

水質汚濁に係る農薬登録保留基準として
環境大臣の定める基準の設定に関する資料
(案)

資 料 目 次

	農薬名	基準設定	ページ
1	フルルプリミドール	既登録	1

平成 25 年 9 月 25 日

環境省水・大気環境局土壤環境課農薬環境管理室

評価農薬基準値（案）一覧

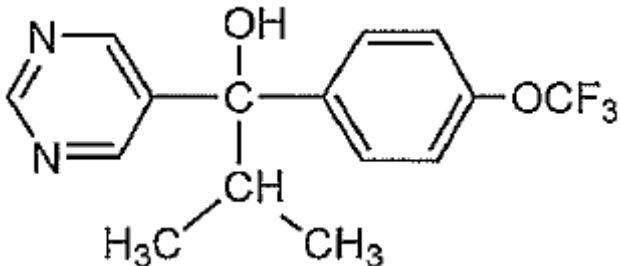
農薬名	基準値案 (mg/L)
1 フルルプリミドール	0.039 mg/L

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

フルルプリミドール

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(RS) - 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				
分子式	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	分子量	312.3	CAS NO.	56425-91-3
構造式					

2. 作用機構等

フルルプリミドールは、ピリミジンメタノール骨格を有する植物成長調整剤であり、その作用機構は、ジベレリン生合成阻害により植物の節間伸長のみを抑制するものと考えられている。本邦での初回登録は1989年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は芝、樹木等がある。

原体の輸入量は0.8 t (23年度)であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧・2012・（社）日本植物防疫協会

3. 各種物性等

外観・臭気	類白色結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 190 - 280$ (25°C)
融点	93.5 - 97.0°C	オクタノール /水分配係数	$\log Pow = 3.34$ (20°C)
沸点	約 220°C で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	1.0×10^{-4} Pa (25°C)	密度	1.3 g/cm ³ (24°C)
加水分解性	安定 (pH5、7 及び 9 ; 25°C)	水溶解度	114 mg/L (20°C、純水)
水中光分解性	半減期 4.3 時間 (北緯 40 度夏季太陽光換算 1.74 時間) (滅菌緩衝液、pH7、28°C、5 W/m ²) 1.2 日 (東京春季太陽光換算 7.2 日) (滅菌自然水、pH7.8、25°C、602.7 W/m ² 、300-800 nm)		

II. 安全性評価

非食用農薬許容一日摂取量 (非食用農薬 ADI)	0.015 mg/kg 体重/日
<p>フルルプリミドールの各種試験成績の評価結果に基づき、フルルプリミドールの非食用農薬 ADI を 0.015 mg/kg 体重/日と設定する。¹⁾</p> <p>なお、この値はイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における無毒性量 1.5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定した。</p>	

¹⁾ 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI (案) を設定した (別紙参照)。

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	50%水和剤	I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	4,000
使用場面	非水田	N_{app} : 総使用回数（回）	3
適用作物	樹木等	A_p : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	800 g/10a		
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時(Tier1)	0.0001844 …
うち地表流出寄与分	0.0001837 …
うち河川ドリフト寄与分	0.0000007 …
合 計 ¹⁾	0.0001844 … ÷ <u>0.00018 (mg/L)</u>

¹⁾ 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

IV. 総合評価

1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

登録保留基準値	0.039 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.015 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.0399\dots \text{ (mg/L)}$	
非食用農薬 ADI	平均体重 10 %配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 2 桁（非食用農薬 ADI の有効数字桁数）とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 ¹⁾	なし
水質要監視項目 ²⁾	なし
水質管理目標設定項目 ³⁾	なし
ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾	なし
WHO 飲料水水質ガイドライン ⁵⁾	なし

¹⁾ 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

²⁾ 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

⁴⁾ 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

⁵⁾ Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

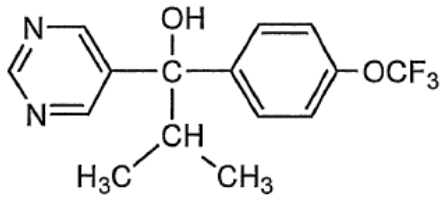
水濁 PEC = 0.00018 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.039 (mg/L)を超えないことを確認した。

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

フルルプリミドール

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(RS) - 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				
分子式	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	分子量	312.3	CAS No.	56425-91-3
構造式					

2. 作用機構等

フルルプリミドールはピリミジンメタノール骨格を有する植物成長調整剤であり、その作用機構は、ジベレリン生合成阻害により植物の節間成長のみを抑制するものと考えられている。本邦での初回登録は 1989 年である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は芝、樹木等がある。

原体の輸入量は、0.8 t (23 年度) であった。

*年度は農薬年度（前年 10 月～当該年 9 月）、出典：農薬要覧-2012- (社) 日本植物防疫協会

3. 各種物性

フルルプリミドールの各種物性を表 1 に示した。

表 1 フルルプリミドールの物理化学的性状

外観・臭気	類白色結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 190 - 280 (25^{\circ}C)$
融点	93.5 - 97.0°C	オクタノール ／水分配係数	$\log P_{ow} = 3.34 (20^{\circ}C)$
沸点	約 220°C で分解のため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1.0 \times 10^{-4} \text{ Pa} (25^{\circ}C)$	密度	$1.3 \text{ g/cm}^3 (24^{\circ}C)$
加水分解性	安定 (pH 5、7、9 ; 25°C)	水溶解度	114 mg/L (20°C、純水)
水中光分解性	半減期 4.3 時間（緯度 40 度夏季太陽光換算 1.7 時間） （滅菌緩衝液、pH7、28°C、約 5 W/m ² ） 1.2 日（東京春季太陽光換算 7.2 日） （滅菌自然水、pH8、25°C、602.7 W/m ² 、300-800 nm）		

II. 試験結果概要

フルルプリミドールの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラット及びサルを用いて、フルルプリミドールのカルビノールを ^{14}C で標識したもの（以下「カルビノール標識体」という。）、フルルプリミドールのフェニル環を ^{14}C で標識したもの（以下「フェニル環標識体」という。）、両者の等量混合物（以下、「 ^{14}C 標識体」という）又は非標識フルルプリミドール（以下「非標識体」という。）を、ラットを用いた試験では単回経口投与又は反復経口投与、サルを用いた試験では皮下投与又は静脈内投与を行い、動物体内運命試験が実施された。

(1) ラット

Fischer ラットに ^{14}C 標識体に非標識体を適量加えて調製したものを単回経口投与又は反復経口投与し、血中動態、組織分布、代謝並びに尿、糞、呼気及び胆汁中排泄に係る試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C 標識体を 2.5 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度の推移、血中動態パラメータは表 2 のとおりである。血漿中放射能濃度は 2.5 mg/kg 体重投与群では、雌雄ともに投与 5 時間後に、50 mg/kg 体重投与群では 10 時間後に最高濃度に達し、その後血漿中濃度は 31～42 時間の半減期で減少した。AUC₍₀₋₁₉₂₎は投与量の増加に伴い増加し、用量依存性が認められた。

表 2 血漿中放射能濃度の推移

投与群	2.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	
Tmax(hr)	5	5	10	10	
Cmax(μg/mL)	4.16	3.18	42.74	40.34	
T _{1/2} (hr)	31.2	42.4	31.9	40.8	
AUC ₍₀₋₁₉₂₎ (hr・μg/mL)	105.0	67.4	1582.0	1371.4	
AUC/投与量比	42.0	26.9	31.6	27.4	
全血中濃度、フルルプリミドール換算 (μg Eq/g)					
経過時間	1 時間	2.99	2.65	16.95	15.81
	5 時間	4.16	3.18	39.44	35.20
	10 時間	2.76	1.83	42.74	40.34
	24 時間	1.19	0.64	29.35	25.89
	48 時間	0.56	0.27	7.63	4.98
	72 時間	0.30	0.15	3.86	2.65
	96 時間	0.17	0.10	2.13	1.75
	144 時間	0.06	0.05	0.79	0.89
	192 時間	0.02	0.03	0.32	0.40

b. 吸収率（推定）

農薬テストガイドラインに例示されている吸収率が算定できないことから、次のとおり吸収率の推定を行った。

排泄バランス試験（④a.）及び胆汁排泄試験（④b.）の実験結果において、各投与群の胆汁排泄率は、糞中排泄率とほぼ同等又は若干多く、胆汁中に排泄された未変化体が 0.2% TAR 未満とわずかで、吸収され代謝を受けた代謝物が胆汁を介して糞中に排泄されたことが明らかであることから、吸収率は尿・糞中合計排泄率から糞中への未変化体排泄率（表 8 参照）を差し引いた分に相当すると推定された。したがって、単回経口投与後 72 時間までのフルルプリミドールの吸収率（推定）は、2.5 mg/kg 体重投与群で 92～97% TAR、50 mg/kg 体重投与群で約 80% TAR と推定された。

② 体内分布

a. 単回経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C 標識体を 2.5 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）及び 50 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）で単回経口投与し、投与後 5 時間及び 48 時間の体内分布試験が実施された。また、同一条件下で実施された排泄バランス試験（④a.）において単回経口投与 7 日後の体内分布が調査された。各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 及び表 4 のとおりである。

低用量投与群では、各組織の残留放射能濃度は投与後 5 時間後に最高値を示し、全血、腎臓及び肝臓に比較的多く分布したが、いずれの組織も投与後

48 時間後までに速やかに減少した。7 日後には肝臓及びカーカスから少量検出された以外は不検出（0.1%TAR 未満）であった。

高用量投与群では、同様に各組織の残留放射能濃度は投与 5 時間後に最高値を示し、同様の消失経過を示したが、全血、腎臓、肝臓及び副腎以外に脂肪組織に高く分布した。7 日後には肝臓及びカーカスから少量検出された以外は不検出（0.1%TAR 未満）であった。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（低用量）
(単位：μg Eq/g (%TAR))

