

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。

No. \_\_\_\_\_

# 農 薬 抄 録

## フルルプリミドール (植物成長調整剤)

(作成年月日)

平成25年10月21日改訂

(作成会社名) 日本農薬株式会社

目次

	頁
I 開発の経緯	a-4
II 物理的・化学的性状	a-5
III 生物活性	a-16
IV 適用及び使用上の注意事項	a-17
V 残留性	a-22
VI 有用動植物に及ぼす影響	a-24
VII 使用時安全上の注意、解毒法等	a-36
VIII 毒性	b-1
1 原体	b-8
(1) 急性毒性	b-8
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	b-15
(3) 皮膚感作性	b-21
(4) 急性神経毒性	b-25
(5) 急性遅発性神経毒性	b-27
(6) 90日間反復経口投与毒性	b-28
(7) 21日間反復経皮投与毒性	b-47
(8) 90日間反復吸入毒性	b-51
(9) 反復経口投与神経毒性	b-52
(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	b-54
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	b-55
(12) 繁殖性及び催奇形性	b-102
(13) 変異原性	b-117
(14) 生体機能影響	b-131
2 製剤	b-135
3 参考	b-160

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。

IX 動植物及び土壌等における代謝分解 .....	c-1
1 動物代謝 .....	c-9
2 土壌中動態 .....	c-43
3 水中動態 .....	c-49
4 土壌吸着性 .....	c-61
代謝分解のまとめ .....	c-70

## I 開発の経緯

米国イーライリリー社は1970年代初頭より園芸花卉類及び芝生の草丈抑制剤の開発に着手、

生物スクリーニングを実施した結果、(1)ジベレリンによる草丈伸長のみを抑制し、その他植物ホルモンの生理作用に拮抗せず(2)根部生育に影響なく、且つ、(3)芝生に安全な化合物フルルプリミドール(商品名:グリーンフィールド、試験コード番号EL-500)を見つけ出し、米国EPA(環境保護庁)登録に必要な各種資料の作成に着手した。2012年現在、米国においては芝及び樹木等に農薬登録がある(登録会社SePRO社)。

日本国内においては

50%水和剤を申請し、同剤の登録を平成元年に取得した。その他、1%粒剤が平成2年に、0.5%粒剤が平成23年に農薬登録を取得している。本剤は芝及び樹木等の植物成長調整剤である。

国内においては、2013年に水質汚濁に係る農薬登録保留基準の評価の際にその安全性が評価されており、非食用農薬ADI案として0.0015 mg/kg体重/日と設定された。

なお、国内におけるフルルプリミドール剤の農薬登録は、平成15年4月30日にダウ・ケミカル㈱から日本農薬㈱に承継された。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 和名：フルルプリミドール  
英名：flurprimidol (ISO名)
- 2) 別名 商品名：グリーンフィールド  
試験名：EL-500、72500

### 3) 化学名

MAFF

- 和名： 2-メチル-1-ヒ°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  
英名： 2-methyl-1-pyrimidin-5-yl-1-(4-trifluoromethoxyphenyl)propan-1-ol

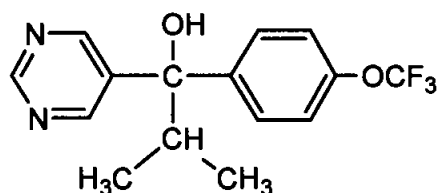
IUPAC

- 和名： (RS)-2-メチル-1-ヒ°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  
英名： (RS)-2-methyl-1-pyrimidin-5-yl-1-(4-trifluoromethoxyphenyl)propan-1-ol

CA

- 和名： α-(1-メチルエチル)-α-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-ヒ°リジ°ンメタノール  
英名： α-(1-methylethyl)-α-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-5-pyrimidinemethanol

### 4) 構造式



- 5) 分子式  $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$
- 6) 分子量 312.29
- 7) CAS NO. 56425-91-3

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. 有効成分の物理的・化学的性状

	和名	英名
一般名	フルルプリミドール	flurprimidol
化学名	2-メチル-1-ヒ°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	2-methyl-1-pyrimidin-5-yl-1-(4-trifluoromethoxyphenyl)propan-1-ol

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/GLP/報告年		
色調	類白色	官能法		
形状	結晶	官能法		
臭気	なし	官能法		
密度	1.34g/cm <sup>3</sup> (24℃)	OECD 109 比重びん法		
融点	93.5~97.0℃	OECD 102 毛細管法		
沸点	測定不能 (220℃付近から分解)	OECD 103 毛細管法		
蒸気圧	1.0x10 <sup>-4</sup> Pa (25℃)	蒸気圧天秤法		
解離定数 (Pka)	解離しない (22℃)	OECD 112 滴定法		
溶解度	水	114 mg/L (20℃、純水)	OECD 105 フラスコ法	
	有機溶媒	ヘキサン	1.26 g/L (20℃)	フラスコ法
		トルエン	144 g/L (20℃)	
		ジクロロメタン	1810 g/L (20℃)	
		アセトン	1530 g/L (20℃)	
		メタノール	1990 g/L (20℃)	
		酢酸エチル	1200 g/L (20℃)	
n-オクタノール・水分配係数 (log Pow)	3.34 (20℃)	OECD 107 フラスコ振とう法		
生物濃縮性	省略			
土壌吸着係数 K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> (K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>oc</sub> )	1.93~6.70 (25℃) (186~281)	OECD 106		
加水分解性	安定 (25℃、pH5、7、9)	加水分解動態試験		
水中光分解性	緩衝液 (pH 7)	半減期 1.74 時間 (約 500 μW/cm <sup>2</sup> 、28℃)*	水中光分解試験	
	自然水	半減期 7.2 日 (602.7W/m <sup>2</sup> 、300-800nm 以上、25℃)**	農水がイトライン	
安定性	対熱	410℃まで発熱比°クなし	DSC	
		220~280℃で分解	OECD 103 毛細管法	
スペクトル	UV、IR、MS、NMR ( <sup>1</sup> H、 <sup>13</sup> C) の各種スペクトルを次頁以降の図 1~4 に示す。	機器分析		

\*: 緯度 40°における夏の太陽光に換算した値。

光強度の測定波長について報告書に記載なく不明 (申請者注)。

\*\* : 東京 (北緯 35°) における春の太陽光に換算した値。

1) UV/VIS スペクトル

試験機関：

使用機器：Perkin Elmer 紫外可視分光光度計、Lambda 5 型、Perkin Elmer 社

使用溶媒：中性 メタノール

酸性 10% 1M HCl/メタノール

塩基性 10% 1M NaOH/メタノール

測定範囲：190-400 nm 及び 190-900 nm

結果：

溶媒	最大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
中性	204.8	19144
酸性	203.8	18032
塩基性	218.6	9137

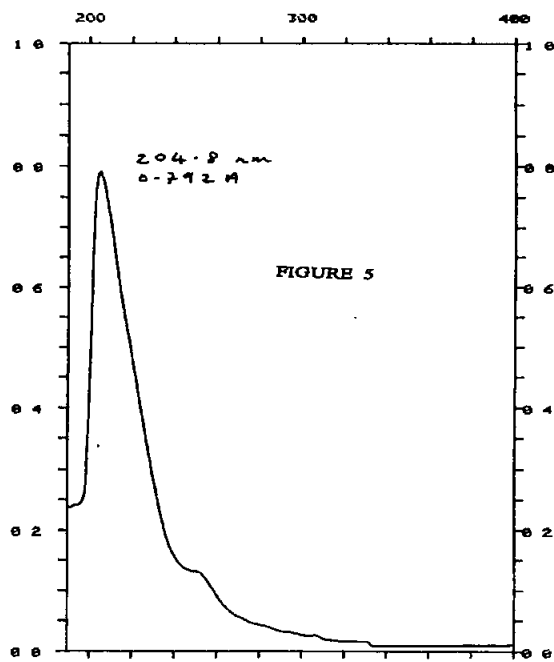


図 1-1. フルルプリミドール純品の中性条件下  
メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-400nm

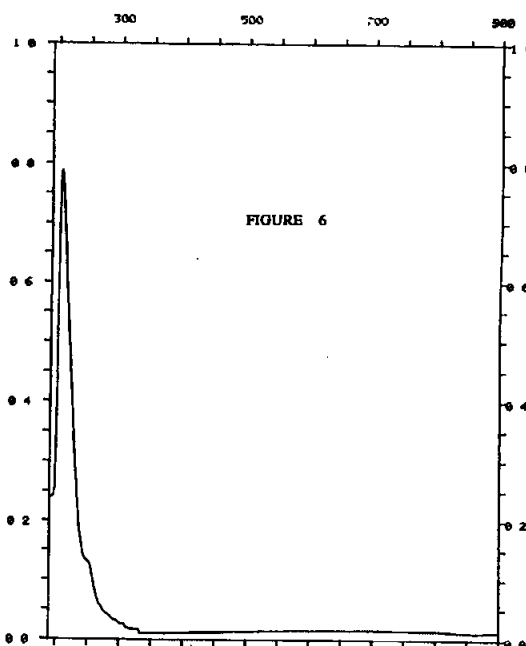


図 1-2. フルルプリミドール純品の中性条件下  
メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-900nm

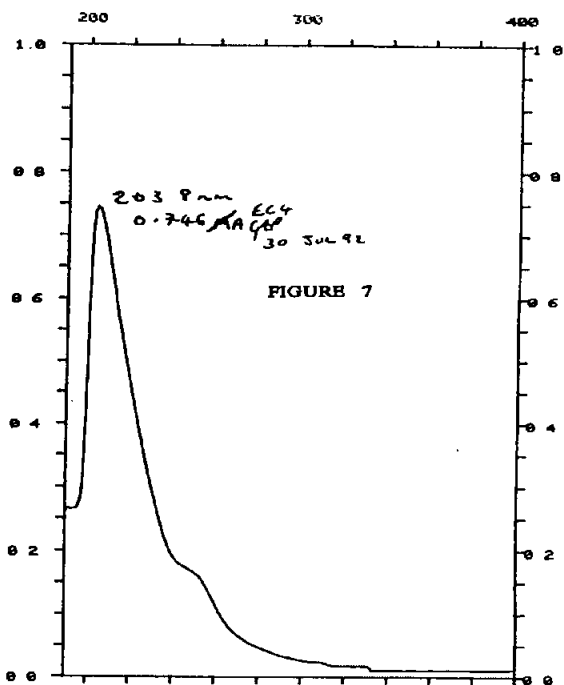


図 1-3. フルルプリミドール純品の酸性条件下  
メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-400nm

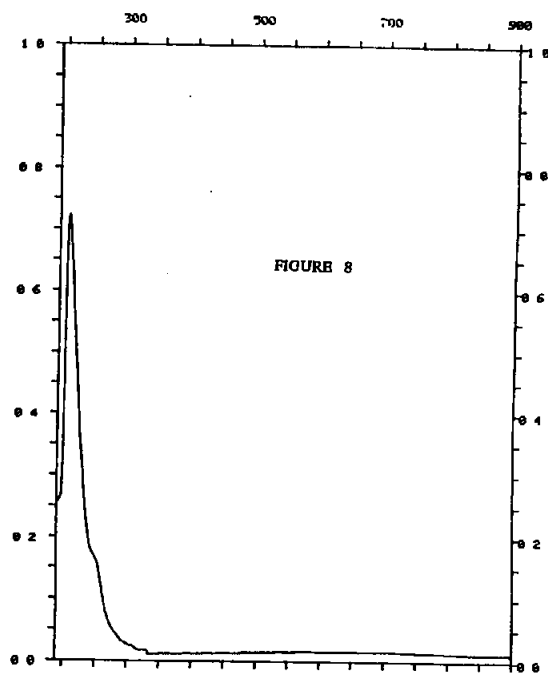


図 1-4. フルルプリミドール純品の酸性条件下  
メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-900nm

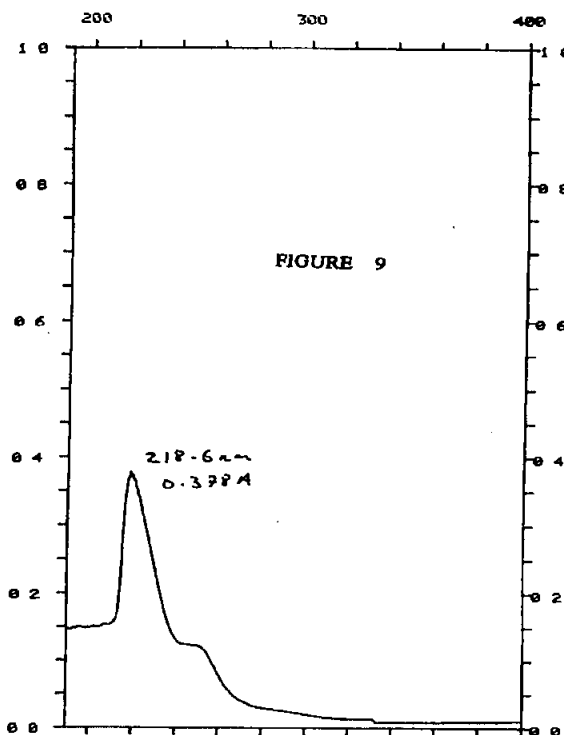


図 1-5. フルルプリミドール純品の塩基性条件  
下メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-400nm

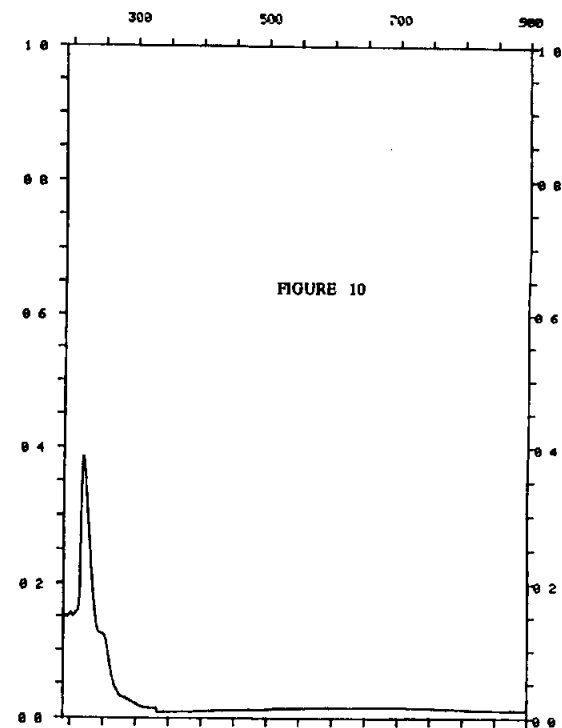


図 1-6. フルルプリミドール純品の塩基性条件  
下メタノール中 UV/VIS スペクトル  
測定波長：190-900nm



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) IR スペクトル

試験機関：

使用機器：Perkin Elmer Fourier Transform 赤外吸収装置、1760 型、Perkin Elmer 社

測定方法：KBr 錠剤法

測定範囲：400-4000  $\text{cm}^{-1}$

結果：

IRバンド	官能基
3273.0 $\text{cm}^{-1}$	O-H (アルコール)
3053.0 $\text{cm}^{-1}$	C-H (Ar) (芳香環)
2979.0 $\text{cm}^{-1}$	飽和 C-H
1597.0 $\text{cm}^{-1}$	C-C (芳香環)
1571.0 $\text{cm}^{-1}$	C-C (芳香環)
1509.0 $\text{cm}^{-1}$	C-C (芳香環)
1261.0 $\text{cm}^{-1}$	C-O (芳香環とアルキル基間のエーテル)
1350-1120 $\text{cm}^{-1}$	C-F ( $\text{CF}_3$ )
161.0 $\text{cm}^{-1}$	C-O (4級アルコール)

