

農 薬 抄 録

(一般名) : フラメトピル

(殺菌剤)

(作成年月日) 平成 7年 3月30日

(改訂年月日) 平成 7年10月24日 改訂

平成 8年 3月21日 改訂

平成 8年 6月11日 改訂

平成20年 6月16日 改訂

平成20年10月31日 改訂

(作成会社名) 住友化学株式会社

--

連絡先	(会社名) 住友化学株式会社	
-----	-------------------	--

目次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	17
IV. 適用および使用上の注意	18
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	21
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	46
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	92
VIII. 毒性	94
A. 原体	
(1)急性毒性	101
(2)皮膚および眼に対する刺激性	107
(3)皮膚感作性	110
(4)急性神経毒性	114
(5)亜急性毒性	115
(6)反復経口投与神経毒性	137
(7)慢性毒性及び発癌性	138
(8)繁殖性に及ぼす影響および催奇形性	189
(9)変異原性	207
(10)生体の機能に及ぼす影響	222
(11)補足試験	229
B. 代謝物	
(1)急性毒性	242
(2)変異原性	244
C. 製剤	248
IX. 動植物および土壌等における代謝・分解	302
[附]フラメトピルの開発年表	437

I. 開発の経緯

1. フラメトビル開発の背景

日本では、稲は最も重要な農作物であり、米を主とした食糧の安定生産を確保するために、多くの努力がなされてきた。病害防除においても、いもち病および紋枯病等の防除を目的に多くの努力がなされ、有効な防除薬剤の開発が行われてきた。一方、日本の農業事情は近年著しく変化し、機械化の進展とともに、農業就業者の高齢化、兼業化が進んだことから、栽培の省力化が望まれ、水稻病害防除の場面においても省力的防除技術の開発が望まれて来ていた。

このような状況下において、いもち病防除では粉剤や液剤による茎葉散布に加えてより省力的な防除法である水面施用等へ対応可能な防除剤が開発され農家の要望に応じてきた。しかし、紋枯病防除においてはポリオキシシ、有機ヒ素剤（ネオアソジン）、バリダマイシン、メプロニル、ペンシクロン、ジクロメジン、フルトラニルなどの防除剤が開発され利用されてきたが、これらの剤は植物体内への浸透移行性が十分ではないため、粉剤や液剤による茎葉散布剤としての効果は有るが、水面施用剤としての効果はないか、あっても十分とはいえなかった。

このため、水面施用剤として本格的に利用出来るイネ紋枯病防除薬剤の開発が強く求められていた。

2. 発見および開発の経緯

住友化学では、前述のようなイネ紋枯病の重要性および省力的な施用方法の開発を目指して、積極的に薬剤の探索を進めてきた。市販剤であるメベニルおよびメプロニル等がリゾクトニア菌などの担子菌類に対して優れた活性を示すことに注目し、より高活性で優れた浸透移行性を示す新殺菌剤の創製を目指してアニライド系化合物のスクリーニングを行った。その過程で、1987年にフラメトビルを選抜した。

その後、各種の社内試験を通じてイネ紋枯病や芝の葉腐病（ブラウンパッチ）等のリゾクトニア病害および白絹病等に特に優れた効果を示すことを確認し、1989年より日本植物防疫協会委託試験を実施した結果、各種の担子菌類による病害の防除に実用効果を有することが実証された。

特に、イネ紋枯病防除においては本剤の浸透移行性から粒剤による水面施用剤としての実用性の高さが実証され、散布作業の省力化、散布回数の低減化等の観点から植防関係者の注目を集めたことから、1995年3月30日にリンパー®という商品名で登録申請を行い、1996年10月29日に登録となった。

その後、長期残効を有する育苗箱施用剤の需要の高まりに合わせ、育苗箱施用剤としての応用開発を進め、1999年に「リンパー箱粒剤」を登録するに至った。

現在、水稻分野において、本化合物は育苗箱施用から本田水面施用、茎葉散布まで幅広く使用でき、かつ高性能の紋枯病防除薬剤として使用者の高い評価を頂いている。

一方、水稻以外の分野においては、甜菜、大根、レタス、ねぎ等の畑作野菜関連作物でリゾクトニア病や白絹病が発生し防除が必要となるが、これまで使用されている農薬は予防効果が主体であるため、病原菌感染後でも病斑形成、進展を抑える治療効果を持った農薬が求められている。そこで、この治療効果を有するフラメトピルがこれらリゾクトニア病、白絹病防除に貢献するものと考え、稲以外の作物への適用拡大に向けた開発検討に着手した。

種々検討を加える中で、製剤は農家がより使いやすい顆粒水和剤とすることにし、新剤への期待が高かった甜菜の根腐病、葉腐病への適用を考え、日本植物防疫協会委託試験を実施した。この試験において高い実用性が確認されたため、2007年に「リンパー顆粒水和剤」として登録を取得した。

4. 海外における登録、開発状況

海外では下記の内容で登録を取得している。

台 湾 ; 稲/紋枯病
コロンビア ; 稲/紋枯病

尚、本剤は JMPR、米国 EPA および EU で安全性評価はなされていない。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名
一般名	フラメトピル	furametpyr
別名	商品名：リンバー® 試験コード名：S-82658、S-658、 PQ-7588、S-7588	商品名：Linber®
化学名	(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (IUPAC名)	(RS)-5-chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC名)
構造式		
分子式	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl	
分子量	333.82	
CAS No.	123572-88-3	

2. 物理化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	報告書年
色調	白色 (9N)	ASTM D1535-89/住友化学	1998年
形状	粉末	官能法/住友化学	1998年
臭気	においはない	EPA 63-4/住友化学	1998年
密度	1.30 g/cm ³ (23℃)	空気比較比重法 (OECD TG109)/住友化学	1998年
融点	150.2℃	キャピラリー法 (OECD TG 102に準拠)/住友化学	1998年
沸点	約 250℃付近から分解	示差熱分析法 (OECD TG 103)/住化分析センター	2000年 (GLP)
蒸気圧	1.12×10 ⁻⁷ Pa (25℃)	ガス飽和法 (OECD TG 104)/Ricerca	2000年 (GLP)
解離定数 (pK _a)	解離せず (pH 1~10)	省略理由書	-

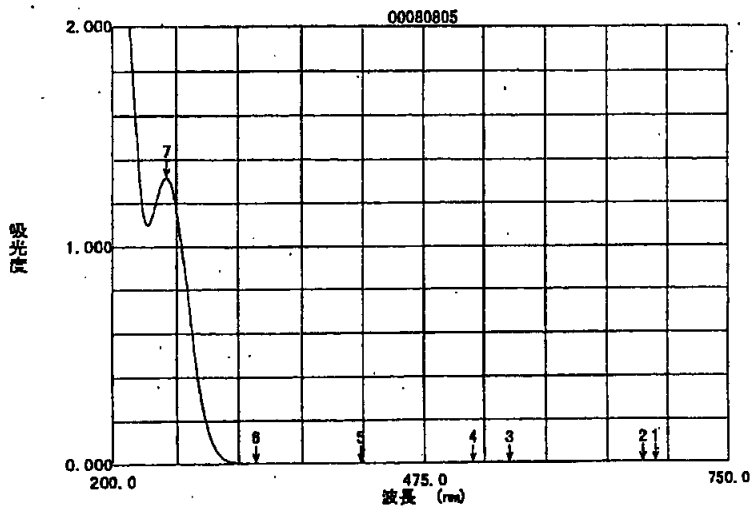
項 目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	報告書年	
溶 解 機 度 溶 媒	水	225 mg/L (25°C)	フラスコ法(EPA CG-1500) /住化分析センター	1991年	
	有機 溶 媒	ヘキサン	1 g/l (20°C)	フラスコ法 (OECD TG105 に準拠) /住友化学	1998年
		シクロヘキサノン	204 g/l (20°C)		
		キシレン	30 g/l (20°C)		
		クロロホルム	467 g/l (20°C)		
		アセトン	109 g/l (20°C)		
		メタノール	134 g/l (20°C)		
		イソプロパノール	36 g/l (20°C)		
		酢酸エチル	64 g/l (20°C)		
アセトニトリル	58 g/l (20°C)				
オクタノール/水分配係数 (log Pow)		log Pow = 2.36 (25°C)	フラスコ振とう法(OECD TG107) /住化分析センター	1991年	
土壌吸着係数(K' oc、K)		Koc : 96.4-180 (25°C) K : 1.76-4.69	OECD TG106 /化学分析コンサルタント	1993年	
加水分解性		30日以上安定 (pH 5,7,9 ; 25°C)	OECD TG111 に準拠 /住友化学	1992年	
水中光 分解性	蒸留水(滅菌)	t _{1/2} = 74.7日 (30°C) キセノンランプ、2kW 光強度 : 30.1 W/m ² (300~400 nm)	暫定指導指針/住友化学	1994年	
	自然水 (河川水)	t _{1/2} = 19.6日 (30°C) キセノンランプ、2kW 光強度 : 30.1 W/m ² (300~400 nm)			
安定性	対熱	室温で安定 (150°C以下で分 解や化学転移せず)	示差熱分析・熱重量分析 (OECD TG113) /住化分析センター	1998年	
スペクトル	UV/VIS		OECD TG101 /住化分析センター	2000年 (GLP)	
	IR		通達法に準拠/住友化学	1998年	
	¹ H-NMR		通達法に準拠/住友化学	1998年	
	¹³ C-NMR		通達法/住化分析センター	2000年 (GLP)	
	MS		通達法に準拠/住友化学	1998年	

フラメトピルの紫外可視吸収スペクトルの測定

被験物質溶媒	溶 媒	pH	測定温度	フラメトピル濃度 (mol/L)
中性溶液	水	5.83	25±0.5℃	1.015×10 ⁻⁴
酸性溶液	1mol/L 塩酸-水混合液 (容量比: 1:9)	1.04		
アルカリ性溶液	1mol/L 水酸化ナトリウム-水混合液 (容量比: 1:9)	12.85		
アルカリ性溶液の中和溶液	アルカリ性溶液に 1mol/L-塩酸及び 1mol-水酸化ナトリウムで中和	7.34		8.122×10 ⁻⁵

【測定条件】

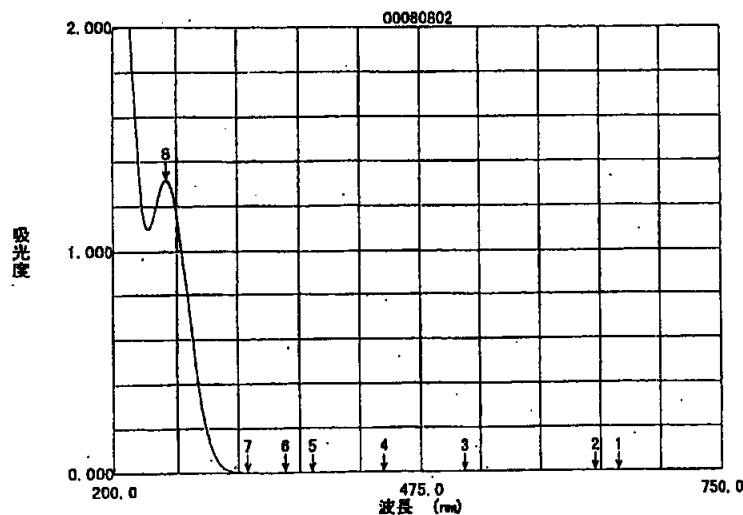
分光光度計(島津製作所製 UV-2400 型)
 測定値(吸光度) : 0~2
 波長範囲 : 200~750nm
 セル長(材質: 石英) : 1cm
 スリット幅 : 2nm
 サンプルングピッチ : 0.2nm
 スキャンスピード : 140nm/sec



ピーク検出

番号	波長 (nm)	吸光度
1	683.20	0.0013
2	672.00	0.0010
3	552.40	0.0010
4	519.80	0.0011
5	417.80	0.0028
6	325.00	0.0038
7	246.80	1.3224

図1 UV/VIS スペクトル [中性溶液: 水]



ピーク検出

番号	波長 (nm)	吸光度
1	656.40	0.0000
2	634.80	0.0002
3	515.00	0.0004
4	441.40	0.0010
5	378.00	0.0011
6	352.00	0.0023
7	318.20	0.0042
8	245.40	1.3185
9	204.80	2.9849

図2 UV/VIS スペクトル [酸性溶液: 1mol/L 塩酸-水混合液 (容量比 1:9)]

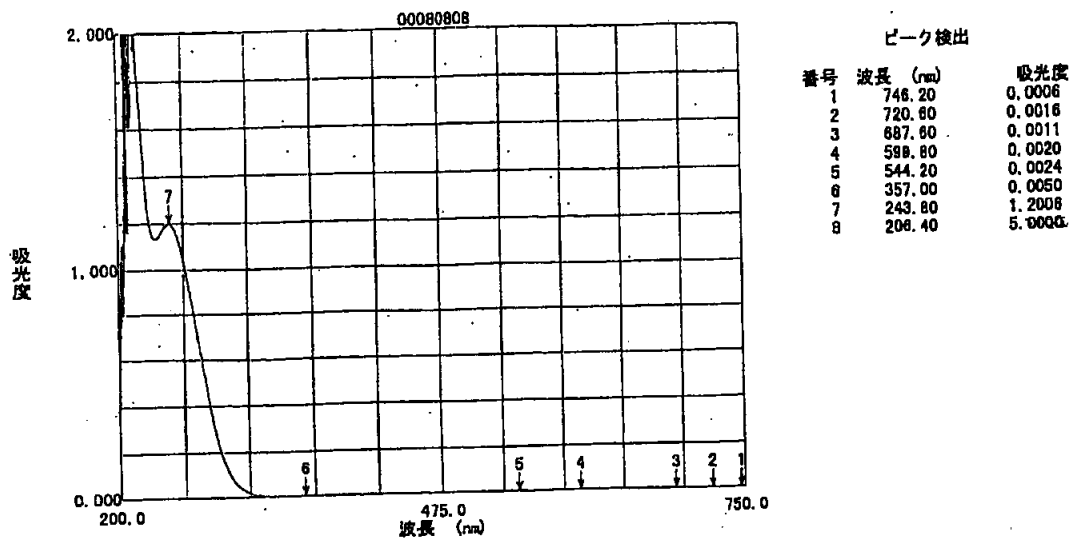


図3 UV/VIS スペクトル [アルカリ性溶液：1mol/L 水酸化ナトリウム-水混合液（容量比 1:9）]

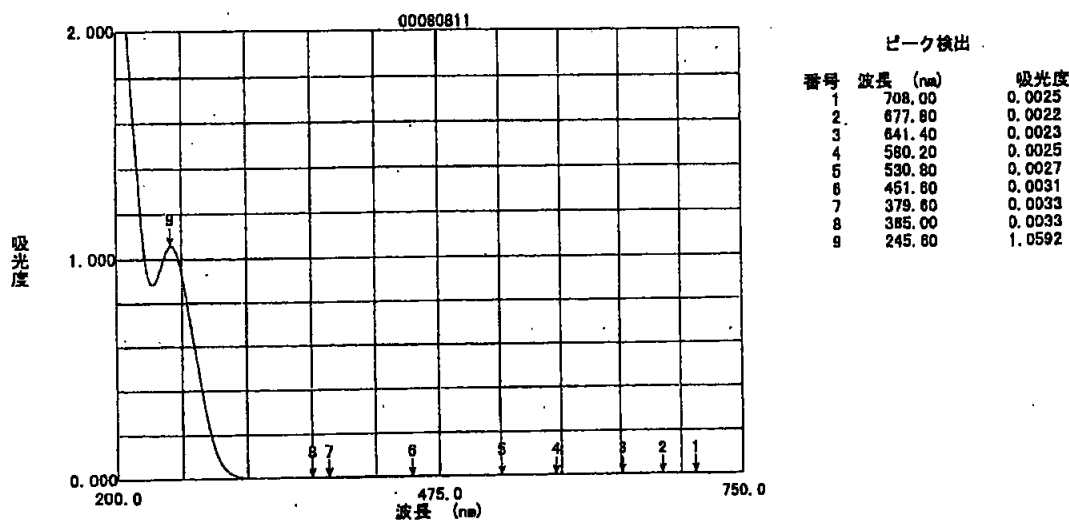


図4 UV/VIS スペクトル [アルカリ性溶液の中和溶液]

試料溶液	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数	
			[ε]	[log ε]
中性溶液	246.6	1.3224	1.30×10 ⁴	4.11
酸性溶液	246.4	1.3185	1.30×10 ⁴	4.11
アルカリ性溶液	243.8	1.2006	1.18×10 ⁴	4.07
アルカリ性溶液の中和溶液	245.6	1.0592	1.30×10 ⁴	4.12

アルカリ性溶液での分解の有無：

アルカリ性溶液のスペクトルは、中性溶液のスペクトルと比べ、その形状が異なっていたことから、アルカリ性溶液を中和した溶液のスペクトルを測定した。その結果、中性溶液の極大吸収波長 246.6nm に対し、中和溶液の極大吸収波長は 245.6nm でその差は 1nm であった。また、中性溶液のモル吸光係数に対する中和溶液のモル吸光係数の変化は±10%以内で両溶液には差異はないと考えられた、従って、フラメトピルはアルカリによる分解性はないと考えられた。

フラメトピルの赤外吸収スペクトルの測定

フラメトピルに KBr を加え錠剤成型器(理研計器(株)製)で錠剤にし、赤外分光光度計(ニコレ 205 型)により、次の測定条件で赤外吸収スペクトルの測定を行った。

[測定条件]

測定範囲 : 400 cm^{-1} ~4000 cm^{-1}
 スキャン回数 : 32 回
 分解能 : 4 cm^{-1}
 Gain : 2

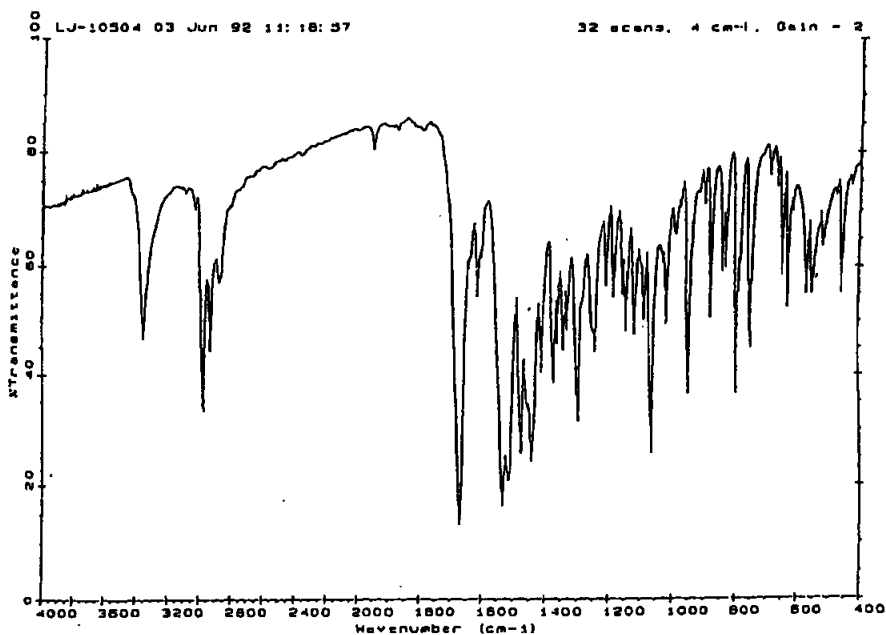


図5 フラメトピルの赤外吸収スペクトル

フラメトピルの赤外吸収スペクトルにおける主な吸収帯の帰属

波数(cm^{-1})	帰属
3350	アミド ν (N-H)
1675	ν (C=O)
1535	ν (C-N)
1060	エーテル ν (C-O-C)
2980~2880	メチル基 ν (C-H)
795	ベンゼン環 δ (C-H)