投与条件	臓器・組織	5 時間後	48 時間後	7 日後*	
低用量	雄	血漿	3.49 (—)	0.56 (—)	0.03 (—)
		全血	2.06 (2.4)	0.30 (0.4)	0.03 (0.0)
		赤血球	0.33 (—)	0.02 (—)	0.04 (—)
		脂肪	1.99 (—)	0.08 (—)	0.02 (—)
		脳	0.73 (0.3)	0.04 (0.0)	0.02 (0.0)
		心臓	2.04 (0.3)	0.17 (0.0)	0.04 (0.0)
		腎臓	4.61 (1.4)	0.32 (0.1)	0.05 (0.0)
		肝臓	7.23 (8.6)	0.31 (0.6)	0.05 (0.1)
		肺	2.30 (0.4)	0.22 (0.0)	0.02 (0.0)
		脾臓	1.48 (0.1)	0.16 (0.0)	0.02 (0.0)
		副腎	4.58 (0.0)	0.33 (0.0)	0.05 (0.0)
		カーカス	— (72.1)	— (6.1)	— (2.0)
		体内合計	— (86.2)	— (7.3)	— (2.1)
	雌	血漿	3.68 (—)	0.30 (—)	0.03 (—)
		全血	2.27 (2.1)	0.18 (0.2)	0.03 (0.0)
		赤血球	0.57 (—)	0.02 (—)	0.04 (—)
		脂肪	3.30 (—)	0.11 (—)	0.02 (—)
		脳	1.01 (0.4)	0.05 (0.0)	0.02 (0.0)
		心臓	2.46 (0.3)	0.14 (0.0)	0.04 (0.0)
		腎臓	5.34 (1.4)	0.35 (0.1)	0.05 (0.0)
		肝臓	7.28 (6.8)	0.28 (0.4)	0.04 (0.1)
		肺	2.57 (0.5)	0.15 (0.0)	0.02 (0.0)
		脾臓	2.28 (0.1)	0.09 (0.0)	0.03 (0.0)
副腎	5.06 (0.1)	0.66 (0.0)	0.05 (0.0)		
カーカス	— (58.8)	— (4.3)	— (2.2)		
体内合計	— (70.6)	— (5.0)	— (2.3)		

—：分析せず又は試料なし

*：排泄バランスの実験結果を引用

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（高用量）

（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ （%TAR））

投与条件	臓器・組織	5 時間後	48 時間後	7 日後*	
高用量	雄	血漿	33.82 (—)	10.24 (—)	0.50 (—)
		全血	23.41 (1.4)	6.01 (0.4)	0.60 (0.0)
		赤血球	10.59 (—)	1.00 (—)	0.75 (—)
		脂肪	240.13 (—)	2.16 (—)	0.32 (—)
		脳	35.94 (0.7)	1.05 (0.0)	0.51 (0.0)
		心臓	48.68 (0.3)	3.34 (0.0)	0.72 (0.0)
		腎臓	58.72 (0.9)	6.13 (0.1)	0.99 (0.0)
		肝臓	94.89 (5.4)	7.83 (0.7)	1.05 (0.1)
		肺	46.73 (0.4)	3.63 (0.0)	0.33 (0.0)
		脾臓	33.80 (0.1)	1.52 (0.0)	0.40 (0.0)
		副腎	100.11 (0.0)	9.49 (0.1)	1.12 (0.0)
		カーカス	— (78.2)	— (7.4)	— (1.0)
		体内合計	— (88.1)	— (8.6)	— (1.1)
	雌	血漿	34.30 (—)	6.63 (—)	0.40 (—)
		全血	25.20 (1.5)	4.32 (0.3)	0.57 (0.0)
		赤血球	12.35 (—)	1.24 (—)	0.84 (—)
		脂肪	247.14 (—)	4.91 (—)	0.34 (—)
		脳	36.46 (0.8)	1.53 (0.0)	0.57 (0.0)
		心臓	45.78 (0.3)	3.46 (0.0)	0.66 (0.0)
		腎臓	53.69 (0.8)	6.59 (0.1)	1.14 (0.0)
		肝臓	84.11 (4.4)	8.38 (0.7)	0.74 (0.1)
		肺	43.57 (0.4)	3.43 (0.0)	0.32 (0.0)
		脾臓	29.88 (0.1)	1.66 (0.0)	0.49 (0.0)
		副腎	107.73 (0.1)	16.17 (0.0)	1.25 (0.0)
カーカス	— (82.0)	— (8.3)	— (1.2)		
体内合計	— (90.6)	— (9.4)	— (1.3)		

—：分析せず又は試料なし

*：排泄バランス試験群の調査結果を引用

b. 反復経口投与

Fischer ラットに（一群雌雄各 5 匹）非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後、 ^{14}C 標識体を低用量で 1 回強制経口投与し、投与 7 日後の体内分布が調査された。投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 5 のとおりである。

15 日間反復経口投与 7 日後の各組織の放射能濃度は非常に低く、放射能分布率は雌雄ともに全血及び肝臓で 0.1%TAR、カーカスで 1.6~1.8%TAR が検出されたに過ぎず、その他の組織は 0.1%TAR 未満であった。この成績は単回投与 7 日後の体内分布の成績と類似していたことから、体内分布パターンは反復投与により明らかな変化を生じないことが示された。

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

(単位：μg Eq/g (%TAR))

投与条件	臓器・組織	15日間反復経口投与 7日後	単回経口投与 7日後*	
低用量	雄	血漿	0.08 (—)	0.03 (—)
		全血	0.06 (0.1)	0.03 (0.0)
		赤血球	0.03 (—)	0.04 (—)
		脳	0.02 (0.0)	0.02 (0.0)
		心臓	0.05 (0.0)	0.04 (0.0)
		腎臓	0.06 (0.0)	0.05 (0.0)
		肝臓	0.06 (0.1)	0.05 (0.1)
		肺	0.04 (0.0)	0.02 (0.0)
		脾臓	0.02 (0.0)	0.02 (0.0)
		副腎	0.03 (0.0)	0.05 (0.0)
		カーカス	— (1.6)	— (2.0)
		体内合計	— (1.8)	— (2.1)
	雌	血漿	0.07 (—)	0.03 (—)
		全血	0.05 (0.1)	0.03 (0.0)
		赤血球	0.03 (—)	0.04 (—)
		脳	0.03 (0.0)	0.02 (0.0)
		心臓	0.05 (0.0)	0.04 (0.0)
		腎臓	0.08 (0.0)	0.05 (0.0)
		肝臓	0.08 (0.1)	0.04 (0.1)
		肺	0.04 (0.0)	0.02 (0.0)
		脾臓	0.03 (0.0)	0.03 (0.0)
		副腎	0.07 (0.0)	0.05 (0.0)
		カーカス	— (1.8)	— (2.2)
		体内合計	— (2.0)	— (2.3)

—：分析せず又は試料なし

*：排泄バランス試験群の調査結果を引用

③ 代謝

a. 代謝物の同定

Fischer ラット（一群雄 5 匹）にカルビノール標識体を高用量で単回強制経口投与し、投与後 5 時間後に採取した血液から分離した血漿、Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹、ただし低用量の雌 1 例は除外）に ¹⁴C 標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与後、24 時間にわたり採取した胆汁、並びに Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C 標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与後 3 日間採取した尿及び糞を試料として溶媒により分離抽出し、各試料中の候補代謝物を含む放射性分画を単離した。その結果、血漿、胆汁、尿及び糞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。そのうち、原体以外に A～L までの 12 種類の代謝物が各種機器分析により同定された。

b. 代謝物の定量分析

i. 血漿中代謝物

Fischer ラット（一群雄 5 匹）にカルビノール標識体を高用量で単回強制経口投与し、投与後 5 時間後に採取した血液から分離した血漿を用いて代謝物の定量分析が行われた。投与群の血漿中代謝物の定量分析結果は表 6 のとおりである。

血漿中の主要な代謝物は、代謝物 A、代謝物 B、代謝物 G 及び未変化体のフルルプリミドールであった。

表 6 血漿中代謝物の定量分析結果
(単位： ^{14}C 分布率(%))

投与条件		高用量
		雄
抽出性 ^{14}C 総量		95.2
未変化体		10.1 + α
代謝物	A	17.9 + α
	B	13.8 + α
	C	2.0 + α
	D	1.8 + α
	E	4.5 + α
	F	4.5 + α
	G	18.6
	H	α
	I	4.0 + α
	J	1.3 + α
	その他	2.2
	代謝物総数	>11 種
抽出残渣		4.8
代謝物同定率、%		76

注： α は 0.9～2.6% である。

ii. 尿及び糞中代謝物

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C 標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与後 3 日間採取した尿中及び糞中代謝物の定量分析が実施された。

各投与群における尿中及び糞中代謝物の定量分析結果は表 7 のとおりである。

尿中の主要な代謝物はいずれの投与群においても代謝物 G、次いで代謝物 E、代謝物 F 及び代謝物 H であった。また、糞中には 2.5 mg/kg 体重投

与群の雄でのみ代謝物 G が 3%TAR 検出され、その他検出された代謝物はいずれも 2%TAR 以下と少なかった。代謝物の種類及び生成量は性及び投与量により顕著な差異を示さなかった。

