

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. 製剤

(1) 5%乳剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-5)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度 5%乳剤

[組成] テフルベンズロン原体 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物 SD系ラット, 1群雌雄各10匹

5週齢 (体重 雄 112~127 g, 雌 96~113 g)

試験期間 14日間観察

試験方法 検体を蒸留水に 250 mg/ml の濃度で懸濁し, 投与前日の夕方より絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	5000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡なし	
症状発現及び消失時期	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 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。

2) マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 T-6)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度 5%乳剤
 [組成] テフルベンズロン原体 5.0%
 有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物 ICR 系マウス, 1 群雌雄各 10 匹
 雄 6 週齢 (体重 23.8~33.8 g), 雌 5 週齢 (体重 19.0~25.9 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を蒸留水に 391 mg/ml の濃度で懸濁し, 投与 2 時間前より絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 死亡発見時, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	4132, 4545, 5000, 5500, 6050 6655	4132, 4545, 5000, 5500, 6050
LD ₅₀ (mg/kg)	5176	4943
95%信頼限界	4775~5611	4523~5402
死亡開始時間	投与後 3 時間	投与後 3 時間
死亡終了時間	投与後 2 日	投与後 3 日
症状発現時期	投与後 1 時間	
症状消失時期	投与後 2 日	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	4132	(なし)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 4132	

中毒症状としては, 雌雄に関係なく沈静, 流涙, 呼吸困難及び振戦が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 T-7)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

5%乳剤

[組成] テフルベンズロン原体 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物

SD 系ラット, 1 群雌雄各 10 匹

8 週齢 (体重 雄 292~338 g, 雌 192~216 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体を原液のまま, 刈毛, 剃毛した背部中央 (4×5 cm) に 24 時間閉鎖貼付した。貼付除去後, 皮膚に付着している検体は中性洗剤を用い微温湯で除去した。

試験項目

中毒症状, 皮膚症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前, 投与後 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000, 2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 以上	
死亡開始時間及び終了時間	14 日後まで死亡例なし	
症状発現及び消失時期	異常は認められなかった。	
体重変化	体重減少例は認められなかった。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められない最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 T-9)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度 5%乳剤
 [組成] テフルベンズロン原体 5.0%
 有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物 フィッシャー系ラット, 1 群雌雄各 10 匹
 8 週齢 (体重 雄 194~227 g, 雌 128~145 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法

設定濃度 : 5.96, 9.22, 9.63, 10.81, 12.63 mg/L

実測濃度 : 2.69, 4.32, 4.47, 4.71, 5.51 mg/L

積算流量計付吸引ポンプを用いて、暴露中に計 7 回ミストをガラス繊維濾紙に捕集した後、HPLC によって有効成分を分析し、気中テフルベンズロン濃度 (mg/m³) を測定した。

粒子径分布 : 暴露中に計 3 回ミストを捕集し、アンダーセンサンプラーを用いて粒子径分布を測定した。次表に HPLC による化学分析に基づく粒子径分布を示す。暴露量の 95%以上が 15 μm 以下の呼吸可能な粒子であった。

		実測濃度 (mg/L)				
		2.69	4.32	4.47	4.71	5.51
粒子径 (μm)	>11.0	8.2	8.8	8.7	7.4	9.9
	7.0~11.0	8.8	9.3	7.9	8.1	9.3
	4.7~7.0	19.1	15.9	19.3	20.4	20.2
	3.3~4.7	24.6	23.7	24.4	24.1	24.2
	2.1~3.3	19.0	19.6	19.7	20.1	18.8
	1.1~2.1	13.0	12.1	12.9	12.2	11.6
	0.65~1.1	5.4	5.5	5.5	5.2	4.9
	0.43~0.65	1.4	1.4	1.3	1.2	1.0
	0~0.43	0.7	0.6	0.3	0.6	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)		3.7	3.8	3.8	3.8	4.0

(3 回測定の平均値)

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。

暴露条件 : チャンバー容積 380 ℓ

通気量 200 ℓ/分

二流体アトマイザーを用いて検体のミストを発生させ、4時間全身暴露した。

試験項目 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。体重測定は暴露前、暴露後7及び14日に行った。

試験結果

	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	2.69, 4.32, 4.47, 4.71, 5.51	
LD ₅₀ (mg/L) 95%信頼限界	4.7 4.48~4.94	4.65 4.47~4.84
死亡開始時間 死亡終了時間	暴露後4時間 暴露後3日	暴露後1日 暴露後4日
症状発現時期 症状消失時期	暴露当日 暴露後3日	暴露当日 暴露後4日
体重変化	暴露後7日にはほとんどの個体において暴露直前の値よりも増加していたが、わずかな減少を示す個体も見られた。暴露後14日には全個体で暴露前又は暴露後7日より増加した。また、途中死亡動物では全例とも死亡時体重が減少していた。	
肉眼的病理検査	途中死亡動物では雌雄とも、肺において暗赤色斑の散在あるいは暗赤色化が全例に、さらに鼻前庭部の赤色化及び鼻吻部の汚れが高頻度に観察された。暴露後14日時の生存動物では雌雄とも肺において暗赤色斑の散在が半数以上の動物に認められた。	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	雌雄とも 2.69	

中毒症状として、雌雄に関係なく被毛の濡れ及びより集まり、口鼻周囲の濡れ、下腹部被毛の濡れ、遅くて深い呼吸、平伏姿勢、鼻吻部の赤褐色汚れ、及び肛門周囲の汚れが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 T-14)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

5%乳剤

[組成] テフルベンズロン原体 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物

ニュージーランドホワイト種ウサギ, 雌 6 匹

12 週齢 (体重 2.68~2.97 kg)

試験期間

12 日間観察

試験方法

検体 0.5 ml を刈毛・剃毛した動物の背中^①の皮膚 (約 6 cm²) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水で洗い流して取除いた。

観察項目

塗布終了後 1, 24, 48, 72 時間, 6, 9 及び 12 日に塗布部分の刺激性変化 (紅斑, 浮腫) の有無等を農林水産省の指針 (59 農蚕第 4200 号) 及び Draize 法に従って観察した。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。

塗布終了後 1 時間に非常に軽度の紅斑, 明らかな紅斑, 中等度の紅斑, 48 時間に高度な紅斑及び痂皮形成が認められたが, 12 日には消失した。

以上の結果から, テフルベンズロン 5%乳剤はウサギの皮膚に対して, 軽度の刺激性を有するものと判定した。

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株式会社にある。

テフルベンズロン 5%乳剤のウサギ皮膚刺激性試験の結果表

動物 番号	項目	最高 評点	塗布終了後						
			1時間	24時間	48時間	72時間	6日	9日	12日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	2	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	3	3	4	4	4	3	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	6	6	7	7	7	3	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.00	1.00	1.17	1.17	1.17	0.50	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	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。

6) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 T-15)

試験機関

報告書作成年 1988 年

検体の純度

5%乳剤の 1000 倍水希釈液

[5%乳剤の組成]

テフルベンズロン原体 5.0%

有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物

日本白色種ウサギ、雄 6 匹

15~16 週齢 (体重 2.3~2.6 kg)

試験期間

3 日間観察

試験方法

検体 0.5 mL を刈毛・剃毛した動物の背中 of 皮膚 (約 6 cm²) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はエーテルに浸した脱脂綿で除去した。

観察項目

塗布終了後 1, 24, 48 及び 72 時間に塗布部位の刺激性変化 (紅斑, 浮腫) の有無等を農林水産省の指針 (59 農蚕第 4200 号) に従って観察した。尚, 評価の最高点は紅斑及び痂皮形成: 4, 浮腫形成: 4 である。

試験結果

観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		塗布終了後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
検体群 (6 匹平均)	紅 斑	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0

6 匹ともいずれの観察時間においても皮膚の刺激性は認められなかった。

以上の結果から、テフルベンズロン 5%乳剤の 1000 倍水希釈液はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-11)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

5%乳剤

[組成] テフルベンズロン原体 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物

ニュージーランドホワイト種ウサギ, 雌 12 匹

12 週齢 (体重 2.37~2.87 kg)

試験期間

7 日間観察

試験方法

検体 0.1 ml を左下眼瞼に投与し, 6 匹 (I 群) は洗眼せず, 3 匹 (II 群) は 2~3 分後に洗眼し, 3 匹 (III 群) は 24 時間後に洗眼した。

観察項目

投与後 1, 3 時間, 1, 2, 3, 4 及び 7 日に角膜, 虹彩及び結膜の刺激性変化等を農林水産省の指針 (59 農蚕第 4200 号) 及び Draize 法に従って観察した。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。

角膜の刺激性変化としては, I, II 及び III 群で虹彩を明視できる程度の散在性及びび漫性の混濁が投与後 1 日に認められたが, これらの変化は I 及び II 群では投与後 7 日, III 群では投与後 4 日には消失した。

虹彩の刺激性変化は, I, II 及び III 群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化としては, I, II 及び III 群で正常よりわずかな腫脹及び若干の分泌物増量が投与後 1 時間に, 多少の血管の明らかな充血が投与後 1 日に認められたが, これらの変化は投与後 7 日には消失した。

以上の結果から, テフルベンズロン 5%乳剤はウサギの眼粘膜に対して, 中等度の刺激性を有するものと思われる。なお, 洗眼による明確な効果は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

テフルベンズロン 5%乳剤のウサギ眼刺激性試験の結果表

項目	最高 評点	投 与 後 時 間							
		1 時間	3 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日	
動物 番号 1	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	1	1	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	4	4	3	3	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	1	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	0	0
動物 番号 2	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	1	1	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	4	2	2	2	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	1	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	1	0
動物 番号 3	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	0	0	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	2	2	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	0	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	0	0
動物 番号 4	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	1	1	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	2	2	2	2	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	1	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	1	1	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	1	0
動物 番号 5	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	1	1	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	4	2	2	2	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	1	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	1	0	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	0	0
動物 番号 6	角膜混濁の程度	4	0	0	1	1	0	0	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	2	1	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1	1	1	0	0
	結膜の浮腫	4	1	1	1	1	0	0	0
	結膜の分泌物	3	1	1	1	1	1	0	0
合計*	660	24	24	126	101	75	59	0	
平均**	110	4.0	4.0	21.0	16.8	12.5	9.8	0	

一群 (非洗眼)

* : 6匹の Draize 法による評価点の合計 (最高 660 点)

** : 6匹の Draize 法による評価点の平均 (最高 110 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株式会社にある。

テフルベンズロン5%乳剤のウサギ眼刺激性試験の結果表（続き）

項目	最高 評点	投 与 後 時 間							
		1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日	
I群 2匹(3匹の平均) 3分後洗 眼	角膜混濁の程度	4	0	0	0.7	0.7	0.3	0.3	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	1.3	0.7	0.3	0.3	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1.0	1.0	1.0	0.7	0
	結膜の浮腫	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0
	結膜の分泌物	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0
	平均*	110	4.0	4.0	12.7	9.3	5.0	3.7	0
II群 24匹(3匹の平均) 24時間後洗 眼	角膜混濁の程度	4	0	0	1.0	1.0	0.3	0	0
	角膜混濁の面積	4	0	0	2.0	1.3	0.3	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜の発赤	3	0	0	1.0	1.0	1.0	1.0	0
	結膜の浮腫	4	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0	0
	結膜の分泌物	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0
	平均*	110	4.0	4.0	16.0	12.7	5.7	2.7	0

* : 3匹の Draize 法による評価点の平均 (最高110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株式会社にある。

8) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 T-12)

試験機関

報告書作成年 1988 年

- 検体の純度 5%乳剤の 1000 倍水希釈液
[5%乳剤の組成]
テフルベンズロン原体 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%
- 試験動物 日本白色種ウサギ, 雄 6 匹
14~15 週齢 (体重 2.4~2.9 kg)
- 試験期間 3 日間観察
- 試験方法 5%乳剤原液を水で 1000 倍に希釈した液 0.1 ml を片側の下眼瞼に投与した。
- 観察項目 投与後 1, 24, 48 及び 72 時間に角膜, 虹彩及び結膜の刺激性変化等を農林水産省の指針 (59 農蚕第 4200 号) に従って観察した。
- 試験結果 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		投 与 後 時 間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1000 倍 水希釈液 群 (6 匹 平均)	角膜混濁	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0
	結膜発赤	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0

いずれの観察時間においても眼の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から, テフルベンズロン 5%乳剤の 1000 倍水希釈液は, ウサギの眼粘膜に対して刺激性を有しないと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-17)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

5%乳剤

[組成] テフルベンズロン原体 5.0%

有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物

ハートレイ系モルモット、雌 70 匹

7 週齢 (体重 352~445 g)

試験期間

72 時間観察

試験方法

Maximization 法

試験群

: 検体投与群 (I 群) - 感作, 惹起とも検体を投与。

検体に対する陰性対照群 (II 群) - 感作では検体を用いず, 惹起では検体を投与。

陽性物質投与群 (III 群) - 感作, 惹起とも DNCB を投与。

陽性物質に対する陰性対照群 (IV 群) - 感作では DNCB を用いず, 惹起では DNCB を投与。

投与液濃度

: 検体-感作皮内投与濃度は 5%生理食塩水溶液, 感作及び惹起の経皮貼付濃度は 25%で白色ワセリンと混合。

DNCB-感作皮内投与濃度は 0.1%で流動パラフィンと混合し, 経皮貼付濃度は感作で 1%, 惹起で 0.5%とし白色ワセリンと混合。

投与液濃度設定根拠:

感作

: 背部を刈毛・剃毛し, (a) FCA 0.1 ml, (b) 投与液 0.1 ml, (c) FCA + 投与液 (1:1) 0.1 ml を皮内投与し, 皮内投与後 6 日に同部位を再び剃毛し白色ワセリン+ラウリル硫酸ナトリウム (10%) を塗布し, その翌日, 貼付投与液を 48 時間閉鎖貼付した。

惹起

: 感作経皮貼付後 13 日に各動物の腹側部を刈毛・剃毛し, その翌日, 左腹側部に貼付投与液を 24 時間閉鎖貼付した。右腹側部には白色ワセリンのみを 24 時間閉鎖貼付した。

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。

観察項目 惹起経皮貼付除去後 24、48 及び 72 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準で採点した。

肉眼的に変化なし…………… 0
 軽度又はまばらな紅斑…………… 1
 中等度の紅斑…………… 2
 強度の紅斑及び浮腫…………… 3

感作率の算出 3 日間の採点のうち最高点をその動物の評点とし、検体投与群及び陽性物質投与群においてそれぞれの物質に対する陰性対照群に認められた最高点より上の評点を示したものを感作陽性動物とした。

$$\text{感作率} = \frac{\text{感作陽性動物数}}{\text{使用動物数}} \times 100$$

試験結果 惹起暴露の観察結果を次表に示す。

			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							
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計	24 時間	48 時間	72 時間						
			0	1	2		3	0		1	2					3	0	1	2	3	
検体	皮内:5%検体 塗布:25%検体	経皮: 25%検体	25	25	0	0	0	0	25	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0
	皮内: 溶媒 塗布: 溶媒	経皮: 25%検体	25	25	0	0	0	-	25	0	0	0	-	25	0	0	0	-	-	-	-
陽性対照	皮内:0.1%DNCB 塗布:1%DNCB	経皮: 0.5%DNCB	10	0	0	6	4	10	0	0	5	5	10	2	0	1	7	8	100	100	80
	皮内: 溶媒 塗布: 溶媒	経皮: 0.5%DNCB	10	8	2	0	0	-	9	1	0	0	-	9	1	0	0	-	-	-	-

検体投与群においては感作陽性を示した例はなかった(0例/25例)。
 陽性物質投与群においては全例(10例/10例)に感作陽性反応が認められた。

以上の結果から、テフルベンズロン 5%乳剤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株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果の概要		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄代謝 体内分布 %			
M-1	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雌雄	[CFA- ¹⁴ C] 標識 DMSO 溶液 強制経口 25mg/kg/日 7日間	14日	糞中：89.9～92.9 尿中：2.2～2.7 屍体：0.1 ¹⁴ C 濃度：主要組織中での最 高濃度は投与後 1～6 時間、 大部分消化管内内容物中に 存在 組織中：肝>脂肪>腎>肺 雌雄間に有意な差なし		1984年	332
M-2		ラット 雌雄	[CFA- ¹⁴ C] 標識 DMSO 溶液 強制経口 25mg/kg/日 7日間	14日	体内吸収率：20～21 A：糞中 71～75，尿中<0.1 代謝物合計：20～21 雌雄間に有意な差なし	B C D	1985年	337
M-3		ラット 雌雄	[CFA- ¹⁴ C] 標識 水懸濁液 強制経口 ①25mg/kg 1回 ②750mg/kg 1回 ③25mg/kg/日 非標 識体 14日間+標 識体 1回	8日	①呼気中：<0.1 糞中：90.7～93.3 尿中：0.6～0.9 ②糞中：93.6～95.0 尿中：0.2 ③糞中：94.0～95.1 尿中：0.8 投与後最高血中濃度， $\mu\text{g/mL}$ ①1～8時間：0.25～0.46 ②0.67～24時間：0.96～3.27 AUC ₍₀₋₁₆₈₎ ， $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ① 10.0～14.8 ② 73～144 A：糞中 82～91，尿中<0.1 代謝物合計：3.7～10.3 G：糞中 0.2～1.0 体内吸収率：① ③9～10 ②4 雌雄間に有意な差なし	G	1986年	341
GLP								
M-4		ラット 雄	[CFA- ¹⁴ C] 標識 DMSO 溶液 強制経口，胆管カニ ューレ処置 ①2.5mg/kg 1回 ②25mg/kg 1回 強制経口，胆管カニ ューレ非処置 ③25mg/kg 1回	1日	①胆汁中：19.4，尿中：3.6 ②胆汁中：5.2，尿中：1.1 ③尿中：1.9，糞中：77.8 A：②胆汁中：<0.1 ③尿中：<0.1，糞中：57.9 C：②③0.6～0.8 E：②③0.2～0.4 G：②③0.1～0.5 H：③0.3，K：②0.5 L：②1.1，M：②3.9	C E G H K L M	1987年	349

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄代謝 体内分布 %			
M-9	動物 体内 にお ける 代謝	ラット 雌雄	[CFA- ¹⁴ C] 標識 水懸濁液 強制経口 ①25mg/kg 1回 ②750mg/kg 1回	2日	投与 ¹⁴ C の大部分は消化管内 内容物中に存在。 主要組織中の濃度は投与6時 間後に最高値を示し、その後 減衰。 分布濃度は脂肪、肝、腎、肺、 副腎等で比較的高く、その他 では低い。 雌雄間・用量間に残留及び分 布特性に有意な差なし		1990年	354
M-5	植物 体内 にお ける 代謝	大豆	[CFA- ¹⁴ C] 標識 ①水耕 10.7μg/水 300ml ②葉面塗布 7.1μg/本 ③茎注入 3.6μg/本	9日	①葉：<0.1 茎：0.2 根：69.6 ②施用葉：90.8 非施用葉：0.2 茎：8.8 根：<0.1 さや：0.2 ③葉：3.0 茎：96.8 根：0.1 さや：0.1 吸収・移行性は僅か 最終時点 A：97.2~98.1 代謝物合計：1.0~2.3 G：0.2~0.8 非抽出物：0.5~0.8 代謝され難い	G	1987年	359
28日								
28日								
M-6		りんご	[CFA- ¹⁴ C] 標識 15%SC 製剤 200ppm 溶液、21日間隔 ①果実塗布 3回 ②葉塗布 3回	30日	①果皮：98 果肉：2.0 ②処理葉：99.8 果実：0.2 非処理葉：<0.1 吸収・移行性は僅か 収穫期 A：98.0 非抽出物：0.1 代謝され難い	なし	1988年	367
M-10	じゃがいも	[CFA- ¹⁴ C] 標識 15%SC 製剤 41-51ppm 溶液、 12-14日間隔 ①茎葉散布 4回 ②土壌散布 4回	63日	①茎葉：100 塊茎：<0.01 ②茎葉：83 塊茎（皮）13 塊茎（果肉）4 吸収・移行性は僅か 収穫期 ①A：99.8 非抽出物：0.2 代謝され難い	なし	1988年	370	
M-11	ほうれんそう	[CFA- ¹⁴ C] 標識 15%SC 製剤 247ppm 溶液 茎葉散布 1回	15日	最終時点 A：77.1 代謝物合計：22.9 吸収は無く、植物表面上の分 解	なし	1985年	373	

