

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㈱にある。

(5) 30%フロアブルの毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 47)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 30%フロアブル (フルトラニル : 30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)
- 供試動物 : SD系ラット、開始時5週齢(体重 雄 140.6~153.4g、雌 112.1~120.3g)、
1群雌雄各5匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 投与方法 : 検体を注射用蒸留水で懸濁し、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を14日間観察した。体重を投与前日(投与後0日)、投与後1、2、3、7日及び14日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 0, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも症状なし)

一般状態の観察、体重推移及び剖検所見において、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 48)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 30%フロアブル (フルトラニル : 30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)
- 供試動物 : ICR 系マウス、開始時 5 週齢 (体重 雄 30.4~34.0g、雌 22.9~26.4g)、
1 群雌雄各 5 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体をそのまま、投与前約 3 時間絶食させた動物に単回強制経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前 (投与後 0 日)、投与後 1、2、3、7 日及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも症状なし)

一般状態の観察、体重推移及び剖検所見において、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.製 49)

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検 体： 30%フロアブル (フルトラニル：30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)

供試動物： SD系ラット、開始時7週齢(体重 雄 298.5~310.9g、雌 188.7~207.3g)、
1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体をそのまま、注射用蒸留水で加湿したリント布 (4×5 cm) に載せ、
刈毛した背部皮膚に24時間適用した。投与終了後、貼付を除去し、皮膚
に残った検体を清拭した。

観察・検査項目： 一般状態の変化及び生死を14日間観察した。生存動物の体重は検体適用
の直前(投与後0日)、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。観察終
了時に全生存動物について適用部位を含む器官組織の肉眼的病理検査を
行った。

結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現時間 及び消失時間	(雌雄とも症状なし)
毒性兆候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態の観察、体重変化及び肉眼的病理検査において、検体投与に関連
する影響はみられなかった。

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㈱にある。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. 製 51)

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

- 検 体： 30%フロアブル (フルトラニル：30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)
- 供試動物： 日本白色種ウサギ、開始時9～10週齢 (体重 1.90～2.10kg)、6匹
- 観察期間： 72時間
- 投与方法： 検体 0.5mL をリント布 (2.5cm 四方) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、4時間閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚に残った検体を除去した。
- 観察項目： 暴露終了1時間後、24、48及び72時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省の試験指針の基準に従って採点した。
- 結果： 観察した刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、フルトラニル 30%フロアブルはウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

30%フロアブルのウサギ眼刺激性の結果表

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※判定基準の最高評点

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㈱にある。

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. 製 50)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

検 体 : 30%フロアブル (フルトラニル : 30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 9~10 週齢 (体重 1.84~2.21kg)、
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体 0.1mL を右眼に適用した。洗眼群では投与後 3 分に約 100mL の生理食塩水で洗眼した。非洗眼群はそのままとした。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、ドレーズ法に従って採点した。

結果 : 刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
ごく軽度、かつ一過性の変化が観察された。すなわち、結膜 (発赤、浮腫) 及び虹彩の変化が主として観察され、角膜の変化はみられなかった。投与後 72 時間にはすべての変化は消失した。

以上の結果から、フルトラニル 30%フロアブルはウサギの眼に対してごく軽度の刺激性を示すと判断された。また、洗眼効果があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

30%フロアブルのウサギ眼刺激性の結果表

項 目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	-	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	-	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	-	-	-	-	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	
動物 番号 4	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	-	-	-	-	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	-	-	-	-	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	
動物 番号 6	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	-	-	-	-	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	
平均 a			110	2.67	0	0	0	

a : 6 匹の Draize 法による評価点の平均 (Mean Total Score)

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㈱にある。

30%フロアブルのウサギ眼刺激性の結果表 (続き)

項 目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	-	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	-	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	-	-	-	-
		虹 彩		2	0	0	0	0
結膜		発 赤	3	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	1	0	0	0	
平均 a			110	1.33	0	0	0	

a : 3 匹の Draize 法による評価点の平均 (Mean Total Score)

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㈱にある。

6) モルモットにおける皮膚感作感作性試験

(資料 No. 製 52)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

検 体 : 30%フロアブル (フルトラニル : 30.0%、水及び界面活性剤等 70.0%)
供試動物 : Hartley 系モルモット、開始時 6 週齢 (体重 314~364g)、検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠 :

感 作 ; 希釈しない検体を刈毛した左側胴部に 6 時間適用した (初回感作暴露)。同様の暴露を初回暴露の 7 日後及び 14 日後に行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した右側胴部に希釈しない検体を 6 時間適用した。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

肉眼的に変化なし.....	0
軽度またはまばらな紅斑.....	1
中等度な紅斑.....	2
強度の紅斑及び浮腫.....	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㈱にある。

結 果 : 検体及び陽性対照物質の惹起後の各観察時間における結果を次表に示す。
 いずれの観察時間においても検体処理群及び対照群のすべての動物において、皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照物質 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) では、すべての動物で明瞭な陽性反応 (陽性率 : 100%) が示されており、この試験における試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、フルトラニル 30%フロアブルはモルモットを用いた Buehler 法皮膚感作性試験において皮膚感作性を示さないと判断された。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
				24 時間後				48 時間後								
				感作		惹起		皮膚反応評点		計 ^a	皮膚反応評点		計 ^a	24 時間後	48 時間後	
								0	1		2	3				0
検体	処理	検体 経皮 : 100%	検体 経皮 : 100%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非処理	非処理	検体 経皮 : 100%	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
陽性 対照	処理	DNCB 経皮 : 1%	DNCB 経皮 : 0.1%	10	0	0	2	8	10/ 10	0	0	5	5	10/ 10	100	100
	非処理	非処理	DNCB 経皮 : 0.1%	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/

a : 感作反応動物数/供試動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(6) 40%フロアブルの毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 35)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル : 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
- 供試動物 : Wistar 系ラット、投与時約 7 週齢 (体重 雄 199~221g、雌 173~193g)、
1 群雌雄各 5 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体を希釈せずにそのまま、一夜絶食させたラットに 1 回強制経口投与
した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重は投与直前 (投与後 1
日)、投与後 8 日及び 15 日に測定した。観察終了時の全ての生存動物に
ついて剖検し、各々器官及び組織の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始及び 終了時間	(雌雄とも死亡例なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも異常なし)
毒性徴候のみられな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

死亡は認められず、また、一般状態及び体重増加に検体投与による影響は認められなかった。また、剖検所見において、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 36)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年 [GLP 対応]

検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル : 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
供試動物 : ICR 系マウス、投与時 6 週齢 (体重 雄 26.2~26.9g、雌 19.5~22.6g)、
1 群雌雄各 5 匹
観察期間 : 14 日間観察
投与方法 : 検体をそのまま、一夜絶食させたマウスに 1 回強制経口投与した。
観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重は投与直前 (投与後 0 日)、投与後 1、2、3、5、7、11 日及び 14 日に測定した。観察終了時の全ての動物について剖検し、各々器官及び組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始及び 終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも症状発現なし)
毒性徴候のみられな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

一般状態及び体重推移に検体投与による影響は認められなかった。また、剖検所見においては、何れの動物とも検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 製 37)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル : 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
- 供試動物 : Wistar 系ラット、投与時約 7 週齢 (体重 雄 212~247g、雌 186~209g)、
1 群雌雄各 5 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体を数滴のワセリンと混合し、刈毛したラット背部皮膚 (雄 ; 5×5cm
雌 ; 3.5×5cm) に均一に塗布し、ガーゼパッチで覆い包帯固定した。24
時間後、ガーゼパッチを除去し、投与部位を清拭し残存する検体を除去
した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重は投与直前 (投与後 1
日)、投与後 8 日及び 15 日に測定した。観察終了時の全ての生存動物に
ついて剖検し、各々器官及び組織の肉眼的病理検査を行った。投与部位
皮膚の変化は、投与後 2、5、8 及び 15 日に観察した。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >4000
死亡開始及び 終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	雄 : 投与後 2 時間から発現し 3 日で消失。 雌 : 投与後 7 日まで適用部位の変化がみられた。
死亡のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 4000

一般状態として雄に嗜眠が観察されたが、3 日以降は正常であった。投与
2 あるいは 5 日の観察時において、雌の投与部位皮膚に、軽度紅斑、腫脹
または痂皮が認められたが、投与 5~8 日には正常であった。体重推移に
は、検体投与による影響は認められなかった。また、剖検所見において
検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

4) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 製 39)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル : 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
- 供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、開始時 12~16 週齢 (体重 2.49~2/83 kg)、
1 群 6 匹
- 観察期間 : 3 日間観察
- 投与方法 : 検体 0.5ml をガーゼパッチ (2.5×2.5 cm) にのせ、刈毛した腹側部に閉
塞貼付した。4 時間後、ガーゼを除去し、適用部位を蒸留水で湿らせた脱
脂綿で清拭した。
- 観察項目 : 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の皮膚刺激反応 (紅斑、
浮腫及び痂皮形成) について観察した。
刺激性の評価は、『農薬の登録の申請に提出される試験成績の作成に係る
指針』に準拠して行った。
- 結果 : 観察された刺激性変化を次頁に表示する。
適用 1 時間後に非常に軽度から明らかな紅斑及び非常に軽度の浮腫が認
められたが、これらの皮膚反応は 48 時間後には全て消失した。皮膚一次
刺激指数は 0.2 であった。

以上の結果から、フルトラニル 40%フロアブルはウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を示すと
判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

40%フロアブルのウサギ皮膚刺激性の結果表

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
7Male	紅斑	4	2	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
24Male	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
59Male	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
71Female	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
73Female	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
76Male	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	6	0	0	0
	浮腫	12	2	0	0	0
平均	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0.33	0	0	0

※判定基準の最高評点

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㈱にある。

5) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 製 38)

試験機関:

報告書作成年: 1995 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル: 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
- 供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、開始時 12~16 週齢 (体重 2.74~3.28 kg)、
非洗眼群 6 匹
- 観察期間 : 3 日間
- 投与方法 : 検体 0.1ml を右眼の下眼瞼結膜のう内に適用した。
- 観察項目 : 角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を、検体適用後 1、24、48 及び 72 時間後に検眼鏡を用いて観察した。刺激性の評価は『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針 (農林水産省 1985 年)』に準拠して行った。刺激性の分類は、Draize の方法により Kay & Calandra の分類表 (J. Soc. Cosmet. Chem. 13, 1962) に従った。
- 結果 : 観察された刺激性変化を次頁に表示する
検体を適用 1~24 時間後に結膜発赤及び結膜浮腫が認められ、角膜発赤は 72 時間後に、結膜浮腫は 48 時間後に消失した。その他の変化として、適用 1 時間後より正常より多い分泌物が観察されたが、適用 48 時間後までに消失した。

