

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	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-1	動物体内における代謝	ラット 肝臓 S9	①[¹⁴ C]トルフェニト [®] a) 0.1mg/S-9 4mL b) 1mg/S-9 4mL ②[¹⁴ C]トルフェニト [®] a) 0.1mg/S-9 4mL ③非標識体(GC-MS, LC-MS/MS, NMR 法) a) 1mg/S-9 4mL	3 時間	代謝物数: 17 種, 内 15 種解明 主な代謝反応: 主な代謝物:		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1997 年	375
M-2		ラット	①[¹⁴ C]トルフェニト [®] ②[¹⁴ C]トルフェニト [®] 強制経口単回投与 a) 1mg/kg b) 20mg/kg	7 日	血中濃度: Tmax a) 2~6hr, b) 4~12hr, Cmax a) 0.253~0.304ppm, b) 1.93~2.37 ppm, T _{1/2} 11.0~27.6hr, AUC(0-∞) a) 2.8~3.4 μg·hr/mL, b) 44.5~70.8 μg·hr/mL 尿中: ①②a)b)雄 2.1~2.5%, 雌 1.7~2.4% 糞中: ①②a)b)雄 88.2~92.0%, 雌 90.4~93.2% 呼気(168hr): 検出せず 胆汁中(48hr): ①a)b)雄 63.6~69.5% 雌 51.3~54.6% 吸収率: ①a)雄 72.8%, 雌 69.4% ①b)雄 77.8%, 雌 57.9% [血中濃度, 尿・糞・胆汁中は 雌雄間に顕著な差なし] 組織内 ¹⁴ C 濃度: a) 4 または 12 hr 後, b) 6 または 24 hr に全ての組織で最高 濃度。 高濃度の組織は肝臓, 腎臓, 褐色脂肪 などであるが, いずれの組織中濃度 も減衰は速く, 残留性はなし。		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1998 年	378

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-3	動物体内における代謝	ラット	①[^{14}C]トルフェンピラト [*] ②[^{14}C]トルフェンピラト [*] 強制経口単回投与 a) 1mg/kg b) 20mg/kg	2日	トルフェンピラト [*] : 尿, 血漿, 肝臓, 白色脂肪中に検出されず 糞①a)10.9~15.1%, b)14.3~14.7% ②a)4.1~5.9% 胆汁①a)<0.1~0.3%, b)0.5~0.7% 腎臓①b)雌 24hr 0.2ppm 代謝物: 尿中 20種, 糞中 7種, 胆汁中 15種, 血漿中 8種, 肝臓中 7種, 腎臓中 3種, 白色脂肪中 5種, 内 10種解明 主な代謝反応: 主な代謝物:		1999年	391
M-4		ラット	①[^{14}C]トルフェンピラト [*] ②[^{14}C]トルフェンピラト [*] 強制経口 14日間 反復投与 a) 1mg/kg/day	21日	血中濃度は 2~3 回投与まで増加 反復投与終了後の血中濃度: Tmax 雄 8hr,雌 12hr, Cmax 雄 0.26-0.30ppm,雌 0.51ppm, T _{1/2} 雄 18.6-20.7hr,雌 45.8hr (各反復投与終了時の濃度は 初回投与時の濃度の 1.5~3 倍) 尿中: 雄 2.2~3.4%,雌 2.5% 糞中: 雄 92.1~93.1%,雌 94.9% 組織内 ^{14}C 濃度: 高濃度の組織は肝臓, 腎臓, 褐色脂肪などであるが, 尿・糞 中への排泄は単回投与(M-2)と同様に 速く, 蓄積性はないものと推察する. [血中濃度, 尿・糞は雌雄間に顕著 な差がなく, 単回投与の排泄および 分布(M-2)と反復投与の体内動態は, ほぼ同様な結果であった]		1998年	401

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植 物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-5	動物体内における代謝	ラット	①[^{14}C]トルフェニラト [*] ②[^{14}C]トルフェニラト [*] 強制経口 14 日間 反復投与 a) 1mg/kg	2 日	トルフェニラト [*] : 尿, 血漿中は未検出 糞 0.6~3.8% 代謝物: 尿中 20 種, 糞中 7 種, 血漿中 8 種, 内 7 種解明 主な代謝反応: 主な代謝物: [単回投与の代謝(M-3)とほぼ同様の 結果であった]		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999 年	412
M-6			①[^{14}C]トルフェニラト [*] 胎盤透過性試験: 妊娠 19 日に単回経口投与, 3mg/kg 乳汁・乳児移行性試 験: 分娩後 13 日に単 回経口投与, 3mg/kg	1 日	胎盤透過性: 顕著な透過性なし. 乳汁移行性: 移行性あり. [妊娠雌から胎児, 哺育雌から 乳児へ移行する放射能の大部 分は]			418
M-7 *			①トルフェニラト [*] または [^{14}C]トルフェニラト [*] 分娩後 11~13 日に単 回経口投与, 3mg/kg	1 日	乳汁の n-ヘキサン画分の主代謝物 を構造解析した結果, 同 定			422
M-8			①[^{14}C]トルフェニラト [*] 強制経口単回投与 a) 160mg/kg b) 320mg/kg	7 日	血漿中濃度: a) 13.18 ppm (72hr:Cmax) b) 15.41 ppm (168hr) 胃内残存率: a)13.8%, b)51.5% 小腸内残存率: a)3.1%, b)3.1% 体重減少率(168hr): a)22%,b)25%			424

*: 2001 年 11 月に提出された残留農薬安全性評価委員会コメント対応試験成績

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	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-9	植物体内における代謝	なす	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] a) 水耕法 1ppm 水耕液, 根浸漬 b) 葉面塗布/ポット試験 簡易乳剤, 60 μg/葉 で塗布処理 c) 果実塗布/ポット試験 簡易乳剤, 60 μg/果実 で塗布処理 ②[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] a) 葉面塗布/ポット試験 b) 果実塗布/ポット試験	①a) 4日 ① ①b)c) ② a)b) 28日	①a) 吸収移行(4日後): ¹⁴ C 吸収量 54.5% 分布率 根 98.9%, 茎 0.4%, 葉 0.7% ¹⁴ C 残留率(28日後): ①b)②a) 処理葉 96.5~99.2% 非処理葉 <0.1%, 非処理果実 <0.1%, ①c)②b) 処理果実 97.6~98.5% 代謝物: 処理葉①b)②a) 22種, 処理果実①c)②b) 21種, 内 9種解明 主代謝反応: 主な代謝物: [吸収・移行性が殆どなく, 両標識体間, 部位間に顕著な差はなし]		1998年	426
M-10			キャベツ	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] 乳剤, 4mg/ポットで 散布処理	28日	分布率: (28日後) 外葉 99.7%, 結球 0.3% 代謝物: 外葉 33種, 結球 2種, 内 19種解明 主代謝反応: 主な代謝物: [容易に吸収されて代謝されたが, 移行性は殆どなく, 結合部分が開裂 した]		1998年

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	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-11	植物体内における代謝	キャベツ	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [®] 乳剤, 4mg/ポットで散布処理	28日	分布率: 外葉 97.20%, 結球 2.80% 代謝物: 外葉 26種, 結球 10種, 内 11種解明 主代謝反応: 主な代謝物: [容易に吸収されて代謝されたが, 移行性は殆どなく, [¹⁴ C]トルフェン ピラト [®] 処理 (M-9) と同様に結合 部分が開裂した]		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	442
M-12		もも	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [®] 乳剤, 4mg/ポットで散布処理	56日	分布率: (56日後)葉 83.1%, 茎 7.5%, 果実 9.3% (果皮 94.6%, 果肉 4.3%, 種子 1.1%) 代謝物: 24種, 内 12種解明 主代謝反応: 主な代謝物: [葉に容易に吸収されて代謝され たが, 移行性が殆どなかった。 結合部分は開裂した]		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	447

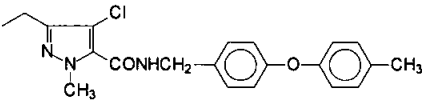
つづく

資料 No.	試験の種類	供試動植物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-13	植物体内における代謝	もも	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] 乳剤, 4mg/ポットで 散布処理	葉 56日 果実 53日	分布率: 葉 86.08%, 茎 7.28%, 果実 6.62% (果皮 86.4%, 果肉 12.7%, 種子 0.9%) 代謝物: 24種, 内 9種解明 主代謝反応: 主な代謝物: [葉に容易に吸収されて代謝された が, 移行性が殆どなかった。 [¹⁴ C]トルフェンピラト [*] 処理 (M-11) と同様に結合部分は開裂した]		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	457
M-14	土壌における代謝	土壌・茨城軽埴土・高知軽埴土	①[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] 0.75 μg/g a) 好氣的畑地条件 b) 嫌氣的畑地条件 c) 滅菌畑地条件 ②[¹⁴ C]トルフェンピラト [*] 0.75 μg/g a) 好氣的畑地条件	①②a) 茨城土 91日 高知土 183日 ①b) 28日 ①c) 28日	[茨城土] 半減期: ①②a) 3~5日, ①b) 179日 CO ₂ (91日) ①a) 42.1%, ②a) 12.9%, [高知土] 半減期: ①②a) 5日, ①b) 127日 CO ₂ (183日) ①a) 72.2%, ②a) 39.8%, (28日) ①b) 0.4% 代謝物: ①②a) 9種, ①b) 2種, ①c) 検出せず, 内 6種解明 主代謝反応: [ピラゾール環とトリオキシ環の開裂による 無機化が起こる]		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	463

つづく

資料 No.	試験の種類	供試動物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された代謝物	試験機関 報告年	記載頁																								
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等																											
EF-1	加水分解試験	pH4, 7, 9, 緩衝液	非標識体 濃度 0.04 mg/L OECD TG 111 法 50℃ 分析法: HPLC 法	5 日	親化合物残存率: (50℃) pH 4 102.4% pH 7 101.1% pH 9 99.5% 50℃の残存率がいずれの pH においても 90%以上であり, 25℃における半減期は 1 年以上。 よって、加水分解運命試験は不用である。		㈱三菱化学安全科学研究所 1996 年	473																								
EF-2	水中光分解運命試験	精製水・河川水	[¹⁴ C]トルフェンピラト 濃度 20 μg/L 25℃ 光強度; 765W/m ² 波長範囲; 300~800nm 分析法: TLC/BAS 法	58 時間	親化合物残存率 (58 時間後) 照射区: 精製水 30.5~32.7% 河川水 26.7~34.6% 遮光区: 精製水 90.2% 河川水 89.6% 半減期: 精製水 35.2 時間 河川水 35.0 時間 分解物: 照射区 10 種、遮光区 7 種、内 3 種解明 主な分解反応: 主な分解物:		㈱三菱化学安全科学研究所 1999 年	474																								
EF-3	土壌吸着試験	石川・高知・北海道十勝・茨城土壌	[¹⁴ C]トルフェンピラト (スクリーニング試験: OECD TG 106 法) 25℃ 濃度 20 μg/L (カイトラインの 2.5 倍に変更) 液量/土壌量 50mL/1g (カイトラインの 5/1 を 50/1 に変更) 吸着 1 回, 脱着 2 回 分析法: TLC/BAS 法	16 時間	各土壌への吸着率、K _F ^{ads} および有機炭素含有率と吸着率から求めた K _F ^{ads,oc} <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>吸着率</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>K_F^{ads,oc}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>石川</td> <td>96.8%</td> <td>1,522</td> <td>149,220</td> </tr> <tr> <td>高知</td> <td>93.7%</td> <td>747</td> <td>56,130</td> </tr> <tr> <td>十勝</td> <td>93.6%</td> <td>726</td> <td>32,830</td> </tr> <tr> <td>茨城</td> <td>93.5%</td> <td>722</td> <td>15,140</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td></td> <td></td> <td>63,330</td> </tr> </tbody> </table> 水溶解度および吸着率から高次試験の分析が困難と判断され、スクリーニング試験の結果から K _F ^{ads,oc} を推定した。		吸着率	K _F ^{ads}	K _F ^{ads,oc}	石川	96.8%	1,522	149,220	高知	93.7%	747	56,130	十勝	93.6%	726	32,830	茨城	93.5%	722	15,140	平均			63,330		㈱三菱化学安全科学研究所 1998 年	478
	吸着率	K _F ^{ads}	K _F ^{ads,oc}																													
石川	96.8%	1,522	149,220																													
高知	93.7%	747	56,130																													
十勝	93.6%	726	32,830																													
茨城	93.5%	722	15,140																													
平均			63,330																													
PC-13 GLP	生物濃縮性	コイ	非標識体 流水式 高濃度区: 0.000mg/L 低濃度区: 0.0000mg/L	取込: 28 日 排泄: 0.5 日	BCFss: 高濃度区: 10 倍 低濃度区: < 57 倍		㈱三菱化学安全科学研究所 2005 年	480																								