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

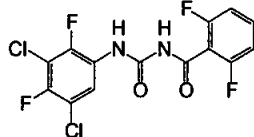
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄代謝 体内分布 %			
M-8	土壤中運命	土壤	[CFA- ¹⁴ C] 標識 砂壤土 ①好氣的条件 5mg/kg 乾土 ②嫌氣的条件 5mg/kg 乾土	343 日 59 日	半減期 ①12~13 週間, ②約 2 週間 最終時点(代謝物最高値) A : ①29.2 ②28.1 CO ₂ : ①6.5 代謝物合計 : ①22 ②35 G : ①10.4 ②28.2 H : ①5.4 ②1.0 非抽出物 : ①33.3 ②34.5 アルカリ処理により可溶化 した放射能 : ①25.2 ②30.6	G H CO ₂	1985 年	375
PC-9	土壤吸脱着	土壤	[CFA- ¹⁴ C] 標識 4 土壤 試験濃度 : 10µg/L 土壤/水比 : 1/5 平衡化時間 : 6 時間	6 時間	吸着率 96.9~99.4 K' 159~936 Koc' 12260~18880 脱着率 1.2~6.1		1986 年	381
ES-5	溶脱	土壤	非標識 3 土壤 カラム : 35cm, 19.6cm ² 処理量 : 0.12mg 流量 : 約 200mL/ 日	2 日	3 土壤とも親化合物が検出限 界 (5 µg/L, 施用量の 1.7%) 以下と検出されず, 溶脱なし		1982 年	384
ES-6		土壤	[CFA- ¹⁴ C] 標識 土壤中 5ppm, 30 日 間好氣的分解後 カラム : 35cm, 21.2cm ² 流量 : 11mL/日	45 日	代謝物生成量 : G : 5.6, H : 2.1, その他 : 7.4 親化合物及び代謝物とも表 層から 5cm 以下への溶脱は 1%以下	G H	1986 年	386
ES-2	土壤表面光分解 GLP	土壤	[CFA- ¹⁴ C] 標識 埴壤土 0.12mg/40cm ² 光強度 : 820W/m ² (300-830nm)	15 日	半減期 : 104 日 (東京, 春, 太陽光換算約 824 日) 最終時点 A : 77.4, CO ₂ : 7.2 代謝物合計 : 3.3 G : 2.1 非抽出物 : 7.5	G CO ₂	1987 年	390
ES-3		加水分解運命 GLP	緩衝液	[CFA- ¹⁴ C] 標識 ①pH 5.0 ②pH 7.0 ③pH 9.0 [DFBA- ¹⁴ C] 標識 ④pH 9.0 試験濃度 : 40µg/L, 1%エタノール含有 試験温度 : 25°C	30 日	半減期 : ①②1 年以上, ③④10 日 最終時点 A : ①98.7 ②96.7 ③13.5 ④17.6 F : ③7.7 ④4.6 G : ②3.0 ③58.7 H : ③11.5, I : ④11.4 J : ④59.1	F G H I J	1987 年
ES-1	水中光分解運命 GLP	緩衝液	[CFA- ¹⁴ C] 標識 酢酸緩衝液 (pH 5.0) 試験濃度 : 100µg/L, 10%エタノール含 有 光強度 : 820W/m ² (300-830nm)	15 日	半減期 : 約 10 日 (東京, 春, 太陽光換算約 79 日) 最終時点 A : 44.5, CO ₂ : 5.5 代謝物合計 : 41.8 F : 31.5	F CO ₂	1988 年	402

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験 の種 類	供試 動植物 等	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定 された 主な 代謝物	試験 場所 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄代謝 体内分布 %			
ES-4 GLP	水 中 光 分 解 運 命	自然水	[CFA- ¹⁴ C] 標識 河内長野市河川水 試験濃度：25μg/L, 0.25%DMF 含有 光強度： 315.66MJ/m ² (300-800nm)	6 日	半減期：67.3 日（東京，春， 太陽光換算 414 日） 最終時点 A：91.1 代謝物合計：7.0 G：3.5	F G	2006 年	407
PC- 16	生 物 濃 縮	コイ	流水式 試験濃度： 1.69 μg/L	42 日	濃縮係数 287 倍		1988 年	412

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
 <代謝分解物一覧表>

記号	由来	略号	化学名	構造式
A	親化合物	TFB	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)- -3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素	
B	動物			
C	動物			
D	動物			
E	動物			
F	加水分解 光			
G	動物 植物 土壌 加水分解 光			
H	動物 土壌 加水分解			
I	加水分解			
J	加水分解			
K	動物			

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	略号	化学名	構造式
L	動物			
M	動物			

「代謝分解物記号対照表」

抄録中の記号	報告書中で用いている代謝物記号									
	資料番号 M-2	資料番号 M-3	資料番号 M-4	資料番号 M-5	資料番号 M-8	資料番号 ES-6	資料番号 ES-2	資料番号 ES-3	資料番号 ES-1	資料番号 ES-4
A	CME 134	CME 134	テフルペンズロン	テフルペンズロン	CME 134	CME 134	CME 134	成分 E	CME 134	テフルペンズロン
B										
C	代謝産物 1 及び 2									
D										
E										
F								成分 D	F30	E30
G		化学名			代謝産物 2	化学名	化学名	成分 B		
H					代謝産物 1	化学名		成分 C		
I								成分 A-2		
J								成分 A-1		
K			-							
L			-							
M										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解試験に使用いた標識化合物について>

本剤は尿素骨格にフェニル環とベンゾイル環を有する化合物であり、代謝的に安定であると考えられる両環の炭素を別々に ^{14}C で均一に標識した。

標識化合物を以下に示す。

標識化合物名		比放射能 (MBq/mmol)	放射化学的純度 (%)
アニリン環 ^{14}C -標識体	[CFA- ^{14}C]テフルベンズロン		
ベンゾイル環 ^{14}C -標識体	[DFBA- ^{14}C]テフルベンズロン		

合成法

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。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) テフルベンズロンのラットにおける初期試験〔吸収・分布・排泄〕 (資料 M-1)

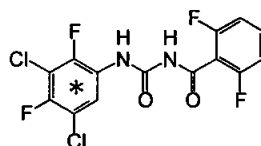
試験機関:

報告書作成年: 1984 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-
3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標
識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物: アルビノラット (系統 CHbb: THOM), 雌雄, 体重: 約 200 g

試験方法:

用量設定;

吸収・排泄試験;

雌雄各 4 匹のラットにテフルベンズロン 25 mg/kg/日の投与量で被験物質のジメチルスルホキシド溶液 0.5 mL を 24 時間毎に 7 回強制経口投与した。試験開始から 14 日間毎日糞と尿を別々に採取した。投与期間中は各投与の直前に試料を採取した。

体内分布・蓄積試験;

7 回投与後 1, 6, 24 時間, 2 及び 5 日に雌雄各 1 匹を屠殺し, 臓器を採取した。それら試料及び放血で得た血液の血漿中の放射エネルギーを測定した。

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。

試験結果：

吸収・排泄試験；

尿及び糞中排泄結果を表 1 に示す。

テフルベンズロンの主要排泄経路は糞中であり、最終投与後 8 日までに雄で 89.9%、雌で 92.9%が排泄され、一方、尿中には最終投与後 8 日までに雄で 2.7%、雌で 2.2%が排泄された。

総回収量は雄で 92.7%、雌で 95.2%であり、最終投与から 8 日後、ラット屍体中で検出される放射能は投与量の 0.1%であった。

最終投与後 8 日までに採取された糞試料から投与放射能の 76.7% (雄) 及び 82.9% (雌) が で抽出され、その大部分は の結果、未変化体のテフルベンズロンであった。

以上の結果より、テフルベンズロンのラットの消化管吸収率は低いと考えられる。

体内分布・蓄積性試験；

組織内濃度及び分布率の結果を表 2 及び表 3 に示す。

テフルベンズロンの分布濃度 (臓器重量当りの分布量) は消化管 (胃及び小腸) を除き、各組織への分布濃度は低いが、肝臓、腎臓、脂肪、肺では相対的に高く、投与 1~6 時間後に最高値を示した。投与 5 日後にはすべての臓器及び組織中での残留濃度は最高値の 1/6 以下に減少した。

分布率に換算するとテフルベンズロンの残留量はいずれの時期においても消化管を除き 1%以下と極めて少なかった。

また、肝臓を除き投与 2 日後にはいずれの組織においても 0.05%以上の残留物はなく、投与 5 日後には肝臓中の残留物も 0.05%に減少し、その他の残留量は全て 0.01%以下であった。

結 論： テフルベンズロンの体内への吸収率は小さく、尿中排泄率は 2~3%であり、大部分は未変化体のまま糞中に排泄された。

テフルベンズロンは消化管を除き、各組織への分布濃度は低いが、肝臓、腎臓、脂肪、肺では相対的に高く、肝臓、腎臓、肺では他の組織に比べ投与後の減衰

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。

がやや遅い傾向が認められた。

主要組織中における最高濃度に達する時間（投与後 1～6 時間）は血漿の最高濃度に達する時間とほぼ一致し、その後の減少傾向も主要組織と血漿間でほぼ一致した。

性差による体内動態の差は認められず、また、体内への蓄積性もなかった。

表 1 尿及び糞中排泄

		平均累積排泄率 (%) ^{a)}					
		雄			雌		
		尿	糞	屍体 ^{b)}	尿	糞	屍体 ^{b)}
投与 期間	1 日後	2.91	60.10		1.86	25.68	
	2	2.59	65.23		2.41	68.04	
	3	2.61	79.80		2.31	83.18	
	4	2.57	83.91		2.14	88.57	
	5	2.51	85.35		2.08	88.45	
	6	2.61	84.58		2.16	89.60	
	7	2.67	88.27		2.15	90.72	
排泄 期間	8	2.72	89.63		2.19	92.61	
	9	2.73	89.73		2.20	92.74	
	10	2.74	89.80		2.21	92.80	
	11	2.74	89.83		2.21	92.83	
	12	2.74	89.85		2.21	92.85	
	13	2.74	89.86		2.21	92.86	
	14	2.74	89.87	0.09	2.21	92.88	0.11
合計		92.70			95.20		

^{a)} 4 匹の平均値

^{b)} 屍体は 14 日後のみ測定

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。

表2 組織内濃度

投与量	検査組織	性	¹⁴ C-テフルベンズロン換算濃度 (µg/g 組織)				
			最終投与後経過時間				
			1 時間	6 時間	24 時間	2 日	5 日
25 mg/kg/day ×7day	肝臓	雄	8.44	11.02	7.20	3.41	1.36
		雌	10.89	8.17	6.35	6.14	1.25
	腎臓	雄	3.13	5.16	1.96	0.69	0.42
		雌	* a)	3.33	2.43	1.20	0.34
	脂肪	雄	4.24	12.51	1.60	0.18	0.07
		雌	4.81	10.09	2.44	0.31	0.04
	心臓	雄	0.91	1.27	0.66	0.21	0.06
		雌	1.76	0.94	0.34	0.12	0.03
	肺	雄	3.77	4.49	2.18	1.95	0.75
		雌	5.29	2.51	1.59	1.13	0.69
	脳	雄	0.65	0.93	0.10	<0.01	<0.01
		雌	1.15	0.64	0.11	0.01	<0.01
	生殖腺	雄	0.44	0.99	0.19	0.02	<0.01
		雌	2.89	4.51	0.92	0.19	0.03
	脾臓	雄	0.68	0.87	0.45	0.18	0.09
		雌	1.24	0.94	0.33	0.21	0.11
	膵臓	雄	1.22	2.28	0.36	0.06	<0.01
		雌	2.02	2.35	0.47	0.16	0.01
	胸腺	雄	0.56	1.30	0.29	0.09	0.03
		雌	1.84	0.97	0.36	0.09	0.03
	筋肉	雄	0.57	2.54	0.32	0.04	0.01
		雌	0.64	0.45	0.30	0.06	0.01
	胃 ^{b)}	雄	37.16	67.69	4.18	0.10	0.02
		雌	257.92	49.48	4.03	0.10	0.01
	小腸 ^{b)}	雄	187.84	60.26	19.25	0.31	0.07
		雌	134.38	114.07	24.38	0.51	0.05
	血漿	雄	0.97	2.25	0.53	0.11	0.03
		雌	1.09	0.94	0.62	0.22	0.03

a) 試料損失

b) 胃、腸内容物を含む

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。

表3 体内分布率

投与量	検査組織	性	体内分布率 (%)				
			最終投与後経過時間				
			1 時間	6 時間	24 時間	2 日	5 日
25 mg/kg/day ×7day	肝臓	雄	0.24	0.33	0.21	0.11	0.05
		雌	0.23	0.21	0.16	0.18	0.05
	腎臓	雄	0.02	0.03	0.01	<0.01	<0.01
		雌	* a)	0.02	0.01	0.01	<0.01
	脂肪	雄	0.19	0.56	0.07	0.01	<0.01
		雌	0.18	0.43	0.10	0.01	<0.01
	心臓	雄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	雄	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
		雌	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	脳	雄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	生殖腺	雄	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	雄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	膵臓	雄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	雄	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		雌	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	雄	0.16	0.72	0.09	0.01	<0.01
		雌	0.16	0.12	0.08	0.02	<0.01
	胃 ^{b)}	雄	1.64	3.33	0.04	<0.01	<0.01
		雌	7.89	2.09	0.05	<0.01	<0.01
	小腸 ^{b)}	雄	11.88	4.45	1.21	0.02	0.01
		雌	6.83	7.17	1.40	0.04	<0.01
	血漿 ^{c)}	雄	--	--	--	--	--
		雌	--	--	--	--	--

a) 試料損失

b) 胃, 腸内容物を含む

c) 血漿については体内分布 (%) の資料なし

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) テフルベンズロンのラットにおける初期試験〔代謝〕

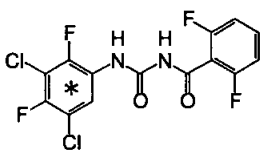
(資料 M-2)

試験機関：

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称：[CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-
3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア
化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能：
放射化学的純度：

供試動物：アルビノラット (系統 CHbb : THOM), 雌雄, 体重：約 200 g

試験方法：ラット体内動態に関する初期試験の排泄試験 (資料 M-1) において、雌雄ラットにテフルベンズロン 25 mg/kg/日の投与量で [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンのジメチルスルホキシド溶液 0.5 mL を 24 時間毎に 7 回強制経口投与した。その試験で開始から 14 日間採取した尿及び糞を供試した。

尿中の代謝物は

を測定し、確認した。

糞中の代謝物は

による同定を行った。

試験結果：糞尿中代謝物の分画及び TLC 分析結果を表 1 に示す。

糞中残留物は、投与量の 80.1% (雄) 及び 82.9% (雌) の放射能がアセトン及びメタノール/水 (4:1) で抽出され、そのうち、67.4% (雄) 及び 71.1% (雌) が未変化体のテフルベンズロンであった。

投与放射能の 9.8% (雄) 及び 10.0% (雌) が抽出されずに糞に残り、それらを塩酸で処理すると、5.2% (雄) 及び 5.3% (雌) が抽出され、未変化体のテフルベンズロンが 4.0% (雄) 及び 4.1% (雌) 回収された。

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。

尿中排泄物中にはテフルベンズロンが検出されなかった。

このように、未変化体のテフルベンズロンは糞中に排泄され、投与放射能の71.4% (雄) 及び75.2% (雌) に達した。

糞の溶媒抽出物の12.7% (雄) 及び11.8% (雌) は代謝物であった。それらは多数の成分 (少なくとも15種類) からなり、投与放射能の1%を超える代謝物はなく、同定は行なわなかった。

尿中の代謝物を単離・精製し、MS測定を行なった結果、以下の3種の代謝物が同定された。

なお、代謝産物3は2位又は4位の水酸化体と推定されたが、位置の特定には至らなかった。しかし、その後の代謝試験 (資料 M-4) において、胆汁中に4位の水酸化体の抱合体のみが確認されたことから、4位の水酸化体であると決定した。¹

代謝物 B

代謝物 C 及び D

同定された尿中の3種の代謝物は、いずれも投与放射能の1%以下であった。

以上の結果を基に、テフルベンズロンのラットにおける体内吸収率は、胆汁排泄試験 (資料 M-4) の結果でテフルベンズロンが糞中で安定であったことから、以下のように推定した。

$$\text{推定吸収率 (\%)} = (\text{糞中 }^{14}\text{C}\% - \text{糞中テフルベンズロン}\%) + \text{尿中 }^{14}\text{C}\%$$

吸収率を算出した結果を表2に示す。

結論： テフルベンズロンのラット消化管における吸収率は低く、尿中に排泄される放射エネルギーは投与量の2~3%にすぎなかった。投与量の約90%が糞とともに排泄

¹ 申請者注：申請者がラット体内における代謝試験 (資料 M-4) の結果を基に記載

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。

され、この大部分は未変化のまま消化管を通過した親化合物であり、体内吸収率はジメチルスルホキシド溶液反復投与では約 20%と推定された。

同定された代謝物はいずれもテフルベンズロン骨格を有するヒドロキシ体で、尿素結合部分が開裂した代謝物は検出されなかった。

テフルベンズロンのラット体内動態に性差は認められなかった。

テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路図を図 1 に示す。

表 1 糞尿中代謝物の分画及び TLC 分析結果

		¹⁴ C 投与量に対する%				
		排泄率	溶媒抽出処理		テフルベンズロン	代謝物合計
雄	糞	89.9	溶媒抽出物	80.1	67.4	12.7 ^{a)}
			酸分解後抽出物	5.2	4.0	1.2
			非抽出物	4.6	--	4.6
	尿	2.7	--		<0.1	2.7
	合計	92.6	--		71.4	21.2
雌	糞	92.9	溶媒抽出物	82.9	71.1	11.8 ^{a)}
			酸分解後抽出物	5.3	4.1	1.2
			非抽出物	4.7	--	4.7
	尿	2.2	--		<0.1	2.2
	合計	95.1	--		75.2	19.9

^{a)} 15 種類以上, 各成分とも<1%

表 2 推定体内吸収率²

性	排泄率, %				推定 吸収率 %
	尿中 ¹⁴ C [a]	糞中 ¹⁴ C [b]	糞中テフル ベンズロン [c]	糞中 その他成分 [b-c]=[d]	
雄	2.7	89.9	71.4	18.5	21.2
雌	2.2	92.9	75.2	17.7	19.9

² 申請者注: 申請者にて報告書データを基に算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図1 テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路³

³ 申請者注：申請者にて報告書データを基に作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) テフルベンズロンのラットにおける代謝試験〔吸収・排泄・代謝〕 (資料 M-3)

試験機関:

[GLP 対応]

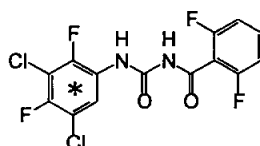
報告書作成年: 1986 年

供試標識化合物: テフルベンズロンのラット体内における代謝試験 (資料 M-2) において、尿素結合の開裂した代謝物が検出されず、安定であったことから、以下の¹⁴C-標識化合物のみを使用した。

名称 : [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン

化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-
3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物: アルビノラット (系統 CHbb: THOM), 雄 41~54 日齢, 雌 51~85 日齢, 平均
体重 175~250 g

試験方法:

用量設定;

試験の構成;

各試験の構成を次表に示す。

設定用量		試験群	試験系	動物数
低用量	25 mg/kg	A 群: 単回経口投与	呼気	雌雄各 1 匹
		B 群: 単回経口投与	排泄試験 (尿・糞)	雌雄各 5 匹
		C 群: 反復経口投与	排泄試験 (尿・糞)	雌雄各 5 匹
		E 群: 単回経口投与	血液中濃度試験	雌雄各 5 匹
高用量	750 mg/kg	D 群: 単回経口投与	排泄試験 (尿・糞)	雌雄各 5 匹
		F 群: 単回経口投与	血液中濃度試験	雌雄各 5 匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与； A, B 及び D~F 群は, [CFA-¹⁴C] テフルベンズロンの水懸濁液 (1% Tylose C-30 / 1% Tween80 1:1) を 25 mg/kg あるいは 750 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。