以上の結果から、フルトラニル 40%フロアブルはウサギの眼に対して軽度の刺激性物を示すと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

40%フロアブルのウサギ眼刺激性の結果表

項目	最高 評点	適用後時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間			
非洗眼群 動物 番号 42Male	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	
	動物 番号 30Male	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
浮腫			4	1	0	0	0	
分泌物			3	0	0	0	0	
動物 番号 33Female	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
動物 番号 37Male	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	
動物 番号 102Male	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1		
		浮腫	4	1	1	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
動物 番号 130Male	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁面積	4	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合計 ^a	660	30	16	4	0			
平均 ^b	110	5.0	2.7	0.7	0			

a : 6匹の Draize 法による評価点の合計

b : 6匹の Draize 法による評価点の平均

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㈱にある。

6) モルモットにおける皮膚感作感作性試験

(資料 No. 製 40)

試験機関 :

報告書作成年 : 1990 年 [GLP 対応]

検 体 : 40%フロアブル (フルトラニル : 40.0%、水及び界面活性剤等 60.0%)
供試動物 : Hartley 系モルモット、開始時約 11 週齢 (体重 343~454g)、検体群 20 匹、
陽性対照群のデータは背景値を利用した。
観察期間 : 惹起後 48 時間観察
試験方法 : Maximization 法
投与量設定根拠 ;

感 作 ; モルモットの背部皮膚 (4×6 cm) を刈毛し、2.5%検体液 0.1ml を皮内に注射した。7 日後に検体 0.5ml をパッチにしみこませて、刈毛した注射部位に適用しテープで覆い弾性包帯で 48 時間閉塞固定した。
惹 起 ; 最終感作より 2 週間後、左側腹部を剃毛し、10、25 及び 50%検体液 0.5ml をパッチに塗布して 24 時間閉塞貼付した。また、刺激性対照群としてパッチのみで惹起処理を行った。
観察項目 : 惹起のため閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等の皮膚反応を、肉眼的に観察し、次の基準に従い採点した。

皮膚反応なし.....	0
斑状の紅斑(まばらば反応).....	1
中等度だが境界明瞭な紅斑.....	2
紅斑及び浮腫.....	3
強い紅斑及び浮腫.....	4

検体による惹起後の皮膚反応は、対応する刺激性対照群と比較した。グレード 2 を超える皮膚反応がみられた場合、皮膚感作性陽性と判定した。

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㈱にある。

結 果 : 惹起後の皮膚の観察結果を次頁に表示する。

検体感作群では 24 及び 48 時間後の観察において、弱い皮膚反応（グレード 1）が観察された動物もあったが、感作反応を示す動物は認められなかった。なお、別途実施された陽性対照（ホルマリン）を用いた試験で感作性陽性反応が認められ、この試験機関における試験系の有効性が確認された。

以上の結果から、フルトラニル 40%フロアブルの皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

40%フロアブルの皮膚感作性試験の結果表

群		供試動物数	惹起部位	感作反応動物数										陽性率(%)									
				24時間後					計 ^a	48時間後					計 ^a	24時間後	48時間後						
				皮膚反応評点						皮膚反応評点													
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4										
検体	処理	皮内： 2.5%検体	経皮	逆浸透水(対照)	20	逆浸透水(対照)	20	0	0	0	0	0/20	逆浸透水(対照)	10	0	0	0	0	0/20	0	0		
				10%検体液		20	0	0	0	0	10%検体液		10	0	0	0	0						
		25%検体液	20	0		0	0	0	25%検体液	19	1		0	0	0								
		50%検体液	13	7		0	0	0	50%検体液	15	5		0	0	0								
	非処理	皮内： 媒体	経皮	逆浸透水(対照)	10	逆浸透水(対照)	10	0	0	0	0	/	逆浸透水(対照)	10	0	0	0	0	/			/	/
				10%検体液		10	0	0	0	0	10%検体液		10	0	0	0	0						
		25%検体液	10	0		0	0	0	25%検体液	10	0		0	0	0								
		50%検体液	10	0		0	0	0	50%検体液	10	0		0	0	0								

a：陽性反応を示した動物数/供試動物数

陽性対照群の背景値（実施時期が本試験に近い成績）

		感作	惹起	惹起部位	陽性反応を示した動物数	皮膚感作陽性率(%)	判定	
陽性対照	処理	ホルマリン 皮内：1% 経皮：1%	経皮	逆浸透水(対照)	逆浸透水(対照)	0	0	0.25%ホルマリン液で惹起した動物において明らかな皮膚感作の陽性反応がみられた。
				0.1%ホルマリン液	0.1%ホルマリン液	3	15	
				0.25%ホルマリン液	0.25%ホルマリン液	13	65	
				0.5%ホルマリン液	0.5%ホルマリン液	20 ^a	- ^a	
	非処理	皮内：媒体 経皮：媒体	経皮	逆浸透水(対照)	逆浸透水(対照)	0	-	
				0.1%ホルマリン液	0.1%ホルマリン液	0	-	
				0.25%ホルマリン液	0.25%ホルマリン液	0	-	
				0.5%ホルマリン液	0.5%ホルマリン液	1	-	

a：この濃度処理では、刺激性対照群の0.5%ホルマリン液惹起処理に陽性反応を示した動物がみられたため、陽性率の算定を行わなかった。

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㈱にある。

(7) 15%乳剤の毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 20)

試験機関：

報告書作成年：1989年 [GLP 対応]

- 検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル：15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)
- 供試動物 : Wistar系ラット、投与時6週齢 (体重 雄 118~137g、雌 97~115g)、
1群雌雄各10匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 投与方法 : 検体を適宜蒸留水で希釈し、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7日、投与後14日に測定した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雄：2276, 2959, 3846, 5000, 6500 雌：1751, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：4913 雌：3542
死亡開始時間 及び終了時間	雄：投与翌日に死亡例を発見し、5日以降は死亡がなかった。 雌：投与後6時間に死亡例を発見し、7日以降は死亡がなかった。
症状発現及び 消失時期	雄：投与後1時間から発現し、同6日で消失した。 雌：投与後1時間から発現し、同6日で消失した。

一般状態の変化として、自発運動減少、側臥位、腹臥位、縮瞳、流涎、流涙、褐色眼分泌物、眼瞼下垂、下痢、軟便、被毛の汚れ、鼻汁、体温低下が観察された。体重推移において、雄1例で投与後7日に体重減少がみられた以外は、雌雄ともに順調な増加が認められた。死亡例の剖検において、胃に赤色点あるいは赤色斑、水泡がみられ、腺胃粘膜に黒色糊状物質の付着、小腸に暗赤色ないし黒色内容物、小腸の拡大が観察された。生存例では前胃と肝臓の癒着、前胃と横隔膜・肝臓の癒着がみられた。

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㈱にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 21)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル : 15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)
供試動物 : ICR 系マウス、投与時 6 週齢 (体重 雄 28.6~30.9g、雌 22.2~26.7g)、
1 群雌雄各 10 匹
観察期間 : 14 日間観察
投与方法 : 検体を蒸留水で希釈し、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。
観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 日、14 日に測定した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雄 : 5000 雌 : 2959, 3846, 5000, 6500, 8450
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 : >5000 雌 : 6398
死亡開始時間 及び終了時間	雄 : 投与後 5 時間に死亡が発見された。 雌 : 投与後 2 時間に死亡が発見され、同 3 日以降は死亡がなかった。
症状発現及び 消失時期	雄 : 投与後 1 時間で発現し、同 6 時間で消失。 雌 : 投与後 1 時間で発現し、同 3 日で消失。

一般状態の変化として自発運動減少、腹臥位、側臥位、体温低下、流涎、眼瞼下垂、間代性けいれん、流涙、被毛の汚れが観察された。体重推移において、ほぼすべての生存例で順調な増加が認められた。死亡例の剖検において、小腸に赤色ないし黒色内容物がみられ、さらに腺胃粘膜の赤色化、胃に赤色点及び小腸の赤色化がみられた。生存例では検体投与に関連した肉眼的病理変化は特に観察されなかった。

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㈱にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.製 22)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル : 15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)

供試動物 : Wistar 系ラット、投与時 8 週齢 (体重 雄 202~217g、雌 136~153g)、
1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をそのまま刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。投与終了後、
貼付を除去し、皮膚に残った検体を清拭した。

観察・検査項目 : 一般状態の変化及び生死を 14 日間観察した。生存動物の体重は投与直前、
投与後 7 及び 14 日に測定した。観察終了時に全生存動物について適用部
位を含む器官・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
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 : 投与後 2 時間から発現し、翌日に消失。 雌 : 投与後 3 時間から発現し、翌日に消失。

一般状態の変化として、自発運動減少及び被毛の汚れがみられた。パッチ適用部位に投与後 2 日から紅斑が観察され、投与後 6 日には痂皮形成に移行した。体重変化について、投与後 7 日ではほぼ全例で増加がみられなかったが、投与後 14 日では全例で増加がみられた。肉眼的病理検査には検体投与に関連する影響はみられなかった。

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㈱にある。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. 製 24)

試験機関 :

報告書作成年 : 1990 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル : 15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 11~13 週齢 (体重 2.20~2.35kg)、6 匹
- 観察期間 : 14 日間
- 投与方法 : 検体 0.5mL をそのままリント布 (2×3cm) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、4 時間閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚に残った検体を除去した。
- 観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省の試験指針の基準に従って採点した。72 時間後も 14 日まで観察を継続した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
中等度ないし高度の紅斑が 6 例中 5 例に、非常に軽度の浮腫が全例に認められた。また、5 日後には 2 例で痂皮形成がみられた。これらの刺激性変化は以後徐々に軽減し、回復傾向がみられたが、4 例では 14 日後でも消失には至らなかった。

以上の結果から、フルトラニル 15%乳剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示すと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

