

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

2. 製 剤

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T - 26)

試験機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1988年6月13日

検体の純度：25%水和剤

組成 キノキサリン系原体 25%
鉍物質微粉、界面活性剤等 75%

試験動物：SD系雌雄ラット、1群雌雄各10匹

(試験開始時7週齢、体重 雄192~211g、雌141~158g)

観察期間：14日間

試験方法：所定量の検体に蒸留水を加え混合し調製液とした。この調製液を投与前日の夕方から絶食させたラットに動物体重100g当り1mlの割合で金属製胃ゾンデ針を用いて強制経口投与した。

投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。

体重の測定は、検体投与直前、投与後7日および観察終了時に行った。

死亡動物および観察終了時の生存動物を剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂：3570, 5000 ♀：1300, 1820, 2550, 3570, 5000, 7000
LD ₅₀ (mg/kg) 95%信頼限界	♂：> 5000 ♀：3930 — 3390~4570
最小致死量 (mg/kg)	♂：死亡例なし ♀：2550
死亡開始時間 及び終了時間	♂：死亡例なし ♀：1日~14日
症状発現時間 及び消失時間	♂：2日~14日 ♀：5時間~14日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

①死亡、一般症状観察および体重の測定

雄では投与後 2～3 日から、雌の多数例で投与後 1～3 日から鎮静、背弯姿勢、チアノーゼなどがみられ、時間の経過に従って外観的に消瘦が明らかとなり症状の進行が認められた。生存例の症状は雌雄共多数例で投与後 5～10 日に消失した。

死亡は、雌のみ認められ、投与後 1 日から 14 日まで見られたが、その多数例が投与後 1～3 日で認められた。

生存例の体重は投与後 7 日の平均体重において、雄の 5000mg/kg、雌の 1820mg/kg 以上の用量群で、増加抑制又は減少が認められたが、観察終了日までに回復傾向を示していることが伺われた。

死亡例の多くの体重は減少しており、投与後の日数を経過した例については著しい体重低下が認められた。

②剖検

生存例に認められた所見は、雄の 1 例と雌の多数例での十二指腸の一部肥厚であり、他に雌での十二指腸と周辺組織の癒着などの所見であった。

死亡例では、十二指腸の穿孔が大多数にみられ、更に副腎の赤褐色化と肥大、腹水の貯留及び穿孔部に接した肝の壊死状態が投与後 1～3 日の例に、胃（腺胃部）の出血斑、十二指腸の一部肥厚などが投与後 5 日以降の例の多くにそれぞれ認められた。

③考察

以上の結果から、LD₅₀ 値には性差が認められ雌は雄より強い値を示した。剖検における十二指腸の肥厚及び穿孔と周辺組織の随伴所見（癒着、壊死状態など）は、本検体に起因する所見と考えられ、消化器系粘膜に対する刺激性が原因の一つであると推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T - 27)

試験機関：日本特殊農薬製造（株）農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1988年6月13日

検体の純度：25%水和剤

組成 キノキサリン系原体 25%
鋳物質微粉、界面活性剤等 75%

試験動物：ICR 系雌雄マウス、1群雌雄各10匹

(試験開始時5週齢、体重 雄 21.1~24.8g、雌 16.9~20.9g)

観察期間：14日間観察

試験方法：検体の所定量を秤量後に蒸留水で懸濁し、調製液とした。この調製液を投与前日の夕方から絶食させたマウスに動物体重 10 g あたり 0.1ml の割合で金属製胃ゾンデ針を用いて強制経口投与した。

投与後 14 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。

体重の測定は、検体投与直前、投与後 7 日および観察終了時に行なった。

死亡動物および観察終了時の生存動物を剖検した。

試験結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	♂ : 1820, 3570, 5000 ♀ : 1820, 3570, 5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ : > 5000	♀ : > 5000
95%信頼限界	—	—
最小致死量 (mg/kg)	♂ : 5000	♀ : 5000
死亡開始時間及び終了時間	♂ : 6 日	♀ : 9 日
症状発現時間及び消失時間	♂ : 2 日~10 日	♀ : 2 日~6 日

①死亡、一般症状観察および体重の測定

中毒症状として、鎮静、背弯姿勢、閉眼、削瘦が認められた。症状は大多数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

の動物で投与後2日から4日にかけて発現し、投与後3日から消失しはじめ、雄で10日、雌では6日で認められなくなった。

生存動物の体重の推移は5000mg/kg群のみ投与後7日に増加抑制がみられたが、その後は順調であった。

②剖検

死亡動物の剖検では、雄では胃の出血斑、十二指腸の穿孔が、雌では胃の菲薄化が認められ、検体に起因したものと考えられた。

生存動物の剖検では、検体に起因した異常所見は認められなかった。

③考察

本報告では5000mg/kg投与群の死亡動物の剖検において、雄では胃の出血斑、十二指腸の穿孔が、雌で胃の菲薄化が認められ、また、一般症状もラット（毒性資料 T-26）に認められたものと類似していた。以上のことから、本検体はマウスに対してもラットと同様な作用を示し、一般症状及び剖検などから消化器系粘膜に対する刺激性が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T - 28)

試験機関：日本特殊農薬製造（株）農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1988年4月4日

検体の純度：25%水和剤

組成	キノキサリン系原体	25%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	75%

試験動物：SD系雌雄ラット、1群雌雄各10匹

(試験開始時7週齢、体重 雄 228～248g、雌 160～174g)

観察期間：14日間

試験方法：

・検体調製

所定量の検体に蒸留水を加えて希釈したものを用いた。

・投与方法

投与前日に背部中央(4×7cm)を剪毛し、動物体重100gあたり1mlの調製液を塗布した。塗布後は動物が経口的に被験液を摂取しないように塗布面をガーゼとスポンジで被覆し、個別に飼育を行なった。塗布時間を24時間とし、終了後は直ちに塗布面を微温湯で洗浄した。

・死亡、中毒症状の観察および体重の測定

投与後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。また、塗布面の皮膚の状態も観察した。体重の測定は、検体投与直前、投与後7日目および14日目に行なった。

・剖検

死亡動物および観察終了時の生存動物を剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂：2000 ♀：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：>2000 ♀：>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	♂：2日～5日 ♀：2日～6日

①死亡、一般症状観察および体重の測定

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められず、体重も順調な増加を示した。しかし、適用部位において、投与後2日目より浮腫を伴う発赤が雄1例、雌9例に、発赤が残り9例に認められ、浮腫を伴った例は痂皮化し、適用後5～6日で、発赤のみの例は適用後3～4日で消失した。

②剖検

肉眼的著変は認められなかった。

以上のように、検体2000mg/kgを24時間にわたりラット雄及び雌の皮膚に接触させた結果、雌雄共に中毒症状や死亡は認められず、剖検においても著変は認められなかった。また観察期間中の体重は、順調に増加した。しかし、適用部位に発赤や浮腫などの検体による皮膚への刺激性が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-41)

試験機関：ITR Laboratories Canada Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：2016年