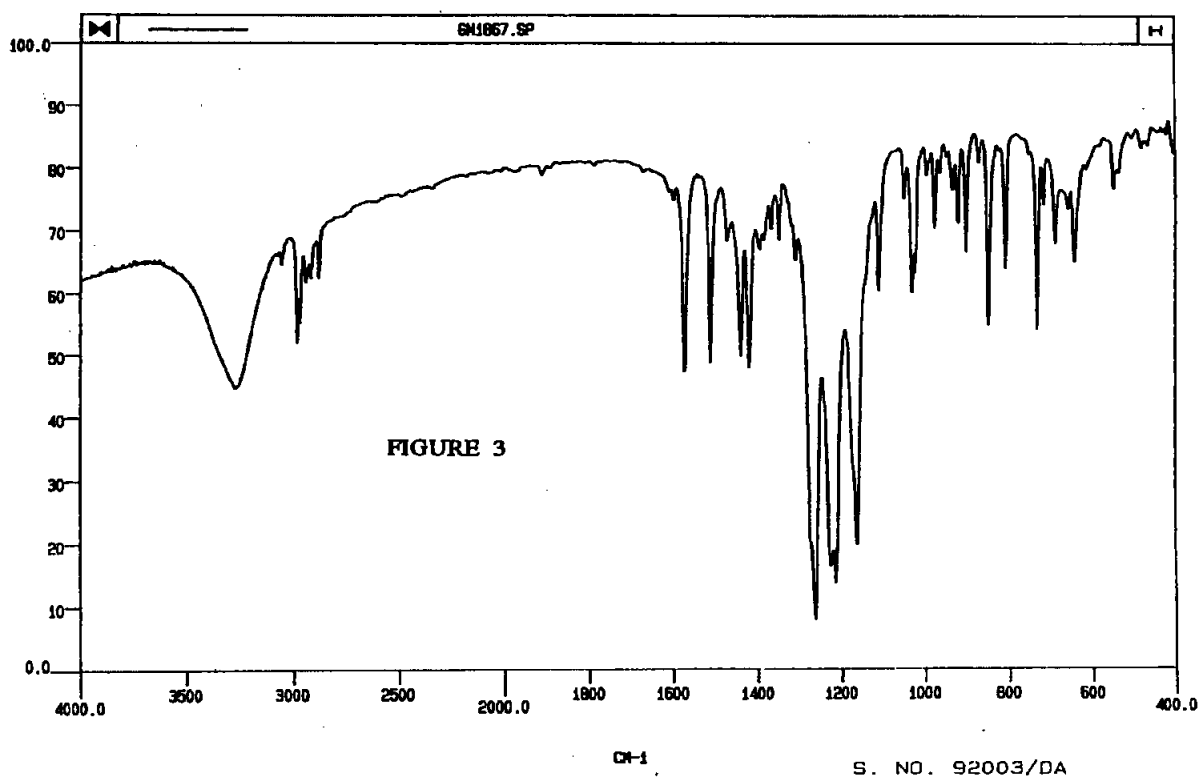


図2. フルルプリミドール純品のIRスペクトル

3) MS スペクトル

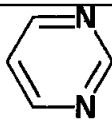
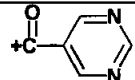
試験機関：

使用機器：Finnigan-MAT 3 重セクター 4 重極質量分析計、TSQ70 型、Finnigan-MAT 社  
 イオン化法：EI 法、CI 法（イオン化ガスとしてメタンを使用）

イオン化エネルギー：70eV

測定範囲：50-400 m/z

結果：

m/z	帰属
341	$[M+C_2H_5]^+$
313	$[M+H]^+$
269	M <sup>+</sup> から (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH が脱離したもの
227	M <sup>+</sup> から CF <sub>3</sub> O が開裂して生じたもの
189	m/z 269 から  が失われて生じたもの
107	

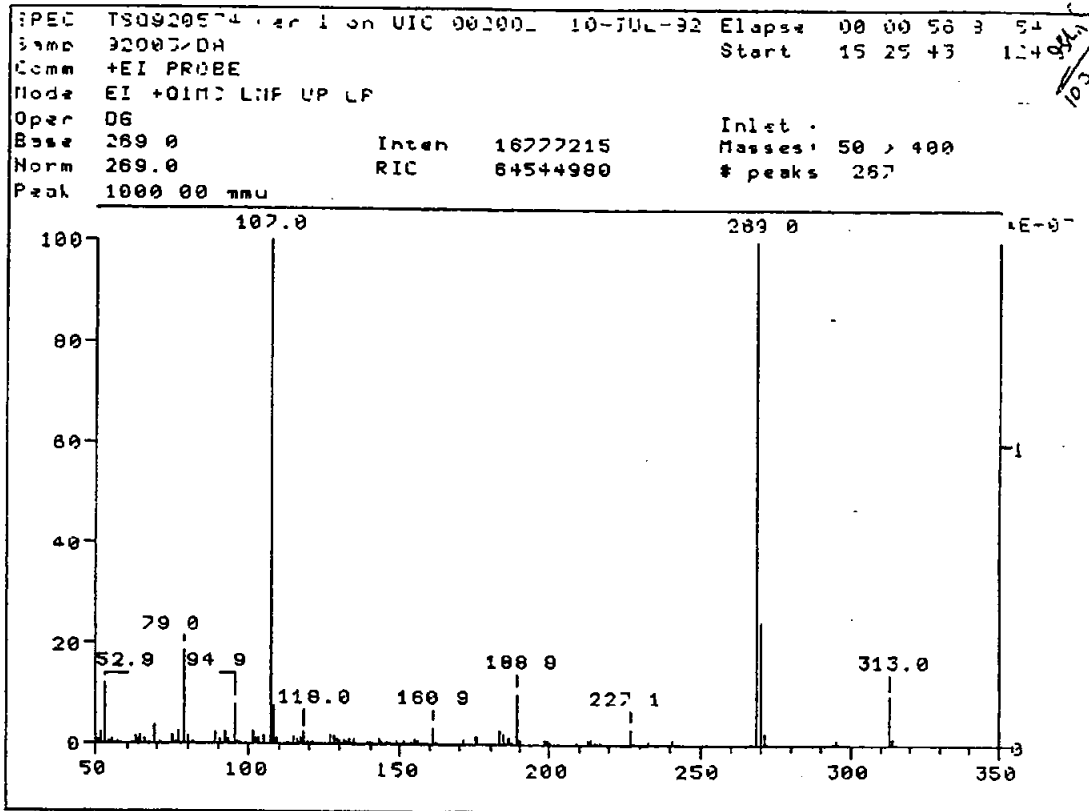


図 3-1. フルプリミドール純品の EI マスペクトル

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。

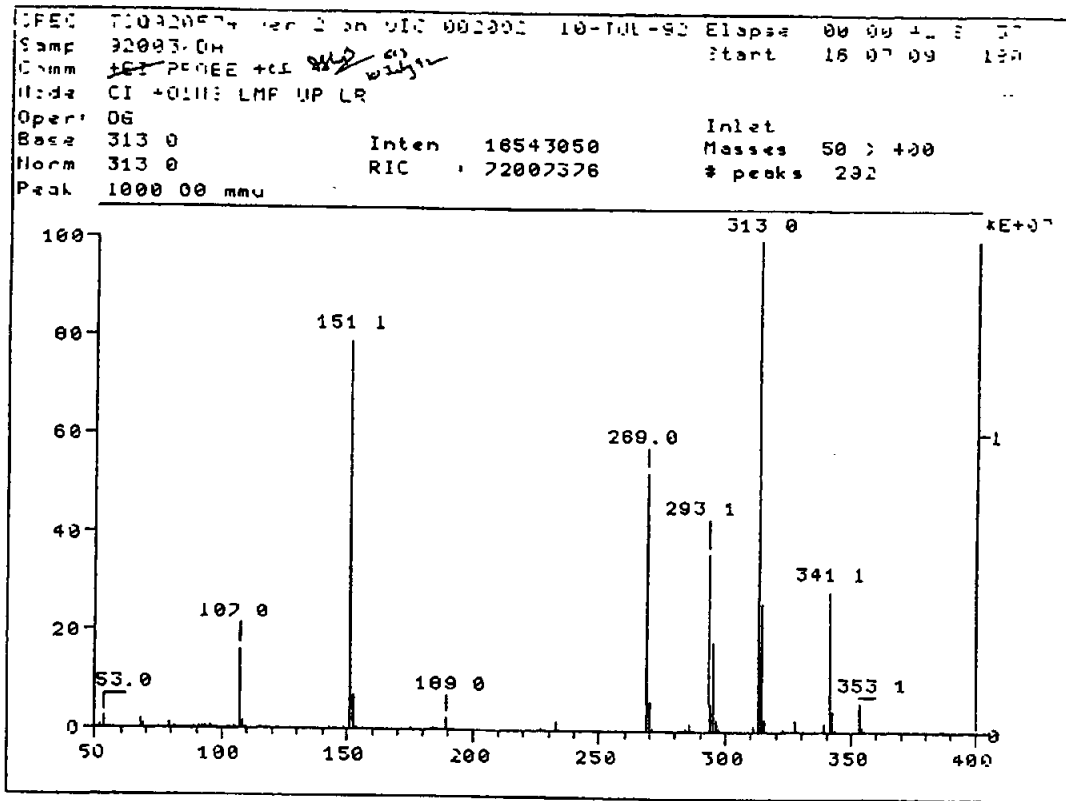


図 3-2. フルルプリミドール純品の CI マスペクトル

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) NMR スペクトル

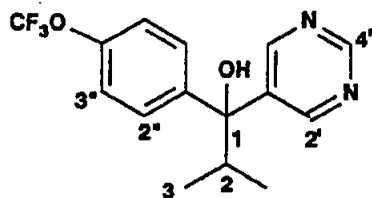
試験機関：

使用機器：Bruker 核磁気共鳴装置、AC250 型、Bruker Spectrospin 社

測定溶媒：CDCl<sub>3</sub>

内部標準：TMS

結 果：



Flurprimidol

<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR
9.01 (1H, H-4')	156.5 (d, C-4')
8.80 (2H, H-2')	154.6 (d, C-2')
7.52 (2H, d, H-2'')	148.2 (s)
7.19 (2H, d, H-3'')	143.6 (s)
3.0 (1H, br, OH)	139.4 (s)
2.84 (1H, sep, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.7Hz, H-2)	127.3 (d, C-2'')
0.92 (6H, d, <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.7Hz, H-3)	120.8 (d, C-3'')
	120.3 (q, <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 257Hz, OCF <sub>3</sub> )
	78.1 (s, C-1)
	35.0 (d, C-2)
	16.8 and 16.2 (q, C-3)

・<sup>1</sup>H-NMR で 2H は水素数 2 を表す。

・多重度の略号

s = singlet  
br = broad  
d = doublet  
t = triplet  
q = quartet  
m = multiplet  
sep = septet

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。

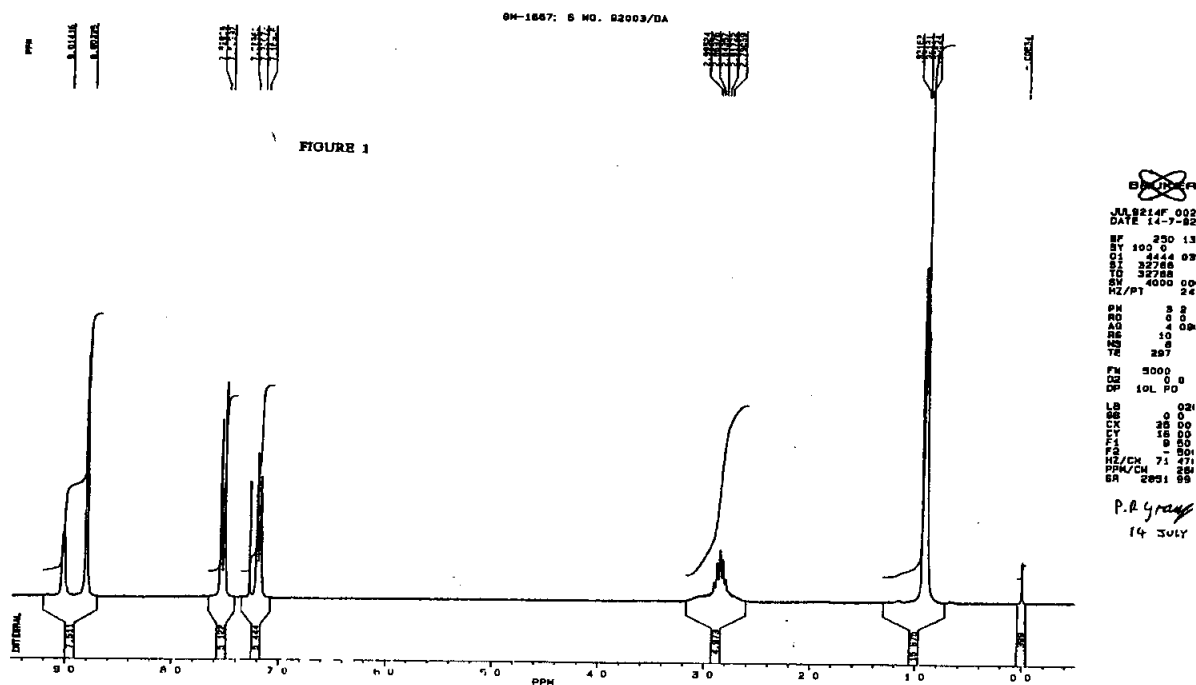


図 4-1. フルルプリミドール純品の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル

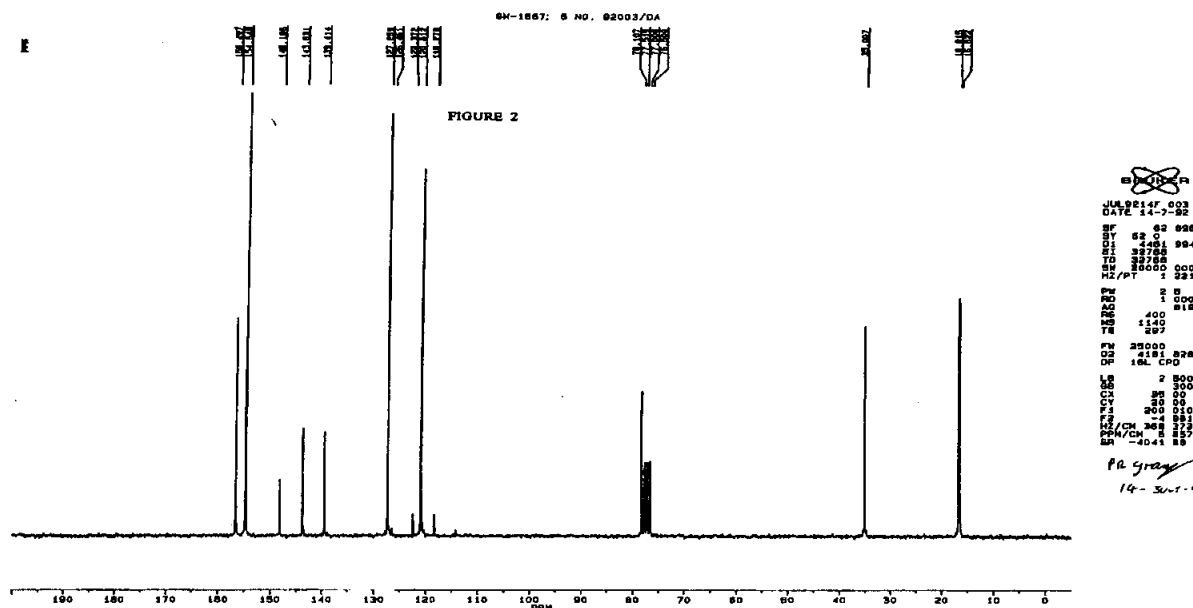
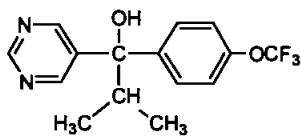