15%乳剤のウサギ皮膚刺激性の結果表

動物 番号	項目	最 高 評 点 ※	暴露後時間														
			時間				日										
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
11	紅斑・痂皮	4	1	2	2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	浮腫	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	紅斑・痂皮	4	1	2	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	浮腫	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	紅斑・痂皮	4	1	2	2	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1
	浮腫	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	紅斑・痂皮	4	1	2	2	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-
	浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
15	紅斑・痂皮	4	1	2	3	3	3	4	4	4	4	3	2	1	0	-	-
	浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
16	紅斑・痂皮	4	0	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	2	1
	浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.8	2.0	2.5	2.7	2.7	2.7	2.3	2.2	2.0	1.7	1.5	1.3	1.0	0.8	0.7
	浮腫	4	1.0	1.0	1.0	0.7	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

※判定基準の最高評点

- 観察非実施

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㈱にある。

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. 製 23)

試験機関 :

報告書作成年 : 1990 年 [GLP 対応]

検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル : 15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 11~13 週齢 (体重 2.20~2.40kg)、
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間 : 21 日間

投与方法 : 検体 0.1mL を右眼に適用した。洗眼群の 3 匹では点眼 2 分後に洗眼した。
非洗眼群 6 匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
農林水産省の試験指針に従って採点した。72 時間後も 21 日まで観察を
継続した。

結果 : 刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
非洗眼群及び洗眼群ともに角膜混濁、虹彩の充血、結膜の発赤及び浮腫
が観察され、一部の動物では観察期間終了の 21 日後においても角膜混濁
が消失しない例が認められた。

以上の結果から、フルトラニル 15%乳剤はウサギの眼に対して中等度から重度の刺激性を示すと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

15%乳剤のウサギ皮膚刺激性の結果表【非洗眼群】

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間																				
			時間				日																
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	角膜	4	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	3	2	2	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	角膜	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	3	3	3	2	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	角膜	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の浮腫	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	角膜	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	3	3	2	2	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	角膜	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	3	2	2	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	2	3	2	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	角膜	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	1	3	3	3	2	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	1	2	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
平均	角膜	4	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8	0.5	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	虹彩	2	1.0	1.0	0.7	0.7	0.5	0.3	0.3	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	1.0	3.0	3.0	3.0	2.8	2.3	2.2	1.5	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の浮腫	4	1.8	2.3	1.7	1.2	1.2	0.5	0.3	0.2	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

※判定基準の最高評点、-：観察非実施

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㈱にある。

15%乳剤のウサギ皮膚刺激性の結果表【洗眼群】

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間																				
			時間				日																
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
7	角膜	4	0	1	1	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	0	2	2	2	2	2	2	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	角膜	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	虹彩	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の浮腫	4	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	角膜	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の発赤	3	0	3	3	2	2	2	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	結膜の浮腫	4	2	2	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
平均	角膜	4	0.3	1.0	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	虹彩	2	0	0.7	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	2.7	2.7	2.3	2.3	2.3	1.7	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の浮腫	4	1.3	1.3	1.3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

※判定基準の最高評点、-：観察非実施

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㈱にある。

6) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. 製 25)

試験機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

検 体 : 15%乳剤 (フルトラニル : 15.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 85.0%)
供試動物 : Hartley 系モルモット、開始時 5 週齢 (体重 311~376g)、検体処理群 15 匹、陽性対照群 10 匹、無処置群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠 :

感 作 ; 検体の 25%水乳濁液 0.5mL をリント布 (2×2 cm) に塗布し、刈毛・剃毛した左腹側部に 6 時間閉塞貼付した。その 7 及び 14 日後に同様の感作処置を行った。陽性対照群では、1%DNCB・白色ワセリン混合物を 0.5mL リント布に塗布し、検体群と同様に感作暴露を行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、検体の 0.2%水乳濁液 0.5mL をリント布 (2×2 cm) に塗布し、刈毛・剃毛した右腹側部に 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群では、0.1%DNCB・白色ワセリン混合物を 0.5mL リント布に塗布し、検体群と同様に惹起暴露を行った。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

- 0 無反応
 - 1* まばらな軽い紅斑
 - 2* 中等度の紅斑
 - 3* 強度の紅斑及び浮腫
- *: 陽性反応

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㈱にある。

結果： 検体及び陽性対照物質の惹起後の各観察時間における結果を次表に示す。いずれの観察時間においても検体処理群及び対照群のすべての動物において、皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照物質 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) では、すべての動物で明瞭な陽性反応（陽性率：100%）が示されており、この試験における試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、フルトラニル 15%乳剤はモルモットを用いた Buehler 法皮膚感作性試験において皮膚感作性を示さないと判断された。

群		感作		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
					24 時間後				48 時間後							
					皮膚反応評点				計 ^a	皮膚反応評点				計 ^a	24 時間後	48 時間後
					0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	処理	検体 経皮：25%	検体 経皮：0.2%	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0
	非処理	精製水で処理	検体 経皮：0.2%	15	15	0	0	0	/	15	0	0	0	/	/	/
陽性 対照	処理	DNCB 経皮：1%白色ワセリン液	DNCB 経皮：0.1%白色ワセリン液	10	0	5	4	1	10/10	0	2	4	4	10/10	100	100
	非処理	白色ワセリンで処理	DNCB 経皮：0.1%白色ワセリン液	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
無処置		無処置	検体 経皮：0.2%	15	15	0	0	0	/	15	0	0	0	/	/	/

a：感作反応動物数/供試動物数
DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン

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㈱にある。

(8) 2%粉剤の毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 26)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 2%粉剤 (フルトラニル : 2.0%、鉍物質微粉及び凝集剤等 98.0%)
- 供試動物 : Wistar 系ラット、投与時 6 週齢 (体重 雄 174~195g、雌 126~157g)、
1 群雌雄各 10 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液で懸濁し、一晩絶食させた動物に単回強制
経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 3、
7、10 及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身
の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも症状発現なし)

一般状態及び体重推移について、雌雄とも検体投与による変化は観察されなかった。また、剖検においても検体投与に関連する変化は雌雄と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㈱にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 27)

試験機関：

報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 2%粉剤 (フルトラニル：2.0%、鉍物質微粉及び凝集剤等 98.0%)
- 供試動物 : ICR 系マウス、投与時 6 週齢 (体重 雄 24.7~34.9g、雌 22.3~27.4g)、
1 群雌雄各 10 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液で懸濁し、一晚絶食させた動物に単回強制
経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 3、
7、10 及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身
の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現及び 消失時期	(雌雄とも症状発現なし)

一般状態及び体重推移について、雌雄とも検体投与による変化は観察されなかった。また、剖検においても検体投与に関連する変化は雌雄と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㈱にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.製 28)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 2%粉剤 (フルトラニル : 2.0%、鉍物質微粉及び凝集剤等 98.0%)
- 供試動物 : Wistar 系ラット、投与時 雄 8 週齢及び雌 9 週齢 (体重 雄 250~286g、雌 194~233g)、1 群雌雄各 10 匹
- 観察期間 : 14 日間
- 投与方法 : 検体をそのままリント布 (5×6 cm) に塗布し、精製水で湿らせて刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。投与終了後、貼付を除去し、皮膚に残った検体を除去した。
- 観察・検査項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 3、7、10 及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
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	(雌雄とも症状発現なし)

一般状態及び体重推移について、雌雄とも検体投与による変化は観察されなかった。また、剖検においても検体投与に関連する変化は雌雄と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㈱にある。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. 製 28-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 2%粉剤 (フルトラニル : 2.0%、鉱物質微粉及び凝集剤等 98.0%)
- 供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 10 週齢 (体重 1.98~2.27kg) 、6 匹
- 観察期間 : 3 日間
- 投与方法 : 検体 0.5g をそのままリント布 (3×2cm) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、4 時間閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚に残った検体を除去した。
- 観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省の試験指針の基準に従って採点した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
いずれの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、フルトラニル 2%粉剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2%粉剤のウサギ皮膚刺激性の結果表

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間			
			時間			
			1	24	48	72
1101	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1104	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1105	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1106	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※判定基準の最高評点

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㈱にある。

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. 製 28-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年 [GLP 対応]

検 体 : 2%粉剤 (フルトラニル : 2.0%、鉍物質微粉及び凝集剤等 98.0%)

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時 10 週齢 (体重 1.79~2.08 kg)、
非洗眼群 6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体 0.1g を右眼に適用した。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
農林水産省の試験指針に従って採点した。

結果 : 刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
非洗眼群及び洗眼群ともに角膜及び虹彩の刺激性変化は観察されなかつた。
結膜の発赤が投与後 1~48 時間に観察されたが、同 72 時間にはいずれの変化も消失した。

以上の結果から、フルトラニル 2%粉剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を示すと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2%粉剤のウサギ眼刺激性の結果表

項 目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
動物 番号 1101	角膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
結膜		発 赤	3	1	1	1	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 1103	角膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 1104	角膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	1	1	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 1105	角膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 1106	角膜	4	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1	1	1	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
合計 ^a		660	5	6	3	0	
平均 ^b		110	0.83	1	0.5	0	

非洗眼群

a : 6 匹の Draize 法による評価点の合計

b : 6 匹の Draize 法による評価点の平均

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㈱にある。

(9) 22%油剤の毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 41)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

検 体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)
供試動物 : SD 系ラット、開始時 雄 5~6 週齢 (体重 127~149g)、雌 5~8 週齢 (体重 127~151g)、1 群雌雄各 5 匹
観察期間 : 14 日間観察
投与方法 : 検体をそのまま、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。
観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前 (投与後 0 日)、投与後 7 日及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも死亡なし
症状発現及び 消失時期	雄 : 投与後 30 分で発現し、同 2 日で消失。 雌 : 投与後 30 分で発現し、同 3 日で消失。

一般状態の変化として、運動失調、円背位、嗜眠、呼吸数の低下、眼瞼下垂、努力呼吸が観察された。体重推移及び剖検所見に検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 製 42)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)
- 供試動物 : ICR 系マウス、開始時 雄 5 週齢 (体重 21~25g)、雌 5~6 週齢 (体重 20~25g)、1 群雌雄各 5 匹
- 観察期間 : 14 日間観察
- 投与方法 : 検体を落花生油に溶解し、投与前 3~4 時間絶食させた動物に単回強制経口投与した。
- 観察項目 : 一般状態及び死亡の有無を 14 日間観察した。体重を投与直前 (投与後 0 日)、投与後 7 日及び 14 日に測定した。観察終了時の全生存動物を対象として全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行った。
- 試験結果 :