抄録中で用いる代謝物の略名

No.	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
1	親化合物	トルフェンピ ラド	4-クロロ-3-エチル-1-メチル-N-[4-(<i>p</i> -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド	

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	名称 (略称)	化学名	構造式

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。

No.	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

本資料に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・分解試験等に用いた標識化合物およびそれらの合成法>

トルフェンピラドの動物、植物および土壌における代謝・分解試験は下記の方法で合成した標識化合物を用いて行った。

(1) [^{14}C] トルフェンピラド:

(2) [^{14}C] トルフェンピラド

本資料に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) 標識位置の選定

1. 動物体内運命

(1) トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験

(資料 M-1)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1997年

背景：一般に、動物に比べて植物では酸化的代謝活性が弱い、動・植物で類似した酸化反応（主に水酸化）が見られることと、ラット肝臓 S-9 *in vitro* 系による代謝物はラット *in vivo* 代謝物の中間体である初期の酸化的代謝物を生成することから、トルフェンピラドの動・植物代謝試験に用いる標品の合成目標の決定と植物における主要な酸化反応を推定するために実施した。

供試標識：
化合物

ラット肝臓 S-9：SD 系雄ラット

方法：動物における代謝物を明らかにするためにラット肝臓 S-9（肝臓ホモジネートの 9,000g 上清液）を用いた *in vitro* 代謝系による試験を行った。

- 1) *in vitro* 代謝系〔ラット肝臓 S-9 4 mL を含む NADPH 発生系〕に標識体添加系は [^{14}C]標識体 0.1 mg および 1 mg、[^{14}C]標識体 0.1 mg、非標識体添加系は 1 mg を加え、37°C で 3 時間インキュベーションして代謝させた。
- 2) 代謝物をアセトニトリルで抽出したのち、標識体添加系はラジオアイソトープ検出器 (RI) 付 HPLC 法で ^{14}C 代謝物を分離、定量および標品との HPLC-クロマトグラフ (co-HPLC) 法による同定を行った。非標識体添加系は LC-MS 法による代謝物の分子量測定を行ったのち、HPLC 法で代謝物の単離・精製を行い、GC-MS 法、LC-MS/MS 法および $^1\text{H-NMR}$ 法により代謝物の構造解析を行った。

結果：1) 代謝物の解析

標識化合物添加系で 種の ^{14}C 代謝物を検出し、それらのうち、以下の 15 種の代謝物について構造が同定または推定された。

$^1\text{H-NMR}$ 、LC-MS、GC-MS、co-HPLC 法	
$^1\text{H-NMR}$ 、LC-MS、co-HPLC 法	
$^1\text{H-NMR}$ 、LC-MS、GC-MS 法	
$^1\text{H-NMR}$ 、LC-MS 法	
LC-MS、GC-MS 法	
LC-MS 法	
co-HPLC 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。

2) 代謝物の定量

トルフェンピラド および 代謝物	添加した ^{14}C に対する割合、%		
	0.1 mg 添加		1 mg 添加
	[^{14}C] 標識体	[^{14}C] 標識体	[^{14}C] 標識体
トルフェンピラド	10.9	10.2	12.4
合計	91.2 ¹⁾	98.9	108.1

¹⁾ 申請者が確認した結果、91.2%であった。

トルフェンピラドは S-9 添加系では 3 時間後に 10.2~12.4%となった。

S-9 無添加系では 3 時間後の分解物生成量は 1.8~2.2%であった。

結論：トルフェンピラドは、ラット肝臓 S-9 を用いた *in vitro* 代謝系において 17 種の代謝物に変換された。

以上の結果から、ラット肝臓 S-9 における推定代謝経路は以下の通りとなった。

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。

トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 における推定代謝経路図

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。

(2) ^{14}C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄

(資料 M-2)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1998年

供試標識：
化合物

供試動物：Fischer系ラット (F344 Crj:Du, SPF)、1群雌雄各4または5匹
投与時 8~9 週齢 (体重範囲：雄 172~214 g、雌 117~135 g)

方 法：標識化合物を 0.5% CMC-Na+0.5% Tween 80 水溶液に懸濁して

低用量区：1 mg/kg (何らの毒性兆候が認められない用量)

高用量区：20 mg/kg (4 週間亜急性毒性試験における毒性発現用量)

の用量で単回強制経口投与した。ラットは投与前夜から約 16 時間絶食し、投与 8 時間後から給餌を再開した。水は自由に摂取させた。胆汁中排泄試験に供したラットは、投与したのち水に代えて 5% ショ糖水溶液を自由摂取させた。

1) 吸収・排泄

①血中濃度：投与後 168 時間まで尾静脈から経時的に採血し、血液中の放射能濃度を測定した。

②尿・糞・呼気中排泄：投与後 168 時間まで尿、糞および呼気を経時的に分別採取し、それぞれへの放射能排泄率を測定した。また、最終試料採取後にケージ底面を水で洗浄し、洗浄液として放射能を測定した。

③胆汁中排泄：胆管カニユーレを施したのち投与し、48 時間後まで胆汁、尿および糞を採取してそれぞれへの放射能排泄率を測定した。

なお、本試験の予備試験において、ベンジルアミン部分が開裂した代謝物の割合が 0.5% 以下であったことから、胆汁排泄試験は[^{14}C]トルフェンピラドのみ実施した。

2) 組織内分布

低用量区では投与後 4、12 および 168 時間、高用量区では投与後 6、24 および 168 時間に安楽死させたラットから各組織を摘出し、それぞれの放射能濃度および分布率を測定した。投与後 168 時間には組織摘出後の屍骸についても放射能残存率を測定した。

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。

結 果：

1) 吸収・排泄

①血中濃度推移

血液中放射能濃度推移の測定結果を下表に示す。

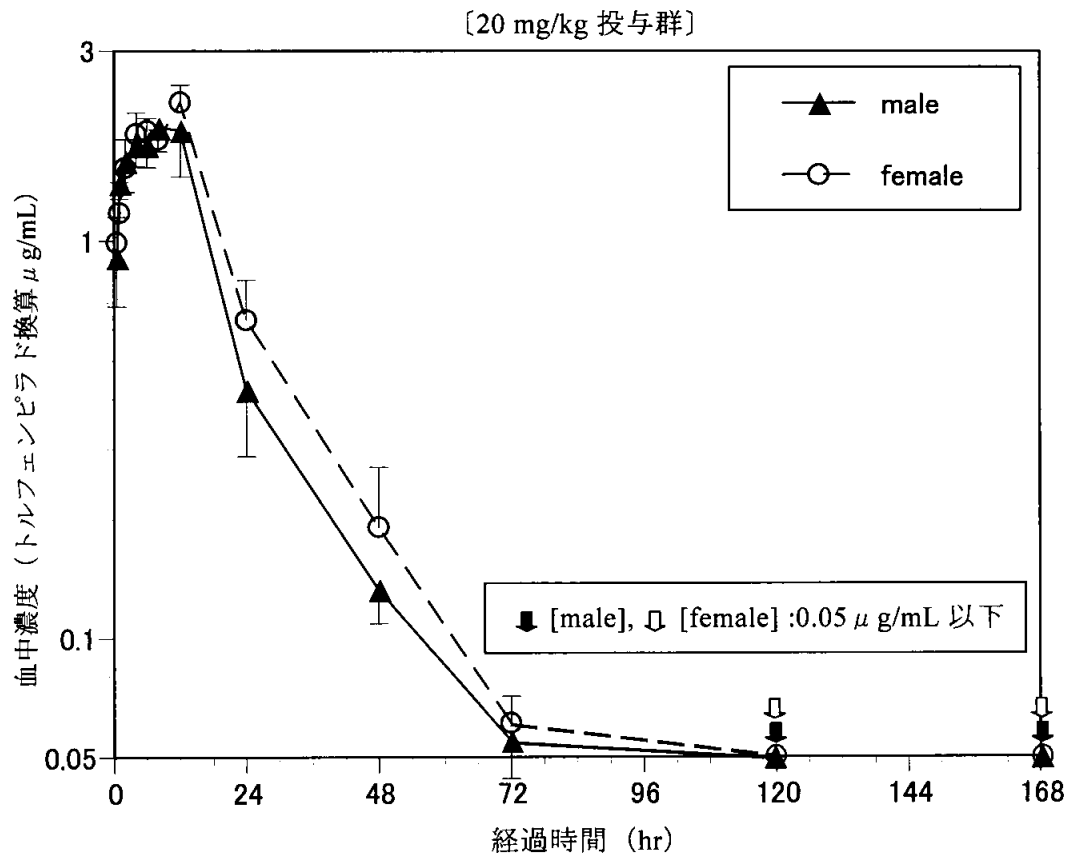
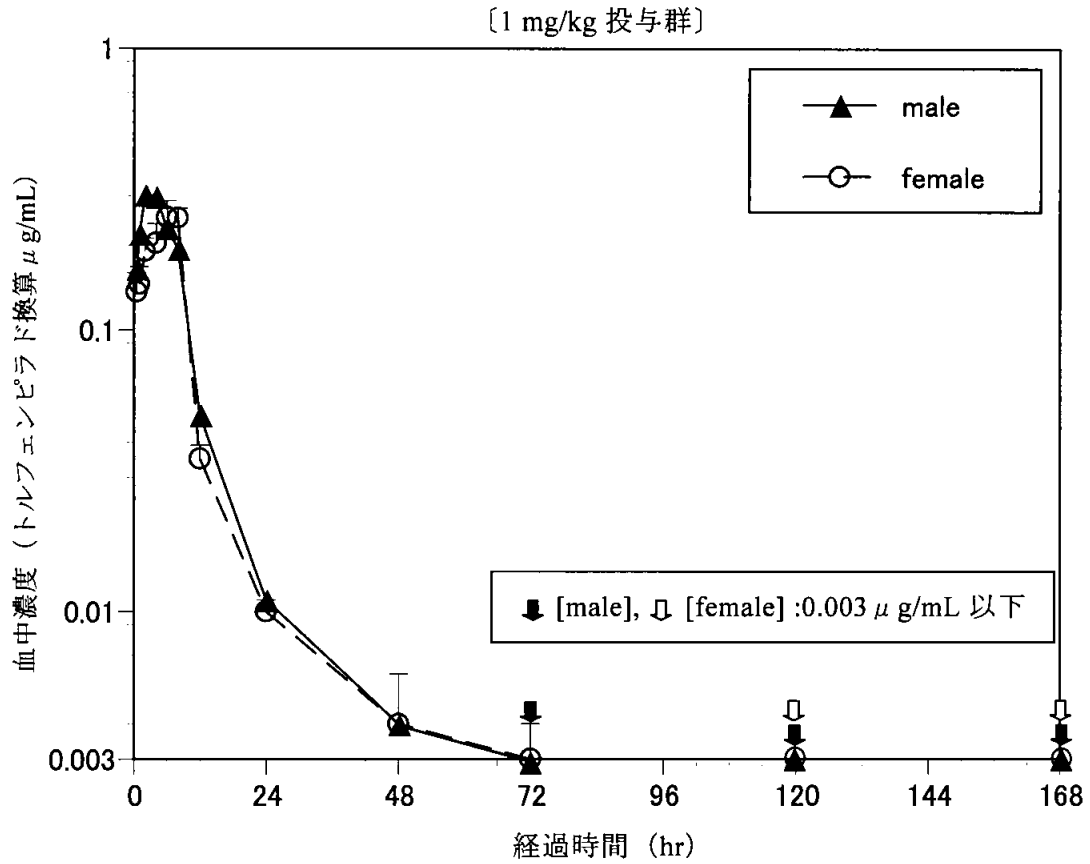
標識体		血中濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$							
		[^{14}C]トルフェンピラド				[^{14}C]トルフェンピラド			
性		雄		雌		雄		雌	
投与量 mg/kg		1	20	1	20	1	20	1	20
経過時間 ・hr	0.5	0.166	0.910	0.137	0.992	0.195	1.71	0.204	1.38
	1	0.221	1.40	0.146	1.18	0.216	2.07	0.194	1.84
	2	0.304	1.59	0.191	1.53	0.268	2.14	0.246	2.17
	4	0.299	1.74	0.204	1.86	0.250	2.14	0.284	2.37
	6	0.231	1.74	0.253	1.89	0.233	2.22	0.276	2.26
	8	0.195	1.93	0.251	1.80	0.219	2.22	0.274	2.20
	12	0.050	1.90	0.035	2.23	0.043	2.02	0.055	2.01
	24	0.011	0.423	0.010	0.633	0.014	1.06	0.014	1.43
	48	0.004	0.133	0.004	0.191	0.005	0.182	0.005	0.236
	72	N.D.	0.055	0.003	0.061	N.D.	0.075	N.D.	0.079
	120	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	168	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.068
T_{\max} hr		2	8	6	12	2	6	4	4
C_{\max} $\mu\text{g/mL}$		0.304	1.93	0.253	2.23	0.268	2.22	0.284	2.37
$t_{1/2}$ hr		16.4	16.3	27.6	14.2	12.1	12.6	11.0	11.5
$AUC_{0-\infty}$ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$		3.1	44.5	2.8	52.4	3.0	62.7	3.4	70.8