図 4-2. フルルプリミドール純品の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル

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. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	フルル プリミ ドール	2-メチル-1-ヒリジ ン-5-イル-1-(4-トリ フルオロメキシフェニル) プロパン-1-オール		$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$	312.29		
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4. 製剤の組成

##### 1) 1.0%粒剤 (グリーンフィールド粒剤)

フルルプリミドール : 1.0%

鉍物質等 : 99.0%

##### 2) 50.0%水和剤 (グリーンフィールド水和剤)

フルルプリミドール : 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤 等 : 50.0%

##### 3) 0.5%粒剤 (のびない君)

フルルプリミドール : 0.5%

鉍物質細粒等 : 99.5%

### Ⅲ 生物活性

#### 1. 活性の範囲

フルルプリミドール(商品名:グリーンフィールド)は植物ホルモンの一種であるジベレリンの生理作用に起因する多くの植物の草丈(節間)伸長を抑制する作用をもつ化合物で、現在までにイネ科作物(水稻、麦)、園芸用花卉類、芝生、雑草等の植物の草丈を抑制することが判明している。芝生草種については高麗芝、ティフトン、パヒアグラス等の暖地型芝、ベントグラス、ブルーグラス、ライグラス、フェスク等寒地型芝にその草丈抑制効果が認められる。なお本剤には、殺菌及び殺虫効果は認められない。

#### 2. 作用機構

フルルプリミドールの効果は、ジベレリン生合性阻害により植物の節間伸長のみを抑制すると考えられており、他の植物ホルモンの生理作用には拮抗しない。

#### 3. 作用特性と使用上の利点等

本剤は土壌処理型として最初の芝生用草丈抑制剤で、薬剤散布後、土壌中を下方移行し、植物の根部より吸収され体内を移行、効果を発揮し、このため、散布後の刈り込みによる薬剤の機械的損失等が少ないため、その効果は長く持続(30~90日程度)する特性を有している。また、処理時期の幅が広く必要な時いつでも処理できること、かつ処理植物の美観を損なわない等の特性をも併せて有している。これら諸特性は、生育期間が長く、その間2~5日おきに機械による刈り込みが必要でかつ美観の維持が要求されるゴルフ場における芝生の植生維持管理を可能にする。一般に本剤は芝生の刈り込み回数を減らす刈り込み軽減剤としての用途が主であるが、薬量、処理時期を選択することにより、危険が伴うゴルフ場斜面や高速道路法面の機械による刈り込みを全く不必要とする刈り込み代用剂的な利用もできる。また、本剤は芝生だけでなく雑草の草丈抑制にも高い効果を示すため、芝生の中に混在している各種の雑草を徐々に駆逐したり、逆に利用価値がないとされている雑草を新しいグランドカバー植物として有効に利用することも可能にする興味ある薬剤である。



#### IV 適用及び使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：グリーンフィールド粒剤（1.0%）

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルルプリミドールを含む農薬の総使用回数
日本芝	草丈の伸長抑制	10～20g/m <sup>2</sup>	生育初期～生育盛期	2回以内	全面均一散布	6回以内 (粒剤は2回以内)
西洋芝 (パーミュダグラス) 西洋芝(ハントグラス) 西洋芝(ブルグラス)		5～10g/m <sup>2</sup>				2回以内
樹木類		10～20 kg/10a				萌芽2週間前 又は新梢伸長開始 2週間前

作物名	適用場所	適用雑草名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	フルルプリミドールを含む農薬の総使用回数
樹木等	公園、庭園 堤とう 駐車場、 道路 運動場 宅地 のり面等	一年生 雑草 多年生 広葉雑草	雑草の伸長抑制	雑草発生前～発生始期	20～40 kg /10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面均一散布	3回以内

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). 種類：フルルプリミドール水和剤

名称：グリーンフィールド水和剤 (50.0%)

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルルプリミドールを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
日本芝	草丈の伸長抑制	0.2~0.4g/m <sup>2</sup>	250~300mL/m <sup>2</sup>	生育初期 ~ 生育盛期	2回以内	全面均一散布	6回以内 (粒剤は2回以内)
		0.025~0.075g/m <sup>2</sup>			6回以内		
西洋芝(バーミュダグラス) 西洋芝(ペンタグラス) 西洋芝(ブルグラス)		0.1~0.2g/m <sup>2</sup>			2回以内		2回以内

作物名	適用場所	適用雑草名	使用目的	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	フルルプリミドールを含む農薬の総使用回数
					薬量	希釈水量			
樹木等	公園、庭園、堤とう、駐車場、道路、運動場、宅地のり面等	一年生雑草及び多年生広葉雑草	雑草の伸長抑制	雑草発生前~発生始期	400~800g/10a	100~300L/10a	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面均一散布	3回以内

(3). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：のびない君 (0.5%)

作物名	適用場所	適用雑草名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	フルルプリミドールを含む農薬の総使用回数
樹木等	公園、庭園、堤とう、駐車場、道路、運動場、宅地のり面等	一年生雑草 多年生広葉雑草	雑草の伸長抑制	雑草発生前~発生始期	40~80g/m <sup>2</sup>	3回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面均一散布	3回以内

## 2. 使用上の注意事項

### (1). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：グリーンフィールド粒剤（1.0%）

- 1) 極端な乾燥条件での使用はさけること。また、本剤は土壌処理剤で、効果発現のため作物及び雑草の根域に達する必要があるため、散布後にかん水することが望ましい。かん水設備のない所では降雨前の散布が望ましい。但し、降雨後の再散布はしないこと。
- 2) 本剤を芝に使用する場合には次の注意を守ること。
  - ①本剤の使用により、葉の色や形が変化する等の症状がみられたり、不均一な草丈の抑制をもたらしたりする場合がありますので、まきむらのないよう均一に散布すること。
  - ②散布後効果発現までに日数を要するので、刈込直後に処理するか、効果発現まで通常どおりの刈込管理を行うこと。
  - ③ターフ形成前の芝には使用をさけること。
  - ④ゴルフ場においては、ラフ以外では使用しないこと。
- 3) 新梢伸長抑制による剪定軽減の目的で使用する場合には次の注意を守ること。
  - ①極端に樹勢や生育が旺盛な場合には、効果が不十分な場合がありますので注意すること。
  - ②樹勢や生育が劣っている場合や生理障害が出やすい条件では使用しないこと。
  - ③幼木では使用しないこと。
  - ④本剤の伸長抑制効果は、一般に使用量が多いほど効果が高くなる傾向があるので、希望する抑制効果に合わせて所定の範囲内で使用量を決めること。
  - ⑤本剤の施用により翌年まで効果が持続することがあるので、次年度の処理に際しては、その反応に応じて薬量を適宜調整すること。
  - ⑥本剤の連年施用により枝および葉の生育や開花等に影響を及ぼすおそれがあるので注意すること。
  - ⑦花木類では花蕾や枝葉の観賞用に影響することがあるので、本剤の使用には留意すること。
  - ⑧下記以外の樹木類の属する作物に対して本剤を初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けるか、自ら事前に薬効及び薬害を確認した上で使用すること。  
かいづかいぶき、しゃくなげ、ベニカナメモチ、つげ類、つつじ類
- 4) 本剤は対象作物以外の作物にも影響を及ぼすので、周辺作物にかからないように注意すること。
- 5) 本剤は他の作物を植え付ける予定のある土地では使用しないこと。また使用後の散布器具は十分洗浄すること。
- 6) 公園、堤とう等で使用する場合、特に以下のことに注意すること。
  - ①水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分注意すること。
  - ②散布器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、容器、空き袋等は環境に影響を与えないように適切に処理すること。
- 7) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤を初めて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。
- 8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には予備試験を行うか、または病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- (2). 種類：フルルプリミドール水和剤  
名称：グリーンフィールド水和剤 (50.0%)
- 1) 他剤との混用はさけること。
  - 2) 極端な乾燥条件下での使用はさけること。また本剤は土壌処理剤で、効果発現のため薬剤が作物及び雑草の根域に達する必要があるため、散布後にかん水することが望ましい。かん水設備のない所では降雨前の散布が望ましい。
  - 3) 本剤は対象外の周辺植物にも影響を及ぼすので、かからないように注意すること。
  - 4) 本剤は他の作物を植え付ける予定のある土地では使用しないこと。また使用後の散布器具類は十分洗浄すること。
  - 5) 本剤を芝に使用する場合は次の注意を守ること。
    - ①本剤の使用により、葉の色や形が変化する等の症状がみられたり、不均一な草丈抑制をもたらしたりする場合があるので、まきむらのないよう均一に散布すること。特に極端な傾斜地での使用に十分に注意すること。
    - ②本剤（及び本剤と同一の有効成分を含有する薬剤）の伸長抑制効果は、一般に使用量が多いほど効果が高くなる傾向にあるので、希望する抑制程度に合わせて所定の範囲内で使用量を決めること。  
また、2回以上使用する場合は、過剰な伸長抑制効果をさけるため、2回目以降の処理は効果が切れる時期に行うこと。
    - ③散布後効果発現までに日数を要するので、刈込直後に処理するか、効果発現まで通常どおりの刈込管理を行うこと。
    - ④ターフ形成前の芝生、生育が弱っている芝生、健全な芝生でも生理障害が出やすい条件の芝生には使用をさけること。
    - ⑤ ゴルフ場で使用する場合は次の注意を守ること。
      1. 日本芝で使用する場合は以下の注意を守ること。
        - 1) パッティンググリーンでは使用しないこと。
        - 2) フェアウェイ、ティーグラウンドでは、高薬量 (0.2~0.4g/m<sup>2</sup>) 散布はさけること。
        - 3) ラフでは、高薬量 (グリーンフィールド水和剤; 0.2~0.4g/m<sup>2</sup>、グリーンフィールド粒剤; 10~20g/m<sup>2</sup>、2回以内) もしくは低薬量 (0.025~0.075g/m<sup>2</sup>、6回以内) のいずれかの薬量のみで管理することが望ましい。
      2. 西洋芝 (パーミューダグラス、ベントグラス、ブルーグラス) で使用する場合は、ラフ以外では使用しないこと。
  - 6) 水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分に注意すること。
  - 7) 散布器具・容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器、空き袋等は環境に影響を与えないように適切に処理すること。
  - 8) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
  - 9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には予備試験を行うか、または病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3). 種類：フルルプリミドール水和剤

名称：のびない君 (0.5%)

- 1) 極端な乾燥条件での使用はさけること。また、本剤は土壌処理剤で、効果発現のため雑草の根域に達する必要があるため、散布後にかん水することが望ましい。かん水設備のない所では降雨前の散布が望ましい。但し、降雨後の再散布はしないこと。
- 2) 本剤は周辺の作物に影響を及ぼすので、かからないように注意すること。
- 3) 本剤は他の作物を植え付ける予定のある土地では使用しないこと。また使用後の散布器具は十分洗浄すること。
- 4) 公園、堤とう等で使用する場合、特に以下のことに注意すること。
  - ① 水源池、養殖池等に本剤が飛散、流入しないよう十分注意すること。
  - ② 散布器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、容器、空袋等は環境に影響を与えないように適切に処理すること。
- 5) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には予備試験を行うか、または病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

(1). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：グリーンフィールド粒剤 (1.0%)

この登録に係る使用方法では該当がない。

(2). 種類：フルルプリミドール水和剤

名称：グリーンフィールド水和剤 (50.0%)

この登録に係る使用方法では該当がない。

(3). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：のびない君 (0.5%)

水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

## V 残留性

### 1. 土壌残留試験

#### (1). 分析法の原理と操作概要

#### (2). 分析対象の化合物

親化合物 フルルプリミドール

化学名：2-メチル-1-ピリジノン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパノン-1-オール

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：312.29

#### (3). 残留試験結果

##### 1) 容器内試験

推定半減期：親化合物 沖積土 50日

火山灰土 80日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	分析結果 (mg/kg)		
		濃度	回数		最高値	平均値	
1	兵庫県農業試験場 (沖積土、埴壤土) 畑地  昭和57年度	標準 化合物  2mg/kg 30℃		0	-	< 0.01	< 0.01
				1	0	1.79	1.76
				1	14	1.45	1.44
				1	28	1.17	1.10
				1	63	0.77	0.77
				1	99	0.57	0.57
				1	126	0.48	0.48
				1	189	0.46	0.45
				1	273	0.44	0.42
	千葉県農業試験場 (火山灰土、壤土) 畑地  昭和57年度			0	-	< 0.01	< 0.01
				1	0	1.68	1.62
				1	14	1.41	1.38
				1	28	1.23	1.22
				1	63	0.93	0.93
				1	99	0.72	0.67
				1	126	0.73	0.70
				1	189	0.49	0.48
				1	273	0.40	0.36

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) 圃場試験

推定半減期：親化合物 洪積土 7日

火山灰土 100日

分析機関：

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	分析結果 (mg/kg)	
		濃度	回数		最高値	平均値
2	兵庫県フラワーセンター (洪積土、埴土) 畑地  昭和57年度	粒剤 (1%) 40kg/10a 散布	0	-	< 0.01	< 0.01
			1	0	4.93	4.64
			1	14	1.41	1.36
			1	28	0.85	0.84
			1	65	0.32	0.30
			1	120	0.16	0.16
			1	180	0.07	0.07
			1	286	0.10	0.10
			1	360	0.03	0.03
	千葉県農業試験場 (火山灰土、壤土) 畑地  昭和57年度	粒剤 (1%) 40kg/10a 散布	0	-	< 0.01	< 0.01
			1	0	4.87	4.82
			1	14	3.66	3.63
			1	28	5.53	5.47
			1	63	3.29	3.28
			1	121	3.21	3.17
			1	180	0.94	0.92
			1	277	0.70	0.68
			1	360	0.42	0.42

## VI 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	の一群当り 供試数	試験方法	試験水温	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値(mg/L) 〔( )内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	10	止水式	20.3～ 21.3℃	14.1*	14.1*	14.1*	14.1*		a-26
2	急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ	30	止水式	21.5～ 22℃	15.8 (15.2)	11.8 (11.3)	-	-		a-27
3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	バロスチヤン バー内培養	24.3～ 24.7℃	ErC <sub>50</sub> (0-72h): 4.26 ** EbC <sub>50</sub> (0-72h): 1.53 ** NOECr(0-72h): 0.28 ** NOECb(0-72h): 0.28 **					a-28
4	魚類急性 毒性試験 粒剤 (1.0%)	コイ	20	止水式	25± 0.5℃	1087	1087	1087	1087		a-29
5 GLP	急性遊泳 阻害試験 粒剤 (1.0%)	オオミジンコ	20	止水式	19.9～ 20.2℃	>1000	597	-	-		a-30
6 GLP	藻類生長 阻害試験 粒剤 (1.0%)	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 0.7×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培 養法	23± 2℃	ErC <sub>50</sub> (0-72h): >500 EbC <sub>50</sub> (0-72h): 142.5 NOECr(0-72h): 31.3 NOECb(0-72h): <15.6					a-31
7	魚類急性 毒性試験 水和剤 (50.0%)	コイ	20	止水式	25± 0.5℃	28.64	27.21	26.37	26.18		a-32
8 GLP	急性遊泳 阻害試験 水和剤 (50.0%)	オオミジンコ	20	止水式	20.4～ 20.7℃	53.8	35.3	-	-		a-33
9 GLP	藻類生長 阻害試験 水和剤 (50.0%)	緑藻 <i>Pseudo- kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培 養法	23± 2℃	ErC <sub>50</sub> (0-72h): 23.0 EbC <sub>50</sub> (0-72h): 16.9 NOECr(0-72h): 10 NOECb(0-72h): 10					a-34