投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄とも死亡なし
症状発現及び 消失時期	雄 : 投与後 30 分で発現し、同 2 日で消失。 雌 : 投与後 30 分で発現し、同 1 日で消失。

一般状態の変化として、運動失調、円背位、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸数の低下、努力呼吸が観察された。体重推移及び剖検所見に検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.製 43)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

検体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)

供試動物 : SD系ラット、開始時 雄 7~8 週齢 (体重 208~221g)、雌 8~11 週齢 (体重 200~213g)、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をそのまま刈毛した背部皮膚に 24 時間半閉塞貼付した。投与終了後、貼付を除去し、皮膚に残った検体を清拭した。

観察・検査項目 : 一般状態の変化及び生死を 14 日間観察した。生存動物の体重は検体塗布の直前 (投与後 0 日)、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察終了時に全生存動物について適用部位を含む器官、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	(雌雄とも死亡なし)
症状発現時間 及び消失時間	(雌雄とも症状発現なし)
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

一般状態の観察、体重変化及び肉眼的病理検査において、検体投与に関連する影響はみられなかった。

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㈱にある。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. 製 45)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

- 検 体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)
- 供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、開始時 12~16 週齢 (体重 2.44~2.70kg)、6 匹
- 観察期間 : 14 日間
- 投与方法 : 検体 0.5mL をそのまま、ガーゼパッチ (2.5cm 四方) にしみこませ、刈毛した動物の背部皮膚に適用し、4 時間半閉塞貼付した。暴露終了後、皮膚に残った検体を除去した。
- 観察項目 : 暴露終了 1 時間後、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、ドレーズの基準に従って採点した。さらに回復性を検索するため、投与後 7 及び 14 日にも検査した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
暴露終了 1 時間後から紅斑及び浮腫が観察された。紅斑は、7 日後の観察時には痂皮を伴っていたため正確な採点はできなかったが、14 日後には全例とも消失した。浮腫は、暴露 7 日後に消失した。

以上の結果から、フルトラニル 22%油剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示すと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

22%油剤のウサギ眼刺激性の結果表

動物 番号	項目	最高 評点 ※	暴露後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日
86	紅斑・痂皮形成	4	1	2	2	2	#	0
	浮腫	4	0	1	2	2	0	0
92	紅斑・痂皮形成	4	1	2	2	2	#	0
	浮腫	4	0	1	1	1	0	0
107	紅斑・痂皮形成	4	1	2	2	2	#	0
	浮腫	4	1	2	2	2	0	0
108	紅斑・痂皮形成	4	1	1	2	2	#	0
	浮腫	4	1	1	1	1	0	0
109	紅斑・痂皮形成	4	1	2	2	2	0	0
	浮腫	4	0	1	2	2	0	0
111	紅斑・痂皮形成	4	1	2	2	2	#	0
	浮腫	4	1	2	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮形成	12	6	11	12	12	-	0
	浮腫	12	3	8	9	9	0	0
平均	紅斑・痂皮形成	4	1	1.8	2	2	-	0
	浮腫	4	0.5	1.3	1.5	1.5	0	0

※判定基準の最高評点

痂皮のため正確な紅斑の観察が不可能。

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㈱にある。

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. 製 44)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

検 体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)

供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、開始時 12~16 週齢 (体重 2.63~3.04kg)、
非洗眼群 6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体 0.1mL を右眼に適用した。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
ドレーズ法に従って採点した。

結果 : 刺激性変化の採点は次表 (次頁) の通りである。
角膜の変化はみられなかった。虹彩の炎症が投与後 1 時間のみに 1 例で観
察された。結膜の刺激性変化 (主として発赤と浮腫) が投与後 1 時間から
観察されたが、同 48 時間には消失した。

以上の結果から、フルトラニル 22%油剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性を示すと判断
された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

22%油剤のウサギ眼刺激性の結果表

項 目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
動物 番号 155	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 573	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	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
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 208	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	1	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分 泌 物	3	2	0	0	0
動物 番号 184	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	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
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 132	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	0	0	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分 泌 物	3	0	0	0	0
動物 番号 117	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	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
		分 泌 物	3	1	0	0	0
合計 ^a			660	41	4	0	0
平均 ^b			110	6.8	0.7	0	0

非洗眼群

a : 6 匹の Draize 法による評価点の合計

b : 6 匹の Draize 法による評価点の平均

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㈱にある。

6) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. 製 46)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

検体 : 22%油剤 (フルトラニル : 22.0%、有機溶剤及び界面活性剤等 78.0%)

供試動物 : Hartley 系モルモット、開始時 8~12 週齢 (体重 334~443g)、検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠 :

感 作 ; 希釈しない検体を刈毛した左側胴部に 6 時間適用した (初回感作暴露)。同様の暴露を初回暴露の 7 日後及び 14 日後に行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した右側胴部に希釈しない検体を 6 時間適用した。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、ドレーズの基準に従い採点した。

結 果 : 検体及び陽性対照物質の惹起後の各観察時間における結果を次表 (次頁) に示す。
いずれの観察時間においても検体処理群及び対照群のすべての動物において、皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照物質 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) では、明瞭な陽性反応 (陽性率 : 70~100%) が示されており、この試験における試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、フルトラニル 22%油剤はモルモットを用いた Buehler 法皮膚感作性試験におい

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㈱にある。

て皮膚感作性を示さないと判断された。

22%油剤の皮膚感作性試験の結果表

群			供試動物数	皮膚反応の種類 a	感作反応動物数										陽性率(%)			
					24時間後					48時間後							計 ^b	24時間後
感作		惹起			皮膚反応評点					皮膚反応評点								
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体	処理	検体 経皮：100%	検体 経皮：100%	20	E	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/	0	0
					O	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20		
		検体 経皮：75%	E		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/	0	0	
			O		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20			
非処理	非処理	検体 経皮：100%	10	E	10	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/	-	-	
				O	10	0	0	0	0	20	0	0	0	0	10	-	-	
		検体 経皮：75%		E	10	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/	-	-	
				O	10	0	0	0	0	20	0	0	0	0	10	-	-	
陽性 対照	処理	DNCB 経皮：0.5%	10	E	0	0	10	0	0	0	4	6	0	0	10/	100	100	
				O	1	8	1	0	0	9	1	0	0	0	10			
		DNCB 経皮：0.025%		E	3	6	1	0	0	9	1	0	0	0	7/	70	70	
				O	8	2	0	0	0	10	0	0	0	0	10			
	非処理	非処理	DNCB 経皮：0.05%	9*	E	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0/	-	-
					O	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0	9	-	-
			DNCB 経皮：0.025%		E	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0/9	-	-
					O	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0		-	-

a: E 紅斑、O 浮腫、b: 感作反応動物数/供試動物数

溶媒: 検体は落花生油、DNCB はエタノールを用いた。

*試験7日目に切迫屠殺したことから、有効動物数は9匹である。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
1	動物代謝	SD 系雄性 ラット アニリン環 ¹⁴ C 標識フ ルトラニル	単回経口 投与 20 mg/kg (媒体：オ リーブ油)	<u>血液中濃度推移：</u> T _{max} ； 2 時間 T _{1/2} ； 7.9 時間 C _{max} ； 4.18 μg eq./g AUC； 30.45 μg eq. hr/g <u>体内分布 (72 時間)：</u> 肝； 0.85 μeq./g 腎； 0.05 μg eq./g 副腎； < 0.2 μg eq./g 脂肪； < 0.15 μg eq./g <u>代謝 (72 時間)：</u> 尿； A (2.3%) D (50.6%) 糞； A (1.2%) D (6.3%) <u>排泄 (168 時間)：</u> 尿； 69.4% 糞； 26.8% 呼気； 検出限界以下	1982 年	c-7
			単回経口 投与 100 mg/kg (媒体：オ リーブ油)	<u>血液中濃度推移：</u> T _{max} ； 2 時間 T _{1/2} ； 8.3 時間 C _{max} ； 12.48 μg eq./g AUC； 133.99 μg eq. hr/g <u>排泄 (168 時間)：</u> 尿； 66.8% 糞； 29.9%		
2	動物代謝	SD 系雄性、 胆汁導出 ラット アニリン環 ¹⁴ C 標識フ ルトラニル	単回経口 投与 20 mg/kg (媒体：オ リーブ油)	<u>代謝 (24 時間)：</u> 胆汁； D (59.37%) <u>胆汁排泄 (24 時間)：</u> 胆汁； 34.34%	1982 年	c-13

資料 No.	試験の種類 及び項目	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
参考 1 GLP	動物代謝	SD 系雌雄 ラット アニリン環 ¹⁴ C 標識フ ルトラニル	単回 経口投与 20 mg/kg (水性媒体)	<u>体内分布 (72 時間) :</u> 肝 ; ♂ ; 0.150, ♀ ; 0.229 μg eq./g (♂ ; 0.03, ♀ ; 0.06%) 腎 ; ♂ ; 0.026, ♀ ; 0.034 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 副腎 ; ♂ ; 0.022, ♀ ; 0.028 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 脂肪 ; ♂ ; 0.012, ♀ ; 0.008 μg eq./g <u>代謝 (72 時間) :</u> 尿 ; D ; ♂ ; 17.1%、♀ ; 16.5% 糞 ; A ; ♂ ; 31.3%、♀ ; 36.3% D ; ♂ ; 2.94%、♀ ; 1.40% <u>排泄 (168 時間) :</u> 尿 ; ♂ ; 44.94%、♀ ; 40.80% 糞 ; ♂ ; 42.02%、♀ ; 40.74%	1992 年	c-16
			反復 経口投与 20 mg/kg (水性媒体)	<u>体内分布 (72 時間) :</u> 肝 ; ♂ ; 0.123, ♀ ; 0.228 μg eq./g (♂ ; 0.03, ♀ ; 0.05%) 腎 ; ♂ ; 0.016, ♀ ; 0.045 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 副腎 ; ♂ ; 0.016, ♀ ; 0.017 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 脂肪 ; ♂ ; 0.009, ♀ ; 0.005 μg eq./g <u>代謝 (72 時間) :</u> 尿 ; D ; ♂ ; 16.8%、♀ ; 25.0% 糞 ; A ; ♂ ; 24.2%、♀ ; 19.5% D ; ♂ ; 12.4%、♀ ; 4.4% <u>排泄 (168 時間) :</u> 尿 ; ♂ ; 70.27%、♀ ; 70.94% 糞 ; ♂ ; 28.78%、♀ ; 31.63%		
			単回 経口投与 1000 mg/kg (水性媒体)	<u>体内分布 (72 時間) :</u> 肝 ; ♂ ; 0.683, ♀ ; 2.450 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 腎 ; ♂ ; 0.154, ♀ ; 0.434 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 副腎 ; ♂ ; 0.310, ♀ ; 0.340 μg eq./g (♂ ; < 0.01, ♀ ; < 0.01%) 脂肪 ; ♂ ; 0.231, ♀ ; 0.141 μg eq./g <u>代謝 (72 時間) :</u> 尿 ; D ; ♂ ; 2.5%、♀ ; 2.5% 糞 ; A ; ♂ ; 51.5%、♀ ; 36.8% D ; ♂ ; 0.81%、♀ ; 0.64% <u>排泄 (168 時間) :</u> 尿 ; ♂ ; 6.97%、♀ ; 9.83% 糞 ; ♂ ; 78.28%、♀ ; 66.20%		