(N.D. : 検出限界以下)

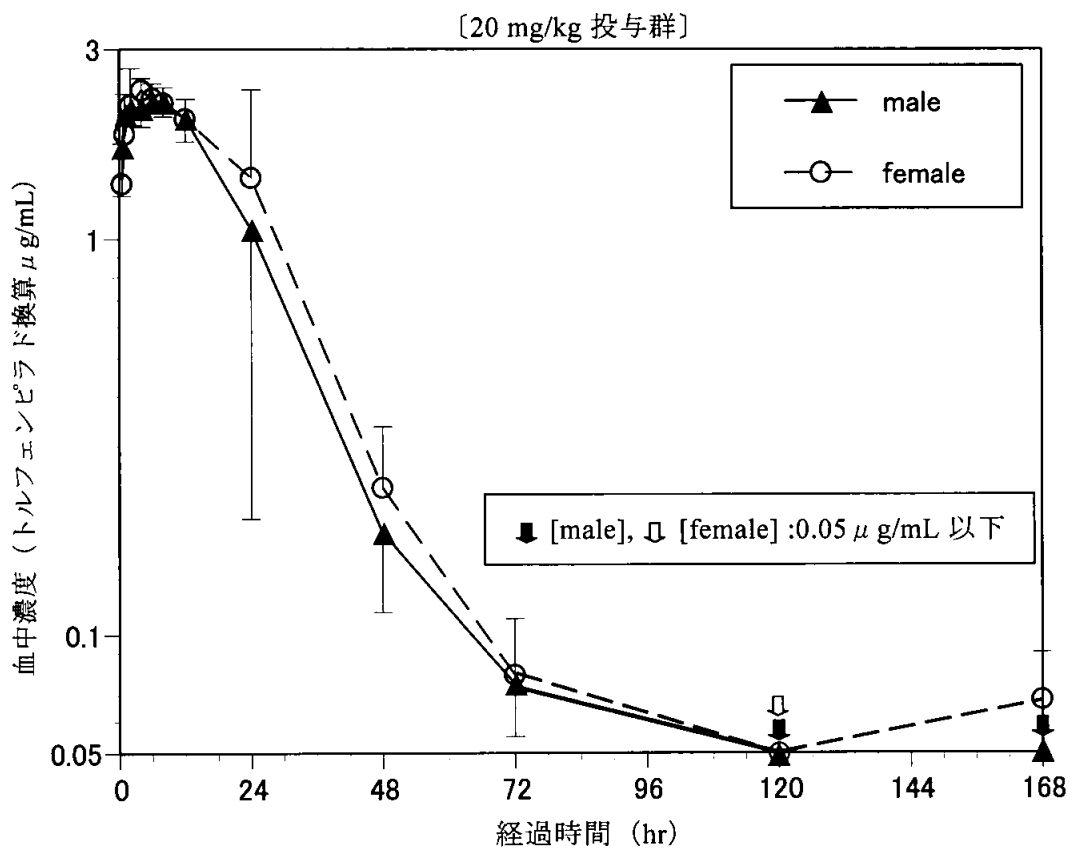
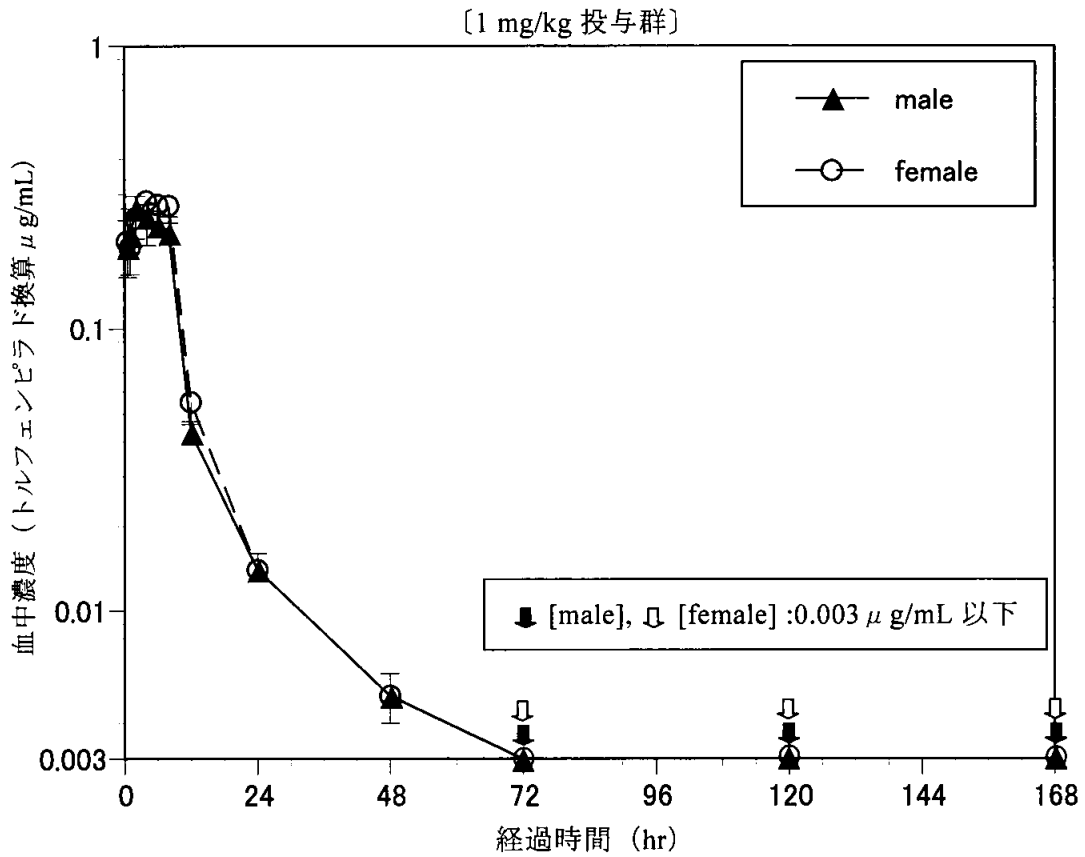
両標識体とも類似した結果であり、低用量群では投与後 2~6 時間後に C_{\max} に達したのち、二相性を示しながら急速に減衰した。高用量群では投与後 4~12 時間にかけて同等の濃度で推移したのち、明確な二相性を示すことなく減衰した。これらの血中動態は雌雄ともほぼ同様であった。

コンパートメントモデルによる薬物動学的解析を試みたが、相関性の高い回帰式を導くことができなかつたため、モデルによらない解析を行い、消失相のみかけの半減期および $AUC_{0-\infty}$ のみを求めた。その結果、半減期は両用量群とも 11~28 時間であり、減衰は速やかであった。また、 $AUC_{0-\infty}$ は用量相関的に増加しており、投与用量による吸収率の変化は示唆されなかつた。

以下に血中濃度推移曲線を示す。



I ^{14}C トルフェンピラド単回経口投与後の血中濃度推移曲線



[^{14}C]トルフェンピラド単回経口投与後の血中濃度推移曲線

本資料に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尿、糞、呼気中排泄

尿、糞、呼気中放射能排泄の測定結果を下表に示す。

標識体	投与量 mg/kg	性	経路	投与放射能に対する累積排泄率、%				
				経過時間、hr				
				24	48	72	120	168
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	1	雄	呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	2.1	2.3	2.4	2.5	2.5
			糞	64.7	82.8	86.9	88.8	89.4
			ケージ洗浄					<0.1
	合計		66.8	85.1	89.3	91.3	91.9	
	20		呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.1	2.5	2.8	3.0	3.0
			糞	29.2	67.8	83.3	87.6	88.2
		ケージ洗浄					0.1	
	合計	30.3	70.3	86.1	90.6	91.3		
	1	雌	呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.7	2.0	2.1	2.1	2.1
			糞	59.6	82.9	87.7	90.7	91.3
			ケージ洗浄					<0.1
			合計	61.3	84.9	89.8	92.8	93.4
			20	呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
尿				0.8	1.8	2.2	2.4	2.4
糞				25.3	53.4	79.8	89.4	90.4
ケージ洗浄					<0.1			
合計	26.1	55.2	82.0	91.8	92.8			
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	1	雄	呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.6	1.9	2.0	2.0	2.1
			糞	62.6	83.1	88.5	91.2	92.0
			ケージ洗浄					<0.1
		合計	64.2	85.0	90.5	93.2	94.1	
		雌	呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.3	1.5	1.6	1.7	1.7
			糞	55.8	82.3	88.6	92.3	93.2
			ケージ洗浄					<0.1
			合計	57.1	83.8	90.2	94.0	94.9

両標識体とも類似した結果であり、顕著な性差も認められなかった。各群とも投与後 168 時間までの総排泄率は 90% を超え、排泄は速やかであった。主要排泄経路は各群とも糞中であり、尿中への排泄はわずかであった。また、呼気中への排泄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。

③胆汁中排泄

胆管カニューレを施したラットにおける胆汁、尿および糞中放射能排泄の測定結果を下表に示す。

標識体	投与量 mg/kg	性	経路	投与放射能に対する累積排泄率、%					体内残存率、%					
				経過時間、hr					消化管	その他				
				3	6	12	24	48						
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	1	雄	胆汁	2.1	7.1	15.6	30.7	63.6	/	/				
			尿	/							1.1	2.5		
			糞	/							1.0	7.6		
			ケージ洗浄	/							0.6			
	合計		2.1	7.1	15.6	32.8	74.3	15.4			6.1			
	20		胆汁	2.7	8.3	19.1	36.9	69.5			/	/		
			尿	/									0.8	2.3
			糞	/									1.1	8.3
		ケージ洗浄	/					0.5						
	合計	2.7	8.3	19.1	38.8	80.6	13.5	5.5						
	1	雌	胆汁	1.0	5.5	13.1	27.4	54.7	/	/				
			尿	/							1.2	3.0		
			糞	/							0.3	6.3		
			ケージ洗浄	/							0.8			
			合計	1.0	5.5	13.1	28.9	64.7			21.9	10.9		
			20	胆汁	0.8	3.6	9.6	22.7			51.3	/	/	
尿				/							0.3			0.7
糞				/							0.6			3.5
ケージ洗浄	/					0.2								
合計	0.8	3.6	9.6	23.6	55.7	36.5	5.7							

投与放射能の50～70%が胆汁中に排泄され、消化管吸収を受けた放射能の主要排泄経路が胆汁中であることが示された。したがって、排泄試験における糞中排泄放射能も多くが胆汁中放射能に由来するものであることが示唆された。

胆汁および尿中排泄率および消化管を除く体内残存率の和から下表のように消化管吸収率を推定した。ケージ洗浄液中の放射能は尿に由来するものと推定されることから吸収分として考慮した。

標識体	投与量 mg/kg	性	投与放射能に対する割合、%				
			胆汁	尿	ケージ洗浄	体内残存	合計(吸収率)
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	1	雄	63.6	2.5	0.6	6.1	72.8
	20		69.5	2.3	0.5	5.5	77.8
	1	雌	54.7	3.0	0.8	10.9	69.4
	20		51.3	0.7	0.2	5.7	57.9

消化管吸収率は58～78%と求められた。この数値は胆管カニューレを施して胆汁を全て体外に導出しているラットについてのものであり、無処置のラットではこれ以上の割合で吸収されているものと推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 組織内分布

組織内濃度測定結果を下表に示す。

性		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL					
		1			20		
投与量、 mg/kg		1			20		
経過時間、hr		4	12	168	6	24	168
[^{14}C] トルフェンピラド	血液	0.238	0.091	0.001	2.42	0.63	N.D.
	血漿	0.425	0.153	0.001	4.14	1.09	0.03
	大脳	0.039	0.016	N.D.	0.39	0.18	N.D.
	小脳	0.043	0.017	N.D.	0.39	0.19	N.D.
	下垂体	0.15	0.05	N.D.	1.2	0.4	N.D.
	眼球	0.030	0.011	N.D.	0.21	0.10	0.01
	顎下腺	0.312	0.138	0.006	1.36	0.71	0.09
	甲状腺	0.190	0.15	N.D.	1.3	0.7	N.D.
	胸腺	0.083	0.031	0.002	0.58	0.36	0.08
	肺	0.218	0.085	0.002	1.40	0.46	0.04
	心臓	0.795	0.373	0.006	2.79	1.53	0.12
	肝臓	5.40	4.72	0.039	18.6	19.8	0.51
	腎臓	1.35	2.06	0.043	4.88	4.26	0.24
	副腎	0.212	0.105	N.D.	2.09	1.12	0.17
	脾臓	0.104	0.033	N.D.	0.70	0.26	N.D.
	膵臓	0.252	0.083	0.005	1.30	0.88	0.12
	筋肉	0.226	0.106	0.002	0.63	0.40	0.06
	骨	0.020	0.009	0.001	0.12	0.06	0.05
	骨髄	0.15	0.07	0.03	1.2	1.7	1.6
	リンパ節	0.178	0.067	0.01	1.41	1.04	0.15
	褐色脂肪	1.01	1.73	0.036	3.12	20.6	1.11
	脂肪	0.099	0.112	0.062	0.91	2.24	1.27
	皮膚	0.141	0.129	0.021	0.98	1.00	0.99
	精巣	0.156	0.107	0.002	0.88	0.51	N.D.
前立腺	0.112	0.035	0.001	0.60	0.27	N.D.	
胃	1.92	0.146	0.004	25.2	12.3	0.09	
小腸	1.68	0.434	0.002	13.4	4.10	0.06	
大腸	0.360	0.885	0.004	5.85	6.68	0.10	