表 7 尿・糞中代謝物の定量分析結果（単位：%TAR）

投与条件		低用量		高用量	
		雄	雌	雄	雌
尿	抽出性 ¹⁴ C 総量	59.8	73.4	51.2	57.6
	未変化体	0.2	0.4	N.D.	0.4
	A	0.3	0.4	N.D.	0.3
	D	1.2	1.8	N.D.	1.1
	E	6.4	6.3	2.5	4.2
	F	3.3	3.2	N.D.	2.3
	G	13.7	18.3	11.7	9.4
	H	2.8	5.5	1.8	2.1
	その他 ^a	31.9	37.5	23.8	37.8
	分析せず ^b	—	—	11.4	—
	代謝物総数	>23 種			
	抽出残渣	0.4	0.4	0.3	0.5
	代謝物同定率、%	46	48	31	34
糞	抽出性 ¹⁴ C 総量	26.7	18.9	25.1	19.9
	未変化体	0.6	0.8	2.2	2.5
	B	0.7	0.6	1.6	1.0
	C	0.2	0.3	0.2	0.2
	G	3.0	N.D.	N.D.	N.D.
	H	0.6	N.D.	N.D.	N.D.
	I	0.7	0.3	1.5	0.8
	その他	17.0 ^c	4.3 ^d	6.2 ^d	5.0 ^d
	分析せず	3.9	12.6 ^e	13.4 ^e	10.4 ^e
	代謝物総数	>32 種			
	抽出残渣	6.0	5.3	5.2	5.3
	代謝物同定率、%	16	5	12	9

—：試料なし、N.D.：検出せず

a：4%TAR 以下の 16 種以上の代謝物の合計

b：ジクロロメタン画分を分析していない

c：2.0%TAR 以下の 27 種以上の代謝物の合計

d：1.0%TAR 以下の 4 種以上の代謝物の合計

e：酢酸エチル画分を分析していない

iii. 胆汁中代謝物

胆汁排泄試験（④b.）の各投与群の胆汁を用いて代謝物の定量分析が実施された。分析結果は表 8 のとおりである。

未変化のフルルプリミドールは各投与群ともに 0.2%TAR 未満であった。胆汁中の主要な代謝物は、いずれの投与群においても代謝物 B であった。代謝物の種類や生成量は性及び投与量により顕著な差異を示さなかった。

表 8 胆汁中代謝物の定量分析結果（単位：%TAR）

投与条件		低用量		高用量	
		雄	雌	雄	雌
抽出性 ¹⁴ C 総量		31.3	21.3	23.3	17.2
未変化体		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
代謝物	A	2.7 + α	3.1 + α	1.4 + α	0.8 + α
	B	6.5 + α	6.3 + α	5.3 + α	6.5 + α
	C	0.7 + α	0.2 + α	1.7 + α	1.1 + α
	D	1.2 + α	1.0 + α	0.8 + α	0.6 + α
	E	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
	F	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
	G	2.8	0.7	0.4	0.1
	H	0.5	0.3	0.2	0.2
	I	3.1 + α	2.1 + α	3.6 + α	2.1 + α
	L	1.7	1.7	3.6	2.6
	その他 ^a	>10.5	>4.3	>4.7	>1.6
	代謝物総数		>14 種		
抽出残渣		5.3	3.6	3.6	3.8
代謝物同定率、%		53	62	63	67

注 1： α は 0.2%TAR 以下である。

注 2：a は 1.0%TAR 以下の 4 種以上の代謝物の合計である。

c. 代謝経路

同定、定量された代謝物から、フルルプリミドールの主な代謝反応はイソプロピル基のメチル基の酸化、ピリミジン環の N-オキシド化及びイソプロピル基の脱離による代謝反応で、その他にイソプロピル基のメチン基の酸化及びカルビノール炭素の酸化・脱水反応により少量の代謝物が生成すると考えられた。胆汁中には遊離体及び抱合体が認められ、糞尿中には主に遊離体が認められた。主要な代謝経路は血中及び胆汁中主代謝物である代謝物 B 及び血中代謝物 A がさらに代謝を受けて糞尿中主代謝物の代謝物 G 及び代謝物 E を生成する経路であると推定された。

④ 排泄

a. 尿中及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 7 日後までの排泄バランス試験が実施された。また、非標識体低用量で 14 日間反復投与後、15 日目に ^{14}C 標識体を低用量で単回経口投与し、投与 7 日後までの排泄バランス試験が実施された。

各投与群における投与後 7 日後までの尿・糞中累積排泄率及び投与後 7 日後までの総回収率は表 9 のとおりである。

尿・糞排泄パターン、放射能総回収率に、投与条件、性による各群間に大差はなく、放射能総回収率は投与量の約 82~102%TAR であった。低用量投与群においては、雄では尿に 57~62%TAR、糞に 24~34%TAR が、雌では尿に 74~75%TAR、糞に 17~25%TAR が排泄された。高用量投与群においては、雄では尿に 53%TAR、糞に 32%TAR が、雌では尿に 59%TAR、糞に 26%TAR が排泄され、尿及び糞中排泄が本剤の主要排泄経路であることが示された。いずれの試験でも排泄は速やかで、投与後 72 時間までにほぼ全量が排泄された。

表 9 尿・糞中累積排泄率及び総回収率（単位：%TAR）

投与条件		低用量		高用量		非標識体を 低用量×14回 ¹⁴ C 標識体を 低用量×1回	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	1日	50.6	66.5	36.9	38.5	44.4	61.8
	2日	58.6	72.7	49.7	56.1	52.8	70.9
	3日	60.2	73.8	51.5	58.1	54.9	72.4
	4日	60.9	74.2	52.2	58.6	55.7	72.9
	5日	61.3	74.4	52.5	58.8	56.2	73.2
	6日	61.5	74.6	52.7	58.9	56.5	73.4
	7日	61.6	74.7	52.8	59.0	56.7	73.5
糞	1日	23.5	18.9	16.7	11.8	12.8	10.5
	2日	31.3	23.4	28.4	23.9	21.1	15.7
	3日	32.7	24.2	30.3	25.2	22.7	16.6
	4日	33.3	24.6	30.9	25.6	23.3	16.9
	5日	33.6	24.8	31.3	25.8	23.6	17.1
	6日	33.8	25.0	31.5	25.9	23.7	17.3
	7日	33.9	25.1	31.6	26.0	23.9	17.4
尿・糞 合計	1日	74.1	85.4	53.6	50.4	57.2	72.4
	2日	89.9	96.1	78.1	80.0	73.9	86.6
	3日	92.9	98.1	81.3	83.3	77.6	89.0
	4日	94.2	98.3	83.1	84.2	79.0	89.8
	5日	94.9	99.3	83.7	84.6	79.8	90.3
	6日	95.3	99.6	84.2	84.8	80.3	90.7
	7日	95.5	99.8	84.4	85.0	80.6	90.9
組織及び臓器*		2.1	2.3	1.1	1.3	1.8	2.0
総回収率		97.6	102.1	85.5	86.3	82.4	92.9

*：表 4～表 6 の結果を引用

b. 胆汁排泄

胆管カニューレを装着した Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹、ただし低用量の雌 1 匹はカニューレ処置不良のため試験から除外）に ¹⁴C 標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、投与後 24 時間の胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 24 時間の胆汁中排泄率は表 10 のとおりである。

いずれの投与群においても投与後 24 時間以内に胆汁中に 21.0～36.6%TAR が排泄され、胆汁経由での糞中排泄が本剤の主要な排泄経路の一つであることが示された。胆汁排泄率は、雌よりも雄でやや高く、高用量群よりも低用量群でやや高い傾向がみられた。

表 10 胆汁中排泄率（単位：%TAR）

低用量(2.5 mg/kg)		高用量(50 mg/kg)	
雄	雌	雄	雌
36.6	24.9	26.9	21.0

c. 呼気排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C 標識体を低用量で単回強制経口投与し、投与後 48 時間までの呼気排泄試験が実施された。各投与群の呼気中への放射能排泄率は表 11 のとおりである。

投与後 48 時間の呼気中排泄率は 0.13~0.14%TAR と極めてわずかであった。

表 11 呼気中排泄率（単位：%TAR）

投与後採取時間	雄	雌
0~6 hr	0.06	0.04
6~24 hr	0.06	0.05
24~48 hr	0.02	0.04
0~48 hr 累積値	0.14	0.13

(2)サル

アカゲザル（一群雌雄各 2 頭）にフェニル環標識体又はカルビノール標識体を 1.0 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、血中動態試験が実施された。また、3 週間後に同一動物を用いて、フェニル環標識体又はカルビノール標識体を 1.0 mg/kg 体重の用量で剃毛した前腕注射部位皮膚に経皮投与し、血中動態試験が実施され、静脈内投与時の成績との比較による経皮吸収性が調査された。また、両標識化合物を用いた両投与経路において、同時に排泄バランス試験が実施された。

① 吸収**a. 血中濃度推移**

フェニル環標識体及びカルビノール標識体投与後の各投与群における血漿中放射濃度推移、血中動態パラメータは表 12 のとおりである。両標識化合物を静脈内投与後、血漿中濃度は 15 分又は 30 分後に最高値を示し、その後 2 相性の減衰を示し、 β 相（消失相）の消失半減期はフェニル環標識体で 23 時間、カルビノール標識体で 44 時間であった。経皮投与では、血漿中濃度は両標識体ともに投与後 6 時間に最高値を示し、ゆっくりと減衰した。

表 12 血漿中放射能濃度推移

血中動態 パラメータ		フェニル環標識体		カルビノール標識体	
		静脈内投与	経皮投与	静脈内投与	経皮投与
Tmax (hr)		0.25	6	0.5	6
Cmax (ng Eq/g)		1,195	2.17	1,400	4.08
T _{1/2} (hr)	α相	1.25	—	1.6	—
	β相	23.01	—	43.8	—
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (hr・ng・Eq/g)		5,395.5	134.98	6,630	177.4
生物学的利用率 (%)		100	2.50	100	2.68
投与後時間 (hr)		血漿中原体換算濃度 (ng/mL)*			
		フェニル環標識体		カルビノール環標識体	
		静脈内投与	経皮投与	静脈内投与	経皮投与
0.25		1,195	0.131	1,230	0.172
0.5		1,159	0.025	1,400	0.503
1		867.5	0.215	1,250	1.41
2		474.3	0.394	650	3.13
4		210.1	1.26	265	2.78
6		134.0	2.17	145	4.08
24		27.83	1.15	25.6	1.54
48		12.83	1.50	14.1	0.538
72		8.84	0.753	10.4	0.275
96		6.93	0.581	7.9	5.55
120		5.02	0.491	—	—
144		4.74	0.152	—	—
168		4.46	0.282	—	—