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
3	植物代謝	稲及びきゅうり アニリン環 ¹⁴ C 標識フルトラニル	水耕稲、 5 μg/ml 水耕液	体内分布 (81 時間) : 葉身部 ; 9.7%* 茎部 ; 6.3%* 根部 ; 14.1%* (全体 ; 30.1%*) *処理量に対する割合	1982 年	c-27
			土耕稲 : 280 g/10a 相当	体内分布 (81 日後) : 葉身部 ; 2.19 μgeq. /g dry Wt 茎部 ; 35.8 μgeq. /g dry Wt 玄米 ; 0.50 μgeq. /g dry Wt 籾殻 ; 5.67 μgeq. /g dry Wt 穂軸 ; 21.8 μgeq. /g dry Wt 代謝物 (81 日後) : 葉身 ; A ; 4.2%、D ; 31.3% 茎 ; A ; 44.1%、D ; 17.7% 穂 ; A ; 22.7%、D ; 11.4%		
			きゅうり : 0.1 mg /葉 塗布	体内分布 (13 日後) : 処理葉 ; 80.4%* 非処理葉 ; 0.8%* 茎 ; 0.1%* 根 ; < 0.1%* *処理量に対する割合 代謝物 (13 日後) : 処理葉 ; A ; 74.9%、D ; 1.9% 非処理葉 ; A ; 0.8%、D ; 0.1% 茎部 ; A ; 0.1%、D ; < 0.1% *処理量に対する割合		
4 GLP	植物代謝	ばれいしょ	種芋処理 : 120mg/kg あるいは 360mg/kg 土壌処理 : 4.5 kg/ha	代謝物 (120 mg/kg 区 131 日後) : 塊茎 ; A ; 0.002 mg eq. /kg (16% of TRR) D ; 0.003 mg eq. /kg (23% of TRR) E ; 0.002 mg eq. /kg (14% of TRR) 代謝物 (4.5 k g · ha 区 131 日後) : 塊茎 ; A ; 0.042 mg eq. /kg (35% of TRR) D ; 0.024 mg eq. /kg (21% of TRR) E ; 0.007 mg eq. /kg (8% of TRR)	1999 年	c-32

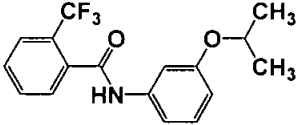
資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
参考 2 GLP	植物代謝	落花生 アニリン環 ¹⁴ C 標識フルトラニル	2.0 lb ai/acre (224 g ai/10a) 移植 64 日 後 土壌処理	<u>残留総放射能 (処理 77 日後) :</u> 茎葉部 ; 11.92 mg eq./kg 殻 ; 3.01 mg eq./kg 種子 ; 0.39 mg eq./kg <u>代謝物 (処理 77 日後) :</u> 茎葉部 ; A ; 18.5% of TRR D ; 13.6 % of TRR 殻 ; A ; 11.2% of TRR D ; 16.7 % of TRR 種子 ; A ; 1.0% of TRR D ; 10.2 % of TRR	1993 年	c-35
参考 3 GLP	植物代謝	イネ アニリン環 ¹⁴ C 標識フルトラニル	0.5 lb ai/acre (56 gai/10a) 移植 92 日 後、106 日 後 2 回散布	<u>残留総放射能 (処理 136 日後) :</u> 水面下茎葉部 ; 10.54 mg eq./kg 水面上茎葉部 ; 21.63 mg eq./kg 籾殻 ; 7.413 mg eq./kg 玄米 ; 0.29 mg eq./kg <u>代謝物 (処理 136 日後) :</u> 水面下茎葉部 ; A ; 80.9% of TRR D ; 0.2% of TRR 水面上茎葉部 ; A ; 93.2% of TRR D ; <0.1% of TRR 籾殻 ; A ; 78.3% of TRR D ; 5.3% of TRR 玄米 ; A ; 64.1% of TRR D ; 2.3% of TRR	1994 年	c-39
5	土壌中動態	栃木、埼玉、 岡山土壌 好氣的湛水 条件 好氣的条件 アニリン環 ¹⁴ C 標識フル トラニル	1.75 mg ai/kg - dry soil 処理	<u>代謝 (好氣的湛水条件 180 日) :</u> 栃木土壌 ; A ; 56.7% of TRR D ; 0.7 % of TRR 半減期 ; 160 日 埼玉土壌 ; A ; 70.2% of TRR D ; 0.7 % of TRR 半減期 ; 300 日 岡山土壌 ; A ; 66.6% of TRR D ; 1.6 % of TRR 半減期 ; 210 日 <u>代謝 (好氣的条件 180 日) :</u> 栃木土壌 ; A ; 67.0% of TRR D ; 1.5 % of TRR 半減期 ; 190 日 埼玉土壌 ; A ; 81.3% of TRR D ; 1.2 % of TRR 半減期 ; 320 日 岡山土壌 ; A ; 78.8% of TRR D ; 2.1 % of TRR 半減期 ; 300 日	1982 年	c-43

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㈱にある。

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
6 GLP	土壌中動態	ミシシッピ 土壌 嫌氣的湛水 土壌代謝 アニリン環 ¹⁴ C 標識フ ルトラニル	5mg/ kg 50mg/ kg	<u>5mg/ kg (嫌氣的条件 12 ヶ月) :</u> A ; 86.2% 半減期 ; >360 日 <u>50mg/ kg (嫌氣的条件 12 ヶ月) :</u> A ; 89.7% 半減期 ; >360 日	1991 年	c-48
省略	加水分解 動態					c-54
省略	水中光分 解動態					c-55
物理的 化学的 性状 試験 成績 No.12	土壌吸着 性	上川農試土 壤、植調新 潟試験地土 壤、植調牛 久圃場土 壤、植調鹿 児島土壌 非標識フル トラニル (純品)	3.22 ~ 0.174 ppm OECD106 準 拠	<u>土壌吸着定数 :</u> K' oc : 313~743 1/n : 0.812~0.915 Koc : 181	1990 年	c-56
物理的 化学的 性状 試験 成績 No.17 GLP	生物濃縮 性	ブルーギル アニリン環 ¹⁴ C 標識フ ルトラニル	流水式 試験濃度: 0.05mg/L	<u>魚体濃縮係数</u> BCF _{ss} (魚体全体) : 98 BCF _k (魚体全体) : 100	1991 年	c-58

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㈱にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	フルトラニル (M-1)	α,α,α -trifluoro-3'-isopropoxy -o-toluanilide	
B	動物 植物 土壌			
C	動物 植物			
D	動物 植物 土壌			
E	動物 植物 土壌			
F	動物 植物 土壌			
G	動物 植物 土壌			
H	動物 植物 土壌			
I	動物			

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㈱にある。

1. 動物代謝に関する試験

(1) ¹⁴C-フルトラニルを用いたラット体内における代謝試験

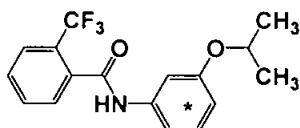
(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

供試標識化合物：

構造式：



*: ¹⁴C 標識位置

化学名：

α, α, α -トリフルオロ-3'-イソプロポキシ- σ -トルアニリド
(以下、アニリン環標識フルトラニル)

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の選択理由；

供試動物：

SD系雄性ラット7週齢(体重199.4 \pm 9.5 g)

試験方法：

投与方法；

24時間絶食させたラットにアニリン環標識フルトラニルをオリーブ油に溶解して20 mg/kgあるいは100 mg/kgの用量で胃ゾンデにより単回強制経口投与した。

用量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
20	3	吸収	血液：0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48
100	3	吸収	血液：0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48
20	3	分布	臓器：0.5
20	3	分布	臓器：2
20	3	分布	臓器：6
20	3	分布	臓器：72
20	3	排泄・代謝	尿：6、12、24、48、72、96、120、168 糞：24、48、72、96、120、168 呼気：採取せず
100	3	排泄・代謝	尿：6、12、24、48、72、96、120、168 糞：24、48、72、96、120、168 呼気：採取せず
20	1	全身 ARG*	全身：0.5
20	1	全身 ARG	全身：2
20	1	全身 ARG	全身：6
20	1	全身 ARG	全身：72