C 群は, 非標識テフルベンズロンを 25 mg/kg/日の投与量で 14 回強制経口投与後, [CFA-¹⁴C] テフルベンズロンを 25 mg/kg の投与量で 1 回投与した。

試料採取及び放射能測定；

A 群；

投与後,

放射エネルギーを測定した。

B~D 群；

投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 及び 8 日に尿及び糞を採取した。尿は

で放射エネルギーを測定した。糞は

で放射エネルギーを測定した。

E, F 群；

投与後 20, 40, 60 分, 2, 4, 6, 8 時間, 1, 2, 3, 4, 5, 7 日に眼窩後方静脈洞から採血した。採取血液は遠心分離して血漿と血球に分離後, で放射エネルギーを測定した。

代謝物分析：B~D 群の尿及び糞について代謝物分析を行った。

尿；

投与 1 日後までの尿について凍結乾燥後,

で定量した。代謝物は

定量・同定を行なった。

糞；

B 及び C 群は 3 日後まで, D 群は 4 日後までの糞試料の

定量・

同定を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

吸収・排泄試験；

24 時間捕集した呼気中に放射能は検出されなかった。

尿及び糞中排泄結果を表 1 に示す。

糞尿中への総排泄率は 91～96% で、1 回投与と反復投与及び低用量と高用量の排泄速度に大きな差は認められず、いずれも 2 日以内に投与量の 90% 以上が排泄され、主排泄経路は糞中であった。

懸濁液投与のテフルベンズロンの消化管吸収率は、ジメチルスルホキシド溶液投与（資料 M-1）に比べて低くなり、尿中排泄率は 25 mg/kg の 1 回投与で 0.5～0.9%、750 mg/kg の 1 回投与で 0.1～0.2%、25 mg/kg の反復投与で約 0.8% であった。

血中濃度およびその結果を基に求めた薬物動学的パラメータを表 2 に示す。投与量が低用量の 30 倍を投与した高用量の血中最高濃度（C_{max}）は低用量の 3～7 倍しかならず、また、AUC₍₀₋₁₆₈₎ の高用量/低用量比が雄で 9.7 倍、雌で 7.3 倍と投与量比の 30 倍より大幅に低く、吸収に飽和が見られ、用量依存性がなかった。最高血中濃度到達時間（T_{max}）は、雄では低用量の 8 時間から高用量の 24 時間と長くなるのに対して、雌では低用量の 1～8 時間から高用量の 40 分と顕著な差は見られなかった。消失半減期は低用量が 13.6～21.7 時間、高用量が 15.6～59.0 時間の範囲内であった。

糞尿中代謝物；

糞尿中放射性成分の溶媒分画及び溶媒抽出物中のテフルベンズロンと代謝物の分析結果を表 3 に示す。

糞中に排泄された糞から投与量の 88～94% が溶媒で抽出され、その大部分（投与量の 82～91%）がテフルベンズロンであった。

代謝物は投与量の 4.4～10.3% が生成し、その約 70% が抽出・可溶化された。

それらについて直接又は酵素や酸分解を行い、

以下の代謝物 G () のみが

同定された。

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。

その他の代謝物は、高極性の多数の代謝物の集合体で酵素及び酸分解により若干分解されたことから、抱合体が示唆されたが、それらは微量であり同定が困難であった。

代謝物 G 生成量は投与量の 1%を超えることはなかった。

体内吸収率；

以上の結果を基に、テフルベンズロンのラットにおける体内吸収率は、胆汁排泄試験 (M-4) の結果で、テフルベンズロンが糞中で安定であったことから、以下のように推定した。

$$\text{推定吸収率 (\%)} = (\text{糞中 }^{14}\text{C}\% - \text{糞中テフルベンズロン}\%) + \text{尿中 }^{14}\text{C}\%$$

吸収率を算出した結果を表 4 に示す。

結 論： 血中濃度は投与量に比例せず、吸収量の頭打ち傾向を示した。

体内吸収率は、先のジメチルスルホキシド溶液投与 (資料 M-2) では約 20% と推定されたが、本試験の水懸濁液単回投与では低用量が平均 9.8%、高用量が平均 3.9% と推定された。

投与された被験物質の 90%以上は 2 日以内に体外に排泄され、その大部分は未変化体テフルベンズロンであった。

極性代謝物以外の代謝物の量はわずかであり、代謝物 G が同定された。

性差及び反復投与による吸収・排泄・代謝への影響は認められなかった。

テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路図を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1 糞・尿中排泄率

投与	投与量 mg/kg	性	測定 試料	¹⁴ C 排泄率, % (5匹の平均値)					
				0~1日	2日	3日	4~5日	6~8日	累計
1回 投与	25 (B群)	雄	糞	88.57	4.17	0.42	0.07	0.04	93.28
			尿	0.76	0.07	0.01	<0.01 ^{a)}	<0.01 ^{a)}	0.86
			合計	89.33	4.24	0.43	0.07	0.04	94.14
		雌	糞	87.44	2.89	0.23	0.07	0.03	90.66
			尿	0.47	0.05	0.01	<0.01 ^{a)}	<0.01 ^{a)}	0.55
			合計	88.21	2.94	0.24	0.07	0.03	91.21
	750 (D群)	雄	糞	92.14	2.58	0.21	0.03	0.01	94.96
			尿	0.12	0.02	<0.01	<0.01 ^{a)}	<0.01 ^{a)}	0.15
			合計	92.26	2.60	0.21	0.03	0.01	95.11
		雌	糞	81.83	11.11	0.64	0.04	0.01	93.63
			尿	0.12	0.03	<0.01	<0.01 ^{a)}	<0.01 ^{a)}	0.16
			合計	81.95	11.14	0.64	0.04	0.01	93.79
反復 投与	25 (C群)	雄	糞	86.08	7.08	0.66	0.14	0.04	93.99
			尿	0.66	0.13	0.03	0.01	0.01	0.84
			合計	86.74	7.21	0.69	0.15	0.05	94.83
		雌	糞	90.02	4.64	0.35	0.06	0.03	95.07
			尿	0.35	0.32	0.07	0.02	0.01	0.78
			合計	90.37	4.96	0.42	0.08	0.04	95.85

A群(予備試験)の結果, 24時間の呼気中に¹⁴CO₂は検出されなかった。

a) バックグラウンドの2倍より小さい値であり, 検出限界に近い。

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。

表 2 血中濃度

投与後経過時間 および 薬物動力的 パラメータ ¹	テフルベンズロン濃度, µg/ml (5匹の平均値)							
	25 mg/kg (E群)				750 mg/kg (F群)			
	雄		雌		雄		雌	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
20分 (0.33時間)	0.11	0.16	0.11	0.14	0.44	0.72	0.67	0.98
40分 (0.67時間)	0.20	0.28	0.14	0.20	0.88	1.43	0.96	1.43
1時間	0.25	0.38	0.28	0.25	0.78	1.17	0.82	1.19
2時間	0.29	0.41	0.28	0.25	0.87	1.26	0.80	1.12
4時間	0.30	0.39	0.18	0.22	0.97	1.39	0.83	1.15
6時間	0.33	0.44	0.20	0.23	1.07	1.59	0.86	1.19
8時間	0.36	0.46	0.21	0.25	1.22	1.72	0.95	1.27
24時間	0.22	0.24	0.16	0.17	2.51	3.27	0.86	1.05
48時間	0.06	0.05	0.05	0.05	1.12	1.05	0.61	0.68
72時間	0.05 ^{a)}	0.02 ^{a)}	0.04 ^{a)}	0.03	0.60	0.39	0.34	0.32
96時間	0.04 ^{a)}	0.01 ^{a)}	0.03 ^{a)}	0.02 ^{a)}	0.48	0.20 ^{a)}	0.29	0.16
120時間	0.03 ^{a)}	0.01 ^{a)}	0.01 ^{a)}	0.01 ^{a)}	0.41	0.15 ^{a)}	0.23	0.10 ^{a)}
168時間	0.02 ^{a)}	<0.01	0.01 ^{a)}	<0.01	0.35	0.06 ^{a)}	0.13 ^{a)}	0.08 ^{a)}
Tmax (hr)	8	8	1, 2	1, 2, 8	24	24	0.67	0.67
Cmax (µg/mL)	0.36	0.46	0.28	0.25	2.51	3.27	0.96	1.43
AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (µg·hr/mL)	14.77	14.02	10.02	10.09	143.5	136.4	72.6	73.7
T _{1/2} (hr) [計算した時間間隔]	15.2 [8-48]	13.6 [8-72]	21.6 [2-48]	21.7 [8-72]	23.2 [24-72]	15.6 [24-72]	59.0 [0.67-72]	39.5 [0.67-72]

^{a)} バックグラウンドの2倍より小さい値であり、検出限界に近い。

¹ 申請者注：申請者にて報告書データを基に算出

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。

表3 糞・尿中代謝物

¹⁴ C 画分		¹⁴ C 投与量に対する%					
		1 回投与				反復投与	
		25 mg/kg (B 群)		750 mg/kg (D 群)		25 mg/kg (C 群)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞	排泄率	93.3	90.7	95.0	93.6	94.0	94.9
	アセトン抽出物	80.97	77.11	88.44	86.92	77.79	74.87
	メタノール/水抽出物	9.39	10.97	5.77	5.67	12.91	15.53
	溶媒抽出画分合計	90.36	88.08	94.21	92.59	90.70	90.40
	テフルベンズロン	83.86	82.17	91.44	89.63	85.24	85.56
	代謝物 G	0.96	0.53	0.23	0.19	0.49	0.76
	極性代謝物 (未同定)	5.54	5.38	2.54	2.77	4.97	4.08
非抽出性画分	2.90	2.59	0.74	1.03	3.30	4.47	
尿	排泄率	0.86	0.55	0.15	0.16	0.84	0.78
	アセトン・メタノール抽出物	0.81	0.49	0.14	0.14	0.77	0.71
	テフルベンズロン	--	--	ND	ND	--	--
	水溶性画分	0.05	0.06	0.01	0.02	0.07	0.07

ND : 検出されず

-- : 測定せず

表4 推定体内吸収率²

投与回数	投与量 mg/kg	性	排泄率, %				推定吸収率 %
			尿中 ¹⁴ C [a]	糞中 ¹⁴ C [b]	糞中テフルベンズロン [c]	糞中その他成分 [b-c]=[d]	
1 回投与	25 (B 群)	雄	0.86	93.3	83.86	9.44	10.3
		雌	0.55	90.7	82.17	8.53	9.1
	750 (D 群)	雄	0.15	95.0	91.44	3.56	3.7
		雌	0.16	93.6	89.63	3.97	4.1
反復投与	25 (C 群)	雄	0.84	94.0	85.24	8.76	9.6
		雌	0.78	94.9	85.56	9.34	10.1

² 申請者注 : 申請者にて報告書データを基に算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図1 テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路³

³ 申請者注：申請者にて報告書データを基に作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) テフルベンズロンのラットにおける代謝試験〔代謝物解析〕

(資料 M-4)

試験機関：

報告書作成年：1987年

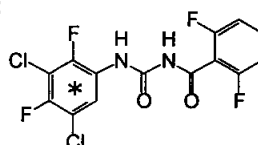
供試標識化合物：テフルベンズロンのラット体内における代謝試験（資料 M-2）において、尿素結合の開裂した代謝物が検出されず、安定であったことから、以下の¹⁴C-標識化合物のみを使用した。

名称：[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン

化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-
3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標

識部位
(*で表示)



比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：SD系 CD ラット，7～8週齢，雄性

試験方法：

用量設定；

試験の構成；

各試験の構成を次表に示す。

設定用量	試験群	試験系	動物数
25 mg/kg	A 群：単回経口投与	胆汁排泄試験 (胆汁・尿・糞)	雄 4 匹
2.5 mg/kg	B 群：単回経口投与	胆汁排泄試験 (胆汁・尿)	雄 4 匹
25 mg/kg ^{a)}	C 群：反復腹腔内投与	代謝物同定試験 (胆汁・尿・糞)	雌 4 匹
25 mg/kg	D 群：単回経口投与	排泄試験 (尿・糞)	雄 1 匹

^{a)} 非標識体 (原体, 純度 98.3%) 使用

投与及び試料採取；

被験物質のジメチルスルホキシド溶液を調製し、総胆管にカニューレを施して胆汁を体外に導出できる様に処置したラットに、25 mg/kg 又は 2.5 mg/kg の用量で標識体を単回経口投与又は 25 mg/kg の用量で非標識体を腹腔内に反復投与した。別に、通常の尿・糞排泄試験との比較のため、胆管にカニューレを施

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株式会社にある。

していないラットに 25 mg/kg の用量で標識体を単回経口投与した。各群とも投与後 24 時間までに排泄される胆汁，尿又は糞を採取した。

分析；

胆汁，尿及びその他の液体は定容後，糞試料は で放射能を測定した。

採取した試料は

により代謝物を同定・定量した。別に，糞・

尿中代謝物について により代謝物の同定・確認を行なった。

試験結果：胆汁カニューレ処置したラットにおける排泄試験結果を表 1 に示す。

消化管より吸収されたテフルベンズロンの主排泄経路は胆汁中であり，25 mg/kg 投与が 5.2%，2.5 mg/kg 投与が 19.4%排泄され，尿中より約 5 倍多かった。用量を下げると尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 3～4 倍高くなり消化管吸収率が顕著に高まることが示された。

テフルベンズロン投与後の尿，糞，胆汁中の放射性成分は溶媒抽出画分中に 12 種以上検出され，テフルベンズロンの他に以下の 7 種の代謝物が直接又はメチル化や酵素分解後，標品との比較や により同定された。

代謝物 K，L 及び M は胆汁中に存在し， β -グルクロニダーゼにより主に分解されたことから，グルクロン酸抱合体であることが確認された。

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。

尿、糞、胆汁中テフルベンズロン及び代謝物の定量結果を表 2 に示す。

テフルベンズロンの主要な代謝物は芳香環の水酸化体であり、さらにグルクロン酸抱合を受け、胆汁中に排泄された。

胆汁中の主代謝物は代謝物 E を経由して生成する代謝物 M (3.9%) であった。

胆汁排泄試験における糞中放射性成分は 99% 以上がテフルベンズロンであり、糞中では安定であった。

ベンゾイルウレア結合が開裂した代謝物 G も生成し、この代謝物は植物、土壌等でも共通に見出される代謝物であった。

結 論： テフルベンズロンの吸収率は投与量を増すと低下し、また、吸収されたテフルベンズロンの主排泄経路は胆汁中であった。吸収されたテフルベンズロンは尿素結合部分の開裂、芳香環の各部位の水酸化、及びそれらの抱合化を受け、尿中及び糞中（主に胆汁経由）に排泄された。

テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路図を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1 胆汁排泄試験結果

投与量	投与経路	0-24 時間累積排泄率 (%) ^{a)}		
		尿	胆汁	合計
A 群 : 25 mg/kg	経口	1.1 ^{b)}	5.2	6.3
B 群 : 2.5 mg/kg	経口	3.6	19.4	23.0

^{a)} 3 匹の平均値

^{b)} 2 匹の平均値

表 2 テフルベンズロン及び代謝物の定量結果

¹⁴ C 分画	¹⁴ C 投与量に対する割合, %		
	D 群 : 25mg/kg 経口投与		B 群 : 25mg/kg 経口投与
	尿	糞	胆汁
排泄率	1.9	77.8	19.4
溶媒抽出画分	1.4	62.3	13.9
テフルベンズロン	*	57.9	*
代謝物 C	*	0.6	0.8
代謝物 E	*	0.4	0.2
代謝物 G	0.3	0.5	0.1
代謝物 H	*	0.3	*
代謝物 K	*	*	0.5
代謝物 L	*	*	1.1
代謝物 M	*	*	3.9
未知代謝物 I	*	*	1.2
未知代謝物 II	*	*	3.5
未知代謝物 III	0.3	*	*
未知代謝物 IV	0.4	*	*
その他の代謝物	0.4	2.6	2.6
水溶性画分	0.5	1.3	5.5
非抽出性画分	--	14.2	--

* : 検出せず (<0.1%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図1 テフルベンズロンのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) テフルベンズロンのラットにおける代謝試験〔体内分布〕

(資料 M-9)

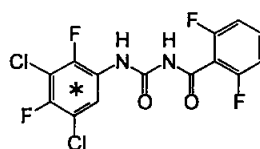
試験機関：

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：テフルベンズロンのラット体内における代謝試験（資料 M-2）において、尿素結合の開裂した代謝物が検出されず、安定であったことから、以下の¹⁴C-標識化合物のみを使用した。

名称：〔CFA-¹⁴C〕 テフルベンズロン
化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能：
放射化学的純度：

供試動物：Wistar 系雌雄ラット，8 週齢

試験方法：

用量設定；

試験の構成；

各試験の構成を次表に示す。

設定用量	性	摘出時間 (時間)	動物数
低用量：25 mg/kg	雌雄	6, 24, 48	各時点 4 匹
高用量：750 mg/kg	雌雄	6, 24, 48	各時点 4 匹

投与及び試料採取；

被験物質の水懸濁液（1%カルボキシメチルセルロースナトリウム/1% Tween 80, 1:1）を 25 mg/kg あるいは 750 mg/kg の用量で強制経口投与した。所定時間（6, 24, 48 時間）毎に各群 4 匹のラットをエーテル吸入麻酔下で採血，致死させたのち，以下の組織，臓器を摘出した。

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。

血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、脾臓、白色脂肪、褐色脂肪、皮膚（体毛を含む）、大腿骨、筋肉、生殖器、消化管、消化管内容物、屍体。

放射能測定；

血液、肝臓、生殖器、消化管、消化管内容物及び残骸を除く各組織は、
により放射エネルギーを測定

した。肝臓、生殖器、消化管及び消化管内容物は

に測定した。屍体は

ついて測定した。血液は全血での測定に加えて、

遠心分離法により得られた血漿についての測定も行った。

試験結果：主要組織の組織内濃度及び分布率の結果を表 1 及び表 2 に、6 時間または 24 時間濃度に対する 48 時間濃度の減少比を表 3 に示す。

投与した放射能の大部分は消化管内容物中に存在し、組織内濃度が特に高い組織は認められなかった。相対的には褐色及び白色脂肪、肝臓、腎臓、副腎、肺等で高く、その他の組織では低かった。

各組織における濃度推移は、高用量投与の大腿骨で投与 24 時間後に最高値を示した以外は、いずれの組織とも投与 6 時間後に最高値を示したのち、肝臓、腎臓、肺、大腿骨、生殖腺（低用量）等が血中濃度の減少速度よりやや遅い傾向を示したが、その他の組織は血中濃度の推移と同様に速やかに減衰した。

分布傾向に顕著な用量差は認められなかった。投与 48 時間後における分布率は、消化管内容物（0.06～0.73%）、屍体（低用量雌雄 0.23%、高用量雄 0.14%）、白色脂肪（低用量雄 0.17%）、肝臓（低用量 0.10～0.11%）以外はいずれの組織とも 0.05%以下と極めて低かった。