検体の純度：キノキサリン系 25.0%水和剤

供試動物：SD ラット、投与時 8 週齢、体重：雄 297 ~ 316g、雌 192 ~ 230g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：検体を微粉ジェットミルで粉碎し、ピストン供給/回転ブラシ発電機を用いてダストを発生させ、4 時間にわたり鼻部のみに暴露させた。成分濃度は、動物の鼻部周辺の空気を吸引してガラス繊維製フィルターに通して粒子を捕集し、HPLC で分析して暴露濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度(mg/L)		5.0
粒子径分布※ (累積%)	~ 0.73 μm	7.3
	~ 0.70 μm	8.5
	~ 1.10 μm	23.6
	~ 1.60 μm	43.0
	~ 2.10 μm	51.2
	~ 3.00 μm ^{※※}	61.8
	~ 4.60 μm	77.9
暴露濃度実測値		4.387
空気力学的質量中位径 MMAD (μm)		2.1
幾何学的標準偏差 GSD (μm)		2.98
チャンバー容積 (ℓ)		1.043
チャンバー内通気量 (ℓ/分)		48
暴露条件		ダスト 4 時間 鼻部暴露

※：Mercer Cascade Impactor を用いた重量法による測定値

※※：吸入可能最大粒子径

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

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。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度設定値 (mg/L)	雌雄 5.0
暴露濃度分析値 (mg/L)	雌雄 4.387
LC50 (mg/L)	雌雄 >4.387
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	暴露後 0 日から発現 暴露後 3 日に消失
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	4.387

中毒症状としては、投与 0 日から投与 3 日まで活動量の低下、閉眼が認められた。立毛、浅い呼吸、呼吸困難、震戦は投与 0 日で認められたが、これらの臨床症状は以降観察されなかった。

肉眼的病理検査では、雄 1 例の右肺に暗赤色化が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. T - 29)

試験機関：化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年8月

検体の純度：25%水和剤

組成	キノキサリン系原体	25%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	75%

試験動物：ウサギ（日本白色種）（体重 3.371～3.979 kg）、1 群雌 6 匹

観察期間：5 日間

試験方法：試験 1 日以上前に体幹背部の被毛を刈り、適用直前 2.5×2.5cm の適用部を 2 区画設定した。試験は製剤粉末と 1000 倍希釈液で行なった。製剤粉末は 0.5 g を 2.5cm 角のリント布に精製水で湿らせ、希釈液は 0.5ml を含ませ、皮膚に適用した。4 時間適用後にリント布を除き、適用部位を精製水で拭って被験物質を除去した。

皮膚反応の観察・判定は、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」（59 農蚕第 4200 号）に従い、リント布除去 1 時間後から 5 日後まで行なった。1、24、48 時間後の紅斑と浮腫の合計点を総適用区画数で除し、皮膚一次刺激性インデックス（PIC）を算出後、AFNOR の基準にしたがって刺激性を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果：

動物 No	部位	評点									
		1 時間		24 時間		48 時間		72 時間		5 日後	
		紅斑 痂皮	浮腫	紅斑 痂皮	浮腫	紅斑 痂皮	浮腫	紅斑 痂皮	浮腫	紅斑 痂皮	浮腫
1	A	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	A	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	A	1	2	2	0	1	0	1	0	0	0
	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	A	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	A	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	A	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計評点		A: 10, B: 2		A: 6, B: 0		A: 4, B: 0		A: 2, B: 0		A: 0, B: 0	
平均評点		A: 1.7, B: 0.3		A: 1.0, B: 0		A: 0.7, B: 0		A: 0.3, B: 0		A: 0, B: 0	

A：製剤粉末適用部、 B：希釈液適用部

製剤粉末適用部でリント布除去 1 時間後に、非常に軽度な紅斑が全区画に、非常に軽度または軽度な浮腫が 3 区画に認められた。24 時間後には 5 区画に非常に軽度からはっきりした紅斑が認められたが、5 日後までに消失した。希釈液適用部では 1 時間後に 2 区画に非常に軽度な紅斑が認められたが、24 時間後に消失した。

以上の結果から、皮膚一次刺激性インデックスは、製剤粉末で 1.1、希釈液で 0.1 となった。AFNOR (1982) の基準に従うと、モレスタン水和剤は製剤粉末で slightly irritant、希釈液で non irritant と判定された。

AFNOR : Association Francaise de Normalisation

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. T - 30)

試験機関： 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度： 25%水和剤

組成	キノキサリン系原体	25%
	鉍物質微粉、界面活性剂等	75%

試験動物： ウサギ（日本白色種）（体重 2.896～3.471 kg），雌 15 匹

観察期間： 21 日間

試験方法： 9 匹の動物の左眼にモレスタン水和剤の粉末 0.1g を強制開眼して投与し、そのまま 1 秒間閉眼し、試料と結膜や角膜との接触時間とした。その後 6 匹はそのまま無洗眼群とし、残り 3 匹は投与 2 分後に微温湯で洗眼し、洗眼群とした。無洗眼群の右眼は無処理対照眼、洗眼群の右眼は洗眼対照眼とした。また、モレスタン水和剤の 1000 倍液を蒸留水で調製し、その 0.1ml を 6 匹のウサギの眼に同様に処理したが、洗眼は行なわなかった。角膜、虹彩、結膜に対する症状の観察および判定は Draize の評価表に従って投与後 1、24、48、72、96 時間及び 7、10、14、18、21 日に行なった。そして、この判定結果を AFNOR の基準（1982）にしたがって刺激性の程度を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

試験結果：

モレスタン水和剤粉末適用群（眼一次刺激評点）

群	動物 No	観察時間									
		(時間)					(日)				
		1	24	48	72	96	7	10	14	18	21
非洗 眼 群	1	6	49	41	17	12	12	14	0	0	0
	2	8	35	41	29	29	14	12	10	10	0
	3	8	33	41	37	45	21	12	10	10	5
	4	6	38	59	55	49	39	17	15	10	10
	5	12	35	38 <	80 <	96 <	105	103	92 <	70 <	64 <
	6	10	35	41	54 <	52	50	48	48	21	19
	m	8.3	37.5	43.5	45.3	47.8	40.2	34.3	29.2	20.2	16.3
洗 眼 群	7	6	29	59	49	53	24	22	10	5	5
	8	4	35	72 <	70 <	67	32	32	20	5	5
	9	8	35	23	16	12	12	7	0	0	0
	m	6.0	33.0	51.3	45.0	44.0	22.7	20.3	10.0	3.3	3.3

m：平均評点 最高評点：110（角膜 80、虹彩 10、結膜 20）

モレスタン水和剤の適用により製剤・非洗浄群及び製剤・洗浄群の全ての動物に、虹彩のはっきり見える程度から虹彩が見分けられない程度の角膜混濁、虹彩の充血、深紅色から牛肉様赤色の結膜発赤及び眼瞼の外反を伴った腫脹から眼瞼の1/2以上の閉鎖を伴った腫脹が認められた。その他、分泌亢進、パンス、肉芽形成及び結膜の壊死などが認められた。製剤・洗浄群では2分後の洗浄によって比較的早く治癒する傾向が認められたが、製剤・非洗浄群（6匹）の4例及び製剤・洗浄群（3匹）の2例では21日後まで刺激性反応が認められた。製剤・非洗浄群における、平均評点の最大値は47.8以上であり、7日後の平均評点が40.2であることから、モレスタン水和剤の刺激性は(1982)の評価基準によれば *extremely irritant* であると評価された。また、1000倍希釈液の非洗浄群の場合、刺激性反応は全く認められなかった。

AFNOR：Association Francaise de Normalisation

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (マキシミゼーション法)

(資料 No. T - 31)

試験機関：化学品検査協会 [GLP 対応]