\* ; 実測値に基づく EC<sub>50</sub>値、# ; 申請者が算出。



水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

被験物質： フルルプリミドール原体

供試生物： コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長：5.34±0.16 cm、体重：1.51±0.14 g

方 法： 被験物質を溶解助剤 (DMSO) で溶解し各種濃度の DMSO 溶液を調製し、それらを希釈水に添加攪拌して 3.0、4.5、6.7、10、15 及び 23 mg/L の試験液を調製した (DMSO の最終濃度は 0.1 mL/L)。対照区には希釈水を、助剤対照区には DMSO (0.1 mL/L) を添加した希釈水を使用した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状を暴露24、48、72及び96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 20.3～21.3℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.0、4.5、6.7、10、15、23	
	実測濃度 (平均)	2.0、3.0、4.5、6.7、10.1、19.6 *	
LC <sub>50</sub> (mg/L) **	24 h	14.1	
	48 h	14.1	
	72 h	14.1	
	96 h	14.1	
NOEC (mg/L) **	3.0		

\*：0～24 時間の平均、\*\*：平均実測濃度に基づく値。95%信頼限界は算出不能。

設定濃度 23 mg/L 区では、24 時間後には全個体が死亡し、それ以外の区では、死亡は認められなかった。対照区、助剤対照区、及び設定濃度 3.0 及び 4.5 mg/L 区では毒性症状は観察されなかった。設定濃度 6.7 mg/L 以上の区で体色黒化、運動量低下、横転又は回転が観察された。試験液中の被験物質の濃度は、試験開始時は 2.8、4.1、6.2、9.2、13.9、19.1 mg/L (設定濃度の 83～93%)、試験終了時は 1.4、2.1、3.2、4.7、7.1、20.2 mg/L (設定濃度の 45～88%) であった (20.2 mg/L は 24 時間後濃度)。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

被験物質： フルルプリミドール原体

供試生物： オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)

1 群各 30 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を蒸留水に溶解させ、6.2、8.0、10.0、12.5、16.0、20.0、25.0 mg/L の試験液を調製した。対照区には蒸留水を使用した。

試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 21.5～22℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	6.2、8.0、10.0、12.5、16.0、20.0、25.0	
	実測濃度 (平均) *	5.3、7.0、8.7、10.9、14.6、18.1、23.2	
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	15.8 (15.2) #	[15.1～16.6 (14.5～15.9) #]
	48 h	11.8 (11.3) #	[10.9～12.9 (10.5～12.4) #]
NOEC (mg/L)		6.2 (6.0) #	

\*申請者が算出。( ) #内は申請者が算出した有効成分換算値

対照区及び被験物質の設定濃度 6.2 mg/L 区では暴露期間中に毒性症状は観察されなかった。被験物質の 8.0 mg/L 以上の区で活動性低下又は不動が観察された。試験液中の被験物質の濃度は、試験開始時は 5.5、7.4、8.6、10.7、14.5、18.4、23.6 mg/L (設定濃度の 86～94%)、試験終了時は 5.2、6.7、8.9、11.1、14.7、17.8、22.9 mg/L (設定濃度の 84～92%) であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

被験物質： フルルプリミドール原体

供試生物： 緑藻 (学名\**Pseudokirchneriella subcapitata*)

(\*原報には旧学名の *Selenastrum capricornutum* と記載されている)

初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL

方 法： 被験物質をアセトンに溶解して試験原液を調製し、その試験原液をから藻類用栄養培地 (Woods Hole MBL 培地) に加えてよく攪拌し、0.1、1.0、10、55、70、85 及び 100 mg/L の試験液を調製した。無処理区及び助剤対照区を設け、助剤対照区にはアセトン (0.1 mL/L) を添加した培地を使用した。

試験は止水式で行った。試験液に緑藻を接種し、環境制御式グロースチャンバーで14日間培養した。細胞濃度を接種1、2、3、4、5、7、10及び14日後に測定した。培養は連続照明下 (照度：4304ルーメン/m<sup>2</sup>) で行った。

生長阻害の可逆性を検索するため、被験物質暴露後4日に各被験物質暴露区から培養物を一部採取し、緑藻を分離して被験物質を含まない藻類用栄養培地に細胞濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL となるように加え、引き続き14日間培養した。

培養温度： 24.3～24.7℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.1、1.0、10、55、70、85、100	
	実測濃度 (平均)	0.03、0.28、6.50、5.27、7.73、7.31、16.55	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*	0-72 h	4.26	[1.62-6.56]
EbC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*	0-72 h	1.53	[0.55-2.62]
NOECr (mg/L) *	0-72 h	0.28	
NOECb (mg/L) *	0-72 h	0.28	

\*：平均実測濃度に基づく値

試験液中のフルルプリミドール濃度は、試験開始時は 0.03、0.31、7.15、5.38、6.38、7.59、18.0 mg/L (設定濃度の 9～72%)、試験終了時は 0.03、0.24、5.85、5.16、9.08、7.03、15.1 mg/L (設定濃度の 8～59%) であった。

4) 魚類急性毒性試験

(資料4)

コイを用いた急性毒性試験

被験物質： 粒剤 (1.0%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 20 匹、体長：5.40±0.22 cm、体重：2.07±0.21 g

方 法： 被験物質を試験用水と一定の割合で混合して設定濃度 487、562、649、750、866、1000、1150 及び 1330 mg/L の試験液を調製した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状\*を暴露 5、24、48、72及び96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

\*申請者注：原報に症状観察結果の記載はない。

試験水温： 25±0.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	487、562、649、750、866、1000、1150、1330	
LC <sub>50</sub> (mg/L) *	24h	1087	
	48h	1087	
	72h	1087	
	96h	1087	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	750		

\*：設定濃度に基づく値 95%信頼限界は算出不能。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

被験物質： 粒剤 (1.0%)

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)  
 一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を希釈水と一定の割合で混合して設定濃度 31.3、62.5、125、250、500 及び 1000 mg/L の試験液を調製した。

試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 19.9~20.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	31.3、62.5、125、250、500、1000	
EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	>1000 [算出不能]	
	48 h	597 [444~920]	
NOEC (mg/L) *	62.5		

\*：設定濃度に基づく値

暴露開始 24 時間後ではいずれの濃度区でも遊泳阻害は観察されなかった。48 時間後では 125 mg/L 以上で遊泳阻害が観察された。

6) 藻類生長阻害試験

(資料6)

被験物質： 粒剤 (1.0%)

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

初期濃度  $0.7 \times 10^4$  cells/mL

方 法： 被験物質を OECD 培地と一定の割合で混合して設定濃度 15.6、31.3、62.5、125、250 及び 500 mg/L の試験液を調製した。濃度は予備試験に基づいて設定した。試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下 (照度：約 4,000 lux) で行った。

培養温度： 22.7~24.4 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	15.6、31.3、62.5、125、250、500	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*	0-72 h	>500	[算出不能]
EbC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*	0-72 h	142.5	[102.3~187.3]
NOECr (mg/L) *	0-72 h	31.3	
NOECb (mg/L) *		<15.6	

\*: 設定濃度に基づく値

7) 魚類急性毒性試験

(資料 7)

コイを用いた急性毒性試験

被験物質： 水和剤 (50.0%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 20 匹、体長：5.40±0.22 cm、体重：2.07±0.21 g

方 法： 被験物質を試験用水と一定の割合で混合して設定濃度 7.50、8.66、10.0、11.5、13.3、15.4、17.8、20.5、23.7、27.4、31.6、36.5 及び 42.2 mg/L の試験液を調製した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状\*を暴露 5、24、48、72及び96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

\*申請者注：原報に症状観察結果の記載はない。

試験水温： 25±0.5 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	7.50、8.66、10.0、11.5、13.3、15.4、17.8、20.5、23.7、27.4、31.6、36.5、42.2	
LC <sub>50</sub> (mg/L) *	24h	28.64	
	48h	27.21	
	72h	26.37	
	96h	26.18	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	17.8		

\*：設定濃度に基づく値。95%信頼限界は算出不能。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料8)

被験物質： 水和剤 (50.0%)

供試生物： オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)  
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を希釈水と一定の割合で混合して設定濃度 4.0、8.0、16.0、32.0、64.0 及び 128.0 mg/L の試験液を調製した。

試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 20.4～20.7℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	4.0、8.0、16.0、32.0、64.0、128.0	
EC <sub>50</sub> (mg/L) *	24 h	53.8	
	48 h	35.3	
NOEC (mg/L) *	8.0		

\*：設定濃度に基づく値。95%信頼限界は算出不能。

暴露開始24時間後では32.0 mg/L以上で、48時間後では16.0 mg/L以上で遊泳阻害が観察された。



9) 藻類生長阻害試験

(資料9)

被験物質： 水和剤 (50.0%)

供試生物： 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*\*)

(\*原報には旧名: *Selenastrum capricornutum* と記載)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法： 被験物質を OECD 培地と一定の割合で混合して設定濃度 5、10、20、40 及び 80 mg/L の試験液を調製した。濃度は予備試験に基づいて設定した。

試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下 (照度：約 4,000 lux) で行った。

培養温度： 23.0~24.6 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	5、10、20、40、80	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*		0-72 h	23.0 [20.4~25.9]
EbC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]*		0-72 h	16.9 [0.0~381.7]
NOECr (mg/L) *		0-72 h	10
NOECb (mg/L) *			10

\*：設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1). ミツバチ、蚕、天敵

No.	被験物質	供試生物	1群当りの供試数	方法及び結果	試験機関 (報告年)
1	水和剤 (50.0%)	セイヨウミ ツバチ	10頭 3連制	[混餌]ハチミツ水を用いて312.5、625、1250、2500倍希釈液(有効成分濃度1600、800、400、200ppm)を調製し、脱脂綿にしみこませて、働き蜂に摂取させた。48時間後に死亡を調査した。 48時間後に死亡率は、312.5倍(1600ppm)で13.7%、625倍(800ppm)で12.3%、1250(400ppm)及び2500倍(200ppm)では3.3%であった。	
2	原体	セイヨウミ ツバチ	10頭 3連制	[直接投与]検体のアセトン溶液を働き蜂の胸部背板に0.002、0.02又は0.2mg原体/頭の投与量で投与し、48時間後に死亡数を調査した。 48時間後に死亡率は、0.002mg原体/頭で14.4%、0.02mg原体/頭で9.1%、0.2mg原体/頭で13.3%であった。	
3	原体	カイコ (錦秋×鐘和) 4令幼虫	10頭 4連制	[混餌]人工飼料20g(直径60mm、厚さ5mm)に400g a.i./10a相当を散布処理し、風乾後、蚕4令幼虫(10頭)を放虫した。処理4日後以降の生存虫には無処理の飼料を与え引き続き飼育した。処理後1、4及び8日後に生存、異常及び死亡虫数を調査した。 処理区で4日後の異常+死亡率は80%であった。(対照区0%)。	
4	原体	ミヤコカブリ ダニ (成虫)	9~11頭 4連制	インゲン初生葉のリーフディスクにミヤコカブリダニ成虫(9~11頭)及び飼料としてナミハダニ(約50頭)を放虫し、400g a. i. /10a相当を散布処理後に風乾してバイオトロンに静置した。処理1及び3日後に生死を調査した。 処理区での3日後の死亡率は67%であった(対照区15%)。	
5	原体	タイリクヒ メハナカメ ムシ (成虫)	2頭 5連制	インゲン初生葉のリーフディスクにミカンキイロアザミウマ雌成虫(3頭)を産卵のため放虫し24時間後に除去した。接種5日後に幼虫を確認し400g a. i. /10a相当を散布処理した。風乾後、タイリクヒメハナカメムシ(2頭)を放虫し、処理3時間、1及び2日後に生死を調査した。 処理区での2日後の死亡率は0%であった(対照区10%)。	
6	原体	オオカマキリ (幼虫)	10頭 4連制	イネ幼苗を虫かごに入れオオカマキリ孵化幼虫(10頭)を放虫し400g a. i. /10a相当を散布処理した。風乾後、飼料としてトビイロウンカ成虫(100頭)を放虫したケースに虫かごと静置し1、2及び4日後に生死を調査した。 処理区での4日後の死亡率は10%であった(対照区3%)。	

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). 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当り の供 試数	投 与 方 法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性 試験 原体	コリンクス ラ	雌雄 各5	強制 経 口 投 与	0、 125、 250、 500、 1000、 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> >2000mg/kg  NOEL 125mg/kg	中毒症状として軟 便、嗜眠、るいそ うが観察された。一過 性の体重及び摂餌量 の減少がみられた。	
2	混餌投与毒性 試験 原体	マガモ	10	5 日 間 混 餌 投 与	0、 62、 200、 560、 1800、 5000 ppm	LC <sub>50</sub> >5000ppm NOEL 1800ppm	一過性の体重増加抑 制及び摂餌量の減少 がみられた。	
3	混餌投与毒性 試験 原体	コリンクス ラ	10	5 日 間 混 餌 投 与	0、 62、 200、 560、 1800、 5000 ppm	LC <sub>50</sub> >5000ppm NOEL 560ppm	中毒症状として嗜眠 が観察された。一過 性の体重増加抑制及 び摂餌量の減少がみ られた。	

(3). その他

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群 当り の供 試数	投 与 方 法	投 与 量	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1	14日間毒性 試験 原体	ミス	15	14 日 間 土 壌 混 入	0、 10、 100 ppm	LC <sub>50</sub> >100ppm  NOEL 100ppm	異常は観察されな かった。	

## Ⅶ 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

(1). 種類：フルルプリミドール粒剤

名称：グリーンフィールド粒剤（1.0%）

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- 4) 公園、堤とう等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- 5) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

(2). 種類：フルルプリミドール水和剤

名称：グリーンフィールド水和剤（50.0%）

- 1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。誤って飲みこんだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 粉末は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- 3) 粉末は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。また散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- 5) 公園、堤とう等で使用する場合は、小児や散布に関係のない者が作業現場に近づかないよう配慮するとともに居住者、通行人、家畜などに被害を及ぼさないよう注意を払うこと。また散布後にあっても、少なくともその当日は散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮すること。
- 6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

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). 種類：フルルプリミドール粒剤  
名称：のびない君 (0.50%)

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする事。
- 4) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも使用当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- 5) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

## 2. 解毒法及び治療法

なし

## 3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	経口	雄 781、977、1221、1526、1907、2384 雌 1221、1526、1907、2384、2980	雄 1413 雌 1875		b-8
T-2 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	経口	雄雌 0、560、700、900、1100 雌のみ 1400 を追加	雄 914 雌 709		b-9
T-3 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	経口	雄雌 638、721、815、921、1040、1175	雄 959 雌 920		b-10
T-4 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	経口	雄 0、300、365、450、560、700 雌 0、620、800、1000、1250	雄 602 雌 702		b-11
T-5 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	経皮	雄雌 1000、3000、5000	雄雌 >5000		b-12
T-6 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	吸入	雄雌 5.231 mg/L	雄雌 >5.231mg/L		b-13
T-7 (GLP)	急性毒性皮膚刺激性 (14日観察)	ウサギ	雄 5 雌 5	貼付	雄雌 500/匹	死亡なし 軽度刺激性		b-15
T-8 (GLP)	急性毒性及び皮膚刺激性 (14日観察)	ウサギ	雄 3 雌 3	経皮	雄雌 500	>500 軽度刺激性		b-17
	眼一次刺激性 (7日観察)	ウサギ	雄 3 雌 3	点眼	64 mg (0.1 mL) /眼	軽度刺激性		b-19
T-9 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 (惹起後 3日)	モルモット	雌 12 又は 6	感作: 貼付100% 惹起: 貼付100%		感作性なし		b-21
T-10 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 (惹起後 2日)	モルモット	雄雌各 10 又は 5	感作: 皮内10%、貼付50% 惹起: 貼付50%		感作性なし		b-23