* : 4 頭の平均値

- : 測定せず

b. 吸収率

表 12 の AUC₍₀₋₁₆₈₎ の両投与経路における比から算出した経皮吸収率と表 13 の尿・糞中累積排泄率の両投与経路における比から算出した経皮吸収率はフェニル環標識体及びカルビノール標識体でそれぞれ 2.5~3.8%及び 2.7~4.0%であり、経皮吸収性は低いことが示された。

② 排泄

サルにおける両標識化合物の静脈内及び経皮投与後の放射能の尿・糞中累積排泄率及び総回収率は表 13 のとおりである。

両標識化合物投与後、いずれの投与経路でも主排泄経路は尿中排泄で、静脈内投与では 24 時間後までにフェニル環標識体で投与量の **75%TAR** 以上、カルビノール標識体で約 **55%TAR** が尿中に排泄された。一方、経皮投与においては尿・糞中累積排泄率はフェニル環標識体及びカルビノール標識体投与後 24 時間後にそれぞれ **0.47%TAR** 及び **1.26%TAR** とわずかであり、120 時間後でもそれぞれ投与量の **2.91%TAR** 及び **2.53%TAR** が排泄されたに過ぎなかった。塗布部分に残留した放射能成分はフェニル環標識体及びカルビノール標識体でそれぞれ投与量の **87.9%TAR** 及び **67.2%TAR** を占めた。総回収率はフェニル環標識体では **91.1%TAR** と良好であったが、カルビノール標識体では **69.7%TAR** と低かった。

表 13 サルの尿・糞中累積排泄量及び総回収率

(単位：%TAR)

試料	投与後時間	フェニル環標識体		カルビノール標識体	
		静脈内投与	経皮投与	静脈内投与	経皮投与
尿	6	38.41	—	—	—
	24	75.54	0.47	55.1	1.18
	30	77.46	—	—	—
	48	79.97	1.58	58.0	1.72
	72	80.53	2.21	58.5	1.97
	96	80.73	2.57	58.7	2.13
	120	80.82	2.78	—	2.34
	144	80.88	2.94	—	—
	168	80.93	3.09	—	—
糞	6	—	—	—	—
	24	1.51	0.00	2.8	0.08
	30	—	—	—	—
	48	2.69	0.05	4.0	0.14
	72	2.85	0.09	4.2	0.18
	96	2.91	0.12	4.3	0.19
	120	2.92	0.13	—	0.19
	144	2.92	0.13	—	—
	168	2.92	0.13	—	—
尿糞 合計	6	38.41	—	—	—
	24	77.05	0.47	57.9	1.26
	30	77.46	—	—	—
	48	82.66	1.63	62.0	1.86
	72	83.38	2.30	62.7	2.15
	96	83.64	2.69	62.9	2.32
	120	83.74	2.91	—	2.53
	144	83.80	3.07	—	—
	168	83.85	3.22	—	—
塗布 部位	洗浄液	—	41.6	—	31.0
	ガーゼ抽出液	—	19.4	—	36.2*
	網抽出液	—	27.0	—	—
	小計	—	87.9	—	67.2
総回収率		83.9	91.1	62.9	69.7

—：試料なし

*：ガーゼ片+ガーゼ抽出液

2. 環境中運命試験

フルルプリミドールについて、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 14 のとおりである。

フルルプリミドールは酸性からアルカリ性条件下で加水分解に対して安定であったが、光照射下においては、速やかに分解した。

表 14 フルルプリミドールの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
好氣的土壤中運命試験	カルビノール標識体	砂壤土 (米国)	室温(20~25℃) 暗条件、26 週間	753 日	好氣的条件下で代謝が遅く、量的に主要となる代謝物は生成しなかった。
		微砂質壤土 (米国)		1,683 日	
		壤土 (米国)		541 日	
好氣的/嫌氣的土壤中運命試験	カルビノール標識体	砂壤土(米国)	室温(20~25℃) 暗条件、28 日間 好氣的条件ののち嫌氣的条件、8 週間	296 日	嫌氣的条件下の土壤中では殆ど代謝されず、量的に主要となる代謝物は生成しなかった。
		微砂質壤土 (米国)		514 日	
		埴壤土 (米国)		553 日	
加水分解運命試験	非標識体	25℃ (pH5、7 及び 9)、31 日間		31 日以上	—
水中光分解運命試験	非標識体	28℃ 平均光強度： 約 5 W/m ²)	蒸留水(pH7.1) 8 時間	3.2 時間	—
水中光分解運命試験	カルビノール標識体	28℃ 平均光強度： 約 5 W/m ²)	緩衝液 (pH7) 14 日間	4.3 時間 (1.7 時間 ³⁾)	分解物 M： 3.9%TAR (10 日後)
水中光分解運命試験	フェニル環標識体 カルビノール標識体 (限定的に使用)	25℃ 光強度：602.7 W/m ² 波長 (測定範囲)： 300~800 nm	自然水 (pH7.8) 6 日間	1.2 日 (7.2 日 ⁴⁾)	分解物 N： 49.4%TAR (96 時間後) 分解物 O： 13.3%TAR (9 時間後)

1) 炭酸ガス (CO₂)を除く。

2) 光強度の測定波長については、報告書に記載なく不明である。

3) 水中光分解運命試験における DT₅₀は、北緯 40 度における夏の太陽光下における推定半減期を示す。

4) 水中光分解運命試験における DT₅₀は、北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月) の太陽光下における推定半減期を示す。

3. 土壌残留性試験

フルルプリミドールについて、沖積埴壤土、洪積埴土及び火山灰壤土を用いて土壌残留性試験が実施された。

推定半減期は表 15 のとおりである。

表 15 フルルプリミドールの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
容器内試験 標準化合物 (99.0%) 2mg/kg 30℃	沖積土／埴壤土（兵庫県）	フルルプリミドール	50 日
	火山灰土／壤土（千葉県）	フルルプリミドール	80 日
ほ 圃場試験 粒剤（1%） 40 kg/10a 処理	洪積土／埴土（兵庫県）	フルルプリミドール	7 日
	火山灰土／壤土（千葉県）	フルルプリミドール	100 日

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

フルルプリミドール原体について、マウス、ウサギ、ラット及びモルモットにおける *in vivo* 及び *in vitro* の一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 16 のとおりである。

表 16 フルルプリミドールの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin の 多次元観察法)	ICR マウス (一群雌雄各 3 匹)	腹腔内 62.5 (125)	雌で 125 mg/kg 以上、雄で 250 mg/kg 以上で、認知力及び運動性の低下、姿勢異常、運動失調、筋緊張及び反射の低下、体温低下、呼吸数減少、死亡 (500 mg/kg 体重投与群の全 6 匹)
		日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	経口 78.1 (313)	運動性、筋緊張、反射の低下、運動失調、虹彩の充血、呼吸数及び心拍数の減少、死亡 (5,000 mg/kg 体重投与群の全 3 匹)
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス (一群雄 10 匹)	腹腔内 7.8 (31.3)	睡眠時間の延長
	脳波	日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	経口 1,250 (5,000)	2 匹で投与後 1 日目に脳波活性の低下がみられ、これらの動物は投与後 2 日以内に死亡
	体温	日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	経口 313 (1,250)	体温の低下
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心電図	日本白色種ウサギ (一群雄 3-4 匹)	経口 78.1 (313)	呼吸数及び心拍数の減少

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
自律神経系	摘出輸精管	Hartley モルモット (単独作用及びノルアドレナリン刺激に対する作用について標本各 4 例)	<i>in vitro</i>	5×10^{-6} g/mL (-)	検体適用による影響なし
消化器系	炭末輸送	ICR マウス (一群雄 10 匹)	腹腔内	31.3 (125)	炭末輸送の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモット (単独作用及び各収縮刺激に対する作用について標本各 4 例)	<i>in vitro</i>	5×10^{-7} g/mL $\left(5 \times 10^{-6} \right)$ g/mL	自動運動の抑制、アセチルコリン、ヒスタミン及び High K ⁺ 刺激による収縮の抑制
骨格筋	摘出横隔膜神経筋	Fischer ラット (標本 5 例)	<i>in vitro</i>	5×10^{-5} g/mL (-)	検体適用による影響なし
血液系	血液凝固	日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし
	溶血作用	日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

フルルプリミドール原体及び製剤について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮、皮下、吸入）が実施された。本試験の結果の概要は表 17 のとおりである。

表 17 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量(mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) (括弧内は 95%信頼限界)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/ 雄 781、977、1,221、 1,526、1,907、2,384 雌 1,221、1,526、1,907、 2,384、2,980	Fischer ラット 〔一群雌雄 各 10 匹〕	1,413 (1,241~1,607)	1,875 (1,670~2,106)
	経口/14 日間/ 雄 560、700、900、 1,100 雌 560、700、900、 1,100、1,400	Fischer ラット 〔一群雌雄 各 10 匹〕	914 (823~1,013)	709 (651~773)
	経口/14 日間/638、721、 815、921、1,040、1,175	ICR マウス 〔一群雌雄 各 10 匹〕	959 (864~1,064)	920 (852~994)
	経口/14 日間/ 雄 300、365、450、560、 700 雌 620、800、1,000、 1,250	ICR マウス 〔一群雌雄 各 10 匹〕	602 (551~657)	702 (642~768)
	経皮/14 日間/1,000、 3,000、5,000	Fischer ラット (一群雌雄 10 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/5,000	NZW ウサギ 〔一群雌雄 各 5 匹〕	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/500	NZW ウサギ 〔一群雌雄 各 3 匹〕	>500	>500
	吸入 /14 日間 /5.23 mg/L	Fischer ラット (一群雌雄 10 匹)	>5.23	>5.23
	皮下/14 日間/ 雄 2,009、2,411、 2,894、3,472、4,167、 5,000、6,000 雌 1,674、2,009、 2,411、2,894、3,472、 4,167、5,000	Fischer ラット 〔一群雌雄 各 10 匹〕	3,443 (3,076~3,855)	3,296 (2,865~3,792)