750 mg/kg 投与区においては 25 mg/kg 投与区に比較して分布率が低く、高用量投与においては吸収率が低下する傾向が見られた。

結論：テフルベンズロンは経口投与後の組織内への移行性が低く、組織内濃度は速やかに減少した。

残留及び分布特性に、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株式会社にある。

[表-1] 25 mg/kg 投与区の主要組織中分布

検査組織	性	¹⁴ C-テフルベンズロン換算濃度 µg/g			体内分布率 %		
		6時間	24時間	48時間	6時間	24時間	48時間
血液 ^{a)}	雄	0.36	0.16	0.08	0.11	0.05	0.03
	雌	0.33	0.13	0.05	0.10	0.04	0.02
血漿 ^{a)}	雄	0.48	0.20	0.08	0.08	0.04	0.02
	雌	0.45	0.14	0.06	0.07	0.03	0.01
大腿骨	雄	0.19	0.13	0.15	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	0.20	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	雄	1.02	0.20	0.03	0.03	0.01	<0.01
	雌	0.72	0.06	0.01	0.03	<0.01	<0.01
褐色脂肪	雄	5.69	1.17	0.22	0.02	<0.01	<0.01
	雌	4.22	0.40	0.07	0.02	<0.01	<0.01
白色脂肪 ^{a)}	雄	4.16	3.12	0.76	0.86	0.70	0.17
	雌	5.83	1.10	0.19	1.19	0.25	0.04
生殖腺	雄	0.31	0.13	0.06	0.02	0.01	<0.01
	雌	0.27	0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心臓	雄	0.99	0.21	0.05	0.01	<0.01	<0.01
	雌	0.69	0.11	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肝臓	雄	1.69	0.70	0.45	0.25	0.16	0.10
	雌	1.47	0.58	0.47	0.23	0.14	0.11
腎臓	雄	2.04	1.05	0.61	0.07	0.04	0.03
	雌	1.56	0.72	0.39	0.06	0.03	0.01
副腎	雄	3.18	0.87	0.24	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	2.49	0.17	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	雄	0.70	0.16	0.05	0.01	<0.01	<0.01
	雌	0.54	0.07	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肺	雄	1.61	0.60	0.42	0.03	0.01	0.01
	雌	1.21	0.77	0.30	0.02	0.01	0.01
骨格筋 ^{a)}	雄	0.63	0.11	0.03	1.03	0.20	0.05
	雌	0.33	0.04	0.01	0.53	0.07	0.02
消化管 内容物	雄	22.4	1.00	0.30	82.1	2.87	0.73
	雌	21.0	0.33	0.03	97.7	1.61	0.13
屍体	雄	0.40	0.18	0.03	3.65	1.23	0.23
	雌	0.26	0.10	0.03	2.26	0.81	0.23

^{a)} 血液、血漿、白色脂肪及び筋肉の重量は、各々体重の7.0、4.0、5.0、40%として算出した。

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。

〔表-2〕 750 mg/kg 投与区の主要組織中分布

検査組織	性	¹⁴ C-テフルベンズロン換算濃度 µg/g			体内分布率 %		
		6 時間	24 時間	48 時間	6 時間	24 時間	48 時間
血液 ^{a)}	雄	2.02	1.07	0.57	0.02	0.01	0.01
	雌	1.26	0.84	0.47	0.01	0.01	<0.01
血漿 ^{a)}	雄	2.61	1.22	0.46	0.02	<0.01	<0.01
	雌	1.74	0.92	0.37	0.01	<0.01	<0.01
大腿骨	雄	1.36	2.15	0.47	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	0.18	0.25	0.15	<0.01	<0.01	<0.01
脳	雄	6.10	1.10	0.13	0.01	<0.01	<0.01
	雌	4.05	0.63	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
褐色脂肪	雄	30.7	5.65	1.36	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	23.8	4.01	0.67	<0.01	<0.01	<0.01
白色脂肪 ^{a)}	雄	19.8	16.3	2.81	0.14	0.11	0.02
	雌	25.6	12.2	1.10	0.18	0.09	0.01
生殖腺	雄	1.78	0.70	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	1.08	0.37	0.13	<0.01	<0.01	<0.01
心臓	雄	5.33	1.27	0.24	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	3.63	0.75	0.17	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	雄	8.48	3.95	2.52	0.04	0.03	0.02
	雌	5.63	3.43	2.55	0.03	0.03	0.02
腎臓	雄	10.8	6.05	3.31	0.01	0.01	<0.01
	雌	6.77	4.50	2.38	0.01	<0.01	<0.01
副腎	雄	13.6	4.14	0.34	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	10.7	3.11	0.53	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	雄	3.47	0.98	0.24	<0.01	<0.01	<0.01
	雌	2.30	0.58	0.08	<0.01	<0.01	<0.01
肺	雄	8.36	6.97	2.83	<0.01	0.01	<0.01
	雌	5.71	3.41	2.44	<0.01	<0.01	<0.01
骨格筋 ^{a)}	雄	2.66	0.72	0.09	0.15	0.04	0.01
	雌	1.53	0.35	0.01	0.08	0.02	<0.01
消化管 内容物	雄	743	34.4	3.13	90.1	2.88	0.22
	雌	495	17.3	0.45	82.3	2.91	0.06
屍体	雄	1.47	1.09	0.51	0.53	0.26	0.14
	雌	1.44	0.42	0.05	0.41	0.12	0.01

^{a)} 血液、血漿、白色脂肪及び筋肉の重量は、各々体重の 7.0、4.0、5.0、40%として算出した。

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。

[表-3] 6時間又は24時間濃度に対する48時間濃度の減少比¹

組織	性	6時間濃度/48時間濃度比 ^{a)}		24時間濃度/48時間濃度比 ^{a)}	
		25 mg/kg 投与	750 mg/kg 投与	25 mg/kg 投与	750 mg/kg 投与
血漿	雄	6.0	5.7	2.5	2.7
	雌	7.5	4.7	2.3	2.5
血液	雄	<u>4.5</u>	<u>3.5</u>	<u>2.0</u>	<u>1.9</u>
	雌	<u>6.6</u>	<u>2.7</u>	2.6	<u>1.8</u>
大腿骨	雄	<u>1.3</u>	<u>2.9</u>	<u>0.9</u>	4.6
	雌	20.0	<u>1.2</u>	--	<u>1.7</u>
脳	雄	34.0	46.9	6.7	8.5
	雌	72.0	101	6.0	15.8
褐色脂肪	雄	25.9	22.6	5.3	4.2
	雌	60.3	35.5	5.7	6.0
白色脂肪	雄	<u>5.5</u>	7.0	4.1	5.8
	雌	30.7	23.3	5.8	11.1
生殖腺	雄	<u>5.2</u>	89.0	<u>2.2</u>	35.0
	雌	27.0	8.3	<u>2.0</u>	2.8
心臓	雄	19.8	22.2	4.2	5.3
	雌	34.5	21.4	5.5	4.4
肝臓	雄	<u>3.8</u>	<u>3.4</u>	<u>1.6</u>	<u>1.6</u>
	雌	<u>3.1</u>	<u>2.2</u>	<u>1.2</u>	<u>1.3</u>
腎臓	雄	<u>3.3</u>	<u>3.3</u>	<u>1.7</u>	<u>1.8</u>
	雌	<u>4.0</u>	<u>2.8</u>	<u>1.8</u>	<u>1.9</u>
副腎	雄	13.3	40.0	3.6	12.2
	雌	62.3	20.2	4.3	5.9
脾臓	雄	14.0	14.5	3.2	4.1
	雌	27.0	28.8	3.5	7.3
肺	雄	<u>3.8</u>	<u>3.0</u>	<u>1.4</u>	<u>2.5</u>
	雌	<u>4.0</u>	<u>2.3</u>	2.6	<u>1.4</u>
骨格筋	雄	21.0	29.6	3.7	8.0
	雌	33.0	153	4.0	35.0
消化管内容物	雄	74.7	237	3.3	11.0
	雌	700	1100	11.0	38.4
屍体	雄	13.3	<u>2.9</u>	6.0	<u>2.1</u>
	雌	8.7	28.8	3.3	8.4

^{a)} 太字下線：血漿中減少速度より遅い組織

¹ 申請者注：申請者にて報告書データを基に算出

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. 植物体内運命に関する試験

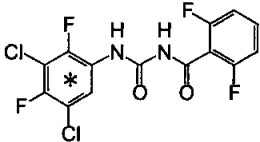
(1) テフルベンズロンの大豆における代謝試験

(資料 M-5)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を使用した。

名称	： [CFA- ¹⁴ C] テフルベンズロン
化学名	： 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)- 3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
化学構造式及び標識部位 (*で表示)	： 
比放射能	：
放射化学的純度	：

供試植物：(*Glycine max* Merrill, 品種：白鳥), 2葉期まで生育した幼苗

試験方法：

用量設定；

吸収・移行性試験；

水耕法； [CFA-¹⁴C]テフルベンズロンを含有する春日井水耕液(0.036 μg/mL, 300 mL) 中で大豆幼苗を栽培し, 1, 3, 9 日後に
による移行・分布の観察及び各部位(葉, 茎, 根)
及び水耕液中の放射エネルギーを測定した。

葉面塗布法； [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン水溶液 (20% ジオキサン及び 0.25% 展着剤含有) を大豆幼苗の第 2 複葉 3 枚の上面の全面に均一に塗布 (0.45 μg/cm², 45 g/ha 相当) し, 1, 2, 4 週間後に
による観察及び各部位(処理葉, 非処理葉, 茎, 根, さや) 中の放射エネルギーを測定した。

茎注入法； [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン/ジオキサン溶液 10 μL (3.6 μg) を大豆幼苗の初生葉と第 1 複葉の間の茎部に注入し, 1, 2, 4 週間後に
による観察及び各部位(葉, 茎, 根, さや) 中の放射エネルギーを測定した。

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。

代謝物の定量及び同定；

各処理法における各部位及び水耕液について、

放射エネルギーを測定した。そのうち、有機溶媒抽出性¹⁴C中の¹⁴C代謝物を定量した。

代謝物の同定は、非標識テフルベンズロンを第1～第2複葉期の大豆に基部注入及び茎葉散布し、4週間栽培後、代謝物を抽出し、

により検索及び同定をした。

試験結果：

吸収・移行性；

結果の概要を表1～3に示す。

水耕法では、処理した放射能の70～73%が植物体中に分布した。そのほとんど(99.7%以上)が根に分布し、葉への移行量は最高でも3日後の0.1%(0.005ppm以下)と僅かであった。

根の濃度は、1日後の1.45 ppmから9日後に0.59 ppmと2/5に減少した。茎及び水耕液中の濃度は9日後までほぼ一定で、それぞれ0.006 ppm及び0.008～0.010 ppmであった。

葉面塗布法では、の結果から、経過日数とともに処理葉から葉柄及びその付根を経て上部の茎への放射能の移行が認められた。

4週間後には処理量の95%以上が植物体中に残留し、処理葉に86.2%、茎に8.4%、非処理葉に0.2%、さやに0.2%、根に0.1%以下が分布した。

処理葉の濃度は4週間後まで8.0～11.9 ppmとほぼ一定であったが、茎の濃度は1週間後の0.053 ppmから4週間後の0.297 ppmと約6倍になった。また、さやには4週間後のみに0.019 ppm分布した。

茎注入法では、の結果から、4週間後に初生葉と第1複葉の葉脈及び茎に放射能が分布し、さらに第1複葉の葉面全体にも分布が認められた。

処理量の87～90%が植物体中に残留し、85～87%が茎に分布した。4週間後には葉に2.7%、さやに0.1%、根に0.1%以下が分布した。

茎及び葉の濃度は4週間後までほぼ一定で、それぞれ1.25～1.38 ppm及び0.025～0.038 ppmであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[CFA-¹⁴C] テフルベンズロンの吸収、移行性は、いずれの処理法でもわずかであった。

代謝性；

各処理法で得られた処理部位の溶媒抽出画分を分析した結果、7種の放射性成分が検出された。それらのうち、テフルベンズロンの他に、代謝物 G が
により同定された。

各試料中の放射性成分の抽出分画結果の概要を表 1~3 に示す。

水耕法では、検出された放射能の 99%以上が溶媒抽出画分であり、水溶性画分は根での 0.2%が最高であった。

葉面塗布法では、処理葉以外はいずれの部位とも溶媒抽出画分であり、水溶性画分は処理葉での 0.3%が最高であった。

茎注入法では、葉に分布した放射能の 70~80%が溶媒抽出画分であり、また、茎に分布した ¹⁴C の 99%以上が溶媒抽出画分であった。

一方、さや及び根に分布した放射能はいずれも水溶性画分であった。

いずれの処理法の分析部位においても溶媒抽出画分がほとんどであった。

各処理法とも経過時間 3 時点について溶媒抽出画分中の放射性残留物濃度を測定した結果、水耕法 9 日を除き、いずれの経過時間においても各部位中濃度がほぼ一定であった。

いずれの処理法においても、溶媒抽出画分中の大部分はテフルベンズロンであった。同定された主代謝物の代謝物 G は、植物体中の最高値が水耕法 9 日後の根に 0.1% (<0.01 ppm)、葉面塗布法 1~2 週間後の処理葉に 0.4% (0.03~0.05 ppm)、茎注入法 2 週間後の葉に 1.2% (0.015 ppm) と微量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

可食部であるさやへの残留量は、葉面塗布法 4 週間後の 0.2% (0.019 ppm) が最高で、全て未変化体のテフルベンズロンであった。

結 論： 根及び葉面からの吸収・移行性は僅かであり、大部分は処理部位に留まっており、また、蒸散流の盛んな茎に注入しても上方への移行速度は極めて遅かった。

いずれの処理方法においても大部分は未変化体のテフルベンズロンであり、生成した代謝物は僅かで、動物代謝においても認められる代謝物 G が同定されたのみであった。

可食部であるさやへの残留量は極めて少なかった。

テフルベンズロンの大豆における推定代謝経路図を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1 放射性成分の抽出分画及び分析結果(水耕法)¹

経過時間	¹⁴ C 画分 経過時間	¹⁴ C 処理量に対する割合, %			放射能分布率, %			テフルベンズロン換算濃度, ppm ^{a)}		
		1日	3日	9日	1日	3日	9日	1日	3日	9日
葉	総残留量	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	溶媒抽出画分	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	テフルベンズロン代謝物 G その他 ^{b)}	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	水溶性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	非抽出性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	茎	総残留量	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.006	0.006
溶媒抽出画分		0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.006	0.006	0.006
テフルベンズロン代謝物 G その他 ^{b)}		--	--	--	--	--	--	--	--	--
水溶性画分		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
非抽出性画分		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
根		総残留量	72.5	72.4	69.6	72.7	75.7	75.2	1.45	1.30
	溶媒抽出画分	72.3	72.0	69.1	72.5	75.2	74.7	1.45	1.30	0.59
	テフルベンズロン代謝物 G その他 ^{b)}	72.0 ND 0.3	71.6 ND 0.4	68.4 0.1 0.6	72.2 ND 0.3	74.8 ND 0.4	73.9 0.1 0.7	1.44 ND 0.01	1.29 ND 0.01	0.58 <0.01 0.01
	水溶性画分	0.1	0.2	<0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.01	<0.01	<0.01
	非抽出性画分	0.1	0.2	0.5	0.1	0.2	0.5	<0.01	<0.01	<0.01
	水耕液 ^{c)}	総残留量	27.1	23.1	22.8	27.2	24.1	24.6	0.010	0.008
溶媒抽出画分		27.1	23.1	22.8	27.2	24.1	24.6	0.010	0.008	0.008
テフルベンズロン代謝物 G その他 ^{b)}		26.6 0.3 0.2	22.3 0.3 0.5	21.6 0.6 0.6	26.7 0.3 0.2	23.3 0.3 0.5	23.3 0.7 0.6	0.010 <0.001 <0.001	0.008 <0.001 <0.001	0.008 <0.001 <0.001
水溶性画分		--	--	--	--	--	--	--	--	--
非抽出性画分		--	--	--	--	--	--	--	--	--
合計		総残留量	99.7	95.7	92.6	100.0	100.0	100.0	--	--
	溶媒抽出画分	99.5	95.3	92.1	99.8	99.6	99.5	--	--	--
	テフルベンズロン代謝物 G その他 ^{b)}	98.6 0.3 0.5	93.9 0.3 0.9	90.0 0.7 1.2	98.9 0.3 0.5	98.2 0.3 0.9	97.2 0.8 1.3	--	--	--
	水溶性画分	0.1	0.2	<0.1	0.1	0.2	<0.1	--	--	--
	非抽出性画分	0.1	0.2	0.5	0.1	0.2	0.5	--	--	--

-- : 試料無し又は分析せず, ND : 検出せず

^{a)} 各部位毎の残留濃度

^{b)} 0.3% (0.01 ppm)以下の5種以上の代謝物の合計

^{c)} 水耕液初期濃度 0.0357 ppm

¹ 申請者注: 申請者にて報告書データを基に放射能分布率及び換算濃度を算出した

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業株式会社にある。

表 2 放射性成分の抽出画分及び分析結果 (葉面塗布法)²

経過時間	¹⁴ C 画分 経過時間	¹⁴ C 処理量に対する割合, %			放射能分布率, %			テフルベンズロン換算濃度, ppm ^{a)}		
		1 週間	2 週間	4 週間	1 週間	2 週間	4 週間	1 週間	2 週間	4 週間
処理葉	総残留量	96.3	94.1	86.2	98.3	95.0	90.8	9.17	11.9	8.03
	溶媒抽出画分	95.9	93.6	85.3	97.9	94.5	89.9	9.13	11.8	7.95
	テフルベンズロン	95.2	92.6	84.4	97.2	93.5	88.9	9.07	11.7	7.86
	代謝物 G	0.4	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2	0.03	0.05	0.01
	その他 ^{b)}	0.3	0.6	0.7	0.3	0.6	0.8	0.03	0.08	0.07
	水溶性画分	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.02	0.03	0.03
非抽出性画分	0.2	0.3	0.6	0.2	0.3	0.6	0.02	0.04	0.06	
非処理葉	総残留量	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	<0.005	<0.005	0.008
	溶媒抽出画分	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	<0.005	<0.005	0.008
	テフルベンズロン	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	<0.005	<0.005	0.008
	代謝物 G	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	その他 ^{b)}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	水溶性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
非抽出性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005	
茎	総残留量	1.6	4.9	8.4	1.6	4.9	8.8	0.053	0.144	0.297
	溶媒抽出画分	1.6	4.9	8.4	1.6	4.9	8.8	0.053	0.144	0.297
	テフルベンズロン	1.6	4.9	8.4	1.6	4.9	8.8	0.053	0.144	0.297
	代謝物 G	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	その他 ^{b)}	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	水溶性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
非抽出性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005	
根	総残留量	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	溶媒抽出画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	テフルベンズロン	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	代謝物 G	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	その他 ^{b)}	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	水溶性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
非抽出性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005	
さや	総残留量	--	--	0.2	--	--	0.2	--	--	0.019
	溶媒抽出画分	--	--	0.2	--	--	0.2	--	--	0.019
	テフルベンズロン	--	--	0.2	--	--	0.2	--	--	0.019
	代謝物 G	--	--	ND	--	--	ND	--	--	ND
	その他 ^{b)}	--	--	ND	--	--	ND	--	--	ND
	水溶性画分	--	--	<0.1	--	--	<0.1	--	--	<0.005
非抽出性画分	--	--	<0.1	--	--	<0.1	--	--	<0.005	
合計	総残留量	98.0	99.1	95.0	100.0	100.0	100.0	--	--	--
	溶媒抽出画分	97.6	98.6	94.1	99.6	99.5	99.1	--	--	--
	テフルベンズロン	96.9	97.6	93.2	98.9	98.5	98.1	--	--	--
	代謝物 G	0.4	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2	--	--	--
	その他 ^{b)}	0.5	0.6	0.7	0.3	0.6	0.7	--	--	--
	水溶性画分	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	--	--	--
非抽出性画分	0.2	0.3	0.6	0.2	0.3	0.6	--	--	--	

