

(2) 50%水和剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-3)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Cri:CD SD系ラット（5週齢） 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

方法：検体を蒸留水に懸濁し、投与前日の夕方から絶食させた動物に強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 1163、1395、1674、2009、2411、2894、3472、4167 雌 1163、1395、1674、2009、2411、2894、3472、4167、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1698 (1371~2104) 雌 1972 (1520~2558)
死亡開始時間 及び終了時間	1日 3日
症状発現時間 及び消失時間	1時間 6日
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄雌 1163
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄雌 1163

中毒症状としては、雌雄に関係なく、行動の不活発化、麻痺性歩行、努力性呼吸、体温低下、昏睡、流涙、さらに正向反射の遅れがみられた。

雌の少数例に、投与後7日目に体重減少がみられたが、14日目にはいずれも投与前値より増加していた。その他の動物には体重減少は認められなかった。

肉眼的病理検査では、死亡動物に膀胱内暗緑色尿貯留、肺のうっ血・水腫、透明胸水及び透明腹水がみられたが、生存動物には、異常所見は認められなかった。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-4)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Crj:CD-1 ICR系マウス（5週齢） 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

方法：検体を蒸留水に懸濁し、投与前2時間絶食させた動物に強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 2009、2411、2894、3472、4167 雌 1163、1395、1674、2009、2411、2894、3472、4167、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2371 (2050~2743) 雌 3020 (2366~3855)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間 3日
症状発現時間 及び消失時間	1時間 3日
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 — 雌 1163
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 2009 雌 1163

中毒症状としては、雌雄に関係なく、行動の不活発化、麻痺性歩行、努力性呼吸、体温低下、昏睡、流涙、さらに呼吸緩徐がみられた。

雌の少数例に、投与後7日目に体重減少がみられたが、14日目にはいずれも投与前値より増加していた。その他の動物には体重減少は認められなかった。肉眼的病理検査では、異常所見は認められなかった。

③ ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-5)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Fischer 344系ラット（8～9週齢） 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、投与前16時間絶食させた動物に強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌 500、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌 1250
死亡開始時間 及び終了時間	24時間 2日
症状発現時間 及び消失時間	1時間 24時間
毒性徴候の認められ なかった最高投与 量(mg/kg)	雄雌 —
死亡例の認められ なかった最高投与 量(mg/kg)	雄雌 500

中毒症状としては、2000 mg/kg 群の全例が嗜眠または昏睡状態となり死亡した。また雌雄に澄明な眼分泌物、雌に下痢が観察された。500 mg/kg 群では投与当日、雌雄に四肢脱力及び行動の不活発化、雄に血涙がみられたが、死亡例はなかった。

雌雄の体重増加量は7日目、14日目とも正常であった。

肉眼的病理検査では、死亡動物に肺の赤色化が認められたが、これは死戦期の変化であり、直接検体投与によるものとは考えられなかった。生存動物には異常所見は認められなかった。

④ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 FT-5)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：ICR系マウス（4～5週齢） 雌雄各5匹

観察期間：14日間

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、投与前3時間絶食させた動物に強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	2 日 2 日
症状発現時間 及び消失時間	1 時間 3 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄— 雌—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄— 雌 2000

中毒症状としては、雌雄ともに嗜眠、昏睡、四肢脱力、行動の不活発化、毛づくろいの不足及び運動失調が観察された。死亡例は雄1例のみであった。雌では投与後7日間の体重増加量が減少傾向にあったが、14日目には回復していた。マウス雄の体重増加量は7日目、14日目とも正常であった。また、雌雄ともに検体投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

⑤ ウサギにおける急性経皮毒性及び皮膚刺激性試験

(資料 FT-5)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：New Zealand 白色種ウサギ (12~18 週齢) 雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

方法：湿らせた非閉塞包帯に 5000 mg/kg に相当する量の検体を希釈せず塗布し、被毛を刈った背部皮膚 (各動物の体表面積の 10% に相当する範囲) に 24 時間貼付した。貼付終了後、貼付部位を温湯で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を非閉塞包帯除去後 1 時間目及びその後 14 日間観察した。投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。貼付部位の刺激性変化 (紅斑・痂皮、浮腫及び落屑) の有無等を 14 日間毎日 Draize 法に準じて採点した。試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：
〈急性経皮毒性〉

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌 >5000
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	中毒症状なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄雌 5000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄雌 5000

試験期間中、死亡例及び中毒症状は認められず、全例に体重増加がみられた。肉眼的病理検査では異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<皮膚刺激性> 観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

貼付後1日目に、9例に非常に軽度～軽度の紅斑が、4例に非常に軽度の浮腫が観察されたが、4日目にはすべて消失した。

以上の結果から、フルルプリミドール50%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと考えられる。

動物番号	項目	最高評点 ※	暴露後時間 (時間)			
			24	48	72	96
雄1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄3	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0
雄4	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
雄5	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
雌1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
雌2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌4	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌5	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	40	12	3	1	0
	浮腫	40	4	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.2	0.3	0.1	0
	浮腫	4	0.4	0	0	0

※判定基準の最高評点

⑥ ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 FT-5)

検体の純度 : 50%水和剤

供試動物 : New Zealand 白色種ウサギ、12~18 週齢、平均体重 ; 雄 2.38 kg、雌 2.37 kg
雌雄各 3 匹

観察期間 : 7 日間

方 法 : 検体 28 mg (0.1 mL) を希釈せず、一方の眼の結膜嚢内に処置した。無処置眼を
対照とした。洗眼は行わなかった。

観察項目 : 処置後 1、24、48、72 時間目及び 7 日目に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を、
Draize の方法に従い採点した。処置後 24 時間目にフルオレセインナトリウム染色
液を点眼し、角膜損傷の有無を観察した。処置後 7 日目に体重を測定した。

結 果 : 観察された刺激性変化の採点を次頁に表示する。

処置後 1 時間目に角膜のくもりが 3 例に、軽度虹彩炎が 2 例に、軽度~中等度結
膜炎が全例に発生したが、これらの刺激性変化は 48 時間目にはすべて消失した。
処置後 24 時間目のフルオレセインナトリウム染色に対して、全例が陰性反応を
示した。試験期間中、全例に体重増加が認められた。

以上の結果から、フルルプリミドール 50%水和剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有する
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日本農業株式会社にある。

動物番号	項目	最高 評点※	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	雄1	角膜混濁	4	1	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	雄2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	雄3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	雌1	角膜混濁	4	1	0	0	0	
		虹彩	2	1	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	雌2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
雌3	角膜混濁	4	1	0	0	0		
	虹彩	2	1	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
合計	角膜混濁	24	3	0	0	0		
	虹彩	12	2	0	0	0		
	結膜	発赤	18	9	3	0	0	
		浮腫	24	6	0	0	0	
平均	角膜混濁	4	0.13	0	0	0		
	虹彩	2	0.17	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0.5	0.17	0	0	
		浮腫	4	0.25	0	0	0	

※判定基準の最高評点

報告書では1と記載されている結果も1と同様に『1』と表記した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑦ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 FT-5)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Fischer 344系ラット（59～70日齢）1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

暴露方法：ダストフィーダーを用いて検体のエアロゾル（ダスト）を発生させ18～24時間絶食させた動物に4時間鼻部暴露した。暴露期間中に採取した8ヶのダスト試料について、重量法及び化学分析により実際濃度を求めた。また、暴露中に1回ダストを採取し、カスケードインパクターを用いて粒子径分布を調べた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)		10.22	1.30
実際濃度 (mg/L)	重量法	4.84	0.76
	化学分析	2.3368	0.3585
粒子径分布(%)*			
	>21.00 (μm)	4.15	4.47
	17.00～21.00	1.48	0.74
	6.80～17.00	7.22	3.39
	4.10～6.80	22.48	12.84
	2.60～4.10	19.41	15.04
	1.50～2.60	26.93	31.28
	0.84～1.50	8.96	13.91
	0.54～0.84	5.33	9.45
	<0.54	4.05	8.88
空気力学的質量中位径 (μm)		3.09	2.17
呼吸可能な粒子 (<4.1 μm) の割合 (%)		64.68	78.56
チャンバー容積(L)		41	
チャンバー内通気量(L/分)		15	
暴露条件		ダスト、4時間、鼻部暴露	

*重量法で1回測定

観察・検査項目：中毒症状及び生死を、暴露直後、暴露後1時間目及びその後14日間観察した。暴露前24及び1時間、暴露後1、3、5、7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.76、4.84
LC50 (mg/L)	雄 > 4.84 雌 ≒ 4.84
死亡開始時間および終了時間	雌雄とも暴露中に死亡開始及び終了
症状発現時間および消失時間	雌雄とも 暴露2日後には消失**
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 - 雌 -
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 0.76 雌 0.76

**：症状発現時期について報告書に記載がなく不明

中毒症状としては雌雄に関係なく、行動の不活発化、毛づくろいの不足が観察された。暴露中、高濃度群の雄1例及び雌5例が死亡した。

高濃度群雌雄に一過性の体重減少がみられたが、両群雌雄とも14日目の体重は暴露前値より増加していた。

肉眼的病理検査では死亡動物の鼻孔に検体の固まりが付着しており、軽度の肺うっ血がみられたが、生存動物には異常所見は認められなかった。

⑧ 50%水和剤希釈液のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 FT-6)

検体の純度：50%水和剤の 625 倍希釈液

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ (8 週齢、体重；1.86～1.98 kg)
雄 6 匹

観察期間：72 時間観察

方法：注射用蒸留水を用いて検体の 625 倍希釈液を調製し、その 0.5 ml ずつを 2 枚の
リント布 (2.5cm×2.5 cm) に塗布し、各動物の脱毛した背部の擦過皮膚及び健
常皮膚にそれぞれ貼付した。別に各動物に同様の擦過皮膚と健常皮膚を設け、
リント布のみを貼付して対照とした。4 時間貼付後、貼付部位を微温湯で洗浄
した。

観察項目：貼付開始後 4.5、24、48 及び 72 時間目に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮
腫) の有無等を、毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針に記載さ
れている皮膚反応の評価基準、及び Draize の方法に従い採点した。

また、Draize の方法により、4.5、24 及び 48 時間目の擦過及び健常皮膚の採点
の合計を平均することにより、皮膚一次刺激率を求めた。

結果：観察された刺激性変化の採点を次頁に表示する。

貼付開始後 4.5 及び 48 時間目に 1 例の擦過皮膚に、また 24 時間目に 2 例の擦
過皮膚または健常皮膚に非常に軽度の紅斑が認められたが、72 時間目には消失
した。痂皮及び浮腫の形成は全くみられなかった。皮膚一次刺激率は 0.11 であ
り、非常に低値であった。一方、対照部位においても、24 時間目に 1 例の擦過
皮膚に非常に軽度の紅斑がみられ、皮膚一次刺激率は 0.03 であった。

以上の結果、フルルプリミドール 50%水和剤の 625 倍希釈液は、ウサギの皮膚に対する刺激
性を有さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

50%水和剤希釈液のウサギにおける皮膚刺激性試験の結果表

動物番号	項目	最高評点 ※	暴露後時間 (時間)			
			24	48	72	
雄 1	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雄 2	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	1	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雄 3	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雄 4	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雌 5	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雌 6	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
合計	擦過皮膚	紅斑・痂皮	24	1	1	0
		浮腫	24	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	24	1	0	0
		浮腫	24	0	0	0
平均	擦過皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	健常皮膚	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0

※判定基準の最高評点

⑨ 50%水和剤希釈液のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 FT-6)

検体の純度 : 50%水和剤の 625 倍希釈液

供試動物 : New Zealand 白色種ウサギ (8 週齢、体重 ; 1.96~2.08 kg)
洗眼群 ; 雄 3 匹、非洗眼群 ; 雄 6 匹

観察期間 : 72 時間

方 法 : 注射用蒸留水を用いて検体の 625 倍希釈液を調製し、その 0.1 ml を一方の眼の結膜嚢内に処置した。洗眼群については処置後 3 分目から 1 分間温湯で洗眼した。無処置眼を対照とした。

観察項目 : 処置後 1、24、48 及び 72 時間目に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を、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 3185 号)に記載されている眼の反応の評価基準に従い採点した。

結 果 : 観察された刺激性変化の採点を次頁に表示する。
処置後 1 時間目に非洗眼群の 3 例の結膜に軽度の血管充血が認められたが、24 時間目には消失した。これ以外に刺激性変化は認められなかった。また対照眼には刺激性変化は全くみられなかった。

以上の結果、フルルプリミドール 50%水和剤の 625 倍希釈液は、ウサギの眼粘膜に対し、ほとんど刺激性を有さず、刺激性は陰性に属すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

50%水和剤希釈液のウサギにおける眼刺激性試験の結果表

動物番号		項目	最高 評点※	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	雄1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	雄2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	雄3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	雄4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	雄5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	雄6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計	角膜混濁	24	0	0	0	0		
	虹彩	12	0	0	0	0		
	結膜	発赤	18	3	0	0	0	
		浮腫	24	0	0	0	0	
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0.17	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
洗眼群(3匹 の平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0.5	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	

※判定基準の最高評点

⑩ モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 FT-7)

検体の純度：50%水和剤

供試動物：Hartley 系白色モルモット (10~14 週齢、平均体重；405g)

1 群雌 12 匹 (第 1 及び 3 群)

1 群雌 6 匹 (第 2 及び 4 群)

観察期間：惹起後 72 時間

試験操作：[Buehler 法]

粉末の検体をそのまま (100%) 皮膚に適用した。陽性対照群はジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.1% エタノール溶液を用いた。次の 4 群を設けた。

第 1 群 (陽性対照群：感作及び惹起とも 0.1% DNCB 液 0.2mL を暴露)

第 2 群 (第 1 群に対する刺激性対照群：惹起のみ 0.1% DNCB 液 0.2mL を暴露)

第 3 群 (検体群：感作及び惹起とも検体 50mg* を暴露)

第 4 群 (第 3 群に対する刺激性対照群：惹起のみ検体 50mg を暴露)

(*50mg: 塗布可能な最大量)

感 作；第 1、3 群の動物の背頸部の被毛を刈り、1.5 インチ角のパッチを用いて上記薬剤を 6 時間閉塞貼付した。

貼付終了後、貼付部位を水で洗浄した。この処置を週 3 回、連続 2 週間行った。第 2、4 群は無処置とした。

惹 起；第 1、3 群の動物は最終感作処置後 10 日間休薬し、感作処置部位と別の背部中央の被毛を刈り、感作と同様の処置を 1 回行った。第 2、4 群についても第 1、3 群と同様に処置した。

観察項目：各感作処置後 24 時間目、惹起処置後 24、48 及び 72 時間目に処置部位の紅斑、痂皮、浮腫の有無等を次の基準に従って採点した。また体重を週 1 回測定した。

紅斑及び痂皮形成

極く軽度の紅斑 (かろうじて認め得る)	1
境界ははっきりした紅斑	2
中等度から重度の紅斑	3
重度の紅斑 (ビートのような赤色) から軽度の痂皮形成 (深部損傷) まで	4

浮腫形成

極く軽度の浮腫 (かろうじて認め得る)	1
軽度の浮腫 (明確な膨隆により境界明白)	2
中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
重度の浮腫 (1 mm を超える膨隆で暴露部位を超える)	4

結 果 : 観察された皮膚反応の採点を次頁に示す。

全群とも死亡例は認められなかった。

検体では、各感作及び惹起処置に対して、第3、4群の全例とも全く皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照のDNCBでは、4回目の感作処置以降最終感作まで、全例にはっきりした～高度紅斑及び非常に軽度～中等度浮腫が観察され、惹起処置に対しては陽性反応を示した。したがって、試験系の妥当性は確認された。

試験期間中、全例に体重増加が認められた。

以上の結果、フルルプリミドール 50%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

50%水和剤の皮膚感作性試験の結果表

群	感作 惹起		供試動物数	感作反応動物数												陽性率		
				24 時間後				48 時間後				72 時間後				時間		
				皮膚反応評点				皮膚反応評点				皮膚反応評点				24	48	72
				0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	100% 検体	100% 検体	12	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0
				12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0			
検体	なし	100% 検体	6	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	/	/	/
				6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0			
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	12	0	0	2	10	0	0	3	9	0	0	7	5	100	100	100
				0	4	8	0	0	3	9	0	0	6	6	0			
陽性対照	なし	0.1% DNCB	6	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	/	/	/
				6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0			

上段は紅斑、下段は痂皮の評点

3. 参考

原体のラットにおける急性皮下投与毒性試験

(資料参考 1)

検体の純度：

試験動物：Fischer (F344/Ducrj) 系ラット、5 週齢、1 群雌雄各 10 匹
 体重 雄 86~110g、雌 79~102g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。
 死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄 2009, 2411, 2894, 3472, 4167, 5000, 6000 雌 1674, 2009, 2411, 2894, 3472, 4167, 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3443 (3076~3855) 雌 3296 (2865~3792)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 1 日 終了 13 日
症状発現時間 及び消失時間	発現 1 時間 試験期間中消失せず
毒性徴候の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	雄 - 雌 -
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 2009 雌 1674