報告書作成年月：1987年7月

検体の純度：25%水和剤

組成	キノキサリン系原体	25%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	75%

試験動物：ハートレー系モルモット、雌 (試験開始体重約 293~351g)、1群 20匹

観察期間：惹起後 48 時間

試験方法：

・試験濃度設定理由

・試験試料の調製

感作群の皮内注射による感作試料として、以下の3種を調製した。

- ① アジュバントの 50%蒸留水乳化液
- ② 検体の 0.3%蒸留水懸濁液
- ③ 検体の 0.6%蒸留水懸濁液とアジュバントの等量混合液

対照群の皮内注射による感作対照試料として、アジュバントの 50%蒸留水乳化液を調製した。

閉塞貼付による感作試料として、検体の 0.1%蒸留水懸濁液を調製した。

惹起試料として検体の 0.1%及び 0.01%蒸留水懸濁液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

・感作処置

試験の開始前日に毛刈りされた2×4cmの背頸部皮膚に、感作群には3種の調製液を左右1対ずつ計3対、また対照群には感作対照試料液を四隅に、1部位あたり0.05mlずつ皮内注射した。皮内注射感作6日後に再び毛刈りされた同部位に10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した。皮内注射感作9日後に同部位に感作群には貼付感作試料、また対照群には蒸留水それぞれ0.2mlを48時間閉塞貼付した。

・惹起処置

貼付感作後11日後に、全動物の左側腹部に検体の0.1%及び0.01水懸濁液0.1mlをリント紙に滴下し、24時間の閉塞貼付惹起を実施した。

・判定方法

投与皮膚のリント紙を除去し、24時間後と48時間後に観察し、その所見を以下の4段階に分類して表示した。

1) 紅斑と痂皮形成	2) 浮腫形成
紅斑なし …0	浮腫なし …0
ごく軽度の紅斑 …1	ごく軽度の浮腫 …1
明らかな紅斑 …2	明らかな浮腫 …2
中程度から重度の紅斑 …3	中等度の浮腫 …3
深紅色の重度の紅斑点から軽度の痂皮形成 …4	重度の浮腫 …4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

試験結果：

群	動物数		所見	24 時間後						48 時間後						陽性率%		
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 時間後	48 時間後	
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4				
試験群	検体 0.3% + FCA	0.1%	20	紅斑 痲皮	0	1	6	13	1	20	0	1	7	11	0	20	—	—
		浮腫		1	15	4	0	0	19	3	12	5	0	0	17	—	—	
	0.01%	紅斑 痲皮	11	9	0	0	0	9	12	7	1	0	0	8	—	40		
		浮腫	19	1	0	0	0	1	19	1	0	0	0	1	—	—		
陰性 対照群	FCA	0.1%	20	紅斑 痲皮	4	12	3	1	0	16	12	7	1	0	0	8	—	—
		浮腫		17	3	0	0	0	3	20	0	0	0	0	0	—	—	
	0.01%	紅斑 痲皮	18	2	0	0	0	2	20	0	0	0	0	0	—	—		
		浮腫	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	—	—		
陽性 対照群	FCA + 0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	紅斑 痲皮	0	0	2	6	2	10	0	2	1	4	3	10	100	100
				浮腫	0	3	6	1	0	10	0	3	6	1	0	10		

陰性対照群では、0.01%検体貼付部位の 48 時間後を除き、皮膚刺激性反応が認められたため、皮膚刺激性の認められなかった 0.01%検体貼付部位の 48 時間後の陽性率（40%）より中程度の皮膚感作性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-36)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度：キノキサリン系 25.0%水和剤

供試動物：Slc:Wistar 系雌性ラット、8 週齢、投与時平均体重 134.4g (134 ~ 136g)、一群各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：固定用量法

投与方法：検体を注射用蒸留水に溶解して、10mL/kg の用量で単回経口投与した。投与前に一晩絶食させた。

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

結 果：

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

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T-37)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2013 年

検体の純度：キノキサリン系 25.0%水和剤

供試動物：Slc:Wistar 系ラット、10 週齢、投与時平均体重：雄 262.8g (253 ~ 270g)

雌 165.8g (154 ~ 171g)、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：限界試験

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

結 果：

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

中毒症状は、雌雄共に観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. T-38)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度：キノキサリン系 25.0%水和剤

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌性ウサギ、16 週齢、平均体重 3.69 kg
(3.55~3.84kg)、一群 3 匹

観察期間：10 日間

投与方法：検体を、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5cm 四方) に適用し、半閉塞貼付した。
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了後、1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、72 時間後の時点で、皮膚反応が消失しない動物については、回復の経過を 10 日後まで毎日観察した。農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間										
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	—	—	—	—	—	—	—
	浮腫	4	1	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—
2	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	—	—
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
合計	紅斑・痂皮	12	3	4	4	3	3	2	2	2	1	1	0
	浮腫	12	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	1.3	1.3	1	1	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0
	浮腫	4	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

—：観察期間外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

暴露後 1 および 24 時間後に紅斑または浮腫を伴う紅斑が 3 匹の試験部位に認められたが、浮腫は 24 時間後、紅斑は 10 日後までに消失した。

以上の結果から、キノキサリン系 25.0%水和剤は、ウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. T-39)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度：キノキサリン系 25.0% 水和剤

供試動物：ニュージーランド白色種雌性ウサギ、一群 3 匹

初回試験時；11 週齢、投与時平均体重 2.42 kg (2.34 ~ 2.47 kg)

追加試験時；12 週齢、投与時平均体重 2.75 kg (2.62 ~ 2.87 kg)

観察期間：4 日間

投与方法：検体 0.1 mL を右目に適用し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1、24、48、72 および 96 時間 (4 日) 後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察し、Draize 法に従って採点した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	—	—	—	—	—
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	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	—	—	—	—	—
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	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	—	—	—	—	—
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	合 計*			330	8	0	0	0	0
	平 均			110	2.67	0.0	0.0	0.0	0.0
	洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
面積			4	—	—	—	—	—	
虹 彩		2	0	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	0.33	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
合 計			110	0.67	0.0	0.0	0.0	0.0	

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

— : 判定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

角膜および虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群では発赤および浮腫が、洗眼群で発赤が投与後 1 時間に認められたが、これらの変化は適用後 24 時間後には消失した。

以上の結果から、キノキサリン系 25.0%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、軽微な刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T-40)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体の純度：キノキサリン系 25.0%水和剤

供試動物：ハートレー系雌性モルモット、7 週齢、開始時平均体重 445g (412~472 g)、一群 20 匹 (対照群 10 匹)

観察期間：惹起後 48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠；

感作；

左腹側部を除毛し、処置群には被験物質 0.2mL を、リント布 (2 センチ四方) に塗布し、感作部位に 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日間間隔で 3 回実施した。陰性対照群はリント布のみとし、同様に貼付した。

惹起；

最終感作の 14 日後に、除毛した右腹側部に被験物質液 0.2mL リント布に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起 24 時間及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				計	48 時間後				計	24 時間	48 時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	0	1	2	3				
検 体	100% 被験物質	20% 被験物質	20	20	0	0	0	0/20	2	15	3	0	18/20	0	90
	—	20% 被験物質	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

被験物質処置群では、惹起暴露のパッチ除去後 48 時間の観察においてほとんどの動物に皮膚反応が認められたが、陰性対照群の動物には惹起暴露のパッチ除去後 24 および 48 時間の観察において皮膚反応は認められなかった。

既知の陽性対照物質である DNCB を投与した試験群では、全例に明らかな皮膚反応が認められ、感作陽性率は 100%であった。(2013 年 4 月 4 日実験完了)

以上の結果から、AKD-5192FL はモルモットに対して皮膚感作性物質であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