検体種別	投与経路/観察期間/投与量(mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) (括弧内は 95%信頼限界)	
			雄	雌
原体	皮下/14 日間/ 雄 701、750、803、859、 919、983、1,052、 1,126、1,204 雌 750、803、859、919、 983、1,052、1,126、 1,204	ICR マウス 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	953 (891~1,020)	1,019 (952~1,090)
	腹腔内/14 日間/288、 346、415、498、597、 717	Fischer ラット 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	437 (386~494)	453 (401~511)
	腹腔内/14 日間/ 雄 275、330、400、500 雌 300、365、450、560	Fischer ラット 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	489 (400~599)	390 (361~422)
	腹腔内/14 日間/ 雄 238、274、315、362、 416、479 雌 274、315、362、417、 479、551	ICR マウス 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	343 (306~384)	398 (359~442)
	腹腔内/14 日間/ 雄 225、275、330、400 雌 300、330、365、400	ICR マウス 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	352 (322~385)	364 (350~379)
製 剤 (1%粒剤)	経口/14 日間/5,000	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/5,000	NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	吸入 /14 日間 /4.68 mg/L	Fischer ラット 〔一群雌雄〕 〔各 10 匹〕	>4.68	>4.68

検体種別	投与経路/観察期間/投与量(mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) (括弧内は 95%信頼限界)	
			雄	雌
製剤 (50% 水和剤)	経口/14 日間/ 雄 1,163、1,395、 1,674、2,009、2,411、 2,894、3,472、4,167 雌 1,163、1,395、 1,674、2,009、2,411、 2,894、3,472、4,167、 5,000	SD ラット (一群雌雄) 各 10 匹	1,698 (1,371~2,104)	1,972 (1,520~2,558)
	経口/14 日間/500、 2,000	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	500 < ≤ 2,000	500 < ≤ 2,000
	経口/14 日間 /雄 2,009、2,411、 2,894、3,472、4,167 雌 1,163、1,395、 1,674、2,009、2,411、 2,894、3,472、4,167、 5,000	ICR マウス (一群雌雄) 各 10 匹	2,371 (2,050~2,743)	3,020 (2,366~3,855)
	経口/14 日間/2,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	経皮/14 日間/5,000	NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	吸入/14 日間/0.76、4.84 mg/L (設定濃度)	Fischer ラット (一群雌雄) 各 10 匹	>4.84	≒ 4.84

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルルプリミドール（原体、製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 18 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体、1%粒剤及び 50%水和剤で軽度の刺激性が認められたが、625 倍希釈液では刺激性は認められなかった。

眼刺激性については、原体及び 50%水和剤では軽度の刺激性が、1%粒剤では中等度の刺激性が認められたが、625 倍希釈液では刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤で認められなかった。

表 18 フルルプリミドールの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験結果概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/ 投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 5 匹)	Draize 法 貼付/5 g	軽度の刺激性
	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	Draize 法 貼付/0.5 g	軽度の刺激性
	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	点眼/0.1 mL (64 mg)	軽度の刺激性
	皮膚感作性 /3 日間	Hartley モルモット (検体群：雌 12 匹、 対照群：雌 12 匹)	Bueler 法/ 粉末の検体をそのまま使用 (100%) 感作：閉塞貼付、50 mg 惹起：閉塞貼付、50 mg	感作性なし
	皮膚感作性 /2 日間	Hartley 白色 モルモット (検体群：雌雄各 10 匹、 対照群：雌雄各 5 匹)	Maximisation 法/ 感作： 皮内投与 10%プロピレングリ コール液、0.1 mL、 経皮貼付 50%プロピレングリ コール液、0.6 mL 惹起： 経皮貼付 50%プロピレングリ コール液 0.03 mL (左腹 側部)	感作性なし
製剤 (1%粒剤)	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄 5 匹)	Draize 法 貼付/5 g	軽度の刺激性
製剤 (50%水和 剤)	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄 5 匹)	Draize 法 貼付/5 g	軽度の刺激性
製剤 (50%水和 剤、625 倍 希釈液)	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群：雄 6 匹)	Draize 法 貼付/0.5 mL	刺激性なし
製剤 (1%粒剤)	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄 3 匹)	Draize 法 点眼/0.1 mL (65 mg)	中等度の刺激性
製剤 (50%水和 剤)	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (一群：雌雄 3 匹)	点眼/0.1 mL	軽度の刺激性

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/ 投与量	試験の結果
製剤 (50%水和 剤、625 倍 希釈液)	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (検体群：雄 3 匹、 対照群：雄 6 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性なし
製剤 (1%粒剤)	皮膚感作性 /72 時間	Hartley SPF モルモット (検体群：雌 15 匹、 対照群：雌 15 匹)	Bueler 法/ 粉碎し、そのまま使用 (100%) 感作：閉塞貼付、50 mg 惹起：閉塞貼付、50 mg (腹 側部)	感作性なし
製剤 (50%水和 剤)	皮膚感作性 /72 時間	Hartley モルモット (検体群：雌 12 匹、 対照群：雌 12 匹)	Bueler 法/ 粉末の検体をそのまま使用 (100%) 感作：閉塞貼付、50 mg 惹起：閉塞貼付、50 mg	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

フルルプリミドール原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験並びにウサギを用いた 21 日間反復経皮毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、90、300 及び 1,000 ppm；平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性及び 1 ヶ月又は 2 ヶ月間の回復試験が実施された。

表 19 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	90	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.62	5.80	19.6	65.7
	雌	1.96	7.04	24.5	77.8

各投与群において認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

(投与の影響ではあるが、毒性所見ではないと考えられた所見)

90 ppm 以上の投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で肝臓の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加が認められた。肝臓絶対及び相対重量の増加が 300ppm 以上投与群の雄及び 1000ppm 投与群の雌に認められ、1000ppm 投与群では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝障害を示す血液生化学検査成績及び病理組織学的所見がこれらの投与群では認められなかったことから、投与による影響ではあるものの毒性影響ではないと考えられた。これらの肝肥大

(投与の影響ではないと考えられた所見)

摂餌量において、雄では 90 ppm 以上の投与群で投与初期に摂餌効率の減少が、投与 3～7 週に摂餌量の減少が認められたが、【理由を申請者に確認中】検体投与の影響ではないと考えられた。雌では 1,000 ppm 投与群で投与初期に摂餌効率の減少、3 週目のみに摂餌量の減少が認められたが、一過性的の変化であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量検査において、雌では 300 ppm 以上の投与群で卵巣の絶対及び相対重量の増加、1,000 ppm 投与群で子宮相対重量の減少が認められたが、病理組織学的変化を伴わず、回復期間 1 ヶ月目には回復していたことから、毒性学的意義は低いと考えられた。雄では投与期間終了時に 1,000 ppm 投与群で腎臓及び精巣の相対重量の増加が認められたが、同群の体重が対照群に比べてわずかではあるが低値であったことによるものであり、毒性学的意義は低いと考えられた。この他、雄では 300 ppm 以上の投与群で脾臓の絶対及び相対重量の減少、1,000 ppm 投与群で心臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、対照群の雄 1 例の脾臓及び心臓の絶対重量が大きく平均値から乖離していたことによる偶発的な変動と考えられた。

(まとめ)

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で WBC の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 300 ppm (雄:19.6 mg/kg 体重/日、雌:24.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 20 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 体重増加抑制・ 摂餌量及び摂餌効率の減少・ WBC の増加	<ul style="list-style-type: none">・ WBC の増加
300 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし
90 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし
25 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし

② 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、450 及び 2,000 ppm; 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 21 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	450	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄*	15	67.5	300

*：雌雄の区別なし。

各投与群において認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

(投与の影響ではあるが毒性ではないと考えられた所見)

2,000 ppm 以上の投与群の雌雄雌で肝臓の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加が認められた。450ppm 以上投与群の小葉中心性肥大、2000ppm 投与群雌雄の肝臓絶対及び相対重量増加、雌の小葉中心性肥大は、肝毒性に関連する血液生化学的指標及び病理組織学的変化が認められないことから、投与の影響ではあるものの毒性影響ではないと考えられた。肝臓の薬物代謝酵素誘導が関連している可能性が示唆された。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、雄の 2,000 ppm 投与群でリンパ球比率の増加及び好中球比率の減少、雌の 2,000 ppm 投与群で MCV 値の軽度の増加がみられたが、いずれも軽度であったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

血液生化学的検査において、雄では用量に相関して ALP の軽度増加がみられ、2,000 ppm 投与群では統計学的に有意な増加を示したが、背景データの範囲内であり、毒性学的意義は低いと考えられた。

臓器重量検査において、雄の全投与群及び雌の 2,000 ppm 投与群で腎臓(副腎を含む)相対重量の減少、雄の 2,000 ppm 投与群で腎臓絶対重量の減少が認められたが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査で対応する所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

(まとめ)

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm (300 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

表 22 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
450 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
100 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