中毒症状としては、雌雄に関係なく、沈静状態、流涙、四肢麻痺を伴う歩行困難、昏睡、立毛、削瘦、泡沫液吐出、眼瞼周囲の血様物付着、外陰部の汚れ、眼球混濁、眼球突出、散瞳、鼻汁が観察された。

眼球混濁及び（または）眼球突出が試験期間終了時まで持続した。投与後 7 日目に、雌雄の各少数例に体重減少がみられたが、14 日目には全例とも回復していた。

肉眼的病理検査では、膀胱の尿うっ滞が雄のほとんど全例にみられ、さらに肺うっ血が雌雄の各少数例に認められた。生存動物では死亡動物と同様の所見が散見された。

原体のラットにおける急性腹腔投与毒性試験

(資料参考2)

検体の純度：

試験動物：Fischer(F344/Ducrj)系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹
 体重 雄92~110g、雌78~93g

試験期間：14日間観察

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。
 死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄雌 288, 346, 415, 498, 597, 717
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 437 (386~494) 雌 453 (401~511)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 3時間 終了 3日
症状発現時間 及び消失時間	発現 1時間 試験期間中消失せず
毒性徴候の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	雄 — 雌 —
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	雄雌 288

中毒症状としては、雌雄に関係なく、沈静状態が、また、流涙、四肢麻痺を伴う歩行困難、昏睡、立毛、削瘦、泡沫液吐出、眼瞼周囲の血様物付着、外陰部の汚れ、眼球混濁、眼球突出、散瞳、鼻汁が観察された。

眼球混濁及び（または）眼球突出が試験期間終了時まで持続した。肉眼的病理検査では、死亡動物に、膀胱の尿うっ滞が雄のほとんど全例にみられた。生存動物では死亡動物と同様の所見が散見された他、雌雄の少数例に肝葉癒着及び脾被膜の白濁がみられた。

原体のマウスにおける急性皮下投与毒性試験

(資料参考 3)

検体の純度：

試験動物：ICR(Crj:CD-1)系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹
 体重 雄26.9～33.8g、雌21.5～29.5g

試験期間：14日間観察

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。
 死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄 701, 750, 803, 859, 919, 983, 1052, 1126, 1204 雌 750, 803, 859, 919, 983, 1052, 1126, 1204
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 953 (891～1020) 雌 1019 (952～1090)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 1日 終了 3日
症状発現時間 及び消失時間	発現 1時間 消失 4日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 — 雌 —
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 701, 雌 750

中毒症状としては、全投与経路で雌雄に関係なく、自発行動量の減少、立毛、歩行蹠跟が認められ、その後沈静ないしは横・伏臥姿勢へと移行した。重篤な症状を呈する例ではさらに、流涙、四肢の間代性振戦、外陰部及び下腹部の湿潤が観察された。

投与後7日目に、雌の各少数例に体重減少がみられたが、14日目には全例とも回復していた。

肉眼的病理検査では、雌雄の死亡動物の多数例に膀胱の尿うっ滞及び肺の赤色化が、さらに雌雄のほぼ全例に、投与部位の検体残存が認められた。生存動物には異常所見は認められなかった。

原体のマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料参考 4)

検体の純度：

試験動物 : Crj:CD-1 ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹
 体重 雄 23.9~30.8g、雌 21.0~29.0g

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。
 死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 238, 274, 315, 362, 416, 479 雌 274, 315, 362, 417, 479, 551
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 343 (306~384) 雌 398 (359~442)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 1日 終了 3日
症状発現時間 及び消失時間	発現投与直後 消失 4日
毒性徴候の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	雄 - 雌 -
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	雄 238, 雌 274

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発行動量の減少、立毛、歩行蹠跟が認められ、その後沈静ないしは横・伏臥姿勢へと移行した。重篤な症状を呈する例ではさらに、流涙、四肢の間代性振戦、外陰部及び下腹部の湿潤が観察された。

投与後7日目に、雌の各少数例に体重減少がみられたが、14日目には全例とも回復していた。

肉眼的病理検査では、雌雄の死亡動物の多数例に膀胱の尿うっ滞及び肺の赤色化が認められた。生存動物にはいずれの投与経路とも異常所見は認められなかった。

原体のラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料参考 5)

検体の純度：

試験動物：Fischer 344系ラット、8～9週齢、1群雌雄各10匹
体重 雄91～110g、雌78～93g

試験期間：14日間観察

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 0, 275, 330, 400, 500 雌 0, 300, 365, 450, 560
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 489 (400～599) 雌 390 (361～422)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 2日 終了 4日
症状発現時間 及び消失時間	発現 2時間 消失 8日
毒性徴候の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	雄 — 雌 —
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 275, 雌 300

中毒症状としては、雌雄に関係なく、行動の不活発化、嗜眠、昏睡、四肢脱力、血涙、着色鼻汁が観察された。さらに毛づくろいの不足が観察された。

雌雄の各群でも投与後7日目に体重増加量の減少が認められたが、14日目には450 mg/kg 群雌を除き、対照群と差がなくなった。

肉眼的病理検査では、雄では全投与群に肝と横隔膜の癒着、脾表面の類白色病巣、小腸の赤色化、330及び400 mg/kg 群に肝肥大、500 mg/kg 群に赤色肺がみられた。雌では、365 mg/kg 以上の投与群に小腸の赤色化、450 mg/kg 以下の投与群に腹腔内の癒着が認められた。

原体のマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料参考 6)

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス、4～5週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄 24.6～30.7g、雌 21.0～29.0g

試験期間：14日間観察

方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与後7及び14日目に体重を測定した。
死亡動物及び試験期間終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 0, 225, 275, 330, 400 雌 0, 300, 330, 365, 400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 352 (322～385) 雌 364 (350～379)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 2日 終了 3日
症状発現時間 及び消失時間	発現 1時間 消失 4日
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 — 雌 —
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 225, 雌 300

中毒症状としては、雌雄に関係なく、行動の不活発化、嗜眠、昏睡、四肢脱力が観察された。さらに経口投与雌雄及び腹腔内投与雄に毛づくろいの不足、雌に運動失調、雌雄に振戦が観察された。

体重増加量は、雌の 365 mg/kg 以上の投与群で投与後 7、14 日目とも減少したが、その他の群では対照群と差がなかった。

肉眼的病理検査では、雄の 275 mg/kg 以上の投与群に、会陰部の汚れが観察された。また経口投与雌の 800 mg/kg 以上の投与群に、肺の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日本農薬株式会社にある。

散布者等における暴露量

50%水和剤散布時の作業者及びゴルファーにおける暴露試験

(資料参考 7)

検体の純度：50%水和剤

作業者及びゴルファー：検体をゴルフ場芝に散布し、下表に示した作業者及びゴルファーに対する暴露を調べた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ゴルファー及び芝刈り者における再立ち入りによる暴露量は少なく、ゴルファーについては移動残留の半減期の2~3倍の日数経過後には、追加暴露はほとんどないと考えられた。

IX. 動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 動物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果の概要		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
M-1 GLP		ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 2.5mg/kg 単回経口 呼吸排泄	2日	呼吸中排泄率：0.13~0.14 〔ラットにおける呼吸排泄は極めてわずかであった。〕	なし		c-9
M-2 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①2.5mg/kg 単回経口 ②50mg/kg 単回経口 血中濃度：④ 排泄及び体内分布：⑥	④ 8日 ⑥ 7日	血中濃度：①T _{max} 5hr, C _{max} 3.2 ~4.2 μg/mL, T _{1/2} 31~42hr、 AUC ₍₀₋₁₉₂₎ 67~105 hr・μg/mL ②T _{max} 10hr, C _{max} 40.3~42.7 μg/mL, T _{1/2} 32~41hr, AUC ₍₀₋₁₉₂₎ 1371~1582 hr・μg/mL 〔雌雄間でC _{max} 、T _{1/2} 、AUC ₍₀₋₁₉₂₎ に 若干の差がみられたが、両用量とも 速やかに吸収され、AUC/投与量 比から用量依存性がほぼ認めら れた。〕 排泄率： 尿中：①雄 61.6、雌 74.7、 ②雄 52.8、雌 59.0 糞中：①雄 33.9、雌 25.1、 ②雄 31.6、雌 26.0 〔両用量とも吸収・排泄は速やか で、主排泄経路は尿中であつた。〕 分布濃度の高い組織：①②(雌雄) 副腎、腎、肝 血漿濃度より高い組織：①②副腎、 腎、肝、心、全血、②脳、脾(雌) 分布率：投与 ¹⁴ C の大部分は屍体中 に残留、肝にのみ0.1、その他の 組織はいずれも<0.1 血中放射能は主に赤血球中に分布 〔組織中放射能残存率は非常に低 く、雌雄間の分布パターンに有意 な差なし。〕	なし		c-11
M-3 GLP		ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①2.5mg/kg 単回経口 ②50mg/kg 単回経口、 胆汁排泄	1日	胆汁中排泄率： ①雄 36.6、雌 24.9、 ②雄 26.9、雌 21.0 〔胆汁排泄は主要排泄経路の1つ であつた。用量間で吸収・胆汁排 泄に若干差あり。〕	なし		c-16

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
M-4 GLP	動物代謝	ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①2.5mg/kg 単回経口 ②50mg/kg 単回経口 ③5 時間 ④48 時間 体内分布	2 日	血漿中濃度より高い組織： ①④(雌雄)肝、副腎、腎 ①③(雌)副腎、肝 ②④(雌雄)脂肪、副腎、肝、腎、 心、肺、脳、(雌)卵巣 ②③(雌)副腎、肝 分布率： ①④屍体 58.8~72.1、肝 6.8~ 8.6、全血 2.1~2.4、腎 1.4、そ の他 0.6 以下 ①③屍体 4.3~6.1、肝 0.4~0.6、 全血 0.2~0.4、その他 0.1 以下 ②④屍体 78.2~82.0、肝 4.4~ 5.4、全血 1.4~1.5、腎 0.8~0.9、 その他 0.8 以下 ②③屍体 7.4~8.3、肝 0.7、全血 0.3~0.4、その他 0.1 以下 血中放射能は主に血漿中に分布 〔投与 ¹⁴ C の大部分は屍体に残留 し、組織内濃度は 5 時間目の脂肪 以外は両用量間で類似した分布 パターンを示した。分布率は雌 雄、用量、時点間で有意差なし。〕	なし		c-18
M-5 GLP		ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 2.5mg/kg、非標識体 14 日 間+標識体 1 回、 排泄及び体内分布	21 日	排泄率(投与後 7 日)： 尿中：雄 56.7、雌 73.5 糞中：雄 23.9、雌 17.4 分布濃度：血液、肝、腎、副腎(雌) 等で比較的高く、その他では低 い。血漿より高い組織は雌の肝、 腎のみ。 分布率：投与 ¹⁴ C の大部分は屍体中 に残留し、全血、肝にのみ 0.1 血中放射能は主に血漿中に分布。 〔単回経口投与と比較して糞中排 泄率が低下したが、排泄、体内分 布パターンはほぼ同じであり、反 復投与による影響なし。〕	なし		c-23

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
M-6	動物代謝	ラット 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①2.5mg/kg 単回経口 ②50mg/kg 単回経口 ④血中濃度② ⑤尿中排泄①②(M-2 試料) ⑥糞中排泄①②(M-2 試料) ⑦胆汁排泄①②(M-3 試料)	④ 5時 間	親化合物：④ [10.1]、⑤0.2~0.4、 ⑥0.6~2.5、⑦<0.2 抽出性代謝物： 血漿中：>11種 [85.1] 尿中：>23種 ①59.6~73.0、 ②51.2~57.2 糞中：>32種 ①18.1~26.1、 ②17.4~22.9 胆汁中：>14種 ①21.1~31.1 ②17.2~23.3 その内12種同定			
⑤ 3日				代謝物解明率：④76、⑤31~48、 ⑥5~16、⑦53~67 体内吸収率：①92~97、②80				
GLP								c-27

つづく

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
M-7	動物代謝	サル 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①1.0mg/kg 単回静脈内 ②1.0mg/kg/6cm ² 単回経皮 ④血中濃度 ⑥吸収・排泄及び体内分布	7日	血中濃度：①④Tmax 0.25hr、Cmax 1195ng/mL、T _{1/2} 23hr、AUC(0-168) 5396hr・ng/mL、 ②④Tmax 6hr、Cmax 2.17ng/mL、 AUC(0-168) 135hr・ng/mL AUC(0-168)の経皮/静脈内投与比か ら求めた経皮吸収率：2.5% 排泄率：①⑥尿中 80.93、糞中 2.92、②⑥尿中 3.09、糞中 0.13、 塗布部 87.9 糞尿排泄率の経皮/静脈内比から 求めた経皮吸収率：3.8% [経皮吸収が 2.5~3.8%と少な く、血中が投与後 6~24 時間、尿 中が 48 時間後に最大値を示した のち、ゆっくりと排泄した。]	なし		c-36
GLP 参考 資料 M-7		サル 雌雄	¹⁴ C 標識体、 10%アラビアゴム水溶液、 ①1.0mg/kg 単回静脈内 ②1.0mg/kg/6cm ² 単回経皮 ④血中濃度 ⑥吸収・排泄及び体内分布	④ 4日 ①⑥ 4日 ②⑥ 5日	血中濃度：①④Tmax 0.5hr、Cmax 1400ng/mL、T _{1/2} 44hr、AUC(0-168) 6630hr・ng/mL、 ②④Tmax 6hr、Cmax 4.08ng/mL、 AUC(0-168) 177hr・ng/mL AUC(0-168)の経皮/静脈内投与比か ら求めた経皮吸収率：2.7% 排泄率：①⑥尿中 58.7、糞中 4.3、 ②⑥尿中 2.34、糞中 0.19、塗布 部 67.2 糞尿排泄率の経皮/静脈内比から 求めた経皮吸収率：4.0% [経皮吸収が 2.7~4.0%と少な く、血中が投与後 0.5 時間、尿中 が 48 時間後に最大値を示したの ち、ゆっくりと排泄した。] 標識体間で経皮吸収に差はなかつ た。	なし		c-40
GLP		土壌 3種	¹⁴ C 標識体、 ①砂壤土 ②微砂質壤土 ③埴壤土 添加濃度：3ppm 乾土 容器内試験（好氣的条件、 暗所、20~25℃）	26 週間	処理量に対する割合(26週) 親化合物：①78.0、②84.7、③75. 8 代謝物(30種以上) 非抽出物：①3.5、②4.5、③3.3 [好氣的条件下で代謝が遅く、多 数の代謝物を生成したが量的に 主要となる代謝物は生成しなかつ た。]	なし		c-43

つづく

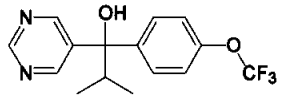
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
M-9 GLP	土壌中動態 (嫌气的条件)	土壌 3種	¹⁴ C 標識体、 ①砂壤土 ②微砂質壤土 ③埴壤土 添加濃度：3ppm 乾土 容器内試験 (28日間好气的 条件ののち、嫌气的条件、 暗所、20~25℃) 分析：④土壌、⑤湛水	8 週間	処理量に対する割合(8週) 親化合物：①④80.5、①⑤10.4、 ②④84.2、②⑤8.2、③④86.6、 ③⑤2.7 非抽出物：①2.9、②3.1、③3.0 [嫌气的条件下では直後からの変 化が少なく、ほとんど代謝されな かった。]	なし		c-46
PC-13	水中動態 (加水分解)	緩衝液	非標識体 ①pH 5、②pH 7、③pH 9 試験濃度：1.0 μg/mL、メ タノール0.5%含有 試験温度：25℃ 暗所	31日	[pH 5~9 緩衝液中で31日後の残 存率は96%以上であり、安定で あった]	なし		c-49
M-10	水中光分解	蒸留水	非標識体 試験濃度：1.0 μg/mL 光強度：約 500 μW/cm ² (290nm 以上*) 試験温度：28℃	8 時間	半減期：3.2時間	なし		c-50
PC-14	水中動態 (水中光分解)	緩衝液	①非標識体、② ¹⁴ C 標識体 緩衝液：pH 7 試験濃度：10 μg/mL 光強度*：約 500 μW/cm ² 試験温度：28℃ ④分解速度 ⑤分解物分析	④ 1日 ⑤ 14日	半減期：①④4.3時間 ②④4.6時間 回収率②⑤：72.4(最終時点) 分解物②⑤：6種、その内1種同 定 代謝物解明率：5%			c-52
M-11 GLP		自然水	¹⁴ C 標識体、 試験水：井戸水 試験濃度 50mg/L(アセトニ トリル0.5%含有) 光強度：602.7W/m ² (300- 800nm) ④光照射 ⑤遮光	6日	半減期：1.2日(東京春季太陽光 換算7.2日) 回収率：④91.5、⑤101.1 親化合物：④2.9、⑤99.6 分解物：>11種、その内2種同定 代謝物解明率：63%			c-57