フラメトピルの¹H-NMRスペクトルの測定

フラメトピルを重水素化クロロホルムに溶解し、NMR用試料管(WILMAD 社製高精度 NMR 用試料管)に入れ、栓をして、NMRプローブに設置し、TMSを基準(0.0ppm)として、次の測定条件で¹H-NMRスペクトルを高分解能FT-NMR分光計(日本電子 JNM-GSX270J 型)を用いて測定した。

[測定条件]

スキャン回数 : 20 回
 測定温度 : 室温
 測定モード : SGNON
 測定ポイント数 : 16384
 観測周波数幅 : 5405.4Hz
 測定繰り返し時間 : 5 秒

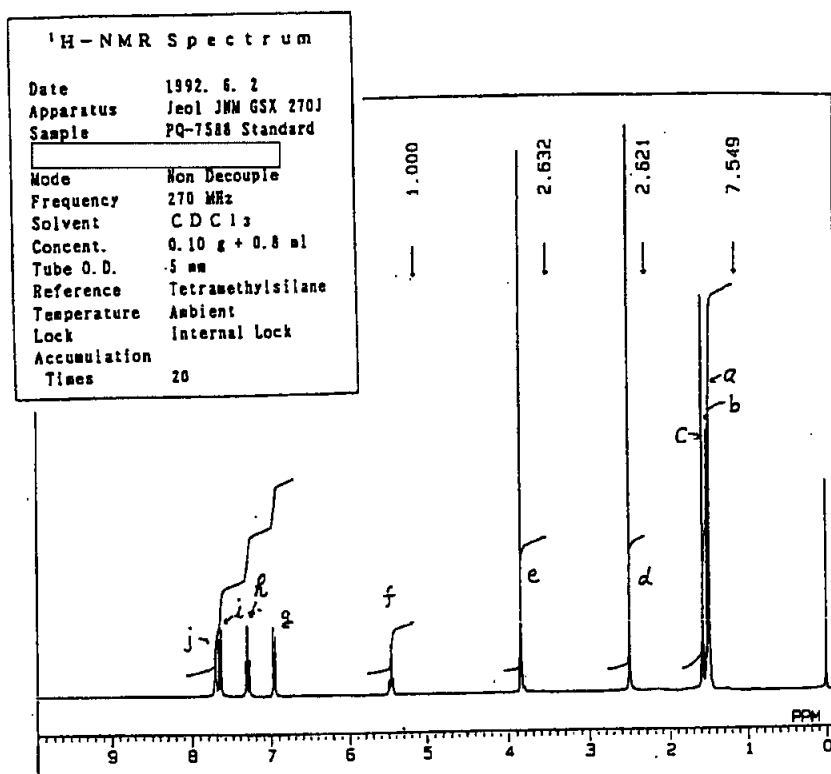
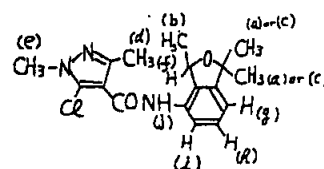


図6 フラメトピルの¹H-NMRスペクトル



フラメトピルの¹H-NMRスペクトルにおけるシグナルの帰属

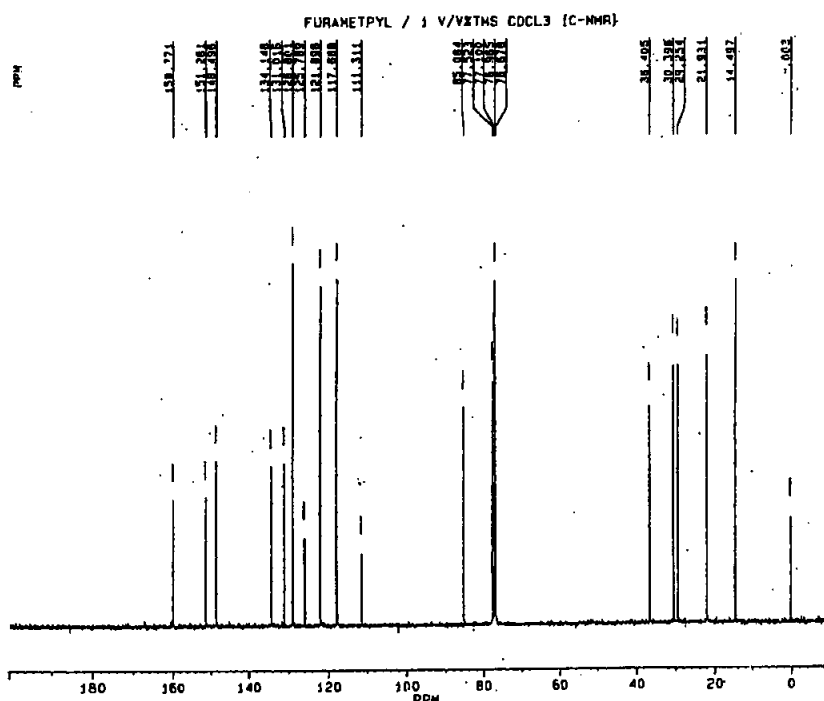
化学シフト値 (ppm)	多重度	強度	帰属
1.47	singlet	3	a
1.50	doublet (J=6.6Hz)	3	b
1.57	singlet	3	c
2.50	singlet	3	d
3.84	singlet	3	e
5.46	quartet (J=6.6Hz)	1	f
6.95	doublet (J=7.9Hz)	1	g
7.28	doubly doublet (J=7.9Hz & 7.9Hz)	1	h
7.65	doublet (J=7.9Hz)	1	i
7.72	singlet	1	j

フラメトピルの¹³C-NMRスペクトルの測定

フラメトピルをTMS(テトラメチルシラン)入り重水素化クロロホルムに溶解し、5mmφ NMR用試料管(WILMAD社製高;528-PP)に入れ、NMR装置(AC-300P型、BRUKER社製)を用いて、¹³C-NMRスペクトルを測定した。

[装置条件]

測定回数 : 1回
 積算回数 : 4096回
 測定温度 : 室温
 化学シフト基準物質 : TMS(テトラメチルシラン; この¹³C化学シフトを0.0ppmとした)
 スペクトル書き出し範囲 : -10ppm~200ppm



フラメトピルの質量スペクトルの測定

フラメトピルを直接導入プローブに装着し、イオン源に挿入後ヒーターを加熱し、気化試料を電子衝撃法(EI法)で質量スペクトルを質量分析計(日立製作所M-80型及びデータ処理システムM-0101型)を用いて測定した。

[測定条件]

ION SOURCE : EI
 IONIZATIONMODE : EI
 ELECTRON ENERGY : 70eV
 MULTI. GAIN : 1.2KV
 ION ACCEL. VOLTAGE : 3KV
 SCAN SPEED : 8sec
 SCAN RANGE : m/z 0-800
 INLET SYSTEM : DI

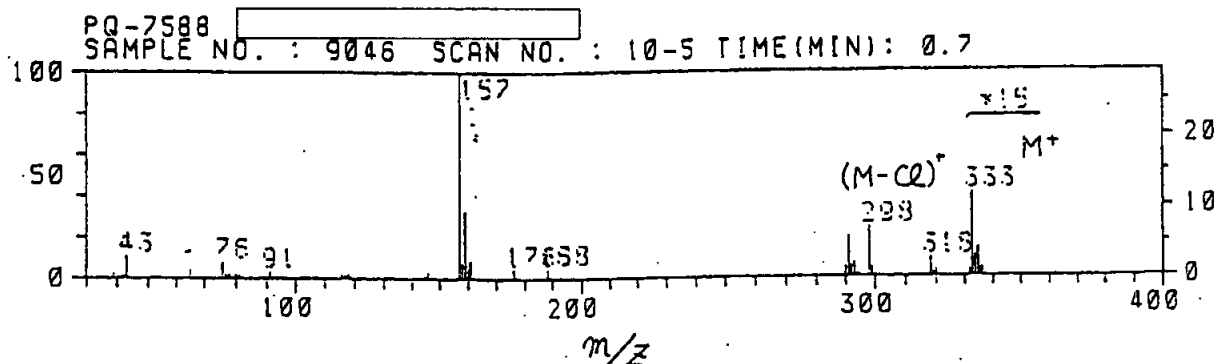


図8 フラメトピルの質量スペクトル

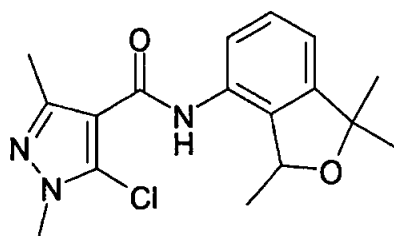
フラメトピルの質量スペクトルにおける主なフラグメントの帰属

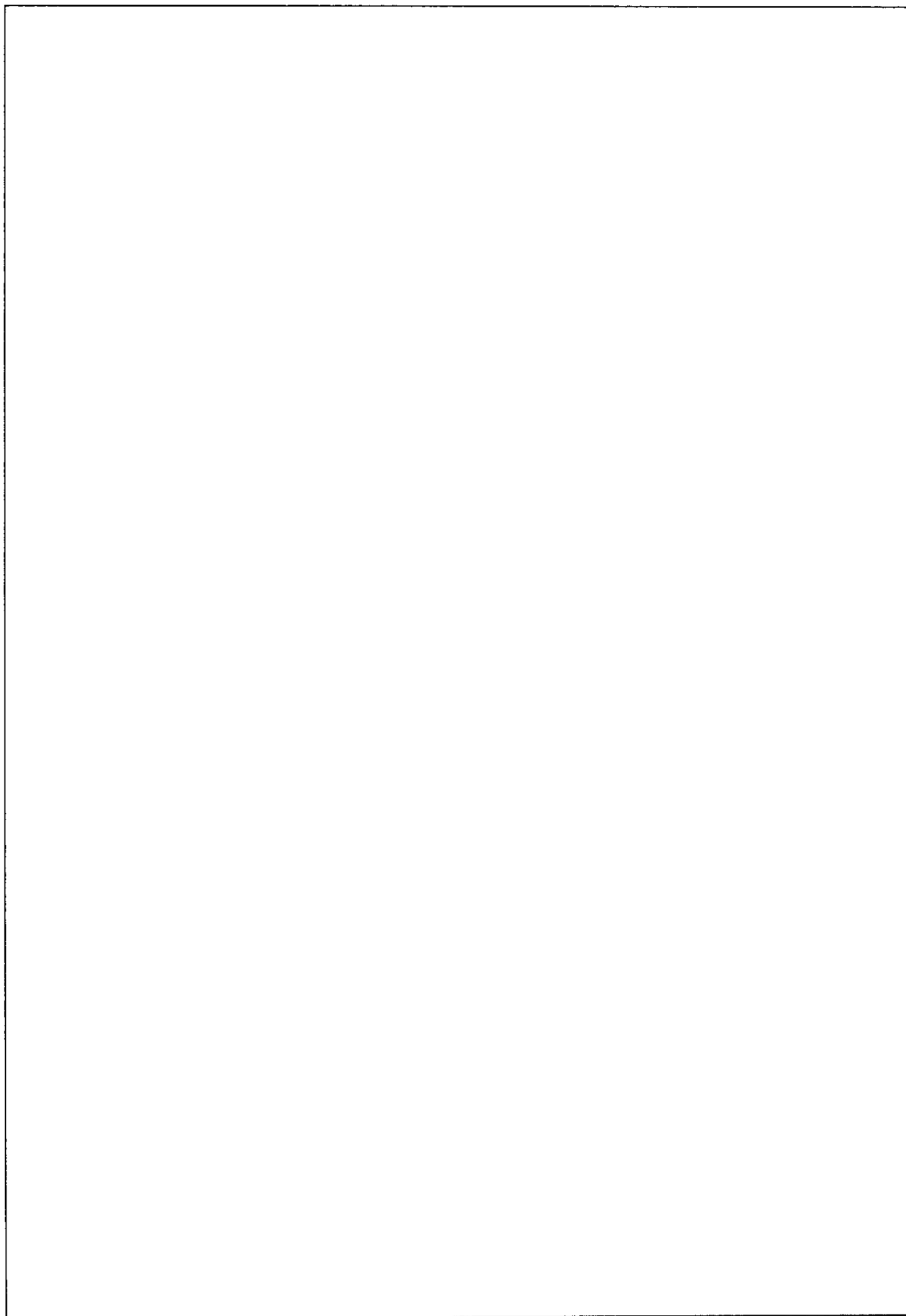
m/z	強度(%)	フラグメントイオンの推定構造
333	40	
298	23	
176	4	
157	100	

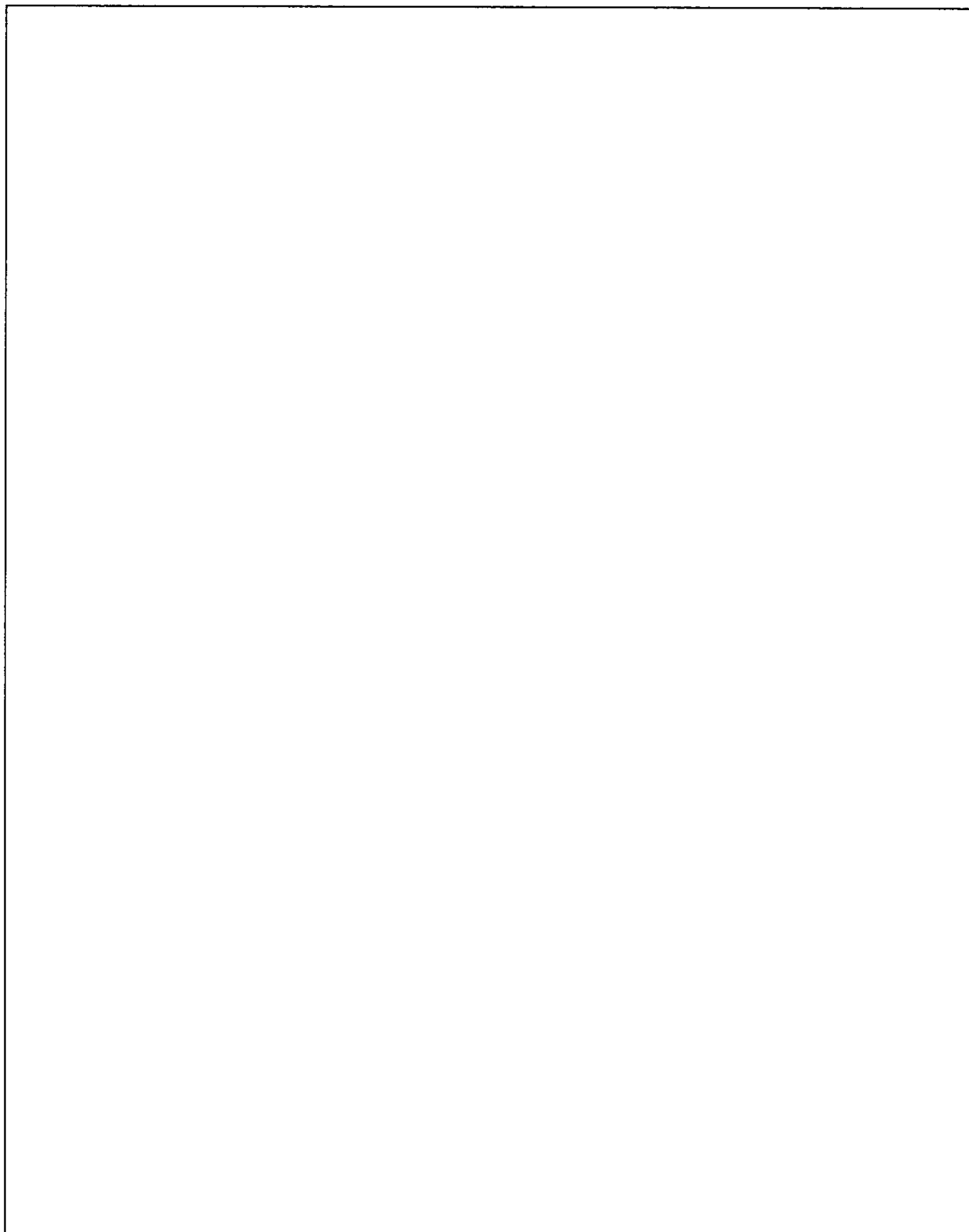
3. 成分組成

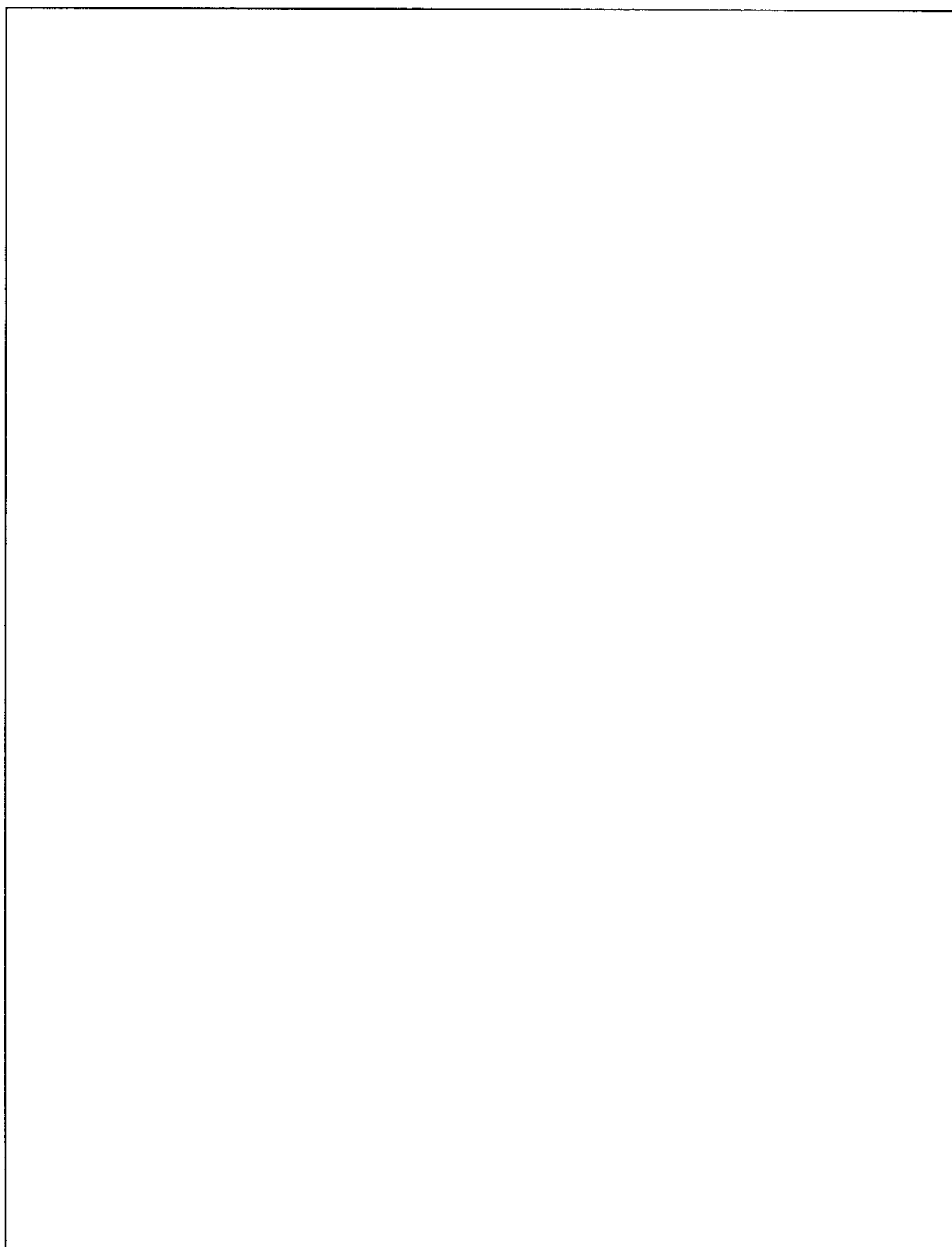
成分	名称		分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (あるいは略称)	化学名および構造式			規格値	通常値 またはレンジ
有効成分	フラメトピル	別紙	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl	333.82		
原体 混在物						

