンズアミド体[M21]

が同定され、

べ

糞

は総投与量の13.18%と最も多く認められた。

未変化の親化合物[P]

その他に  
3.44%であった。

ベンズアミド体[M21]が同定され、

表 6、排泄物中代謝物

	総投与量に対する割合(%)		
	尿	糞	合計
排泄量	52.62	35.69	88.31
フルビタム [P]	0.10	13.18	13.28
ベンズアミド体[M21]	1.08	3.44	4.52

以上の結果から、泌乳山羊における  
れた。主要な代謝反応は、

代謝経路は図1のとおり推定さ

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

図1 泌乳ヤギにおける

推定代謝経路



## ② 泌乳山羊における吸収、分布、代謝及び排泄

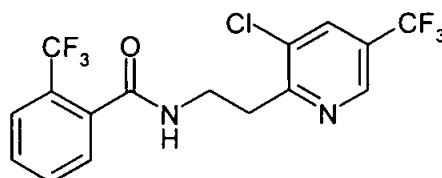
試験実施機関：

報告書作成年：2008年[GLP対応]

### 供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式：



化学名：

N-(2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル)- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド\*

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

### 【方法】

#### 1. 供試動物

1頭の泌乳山羊(Bunte deutsche Edelziege系統、月齢：27、投与開始時の体重：42kg)を9日間馴化後、実験に供した。

#### 2. 投与

投与用量は1回あたり2.0mg/kg体重に設定した。この投与用量は、試験期間中の摂餌量から、餌中濃度にして44.62ppmに相当した。設定用量が投与できるように、適切な量(84mg)の供試標識化合物をゼラチンカプセルに秤量した。投与は1日1回(午前の搾乳後)とし、24時間間隔で5日間連続して強制経口投与した。

#### 3. 試料採取及び放射能量の測定

最終投与8または24時間後(投与開始104または120時間後)までの複数時点で血漿、乳汁、尿及び糞を採取し(表1参照)、最終投与24時間後の屠殺後に臓器・組織を採取し、各試料の放射能残留量を測定した。試料採取の方法を以下に示す。

#### 血漿(血液)

ヘパリン処理したキャピラリーを用いて血液を採取し、遠心分離により血漿と血球を分離後、血漿中放射能量を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

## 乳汁

毎日、午前及び午後に搾乳した。午前は各投与の直前(投与開始24、48、72、96時間後)及び屠殺直前(投与開始120時間後)に、午後は各投与の8時間後(投与開始8、32、56、80、104時間後)に搾乳した。乳汁はその一部をLSCで放射エネルギー測定した。

## 尿及び糞

尿はドライアイスで冷却しながら採取し、その一部をLSCで放射エネルギー測定した。糞は採取後に水を加えて均質化し、その一部を燃焼分析して生じた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。

## 臓器・組織

最終投与24時間後に動物を屠殺し、解剖後、筋肉(腿及び腰)、脂肪(網内及び腎)、肝臓(胆嚢を含まない)、腎臓及び胆嚢を採取した。胆嚢から胆汁を採取し、胆汁を冷凍保存した(分析には用いなかった)。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓は半冷凍状態で肉挽きした後、その一部を燃焼分析し、生じた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。

表1、試料採取時期

試料	採取時期 (投与開始後経過時間)
血漿(血液)	0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、24、32、48、56、72、80、96及び104時間後
乳汁	8、24、32、48、56、72、80、96、104及び120時間後
尿	24、48、72、96及び120時間後
糞	24、48、72、96及び120時間後

## 4. 抽出及び分析

代謝物の分析には、乳汁(午後搾乳分のみ、104時間後まで)、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び尿(24時間後まで)を用いた。乳汁は午後搾乳分のみ各採取時の試料の25%ずつを混合し、筋肉は各採取部位の8%ずつを混合し、脂肪は各採取部位の10%ずつを混合し、それぞれ抽出した。乳汁(午前搾乳分)は残留量が低いため分析しなかった。尿は代謝物の単離を目的として投与開始24時間後までの尿のみを分析した。各試料の抽出、精製及び分析の方法を以下に示す。

### (1) 抽出及び精製

#### 乳汁及び臓器・組織

以下のとおり各試料を抽出した。ACN/水(8:2, v/v)抽出液をあわせてC18カラムで精製し、ACN/水混液(8:2, v/v)で溶出後に濃縮し、HPLC分析の試料とした。

乳汁 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で3回抽出

筋肉 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で2回、次いでACN/水混液(6:4, v/v)で1回抽出

脂肪 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で2回抽出

肝臓 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で3回抽出

腎臓 ; ACN/水混液(8:2, v/v)で2回抽出

筋肉については、上記抽出後の残留物をさらにACN/水混液(1:1, v/v)で1回、次いでACN/水/25%アンモニア水混液(2:1:1, v/v/v)で1回マイクロウェーブ抽出(120°C)した。肝臓については、上記抽出後の残留物を更にACN/水混液(1:1, v/v)で1回、次いでACN/水/25%アンモニア水(2:1:1, v/v/v)で1回抽出操作を行い、抽出残留物をACN/水混液(1:1, v/v)で1回、次いでACN/水/25%アンモニ

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

ア水(2:1:1,v/v/v)でμウェーブ抽出を行い、抽出液を濃縮しHPLC分析を行った。

## 尿

尿は凍結乾燥後にACN及びメタノールに溶解してろ過し、得られた抽出液を濃縮してHPLC分析の試料とした。

### (2) 代謝物の分析

分析試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。尿及び脂肪から親化合物及び代謝物を単離し、LC-MS/MS及び一部の代謝物についてはLC-NMRにより同定した。

乳汁、並びに脂肪以外の臓器・組織中の代謝物はHPLCクロマトグラフィーにより同定した。

## 【結果】

### 1. 臓器・組織中の残留量及び排泄量 (表2)

臓器・組織、乳汁、尿及び糞から総投与量の81.89%が回収された。未回収の約18%は腸管に残留する(未排泄)と推定された。尿及び糞中にはそれぞれ総投与量の52.33%及び28.62%が排泄された。乳汁中の割合は0.08%と低かった。臓器・組織のうち、肝臓から最高濃度が検出された(1.427mg/kg)。次いで腎臓中の残留量(0.403mg/kg)が高く、次いで脂肪(0.372mg/kg)、筋肉(0.042mg/kg)の順となった。これらを合計した臓器・組織における残留量は総投与量の0.85%であった。

表2、放射能回収量及び残留量

試料	総投与量に対する割合(%)	総放射能残留量(mg/kg)
筋肉	0.12 <sup>a)</sup>	0.042 <sup>b)</sup> (腿:0.042、腰:0.043)
脂肪	0.42 <sup>a)</sup>	0.372 <sup>b)</sup> (網内:0.376、腎:0.365)
肝臓	0.31	1.427
腎臓	0.01	0.403
臓器・組織の合計	0.85	
乳汁	0.08 <sup>c)</sup>	0.032 <sup>d)</sup>
尿 (漏斗洗浄液を含む)	52.33 <sup>c)</sup>	13.682 <sup>d)</sup>
糞	28.62 <sup>c)</sup>	5.444 <sup>d)</sup>
尿及び糞の合計	80.95	
合計	81.89	

<sup>a)</sup> 筋肉量及び脂肪量がそれぞれ体重の30%及び12%と仮定して算出。

<sup>b)</sup> 2種類の採取部位の平均値。 <sup>c)</sup> 120時間後までの累積値。 <sup>d)</sup> 120時間後までの平均値。

## 2. 血漿中放射能濃度及び乳汁中放射能濃度 (表3)

血漿中放射能濃度は投与開始32時間後(2回目投与8時間後)に最も高く、0.227mg/kgであった。血漿中濃度は日周期性変化を示し、1回目投与後では投与4時間後に最も高く、その後の投与では各投与8時間後のほうが高く、次の投与までに減少した。従って、投与放射能の吸収及び排泄が速やかであることが示唆された。