(N.D. : 検出限界以下)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL					
性		雌					
投与量、mg/kg		1			20		
経過時間、hr		4	12	168	6	24	168
[^{14}C] トルフェンピラド	血液	0.336	0.101	0.001	3.05	1.01	N.D.
	血漿	0.580	0.167	0.001	5.50	1.71	0.03
	大脳	0.053	0.019	N.D.	0.46	0.22	N.D.
	小脳	0.056	0.020	N.D.	0.47	0.21	N.D.
	下垂体	0.23	0.080	N.D.	1.4	0.60	N.D.
	眼球	0.033	0.011	N.D.	0.26	0.08	0.01
	顎下腺	0.396	0.153	0.006	1.66	0.79	0.10
	甲状腺	0.26	0.320	0.01	1.40	1.60	N.D.
	胸腺	0.116	0.036	0.001	0.74	0.45	0.07
	肺	0.256	0.095	0.001	1.73	0.76	0.04
	心臓	0.877	0.372	0.002	3.06	1.85	0.07
	肝臓	5.70	6.24	0.048	20.0	24.1	0.61
	腎臓	1.38	2.08	0.038	4.95	4.27	0.32
	副腎	0.324	0.157	0.011	2.95	1.77	0.34
	脾臓	0.146	0.040	0.001	0.86	0.34	N.D.
	膵臓	0.306	0.101	0.005	2.29	1.02	0.18
	筋肉	0.259	0.118	0.002	0.79	0.43	0.07
	骨	0.027	0.012	0.002	0.14	0.08	0.15
	骨髄	0.24	0.150	0.07	2.4	3.1	2.6
	リンパ節	0.215	0.076	0.012	1.71	1.43	0.16
	褐色脂肪	1.11	4.290	0.016	5.17	34.6	0.44
	脂肪	0.107	0.112	0.062	1.18	2.50	1.42
	皮膚	0.165	0.113	0.057	1.16	1.06	1.64
	卵巣	0.297	0.119	0.008	2.12	1.04	0.24
子宮	0.207	0.058	0.001	1.40	0.44	N.D.	
胃	1.96	0.166	0.003	22.0	9.83	0.11	
小腸	1.46	0.420	0.003	12.7	4.37	0.08	
大腸	0.468	0.708	0.004	6.92	4.98	0.10	

(N.D. : 検出限界以下)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL					
		雄			雌		
性		1					
投与量、 mg/kg		1					
経過時間、hr		4	12	168	4	12	168
[¹⁴ C] トルフェンピラド	血液	0.267	0.109	0.001	0.375	0.117	0.001
	血漿	0.459	0.180	0.001	0.647	0.193	0.001
	大脳	0.041	0.018	N.D.	0.046	0.021	N.D.
	小脳	0.045	0.019	N.D.	0.050	0.022	N.D.
	下垂体	0.22	0.08	N.D.	0.24	0.07	N.D.
	眼球	0.031	0.011	N.D.	0.031	0.013	N.D.
	顎下腺	0.327	0.166	0.006	0.409	0.174	0.006
	甲状腺	0.240	0.14	0.01	0.36	0.38	N.D.
	胸腺	0.093	0.042	0.003	0.120	0.050	0.002
	肺	0.260	0.102	0.001	0.280	0.125	0.001
	心臓	0.890	0.457	0.007	0.883	0.424	0.003
	肝臓	5.56	5.11	0.054	5.74	6.23	0.067
	腎臓	1.65	2.25	0.068	1.41	1.83	0.057
	副腎	0.276	0.133	0.007	0.338	0.198	0.012
	脾臓	0.112	0.043	N.D.	0.147	0.048	N.D.
	膵臓	0.253	0.103	0.006	0.316	0.131	0.007
	筋肉	0.218	0.119	0.003	0.266	0.125	0.002
	骨	0.016	0.008	0.001	0.023	0.011	0.003
	骨髄	0.17	0.12	0.05	0.25	0.16	0.04
	リンパ節	0.184	0.090	0.011	0.230	0.110	0.008
	褐色脂肪	0.928	2.14	0.048	1.39	5.44	0.023
	脂肪	0.085	0.097	0.076	0.114	0.107	0.063
	皮膚	0.126	0.103	0.044	0.168	0.126	0.058
	精巣 (卵巣)	0.151	0.121	0.003	(0.301)	(0.143)	(0.010)
前立腺 (子宮)	0.112	0.040	0.001	(0.209)	(0.068)	(0.001)	
胃	2.47	0.194	0.005	2.08	0.187	0.004	
小腸	1.84	0.547	0.004	1.48	0.495	0.003	
大腸	0.335	1.08	0.007	0.375	0.872	0.005	

(N.D. : 検出限界以下)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織内分布率測定結果を下表に示す。

性		投与放射能に対する組織内分布率、%					
		雄					
投与量、mg/kg		1			20		
経過時間、hr		4	12	168	6	24	168
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	血液	1.63	0.63	0.01	0.82	0.22	0.01
	血漿	1.66	0.61	0.01	0.80	0.22	0.01
	大脳	0.03	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
	小脳	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	0.06	0.03	<0.01	0.01	0.01	<0.01
	甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	0.09	0.03	<0.01	0.03	0.01	<0.01
	心臓	0.24	0.11	<0.01	0.04	0.02	<0.01
	肝臓	16.3	16.3	0.17	2.97	4.39	0.11
	腎臓	0.99	1.49	0.03	0.18	0.16	0.01
	副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	0.03	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	膵臓	0.08	0.02	<0.01	0.02	0.01	<0.01
	リンパ節	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.05	0.10	<0.01	0.01	0.07	<0.01
	精巣	0.19	0.13	<0.01	0.06	0.03	<0.01
	前立腺	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胃	0.98	0.07	<0.01	0.62	0.31	<0.01
	小腸	3.28	0.99	<0.01	1.30	0.44	0.01
	大腸	0.34	0.91	<0.01	0.28	0.32	0.01
胃内容物	17.7	0.16	<0.01	67.5	41.2	<0.01	
小腸内容物	18.6	10.9	0.02	5.23	6.58	0.02	
大腸内容物	19.3	43.4	0.07	21.6	14.2	0.05	
カーカス			1.64			2.51	

血液および血漿の全重量は、それぞれ体重の7および4%を占めるものと仮定して算出した。

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。

性		投与放射能に対する組織内分布率、%					
		雌					
投与量、mg/kg		1			20		
経過時間、hr		4	12	168	6	24	168
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	血液	2.29	0.71	0.01	1.02	0.37	0.01
	血漿	2.26	0.67	0.01	1.05	0.35	0.01
	大脳	0.05	0.02	<0.01	0.02	0.01	<0.01
	小脳	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	0.08	0.03	<0.01	0.02	0.01	<0.01
	甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	0.02	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	肺	0.12	0.04	<0.01	0.04	0.02	<0.01
	心臓	0.28	0.11	<0.01	0.05	0.03	<0.01
	肝臓	16.6	20.6	0.20	3.01	5.44	0.12
	腎臓	1.04	1.58	0.03	0.18	0.16	0.01
	副腎	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	0.04	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	膵臓	0.10	0.04	<0.01	0.04	0.02	<0.01
	リンパ節	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.06	0.29	<0.01	0.02	0.14	<0.01
	卵巣	0.02	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	子宮	0.04	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	胃	1.12	0.09	<0.01	0.63	0.29	<0.01
	小腸	2.89	1.04	0.01	1.34	0.53	0.01
	大腸	0.50	0.78	0.01	0.34	0.28	0.01
胃内容物	23.2	0.09	<0.01	54.5	38.8	<0.01	
小腸内容物	18.4	11.1	0.03	4.63	6.12	0.04	
大腸内容物	18.6	33.8	0.08	45.6	17.2	0.10	
カーカス				1.59			1.95

血液および血漿の全重量は、それぞれ体重の7および4%を占めるものと仮定して算出した。

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。

		投与放射能に対する組織内分布率、%					
		雄			雌		
性							
投与量、mg/kg		1					
経過時間、hr		4	12	168	4	12	168
[¹⁴ C] トルフェンピラド	血液	1.81	0.76	0.01	2.52	0.82	<0.01
	血漿	1.78	0.71	<0.01	2.49	0.78	0.01
	大脳	0.03	0.01	<0.01	0.04	0.02	<0.01
	小脳	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	0.06	0.03	<0.01	0.08	0.04	<0.01
	甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	0.01	0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01
	肺	0.10	0.04	<0.01	0.13	0.06	<0.01
	心臓	0.26	0.13	<0.01	0.28	0.13	<0.01
	肝臓	16.3	16.5	0.23	16.3	20.2	0.29
	腎臓	1.17	1.57	0.05	1.04	1.38	0.05
	副腎	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
	脾臓	0.03	0.01	<0.01	0.04	0.01	<0.01
	膵臓	0.08	0.03	<0.01	0.12	0.05	<0.01
	リンパ節	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.05	0.11	<0.01	0.07	0.36	<0.01
	精巣 (卵巣)	0.20	0.16	<0.01	(0.02)	(0.01)	(<0.01)
	前立腺 (子宮)	0.01	<0.01	<0.01	(0.04)	(0.01)	(<0.01)
	胃	1.14	0.09	<0.01	1.19	0.10	<0.01
	小腸	3.41	1.11	0.01	3.04	1.20	0.01
	大腸	0.30	0.98	0.01	0.38	0.94	0.01
胃内容物	26.1	0.15	<0.01	30.6	0.16	<0.01	
小腸内容物	23.5	10.8	0.04	17.1	11.3	0.04	
大腸内容物	12.9	47.0	0.11	16.4	32.1	0.11	
カーカス			1.71			1.74	

血液および血漿の全重量は、それぞれ体重の7および4%を占めるものと仮定して算出した。

低用量群における組織内濃度は両標識体ともに同様の推移を示した。投与後4~12時間においては肝臓、腎臓、褐色脂肪などの濃度が高く、血漿中濃度の数倍から40倍を示した。褐色脂肪の濃度は雌が雄よりも2~3倍高く、甲状腺も雄よりも高い濃度を示した。これら以外には顕著に高濃度分布する組織は認められなかった。いずれの組織も減衰は速やかであり、残留性は認められなかった。

高用量群においては、肝臓、腎臓などにおける分布濃度が低用量群の 3~4 倍程度にとどまったが、褐色脂肪、骨髄、脂肪、皮膚は低用量群の 10~20 倍の濃度となり、ほぼ用量相関的に分布濃度が高まった。骨髄、脂肪、皮膚は投与後 24、168 時間においても顕著な濃度低下が認められず、各時点とも同等の濃度で推移した。これは、投与量が高まったにもかかわらず血液、肝臓、腎臓などへの移行が用量相関的に高まらないために、これら末梢組織への移行が増加したためと推察された。

結 論： ^{14}C 標識トルフェンピラドをラットに単回経口投与した場合、トルフェンピラドは速やかに消化管吸収を受け、体循環系に移行した。吸収率は 1 mg/kg および 20 mg/kg 投与群とも 60%以上と推定された。各群とも肝臓、腎臓、褐色脂肪への移行が顕著であったが、いずれも速やかに減衰し、残留性は認められなかった。主要排泄経路は胆汁中であり、最終的には糞中に 90%前後が排泄され、尿中への排泄はわずかであった。呼気中への排泄は認められなかった。褐色脂肪への分布が雄よりも雌で高く、また 20 mg/kg 投与群で 1 mg/kg 投与群よりも高い傾向であったが、その他の体内動態に顕著な性差、用量差は認められなかった。また、両標識化合物の体内動態にも顕著な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。

(3) ^{14}C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける代謝

(資料 M-3)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1999年

供試標識：
化合物

供試動物：Fischer系ラット (F344 Crj:Du、SPF)、1群雌雄各4または5匹

投与時8~9週齢 (体重範囲：雄172~214g、雌117~135g)