フラメトピル : (RS)-5-Chloro-N-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethyl-pyrazole-4-carboxamide











4. 製剤の組成

(1) リンバー粒剤	
フラメトピル	1.5%
鉍物質微粉等	98.5%
(2) リンバー1キロ粒剤	
フラメトピル	4.5%
鉍物質微粉等	95.5%
(3) リンバー粉剤 DL	
フラメトピル	0.5%
鉍物質微粉等	99.5%
(4) リンバー水和剤	
フラメトピル	15.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等	85.0%
(5) リンバー箱粒剤	
フラメトピル	4.0%
鉍物質微粉等	96.0%
(6) リンバー顆粒水和剤	
フラメトピル	50.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等	50.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

フラメトピルは、植物病原糸状菌の中でも担子菌類に高い抗菌活性を示し、特にイネ紋枯病やテンサイ根腐病、葉腐病を始めとするリゾクトニア病害や白絹病に優れた防除効果を発揮する。その他、コムギ雪腐小粒菌核病菌等にも抗菌活性がある。

2. 作用機構

フラメトピルの作用機構としては、担子菌の呼吸系の電子伝達系を阻害することにより抗菌活性を発現することが判明している。特に、電子伝達系の中でもコハク酸から CoQ₁₀ への電子を伝達する酵素である Complex II に作用してエネルギー代謝の阻害を起こし、菌を死滅させると考えられる。

3. 作用特性と特徴

- (1) 植物病原糸状菌の中でも担子菌類に高い抗菌活性を示し、特にリゾクトニア菌に対して高い効果を示す。
- (2) 予防的効果のみならず、病原菌が感染してからの治療的処理でも高い効果を発揮するとともに、植物体内への浸透移行性を有しており、速効性もあることから、施用適期巾が広い。
- (3) 紋枯病菌の生育・感染過程の全てのステージで効果を示すが、特に病斑形成から病斑進展過程で強い効果を示す。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

(1) リンバー粒剤 (フラメトピル 1.5%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病 疑似紋枯症 (褐色菌核病菌) (赤色菌核病菌)	3～4 kg/ 10a	収穫 30 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内)

(2) リンバー 1 キロ粒剤 (フラメトピル 4.5%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	1 kg/10a	収穫 30 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内)

(3) リンバー粉剤 DL (フラメトピル 0.5%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	3～4 kg/ 10a	収穫 30 日 前まで <input type="checkbox"/>	2 回以内	散布	2 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内)

(4) リンバー箱粒剤 (フラメトピル 4.0%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	紋枯病	育苗箱 (30×60×3cm、使用土壌約5L) 1箱当り50g	移植3日前～当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する	2回以内 (育苗箱散布は1回以内)

(5) リンバー顆粒水和剤 (フラメトピル 50%)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
てんさい	根腐病 葉腐病	4000倍	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内

2. 使用上の注意事項

[リンバー粒剤]

- (1) 散布にあたっては湛水状態 (水深 3 cm以上) で播きむらのないよう均一に散布し、散布後少なくとも 3～4 日間は湛水状態を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (2) 漏水のはげしい水田では効果の劣る場合があるので使用を避けること。
- (3) 本剤の使用にあたっては、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には、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。

[リンバー1キロ粒剤]

- (1) 散布にあたっては湛水状態 (水深 3 cm以上) で播きむらのないよう均一に散布し、散布後少なくとも 3～4 日間は湛水状態を保ち、散布後 7 日間は落水、かけ流しはしないこと。
- (2) 漏水のはげしい水田では効果の劣る場合があるので使用を避けること。
- (3) 本剤の使用にあたっては、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には、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。

[リンバー粉剤DL]

- (1) 本剤は飛散を少なくするように製剤されており、一般の粉剤に比べ見かけ比重がやや大きく、流動性が良いので、散布の際は散粉機の開度を一旦盛程度しぼって散布すること。
- (2) 本剤の使用にあたっては、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には、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住友化学株式会社にある。

[リンバー箱粒剤]

- (1) 育苗箱の上から均一に散布し、葉に付着した薬剤を払い落とし、軽く散水して田植機にかけて移植すること。
- (2) 軟弱徒長苗、むれ苗、移植適期を過ぎた苗などには葉害を生じるおそれがあるので注意すること。
- (4) 本田の整地が不均整な場合は葉害を生じやすいので、代かきは丁寧に行い、移植後田面が露出したりしないように注意すること。
- (5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、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。

[リンバー顆粒水和剤]

本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には、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

[リンバー粒剤]

- (1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 散布後は河川、養殖池等に流入しないよう水管理に注意すること。

(整備予定)

[リンバー1キロ粒剤]

水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。(整備予定)

[リンバー粉剤DL]

水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。(整備予定)

[リンバー箱粒剤]

この登録に係る使用方法では該当がない。(整備予定)

[リンバー顆粒水和剤]

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

① 水稻分析法

試料をメタノールまたは含水メタノールで抽出し、 C_{18} カラムで精製する。または、塩化ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加えて分配する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムのみ、もしくはシリカゲルカラムおよびフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (GC-FPD) を用いて定量する。

② てんさい分析法

試料をアセトンまたはメタノールで抽出し、ケイソウ土カラムで精製する。または、塩化ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加えて分配する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (GC-FPD) を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

① フラメトピル (親化合物)

化学名：(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-カルボキシル

分子式： $C_{17}H_{20}N_2O_2Cl$

分子量：333.82

② 658-HK

③ 658-AL

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	試験 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							
					フラメトビル		658-HK*		合計†	フラメトビル		658-HK*		合計†	フラメトビル		658-HK*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (露地) (玄米) 平成5年度	粉剤 (0.5%) 4 kg/10 a 散布	宮城 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02			
			2	21	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03			
		2	30	0.11	0.03	0.14	0.13	0.12	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.14			
		2	45	0.07	0.02	0.09	0.08	0.08	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.10			
	滋賀 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02			
		2	21	0.03	<0.01	0.04	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04			
		2	30	0.04	0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06			
		2	46	0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06			
水稲 (露地) (稲わら) 平成5年度	粉剤 (0.5%) 4 kg/10 a 散布	宮城 農試	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10				
			2	21	0.05	<0.05	0.10	0.05	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10				
		2	30	0.44	0.14	0.57	0.18	0.16	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.22				
		2	45	0.15	0.05	0.20	0.21	0.20	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.26				
	滋賀 植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.10	<0.05	<0.05	<0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10				
		2	21	0.08	0.05	0.13	0.07	0.06	0.13	0.07	0.06	0.06	0.06	0.11				
		2	30	0.05	<0.05	0.10	0.06	0.06	0.10	0.06	0.06	0.06	0.06	0.11				
		2	46	0.05	<0.05	0.10	0.05	<0.05	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05	0.11				

* : 代謝物 658-HK の分析結果は、親化合物フラメトビルに換算した数値である。

: 合計 = フラメトビル + 658-HK

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剂型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試験 圃場 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							
					フラメトピル		658-HK*		合計#	フラメトピル		658-HK*		合計#	フラメトピル		658-HK*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) (玄米) 平成5年度	水和剤 (15%) 1500倍 150 L/10 a	秋田 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
			2	21	0.35	0.34	0.10	0.10	0.44	0.41	0.40	0.04	0.04	0.04	0.44			
			2	30	0.39	0.38	0.12	0.12	0.50	0.47	0.46	0.06	0.06	0.06	0.52			
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02			
	散布	千葉 北総	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02		
			2	20	0.47	0.47	0.12	0.12	0.59	0.50	0.49	0.10	0.10	0.10	0.59			
			2	28	0.23	0.22	0.08	0.08	0.30	0.24	0.24	0.06	0.06	0.06	0.30			
			2	48	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03			
			0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			2	21	0.37	0.36	0.18	0.18	0.54	0.37	0.34	0.13	0.13	0.13	0.47			
水稻 (露地) (稲わら) 平成5年度	水和剤 (15%) 1500倍 150 L/10 a	秋田 農試	2	30	0.38	0.38	0.36	0.36	0.74	0.24	0.23	0.12	0.11	0.11	0.34			
			2	45	0.07	0.07	0.06	0.06	0.13	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	0.11			
			0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.10			
			2	20	0.50	0.50	0.26	0.25	0.75	0.26	0.26	0.15	0.15	0.15	0.41			
	散布	千葉 北総	2	28	0.37	0.37	0.22	0.21	0.58	0.17	0.17	0.12	0.11	0.11	0.28			
			2	48	0.14	0.14	0.12	0.11	0.25	0.15	0.15	0.13	0.13	0.13	0.28			

* : 代謝物 658-HK の分析結果は、親化合物 フラメトピル に換算した数値である。

: 合計 = フラメトピル + 658-HK

参考) 代謝物 658-AL の残留

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					658-AL*			
					最高値	平均値	最高値	平均値
			(財)残留農業研究所		住友化学株式会社			
水稻 (露地) (玄米) 平成5年度	粒剤 (1.5%) 4 kg/10 a 散布	新潟 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		広島 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (露地) (稲わら) 平成5年度	粒剤 (1.5%) 4 kg/10 a 散布	新潟 植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		広島 植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			1	30	0.08	0.07	0.06	0.06
			1	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	0.14	0.14	0.18	0.18
			2	45	0.06	0.06	<0.05	<0.05
水稻 (露地) (玄米) 平成5年度	粉剤 (0.5%) 4 kg/10 a 散布	宮城 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		滋賀 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* : 代謝物 658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-AL のフラメトピル換算値 = 実測値 × 換算係数 (1.00)

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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					658-AL*			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)残留農業研究所		住友化学株式会社	
水稲 (露地) (稲わら) 平成5年度	粉剤 (0.5%) 4 kg/10 a 散布	宮城 農試	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	0.06	0.06	<0.05	<0.05
			2	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		滋賀 植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 (露地) (玄米) 平成5年度	水和剤 (15%) 1500 倍 150 L/10 a 散布	秋田 農試	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	0.01	0.01	0.01	0.01
			2	30	0.01	0.01	0.01	0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		千葉 北総	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	20	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (稲わら) 平成5年度	水和剤 (15%) 1500 倍 150 L/10 a 散布	秋田 農試	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	21	0.09	0.09	0.12	0.12
			2	30	0.18	0.17	0.17	0.17
			2	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		千葉 北総	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	20	0.13	0.13	0.12	0.11
			2	28	0.10	0.10	0.06	0.06
			2	48	0.05	0.05	<0.05	<0.05
てんさい (露地) (根部) 平成15年度	顆粒水和剤 (50%) 3000 倍 150~200 L /10 a 散布	北海道 植防 (札幌)	0	—	<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
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		北海道 植防 (音更)	0	—	<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
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* : 代謝物 658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-AL のフラメトピル換算値 = 実測値 × 換算係数 (1.00)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分) 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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					658-AL*			
					最高値	平均値	最高値	平均値
			(財)残留農業研究所		住化テクノサービス(株)			
てんさい (露地) (根部) 平成18年度	顆粒水和剤 (50%) 3000倍 100~200L /10a 散布	北海道 植防 (札幌)	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	7	—	—	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	<0.01	<0.01
		北海道 植防 (音更)	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	7	—	—	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	<0.01	<0.01
		日植調 (新生)	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	7	—	—	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	<0.01	<0.01
		日植調 (基松)	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	7	—	—	<0.01	<0.01
			3	14	—	—	<0.01	<0.01
			3	21	—	—	<0.01	<0.01

* : 代謝物 658-AL の測定値は、親化合物フラメトビルに換算した数値である。

658-AL のフラメトビル換算値 = 実測値 × 換算係数 (1.00)

2. 乳汁への移行性試験

1) 試験の概要

① 被験物質

フラメトピル：

658-HK：

658-AL：

② 供試動物

泌乳量が 20.3~28.5 kg の雌牛(ホルスタイン種系)2頭を用いた(投与開始時体重:505 及び 619 kg)。

③ 投与量及び投与方法

コーンスターチに被験物質を混合し、稲わら中にフラメトピルが 1.2 ppm、658-HK が 0.7 ppm、658-AL が 0.2 ppm 残留すると想定して、1日1頭あたり稲わら 2 kg 摂取するものとし、フラメトピル 4.82~4.98 mg、658-HK 2.82~3.00 mg 及び 658-AL 0.88~1.00 mg 相当量が投与されるように、カプセルに充填した後、夕の搾乳直後に強制経口投与した。投与は連続7日間行った。

④ 試料の採取

搾乳は朝(3時搾乳開始)及び夕(15時搾乳開始)に搾乳機を用いて行い、それぞれ搾乳量を測定した後、十分攪拌し、約 40 mL を2本ずつ採取した。分析まで -18℃ 以下の条件で冷凍保存した。

⑤ 分析法の原理と操作概要

試料にメタノールを加えて振とう抽出し、遠心分離後、上清を減圧濃縮する。濃縮液に純水を加えてエキストレルートカラムにチャージし、酢酸エチルで溶出した後、濃縮乾固する。残留物をヘキサン/アセトン=3/1(v/v)に溶解し、Sep-pak[®] Vac Florisil[®] Cartridgeに通液して精製する。溶出液を濃縮乾固後、残留物をアセトンに溶解し、ガスクロマトグラフを用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

① フラメトピル

化学名：(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

分子式：C₁₇H₂₀N₃O₂Cl

分子量：333.82

② 658-HK

③ 658-AL

3) 乳汁試験結果

①観察

一般状態には被験物質投与による影響は認められなかった。また、試験期間中の泌乳量にも著しい変化はみられなかった

②分析

投与前の乳汁 10.0 g にフラメトピル、658-HK 及び 658-AL をそれぞれ 2.0 µg 相当量(試料濃度 0.2 ppm) 添加して実施した回収試験の結果、フラメトピルで 101%、658-HK で 84%、658-AL で 86% の回収率を得た。乳汁中の被験物質はいずれの被験物質とも検出限界(0.01 ppm) 未満であった。

試験機関	(財) 畜産生物科学安全研究所						平成 7 年度	
結果	経過日数	フラメトピル		658-HK*		658-AL*		
投与量 (mg/頭・日)		4.82 - 4.98		2.82 - 3.00		0.88 - 1.00		
分析結果 (ppm)	開始前	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与開始 1 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与開始 3 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与開始 5 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与終了 1 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与終了 3 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与終了 5 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

* 代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

3. 土壌残留試験

1) 分析法の原理と操作概要

①水田状態容器内試験の試料

塩酸酸性とした後、アセトン抽出し、更に 0.1 N 塩酸/アセトン=2/3 (v/v) 混液で 2 回抽出する。アセトン濃縮後、酢酸エチルに転溶し、液体シンチレーションスペクトロメーター付高速液体クロマトグラフを用いて定量する。

②水田状態圃場試験の試料

0.1 N 塩酸/アセトン=2/3 (v/v) 混液抽出、ジクロロメタン転溶後、フロリジルカラムにて精製し、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

③畑地状態容器内試験の試料

0.1 M 塩酸/アセトン=2/3 (v/v) 混液抽出、ジクロロメタン転溶後、シリカゲルカラムにて精製し、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いて定量する。

④畑地状態圃場試験の試料

試料を酸性下でアセトン抽出、酢酸エチル/ヘキサン転溶後、フロリジルカラム及びアルミナカラムで精製してガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

①フラメトピル

化学名：(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

分子式：C₁₇H₂₀N₃O₂Cl

分子量：333.82

②658-HK

③658-AL

3) 残留試験結果

(i) 水田状態の容器内試験

①親化合物(フラメトピル)

半減期：徳島植防(沖積、埴壤土) 368 日以上
 熊本農研(火山灰、埴壤土) 368 日以上

②親化合物(フラメトピル)+代謝物(658-HK)+代謝物(658-AL)

半減期：徳島植防(沖積、埴壤土) 368 日以上
 熊本農研(火山灰、埴壤土) 368 日以上

分析機関：住友化学株式会社

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)						
	濃度	回数		フラメトピル		658-HK*		658-AL*		合計*
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
徳島植防 (沖積、埴壤土) 平成5年度	純品	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	0.257 mg/mL アセトニトリル溶液 0.068 mL	1	0	0.60	0.60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.62
	または	1	14	0.58	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.60
	0.426 mg/mL アセトニトリル溶液 0.041 mL	1	28	0.58	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.60
	また	1	61	0.58	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.60
	0.426 mg/mL アセトニトリル溶液 0.041 mL	1	123	0.57	0.56	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.59
	土壌濃度：0.6 mg/kg	1	180	0.55	0.54	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.59
	25℃	1	270	0.53	0.52	0.04	0.04	0.01	0.01, <0.01	0.57
1	368	0.51	0.51	0.06	0.06	0.02	0.02	0.02	0.59	
熊本農研 (火山灰、埴壤土) 平成5年度	0.257 mg/mL アセトニトリル溶液 0.068 mL	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
	または	1	0	0.59	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.60
	0.426 mg/mL アセトニトリル溶液 0.041 mL	1	14	0.56	0.56	0.02	0.02, <0.01	<0.01	<0.01	0.59
	また	1	28	0.56	0.56	0.01	0.01, <0.01	<0.01	<0.01	0.58
	土壌濃度：0.6 mg/kg	1	61	0.57	0.56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.58
	25℃	1	123	0.56	0.56	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.59
		1	180	0.55	0.55	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.58
		1	270	0.54	0.54	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.57
1	368	0.54	0.53	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.57	

* : 代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

: 合計=フラメトピル(平均値)+658-HK(平均値)+658-AL(平均値)

(ii) 水田状態の圃場試験

①親化合物(フラメトピル)

半減期：栃木植防(火山灰、埴壤土)	76日
福井農試(沖積、埴土)	34日
徳島植防(沖積、砂壤土)	138日
熊本農研(火山灰、埴壤土)	13日

②親化合物(フラメトピル)+代謝物(658-HK)+代謝物(658-AL)