乳汁中放射能濃度は投与開始32時間後に最も高く、0.063mg/kgであった。乳汁中放射能も血漿中と同様に日周期性変化を示し、各投与24時間後のほうが8時間後に比べて低かった。従って、フルオピラム及びその代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察される。

表3、血漿及び乳汁中放射能濃度

投与開始後 経過時間 [時間]	血漿中放射能濃度 [mg/kg]	乳汁中放射能濃度 [mg/kg]
0.25	0.007	-
0.5	0.044	-
1	0.113	-
2	0.164	-
3	0.182	-
4	0.191	-
6	0.182	-
8	0.155	0.051
24	0.078	0.017
32	0.227	0.063
48	0.095	0.020
56	0.200	0.052
72	0.108	0.018
80	0.199	0.048
96	0.133	0.021
104	0.218	0.055
120	-	0.026

-: 採取せず。

## 3. 代謝

排泄物については、代謝物の単離を目的として投与開始後24時間以内に排泄された尿のみを分析し、その後の尿または糞等については分析しなかったことから、記載を省略する。

### (1) 乳汁の分析結果(表4)

未変化の親化

合物[P]は乳汁中放射能の42.5%(0.023mg/kg)であった。

表 4、乳汁中代謝物

		乳汁(午後)	
		%TRR	mg/kg
	フオビラム [P]	42.5	0.023

(2) 臓器・組織の分析結果(表 5)

筋肉

未変化の親化合物[P]が筋肉中放射能の27.3%、  
認められた。親化合物及びこれらの代謝物の残留濃度は低く、

脂肪

未変化の親  
化合物[P]は脂肪中放射能の46.4%(0.173mg/kg)であった。

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

## 肝臓

未変化の親化合物[P]は肝臓中放射能の7.7%(0.110mg/kg)であった。

## 腎臓

れなかった。

未変化の親化合物[P]は検出さ

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

表 5、臓器・組織中代謝物

	筋肉		脂肪		肝臓		腎臓	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
ノルビラマ [P]	27.3	0.011	46.4	0.173	7.7	0.110		

空欄：検出されず。

以上の結果から、泌乳山羊における  
 された。主要な代謝反応は、

代謝経路は図1のとおり推定さ

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

図1 泌乳ヤギにおける

推定代謝経路



### ③ 産卵鶏における吸収、分布、代謝及び排泄

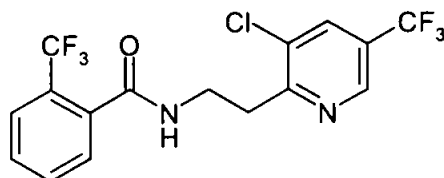
試験実施機関：

報告書作成年：2008年[GLP対応]

#### 供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式；



化学名； N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド\*

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

#### 【方法】

##### 1. 供試動物

6羽の産卵鶏(白色レグホン、約24週齢、投与開始時の体重：1.53 kg)を18日間馴化後、実験に供した。

##### 2. 投与

投与用量は1回あたり2.03mg/kg体重に設定した。この投与用量は、試験期間中の摂餌量から、餌中濃度にして26.42ppmに相当した。供試標識化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して投与懸濁液を調製し、シリンジを用いて約1.0mL/kg体重で強制経口投与した。投与は1日1回(午前)とし、24時間間隔で14日間連続して行った。

##### 3. 試料採取及び放射エネルギーの測定

最終投与24時間後の屠殺時(投与開始14日後)まで卵及び排泄物(糞尿)を毎日採取し、屠殺後に臓器・組織を採取し、各試料の放射能残留量を測定した。試料採取の方法を以下に示す。

##### 卵

産卵状況を毎日観察し、産卵数を記録した。殻を捨て、卵白及び卵黄を混合した後、各卵の一部を液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射エネルギー測定した。

## 排泄物

排泄物は動物ごとに24時間間隔で採取し、水を加えて均質化した後、一部を燃焼分析して生じたCO<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射能量測定した。

## 臓器・組織

最終投与約24時間後に動物を屠殺し、筋肉(もも及び胸)、脂肪(皮下)、肝臓(胆嚢を含まない)、腎臓、卵巣及び卵管内の卵、皮膚、並びに胆嚢を採取した。胆嚢から胆汁を採取し、胆汁を冷凍保存した(分析には用いなかった)。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓並びに卵巣及び卵管内の卵は半冷凍状態で肉挽きした後、その一部を燃焼分析し、生じた<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射能量測定した。皮膚は細胞溶解液で溶解後、LSCで放射能量測定した。

## 4. 抽出及び分析

代謝物の分析は、卵(14日後まで)、筋肉、脂肪、肝臓及び排泄物(14日後まで)について、全動物の試料を混合して行った。卵は1-6日と7-14日の採取分に分けて混合し、筋肉は各採取部位を混合し、それぞれ抽出した。各試料の抽出、精製及び分析の方法を以下に示す。

### (1) 抽出及び精製

アセトニトリル(ACN)/水混液(4:1, v/v)で4回抽出した。抽出液をあわせてC18カラムで精製、ACN/水混液(4:1, v/v)で溶出後に濃縮し、HPLC分析の試料とした。

### (2) 代謝物の分析

分析試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。HPLC及びTLCクロマトグラフィーにより各化合物を同定した。

## 【結果】

### 1. 臓器・組織中の残留量及び排泄量 (表1)

臓器・組織、卵及び排泄物から総投与量の94.83%が回収された。未回収の約5%は腸管に残留する(未排泄)と推定された。尿及び糞中にはあわせて総投与量の82.67%が排泄された。卵中の割合は4.34%であった。臓器・組織のうち、肝臓から最高濃度が検出された(9.536 mg/kg)。次いで卵巣及び卵管内の卵中の残留量(5.771mg/kg)が高く、次いで腎臓(5.759 mg/kg)、筋肉(3.290mg/kg)、皮膚(2.533mg/kg)、脂肪(1.696mg/kg)の順となった。これらを合計した臓器・組織の残留量は総投与量の7.83%であった。

表1、放射能回収量及び残留量

試料	総投与量に対する割合(%)	総放射能残留量(mg/kg)
筋肉	4.94 <sup>a)</sup>	3.290 <sup>b)</sup> (もも : 3.300、胸 : 3.281)
脂肪	0.76 <sup>a)</sup>	1.696
肝臓	0.86	9.536
腎臓	0.15	5.759
卵巣及び卵管内の卵	0.73	5.771
皮膚	0.38 <sup>a)</sup>	2.533
臓器・組織の合計	7.83	
卵	4.34 <sup>c)</sup>	2.870 <sup>d)</sup>
排泄物(糞尿)	82.67 <sup>c)</sup>	10.655 <sup>d)</sup>
合計	94.83	

<sup>a)</sup> 筋肉量、脂肪量及び皮膚量がそれぞれ体重の40%、12%及び4%と仮定して算出。

<sup>b)</sup> もも及び胸の平均値。 <sup>c)</sup> 14日後までの累積値。 <sup>d)</sup> 14日後までの平均値。

2. 卵中放射能濃度 (表2)

卵中放射能濃度は投与開始1日後の0.462mg/kgから14日後には3.901 mg/kgに達した。7日後以降の増加は、1から7日後までと比較して緩やかであった。

表2、卵中放射能濃度

投与開始後 経過時間 [日]	卵中放射能濃度 [mg/kg]
0	-
1	0.462
2	1.017
3	1.652
4	2.094
5	2.445
6	2.872
7	3.243
8	3.222
9	3.383
10	3.565
11	3.719
12	3.802
13	3.827
14	3.901

-: 採取せず。

### 3. 代謝

#### (1) 卵の分析結果 (表 3)

。未変化の親化合物[P]は卵中放射能の0.7-1.4%(0.024-0.026 mg/kg)と少量であった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、卵中放射能の95.8-96.3%(1.735-3.447mg/kg)に相当した。