* 申請者注：測定波長について報告書に記載なく不明

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載頁
				期間	吸収・分布・排泄・代謝 投与量% [分布率%]			
PC-12	土壌吸着	土壌	非標識体 4 土壌 試験濃度：0.254~6.34 μg/mL 土壌/水比：1/5 平衡化時間：24 時間	24 時間	K_p^{ads} 186~281 K_{oc} 156 回収率：85.8~97.7	なし		c-61
M-12	土壌中移行性	土壌	¹⁴ C 標識体 土壌：①米国インディアナ 州圃場、壤土~埴壤土 ②米国ミシシッピー州圃 場、壤土~砂壤土 試験濃度：①1.96kg/ha、 ②1.68kg/ha 代謝物分析	① 37 週間 ② 17 ヶ月	最終時点 降水量：①89cm、②127cm 移行性[土壌深 cm]：処理直後に対 する割合 ①[0-7.6]87.9、[7.6-15.2]4.0 ②[0-7.6]24.4、[7.6-15.2]14.8、 [15.2-22.9]1.7、[22.9-30.5] 0.6、[30.5-38.1]0.6、[38.1~] <0.2 分解物：>16 種、その内 1 種同定 最終時点：処理直後に対する割合 親化合物：①[0-7.6]62.8、 ②[0-7.6]11.0、[7.6-15.2]7.4、 [15.2-22.9]1.0 非抽出物：①[0-7.6]5.3、 ②[0-7.6]6.1、[7.6-15.2]2.4、 [15.2-22.9]0.2 フルルプリミドール半減期： ②0~7.6cm 土壌層中 6.2 ヶ月 〔フルルプリミドール及び代謝物 は自然条件下において土壌深 30cm 以下への移行はほとんどな かった。〕			c-64

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

代謝物 記号	報告書中の 略名	由来	化学名 (IUPAC命名法)	構造式
フルレプリミドール		親化合物	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル -1-(4-トリフルオロメトキシフェニ ル)プロパン-1-オール	

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物 記号	報告書中の 略名	由来	化学名 (IUPAC命名法)	構造式

1. 動物代謝

1) ラットにおける呼気排泄試験

(資料 M-1)

供試標識化合物：次表の2種類の¹⁴C標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344 系ラット (10~11 週齢)、平均体重；雄 184.7 g、雌 145.3 g、雌雄各 3 匹

試験方法：

用量設定根拠；

投与： ¹⁴C 標識体及び ¹⁴C 標識体を放射エネルギーが等量となるように混合し、¹⁴C 標識フルルプリミドールを調製したのち、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、フルルプリミドール 0.25 mg/mL の投与液を調製した。一夜絶食したラットに 10 mL/kg の投与容量で投与液を各ラットに単回強制経口投与した。

試料採取： 投与後、ラットをガラス製代謝ケージに移し、ケージ内に空気(約 500~1000 mL/分)を流し、呼気をモノエタノールアミン/メチルセロソルブ (1/2, v/v) 捕集液中を通過させて ¹⁴CO₂ を捕集した。0-6、6-24 及び 24-48 時間の捕集液を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分析： 採取した捕集液中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

試験結果： 呼気中への¹⁴C₂排泄量を下表に示す。

投与後 採取時間	¹⁴ C 排泄量 (μg 当量)		¹⁴ C 投与量に対する割合 (%)	
	雄	雌	雄	雌
0-6	0.30	0.10	0.06	0.04
6-24	0.30	0.20	0.06	0.05
24-48	0.08	0.10	0.02	0.04
0-48 累積値	0.68	0.40	0.14	0.13

以上の結果、¹⁴C 標識フルルプリミドールを投与したラットにおける呼気中への¹⁴C₂排泄率は 48 時間後において 0.15%以下と極めてわずかで、2ヶ所の標識位置は代謝による無機化に安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける単回投与後の吸収、排泄、体内分布試験

(資料 M-2)

供試化合物： 次表の2種類の¹⁴C標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344系ラット (10~11週齢)、平均体重；雄 199.4 g、雌 131.9 g、
1群雌雄各5匹

試験方法：

用量設定根拠；

試験群； 以下の表に示す。

試験群 1	低用量：2.5 mg/kg	排泄及び体内分布試験
試験群 2	低用量：2.5 mg/kg	血漿中濃度試験
試験群 3	高用量：50 mg/kg	排泄及び体内分布試験
試験群 4	高用量：50 mg/kg	血漿中濃度試験

投与； ¹⁴C標識体及び ¹⁴C標識体を放射エネルギーが等量となるように混合したのち、非標識化合物を適量加えて¹⁴C標識フルルプリミドールを

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

調製した。そのうち、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、フルルプリミドール 0.25 mg/mL 及び 5.0 mg/mL の投与液を調製した。

一夜絶食したラットに 10 mL/kg の投与容量（投与量 2.5 mg/kg 及び 50 mg/kg）で投与液を各ラットに単回強制経口投与した。

血漿中濃度試験；投与後 1、5、10、24、48、72、96 及び 144 時間目に眼窩静脈洞から、192 時間目に腹部大動脈から全血を採取し、ヘパリン処理後、遠心分離して血漿を分離した。血漿中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。血漿中濃度-時間曲線を作成し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）及び血漿中濃度曲線下面積（ $AUC_{(0-192)}$ ）を求めた。

排泄試験；投与後、ラットをステンレス製代謝ケージに入れ、毎日 7 日間、尿、糞を分別採取した。24 時間目の尿試料採取後、代謝ケージを蒸留水で洗浄し、その洗液を尿排泄物として合算した。尿は直接、糞は燃焼処理後、放射能を LSC で測定した。尿及び糞中への経時的な累積排泄率を求めた。

体内分布試験；投与後 7 日目にエーテルで麻酔し、腹部大動脈から全血を採取したのち、屠殺し、以下の組織及び組織採取後の屍体を採取した。

骨（大腿骨）、脂肪（腎周囲脂肪）、骨格筋、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、屍体

全血はヘパリン処理後、ヘマトクリット値及び全血と遠心分離後の血漿中放射能を測定し、全血、赤血球及び血漿中濃度を算出した。採取した各組織及び屍体試料は燃焼処理または可溶化処理後、放射能を LSC で測定したのち、フルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を求めた。

試験結果： 結果の数値は各群 5 匹の平均値で示す。

血漿中濃度試験；血漿中のフルルプリミドール換算濃度を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	血漿中フルルプリミドール換算濃度 ($\mu\text{g eq. / mL}$)								
		1 時間	5 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	144 時間	192 時間
2.5	雄	2.99	4.16	2.76	1.19	0.56	0.30	0.17	0.06	0.02
	雌	2.65	3.18	1.83	0.64	0.27	0.15	0.10	0.05	0.03
50	雄	16.95	39.44	42.74	29.35	7.63	3.86	2.13	0.79	0.32
	雌	15.81	35.20	40.34	25.89	4.98	2.65	1.75	0.89	0.40

血漿中の濃度を基に、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）、最高血漿中濃度（ C_{max} ）、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）、血漿中濃度曲線下面積（ $AUC_{(0-192)}$ ）及び $AUC/\text{投与量}$ 比を求めた結果を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg)	性	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₍₀₋₁₉₂₎ (hr \cdot μ g/mL)	AUC/投与量 比
2.5	雄	5	4.16	31.2	105.0	42.0
	雌	5	3.18	42.4	67.4	26.9
50	雄	10	42.74	31.9	1582.0	31.6
	雌	10	40.34	40.8	1371.4	27.4

両用量群とも¹⁴C標識フルルプリミドールは速やかに吸収され、最高血漿中濃度は低用量が5時間目、高用量が10時間目に認められた。その後、血漿中濃度は31~42時間の半減期で減少したが、雌は雄よりやや長かった。AUC₍₀₋₁₉₂₎は投与量の増加に伴い増加し、AUC/投与量比は低用量の雄で若干大きい値であったがほぼ類似した値を示し、用量依存性が認められた。

排泄試験； 尿・糞中への累積排泄率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	試料	累積排泄率 (投与量に対する%) ¹⁾						
			1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
2.5	雄	尿	50.6	58.6	60.2	60.9	61.3	61.5	61.6
		糞	23.5	31.3	32.7	33.3	33.6	33.8	33.9
		合計	74.1	89.9	92.9	94.2	94.9	95.3	95.5
	雌	尿	66.5	72.7	73.8	74.2	74.4	74.6	74.7
		糞	18.9	23.4	24.2	24.6	24.8	25.0	25.1
		合計	85.4	96.1	98.1	98.8	99.3	99.6	99.8
50	雄	尿	36.9	49.7	51.5	52.2	52.5	52.7	52.8
		糞	16.7	28.4	30.3	30.9	31.3	31.5	31.6
		合計	53.6	78.1	81.8	83.1	83.7	84.2	84.4
	雌	尿	38.5	56.1	58.1	58.6	58.8	58.9	59.0
		糞	11.8	23.9	25.2	25.6	25.8	25.9	26.0
		合計	50.4	80.0	83.3	84.2	84.6	84.8	85.0

¹⁾ 合計値が尿及び糞の値の合計値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

両用量群とも放射性成分の尿・糞中への排泄は比較的速く、投与後2日までに大部分が排泄され、投与後7日間で低用量群が95.5~99.8%、高用量群が84.4~85.0%となった。主排泄経路は尿中で最終的に52.8~74.7%となったが、糞中へも25.1~33.9%が排泄され、重要な排泄経路であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体内分布試験；投与後 7 日目の主要な組織及び屍体中のフルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を下表に示す。

組織	フルルプリミドール換算濃度 ($\mu\text{g eq. / g}$)				組織内濃度／血漿濃度 比				放射能分布率 (投与量に対する%)			
	低用量群 (2.5mg/kg)		高用量群 (50mg/kg)		低用量群 (2.5mg/kg)		高用量群 (50mg/kg)		低用量群 (2.5mg/kg)		高用量群 (50mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.03	0.03	0.50	0.40	1.00	1.00	1.00	1.00	--	--	--	--
全血	0.03	0.03	0.60	0.57	1.19	1.23	1.23	1.43	0.0	0.0	0.0	0.0
大腿骨	0.01	0.01	0.13	0.15	0.38	0.41	0.27	0.36	--	--	--	--
脂肪	0.02	0.02	0.32	0.34	0.72	0.80	0.65	0.86	--	--	--	--
骨格筋	0.01	0.01	0.15	0.16	0.38	0.37	0.30	0.41	--	--	--	--
脳	0.02	0.02	0.51	0.57	0.79	0.89	1.04	1.44	0.0	0.0	0.0	0.0
心臓	0.04	0.04	0.72	0.66	1.43	1.50	1.47	1.65	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.05	0.05	0.99	1.14	1.82	1.85	2.01	2.83	0.0	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.05	0.04	1.05	0.74	1.87	1.66	2.15	1.83	0.1	0.1	0.1	0.1
肺	0.02	0.02	0.33	0.32	0.86	0.94	0.67	0.80	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.02	0.03	0.40	0.49	0.93	1.06	0.82	1.21	0.0	0.0	0.0	0.0
副腎	0.05	0.05	1.12	1.25	1.78	2.08	2.29	3.16	0.0	0.0	0.0	0.0
精巣	0.01	--	0.13	--	0.38	--	0.27	--	0.0	--	0.0	--
卵巣	--	0.02	--	0.23	--	0.62	--	0.58	--	0.0	--	0.0
子宮	--	0.02	--	0.23	--	0.67	--	0.58	--	0.0	--	0.0
屍体	--	--	--	--	--	--	--	--	2.0	2.2	1.0	1.2
体内合計	--	--	--	--	--	--	--	--	2.1	2.3	1.1	1.3
尿	--	--	--	--	--	--	--	--	61.6	74.7	52.8	59.0
糞	--	--	--	--	--	--	--	--	33.9	25.1	31.6	26.0
合計	--	--	--	--	--	--	--	--	97.6	102.1	85.5	86.3

--:「分析せず」または「試料なし」

投与後 7 日目の組織内残留濃度は、低用量群では $0.01 \sim 0.05 \mu\text{g eq. / g}$ の範囲内で、雄の腎臓、肝臓及び副腎、雌の腎臓及び副腎が最高濃度 ($0.05 \mu\text{g eq. / g}$) を示し、高用量群では $0.13 \sim 1.25 \mu\text{g eq. / g}$ の範囲内で、雌雄の副腎、腎臓及び肝臓が $0.74 \sim 1.25 \mu\text{g eq. / g}$ と高い濃度を示した。血漿中濃度より高い組織は副腎、腎臓、肝臓、心臓及び全血で、その他に高用量群の脳、脾臓 (雌のみ) が高かったが、その他の組織はいずれも血漿中濃度よりも低いことが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織中放射能分布率は低用量群が投与量の2.1~2.3%、高用量群が1.1~1.3%と非常に少なく、両用量群ともその大部分が屍体中に存在した。組織中放射能分布率は肝臓が最も高かったが、わずか0.1%であり、その他の組織はいずれも0.1%未満であった。尿、糞及び体内残留により求めた放射能総回収率は85.5~102.1%であった。

投与後7日目の血液の血漿及び赤血球中濃度を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	血漿中濃度 ¹⁾ ($\mu\text{g eq. / mL}$)	赤血球中濃度 ($\mu\text{g eq. / g}$)	赤血球/血漿 濃度比
2.5	雄	0.026	0.04	1.5
	雌	0.026	0.04	1.5
50	雄	0.50	0.75	1.6
	雌	0.40	0.84	2.1

¹⁾ 申請者にて平均値を算出

赤血球中濃度は血漿中濃度の1.5~2.1倍と僅かに高いことが明らかとなった。

結論：

¹⁴C 標識フルルプリミドールはラットに容易に吸収されたのち、消失が速く、投与量の大部分が尿中に排泄された。投与後7日目の組織中放射能残存率は非常に少なく、肝臓で0.1%存在した以外はいずれの組織とも0.1%以下であった。

3) ラットにおける胆汁排泄試験

(資料 M-3)

供試化合物： 次表の2種類の¹⁴C標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344 系ラット (10~11 週齢)、平均体重 (低用量) 雄 213.4 g、雌 144.4 g、(高用量) 雄 162.2 g、雌 144.8 g、雌雄各 5 匹 (ただし、低用量群の雌 1 匹はカニューレ処置不良のため試験から除外した)

試験方法：

用量設定；

投与； ¹⁴C 標識体及び ¹⁴C 標識体を放射エネルギーが等量となるように混合したのち、非標識化合物を適量加えて ¹⁴C 標識フルルプリミドールを調製した。そののち、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、フルルプリミドール 0.25 mg/mL 及び 5.0 mg/mL の投与液を調製した。
総胆管にカニューレを挿入手術後 45 分以上経過した各ラットに 10 mL/kg の用量で投与液を単回強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料採取； 投与後、ラットを飼料及び水摂取が自由にできる樹脂製箱型ケージに移し、胆汁を24時間採取した。

分析； 採取した胆汁中の放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。

試験結果： 胆汁中への¹⁴C排泄量を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	胆汁量 (mL)	胆汁中 ¹⁴ C排泄量 (mg 当量)	胆汁 ¹⁴ C排泄率 (投与量%)
2.5	雄	12.4	0.159	36.6
2.5	雌	11.7	0.101	24.9
50	雄	8.3	2.05	26.9
50	雌	9.4	1.51	21.0

両用量群の雌雄とも胆汁中に投与量の21.0～36.6%が排泄され、フルルプリミドールの主要排泄経路の1つであることが示された。この結果は資料M-2で糞中排泄(25.1～33.9%)が主要な経路であることと一致した。胆汁排泄率は雌より雄で若干多く、試験をした用量範囲においては排泄率が高用量で若干低くなったことから、用量間で吸収や胆汁排泄に若干差があると推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ラットにおける単回投与後の経時的な体内分布試験

(資料 M-4)

供試化合物： 次表の2種類の¹⁴C標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344 系ラット (10~11 週齢)、平均体重；雄 183.9 g、雌 142.0 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験方法：

用量設定根拠；

試験群； 以下の表に示す。

試験群：1 及び 2	雄	低用量：2.5 mg/kg	採取時点： 投与後 5 及び 48 時間
試験群：3 及び 4	雌		
試験群：5 及び 6	雄	高用量：50 mg/kg	
試験群：7 及び 8	雌		