半減期：栃木植防(火山灰、埴壤土)	83日
福井農試(沖積、埴土)	37日
徳島植防(沖積、砂壤土)	138日
熊本農研(火山灰、埴壤土)	10日

分析機関：(株)住化分析センター

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)						
	濃度	回数		フラメトピル		658-HK*		658-AL*		合計*
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
栃木植防 (火山灰、埴壤土) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	1.72	1.70	0.02	0.02	<0.01	<0.01	1.73
		2	3	1.16	1.13	0.03	0.02	<0.01	<0.01	1.16
		2	7	0.92	0.88	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.92
		2	14	0.77	0.76	0.02	0.02	0.01	0.01	0.79
		2	30	0.76	0.76	0.05	0.04	0.01	0.01	0.81
		2	60	1.14	1.11	0.08	0.08	0.01	0.01	1.20
		2	120	0.47	0.46	0.04	0.04	0.01	0.01	0.51
		2	181	0.71	0.70	0.06	0.06	0.02	0.02	0.78
		2	224	0.36	0.36	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.42
		2	240	0.48	0.46	0.06	0.06	0.01	0.01	0.53
		2	270	0.48	0.47	0.07	0.07	0.02	0.02	0.56
福井農試 (沖積、埴土) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	0.95	0.95	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.97
		2	3	0.73	0.72	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.74
		2	7	1.67	1.62	0.11	0.11	0.01	0.01, <0.01	1.74
		2	14	0.62	0.60	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.63
		2	30	0.97	0.96	0.17	0.17	0.02	0.02	1.15
		2	60	0.25	0.24	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.33
		2	120	0.05	0.05	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.08
		2	180	0.32	0.32	0.16	0.16	0.02	0.02	0.50
		2	222	0.39	0.38	0.15	0.14	0.03	0.02	0.54
		2	240	0.26	0.26	0.13	0.12	0.03	0.02	0.40
		2	270	0.15	0.14	0.08	0.08	0.02	0.02	0.24

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)						合計#
	濃度	回数		フラメトピル		658-HK*		658-AL*		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
徳島植防 (沖積、砂壤土) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	0.17	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.18
		2	3	0.32	0.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.34
		2	7	0.18	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.20
		2	14	0.32	0.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.34
		2	30	0.11	0.11	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.14
		2	60	0.06	0.06	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.09
		2	121	0.45	0.45	0.28	0.25	0.04	0.04	0.74
		2	180	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.07
		2	210	0.05	0.05	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.08
		2	240	0.04	0.04	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.07
2	272	0.05	0.04	0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.07		
熊本農研 (火山灰、埴壤土) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	1.38	1.35	0.01	0.01	<0.01	<0.01	1.37
		2	3	0.88	0.88	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.90
		2	7	0.80	0.78	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.81
		2	14	0.54	0.54	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.57
		2	31	0.51	0.50	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.53
		2	60	0.52	0.52	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.56
		2	122	0.32	0.32	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.36
		2	180	0.31	0.30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.35
		2	210	0.19	0.18	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.23
		2	241	0.32	0.32	0.05	0.05	0.01	0.01, <0.01	0.38
2	270	0.22	0.21	0.05	0.04	0.01	0.01	0.26		
2	300	0.22	0.22	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.27		

* : 代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

: 合計=フラメトピル(平均値)+658-HK(平均値)+658-AL(平均値)

(iii) 畑地状態の容器内試験

① 親化合物(フラメトピル)

半減期：日植防高知(未固結堆積岩、軽埴土) 142日

熊本農研(火山灰、シルト埴土) 136日

② 親化合物(フラメトピル)+代謝物(658-HK)+代謝物(658-AL)

半減期：日植防高知(未固結堆積岩、軽埴土) 370日以上

熊本農研(火山灰、シルト埴土) 370日以上

分析機関：住友化学株式会社

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)						合計#
	濃度	回数		フラメトピル		658-HK*		658-AL*		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日植防高知 (未固結堆積岩、 軽埴土) 平成15年度	純品 20 µg/mL 溶液 0.5 mL 土壤濃度： 0.5 mg/kg 25°C	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	0	0.50	0.50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.52
		1	7	0.44	0.44	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.48
		1	14	0.41	0.40	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.45
		1	32	0.38	0.37	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.45
		1	60	0.33	0.32	0.10	0.10	0.01	0.01	0.43
		1	90	0.29	0.28	0.11	0.11	0.02	0.02	0.41
		1	123	0.27	0.27	0.13	0.13	0.03	0.03	0.43
		1	180	0.21	0.20	0.14	0.13	0.05	0.04	0.37
		1	271	0.15	0.15	0.15	0.15	0.06	0.06	0.36
		1	370	0.11	0.11	0.16	0.16	0.09	0.09	0.36
熊本農研 (火山灰、 シルト埴土) 平成15年度	20 µg/mL 溶液 0.5 mL 土壤濃度： 0.5 mg/kg 25°C	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		1	0	0.47	0.46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.48
		1	7	0.38	0.38	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.42
		1	14	0.35	0.34	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.39
		1	30	0.26	0.24	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.31
		1	62	0.25	0.25	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.34
		1	90	0.27	0.26	0.10	0.10	0.01	0.01	0.37
		1	120	0.26	0.26	0.12	0.11	0.01	0.01	0.38
		1	183	0.15	0.14	0.08	0.08	0.02	0.02	0.24
		1	272	0.16	0.15	0.10	0.10	0.02	0.02	0.27
1	370	0.16	0.16	0.10	0.10	0.02	0.02	0.28		

* : 代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

: 合計=フラメトピル(平均値)+658-HK(平均値)+658-AL(平均値)

(iv) 畑地状態の圃場試験

①親化合物(フラメトピル)

半減期：熊本農研(火山灰、シルト質壤土) 30日
 日植防宮崎(風積、砂土) 7日

②親化合物(フラメトピル)+代謝物(658-HK)+代謝物(658-AL)

半減期：熊本農研(火山灰、シルト質壤土) 92日
 日植防宮崎(風積、砂土) 15日

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	測定値 (mg/kg)						
	濃度	回数		フラメトピル		658-HK*		658-AL*		合計#
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
熊本農研 (火山灰、 シルト質壤土) 平成13年度	水和剤(15%) 1000倍 100 L/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	0.82	0.78	0.02	0.02	0.02	0.02, <0.01	0.82
		2	3	0.80	0.78	0.03	0.03	0.02	0.02	0.83
		2	7	0.74	0.71	0.03	0.03	0.03	0.03	0.77
		2	14	0.84	0.82	0.05	0.04	0.05	0.04	0.90
		2	30	0.41	0.40	0.03	0.03	0.01	0.01	0.44
		2	60	0.34	0.34	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.38
		2	90	0.41	0.40	0.05	0.05	0.01	0.01	0.46
		2	120	0.29	0.29	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.35
		2	180	0.30	0.30	0.06	0.06	0.02	0.02	0.38
		2	270	0.34	0.33	0.08	0.08	0.03	0.03	0.44
2	361	0.26	0.24	0.04	0.04	0.02	0.02	0.30		
日植防宮崎 (風積、砂土) 平成13年度	水和剤(15%) 1000倍 100 L/10 a 散布	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
		2	0	0.22	0.22	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.25
		2	3	0.15	0.15	0.02	0.02	0.04	0.04	0.21
		2	7	0.11	0.11	0.02	0.02	0.05	0.04	0.17
		2	14	0.07	0.07	0.03	0.02	0.04	0.04	0.13
		2	30	0.04	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.08
		2	60	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05
		2	90	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05
		2	120	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.04
		2	180	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.06
		2	270	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.04
2	360	0.01	0.01, <0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.05		

* : 代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

: 合計=フラメトピル(平均値)+658-HK(平均値)+658-AL(平均値)

4. 後作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノールまたは含水メタノールで抽出し、5%塩化ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加えて分配する。ジクロロメタン層を脱水後濃縮、またはアセトニトリルを加えて再度分配し、脱水後濃縮する。濃縮残渣をフロリジルカラムまたはシリカゲルカラム、もしくはその両方で精製し、ガスクロマトグラフ(GC-FTD)またはガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

①フラメトピル

化学名：(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

分子式：C₁₇H₂₀N₃O₂Cl

分子量：333.82

②658-HK

③658-AL

3) 残留試験結果

①水田施用

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効成分) 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：(株)住化分析センター				
					フラメトピル		658-HK*		合計#
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		熊本農研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
だいこん (露地) (根部) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		熊本農研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
はくさい (露地) (茎葉) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
		熊本農研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

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：(株)住化分析センター				
					フラメトビル		658-HK*		合計#
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
小麦 (露地) (脱穀した種子) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	2	280	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
小麦 (露地) (脱穀した種子) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	熊本農研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	284	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	栃木植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	329	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
きゅうり (露地) (果実) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	栃木植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	333	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

*：代謝物658-HKの分析結果は、親化合物フラメトビルに換算した数値である。

658-HKのフラメトビル換算値=実測値×換算係数(0.95)

#：合計=フラメトビル+658-HK

(参考) 土壌中の残留濃度

作物名 (栽培形態) 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	測定値(ppm)				
					分析機関：(株)住化分析センター				
					フラメトビル		658-HK*		合計#
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
だいこん (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	2	146	0.08	0.08	0.02	0.02	0.10
		熊本農研	2	101	0.25	0.25	0.02	0.02	0.27
はくさい (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	2	146	0.10	0.10	0.03	0.03	0.13
		熊本農研	2	105	0.24	0.24	0.02	0.02	0.26
小麦 (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	徳島植防	2	280	0.07	0.06	0.04	0.04	0.10
小麦 (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	熊本農研	2	284	0.40	0.39	0.06	0.06	0.45
ばれいしょ (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	栃木植防	2	329	0.57	0.56	0.10	0.10	0.66
きゅうり (露地) 平成5年度	粒剤(1.5%) 4 kg/10 a 湛水処理	栃木植防	2	333	0.76	0.74	0.16	0.15	0.89

*：代謝物658-HKの分析結果は、親化合物フラメトビルに換算した数値である。

658-HKのフラメトビル換算値=実測値×換算係数(0.95)

#：合計=フラメトビル+658-HK

②畑地施用

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：(株)住友化学				
					フラメトピル		658-HK*		合計#
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	群馬植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	234	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
だいこん (露地) (根部) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	群馬植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	234	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
はくさい (露地) (茎葉) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	新潟植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	265	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
キャベツ (露地) (茎葉) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	新潟植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	295	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

*：代謝物658-HKの分析結果は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

#：合計=フラメトピル+658-HK

(参考)土壌中の残留濃度

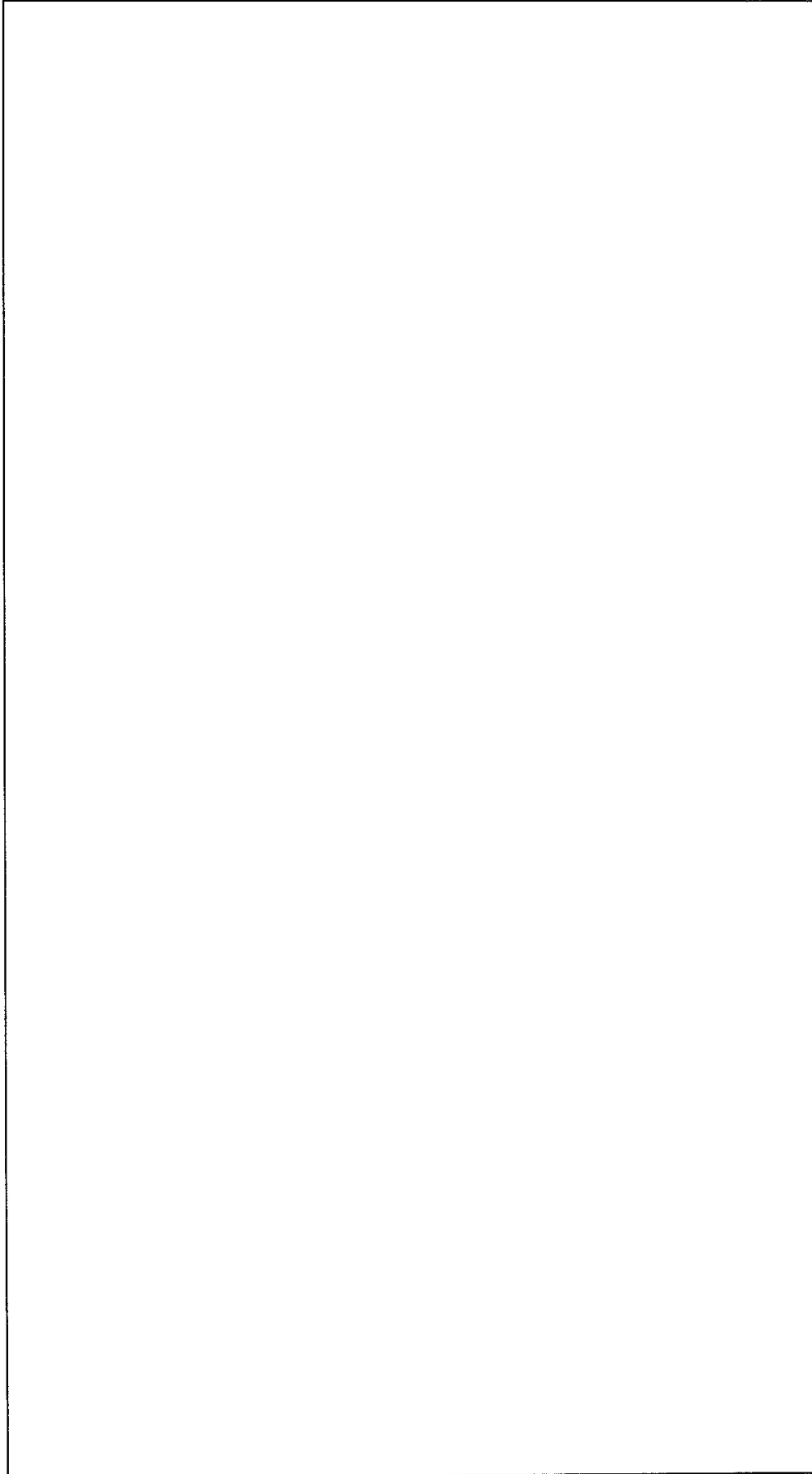
作物名 (栽培形態) 年 度	剤型(有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(mg/kg)				
					分析機関：(株)住友化学				
					フラメトピル		658-HK**		合計#
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
だいこん (露地) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	群馬植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	177	0.50	0.50	0.62	0.61	1.11
はくさい (露地) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	新潟植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	227	0.25	0.25	0.04	0.04	0.29
キャベツ (露地) 平成15年度	粒剤(1.5%) 3 kg/10 a 株元処理	新潟植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			2	231	0.34	0.34	0.07	0.07	0.41

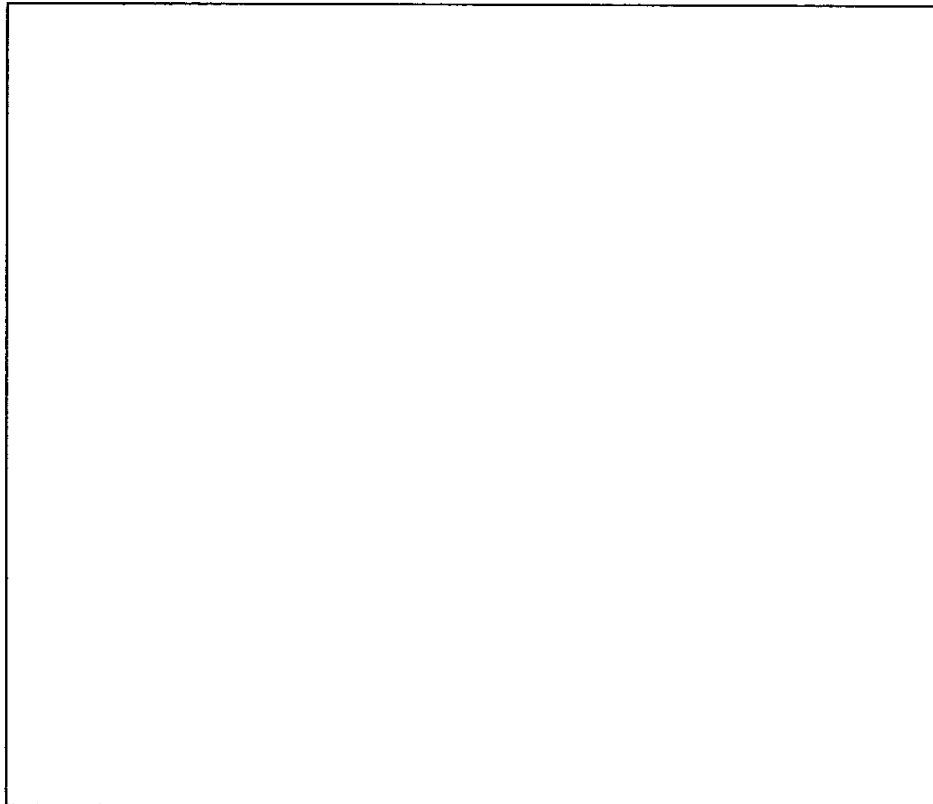
*代謝物658-HKの分析結果は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

合計=フラメトピル+658-HK







5. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性（水中残留）

1) 分析法の原理と操作概要

ジクロロメタンで抽出後、シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

2) 分析対象の化合物

①フラメトピル

化学名：(RS)-5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド

分子式：C₁₇H₂₀N₃O₂Cl

分子量：333.82

②658-HK

③658-AL

3) 試験結果

①田面水

分析機関：(財)残留農薬研究所

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法 濃度・量	使用回数	経過日数	測定値(mg/L)					
				フラメトピル		658-HK*		658-AL*	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
埼玉県農業試験場 試験区1 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 水田 平成5年度	粒剤1.5% 4 kg/10 a 湛水全面施用	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	0	0.426	0.418	0.002	0.002	<0.001	<0.001
		1	1	0.674	0.660	0.004	0.004	0.002	0.002
		1	3	0.365	0.360	0.006	0.006	0.001	0.001
		1	7	0.061	0.060	0.003	0.003	<0.001	<0.001
		1	14	0.013	0.012	0.001	0.001	<0.001	<0.001
埼玉県農業試験場 試験区2 (多湿黒ボク土、 壤土) 水田 平成5年度	粒剤1.5% 4 kg/10 a 湛水全面施用	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	0	0.318	0.318	0.002	0.002	<0.001	<0.001
		1	1	0.585	0.580	0.004	0.004	0.002	0.002
		1	3	0.353	0.340	0.005	0.005	0.001	0.001
		1	7	0.123	0.122	0.003	0.003	0.001	0.001
		1	14	0.032	0.031	0.002	0.002	<0.001	<0.001

*：代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

②浸透水

分析機関：(財)残留農薬研究所

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法 濃度・量	使用回数	経過日数	測定値(mg/L)					
				フラメトピル		658-HK*		658-AL*	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
埼玉県農業試験場 試験区1 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 水田 平成5年度	粒剤1.5% 4 kg/10 a 湛水全面施用	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	7	0.004	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	14	0.018	0.018	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
埼玉県農業試験場 試験区2 (多湿黒ボク土、 壤土) 水田 平成5年度	粒剤1.5% 4 kg/10 a 湛水全面施用	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：代謝物 658-HK、658-AL の測定値は、親化合物フラメトピルに換算した数値である。

658-HKのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(0.95)

(フラメトピルの分子量 333.82/658-HKの分子量 349.82=0.95)

658-ALのフラメトピル換算値=実測値×換算係数(1.00)

(フラメトピルの分子量 333.82/658-ALの分子量 333.78=1.00)