表 3、卵中代謝物

	卵(1-6 日)		卵(7-14 日)	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フルビタラム [P]	1.4	0.026	0.7	0.024
ベンズアミド体 [M21]	95.8	1.735	96.3	3.447

#### (2) 臓器・組織の分析結果 (表 4)

##### 筋肉

未変化の親化合物[P]は検出されなかった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、筋肉中放射能の98.6%(3.233mg/kg)に相当した。

##### 脂肪

未変化の親化合物[P]は脂肪中放射能の2.5%と少量であった。ベンズアミド体[M21]が最も多く検出され、68.6%(1.126mg/kg)に相当した。

##### 肝臓

未変化の親化合物[P]は検出されなかった。主要残留成分はベンズアミド体[M21]で、肝臓中放射能の92.3%(8.737mg/kg)に相当した。

表 4、臓器・組織中代謝物

	筋肉		脂肪		肝臓	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フロピラム [P]			2.5	0.042		
ベンズアミド体 [M21]	98.6	3.233	68.6	1.126	92.3	8.737

空欄：検出されず。

(3) 排泄物の分析結果 (表5)

未変化の親化合物[P]は検出されなかった。

ベンズアミド体[M21]が最も多く検出され、排泄物中放射能の54.6%に相当した。

表 5、排泄物中代謝物

		排泄物 (% TRR)
	ベンズアミド体 [M21]	54.6

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

以上の結果から、産卵鶏における  
た。認められた代謝反応は、

代謝経路は図1のとおり推定され

図1 採卵鶏における

推定代謝経路

## 産卵鶏における吸収、分布、代謝及び排泄

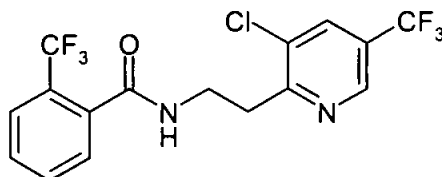
試験実施機関：

報告書作成年：2008年[GLP対応]

### 供試標識化合物

標識フルオピラム

構造式：



化学名：

N-(2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル)- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド\*

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置の設定理由：

### 【方法】

#### 1. 供試動物

6羽の産卵鶏(白色レグホン、約20週齢、投与開始時の体重：1.53kg)を8日間馴化後、実験に供した。

#### 2. 投与

投与用量は1回あたり2.02mg/kg体重に設定した。この投与用量は、試験期間中の摂餌量から、餌中濃度にして25.96ppmに相当した。供試標識化合物を0.5%トラガカント水溶液に懸濁して投与懸濁液を調製し、シリンジを用いて約1.0mL/kg体重で強制経口投与した。投与は1日1回(午前)とし、24時間間隔で14日間連続して行った。

#### 3. 試料採取及び放射能量の測定

最終投与24時間後の屠殺時(投与開始14日後)まで卵及び排泄物(糞尿)を毎日採取し、屠殺後に臓器・組織を採取し、各試料の放射能残留量を測定した。試料採取の方法を以下に示す。

#### 卵

産卵状況を毎日観察し、産卵数を記録した。殻を捨て、卵白及び卵黄を混合した後、各卵の一部を液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能量測定した。

### 排泄物

排泄物(糞尿)は動物ごとに24時間間隔で採取し、水を加えて均質化した後、一部を燃焼分析して生じたCO<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。

### 臓器・組織

最終投与約24時間後に動物を屠殺し、筋肉(もも及び胸)、脂肪(皮下)、肝臓(胆嚢を含まない)、腎臓、卵巣及び卵管内の卵、皮膚、並びに胆嚢を採取した。胆嚢から胆汁を採取し、胆汁を冷凍保存した(分析には用いなかった)。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓並びに卵巣及び卵管内の卵は半冷凍状態で肉挽きした後、その一部を燃焼分析し、生じた<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を捕集後、LSCで放射エネルギー測定した。皮膚は細胞溶解液で溶解後、LSCで放射エネルギー測定した。

## 4. 抽出及び分析

代謝物の分析は、卵(14日後まで)、筋肉、脂肪、肝臓及び排泄物(14日後まで)について、全動物の試料を混合して行った。卵は1-6日と7-14日の採取分に分けて混合し、筋肉は各採取部位を混合し、それぞれ抽出した。各試料の抽出、精製及び分析の方法を以下に示す。

### (1) 抽出及び精製

#### 卵及び肝臓

各試料を2種類の抽出法(通常の抽出法及び酵素を用いた抽出法)によりそれぞれ抽出した。

#### ①通常抽出

以下のとおり各試料を抽出した。抽出液(7-14日の卵のACN/水(1:1, v/v)抽出液は除く)をあわせてC18カラムに加え、ACN/水混液(4:1, v/v)で溶出後に濃縮し、HPLC分析の試料とした。

卵(1-6日) ; ACN/水混液(4:1, v/v)で3回、次いでACN/水混液(1:1, v/v)で1回抽出

卵(7-14日) ; ACNで1回、次いでACN/水混液(4:1, v/v)で2回、ACN/水混液(1:1, v/v)で1回抽出

肝臓 ; ACN/水混液(4:1, v/v)で4回抽出

卵(7-14日)については、ACN/水(1:1, v/v)抽出後の残留物をさらにACN/水混液(1:1, v/v)で2回、次いでACN/1N塩酸混液(1:1, v/v)で1回マイクロウェーブ抽出(120°C)した。

#### ②酵素処理抽出

タンパク質分解酵素(subtilisin Carlsberg (type VIII))を用いて0.2Mリン酸緩衝液(pH7.5)中で各試料をそれぞれ酵素分解(37°C、24時間)した後、遠心分離及びデカントして水層と固体を分離し、この固体をさらにACN/水混液(4:1, v/v)で3回抽出した。水層及びACN/水(4:1, v/v)抽出液をあわせて上記と同様にC18カラム精製及び濃縮し、HPLC分析した。

肝臓については、ACN/水(4:1, v/v)抽出後の残留物をさらにACN/水混液(1:1, v/v)で2回マイクロウェーブ抽出(120°C)した。

### 筋肉及び排泄物

以下のとおり各試料を抽出した。抽出液をあわせて上記と同様にC18カラム精製及び濃縮し、HPLC分析した。

筋肉 ; ACNで1回、次いでACN/水混液(4:1, v/v)で2回抽出

排泄物 ; ACN/水混液(4:1, v/v)で4回抽出



排泄物については、カラム溶出液を濃縮した際の蒸留液を水で希釈した後、C18カラムに加え、メタノールで溶出後に濃縮し、HPLC分析した。

### 脂肪

n-ヘプタンと混合後にACN/水混液(4:1, v/v)を加えて抽出し、ACN/水抽出液、ヘプタン層及び未抽出残留物に分離した。残留物はn-ヘプタン及びACN/水混液(4:1, v/v)を用いて同じ方法でもう1回抽出した。ACN/水抽出液をあわせて上記と同様にC18カラム精製及び濃縮し、HPLC分析した。ヘプタン層をあわせ、ACNで3回分配してACN層とヘプタン層に分離した後、ACN層をあわせて濃縮し、HPLC分析した。

### (2) 代謝物の分析

分析試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。HPLCクロマトグラフィーにより各化合物を同定した。

## 【結果】

### 1. 臓器組織中の残留量及び排泄量 (表1)

臓器・組織、卵及び排泄物から総投与量の95.55%が回収された。未回収の約4%は腸管に残留する(未排泄)と推定された。尿及び糞中にはあわせて総投与量の94.71%が排泄された。卵中の割合は0.36%であった。臓器・組織のうち、卵巣及び卵管内の卵から最高濃度が検出された(0.831mg/kg)。次いで肝臓中の残留量(0.538mg/kg)が高く、次いで脂肪(0.498mg/kg)、腎臓(0.242mg/kg)、皮膚(0.152mg/kg)、筋肉(0.048mg/kg)の順となった。これらを合計した臓器・組織における残留量は総投与量の0.48%であった。