③ 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）(A)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口(原体：0、2、10 及び 80 mg/kg 体重/日)投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 23 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液生化学的検査において、全投与群の雌で投与終了時（13 週）に BUN の増加が認められたが、13 週時における対照群の平均値が異常に低かったことによるものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、10 及び 80 mg/kg 体重/日投与群の雄の各 1 例に非常に軽度な精子形成の低下が認められた。また、80 mg/kg 体重/日投与群の雄の精巣に、精細管萎縮及び巨細胞性変化が認められた（各 1 例）。しかし、同群の他の動物の精巣にはこのような変化は見られず、無処置のビーグル犬でしばしば見られる所見であったことから、精巣にみられた所見はいずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、全投与群の雌雄で副腎皮質脂肪化が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

表 23 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）（A）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対重量の低下 ・ 副腎相対重量の低下* ・ 副腎の小型化(1/4) ・ 副腎皮質の萎縮 ・ 副腎皮質脂肪化(3/4) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎重量の低下（絶対・相対）* ・ 副腎皮質の限局性繊維化(1/4) ・ 副腎皮質脂肪化(3/4)
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎の小型化(1/4) ・ 副腎皮質脂肪化(1/4) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質脂肪化(3/4)
2 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質脂肪化(1/4) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質脂肪化(1/4)

※有意差はないが、毒性影響と考えた。0は例数を示す。

④ 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）（B）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.5 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で試験終了時に RBC 数及び Ht 値の減少、MCHC の増加が、また同群の雌で投与 2 ヶ月後に PTT の短縮が見られたが、これらの変化の程度がわずかであり、投与前の値に近い値であったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査において、投与終了時に 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でアルブミンの減少、塩素の増加、また、全投与群の雌で無機リンの減少が見られたが、いずれも軽度であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

病理組織学検査において、対照群を含む全群に副腎皮質球状帯の空胞化が認められたが、副腎皮質の生理的な活性を示す変化であり、毒性学的意義はない

（まとめ）

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少、副腎重量の減少、副腎皮質の萎縮等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 24 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）（B）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少 ・ 副腎重量の減少（絶対・相対）※ ・ 副腎皮質の萎縮 ・ 副腎皮質（束状帯及び網状帯）の好酸性変性 ・ 副腎皮質束状帯の空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少 ・ 副腎重量の減少（絶対・相対） ・ 副腎皮質束状帯の好酸性変性 ・ 副腎皮質束状帯の空胞化
1.5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、投与に関連したものと判断された。

⑤ 21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 21 日間反復経皮投与毒性試験が実施された。投与は湿らせたガーゼに載せた検体を毛刈りした背部皮膚に閉塞適用により適用（6 時間/日、7 日/週、21 日間）した。なお、対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群については投与期間終了後 14 日間の回復試験群を設けた。

各投与群において認められた毒性所見は表 25 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

皮膚刺激性の詳細観察において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の各群の 1～4 例に非常に軽度の紅斑及び痲癢、又は非常に軽度の浮腫が観察されたが、いずれの動物も 6 日以上持続することなく、投与開始後 13 日目以降は全例とも刺激性変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

体重変化において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重は試験期間を通して対照群よりも低値で推移したが、体重増加量は対照群と差はなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

血液学的検査において、投与 16-17 日に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH の減少、雌で好塩基球比率の増加が見られたが、ごく軽度又は背景データの範囲内の変動であったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

血液生化学検査において、投与 16-17 日に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で血糖値の減少及び総ビリルビン値の増加が見られたが、いずれも背景データ

の範囲であったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

臓器重量検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では副腎相対重量の増加が認められたが、背景データの範囲内であつた対照群の値が異常低値であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験においては、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 25 21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

（5）慢性毒性及び発がん性試験

フルルプリミドール原体について、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験が実施された。

また、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験で観察された毒性影響の可逆性を検討するため、ラット及びマウスを用いた 18 か月間反復経口投与毒性・6 か月間回復性試験が実施された。

① 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.5、7.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

30 mg/kg 体重/日投与群の雄では肝の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加が示されたことから、肝臓における薬物代謝酵素の弱い誘導作用と考えられた。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、中間検査時にはいくつかの検査項目に有意な変動がみられたが、投与終了時の検査では有意な変化は全く認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査において、投与終了時検査では 30 mg/kg 体重/日投与群の雄に総ビリルビンの減少及び ALP の増加、7.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に総タンパクの減少が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少又は減少傾向、副腎皮質の萎縮等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 7.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 26 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少 ・副腎相対重量の減少 ・副腎皮質の萎縮 ・副腎皮質束状帯の好酸性変化 ・副腎皮質束状帯の空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少傾向 ・副腎皮質の萎縮 ・副腎皮質束状帯の好酸性変化 ・副腎皮質束状帯の空胞化
7.0 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし
1.5 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

② 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験（ラット）

F344 ラット（一群雌雄各 60 匹、対照群は雌雄各 120 匹）を用いた混餌（原体：0、25、90、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	90	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.00	3.56	12.1	41.2
	雌	1.23	4.38	14.5	49.3

各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。また、1,000 ppm 投与群の雄に認められた肝細胞腺腫など腫瘍性病変の発現頻度は表 29 のとおりである。

300 ppm 以上の投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の p-ニトロソアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加が認められた。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、300 ppm 以上の投与群の雄で 24 ヶ月後を含む複数の検査時点で RBC の増加が認められたが、Hb、Ht 値が一致した時期に変動がみられず、また、MCV 及び MCH の変動も極めて軽度であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。また、1,000 ppm 投与群の雌雄で WBC の減少又は増加等が認められたが、偶発的な変化であり、毒性学的意義は低いと考え

られた。

血液生化学検査において、90 ppm の投与群の雄で観察されたコレステロールの減少は 10%以内と軽度であるため、毒性学的意義は低いと考えられた。300 ppm 以上の投与群の雌及び 1,000 ppm 投与群の雄でトリグリセリドの減少が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、その他の項目で観察された変化については、検査期間を通じて一貫した変化ではないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

臓器重量検査において、1000ppm 投与群の雄で、脾臓重量低下(絶対・相対)及び精巣の重量増加(絶対・相対)が観察された。脾臓については、同系統ラットに好発する脾臓原発の LGL 白血病が同群で減少したことに関連した低下であり、投与による減少とは考えられなかった。精巣については後述するように同群で精巣間細胞腫が増加したことに関連すると考えられた。雌で卵巣の絶対及び相対重量の増加が、1,000 ppm 投与群の雄で脳絶対重量の減少が、雌で脳相対重量の増加及び子宮の絶対及び相対重量の減少がみられたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

病理組織学的検査において、腫瘍性病変として Cochran-Armitage の傾向検定を行った結果、雄の肝細胞腺腫及び乳腺の線維腺腫及び精巣の間細胞腫の増加が認められた。これらの腫瘍性病変は本系統ラットに好発し、加齢とともに増加することが知られている。生存率を考慮した Peto の傾向検定を行った結果、300 ppm 以上の投与群の雄で生存率(約 80%)が対照群(約 50%)よりも高かったことから、これらは検体投与により誘発されたものではなく、生存率の増加に起因した増加であると考え、投与により増加したものではないと結論した。

(まとめ)

本試験において、300 ppm 以上の投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の好酸性変化等が認められたことから、無毒性量は雄で 90 ppm (3.56 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。

表 28 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び体重増加量の減少 ・ 摂餌量の減少 ・ 摂餌効率の低下 ・ 変異肝細胞巢 ・ 肝細胞の脂肪変性（重篤化） ・ 肝細胞の好酸性変化 ・ 甲状腺重量の増加（絶対・相対） ・ コレステロールの低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓重量の増加（絶対・相対） ・ 肝細胞の好酸性変化
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 変異肝細胞巢 ・ 肝細胞の好酸性変化 ・ 甲状腺重量の増加（絶対・相対） ・ コレステロールの低下 	・ 毒性所見なし
90 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
25 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

表 29 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験（ラット）で認められた腫瘍性病変及び担腫瘍動物数

性別	雄					雌				
	0	25	90	300	1,000	0	6	60	600	6,000
投与量 (ppm)	0	25	90	300	1,000	0	6	60	600	6,000
検査動物数	120	60	60	60	60	120	60	60	60	60
肝細胞腺腫	1	1	1	4	3	0	0	0	0	0
検査動物数	50	23	31	20	20	101	56	53	51	50
乳腺線維腫	0	1	0	1	2	20	9	15	8	6
検査動物数	120	60	60	60	60	—	—	—	—	—
精巣間細胞腫	77	46	32	55	47	—	—	—	—	—

③ 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（ラット）

ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験で観察された毒性影響の可逆性を検討するため、F344 ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000 ppm；平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 ヶ月間年間反復経口投与毒性試験及び 6 ヶ月間回復性試験が実施された。

表 30 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	43.1
	雌	51.7

各投与群において認められた毒性所見は表 31 のとおりである。また、雌の下垂体腺腫の発生頻度は表 32 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

体重測定において、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加量の増加又は減少が観察されたが、検査期間を通じて一貫した変化が見られなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、投与期間中の摂餌効率の低下も認められたが、回復試験で対照群と差がないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

病理組織学的検査において、変異肝細胞巣及び肝臓の脂肪性変化が認められたが、回復試験では対照群と差はないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

腫瘍性病変において、1,000 ppm 投与群の雌で投与期間及び回復期間終了時ともに下垂体腺腫の発生率が増加した(表 32)が、下垂体腫瘍は加齢の雌ラットに高頻度で観察される腫瘍であり、本試験(③)と同時に実施されたラットの 2 年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験 (②)では増加しておらず、さらに本試験で観察された発生率は背景データの範囲内であったことから、この下垂体腫瘍の増加は検体投与の影響ではなく偶発的であるとと考えられた。

（まとめ）

本試験において、1,000 ppm 投与群では体重、体重増加量及び摂餌量の減少が雄に、肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに肝臓の非腫瘍性病変が雌雄に認められたが、これらの変化は回復期間における検査では認められなかったことから、可逆的な影響であると考えられた。