採取時点の投与後 5 時間は低用量及び高用量の T_{max} 及び T_{max} 付近に相当する(資料 M-2)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 投与； ^{14}C 標識体及び ^{14}C 標識体を放射エネルギーが等量となるように混合したのち、非標識化合物を適量加えて ^{14}C 標識フルルプリミドールを調製した。そののち、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、フルルプリミドール 0.25 mg/mL 及び 5.0 mg/mL の投与液を調製した。
一夜絶食したラットに 10 mL/kg の用量（投与量 2.5 mg/kg 及び 50 mg/kg）で投与液を各ラットに単回強制経口投与した。
- 吸収試験； 投与後 5 及び 48 時間目にエーテルで麻酔し、腹部大動脈から全血を採取し、屠殺し、以下の組織及び組織採取後の屍体を採取した。
骨（大腿骨）、脂肪（腎周囲脂肪）、骨格筋、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、屍体
全血はヘパリン処理後、ヘマトクリット値及び全血と遠心分離後の血漿中放射能を測定し、全血、赤血球及び血漿中濃度を算出した。採取した各組織及び屍体試料は燃焼処理または可溶化処理後、放射能を LSC で測定したのち、フルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を求めた。
- 試験結果； 結果の数値は各群 5 匹の平均値で示す。
低用量及び高用量投与後 5 及び 48 時間目の主要な組織及び屍体中のフルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を以下の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

低用量 (2.5 mg/kg) 投与後の体内分布

組織	フルルプリミドール換算濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)				組織内濃度/血漿濃度 比				放射能分布率 (投与量に対する%)			
	5 時間目		48 時間目		5 時間目		48 時間目		5 時間目		48 時間目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	3.49	3.68	0.56	0.30	1.00	1.00	1.00	1.00	--	--	--	--
全血	2.06	2.27	0.30	0.18	0.59	0.63	0.54	0.61	2.4	2.1	0.4	0.2
大腿骨	0.82	0.88	0.07	0.04	0.23	0.23	0.12	0.15	--	--	--	--
脂肪	1.99	3.30	0.08	0.11	0.56	0.91	0.15	0.37	--	--	--	--
骨格筋	0.97	1.06	0.07	0.05	0.27	0.29	0.12	0.17	--	--	--	--
脳	0.73	1.01	0.04	0.05	0.21	0.28	0.08	0.17	0.3	0.4	0.0	0.0
心臓	2.04	2.46	0.17	0.14	0.59	0.68	0.31	0.47	0.3	0.3	0.0	0.0
腎臓	4.61	5.34	0.32	0.35	1.30	1.47	0.58	1.16	1.4	1.4	0.1	0.1
肝臓	7.23	7.28	0.31	0.28	2.06	2.00	0.57	0.92	8.6	6.8	0.6	0.4
肺	2.30	2.57	0.22	0.15	0.65	0.71	0.39	0.51	0.4	0.5	0.0	0.0
脾臓	1.48	2.28	0.16	0.09	0.42	0.64	0.31	0.28	0.1	0.1	0.0	0.0
副腎	4.58	5.06	0.33	0.66	1.36	1.41	0.61	2.18	0.0	0.1	0.0	0.0
精巣	1.12	--	0.11	--	0.32	--	0.19	--	0.6	--	0.1	--
卵巣	--	2.37	--	0.12	--	0.67	--	0.38	--	0.0	--	0.0
子宮	--	1.91	--	0.12	--	0.52	--	0.39	--	0.1	--	0.0
屍体	--	--	--	--	--	--	--	--	72.1	58.8	6.1	4.3

--:「分析せず」又は「試料なし」

高用量 (50 mg/kg) 投与後の体内分布

組織	フルルプリミドール換算濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)				組織内濃度/血漿濃度 比				放射能分布率 (投与量に対する%)			
	5時間目		48時間目		5時間目		48時間目		5時間目		48時間目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	33.82	34.30	10.24	6.63	1.00	1.00	1.00	1.00	--	--	--	--
全血	23.41	25.20	6.01	4.32	0.69	0.74	0.61	0.65	1.4	1.5	0.4	0.3
大腿骨	17.70	17.69	1.21	0.96	0.52	0.52	0.12	0.15	--	--	--	--
脂肪	240.13	247.14	2.16	4.91	6.96	7.21	0.22	0.73	--	--	--	--
骨格筋	24.37	24.39	1.21	1.20	0.72	0.71	0.12	0.18	--	--	--	--
脳	35.94	36.46	1.05	1.53	1.05	1.07	0.10	0.23	0.7	0.8	0.0	0.0
心臓	48.68	45.78	3.34	3.46	1.43	1.34	0.33	0.52	0.3	0.3	0.0	0.0
腎臓	58.72	53.69	6.13	6.59	1.73	1.57	0.60	0.99	0.9	0.8	0.1	0.1
肝臓	94.89	84.11	7.83	8.38	2.81	2.46	0.78	1.26	5.4	4.4	0.7	0.7
肺	46.73	43.57	3.63	3.43	1.38	1.27	0.36	0.51	0.4	0.4	0.0	0.0
脾臓	33.80	29.88	1.52	1.66	1.01	0.87	0.15	0.25	0.1	0.1	0.0	0.0
副腎	100.11	107.73	9.49	16.17	2.95	3.15	0.93	2.44	0.0	0.1	0.0	0.0
精巢	26.26	--	1.75	--	0.78	--	0.17	--	0.7	--	0.0	--
卵巣	--	56.25	--	2.88	--	1.65	--	0.43	--	0.1	--	0.0
子宮	--	30.62	--	2.62	--	0.90	--	0.39	--	0.1	--	0.0
屍体	--	--	--	--	--	--	--	--	78.2	82.0	7.4	8.3

--:「分析せず」又は「試料なし」

両用量群の雌雄及び両時点とも残存放射能の大部分が屍体 (5時間目: 58.8~82.0%、48時間目: 4.3~8.3%) 中に認められた。5及び48時間目で放射能分布率が高い組織は肝臓 (4.4~8.6%及び0.4~0.7%)、全血 (1.4~2.4%及び0.2~0.4%) 及び腎臓 (0.8~1.4%及び0.1%) であった。その他の組織は5時間目が0.8%以下、48時間目が0.1%以下であった。

低用量群の組織内濃度は、5時間目が0.73~7.28 $\mu\text{g eq. /g}$ の範囲内で、濃度の高い組織は肝臓 (7.2~7.3 $\mu\text{g eq. /g}$)、腎臓及び副腎 (4.6~5.3 $\mu\text{g eq. /g}$)、血漿 (3.5~3.7 $\mu\text{g eq. /g}$) の順で、脂肪 (雌が雄の約1.7倍) 以外は性差が認められなかった。48時間目が0.04~0.66 $\mu\text{g eq. /mL}$ の範囲内まで低下し、濃度の高い組織は雄では血漿 (0.56 $\mu\text{g eq. /g}$)、雌では副腎 (0.66 $\mu\text{g eq. /g}$) で、これら以外の組織では顕著な性差は認められなかった。

高用量群の組織内濃度は、5時間目が17.7~247 $\mu\text{g eq. /g}$ の範囲内で、濃度の高い組織は脂肪 (240~247 $\mu\text{g eq. /g}$)、副腎 (100~108 $\mu\text{g eq. /g}$)、肝臓 (84~95 $\mu\text{g eq. /g}$)、腎臓 (54~59 $\mu\text{g eq. /g}$) の順で、全ての組織で性差が認めら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

れなかった。48 時間目が 0.96~16.17 $\mu\text{g eq. / mL}$ の範囲内まで低下し、濃度の高い組織は雄では血漿 (10.2 $\mu\text{g eq. / g}$)、雌では副腎 (16.2 $\mu\text{g eq. / g}$) で、脂肪中の濃度は著しく減少した。雌雄間で副腎及び脂肪が約 2 倍、血液が約 1.5 倍の差があったが、これら以外の組織では顕著な性差は認められなかった。血漿濃度より高い濃度を示した組織は、低用量群の 5 時間目が雌雄とも肝臓、腎臓及び副腎で、48 時間目が雌の腎臓及び副腎のみであった。高用量群の 5 時間目では多くの組織が血漿濃度より高かったが、48 時間目にはいずれの組織とも顕著に減少し、雌の肝臓及び副腎のみとなった。

投与後 5 及び 48 時間目の血液の血漿及び赤血球中濃度を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与後 採取時点	性	血漿中濃度 ¹⁾ ($\mu\text{g eq. / mL}$)	赤血球中濃度 ($\mu\text{g eq. / g}$)	赤血球/血漿 濃度
2.5	5 時間	雄 ²⁾	3.49	0.33	0.09
		雌 ²⁾	3.68	0.57	0.15
	48 時間	雄	0.56	0.02	0.03
		雌 ²⁾	0.30	0.02	0.08
50	5 時間	雄	33.82	10.59	0.31
		雌	34.30	12.35	0.36
	48 時間	雄 ²⁾	10.24	1.00	0.10
		雌	6.63	1.24	0.19

¹⁾ 申請者にて平均値を算出

²⁾ 4 匹の平均値

血液中の放射性成分は大部分が血漿成分中に分布し、48 時間後には 5 時間後に比較して血漿に対する赤血球濃度比が約 1/2~1/3 に減少した。

結論：

ラットに投与した ¹⁴C 標識フルルプリミドールは、各時点の組織内の放射能分布率に雌雄及び用量による有意な差がなく、用量相関性があった。また、組織内濃度の分布パターンは、高用量群の 5 時間目の脂肪以外は両用量群でほぼ類似していた。48 時間目にはいずれの組織とも顕著に減少し、雌の脂肪及び副腎が雄より若干高いのみで性差はわずかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ラットにおける 15 日間反復投与後の吸収、排泄、体内分布試験 (資料 M-5)

供試化合物： 次表の 2 種類の ^{14}C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
^{14}C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344 系ラット (10~11 週齢)、平均体重；雄 165.6 g、雌 145.9 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験方法：

用量設定根拠；

試験群； 以下の表に示す。

試験群 1	雄	低用量：2.5 mg/kg
試験群 2	雌	

投与； 非標識化合物を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、0.25 mg/mL の非標識フルルプリミドール投与液を調製した。別に、 ^{14}C 標識体及び
 ^{14}C 標識体を放射エネルギーが等量となるように混合し、 ^{14}C 標識フルルプリミドールを調製した。そのうち、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、0.25 mg/mL の ^{14}C 標識フルルプリミドール投与液を調製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ラットに 10 mL/kg の用量（投与量 2.5 mg/kg）で非標識フルルプリミドール投与液を 1 日 1 回 14 日間、経口投与したのち、15 日目に ¹⁴C 標識フルルプリミドール投与液を 1 回強制経口投与した。

排泄試験； 最終投与後、ラットをステンレス製代謝ケージに入れ、毎日 7 日間、尿、糞を分別採取した。24 時間目の尿試料採取後、代謝ケージを蒸留水で洗浄し、その洗液を尿排泄物として合算した。尿は直接、糞は燃焼処理後、放射能を LSC で測定した。尿及び糞中への経時的な累積排泄率を求めた。

分布試験； 投与後 7 日目にエーテルで麻酔し、腹部大動脈から全血を採取したのち、屠殺し、以下の組織及び組織採取後の屍体を採取した。
骨（大腿骨）、脂肪（腎周囲脂肪）、骨格筋、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、屍体
全血はヘパリン処理後、ヘマトクリット値及び全血と遠心分離後の血漿中放射能を測定し、全血、赤血球及び血漿中濃度を算出した。採取した各組織及び屍体試料は燃焼処理または可溶化処理後、放射能を LSC で測定したのち、フルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を求めた。

試験結果； 結果の数値は全て各群 5 匹の平均値で示す。

排泄試験； 尿・糞中への累積排泄率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	試料	累積排泄率（投与量に対する％） ¹⁾						
			1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日
2.5	雄	尿	44.4	52.8	54.9	55.7	56.2	56.5	56.7
		糞	12.8	21.1	22.7	23.3	23.6	23.7	23.9
		合計	57.2	73.9	77.6	79.0	79.8	80.3	80.6
	雌	尿	61.8	70.9	72.4	72.9	73.2	73.4	73.5
		糞	10.5	15.7	16.6	16.9	17.1	17.3	17.4
		合計	72.4	86.6	89.0	89.8	90.3	90.7	90.9

¹⁾ 合計値が尿及び糞の値の合計値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

雌雄とも放射性成分の尿・糞中への排泄は比較的速く、最終投与後 2 日までに大部分が排泄され、投与後 7 日間で雄が 80.6%、雌が 90.9%となった。主排泄経路は尿中で最終的に 56.7~73.5%となったが、糞中へも 17.4~23.9%が排泄され、重要な排泄経路であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分布試験； 最終投与後 7 日目の主要な組織及び屍体中のフルルプリミドール換算濃度及び放射能分布率を下表に示す。

組織	フルルプリミドール 換算濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)		組織内濃度／血漿濃度 比		放射能分布率 (投与量に対する%)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.08	0.07	1.00	1.00	--	--
全血	0.06	0.05	0.74	0.72	0.1	0.1
大腿骨	0.01	0.01	0.13	0.14	--	--
脂肪	0.02	0.02	0.19	0.24	--	--
骨格筋	0.01	0.02	0.16	0.22	--	--
脳	0.02	0.03	0.24	0.38	0.0	0.0
心臓	0.05	0.05	0.59	0.72	0.0	0.0
腎臓	0.06	0.08	0.70	1.13	0.0	0.0
肝臓	0.06	0.08	0.71	1.06	0.1	0.1
肺	0.04	0.04	0.43	0.55	0.0	0.0
脾臓	0.02	0.03	0.24	0.37	0.0	0.0
副腎	0.03	0.07	0.40	0.93	0.0	0.0
精巣	0.02	--	0.20	--	0.0	--
卵巣	--	0.02	--	0.29	--	0.0
子宮	--	0.03	--	0.39	--	0.0
屍体	--	--	--	--	1.6	1.8
体内合計	--	--	--	--	1.8	2.0
尿	--	--	--	--	56.7	73.5
糞	--	--	--	--	23.9	17.4
合計	--	--	--	--	82.4	92.9

-- : 「分析せず」または「試料なし」

投与後 7 日目の組織内濃度は、雌雄とも $0.01\sim 0.08\mu\text{g eq. /g}$ の範囲内であった。濃度の高い組織は、雄では血漿 ($0.08\mu\text{g eq. /g}$)、血液、腎臓及び肝臓 ($0.06\mu\text{g eq. /g}$) であり、雌では腎臓及び肝臓 ($0.08\mu\text{g eq. /g}$)、副腎及び血漿 ($0.07\mu\text{g eq. /g}$) であった。各組織のうち、雌の腎臓及び肝臓を除くすべての組織がいずれも血漿中濃度よりも低いことが明らかとなった。

採取組織及び屍体中の残存放射能は投与量の $1.8\sim 2.0\%$ と非常に少なく、その大部分が屍体中に存在した。組織中分布率は血液及び肝臓が最も高かったが、わずか 0.1% であり、その他の組織はいずれも 0.1% 未満であった。尿、糞及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体内残留により求めた放射能総回収率は 82.4~92.9%であった。

投与後 7 日目の血液の血漿及び赤血球中濃度を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	性	血漿中濃度 ¹⁾ (μ g eq./mL)	赤血球中濃度 (μ g eq./g)	赤血球/血漿 濃度比
2.5	雄	0.084	0.03	0.37
	雌	0.074	0.03	0.36

¹⁾ 申請者にて平均値を算出

赤血球中濃度は血漿中濃度の約 0.4 倍で、血液中の放射性成分はほとんどが血漿画分に分布していることが明らかとなった。

結論：

非標識化合物を反復投与後、¹⁴C 標識フルルプリミドールを 1 回投与した結果、放射性成分はラットに容易に吸収されたのち、消失が速く、投与量の大部分が尿中に排泄された。投与後 7 日目の組織中放射能残存率は非常に少なく、肝臓及び血液に 0.1% 存在した以外はいずれの組織とも 0.1% 以下であった。

この結果は先に行なった単回経口投与による結果（資料 M-2）と比較すると反復投与により糞中への排泄率が若干低くなり、全血（血漿）中濃度が高くなったが、排泄、体内分布パターンはほぼ同じであり、反復投与による明らかな変化をもたらさないことが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ラットにおける単回投与後の代謝物の同定・定量試験

(資料 M-6)

供試化合物： 次表の2種類の¹⁴C標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： Fischer 344 系ラット (10~11 週齢)、平均体重；雄 162.2~269g、雌 131.9~144.8g、1 群雌雄各 5 匹

供試試料：

- 血漿； 資料 M-2 の試験で採取した血漿では代謝物の分析に十分ではなかったため、新たに¹⁴C 標識体を高用量の 46.4mg/kg で雄ラットに単回強制経口投与し、Tmax 時点 (5~10 時間) に相当する投与後 5 時間目に腹部動脈から採血し、遠心分離して分離した血漿
- 胆汁； 資料 M-3 の試験で雌雄に 2.5mg/kg 及び 50mg/kg を投与後 24 時間採取した胆汁
- 糞及び尿； 資料 M-2 の試験で雌雄に 2.5mg/kg 及び 50mg/kg を投与後 3 日間採取した糞及び尿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験方法：