* ARG: オートラジオグラム

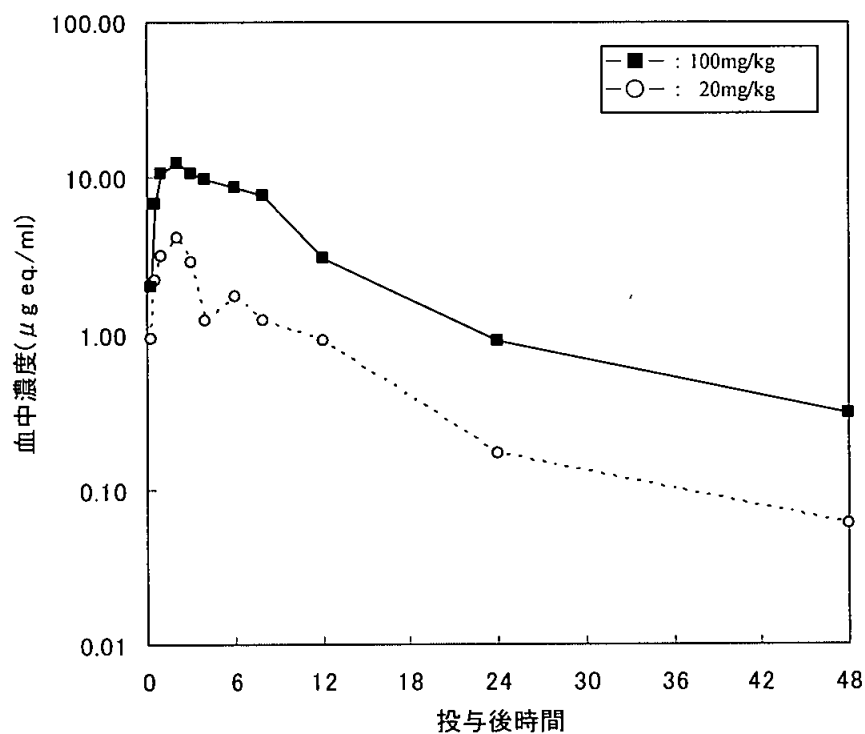
- 血中濃度推移； 1群3頭の雄性ラットに¹⁴C-フルトラニルを20あるいは100 mg/kgの用量で投与した。投与後、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24時間、及び48時間後に、尾静脈より血液を採取した。得られた血液を自動試料燃焼装置で燃焼後、液体シンチレーションカウンター（LSC）により放射能を測定した。
- 分布； 1群12頭の雄性ラットに¹⁴C-フルトラニルを20mg/kgの用量で投与し、投与後、0.5、2、6、及び72時間に各々3頭の供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。
脳、心、肺、肝、腎、副腎、脾、精巣、白色脂肪、筋肉
また、同様に¹⁴C-フルトラニルを投与した4頭のラットを投与後、0.5、2、6、及び72時間に屠殺、凍結した。その後、厚さ50μmの凍結切片を作成、乾燥後、X線フィルムに密着し、全身オートラジオグラムを得た。
- 排泄； 1群3頭のラットに¹⁴C-フルトラニルを20あるいは100mg/kgの用量で投与し、尿及び糞を投与後168時間まで採取した。得られた尿試料は直接液体シンチレーションカウンターにより、糞試料は血液と同様の方法で放射能測定に供した。尚、予備試験において呼気中への放射能の排泄は0.1%以下（投与5日後までの累積）であったことから、呼気のトラップを実施しなかった。
- 代謝； 上記の排泄試験において投与後72時間までに得られた20 mg/kg投与群の尿及び糞を分析試料とした。糞はメタノールで抽出し、尿はジエチルエーテル可溶性及び水溶性に分画した後、薄相クロマトグラフィ-オートラジオグラフィ法（TLC-ARG法）で分析した。水溶性画分あるいはTLC原点に存在する高極性代謝物は酵素あるいは塩酸（0.1N、100℃）で加水分解した後、同様にco-TLC-ARG法で分析した。主な代謝物はGC-MSでもその構造を確認した。
- 結果：
- 吸収； 血中放射能濃度推移及びこれらの結果より算出した薬物動力学パラメータを次表（次頁）に示す。また、血中放射能濃度推移を次図（次頁）に示す。経口投与されたフルトラニルの吸収は速やかであり、投与量に関わらず投与後2時間に最高濃度に達し、半減期7.9～8.3時間で減衰した。投与量間で減衰半減期に大きな差はなく、血中濃度及びAUC（濃度曲線下面積）もほぼ投与量に比例していることから、投与量100 mg/kgにおいても線形性が保たれていることが示唆された。投与後6～9時間に若干

の減衰の遅延あるいは濃度の上昇が認められたことから、一旦胆汁に排泄された放射能の再吸収が示唆された。

¹⁴C-フルトラニル単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液放射能濃度 (μg フルトラニル eq./mL)	
	投与量	
	20mg/kg	100mg/kg
0.25	0.93	2.00
0.5	2.23	6.92
1	3.19	10.63
2	4.18	12.48
3	2.86	10.81
4	1.21	9.66
6	1.73	8.57
8	1.23	7.78
12	0.90	3.07
24	0.17	0.91
48	0.06	0.31
T _{max} (hr) ^A	2	2
C _{max} (μg eq./g) ^A	4.18	12.48
T _{1/2} (hr) ^A	7.9	8.3
AUC ₀₋₄₈ (μg eq. · hr/mL)	30.45	133.99

^A: 報告書記載データに基づき申請者が算出。



¹⁴C-フルトラニル単回経口投与後の血中濃度推移

分布； 主要臓器・組織中放射能濃度を下表に示した。いずれの組織及び臓器でも投与2時間後（血中放射能濃度推移における T_{max} ）に最高濃度となり、以後速やかに減少した。肝及び腎中放射能濃度は他の組織及び器官に比べて高かった。しかし、72時間後にはそれぞれ0.85及び0.05 μg フルトラニル当量/gと速やかに低下し、そのほかの臓器・組織中では検出限界未満となった。全身 ARG； 30分後では大部分の放射能は胃内に存在したが、一部は小腸に移行し、また肝臓及び腎臓にも認められた。2時間後になると小腸へ移行する放射能が多くなり、さらに肝臓、腎臓を主とする全身への分布がみられた。6時間後になると小腸のみならず大腸内の放射能が高くなり、糞中への排泄を示唆した。72時間後には、ほとんどの放射能は体外に排泄され、僅かに小腸及び盲腸内容物と肝臓に痕跡が認められるまでに放射能濃度は低下した。

フルトラニル投与後の臓器及び組織中放射能濃度推移

臓器/ 組織	放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$ 組織)				放射能分布 (対投与量割合、%)			
	投与後時間 (時間)				投与後時間 (時間)			
	0.5	2	12	72	0.5	2	12	72
副腎	0.4	0.9	0.3	<0.2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	≤ 0.05	0.08	≤ 0.04	<0.04	<0.01	≤ 0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.22	0.77	0.30	<0.15	-	-	-	-
心	0.34	0.51	0.25	<0.04	≤ 0.01	0.01	≤ 0.01	<0.01
腎	4.14	10.17	3.44	0.05	0.20	0.46	0.16	<0.01
肝	8.50	15.38	7.78	0.85	1.44	2.60	1.45	0.17
肺	0.39	1.43	0.48	<0.04	0.01	0.03	0.01	<0.01
筋肉	0.10	0.31	0.12	<0.04	-	-	-	-
脾	0.23	0.47	0.19	<0.04	<0.01	≤ 0.01	<0.01	<0.01
精巣	0.12	0.47	0.25	<0.04	≤ 0.01	0.02	0.01	<0.01

-：算出せず。

排泄； 次頁に尿及び糞中への放射能の累積排泄率を表示する。何れの投与量においても経口投与後、放射能は速やかに糞及び尿中に排泄され、尿中への放射能排泄は投与後72時間で投与量の67~69%、糞中へのそれは26~30%に達した。尿及び糞への排泄バランス、排泄速度に顕著な用量間差は認められず、尿及び糞中排泄の合計として算出した放射能の回収率は96%以上と定量的であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能に対する割合、%)					
	20 mg/kg 群 (n=3)			100 mg/kg 群 (n=3)		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-6	25.7	N. S. ^A	25.7	27.1	N. S.	27.1
0-12	48.3	N. S.	48.3	47.6	N. S.	47.6
0-24	64.3	20.1	84.5	60.9	21.4	82.3
0-48	68.8	25.9	94.6	66.0	28.6	94.7
0-72	69.1	26.4	95.5	66.5	29.6	96.0
0-96	69.2	26.5	95.7	66.6	29.8	96.4
0-120	69.3	26.6	95.9	66.7	29.9	96.6
0-168	69.4	26.7	96.1	66.8	29.9	96.7

^A: 試料なし。

代謝;

20 mg/kg の ¹⁴C-フルトラニルを投与後、72 時間までに排泄された尿及び糞中代謝物の定量結果を次表に示した。尿及び糞の何れにおいても、未変化のフルトラニル (A) は少量で、その合計は 3.5% にとどまった。尿及び糞中何れにも主に D) が認められ、合計で投与量の 56.9% を占めた。他に主代謝物として E)、 H) 及び C) が認められた。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、何れも投与量の 2.5% 以下の微量成分であった。

フルトラニル 20 mg/kg 単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%)								
		尿				糞				合計 ^D
		遊離型	Gluc. ^A	Sul. ^B	塩酸 ^C	遊離型	Gluc. ^A	Sul. ^B	塩酸 ^C	
フルトラニル	A	2.3	- ^E	-	(-)	1.2	-	-	(-)	3.5
	C	0.8	-	0.3	(0.4)	0.8	0.1	-	(0.1)	2.0
	D	1.2	12.1	37.3	(46.6)	5.2	0.3	0.8	(0.4)	56.9
	E	0.1	1.2	0.5	(0.5)	2.1	-	-	(-)	3.9
	H	0.2	0.6	1.4	(4.3)	-	-	0.1	(0.1)	2.3
未同定代謝物-1		-	-	-	(-)	0.8	-	-	(-)	0.8
未同定代謝物-2		-	-	0.2	(-)	-	-	-	(-)	0.2
未同定代謝物-3		-	-	0.3	(-)	0.3	-	-	(-)	0.6
未同定代謝物-4		-	0.2	-	(-)	-	-	-	(-)	0.2
未同定代謝物-5		-	-	-	(0.2)	-	-	-	(-)	-
未同定代謝物-7		-	-	-	(-)	-	-	-	(0.2)	-
未同定代謝物-8		-	-	-	(-)	2.4	0.1	-	(0.2)	2.5
未同定代謝物-9		-	0.3	-	(-)	-	-	-	(-)	0.3
TLC 原点		1.1	1.3	1.9	(1.3)	2.3	1.8	1.5	(2.7)	9.9
合計		5.7	15.7	41.9	(53.3)	15.1	2.3	2.4	(3.7)	83.1