表 31 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び体重増加量の減少 ・ 摂餌量の減少 ・ 肝臓重量の増加（絶対・相対）（回復性あり） ・ 変異肝細胞巣 ・ 肝臓の脂肪化（回復性あり） ・ 肝細胞の好酸性変化（回復性あり） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓重量の増加（絶対・相対）（回復性あり） ・ 肝臓の脂肪化（回復性あり） ・ 肝細胞の好酸性変化（回復性あり）

表 32 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験(ラット) で認められた雌の下
下垂体腺腫の発生率

	本試験③				同時に実施した慢性毒性/発がん性試験②	
	試験期間終了時		回復期間終了時			
投与量 (ppm)	0	1,000	0	1,000	0	1,000
検査動物数	31	33	29#	27#	120	60
下垂体腺腫	3 (10%)	10 (30%)	9 (31%)	16 (59%)	50 (42%)	19 (32%)

: 18 ヶ月間投与後 6 ヶ月間回復期間終了後に屠殺予定の動物について、回復期間前に死亡した対照群の 1 匹及び投与群の 3 匹は投与期間終了時屠殺動物として取り扱った。

④ 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、80 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	80	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.32	9.83	75.7
	雌	1.39	11.2	84.0

各投与群において認められた毒性所見は表 34 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、600 ppm 投与群の雄で Hb、RBC、Ht、MCV 及び MCH の増加は軽度であったことから、これらの所見は毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量検査において、80 ppm 以上の投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の減少がみられ、病理組織学的検査で腎臓の尿細管の空胞化の減少との関連性が考えられた。しかし、この病理組織学的変化は毒性症状を示すものではないことから、この腎臓の絶対及び相対重量の減少にも毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査において、全投与群の雄で肝細胞の結節性過形成が対照群に比べ多かったが、背景データの範囲内であったことから、本所見は検体投与の影響ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄：75.7 mg/kg 体重/日、雌：84.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。

表 34 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
80 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
10 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

⑤ 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（マウス）

マウスを用いた 2 年間発がん性試験で観察された毒性影響の可逆性を検討するため、B6C3F1 マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、600 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び 6 ヶ月間回復性試験が実施された。

表 35 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)	600	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	65.9
	雌	79.8

各投与群において認められた毒性所見は表 36 のとおりである。

(投与の影響ではあるが毒性ではないと考えられた所見)

臓器重量検査において、投与期間終了時に肝臓相対重量の増加が投与群の雄でみられたが、ごく軽度の変化であった。この肝肥大では肝障害性の変化は観察されないことから、毒性影響ではないと考えられた。

(毒性所見以外の所見)

体重変化において、投与期間中の体重増加量には雌雄ともに検体投与による影響は認められなかったが、回復期間において 600 ppm 投与群の雌に体重及び体重増加量の減少がみられた。しかし、これは加齢による数例の状態悪化が原因であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、変異肝細胞巢の頻度の増加が 600 ppm 投与群の雄で回復期間終了時に認められた。この所見は投与期間終了時には観察されず、マウスの 2 年間発がん性試験の背景データの範囲内であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他、検体投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変、腫瘍性病変はいずれも認められなかった。

(まとめ)

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄には検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。

表 36 18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

(6) 生殖発生毒性試験

フルルプリミドール原体について、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 1,000 ppm；平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代、F1 世代ともに交配は 2 回行い、親動物の交配成績は各世代 2 回の交配群、児動物は 2 回の交配におけるそれぞれの産児について検査した。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)			25	100	1,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	育成期	1.8	7.0	70.5
		雌	育成期	2.0	8.1	79.8
			授乳期 (分娩後 0-6 日)	2.1	8.5	72.0
			授乳期 (分娩後 7-13 日)	3.3	13.6	114.1
	F1 世代	雄	育成期	1.6	6.4	70.1
		雌	育成期	1.9	7.6	76.3
			授乳期 (分娩後 0-6 日)	1.9	7.9	50.8
			授乳期 (分娩後 7-13 日)	3.1	12.1	76.0

各投与群で認められた毒性所見は表 38 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

繁殖成績について、P 世代の雌では 1,000 ppm 投与群で腹当たりの出産児数の減少がみられたが、死産児が親に食べられたことによるものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、一般毒性については P 及び F1 世代ともに 100 ppm 投与群の雄には肝臓に病理組織所見が認められ、同群の雌には一般毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は P 及び F1 世代ともに雄で 25 ppm (P 世代：1.8 mg/kg 体重/日、F1 世代：1.6 mg/kg 体重/日)、P 世代の雌で 100 ppm (8.1 mg/kg 体重/日)、F1 世代の雌で 25 ppm (1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、児動物では、F1 及び F2 世代ともに影響は 1,000 ppm 投与群にのみ認められたことから、無毒性量は F1 及び F2 世代の雌雄いずれも 100 ppm (F1 世代：8.5 mg/kg 体重/日、F2 世代：7.9 mg/kg 体重/日) と考えられた。

生殖能に関しては、P 世代の雄には影響がみられず、P 世代の雌及び F1 世代の雌雄のいずれも 1,000 ppm 投与群にのみ影響（出産率、交尾率、妊娠率の低下など）が認められたことから、繁殖毒性の無毒性量は P 世代の雄が 1,000 ppm (70.5 mg/kg 体重/日)、雌が 100 ppm (8.1 mg/kg 体重/日)、F1 世代が雌雄ともに 100 ppm (雄：6.4 mg/kg 体重/日、雌：7.6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（育成期間） ・摂餌量及び摂餌効率の減少 ・肝臓相対重量の増加 ・肝細胞の小葉中心性肥大 ・肝細胞の空胞化 ・肝臓の脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・分娩直前の死亡例及び死産を伴う分娩遅延例に血性膣排泄物、蒼白の発生率増加 ・体重増加抑制（育成・妊娠期間）（妊娠期間は第 2 回交配群のみ） ・摂餌量及び摂餌効率の減少（哺育期間） ・摂餌量の減少（分娩後） ・肝臓相対重量の増加 ・出産率の低下（第 1 回交配群のみ） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（育成期間） ・摂餌量の減少（育成期間） ・肝臓絶対重量の減少 ・肝臓の脂肪化 ・交尾率の減少 ・妊娠率の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠期間）（第 1 産児のみ） ・摂餌量の減少（育成期間） ・肝臓相対重量の増加 ・交尾率の減少 ・性周期の変化（連続発情発生率の増加）
	100	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞の空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠期間）（第 1 産児のみ）
	25	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし
児動物	1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・腹当たりの出産児数の減少 ・出産時、哺育 1 及び 4 日での生存率の減少 ・哺育 7、14 及び 21 日での平均体重の減少 ・発育抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹当たりの出産児数の減少 ・出産時、哺育 1 及び 4 日での生存率の減少 ・哺育 7、14 及び 21 日での平均体重の減少 ・発育抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・出産時、哺育 4 日での生存率の減少（第 1 産児のみ） ・哺育 1 日での平均体重の減少（第 1 産児のみ） 	<ul style="list-style-type: none"> ・出産時、哺育 4 日での生存率の減少（第 1 産児のみ） ・哺育 1 日での平均体重の減少（第 1 産児のみ）
	100	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし
	25	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

② 催奇形性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2.5、10、45 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 39 のとおりである。

本試験において、母動物では 45 mg/kg 体重/日以上での投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められ、胎児では 45 mg/kg 体重/日以上での投与群で変異胎児発生率の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物、胎児のいずれも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 39 催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (2 例) ・ 子宮出血、血涙、脱毛、筋緊張低下、活動性低下の発生率の増加 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少 ・ 摂餌量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低値 (雌雄) ・ 矮小胎児発生率の増加 ・ 変異胎児発生率*の増加 ・ 胎児生存率の低下 ・ 胚死亡率の増加
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 変異胎児発生率*の増加
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
2.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし

*: 外表、内臓、骨格を合わせた変異胎児の腹ごとの発生率

③ 催奇形性試験（ウサギ）

Dutch Belted ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1.7、9.0 及び 45 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 40 のとおりである。

本試験において、母動物では 45 mg/kg 体重/日投与群で投与期間の前半に体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められ、胎児では検体投与による毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物に対しては 9 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 40 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
9.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
1.7 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、投与に関連したものと判断された。

(7) 遺伝毒性試験

フルルプリミドール原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、細菌を用いた DNA 修復試験、成熟ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、*in vivo* マウス小核試験及び *in vivo* 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が実施された。

本試験の結果は表 41 のとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、フルルプリミドール原体に遺伝毒性はないと考えられた。

表 41 フルルプリミドール原体の遺伝毒性試験結果概要

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
原体 (99%)	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~10,000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
原体 (100%)		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5 ~ 5,000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
原体 (96.0%)	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	1~175 µg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
原体 (100%)	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	37.5~500 µg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
原体 (99%)	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 株、M-45 株)	50~10,000 µg/disk (-S9-Mix)	陰性
原体 (96.0%)	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>)	成熟ラット肝初代培養細胞	0.5~1,000 nmol/mL	陰性
原体 (99.4%)	小核試験 (<i>in vivo</i>)	CD-1 マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,056 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
原体 (96.0%)	姉妹染色 分体交換 (SCE)試験 (<i>in vivo</i>)	チャイニーズハムスター骨 髄細胞 (1 群雌 3 匹)	50、100、200、300 mg/kg (単回腹腔内投与)	陰性