表1、放射能回収量及び残留量

試料	総投与量に対する割合(%)	総放射能残留量(mg/kg)
筋肉	0.07 <sup>a)</sup>	0.048 <sup>b)</sup> (もも:0.061、胸:0.035)
脂肪	0.22 <sup>a)</sup>	0.498
肝臓	0.05	0.538
腎臓	0.01	0.242
卵巣及び卵管内の卵	0.10	0.831
皮膚	0.02 <sup>a)</sup>	0.152
臓器・組織の合計	0.48	
卵	0.36 <sup>c)</sup>	0.235 <sup>d)</sup>
排泄物(糞尿)	94.71 <sup>c)</sup>	12.642 <sup>d)</sup>
合計	95.55	

<sup>a)</sup> 筋肉量、脂肪量及び皮膚量がそれぞれ体重の40%、12%及び4%と仮定して算出。

<sup>b)</sup> もも及び胸の平均値。 <sup>c)</sup> 14日後までの累積値。 <sup>d)</sup> 14日後までの平均値。

### 2. 卵中放射能濃度 (表2)

卵中放射能濃度は投与開始8日後に最も高く、0.321mg/kgであった。放射能濃度はその後は減少し、14日後には0.262mg/kgであった。

表2、卵中放射能濃度

投与開始後 経過時間 [日]	卵中放射能濃度 [mg/kg]
0	-
1	0.047
2	0.093
3	0.154
4	0.177
5	0.223
6	0.272
7	0.284
8	0.321
9	0.304
10	0.293
11	0.289
12	0.282
13	0.262
14	0.262

- : 採取せず。

### 3. 代謝

#### (1) 卵の分析結果 (表 3)

親化合物[P]は1-6日後に卵中放射能の14.7-17.9%(0.023-0.028mg/kg)、7-14日後に6.0-9.5%(0.017-0.027mg/kg)であった。

未変化の

表 3、卵中代謝物

	卵(1-6日)				卵(7-14日)				
	通常抽出		酵素処理抽出		通常抽出		酵素処理抽出		
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
	<i>フォルビラム [P]</i>	14.7	0.023	17.9	0.028	6.0	0.017	9.5	0.027

(2) 臓器・組織の分析結果 (表 4)

筋肉

未変化の

親化合物[P]は筋肉中放射能の1.0%(0.001mg/kg)と少量であった。

脂肪

未変化の

親化合物[P]は脂肪中放射能の12.2%(0.061mg/kg)であった。

肝臓

なかつた。 未変化の親化合物[P]は検出され

表 4、臓器・組織中代謝物

	筋肉		脂肪		肝臓			
					通常抽出		酵素処理抽出	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
フルビラマ [P]	1.0	0.001	12.2	0.061				

空欄：検出されず。

(3) 排泄物の分析結果 (表5)

濃縮後の抽出物中には親化合物[P]  
能の0.8% であつた。

が同定され、それぞれ排泄物中放射

表 5、排泄物中代謝物

		排泄物 (% TRR)
	フルボキサム [P]	0.8

以上の結果から、産卵鶏における  
た。認められた代謝反応は、

代謝経路は図1のとおり推定され

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

図1 採卵鶏における

推定代謝経路

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

### 3. 土壌残留試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル-水で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)で測定する。

#### 2) 分析対象の化合物

##### フルオピラム

化学名：N-(2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル)- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：396.72

3) 残留試験結果

ほ場試験

推定半減期； フルオピラム 火山灰土 144 日 風積土 74 日

分析機関：バイエルクロップサイエンス(株) 結城中央研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析結果 (mg/kg)	
				フルオピラム	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
日本植物防疫 協会研究所  (火山灰土、 軽埴土) 畑地  平成 18 年度	フロアブル (41.7%)  1000倍希釈 300L/10a	0	—	<0.01	<0.01
		3	0	4.75	4.66
		3	7	3.99	3.97
		3	14	4.25	4.22
		3	30	3.37	3.30
		3	60	3.14	3.06
		3	92	2.68	2.63
		3	120	2.23	2.17
		3	180	2.14	2.12
		3	270	0.90	0.86
3	360	0.87	0.87		
日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験地  (風積土、 壤質砂土)  平成 18 年度	フロアブル (41.7%)  1000倍希釈 300L/10a	0	—	<0.01	<0.01
		3	0	3.70	3.66
		3	7	3.26	3.24
		3	14	3.46	3.40
		3	29	2.52	2.38
		3	57	1.84	1.80
		3	90	1.53	1.38
		3	120	1.03	1.00
		3	181	1.14	1.12
		3	267	0.23	0.22
3	358	0.12	0.12		



#### 4. 後作物残留試験

##### 1) 分析法の原理と操作概要

###### フルオピラム[P]

試料を水/アセトニトリルの混液で抽出後、ヘキサンで転用する。PSA ミニカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計で定量する。

##### 2) 分析対象の化合物

###### フルオピラム[P]

化学名：N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ  
-o-トルアミド

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：396.72

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

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)		
					分析機関		
					フルオピラム [P]		
					最高値	平均値	
					(株)化学分析コンサルタント		
はくさい (施設) (茎葉) 平成 24 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 150L/10a 散布	千葉大学 環境健康 フィールド 科学センター	0	—	<0.01	<0.01	
					3	117	
だいこん (施設) (根部) 平成 24 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 150L/10a 散布	千葉大学 環境健康 フィールド 科学センター	0	—	<0.01	<0.01	
					3	117	
だいこん (施設) (葉部) 平成 24 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍 150L/10a 散布	千葉大学 環境健康 フィールド 科学センター	0	—	<0.01	<0.01	
					3	117	

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

**参考資料**

後作物残留試験における土壌残留分析結果

分析機関：(株)化学分析コンサルタント

試料調製 及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日 数	分析値(mg/kg)		
	濃度	回数		フルオピラム[P]		
				最高値	平均値	
千葉大学 環境健康 フィールド 科学センター (壤土) 平成 24 年度	フロアブル (41.7%) 2000 倍希釈 150L/10a	0	—	<0.01	<0.01	
		3	7	1.60	1.54	
		3	27	0.55	0.54	

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当たりの 供試数	試験 方法	試験 水温	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体 ( % )	コイ	10	止水式	22.3～ 24.6℃	—	32.8 <sup>1)</sup>	—	25.2 <sup>1)</sup>	(2006年)	72
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体 ( % )	オオミジンコ	30	止水式	20.7～ 21.0℃	>20 <sup>2)</sup>	>20 <sup>2)</sup>	—	—	(2006年)	73
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体 ( % )	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> 細胞/mL	振とう 培養法	23.4～ 24.3℃	ErC <sub>50</sub> (0-72hr) 5.90 <sup>1)</sup> NOECr (0-72hr) 1.46 <sup>1)</sup>				(2007年)	74
4 GLP	魚類急性毒性試験 41.7% フロアブル	コイ	10	止水式	21.5～ 22.9℃	>200	>200	>200	>200	(2010年)	75
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 41.7% フロアブル	オオミジンコ	30	止水式	20.1～ 20.4℃	>100	>100 <sup>2)</sup>	—	—	(2010年)	76
6 GLP	藻類生長阻害試験 41.7% フロアブル	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> 細胞/mL	振とう 培養法	21.3～ 22.0℃	ErC <sub>50</sub> (0-72hr) 14.6 NOECr (0-72hr) 3.06				(2010年)	77

- 1) 平均実測濃度(時間加重平均)に基づく申請者による計算値
- 2) 設定濃度に基づく有効成分値
- 3) 申請者による計算値

## 水産動植物への影響に関する試験

### 1) フルオピラム原体のコイを用いた魚類急性毒性試験

(水産資料No. 1)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2006年

被験物質： フルオピラム原体 (純度 %) )