^A: グルクロン酸抱合 ^B: 硫酸抱合 ^C: 塩酸加水分解により遊離する量 (参考)。

^D: 遊離型、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計。

^E: 検出限界未満。

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㈱にある。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフルトラニルは、大部分が体内に吸収・分布された後、速やかに尿及び糞に排泄されることが明らかとなった。またフルトラニルあるいはその代謝物が特異的に残留する臓器・組織は認められなかった。尿及び糞中代謝物の分析より、フルトラニルの主要代謝経路はイソプロピルエーテルの加水分解による D) の生成であることが明らかとなった。また、投与されたフルトラニル由来の代謝物（放射能）の大部分が同定され、何れの代謝物もアニリン環及び安息香酸環の両環を保持していることから、アニリン環標識体を用いた試験によりフルトラニルの安息香酸環のラット体内運命もまた明らかとなったものと推察される。

(2) ¹⁴C-フルトラニルのラット胆汁中代謝物

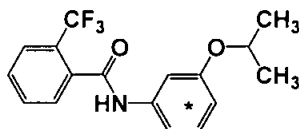
(資料 No. 2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982 年

供試標識化合物 :

構造式 ;



*: ¹⁴C 標識位置

化学名 ;

α 、 α 、 α -トリフルオロ-3'-イソプロポキシ-*o*-トルアニリド

(以下、アニリン環標識フルトラニル)

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

標識位置の選択理由 ;

供試動物 :

SD 系雄性ラット 7 週齢 (体重 230 g)

試験方法 :

投与方法 ;

総胆管にカニューレを挿入したラット 2 頭にアニリン環標識フルトラニルをオリーブ油に溶解して 20 mg/kg の用量で胃ゾンデにより単回強制経口投与した。

用量設定根拠 ;

試料の採取 ;

投与後 24 時間まで、0 - 1、1 - 2、2 - 3、3 - 4、4 - 6、6 - 8、8 - 24 時間に分割して胆汁を採取した。

放射能の測定 ;

胆汁は一部を直接シンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

代謝物の分析 ;

胆汁は直接あるいは酵素 (β -グルクロニダーゼあるいはアシルサルファターゼ) による加水分解の後に co-TLC-ARG 法により分析した。また、主代謝物については加水分解、メチル化の後に GC-MS 分析に供し、その同定・確認を行った。

結果 :

胆汁中排泄 ;

胆汁中への放射能の累積排泄率を次頁に表示する。経口投与されたフルトラニルの胆汁中への排泄は極めて速やかであり、投与後 1 時間には排泄が認められ、累積排泄率は投与後 24 時間には 34.34% に至った。

放射能の累積胆汁中排泄

試料採取時間（投与後時間）	累積胆汁中排泄率（投与量に対する割合、%）
0 - 1	0.28
- 2	0.95
- 3	2.29
- 4	4.99
- 6	9.34
- 8	14.74
- 24	34.34

胆汁中代謝物；

胆汁中代謝物の分析結果を次頁の表に示す。胆汁中には未変化のフルトラニルは検出されず、また遊離の代謝物も胆汁中排泄量の 1.66%（投与量の 0.57%）以下と極微量であった。一方、著量の抱合代謝物が検出され、D) は硫酸及びグルクロン酸抱合体として、それぞれ胆汁中排泄量の 49.03 及び 8.68%（投与量の 16.83 及び 2.98%）を占める主代謝物であった。その他に、E)、 H)及び C) の抱合体が認められた。これらの代謝物に加え、複数の未同定代謝物が検出されたが、胆汁中排泄量の 1.91%（投与量の 0.66%）以下の微量成分であった。また、 β -グルクロニダーゼ及びアリルサルファターゼによっても分解されない高極性物も認められた。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフルトラニルは、体内に吸収・分布された後、速やかに、多くは D) 及び E) の抱合体として排泄されることが明らかとなった。胆汁を体外に導出しない単回経口投与代謝試験（資料番号 1）において、糞中には殆ど抱合代謝物が検出されていないことから、一旦胆汁中に排泄された代謝物は腸管内で脱抱合を受け、再吸収されるものと推察される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

フルトラニル 20 mg/kg 単回経口投与後の胆汁中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (胆汁中排泄に対する割合、%) ^A			
		胆汁			
		遊離型	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体	合計
フルトラニル	A	- ^E	-	-	-
	C	-	4.40 (1.51)	-	4.40 (1.51)
	D	1.66 (0.57)	8.68 (2.98)	49.03 (16.84)	59.37 (20.39)
	E	0.25 (0.09)	9.10 (3.12)	5.40 (1.85)	14.75 (5.07)
	H	-	1.04 (0.36)	2.59 (0.89)	3.63 (1.25)
未同定代謝物-9		0.69 (0.24)	0.55 (0.19)	-	1.24 (0.43)
未同定代謝物-10		-	0.56 (0.19)	0.24 (0.08)	0.80 (0.27)
未同定代謝物-11		0.99 (0.34)	0.92 (0.32)	-	1.91 (0.66)
高極性物					13.63 (4.68)
合計		3.61 (1.24)	25.31 (8.69)	57.46 (19.73)	100.01 (34.34)

^A: () 内は投与量に対する割合 (%)、申請者が算出。

^B: 検出限界未満。

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㈱にある。

(3) アニリン環を ^{14}C で標識したフルトラニルのラットにおける代謝 (参考資料 1)

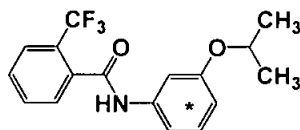
試験機関:

報告書作成年: 1992年[GLP対応]

1994年変更書発行(変更書発行時の試験機関名はPharmaco LSR)

供試標識化合物:

構造式:



*: ^{14}C 標識位置

化学名:

α 、 α 、 α -トリフルオロ-3'-イソプロポキシ-オトルアニリド
(以下、アニリン環標識フルトラニル)

比放射能:

放射化学的純度:

標識位置の選択理由:

供試動物:

SD系雌雄ラット、7~8週齢(体重 雄 312~346g、雌 190~203g)

試験方法:

投与:

アニリン環標識フルトラニル及び非標識フルトラニルの混合物を1.0%ツィーン80溶液を加えてペースト状に調製後、所定用量になるよう0.5%カルボキシメチルセルロース溶液を加えて混和した。

投与量:

低用量は20mg/kg(群I及び群II)、高用量は1000mg/kg(群III)とし、投与容量5.0ml/kgで各群10匹(雌雄各5匹)に強制経口投与した。また、反復投与群(群II)では、標識化合物の投与に先立ち、14日間非標識化合物を同用量で反復経口投与した。試験設計のまとめを次表に示す。

試験群	用量 (mg/kg)	動物数		投与方法	試料
		雄	雌		
群I	20	5	5	単回経口投与	尿、糞、ケージ洗浄、血液、組織
群II	20	5	5	非標識化合物を14日間投与後、15日目に標識化合物を単回経口投与	尿、糞、ケージ洗浄、血液、組織
群III	1000	5	5	単回経口投与	尿、糞、ケージ洗浄、血液、組織

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㈱にある。

投与量の設定根拠；

- 試料採取； 放射性被験物質の投与後、6、12、24 時間、以後 168 時間まで 24 時間毎に尿を回収した。また、糞は同様に投与後、168 時間まで 24 時間毎に回収した。投与後 168 時間に、動物を屠殺し、下記の臓器/組織を獲た。
- 腎臓、副腎、骨（大腿骨）、脳、脂肪組織、心臓、肝臓、肺、筋肉（骨格筋）、脾臓、子宮、精巣、卵巣、精巣上体
- 放射能測定； 放射能は、全て液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。液体試料（尿、ケージ洗浄液他）は直接測定し、全血、糞及び組織については、一定量を分取して燃焼法により定量した。
- 代謝物分析； 採取した尿及び糞の全ての試料を分析し、代謝物を同定した。

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㈱にある。

結果：

分布： 群 I 及び III では単回投与 168 時間後、群 II では最終投与 168 時間後の屠殺解剖時に採取した器官・組織及び血液中の放射能濃度を測定した。結果を次表に示す。いずれの群においても雌雄を問わずの肝、次いで腎に最も高濃度の放射能の残存が認められたものの、その投与量に対する割合は 0.06% 以下と極めて微量であった。また、その他の臓器では全て投与量の 0.01% 以下であり、組織に対する蓄積性はないと考えられた。

臓器/組織	放射能濃度 (mg eq./kg or L) ^A					
	群 I (20 mg/kg 単回経口)		群 II (20 mg/kg 反復経口)		群 III (1000 mg/kg 単回経口)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	0.024 (<0.01)	0.011 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.008 (<0.01)	0.109 (<0.01)	0.185 (<0.01)
肝	0.150 (0.03)	0.229 (0.06)	0.123 (0.03)	0.228 (0.05)	0.683 (<0.01)	2.450 (<0.01)
腎	0.026 (<0.01)	0.034 (<0.01)	0.016 (<0.01)	0.045 (<0.01)	0.154 (<0.01)	0.434 (<0.01)
副腎	0.022 (<0.01)	0.028 (<0.01)	0.016 (<0.01)	0.017 (<0.01)	0.310 (<0.01)	0.340 (<0.01)
心	0.305 (0.01)	0.010 (<0.01)	0.004 (<0.01)	0.011 (<0.01)	0.132 (<0.01)	0.104 (<0.01)
肺	0.070 (<0.01)	0.014 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.015 (<0.01)	0.097 (<0.01)	0.231 (<0.01)
脾	0.009 (<0.01)	0.010 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.090 (<0.01)	0.130 (<0.01)
精巣・卵巣	0.247 (0.01)	0.145 (<0.01)	0.004 (<0.01)	0.020 (<0.01)	0.024 (<0.01)	0.392 (<0.01)
精巣上体・子宮	0.045 (<0.01)	0.013 (<0.01)	0.004 (<0.01)	0.006 (<0.01)	0.205 (<0.01)	0.118 (<0.01)
筋肉	0.119 (<0.01)	0.021 (<0.01)	0.026 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.102 (<0.01)	0.101 (<0.01)
脂肪	0.012 (<0.01)	0.008 (<0.01)	0.009 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.231 (<0.01)	0.141 (<0.01)
骨	0.008 (<0.01)	0.006 (<0.01)	0.004 (<0.01)	0.005 (<0.01)	0.070 (<0.01)	0.116 (<0.01)
全血	0.01 (<0.01)	0.01 (<0.01)	0.01 (<0.01)	0.01 (<0.01)	0.07 (<0.01)	0.23 (<0.01)