3. その他（参考資料）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1	動物体内 運 命 [吸収・分布・蓄積]	ラット	単回経口投与 ^{14}C -キノキサート 2mg/kg	・投与 72 時間後、総放射能 量は血液・臓器中におい て経時的に著しく減少し た。	(1968~1981 年) (文 献)	代・14
			キノキサート 40mg/kg	・投与 90 分後に血漿中濃度 が最高値に達し、半減期 は 26 時間であった。 ・脂肪を除き、血液・臓器 中の総放射能量は経時的 に減少した。		
		イヌ	^{14}C -キノキサート 0.05mg/kg	・投与 1.5~3 時間後に血液 中濃度が最高値に達した 後、8 日目には 0.01 ppm 以下になった。 ・投与 9 日後、肝臓と腎臓 にごく微量が検出された 以外に臓器組織からは放 射能は全く検出されなか った。		
		乳 牛	24 日間連続投与 ^{14}C -キノキサート 0.0675mg/kg/day	・肝臓に 0.05ppm 検出され たが、その他臓器におい ては検出限界 (0.02 ppm) 以 下であった。		
	[排 泄]	ラット	単回経口投与 ^{14}C -キノキサート 2mg/kg	・投与量の 83%が糞尿中に 排泄された。		
			キノキサート 2mg/kg	・投与量の約 90%が呼吸に 排泄され、糞尿中への排泄 は見られなかった。		
		ウサギ	^{14}C -キノキサート	・投与量の 87%が糞尿中に 排泄された。		
		イヌ	^{14}C -キノキサート 約 0.4mg/頭	・投与量の 81%が糞尿中に 排泄された。		
		・いずれの動物種においても				

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1 (続き)	動物体内 運 命 [代 謝]	ラット	単回経口投与 ¹⁴ C-キノメチオナート 2mg/kg 血漿、排泄物中の 測定	<ul style="list-style-type: none"> キノメチオナートは動物体内で が開裂し、 と に分解され、更に遊離あるいは抱合されて未同定の代謝産物を生成する。 キノメチオナートの主代謝物は である。 	(1968 ~1981年) (文献)	代-14
	[果皮残留物を投与した時の動物体内の挙動]	ウサギ ラット イヌ	散布 36 日後のりんご、オレンジ果皮を投与 ¹⁴ C-キノメチオナート	<ul style="list-style-type: none"> ウサギ：果皮の有機溶媒不溶性残渣の 80%以上が糞中に排泄された。 ラット：果皮の有機溶媒可溶性分画の 60%以上が糞中に排泄され、りんごでは尿や呼吸にも 10%以上排泄された。 イヌ：りんご果皮の有機溶媒不溶性残渣は、ほとんどが糞中に排泄され、臓器中には全く検出されなかった。 植物果皮の有機溶媒可溶性残留物濃度は 0.1~0.2 ppm であり、問題はないと考えられる。 		
	[魚体の蓄積]	コイ	キノメチオナート 高濃度区： 0.05 ppm 低濃度区： 0.005 ppm 暴露期間：8 週間	<ul style="list-style-type: none"> 濃縮係数は平均 40 ~ 113ppm。8 週後まで濃縮倍率は増大せず、魚体への蓄積はなかった。 		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-2	ラットにおける 薬物動態試験 [排泄]	ラット	単回経口投与 ¹⁴ C-キリザチド [A] 1mg/kg 10mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・投与量の90%以上が、投与2日以内に主に糞尿中に排泄された。 ・呼気への排泄は微量であった。 ・性や投与量に依存しなかった。 ・胆汁排泄については、投与量の約60%が、投与2日以内に胆汁中に排泄された。 	(1986年)	代-25
	[分布]			<ul style="list-style-type: none"> ・投与後4時間で最大濃度に達した後、投与2日後までに半減した。 ・血漿と腎において顕著に高い濃度が認められた。 ・筋肉と脳においては比較的低い濃度であった。 		
	[薬物動態パラメーター] (血中濃度)			<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中の最大相対濃度(Pmax)は約1.40、到達時間は(tmax)は3.6~5時間であった。 ・血漿中半減期は雌34時間、雄50時間で比較的緩徐であった。 ・血漿の曲線下面積(AUC)は56~71時間であった。 		
	[全身オートラジオグラフィー]			<ul style="list-style-type: none"> ・投与後4時間目において、胃・腸管の内容物で最も高い濃度が認められた。 ・投与後8時間において、結合組織構造(靭帯、腱、軟骨)が高い濃度を示した。 ・投与後24時間においては、腸管内容物が糞排出によつて濃度低下した。 ・投与後48時間においては全体的に濃度が低下した。 		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-3	ラットにおける 一般代謝試験 [吸 収]	ラット	単回経口投与 ・ 2mg/kg, 100mg/kg	・ 投与 72 時間後の、尿及び胃・腸管を除く動物体内より、総回収量の 25～44%が回収された。	(1990 年)	代-30
	[分 布]		・ 14 日間非標識体経口投与 + 15 日目標識被験物質の単回投与 2mg/kg	・ 投与 72 時間後の、胃・腸管を除く動物体内において、投与量の約 4%の残留が認められた。 ・ 血漿、腎、肺で高い濃度が認められた一方、脳においては有意に低い値であった。		
	[排 泄]		・ 十二指腸投与 (胆汁等) 10mg/kg	・ 投与量の 92%以上が、投与 72 時間以内に糞及び尿中に排泄された。 ・ 呼気への排泄は微量であった。		
	[代 謝]		¹⁴ C-キノキサート [A]	・ 投与量の 23%が投与 24 時間以内に胆汁経由で排泄された。 ・ 尿及び糞抽出物から代謝物が検出された。		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-4	植物体内運命 [吸収及び移行性]	りんご オレンジ	散布 ¹⁴ C-キリザチト	<ul style="list-style-type: none"> ・残留量は 0.01 ppm 以下であった。 ・果皮から果肉への浸透移行性はほとんどなかった。 	(1968 ~1978 年) (文 献)	代-37
		きゅうり	溶液注入 (茎部) ¹⁴ C-キリザチト	<ul style="list-style-type: none"> ・注入 3 日及び 6 日後における果実への放射能移行は全く認められなかった。 		
	[残 留]	りんご オレンジ いちご きゅうり 牧 草	散布 キリザチト 又は ¹⁴ C-キリザチト	<ul style="list-style-type: none"> ・散布後、キリザチトは植物体上で速やかに減少する。 ・主代謝物 は散布 7 日後に最大 (最高値 0.2ppm) に達したが、キリザチト残留量の 1/2 以下であった。 ・果肉における残留濃度は 0.01ppm 程度。果皮から果肉、茎部から果実への浸透移行性はなかった。 ・植物における半減期は約 5 日であった (オレンジ果皮を除く)。 		
			散布 ¹⁴ C-キリザチト	<ul style="list-style-type: none"> ・主代謝物 は散布 7 ~14 日後に最大 (最高値 0.2ppm) に達し、以後、経時的に減少した。 ・散布 30 日後、果皮中の有機溶媒不溶性未同定代謝物の放射能が増加した。 ・有機溶媒不溶性の未同定代謝物は、 あるいは 結合 で植物体の高分子 (蛋白など) に結合していると推定された。 		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
M-4 (続 き)	【代 謝】 (続 き)	いちご (葉) きゅうり (果実 及び葉)		<ul style="list-style-type: none"> ・ 散布後時間が経つと、水可溶分画と固形物残渣分画は著しく増加するが、External (キノメチオナートを含む) と有機溶媒可溶分画は減少した。 ・ 葉、果実表面を洗浄した External において、きゅうりでは大部分がキノメチオナートであったが、いちごではその比率が低かった。 	(1968~1978 年) (文 献)	代-37
			TLC 分析	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有機溶媒可溶性画分では、R_f 0.56 : きゅうりのみ)、R_f 0.35) と原点付近に放射活性の代謝物が認められた。 ・ 更に原点の還元-ホスゲン処理により、42%がキノメチオナートに変換された。 		
			カラムクロマトグラフィ (セファデックス G10)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水溶性分画は、投与 2 週間以後、約 50%に達し、カラムマトグラフィ分画で3つのピークに分離した。 p-1 mw >700 p-2 mw ~400 p-3 mw ~350 ・ p-3 を更に 8-グルコシド処理すると新しいピーク mw ~400 が得られた。 		
【作物の残留量】		いちご きゅうり みかん (果肉) メロン	キノメチオナート (水和剤) 炎光光度型検出器によるガスクロマトグラフ法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最大残留値： いちご 0.35 ppm (4回散布 1 日後収穫) きゅうり 0.10 ppm (10回散布 1 日後収穫) ・ みかん果肉、メロンではキノメチオナートは検出限界以下であった。 		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載項
M-4 (続き)	【加工処理における消失】	オレンジ (散布 60 日後、残留量： 0.67ppm)	散布 ¹⁴ C- キノメチオナート	・洗浄処理で残留量の 27.1%が除去された。 ・加工時の残留量： ジュース 0.01% 家畜飼料用果皮 47.3%	(1968～ 1978 年) (文 献)	代-37
		パパイヤ	散布 (3 回) モレスタン水和剤 濃度：600ppm 900ppm	・残留量 約 4 ppm ・加工品残留量： ピューレ (皮含む) 約 1.5 ppm ピューレ (皮除去) 約 0.23ppm		
M-5	植物体内運命	りんご	果実表面処理 (14 日間隔で 3 回散布) ¹⁴ C-キノメ チオナート[A]の 25% 水和剤製剤 収穫： 処理後 0、7、14 日	・放射能残留濃度： 1.25mg/kg (14 日後) 果皮+洗浄液：99% 果肉：1% ・主要成分 洗浄液：キノメチオ 果皮： 抱合体 抱合体	(1989 年)	代-42
M-6	植物体内運命	ナス	葉面散布 [¹⁴ C]キノメチオナ ート+25%WP 製剤 白試料の混合希釈液 目標施用濃度： 250g a.i./ha 処理時期： 最終収穫の 21、14、 7 日前	・放射能残留濃度 果実：0.027 ppm 葉部：4.326 ppm ・主要成分 (洗浄液、果実、葉部) キノメチオナート	(2008 年)	代-44