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1群各10匹、体長 $5.3 \pm 0.7$ cm、体重 $1.9 \pm 0.8$  g (平均±標準偏差)

#### 【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 40L/容器 (0.48g魚/L試験液)

照明 16時間明/8時間暗

溶存酸素 飽和濃度の77~100%

pH 6.8~7.2

試験液の調製方法；

適切な量のフルオピラム原体を量り取り、試験水4Lを加え、Ultra-Turraxで攪拌して均質化した。均質化した溶液を試験容器に移し、試験水を加えて40Lとし、設定濃度12.5~200mg/Lの試験液を調製した。

なお対照区として被験物質を含まない無処理区を設けた。

試験水温； 22.3~24.6℃

#### 【結果】

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		12.5	25.0	50.0	100	200	
	実測濃度	0h		4.89	12.1	19.6	35.7	67.2
48h			6.86	10.8	14.0	20.4	24.2	
96h			7.62	11.5	14.9	17.8	21.6	
平均実測濃度 <sup>1)</sup>		0-48h		5.82	11.4	16.6	27.3	42.1
		0-96h		6.50	11.2	15.5	23.0	31.5
LC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>2)</sup>		48h	32.8		[26.0~46.1]			
[95%信頼限界]		96h	25.2		[21.3~30.2]			
NOEC (mg/L) <sup>2)</sup>			6.50					

1)：時間加重平均値、申請者の計算による

2)：平均実測濃度に基づく値、申請者の計算による

平均実測濃度(0-96h)が11.2mg/L以上の試験区の魚では、水槽の底に異常に長期間滞留、活動停止もしくは異常な低活性、水面に異常に長期間滞留、呼吸困難が観察された。対照区においては異常は認められなかった。

試験液中の被験物質の実測濃度は、設定濃度に対し試験開始時で ~ %、試験48時間後で ~ %、試験終了時で ~ %であり、試験期間中の平均実測濃度は設定濃度の ~ %であったため、平均実測濃度に基づいてLC<sub>50</sub>及びNOECを算出した。なお、24及び72時間後の試験液中の被験物質濃度は測定しなかったため、24及び72時間後のLC<sub>50</sub>は算出できなかった。

2) フルオピラム原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(水産資料No. 2)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2006年

被験物質： フルオピラム原体 (純度 %)
   
供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
   
1群各30匹 (生後24時間以内の個体)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 照明 16時間明/8時間暗 (最大1500 lux)

溶存酸素 7.5～8.4 mg/L

pH 8.1～8.2

試験液の調製方法；

フルオピラム原体をジメチルホルムアミドに溶解し、200 g a.i./Lストック溶液を調製した。この溶液をジメチルホルムアミドで希釈し、30.5～125 g a.i./Lのストック溶液を調製した。各ストック溶液100 µLを1000 mLの試験水に加え、3.05～20.0 mg a.i./Lの試験液を調製した(ジメチルホルムアミド濃度はいずれも0.1mL/L)。

なお対照区として培地のみの無処理対照区、及び助剤対照区(ジメチルホルムアミド0.1mL/L)を設けた。

試験水温； 20.7～21.0℃

【結果】

試験濃度 (mg a.i./L)	設定濃度	3.05	4.88	7.81	12.5	20.0
	実測濃度	0h	2.91	4.53	6.74	10.4
48h		2.98	4.72	7.28	11.5	18.0
EC <sub>50</sub> (mg a.i./L)		24h >20 <sup>1)</sup> [95%信頼限界は求められず]				
[95%信頼限界]		48h >20 <sup>1)</sup> [95%信頼限界は求められず]				

1) 設定濃度に基づく値

試験区及び対照区いずれにおいても、遊泳阻害及びその他の異常症状は認められなかった。試験液中の被験物質の実測濃度は、設定濃度に対し試験開始時で80～95%、試験終了時で90～98%であり設定濃度の±20%が維持されていたため、EC<sub>50</sub>の算出は設定濃度に基づいた。

3) フルオピラム原体の藻類生長阻害試験

(水産資料No. 3)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2007年

被験物質： フルオピラム原体 (純度 %) )

供試生物： 淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)  
初期生物量  $1.0 \times 10^4$  細胞/mL

【方法】

暴露条件； 96時間振とう培養

環境条件； pH 暴露開始時 7.3~7.4、暴露96時間後 7.6~10.0  
照明 24時間連続照明 (4273~4715 lux)  
振とう速度 100 rpm

試験液の調製方法；

フルオピラム原体をジメチルホルムアミドに溶解し、100 g a.i./L溶液を調製した。この溶液0.1mLを培地で希釈し1Lとした(フルオピラム10.0mg a.i./L、ジメチルホルムアミド0.1mL/L)。この溶液400mLにジメチルホルムアミド0.06mLを加え、培地で1Lに定容した。以下同様に順次希釈し、フルオピラム0.102~4.00mg a.i./Lの試験液を調製した(ジメチルホルムアミド濃度はいずれも0.1mL/L)。なお対照区として培地のみの無処理対照区、及び助剤対照区(ジメチルホルムアミド0.1mL/L)を設けた。

培養温度； 23.4~24.3°C

【結果】

試験濃度 (mg a.i./L)	設定濃度		0.102	0.256	0.640	1.60	4.00	10.0
	実測濃度	0h	0.097	0.244	0.600	1.49	3.76	9.79
		96h	0.090	0.238	0.567	1.44	3.80	9.27
平均実測濃度 <sup>1)</sup>	0-96h	0.093	0.24	0.58	1.46	3.78	9.53	
ErC <sub>50</sub> (mg a.i./L) <sup>2)</sup> [95%信頼限界]			(0-72h) 5.90 [5.28~6.67]					
NOECr (mg a.i./L) <sup>2)</sup>			(0-72h) 1.46					

1)：時間加重平均値、申請者の計算による

2)：平均実測濃度に基づく値、申請者の計算による

試験期間中、対照区及び試験区において形態学的な変化は認められなかった。試験液中の被験物質濃度は、設定濃度に対し暴露開始時で93~98%、暴露96時間後で88~95%であり、試験期間中設定濃度が維持されていた。

4) フルオピラム41.7%フロアブルのコイを用いた魚類急性毒性試験 (水産資料No. 4)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

被験物質： フルオピラム水和剤 41.7%

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1群各10匹、体長 $4.8 \pm 1.0$ cm、体重 $1.9 \pm 0.7$  g (平均±標準偏差)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 試験液量 40L/容器 (0.48g魚/L試験液)

照明 16時間明/8時間暗

溶存酸素 飽和濃度の81~105%

pH 6.7~7.2

試験液の調製方法；

適切な量の被験物質を量り取り、試験水40Lを加え、設定濃度12.5~200mg/Lの試験液を調製した。

なお対照区として被験物質を含まない無処理区を設けた。

試験水温； 21.5~22.9℃

【結果】

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	12.5	25.0	50.0	100	200
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>200 [95%信頼限界は求められず]				
	48h	>200 [95%信頼限界は求められず]				
	72h	>200 [95%信頼限界は求められず]				
	96h	>200 [95%信頼限界は求められず]				

96時間後において、50.0mg/L以上の試験区で、活動停止もしくは異常な低活性等が認められた。12.5および25.0mg/L区では4時間後に異常活発、呼吸困難等が認められたが、24時間後以降回復した。対照区において異常は認められなかった。



5) フルオピラム41.7%フロアブルのミジンコ類急性遊泳阻害試験

(水産資料No. 5)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

被験物質： フルオピラム水和剤 41.7%

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1群各30匹 (生後24時間以内の個体)

【方法】

暴露条件； 止水式

環境条件； 照明 16時間明/8時間暗 (最大1200 lux)