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・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-11 (省略)	急性神経毒性							b-25	
T-12 (省略)	急性遅発性神経毒性							b-27	
T-13 (GLP)	90日間反復経口毒性 (1または2ヵ月回復期間)	ラット	雄 25 雌 25	飼料混入	ppm	雄	雌	雄雌とも 25 ppm 雄 1.62 雌 1.96	b-28
					25	1.62	1.96		
					90	5.80	7.04		
					300	19.60	24.05		
					1000	65.66	77.81		
T-14 (GLP)	90日間反復経口毒性	マウス	雄 15 雌 15	飼料混入	ppm	雄雌 (推定値)		雄雌 2000 ppm :300	b-34
					100	15			
					450	67.5			
					2000	300			
T-15 (GLP)	90日間反復経口毒性	イヌ	雄 4 雌 4	カプセル	雄雌 0、2、10、80		雄雌 < 2	b-37	
T-16 (GLP)	90日間反復経口毒性	イヌ	雄 4 雌 4	カプセル	雄雌 0、0.5、1.5、30		雄雌 1.5	b-42	
T-17 (GLP)	21日間反復経皮毒性 (14日間回復期間)	ウサギ	雄 5 雌 5	経皮	雄雌 0、500、1000		雄雌 1000 軽度刺激性	b-47	
T-18 (省略)	反復吸入毒性							b-51	
T-19 (省略)	反復経口投与神経毒性							b-52	
T-20 (省略)	28日間反復投与遅発性神経毒性							b-54	
T-21 (GLP)	2年間反復投与毒性/発がん性併合	ラット	第1試験 雄 30 雌 30 第2試験 雄 30 雌 30	飼料混入	第1試験と第2試験を併せて評価			雄 90ppm : 3.56 雌 300ppm : 14.48 発がん性 なし	b-55
					ppm	雄	雌		
					25	1.00	1.23		
					90	3.56	4.38		
					300	12.10	14.48		
					1000	41.23	49.32		

国)

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。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)			LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
					ppm	雄	雌			
T-22 (GLP)	18 ヶ月反復投与毒性 (回復期間 6 カ月)	ラット	主群 雄 30 雌 30 回復群 雄 30 雌 30	飼料混入	1000	43.1	51.7	毒性の可逆性を確認。発がん性なし		b-76
T-23 (GLP)	2 年間発がん性	マウス	第1試験 雄 30 雌 30 第2試験 雄 30 雌 30	飼料混入	第1試験と第2試験を併せて評価			雄雌 600ppm 雄 75.73 雌 83.99 発がん性なし		
					ppm	雄	雌			
					10	1.32	1.39			
					80	9.83	11.19			
					600	75.73	83.99			
T-24 (GLP)	18 カ月反復投与毒性	マウス	雄 30 雌 30	飼料混入	600	65.9	79.8	毒性影響及び発がん性なし		b-91
T-25 (GLP)	1 年反復投与毒性	イヌ	雄 4 雌 4	カプセル	雄雌 0、0.5、1.5、7.0、30			雄雌 7.0		b-95
T-26 (GLP)	繁殖毒性 2 世代	ラット	雄 25 雌 25	飼料混入	0、25、100、1000 ppm F0、F1 を併合した値 雄雌 0、1.8、7.3、74			親動物； 25ppm:1.8 繁殖性； 100ppm:7.3		b-102
T-27 (GLP)	催奇形性	ラット	雌 25	経口	0、2.5、10、45、200			母動物、胎児とも 10 催奇形性なし		b-109
T-28 (GLP)	催奇形性	ウサギ	雌 20	経口	0、1.7、9.0、45			母動物； 9.0 胎児；45 催奇形性なし		b-113
T-29	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌:TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538 大腸菌:WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S9+ とも 0、10、50、100、500、1000、2500、5000、10000 µg/plate			陰性		b-117
	変異原性 (Rec-assay)	枯草菌:H17、M45		<i>in vitro</i>	0、50、100、200、500、1000、2000、5000、10000 µg/disk			陰性		b-119
T-30 (GLP)	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌:TA100、TA1535、TA98、TA 1537 大腸菌:WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S9+ とも 0、312.5、625、1250、2500、5000 µg/plate			陰性		b-120



資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-31 (GLP)	染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-WBL)		<i>in vitro</i>	S9+ -とも 37.5、50、75、125、250、375、500 μg/mL	陰性		b-122	
T-32 (GLP)	姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター	雌 2~3	腹腔	0、50、100、200、300	陰性		b-125	
T-33 (GLP)	不定期 DNA 合成誘導	ラット肝初代培養細胞		<i>in vitro</i>	0、0.5、1、5、10、50、100、500、1000 nM	陰性		b-126	
T-34 (GLP)	前進突然変異	マウスリンパ腫培養細胞 (L5178YTK+/-)		<i>in vitro</i>	代謝活性化系+ -とも 0、1、25、50、75、100、125、150、175 μg/mL	陰性		b-127	
T-35 (GLP)	小核試験	マウス	雄 5 雌 5	経口	雄雌 1056mg/kg	陰性		b-129	
T-36	生体の機能に及ぼす影響	一般症状	マウス	雄 3 雌 3	腹腔内	0、62.5、125、250、500	125	b-131	
			ウサギ	雄 3	経口	0、78.1、313、1250、5000	313		
		中枢神経系	ヘキサバルブیتال睡眠	マウス	雄 10	腹腔内	0、7.8、31.3、125		7.8
			脳波	ウサギ	雄 3	経口	0、313、1250、5000		1250
			体温	ウサギ	雄 3	経口	0、313、1250、5000		313
			呼吸・循環器系	ウサギ	雄 3-4	経口	0、78.1、313、1250、5000		78.1
		自律神経系	モルモット 摘出輸精管		<i>in vitro</i>	0、5×10 <sup>-7</sup> 、5×10 <sup>-6</sup> g/mL	影響なし		
		消化器系	マウス	雄 10	腹腔内	0、7.8、31.3、125、500	31.3		
			モルモット 摘出回腸		<i>in vitro</i>	0、5×10 <sup>-7</sup> 、5×10 <sup>-6</sup> 、5×10 <sup>-5</sup> g/mL	5×10 <sup>-7</sup> g/mL		
		骨格筋	ラット摘出横隔膜		<i>in vitro</i>	0、5×10 <sup>-7</sup> 、5×10 <sup>-6</sup> 、5×10 <sup>-5</sup> g/mL	影響なし		
		血液	ウサギ	雄 3	経口	0、313、1250、5000	影響なし		
			ウサギ	雄 3	経口	0、313、1250、5000	影響なし		

2. 製剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FT-1 (GLP)	急性毒性 1%粒剤 (14日観察)	ラット	雄 5 雌 5	経口	雄 5000 雌 5000	雄>5000 雌>5000		b-135
	急性毒性 1%粒剤 (14日観察)	マウス	雄 5 雌 5	経口	雄 5000 雌 5000	雄>5000 雌>5000		b-136
	急性毒性 皮膚刺激性 1%粒剤 (14日観察)	ウサギ	雄 5 雌 5	経皮	雄雌 5000	雄>5000 雌>5000		b-137
						軽度刺激性		
	急性毒性 1%粒剤 (原体使用)# (14日観察)	ラット	雄 5 雌 5	吸入	実際濃度 4.68 mg/L	LC <sub>50</sub> >4.68 mg/L		b-139
眼刺激性 1%粒剤 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼 雄 3 雌 3	点眼	65 mg (0.1mL)/眼	中等度刺激性		b-141	
FT-2 (GLP)	皮膚感作性 1%粒剤 Buehler 法 (惹起後 3日)	モルモット	雌 15	経皮	感作 : 100% (50 mg) 惹起 : 100% (50 mg)	陰性		b-143
FT-3 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	経口	雄雌 1163, 1395, 1674, 2009, 2411, 2894, 3472, 4167 雌のみ 5000 を追加	雄 1698 雌 1972		b-145
FT-4 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	経口	雄 2009, 2411, 2894, 3472, 4167 雌 1163, 1395, 1674, 2009, 2411, 2894, 3472, 4167, 5000	雄 2371 雌 3020		b-146

#1%粒剤の急性吸入毒性試験は、製剤でのダスト発生が困難であったため、原体で実施された。

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。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FT-5 (GLP)	急性毒性、50%水和剤 (14日観察)	ラット	雄5 雌5	経口	雄雌 500、2000	雄雌 500 ~2000		b-147
	急性毒性、50%水和剤 (14日観察)	マウス	雄5 雌5	経口	雄雌 2000	雄雌 >2000		b-148
	急性毒性皮膚刺激性 50%水和剤 (14日観察)	ウサギ	雄5 雌5	経皮	雄雌 5000	雄雌 >5000		b-149
						軽度刺激性		b-150
	眼刺激性 50%水和剤 (7日観察)	ウサギ	雄5 雌3	点眼	雄雌 28 mg (0.1 mL) /眼	軽度刺激性		b-151
	急性毒性、50%水和剤 (14日観察)	ラット	雄10 雌10	吸入	雄雌 0.76、4.84 mg/L	雄: >4.84mg/L 雌: 約4.84mg/L		b-153
FT-6 (GLP)	皮膚刺激性 50%水和剤 (72時間観察)	ウサギ	雄6	経皮	625倍希釈液 0.5mL	刺激性なし		b-155
	眼一次刺激性 50%水和剤 (7日間観察)	ウサギ	洗眼 雄3 非洗眼 雄6	点眼	625倍希釈液 0.1 mL/眼	刺激性なし		b-157
FT-7 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 Buehler 法 (惹起後3日)	モルモット	雌12	経皮	感作: 100% (50 mg) 惹起: 100% (50 mg)	陰性		b-159

3. 参考

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
参考 1 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	皮下	雄 2009、2411、2894、3472、4167、5000、6000 雌 1674、2009、2411、2894、3472、4167、5000	雄 3443 雌 3296		b-161	
参考 2 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	腹腔	雄 288、346、415、498、597、717 雌 288、346、415、498、597、717	雄 437 雌 453		b-162	
参考 3 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	皮下	雄 701、750、803、859、919、983、1052、1126、1204 雌 750、803、859、919、983、1052、1126、1204	雄 953 雌 1019		b-163	
参考 4 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	腹腔	雄 238、274、315、362、416、479 雌 274、315、362、417、479、551	雄 343 雌 398		b-164	
参考 5 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	ラット	雄 10 雌 10	腹腔	雄 0、275、330、400、500 雌 0、300、365、450、560	雄 489 雌 390		b-165	
参考 6 (GLP)	急性毒性 (14日観察)	マウス	雄 10 雌 10	腹腔	雄 0、225、275、330、400 雌 0、300、330、365、400	雄 352 雌 364		b-166	
参考 7	散布者等における暴露量	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。							b-167

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-1)

検体の純度：

供試動物：Fischer (F344/DuCrj) 系ラット、5 週齢、

投与時体重：雄 110～133g、雌 92～108g 1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、以下の用量で単回強制経口投与した。  
投与前に絶食は行わなかった。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 1、3、6 時間後にその後は 1 日 2 回 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 781、977、1221、1526、1907、2384 雌 1221、1526、1907、2384、2980
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1413 (1241～1607) 雌 1875 (1670～2106)
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも投与後 1 日目から開始、 投与後 6 日目に終了
症状発現時間 及び消失時間	雌雄とも投与 1 時間後に発現、 投与 9 日後に消失
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 781 雌 1221

中毒症状としては、雌雄とも沈静、最低用量を除く投与群に流涙、四肢麻痺を伴う歩行困難、その後昏睡、外陰部の汚れ、立毛、鼻汁、削瘦、泡沫液吐出、眼瞼周囲の血様物付着、さらに一部の動物で眼球混濁、眼球突出、散瞳が観察され、投与 9 日目に消失した。死亡例の剖検では雄の全例に膀胱に尿のうっ滞が、雌雄の高用量群の少数例に肝の軽度腫大が認められた。生存動物の剖検では雄の高用量群の 2 例に肝の軽度腫大が認められた。生存例の 14 日目体重に投与の影響はみられなかった。

② ラットにおける急性経口投与毒性試験

(資料 T-2)

検体の純度：

供試動物：Fischer 344 系ラット、8～9 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与時体重(平均±SE)：雄 157±0.9g、雌 114±0.7g

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁して単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 7 時間は 1 時間毎に、その後は 1 日 1 回、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 0、560、700、900、1100 雌 0、560、700、900、1100、1400
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 914 (823～1013) 雌 709 (651～773)
死亡開始時間 及び終了時間	雄 投与 1 日後*に開始、6 日後に終了 雌 投与 1 時間後に開始、3 日後に終了
症状発現時間 及び消失時間	雄 投与 1 時間後に開始、12 日後に終了 雌 投与 1 時間後に開始、7 日後に終了
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 560 雌 560

\*投与当日を 0 日目として起算した。

中毒症状としては、雌雄ともに活動性の低下、嗜眠、昏睡、四肢脱力、血涙、着色鼻汁、運動失調が観察された。さらに雄で毛づくろいの減少が観察された。投与後 7 日目に雄で用量に関連した増体重抑制または体重減少がみられたが、14 日目の体重は全群とも投与前値より増加していた。

観察期間終了時に 700 mg/kg 以上の投与群で雌雄に会陰部の汚れ、雄に血涙、口及び鼻周囲の被毛湿潤が認められ、剖検では雄に腸管内の赤色物質充満、雌に肝の斑点が認められた。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 T-3)

検体の純度：

供試動物：ICR(Crj:CD-1)系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹

投与時体重：雄 24.3~33.3g、雌 21.0~27.8g 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁して単回強制経口投与した。投与前に絶食は行わなかった。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与直後、投与後1、3、6時間後にその後は1日2回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 638、721、815、921、1040、1175 雌 638、721、815、921、1040、1175
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 959 (864~1064) 雌 920 (852~994)
死亡開始時間 及び終了時間	雄 投与1日後開始、2日後終了 雌 投与1日後開始、3日後終了
症状発現時間 及び消失時間	雄雌とも 投与10数分後開始、3日後終了
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 638 雌 638

\*投与当日を0日目として起算した。

中毒症状としては、雌雄に、自発行動量の減少、立毛、歩行異常が認められ、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、雌雄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 T-4)

検体の純度：

供試動物：ICR系マウス、4～5週齢、1群雌雄各10匹

投与時体重：雄  $23 \pm 0.2$ g、雌  $22 \pm 0.1$ g

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て単回経口投与した。投与前に3時間以上絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。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 0、300、365、450、560、700 雌 0、620、800、1000、1250
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 602 (551～657) 雌 702 (642～768)
死亡開始時間 及び終了時間	雄 投与1日後開始、2日後終了 雌 投与6時間後開始、3日後終了
症状発現時間 及び消失時間	雄 投与1時間後開始、2日後終了 雌 投与1時間後開始、5日後終了
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 450 雌 —

中毒症状としては、行動の不活発化、嗜眠、昏睡、四肢脱力が観察された。さらに毛づくろいの不足、運動失調、雌に振戦が観察された。体重増加量は、雄の450 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560 mg/kg以上の投与群、雌の全投与群に、会陰部の汚れが観察された。また雌の800 mg/kg以上の投与群に、肺の赤色化が認められた。



⑤ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 5)

検体の純度 :