—: 試料無し又は分析せず、ND: 検出せず

a) 各部位毎の残留濃度

b) 0.3% (0.04ppm) 以下の 5 種以上の代謝物の合計

² 申請者注: 申請者にて報告書データを基に放射能分布率及び換算濃度を算出した

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。

表3 放射性成分の抽出分画及び分析結果（茎注入法）³

経過時間	¹⁴ C 画分 経過時間	¹⁴ C 処理量に対する割合, %			放射能分布率, %			テフルベンズロン換算濃度, ppm ^{a)}		
		1週間	2週間	4週間	1週間	2週間	4週間	1週間	2週間	4週間
葉	総残留量	2.1	3.0	2.7	2.4	3.3	3.0	0.025	0.038	0.031
	溶媒抽出画分	1.5	2.5	1.9	1.7	2.8	2.1	0.018	0.032	0.022
	テフルベンズロン	0.8	1.2	1.5	0.9	1.3	1.7	0.010	0.015	0.017
	代謝物 G	0.5	1.2	0.2	0.6	1.3	0.2	0.006	0.015	<0.005
	その他 ^{b)}	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	<0.005	<0.005	<0.005
	水溶性画分	0.3	0.3	0.5	0.4	0.3	0.6	<0.005	<0.005	0.006
非抽出性画分	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	<0.005	<0.005	<0.005	
茎	総残留量	84.8	87.3	85.7	97.6	96.7	96.8	1.38	1.29	1.25
	溶媒抽出画分	84.3	86.5	85.1	97.0	95.8	96.1	1.37	1.28	1.24
	テフルベンズロン	84.2	85.9	84.6	96.9	95.2	95.5	1.37	1.27	1.23
	代謝物 G	0.1	0.3	0.1	0.1	0.3	0.1	<0.01	<0.01	<0.01
	その他 ^{b)}	ND	0.3	0.4	ND	0.3	0.5	ND	<0.01	0.01
	水溶性画分	0.1	0.3	0.2	0.1	0.3	0.2	<0.01	<0.01	<0.01
非抽出性画分	0.4	0.5	0.4	0.5	0.6	0.5	0.01	0.01	0.01	
根	総残留量	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	溶媒抽出画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005
	テフルベンズロン	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	代謝物 G	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	その他 ^{b)}	--	--	--	--	--	--	--	--	--
水溶性画分	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.005	<0.005	<0.005	
非抽出性画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.005	<0.005	<0.005	
さや	総残留量	--	--	0.1	--	--	0.1	--	--	<0.005
	溶媒抽出画分	--	--	<0.1	--	--	<0.1	--	--	<0.005
	テフルベンズロン	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	代謝物 G	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	その他 ^{b)}	--	--	--	--	--	--	--	--	--
水溶性画分	--	--	0.1	--	--	0.1	--	--	<0.005	
非抽出性画分	--	--	<0.1	--	--	<0.1	--	--	<0.005	
合計	総残留量	86.9	90.3	88.6	100.0	100.0	100.0	--	--	--
	溶媒抽出画分	85.8	89.0	87.0	98.7	98.6	98.2	--	--	--
	テフルベンズロン	85.0	87.1	86.1	97.8	96.5	97.2	--	--	--
	代謝物 G	0.6	1.5	0.3	0.7	1.6	0.3	--	--	--
	その他 ^{b)}	0.2	0.4	0.6	0.2	0.5	0.7	--	--	--
	水溶性画分	0.4	0.6	0.9	0.5	0.6	1.0	--	--	--
非抽出性画分	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	--	--	--	

-- : 試料無し又は分析せず、ND : 検出せず

a) 各部位毎の残留濃度

b) 0.3% (0.01 ppm) 以下の3種以上の代謝物の合計

³ 申請者注：申請者にて報告書データを基に放射能分布率及び換算濃度を算出した

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。

図1 テフルベンズロンの大豆における推定代謝経路⁴

⁴ 申請者注：申請者にて報告書データを基に作図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) テフルベンズロンのりんごにおける代謝及び動態試験 (資料 M-6)

試験機関:

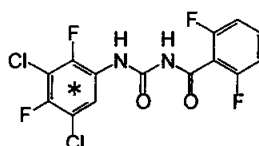
[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
 化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位 (*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物: りんご (品種: Alkmén 及び James Grieve)

試験方法:

用量設定;

試験の構成; 各試験の構成を次表に示す。

処理部位	樹木数	処理回数	処理間隔 (日)	試料採取時期	採取部位
果実処理	4	3	21	1 回目処理後 21 日 ^{a)} 2 回目処理後 21 日 ^{a)} 3 回目処理後 30 日	処理果実 ^{b)}
葉処理	1	3	21	3 回目処理後 30 日	処理葉, 非処理葉, 非処理果実

^{a)} 2 回目及び 3 回目処理前に採取

^{b)} 試料採取時期以前に落下した果実はその時点で採取

処理; [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンの 15%SC 製剤を調製したのち, その製剤を水で希釈して 200 ppm の処理溶液を調製した。

実の付いた若木の果実又は実の付いた枝の着果部位より下部の葉へそれぞれ 3 週間間隔で 3 回処理溶液を滴下処理した。

分析; 採取試料の放射性残留物は,

で放射能を測定し, 果皮-果肉間の分布量及び処理葉からの移

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。

行量を測定した。

溶媒抽出画分中に残留する放射性成分は
により代謝物を分析した。

試験結果：

吸収，移行性；

果実及び葉処理のテフルベンズロン換算濃度及び分布率を表1及び表2に示す。

果実処理では，果皮から97.8～98.8%，果肉から1.2～2.2%が回収された。

果実のテフルベンズロン換算濃度は，処理後の経過日数（5日後～30日後）に関係なく，1回散布が0.79～1.21 ppm（平均0.95 ppm），2回散布が0.50～0.87 ppm

（平均0.68 ppm），3回散布が0.71～1.26 ppm（平均0.92 ppm）とほぼ一定であった。放射性残留物の抽出性も，試験期間を通じて全く変化なく，殆ど全ての放射能（99.9%）が溶媒で抽出され，果皮の抽出性残留物は全て親化合物であった。非抽出性画分は0.1%以下であった。果肉から抽出された放射性残留物（0.01～0.02 ppm）は皮をむくときの汚染と考えられる。

葉処理では，処理30日後においても99.9%以上が処理葉の表面残留物（溶媒表面洗浄と溶媒浸漬抽出画分の計）として回収され，非抽出性画分は0.1%以下であった。

処理葉におけるテフルベンズロン濃度は，処理葉で13.8 ppm及び81.6 ppmであり，非処理葉では0.01 ppm以下であった。

処理葉と同じ枝にある非処理りんご果実から外的汚染に由来する放射能が0.2%（0.02 ppm）回収された。

代謝性；

溶媒抽出画分中の代謝物を検索したが，全て未変化体のテフルベンズロンであり，いずれの試料とも代謝物は全く検出されなかった（0.1%以下）。

結論： テフルベンズロンをりんごに処理した場合，果実及び葉の内部への浸透性はなく，植物体内における移行及び代謝は起こらなかった。なお，本試験の200 ppm処理の果実残留量は，30日後が平均0.92 ppm（0.71～1.26 ppm）であり，テフルベンズロン乳剤のりんごの作物残留試験における50 ppm（5%乳剤の1000倍希釈液），3回散布，散布後30日経過の残留量が0.2 ppmであることから，濃度換算から見ると，代謝試験結果はほぼ同等な結果となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1 果実処理¹

処理回数	処理総量 μg/個	最終 処理後の 経過日数	処理量に 対する回 収率, %	部位	放射能分布率, %			テフルベンズロン 換算残留濃度, ppm		
					溶媒 抽出性 画分	非抽出 性画分	合計	溶媒 抽出性 画分	非抽出 性画分	合計
1	25.5	5, 6 及び 21	57.6	果皮	97.7	0.1	97.8	0.93 ^{a)}	<0.01	0.95
				果肉	2.2	<0.1	2.2	0.02	<0.01	
2	92.7	15 及び 21	72.9	果皮	98.7	0.1	98.8	0.67 ^{a)}	<0.01	0.68
				果肉	1.2	<0.1	1.2	0.01	<0.01	
3	178.9	30	71.5	果皮	97.9	0.1	98.0	0.90 ^{a)}	<0.01	0.92
				果肉	2.0	<0.1	2.0	0.02	<0.01	

a) 全て親化合物のテフルベンズロンであった。

b) 結果の数値は、処理回数 1 回の試料が果実 4 個、処理回数 2 及び 3 回の試料が果実 3 個の平均値

表 2 葉処理²

処理回数	処理総量 μg/枝	最終処 理後の 経過 日数	処理量 に 対 す る 回 収 率, %	部位	放射能分布率, %			テフルベンズロン 換算残留濃度, ppm		
					溶媒 抽出性 画分	非抽出 性画分	合計	溶媒 抽出性 画分	非抽出 性画分	合計
3	1.001	30	62.1	処理葉	99.9 (99.7) ^{a)}	0.1	100.0	13.8 (13.8) ^{b)}	<0.01	13.8
				非処理葉	<0.1	<0.1	<0.1	<0.01	<0.01	<0.01
	2.647	30	87.9	処理葉	99.7 (99.6) ^{a)}	<0.1	99.8	81.7 (81.6) ^{b)}	0.04	81.7
				非処理葉	<0.01	<0.1	<0.1	<0.01	<0.01	<0.01
			果実 ^{c)}	0.23 (ND) ^{a)}	0.01	0.24	0.02 (ND) ^{b)}	<0.01	0.02	

ND: 検出せず

a) 親化合物 (テフルベンズロン) 分布率

b) 親化合物 (テフルベンズロン) 残留濃度

c) 分布率は 2 個の果実の合計値、残留濃度は 2 個の果実の平均値

¹ 申請者注: 申請者にて報告書データを基に算出

² 申請者注: 申請者にて報告書データを基に算出

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) テフルベンズロンのじゃがいもにおける代謝及び動態試験 (資料 M-10)

試験機関:

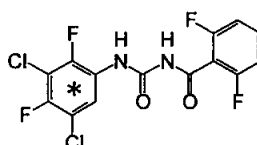
[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位 (*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試植物: じゃがいも (品種: Bintje), 直径 24 cm (0.0452 m²) の陶製鉢, 植付後 18 日間で生育した植物

試験方法:

用量設定;

試験の構成;

各試験の構成を次表に示す。

処理部位	鉢数	処理回数	処理間隔	試料採取	採取部位
茎葉処理	3	4	2回目: 14日	最終処理後 25日	新鮮及び枯れた 茎葉, 塊茎
土壌処理	3		3回目: 12日 4回目: 12日 ^{a)}		

^{a)} 最終処理は開花開始時期

施用: [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンの 15%SC 製剤を調製したのち, その製剤を水で希釈して 41~51 ppm の処理溶液を調製した。

茎葉処理は, 植物の鉢の土壌表面をプラスチックフィルムで覆い, 各鉢当たり処理溶液 10 mL を植物体に散布した。

土壌処理は植物の茎葉をろ紙で包み, 各鉢当たり処理溶液 10 mL を土壌表面に散布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分析；採取した塊茎は、皮を剥いで皮と塊茎に分けて凍結乾燥し、放射能測定試料とした。茎葉は、

で放射能を測定した。

茎葉の溶媒抽出画分中の放射性成分は により
テフルベンズロン及び代謝物を分析した。

試験結果：採取した試料中のテフルベンズロン換算濃度及び分布率を表1及び表2に示す。

茎葉処理；

地上部の茎葉から回収された放射性残留物は散布量の49.2% (8.31ppm)であった。残留物の99.8% (8.29 ppm) が溶媒 (アセトンのみで97.9%) で抽出可能であった。なお、新鮮な茎葉のアセトンによる表面洗浄により、葉で98.8%、茎で97.5%が抽出され、植物体中への吸収がほとんどないことが明らかとなった。

じゃがいもの塊茎は、剥いた皮の一部に放射能が痕跡 (<0.001) 検出されたが、剥いた塊茎は全く検出されなかった。

茎葉処理の地上部の で分析した結果、ほぼ全量が未変化体のテフルベンズロンで、代謝物は検出されなかった。

土壌処理；

じゃがいもの塊茎には処理放射能の0.04% (0.002 ppm) が検出されたが、剥いた塊茎には0.01% (0.001ppm) と微量で、剥いた皮に0.03% (0.009 ppm) と多く分布していた。

地上部の茎葉中に少量検出されたが、処理放射能の0.2% (0.03 ppm) に過ぎなかった。

土壌処理による植物体の地上部及び塊茎中の放射性成分 (0.04~0.2%) は微量であり、一緒に抽出される植物成分が多量に存在するため放射性成分の同定は不可能であった。

結論：テフルベンズロンをじゃがいもに茎葉及び土壌処理した場合、植物体中への吸収はほとんどなく、植物体内における移行及び代謝は起こらなかった。

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。

それゆえ、実際の圃場では、土壌面にかかるのが散布液の一部のみであることから、じゃがいもの塊茎中に残留物が検出されることはないと考えられる。

表1 茎葉処理

分析部位	処理量に対する割合 (%)	テフルベンズロン 換算濃度 (ppm)			放射能分布率 (%)				
		溶媒抽出画分	非抽出性画分	合計	溶媒抽出画分		非抽出性画分	合計	
					アセトン	メタノール/水			
茎葉	49.2	8.29	0.02	8.31	97.93	1.86	0.20	100.00	
塊茎	剥いた皮	<0.01	--	--	<0.001	--	--	--	<0.01
	剥いた塊茎	<0.01	--	--	ND	--	--	--	ND

ND：検出せず (<0.004 ppm)

表2 土壌処理

分析部位	処理量に対する割合 (%)	テフルベンズロン 換算濃度 (ppm)	放射能分布率 (%)
茎葉	0.20	0.03	83
塊茎	全体	0.04	17
	剥いた皮	0.03	13 (76 ^{a)})
	剥いた塊茎	0.01	4 (24 ^{a)})

a) 塊茎中の分布率

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) テフルベンズロンのほうれんそうにおける代謝試験

(資料 M-11)

試験機関：

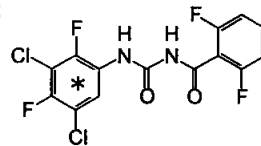
報告書作成年：1985年

供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を使用した。

名称：[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン

化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能：

放射化学的純度：

供試植物：ほうれんそう (品種：ユニバーサル)，30×40 cm のプラスチック製容器 6 個中で播種後 21 日 (2~4 葉期) まで生育した植物

試験方法：

用量設定；

施用； [CFA-¹⁴C] テフルベンズロンの 15%SC 製剤を調製したのち、その製剤を水で希釈して 247 ppm の処理溶液を調製した。処理溶液 20mL を容器 6 個中のほうれんそうに 1 回散布処理し、温室内で試験した。

分析； 散布直後 (約 3 時間後)、8 及び 15 日後に試料 (各 2 本の葉部) を採取した。残留する ¹⁴C は

で放射能を測定後、洗浄液及び抽出物中の放射性成分

は によりテフルベンズロン及び代謝物を分析した。

試験結果：各時点の試料中放射性残留物の溶媒分画結果を表 1 に示す。

総放射性残留物は直後が 6.87 ppm、15 日後に 0.70 ppm を示した。それらの大部分 (99%以上) がアセトン洗浄で回収される表面上に残留していた。残りはメタノール/水で抽出され、非抽出性画分は <0.01 ppm 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

溶媒抽出物について、
を行った結果を表2に示す。

¹⁴C 残留物中の主要な放射性成分はテフルベンズロンで、直後が 94.8% (6.51 ppm) で、15 日後に 77.1% (0.54 ppm) に減少した。

代謝物は 15 日後に放射性残留物の 22.9% (0.16 ppm) まで増加したが、

に広く分布し、10%に達する生成物画分はなかった。最大の画分は 8.0% (0.06 ppm) を示したが、その画分も単一成分ではなく、多数の成分の集合体であった。そのため、個々の生成物の量は極めて少量であり、代謝物の同定はできなかった。

結論： テフルベンズロンをほうれんそうに施用した場合、残留する放射能は表面の洗浄によってほぼ完全に溶出され、葉の内部への浸透性は 1%以下とわずかであった。このことから、植物体内での代謝が起こらず、変化生成物は植物の表面上で光分解を受けて生成した可能性が高いと考えられた。

表1 放射性残留物の溶媒分画結果

経過 日数	テフルベンズロン換算濃度, ppm				放射能分布率, %		
	アセトン 洗浄物	メタノール/水 抽出物	非抽出性 画分	総放射性 残留物	アセトン 洗浄物	メタノール/水 抽出物	非抽出性 画分
0	6.80	0.07	<0.01	6.87	99.0	1.0	<0.01
8	1.00	0.01	<0.01	1.01	99.1	0.9	<0.01
15	0.69	0.01	<0.01	0.70	99.2	0.8	<0.01

表2 溶媒抽出物の TLC 分析結果

経過 日数	放射性成分	テフルベンズロン換算濃度, ppm			放射能分布率, %		
		アセトン 洗浄物	メタノール/水 抽出物	合計	アセトン 洗浄物	メタノール/ 水抽出物	合計
0	テフルベンズロン	6.49	0.02	6.51	94.5	0.3	94.8
	代謝物	0.31	0.05	0.36	4.5	0.7	5.2
8	テフルベンズロン	0.93	<0.01	0.93	91.7	<0.1	91.7
	代謝物	0.07	0.01	0.08	7.4	0.9	8.3
15	テフルベンズロン	0.54	<0.01	0.54	77.1	<0.1	77.1
	代謝物	0.15	0.01	0.16	22.1	0.8	22.9 ^{a)}

^{a)} TLC の全領域に広く分布し、最大の画分は 8.0% (0.06 ppm) を示したが、その画分も多数の成分の集合体

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. 土壌中運命に関する試験

(1) テフルベンズロンの土壌中における運命試験

(資料 M-8)

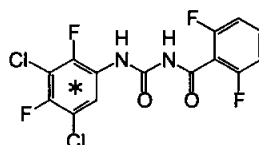
試験機関：

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を使用した。

名称：[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン
化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌：以下の表に示す Sp 344 土壌 (Agricultural Investigation and Research Institute, ドイツ, より入手) を使用した。

土性	粘土含量 (%)	シルト含量 (%)	砂含量 (%)	有機物含量 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH (H ₂ O)	圃場容水量 (%)
砂壤土	7.8	15.8	76.3	0.96	5.2	5.8	14.9

試験方法：

処理及びインキュベーション；

好氣的条件は, [CFA-¹⁴C] テフルベンズロンをアセトン溶液で 5 mg/kg 乾土の割合で添加しアセトンを除去後、脱イオン水を加え圃場容水量の 75% (含水量 11%) の水分を保持した土壌に通気下 22±2°C, 暗所で保存し、試験をした。

嫌氣的条件は, [CFA-¹⁴C] テフルベンズロンをアセトン溶液で 5 mg/kg 乾土の割合で添加しアセトンを除去後、脱イオン水を加え湛水土壌とし、窒素置換後密栓して 22±2°C, 暗所で保存して試験をした。

分析；

所定期間後の土壌を

で放射能濃度を測定した。そのうち、溶媒抽出性画分中の
テフルベンズロン及び分解物の検索・同定を
で行った。

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。

放射性揮散物 ($^{14}\text{CO}_2$) は で測定した。

試験結果：結果の概要を表 1 及び表 2 に示す。

好氣的条件下の土壌では、溶媒抽出性画分が処理直後の 99.8% (5.07 ppm) から 58 日後に 76.8% (3.90 ppm), 343 日後に 38.4% (1.95 ppm) へ減少した。それに対応して土壌成分と結合した非抽出性画分が 58 日後に 14.8% (0.75 ppm) 生成し, 343 日後に 33.3% (1.69 ppm) に達した。

放射性揮散物 ($^{14}\text{CO}_2$) が 343 日後までに 6.5% 生成した。

回収率は 125 日後までは 90% 以上であったが, その後, 経時的に減少し, 343 日後 78.1% となった。

一方, 嫌氣的条件下の土壌では, 溶媒抽出性画分が処理直後の 99.9% (4.63 ppm) から 59 日後に 55.0% (2.55 ppm) へ減少し, 非抽出性画分が 59 日後に 34.5% (1.61 ppm) に達した。

回収率は 59 日後で 89.5% となった。

最終時点における非抽出性画分について, 2 種の方法で可溶化を行なった結果を表 3 に示す。

土壌に結合した放射性成分は, 還流法で 31~58% が,
還流法で 76~89% が可溶化された。

以上の溶媒抽出性画分及び可溶化物中に放射性成分が 11 種以上検出され, テフルベンズロンの他に以下の代謝物 G および H の 2 種が
により同定された。その他の代謝物は少なくとも 8 種類以上検出されたが, 単一で 2% (0.1 ppm) を超えるものはなく, 同定が困難であった。

非抽出性画分の可溶化により遊離した主成分は代謝物 H であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

テフルベンズロンの定量結果から、残留するテフルベンズロンは経時的に減少し、好氣的条件下の土壌では 343 日後に 29.2%まで、嫌氣的条件下の土壌で 59 日後に 28.1%まで減少し、好氣的条件より嫌氣的条件で分解が速かった。両条件におけるテフルベンズロンの減衰曲線及びその図を基に作図法で求めたテフルベンズロンの半減期を図 1 に、推定半減期を以下に示す。

好氣的条件：12～13 週間（80～90 日）

嫌氣的条件：約 2 週間（約 14 日）

代謝物の定量結果から、代謝物 G は、好氣的条件下において 29 日目で 10.4%（0.53 ppm）、嫌氣的条件下において 14 日目で 28.2%（1.31 ppm）の最高値を示した。代謝物 H は、好氣的条件下において 29 日目で 5.4%（0.28 ppm）、嫌氣的条件下において 22 日目で 1.0%（0.05 ppm）の最高値を示した。両化合物とも両条件で、その後代謝が進み減少した。