方 法：分析用試料は、単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄試験 (資料 M-2) において採取した排泄物および組織を以下のように各群毎にプールして用いた。

排泄試験	尿	0-48 hr、
	糞	0-24 hr、24-48 hr
胆汁排泄試験	胆汁	0-12 hr、12-24 hr、24-48 hr
	尿・糞	0-48 hr
分布試験	血漿・肝臓・白色脂肪	[1 mg/kg 投与] 4 hr、12 hr
		[20 mg/kg 投与] 6 hr、24 hr

1) 代謝物の前処理法

2) 代謝物の同定

3) 代謝物の定量

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株式会社にある。

結 果： 1) 代謝物の同定

検出された放射性ピークは尿に 20 種、糞に 7 種、胆汁に 15 種、血漿に 8 種、
肝臓に 7 種、腎臓 3 種、白色脂肪に 5 種で、それらについて

同定された。また、ラットの尿・糞・胆汁中代謝物の解析試験（資料 M-2）において、胆汁中に
検出し、同定された も
確認された。

尿、糞、胆汁、組織中の同定代謝物および未同定代謝物について、全ての試料
で主代謝物として検出された を基準とした HPLC 相対保持時間を比較し
た結果、下表に示す代謝物の相対保持時間がそれぞれ一致した。

また、植物中の代謝物である もわずかではあるが、尿中に存在すること
が標品とのコクロマトグラフィーにより確認された。

2) 代謝物の定量

(1) 尿・糞排泄試験

[^{14}C]トルフェンピラド投与の排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果
を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 mg/kg	代謝物		投与 ¹⁴ C量に対する割合、%							
			雄				雌			
			尿	糞		合計	尿	糞		合計
				0-48hr	0-24hr			24-48hr	0-48hr	
No.	同定	0-48hr	0-24hr	24-48hr		0-48hr	0-24hr	24-48hr		
1	排泄率		2.3	64.7	18.1	85.1	2.0	59.6	23.3	84.9
	抽出物合計		2.2	61.5	15.8	79.5	2.0	55.5	19.8	77.3
		トルフェンピラト [®]	--	10.6	0.3	10.9	--	14.8	0.3	15.1
	抽出残留物		0.1	3.2	2.3	5.6	--	4.1	3.5	7.6
20	排泄率		2.5	29.2	38.6	70.3	1.8	25.3	28.1	55.2
	抽出物合計		2.4	27.9	34.8	65.1	1.8	24.2	26.4	52.4
		トルフェンピラト [®]	--	12.5	1.8	14.3	--	11.7	3.0	14.7
	抽出残留物		0.1	1.3	3.8	5.2	--	1.1	1.7	2.8

-- : 検出せず、あるいは投与量の0.1%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株式会社にある。

[^{14}C]トルフェンピラド投与の排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

投与量 mg/kg	代謝物		投与 ^{14}C 量に対する割合、%							
			雄				雌			
			尿	糞		合計	尿	糞		合計
No.	同定	0-48hr	0-24hr	24-48hr	合計	0-48hr	0-24hr	24-48hr	合計	
1	排泄率		1.9	62.6	20.5	85.0	1.5	55.8	26.5	83.8
	抽出物合計		1.9	56.5	18.5	76.9	1.5	50.0	23.3	74.8
	トルフェンピラド		--	4.1	--	4.1	--	5.6	0.3	5.9
	抽出残留物		--	6.1	2.0	8.1	--	5.8	3.2	9.0

--: 検出せず、あるいは投与量の0.1%未満

投与量の0.1%を超える ^{14}C 成分は尿中に12種、糞中に7種検出された。尿中では未変化体が検出されず、代謝物はいずれも1%未満であったが、

も検出された。糞中では未変化体が4~15%検出され、

が多く生成したが、

その他はいずれも1%以下であった。

雌雄間および用量間に代謝物の種類、生成量に顕著な差は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 胆汁排泄試験

[¹⁴C]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の胆汁排泄試験における胆汁、尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

性	代謝物		投与 ¹⁴ C 量に対する割合、%						
			胆汁				尿	糞	合計
	No.	同定	0-12hr	12-24hr	24-48hr	小計	0-48hr	0-48hr	
雄	排泄率		15.6	15.1	32.9	63.6	2.5	7.6	73.7
	抽出物合計		15.4	14.5	31.7	61.6	2.5	6.8	70.9
	トルフェンピラド		--	--	--	--	--	5.7	5.7
	抽出残留物		0.2	0.6	1.2	2.0	--	0.8	2.8
雌	排泄率		13.1	14.3	27.3	54.7	3.0	6.3	64.0
	抽出物合計		12.7	13.7	26.4	52.8	3.0	6.0	61.8
	トルフェンピラド		0.3	--	--	0.3	--	4.6	4.9
	抽出残留物		0.4	0.6	0.9	1.9	--	0.3	2.2

-- : 検出せず、あるいは投与量の 0.1%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株式会社にある。

[^{14}C]トルフェンピラド 20 mg/kg 投与の排泄試験における胆汁、尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

性	代謝物		投与 ^{14}C 量に対する割合、%						
			胆汁				尿	糞	合計
	No.	同定	0-12hr	12-24hr	24-48hr	小計	0-48hr	0-48hr	
雄	排泄率		19.1	17.8	32.6	69.5	2.3	8.3	80.1
	抽出物合計		18.5	17.2	31.7	67.4	2.3	7.6	77.3
		トルフェンピラド	0.4	0.1	--	0.5	--	6.4	6.9
	抽出残留物		0.6	0.6	0.9	2.1	--	0.7	2.8
雌	排泄率		9.6	13.1	28.6	51.3	0.7	3.5	55.5
	抽出物合計		9.4	12.7	27.9	50.0	0.7	3.3	54.0
		トルフェンピラド	0.3	0.2	0.2	0.7	--	2.4	3.1
	抽出残留物		0.2	0.4	0.7	1.3	--	0.2	1.5

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。

投与量の0.1%を超える¹⁴C成分は胆汁中に14種、尿中に6種、糞中に2種検出された。未変化体は胆汁中に0.1~0.4%とわずかに、糞中に2.4~6.4%検出された。

尿中代謝物は尿・糞排泄試験結果と類似していた。糞中代謝物は未変化体以外に
 検出され、消化管内でトルフェンピラドの一部が分解されることが示唆された。

胆汁、尿、糞中の代謝物パターンは雌雄間および用量間に差は少なかった。

(3) 分布試験

[¹⁴C]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の分布試験における血漿、肝臓、腎臓、白色脂肪中の代謝物濃度を下表に示す。

性	代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g eq./mL(g)}$							
			血漿		肝臓		腎臓		白色脂肪	
	No.	同定	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr
雄	残留濃度		0.43	0.15	5.40	4.72	1.35	2.06	0.10	0.11
	抽出物合計		0.42	0.15	5.25	4.50	1.30	1.95	0.10	0.11
		トルフェンピラド	--	--	--	--	--	--	--	--
雌	残留濃度		0.58	0.17	5.70	6.24	1.38	2.08	0.11	0.11
	抽出物合計		0.57	0.16	5.56	6.04	1.32	1.98	0.11	0.11
		トルフェンピラド	--	--	--	--	--	--	--	--

--: 検出せず、あるいは0.01 $\mu\text{g eq./mL(g)}$ 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株式会社にある。

[¹⁴C]トルフェンピラド 20 mg/kg 投与の分布試験における血漿、肝臓、腎臓、白色脂肪中の代謝物濃度を下表に示す。

性	代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g eq./mL(g)}$							
			血漿		肝臓		腎臓		白色脂肪	
	No.	同定	6 hr	24 hr	6 hr	24 hr	6 hr	24 hr	6 hr	24 hr
雄	残留濃度		4.1	1.1	18.6	19.8	4.9	4.3	0.9	2.2
	抽出物合計		4.1	1.0	17.9	18.8	4.6	4.1	0.9	2.2
雌	残留濃度		5.5	1.7	20.0	24.1	5.0	4.3	1.2	2.5
	抽出物合計		5.4	1.7	19.4	22.9	4.6	4.1	1.2	2.5
		トルフェンピラド	--	--	--	--	--	0.2	--	--

-- : 検出せず、あるいは $0.1\mu\text{g eq./mL(g)}$ 未満

[¹⁴C]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の分布試験における血漿、肝臓、腎臓、白色脂肪中の代謝物濃度を下表に示す。

性	代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g eq./mL(g)}$							
			血漿		肝臓		腎臓		白色脂肪	
	No.	同定	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr
雄	残留濃度		0.46	0.18	5.56	5.11	1.65	2.25	0.09	0.10
	抽出物合計		0.46	0.17	5.39	4.94	1.62	2.15	0.08	0.09
雌	残留濃度		0.65	0.19	5.74	6.23	1.41	1.83	0.11	0.11
	抽出物合計		0.64	0.18	5.60	6.07	1.37	1.73	0.11	0.10

-- : 検出せず、あるいは $0.01\mu\text{g eq./mL(g)}$ 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株式会社にある。

0.1 μ g eq./ml(g)を超える¹⁴C成分は血漿中に1種、肝臓中に6種、腎臓中に3種、白色脂肪中に2種検出された。未変化体は20 mg/kg 投与群の24時間後の腎臓にのみ0.2 μ g eq./g 検出された。いずれの組織とも、主代謝物は で検出された代謝物量の %を占めていた。各組織中の代謝物パターンに性差および用量差は認められなかった。

結 論： ¹⁴C 標識トルフェンピラドをラットに単回経口投与した場合、トルフェンピラドは消化管内で一部分解を受けるが、ほとんどが未変化体で吸収されたのち、肝臓中で速やかに代謝され、 に変換された。そののち、抱合反応や更なる酸化等の極性化を受け、 主に胆汁中に排泄された。これらのうち、主代謝物 は 主に糞中に排泄された。また、肝臓等で代謝を受けて生成する は生体成分との付加物として、 は遊離型や生体成分との付加物として尿中に排泄された。その他に、尿中代謝物中にのみ標識体間で異なる代謝物 が検出されたが、 わずかであった。

主要な組織である血漿、肝臓、腎臓、白色脂肪中の代謝物はいずれも が唯一の主代謝物であった。

胆汁、尿、糞および組織中の代謝物パターンは雌雄間および用量間に差は少なかった。

以上の結果から、ラットの単回経口投与における推定代謝経路は以下の通りとなった。

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。

トルフェンピラドのラットの単回経口投与における推定代謝経路図

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。

(4) ^{14}C 標識トルフェンピラドの 14 日間反復投与ラットにおける吸収・分布・排泄
(資料 M-4)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1998年

供試標識：
化合物

供試動物：Fischer 系ラット (F344 Crj:Du、SPF)、1 群雌雄各 5 匹
投与開始時 8 週齢 (体重範囲：雄 175~205 g、雌 127~142 g)

方法：0.5% CMC-Na+0.5% Tween 80 水溶液に懸濁した標識化合物を 1 mg/kg/day
〔単回投与試験 (資料 M-2) の低用量群と同一用量〕の用量で 1 日 1 回、
14 日間反復強制経口投与した。

1) 吸収・排泄

- ①血中濃度：最終投与後 168 時間まで尾静脈から経時的に採血し、血液中の放射能濃度を測定した。
- ②尿・糞中排泄：最終投与後 168 時間まで尿および糞を経時的に分別採取し、それぞれへの放射能排泄率を測定した。11 回目の投与前に代謝ケージを清浄なものとの交換し、汚染ケージおよび最終試料採取後のケージ底面を水で洗浄して洗浄液中の放射能を測定した。

2) 組織内分布

最終投与後 4、12 および 168 時間に安楽死させたラットから各組織を摘出し、それぞれの放射能濃度および分布率を測定した。最終投与後 168 時間には組織摘出後の屍骸についても放射能残存率を測定した。

なお、単回投与試験 (資料 M-2) において、体内動態に顕著な性差が見られなかったことから [^{14}C]トルフェンピラド投与試験は雄のみ実施し、また、呼気への排泄が認められなかったことから、呼気の採取は行わなかった。