溶媒抽出分画；供試試料を図 1～4 に示す分析操作で分画を行い、それぞれの画分中の放射能を直接または燃焼処理後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定し、分布率及び投与量に対する割合を求めた。

代謝物の解析；

代謝物の定量；

試験結果：

溶媒抽出分画；供試試料について溶媒抽出分画した結果を下表に示す。

試験	画分	分布率、%				¹⁴ C 投与量に対する%			
		2.5mg/kg		50mg/kg		2.5mg/kg		50mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿 (5時間目)	層	--	--	62.1	--	--	--	--	--
	層	--	--	33.1	--	--	--	--	--
	水層	--	--	4.8	--	--	--	--	--
胆汁排泄 (24時間)	排泄率	--	--	--	--	36.6	24.9	26.9	21.0
	層	19.4	19.2	8.2	10.0	7.1	4.8	2.2	2.1
	層	66.2	66.3	78.6	72.0	24.2	16.5	21.1	15.1
	水層	14.4	14.5	13.2	18.0	5.3	3.6	3.6	3.8
糞中排泄 (3日間)	排泄率	--	--	--	--	32.7	24.2	30.3	25.2
	層	25.4	25.9	38.2	37.8	8.3	6.3	11.6	9.5
	層	43.9	34.7	31.8	30.2	14.4	8.4	9.6	7.6
	水層 A	3.5	13.3	6.7	5.9	1.1	3.2	2.0	1.5
	水層 B	8.7	4.2	6.1	5.0	2.8	1.0	1.8	1.3
	残渣	18.5	21.8	17.2	21.0	6.0	5.3	5.2	5.3
尿中排泄 (3日間)	排泄率	--	--	--	--	60.2	73.8	51.5	58.1
	層	19.5	16.1	22.1	12.2	11.6	11.9	11.4	7.1
	層	74.1	69.2	64.7	63.1	44.6	51.1	33.3	36.7
	層	5.9	14.1	12.5	23.7	3.6	10.4	6.4	13.8
	水層	0.6	0.6	0.6	0.9	0.4	0.4	0.3	0.5

¹⁾ 画分合計値が 100%あるいは排泄率の値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血漿中放射性成分はほとんどが 及び で抽出された。
胆汁中の放射性成分は投与量の 2.1~7.1%が で、15.1~24.2%
が で抽出（抽出前に酵素分解された代謝物を含む）され、水層には
3.6~5.3%と少なかった。

糞中の放射性成分は投与量の 6.3~11.6%が で、7.6~14.4%が
で抽出された。水層に 2.8~4.2%、残渣に 5.2~6.0%残存したが、
それ以上の分画は行なわなかった。胆汁に比較して 抽出量が増
加し、逆に 抽出量が減少したことから、胆汁中の抱合体が水解され
糞中に排泄されることが示唆された。

尿中の放射性成分は でほとんど
が抽出され、残存する水層中には 0.5%以下とわずかであった。

代謝物の解析：血漿、胆汁、糞及び尿中の放射性成分は血漿中に 11 種以上、胆汁中に 14 種以
上、糞中に 32 種以上、尿中に 23 種以上検出された。それらのうち、フルルプ
リミドール以外に、以下の 12 種の代謝物については下表に示す方法を用いて解
析を行い、同定された。

代謝物の定量：供試試料中の抽出された放射性成分について定量した結果を次表に示す。

14C 投与量 (%)																												
試験種	胆汁排泄試験						糞排泄試験																					
	胆汁			糞			尿			糞・尿合計																		
供試試料	2.5 mg/kg		50 mg/kg		2.5 mg/kg		50 mg/kg		2.5 mg/kg		50 mg/kg		糞・尿合計															
用量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌														
性	36.6		24.9		26.9		21.0		32.7		24.2		30.3		25.2		58.1		51.5		92.9		98.1		81.8		83.3	
排泄率	31.3		21.3		23.3		17.2		26.7		18.9		25.1		19.9		57.6		51.2		86.5		92.3		76.3		77.5	
抽出性 14C 総量	10.1+α ^a		<0.2		<0.2		<0.2		0.6		0.8		2.2		2.5		0.4		-		0.8		1.2		2.2		2.9	
フルレプリミドール	<0.2		<0.2		<0.2		<0.2		0.6		0.8		2.2		2.5		0.4		-		0.8		1.2		2.2		2.9	
代謝物	代謝物総数	>11 種			>14 種			>32 種			>23 種			>37 種														
	抽出残渣	4.8	5.3	3.6	3.6	3.6	3.8	6.0	5.3	5.2	5.3	0.4	0.4	0.3	0.5	6.4	5.7	5.5	5.8									
	代謝物解明率、%	76	53	62	63	67	16	16	5	12	9	46	48	31	34	36	38	24	27									

注) 表の数値は申請者が報告書及び報告書追加資料を基に作成した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

未変化のフルルプリミドールは血漿中に分布率として 10.1%、糞及び尿中にそれぞれ投与量の 0.6~2.5%及び 0.2~0.4%検出された。

代謝物の種

類及び生成量は性及び用量に顕著な相違が認められなかった。代謝物解明率は血漿中が 76%、胆汁中が 53~67%、糞・尿中が 24~38%であった。

以上の結果、経口投与された ^{14}C -フルルプリミドールは、投与後 3 日間における糞中及び尿中排泄率がそれぞれ 24.2~32.7%及び 51.5~73.8%を示し、未変化のフルルプリミドールが 2.9%以下とわずかであった。また、胆汁排泄試験において胆汁排泄率が糞中排泄率とほぼ同等か、若干多く、胆汁中に排泄された親化合物が 0.2%以下とわずかであることから、糞中の代謝物が胆汁経由で排泄されたことが明らかとなった。

それゆえ、投与後 72 時間までの体内吸収率は糞尿排泄率から糞尿中の未変化のフルルプリミドールを差し引いて求めた。その結果、吸収率は 2.5 mg/kg 投与が 92~97%、50 mg/kg 投与が 80%と推定された。

以上の結果を基に推定したラットにおけるフルルプリミドールの代謝経路を図 5 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図 1. 糞中放射性成分の抽出・分画及び分析操作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図 2. 尿中放射性成分の抽出・分画及び分析操作図

図 3. 胆汁中放射性成分の抽出・分画及び分析操作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図4. 血漿中放射性成分の抽出・分画及び分析操作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図5 ラットにおけるフルルプリミドールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) サルにおける経皮吸収性試験

(資料 M-7)

供試化合物： 次表の ^{14}C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
^{14}C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： アカゲサル (*Macaca mulatta*)、平均体重；静脈内投与 3.7kg、経皮投与 3.9kg、雌雄各 2 頭 (両投与試験に同一動物を使用)

試験方法：

用量設定根拠；

投与；

^{14}C 標識体に非標識化合物を加えたのち、無水エタノールに溶解して静脈内投与用及び経皮投与用としてそれぞれフルルプリミドール 5 mg/mL 及び 25 mg/mL の投与液を調製した。

静脈内投与試験は、各サルに静脈内投与用投与液を 0.2 mL/kg の用量 (投与量 1.0 mg/kg) で単回静脈内投与した。

経皮投与試験は、静脈内試験終了後 21 日目に、予め右前腕腹側を剃毛した各サルの前腕の投与部位 (6 cm²) に経皮投与用投与液を 0.04 mL/kg の用量 (投与量 1.0 mg/kg) で均一に塗布した。溶媒を揮散させたのちステンレス製の網で覆った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料採取； 試験毎に、血液は投与直前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間目に大腿静脈から採取し、遠心分離して血漿を分離した。

尿及び糞は投与前 24 時間及び投与後 7 日間毎日分別採取した。別に静脈内投与試験は投与後 6 及び 30 時間目の尿も採取した。

経皮投与試験の投与部位は、投与 24 時間後に被覆部の網を除き、塗布部位を石鹼水で洗浄し、さらにアセトンを含ませたガーゼでふき取った。網とふき取ったガーゼはエタノールとアセトンで投与量の 1%未満になるまで抽出した。

分析； 血漿中の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。血漿中濃度-時間曲線を作成し、消失半減期 ($T_{1/2}$) 及び血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{(0-168)}$) を求めた。

尿、塗布部の洗浄水及び抽出液は直接、糞は脱イオン水で均質化後、燃焼処理したのち、放射能を LSC で測定した。尿及び糞中への経時的な累積排泄率及び塗布部位の残留率を求めた。

試験結果； 結果の数値は全て 4 頭 (雌雄各 2 頭) の平均値で示す。

血中濃度； 血漿中のフルルプリミドール換算濃度を下表に示す。

投与後時間 (時間)	フルルプリミドール換算濃度 (ng/mL)	
	静脈内投与	経皮投与
0.25	1195	0.131
0.5	1159	0.025
1	867.5	0.215
2	474.3	0.394
4	201.2	1.26
6	134.0	2.17
24	27.83	1.15
48	12.83	1.50
72	8.84	0.753
96	6.93	0.581
120	5.02	0.491
144	4.74	0.152
168	4.46	0.282

静脈内投与及び経皮投与後の血漿中のフルルプリミドール換算濃度を基に、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、最高血漿中濃度 (C_{max})、消失半減期 ($T_{1/2}$) 及び血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{(0-168)}$) を求めた結果を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)		AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (hr·ng/mL)
			α相	β相	
静脈内投与	0.25	1195	1.25	23.01	5395.5
経皮投与	6	2.17	--	--	134.98

¹⁴C 標識フルルプリミドールは、静脈内投与後 15 分に最大値を示した。そのうち 2 相性の減衰を示し、β相の消失半減期は 23.01 時間であった。経皮投与後 6~24 時間（平均 6 時間）に最大値を示したのち、ゆっくりと減衰した。

AUC₍₀₋₁₆₈₎ の経皮/静脈内投与比から求めた経皮吸収率は 2.5% で、経皮吸収が少ないことが示された。

糞尿排泄； 尿・糞中への累積排泄率及び経皮投与の投与部位の残留率を下表に示す。

	投与後時間 (時間)	累積排泄率及び残留率（投与量に対する%） ¹⁾					
		静脈内投与			経皮投与		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
糞尿排泄	6	38.41	--	38.41	--	--	--
	24	75.54	1.51	77.05	0.47	0.00	0.47
	30	77.46	--	77.46	--	--	--
	48	79.97	2.69	82.66	1.58	0.05	1.63
	72	80.53	2.85	83.38	2.21	0.09	2.30
	96	80.73	2.91	83.64	2.57	0.12	2.69
	120	80.82	2.92	83.74	2.78	0.13	2.91
	144	80.88	2.92	83.80	2.94	0.13	3.07
	168	80.93	2.92	83.85	3.09	0.13	3.22
塗布部	洗浄液	--	--	--	--	--	41.6
	ガーゼ抽出液	--	--	--	--	--	19.4
	網抽出液	--	--	--	--	--	27.0
	合計	--	--	--	--	--	87.9
回収率		--	--	83.85	--	--	91.1

¹⁾ 申請者にて平均値を算出。

合計値が尿及び糞の値の合計値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

いずれの投与経路とも主排泄経路は尿中排泄で、静脈内投与では24時間後までに投与量の75%以上が排泄された。一方、経皮投与では24時間後までに0.34～0.64%（平均0.47%）で、48時間目に最大排泄量（平均1.16%）が認められた。塗布部分に残留する放射性成分は投与量の87.9%であり、経皮投与における回収率は91.1%となった。

経皮投与の糞尿排泄率は低く、経皮／静脈内投与比から求めた経皮吸収率は3.8%で、糞尿排泄からも経皮吸収が少ないことが示された。

結論： ^{14}C 標識フルルプリミドールのサルにおける経皮吸収率は2.5～3.8%であり、経皮吸収性は低いと判断される。

7) サルにおける経皮吸収性試験

(参考資料 M-7)

供試化合物： 次表の¹⁴C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験動物： アカゲサル (*Macaca mulatta*)、平均体重；静脈内投与 5.1~5.5 kg、経皮投与 5.2~5.8 kg、雌雄各 2 頭 (両投与試験に同一動物を使用)

試験方法：

用量設定根拠；

投与； ¹⁴C 標識体に非標識化合物を加えたのち、無水エタノールに溶解して静脈内投与用及び経皮投与用としてそれぞれフルルプリミドール 5 mg/mL 及び 20 mg/mL の投与液を調製した。

静脈内投与試験は、各サルに静脈内投与用投与液を 0.2 mL/kg の用量 (投与量 1.0 mg/kg) で単回静脈内投与した。

経皮投与試験は、静脈内試験終了後 17 日目に、予め右前腕腹側を剃毛した各サルの前腕の投与部位 (6 cm²) に経皮投与用投与液を 0.05mL/kg の用量 (投与量 1.0 mg/kg) で均一に塗布した。溶媒を揮散させたのちガーゼ片で覆った。

試料採取； 試験毎に、血液は投与直前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72 及び 96 時間目 (さらに経皮投与試験は 120 時間目) に大腿静脈から採取し、遠心分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

離して血漿を分離した。尿及び糞は投与前 24 時間及び静脈内投与試験が投与後 4 日間毎日、経皮投与試験が投与後 5 日間毎日分別採取した。

経皮投与試験の投与部位は、投与 24 時間後に被覆部のガーゼ片を除き、塗布部位を石鹼水で洗浄し、さらにアセトンを含ませたガーゼでふき取った。

分析； 血漿中の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。血漿中濃度-時間曲線を作成し、消失半減期 ($T_{1/2}$) 及び血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{(0-168)}$) を求めた。

尿、糞、塗布部のガーゼ片、洗浄水及びふき取ったガーゼ中の放射能を LSC で測定した。尿及び糞中への経時的な累積排泄率及び塗布部位の残留率を求めた。

試験結果： 結果の数値は経皮投与後 96 時間の尿糞が雌雄 1 頭の平均値以外、全て 4 頭 (雌雄各 2 頭) の平均値で示す。

血中濃度； 血漿中のフルルプリミドール換算濃度を下表に示す。

投与後時間 (時間)	フルルプリミドール換算濃度 (ng/mL)	
	静脈内投与	経皮投与
0.25	1230	0.172
0.5	1400	0.503
1	1250	1.41
2	650	3.13
4	265	2.78
6	145	4.08
24	25.6	1.54
48	14.1	0.538
72	10.4	0.275
96	7.9	5.55

静脈内投与及び経皮投与後の血漿中のフルルプリミドール換算濃度を基に、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、最高血漿中濃度 (C_{max})、消失半減期 ($T_{1/2}$) 及び血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{(0-168)}$) を求めた結果を下表に示す。

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)		$AUC_{(0-168)}$ (hr·ng/mL)
			α 相	β 相	
静脈内投与	0.5	1400	1.6	43.8	6630
経皮投与	6	4.08	—	—	177.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

¹⁴C 標識フルルプリミドールは静脈内投与後 30 分に最大値を示した。そのうち 2 相性の減衰を示し、β 相の消失半減期は 43.8 時間であった。経皮投与後 2~24 時間（平均 6 時間）に最大値を示したのち減衰した。

AUC(0-168)の経皮/静脈内投与比から求めた経皮吸収率は 2.7%であった。

糞尿排泄； 尿、糞中への累積排泄率及び経皮投与の投与部位の残留率を下表に示す。

	投与後時間 (時間)	累積排泄率及び残留率 (投与量に対する%) ¹⁾					
		静脈内投与			経皮投与		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
糞尿排泄	24	55.1	2.8	57.9	1.18	0.08	1.26
	48	58.0	4.0	62.0	1.72	0.14	1.86
	72	58.5	4.2	62.7	1.97	0.18	2.15
	96	58.7	4.3	62.9	2.13	0.19	2.32
	120	--	--	--	2.34	0.19	2.53
塗布部	ガーゼ片	--	--	--	--	--	34.3
	洗浄液	--	--	--	--	--	31.0
	ガーゼ抽出液	--	--	--	--	--	1.9
	合計	--	--	--	--	--	67.2
合計		--	--	62.9	--	--	69.7

¹⁾ 累積排泄率の平均値は申請者が算出。

合計値が尿及び糞の値の合計値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

いずれの投与経路とも主排泄経路は尿中排泄で、静脈内投与では 24 時間後までに投与量の 55%以上が排泄された。一方、経皮投与では 24 時間後までに 1.18%の最大排泄量が認められた。塗布部分に残留する放射性成分は投与量の 67.2%であり、経皮投与における回収率は 69.7%となった。

経皮投与の糞尿排泄率は低く、経皮/静脈内投与比から求めた経皮吸収率は 4.0%で、糞尿排泄からも経皮吸収が少ないことが示された。

結論：

¹⁴C 標識フルルプリミドールのサルにおける経皮吸収率は 2.7~4.0%であり、経皮吸収性は低いと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 土壌中動態

1) 好氣的土壌中動態試験

(資料 M-8)

供試標識化合物：次表の¹⁴C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験土壌： 以下の土壌特性を有する 3 種の畑土壌（砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土）を使用した。