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
M-7	植物体内運命	みかん	葉面散布 (3回) [¹⁴ C]キノメチオナート +25%WP 製剤白試料の混合希釈液 目標施用濃度： 92.9 mg/区画/施用 収穫： 施用後 7、21 日 (果実及び葉部)	・キノメチオナートは急速に代謝された。 ・主要代謝経路にはの があつた。 ・放射能残留濃度(7日、21日後)： 果実：0.337, 0.365 ppm 葉部：7.184, 4.896 ppm ・主要成分 キノメチオナート (洗浄液、果皮、葉部) (果皮、葉部)	(2008 年)	代-56
M-8	土壌代謝試験 [残留]	火山灰砂壤土	キノメチオナート処理量：7.5ppm	・半減期は3日以内であり、速やかに分解した。	(1970～1979年) (文献)	代-68
		洪積鉾質砂壤土	モレスタン水和剤1000倍液 5回散布/5日毎	・最大残留量は0.1ppm以下であり、経時的に急速に減少した。		
	[代謝・分解]	Silty loam soil	¹⁴ C-キノメチオナート処理量： 20ppm	・滅菌土壌での分解は少ないが、非滅菌土壌での分解は速やかに進み、6日目に消失した。		
		土壌3種	¹⁴ C-キノメチオナート TLC分析	・キノメチオナートは、土壌中において、 → を単位とするポリメリックジスルフィド形成→ 分解→ が起きると考えられる。		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

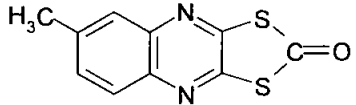
資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-9	好氣的土壤中 運命試験	非滅菌土壤 及び 滅菌土壤 (埼玉農林 総研)	[¹⁴ C]キノメチオナート施用濃度 (実測 値): 非滅菌土壤 1.074~1.104 ppm 滅菌土壤 1.058~1.084 ppm 採取: 非滅菌土壤: 施用直後, 0.25, 1, 3, 14, 42, 84 日後 滅菌土壤: 施用直後, 3, 14 日 後	・半減期 (DT50) 好氣的条件下 0.1 日 滅菌条件下 17.1 日 ・キノメチオナートは好氣 的土壤中において加水分 解を経て へと代謝 された。 ・非滅菌好氣的土壤では速 やかに代謝、消失すると推 測された。	(2008 年)	代-71
M-10	光及び水による 分解 [光分解]	薄膜 n-ヘキサン 溶液	キノメチオナート 光源: 太陽光 紫外線 (300-400nm)	・分解物 及び 等が大量に生成した。	(1970~1980 年) (文 献)	代-81
	[加水分解]	緩衝液	水銀ランプ (200W) 濃度: 0.05ppm 温度: 30°C, 50°C pH : 5, 7	・半減期 pH5: 109 時間 (30°C) 27 時間 (50°C) pH7: 33 時間 (30°C) 5.5 時間 (50°C)		
M-11	加水分解運命	緩衝液	[¹⁴ C]モレスタ ン 濃度: 0.8ppm 温度: 25°C pH : 5, 7, 9	・半減期 pH5: 7 日 pH7: 2 日 pH9: 2 時間 ・主要加水分解物: ダイマー (pH5, 7) (pH9) (pH5, 7, 9) (pH5, 7, 9)	(1983 年)	代-82

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
M-12 (GLP)	水中光分解運命	自然水 緩衝液	[¹⁴ C] キノメチオナート 濃度：0.4μg/mL 温度：25℃ 光源：キセノンアークランプ 29.52W/m ² (300～400 nm) 9日間	・半減期(日本の春の東京) 自然水 DT50: 0.2日 DT90: 0.5日 緩衝液 DT50: 0.5日 DT90: 1.6日 ・主要分解物は	(2008年)	代-85
M-13	水中光分解試験	滅菌 蒸留水	キノメチオナート 濃度：0.5 mg/L 温度：25±1℃ 光源：キセノンランプ	・半減期 8.4 時間 (太陽光下、東京の春)	(2001年)	代-98
M-14	水中光分解試験	自然水	[¹⁴ C] キノメチオナート 濃度：0.52μg/mL 温度：23±1℃ 光源：キセノンランプ 720Wh/m ² (310～400 nm) 期間：16日間	・半減期(太陽光、東京4月) DT ₅₀ : 0.2日 ・主要分解物は	(2000年)	代-100
M-15	土壌吸着 及び 溶脱	Sandy loam Silt loam High organic silt loam	キノメチオナート 土壌カラム	・吸着係数 (Kd) : 52.5 gm/ml 45.0 gm/ml 90.0 gm/m	(1978年) (文献)	代-103
M-16	土壌吸着性	4 土壌 (日植防・ 植調研)	キノメチオナート 濃度: 0.3μg/ml 溶液 処理量: 1:5 (土壌: 溶液比) スクリーニング: 16 時間	・吸収率は 20～80% 範囲外。 ・土壌と接触すると分解するため高次試験は実施不可。	(平成 13 年)	代-104
M-17 (GLP)	生物濃縮性	ヒメギカ <i>Oryza latipes</i>	OECD305 に準拠	BCF _{ss} 低濃度区 1993.3 (親化合物 77.7) 高濃度区 2485.1 (親化合物 96.9) BCF _k 低濃度区 2252.8 高濃度区 2661.9	(2008年)	代-106