結果：

1) 吸収・排泄

① 血中濃度推移

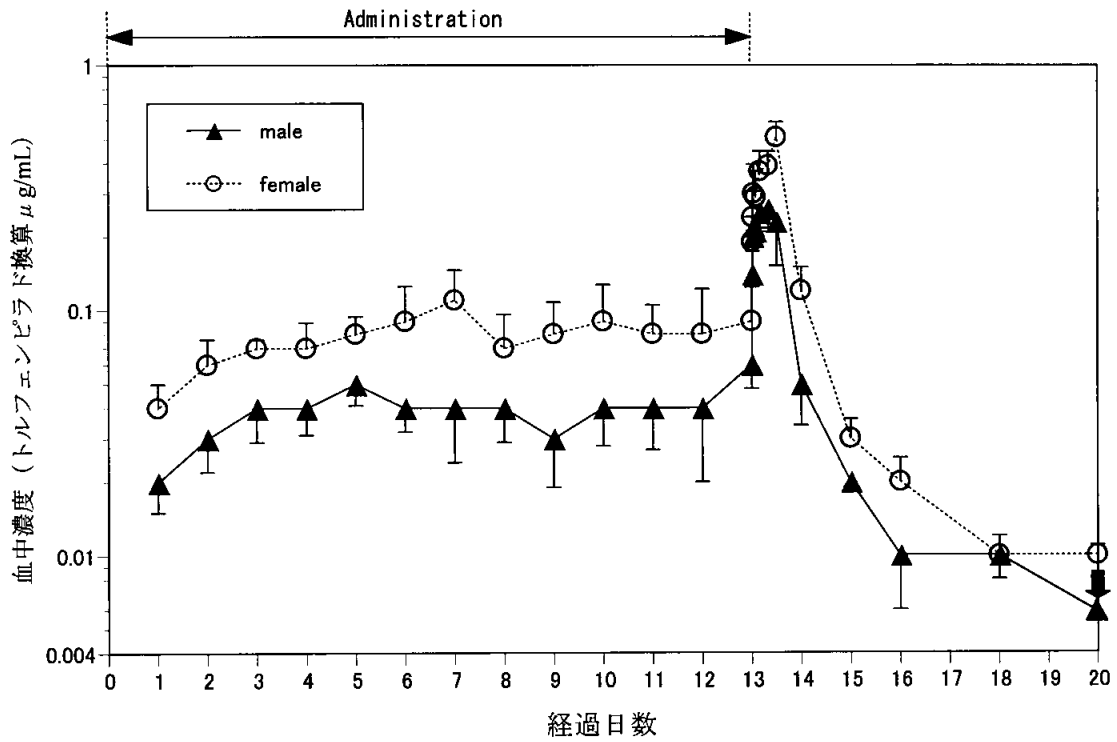
血液中放射能濃度推移の測定結果を下表に示す。

標識体		血中濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$		
		[^{14}C]トルフェンピラド [♂]		[^{14}C]トルフェンピラド [♀]
投与回数	経過時間、hr	雄	雌	雄
1	24	0.02	0.04	0.02
2	24	0.03	0.06	0.03
3	24	0.04	0.07	0.03
4	24	0.04	0.07	0.03
5	24	0.05	0.08	0.03
6	24	0.04	0.09	0.04
7	24	0.04	0.11	0.03
8	24	0.04	0.07	0.03
9	24	0.03	0.08	0.04
10	24	0.04	0.09	0.04
11	24	0.04	0.08	0.04
12	24	0.04	0.08	0.04
13	24	0.06	0.09	0.05
14	0.5	0.14	0.19	0.14
	1	0.20	0.24	0.18
	2	0.22	0.30	0.20
	4	0.21	0.29	0.24
	6	0.25	0.37	0.25
	8	0.26	0.39	0.30
	12	0.23	0.51	0.25
	24	0.05	0.12	0.06
	48	0.02	0.03	0.02
	72	0.01	0.02	0.01
	120	N.D.	0.01	N.D.
168	N.D.	N.D.	N.D.	
T_{max} hr		8	12	8
C_{max} $\mu\text{g/mL}$		0.26	0.51	0.30
$t_{1/2}$ hr		20.7	45.8	18.6

雄ラットでは両標識体とも同様の傾向で推移し、血中濃度は投与回数の増加に伴って上昇したが、2ないし3回投与以降はほぼ同等の濃度で推移しており、その濃度は初回投与後の濃度の1.5~3倍程度にとどまった。雌ラットに[^{14}C]トルフェンピラドを投与した場合、雄よりもやや高い血中濃度を示したが、推移の傾向は雄と類似しており、3回投与以降は初回投与後の濃度の1.8~2.3倍で推移した。雌雄とも血中濃度が速やかに定常状態に達し、その濃度も低いことから、反復投与による蓄積傾向は示唆されなかった。最終投与後は8~12時間後に最高濃度に達したのち二相性の低下を示し、濃度低下が緩やかとなる第Ⅱ相においても半減期が20~46時間程度であり、減衰は速やかであった。

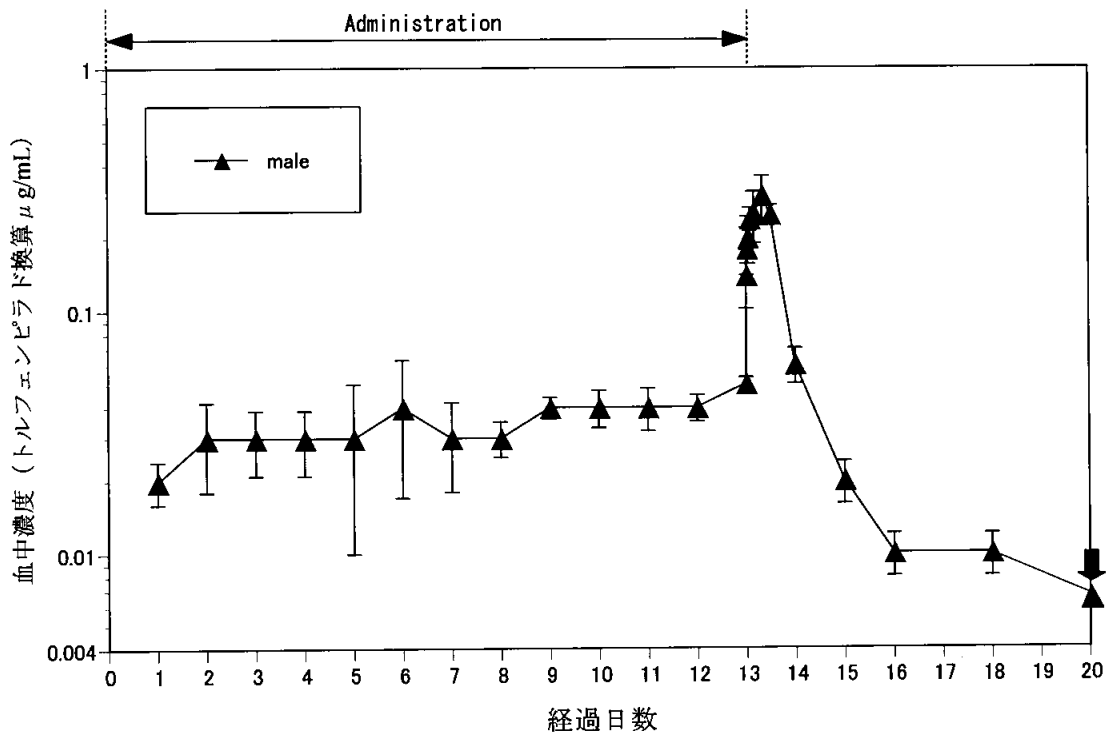
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以下に血中濃度推移曲線を示す。



[^{14}C]トルフェンピラド反復経口投与後の血中濃度推移曲線

▣ [male]: 0.01 μg/mL 以下



[^{14}C]トルフェンピラド反復経口投与後の血中濃度推移曲線

▣ [male]: 0.01 μg/mL 以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②尿、糞、呼気中排泄

総投与放射能に対する尿、糞中累積放射能排泄率の測定結果を下表に示す。

標識体		[¹⁴ C]トルフェンピラド							
投与回数	経過時間 hr	総投与放射能に対する累積排泄率、%							
		雄				雌			
		尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
1	24	0.1	2.6		2.7	0.1	2.4		2.5
2	24	0.3	8.3		8.6	0.3	8.0		8.3
3	24	0.5	14.1		14.6	0.5	14.4		14.9
4	24	0.7	20.5		21.2	0.6	21.1		21.7
5	24	0.9	26.7		27.6	0.8	27.9		28.7
6	24	1.1	32.4		33.5	1.0	33.9		34.9
7	24	1.3	38.9		40.2	1.1	40.7		41.8
8	24	1.6	44.7		46.3	1.3	47.0		48.3
9	24	1.8	51.2		53.0	1.5	54.4		55.9
10	24	2.1	57.6		59.7	1.6	60.7		62.3
11	24	2.3	65.3		67.6	1.8	67.6		69.4
12	24	2.6	72.1		74.7	2.0	74.6		76.6
13	24	2.8	78.5		81.3	2.2	81.9		84.1
14	24	3.1	86.3		89.4	2.4	89.4		91.8
	48	3.2	89.7		92.9	2.4	92.6		95.0
	72	3.3	91.1		94.4	2.5	93.9		96.4
	120	3.4	91.9		95.3	2.5	94.6		97.1
	168	3.4	92.1	0.3	95.8	2.5	94.9	0.1	97.5

標識体		[¹⁴ C]トルフェンピラド							
投与回数	経過時間 hr	総投与放射能に対する累積排泄率、%							
		雄				雌			
		尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
1	24	0.1	2.8		2.9				
2	24	0.2	8.4		8.6				
3	24	0.4	15.5		15.9				
4	24	0.5	22.6		23.1				
5	24	0.7	29.6		30.3				
6	24	0.9	35.6		36.5				
7	24	1.0	42.8		43.8				
8	24	1.2	49.8		51.0				
9	24	1.3	55.8		57.1				
10	24	1.4	62.2		63.6				
11	24	1.6	68.5		70.1				
12	24	1.7	74.5		76.2				
13	24	1.9	80.6		82.5				
14	24	2.1	87.6		89.7				
	48	2.1	90.7		92.8				
	72	2.2	91.9		94.1				
	120	2.2	92.8		95.0				
	168	2.2	93.1	0.2	95.5				

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。

各時点の累積投与放射エネルギーに対する尿、糞中累積放射能排泄率の測定結果を
下表に示す。

標識体		[¹⁴ C]トルフェンピラド							
投与回数	経過時間 hr	累積投与放射能に対する累積排泄率、%							
		雄				雌			
		尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
1	24	1.8	39.2		41.0	1.9	36.0		37.9
2	24	2.2	62.8		65.0	2.3	60.1		62.4
3	24	2.4	70.1		72.5	2.4	71.5		73.9
4	24	2.5	75.9		78.4	2.4	78.0		80.4
5	24	2.6	78.7		81.3	2.4	82.4		84.8
6	24	2.7	79.0		81.7	2.3	82.9		85.2
7	24	2.8	80.9		83.7	2.4	84.9		87.3
8	24	2.8	81.0		83.8	2.4	85.2		87.6
9	24	2.9	81.8		84.7	2.3	87.0		89.3
10	24	2.9	82.1		85.0	2.3	86.9		89.2
11	24	3.0	84.3		87.3	2.3	87.5		89.8
12	24	3.0	84.9		87.9	2.4	88.0		90.4
13	24	3.0	85.0		88.0	2.4	88.7		91.1
14	24	3.1	86.3		89.4	2.4	89.4		91.8
	48	3.2	89.7		92.9	2.4	92.6		95.0
	72	3.3	91.1		94.4	2.5	93.9		96.4
	120	3.4	91.9		95.3	2.5	94.6		97.1
	168	3.4	92.1	0.3	95.8	2.5	94.9	0.1	97.5

標識体		[¹⁴ C]トルフェンピラド							
投与回数	経過時間 hr	累積投与放射能に対する累積排泄率、%							
		雄				雌			
		尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
1	24	1.3	36.2		37.5				
2	24	1.6	55.8		57.4				
3	24	1.7	68.3		70.0				
4	24	1.8	73.7		75.5				
5	24	1.8	77.0		78.8				
6	24	1.8	77.3		79.1				
7	24	1.9	79.2		81.1				
8	24	1.9	82.6		84.5				
9	24	2.0	83.8		85.8				
10	24	2.0	85.2		87.2				
11	24	2.0	86.0		88.0				
12	24	2.0	86.3		88.3				
13	24	2.0	86.7		88.7				
14	24	2.1	87.6		89.7				
	48	2.1	90.7		92.8				
	72	2.2	91.9		94.1				
	120	2.2	92.8		95.0				
	168	2.2	93.1	0.2	95.5				

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。

尿、糞中排泄率は両標識体とも類似した結果であり、顕著な性差も認められなかった。単回投与時（資料 M-2）と同様に糞中への排泄が主要な経路であった。最終投与後 168 時間までの尿、糞を合わせた総投与放射能に対する累積排泄率は各群とも 95% を超え、投与放射能はほぼ完全に排泄されたことから、顕著な残留性はないものと推察される。初回投与後の尿、糞中排泄率が単回投与時（資料 M-2）の結果を下回ったが、これは非絶食条件で投与したため、食餌の影響によって吸収、排泄が変化したためと推察される。