土壌の由来		土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	pH	有機物 (%)	75%圃場容水量 (%)
米国	土壌 1	砂壤土	53.7	32.1	14.2	6.0	1.6	14.2
	土壌 2	微砂質壤土	28.0	57.3	14.7	6.1	2.3	19.2
	土壌 3	埴壤土	24.0	37.6	38.4	6.1	3.5	19.3

試験方法：

用量設定； 3 ポンド/エーカー (1.36 kg/4047 m²) でおおよそ土壌深 3 インチ (7.62 cm) に処理した施用率に相当する乾土当たり 3 ppm の濃度に設定した。

処理及び培養； ¹⁴C 標識体及び非標識化合物を混合したのち、メタノールに溶解し、フルルプリミドール 1.5 mg/mL の処理溶液を調製した。各土壌（乾土）2500 g に 3 ppm 相当を添加後、良く混合し、溶媒を揮散させた。そののち、圃場容水量の 75% に調製し、暗所下、室温 (20~25℃) で培養した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料採取： 直後、1、2、4、8、12、16及び26週目に土壌試料を採取した。

分析：

試験結果： 土壌中の放射能の経時変化及び放射性成分の分析結果（放射能分布率）を以下の表に示す。

土壌	画分	放射能分布率、%							
		直後	1週間	2週間	4週間	8週間	12週間	16週間	26週間
砂壤土	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	溶媒抽出画分	99.9	99.5	99.1	98.9	98.4	98.1	97.5	96.4
	フルルプリミドール	97.6	93.8	91.8	91.8	89.5	89.5	88.8	81.2
	総代謝物	2.3	5.7	7.3	7.1	8.9	8.6	8.7	15.2
	土壌残渣	0.1	0.5	0.9	1.1	1.6	1.9	2.5	3.6
微砂質 壤土	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	溶媒抽出画分	98.4	99.4	95.3	98.6	98.1	97.8	97.1	95.6
	フルルプリミドール	96.2	94.1	89.0	90.8	88.8	87.8	86.5	83.0
	総代謝物	2.2	5.3	6.3	7.8	9.3	10.0	10.6	12.6
	土壌残渣	1.6	0.6	4.7	1.4	1.9	2.2	2.9	4.4
埴壤土	総量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	溶媒抽出画分	99.9	99.5	99.2	99.1	98.7	98.0	97.7	96.6
	フルルプリミドール	96.2	95.2	93.8	92.9	90.2	88.3	87.8	77.3
	総代謝物	3.7	4.3	5.4	6.2	8.5	9.7	9.9	19.4
	土壌残渣	0.1	0.5	0.8	0.9	1.3	2.0	2.3	3.4

注：放射能分布率合計値が100%を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

土壌中の放射能の経時変化及び放射性成分の分析結果（処理量に対する割合）を以下の表に示す。

土壌	画分	処理量に対する割合、%							
		直後	1週間	2週間	4週間	8週間	12週間	16週間	26週間
砂壤土	総量	100	98	102	97	97	100	100	96
	溶媒抽出画分	99.9	97.5	101.1	95.9	95.4	98.1	97.5	92.5
	フルルプリミドール	97.6	91.9	93.6	89.0	86.8	89.5	88.8	78.0
	総代謝物	2.3	5.6	7.4	6.9	8.6	8.6	8.7	14.6
	土壌残渣	0.1	0.5	0.9	1.1	1.6	1.9	2.5	3.5
微砂質壤土	総量	100	101	101	99	103	111	106	102
	溶媒抽出画分	98.4	100.4	96.3	97.6	101.0	108.6	102.9	97.5
	フルルプリミドール	96.2	95.0	89.9	89.9	91.5	97.5	91.7	84.7
	総代謝物	2.2	5.4	6.4	7.7	9.6	11.1	11.2	12.9
	土壌残渣	1.6	0.6	4.7	1.4	2.0	2.4	3.1	4.5
埴壤土	総量	100	102	99	97	99	97	95	98
	溶媒抽出画分	99.9	101.5	98.2	96.1	97.7	95.1	92.8	94.7
	フルルプリミドール	96.2	97.1	92.9	90.1	89.3	85.7	83.4	75.8
	総代謝物	3.7	4.4	5.3	6.0	8.4	9.4	9.4	19.0
	土壌残渣	0.1	0.5	0.8	0.9	1.3	1.9	2.2	3.3

注1：総量以外の数値は申請者が算出。

注2：放射能分布率合計値が100%を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

試験期間中の放射能回収率は3土壌とも95～111%の範囲内であり、揮散等による消失はほとんど認められなかった。フルルプリミドールは26週間後においても75.8～84.7%（分布率77.3～83.0%）が残留し、好氣的条件において代謝が遅い傾向を示した。26週間後に抽出可能な代謝物が12.9～19.0%（分布率12.6～19.4%）生成したが、いずれの土壌とも分布率 %以下の30種以上の代謝物で、主要な代謝物は認められなかった。土壌残渣中の未抽出放射能は4.5%以下であった。

申請者注：フルルプリミドールの推定半減期を以下に示す（申請者算出）

砂壤土（753日）、微砂質壤土（1683日）及び埴壤土（541日）

結論：

¹⁴C 標識体を処理した好氣的条件下の土壌中でフルルプリミドールは代謝が遅く、多数の代謝物を生成したが、量的に主要となる代謝物は生成しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 嫌氣的土壤中動態試験

(資料 M-9)

供試標識化合物：次表の ^{14}C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
^{14}C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験土壌： 以下の土壌特性を有する 3 種の畑土壌（砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土）を使用した。

土壌の由来	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	pH	有機物 (%)	75% 圃場容水量 (%)	
米国	土壌 1	砂壤土	53.7	32.1	14.2	6.0	1.6	14.2
	土壌 2	微砂質壤土	28.0	57.3	14.7	6.1	2.3	19.2
	土壌 3	埴壤土	24.0	37.6	38.4	6.1	3.5	19.3

試験方法：

用量設定；

処理及び培養； ^{14}C 標識体及び非標識化合物を混合したのち、メタノールに溶解し、フルルプリミドール 1.5 mg/mL の処理溶液を調製した。各土壌（乾土）2500 g を栓付き容器に入れ、3 ppm 相当を添加後、良く混合し、溶媒を揮散させた。土壌水分を圃場容水量の 75% に調製後、栓をし、暗所下、室温（20~25℃）で 28 日間好氣的に培養した。そののち、各土壌からそれぞれ 125 g ずつ 4 本、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

栓付き容器に移し、脱イオン水 100 mL を加えて湛水後、密栓し、暗所下、室温 (20~25℃) で嫌氣的に培養した。

試料採取： 嫌気条件開始前の土壌、開始 4 及び 8 週目の土壌及び湛水を分離して採取した。
分析：

試験結果： 土壌及び湛水中の放射性成分の溶媒分画結果を下表に示す。

土壌	画分	直後処理量に対する割合、%			放射能分布率、%		
		直後	4 週間	8 週間	直後	4 週間	8 週間
砂壤土	総量	100.0	92.6	100.5	100.0	100.0	100.0
	土壌画分	100.0	81.1	88.5	100.0	87.6	88.1
	溶媒抽出画分	98.9	80.0	86.6	98.9	86.4	86.2
	土壌残渣	1.1	1.1	1.9	1.1	1.2	1.9
	湛水画分	--	11.5	12.0	--	12.4	11.9
	溶媒抽出画分	--	10.6	11.0	--	11.4	10.9
微砂質 壤土	水層画分	--	0.9	1.0	--	1.0	1.0
	総量	100.0	97.9	102.6	100.0	100.0	100.0
	土壌画分	100.0	87.4	93.1	100.0	89.3	90.7
	溶媒抽出画分	98.6	86.1	90.8	98.6	87.9	88.5
	土壌残渣	1.4	1.3	2.3	1.4	1.4	2.2
	湛水画分	--	10.5	9.5	--	10.7	9.3
埴壤土	溶媒抽出画分	--	9.7	8.7	--	9.9	8.5
	水層画分	--	0.8	0.8	--	0.8	0.8
	総量	100.0	100.0	99.4	100.0	100.0	100.0
	土壌画分	100.0	95.2	95.8	100.0	95.2	96.4
	溶媒抽出画分	99.1	93.6	93.4	99.1	93.6	94.0
	土壌残渣	0.9	1.6	2.4	0.9	1.6	2.4
埴壤土	湛水画分	--	4.8	3.6	--	4.8	3.6
	溶媒抽出画分	--	4.3	3.0	--	4.3	3.0
	水層画分	--	0.5	0.6	--	0.5	0.6

注 1：溶媒抽出画分、土壌残渣及び水層画分は報告書記載値を基に申請者が算出。

注 2：放射能分布率合計値が 100% を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験期間中の放射能回収率は3土壌とも92.6~102.6%の範囲内であり、揮散等による消失は認められなかった。4週間以降の湛水に処理量の3.6~12.0%移行した。土壌及び湛水の溶媒抽出によりいずれもほとんどが抽出され、土壌残渣に0.9~2.4%、抽出後の水層に0.5~1.0%とわずかであった。

抽出画分中のフルルプリミドール量及び総代謝物量を下表に示す。

土壌	画分		処理量に対する割合、%			放射能分布率、%			
			直後	4週間	8週間	直後	4週間	8週間	
砂壤土	溶媒抽出画分		98.9	90.6	97.6	98.9	97.8	97.1	
	フルルプリミドール	土壌	91.8	74.1	80.5	91.8	80.0	80.1	
		湛水	--	9.8	10.4	--	10.6	10.3	
		合計	91.8	83.9	90.9	91.8	90.6	90.4	
	総代謝物	土壌	7.1	5.9	6.1	7.1	6.4	6.1	
		湛水	--	0.8	0.6	--	0.8	0.6	
		合計	7.1	6.7	6.7	7.1	7.2	6.7	
	微砂質壤土	溶媒抽出画分		98.6	95.8	99.5	98.6	97.8	97.0
		フルルプリミドール	土壌	90.8	80.1	84.2	90.8	81.8	82.1
湛水			--	9.3	8.2	--	9.5	8.0	
合計			90.8	89.4	92.4	90.8	91.3	90.1	
総代謝物		土壌	7.8	6.0	6.6	7.8	6.1	6.4	
		湛水	--	0.4	0.5	--	0.4	0.5	
		合計	7.8	6.4	7.1	7.8	6.5	6.9	
埴壤土		溶媒抽出画分		99.1	97.9	96.4	99.1	97.9	97.0
		フルルプリミドール	土壌	92.9	86.7	86.6	92.9	86.7	87.1
	湛水		--	4.1	2.7	--	4.1	2.7	
	合計		92.9	90.8	89.3	92.9	90.8	89.8	
	総代謝物	土壌	6.2	6.9	6.8	6.2	6.9	6.9	
		湛水	--	0.2	0.3	--	0.2	0.3	
		合計	6.2	7.1	7.1	6.2	7.1	7.2	

注1：処理量に対する%、総代謝物量は報告書記載値を基に申請者が算出。

フルルプリミドールは直後が処理量の90.8~92.9%で、8週間後においても89.3~92.4%（分布率89.8~90.4%）とほとんど代謝されなかった。代謝物は全て %の範囲内で、直後と8週間後ではTLC上に検出された代謝物パターンが同等であった。

申請者注：フルルプリミドールの土壌中推定半減期を以下に示す（申請者算出）
砂壤土（296日）、微砂質壤土（514日）及び埴壤土（553日）

結論：

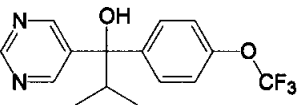
¹⁴C 標識体を処理した嫌気的条件下の土壌中でフルルプリミドールはほとんど代謝されず、量的に主要となる代謝物は生成しなかった。

3. 水中動態

1) 加水分解動態試験

(資料 PC-13)

供試標識化合物：次表の非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
化学構造式；	
純度；	

供試水： pH 5 酢酸ナトリウム/酢酸緩衝液、 pH 7 ホウ酸/水酸化ナトリウム緩衝液及び pH 9 炭酸ナトリウム/重炭酸ナトリウム緩衝液を使用した。各緩衝液はオートクレーブ滅菌 (121℃、20 分間) した。

試験方法： 非標識化合物の 200 μg/mL メタノール溶液を調製した。各緩衝液をガラス製アンプルに入れ、メタノール溶液を添加して 1.0 μg/mL の試験溶液 (メタノール含有量 0.5%) を調製したのち、密封し、直ちに 25℃の暗所で試験を開始した。直後、8、16、24 及び 31 日後に試験水を採取した。採取試験水は 5% NaCl 水を加えたのち、抽出を行った。抽出液を濃縮・乾固後、再溶解して ECD-GC 法でフルルプリミドールを定量した。

試験結果： 試験水中のフルルプリミドール濃度及び残存率を以下の表に示す。

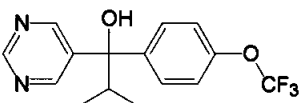
経過 日数	フルルプリミドール濃度 (μg/mL)			フルルプリミドール残存率 (%)		
	pH 5	pH 7	pH 9	pH 5	pH 7	pH 9
0	0.93	0.99	0.99	100	100	100
8	0.98	1.02	0.98	105	103	99
16	0.98	0.96	0.96	105	97	97
24	0.94	0.93	0.95	101	94	96
31	0.99	1.04	0.95	106	105	96

pH 5~9 緩衝液中でフルルプリミドールの分解は認められず、安定であった。加水分解は環境中におけるフルルプリミドールの主要な分解経路でないことが示唆された。

2) 水中光分解試験

(資料 M-10)

供試標識化合物：次表の非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
化学構造式；	
純度；	

供試水： 蒸留水に2～3時間通気して空気を飽和させた水 (pH 7.1、溶存酸素 8.6 ppm)

光源： 太陽光に近似した紫外線スペクトルエネルギー分布を生じる蛍光太陽ランプ及びブラック蛍光ランプを有する室内照射装置 (平均光強度*：約 500 μ W/cm²、温度 28℃) を使用した。

試験方法： 非標識化合物 1.0 μ g/mL の試験水溶液を調製し、280nm 以下の光を透過しないガラス製アンプル中に入れ、室内照射装置内で光を照射した。直後 (光照射なし)、光照射 1、2、3、4、6 及び 8 時間後に試験水を採取した。採取試験水は 5% NaCl 水を加えたのち、抽出を行った。抽出液を濃縮・乾固後、再溶解して ECD-GC 法でフルルプリミドールを定量し、フルルプリミドールの分解速度 (半減期) を求めた。

* 申請者注：光強度の測定波長について報告書に記載なく不明

試験結果： 試験水中のフルルプリミドール濃度及び残存率を下表に示す。

光照射時間 (時間)	フルルプリミドール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	フルルプリミドール残存率 (%)
0	0.88	100
1	0.71	81
2	0.51	58
3	0.52	59
4	0.31	35
6	0.26	30
8	0.15	17

試験期間中フルルプリミドールは経時的に減少し、8時間後には残存率が17%となった。一次反応速度式から求めたフルルプリミドールの光による分解速度(k)及び半減期($T_{1/2}$)を下表に示す。

	分解速度 (k)	半減期 ($T_{1/2}$)
蒸留水中の光分解速度 ^a	0.216 hr^{-1}	3.2 時間

^a: 申請者が算出

結論： フルルプリミドールの水溶液中における光分解は一次反応速度式に従って半減期が約3時間で分解し、フルルプリミドールの環境中における分解に光分解の関与が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 緩衝液中における水中光分解動態試験

(資料 PC-14)

供試標識化合物：次表の ^{14}C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
^{14}C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

供試水： 蒸留水を用いて pH7 緩衝液 (0.02M リン酸二水素カリウム/水酸化ナトリウム) を調製し、オートクレーブ滅菌 (121°C、20 分間) 後、空気を飽和させた。

光源： 夏季の太陽光に近似した紫外線スペクトルエネルギー分布を生じる蛍光太陽ランプ及びブラック蛍光ランプを有する室内照射装置 (平均光強度* : 約 500 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 、温度 28°C) を使用した。

試験方法： pH 7 緩衝液を用いて非標識化合物または ^{14}C 標識体の 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の試験水溶液を調製した。280nm 以下の光を透過しないガラス製アンプル中に試験水を入れ、室内照射装置内で光照射した。試験群を下表に示す。

試験群	フルルプリミドール	試験項目	光照射時間 (時間)
1	非標識化合物	分解速度	0、0.5、1、2、3、4、6、8
2-(1)	^{14}C 標識体	分解速度及び ^{14}C 分解物分析	0、2、4、8、16、24、32、48
2-(2)		^{14}C 分解物分析	0、8、16、24、48、72、96
3	^{14}C 標識体	主要 ^{14}C 分解物の分解性	0、2、4、8、16、24、48、72、96、120、168、240、336
4	^{14}C 標識体	^{14}C 分解物の解析	8