供試動物 : Fischer (F344/DuCrj) 系ラット、10 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与時体重 : 雄 235~266g、雌 151~165g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 経皮投与では検体を希釈せず背部中央に 24 時間適用した。

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	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌 1000、3000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 > 5000 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	雄 開始 1 時間、終了 1 日 雌 開始 1 時間、終了 1 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 5000 雌 5000

中毒症状としては、雌雄とも沈静が観察されたが、翌日には回復した。

体重に影響はみられなかった。

肉眼的病理検査では、異常所見は認められなかった。

⑥ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-6)

検体の純度：

供試動物： Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 10 匹

投与時 65～72 日齢、体重；雄 156～180g、雌 119～130 g

観察期間： 14 日間

暴露方法： 粉碎原体について、Wright 粉塵発生装置を用いてエアロゾル（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 個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)	5.28
実際濃度 (mg/L)	重量法 5.32 化学分析法 5.231
粒子径分布(%)*	
>21.00 (μm)	17.08
17.00～21.00	0.53
6.80～17.00	7.75
4.10～6.80	34.86
2.60～4.10	18.84
1.50～2.60	18.66
0.84～1.50	2.29
0.54～0.84	0
<0.54	0
空気力学的質量中位径 (μm)	6.31
呼吸可能な粒子 (<4.1 μm) の割合 (%)	39.79
チャンバー容積(L)	41
チャンパー内通気量(L/分)	60
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

\*1 回の重量法の測定値

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。

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後 1、3、5、7 および 14 日に測定した。観察終了時の全動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.23
LC50 (mg/L)	雄 > 5.23 雌 > 5.23
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	雄雌とも暴露直後に発現、 暴露 4 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 5.23 雌 5.23

中毒症状として、暴露終了直後に歩行失調、暴露約 1 時間後に活動性低下がみられたが、4 日後には消失した。体重に影響は認められなかった。肉眼的病理検査に検体投与による病変は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性及び急性経皮毒性試験

(資料 T-7)

検体の純度：

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、12～18 週齢、雌雄 5 匹、  
体重：雄 2.63～2.95kg、雌 2.55～2.85kg

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 5000 mg/kg の投与量で：湿らせたガーゼパッド\* (体表の約 10%) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、伸縮性包帯で固定して 24 時間暴露した。暴露終了後、皮膚に残った被験物質は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。暴露開始から 48 時間はウサギにカラーを装着して検体の経口摂取を防いだ。

\*申請者注；報告書には Damp gauze pad とのみ記載されている。

観察項目： 暴露終了後 14 日間、毎日適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize の方法に準じて採点した。また、毎日一般状態を観察し、観察期間終了時に全例を剖検した。暴露前、暴露後 7 及び 14 日目に体重も測定した。

結果：

〈皮膚刺激性〉 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。ごく軽度または軽度の紅斑および軽度の浮腫が 8 例に認められたが、暴露終了後 72 時間以内に全ての皮膚反応は消失した。以上のことから、検体の皮膚刺激性は軽度と考えられた。

〈急性経皮毒性〉 全例に死亡は認められず、一般状態の変化も認められなかった。剖検で検体投与に関連した変化は認められなかった。全例の体重増加は順調であり、本検体の急性毒性は弱く、雌雄とも LD<sub>50</sub> 値は 5000 mg/kg 以上と考えられた。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌とも 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雄雌とも死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	雄雌とも中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌とも 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌とも 5000

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。

動物 番号	項目	最高評点 ※	暴露後時間		
			1日	2日	3日*
雄1	紅斑・痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
雄2	紅斑・痂皮	4	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0
雄3	紅斑・痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
雄4	紅斑・痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
雄5	紅斑・痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
雌1	紅斑・痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
雌2	紅斑・痂皮	4	2	1	0
	浮腫	4	1	0	0
雌3	紅斑・痂皮	4	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0
雌4	紅斑・痂皮	4	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0
雌5	紅斑・痂皮	4	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	40	9	5	0
	浮腫	40	5	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.9	0.5	0
	浮腫	4	0.5	0	0

※判定基準の最高評点

\* 暴露後3日以降、皮膚の刺激性変化はいずれの動物にも観察されなかった。

② ウサギにおける急性経皮毒性、皮膚及び眼刺激性試験

(資料 T-8)

検体の純度：

1) 急性経皮毒性及び皮膚刺激性

供試動物 : New Zealand 白色種ウサギ、12~18 週齢、  
体重；雄 2.85~3.16 kg、雌 2.85~3.34 kg 雌雄各 3 匹

観察期間 : 14 日間観察

方 法 : 背部の被毛を刈り、3 匹には擦過傷をつけた。  
ガーゼパッドに 500 mg/kg に相当する量の検体をそのまま希釈せず塗布し、24 時間閉塞貼付した。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閉塞包帯除去後 1 時間目及びその後 14 日間観察した。  
貼付後 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）の有無等を、14 日間毎日、Draize の方法に準じて採点した。

結 果 :

〈急性経皮毒性〉

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄雌とも 500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌とも >500
死亡開始時間 及び終了時間	雄雌とも死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	雄雌とも中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌とも 500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌とも 500

試験期間中、死亡例及び中毒症状は認められず、雄 1 例では体重の増加はみられなかったがそれ以外の動物では順調に体重増加がみられた。

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。

〈皮膚一次刺激性〉

貼付後 2 日目に擦過皮膚の雌 1 例に非常に軽度の紅斑（採点 1）が認められたが、3 日目には消失した。その他の例には刺激性変化はみられなかった。  
以上の結果から検体は軽度の皮膚刺激性を有すると判断される。

動物 番号	擦過傷 の有無	項目	最高 評点※	暴露後時間		
				1 日	2 日	3 日*
雄 1	無	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雄 2	有	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雄 3	無	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雌 1	有	紅斑・痂皮	4	0	1	0
		浮腫	4	0	0	0
雌 2	無	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
雌 3	有	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
合計		紅斑・痂皮	24	0	1	0
		浮腫	24	0	0	0
平均		紅斑・痂皮	4	0	0.17	0
		浮腫	4	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

\* 暴露後 3 日以降、皮膚の刺激性変化はいずれの動物にも観察されなかった。

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。

2) 眼刺激性

供試動物 : New Zealand 白色種ウサギ (12~18 週齢)、  
体重 ; 雄 3.00~4.16 kg、雌 2.94~4.19 kg 雌雄各 3 匹

観察期間 : 7 日間観察

方 法 : 検体 64 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・検査項目 : 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 の方法に準じて採点した。処置後 24 及び 72 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表に示す。

	動物 番号	項目	最高 評点※	適用後時間(時間)				
				1	24	48	72*	
非 洗 眼 群	雄 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
	雄 2	角膜混濁	4	1(±)	0	0	0	
		虹彩	2	1(±)	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	雄 3	角膜混濁	4	1(±)	1(±)	0	0	
		虹彩	2	1(±)	1(±)	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	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	1(±)	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	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
合計	角膜混濁	24	<5	<1	0	0		
	虹彩	12	<4	<1	0	0		
	結膜	発赤	18	6	4	1	0	
		浮腫	24	6	1	0	0	
平均	角膜混濁	4	<0.83	<0.17	0	0		
	虹彩	2	<0.67	<0.17	0	0		
	結膜	発赤	3	1	0.67	0.17	0	
		浮腫	4	1	0.17	0	0	

(±)はスコア 0 と 1 の間の程度を示す。

\* 適用後 7 日にはいずれの個体でも刺激性変化は観察されなかった。



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。

適用後 1 時間目に角膜の混濁が 5 例に、軽度虹彩炎が 4 例に、軽度結膜炎が全例に観察されたが、これらの刺激性変化はすべて 72 時間後には消失した。

適用後 24 時間後のフルオレセインナトリウム染色に対して 1 例が陽性反応を示したが、この例も 72 時間後には陰性となった。

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原体はウサギの眼粘膜に対し軽度の刺激性があるものと判断される。

(3) 皮膚感作性

① モルモットにおける皮膚感作性試験(Buehler 法)

(資料 T-9)

検体の純度：

供試動物：Hartley 系白色モルモット (10~14 週齢、平均体重；350g)  
1 群雌 12 匹 (第 1 及び 3 群) 又は 1 群雌 6 匹 (第 2 及び 4 群)

観察期間：惹起後 3 日間

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刈毛し、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、貼付部位に残った検体を取り除いた。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 日間休薬した後、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、浮腫の有無を次表に従って採点した。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

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。

結果：観察された皮膚反応の採点を次表に示す。

群			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		
検体	感作	惹起		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	4	8	0	2	4	6	100	100	100
				0	2	9	1	0	2	9	1	1	4	7	0			
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

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、全例とも皮膚反応はみられなかった。

一方、陽性対照の DNCB では、3 回目の感作処置以降最終感作まで、全例に明らかな皮膚反応が観察され、惹起処置に対して陽性反応を示した。即ち、試験系の妥当性が確認された。

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原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

② モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 T-10)

検体の純度 :

供試動物 : Hartley 系白色モルモット (6~8 週齢)、体重 373~460 g

検体群 ; 雌雄各 10 匹、検体の刺激性対照群 ; 雌雄各 5 匹

観察期間 : 惹起後 2 日間

試験操作 : [Maximization 法]

検体をプロピレングリコール (PEG) に加えて投与液を調製した。

濃度設定の理由 ;

1. 皮内感作

投与前 24 時間に刈毛した動物の背頸部の各長軸方向に平行に 3 箇所皮内注射を行った。

注射部位あたりの投与液量は 0.1mL とした。

a) 検体群

第一注射部位(頭方) : フロイントの完全アジュバント (FCA) と精製水の 1:1 混液

第二注射部位(中央) : 検体の 10%PEG 液

第三注射部位(尾方) : PEG で調製した検体液と FCA と精製水の 1:1 混液との等量混合液(検体の最終濃度 10%)

b) 検体の刺激性対照群

対照群の動物は、検体群と同様に処理したが第二と第三注射部位の調製液には検体が含まれていなかった。

2. 貼付感作(皮内注射 1 週間後)

貼付部位は貼付感作 1 日前に刈毛、10%のラウリル硫酸ナトリウム 0.5mL を塗布した。翌日の皮内感作の 7 日後の貼付感作日にパッチ(4×2.5cm)を注射部位間及びその部位上に貼付し、閉塞性フィルムで覆い、伸縮性の包帯で皮膚に 48 時間固定した。パッチは次のように処理した。

a) 検体群 ; 50%検体 PEG 液 0.6mL

b) 検体の刺激性対照群 ; PEG 0.6mL

3. 貼付惹起(皮内注射 3 週間後)

惹起操作 1 日前に動物の左腹側部を刈毛した。皮内注射 3 週間後の惹起時に検体群と検体の刺激性対照群の左腹側部(尾方)に検体の 50%検体 PEG 液 0.03mL で湿らせた直径 1cm のパッチを貼付した。閉塞性フィルムで覆い、伸縮性の包帯で皮膚に 24 時間固定した。

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。

4. 反応の評価

惹起暴露終了後 24 及び 48 時間に処置部位の紅斑等皮膚反応について次の基準で肉眼的に評価した。

反応なし	0
かろうじて識別可能な紅斑	±
軽度の紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑	3

5. 一般観察

全試験期間を通じて 1 日 1 回臨床観察を行った。また体重を週 1 回測定した。

試験結果：結果の要約を次表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)	
				24 時間後				48 時間後				時間	
				皮膚反応評点				皮膚反応評点				24	48
				0	±	1	2	0	±	1	2		
検体群	皮内 10% 貼付 50%	貼付 50%	20	19	1	0	0	20	0	0	0	0	0
		貼付 10%	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
検体の刺激性 対照群	皮内 0% 貼付 0%	貼付 50%	10	10	0	0	0	10	0	0	0		
		貼付 10%	10	10	0	0	0	10	0	0	0		

検体群では、各感作及び惹起処置に対して、明白な皮膚反応はみられなかった。試験期間中、全群とも死亡例は認められず、体重増加が認められた。

以上のことから、フルルプリミドール原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

なお、本試験に近い時期に実施された既知感作陽性対照物質ヘキシルシンナムアルデヒドを用いた試験において、次表に示すとおり明らかな陽性反応が認められた。したがって、試験系の妥当性が確認された。

	感作濃度	惹起濃度	供試動物数	感作反応動物数				陽性率 (%)	
				24 時間後		48 時間後		時間	
				皮膚反応評点		皮膚反応評点		24	48
				0	1 以上	0	1 以上		
陽性対照群	皮内 30% 貼付 100%	100%	10	5	5	2	8	50	80
		50%	10	6	4	2	8	40	80
陽性対照に対する刺激性対照群	皮内 0% 貼付 0%	100%	10	10	0	10	0		
		50%	10	10	0	10	0		

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) 急性神経毒性  
急性神経毒性試験の省略理由

(資料 T-11)

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。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験の省略理由

(資料 T-12)



(6) 90日間反復経口投与毒性

① ラットにおける90日間混餌毒性試験及び1ヵ月または2ヵ月間回復試験

(資料 T-13)

検体の純度：

供試動物：Fischer 344系ラット、1群雌雄各25匹

投与開始時 5～6週齢、体重 雄60～94g、雌52～75g

3ヵ月間投与後各群雌雄15匹を屠殺。その後、残りの動物は基礎飼料を与え検体投与終了後1及び2ヵ月目に各群雌雄5匹ずつを屠殺した。

試験期間：投与期間；3ヵ月間 回復期間；1ヵ月間または2ヵ月間

投与方法：検体を0、25、90、300及び1000ppmの濃度で含有する飼料を、3ヵ月間毎日自由に摂取させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定根拠

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間、回復期間とも一般状態の異常及び死亡例は観察されなかった。

体重変化；投与期間、回復期間を通して週1回、全生存動物の体重を測定した。

1000ppm群雄で投与期間及び回復期間を通して対照群に比べ体重増加量の低値が認められた。また雄の25、90及び300ppm群及び雌の25、1000ppm群でも投与開始後1～8週目に体重増加量の低値がみられたが、これらの群では9週目以降は投与期間終了時まで対照群の値と差がないかあるいは多くの場合これを上回っており、投与との関連はないものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；投与期間、回復期間を通して週1回、全生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は1000ppm群雄で投与開始後6週目まで著明に減少し、その後対照群との差は縮まったものの投与期間終了時まで有意に低値で推移したままであった。雄

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。

90、300 ppm 群でも投与 3～7 週に摂餌量の有意な減少が認められ投与に関連した変化と考えられたが、毒性影響とは考えなかった。

雌では 25 ppm 群に投与開始から 3 週間、摂餌量の減少が認められたが、用量との関連性がなく、偶発的な変化と判断した。また雌の 1000ppm 群でも 3 週目のみに摂餌量が低下したが、一過性であり投与による毒性影響とは考えなかった。

食餌効率は雄の 90 ppm 以上の投与群及び雌 25、1000 ppm 群で投与期間の初期の週に減少、その後の投与期間及び回復期間中に増加が散見された。これらのうち雄の 1000ppm 群の変化は検体投与に関連した変化と考えられた。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中濃度から算出した平均検体摂取量を以下に示す。

投与量 (ppm)		25	90	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.62	5.80	19.60	65.66
	雌	1.96	7.04	24.05	77.81

血液学的検査；投与期間終了時、回復期間 1 ヶ月目及び 2 ヶ月目に屠殺した全動物を対象として剖検時に、心穿刺により採血し、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、赤血球の形態、白血球数(WBC)及び白血球分画、凝固時間を検査した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

性別	検査時期	投与期間終了時		回復期間 1 ヶ月目				回復期間 2 ヶ月目		
	投与群 (ppm)	300	1000	25	90	300	1000	90	300	1000
雄	RBC									
	Hb									
	Ht									
	MCV									
	MCH									
	MCHC									
	白血球数(WBC)									
	単球%									
雌	凝固時間									
	白血球数(WBC)									
	MCV									