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

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1	魚類急性毒性試験 []	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	2.01 []	1.65 []	1.56 []	1.56 []	住化テクノ ス株式会社 (1992)	48
2	ミジンコ類急性遊泳 阻害試験 []	オシロイ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20±1	>32 []	24 []	-	-	住化テクノ ス株式会社 (1998)	50
3	藻類生長阻害試験 []	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23±2	ErC50(0-72h): >46 [] [Ebc50(0-72h): 26 [NOECr(0-72h): 10 [NOECb(0-72h): 10				住化テクノ ス株式会社 (2000)	52
4	魚類急性毒性試験 リンパ-粒剤 (フラトビ® 1.5%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	139	109	99	80	住化テクノ ス株式会社 (1994)	54
5	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ-粒剤 (フラトビ® 1.5%)	オシロイ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0- 20.1	>1000	550	-	-	住化テクノ ス株式会社 (2005)	56
6	藻類生長阻害試験 リンパ-粒剤 (フラトビ® 1.5%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.1- 23.4	ErC50(0-72h): >1000 [Ebc50(0-72h): 280] [NOECr(0-72h): 5.8] [NOECb(0-72h): 5.8]				住化テクノ ス株式会社 (2004)	58
7	魚類急性毒性試験 リンパ-箱粒剤 (フラトビ® 4.0%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	23.2- 23.8	>1000	>1000	>1000	740	住化テクノ ス株式会社 (1998)	60
8	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ-箱粒剤 (フラトビ® 4.0%)	オシロイ (<i>Daphnia magna</i>)	20	半止水式	20.0- 20.1	>1000	670	-	-	住化テクノ ス株式会社 (2005)	62
9	藻類生長阻害試験 リンパ-箱粒剤 (フラトビ® 4.0%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.2- 24.1	ErC50(0-72h): >850 [Ebc50(0-72h): 230] [NOECr(0-72h): 39] [NOECb(0-72h): 39]				住化テクノ ス株式会社 (2005)	64
10	魚類急性毒性試験 リンパ-1粒剤 (フラトビ® 4.5%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	半止水式	23-25	-	66	-	62	Spring born (1996)	66
11	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ-1粒剤 (フラトビ® 4.5%)	オシロイ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0- 20.1	1000	280	-	-	住化テクノ ス株式会社 (2005)	68
12	藻類生長阻害試験 リンパ-1粒剤 (フラトビ® 4.5%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.9- 24.0	ErC50(0-72h): >1000 [Ebc50(0-72h): 250] [NOECr(0-72h): 2.2] [NOECb(0-72h): 2.2]				住化テクノ ス株式会社 (2005)	70
13	魚類急性毒性試験 リンパ-粉剤 DL (フラトビ® 0.5%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	410	293	269	220	住化テクノ ス株式会社 (1994)	72
14	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ-粉剤 DL (フラトビ® 0.5%)	オシロイ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0- 20.2	>1000	70	-	-	住化テクノ ス株式会社 (2005)	74
15	藻類生長阻害試験 リンパ-粉剤 DL (フラトビ® 0.5%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.5- 23.4	ErC50(0-72h): 850 [Ebc50(0-72h): 280] [NOECr(0-72h): 100] [NOECb(0-72h): 100]				住化テクノ ス株式会社 (2005)	76

[]

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
16	魚類急性毒性試験 リンパ水和剤 (フラトビ® 15%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	13.9	11.0	10.7	9.4	住化テクノ 株(1994)	78
17	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ水和剤 (フラトビ® 15%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0- 20.1	180	140	-	-	住化テクノ 株(2005)	80
18	藻類生長阻害試験 リンパ水和剤 (フラトビ® 15%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.6- 23.8	ErC50 (0-72h) : >200 [EbC50 (0-72h) : 83] [NOECr (0-72h) : 5.1] [NOECb (0-72h) : 0.82]				住化テクノ 株(2005)	82
19	魚類急性毒性試験 リンパ顆粒水和剤 (フラトビ® 50%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	22.0- 22.3	4.0	3.2	2.8	2.4	住化テクノ 株(2005)	84
20	ミジンコ類急性遊泳阻 害試験 リンパ顆粒水和剤 (フラトビ® 50%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0- 20.1	61	17	-	-	住化テクノ 株(2005)	86
21	藻類生長阻害試験 リンパ顆粒水和剤 (フラトビ® 50%)	緑藻 (<i>Pseudokirchner iella subcapitata</i>)	初期細胞 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	22.9- 23.4	ErC50 (0-72h) : 118 [EbC50 (0-72h) : 25] [NOECr (0-72h) : 5.1] [NOECb (0-72h) : 5.1]				住化テクノ 株(2005)	88

(参考)

試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
					24h	48h	72h	96h	
魚類急性毒性試験 原体	ニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	10	止水式	14±1	3.78	2.89	2.65	2.57	住友化学 工業株 (1989)
魚類急性毒性試験 原体	ブルーギル (<i>Lepomis macrochirus</i>)	10	止水式	22±1	3.83	2.75	2.37	2.11	住友化学 工業株 (1989)
ミナミキリト 急性毒 性試験 原体	ミナミキリト (<i>Neocaridina denticulate</i>)	10	止水式	25±1	509	191	147	114	住化テク 株 (1993)

(1) フラメトピル原体の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：住化テクス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年：1992年

被験物質：フラメトピル原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、平均体長：3.73±0.18 cm、平均体重：1.37±0.17 g

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には総ガラス製水槽 (300×300×300 H mm、容量 20 L) を用いた。照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間 (約 30 分の移行期間含む)。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.20~8.05、溶存酸素濃度 3.29~7.62 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質を 10 倍量のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して試験原液を調製し、これに希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した脱塩素水) を加え、各設定濃度の試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：25±1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.56、1.0、1.35、1.8、2.4、3.2	
LC50 値 (mg/L)* ** (95%信頼限界)	24 時間	2.01 <input type="text"/> (1.52~2.41)
	48 時間	1.65 <input type="text"/> (1.46~1.97)
	72 時間	1.56 <input type="text"/> (1.41~1.73)
	96 時間	1.56 <input type="text"/> (1.41~1.73)
NOEC (mg/L)*	0.56	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)*	1.0	

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

暴露 24 時間後には設定濃度 3.2 mg/L 濃度区において、また、暴露 48 時間後には設定濃度 2.4 mg/L 濃度区において全例死亡が認められた。

暴露 96 時間後の設定濃度 1.35 および 1.8 mg/L 濃度区における死亡率は 10 および 90% であり、設定濃度 0.56、1.0 mg/L 濃度区における死亡は認められなかった。

中毒症状として、設定濃度 1.0 mg/L 濃度区で暴露開始後、数時間目より軽度の呼吸異常が見られた。設定濃度 1.35 mg/L 以上の濃度区では、呼吸異常や自発的遊泳の減少が顕著に現れ、経過時間に伴い平衡失調または横転状態となり、体色が黒化する個体も認められた。生存魚はこれらの症状が暴露期間中、継続して認められた。死亡個体は前述の症状を経た後、死に至った。

なお、本試験では試験液中の被験物質濃度を測定していないが、被験物質は加水分解および水中光分解に対して安定であり、自然水（河川水）における半減期(19.6 日；光強度 30.1W/m²、300~400nm)等を考慮すると、設定濃度の 80%以上であったと考えられる。また、水溶解度は比較的高く、オクタノール/水分配係数が特に大きくはないことから、供試生物の取り込み等による濃度維持への影響はないものと考えられる。

実際に被験物質が試験液中に安定に存在したことを確認するため、供試魚を共存させた同等の試験条件下における水中安定性試験を実施した結果、暴露開始時および終了時の実測濃度は設定の 103%および 104%に維持されることが明らかになった。

(2) フラメトピル原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年：1998年

被験物質：フラメトピル原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器×4 連)

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明時間は明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌は行わなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.0~8.4 mg/L、pH は 8.2~8.3 であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質に溶解助剤ジメチルホルムアミド (DMF) を加えてよく攪拌した後、希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素を除去したもの) を加えて 32 mg/L の試験液を調製した。設定濃度毎に、この 32 mg/L の試験液をはかりとり、希釈水で希釈して試験液を調製した。なお、被験物質を加えない希釈水を対照区、希釈水に溶解助剤を加えた助剤濃度 100 mg/L の試験液を助剤対照区とした。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：5.6、10、18、32	
EC50 値 (mg/L) * (95%信頼限界)	24 時間	>32 ¹⁾ <input type="text"/>
	48 時間	24 (20~32) ²⁾ <input type="text"/>
NOEC (mg/L) *	5.6	

*：結果は全て、設定濃度に基づく。

1) 各濃度区の遊泳阻害率が 50%未満であったため、統計手法による算出は実施しなかった。

2) プロビット (probit) 法により算出。

中毒症状として、暴露 24 時間後は設定濃度 18 mg/L 以上、暴露 48 時間後は設定濃度 10 mg/L 以上の濃度区において、対照区と比較して遊泳が緩慢で水底近くを遊泳する、あるいは水底に一時横転するなどの異常遊泳が見られ、濃度に依存して遊泳阻害が多く確認された。設定濃度 5.6 mg/L 区は暴露期間中、対照区と差は認められなかった。

暴露期間中、対照区および助剤対照区において異常な挙動や遊泳阻害は観察されなかった。

なお、本試験では試験液中の被験物質濃度を測定していないが、被験物質は加水分解および水中光分解に対して安定であり、自然水（河川水）における半減期(19.6日；光強度 $30.1\text{W}/\text{m}^2$ 、 $300\sim 400\text{nm}$)等を考慮すると、設定濃度の80%以上であったと考えられる。また、水溶解度は比較的高く、オクタノール/水分配係数が特に大きくはないことから、供試生物の取り込み等による濃度維持への影響はないものと考えられる。

(3) フラメトピル原体の藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:住化テクノサービス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年:2000年

被験物質:フラメトピル原体

供試生物:淡水緑藻(旧学名 *Selenastrum capricornutum* (現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662株)、

試験開始時4日培養

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件:振盪培養

環境条件:pH 暴露開始時7.7~7.8、暴露終了時7.8~7.9

照明 照度4000~4800 lxで連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法:

所定量の被験物質に溶解助剤ジメチルホルムアミド(DMF)を添加して試験原液を調製し、これをさらに溶解助剤で希釈して各濃度の試験原液とした。各試験原液にOECD培地(OECDガイドラインNo.201藻類生長阻害試験1984年に示された培地)を加え定容し、各設定濃度の試験液(助剤濃度100 µL/L)を調製した(試験液量:100 mL/容器、3容器/区)。また、被験物質を加えない培地のみの対照区と、試験区と同一濃度の助剤対照区を設けた。

試験水温:23±2℃

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度:10、22、46	
生長曲線下の面積の比較(面積法)		
EbC50値(mg/L)* ** (95%信頼限界)	0~72時間	26 (24~29) <input type="text"/>
NOECb(mg/L)*		10 <input type="text"/>
生長速度の比較(速度法)		
ErC50値(mg/L)*	24~48時間	>46 <input type="text"/>
NOECr(mg/L)*		10 <input type="text"/>
ErC50値(mg/L)*	24~72時間	>46 <input type="text"/>
NOECr(mg/L)*		10 <input type="text"/>

*:結果は全て、設定濃度に基づく

** :ロジット(logit)法により算出

暴露終了時、10 mg/L 区については対照区とほぼ同程度の生長が見られた。しかし、22 および 46 mg/L 区では濃度の増加に伴って生長が明らかに低下した。

調製した試験液には白濁や沈殿物は認められず、すべて無色透明であった。

なお、本試験では試験液中の被験物質濃度を測定していないが、被験物質は加水分解および水中光分解に対して安定であり、自然水（河川水）における半減期(19.6 日；光強度 30.1W/m²、300~400nm)等を考慮すると、設定濃度の 80%以上であったと考えられる。

申請者注] 原試験報告書では求められていなかった ErC₅₀ および NOEC (いずれも 0~72h) を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々>46 mg/L、10 mg/L であった。最高試験濃度区における生長阻害率が 50%未満であったことから ErC₅₀ は最高試験濃度超とした。

設定濃度 (mg/L)		助剤対照区	10	22	46
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	1725400	1788200	1038000	265100
	B	1818800	1676200	1091100	229100
	C	1851000	1790800	1096700	237200
	平均	1798400	1751733	1075267	243800
生長速度 [0 - 72 h] (/h) [生長阻害率]		0.0721	0.0717 [0.5%]	0.0650 [9.9%]	0.0444 [38.5%]
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L) ()内:95%信頼限界*		>46			
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*		10			

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (NOECr: Dunnett 法)。

(4) リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤) の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関: 住化テラス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1994 年

被験物質: リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤、有効成分: フラメトピル 1.5%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、平均体長: 2.84 ± 0.14 cm、平均体重: 0.56 ± 0.08 g

方 法:

暴露条件: 止水式

環境条件: 試験には総ガラス製水槽 (300×300×300 H mm、容量 20 L) を用いた。照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間 (約 30 分の移行期間含む)。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.31~7.98、溶存酸素濃度 5.18~7.98 mg/L であった。

試験液の調製方法:

所定量の被験物質と希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した脱塩素水) を直接混合して、各設定濃度の試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温: 25 ± 1 °C

結 果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度: 10、32、56、65、75、87、100、115、135、180	
LC50 値 (mg 製剤/L)* ** (95%信頼限界)	24 時間	139 (126~160)
	48 時間	109 (103~115)
	72 時間	99 (92~106)
	96 時間	80 (74~86)
NOEC (mg 製剤/L)*	10	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg 製剤/L)*	65	

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

** : プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、32 mg/L 以上の濃度で異常呼吸、自発的遊泳の減少、平衡失調、横転、体色の黒化などが濃度の増加に伴い顕著に認められた。なお、これらの症状は暴露期間中、継続して見られた。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間および 96 時間の LC50 値は、それぞれ 109、80 mg/L であり、無影響濃度 (NOEC) は 10 mg/L であった。

なお、暴露濃度の増加に伴い水質の白濁や沈殿物が顕著に認められた。

(5) リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤) のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関：住化リサーチ(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤、有効成分：フラメトピル 1.5%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器×4 連)

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (691~919 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.1~8.8 mg/L、pH は 7.9~8.3 であった。

試験液の調製方法；

56 および 100 mg/L 区については、所定量の被験物質と希釈水 (人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水) を充分エアレーションしたもの) を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して設定濃度となるように調製した。180、320、560 および 1000 mg/L 区については所定量の被験物質を希釈水と直接混合して試験液を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度： 56、100、180、320、560、1000	
EC50 値 (mg 製剤/L) * (95%信頼限界)	24 時間	>1000
	48 時間	550 (460~680) **
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	560
	48 時間	180

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間では 1000 mg/L 区のみ、暴露 48 時間では 320 mg/L 以上の濃度区で平衡失調、自発的遊泳減少が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0% で生物に異常は見られず、また、暴露開始

時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 550 mg/L (95%信頼限界: 460~680 mg/L)、48 時間の無影響濃度 (NOEC) は 180 mg/L であった。

なお、試験液の状態 (外観) については、調製後、56 mg/L 以上の濃度区で濁りが濃度依存的に見られた。24 時間および 48 時間の観察時点では全濃度区ともほぼ無色透明であったが、沈殿物が認められた。

(6) リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤) の藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関:住化テカサ・ビス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年:2004年

被験物質:リンバー粒剤 (フラメトピル粒剤、有効成分:フラメトピル 1.5%)

供試生物:淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法:

暴露条件:開放系で振盪培養

環境条件:pH 暴露開始時 7.7~8.2、暴露終了時 8.3~9.0

培養器内の照度 3500~4400 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法:

所定量の被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に、必要量の OECD 培地を添加して、各設定濃度の試験液 500 mL を調製した。360 および 1000 mg/L 区については、それぞれ所定量の被験物質に OECD 培地を添加して直接試験液 500 mL を調製した。各設定濃度の試験液は 300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。対照には被験物質を加えない培地のみの無処理対照区を設けた。

試験水温:22.1~23.4 °C

結 果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度:2.1、5.8、16、46、130、360、1000	
生長曲線下の面積の比較 (面積法)		
EbC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	0~72 時間	280 (230~350)
		5.8
NOECb (mg 製剤/L) *		
生長速度の比較 (速度法)		
ErC50 値 (mg 製剤/L) *	24~48 時間	>1000
NOECr (mg 製剤/L) *		360
ErC50 値 (mg 製剤/L) *	24~72 時間	>1000
NOECr (mg 製剤/L) *		46

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

** : Logit 法により算出

2.1 mg/L 区では暴露終了時 (72 時間) に無処理対照区と比較して細胞濃度が低下したものの、5.8 mg/L 区では無処理対照区と同程度の生長を示した。16 mg/L 以上の濃度区では被験物質濃度に依存して細胞濃度が低下した。

全ての濃度区で細胞の凝集が認められたものの、無処理対照区および 130 mg/L 以下の濃度区では形態学的な異常は認められなかった。一方、360 mg/L 以上の濃度区で変形細胞 (萎縮) が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。

最大無影響濃度については、面積法で 2.1 mg/L 区に有意差が認められたが、5.8 mg/L 区で無処理対照区と同程度の生長を示したことから、NOECb (0~72 時間) は 5.8 mg/L と判断した。また、同様に、速度法 (24~72 時間) で 16 mg/L 区に有意差が認められたが、46 mg/L 区で有意差が認められなかったことから、NOECr (24~72 時間) は 46 mg/L と判断した。

なお、調製後の試験液は 5.8 mg/L 以上の濃度区で白濁が認められ、16 mg/L 以上の濃度区では沈殿も見られた。無処理対照区および 2.1 mg/L 区は無色透明で、沈殿などは認められなかった。72 時間後には、16 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められた。

申請者注] 原試験報告書では求められていなかった ErC50 および NOEC (いずれも 0~72h) を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々 >1000 mg/L、5.8 mg/L であった。最高試験濃度区における生長阻害率が 50%未満であったことから ErC50 は最高試験濃度超とした。

設定濃度 (mg/L)		対照区	2.1	5.8	16	46	130	360	1000
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	2224474	2292284	2104131	1461263	1624396	1292907	998831	501481
	B	2216680	2066875	2467186	1558067	1542401	1261574	903819	515666
	C	2231177	2097428	2115355	1847857	1938737	1086126	960639	519408
	平均	2224110	2152196	2228891	1622396	1701845	1213536	954430	512185
生長速度 [0 - 72 h] (/h)		0.0750	0.0746	0.0751	0.0707	0.0713	0.0666	0.0633	0.0547
[生長阻害率]			[0.6%]	[0.0%]	[5.8%]	[5.0%]	[11.2%]	[15.7%]	[27.2%]
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L)		>1000							
()内:95%信頼限界*									
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*		5.8							

* : 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (NOECr : Dunnett 法)。

(7) リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤) の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 7)

試験機関: 住化サービス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1998 年

被験物質: リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤、有効成分: フラメトピル 4%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、平均全長 4.0 cm (3.6~4.3 cm)、平均体重 0.74 g (0.58~0.92 g)

方 法:

暴露条件; 止水式

環境条件; 試験には 20 L 容総ガラス製水槽 (内寸約 30×30×30 cm) を用いた。照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。全濃度区について緩やかなエアレーションを施した。暴露期間中の試験液の pH は 7.8~8.2、溶存酸素濃度は 6.8~8.2 mg/L であった。

試験液の調製方法;

所定量の被験物質と希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した脱塩素水) を直接混合して、各設定濃度の試験液 20 L を調製した。被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温: 23±1℃

結 果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度: 320、560、1000	
LC50 値 (mg 製剤/L)*	24 時間	>1000
	48 時間	>1000
	72 時間	>1000
	96 時間	740**
NOEC (mg 製剤/L)*	320	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg 製剤/L)*	560	

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

** : ダードロフ (doudoroff et al.) 法により算出

暴露期間中、中毒症状として 560 mg/L 以上の濃度区で異常遊泳 (緩慢遊泳、水面浮上) および横転が観察された。

設定濃度に基づく 48 時間および 96 時間の LC50 値は、それぞれ >1000、740 mg/L であり

(96時間のLC50値のみダードロフ (doudoroff *et al.*) 法により算出)、無影響濃度 (NOEC) は 320 mg/L であった。

(8) リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤) のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 8)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤、有効成分：フラメトピル 4.0%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器×4 連)