* : 申請者注：平均光強度は報告書に記載なく不明だが資料 No.M-10 と同じ照射装置を使用している。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験 1 の光照射後の試験水は、5% NaCl 水を加えたのち、抽出
 を行った。抽出液を濃縮・乾固後、再溶解して ECD-GC 法でフルルプ
 リミドールを定量し、フルルプリミドールの分解速度（半減期）を求めた。
 試験 2-(1)、2-(2) 及び 3 の光照射後の試験水は、総放射能を液体シンチレーシ
 ョンカウンター (LSC) 法で測定したのち、酸性にして
 抽出を行った。さらに試験 2-(1) では残留する水層を塩基性にして
 抽出を行った。両抽出液及び水層中の放射能を LSC 法で測定
 した。酸性抽出液は TLC - オートラジオグラフィー (TLC-ARG 法) で放射性成分
 を分離したのち、検出した ^{14}C スポットをかき取り、LSC 法で定量したのち、フ
 ルルプリミドールの分解速度（半減期）及び ^{14}C 分解物生成量を求めた。
 試験 3 は、酸性抽出液について TLC-ARG 法で放射性成分を分離・検出したのち、
 ^{14}C スポットをかき取り、GC 法により非極性分解物の定量を行なった。
 試験 4 は、酸性抽出液について主要分解物の特性分析を GC-MS 法で行なった。

試験結果：

分解速度； 試験 1 及び 2-(1) による水中フルルプリミドール濃度及び残存率を下表に示す。

光照射時間 (時間)	フルルプリミドール濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		フルルプリミドール残存率 (%)	
	試験 1	試験 2-(1)	試験 1	試験 2-(1)
0	8.9	9.1	100	100
0.5	8.0	--	90	--
1	7.2	--	81	--
2	6.0	5.6	67	62
3	5.6	--	63	--
4	4.4	4.7	49	51
6	3.5	--	39	--
8	2.3	2.6	26	29
16	--	1.3	--	14
24	--	0.7	--	8

注：試験 2 の 32 及び 48 時間はいずれも検出せず ($<0.7 \mu\text{g/mL}$) --:測定せず

試験期間中フルルプリミドールは経時的に減少した。一次反応速度式から求め
 た pH 7 緩衝液中のフルルプリミドールの光による分解速度 (k) 及び半減期 ($T_{1/2}$)
 を下表に示す。試験 2-(1) の半減期は分解速度試験の試験 1 と良く一致した。

	分解速度 (k)	半減期 ($T_{1/2}$)
試験 1 (分解速度試験)	0.162 hr^{-1}	4.28 hr
試験 2-(1)	0.150 hr^{-1}	4.63 hr

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分解物の分画；試験 2 及び 3 における光照射後の試験水中の放射能回収率及び抽出分画の結果を下表に示す。

光照射 時間 (時間)	初期 ^{14}C 処理量に対する%									
	試験 2-(1)				試験 2-(2)			試験 3		
	放射能 回収率	酸性 抽出液	塩基性抽出		放射能 回収率	酸性抽出		放射能 回収率	酸性抽出	
			抽出液	水層		抽出液	水層		抽出液	水層
0	100.0	99.7	<0.1	0.4	100.0	100.8	0.3	100.0	97.3	0.5
2	98.7	94.0	0.8	1.1	--	--	--	99.2	95.2	1.7
4	99.1	93.3	1.7	1.8	--	--	--	97.6	93.8	2.2
8	93.7	87.7	1.8	4.2	95.3	88.0	5.4	95.7	88.6	6.3
16	93.2	77.5	2.8	8.7	96.4	78.2	10.3	91.6	74.9	13.3
24	91.4	68.4	2.6	14.6	90.6	72.2	13.7	92.3	77.3	13.3
32	88.4	62.4	1.7	19.7	--	--	--	--	--	--
48	88.1	50.4	1.2	24.8	87.4	57.7	19.5	84.2	55.9	25.0
72	--	--	--	--	87.5	53.7	23.6	83.4	53.1	27.3
96	--	--	--	--	84.0	49.6	26.4	80.5	41.2	30.6
120	--	--	--	--	--	--	--	82.9	50.8	28.7
168	--	--	--	--	--	--	--	78.3	39.9	33.3
240	--	--	--	--	--	--	--	73.7	31.9	35.7
336	--	--	--	--	--	--	--	72.4	31.0	35.9

--:測定せず

試験 2-(1)の試験水中の放射能回収率は 48 時間後に 88.1%まで減少した。試験水中の放射性成分は酸性下で 50.4%が抽出されたが、水層に残留する放射性成分が経時的に増加し、塩基性下でも僅かしか抽出されなかった。

^{14}C 分解物の分析のため照射時間を長くした試験 2-(2)では試験 2-(1)の結果と類似し、96 時間後の放射能回収率が 84.0%となった。

試験 2-(1)及び(2)の酸性抽出物中の ^{14}C 分解物を TLC-ARG 法で調べた結果、主要 ^{14}C 分解物 (合計量が ^{14}C 処理量の 20%以上) はいずれもフルルプリミドールより非極性分解物で、TLC 法では十分な分離が得られなかった。そのため、極性分解物を GC 法で定量するために試験 3 を行なった。

試験 3 の試験水中の放射能回収率は 336 時間 (14 日) 後に 72.4%まで減少し、酸性抽出物が 31.0%、水層が 35.9%となった。

これらの試験における回収率の低下から揮散性物質の生成が示唆された。

分解物の解析；試験 3 の酸性抽出分画中の主要な非極性分解物を GC 法で調べた結果、6 種検出された。それらの解析のため極性化が進行する前の 8 時間照射の試料 (試験 4) について GC-MS 法による測定を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分解物の定量；試験 3 の酸性抽出分画中のフルルプリミドール及び光分解物を GC 法で定量した結果を下表に示す。

光照射 時間 (時間)	初期フルルプリミドール処理量に対する%		代謝物 解明率 %
	フルルプリ ミドール		
0	100.0		--
2	82.7		0
4	76.4		0
8	36.4		1
16	8.0		4
24	14.4		3
48	--		4
72	--		4
96	--		4
120	--		4
168	--		4
240	--		5
336	--		5

--：検出せず

太陽光換算； 今回の試験に使用した光強度を p-ニトロアセトフェノン (PNAP) の化学的光量測定器で測定し、緯度 40 度における夏の太陽光におけるフルルプリミドールの分解速度 (k) および半減期 ($T_{1/2}$) を試験 1 の結果より算出し下表に示す。

	分解速度 (k)	半減期 ($T_{1/2}$)
緯度 40 度における夏の太陽光	0.398 hr ⁻¹	1.74 時間

結論； フルルプリミドールの pH7 緩衝液中における光分解は一次反応速度式に従って半減期が 4.3 時間で分解し、緯度 40 度における夏の太陽光換算半減期は 1.74 時間と推定された。

4) 自然水中における水中光分解動態試験

(資料 M-11)

供試標識化合物：次表の2種の¹⁴C標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
¹⁴ C標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

供試水： 日本農薬株式会社総合研究所（大阪府河内長野市小山田町）敷地内の井戸より採取した地下水をメンブレン（0.22 μm）でろ過滅菌した水（pH7.80、溶存酸素8.62 ppm）。

光源： キセノンアークランプ（波長 290 nm 以下の紫外線吸収フィルター使用）。光強度は平均 602.7 W/m²（波長範囲；300-800 nm）であり、6 日間における積算光照射量（3616 W/m²）は太陽光（98.9 W/m²）に換算で 36.6 日であった。

試験方法：

試験濃度設定；

試験溶液； 滅菌した石英ガラス蓋付き円筒型ガラス容器（容量約 30 mL）に供試水 4 mL を採取し、アセトニトリルに溶解した¹⁴C標識化合物溶液（10 μg/μL）の 0.02 mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

を添加して最終フルルプリミドール濃度が 50 mg/L (アセトニトリル最終濃度 : 0.5%) となる試験溶液を調製した。

照射 ; 試験溶液を入れた容器を密封したのち、25°C の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に照射した。照射時間は、¹⁴C 標識体が 0、3、9、24、48、96 及び 144 時間、¹⁴C 標識体が 144 時間とした。遮光区は ¹⁴C 標識体のみ試験容器全体をアルミ箔で覆い 144 時間保持した。

分析 ;

半減期の算出 ; 照射時間に対する ¹⁴C 標識体の添加放射能残存率から一次反応速度式を求め、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

試験結果 : 照射後の試験水中の分解物は原点以外に 11 種検出された。さらに原点の極性分解物は 7 種に分離された。それらのうち、10% 以上生成した分解物が 2 種生成し、
と推測された。

¹⁴C 標識体処理溶液中のフルルプリミドール残存率及び分解物生成率を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

	処理放射能に対する%							
	光照射区							遮光区
	0 時間	3 時間	9 時間	24 時間	48 時間	96 時間	144 時間	144 時間
フルルプリミドール	99.4	88.7	75.7	43.2	24.6	7.9	2.9	99.6
回収率	100.2	97.9	99.0	96.5	96.0	96.5	91.5	101.1
代謝物解明率、%	100	98	94	78	73	63	63	40

フルルプリミドールは試験開始時 99.4% を占めていたが、光照射により経時的に減少し、144 時間後に 2.9% となった。減衰は一次反応速度式に従い、その速度式から求めた自然水中のフルルプリミドールの分解速度 (k) 及び半減期 ($T_{1/2}$) を下表に示す。

	分解速度 (k)	半減期 ($T_{1/2}$)
自然水中の消失速度	0.59 day ⁻¹	1.2 日
東京における 4~6 月の自然太陽光換算	--	7.2 日

自然水中のフルルプリミドールは光関与で速やかに減衰した。

結論： フルルプリミドールの自然水中における光分解は一次反応速度式に従って半減期が 1.2 日（東京、春の太陽光換算 7.2 日）と速やかに分解し、
分解物を生成した。
以上の結果を基に推定した自然水中におけるフルルプリミドールの光分解経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図1 自然水中におけるフルルプリミドールの推定光分解経路

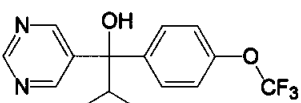
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 土壌吸着性

1) 土壌吸着試験

(資料 PC-12)

供試標識化合物：次表の非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
化学構造式；	
純度；	

供試土壌：以下の土性の4土壌を使用した。

- 〔福島土壌〕 福島農試内福島植防郡山試験地内畑地土壌
- 〔牛久土壌〕 日植防研牛久圃場内畑地土壌
- 〔和歌山土壌〕 和歌山県農業試験場内畑地土壌
- 〔岡山土壌〕 岡山県農業試験場内畑地土壌

	福島土壌	牛久土壌	和歌山土壌	岡山土壌
土壌群名	細粒黄色土	褐色火山灰土	洪積埴壤土	中粗粒黄色土
土性区分 ^a	砂質埴壤土	微砂質壤土	埴壤土	砂質埴壤土
砂含有率、%	53.4	26.2	41.7	60.5
シルト含有率、%	22.8	50.9	29.4	17.5
粘土含有率、%	23.8	22.9	28.9	22.0
有機炭素含有率、%	1.08	3.61	1.75	0.69
pH (H ₂ O)	7.6	7.7	6.0	6.7
pH (KCl)	6.7	6.9	5.2	5.5
陽イオン交換能、meq/100g	13.5	21.4	11.0	8.7
リン酸吸収係数	540	2000	410	350
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	ハロイサイト

^a: USDA法に基づく分類(申請者により分類)

試験方法： 「OECDテストガイドライン106吸着/脱着」に基づいて実施
 土壌/水比； 土壌/水比は1/5で行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

土壌の前処理；予め遠心管内に試験土壌（風乾土）5 g を秤取り、純水 5 mL を加えて一夜放置する。

吸着平衡時間；予め前処理した土壌にフルルプリミドール 5.18 $\mu\text{g/mL}$ /0.01M CaCl_2 溶液を 20 mL を加えて密栓後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温槽内で 4、6、8、16 及び 24 時間振とうした。そのうち、遠心分離し、水相中のフルルプリミドールを抽出後、NPD-GC 法で測定した。水中濃度が平衡化する時間を求め、振とう時間を決定した。

吸着試験；フルルプリミドールの水溶解度（114 mg/L）以下であるフルルプリミドール 0.254、1.268、3.17 及び 6.34 $\mu\text{g/mL}$ の 0.01M CaCl_2 溶液を調製した。予め前処理した土壌に調製したそれらの溶液 20 mL を加えて密栓後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温槽内で 24 時間振とうした。振とう終了後、遠心分離し、水相中のフルルプリミドールを抽出したのち、NPD-GC 法で測定した。水相及び土壌中濃度を算出し、フロイドリッヒの吸着等温線を作成して定数項 ($1/n$)、土壌吸着係数 (K_F^{ads})、相関係数 (r) を求め、土壌有機炭素吸着係数 ($K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$) を算出した。さらに、 k 値と有機炭素含有率との相関式から求めた有機炭素吸着定数 (K_{oc}) を算出した。

物質収支；吸着試験のうち、1.268 $\mu\text{g/mL}$ 0.01M CaCl_2 溶液添加試料について、遠心分離後の土壌を抽出、精製後、フルルプリミドール量を NPD-GC 法で測定し、水相中濃度と合わせて物質収支（回収率）を求めた。

試験結果：

吸着平衡時間；振とう時間 16 時間以降平衡に達したことから平衡化時間を 24 時間とした。

吸着試験；フロイドリッヒの吸着等温線から求めた結果を下表に示す。

	$1/n$	K_F^{ads}	r	OC、%	$K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$
福島土壌	0.837	3.04	0.999	1.08	281
牛久土壌	0.815	6.70	0.996	3.61	186
和歌山土壌	0.837	4.82	0.996	1.75	275
岡山土壌	0.776	1.93	0.991	0.69	280

K_F^{ads} 値と有機炭素含有率との相関式から求めた結果を以下に示す。

土壌有機炭素吸着定数 (K_{oc})	切片 (a)	相関係数 (r)
156	1.341	0.966

物質収支；物質収支の回収率を以下に示す。

福島土壌	牛久土壌	和歌山土壌	岡山土壌
92.7%	92.0%	85.8%	97.7%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結論： 土壌有機炭素吸着係数 ($K_{f^{ads}_{oc}}$) は 186~281 で、土壌有機炭素吸着定数 (K_{oc}) は 156 であった。物質収支は 85.8~97.7%と良好であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 圃場における土壌中移行性試験

(資料 M-12)

供試標識化合物：次表の ^{14}C 標識化合物及び非標識化合物を使用した。

名称；	フルルプリミドール
化学名；	2-メチル-1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール
^{14}C 標識化合物；	
化学構造式及び	
標識部位；	
(*で表示)	
比放射能；	
放射化学的純度；	
非標識化合物；	

【標識位置の選択理由】

試験土壌： 以下の土壌特性を有する米国の2箇所の圃場の土壌を使用した。

土壌	使用圃場	土壌深 (cm)	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機物 (%)	pH
I	インディアナ州、 グリーンフィールド	0-20	壤土	33.2	41.6	25.2	4.0	5.8
		20-33	埴壤土	27.2	41.6	31.2	2.2	6.0
		33-51	埴土	23.6	33.2	43.2	1.0	5.8
		51-81	埴土	27.2	31.6	44.2	0.8	6.9
		81-91	埴壤土	33.6	31.2	35.2	1.0	7.1
		91-122	埴壤土	35.2	27.6	37.2	0.8	7.4
II	ミシシッピ州、 ウォールズ	0-25	壤土	40.8	46.8	12.4	0.9	6.1
		25-81	壤土	46.8	42.8	10.4	0.2	6.5
		81-127	砂壤土	56.8	34.8	8.4	0.2	7.8

試験方法： ^{14}C 標識体及び非標識化合物を混合したのち、アセトン又はエタノールに溶解し、各圃場の少量の土壌に添加後ローラーミルでよく混合し、均一化した。その処理土壌を圃場の試験土壌表面に2.5~3.8cmの厚さで水平に広

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

げた。処理区は無植生のまま管理し、発生する植物は地表面で刈り込むかあるいは除草剤を使用して除草した。

圃場における試験実施状況を下表に示す。

土壌	処理量	試験期間	試験期間中雨量
I	1.96 kg/ha		89 cm
II	1.68 kg/ha		127 cm

土壌 I は直後から 37 週目まで 9 時点、土壌 II は直後から 17 ヶ月目まで 11 時点において 122cm の土壌深までパイプボーラーで土壌を採取し、土壌層を 2.54～15.2cm 毎に分けて分析に供した。