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株式会社にある。

2) 組織内分布

組織内濃度測定結果を下表に示す。

性		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL					
		雄			雌		
経過時間、hr		4	12	168	4	12	168
[^{14}C] トルフェンピラド	血液	0.242	0.280	0.006	0.294	0.389	0.009
	血漿	0.457	0.516	0.008	0.536	0.710	0.017
	大脳	0.045	0.040	0.001	0.039	0.043	0.001
	小脳	0.046	0.043	0.001	0.042	0.045	0.001
	下垂体	0.21	0.28	0.01	0.22	0.21	0.01
	眼球	0.038	0.036	0.004	0.040	0.039	0.005
	顎下腺	0.378	0.375	0.042	0.479	0.446	0.053
	甲状腺	0.33	0.43	0.03	0.58	0.72	0.04
	胸腺	0.142	0.191	0.025	0.187	0.192	0.016
	肺	0.269	0.254	0.017	0.258	0.333	0.012
	心臓	0.970	0.951	0.049	0.991	0.906	0.026
	肝臓	7.75	7.77	0.263	10.6	11.3	0.336
	腎臓	2.54	2.98	0.187	2.24	2.88	0.162
	副腎	0.43	0.55	0.05	0.87	0.91	0.09
	脾臓	0.118	0.128	0.005	0.133	0.140	0.005
	膵臓	0.431	0.371	0.073	0.387	0.436	0.040
	筋肉	0.240	0.214	0.020	0.266	0.248	0.021
	骨	0.030	0.047	0.008	0.114	0.122	0.028
	骨髄	1.18	1.48	0.76	2.94	3.06	1.20
	リンパ節	0.33	0.30	0.08	0.47	0.33	0.08
	褐色脂肪	3.62	3.01	0.278	6.80	7.27	0.178
	脂肪	1.44	1.38	0.889	1.84	1.66	0.858
	皮膚	0.844	0.748	0.567	1.00	0.888	0.624
	精巣 (卵巣)	0.183	0.225	0.012	(0.544)	(0.613)	(0.142)
	前立腺 (子宮)	0.153	0.147	0.016	(0.213)	(0.224)	(0.012)
	胃	2.96	0.602	0.052	3.55	0.548	0.039
小腸	2.26	1.86	0.035	1.75	1.35	0.046	
大腸	1.05	1.87	0.076	0.977	2.16	0.076	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL		
		雄		
経過時間、hr		4	12	168
[^{14}C] トルフェンピラド	血液	0.242	0.167	0.006
	血漿	0.468	0.311	0.009
	大脳	0.037	0.023	0.001
	小脳	0.040	0.025	0.002
	下垂体	0.17	0.13	0.01
	眼球	0.038	0.021	0.004
	顎下腺	0.435	0.289	0.042
	甲状腺	0.34	0.22	0.03
	胸腺	0.159	0.146	0.021
	肺	0.249	0.199	0.015
	心臓	1.09	0.736	0.054
	肝臓	10.1	8.88	0.275
	腎臓	3.43	3.55	0.210
	副腎	0.40	0.31	0.07
	脾臓	0.121	0.081	0.004
	膵臓	0.383	0.324	0.075
	筋肉	0.282	0.201	0.026
	骨	0.028	0.039	0.011
	骨髄	1.49	1.28	0.63
	リンパ節	0.39	0.23	0.09
	褐色脂肪	3.24	3.02	0.273
	脂肪	1.64	1.40	0.946
	皮膚	0.779	0.803	0.554
精巣	0.163	0.202	0.012	
前立腺	0.133	0.110	0.012	
胃	2.94	0.368	0.048	
小腸	2.68	1.39	0.029	
大腸	1.24	1.75	0.049	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織内分布率測定結果を下表に示す。

性		総投与放射能に対する組織内分布率、%					
		雄			雌		
経過時間、hr		4	12	168	4	12	168
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	血液	0.13	0.09	<0.01	0.15	0.19	<0.01
	血漿	0.14	0.10	<0.01	0.16	0.20	<0.01
	大脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
	心臓	0.02	0.02	<0.01	0.02	0.02	<0.01
	肝臓	2.08	1.84	0.08	2.73	2.50	0.08
	腎臓	0.12	0.14	0.01	0.12	0.15	<0.01
	副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	膵臓	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
	リンパ節	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.02	0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01
	精巣 (卵巣)	0.02	0.02	<0.01	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)
	前立腺 (子宮)	<0.01	<0.01	<0.01	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)
	胃	0.10	0.02	<0.01	0.13	0.02	<0.01
	小腸	0.29	0.25	<0.01	0.25	0.23	<0.01
	大腸	0.07	0.12	<0.01	0.07	0.18	<0.01
胃内容物	2.44	0.02	<0.01	2.75	0.02	<0.01	
小腸内容物	2.33	1.50	0.02	1.77	1.60	0.02	
大腸内容物	2.69	3.98	0.06	2.91	5.03	0.07	
カーカス			1.51			1.49	

血液および血漿の全重量は、それぞれ体重の7および4%を占めるものと仮定して算出した。

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。

性		総投与放射能に対する組織内分布率、%		
		雄		
経過時間、hr		4	12	168
[¹⁴ C] トルフェ ンピラド	血液	0.11	0.08	<0.01
	血漿	0.13	0.09	<0.01
	大脳	<0.01	<0.01	<0.01
	小脳	<0.01	<0.01	<0.01
	下垂体	<0.01	<0.01	<0.01
	眼球	<0.01	<0.01	<0.01
	顎下腺	<0.01	<0.01	<0.01
	甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01
	胸腺	<0.01	<0.01	<0.01
	肺	<0.01	<0.01	<0.01
	心臓	0.02	0.01	<0.01
	肝臓	2.33	1.98	0.08
	腎臓	0.15	0.16	0.01
	副腎	<0.01	<0.01	<0.01
	脾臓	<0.01	<0.01	<0.01
	膵臓	<0.01	<0.01	<0.01
	リンパ節	<0.01	<0.01	<0.01
	褐色脂肪	0.01	0.01	<0.01
	精巣	0.01	0.02	<0.01
	前立腺	<0.01	<0.01	<0.01
	胃	0.09	0.01	<0.01
小腸	0.32	0.16	<0.01	
大腸	0.08	0.12	<0.01	
胃内容物	1.37	<0.01	<0.01	
小腸内容物	1.94	1.37	0.01	
大腸内容物	2.17	4.38	0.05	
カーカス			1.32	

血液および血漿の全重量は、それぞれ体重の7および4%を占めるものと仮定して算出した。

組織内濃度は肝臓、腎臓および褐色脂肪等で高く、単回投与時（資料 M-2）と類似した分布傾向であった。しかし、単回投与時には、これら以外の組織中濃度は血漿中濃度と同等以下であったが、反復投与では血漿中濃度を上回る組織が多く認められた。血漿中濃度に対する分布濃度比は、最終投与後の経過時間とともに大きくなることから、反復投与によって組織への移行率が高まるのではなく、組織中濃度の減衰が血漿中よりも遅れるためと推察される。骨髄における ¹⁴C 濃度の低下が遅れる傾向も認められたが、同様の現象は単回 20 mg/kg 投与群でも認められており、これらの変化は、総投与量が増大したことによる影響と考えられる。最終投与後 168 時間の臓器摘出後の屠体中には、総投与量の 1.3~1.5% が検出されたが、これらは皮膚、脂肪などの全身にわたる組織に分布しているものと思われ、特定の組織への局在は示唆されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論： ^{14}C 標識トルフェンピラドをラットに反復経口投与した場合の体内動態は単回投与時（資料 M-2）とほぼ同様であった。血中濃度は2ないし3回投与でほぼ定常状態に達し、その濃度は初回投与後の濃度の3倍程度以下にとどまったことから、顕著な蓄積性は示唆されなかった。組織中濃度の減衰が単回投与時よりもやや遅れる傾向が認められたが、これは総投与量の増大に伴うものと考えられ、残留性を示すものではないと考えられた。これらの体内動態に顕著な性差、標識位置による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。

(5) ^{14}C 標識トルフェンピラドを14日間反復投与したラットにおける代謝

(資料 M-5)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1999年

供試標識：
化合物

供試動物：Fischer系ラット (F344 Crj:Du、SPF)、1群雌雄各5匹

投与開始時8週齢 (体重範囲：雄175~205g、雌127~142g)

方法：分析用試料は、14日間反復投与ラットにおける吸収・分布・排泄試験 (資料 M-4) において採取した排泄物および組織を以下のように各群毎にプールして用いた。

尿・糞中排泄試験	尿	1、7回投与	0-24 hr
		14回投与	0-48 hr
	糞	1、7回投与	0-24 hr
		14回投与	0-24 hr、24-48 hr
分布試験	血漿	14回投与	4 hr、12 hr

分析法はラットの単回経口投与による尿・糞・胆汁・組織中代謝物の分析法 (資料 M-3) と同一の方法を用いて行った。

1) 代謝物の前処理法

2) 代謝物の同定

3) 代謝物の定量

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株式会社にある。

結 果： 1) 代謝物の同定

未変化体以外に投与量の0.1%以上および $0.1 \mu\text{g/g}$ 以上検出された ^{14}C 成分は尿に9種、糞に6種、血漿に1種で、それらについて

同定された。

尿、糞、血漿中の同定代謝物および未同定代謝物について、全ての試料で主代謝物として検出された を基準とした HPLC 相対保持時間を比較した結果、下表に示す代謝物の相対保持時間がそれぞれ一致した。

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。

2) 代謝物の定量

[¹⁴C]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

性	代謝物		各投与時点の投与 ¹⁴ C量に対する割合、%									
			1回投与後			7回投与後			14回投与後			
			尿	糞	0-24hr	尿	糞	0-24hr	尿	糞	0-24hr	糞
No.	同定	0-24hr	0-24hr	24hr合計	0-24hr	0-24hr	24hr合計	0-24hr	0-24hr	24hr合計	24-48hr	
雄	排泄率 ¹⁾		1.8	39.2	41.0	3.4	92.1	95.5	2.9	102.8	105.7	43.9
	抽出物合計		1.8	38.4	40.2	3.3	81.2	84.5	2.8	97.4	100.2	39.9
	トルフェンピラド [*]		--	1.7	1.7	--	0.9	0.9	--	1.1	1.1	--
	抽出残留物		--	0.8	0.8	0.1	10.9	11.0	0.1	5.4	5.5	4.0
	排泄率 ¹⁾		1.9	36.0	37.9	2.7	96.4	99.1	1.7	97.2	98.9	42.0
雌	抽出物合計		1.9	35.7	37.6	2.7	87.0	89.7	1.7	91.9	93.6	38.2
	トルフェンピラド [*]		--	3.8	3.8	--	0.7	0.7	--	1.1	1.1	--
	抽出残留物		--	0.3	0.3	--	9.4	9.4	--	5.3	5.3	3.8

-- : 検出せず、あるいは投与量の0.1%未満

1) 各投与時点の投与量に対する各採取時間内に排泄された¹⁴Cの割合

本資料に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]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の排泄試験における尿、糞中代謝物の分析結果を下表に示す。

性	代謝物		各投与時点の投与 ^{14}C 量に対する割合、%									
			1回投与後			7回投与後			14回投与後			
			尿	糞	0-24hr 合計	尿	糞	0-24hr 合計	尿	糞	0-24hr 合計	糞 24-48hr
No.	同定	0-24hr	0-24hr	0-24hr 合計	0-24hr	0-24hr	0-24hr 合計	0-24hr	0-24hr	0-24hr 合計	24-48hr	
雄	排泄率 ¹⁾		1.3	36.2	37.5	2.2	90.3	92.5	1.9	99.2	101.1	44.9
	抽出物合計		1.3	33.0	34.3	2.1	81.5	83.6	1.8	89.1	90.9	40.2
	トルフェンピラド [*]		--	1.0	1.0	--	0.7	0.7	--	0.6	0.6	--
	抽出残留物		--	3.2	3.2	0.1	8.8	8.9	0.1	10.1	10.2	4.7

--: 検出せず、あるいは投与量の0.1%未満

1) 各投与時点の投与量に対する各採取時間内に排泄された ^{14}C の割合

投与量の0.1%を超える ^{14}C 成分は尿中に9種、糞中に6種検出された。尿中では未変化体が検出されず、代謝物はいずれも1%以下であったが、

も検出された。糞中では未変化体が1回投与後で1.7~3.8%検出されたが、7回および14回投与後では0.6~1.1%と減少した。主代謝物は

であった。

単回投与の結果(資料 M-3)と比較して、尿中代謝物は性差および投与回数による差は少なかった。糞中代謝物は投与回数が増えるに従い代謝物量が増加したが、代謝物のパターンおよび分布割合にはほとんど変化がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 分布試験

[¹⁴C]トルフェンピラド 1 mg/kg 投与の分布試験における 14 回反復投与後の血漿中の代謝物濃度を下表に示す。

代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g eq./mL(g)}$			
		雄		雌	
No.	同定	4 hr	12 hr	4 hr	12 hr
	残留濃度	0.46	0.52	0.54	0.71
	抽出物合計	0.43	0.48	0.50	0.67