方 法：

暴露条件；半止水式 (24 時間後に試験液の全量を交換)

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (602~850 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 7.0~8.6 mg/L、pH は 7.5~8.1 であった。

試験液の調製方法；

被験物質は暴露開始時に乳鉢および乳棒で可能な限り細かくすり潰し、粒剤を粉末状態にして使用した。所定量の被験物質と希釈水 (人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 ミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水) を充分エアレーションしたもの) を直接混合して試験液を調製した。また、暴露 24 時間の換水時には、暴露開始時にすり潰した被験物質を用いて同様の操作で試験液を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：100、180、320、560、750、1000	
EC50 値 (mg 製剤/L) * (95%信頼限界)	24 時間	>1000
	48 時間	670 (580~770) **
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	320
	48 時間	180

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間は 560 mg/L 区以上、暴露 48 時間は 320 mg/L 区以上で自発的遊泳減少が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0% で生物に異常は見られず、また、暴露開始

時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 670 mg/L (95%信頼限界: 580~770 mg/L)、48 時間の無影響濃度 (NOEC) は 180 mg/L であった。

なお、試験液の状態 (外観) については、調製後、全ての濃度区で白濁および沈殿物が見られた。24 時間および 48 時間の観察時点では全濃度区で沈殿物が見られた。

(9) リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤) の藻類生長阻害試験

(資料 9)

試験機関:住化テラボ・ビス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年:2005年

被験物質:リンバー箱粒剤 (フラメトピル箱粒剤、有効成分:フラメトピル 4.0%)

供試生物:淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法:暴露条件;開放系で振盪培養

環境条件;pH 暴露開始時 7.8~8.0、暴露終了時 8.1~8.6

培養器内の照度 3800~4600 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法;

被験物質は乳鉢および乳棒で可能な限り細かくすり潰し、粒剤を粉末状態にして使用した。8.5 および 18 mg/L 区の試験液は、所定量の被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に、必要量の OECD 培地を添加して、各設定濃度の試験液 500 mL を調製した。39、85、180、390 および 850 mg/L 区については、それぞれ所定量の被験物質に OECD 培地を添加して直接試験液 500 mL を調製した。各設定濃度の試験液は 300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。対照には被験物質を加えない培地のみの無処理対照区を設けた。

試験水温:22.2~24.1℃

結果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度:8.5、18、39、85、180、390、850	
生長曲線下の面積の比較 (面積法)		
EbC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	0~72 時間	230 (200~260)
NOECb (mg 製剤/L) *		39
生長速度の比較 (速度法)		
ErC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	24~48 時間	720 (630~840)
NOECr (mg 製剤/L) *		180
ErC50 値 (mg 製剤/L) *	24~72 時間	>850
NOECr (mg 製剤/L) *		85

*: 結果は全て、設定濃度に基づく

** : Logit 法により算出

全ての濃度区で細胞の凝集がみられたものの、無処理対照区を含む全試験区で形態学的な異常は認められなかった。

なお、調製後の試験液は全ての濃度区で沈殿がみられ、39 mg/L 以上の濃度区では白濁も認められた。無処理対照区は無色透明で、沈殿などは認められなかった。72 時間後には、無処理対照区を除く全ての濃度区で沈殿が認められた。

申請者注] 原試験報告書では求められていなかった ErC₅₀ および NOEC (いずれも 0~72h) を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々>850 mg/L、39 mg/L であった。最高試験濃度区における生長阻害率が 50%未満であったことから ErC₅₀ は最高試験濃度超とした。

設定濃度 (mg/L)		対照区	8.5	18	39	85	180	390	850
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	1634588	1378910	1799156	1560221	1224270	900779	478845	181246
	B	1692927	1747437	1676249	1405062	1256132	1042440	510772	187670
	C	1603634	1597080	1595587	1440169	1317262	879948	429137	170344
	平均	1643716	1574476	1690331	1648484	1265888	941056	472918	179753
生長速度 [0 - 72 h] (/h)		0.0709	0.0703	0.0713	0.0693	0.0672	0.0631	0.0537	0.0401
[生長阻害率]			[0.8%]	[-0.1%]	[2.2%]	[5.1%]	[10.9%]	[24.4%]	[43.4%]
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L)		>850							
()内:95%信頼限界*									
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*		39							

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (NOECr : Dunnett 法)。

(10) リンバー1 キロ粒剤 (フラメトピル1 キロ粒剤) の魚類急性毒性試験

(資料 10)

試験機関: Springborn

報告書作成年: 1996年

被験物質: リンバー1 キロ粒剤 (フラメトピル粒剤、有効成分: フラメトピル 4.5%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹

方 法:

暴露条件: 半止水式 (24 時間毎に試験液の全量を交換)

環境条件: 試験には総ガラス製水槽 (390 × 200 × 250 H mm、容量 15 L) を用いた。

照明時間は、明 12 時間/暗 12 時間。暴露期間中の水質は、pH 6.9~7.5、溶存酸素濃度 5.1~9.0 mg/L であった。

試験液の調製方法:

設定濃度毎に必要な量の被験物質を 100 mL ビーカーにはかりとり、試験容器中の 15 L の希釈水に直接加えた。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温: 23~25℃

結 果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度: 6.3、13、25、50、100	
LC50 値 (mg 製剤/L) * ** (95% 信頼限界) ***	48 時間	66 (50~100)
	96 時間	62 (25~100)
NOEC (mg 製剤/L) *	25	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg 製剤/L) †	25	

* : 結果は全て、設定濃度に基づく

** : 非線形補間法により算出

*** : パイノミアル (Binomial) 法により算出

外観および内部観察の結果、病変等の異常は認められなかった。

中毒症状として、50 mg/L 区以上で試験期間を通して平衡失調および横転的な遊泳行動が認められ、100 mg/L 区では暴露 3 時間において水面にいる状態が認められた。無処理対照区では暴露期間中の異常は観察されなかった。

設定濃度に基づき、非線形補間法により推定された 96 時間の LC50 値は 62 mg/L、パイノミアル (Binomial) 法で算出された 95% 信頼限界は 25~100 mg/L であった。本試験におけ

る 96 時間無影響濃度 (NOEC) は 25 mg/L と判定された。

暴露期間を通して、無処理対照区以外の試験溶液は幾分濁り、溶解しない被験物質が容器の底に存在した。試験溶液の濁度と溶解しない被験物質量は、試験濃度が高くなるほど増加した。

(11) リンバー1キロ粒剤（フラメトピル1キロ粒剤）のミジンコ類急性遊泳阻害試験

（資料 11）

試験機関：住化テラボ（株）

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー1キロ粒剤（フラメトピル1キロ粒剤、有効成分：フラメトピル4.5%）

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体）

一群各 20 頭（5 頭/容器×4 連）

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光（588～908 lx）で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.1～8.5 mg/L、pH は 7.8～8.0 であった。

試験液の調製方法；

10、22、46、100 および 220 mg/L 区については、所定量の被験物質と希釈水（人工調製水 Elendt M4（OECD 化学品テストガイドライン No. 202 ミジンコ類、急性遊泳阻害試験 2004 年に記載の人工調製水）を充分エアレーションしたもの）を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して設定濃度となるように調製した。460 および 1000 mg/L 区については所定量の被験物質を希釈水と直接混合して試験液を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：20.0-20.1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度： 10、22、46、100、220、460、1000	
EC50 値 (mg 製剤/L) * (95%信頼限界)	24 時間	1000 (650～1600) **
	48 時間	280 (240～320) **
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	100
	48 時間	46

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：ムービング アベレージ (Moving average) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間では 220 mg/L 区以上、暴露 48 時間では 100 mg/L 以上の濃度区で自発的遊泳減少が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は0%で生物に異常は見られず、また、暴露開始時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、ムービング アベレージ (Moving average) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 280 mg/L (95%信頼限界: 240~320 mg/L)、無影響濃度 (NOEC) は 46 mg/L であった。

なお、試験液の状態 (外観) については、暴露 24 時間および 48 時間の観察時点では全濃度区において沈殿が見られ、更に 46 mg/L 以上の濃度区で懸濁も認められた。

(12) リンバー1 キロ粒剤 (フラメトピル1 キロ粒剤) の藻類生長阻害試験

(資料 12)

試験機関:住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年:2005年

被験物質:リンバー1 キロ粒剤 (フラメトピル1 キロ粒剤、有効成分:フラメトピル 4.5%)

供試生物:淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法:

暴露条件:開放系で振盪培養

環境条件:pH 暴露開始時 7.7~7.9、暴露終了時 8.0~8.8

培養器内の照度 3800~4600 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法:

1.0、2.2、4.6、10、22 および 46 mg/L 区では、所定量の被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に、必要量の OECD 培地を添加して、各設定濃度の試験液を調製した。100、220、460 および 1000 mg/L 区については、それぞれ所定量の被験物質と OECD 培地を直接混合して直接試験液を調製した。各設定濃度の試験液は 300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。また、被験物質を加えない培地のみが無処理対照区を設けた。

試験水温: 22.9~24.0℃

結 果:

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度: 1.0、2.2、4.6、10、22、46、100、220、460、1000	
生長曲線下の面積の比較 (面積法)		
EbC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)} (95% 信頼限界)	0~72 時間	250 (190~330)
NOECb (mg 製剤/L) ^{1), 3)}		2.2
生長速度の比較 (速度法)		
ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)}	24~48 時間	>1000
NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 4)}		1000
ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{1), 2)}	24~72 時間	>1000
NOECr (mg 製剤/L) ^{1), 3)}		2.2

1): 結果は全て、設定濃度に基づく

2): ロジット (Logit) 法により算出

3): 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出

4): 順位検定 (Kruskal-Wallis 法) により算出

暴露終了時、10 mg/L 以上の濃度区で細胞の凝集が認められた。無処理対照区を含む全試験区では形態学的な異常は認められなかった。

設定濃度に基づき、ロジット (logit) 法により算出された生長曲線下の面積の比較による EbC50 値 (0~72 時間) は 250 mg/L (95%信頼限界: 190~330 mg/L) であった。最大無影響濃度 (NOECb) は 2.2 mg/L であった。

設定濃度に基づく生長速度の比較による ErC50 値 (24~48 時間) は > 1000 mg/L、NOECr (24~48 時間) は 1000 mg/L であり、ErC50 値 (24~72 時間) は > 1000 mg/L、NOECr (24~72 時間) は 2.2 mg/L であった。

なお、72 時間後の試験液の状態は、無処理対照区を除く全ての濃度区で沈殿が認められた。

申請者注]原試験報告書では求められていなかった ErC50 および NOEC (いずれも 0~72h) を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々 > 1000 mg/L、2.2 mg/L であった。最高試験濃度区における生長阻害率が 50%未満であったことから ErC50 は最高試験濃度超とした。

設定濃度 (mg/L)		対照区	1.0	2.2	4.6	10	22	46	100	220	460	1000
0 h の細胞濃度 (10 ⁴ cells/mL)	A	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	B	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	C	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	平均	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
72 h の細胞濃度 (10 ⁴ cells/mL)	A	259	260	271	220	198	180	151	155	129	119	87.0
	B	260	256	266	211	189	137	137	145	130	120	85.7
	C	241	248	252	210	202	142	128	144	124	119	79.2
	平均	253	254	263	214	197	153	139	148	128	119	84.0
生長速度 [0 - 72 h] (/d)	1.84	1.85	1.86	1.79	1.76	1.68	1.64	1.67	1.62	1.59	1.48	
[生長阻害率]		[-0.1%]	[-0.7%]	[3.1%]	[4.6%]	[9.2%]	[10.9%]	[9.7%]	[12.4%]	[13.6%]	[20.0%]	
ErC50 [0 - 72 h] (mg/L)*	> 1000											
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*	2.2											

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (ErC50: Logit 法、NOECr: Dunnett 法)。

(13) リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤) の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 13)

試験機関：住化テラス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年：1994 年

被験物質：リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤、有効成分：フラメトピル 0.5%)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、平均体長：2.84±0.14 cm、平均体重：0.56±0.08 g

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には総ガラス製水槽 (300×300×300 H mm、容量 20 L) を用いた。照明時間は、明 16 時間/暗 8 時間 (約 30 分の移行期間含む)。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.42~8.33、溶存酸素濃度 4.08~7.99 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した脱塩素水) を直接混合して、各設定濃度の試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：25±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：10、56、100、180、240、320、420、560	
LC50 値 (mg 製剤/L)* ** (95%信頼限界)	24 時間	410 (368~455)
	48 時間	293 (263~325)
	72 時間	269 (241~300)
	96 時間	220 (196~245)
NOEC (mg 製剤/L)*	56	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg 製剤/L)*	100	

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、100 mg/L 以上の濃度で異常呼吸、自発的遊泳の減少、平衡失調、横転、体色の黒化などが濃度の増加に伴い顕著に認められた。なお、これらの症状は暴露期間中、継続して見られた。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間および 96 時間の LC50 値は、それぞれ 293、220 mg/L であり、無影響濃度 (NOEC) は 56 mg/L であった。

なお、試験液には、濃度の増加に伴い白濁や沈殿物が多く認められた。

(14) リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤) のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 14)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤、有効成分：フラメトピル 0.50%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体)

一群各 20 頭 (5 頭/容器×4 連)

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (627~885 lx) で、明 16 時間/暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.6~8.8 mg/L、pH は 7.9~8.1 であった。

試験液の調製方法；

10、22、46 および 100 mg/L 区では、所定量の被験物質と希釈水 (人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水) を充分エアレーションしたもの) を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して設定濃度となるように調製した。220、460 および 1000 mg/L 区以上では所定量の被験物質と希釈水を直接混合して試験液を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度： 10、22、46、100、220、460、1000	
EC50 値 (mg 製剤/L) * (95%信頼限界)	24 時間	>1000
	48 時間	70 (54~90) **
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	100
	48 時間	22

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間では 220 mg/L 区以上、暴露 48 時間では 46 mg/L 区以上で、自発的遊泳減少、自発的遊泳増加、および平衡失調が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0% で生物に異常は見られず、また、暴露開始

時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 70 mg/L (95%信頼限界: 54~90 mg/L)、48 時間の無影響濃度 (NOEC) は 22 mg/L であった。

なお、試験液の状態 (外観) については、調製後、全ての濃度区で沈殿物、100 mg/L 区以上ではさらに白濁も見られた。24 時間および 48 時間の観察時点では全ての濃度区で沈殿物が見られた。

(15) リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤) の藻類生長阻害試験

(資料 15)

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー粉剤 DL (フラメトピル粉剤、有効成分：フラメトピル 0.50%)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：開放系で振盪培養

環境条件：pH 暴露開始時 7.8~8.5、暴露終了時 8.3~9.2

照明 照度 3800~4600 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

所定量の被験物質に OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を添加して、各設定濃度の試験液 500 mL を直接調製し、300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。対照には被験物質を加えない培地のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：22.5~23.4℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：46、100、220、460、1000	
生長曲線下の面積の比較 (面積法)		
EbC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	0~72 時間	280 (260~310)
NOECb (mg 製剤/L) *		100
生長速度の比較 (速度法)		
ErC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	24~48 時間	740 (660~840)
NOECr (mg 製剤/L) *		100
ErC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	24~72 時間	780 (690~900)
NOECr (mg 製剤/L) *		100

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：Logit 法により算出

100 mg/L 以上の濃度区で細胞の凝集が認められたものの変形細胞は観察されなかった。無処理対照区および 46 mg/L の濃度区では形態学的な異常は認められなかった。

なお、調製後の試験液は全ての濃度区で白濁および沈殿が認められた。無処理対照区は無色透明で、沈殿などは認められなかった。72 時間後には、無処理対照区を除く全ての濃度区で沈殿が認められた。

申請者注]原試験報告書では求められていなかった ErC50 および NOEC(いずれも 0~72h)を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々 850 mg/L、100 mg/L であった。ErC50 の算出法はロジット法を用いた。

設定濃度 (mg/L)		対照区	46	100	220	460	1000
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	2346488	2231605	1862291	1134950	595067	124080
	B	2303177	2471572	2273495	1569398	490635	104933
	C	2401003	2350753	2128846	1385284	500418	98913
	平均	2350223	2351310	2088211	1363211	528707	109309
生長速度 [0 - 72 h] (/h) [生長阻害率]		0.0758	0.0758 [0.0%]	0.0742 [2.2%]	0.0683 [10.0%]	0.0551 [27.3%]	0.0332 [56.2%]
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L) ()内:95%信頼限界*		850 (749~987)					
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*		100					

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (ErC50:ロジット法、NOECr: Dunnett 法)。

(16) リンパー水和剤（フラメトピル水和剤）の魚類（コイ）を用いた急性毒性試験

（資料 16）

試験機関：住化テクス(株)

[GLP 非対応]

報告書作成年：1994 年

被験物質：リンパー水和剤（フラメトピル水和剤、有効成分：フラメトピル 15%）

供試生物：コイ（学名 *Cyprinus carpio*）稚魚

一群各 10 匹、平均体長：2.90±0.18 cm、平均体重：0.60±0.10 g

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には総ガラス製水槽（300×300×300 H mm、容量 20 L）を用いた。照明時間は、明 16 時間／暗 8 時間（約 30 分の移行期間含む）。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の水質は、pH 7.38～8.00、溶存酸素濃度 5.88～8.07 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と希釈水（水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した脱塩素水）を直接混合して、各設定濃度の試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：25±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：1.0、5.6、7.5、10.0、11.5、13.5、15.5、18.0	
LC50 値 (mg 製剤/L)*、** (95%信頼限界)	24 時間	13.9 (12.8～15.2)
	48 時間	11.0 (10.4～11.7)
	72 時間	10.7 (9.8～11.4)
	96 時間	9.4 (8.3～10.5)
NOEC (mg 製剤/L)*	1.0	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg 製剤/L)*	5.6	

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、10 mg/L 以上の濃度で異常呼吸、自発的遊泳の減少、平衡失調、横転、体色の黒化などが濃度の増加に伴い顕著に認められた。なお、これらの症状は暴露期間中、継続して見られた。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間および 96 時間の LC50 値は、それぞれ 11.0、9.4 mg/L であり、無影響濃度 (NOEC) は 1.0 mg/L であった。

なお、暴露濃度の増加に伴い水質の白濁や沈殿物が軽度であるが認められた。

(17) リンパー水和剤（フラメトピル水和剤）のミジンコ類急性遊泳阻害試験

（資料 17）

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンパー水和剤（フラメトピル水和剤、有効成分：フラメトピル 15.0%）

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体）

一群各 20 頭（5 頭/容器×4 連）

方 法：

暴露条件：止水式

環境条件：試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光（660～895 lx）で、明 16 時間／暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 8.0～8.7 mg/L、pH は 7.9～8.0 であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質と希釈水（人工調製水 Elendi M4（OECD ガイドライン No. 211 ミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水）を充分エアレーションしたもの）を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して設定濃度となるように調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：10、22、46、100、220、460	
EC50 値 (mg 製剤/L) * ** (95%信頼限界)	24 時間	180 (100～460)
	48 時間	140 (100～220)
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	46
	48 時間	22

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：二項確率 (binomial) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間では 100 mg/L 以上、暴露 48 時間では 46 mg/L 以上の濃度区で、自発的遊泳減少が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0% で生物に異常は見られず、また、暴露開始時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、二項確率 (binomial) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 140 mg/L (95% 信頼限界：100～220 mg/L)、48 時間の無影響濃度 (NOEC) は 22 mg/L であった。