注)+/- S9-Mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

¹⁴C で標識したフルルプリミドールのラット及びサルを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルルプリミドールは比較的緩やかに吸収され、血中濃度は 5～10 時間でピークとなり、その後 31～42 時間の半減期で減衰した。また、経皮投与の場合、血中濃度は投与後 6 時間でピークとなり、ゆっくりと減衰した。体内吸収率は、経口投与では 80% 以上、経皮投与では 3～4% と経皮吸収性は低いことが示された。経口投与後、吸収された放射能は肝臓、腎臓、脂肪組織に比較的多く分布した。投与後 72 時間までに投与放射能の大部分が尿・糞中に排泄され、糞中よりも尿中により多く排泄された。また、投与放射能の約 30% が胆汁中に排泄され、糞中への排泄率と同等ないし上回る排泄率を示し、かつ、胆汁中には未変化のフルルプリミドールが検出されなかったことから、吸収され代謝を受けた代謝物が胆汁を経由して糞中へ排泄されると考えられた。投与後の血漿、尿、糞及び胆汁試料中に 12 種の代謝物が同定された。主要な代謝経路はイソプロピル基のメチル基の酸化、ピリミジン環の N-オキシド化及びイソプロピル基の脱離による代謝反応であると推定された。

各種毒性試験の結果から、フルルプリミドールの反復投与による影響は、ラット及びマウスでは主に肝臓に、イヌでは副腎に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。繁殖への影響として、交尾率の低下及び性周期の変化が F1 世代に、また、児動物の生存率の低下及び発育抑制が F1、F2 世代に認められた。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 42 に示す。

表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量（最小毒 性量） (mg/kg 体重/日)
ラット	90 日間反復経口 投与毒性試験	雄：19.6 (65.7) 雌：24.5 (77.8) 雄：体重増加抑制、摂餌量及び摂餌効率の減少、 WBC の増加 雌： WBC の増加	US EPA* 雄/雌：1.68/1.98 (6.04/7.13)
ラット	2 年間反復経口 投与毒性・発がん 性併合試験	雄：3.56 (12.1) 雌：14.5 (49.3) 雄：肝臓における変異肝細胞巣、肝細胞の好酸 性変化、甲状腺重量の増加（絶対・相対）、 コレステロールの低下 雌：肝臓重量の増加（絶対・相対）、肝細胞の 好酸性変化	US EPA 3.6 (12.1)
ラット	18 ヶ月間反復経 口投与毒性及び 6 か月間回復性 試験	雄：体重及び体重増加量の減少、摂餌量の減少、 肝臓重量の増加（絶対・相対）（回復性あり）、 変異肝細胞巣、肝臓の脂肪化（回復性あり）、 肝細胞の好酸性変化（回復性あり） 雌：肝臓重量の増加（絶対・相対）（回復性あり）、 肝臓の脂肪化、肝細胞の好酸性変化（回復 性あり）	

ラット	2 世代繁殖試験	<p>親動物 P 雄：1.8 (7.0) P 雌：8.1 (79.8) F1 雄：1.6 (6.4) F1 雌：1.9 (7.6)</p> <p>児動物 F1 雄：8.5 (72.0) F1 雌：8.5 (72.0) F2 雄：7.9 (50.8) F2 雌：7.9 (50.8)</p> <p>親動物 P 雄：肝細胞の空胞化 P 雌：分娩直前の死亡例及び死産を伴う分娩遅延例に血性膿排泄物、蒼白の発生率増加、体重増加抑制（育成・妊娠期間）、摂餌量及び摂餌効率の減少（哺育期間）、摂餌量の減少（分娩後）、肝臓相対重量の増加、出産率の低下（第 1 回交配群のみ） F1 雄：肝臓の脂肪化 F1 雌：体重増加抑制（妊娠期間）（第 1 産児のみ）</p> <p>児動物 F1 雄：腹当たりの出産児数の減少、出産時、哺育 1 及び 4 日での生存率の減少、哺育 7、14 及び 21 日での平均体重の減少、発育抑制 F1 雌：腹当たりの出産児数の減少、出産時、哺育 1 及び 4 日での生存率の減少、哺育 7、14 及び 21 日での平均体重の減少、発育抑制 F2 雄：出産時、哺育 4 日での生存率の減少、哺育 1 日での平均体重の減少（第 1 産児のみ） F2 雌：出産時、哺育 4 日での生存率の減少、哺育 1 日での平均体重の減少（第 1 産児のみ）</p> <p>（繁殖能に関する無毒性量） P 雄：70.5（－） P 雌：8.1 (79.8) F1 雄：6.4 (70.1) F1 雌：7.6 (76.3)</p>	<p>US EPA 親動物/全身毒性： 1.8 (7.3) 生殖毒性：7.3 (74)</p>
-----	----------	---	--

ラット	催奇形性試験	母動物：10 (45) 胎児：10 (45) 母動物：体重増加抑制、摂餌量の減少 胎児：変異胎児発生率の増加 (催奇形性は認められない)	US EPA 母動物：10 (45) 胎児：10 (45)
マウス	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：300(－) 雌：300(－) 雄：－ 雌：－	US EPA 15 (67.5)
マウス	2 年間発がん性試験	雄：75.7(－) 雌：84.0(－) 雄：－ 雌：－	US EPA 1.4 (10.5)
マウス	18 ヶ月間反復経口投与毒性及び 6 か月間回復性試験	雄：－ 雌：－	US EPA 雄：－ 雌：－
ウサギ	21 日間反復経皮投与毒性試験	雄：1,000(－) 雌：1,000(－) 雌雄：－	
ウサギ	催奇形性試験	母動物：9.0 (45) 胎児：45(－) 母動物：体重増加抑制、摂餌量の減少傾向 胎児：－ (催奇形性は認められない)	US EPA 母動物：9 (45) 胎児：45(－)
イヌ	90 日間反復経口投与毒性試験 (A) [※]	雄：－(2) 雌：－(2) 雄：副腎皮質脂肪化(1/4) 雌：副腎皮質脂肪化(1/4)	US EPA 2 (10)
イヌ	90 日間反復経口投与毒性試験 (B) [※]	雄：1.5 (30) 雌：1.5 (30) 雄：ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少、副腎重量の減少（絶対・相対）、副腎皮質の萎縮、副腎皮質（束状帯及び網状帯）の好酸性変性、副腎皮質束状帯の空胞化 雌：ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少、副腎重量の減少（絶対・相対）、副腎皮質束状帯の好酸性変性、副腎皮質束状帯の空胞化	US EPA 1.5 (30)

イヌ	1 年間反復経口 投与毒性試験	雄：7.0 (30) 雌：7.0 (30) 雄：ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少、副腎相対重量の減少、副腎皮質の萎縮、副腎皮質束状帯の好酸性変化、副腎皮質束状帯の空胞化 雌：ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度の減少傾向、副腎皮質の萎縮、副腎皮質束状帯の好酸性変化、副腎皮質束状帯の空胞化	US EPA 7 (30)
----	--------------------	--	------------------

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

*US EPA (United States Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS), Flurprimidol (CASRN 56425-91-3. <http://www.epa.gov/iris/subst/0383.htm>)

※：1 つ目の試験では無毒性量が得られなかったが、2 つを合わせてイヌの 90 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量を 1.5 mg/kg 体重/日とする。

各試験（ただし、最小毒性量が求められなかったものを除く。）で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量 1.5 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適当と考えられる。

以上の結果を踏まえ、フルルプリミドールに対する非食用農薬 ADI（案）を次のように評価する。

非食用農薬 ADI (案)	0.015 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験
動物種	イヌ
期間	90 日間
投与方法	強制経口投与
無毒性量	1.5 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
米国	US EPA (1990)	RfD	0.02 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：1.8 mg/kg 体重/日 最小毒性量：7.3 mg/kg 体重/日 ラット 2 世代繁殖毒性試験 安全係数：100

<別紙 1> 代謝物略称

記号	由来	名称
代謝物 A	動物	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=N-オキシド
代謝物 B	動物	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-1,3-ジオール [代謝物 C のジアステレオマー]
代謝物 C	動物	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-1,3-ジオール [代謝物 B のジアステレオマー]
代謝物 D	動物	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-1,3-ジオール=N-オキシド [代謝物 E のジアステレオマー]
代謝物 E	動物	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-1,3-ジオール=N-オキシド [代謝物 D のジアステレオマー]
代謝物 F	動物	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-1,2-ジオール=N-オキシド
代謝物 G	動物	3-ヒドロキシ-2-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸 [代謝物 H のジアステレオマー]
代謝物 H	動物	3-ヒドロキシ-2-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸 [代謝物 G のジアステレオマー]
代謝物 I	動物	ピリミジン-5-イル[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタノール
代謝物 J	動物	2-メチル-1-(1 <i>H</i> ピラゾール-4-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
代謝物 K	動物	6-ヒドロキシ-5-{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}カルボニル}ピリミジン-4(3 <i>H</i>)-オン
代謝物 L(1)	動物	4-{2-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパ-1-エン-1-イル}-3 <i>H</i> ピラゾール-3-オール
代謝物 L(2)	動物	4-{2-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパ-1-エン-1-イル}-1 <i>H</i> ピラゾール-1-オール
代謝物 M	水中光分解	5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン
代謝物 N	水中光分解	[3-(プロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル](ピリミジン-5-イル)メタノン
代謝物 O	水中光分解	[(プロパン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル](ピリミジン-5-イル)メタノン [代謝物 N の構造異性体]
代謝物 P	土壌	4-{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}カルボニル}-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> -ピラゾール-3-オン

＜別紙 2＞ 検査値等略称

略称	名称
ACTH	副腎皮質ホルモン
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	血漿中最高濃度
DT ₅₀	消失半減期
GLP	Good Laboratory Practice
Hb	ヘモグロビン
HOBI-GT	4-ヒドロキシビフェニル-グルクロン酸転移酵素
Ht	ヘマトクリット
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _F ^{ads} _{oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LogPow	オクタノール/水分配係数
LD ₅₀	50 %致死量
MCH	平均赤血球色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
NZW	New Zealand White
RBC	赤血球数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RfD	参照用量
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	血漿中最高濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数