試験結果：

総放射能分布；〔土壌 I〕

経時的な放射能分布及び土壌中フルルプリミドール換算濃度を下表に示す。

土壌表面から の深さ (cm)	処理直後放射能に対する%								
	直後	2 週	3 週	4 週	6 週	8 週	31 週	35 週	37 週
0～7.6	100.0	81.4	102.1	117.4	86.4	83.0	55.8 ^a	94.1	87.9
7.6～15.2	0.1	0.3	0.9	0.8	1.0	1.3	0.5 ^b	1.9	4.0
15.2～22.9	--	0.1	--	--	0.2	--	0.2	0.5	--
22.9～30.5	--	ND	--	--	ND	--	ND	0.3	--
30.5～45.7	--	ND	--	--	ND	--	0.4	ND	--
61.0～106.7	--	ND	--	--	ND	--	ND	0.3	--

土壌表面から の深さ (cm)	土壌中フルルプリミドール換算濃度 (ppm)								
	直後	2 週	3 週	4 週	6 週	8 週	31 週	35 週	37 週
0～7.6	2.391	1.724	1.901	2.502	1.752	2.018	0.723 ^a	1.642	1.729
7.6～15.2	0.002	0.006	0.017	0.014	0.018	0.025	0.012 ^b	0.039	0.075
15.2～22.9	--	0.001	--	--	0.003	--	0.003	0.010	--
22.9～30.5	--	ND	--	--	ND	--	ND	0.005	--
30.5～45.7	--	ND	--	--	ND	--	0.003	ND	--
61.0～106.7	--	ND	--	--	ND	--	ND	0.001	--

--：測定せず、ND：検出せず、^a：0～10.2cm の合計値、^b：10.2～15.2cm の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

処理量に対する処理直後の回収率は97%であった。

0~15.2cmの土壌層に処理直後放射能の56.3~118.2% (0.735~2.516 ppm) が分布した。15.2cm以下の土壌中への放射性成分の下方移行は1% (0.01 ppm) 以下とわずかであった。

〔土壌Ⅱ〕

経時的な放射能分布及び土壌中フルルプリミドール換算濃度を下表に示す。

土壌表面からの深さ (cm)	処理直後放射能に対する%										
	直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	12ヶ月	17ヶ月
0~7.6	100.0	97.9	97.7	99.4	68.8	82.3	61.0	52.3	43.7	46.4	24.4
7.6~15.2		2.2	2.3	2.6	1.8	4.1	9.9	10.4	9.7	21.2	14.8
15.2~22.9	--	0.7	0.4	0.4	0.6	0.7	1.3	3.5	1.9	2.1	1.7
22.9~30.5	--	ND	ND	0.1	0.1	0.2	0.3	1.0	0.3	0.5	0.6
30.5~38.1	--	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	0.9	0.1	0.2	0.6
38.1~45.7	--	--	--	--	ND	--	--	0.9	ND	0.1	0.2
45.7~114.3	--	--	--	--	ND	--	--	7.8	ND	ND	ND
土壌表面からの深さ (cm)	土壌中フルルプリミドール換算濃度 (ppm)										
	直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	12ヶ月	17ヶ月
0~7.6	1.122	1.777	1.748	1.540	1.084	1.203	0.994	0.919	0.805	0.829	0.513
7.6~15.2		0.034	0.035	0.048	0.033	0.067	0.170	0.151	0.179	0.319	0.213
15.2~22.9	--	0.010	0.005	0.005	0.010	0.009	0.018	0.054	0.024	0.036	0.027
22.9~30.5	--	ND	ND	0.002	0.002	0.004	0.005	0.014	0.005	0.007	0.010
30.5~38.1	--	ND	ND	ND	ND	ND	0.006	0.014	0.002	0.003	0.009
38.1~45.7	--	--	--	--	ND	--	--	0.013	ND	0.002	0.003
45.7~114.3	--	--	--	--	ND	--	--	0.014	ND	ND	ND

--: 測定せず、ND: 検出せず

処理量に対する処理直後の回収率は106%であった。

0~15.2cmの土壌層中の放射性成分は経時的に減少し、17ヶ月後に処理直後放射能の39.2% (平均0.363 ppm) まで減少し、約60%が0~22.9cmの土壌層から消失した。22.9cm以下の土壌層中の放射性成分は10ヶ月の試料以外の試料はいずれも1.5%以内 (0.01 ppm 以下) と下方移行が少ないことから、0~22.9cmの土壌層の経時的な減少は揮発性代謝物に分解され消失したものと推定された。なお、10ヶ月の試料のみ22.9cm以下に放射性成分が検出されたが、試料採取時における操作上の汚染が原因と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射性成分分析；

〔土壌Ⅰ〕

0～7.6cm 土壌層の溶媒抽出分画及び抽出分画中の放射性成分の定量結果を下表に示す。

分析対象	処理直後放射能に対する% ^{a, c}								
	処理後経過時間 (週)								
	直後	2	3	4	6	8	31 ^b	35	37
0～7.6cm 土壌層	100.0	81.4	102.1	117.4	86.4	83.0	56.3	94.1	87.9
抽出性成分	99.1	79.8	100.0	115.4	84.3	81.2	53.1	88.5	82.6
フルル ^o リミド ^o ール	91.1	69.4	88.0	102.3	72.7	70.1	41.9	66.2	62.8
抽出残渣	0.9	1.6	2.1	2.0	2.1	1.8	3.2	5.6	5.3
分析対象	0～7.6cm 土壌層中の総放射能に対する% (分布率)								
	処理後経過時間 (週)								
	直後	2	3	4	6	8	31 ^b	35	37
抽出性成分	99.1	98.0	97.9	98.3	97.6	97.8	94.3	94.1	94.0
フルル ^o リミド ^o ール	91.1	85.3	86.2	87.1	84.2	84.4	74.4	70.3	71.5
抽出残渣	0.9	2.0	2.1	1.7	2.4	2.2	5.7	5.9	6.0

^a : 申請者が算出、^b : 0～15.2 cm 土壌層中の総放射能に対する%

^c : フルル^oリミド^oール及びその他代謝物の合計値が土壌層の値を超えるあるいは不足する場合があるが、これは数値を丸めることにより生じたものである。

フルルプリミドールは処理直後の 91.1% が試験終了時点で 62.8% (分布率 71.5%) まで減少し、代謝物合計が 19.8% (分布率 22.5%)、抽出残渣が 5.3% (分布率 6.0%) 生成した。代謝物生成量は 35 週に最高値の 22.4% (分布率 23.8%) を示した。

〔土壌Ⅱ〕

各土壌層の溶媒抽出分画及び抽出分画中の放射性成分の定量結果を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

		処理直後放射能に対する%										
分析対象	土壌層 (cm)	処理後経過時間 (月)										
		直後	1	2	3	4	6	9	10	11	12	17
各土壌層中の総放射能	0~7.6	100.0	97.9	97.7	99.4	68.8	82.3	61.0	52.3	43.7	46.4	24.4
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	9.9	10.4	9.7	21.2	14.8
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
抽出性成分	0~7.6	99.1	94.3	91.4	91.5	61.9	73.7	52.9	44.4	37.8	39.7	18.3
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	9.1	9.5	8.9	19.3	12.4
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
フルブ [®] リミト [®] ール	0~7.6	91.4	77.7	67.9	70.1	47.1	53.6	38.8	31.6	27.5	27.2	11.0
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	6.4	7.0	6.5	14.4	7.4
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
抽出残渣	0~7.6	0.9	3.6	6.3	7.9	6.9	8.6	8.1	7.9	5.8	6.7	6.1
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	0.8	0.9	0.8	1.9	2.4
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		各土壌層中の総放射能に対する% (分布率)										
分析対象	土壌層 (cm)	処理後経過時間 (月)										
		直後	1	2	3	4	6	9	10	11	12	17
抽出性成分	0~7.6	99.1	96.3	93.6	92.1	89.9	89.6	86.8	84.9	86.6	85.5	74.8
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	91.8	91.2	91.3	91.2	84.1
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
フルブ [®] リミト [®] ール	0~7.6	91.4	79.4	69.5	70.5	68.5	65.1	63.6	60.4	63.0	58.7	45.0
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	64.9	67.2	66.8	68.0	50.3
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
抽出残渣	0~7.6	0.9	3.7	6.4	7.9	10.1	10.4	13.2	15.1	13.3	14.5	25.2
	7.6~15.2		—	—	—	—	—	8.2	8.8	8.7	8.8	15.9
	15.2~22.9		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

-- : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

0～22.9cm 土壌層中のフルルプリミドールは直後の 91.4%から試験終了時点(1の 19.4%まで経時的に減少した。代謝物合計が 12.8%、抽出残渣が 8.7%生成した。代謝物生成量は 2 ヶ月後に最高値の 23.5%を示した。

試験終了時点の各土壌層中の分布率はフルルプリミドールが 45.0～55.9%、代謝物合計が 29.8～33.8%、抽出残渣が 12.8～25.2%を示し、0～7.6cm の表層は他の土壌層よりもフルルプリミドールの減少と抽出残渣の増加傾向を示した。

土壌Ⅱの 0～22.9cm 土壌層中においてフルルプリミドールは経時的に減少することから、一次減衰式から半減期を算出した結果、0～7.6cm 土壌層で 6.2 ヶ月、0～22.9cm 土壌層で 8.9 ヶ月となった【註：申請者が算出】。

なお、両土壌の 0～7.6cm 土壌層中で生成した代謝物は 16 種以上検出された。

結論： 土壌混和処理した ^{14}C -フルルプリミドールは総降水量 89～127 cm の自然条件下でフルルプリミドール及び生成する放射性代謝物は土壌中 30cm 以下への移行率が 1%以下であり、下方移行性がほとんどなかった。

代謝分解のまとめ

フルルプリミドールの動物、土壌、光における代謝分解の要約は下記の通りであり、代謝分解経路を c-73 頁に、結果の概要を c-74 頁に示した。

動物（ラット：吸収・分布・排泄・代謝）

ラットに低用量（2.5 mg/kg）及び高用量（50 mg/kg）で経口投与された¹⁴C-フルルプリミドールは、消化管から吸収され、血漿中濃度が5～10時間で最高濃度に達したのち、半減期が31～42時間で減衰した。雌雄間で吸収に若干の差が見られたが、吸収にほぼ用量依存性が認められた（資料 M-2）。

2種の標識体混合物投与による呼気への排泄は0.15%以下であり、代謝による無機化には安定であった（資料 M-1）。

単回経口投与後の尿及び糞中への排泄は比較的速く、投与後2日までに7日間累積排泄率の92%以上が排泄され、性差が認められなかった。7日後において、低及び高用量の尿中排泄がそれぞれ投与量の62～75%及び53～59%、糞中排泄が両用量で25～34%、体内残留が1.1～2.3%であったことから、尿中排泄にのみ用量間で若干の差が認められた（資料 M-2）。胆汁中への排泄率は、雄より雌で、また低用量より高用量で低くなり、性差および用量間に若干差が認められたが、24時間後で投与量の21～37%が排泄され、糞中排泄量にほぼ対応する量を示すことから、フルルプリミドールは吸収後、一部が胆汁を経て糞中に排泄されるものと考えられた（資料 M-3）。それゆえ、胆汁排泄は主要な排泄経路の1つであった。

低用量反復経口投与（非標識体14回投与後、標識体1回投与）後の尿及び糞中への排泄は単回低用量投与に比較して糞中排泄率が8～10%減少したが、尿中排泄率はほぼ同等であった（資料 M-5）。

単回経口投与後の組織内¹⁴C濃度は、投与後5時間で組織全体に分布したが、血漿（低用量3.49～3.68 μg/g、高用量33.8～34.3 μg/g）より高い組織は、低用量が肝臓、副腎、腎臓で、高用量が脂肪、副腎、肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、卵巣であったが、その後の減少は速く、48時間後には血漿（低用量0.30～0.56 μg/g、高用量6.63～10.2 μg/g）より高い組織は両用量とも副腎、肝臓のみであった。7日後の血漿（低用量0.03 μg/g、高用量0.40～0.50 μg/g）より高い組織は副腎、腎臓、肝臓、心臓、全血、高用量の脳、脾臓（雌のみ）であった。いずれの時点においても雌雄間の分布パターンには有意差が無く、高用量5時間目の脂肪濃度が高かった以外は用量間で各組織への分布傾向が類似していた。低用量反復経口投与の組織内¹⁴C濃度は、7日後の血漿（0.07～0.08 μg/g）より高い組織は雌の肝臓、腎臓のみであった。血液中の分布は、投与後初期には主に血漿に分布したが、7日後には血球への分布が血漿の1.5～2.1倍に増加し、血球への結合が見られた。投与放射能はほとんどが屍体中に残留し、7日後には肝臓及び血液（反復投与）のみに0.1%検出されたのみであった（資料 M-4、M-2、M-5）。以上のように、低・高用量及び反復投与とも組織に残留する傾向は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

経口投与した ^{14}C -フルルプリミドールは大部分が代謝され、7 日後の親化合物は尿中に 0.2 ~ 0.4%、糞中に 0.6~2.5%、胆汁中に 0.2%以下となった。生成する代謝物は 30 種以上検出されたが、それらのうち 12 種について単離・同定された。

(資料 M-6)。

投与後 72 時間までの体内吸収率を糞尿排泄率から糞尿中の未変化のフルルプリミドールを差し引いて求めた結果、低用量投与が 92~97%、高用量投与が 80%となった。

動物 (サル：経皮吸収・排泄)

サルに 及び ^{14}C 標識体を投与量 1.0 mg/kg で別々に 1 回投与した結果、静脈内投与では血漿中濃度が 15~30 分で最高濃度に達したのち、半減期が 23~44 時間で減衰した。一方、経皮投与では血漿中濃度が 6 時間後に最高濃度に達した。両者の $\text{AUC}_{(0-168)}$ の比から求めた経皮吸収率は 2.5~2.7%となった。また、糞尿排泄は ^{14}C 標識体の静脈内投与で 83.6%に対して経皮投与で 3.22%を示し、一方、 ^{14}C 標識体の静脈内投与で 62.9%に対して経皮投与で 2.53%を示した。糞尿排泄率の経皮投与/静脈内投与比から求めた経皮吸収率は 3.8~4.0%となった (資料 M-7、参考資料 M-7)。
以上の結果、経皮吸収率は 2.5~4.0%と少なかった。

以上の結果、ラットに経口投与されたフルルプリミドールは速やかに吸収、分布し、

代謝反応を受けて、主に尿中に排泄され、胆汁経由で糞中への排泄も主要な経路の 1 つであった。また、組織への蓄積性は認められなかった。サルに経皮投与されたフルルプリミドールの経皮吸収性は低かった。

土壌 (分解性、吸着性、移動性)

好氣的条件下の容器内試験で、26 週間後の放射能回収率は 96~102%で、親化合物が 75.8 ~ 84.7%残留した。30 種以上の代謝物が生成したが主要となる代謝物が生成しなかった (資料 M-8)。

28 日間好氣的条件下で分解後、湛水した嫌氣的条件下の容器内試験で、8 週間後においても回収率及び親化合物とも直後からの変化がほとんどなく、代謝されなかった (資料 M-9)。

一方、圃場条件下の試験において 0-7.6cm 土壌層中のフルルプリミドールは経時的に減少し、半減期が 6.2 ヶ月と推定され、主要な代謝物として

の生成が確認された。この圃場条件の土壌における下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方移行性を 17 ヶ月間（降水量 127cm）調べた結果、親化合物及び代謝物とも 30cm 以下への移行は 1%以下で、下方移行性はほとんどなかった。（資料 M-12）。

土壌中への吸着は、土壌有機炭素吸着係数 ($K_{f\text{ ads}_{oc}}$) は 186~281 で、土壌有機炭素吸着定数 (Koc) は 156 であった（資料 PC-12）。

土壌中におけるフルルプリミドールは、容器内条件で分解が遅かったが、圃場条件の土壌表層においては 6.2 ヶ月の半減期で減少し、土壌への吸着性 (Koc) が若干弱い、下方移行性はほとんどなく、地下水、河川、湖水等を汚染する恐れはないと考えられた。

水中（加水分解、水中光分解）

pH 5~9 緩衝液（25℃）中でフルルプリミドールは 31 日後で 96%以上残存しており、加水分解に対して安定であった（資料 PC-13）。

^{14}C -フルルプリミドール及び非標識体の人工太陽光を用いた水中光分解試験の結果、半減期は、pH 7 緩衝液中で 1.7 時間（緯度 40°、夏太陽光換算）、井戸水（pH 7.8）中で 7.2 日（東京、春太陽光換算）であり、光関与による分解が容易であることが確認された。（資料 PC-14、M-11）

以上のように、水中におけるフルルプリミドールは加水分解に対して安定であったが、光が関与することにより容易に分解されることから、自然環境中においては速やかに消失するものと考えられた。

以上の動物、土壌及び水中における試験結果より、フルルプリミドールは動物体内から急速に排泄されること、圃場の土壌において代謝されること、土壌中での移行性は低いこと、また光関与の水中で急速に分解することから人畜に影響を及ぼす可能性は低く、かつ自然環境中に長期間残留する可能性は少ないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

フルルプリミドールの動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物・分解物一覧表