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略号)	化学名 (IUPAC)	構造
A	親化合物	キノメチオナート	S,S-(6-メチルキナリン-2,3-ジイル)ジチオホホネート	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

< 供試標識化合物一覧 >

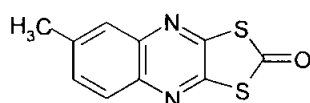
以下にキノメチオナートの代謝分解試験に用いた標識化合物を示した。

標識化合物の合成については次頁以降に記載した。

各抄録には化学名、略称及び各試験における使用時の放射化学的純度を記載した。

標識化合物： ^{14}C -キノメチオナート [A]

化学構造：

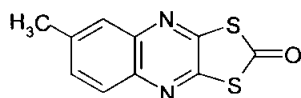


化学名： [^{14}C] 6-methylquinoxaline-2,3-dimethiocarbonate

比放射活性： 102 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、96.3 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$

標識化合物： ^{-14}C -キノメチオナート [A]

化学構造：

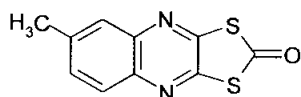


化学名： [^{-14}C] 6-methylquinoxaline-2,3-dimethiocarbonate

比放射活性： 15,000 dpm/ μg

標識化合物： キノメチオナート [A]

化学構造：



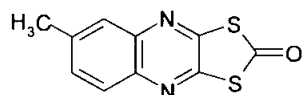
化学名： [^{14}C] 6-methylquinoxaline-2,3-dimethiocarbonate

比放射活性： 8,300 dpm/ μg

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

標識化合物： キノメチオナート [A]

化学構造：



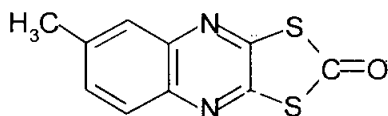
化学名： [] 6-methylquinoxaline-2,3-dimethiocarbonate

比放射活性： 97,440 dpm/μg

本薬剤の動植物、土壌、光などにおける代謝分解の研究は、1960年代の後半から世界中で行われて、それらの研究成果の蓄積は膨大なものとなっている。ここでは、これらの結果を要約して、キノキサリン系（キノメチオナート）の動物や植物での吸収、分布及び代謝、土壌、水及び光などの環境における代謝、分解に関してまとめた。

使用されたキノメチオナートの標識位置は次に示すとおりである。

キノメチオナート（モレストン®）



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネシヨウ株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

①動物体内運命試験

(資料 No. M-1)

文献名 :

報告年 : 1968 年 9 月 25 日

1) 吸収、分布及び蓄積

①ラットにおける吸収・分布・蓄積

ラットに ^{14}C 標識のキノメチオナートを 2mg/kg 経口投与して、血液や各臓器中の放射能を測定したところ、血液(血漿)の放射能は 11.1ppm (12時間)、 8.3ppm (24時間)、 3.9ppm (72時間)と減衰するが、72時間後の放射能は投与量の 2.3% に相当した。しかし、血液中では電気泳動分析の結果、大部分の ^{14}C 量がアルブミン分画に結合していた。各臓器の最高濃度に達する時間は、投与 12 時間以前が腸、筋肉、腎臓、脳、血液であり、12~24 時間が脂肪、肝臓、胃であったが、投与 72 時間経つと、いずれの臓器とも ^{14}C 量は著しく減少していた。そして臓器中の総放射能量は投与 12 時間後に投与量の 12.8%、24 時間で 8.5%、72 時間で 1.5% であり経時的に減少した¹⁾。

表 1. キノメチオナート ^{14}C を 2mg/kg 経口投与したラットの各臓器での放射活性

組 織	投与 12 時間後 (ppm)	投与 24 時間後 (ppm)	投与 72 時間後 (ppm)
脳	0.2	< 0.1	< 0.1
脂肪(網)	0.4	0.4	0.2
脂肪(腎)	< 0.1	1.0	0.3
腸管(下部)	21.0	10.1	1.1
心	0.9	1.2	0.4
肝	1.9	1.9	0.8
筋(前肢)	0.7	0.3	0.2
筋(後肢)	0.4	0.3	0.1
腎	6.2	1.8	1.8
脾	0.3	0.5	0.2
胃	3.2	3.2	0.1
血液(血漿)	11.1	8.3	3.9

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 2 ^{14}C -[A] を投与したラットの血漿中の ^{14}C に基づく放射能濃度

投与後時間	(ppm)	その他 (ppm)	総計 (ppm)
12 時間	5.1	6.0	11.1
24 時間	5.0	3.3	8.3
72 時間*	—	—	3.9

* の測定は行わず。

表 3 に示すように尿中では糞中に比べてより急速な放射能の減少がみられた。また、
が検出されたことによって、検体が胃腸管の中で加水分解されていると考えられた。

尿中の放射能のうち 48% を ^{14}C の代謝物で占めており、少なくとも ^{14}C の代謝物が確認された。

表 3. キノメチオナート ^{14}C を投与したラットの尿と糞中の ^{14}C に基づく放射能

試料	投与後時間	(ppm)	その他 (ppm)	総計 (ppm)
尿	6 時間	33	150	183
	12 時間*	—	—	189
	24 時間	8	31	39
糞	24 時間	10	69	79
	72 時間	16	53	69

* の測定は行わず。

標識のキノメチオナートをラット（雄）に 40mg/kg 経口投与すると、血漿中の放射能は投与 20 分後に早くも見い出され、90 分後に最高値に達したのち、比較的ゆるやかに減少して、その半減期は 26 時間であった。しかし、血液中より検出された放射能は ^{14}C 標識化合物の実験と同様に蛋白結合性であり、アルブミン-グロブリンへの結合比 4/1 であった。

投与 10 及び 24 時間後に 6 種の臓器を採り、その放射能を測定したところ、脂肪を除いて、いずれも投与 10 時間後に高い放射能が認められたが、24 時間経つと胃 3.1%、小腸 8.3%、盲腸 1.0%（いずれも内容物を含む）、肝 1.05%、腎 0.21%、脂肪（精巢上体部）12.4%であった²⁾。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

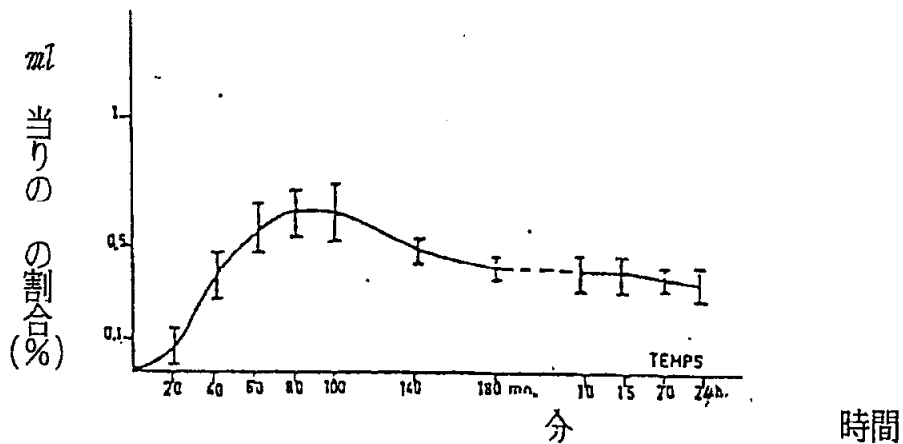


図1 経口投与の血液中の の割合 (4匹の平均値と標準偏差)