^A: () 内は投与量に対する割合 (%)

排泄： 群 I～群 III の経時的な排泄量を以下の表に示す。いずれの群においても雌雄とも大部分の放射能は、投与後 48 時間までに尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中排泄の割合を比較すると、20mg/kg を単回投与する群 I では尿と糞の両方に同程度の割合で排泄されたが、20mg/kg の用量で非標識体を 14 日間反復投与後に標識体を単回投与した群 II では糞より尿に多く排泄された (約 3 : 7)。高用量 (1000mg/kg) を単回投与した群 III では尿より糞に多く排泄された。何れの群においても、尿及び糞排泄について雌雄間の性差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

20 mg/kg 単回経口投与後の放射能の排泄 (群 I)

時間	排泄率 (投与量に対する割合, %)							
	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計
0-6	12.71	34.21 ^A	2.46 ^A	76.66 ^A	12.91	36.58 ^A	4.92 ^A	79.11 ^A
6-12	12.83				12.32			
12-24	14.45				11.33			
24-48	4.26	6.69	0.57	11.52	3.13	3.36	1.38	7.87
48-72	0.53	0.88	0.08	1.49	0.60	0.51	0.24	1.35
72-96	0.09	0.17	0.03	0.29	0.25	0.15	0.10	0.50
96-120	0.03	0.04	0.01	0.08	0.11	0.06	0.06	0.23
120-144	0.02	0.02	0.01	0.05	0.05	0.04	0.01	0.10
144-168	0.02	0.01	0.01	0.04 ^A	0.08	0.04	0.02	0.14 ^A
合計	44.94	42.02	3.17	90.14	40.80	40.74	6.73	88.29
組織残存	0.05				0.08			
回収率	90.19				88.37			

^A: 申請者が原報収載値から再計算した。

非標識体 20 mg/kg 反復経口投与後、標識体単回経口投与放射能の排泄 (群 II)

時間	排泄率 (投与量に対する割合, %)							
	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計
0-6	25.50	23.92 ^A	2.59 ^A	92.82 ^A	19.17	28.42 ^A	4.72 ^A	98.26 ^A
6-12	26.37				26.17			
12-24	14.44				19.78			
24-48	3.33	3.85	0.71	7.89	4.78	2.79	0.72	8.29
48-72	0.42	0.71	0.09	1.22	0.57	0.18	0.22	0.97
72-96	0.11	0.19	0.03	0.33	0.20	0.12	0.04	0.36
96-120	0.04	0.07	0.02	0.13	0.12	0.05	0.12	0.29
120-144	0.04	0.03	0.02	0.09	0.11	0.04	0.04	0.19
144-168	0.02	0.01	0.01	0.04 ^a	0.04	0.03	0.02	0.09 ^a
合計	70.27	28.78	3.47	102.52	70.94	31.63	5.88	108.46
組織残存	0.03				0.05			
回収率	102.55				108.51			

^A: 申請者が原報収載値から再計算した。

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㈱にある。

1000 mg/kg 単回経口投与後の放射能の排泄 (群 III)

時間	排泄率 (投与量に対する割合, %)							
	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計	尿	糞	ケージ 洗浄液	合計
0-6	1.55	76.42 ^A	0.66 ^A	82.96 ^A	1.88	64.15 ^A	2.56 ^A	74.14 ^A
6-12	1.64				2.14			
12-24	2.69				3.41			
24-48	0.99	1.81	0.08	2.88	1.94	1.62	0.19	3.75
48-72	0.07	0.03	0.02	0.12	0.27	0.24	0.05	0.56
72-96	0.02	0.02	0.01	0.05	0.05	0.06	0.05	0.16
96-120	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.10	0.10	0.01	0.21
120-144	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.01	0.06
144-168	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01a	0.01	0.01	0.01	0.03a
合計	6.97	78.28	0.77	86.09	9.83	66.20	2.88	78.99
組織残存	<0.01				<0.01			
回収率	86.09				78.99			

^A: 申請者が原報収載値から再計算した。

代謝物の分析:

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㈱にある。

フルトラニル 20 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 I-雄)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A				<0.01	31.0	0.098	0.10	0.34
	C				0.13				
	D	1.1	1.0	0.86	16.0	2.8	0.1		0.14
	E	0.073			0.086				
	F				0.043				
	G				0.21				
	H				0.52				
	I								0.16
未同定代謝物		1.4	0.20			0.2			
TLC 原点		0.7	2.7	2.3	0.98	<0.01	0.10	0.30	0.26
合計		3.2	3.9	3.2	18.0	33.8	0.30	0.40	0.90

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

フルトラニル 20 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 I-雌)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A				0.21	36.0	0.16	0.14	0.26
	C								
	D	0.48		1.5	16.0	1.4			
	E								
	F								
	G				0.088				
	H	0.19			1.6				
	I								
未同定代謝物						0.3			0.10
TLC 原点		1.6	8.8	3.0	2.6	0.00	0.14	0.06	0.24
合計		2.3	8.8	4.5	20.0	36.9	0.30	0.20	0.60

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

フルトラニル 20 mg/kg 反復経口投与後の雄性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 I I-雄)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A					24.0	0.185	0.22	
	C								
	D	1.8		5.6	15.0	1.24	0.045		
	E								
	F	0.028							
	G	< 0.01							
	H	0.023			< 0.01				
	I					1.1			
未同定代謝物			1.2						0.1
TLC 原点		2.0	0.50	0.50	0.23	< 0.01	0.070	0.083	0.50
合計		3.8	1.7	6.1	15.0	26.8	0.30	0.30	0.60

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

フルトラニル 20 mg/kg 反復経口投与後の雌性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 I I-雌)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A					19.0	0.081	0.17	0.54
	C								
	D	3.0		11.0	22.0	4.0			0.36
	E								
	F								
	G	0.26							
	H	2.1			2.1				
	I								
未同定代謝物			1.1			0.30			
TLC 原点		2.6	1.9	1.3	0.33	< 0.01	0.12	0.13	0.10
合計		8.0	3.0	12.3	24.0	22.7	0.20	0.30	1.0

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

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㈱にある。

フルトラニル 1000 mg/kg 単回経口投与後の雄性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 III-雄)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A					51.0	0.37	0.50	0.50
	C								
	D	0.52		1.0	2.0	0.71	0.090		
	E								
	F								
	G								
	H			0.019	1.2				
	I								
未同定代謝物		0.10	0.40			0.10			
TLC 原点		0.18	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.14	< 0.01	< 0.01
合計		0.80	0.40	1.0	3.2	51.6	0.60	0.50	0.50

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

フルトラニル 1000 mg/kg 単回経口投与後の雌性ラット排泄物中代謝物分析結果 (群 III-雌)

代謝物	記号	代謝物量 (投与量に対する割合、%) ^A							
		尿				糞			
		遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D	遊離型	Gluc. ^B	Sul. ^C	塩酸 ^D
フルトラニル	A					36.0		0.087	0.77
	C	< 0.01							
	D	0.22		1.9	2.3	0.64			
	E								
	F								
	G								
	H	0.44			0.41				
	I								
未同定代謝物		0.20	1.5	0.2		0.10	0.20		
TLC 原点		0.53	< 0.01	0.13	0.14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.13
合計		1.4	1.5	2.2	2.9	35.7	0.20	0.10	0.80

A: 空欄は検出限界未満

B: グルクロン酸抱合

C: 硫酸抱合

D: 塩酸加水分解により遊離する量。

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㈱にある。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフルトラニルは、投与量を問わず速やかに尿及び糞に排泄されることが明らかとなった。非標識体の反復経口投与により、尿中への排泄割合が増加していることから、代謝の亢進が示唆される。しかし、尿あるいは糞中に検出される代謝物に質的变化は認められなかった。また、高用量群では、糞中への排泄割合の増加、糞中未変化体の増加等が顕著であったことから、未吸収のまま排泄される割合が増加することが示唆された。

申請者注：

フルトラニルのラット単回経口投与における吸収率について

単回経口投与によるSD系雄性ラット代謝試験（資料No.1）において、20 mg/kgの用量で投与されたフルトラニルは、投与24時間後までに尿中に64.3%、糞中に20.1%が排泄された。この結果から、経口投与されたフルトラニルの吸収率は少なくとも64.3%以上であることが示唆される。一方、別途実施された単回経口投与によるSD系雄性ラット胆汁排泄試験（胆管カニューレを装着、資料No.1）において、20 mg/kgの用量で投与されたフルトラニルは、投与24時間後までに胆汁中に34.3%が排泄された。また、胆汁中には未変化体フルトラニルは排泄されないことも明らかとなっている。当該試験においては、残念ながら糞中代謝物の分析が実施されていないことから、消化管におけるフルトラニルの分解の有無については断定できない。しかし、すくなくとも糞中のフルトラニルは未吸収のフルトラニルであることは明らかである。上記のラット代謝試験において投与72時間後までのプール糞試料中の未変化体フルトラニルが僅か1.2%であったことから、相当の高吸収率であることが推測される。なお、これらの試験では投与液としてオリーブ油液を用いた。

一方、20及び1000 mg/kgの用量でSD系雌雄ラットにフルトラニルを単回又は反復経口投与する代謝試験が実施された（参考資料No.1）。この試験では投与液調製にあたり1%ツイーン80及び0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が使用された。20 mg/kg単回投与の結果を次表に示す。上記と同様に糞中の未変化フルトラニルを未吸収分と考えると、吸収率は雄32.2%、雌37.0%と推される。

20mg/kg 単回経口投与ラットの投与後0～72時間の尿・糞排泄率（%投与量）から推定した吸収率

雄の尿排泄：	28.3%(A)	雌の尿排泄：	35.6%(A)
糞排泄：	35.4%(B)	糞排泄：	38.0%(B)
糞中の未変化体：	31.5%(C)	糞中の未変化体：	36.6%(C)
A + B - C =	32.2%	A + B - C =	37.0%

以上のように、フルトラニルを20 mg/kgの用量でラットに単回経口投与した場合の吸収率は、オリーブ油を投与液の媒体として用いた時は少なくとも64%以上であるのに対し、水系の投与媒体を用いた場合は32～37%と低下するものと推察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<動物における代謝経路>