なお、試験液の状態（外観）については、調製後、22 mg/L 以上の濃度区で沈殿物および白濁が見られた。24 時間および 48 時間の観察時点では 22 mg/L 区で沈殿物、46 mg/L 区以上でさらに白濁も見られた。

(18) リンバー水和剤（フラメトピル水和剤）の藻類生長阻害試験

（資料 18）

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー水和剤（フラメトピル水和剤、有効成分：フラメトピル 15.0%）

供試生物：淡水緑藻（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件：開放系で振盪培養

環境条件：pH 暴露開始時 7.7~7.8、暴露終了時 8.0~8.3

培養器内の照度 3700~4300 lx で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法：

所定量の被験物質と OECD 培地（OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地）を混合した原液に、必要量の OECD 培地を添加して、各設定濃度の試験液 500 mL を調製した。200 mg/L 区については、所定量の被験物質に OECD 培地を添加して直接試験液 500 mL を調製した。各設定濃度の試験液は 300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。対照には被験物質を加えない培地のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：22.6~23.8℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：0.13、0.33、0.82、2.0、5.1、 13、32、80、200	
生長曲線下の面積の比較（面積法）		
EbC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95%信頼限界)	0~72 時間	83 (69~100)
NOECb (mg 製剤/L) *		0.82
生長速度の比較（速度法）		
ErC50 値 (mg 製剤/L) *	24~48 時間	>200
NOECr (mg 製剤/L) *		80
ErC50 値 (mg 製剤/L) *	24~72 時間	>200
NOECr (mg 製剤/L) *		5.1

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：Logit 法により算出

0.33 mg/L 以上の濃度区で細胞の凝集が認められたものの、無処理対照区および全ての濃度区で形態学的な異常は認められなかった。

なお、調製後の試験液は 5.1 mg/L 区では白濁が、13 mg/L 以上の濃度区で白濁および沈殿が認められた。無処理対照区および 2.0 mg/L 以下の濃度区は無色透明で、沈殿などは認められなかった。72 時間後には、0.33 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められた。

申請者注] 原試験報告書では求められていなかった ErC₅₀ および NOEC (いずれも 0~72h) を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々>200 mg/L、5.1 mg/L であった。最高試験濃度区における生長阻害率が 50%未満であったことから ErC₅₀ は最高試験濃度超とした。

設定濃度 (mg/L)		対照区	0.13	0.33	0.82	2	5.1	13	32	80	200
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	1481034	1520307	1536143	1423691	1326245	1360153	1226309	1141315	791188	312197
	B	1374330	1474777	1412963	1385377	1250447	1243550	1150639	1031992	668455	285760
	C	1407088	1601916	1467816	1356833	1343103	1255683	1311494	1071839	775734	265390
	平均	1420817	1532333	1472307	1388634	1306598	1286462	1229481	1081715	745126	287782
生長速度 [0 - 72 h] (/h)	0.0688	0.0699	0.0693	0.0685	0.0677	0.0675	0.0668	0.0651	0.0599	0.0467	
[生長阻害率]		[-1.5%]	[-0.7%]	[0.5%]	[1.7%]	[2.0%]	[2.9%]	[5.5%]	[13.0%]	[32.2%]	
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L)	>200										
()内: 95%信頼限界'											
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)'	5.1										

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (NOECr: Dunnett 法)。

(19) リンパー顆粒水和剤（フラメトピル顆粒水和剤）の魚類（コイ）を用いた
急性毒性試験

（資料 19）

試験機関：住化ラボ・ビス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンパー顆粒水和剤（フラメトピル顆粒水和剤、有効成分：フラメトピル 50%）

供試生物：コイ（学名 *Cyprinus carpio*）

一群各 10 匹、平均全長 4.6 cm（4.3~4.9 cm、n=20、暴露終了時に測定）、

平均体重 1.03 g（0.92~1.14 g、n=20、暴露終了時に測定）

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 20 L 容総ガラス製水槽（内寸約 30×30×30 cm）を用い、試験液量を 20 L とした。照明は、室内光で明 16 時間／暗 8 時間。試験開始 48 時間前から給餌を止めた。暴露期間中の試験液の pH は 7.4~7.8、溶存酸素濃度は 5.9~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と希釈水（水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した後、充分エアレーションした脱塩素水）を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して各設定濃度の試験液 20 L を調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：22±2℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度:0.56、1.0、1.8、3.2、5.6、10	
LC50 値 (mg 製剤/L)* ** (95%信頼限界)	24 時間	4.0 (3.2~5.6)
	48 時間	3.2 (1.8~5.6)
	72 時間	2.8 (1.8~5.6)
	96 時間	2.4 (1.8~3.2)
NOEC (mg 製剤/L)*	1.0	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg 製剤/L)*	1.8	

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：二項確率 (binomial) 法により算出

被験物質に 96 時間暴露された供試生物の死亡率は 1.8 mg/L 以下で 0% であり、3.2 mg/L 以上で 100% であった。

中毒症状として、1.8 mg/L 以上の濃度区では暴露期間中、遊泳異常（緩慢遊泳、水面浮上）、平衡失調および横転が認められた。

設定濃度に基づき、二項確率 (binomial) 法により算出された 48 時間および 96 時間の LC50 値は、それぞれ 3.2、2.4 mg/L であり、無影響濃度 (NOEC) は 1.0 mg/L であった。

なお、調製時の試験液は 10 mg/L 区で軽度の白濁を呈した以外、全て透明であった。暴露期間中の試験液は全て透明であった。

(20) リンバー顆粒水和剤（フラメトピル顆粒水和剤）のミジンコ類急性遊泳阻害試験

（資料 20）

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー顆粒水和剤（フラメトピル顆粒水和剤、有効成分：フラメトピル 50%）

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*、生後 24 時間以内の個体）

一群各 20 頭（5 頭/容器×4 連）

方 法：

暴露条件；止水式

環境条件；試験には 100 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光（691～897 lx）で、明 16 時間／暗 8 時間とした。給餌およびエアレーションは実施しなかった。暴露期間中の試験液の溶存酸素濃度は 7.5～8.8 mg/L、pH は 7.6～7.9 であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と希釈水（人工調製水 Elendt M4（OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水）を充分エアレーションしたもの）を混合して試験原液を調製し、さらに希釈して設定濃度となるように調製した。また、被験物質を加えない希釈水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：20±1℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：5.6、10、18、32、56、100	
EC50 値 (mg 製剤/L) *、** (95% 信頼限界)	24 時間	61 (50～76)
	48 時間	17 (14～20)
NOEC (mg 製剤/L) *	24 時間	5.6
	48 時間	5.6

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：プロビット (probit) 法により算出

中毒症状として、暴露 24 時間および 48 時間ともに、10 mg/L 以上の濃度区で自発的遊泳増加、平衡失調、自発的遊泳減少が見られた。

無処理対照区の暴露終了時の遊泳阻害率は 0% で生物に異常は見られず、また、暴露開始時に水面に浮いたミジンコは認められなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (probit) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 17 mg/L (95% 信頼限界：14～20 mg/L)、48 時間の無影響濃度 (NOEC) は 5.6 mg/L であった。

なお、試験液の状態（外観）については、調製後、56 mg/L 以上の濃度区で軽度の濁りが見られた。24 時間および 48 時間の観察時点では全濃度区とも無色透明であったが、18 mg/L 以上の濃度区から沈殿物が認められた。

(21) リンバー顆粒水和剤（フラメトピル顆粒水和剤）の藻類生長阻害試験

（資料 21）

試験機関：住化テクノサービス(株)

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：リンバー顆粒水和剤(フラメトピル顆粒水和剤、有効成分：フラメトピル 50.0%)

供試生物：淡水緑藻（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；開放系で振盪培養

環境条件；pH 暴露開始時 7.8～8.0、暴露終了時 7.8～8.5

培養器内の照度 3700～4600 lx

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と OECD 培地（OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地）を混合した原液に、必要量の OECD 培地を添加して、各設定濃度の試験液 500 mL を調製した。80 および 200 mg/L 区については、所定量の被験物質に OECD 培地を添加して直接試験液 500 mL を調製した。各設定濃度の試験液は 300 mL 容ガラス製三角フラスコ 3 個に 100 mL ずつ添加した。対照には被験物質を加えない培地のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：22.9～23.4℃

結 果：

試験濃度 (mg 製剤/L)	設定濃度：0.82、2.0、5.1、13、32、80、200	
生長曲線下の面積の比較（面積法）		
EbC50 値 (mg 製剤/L) ^{*, **} (95%信頼限界)	0～72 時間	25 (23～28)
NOECb (mg 製剤/L) [*]		5.1
生長速度の比較（速度法）		
ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{*, **} (95%信頼限界)	24～48 時間	86 (76～98)
NOECr (mg 製剤/L) [*]		5.1
ErC50 値 (mg 製剤/L) ^{*, **} (95%信頼限界)	24～72 時間	94 (81～110)
NOECr (mg 製剤/L) [*]		5.1

*：結果は全て、設定濃度に基づく

**：Logit 法により算出

32 mg/L 以上の濃度区では変形細胞（膨張）が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。13 mg/L 以下の濃度区および無処理対照区では形態学的な異常は認められなかった。

なお、調製後の試験液は 32 mg/L 以上の濃度区で白濁が認められた。無処理対照区および 13 mg/L 以下の濃度区は全て無色透明で、沈殿などは認められなかった。72 時間後には、13 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められた。

申請者注] 原試験報告書では求められていなかった ErC50 および NOEC（いずれも 0~72h）を、評価エンドポイントを求めるため計算したところ、各々 118 mg/L、5.1 mg/L であった。ErC50 の算出法はロジット法を用いた。

設定濃度 (mg/L)		対照区	0.82	2	5.1	13	32	80	200
0 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	B	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	C	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
	平均	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
72 h の細胞濃度 (cells/mL)	A	1698150	1655190	1561665	1655910	1083042	399794	271017	73998
	B	1613669	1913669	1657246	1503597	1198253	452004	267831	67420
	C	1820349	1928571	1769270	1635663	1132477	498150	273381	55807
	平均	1710723	1832477	1662727	1598390	1137924	449983	270743	65742
生長速度 [0 - 72 h] (/h) 〔生長阻害率〕		0.0714	0.0724 [-1.3%]	0.0710 [0.6%]	0.0705 [1.3%]	0.0658 [7.9%]	0.0529 [26.0%]	0.0458 [35.9%]	0.0262 [63.4%]
ErC ₅₀ [0 - 72 h] (mg/L) ()内:95%信頼限界*		118							
NOECr [0 - 72 h] (mg/L)*		5.1							

*: 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.1 により解析した (ErC50: ロジット法、NOECr: Dunnett 法)。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1)ミツバチ、蚕、天敵等に対する影響

資料 番号	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1 試験区 当りの供 試虫数	投与 方法	投与量	試験結果	試験機関 (報告年)
1	ミツバチ影響試験 急性毒性 750ppm 原体 []	ミツバチ (成虫) (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 10 頭 3 反復	接触 投与 (胸部背面 局所施用)	10、20 μg/頭	LD50(48hr): >20 μg/頭	住友化学 (1994 年)
2	蚕影響試験 急性毒性 750ppm 水和水剤(15%)	蚕 (3 令幼虫、錦秋 × 鐘和) (<i>Bombyx mori</i>)	1 区 10 頭 3 反復	虫体浸漬法 食葉浸漬法	虫体浸漬法: 有効成分濃度 100、200、 400ppm 希釈液 食葉浸漬法: 有効成分濃度 100、200、 400ppm 希釈液	虫体浸漬法: 死亡率(3 日) 0% (無処理区 0%) 食葉浸漬法: 死亡率(3 日) 0% (無処理区 0%)	住友化学 (1990 年)
3	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 750ppm 原体 []	ダイオウカマキリ (成虫) (<i>Orius strigicollis</i>)	1 区 9-11 頭 5 反復	接触 投与 (ドライフィルム 法)	10a 当り原体 60g 相当 量	死亡率(48hr): 13.0% (無処理区 20.4%)	住友化学 サービス (2004 年)
4	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 750ppm 原体 []	アヘンアザミウマ (成虫) (<i>Aphelinus asychis</i>)	1 区 8-16 頭 4 反復	接触 投与 (ドライフィルム 法)	10a 当り原体 60g 相当 量	死亡率(48hr): 22.5% (無処理区 21.7%)	住友化学 サービス (2004 年)
5	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 750ppm 原体 []	アザミウマ (幼虫) (<i>Harmonia axyridis</i>)	1 区 1 頭 10 反復	接触 投与 (ドライフィルム 法)	10a 当り原体 60g 相当 量	死亡率(48hr): 0% (無処理区 0%)	住友化学 サービス (2004 年)
6	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 750ppm 粉剤 DL (0.5%) 750ppm 水和水剤(15%)	キヌキモリグモ (<i>Lycosa pseudoannulata</i>)	1 区 19-20 頭 1 反復	虫体散布	0.5%粉剤 DL: 3,4,6,8kg/10a 相当量 15%水和水剤: 有効成分濃度 25,50,100,200,400,800, 1600ppm 希釈液	0.5%粉剤 DL: 死亡率(4 日) 0% (無処理区 0%) 15%水和水剤: 死亡率(4 日) 0% (無処理区 0%)	住友化学 (1995 年)

(2)鳥類に対する影響

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量	LD50 又は LC50 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性試験 原体 <input type="text"/>	コリンウスラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各5羽	強制経 口投与	2000 mg/kg	LD50: >2000mg/kg	2000mg/kg 群で体 重増加量と摂餌量の 軽微な減量	Inveresk Research (1996)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

[リンバー粒剤]

- (1) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、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) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[リンバー1キロ粒剤]

- (1) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、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) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[リンバー粉剤DL]

- (1) 本剤は眼に対して弱い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。
- (2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをすること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[リンバー水和剤]

- (1) 粉末は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (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。
使用後は洗眼すること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[リンバー箱粒剤]

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、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。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[リンバー顆粒水和剤]

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (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) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 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、うがいをするとともに洗眼すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

今までのところ、特に報告例はない。

VII. 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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 10, 30, 300, 410, 550, 740, 1000	♂: 640 ♀: 590	住友化学 (1992年)	101
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 100, 500, 680, 910, 1230, 1660, 2240	♂: 660 ♀: 730	住友化学 (1992年)	102
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: >2000	住友化学 (1992年)	103
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ガス)	♂♀: 0, 1480, 5440 mg/m ³ (4時間曝露)	LC50値 ♂♀: >5440 mg/m ³	住友化学 (1993年)	104
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	皮膚への貼布	♂♀: 0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	住友化学 (1991年)	107
	眼刺激性 72時間観察		♂♀各3	眼への適用	♂♀: 0.1 g/眼	軽度の刺激性あり		
3-1 (GLP)	皮膚感作性	モモット	♂各5~10匹	Buehler法	0.5 gを皮膚へ貼布 (1.5インチ四方) で感作及び誘発	皮膚感作性なし	住友化学 (1991年)	110
3-2 (GLP)	皮膚感作性	モモット	♂各5~10匹	Maximization法	1%、2%検体 0.05 ml (皮内投与) 及び25%検体軟膏 0.4 g (貼布) で感作後、5%、25%検体軟膏 0.2 g を貼布して誘発	軽度の皮膚感作性あり	住友化学 (1994年)	112
4	急性神経毒性	急性経口投与及び亜急性経口投与毒性試験等で特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていないことから、試験省略。						114
5-1 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	ラット	♀♂各12	飼料混入	♂♀: 0, 100, 3000, 6000, 12000 ppm ♂: 0, 6.0, 183.9, 367.8, 758.4 ♀: 0, 6.7, 195.1, 392.4, 769.2	♂♀: 100 ppm ♂: 6.0 ♀: 6.7	住友化学 (1992年)	115
5-2 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	マウス	♂♀各12	飼料混入	♂: 0, 100, 1000, 2000, 4000 ppm ♂: 0, 12.3, 122.5, 243.1, 489.3 ♀: 0, 100, 2000, 4000, 8000 ppm ♀: 0, 15.2, 310.8, 604.2, 1294.0	♂♀: 100 ppm ♂: 12.3 ♀: 15.2	住友化学 (1992年)	122
5-3 (GLP)	亜急性毒性 (3ヶ月)	イヌ	♂♀各4	経口 (カプセル)	♂♀: 0, 0.5, 5, 50	♂♀: 0.5	住友化学 (1993年)	128
6	反復経口神経毒性	亜急性経口投与毒性試験等で特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていないことから、試験省略。						137
7-1 (GLP)	慢性毒性 (1年)	イヌ	138	経口 (カプセル)	♂♀: 0, 0.5, 1.5, 5, 50	♂♀: 1.5	住友化学 (1994年)	138
7-2 (GLP)	慢毒・発癌性 (2年)	ラット	主群: ♂♀各50 副群: ♂♀各14	飼料混入	♂: 0, 20, 2000, 4000 ppm ♂: 0, 0.7, 73.0, 149.1 ♀: 0, 20, 1000, 2000 ppm ♀: 0, 0.9, 45.9, 93.5	発癌性なし ♂♀: 20 ppm ♂: 0.7 ♀: 0.9	住友化学 (1994年)	148

アンダーライン: 残留農薬安全性評価委員会で評価済

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
7-3 (GLP)	発癌性 (1.5年)	マウス	主群: ♂♀各54 副群: ♂♀各15	飼料混入	♂♀: 0, 100, 1500, 3000 ppm ♂; 0, 10.6, 158.9, 309.2 ♀; 0, 12.3, 184.7, 355.4	発癌性なし ♂♀: 100 ppm ♂; 10.6 ♀; 12.3	住友化学 (1994年)	174
8-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀各24	飼料混入	♂♀: 0, 100, 1000, 3000 ppm F0親、F1仔 ♂: 0, 6.82, 69.3, 207 ♀: 0, 7.96, 77.5, 225 F1親、F2仔 ♂: 0, 8.34, 85.9, 271 ♀: 0, 9.64, 96.1, 286	親: 30ppm ♂; 2.05 ♀; 2.44 親の繁殖能: 100ppm	残留農薬研究所 (1994年)	189
8-2 (GLP)	繁殖性 NOEL用追加試験	ラット	♂♀各24	飼料混入	♂♀: 0, 10, 30, 100 ppm F0親、F1児 ♂: 0, 0.684, 2.05, 6.82 ♀: 0, 0.794, 2.44, 8.03 F1親、F2児 ♂: 0, 0.860, 2.52, 8.49 ♀: 0, 0.971, 3.00, 10.13	♂; 6.82 ♀; 7.96 児: 100ppm F1 ♂; 6.82 ♀; 8.03 F2 ♂; 8.49 ♀; 10.13	残留農薬研究所 (1994年)	195
8-3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀22	経口	♀: 0, 20, 60, 200	催奇形性なし 母獣: 20 胎児: 20	住友化学 (1992年)	201
8-4 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀15	経口	♀: 0, 10, 30, 100	催奇形性なし 母獣: 30 胎児: 100	住友化学 (1992年)	204
9-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	細菌 [ネisseria 菌 大腸菌]			S9mix 存在下, 非存在下 共 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1992年)	207
9-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常 in vitro)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞			S9mix 存在下, 非存在下 共 0, 18.8~800 μg/mL	陽性	住友化学 (1992年)	209
9-3 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 150, 300, 600	♂: わずかな小核頻度増加 (600、大きな小核が高頻度で出現) ♀: 陰性	住友化学 (1992年)	212
9-4 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	細菌 [枯草菌]			S9mix 存在下, 非存在下 共 0, 200, 400, 800, 1600, 3200, 6400 μg/プレート	陰性	住友化学 (1992年)	217
9-5 (GLP)	変異原性 (不定期DNA合成)	ラット肝細胞	♂各3匹	経口	0, 113, 225, 450	陰性	住友化学 (1991年)	219