表4 標識のキノメチオナートを 40mg/kg 経口投与したラットの各臓器での放射活性

臓器 経過 時間	(%)								
	肝	腎	脂肪 (精巣上体)	胃	腸	盲腸	血漿	尿	糞
10 時間後	2.214	0.940	6.1	31.93	22.01	2.805	3.1	12.14	0.12
24 時間後	1.050	0.209	12.42	3.13	8.29	0.96	2.39	20.1	7.7

(注) 4匹の平均値

②イヌ及び乳牛における吸収・分布・蓄積

イヌに ^{14}C -キノメチオナート 0.05mg/kg、1回経口投与後の血液中の放射能は投与 1.5~3 時間で最高値 (約 0.1ppm 相当量) に達した後、時間とともに減少して、8 日後には 0.01ppm 以下になった。投与 9 日後に脳、肝、腎、心、脂肪、筋肉を摘出し分析した時、2 頭のイヌの肝臓 (0.023 と 0.13ppm) と腎臓 (0.012ppm と検出せず) にわずかな放射能が検出された以外は分析に供した臓器から全く検出されなかった³⁾。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

^{14}C キノメチオナートを投与したイヌの臓器中放射能 (ppm)

臓器	動物番号 1	動物番号 2
脳	ND	ND
肝 臓	0.023	0.13
腎 臓	0.012	ND
心 臓	ND	ND
大網脂肪	ND	ND
腎周囲脂肪	ND	ND
筋 肉	ND	ND

長期の薬剤投与試験として、飼料中に残留する最大値の ^{14}C -キノメチオナート 0.0675mg/kg/日を乳牛に 24 日間連続投与して翌日各臓器を摘出し、分析すると、肝臓に 0.05ppm 相当の放射能が検出されたほかは、脳、心、腎、筋肉 (3 か所)、脂肪 (3 か所) いずれも検出限界 (0.02ppm) 以下であった⁴⁾。

^{14}C キノメチオナートを投与した乳牛の臓器中放射能 (ppm)

臓 器	モレスタン (ppm)
肝 臓	0.05
腎 臓	<0.02
心 臓	<0.02
脳	<0.02
筋 肉	<0.02
脂 肪	<0.02

以上の結果、各種の動物に ^{14}C や ^3H のキノメチオナートを 1 回または連続経口投与すると、放射能をもつ化合物は消化器官から短時間に吸収されて、血液を通じて全身の各組織に分布することが認められた。そして、各組織では最高濃度に達して以後、時間とともに減少して、主要臓器への蓄積は認められなかった。

低薬剤濃度を長期間乳牛に投与すると、肝臓に極く微量の放射能が検出されたが、ほかの臓器への蓄積は全く見られなかった。

血漿中の放射能の半減期はやや長い、蛋白アルブミンと強く結合しており、時間とともに着実に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

2) 排泄

①ラットにおける排泄

標識位置の異なるキノメチオナートをラットに 2mg/kg 経口投与して排泄率を調べると、 ^{14}C -キノメチオナートの投与では、72 時間後で 75% (尿 36.6%、糞 38.4%)、384 時間で 83% (尿 41.1%、糞 42.1%) となり、呼気への排泄は全く認められなかった。一方、キノメチオナートを経口投与すると、投与 6 時間で約 75%、最終的に 96.8% (投与 56 時間後まで) が呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として排泄され、糞や尿への放射能の排泄は見られなかった¹⁾。

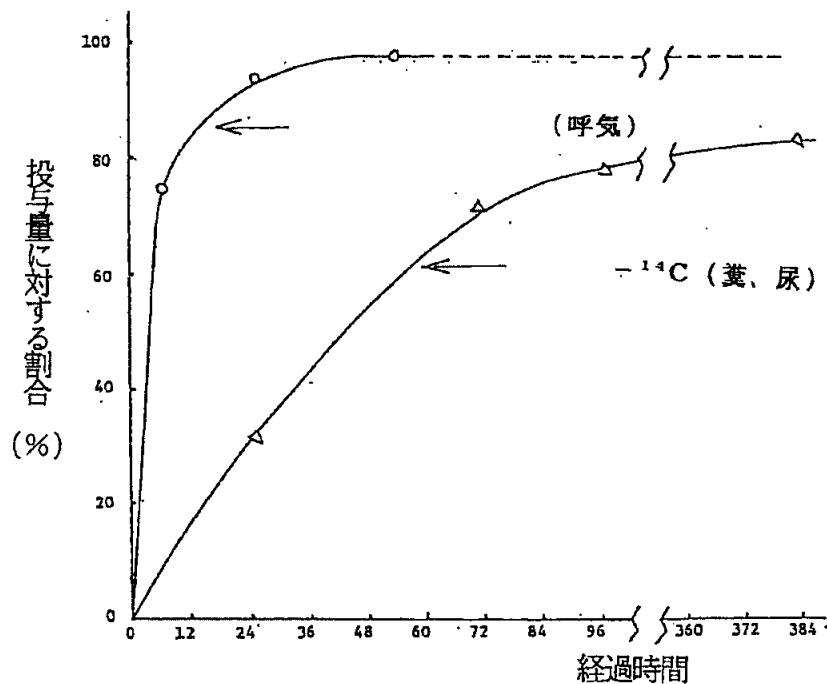


図2 ^{14}C 及び ^{14}C 標識キノメチオナートのラットにおける放射能の排泄

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

②ウサギにおける排泄

ウサギに ^{-14}C -キノメチオナートを経口投与すると、投与 72 時間後の放射能の排泄率は 80.64% (尿 43.05%、糞 37.59%)、168 時間経つと、87%までに達した⁵⁾。

表 5 キノメチオナート ^{-14}C をウサギに経口投与した時の糞尿中への排泄率(%)

経過時間 (hr) 材料	24	48	72	96	120	144	168
糞	26.63	14.21/40.84	2.21/43.05	1.28/44.33	0.90/45.23	0.64/45.87	0.36/46.23
尿	17.07	14.74/31.81	5.78/37.59	1.89/39.48	0.90/40.38	0.09/40.47	0.30/40.77
合計	43.70	28.95/72.65	7.99/80.64	3.17/83.81	1.80/85.61	0.66/86.34	0.66/87.00

※表中の数値は、排泄率/累積排泄率

③イヌにおける排泄

イヌに ^{-14}C -キノメチオナートを経口投与 (約 0.4mg/頭、2 頭供試) すると、糞尿中には 48 時間で 30.4%と 24.0%、8 日後には 71.9% (尿 10.5%、糞 61.5%) と 81.4% (尿 7.8%、糞 73.6%) の放射能が見い出された³⁾。

表 6 キノメチオナート ^{-14}C をイヌに経口投与した時の糞尿中への排泄率(%)

経過日数 (日) 材料	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	洗浄水	合計	
動物 番号 1	尿	0.57	0.28	—	5.84	—	1.71	—	1.06	0.64	—	0.32	0.02	10.44
	糞	—	—	—	24.53	—	—	13.99	9.84	5.18	4.93	2.98	—	61.45
動物 番号 2	尿	3.46	1.71	—	0.76	0.71	—	0.63	0.16	0.22	0.11	0.05	0.01	7.82
	糞	—	30.10	—	23.18	10.89	—	5.37	—	3.08	0.16	0.82	—	73.60