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を 100 としたときの値。

投与期間終了時に雄の 300、1000 ppm 群でみられた RBC、Ht、WBC の上昇、MCH、MCHC の低下、雌 1000 ppm 群にみられた WBC の上昇はいずれも検体投与による影響と考えられたが、回復期間 1 ヶ月目には雄の RBC の増加と MCH の減少を除いて回復しており、2 ヶ月目にはこれらの検査項目にも回復が認められた。回復期間中にみられた単球、凝固時間、MCV の変動は、用量との関連性がないか、投与期間中には認められず毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査の試料の採血時に、同じ血液の血清を用いて、血糖 (Glu)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、総ビリルビン (T-Bil)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT) を検査した。ただし投与期間終了時の雄の総ビリルビンは過失により検査しなかった。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

性別	検査時期	投与期間終了時			回復期間			
					1 ヶ月目			2 ヶ月目
	投与群 (ppm)	90	300	1000	25	300	1000	1000
雄	Glu							
	BUN							
	Cre							
	ALP							
	ALT							
雌	Glu							
	BUN							
	ALP							

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.05、◇ : P<0.01

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を 100 としたときの値。

ALP の低下が雌雄の 1000ppm 群で認められ、投与に関連した変化と考えられた。それ以外の上記の変動はいずれも用量との関連性がないか、投与期間中には認められず毒性学的意義はないと考えられた。

肝の p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性測定 ; 投与期間終了時及び回復期間 1 ヶ月目に、各群雌雄 5 匹ずつを対象として、肝のホモジネート上澄液を調製し、p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性を調べた。

結果を以下に示す。投与期間終了時に 90 ppm 以上の雄及び 300 ppm 以上の雌に、対照群に比し統計学的に有意な (P<0.05) p-ニトロアニソール代謝速度の増加が用量に関連して認められた。なお、回復期間 1 ヶ月目には雌雄とも回復していた。この変動は肝代謝における適応性変化であると考えられた。

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。

検査時期	投与期間終了時			回復期間 1 ヶ月目		
投与群 (ppm)	90	300	1000	90	300	1000
雄						
雌						

Dunnett 検定 ↑ : P<0.05

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を 100 としたときの値。

臓器重量 ; それぞれの計画屠殺時に全動物を対象として、肝、腎、心、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾、精巣、卵巣、前立腺、子宮の重量を測定し、対体重比も算出した。

次頁に対照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を示す。

性別	検査時期		投与期間終了時				回復期間 1 ヶ月目			回復期間 2 ヶ月目		
	投与群 (ppm)		25	90	300	1000	25	300	1000	90	300	1000
雄	体重											
	肝	実重量										
		対体重比										
	腎	実重量										
		対体重比										
	心	実重量										
		対体重比										
	副腎	実重量										
		対体重比										
	脾	実重量										
		対体重比										
	精巣	実重量										
		対体重比										
	雌	体重										
肝		実重量										
		対体重比										
腎		実重量										
		対体重比										
心		実重量										
		対体重比										
卵巣		実重量										
		対体重比										
子宮		実重量										
		対体重比										

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を 100 としたときの値。

投与期間終了時に 1000 ppm 群雌雄に肝の実重量及び対体重比の増加がみられ、雄においては明らかな用量との関連性が認められた。また雌の 300ppm 以上で卵巣の実重量及び対体重比の増加、雌の 1000ppm 群で子宮の対体重比の減少にも用量との関連性がみられ、これらの変動は検体投与による影響と考えられたが、病理組織学的変化を伴わず、またいずれも回復期間 1 ヶ月目には回復していたことから、毒性影響とは考えなかった。投与期間終了時に 1000 ppm 群雄にみられた腎及び精巣の対体重比の増加は、同群雄の体重が対照群よりわずかではあるが低値であったことによるものであり、また各投与群雄の心、脾の実重量及び対体重比の変動は、対照群の雄 1 例(動物番号 No. 8)の心重量、脾臓重量がそれぞれ平均値の 61%(同群の平均 0.815g に対し 0.50g)及び 163%(同群の平均 0.558g に対し 0.91g)と大きく平均値から離れていたことによると考えられた。

回復期間中にみられた変動は投与期間終了時には認められていないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；それぞれの計画屠殺時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

対照群を含め全群に卵巣の嚢胞及び肥大、子宮の拡張、肝の結節、肺うっ血などが散見されたが、用量との関連性がなく、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査と同一の対象動物で、上記の重量測定臓器の他、肺、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、大脳、小脳、脳幹、下垂体、骨、骨髄、眼の病理組織学的検査を行った。

下表に主要な所見の発生数を示す。

検査時期		投与期間終了時					回復期間 1 ヶ月目					回復期間 2 ヶ月目			
投与群 (ppm)		0	25	90	300	1000	0	25	90	300	1000	0	25	90	1000
所見\検査動物数															
肝;小葉中心性 肝細胞肥大(軽度)	雄														
心;局所性炎症	雄														
	雌														
肺;リンパ球増生	雄														
	雌														
腎;多発性鈣化	雌														

Dunnett 検定の結果、有意差なし。

投与期間終了時に 1000 ppm 群雄にのみ、軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、回復期間 1 ヶ月目には回復していたことから毒性学的に重要な変化とは考えなかった。これ以外の所見はいずれも用量との関連性がなく、検体投与との関

連はないと考えられた。投与期間終了時の臓器重量の測定で変動のみられた子宮及び卵巣にも、検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

以上の結果、フルルプリミドール原体をラットに3カ月間飼料混入投与した場合、雄の300、1000 ppm群でのRBC、Ht、WBCの上昇、MCH、MCHCの低下、雌1000 ppm群でのWBCの上昇、300、1000 ppm群雌雄及び90 ppm群雄に肝のp-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加、1000 ppm群雌雄に肝の重量及び対体重比の増加、1000 ppm群雄に体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたことから、最大無作用量は25 ppm（雄1.62 mg/kg/日、雌1.96 mg/kg/日）と判断される。しかしこれらの所見はいずれも投与中止後1~2ヵ月目には回復しており、可逆的であると考えられた。

申請者注；本報告書では無毒性量（NOAEL）は記載されていないが、無毒性量についても25 ppm（雄1.62 mg/kg/日、雌1.96 mg/kg/日）と考える。

② マウスにおける 90 日間混餌毒性試験

(資料 T-14)

検体の純度：

試験動物 : B6C3F<sub>1</sub>系マウス、1 群雌雄各 15 匹  
投与開始時 5~6 週齢、体重 雄 15~20g、雌 13~22g

試験期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、100、450 及び 2000 ppm の濃度で含有する飼料を、3 ヶ月間毎日自由に摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡例は認められなかった。対照群を含む全群雌雄に脱毛が多く観察されたが、マウスでは脱毛はしばしばみられる所見であり、用量との関連性もないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

体重変化；週 1 回、全動物の体重を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；本試験では摂餌量を測定しなかった。1 日当たりの推定平均検体摂取量は、100、450 及び 2000 ppm 群で約 15、67.5 及び 300 mg/kg に相当すると推算された。

(申請者注；推定平均検体摂取量の根拠についての記載は報告書にない。)

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、心穿刺により採血し、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、MCV、MCH、MCHC、赤血球形態、白血球数(WBC)及び分画を検査した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	450	2000	100	450	2000
MCV							
白血球 分画	リンパ球						
	好中球						

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群を 100 としたときの値。

上記の変動は、いずれも軽度であるか、血液学的検査のその他の項目に変化が認められず毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALT を検査した。

雄に用量に関連して ALP の軽度の増加が認められ、2000 ppm 群では対照群に比し統計学的に有意 (113%、P < 0.05) であったが、雌では増加は認められず、軽度であったことから毒性学的に重要な変化とは考えなかった。これ以外の検査項目には、対照群と投与群の間に統計学的有意差はみられなかった。

肝の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性測定 ; 投与期間終了時に各群雌雄 5 匹ずつを対象として、資料 T-13 と同様の方法で肝の p-ニトロアニソール代謝速度を測定した。

2000 ppm 群雌雄に対照群に比し統計学的に有意な p-ニトロアニソール代謝速度の増加 (雄 135%、雌 134%、いずれも P < 0.05) がみられ、検体投与による影響と考えられた。

臓器重量 ; 投与期間終了時に全動物を対象として、肝、腎 (副腎を含む)、心、脾、精巣、子宮 (卵巣を含む) の重量を測定し、対体重比も算出した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた臓器を示す。

性別		雄			雌	
投与量(ppm)		100	450	2000	450	2000
体 重						
肝	実重量					
	対体重比					
腎 (副腎を含む)	実重量					
	対体重比					
子宮 (卵巣を含む)	実重量					
	対体重比					

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群を 100 としたときの値。



2000 ppm 群雌雄における肝の実重量及び対体重比の増加は、検体投与による影響と考えられた。2000 ppm 群雌にみられた腎（副腎を含む）の実重量及び対体重比の減少は、血液生化学的検査及び病理組織学的検査では対応する所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。雄の 450 ppm 以下の腎臓対体重比の低下は実重量の変化を伴わず、また 450 ppm 群の子宮（卵巣を含む）の実重量及び対体重比の増加は、2000ppm 群で同様の変化がないことから、いずれも偶発的なものであると考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

全動物とも、検体投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象して、上記の重量測定臓器の他、肺、胸腺、リンパ節、唾液腺、脾、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、甲状腺、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、大脳、小脳、脳幹、下垂体、骨、骨髄、眼の病理組織学的検査を行った。

認められた所見を以下に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	450	2000	100	450	2000
所見\検査動物数						
肝;小葉中心性肝細胞肥大						

統計検定未実施

2000 ppm 群の雄 13 例及び雌 4 例、450 ppm 群の雄 6 例に、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この所見は対照群及びその他の投与群にはみられず、検体投与による影響と考えられた。

これ以外の所見は全く認められなかった。

以上の結果、フルルプリミドール原体をマウスに 3 ヶ月間飼料混入投与した場合、2000 ppm 群雄に ALP の増加、同群雌雄に肝の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素の増加、肝の重量及び対体重比の増加、腎（副腎を含む）の実重量及び対体重比の減少がみられ、さらに 2000 ppm 群雌雄及び 450 ppm 群雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、最大無作用量は雄 100 ppm(約 15 mg/kg/日)、雌 450 ppm(約 67.5 mg/kg/日)と判断される。

申請者注；本報告書では無毒性量 (NOAEL) は記載されていないが、毒性学的に意味のある変化が認められなかったことから、無毒性量は雄雌とも 2000 ppm(約 300mg/kg/日)と考える。

③ イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-15)

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、投与開始時 4～5 ヶ月齢、体重；雄 6.4～9.3kg 雌 6.2～8.0kg

1 群雌雄各 4 匹

投与期間：

投与方法：検体をゼラチンカプセルに入れ 0、2、10 及び 80mg/kg の用量で 90 日間経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；投与前及び試験終了時を含め、全ての動物を観察した。

一般状態に検体投与に関連した影響は認められず、死亡例はなかった。

体重変化；投与開始時、及び試験期間中は 1 週間に 1 回体重を測定した。

検体投与に関連した体重変化への影響はなかった。

摂餌量；各動物の摂餌量を目視にて観察した。

投与の影響はみられなかった。

心電図；投与前、ならびに投与 2、4、8、13 週後の投与直前及び投与 2 時間後に記録した。

検体投与により心拍数、ならびに PR、QRS 及び QT 間隔に変化はみられなかった。また EKG パターンに心筋伝達系への影響はみられなかった。

血液学的検査；投与 3、2、1 週前、及び投与 5、9、13 週後に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球形態、血小板数、総白血球数、白血球百分率、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

剖検時に全動物の骨髓塗抹標本を作成し、顆粒球系細胞数と赤芽球系細胞数の比 (M:E 比) 及び形態学的細胞像を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		2	10	80	2	10	80
検査項目	検査時期*						
血小板数	-1週						
総白血球数	5週						
	9週						
	13週						
リンパ球数	-2週						
	9週						
	13週						
単球数	9週						
単球百分率	9週						
好酸球数	5週						
APTT	5週						

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 としたときの値。\*「-」は投与開始前を示す。

各群に認められた全ての統計学的有意差は、一過性的変化、もしくは投与量との関連を伴わない変化であった。したがって、有意差が認められたこれら変化に生物学的意義はなく、検体投与による影響ではないと考えられた。また、骨髓塗抹標本観察の結果、M:E 比及び形態学的細胞像に検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査時に採血して得た血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、グルコース (Glu)、コレステロール (Cho)、総タンパク質 (TP)、アルブミン (Alb)、総ビリルビン (T-Bil)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、カルシウム (Ca)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		2	10	80	2	10	80
検査項目	検査時期*						
AST	-2週						
	-1週						
	5週						
ALP	-1週						
尿素窒素	13週						

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。\*「-」は投与開始前を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体投与に関連した変化はみられなかった。最終検査時の BUN が全投与群の雌で増加したが、13 週時における対照群の平均値が異常に低かった(投与 1 週前、投与 5 及び 9 週の平均値が各々 10.2、11.6、10.4mg/dL に対し、8.9mg/dL) ことによるものであった。したがって、この変化は検体投与による影響ではないと判断された。

尿検査；投与 1 週前、投与 3、9 及び 13 週後に全動物を対象に以下の項目を検査した。

外観、pH、比重、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

検体投与に関連した変化は認められなかった。

p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性； 剖検時に全動物から肝臓の一部を採取した。緩衝液中で摩砕後、遠心分離して得られた上清に基質として p-ニトロアニソールを添加し、生成する p-ニトロフェノール(PNP)を測定して、p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性を調べた。

肝臓の p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	2	10	80	0	2	10	80
投与量 (mg/kg/日)								
p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性 (nmol PNP/mg protein/hour)								

Dunnett 検定 \* : p<0.05

10mg/kg 以上の群の雄、及び 80mg/kg 群の雌に検体投与に関連した肝臓の p-ニトロアニソール 0-脱メチル化酵素活性の有意な増加がみられた。

臓器重量；全動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、副腎、精巣、卵巣、脳

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	2	10	80	2	10	80
投与量 (mg/kg/日)						
体重						
肝臓						
副腎	対体重比					
	実重量					
	対体重比					

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

( )内の数値は有意差が認められなかったが参考のために記載した。

80mg/kg 群の雄で有意に、雌に有意ではないが副腎重量の減少が認められた、対体重比にも有意ではないが、投与量と関連した減少がみられた。肝臓の対体重比に有意な変化が散見されたが、投与量との関連がみられないことから、検体投与によるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 全動物の全身状態、体幹の開口部、外部及び内部組織について検査した。

副腎の小型化が 10 及び 80mg/kg 群の雄各 1 例に、ならびに精巢の小型化が 80mg/kg 群の雄 1 例に認められた。精巢の小型化は病理組織学的所見を伴わないことから、検体投与に関連したものとは考えられなかったが、副腎の小型化については病理組織学的所見が認められ、検体投与による変化と考えられた。

病理組織学的検査； 全動物を対象に、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

眼、皮膚、乳腺、リンパ節（腸間膜）、大動脈、唾液腺、骨、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、胆嚢、膀胱、精嚢、前立腺、精巢、卵巣、子宮、脳（大脳、小脳、脳幹）、下垂体及び肉眼的病変部位

認められた主な病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	80	0	2	10	80
臓器	所見/検査動物数								
下垂体	嚢胞								
甲状腺	C細胞過形成								
	脂肪浸潤								
精巢	巨細胞変化 軽微								
	巨細胞変化 軽度								
	精子形成低下								
前立腺	不活性化								
結腸	肉芽腫								
大動脈	線維症 軽度								
	鉍質沈着 軽度								