結 論： テフルベンズロンは好氣的条件下より嫌氣的条件下で速やかに代謝された。土壌中主代謝物は尿素結合部分の開裂した代謝物 G と代謝物 H で、これらはさらに代謝あるいは土壌成分と結合し、徐々に減少した。好氣的条件下では¹⁴C₂O₂の生成が試験の終了時まで持続的に増加しており、このことから代謝物の芳香環がさらに代謝されるものと考えられる。

テフルベンズロンの土壌中における推定代謝経路を図 2（申請者にて作成）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。

表 1 好氣的条件下による代謝

経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合 (%)							
	溶媒抽出 性画分	溶媒抽出性画分中の放射性成分				非抽出 性画分	CO ₂ (累積%)	回収率
		テフル ベンズロン	代謝物 G	代謝物 H	その他 ^{b)}			
0 ^{a)}	99.8	96.9	<0.1	<0.1	3.0	0.1	<0.1	100.0
3	98.0	91.6	3.1	0.8	2.5	0.7	<0.1	98.8
7	95.0	85.4	5.6	0.8	3.2	1.8	<0.1	96.8
14	90.8	79.3	7.6	2.3	1.6	3.5	0.1	94.5
29	81.3	59.3	10.4	5.4	6.2	6.2	0.5	88.0
58	76.8	56.6	2.5	4.2	13.4	14.8	1.2	92.8
98	66.8	48.0	3.1	5.1	10.6	23.6	2.2	92.7
125	61.8	47.0	3.6	2.7	8.5	27.7	2.9	92.4
182	49.5	37.2	1.6	4.4	6.2	34.4	4.2	88.1
253	43.4	31.9	1.6	2.9	6.9	32.7	5.3	81.4
343	38.4	29.2	1.1	1.2	6.9	33.3	6.5	78.1
経過 日数	テフルベンズロン換算濃度 (ppm)							
	溶媒抽出 性画分	溶媒抽出性画分中の放射性成分				非抽出 性画分	CO ₂ (累積%)	合計
		テフル ベンズロン	代謝物 G	代謝物 H	その他 ^{b)}			
0 ^{a)}	5.07	4.92	<0.01	<0.01	0.15	0.01	<0.01	5.08
3	4.98	4.65	0.16	0.04	0.12	0.04	<0.01	5.01
7	4.82	4.34	0.28	0.04	0.16	0.09	<0.01	4.92
14	4.61	4.02	0.38	0.12	0.08	0.18	0.01	4.80
29	4.13	3.01	0.53	0.28	0.31	0.32	0.02	4.47
58	3.90	2.87	0.12	0.22	0.68	0.75	0.06	4.71
98	3.39	2.44	0.16	0.26	0.54	1.20	0.11	4.71
125	3.14	2.38	0.18	0.14	0.43	1.41	0.15	4.69
182	2.51	1.89	0.08	0.22	0.32	1.75	0.21	4.47
253	2.20	1.62	0.08	0.15	0.35	1.66	0.27	4.13
343	1.95	1.48	0.06	0.06	0.35	1.69	0.33	3.96

a) 添加してから約 1 時間後採取

b) 2% (0.1 ppm) 以下の 8 種類以上の代謝物の合計

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。

表 2 嫌氣的条件下による代謝

経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合 (%)						
	溶媒抽出 性画分	溶媒抽出性画分中の放射性成分				非抽出 性画分	合計
		テフル ベンズロン	代謝物 G	代謝物 H	その他 ^{b)}		
0 ^{a)}	99.9	85.6	2.4	<0.1	11.9	0.1	100.0
7	97.5	68.1	22.5	0.7	6.2	5.1	102.6
14	84.9	49.9	28.2	0.8	6.0	10.1	95.0
22	82.5	48.7	27.9	1.0	4.8	16.0	98.5
35	67.0	41.2	19.2	0.7	5.9	26.7	93.7
59	55.0	28.1	15.6	0.6	10.7	34.5	89.5
経過 日数	テフルベンズロン換算濃度 (ppm)						
	溶媒抽出 性画分	溶媒抽出性画分中の放射性成分				非抽出 性画分	合計
		テフル ベンズロン	代謝物 G	代謝物 H	その他 ^{b)}		
0 ^{a)}	4.63	3.97	0.11	<0.01	0.55	<0.01	4.64
7	4.52	3.16	1.04	0.03	0.29	0.24	4.76
14	3.94	2.31	1.31	0.04	0.28	0.47	4.41
22	3.83	2.26	1.29	0.05	0.22	0.74	4.57
35	3.11	1.91	0.89	0.03	0.28	1.24	4.35
59	2.55	1.30	0.72	0.03	0.50	1.61	4.15

^{a)} 添加してから約 1 時間後採取

^{b)} 2% (0.1 ppm) 以下の 8 種類以上の代謝物の合計

表 3 抽出残留物の可溶化

可溶化法	¹⁴ C 処理量に対する割合 (テフルベンズロン換算濃度)	
	好氣的条件 343 日後 : 33.3%	嫌氣的条件 59 日後 : 34.5%
12.5N NaOH 溶液 8 時間還流	9.5% [30.8% ^{a)} (0.52 ppm)	20.1% [58.2% ^{a)} (0.94 ppm)
エタノールアミン 172.2℃, 16 時間還流	25.2% [75.8% ^{a)} (1.28 ppm)	30.6% [88.6% ^{a)} (1.43 ppm)

^{a)} 可溶化率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

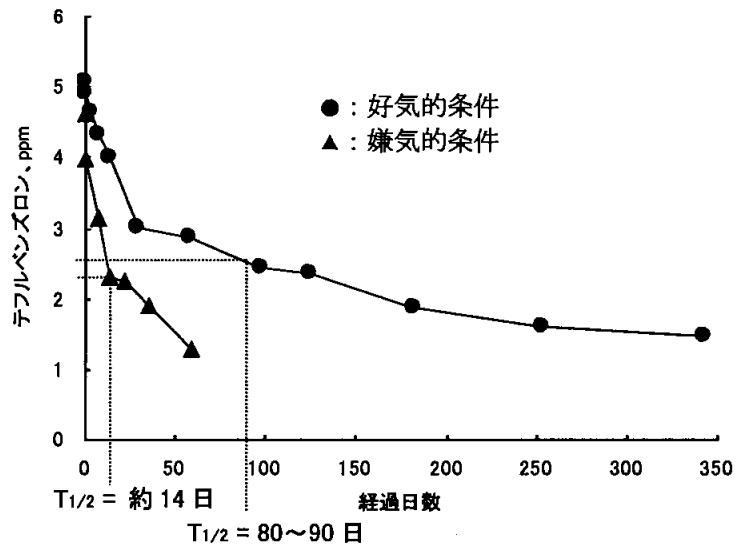


図1 テフルベンズロンの土壌中における減衰曲線

図2 テフルベンズロンの土壌中における推定代謝経路
申請者注；申請者にて作成

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) テフルベンズロンの土壌吸着/脱着試験

(資料 PC-9)

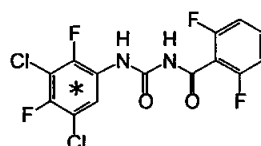
試験機関:

報告書作成年: 1986年

供試標識化合物: 以下の¹⁴C-標識化合物を使用した。

名称 : [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン
化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試土壌: 以下の土性の土壌を使用した。

	砂土	砂壤土	埴壤土	粘土
pH	6.2	7.0	7.1	7.2
有機炭素含有率, %	1.3	3.0	3.1	6.5
陽イオン交換能, meq/100g	3.5	16.1	14.2	17.6
砂含有率, %	91.6	54.4	30.4	28.0
シルト含有率, %	4.8	35.2	55.2	42.4
粘土含有率, %	3.6	10.4	14.4	29.6

試験方法:

試験濃度の設定;

試験溶液の調製;

[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン 2.95 μg に 0.01M 塩化カルシウム溶液 300 mL を加え、10 分間超音波処理して溶解し、そののち、 で放射能を測定した。調製した試験溶液中の [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン溶液濃度は 9.46 μg/L であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

吸着試験；

乾土当たり5gの風乾土を50mL共栓付ガラス製遠心管に入れ、試験溶液25mL（土壌／水比：1/5）を添加した。直ちに、攪拌を開始し、6時間後に6000rpmで15分間遠心分離した。水相中の放射能を測定し、吸着量を求めた。別に、対照試料として、土壌を入れない試験溶液のみでの容器への吸着試験を行なった。

そのうち、吸着率、土壌吸着係数（K'）及び有機炭素吸着係数（Koc'）を算出した。

脱着試験；

吸着試験で採取した水相と同量の0.01M塩化カルシウム溶液を加え、24時間静かに攪拌したのち、遠心分離し、水相中の放射能を測定して脱着量を求めた。この操作を再度繰り返し、2回の脱着量の合計から脱着率を算出した。

試験結果：吸着試験及び脱着試験結果を表1及び表2に示す。

〔CFA-¹⁴C〕テフルベンズロンは土壌を添加しない対照試料中で減少を示したが、6時間後でも83.9%が回収されたことから、吸着試験は6時間に設定し、計算に用いる初期濃度を6時間後の対照試料中濃度を採用することとした。

なお、テフルベンズロン水溶液は試験容器への吸着のため、被験物質濃度が連続的に減少するため、平衡濃度を維持できず、吸着等温式を求めるための試験は実施することができなかった。

結論：6時間後の土壌への吸着率（%）、土壌吸着係数（K'）、有機炭素吸着係数（Koc'）及び脱着率（%）を以下に示す。

	砂土	砂壤土	埴壤土	粘土
吸着率，%	96.9	98.8	99.1	99.4
K'	159.4	447.4	585.4	936.4
Koc'	12260	14910	18880	14400
脱着率，%	6.1	3.7	1.2	1.3

以上の結果から、被験物質自体は一旦土壌に施用されれば、ほとんど移動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株式会社にある。

表 1 吸着試験

	砂土	砂壤土	埴壤土	粘土	対照
土壌採取量 (g 乾土)	4.98	4.87	4.90	4.74	--
有機炭素含有率 (%)	1.3	3.0	3.1	6.5	--
被験物質添加量 (ng)	236.5				
水相中濃度 (ng/mL)	0.24	0.09	0.07	0.05	7.94
水相からの回収量 (ng)	5.82	2.04	1.60	1.02	198.4
水相からの回収率 (%)	2.6	1.0	0.8	0.5	83.9
土壌吸着量 (ng) ^a	192.3	196.1	196.6	197.2	--
土壌吸着率 (%) ^a	96.9	98.8	99.1	99.4	--
土壌吸着係数 (K')	159.4	447.4	585.4	936.4	--
有機炭素吸着係数 (Koc')	12260	14910	18880	14400	--

数値は 2 連試料の平均値

^a 対照試料の被験物質回収量 (ng) の数値を使用して算出

表 2 脱着試験 (2 回脱着)

	砂土	砂壤土	埴壤土	粘土
土壌吸着量 (ng) [A]	192.3	196.1	196.6	197.2
吸着後水相中濃度 (ng/mL) [B]	0.24	0.09	0.07	0.045
0.1 M CaCl ₂ 溶液添加量 (mL) [C]	23.8	22.5	22.4	22.1
脱着後被験物質回収量 (ng) [D]	12.09	7.52	2.49	2.63
吸着後の土壌が含む水相中の被験物質質量 (ng) [E = (25 - C) × B]	0.29	0.23	0.18	0.13
被験物質正味脱着量 (ng) [F = D - E]	11.80	7.30	2.31	2.50
脱着率 (%) [F × 100 / A]	6.1	3.7	1.2	1.3

数値は 2 連試料の平均値

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。

(3) テフルベンズロンの溶脱試験

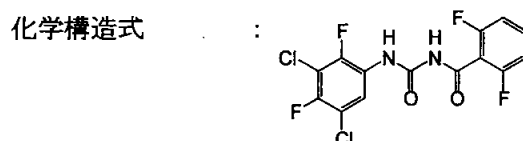
(資料 ES-5)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

供試化合物: 以下の非標識化合物を使用した。

名称 : テフルベンズロン
化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア



被験物質: テフルベンズロン製剤 (150 g/L, CME13401 I SC 剤)

供試土壌: Landwirtschaftliche Untersuchungs und Forschungsanstalt (農業研究調査協会, ドイツ) から入手した以下の3種類の土壌

	有機物含有率, %	pH
砂土	0.25~0.75	5.5~7.5
壤質砂土	2~3	5.5~7.5
砂壤土	0.5 1.5	5.5~7.5

試験方法: 処理量は推奨施用量の有効成分 0.6 kg/ha に設定した。

土壌カラムの調製は、高さ約 35 cm、内径 5 cm (19.6 cm²) のガラス製カラムに土壌を 30 cm の高さになるまで均一に充填し、その上部にガラスフィルターを装着して土壌を水で飽和させた。

次に、フィルターを外し、カラムの土壌表面に製剤 0.8 μL、有効成分 0.12 mg / カラム (0.6 kg/ha) 相当、を施用した。再度、フィルターを装着し、散水を開始した。

試験は、室温下、2 日間で約 200 mm (393 mL 相当) 散水し、カラムからの溶出液を捕集した。

分析方法は溶出液中のテフルベンズロンを
で定量した。

分析法の性能は検出限界が水中濃度として 5 μg/L である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：2日間の溶出液量は、砂土で400 mL、壤質砂土で427 mL、砂壤土で360 mLであった。

溶出液中のテフルベンズロン濃度は3種類の土壌とも検出限界(5 µg/L)以下、施用量の1.7%以下であった。

それゆえ、テフルベンズロンは土壌からの溶脱はないと判断された。

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株式会社にある。

(4) テフルベンズロン土壤中代謝物の溶脱試験

(資料 ES-6)

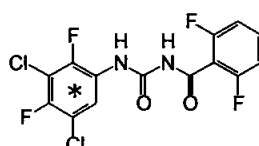
試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を使用した。

名称：[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン
化学名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌：以下の表に示す Sp 344 土壌を Agricultural Investigation and Research Institute (ドイツ) から入手し、使用した。

土性	粘土含量 (%)	シルト含量 (%)	砂含量 (%)	有機物含量 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH (H ₂ O)	かさ密度 g/cm ³	圃場容水量 (%)
砂壤土	7.8	15.8	76.3	0.96	5.2	5.8	1.37	14.9

試験方法：

好氣的代謝試験；

[CFA-¹⁴C] テフルベンズロンのアセトン溶液を 100g の土壌に 5 mg/kg の割合 (アセトン濃度 1%) で処理した。6 試料を調製し、30 日間、22±2°C、暗所の好氣的条件下に置いて代謝させた。

2 試料は生成する代謝物の分析に、残りの 4 試料は溶脱試験に用いた。

溶脱試験；

4 本の 5 cm 毎の仕切り付ガラスカラム (内径 5.2 cm, 21.2 cm²) に 30 cm の高さ (土壌体積 586 cm³) まで、風乾土壌を均一に充填し、処理土壌を添加するまでの 24 時間、蒸留水を満たし、遮光した。そののち、30 日間代謝した 4 試料をそれぞれカラムの上端に乗せた。その土壌表面にろ紙を被せ、蒸留水を 1 日当たり 11 mL (1 ha あたり 0.52cm に相当する水を 1 日で流下に相当) で、45 日間流下させた。45 日後に停止後流出した水量の平均は 3.9 mL であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分析方法；

流出水中の放射能を毎日、
で測定した。さらに、放射エネルギーが十分な場合
には、
で分解物を同定・定量した。

溶脱試験終了後、土壌を 5 cm 毎の 6 画分と処理土壌画分に分けた。

各画分の土壌を
測定し
た。さらに、放射エネルギーが十分な場合、
で分解物を同定・定量した。

試験結果：

好氣的代謝試験；

好氣的代謝試験結果を表 1 に示す。

30 日間の好氣的条件下では、初期放射能の 75.5% がテフルベンズロンとして
回収された。

2 種の代謝物 G 及び H が標品との TLC-コ・クロマトグラフィ
ーで同定された。

代謝物 G が 5.6%、H が 2.1% 生成し、未同定代謝物が合わせて 7.4% 検出され
た。

溶脱試験；

溶脱試験後の土壌カラムの各画分及び溶出液中の分布を表 2 に示す。

流出水中の全放射性成分は 45 日間で初期放射能の 0.03% であった。

溶脱試験後では、代謝処理土壌画分中に初期放射能の 80.5% に相当する放射性
成分 (4.49 ppm) が、土壌カラムの最初の画分 1 (0-5 cm) に 13.3% に相当す
る放射性成分 (0.47 ppm) が検出された。

画分 2 (5-10 cm) の箇所検出された放射性成分は 0.03 ppm であり、溶脱カ
ラム下端の画分 6 (25-30 cm) では 0.01 ppm であった。

溶脱試験後の代謝処理土壌画分及び画分 1 (0-5 cm) 中の放射性成分の分析結
果を表 3 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。

代謝処理土壌画分中には初期放射能の 45.6%を占めるテフルベンズロンが検出され、初期放射能の 3.6%及び 2.0%の代謝物 G 及び H が検出された。処理土壌画分中の残存放射能の 25.9%は抽出できなかった。

土壌カラムの最初の画分 1 (0-5 cm) では、テフルベンズロン、代謝物 H 及び G がそれぞれ初期放射能の 4.2%、0.7%及び 0.6%検出された。この画分中の放射能の 6.3%は抽出できなかった。

結論： テフルベンズロンを土壌表面に処理した場合、テフルベンズロンは土壌中への移動性を示さないことが明らかとなった。この結果は土壌吸脱着試験 (PC-9) における有機炭素吸着係数 ($K_{oc}' = 12260 \sim 18880$)の結果による「ほとんど移動性を示さない」との結果を裏付けるものであった。

放射性成分は土壌深 5-10 cm では 0.9% (0.03 ppm) で、流出液中には 0.03%しか検出されず、好氣的に代謝されて生成する代謝物も溶脱がなく、地下水を汚染することはないと推定された。

表 1 好氣的代謝試験後の土壌中放射性成分

¹⁴ C 画分	¹⁴ C 処理量に対する割合, %
溶媒抽出物	90.7
テフルベンズロン	75.5
代謝物 H	2.1
代謝物 G	5.6
その他	7.4
非抽出物	8.7
回収率	99.5

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。

表 2 溶脱試験結果

画分	処理放射能に対する割合, %					テフルベンズ ロン換算濃度 ppm
	カラム 1	カラム 2	カラム 3	カラム 4	平均	
代謝処理土壌	85.5	85.6	73.3	77.8	80.5	4.49
1 (0-5)	17.3	16.9	9.6	9.4	13.3	0.47
2 (5-10)	0.7	1.9	0.6	0.6	0.9	0.03
3 (10-15)	0.8	0.6	0.4	0.3	0.5	0.02
4 (15-20)	0.4	0.6	0.2	0.3	0.4	0.01
5 (20-25)	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.01
6 (25-30)	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.01
合計	105.1	106.2	84.3	88.6	96.0	5.04
流出液	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1 ^a	--
回収率	105.1	106.2	84.4	88.6	96.1	--

^a 45 日間の流出水中の全放射能平均値は 0.03%

表 3 溶脱試験後の土壌中放射性成分

¹⁴ C 画分	処理放射能に対する割合, %		テフルベンズロン換算濃度, ppm	
	代謝処理土壌 画分	1 (0-5) 画分	代謝処理土壌 画分	1 (0-5) 画分
溶媒抽出物	54.6	7.0	3.05	0.25
テフルベンズロン	45.6	4.2	2.54	0.15
代謝物 G	3.6	0.6	0.20	0.02
代謝物 H	2.0	0.7	0.11	0.02
その他	3.4	1.5	0.19	0.05
非抽出物	25.9	6.3	1.44	0.22
回収率	80.5	13.3	--	--

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。

(5) テフルベンズロンの土壌表面上における光分解試験 (資料 ES-2)

試験機関:

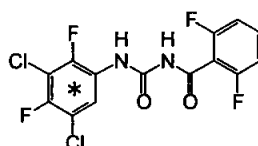
[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
 化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位 (*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試土壌: ダンケルク埴壤土