— : サンプルを得られず

以上のことから、経口投与されたキノメチオナートは動物体内で脱カルボニル反応が非常に速やかに起こり、炭酸ガスとして呼気より排泄されるが、
は比較的安定であり、
を保持したまま、主に糞尿から排泄される。そして、糞尿への排泄率は動物種に関係なく、24 時間後で約 30~40%、72 時間後で約 80%以上に達する。

糞と尿との排泄割合は動物種差がやや見られ、ラットとウサギではほぼ等量であつ

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

たが、イヌでは糞への排泄が圧倒的に多かった。

3) 代 謝

Everett と Waggoner¹⁾ は、糞、尿からは投与したキノメチオナート自身は全く検出されないが、投与 3 日後で放射能の約 80~90%が糞、尿から検出されたことから、
をもつ代謝物が存在すること、また、ラットに キノメチオナートを経口投与すると、ほとんどの放射能は呼気より排泄されたことから、キノメチオナートの主要代謝経路は の開裂に伴なう と の生成であると考えた。

そこで、主代謝物 は生体内で有機溶媒に不溶な形態で存在しており、しかも分析操作中不安定であるので、分析試料は還元状態で加水分解 (NaOH+H₂S、105 °C、2 hr) した後、ホスゲンを作用させて、再びキノメチオナートを生成させて有機溶媒で抽出し、ガスクロマトグラフ法で安定、定量を行なった (反応式は下図)。

この方法は遊離または結合型の を同時に定量できるが、ラットに キノメチオナートを 2mg/kg 経口投与して、経時的に血液や各臓器、糞尿を採取した時、糞尿の排泄物からは投与した ¹⁴C-キノメチオナートは全く検出されなかった。そこで、得られた血漿、糞尿の全放射能中の 量を上述の還元-ホスゲン化法により、測定して表 7 にとりまとめた¹⁾。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表7 ^{14}C -キノメチオナートのラット経口投与後の血漿及び糞尿中における全放射能中 量測定 (還元-ホスゲン化法)

	時間 (hr)	放射能量 (ppm)		
			その他	全放射能
血漿	12	5.1	6.0	11.1
	24	5.0	3.3	8.3
	72	—	—	3.9
尿	6	33	150	183
	12	—	—	189
	24	8	31	39
糞	24	10	69	79
	72	16	53	69

血漿中の放射能の約半量は であるが、見いだされた放射能のその大部分は、アルブミン蛋白と結合していた。糞尿では、見いだされた放射能の約 1/3~1/5 が として同定されたが、尿代謝物を分画すると 8%が抱合体、48%が 2つの遊離化合物であり、残りの 44%は水溶性化合物であった。尿には少なくとも の放射能活性をもつ代謝物が存在しており、 は遊離または抱合されて存在している。

動物に投与したキノメチオナートは動物体内で が開裂して と に分解され、さらに遊離あるいは抱合されて未同定の代謝産物を生成する。そして、 は比較的安定であるが、投与 3 日以内には糞尿より排泄される。キノメチオナートの動物体内における の開裂は、Mixed Function Oxidase が関与した薬物の酸化的代謝酵素が関与していると示唆されている (Carlson & DuBios⁶⁾、Gaillard^ら 7)。

4) 果皮残留物を投与した時の動物体内の挙動

りんごやカンキツ類の果皮を家畜の飼料として投与することが多いので、キノメチオナートを散布した果皮を動物に給餌して各動物の吸収、排泄及び各組織への残留、蓄積性について多く研究されている。

Everett と Shaw⁵⁾は、 ^{14}C -キノメチオナートを散布して 36 日後のりんごやオレンジの果皮について、表面に残留するキノメチオナートはベンゼンで洗浄除去した後、代謝物は有機溶媒可溶性分画 (アセトン又はメタノール) と不溶性残渣に分けて、ラットとウサギに投与して糞、尿、呼気への排泄率を測定した。その結果、不溶性残渣

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

をウサギに投与すると、大部分、糞に排泄された（りんご不溶性残渣：糞 88.9%、尿 1.7%、オレンジ不溶性残渣：糞 83.5%、尿 11.5%（表 6））。

一方、可溶性分画をラットに投与すると、尿や呼気（りんごのみ）への排泄が比較的多く見られた（りんご可溶性分画：糞 62.9%、尿 21.3%、呼気 10.2%、オレンジ可溶性分画：糞 75.6%、尿 19.6%、呼気 0%（表 7））。

表 6 キノメチオナートをりんご又はオレンジに散布処理した時の果皮の不溶性分画をウサギに経口投与した時の排泄率（%）

投与群 排泄経路 経過時間(hr)	りんご果皮不溶性残渣		オレンジ果皮不溶性残渣	
	尿	糞	尿	糞
24	0.68	78.36	9.6	64.6
48	0.41	10.50	1.9	18.9
72	0.03	0.00	0.0	2.5
96	0.13	0.00	—	—
120	0.14	0.00	—	—
144	0.00	0.00	—	—
168	0.00	0.00	—	—
合計	1.69	88.86	11.5	83.5

りんご 4 オンス/100 ガロン散布、 オレンジ 6 オンス/100 ガロン散布
— 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

表 7 キノメチオナートをりんご又はオレンジに散布処理した時の果皮の可溶性分画をラットに経口投与した時の排泄率 (%)

投与群 排泄経路 経過時間(hr)	りんご果皮可溶性分画			オレンジ果皮可溶性分画		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
19・24	16.0	32.3	9.5	16.9	45.4	0.0
44・52	3.6	19.4	0.7	2.2	24.7	0.0
68・74	0.8	5.7	0.0	0.3	4.2	0.0
93・116	0.9	5.6	0.0	0.0	1.3	0.0
120・142	0.0	0.0	0.0	—	—	—
144	—	—	—	—	—	—
168	—	—	—	—	—	—
192	—	—	—	—	—	—
382	—	—	—	—	—	—
合計	21.3	62.9	10.2	19.4	75.6	0.0

りんご 4 オンス/100 ガロン散布、 オレンジ 6 オンス/100 ガロン散布
 — 検査せず

有機溶媒可溶性分画の ^{14}C を含む残留物はりんご、オレンジともに動物にとって不溶性残渣より利用し易い残留物であったが、しかしながら、親化合物キノメチオナートより、動物には吸収、利用はされ難かった。そして、散布直後から 36 日後まで経時的に測定した可溶性残留物の濃度は、果皮中わずか 0.1~0.2ppm 程度なので、問題はないと考えられる。

イヌに ^{14}C -キノメチオナートを散布したりんご果皮の不溶性残渣の残留物を投与すると、糞への排泄がほとんどであり、尿への排泄はわずか 1%に過ぎず吸収、利用され難いと考えられる。そして各臓器を採り分析した時、分析した 7 臓器いずれからも全く検出されなかった³⁾。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロカネショウ株式会社にある。

5) 魚体の蓄積

非標識キノメチオナートの 0.005ppm とその 10 倍の 0.05ppm 濃度で連続流水式水槽を用いてコイ(体重約 30g)を 8 週間飼育したところ、魚体の濃縮係数〔魚体濃度(ppm)/水中濃度(ppm)〕は、2 反復の平均値で 40~113 であり(最高値 130、低濃度区、2 週間後)、8 週間まで濃縮倍率は増大せず、魚体への蓄積は見られなかった。また高濃度区と低濃度区の濃縮倍率の相違はほとんど認められなかった⁸⁾。