統計検定未実施

精巢に非常に軽度な精子形成の低下がみられ、精原細胞が巨細胞の塊の中に存在した。これらの動物に前立腺の不活性化もみられた。しかし、これらの所見はビーグル犬で時折認められる変化であり、他の雄の精巢が病理組織学的に正常であったことから、検体投与による直接的な影響によるものではないと考えた。その他にも病理所見が散見されたが、投与量との関連がなく、検体投与によるものではないと考えた。

これに対し次表に示す副腎に認められた変化は検体投与に関連する影響と考えられた。

副腎皮質にみられた検体投与に関連する病変

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	80	0	2	10	80
検査動物数									
所見	所見/程度								
萎縮 中等度									
線維化 (限局性) 中等度									
脂質液胞	発生数計								
	軽微								
	軽度								
	中等度								

統計検定未実施

検体投与に関連する所見は皮質の中等度の萎縮及び線維化、ならびに球状帯及び束状帯の皮質細胞の脂質空胞であった。脂質空胞の程度は、2mg/kg 群の動物では軽微～軽度であったが、10 及び 80mg/kg 群では軽度～中等度に強まり、発生数も明らかに増加した。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた 3 ヶ月間のカプセル投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2mg/kg 以上の群の雌雄に副腎皮質の脂質液胞の増加、10mg/kg 以上の群の雄及び 80 mg/kg 群の雌の肝臓の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性の増加、ならびに 80mg/kg 群の雄の副腎重量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2mg/kg/日以下であると判断される。

無毒性量を決定することができなかつたため、2 回目の 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-16) を実施し、本剤のイヌへの影響をさらに評価する。

④ イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

前回の 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-15)の低用量群(2mg/kg/日)で、副腎皮質に軽微であるが病理組織学的な影響がみられ、無毒性量が設定できなかった。したがって、イヌに対する本剤の影響をさらに評価する。

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、投与開始時 4~5 ヶ月齢、体重；雄 6.4~9.3kg 雌 6.2~8.0kg

1 群雌雄各 4 匹、

投与期間：

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに入れ、0、0.5、1.5 及び 30mg/kg の用量で 3 ヶ月間経口投与した。0.5mg/kg 群には秤量を正確にするため乳糖で希釈した検体を投与した。対照群には乳糖 10mg/kg を投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；投与初日は頻繁に観察した。その後、平日は毎日数回、週末及び休日は少なくとも 1 日 1 回観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。対照群及び投与群に、軟便、水様便/粘液便が散見されたが、発現頻度が低く、用量との関連が認められないことから、投与によるものではないと考えられた。

身体検査；試験開始前及び試験終了時に全身状態、姿勢、皮膚及び粘膜の状態、筋緊張を観察し、触診も行った。

投与に関連した異常はみられなかった。

体重変化；試験開始前及び試験期間中は 1 週間に 1 回測定した。

30mg/kg 群の雌雄に有意ではないが、体重増加量のわずかな減少がみられた。

摂餌量；投与後に各動物に約 300g の飼料を毎朝給餌した。飲料水は自由に摂取させた。

全動物に飼料の食べ残しはみられなかった。

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。

眼科学的検査；試験開始前及び終了日に、虹彩の光反射の検査ののち、散瞳させ、スリットランプによる角膜及び前眼房の検査及び検眼鏡による眼底検査を行った。

検体投与に関連した異常はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後1及び2ヶ月、ならびに投与終了時に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球形態、血小板数、総白血球数、白血球百分率、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PTT)

剖検時に全動物の骨髓塗抹標本を作成し、顆粒球系細胞数と赤芽球系細胞数の比 (M:E 比) を含む形態学的細胞像を評価した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄	雌
投与量 (mg/kg/日)		30	30
検査項目	検査時期		
ヘマトクリット値	3ヶ月		
赤血球数	3ヶ月		
MCHC	2ヶ月		
	3ヶ月		
PTT	3ヶ月		

Dunnett 検定 ↑↓:  $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

30mg/kg 群の雄で、試験終了時にヘマトクリット値及び赤血球数が減少し、MCHC が増加した。また、30mg/kg 群の雌の投与2ヶ月後に、MCHC が増加した。さらに 30mg/kg 群の雄の試験終了時に PTT が短縮した。これら変化の程度は僅かであり、投与前の値に近いことから投与に関連した変化とは判断しなかった。

また、骨髓塗抹標本の M:E 比及び形態学的細胞像は正常であった。

血液生化学検査；血液学的検査時に採取した血液から得た血清を用い、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、総タンパク質、アルブミン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。



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。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		0.5	1.5	30	0.5	1.5	30
検査項目	検査時期						
AST	3ヶ月						
アルブミン	3ヶ月						
尿素窒素	2ヶ月						
トリグリセリド	1ヶ月						
総ビリルビン	1ヶ月						
	2ヶ月						
	3ヶ月						
塩素	1ヶ月						
	3ヶ月						
無機リン	2ヶ月						
	3ヶ月						
カルシウム	2ヶ月						

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

試験期間中に有意差のある項目がみられたが、いずれも軽度であるか、用量との関連性がないか、もしくは投与前の値の範囲にあり検体投与によるものではないと考えられた。

尿検査； 投与開始前、投与後 1 及び 2 ヶ月後、ならびに最終投与後に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、透明性、比重、pH、タンパク質、グルコース、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン

毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

酵素誘導検査； 剖検時に全動物から肝臓の一部を採取した。緩衝液中で摩砕後、遠心分離して得られた上清に基質として p-ニトロアニソールを添加し、生成する p-ニトロフェノール (PNP) を測定し、p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性を調べた。

全投与群で有意な活性の変化は認められなかった。

血漿コルチゾール検査； 副腎皮質機能を検査するために、試験 85 日目の全動物の頸静脈から採血した。採血直後、全動物に 2IU/kg の ACTH ゲルを筋肉注射し、2 時間後に採血した。採取した血液を用いて ACTH 刺激前後の血漿コルチゾール濃度を測定した。

明確な性差が認められなかったことからの雌雄を合わせた結果を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	1.5	30
血漿コルチゾール濃度 (ng/mL)	刺激前				
	刺激後				

Dunnett の t 検定 \* : p<0.05

30mg/kg 群で ACTH 刺激後の血漿コルチゾール濃度が有意に減少した。

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。

臓器重量；全動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、副腎、精巣、卵巣、脳

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		0.5	1.5	30	0.5	1.5	30
体重							
副腎	実重量						
	対脳重量比						

Dunnett 検定 ↓:  $p < 0.05$  表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

( )内の数値は有意差が認められなかったが参考のために記載した。

30mg/kg 群の雌の副腎重量及び対脳重量比に有意な減少が認められた。統計学的有意差はないが、30mg/kg の雄でも減少した。これらの減少は投与に関連したものと判断された。

肉眼的病理検査；剖検は全動物の全身状態、体幹の開口部、外部及び内部臓器・組織について、肉眼的に検査した。

検体投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

眼、皮膚、乳腺、リンパ節、大動脈、唾液腺、骨、骨髄、骨格筋、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、胆嚢、膀胱、前立腺、精巣、卵巣、子宮、大脳、小脳、脳幹、下垂体及び肉眼的病変部位

認められた主な病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	1.5	30	0	0.5	1.5	30
臓器	所見/検査動物数								
皮膚	慢性外傷								
リンパ節	皮膜炎症								
肺	中等度の炎症								
下垂体	嚢胞								
精巣	停留率丸								

統計検定未実施

これらの病変は発生数が少数であり、自然発生的に認められるものであることから、検体投与に起因しないと考えられた。

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。

一方、副腎皮質に認められた以下の病変は検体投与に関連したものと考えられた。

副腎皮質でみられた病変

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	1.5	30	0	0.5	1.5	30
検査動物数									
所見	程度								
萎縮	発生数計								
	軽度								
	中等度								
束状帯好酸性変性									
網状帯好酸性変性									
束状帯空胞化	発生数計								
	軽微								
	軽度								
	中等度								
球状帯空胞化	発生数計								
	軽微								
	軽度								
	中等度								

統計検定未実施

検体投与による病変は30mg/kg群にのみ認められた。認められた所見は副腎皮質の萎縮、好酸性変性及び束状帯空胞化であった。球状帯における空胞化は、対照群にもみられる副腎皮質の生理的な活性を反映する変化である。

以上の結果から、本剤のイヌに対する3ヶ月間のカプセル経口投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、30mg/kg群に体重増加量のわずかな減少、副腎に対する影響として発現したACTH刺激後のコルチゾール値の減少、副腎重量の減少及び副腎皮質の病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.5mg/kg/日であると判断される。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ウサギにおける 21 日間反復経皮毒性試験及び 14 日間の回復試験

(資料 T-17)

検体の純度：

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ 投与開始時 12～16 週齢、

体重；雄 2.3～3.3 kg、雌 2.2～3.4 kg

主群、回復群ともに 1 群雌雄各 5 匹

回復試験群の動物は、21 日間投与後 14 日間の無処置期間の後屠殺した。

試験期間：

投与方法：湿らせたガーゼパッド\*に検体をそのまま載せ、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 6 時間貼付した。貼付終了後に貼付部位を温湯で洗浄した。この処置を以下の 5 群の動物に 21 日間毎日行った。対照群には湿らせたガーゼパッド\*のみを同様に貼付した。投与量は EPA 及び DECD のガイドラインの最高投与量である 1000mg/kg、及びその半量とした。

\*申請者注；報告書には Damp gauze pad とのみ記載されている。

主群	第 I 群；対照群（投与期間終了時に屠殺）
	第 II 群；500 mg/kg 群（投与期間終了時に屠殺）
	第 III 群；1000 mg/kg 群（投与期間終了時に屠殺）
回復群	第 IV 群；対照群（回復試験群）
	第 V 群；1000 mg/kg 群（回復試験群）

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

主群の対照群（第 I 群）及び 500 mg/kg 群（第 II 群）の雄各 1 例が、投与期間中に死亡した。対照群を含む全群の各数例に鼻からの排出物が観察された。その他、500 mg/kg 群（第 II 群）の雌 1 例に澄明な眼の排出物、回復群 1000 mg/kg 群（第 V 群）の雄 1 例に瞬膜の出血（軽度の結膜充血に移行）及び丘疹がみられたが、いずれも用量との関連がなく、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

皮膚刺激性；貼付部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を、毎日 Draize の採点法に準拠し採点した。

全投与群（第 II、III、V 群）雄及び 1000 mg/kg 群（第 III、V 群）雌の各 1～4 例に、非常に軽度の紅斑及び（または）非常に軽度の浮腫が観察されたが、いずれの動物に

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。

においても6日以上持続することはなく、投与開始後13日目以降は全例とも刺激性変化は全く認められなかった。

体重変化；投与期間、回復期間を通して週1回、全生存動物の体重を測定した。

1000 mg/kg 群（第V群）雄の体重は、試験期間を通して対照群（第IV群）より低値（対照群の86～89%）で推移した。しかし、体重増加量は全投与群とも対照群と差がなかった。

摂餌量；投与期間、回復期間を通して毎日、全生存動物の摂餌量を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後16または17日目に、回復試験群についてはさらに30あるいは31日目に、全生存動物を対象として、耳の内側動脈から採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、赤血球の形態、白血球数及び分画、血小板数を測定した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

性別	検査時期	投与期間中(16/17日目)			背景データ
	試験群	主群		回復群	
	投与量(mg/kg/日)	500	1000	1000	
雄	ヘモグロビン量				
	ヘマトクリット値				
	MCH				
雌	白血球分画:好塩基球(%)				

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を100としたときの値。[ ]内は実測値。

上記の変動を示した検査値はいずれも本試験機関の背景データの範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の検査時期及び対象動物で、同じ血液の血清を用いて、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、ALT を検査した。

下表に対照群に比し統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

性別	検査時期	投与期間中(16/17日目)			背景データ
	試験群	主群		回復群	
	投与量(mg/kg/日)	500	1000	1000	
雄	血糖				
	総ビリルビン				

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を100としたときの値。[ ]内は実測値。

上記の変動を示した検査値はいずれも本試験機関の背景データの範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられた。

眼科的検査；投与開始前及び投与期間終了時に、全生存動物を対象として検眼鏡による検査を行った。

検体投与による異常所見は認められなかった。

肝の p-ニトロアニソール O-脱メチル化酵素活性測定；主群は投与期間終了時に、回復群は回復期間終了時に、全生存動物を対象として、資料 T-15 と同様の方法で肝の p-ニトロアニソール代謝速度を測定した。

主群の 500 mg/kg 群の雌に、対照群（第 I 群）に比し統計学的に有意な ( $P < 0.05$ ) p-ニトロアニソール代謝速度の増加 (132%) がみられたが、1000mg/kg 群及び雄では認められず、偶発的な変化と判断した。

試験群	主群		回復群
投与量 (mg/kg/日)	500	1000	1000
雄			
雌			

Dunnett 検定  $\uparrow \downarrow$  :  $P < 0.05$

表中の数値は主群及び回復群それぞれの対照群を 100 としたときの値。

臓器重量；主群は投与期間終了時に、回復群は回復期間終了時に、全生存動物を対象として、肝、腎、心、甲状腺（副甲状腺を含む）、副腎、脾、精巣、卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

主群の 1000 mg/kg 群雌に、対照群（第 I 群）に比し統計学的に有意な ( $P < 0.05$ ) 副腎の対体重比の増加 (236.8g、対照群に対して 138%) が認められた。しかしこの値も本試験機関の正常値 (229.2-267.8g) の範囲内であり、また対照群の値が異常低値 (208.6g) であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物、主群の投与期間終了時の全生存動物、回復群の回復期間終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

病理組織学的検査；第 I、III 群は上記の重量測定臓器の他、肺、大動脈、気管、胸腺、リンパ節、唾液腺、脾、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、皮膚、前立腺、子宮、乳腺、骨格筋、膀胱、大脳、小脳、脳幹、下垂体、骨、骨髓、眼、投与部位、投与部位周囲の皮膚、肉眼的異常部位について、第 II、IV、V 群は投与部位、肝及び眼のみについて、病理組織学的検査を行った。

対照群（第 I 群）の死亡動物に肝、腎、肺の死後うっ血、500 mg/kg 群（第 II 群）の死亡動物に肝の局所性肉芽腫、投与部位表皮の浮腫がみられた。生存動物には次頁のとおり種々の所見が散見されたが、発生頻度に対照群との差は認められず、いず

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。

れも検体投与によるものとは考えられなかった。なお、生存動物の投与部位には異常所見は認められなかった。

生存動物の主要病理組織学的所見発生数

検査時期		主群			回復群	
投与量(mg/kg/日)		対照	500	1000	対照	1000
検査動物数	雄					
	雌					
肝臓 び慢性空胞化	雄					
	雌					
腎 腎盂腎炎	雄					
	雌					
肺 うっ血	雄					
	雌					
脾 うっ血	雄					
	雌					
唾液腺 唾液腺炎	雄					
	雌					

— ; 検査実施せず。統計検定未実施。

以上の結果、フルルプリミドール原体をウサギに 21 日間経皮投与した場合、全投与群 (500 及び 1000 mg/kg/日群) に非常に軽度で一過性の皮膚刺激性がみられたのみで、全身毒性は認められなかった。

申請者注 ; 本報告書では無毒性量 (NOAEL) は記載されていないが、無毒性量は雄雌ともに 1000mg/kg/日と考える。

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。

(8) 90日間反復吸入毒性  
原体の90日間反復吸入毒性試験の省略理由

(資料 T-18)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

原体の反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料 T-19)

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。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性  
原体の28日間反復投与遅発性神経毒性試験の省略理由

(資料 T-20)