土性	粘土含量 (%)	シルト含量 (%)	砂含量 (%)	有機物含量 (%)	pH (H ₂ O)
シルト質ローム	14.4	55.2	30.4	3.1	7.1

土壌薄層板: 10cm×4cm (0.004 m²), 土壌厚さ 0.5mm, 水-スラリー法で作成

光源: キセノンアークランプ (1.1 kW, 紫外線吸収フィルター使用して波長 290 nm 以下を除去)

装置はサンテスト人工太陽光照射装置 (W.C. Heraeus GmbH) を使用し, 光強度 820 W/m² (70.8 MJ/m²/日, 波長範囲; 300 - 830 nm) で, 太陽光線が垂直に降り注ぐ赤道地域における晴天時の照度 (90 klux) に相当する。

試験方法:

用量の設定;

試験の構成;

各試験の構成を次表に示す。

試験群	試料数	試料採取 (経過日数)
光照射	5	0, 1, 3, 7, 15
対照 (暗所)	2	7, 15

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

処理；

[CFA-¹⁴C] テフルベンズロンの 0.75 mg/mL アセトン溶液を調製した。この溶液 160 μ L (0.12 mg) を土壌薄層板 1 枚に均一に処理した (処理量 30 mg/m²)。

試験の実施；

土壌プレートを上面石英窓付きチャンバーに入れ、約 24°C の光照射装置中に静置し、光照射した。光分解試験中、チャンバーには揮散性有機物捕集用に 2 本の 2-エトキシエタノール、次いで、二酸化炭素捕集用に 2 本のエタノールアミン/2-エトキシエタノール (1:3, v/v) の計 4 本のトラップを取り付けて滅菌空気を通気させ、揮発性分解物を捕集した。

対照試験は 22°C の暗所に静置して実施した。

分析；

採取した土壌薄層板から土壌を掻き取り、

抽出を行った。

溶媒抽出画分、非抽出性画分及び各捕集液について、

で放射能を測定した。溶媒抽出画分中のテフルベンズロン及び分解物について
定量・同定を行なった。

試験結果：各時点の土壌薄層板からの放射能回収率の結果を表 1 に示す。

放射能回収率は全ての試料が 92~99% の範囲内にあった。

光照射試験では、処理放射能の大部分がアセトンで抽出され、試験開始直後が 95% で、15 日後が 80.7% 回収された。非抽出性画分は 7.5% となり、揮散物が 7.2% 生成したが、全てアルカリ性トラップに捕集され、CO₂ と推定された。対照試験では、揮発性物質は認められず、15 日後でも初期放射能の 93% 以上がアセトンで回収された。

溶媒抽出画分中の放射性成分は 5 種以上検出され、テフルベンズロンの他に分解物 G より同定された。

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。

溶媒抽出画分中のテフルベンズロン及び分解物を定量した結果を表 2 に示す。
溶媒抽出画分中の大部分がテフルベンズロンであり、分解物 G が 15 日後に 2.1% 検出されたが、その他の代謝物は 2% を超えるものはなかった。

土壌表面上におけるテフルベンズロンの光分解は極めて低い値であったことから、土壌から抽出されなかった放射性物質は全てテフルベンズロンと仮定して、(100% - 抽出性代謝物 - 揮散物) の値を用いて作成した減衰曲線を 図 1 に示す。

なお、テフルベンズロン分析値 (TLC 溶媒系 4 種の平均値) のみで作成した減衰曲線を 図 1 に追加した。

図 1 の減衰式から算出した土壌表面上での光分解による半減期は以下のように人工太陽光で約 104 日、東京 4-6 月太陽光換算で約 860 日と算出された。

	半減期 (日)	
	人工太陽光	東京, 太陽光換算*
(100% - 抽出性代謝物 - 揮散物) の値使用	104	824
テフルベンズロン分析値のみ使用	57	452

*申請者が算出

テフルベンズロンの土壌表面上における推定光分解経路を 図 2 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。

表1 土壌薄層板からの放射能回収率

試験条件	経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合, %			
		溶媒抽出 画分	非抽出性 画分	揮散物	回収率
光照射	0	95.1	0.7	ND	95.8
	1	92.1	2.2	0.2	94.5
	3	90.3	4.4	0.8	95.5
	7	87.2	3.9	2.5	93.6
	15	80.7	7.5	7.2	95.4
対照 (暗所)	7	90.3	2.2	ND	92.5
	15	93.1	5.5	ND	98.6

ND : 検出せず

表2 抽出物中のテフルベンズロン及び分解物定量結果

[TLC 溶媒系 2 種 (A 及び D) の結果の平均値]

試験条件	経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合, %					
		テフル ベンズロン	分解物			合計	テフル ベンズロン ^a
			G	原点	その他		
光照射	0	93.5	ND	ND	1.6	95.1	93.2
	1	90.8	ND	ND	1.3	92.1	90.4
	3	88.5	ND	ND	1.8	90.3	88.5
	7	85.5	ND	ND	1.7	87.2	85.0
	15	77.4	2.1	0.4	0.8	80.7	76.9
対照 (暗所)	7	88.9	ND	0.8	0.6	90.3	89.2
	15	91.6	ND	ND	1.5	93.1	91.5

ND : 検出せず

^a TLC 溶媒系 4 種 (A~D) の結果の平均値

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。

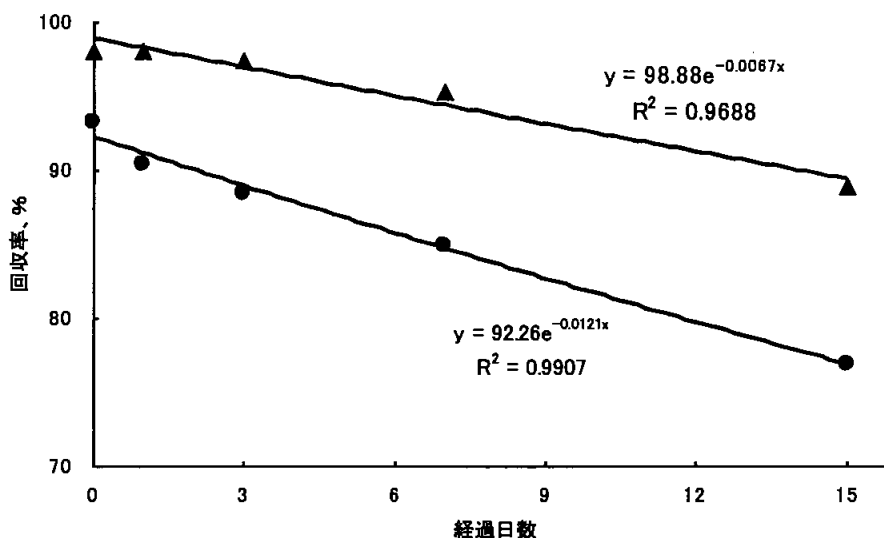


図1 テフルベンズロンの土壌表面上における光分解減衰曲線¹

▲: (100% - 抽出性代謝物% - 揮散物%) の値使用, 半減期 104 日
 ●: テフルベンズロン分析値のみ使用, 半減期 57 日

図2 テフルベンズロンの土壌表面上における推定光分解経路
 (申請者作成)

¹ 申請者注: 申請者にてテフルベンズロン分析値 (4種のTLC分析値の平均) を追加

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. 水中運命に関する試験

(1) テフルベンズロンの加水分解試験

(資料 ES-3)

試験機関:

[GLP 対応]

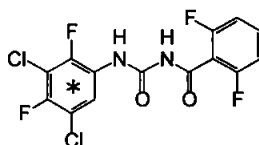
報告書作成年: 1987 年

供試標識化合物: 以下の 2 種類の ^{14}C -標識化合物を使用した。

化学名: 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-
ウレア

1) 名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン

化学構造式
及び標識部位
(*で表示)

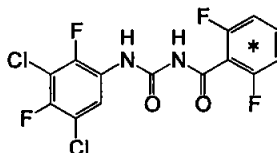


比放射能 :

放射化学的純度 :

2) 名称 : [DFBA- ^{14}C] テフルベンズロン

化学構造式
及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試溶液: 以下の 3 種類の緩衝液を使用した。これらの緩衝液は 120°C, 15 分間の高圧蒸気滅菌を行い使用した。

pH 5.0 緩衝液 (0.01M 酢酸ナトリウム緩衝液)

pH 7.0 緩衝液 (0.01M リン酸緩衝液)

pH 9.0 緩衝液 (0.01M ホウ酸緩衝液)

試験方法: [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン又は [DFBA- ^{14}C] テフルベンズロンをアセトンに溶解後, エタノールで 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで希釈し, 処理溶液とした。

滅菌した各緩衝液 400 g に処理溶液 4 mL を加え, 40 $\mu\text{g}/\text{L}$ の試験溶液 (エタノール濃度 1%) を調製した。なお, この試験濃度はテフルベンズロンの水溶解度 (50 $\mu\text{g}/\text{L}$, 0.13 μmol) 以下に相当する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験は以下の条件に設定して行なった。

試験 pH : [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン ; pH 5.0, 7.0, 9.0

[DFBA-¹⁴C] テフルベンズロン ; pH 9.0

温度 : 25°C

採取時点 : pH 5.0 : 0, 7, 21, 30 日後

pH 7.0 : 0, 7, 21, 30 日後

pH 9.0 : 0, 1, 3, 7, 14, 21, 30 日後

試料数 : 各時点 2 連

各時点で試験水を採取し、pH 5.0 及び pH 7.0 の試験水は

による放射能測定及び HPLC による放射性成分の分離・定量を行った。

pH 9.0, 30 日後の試験水について により分解物の同定を行なった。

試験結果 :

放射能回収率 ;

各時点の試験水からの放射能回収率の結果を表 1 に示す。

pH 5.0 及び pH 7.0 の試験水は、試験開始直後がそれぞれ 95% 及び 93% の回収率を示したが、30 日後に直接測定するとそれぞれ 47% 及び 65% しか回収されなかった。そのため、試験後の試験水にアセトンを加え、20% アセトン溶液とした結果、それぞれ 101% 及び 103% の回収率が得られた。その溶液は 24 時間攪拌後においてもテフルベンズロンの分解は認められなかったことから、アセトンを添加して可溶化することとした。一方、pH 9.0 の試験水は、試験期間を通じて 93~101% の一定した回収率を示したことからアセトンの添加は必要なかった。

分解物の同定 ;

加水分解試験後の試験水中の放射性成分は、[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン及び [DFBA-¹⁴C] テフルベンズロンともそれぞれ 5 種類以上検出され、テフルベンズロンの他に以下の 5 種の加水分解物が標品との HPLC 及び TLC-コ・クロマトグラフィーにより同定された。

分解物 F , 分解物 G , 分解物 H ,

分解物 I , 分解物 J

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。

[CFA-¹⁴C] テフルベンズロン処理で分解物 F, G 及び H が, [DFBA-¹⁴C] テフルベンズロン処理で分解物 F, I 及び J の生成が確認された。

テフルベンズロン及び分解物の定量;

各緩衝液中のテフルベンズロン及び分解物の経時的な放射能分布及びテフルベンズロン換算濃度を表 2 及び表 3 に, テフルベンズロンの減衰曲線を図 1 に示す。

pH 5.0 及び pH 7.0 緩衝液中におけるテフルベンズロンは, 30 日後でも 96%以上が残存し, 半減期が 1 年以上と安定であった。

pH 9.0 緩衝液中におけるテフルベンズロンは, 30 日後に 14~18%まで減少し, 半減期は約 10 日であり, 分解物が経時的に増加した。

pH 9.0 緩衝液中 30 日後の分解物は, [CFA-¹⁴C] テフルベンズロン処理で, 主分解物として分解物 G が処理放射能の 58.7% (23.7 ppm) 生成し, 次いで, 分解物 H が 11.5% (4.7 ppm), 分解物 F が 7.7% (3.1 ppm) 生成した。

一方, [DFBA-¹⁴C] テフルベンズロン処理で, 主分解物として分解物 J が処理放射能の 59.1% (23.6 ppm) 生成し, 次いで, 分解物 I が 11.4% (4.6 ppm), 分解物 F が 4.6% (1.9 ppm) 生成した。

結論: テフルベンズロンは pH 5~7 の酸性から中性条件下では安定であったが, pH 9 のアルカリ性条件下では半減期が約 10 日と容易に加水分解された。アルカリ条件下でテフルベンズロンの 2 ヶ所の NH-CO 結合のうち, アニリン側の NH-CO 結合の開裂 (分解物 H 及び I の生成) が約 11%に対して, ベンゾイル側の NH-CO 結合の開裂 (分解物 G 及び J の生成) は約 60%と前者の約 5 倍多く生成し, 後者の結合の加水分解が容易に起こることが明らかとなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分解物 F は両標識体でほぼ類似した生成量を示し、脱フッ化水素反応による環化が起こることが裏付けられた。

以上の結果を基に、テフルベンズロンの推定加水分解経路を図 2 に示す。

表 1 試験溶液中の放射能回収率¹

経過 日数	処理放射能に対する割合 (%)					
	[CFA- ¹⁴ C] テフルベンズロン					[DFBA- ¹⁴ C] テフルベンズロン
	pH 5.0		pH 7.0		pH 9.0	pH 9.0
	直接 測定	可溶化 後測定	直接 測定	可溶化 後測定	直接 測定	直接 測定
0	95	105	93	104	97	98
1	--	--	--	--	95	97
3	--	--	--	--	98	99
7	79	107	74	105	97	100
14	--	--	--	--	95	97
21	55	93	59	104	96	94
30	47	99	65	100	97	93
平均	69	101	73	103	97	97
経過 日数	テフルベンズロン換算濃度 (μg/L)					
	[CFA- ¹⁴ C] テフルベンズロン					[DFBA- ¹⁴ C] テフルベンズロン
	pH 5.0		pH 7.0		pH 9.0	pH 9.0
	直接 測定	可溶化 後測定	直接 測定	可溶化 後測定	直接 測定	直接 測定
0	38.1	41.7	36.7	41.0	39.0	38.0
1	--	--	--	--	37.9	37.1
3	--	--	--	--	39.7	37.3
7	31.3	42.3	29.6	42.5	38.7	38.2
14	--	--	--	--	38.3	38.1
21	22.2	37.3	23.4	41.6	38.7	36.9
30	19.0	39.6	26.0	40.2	39.2	37.0
平均	28	40	29	41	39	38

数値は 2 連の平均

¹ 申請者注：申請者にて報告書データを基に可溶化後測定%及び濃度を算出

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。

表2 テフルベンズロン及び加水分解物定量結果 (%)²

標識体	pH	経過 日数	処理放射能に対する割合 (%)						
			テフル ベンズロン	分解物					
				F	G	H	I	J	その他
[CFA- ¹⁴ C] テフルベンズロン	5.0	0	104.5	--	--	--	--	--	--
		7	107.3	--	--	--	--	--	--
		21	92.9	--	--	--	--	--	--
		30	98.7	--	--	--	--	--	--
	7.0	0	103.7	--	--	--	--	--	--
		7	105.4	--	--	--	--	--	--
		21	102.9	--	1.0	--	--	--	--
		30	96.7	--	3.0	--	--	--	--
	9.0	0	96.8	--	--	--	--	--	--
		1	92.3	--	2.9	--	--	--	--
		3	81.8	--	13.6	2.9	--	--	--
		7	65.4	2.9	25.0	3.8	--	--	--
		14	23.5	6.8	49.9	10.8	--	--	3.9
		21	17.2	7.6	56.2	10.5	--	--	4.8
30		13.5	7.7	58.7	11.5	--	--	5.8	
[DFBA- ¹⁴ C] テフルベンズロン	9.0	0	97.3	--	--	--	--	1.0	--
		1	93.5	--	--	--	--	3.9	--
		3	76.4	1.0	--	--	3.3	17.8	--
		7	56.4	3.9	--	--	5.8	33.1	1.0
		14	41.3	3.8	--	--	7.5	43.4	1.0
		21	26.2	4.7	--	--	10.8	51.8	0.9
		30	17.6	4.6	--	--	11.4	59.1	--

数値は2連の平均

-- : 検出せず

² 申請者注：申請者にて報告書データを基に処理放射能に対する割合を算出

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。

表2 テフルベンズロン及び加水分解物定量結果 (濃度)³

標識体	pH	経過 日数	試験溶液中濃度 (μg/L)							
			テフル ベンズロン	分解物						
				F	G	H	I	J	その他	
[CFA- ¹⁴ C] テフルベンズロン	5.0	0	41.7	--	--	--	--	--	--	
		7	42.3	--	--	--	--	--	--	
		21	37.3	--	--	--	--	--	--	
		30	39.6	--	--	--	--	--	--	
	7.0	0	41.0	--	--	--	--	--	--	
		7	42.2	--	--	--	--	--	--	
		21	41.2	--	0.4	--	--	--	--	
		30	38.9	--	1.2	--	--	--	--	
	9.0	0	39.0	--	--	--	--	--	--	
		1	36.8	--	1.1	--	--	--	--	
		3	33.0	--	5.5	1.2	--	--	--	
		7	26.0	1.1	10.0	1.5	--	--	--	
		14	9.5	2.8	20.2	4.3	--	--	1.6	
		21	6.9	3.1	22.6	4.2	--	--	1.9	
		30	5.4	3.1	23.7	4.7	--	--	2.3	
	[DFBA- ¹⁴ C] テフルベンズロン	9.0	0	37.6	--	--	--	--	0.4	--
			1	35.6	--	--	--	--	1.5	--
			3	28.9	0.4	--	--	1.3	6.7	--
7			21.5	1.5	--	--	2.2	12.6	0.4	
14			16.2	1.5	--	--	3.0	17.0	0.4	
21			10.2	1.8	--	--	4.2	20.3	0.4	
30			7.0	1.9	--	--	4.6	23.6	--	

数値は2連の平均

--: 検出せず

³ 申請者注: 申請者にて報告書データを基に試験溶液中濃度を算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

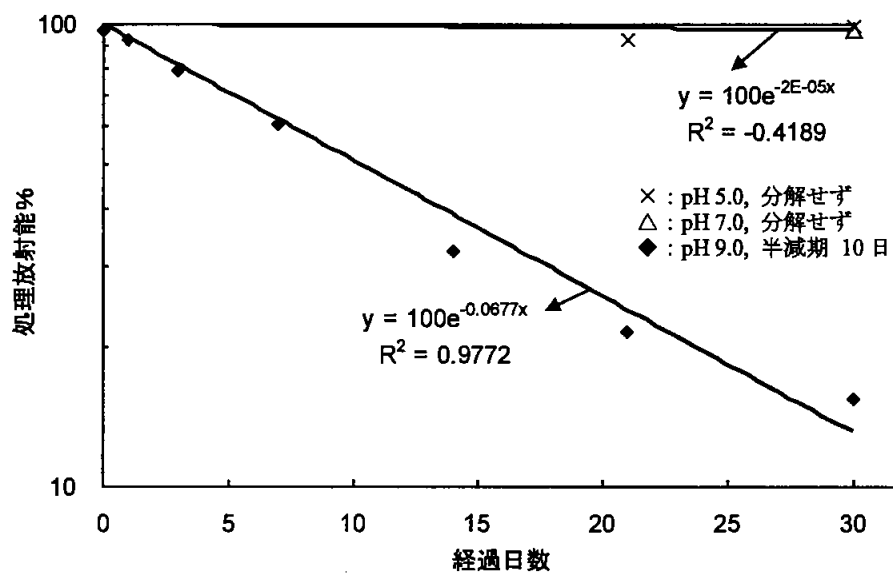


図1 テフルベンズロンの加水分解減衰曲線

図2 テフルベンズロンの推定加水分解経路⁴

⁴ 申請者注：申請者にて報告書を基に作成

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) テフルベンズロンの緩衝液中における光分解試験 (資料 ES-1)

試験機関:

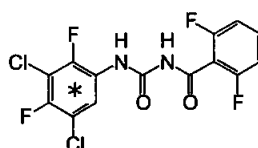
[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン
化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試水: 0.1M 酢酸緩衝液 (pH 5.0) を使用した。使用直前に調製し, 121°Cで 15 分間高圧蒸気滅菌を行なった。

光源: キセノンアークランプ (1.1 kW, 紫外線吸収フィルター使用して波長 290 nm 以下を除去)