溶存酸素 7.8～8.3 mg/L

pH 7.9～8.0

試験液の調製方法；

適切な量の被験物質を量り取り、試験水で希釈し、設定濃度9.53～100mg/Lの試験液を調製した。

なお対照区として被験物質を含まない無処理区を設けた。

試験水温； 20.1～20.4℃

【結果】

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	9.53	17.2	30.9	55.6	100
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>100 [95%信頼限界は求められず]				
[95%信頼限界]	48h <sup>1)</sup>	>100 [95%信頼限界は求められず]				

1) 申請者注：報告書では外挿で算出しているが、最高濃度区である100mg/L区における48時間後の遊泳阻害率は50%未満であったことから、EC<sub>50</sub>値は>100mg/Lとする。

55.6mg/L以上の試験区では容器の底に被験物質の層がみられた。

48時間後の遊泳阻害率は9.53、17.2、30.9、55.6、100mg/L区でそれぞれ0、0、3.3、20.0、33.3%であった。対照区では遊泳阻害は認められなかった。

6) フルオピラム41.7%フロアブルの藻類生長阻害試験

(水産資料No. 6)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2010年

被験物質： フルオピラム水和剤 41.7%

供試生物： 淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期生物量  $1.0 \times 10^4$ 細胞/mL

【方法】

暴露条件； 72時間振とう培養

環境条件； pH 7.8~8.2

照明 24時間連続照明 (7630~8320 lux)

振とう速度 100 rpm

試験液の調製方法；

適切な量の被験物質を量り取り、培地で希釈し、設定濃度0.960~100mg/Lの試験液を調製した。

なお対照区として被験物質を含まない無処理区を設けた。

培養温度； 21.3~22.0°C

【結果】

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.960	3.06	9.80	31.3	100
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]		(0-72h) 14.6 [14.5~14.8]				
NOECr (mg/L)		(0-72h) 3.06				

試験期間中、対照区及び試験区において形態学的な変化は認められなかった。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1 蚕

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物・供 試数	試験方法・試験結果	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性  原体 ( )	蚕 <i>Bombyx mori</i> 錦秋 x 鐘和  4 齢起蚕  20 頭、3 反復	<u>試験方法</u> 被験物質を 0.16mg a.i./g*で人工飼料に混合し、4 齢期間中(実験開始時から 6 日後まで)に給餌した。死亡、一般状態、4 及び 5 齢期間中の経過日数、結繭蚕数、健蛹歩合、繭重、繭層重を結繭終了まで調査した。 <u>試験結果</u> 25 日後の死亡率 96.7%。 摂餌量の減少と生育の遅れが認められ、また、脱皮不全及び 5 齢化後の死亡によりわずかな繭しか得られなかったことから、被験物質は蚕の成育に影響を及ぼすと推察される。	(2007年)

\* 被験物質を 50%含む製剤を 2000倍希釈して桑葉に散布した場合を想定。

### 2-2 ミツバチ

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物・供 試数	試験方法・試験結果	試験機関 (報告年)
2	急性接触毒性・ 経口毒性  原体 ( )	ミツバチ <i>Apis mellifera L.</i>  4-6週齢  接触毒性： 10頭、5反復 経口毒性： 10頭、5反復	<u>試験方法</u> 接触毒性：被験物質をアセトンに溶解し、胸部背側に 100µg原体/頭で局所施用した。4、24 及び 48時間後に死亡及び行動を観察した。 経口毒性：被験物質のアセトン溶液と市販のシロップ(スクロース+グルコース+フルクトース)を 1：19で混合し、102.3µg原体/頭で給餌した(実験開始時から 4時間後まで)。4、24 及び 48時間後に死亡及び行動を観察した。 <u>試験結果</u> 接触LD <sub>50</sub> > 100µg原体/頭 (48時間) 経口LD <sub>50</sub> > 102.3µg原体/頭 (48時間) 異常行動は認められなかった。	(2005年)

2-3 天敵

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物・供試 数	試験方法・試験結果	試験機関 (報告年)
3	接触毒性  500g/Lフロアブル	捕食性ダニ <i>Hypoaspis aculeifer</i> (ダニ目、トゲ ダニ科)  試験開始29-27 日前に産卵し た卵から孵化 し、妊娠した雌  10匹、4反復	<u>試験方法</u> 被験物質を水で希釈し、100、178、312、562 及び1000mg製剤/kg(人工土壌)で供試生物に暴 露した。14日後に成虫40匹について生存数を 計数した。14日後に生存している幼虫数を計 数し、繁殖に対する影響を評価した。  <u>試験結果</u> 14日後の成虫死亡率は5.0-7.5%、補正死亡率は 1.3-3.9%であった(LC <sub>50</sub> > 1000mg製剤/kg)。い ずれの試験群においても繁殖に対する有意な影 響は認められなかった。	(2007年)
4	接触毒性  500g/Lフロアブル	捕食性ダニ <i>Typhlodromus pyri</i> (ダニ目、カブ リダニ科)  孵化後24時間 以内の第1若虫  20匹、5反復	<u>試験方法</u> 被験物質を水で希釈し、125、250、500、1000 及び2000mL製剤/ha(散布液量200L/ha)相当で ガラス板に処理し、風乾後、供試生物を放飼 した。3、7、9、11及び14日後に死亡数(死亡+ 逃亡)を計数した。9、11及び14日後に産卵数 を計数し、繁殖に対する影響を評価した。  <u>試験結果</u> 7日後の死亡率は4-12%、補正死亡率は0-8.3%で あった(LR <sub>50</sub> > 2000mL製剤/ha)。いずれの試験 群においても繁殖に対する有意な影響は認め られなかった。	(2007年)
5	接触毒性  500g/Lフロアブル	寄生バチ <i>Aphidius rhopalosiphi</i> (ハチ目、コマ ユバチ科)  孵化後48時間 以内の成虫  死亡： 雄3匹+雌7匹、 3反復 繁殖： 雌1匹、15反復	<u>試験方法</u> 被験物質を水で希釈し、125、250、500、1000 及び2000mL製剤/ha(散布液量200L/ha)相当で ガラス板に処理し、風乾後、供試生物を放飼 した。2、24及び48時間後に死亡数を計数した。 48時間後に各群雌15匹を選択し、ムギクビレア プラムシを接種した無処理の小麦植物を含む 容器に移し、24時間維持した。14日後(小麦植 物を含む容器から雌を除去した11日後)に蛹の 数を計数し、繁殖に対する影響を評価した。  <u>試験結果</u> 48時間後の死亡率は0-3.3%、補正死亡率は 0-3.3%であった(LR <sub>50</sub> > 2000mL製剤/ha)。い ずれの試験群においても繁殖に対する有意な影 響は認められなかった。	(2007年)

2-4 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 及び 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1  GLP	急性経口 毒性試験  原体 ( )	コソ ウズラ	雌雄 各5羽	単回強制 経口投与  14日間 観察	500、 1000、 2000	LD <sub>50</sub> >2000 mg/kg  無影響量 <500 mg/kg	中毒症状 下痢、軟便、無関心、眼瞼下 垂、羽毛のけば立ち、赤色便、 警戒心の減少  死亡例 500mg/kg：雄1羽 1000mg/kg：雄1羽 2000mg/kg：雄3羽・雌1羽  剖検 早期死亡動物では衰弱症状 (臓器重量の低下等)が認めら れた。 生存動物に検体投与に関連し た影響は認められなかった。	(2005年)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### オルフィンフロアブル <フルオピラム 41.7%>