アンダーライン: 残留農薬安全性評価委員会で評価済み

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
10	一般薬理	マウス ウサギ	中枢神経系： ①一般症状；300 mg/kg 以上で自発運動減少、警戒性・位置視覚・痛覚反応・握力・腹筋緊張度・耳介反射の低下、鎮静、失調性歩行、呼吸数減少、四肢姿勢の異常、受動性、尿失禁 1000 mg/kg で円背位、触覚反応・四肢緊張度の低下、77-セを認め、雄2例死亡 ②運動量；100、300 mg/kg で有意な低下 ③睡眠；30、100 mg/kg で睡眠時間の有意な延長 ④鎮痛；100 mg/kg 以上で苦悶反応の有意な抑制 ⑤体温；600 mg/kg 以上で有意な低値 ⑥脳波；3 mg/kg 以上で一過性の高振幅の徐波 ⑦抗痙攣；300 mg/kg で抑制作用有り					住友化学 (1992年)	222
		ウサギ モルモット	自律神経系： 摘出回腸；(ウサギ) 10 ⁻⁶ g/mg で自動収縮の振幅を抑制 (モルモット) 10 ⁻⁶ g/mL でヒスタミンおよびセトニンによる収縮を抑制						
		イヌ モルモット	呼吸・循環器系 ①呼吸・血圧・心拍数・心電図・血流量；3 mg/kg 以上で血圧低下、心拍数増加、血流量増加、10 mg/kg でさらに呼吸数増加 ②摘出心房；10 ⁻⁶ g/mL で軽度な振幅減少及び拍動数低下						
		マウス	消化器系： 腸管輸送能；300 mg/mg で有意な抑制						
		ラット ウサギ	体性神経系： ①神経筋接合部；10 ⁻⁶ g/mL で間接刺激による軽度に収縮を抑制 ②局所麻酔作用；影響なし						
		ラット	水および電解質； 尿検査；100 mg/kg でCl ⁻ の有意な低下、300 mg/kg で尿量の有意な減少及びNa ⁺ の上昇						
		ラット	血液： 血液凝固、溶血；影響なし						
11-1	毒性発現機構 検討試験	マウス	♂♀各18	飼料 混入	♂♀: 0, 100, 1500, 3000 ppm ♂ ; 0, 12.4, 183.1, 371.3 ♀ ; 0, 15.0, 239.5, 466.4	♂♀ : 100 ppm ♂ ; 12.4 ♀ ; 15.0	住友化学 (1994年)	229	
11-2	変異原性 (小核；13週 間投与)	マウス	♂♀各6	飼料 混入	♂ ♀ : 0, 100, 1500, 3000 ppm	陰 性	住友化学 (1994年)	234	
11-3	小核誘発機構 検討試験 (小核、in vivo 染色体異 常の比較)	マウス	♂5	経 口	♂ : 600	染色体異常を 誘発せず	住友化学 (1994年)	238	
11-4	小核誘発機構 検討試験 (抗セントロメア抗 体染色)	マウス	♂4~5	経 口	♂ : 600	紡錘糸形成阻 害物質と類似 した作用あり	住友化学 (1994年)	240	

アンダーライン：残留農薬安全性評価委員会で評価済

B. 代謝物を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
代1-1	急性毒性 (代謝物 658-HK) 7日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 600, 1200	♂♀: >1200	住友化学 (1993年)	242
代1-2	急性毒性 (代謝物 658-AL) 7日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 600, 1200	♂♀: >1200	住友化学 (1993年)	243
代2-1	変異原性 (復帰突然変異) (代謝物 658-HK)	細菌[<i>his</i> ⁻ <i>his</i> ⁻ 大腸菌]			S9mix 存在下, 非存在下共 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 ⁺ プレート	陰性	住友化学 (1993年)	244
代2-2	変異原性 (復帰突然変異) (代謝物 658-AL)	細菌[<i>his</i> ⁻ <i>his</i> ⁻ 大腸菌]			S9mix 存在下, 非存在下共 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 ⁺ プレート	陰性	住友化学 (1993年)	246

代謝物 658-HK (植物代謝物)

代謝物 658-AL (植物代謝物)

アンダーライン: 残留農薬安全性評価委員会にて評価済

C. 製剤を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製 1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (1.5%粒剤)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1994年)	248
製 1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (1.5%粒剤)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1994年)	249
製 1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (1.5%粒剤)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: >2000	ボツリチ (1994年)	250
製 1-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 (1.5%粒剤)	ウサギ	♀6	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	ボツリチ (1994年)	251
製 1-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 (1.5%粒剤)	ウサギ	♀6	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり	ボツリチ (1994年)	252
製 1-6 (GLP)	皮膚感作性 (1.5%粒剤)	モルモット	♀20	Buehler法	0.5 gを皮膚へ貼布 (2.5 cm 四方) で感作および誘発	皮膚感作性なし	ボツリチ (1994年)	254
製 2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4%粒剤)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1998年)	256
製 2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4%粒剤)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1998年)	257
製 2-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4%粒剤)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: >2000	ボツリチ (1998年)	258
製 2-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 (4%粒剤)	ウサギ	♀6	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	ボツリチ (1998年)	259
製 2-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 (4%粒剤)	ウサギ	♀6	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり	ボツリチ (1998年)	260
製 2-6 (GLP)	皮膚感作性 (4%粒剤)	モルモット	♀20	Buehler法	0.2 gを皮膚へ貼布 (直径 2.5 cm) で感作および誘発	皮膚感作性なし	ボツリチ (1998年)	262
製 3-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4.5%粒剤)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1996年)	264
製 3-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4.5%粒剤)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 5000	♂♀: >5000	ボツリチ (1996年)	265
製 3-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (4.5%粒剤)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: >2000	ボツリチ (1996年)	266

アンダーライン: 残留農薬安全性評価委員会で評価済

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製 3-4 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察 (4.5%粒剤)	ウサギ	♂♀各 3	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5cm)	ごく軽度の刺激性あり	住友化学 (1996年)	267
	眼刺激性 1 週間観察 (4.5%粒剤)		非洗浄群 ♂♀各 3 洗浄群 ♂1, ♀2	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり		268
製 3-5 (GLP)	皮膚感作性 (4.5%粒剤)	モルモット	♀ 10~20	Buehler 法	0.2 g を皮膚へ貼布 (直径 2.5 cm) で 感作および誘発	皮膚感作性なし	ボゾリチ (1996年)	271
製 4-1 (GLP)	急性毒性 (0.5%粉剤) 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経 口	♂ ♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリチ (1994年)	273
製 4-2 (GLP)	急性毒性 (0.5%粉剤) 14 日間観察	マウス	♂♀各 5	経 口	♂ ♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリチ (1994年)	274
製 4-3 (GLP)	急性毒性 (0.5%粉剤) 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経 皮	♂ ♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000	ボゾリチ (1994年)	275
製 4-4 (GLP)	皮膚刺激性 (0.5%粉剤) 72 時間観察	ウサギ	♀ 6	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5cm)	刺激性なし	ボゾリチ (1994年)	277
製 4-5 (GLP)	眼刺激性 (0.5%粉剤) 72 時間観察	ウサギ	♀ 6	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり	ボゾリチ (1994年)	278
製 4-6 (GLP)	皮膚感作性 (0.5%粉剤)	モルモット	♀20	Buehler 法	0.5 g を皮膚へ貼布 (直径 2.5 cm) で感 作および誘発	皮膚感作性なし	ボゾリチ (1994年)	280
製 5-1 (GLP)	急性毒性 14 日間観察 (15%水和剤)	ラット	♂♀各 5	経 口	♂ ♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリチ (1994年)	282
製 5-2 (GLP)	急性毒性 14 日間観察 (15%水和剤)	マウス	♂♀各 5	経 口	♂♀ : 0, 4200, 5000, 6000, 7100, 8400	♂ : 5670 ♀ : 5490	ボゾリチ (1994年)	283
製 5-3 (GLP)	急性毒性 14 日間観察 (15%水和剤)	ラット	♂♀各 5	経 皮	♂ ♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000	ボゾリチ (1994年)	284
製 5-4 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察 (15%水和剤)	ウサギ	♀ 6	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	ボゾリチ (1994年)	285
製 5-5 (GLP)	眼刺激性 非洗浄群 : 120 時間観察 洗浄群 : 72 時間観察 (15%水和剤)	ウサギ	非洗浄群 ♀ 6 洗浄群 ♀ 3	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり 洗浄効果あり	ボゾリチ (1994年)	286
製 5-6	累積皮膚刺激性 (15%水和剤、 1500 倍希釈液) 初回適用後 11 日間及び 18 日 間	モルモット	♂ 3	皮膚への貼布	水和剤 : 0.2 g/皮膚 (2×2 cm) 希釈液 : 0.2 mL/皮 膚 (2×2 cm) を週 4 日間連続で計 8~12 回貼付	水和剤 : 累積刺激 性あり 1500 倍希釈液 : 累積刺激 性なし	住友化学 (1995年)	289
製 5-7 (GLP)	皮膚感作性 (15%水和剤)	モルモット	♀10-20	Buehler 法	0.5 g を皮膚へ貼布 (直径 2.5 cm) して 感作、0.5 mL の 25% 検体液で誘発	皮膚感作性なし	ボゾリチ (1994年)	293

アンダーライン : 残留農薬安全性評価委員会 で評価済

資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製6-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (50%水和剤)	ラット	♀各3	経口	♀: 300, 2000	♀: >300, ≤2000	DIMS (2005年)	295
製6-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (50%水和剤)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000	DIMS (2005年)	296
製6-3 (GLP)	皮膚刺激性 1週間観察 (50%水和剤)	ウサギ	♂ 6	皮膚への貼布	0.5g/皮膚 (2.5×2.5cm)	軽度の刺激性あり	住友化学 (2005年)	297
製6-4 (GLP)	眼刺激性 1週間観察 (50%水和剤)	ウサギ	非洗浄群 ♂ 3 洗浄群 ♂ 3	眼への適用	0.066 g (0.1 mL 容量)/眼	軽度の刺激性あり 洗浄効果あり	住友化学 (2005年)	298
製6-5 (GLP)	皮膚感作性 (50%水和剤)	モルモット	♀10~20	Buehler法	50%水懸濁液0.5 mLを皮膚へ貼布 (2.5cm 四方) で感作および 10% 水懸濁液 0.5 mL で誘発	皮膚感作性なし	住友化学 (2005年)	300

DIMS: 株式会社 DIMS 医科研究所

A. 原体を用いた毒性試験成績

(1) 急性毒性

① フラメトピルのラットにおける経口投与による急性毒性試験

(資料1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：フラメトピル原体



供試動物：SD系ラット、7週齢、体重；雄197~216g、雌146~168g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群を含む8段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡状況から

Litchfield and Wilcoxonの方法によりLD₅₀値を算出した。

投与方法：検体は0.5%メチルセルロース(0.5%MC)水溶液に懸濁し、投与前に約20時間絶食したラットに10mL/kgの割合で単回経口投与した。対照群には0.5%MC水溶液を10mL/kgの割合で同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10、14日および死亡動物発見時に測定した。途中死亡動物および観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雌雄共；0、10、30、300、410、550、740、1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；640(492~832) 雌；590(465~749)
死亡開始時間および終了時間	雄；投与後4時間から開始、投与後2日に終了 雌；投与翌日から開始、投与後3日に終了
症状発現時間および消失時間	雄；投与後1時間から発現、投与後3日に消失 雌；投与後1時間から発現、投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄；10 雌；30
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄共；410

中毒症状としては、自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁(300および550mg/kgの雌のみ)および着色尿(550および740mg/kgの雌のみ)を認めた。体重では、雌雄の300mg/kg以上の投与群で一過性の増加抑制を認めた。剖検では、途中死亡動物の胃に褐色点を認めたが、生存動物では検体投与に起因する変化は認められなかった。

②フラメトピルのマウスにおける経口投与による急性毒性試験

(資料1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：フラメトピル原体



供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重；雄25.9~30.8g、雌19.7~23.2g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群を含む8段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡状況から

Litchfield and Wilcoxonの方法によりLD₅₀値を算出した。

投与方法：検体は0.5%メチルセルロース(0.5%MC)水溶液に懸濁し、投与前に約20時間絶食したマウスに10mL/kgの割合で単回経口投与した。対照群には0.5%MC水溶液を10mL/kgの割合で同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10、14日および死亡動物発見時に測定した。途中死亡動物および観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雌雄共；0、100、500、680、910、1230、1660、2240
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；660(532~818) 雌；730(562~949)
死亡開始時間および終了時間	雌雄共；投与翌日から開始、投与後4日に終了
症状発現時間および消失時間	雌雄共；投与後30分から発現、投与後4日に消失(尾端の黒色化および尾端の脱落を除く。)
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄共；100
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄共；100

中毒症状としては、自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁、尾端の黒色化および尾端の脱落を認めた。体重では、雌雄とも500mg/kg以上の投与群で一過性の増加抑制を認めた。剖検では、途中死亡動物の肝臓で褪色を認めたが、生存動物では検体投与に起因する変化は認められなかった。

③フラメトピルのラットにおける経皮投与による急性毒性試験

(資料1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

検 体：フラメトピル原体



供試動物：SD系ラット、7週齢、体重；雄236～253g、雌161～182g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体は0.5%メチルセルロース(0.5%MC)水溶液に懸濁し、ラットの剪毛した背部皮膚(約30cm²)に4mL/kgの割合で塗布し、サージカルテープで24時間閉塞した。24時間後、検体が残存しないように水道水で拭き取った。対照群には0.5%MC水溶液を4mL/kgの割合で同様に処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与直前、投与後1、3、5、7、10および14日に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	雌雄共；0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共；>2000
死亡開始時間および終了時間	雌雄共；死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雌雄共；症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄共；2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄共；2000

中毒症状および死亡は認められず、体重および剖検(投与部位の皮膚を含む)においても検体投与による影響は認められなかった。

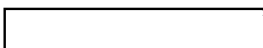
④フラメトピルのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1993年 [GLP対応]

検 体：フラメトピル原体



供試動物：SD系ラット、6週齢、体重；雄184~208g、雌140~163g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

曝露方法：検体はダストとして供給し、動物を連続4時間1回全身曝露した。ダストの発生にはダストフィーダー(DF-5型)を用いた。対照群として、チャンバー内の通気のみを行う空気対照群を設けた。

曝露期間中の名目気中濃度は、4時間の連続曝露で消費した検体を総通気量で除し算出した。実測気中濃度は曝露開始後1時間目と3時間目にチャンバー内からダストを捕集して測定した。

粒子径分布は曝露期間中に2回アンダーセンサンプラーを用いて測定した。

曝露条件：

名目気中濃度 (g/m ³)	4.71	20.6
実測気中濃度 (mg/m ³)	1480	5440
平均粒子径 (μm)	3.96	4.48
チャンバー容積	0.53m ³	
通 気 量	0.115m ³ /分	
噴 射 圧	2.0kg/cm ²	
曝 露 時 間	4時間	
曝 露 部 位	全身	
チャンバー内温度	25.3~26.4℃	
チャンバー内湿度	32~64%	

粒子径分布

粒子径 (μm)	累積分布率 (%) ^{a)}	
	1480mg/m ³	5440mg/m ³
≥ 11.0	100.0	100.0
7.0~11.0	95.4	92.3
4.7~7.0	83.1	78.7
3.3~4.7	58.4	52.7
2.1~3.3	31.0	26.8
1.1~2.1	3.9	10.1
0.65~1.1	2.1	2.8
0.43~0.65	0.6	1.0
≤ 0.43	0.6	0.2

a) : 2回測定値の平均値を算出して示した。

観察・検査項目：曝露中および曝露後14日間、中毒症状および生死を観察した。体重は曝露直前、曝露後3、7、14日に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。病理組織学的検査は、0、5440mg/m³群の鼻腔、気管、咽頭および肺について実施した。

試験結果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 ; 0、1480、5440
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	雌雄共 ; >5440
死亡開始時間および終了時間	雌雄共 ; 死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雄 ; 曝露後1時間 ^{a)} から発現、曝露翌日に消失 雌 ; 曝露後1時間 ^{a)} から発現、曝露後2日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 ; 1480
死亡例を認めなかった最高 曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 ; 5440

a) : 曝露中は高濃度のダストのため観察できなかった。

中毒症状としては、呼吸不規則、呼吸緩徐、自発運動減少、失調性歩行、尿失禁、

流涎、流涙、低体温、眼脂および顔面の汚れなどが認められた。これらの症状は雄では曝露翌日までに、雌では曝露後2日までに消失した。体重は、観察期間を通じて空気対照群と比較して同等であった。肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。病理組織学的検査では、検体の吸入に起因すると思われる変化は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①フラメトピルのウサギの眼及び皮膚に対する刺激性試験

(資料2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1991年 (GLP対応)

検 体：フラメトピル原体



試験動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、14週令、体重；2.37～3.08kg、1群雌雄各3匹

[眼に対する刺激性試験]

観察期間：適用後72時間観察

試験方法：検体0.1gをウサギの一方の眼（下眼瞼結膜嚢）に適用し、適用後に洗浄処置を行わず経時的に観察した。他眼は対照とした。

観 察：適用1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜を観察し、局所反応をDraizeの判定基準に従って点数化して記録した。刺激性の評価はKay & Calandraの方法に従って行った。

結 果：刺激性変化の評点は以下の通りであった。

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 浄 群	動物 番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
		結 膜	潮紅	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	1	0	0	0	
		結 膜	潮紅	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0		
	結 膜	潮紅	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	

※判定基準の最高評点

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 淨 群	動物 番号 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	0	0	0
		結 膜	潮紅	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
合 計*		660	39	18	4	0		
平 均		110	6.5	3	0.7	0		

※判定基準の最高評点 * Draize法による評価点 (最高110点/匹)

適用1時間後、強さ1の結膜潮紅、強さ1の結膜浮腫及び強さ1の虹彩充血を認め
た。これらの局所反応はその後軽減し、72時間後にはすべての局所反応が消失した。

以上の結果より、軽度の刺激性ありと判定された。

[皮膚に対する刺激性試験]

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：剪毛したウサギの背部を正中線をはさんで2分し、その一方に「#」型の創傷をつ
けた。無傷及び有傷をつけた各部位に検体0.5gをコーンオイルにて湿らせたリント
布(2.5×2.5cm)に展延して貼付し、サージカルテープで4時間閉塞適用した。適用
後リント布を取り除き、皮膚に付着した検体をアセトンを含ませた脱脂綿で拭き取
った。

観 察：検体除去の0.5、24、48及び72時間後に局所を観察し、局所反応はDraizeの判定基準に従って点数化し、一次刺激率を求めて評価した。

結 果：皮膚の刺激性変化の評点は以下の通りである。

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
7	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
8	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
9	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
10	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
11	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
12	無傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有傷 部位	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合 計 *	紅斑・痲皮	48	0	0	0	0	
	浮腫	48	0	0	0	0	
平 均	紅斑・痲皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

※判定基準の最高評点

*無傷部位と有傷部位の合計

観察時期を通じて無傷部位、有傷部位のいずれにも紅斑、浮腫等の刺激性反応は認めず、一次刺激率は0であった。

以上の結果から、フラメトビルはウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。