装置はサンテスト人工太陽光照射装置 (W.C. Heraeus GmbH) を使用し, 光強度 820 W/m² (70.8 MJ/m²/日, 波長範囲; 300 - 830 nm) で, 太陽光線が垂直に降り注ぐ赤道地域における晴天時の照度 (90 klux) に相当する。

試験方法:

試験の構成;

各試験の構成を次表に示す。

試験群	試料数	試料採取 (経過日数)
光照射	8	0, 0.25, 1, 2, 4, 7, 15
対照 (暗所)	7	0, 0.25, 1, 2, 4, 7, 15

処理: [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンの 1 µg/mL エタノール溶液を調製した。

上面が石英ガラス製の水循環冷却ジャケット付通気型チャンパー (直径 7 cm) に滅菌した供試水 50 mL と [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンのエタノール溶液 5.5 mL を加えて混合し, 0.1 µg/mL の試験溶液 (エタノール濃度 10%) を調製した。なお, この試験濃度は水溶解度 (50 µg/L, 0.13 µmol) の 2 倍に相当する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験の実施；チャンバーを約 25°C の光照射装置中に静置し、試験溶液は攪拌して均一化して光照射した。光分解試験中、チャンバーには揮散性有機物捕集用に 2 本の 2-エトキシエタノール、次いで、二酸化炭素捕集用に 2 本のエタノールアミン/2-エトキシエタノール (1:3, v/v) の計 4 本のトラップを取り付けて滅菌空気を通気させ、揮発性分解物を捕集した。対照区として同一試験期間中約 22°C、暗所で保存した。

分析；各採取時点で 1 試料（光照射の 15 日後のみ 2 試料）を採取した。試験水を取り出し

で放射能を測定した。そのうち、

に

よる分解物の同定を行なった。

試験結果：各時点の放射能回収率の結果を表 1 に示す。

試験水の放射能回収率は直後が 102~104% であったが、試験期間中経時的に減少し、15 日後には光照射試料が 16%、対照試料が 23% となった。しかし、チャンバーをアセトンで洗浄して試験液と合わせると光照射試料が 86~113%、対照試料が 100~109%、平均 105% となった。

揮散物は、光照射試料で主に 7 日以降に発生し、5% 生成したが、全てアルカリ性トラップに捕集され、CO₂ と推定された。対照試料では、揮発性物質は認められなかった。

総回収率は 91~113% の範囲内であった。

試験水中の放射性成分は 4 種以上検出され、テフルベンズロンの他に分解物 F

により同

定された。

試験水中のテフルベンズロン及び光分解物を定量した結果を表 2 に示す。

光照射試験水中の大部分がテフルベンズロンで、15 日後で 45% 残存した。

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。

処理量の10%を越える光分解物は、分解物Fの1種類のみで約32%生成した。その他の代謝物は多数検出されるが、いずれも2%を超えるものはなかった。対照試験水では15日後に約89%がテフルベンズロンとして残存していた。

水中のテフルベンズロンの光分解による減衰曲線（4～15日間のデータ使用）を図1に示す。

水中における光分解の半減期は約10日（東京4-6月換算約83日）〔図1の減衰一次式から9日（東京4-6月換算75日）と算出〕と算出された。¹

結論： テフルベンズロンはpH 5.0緩衝液中における光分解による半減期は約10日（東京4-6月換算約79日）であった。

主光分解物は脱フッ化水素反応により環化された分解物Fで、15日間照射後に30%以上生成した。この分解物は加水分解試験（資料ES-3）においても生成が確認されている。

以上の結果を基に、テフルベンズロン緩衝液（pH 5.0）中における推定光分解経路を図2に示す。

¹ 申請者注：東京4-6月換算半減期は申請者にて算出

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。

表 1 放射能回収率

経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合, %					
	光照射			対照 (暗所)		
	試験水 ^{a)}	揮散物	回収率	試験水 ^{a)}	揮散物	回収率
0	108 [102]	--	108	109 [104]	--	109
0.25	108 [78]	ND	108	109 [76]	ND	109
1	112 [32]	ND	112	106 [89]	ND	106
2	113 [25]	ND	113	108 [41]	ND	108
4	103 [22]	ND	103	105 [29]	ND	105
7	102 [22]	ND	102	103 [31]	ND	103
15-1	87 [17]	5	91	100 [23]	ND	100
15-2	86 [16]	6	92	--	--	--

^{a)} 試験水及びチャンパー内洗浄液の合計, 括弧内は試験水のみ
ND: 検出せず

表 2 抽出物中のテフルベンズロン及び光分解物定量結果
[TLC 溶媒系 2 種の結果の平均値]

経過 日数	¹⁴ C 処理量に対する割合, %									
	光照射					対照 (暗所)				
	テフル ベンズロン	分解物			合計	テフル ベンズロン	分解物			合計
		分画 1	F	分画 4			分画 1	F	分画 4	
0	97.5	2.5	ND	ND	100.0	94.5	5.5	ND	ND	100.0
0.25	97.5	2.5	ND	ND	100.0	93.0	7.0	ND	ND	100.0
1	97.5	2.5	ND	ND	100.0	96.0	4.0	ND	ND	100.0
2	97.5	2.5	ND	ND	100.0	98.0	2.0	ND	ND	100.0
4	97.0	3.0	ND	ND	100.0	97.5	2.5	ND	ND	95.0
7	93.0	2.5	3.5	ND	99.0	95.5	1.5	2.0	ND	99.0
15-1	43.0	9.0	33.0	2.0	87.0	89.0	1.5	8.0	1.0	99.5
15-2	46.0	7.5	30.0	2.0	85.5	--	--	--	--	--

分画 1 : 原点から分解物 F まで
分画 4 : テフルベンズロンから溶媒先端まで
ND : 検出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

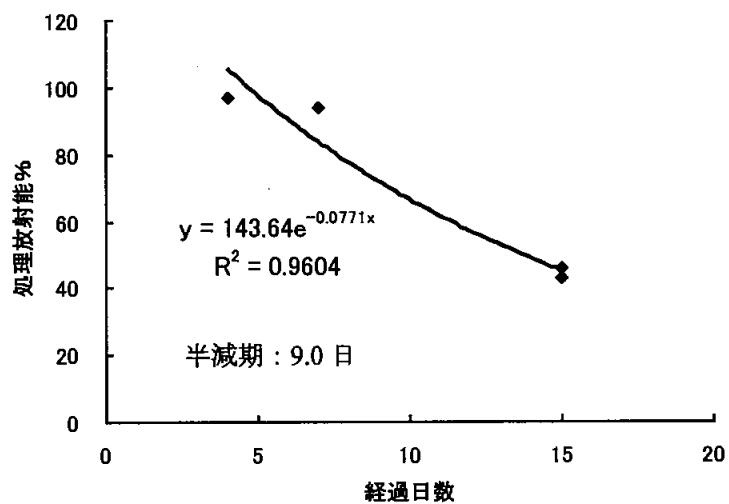


図1 緩衝液 (pH 5.0) 中におけるテフルベンズロンの光分解減衰曲線²

図2 テフルベンズロンの緩衝液 (pH 5.0) 中における推定光分解経路³

² 申請者注：申請者にて報告書データを基に作成

³ 申請者注：申請者にて報告書データを基に作成

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) テフルベンズロンの自然水中における光分解試験

(資料 ES-4)

試験機関:

[GLP 対応]

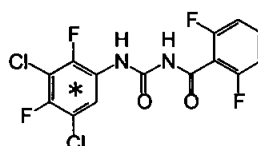
報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン

化学名 : 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア

化学構造式及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試水: 供試水として河内長野市光滝寺キャンプ場 (大阪府河内長野市滝畑 1392) より採取し、メンブランフィルターによる滅菌処理後、冷蔵保存された河川水を用いた。供試水の水質を以下の表に示す。

測定項目	測定結果 ^{a)}
pH	7.43
溶存酸素量	8.38 mg/L (24.6°C)
電気伝導度	8.69 mS/m (24.7°C)
蒸発残留物量	55 mg/L
吸光度 ^{b)}	最大 0.54 (200 nm)

^{a)} カッコ内は測定時水温

^{b)} 200~800 nm におけるスペクトル測定結果

光源: キセノンアークランプ (波長 290 nm 以下の紫外線吸収フィルター使用)。

光強度は平均 52.61 MJ/m² (波長範囲; 300 - 800 nm) であり、6 日間における積算光照射量 (315.66 MJ/m²) は東京春 (4-6 月) の太陽光 (8.54 MJ/m²/d) に換算で 37 日となる。

方法:

試験濃度設定;

供試水の滅菌;

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。

細孔径 0.22 μm のセルロースアセテートメンブレンフィルターにて濾過滅菌し使用した。

試験溶液；

ジメチルホルムアミドに溶解した [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン溶液 (10 ng/mL) の 50 μL を供試水 20 mL に添加して、最終テフルベンズロン濃度を 25 $\mu\text{g/L}$ (ジメチルホルムアミド最終濃度：0.25%) となる試験溶液を調製した。

光照射；

試験溶液をガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを 25 $^{\circ}\text{C}$ の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。

試験容器は試験期間を通じて 25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。

照射時間；

照射時間は、0, 1, 2, 3, 4, 5 及び 6 日とし、遮光区については試験容器全体をアルミ箔で覆い照射試料と同条件で 6 日保持した。

分析；

反応終了後、反応液を

により分析し、分

解物を分別定量した。一部の試料については、

による同定の検証を行なっ

た。

半減期の算出；

添加放射エネルギーに対する [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンの残存率の対数変換値を光照射時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

結果；

水中光分解；

自然水中における [CFA- ^{14}C] テフルベンズロンの光分解結果を表 1 に示す。

試験系からの放射能の回収率は、96.8~100.0%であり、光照射期間中における放射能の損失は認めなかった。

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。

試験水中の放射性成分は5種以上検出され、テフルベンズロンの他に光分解物 F 及び G が により同定された。

自然水中のテフルベンズロンは、人工太陽光の照射下で緩やかに減衰し、6日後（太陽光換算で37日）では、 ^{14}C 処理量の91.1%となった。10%を超えて生成する顕著な分解物は生成せず、僅かに分解物 G が3.5%生成した。また、分解物 F は0日及び遮光試料において検出されたが、照射した試料からは検出されなかったことから、生成後、光照射により、さらなる分解物へ分解が進行したものと考えられる。一方、これらの分解物は遮光試料からも、検出されたため、これらは光が関与しない加水分解により生成したものと考えられた。

光分解半減期；

自然水中のテフルベンズロンの光分解による減衰曲線を図1に示す。

自然水中のテフルベンズロンは光照射下において緩やかに減衰し、消失速度定数 (k) は0.0103/日であり、DT50は67.3日（東京4-6月換算414日）と算出された。

結論： 以上の結果から、自然水中のテフルベンズロンは、人工太陽光の照射下で緩やかに減衰し、光分解物として3.5%の分解物 G が生成したが、明らかな光の関与は認められなかった。

テフルベンズロンの自然水中における光分解推定代謝経路を図2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。

表1 水中光分解

溶媒分画 及び分解物	¹⁴ C 処理量に対する割合, %							
	光照射期間, 日							遮光区
	0	1	2	3	4	5	6	
酢酸エチル層	98.0	97.6	97.9	97.6	93.9	93.6	94.6	99.7
テフルベンズロン	95.6	96.0	96.1	95.1	92.0	91.2	91.1	95.4
分解物 F	2.0	—	—	—	—	—	—	1.9
分解物 G	0.4	0.6	1.2	1.9	1.9	2.4	3.5	2.4
Unk 1	—	0.7	0.4	—	—	—	—	—
原点放射能	—	0.3	0.2	0.6	—	—	—	—
水層	0.2	1.0	1.6	2.0	2.9	3.4	3.5	0.3
合計	98.2	98.6	99.5	99.6	96.8	97.0	98.1	100.0

— : 検出せず

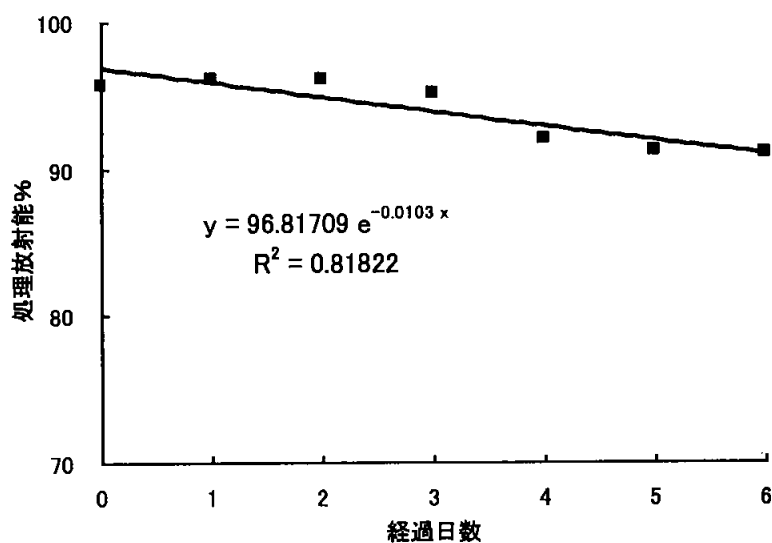


図1 自然水中におけるテフルベンズロンの光分解減衰曲線¹

¹ 申請者注：申請者にて報告書データを基に作成

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図2 テフルベンズロンの自然水中における光分解推定経路
(申請者作成)

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. 生物濃縮性に関する試験

(1) テフルベンズロンのコイにおける濃縮性試験 (吸収, 分布, 代謝及び排泄)

(資料 PC-16)

試験機関:

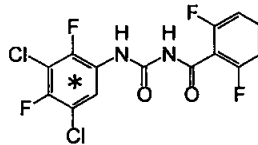
報告書作成年: 1988年

供試標識化合物: 以下の ^{14}C -標識化合物を使用した。

化学名: 1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-
ウレア

1) 名称 : [CFA- ^{14}C] テフルベンズロン

化学構造式
及び標識部位
(*で表示)



比放射能 :

放射化学的純度 :

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*), 88匹, 体長: 平均 5.8cm, 体重: 平均 5.3g

試験方法:

暴露条件; 流水式 (取込: 250L/日, 排泄: 500L/日), 試験水槽は 80L

試験期間; 取込 28 日間, 排泄 14 日間

試験濃度区; 設定濃度 $2.0\ \mu\text{g/L}$, 実測濃度 $1.7\ \mu\text{g/L}$

【申請者注】原報に濃度設定根拠に関する明確な記載はないが, $2.0\ \mu\text{g/L}$ はコイの急性毒性値の 5000 分の 1 以下と記載されている。また, 水溶解度 ($20\ \mu\text{g/L}$) を考慮して上記の濃度が設定されたと推察する。

試験水の調製; ^{14}C 標識化合物をアセトニトリルに溶解し, 次いでミリポア水と混合し被験物質溶液とした。試験水槽にはこの被験物質溶液を希釈水 (活性炭処理水道水) で希釈して所定濃度の試験水を供給した。

環境条件; 試験期間中の環境条件は次の通りであった

温度 $25.0\sim 25.3^\circ\text{C}$, pH $7.4\sim 7.7$, 溶存酸素濃度 $6.7\sim 7.9\text{mg/L}$

観察及び測定; 供試魚の生死及び症状を試験期間を通じて観察した。水温, pH, 溶存酸素濃度は週 2 回測定された。

魚体中の脂質含量; 4 匹を用いて測定した結果, $5.0\pm 1.0\%$ であった。

魚体の分析;

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株式会社にある。

【 ^{14}C 放射能の測定】 取込期間は 0, 0.17, 1, 3, 7, 14, 21, 28 日目に、排泄期間では 1, 3, 7, 14 日目に 2 匹をサンプリングした。魚体内分布を決定するために魚体から胆嚢, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 心臓, 胃腸管, 鰓, 脳, 皮・鱗, 筋肉及びその他に分けた。全魚体はホモジナイズしたもの, 組織はそのままを

で ^{14}C 放射能を測定した。

【全身オートラジオグラフィ (ARG)】 取込期間は 1, 7, 14, 28 日目に、排泄期間では 1, 3, 7, 14 日目に 2 匹をサンプリングした。全身 ARG 分析を行い体内分布を検索した。

【親化合物及び代謝物の分析】 取込期間は 14 及び 28 日目に 10 匹をサンプリングし、魚体を 3 つの部分, (1)胆嚢, (2)内臓部, (3)その他, に分けてそれぞれについて

により親化合物及び代謝物を分析した。

試験水の分析; 上記の魚体分析用サンプリングと同様の時点で一定量の試験水をサンプリングした。シンチレーションカクテルを加え、を測定した。
また、試験水を 親化合物及び代謝物を分析した。

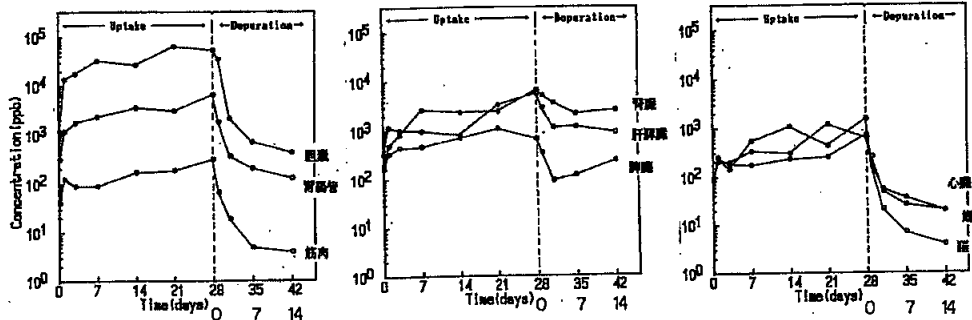
試験結果:

(a) 魚体中の化合物濃度

① ^{14}C 放射能濃度 (ng/g)

	取込期間(日)							排泄期間(日)			
	0.17	1	3	7	14	21	28	1	3	7	14
設定濃度 2.0 $\mu\text{g/L}$	92	358	374	422	605	681	1075	428	83	57	36

② 各組織中の ^{14}C 放射能濃度 (ng/g)



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魚体中の¹⁴C残留物中の親化合物及び代謝物の割合(%)

		取込 14 日目		取込 28 日目	
		親化合物	代謝物	親化合物	代謝物
¹⁴ C (%)	魚体	35.70	33.84	33.12	43.71
	胆嚢	0.41	10.78	0.75	11.77
	内臓	7.04	17.79	5.86	24.16
	その他部位	28.25	5.27	26.51	7.78

少なくとも 10 種類の代謝物が魚体に存在した。同定された代謝物は G 及び H であったが、最高でも魚体内で 3%程度と少なかった。¹⁴C 残留物中の魚体内の親化合物割合(%)は、取込 14 日目と 28 日で大差なく、平均 34.41%であった。

(b)試験水の化合物濃度

①¹⁴C 放射能濃度(μg/L)

	取込期間(日)										
	0	0.17	1	3	7	11	14	18	21	24	28
設定濃度* 2.0 μg/L	1.84	1.86	1.63	1.82	1.80	1.70	1.45	1.82	1.91	1.39	1.33

*表中の単純平均値は申請者が算出

試験水中の¹⁴C放射能濃度は一定しており、取込期間の総平均は 1.69 μg/L であった。

②¹⁴C 残留物の親化合物の割合(%)

	取込期間(日)		
	0	14	28
設定濃度 2.0 μg/L	87.2	68.4	73.5

(c)濃縮係数

①¹⁴C 放射能濃度に基づく濃縮係数 (魚体)

	取込期間(日)						
	0.17	1	3	7	14	21	28
設定濃度 2.0 μg/L	50	201	209	236	350	387	636

②親化合物濃度に基づく濃縮係数 (魚体)

	取込期間(日)	
	14	28
設定濃度 2.0 μg/L	183	287

上記の数値に基づいて申請者が計算

(d)観察 試験期間中を通じて、死亡は観察されず、外観上及び行動上の異常は観察されなかった。

結論: ¹⁴C 放射能濃度及び親化合物テフルベンズロン濃度に基づく濃縮係数は、取込 28 日目で最高値を示し、それぞれ 636 倍及び 287 倍であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6. 代謝分解のまとめ

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。

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。

テフルベンズロンの動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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。

テフルベンズロンの開発年表