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

#### オルフィンプラスフロアブル <フルオピラム 17.7%>

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

### 2. 解毒法および治療法

特になし

### 3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

## VIII. 毒性

### <毒性試験一覧表>

#### A. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000	♀ >2000	(2005)	毒-7	
2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2005)	毒-8	
3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	吸入	5112.5mg/m <sup>3</sup>	♂♀ >5112.5mg/m <sup>3</sup>	(2006)	毒-9	
4 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/パッチ	刺激性なし	(2005)	毒-10	
5 GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 3	点眼	100mg/左眼	刺激性なし	(2005)	毒-11	
6 GLP	皮膚感作性 LLNA法	マウス	♀ 5	塗布	0.5、1、2.5、5%	感作性なし	(2006)	毒-13	
7 GLP	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 12	経口	♂♀ 0, 125, 500, 2000 追加：♀ 25, 50, 100	♂ 125 ♀ 100	(2007)	毒-14	
8	急性遅発性 神経毒性	リン酸エステル系で、かつコリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬であることから試験省略。							毒-19
9 GLP	亜急性毒性 90日間 + 回復28日間	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 50, 200, 1000, 3200ppm ♂ 0, 3.06, 12.5, 60.5, 204 ♀ 0, 3.63, 14.6, 70.1, 230	♂ 50ppm (200ppm <sup>a</sup> ) ♀ 200ppm ♂ 3.06 (12.5 <sup>a</sup> ) ♀ 14.6	(2005)	毒-20	
10 GLP	亜急性毒性 90日間	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 800, 5000, 20000/10000ppm ♂ 0, 28.5, 171, 332 ♀ 0, 32.9, 184, 337	♂♀ 800ppm ♂ 28.5 ♀ 32.9	(2006)	毒-30	
11 GLP	亜急性毒性 28日間	ラット	♂♀ 10	経皮	0, 100, 300, 1000	♂♀ 300	(2007)	毒-38	
12	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験において、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い毒性は認められていないことから試験省略。							毒-41
13 GLP	亜急性 神経毒性 90日間	ラット	♂♀ 12	飼料 混入	0, 100, 500, 2500ppm ♂ 0, 6.69, 33.2, 164.2 ♀ 0, 8.05, 41.2, 197.1	神経毒性 ♂♀ 2500ppm 一般毒性 ♂ 500ppm <sup>a</sup> ♀ 100ppm <sup>a</sup> 神経毒性 ♂ 164.2 ♀ 197.1 一般毒性 ♂ 33.2 <sup>a</sup> ♀ 8.05 <sup>a</sup>	(2005)	毒-42	
14	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	リン酸エステル系で、かつコリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬であることから試験省略。							毒-49
15 GLP	慢性毒性 1年間	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 100, 400, 2000ppm ♂ 0, 3.0, 13.2, 67.6 ♀ 0, 3.8, 14.4, 66.1	♂♀ 400ppm ♂ 13.2 ♀ 14.4	(2007)	毒-50	

a: 申請者の考える無毒性量

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
16 GLP	慢性毒性/ 発がん性 2年間	ラット	♂♀60	飼料 混入	♂0, 30, 150, 750/375ppm ♀0, 30, 150, 1500ppm	♂♀ 30ppm	(2008)	毒- 56
					♂ 0, 1.20, 6.0, 29 ♀ 0, 1.68, 8.6, 89	♂ 1.20 ♀ 1.68 ♀1500ppmで 肝腫瘍増加		
17 GLP	発がん性 18ヶ月間	マウス	♂♀50	飼料 混入	0, 30, 150, 750ppm	♂♀ 30ppm	(2007)	毒- 87
					♂ 0, 4.2, 20.9, 105 ♀ 0, 5.3, 26.8, 129	♂ 4.2 ♀ 5.3 ♂750ppmで甲状腺 濾胞細胞腺腫増加		
18 GLP	繁殖毒性 2世代	ラット	♂♀30	飼料 混入	0, 40, 220, 1200ppm	親動物、児動物: ♂♀ 220ppm	(2008)	毒- 101
					P世代 ♂ 0, 2.7, 15.1, 83.1 ♀ 0, 3.2, 17.6, 96.3 F <sub>1</sub> 世代 ♂ 0, 2.6, 13.9, 82.4 ♀ 0, 3.1, 16.8, 95.6	P世代: ♂ 15.1 ♀ 17.6 F <sub>1</sub> 世代: ♂ 13.9 ♀ 16.8 繁殖に対する 影響なし		
19 GLP	発生毒性 15日間	妊娠 ラット	♀ 23	経口	0, 30, 150, 450	母動物: 30 胎児 :150 催奇形性なし	(2008)	毒- 114
20 GLP	発生毒性 23日間	妊娠 ウサギ	♀ 23	経口	0, 10, 25, 75	母動物:25 胎児 :25 催奇形性なし	(2006)	毒- 119
21 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌: TA1535, TA100, TA1537, TA98, TA102		<i>in vitro</i>	±S9: 16~5000µg/plate	変異原性なし	(2006)	毒- 124
22 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌: TA1535, TA100, TA1537, TA98, TA102		<i>in vitro</i>	±S9: 5~5000µg/plate	変異原性なし	(2008)	毒- 126
23 GLP	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター V79培養細胞		<i>in vitro</i>	処理4時間-回収18時間: ±S9: 0,60,120,180µg/mL 処理4時間-回収30時間: ±S9: 0, 180µg/mL 処理18時間-回収18時間: ±S9: 0,60,120,180µg/mL	変異原性なし	(2005)	毒- 128
24 GLP	変異原性 (小核試験)	マウス	♂ 5	腹腔内	0, 250, 500, 1000	変異原性なし	(2005)	毒- 130
25 GLP	変異原性 (前進突然変異)	チャイニーズハムスター V79培養細胞		<i>in vitro</i>	±S9: 4~256µg/mL	変異原性なし	(2006)	毒- 131



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

資料 No.	試験の種類・期間			供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
26 GLP	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般症状・行動	マウス	♂♀4	経口	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♂ 320 ♀ 51.2	(2009)	毒-134
			抗痙攣	マウス	♂♀6	経口	♂0, 128, 320, 800, 2000 ♀0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♂♀ 320		
		呼吸・循環器系	ウサギ	♀ 3	十二指腸内	0, 1000, 2000	♀ ≥2000			
		尿及び電解質排泄	ラット	♀ 6	経口	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♀ 51.2			
27 GLP								(2008)	毒-146	
28 GLP								(2008)	毒-150	
<u>36</u> GLP								(2011)	毒-154	
<u>37</u> GLP								(2012)	毒-161	

二重下線を付した試験は、食品安全委員会において未評価であることを示す。

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

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験 機関 (報告年)	記 載 頁
<u>38</u>							(2013)	毒- 170
<u>39</u>							(2013)	毒- 172
29 GLP							(2008)	毒- 184
30 GLP							(2008)	毒- 186
31 GLP							(2008)	毒- 190
32							(2008)	毒- 194
33 GLP							(2009)	毒- 196
34							(2008)	毒- 198
<u>40</u>							(2011)	毒- 200
<u>41</u>							(2012)	毒- 202

二重下線を付した試験は、食品安全委員会において未評価であることを示す。

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

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験 機関 (報告年)	記 載 頁
<u>42</u> GLP							(2012) 及び (2013)	毒- 204
<u>43</u> GLP							(2012)	毒- 209
<u>44</u> GLP							(2013)	毒- 212
<u>45</u>							(2013)	毒- 214
35 GLP	免疫毒性 28日間	ラット	♀10	飼料 混入	0, 200, 600, 1800ppm  0, 17.2, 53.6, 156	免疫毒性 ♀ 1800ppm 一般毒性 ♀ 600ppm <sup>a</sup>  免疫毒性 ♀ 156 一般毒性 ♀ 53.6 <sup>a</sup>	(2010)	毒- 219

二重下線を付した試験は、食品安全委員会において未評価であることを示す。

a: 申請者の考える無毒性量

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

B. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
M1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀3	経口	500, 2000	♂♀ >2000	(2000)	毒-222
M2	亜急性毒性 28日間	ラット	♂♀5	飼料混入	0, 20, 200, 2000, 20000ppm	♂♀ 20000ppm	(2003)	毒-223
					♂0, 1.50, 15.0, 149, 1574 ♀0, 1.63, 15.9, 162, 1581	♂ 1574 ♀ 1581		
M3 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌: TA1535, TA98, TA1537, TA100 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9: 5~5000µg/plate	変異原性なし	(2000)	毒-226
M4 GLP	変異原性 (染色体異常)	ヒト培養末梢血リンパ球		<i>in vitro</i>	処理3時間-回収17時間: ±S9: 0~2256µg/mL 処理20時間-直後に回収: -S9: 0~723.2µg/mL	変異原性なし	(2003)	毒-228
M5 GLP	変異原性 (前進突然変異)	チャイニーズハムスターV79培養細胞		<i>in vitro</i>	±S9: 16~5000µg/mL	変異原性なし	(2003)	毒-230

C. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製1 GLP	41.7%フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000	♀ >2000	(2010)	毒-233
製2 GLP	41.7%フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	2000	♂♀ >2000	(2010)	毒-234
製3 GLP	41.7%フロアブル 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5mL/パッチ	刺激性なし	(2010)	毒-235
製4 GLP	41.7%フロアブル 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 3	点眼	0.1mL/右眼	極く軽度の刺激性	(2010)	毒-236
製5 GLP	41.7%フロアブル 皮膚感作性 Buchler法	モルモット	♂20 (投与群) ♂10 (対照群)	貼付	100%	感作性なし	(2010)	毒-238

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

## A. 原体を用いた試験成績

### 1. 急性毒性

#### (1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 No.1)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2005年

検体純度： %

供試動物： Hsd Cpb: WU 系 Wistar ラット 各段階 1 群雌 3 匹  
投与開始時約 10～12 週齢、体重 170～195g

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を Cremophor EL 2%水溶液に懸濁し、10mL/kg の投与容量で、単回強制経口投与した。動物は投与 16～24 時間前から投与 2～4 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目： 投与当日は数回、以降毎日 1 回以上一般症状を観察し、生死を確認した。投与直前および投与 8、15 日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

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 2 日後から発現、投与 7 日後に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

\* 報告書では OECD ガイドライン 423 の分類に基づき  $\geq 5000$  と記載されている (GHS の区分 5/未分類に該当)

飲水量の増加が投与後 2～6 日目に認められた他、投与の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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料 No.2)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2005年

検体純度： %

供試動物： Hsd Cpb: WU 系 Wistar ラット 1群雌雄各5匹

投与開始時約9～13週齢、体重 雄：228g～259g、雌：212g～222g

観察期間：14日間

投与方法： 検体をガーゼパッド(6.0 cm × 5.0 cm = 30 cm<sup>2</sup>)に塗布し、刈毛したラットの背部に固定した。24時間後、ガーゼパッドを取り除き、石けんを使用して暴露部位をぬるま湯で洗浄した。

観察・検査項目：投与当日は数回、以降毎日1回以上一般症状を観察し、生死を確認した。  
投与直前および投与8、15日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雌雄；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	臨床症状および皮膚反応は認められなかった
毒性兆候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例が認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

投与の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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No.3)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2006年

検体純度： %

供試動物： Hsd Cpb: WU (SPF)系 Wistar ラット 1群雌雄各5匹

投与開始時2~3ヶ月齢、体重 雄187~209g、雌177~208g

観察期間： 14日間

暴露方法： 調製可能な最高濃度の検体ダストにラットを4時間鼻部暴露させた。

暴露条件：

設定濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5000
実際濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5112.5
粒子径分布(%) <sup>a)</sup>	
>9.0 (μm)	24.6
5.8	21.6
4.7	11.1
3.3	23.4
2.1	12.6
1.1	5.2
0.7	1.5
<0.7	0.0
空気力学的質量中位径 (MMAD: μm)	5.60
呼吸可能な粒子(<3μm)の割合 (%)	19.0
暴露室容積 (L)	3.8
暴露室内通気量 (L/分)	28
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

a) ANDERSEN cascade impactor により2回測定し、平均値を申請者が計算した

観察・検査項目： 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。暴露直後に直腸体温を測定した。暴露翌日にIrwin法に従い一連の反射、筋緊張、握力等を測定した。体重は暴露直前及び暴露後1、3、7および14日目に測定した。15日目に全動物について剖検を実施した。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄；0、5112.5 <sup>b)</sup>
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌；>5112.5
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄 暴露0日後から発現、暴露2日後に消失 雌 暴露0日後から発現、暴露6日後に消失
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5112.5

b) 暴露中に4回採取した暴露空気の分析濃度の平均値

雌雄で一般状態の変化として、緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛づくろいの欠如、運動量減少、腰高歩行および跛行が認められたが何れの症状も暴露6日後までに消失した。暴露翌日に実施した反射能測定では、雄には影響が認められなかったが、雌で筋緊張ならびに垂直握力の低下および正向反射の異常を示した。暴露直後の直腸体温の測定では雌雄とも対照群に比べ体温が低下した。体重には影響は認められなかった。また、剖検時に投与の影響は認められなかった。

## 2. 皮膚および眼に対する刺激性

### (1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(毒性資料 No.4)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2005年

検体純度： %

供試動物： HsdIf: NZW 系アルビノウサギ 1群雌3匹

投与開始時体重 2.2 kg~2.6 kg

観察期間： 72 時間

投与方法： 湿らせた検体 0.5g をガーゼに添付し刈毛した背部の皮膚に半閉塞で貼付した。  
暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水を用いて洗浄した。

観察項目： 暴露終了1時間、24時間、48時間及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑・  
痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize の評価基準に従って評価した。

結 果：

動物	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

紅斑・痂皮及び浮腫の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はないものと判断された。



(2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(毒性資料 No.5)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2005年

検体純度： %

供試動物： Crl:KBL(NZW)BR 系アルビノウサギ 1群雌3匹  
投与開始時体重 2.2 kg～2.8 kg

観察期間： 72 時間

投与方法： 左眼の下眼瞼を緩やかにつまみ眼球から離し粉碎した検体 100mg を結膜嚢に適用した。約 1 秒間、上下の眼瞼を合わせ検体の漏逸を防いだ。右眼は対照として扱った。検体の施用後に洗眼は実施しなかった。

観察項目： 適用後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察し、Draize の評価基準に従って採点した。  
眼に対する刺激性は、EEC directive 67/548 改訂版に基づく以下の基準により判定した。

以下のいずれかに該当する場合、眼に強い障害を与えると判断する。

- 角膜、虹彩、結膜への影響が回復しないと考えられる、もしくは 21 日の観察期間中に完全に回復しなかった
- 不可逆的な眼の着色
- 3 例中 2 例以上の動物で角膜混濁<sup>a)</sup>が 3 以上
- 3 例中 2 例以上の動物で虹彩<sup>a)</sup>が 2

以下のいずれかに該当する場合、眼に刺激性があると判断する。

- 3 例中 2 例以上の動物で角膜混濁<sup>a)</sup>が 2 以上、3 未満
- 3 例中 2 例以上の動物で虹彩<sup>a)</sup>が 1 以上、2 未満
- 3 例中 2 例以上の動物で結膜発赤<sup>a)</sup>が 2.5 以上
- 3 例中 2 例以上の動物で結膜浮腫<sup>a)</sup>が 2 以上

a) 24、48 及び 72 時間後の評点の平均値

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

結 果：

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	Mi <sup>1)</sup>	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	0.3
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	0	0	0.3
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
合 計 <sup>2)</sup>			330	8	4	0	0	1.3	
平 均 <sup>2)</sup>			110	2.7	1.3	0	0	0.4	

1) 24～72 時間目の平均スコア

2) 次式に従い申請者が計算した。

$$\text{角膜混濁}(\text{程度} \times \text{面積}) \times 5 + \text{虹彩} \times 5 + \text{結膜}(\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

軽度の結膜発赤が適用後 1 時間目においては全動物で、適用後 24 時間目には 2/3 例で認められたが、何れも適用後 48 時間目には消失した。

本試験条件下において、検体はウサギの眼に対して刺激性はないものと判断された。