14 回反復投与後の血漿中には雌雄とも単回投与の結果と同様に未変化体は検出されず、ほとんどがのみであり、吸収されたトルフェンピラドは速やかにに代謝され、体内に分布されることが明らかとなった。

結論： ¹⁴C 標識トルフェンピラドをラットに反復経口投与した結果、1、7、14 回投与による尿・糞中代謝物のパターンにほとんど変化がなく、性差および標識化合物間の差は少なく、投与回数が増えるに従い糞中代謝物量の増加が認められたが代謝物の分布割合には変化がなかった。また、反復投与では、分布試験の組織内濃度が単回投与に比較して有意な増加を示さず、蓄積が見られてないこと、単回投与では絶食下であったのに対して反復投与では非絶食下であるため、消化管の滞溜が長くなり、代謝物量が増加しているが、ほぼ排泄がプラトーに達する 7 回以降で代謝物のパターンおよび生成量に大きな変化が見られないこと、単回経口投与による代謝物パターンおよび分布割合と類似していることから、反復投与による顕著な変化は認められなかった。

以上の結果から、ラットの反復経口投与における推定代謝経路は以下の通りとなった。

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。

トルフェンピラドのラットの反復経口投与における推定代謝経路図

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。

(6) ^{14}C 標識トルフェンピラドのラットにおける胎盤透過性および乳汁移行性

(資料 M-6)

試験機関

報告書作成年

背景：トルフェンピラド原体を用いて実施されたラット繁殖毒性試験（用量：0、0.75、1.5、3mg/kg/day; 資料 T-22）の結果、哺育期間中の乳児に影響がみられた。本試験では、妊娠末期または哺育期に被験物質を投与し、胎盤および乳汁を介した被験物質の移行性を検討した。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論：¹⁴C標識トルフェンピラドを妊娠末期のラットに単回経口投与した場合、顕著な胎盤透過性はみられなかった。しかし、分娩後 13 日に投与すると乳汁移行性がみられた。妊娠雌から胎児、哺育雌から乳汁を介して乳児へと移行する放射能の大部分が代謝物 PT-CA によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1)申請者注：

本資料に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) トルフェンピラドのラット乳汁中代謝物の構造解析

(資料 M-7)

試験機関

報告書作成年

背景および目的：トルフェンピラドの残留農薬安全性評価委員会から出された要望事項に対処するため、本試験を実施した。

ラット乳汁移行性試験（資料 M-6）において、乳汁中のn-ヘキサン画分の主代謝物の構造に関して、申請者はと推測した。この推測の正否を含めて当該代謝物の構造を解析する目的で本試験を行った。

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。

- (8) ^{14}C 標識トルフェンピラドのラット高用量経口投与時の血漿中濃度および消化管内残存率
(資料 M-8)

試験機関

報告書作成年

背景：トルフェンピラド原体を用いて実施されたラット急性毒性試験（資料 T-2）の結果、160 および 320 mg/kg の用量で投与後 7 日以降に死亡する個体が観察された。本試験では、同様の致死用量における血漿中濃度と体内薬物残留量を調べ、毒性症状との関連性を検討した。

結 論：ラットの単回経口投与試験（資料 M-2）において、高用量群（20 mg/kg）は低用量群（1 mg/kg）に比較して胃からの放射能の排出が遅れる傾向が示唆されていることと、消化管内容物を生理食塩液で洗浄することにより、放射能が容易に洗浄液中に回収され、胃組織への残留がわずかであることが明らかとなっている。本試験による胃内容物中残存放射能も生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、消化管壁に固着されているのではなく、内容物中に混在しているものと推察されることと、小腸内容物中残存率が約3%と少ないことから、トルフェンピラドの致死用量投与により胃の運動が抑制されて放射能の胃内からの排出が遅れるものと推察された。また、投与直後の血漿中濃度の急な上昇による死亡のほか、320 mg/kg 投与群の投与後120時間に見られた死亡は、胃内に滞留する放射能が胃から除々に排出され、吸収を受けて血中濃度が高まり、閾値を超えたため死に至ったものと推察された。

2. 植物体内運命

(1) ^{14}C 標識トルフェンピラドのなすにおける代謝

(資料 M-9)

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1998年

供試標識：
化合物

供試植物：なす（品種：千両2号【水耕試験】 および黒陽【ポット試験、[土壌] 黒ぼく土に園芸培土、パーキュライト、化成48肥料、苦土石灰を加えた混合培土、[追肥] 尿素硫化磷安48号、50~100mg/ポット、3回、[給水] 毎日1回実施）

方法：試験はRI ガラス温室（温度：昼 25℃、夜 17℃、湿度：40~80%、光照度：7500~98800Lux、自然光補光なし）内で行った。

1) 根部からの吸収・移行性試験

第2本葉未展開期（播種3週間後）のなすの根部の土壌を水洗して除いたのち、[^{14}C]トルフェンピラド 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含む春日井水耕液に1時点当たり3本の根部を浸して生育した。1、2、4日後に採取し、ラジオルミノグラフ（RLG）法と燃焼法で ^{14}C の吸収・移行性を調べた。

2) 葉における吸収・移行性試験

[^{14}C]トルフェンピラドの簡易乳剤の約40倍希釈液（7.5 mg/mL）を播種10週間後のなすの葉中央部の主葉脈に対して直交させて帯状（1 cm 巾）に塗布した。そののち、根部を春日井水耕液に浸し、RI ガラス温室内で生育させた。直後、7、28日後に処理葉を採取し、RLG法で ^{14}C の吸収・移行性を調べた。

3) 葉および果実における吸収・移行・代謝試験（ポット試験）

[^{14}C] および [^{14}C]トルフェンピラドの簡易乳剤の約400倍希釈液（750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を播種10週間後の果実および果実の着果部位直下の葉の表裏にそれぞれ60 μg （合計120 μg ）を塗布した。この処理量は実用量の75 g a.i./10aで散布したとき約20%が葉の表裏に付着したと仮定したときの濃度（1.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）に相当する。処理直後、3、7、14、28日後に処理部位（処理葉2枚および処理果実2個）および非処理部位（処理部位近くの葉および果実）に分け、分析試料とした。分析試料のうち、処理部位の葉および果実は表面を洗浄した [表面残留性（SR）画分]。そののち、

抽出液と抽出残留物 [非抽出性（BR）画分]

に分けた。抽出液は 分配を行い、有機溶媒可溶性（OS）および水可溶性（WS）画分に分画し、放射能を測定した。非処理部位の葉および果実は乾燥し、燃焼法で処理後放射能を測定した。それらを基に吸収・移行性を調べた。

4) 代謝物の同定・定量

結 果： 1) 根からの吸収・移行性

(1) RLG法：検出された放射能はほとんどが根部に分布し、茎および葉への移行は見られなかった。

(2) 燃焼法：

画分	¹⁴ C 処理量に対する割合、%			植物体中の分布率、%		
	1日	2日	4日	1日	2日	4日
葉	<0.1	0.2	0.4	0.1	0.5	0.7
茎	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.3	0.4
根	29.4	38.2	53.9	99.8	99.2	98.9
植物体合計	29.4	38.5	54.5	100.0	100.0	100.0
水耕液	63.1	52.2	39.3			
合計	92.5	90.7	93.8			

植物体への放射能の移行量は経時的に増加し、4日後に54.5%となった。4日後の吸収された放射能は葉に0.4%（分布率で0.7%）、茎に0.2%（0.4%）、根に53.9%（98.9%）であった。

2) 葉における吸収・移行性

葉の中央に塗布された放射能は経時的に吸収されて葉脈沿いに移行し、処理28日後には塗布部より葉の先端方向の全面に分布したが、葉の基部方向への移行はほとんど見られなかった。

3) 葉および果実における吸収・移行・代謝試験（ポット試験）

(1) ¹⁴C 分画結果

各部位中の放射能を溶媒分画した結果を次表に示す。

標識化合物	画分	¹⁴ C 処理量に対する割合、%					
		0日	3日	7日	14日	28日	
[¹⁴ C]	処理葉	SR	75.1	95.3	90.8	89.8	87.1
		OS	21.4	5.7	7.2	9.0	10.2
		WS	2.0	0.5	0.3	1.0	1.6
		BR	<0.1	0.4	0.1	0.2	0.3
		合計	98.5	101.9	98.4	100.0	99.2
	非処理葉		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	非処理果実		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	処理果実	SR	97.1	97.1	95.0	92.2	90.6
		OS	2.0	1.5	2.2	6.4	5.1
		WS	0.1	0.1	0.2	0.4	1.4
		BR	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.5
		合計	99.2	98.8	97.5	99.2	97.6

本資料に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。

標識 化合物	画分		¹⁴ C 処理量に対する割合、%				
			0 日	3 日	7 日	14 日	28 日
[¹⁴ C]	処理葉	SR	73.0	78.3	89.7	90.8	87.9
		OS	24.4	17.6	6.6	4.8	6.3
		WS	0.1	0.7	0.3	1.2	2.0
		BR	<0.1	0.2	0.1	0.2	0.3
		合計	97.5	96.8	96.7	97.0	96.5
	非処理葉		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	非処理果実		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	処理果実	SR	94.7	98.7	95.0	92.9	91.8
		OS	3.7	1.1	2.4	7.7	6.1
		WS	0.1	0.1	0.3	0.7	0.4
		BR	<0.1	0.1	0.1	0.3	0.2
		合計	98.5	100.0	97.8	101.6	98.5

処理 28 日後の処理部位の SR（表面残留性 ¹⁴C）画分に 87.1~91.8%が分布し、植物体中への吸収はわずかであった。非処理の葉および果実への分布は 0.1%以下であり、非処理部位への移行は見られなかった。

4) 代謝物の同定・定量

(1) 代謝物の同定

なすの処理葉および処理果実の SR、OS および WS 画分中の ¹⁴C 代謝物は合計 30 種検出され、それらのうち 7 種

同定された。また、2 種

推定した。な

お、[¹⁴C] 標識体に特有な代謝物が 4 種検出され、そのうちの 1 種がであったが、[¹⁴C] 標識体に特有な代謝物は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 代謝物の定量

処理葉の溶媒可溶性画分（SR、OS、WS 画分）中の ^{14}C 代謝物の ^{14}C 処理量に対する割合およびトルフェンピラド換算残留濃度の分析結果を次表に示す。

代謝物		^{14}C 処理量に対する割合、%									
		[^{14}C] 標識体					[^{14}C] 標識体				
No.	同定	直後	3 日	7 日	14 日	28 日	直後	3 日	7 日	14 日	28 日
	溶媒可溶性画分	98.5	101.5	98.3	99.8	98.9	97.5	96.6	96.6	96.8	96.2
	トルフェンピラド [*]	95.6	97.1	94.0	94.8	93.6	94.6	92.4	92.5	91.6	89.5
	BR 画分	--	0.4	0.1	0.2	0.3	--	0.2	0.1	0.2	0.3

-- : 検出せず、あるいは ^{14}C 処理量の 0.1%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株式会社にある。

代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g/g}$ (ppm)									
		[^{14}C] 標識体					[^{14}C] 標識体				
No.	同定	直後	3日	7日	14日	28日	直後	3日	7日	14日	28日
	溶媒可溶性画分	151	170	175	179	218	180	138	119	152	142
	トルフェンピラド*	147	163	167	169	206	174	132	113	144	132
	BR 画分	--	0.7	0.2	0.4	0.7	--	0.3	0.1	0.3	0.4

-- : 検出せず、あるいは $0.2\mu\text{g/g}$ ([^{14}C] 標識体の 7、14、28 日は $0.1\mu\text{g/g}$) 未満

処理葉において、トルフェンピラドは処理 28 日後で ^{14}C 処理量の 89.5~93.6% (換算残留濃度 $132\sim 206\mu\text{g/g}$) が残存し、 ^{14}C 処理量の 0.1%以上生成した代謝物は 22 種検出された。主要な代謝物は

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。

処理果実の溶媒可溶性画分（SR、OS、WS 画分）中の ^{14}C 代謝物の ^{14}C 処理量に対する割合およびトルフェンピラド換算残留濃度の分析結果を次表に示す。

代謝物		^{14}C 処理量に対する割合、%									
		[^{14}C] 標識体					[^{14}C] 標識体				
No.	同定	直後	3日	7日	14日	28日	直後	3日	7日	14日	28日
	溶媒可溶性画分	99.2	98.7	97.4	99.0	97.1	98.5	99.9	97.7	101.3	98.3
	トルフェンピラド*	96.1	95.7	94.0	94.6	92.2	95.8	96.6	93.8	96.2	93.6
	BR 画分	--	0.1	0.1	0.2	0.5	--	0.1	0.1	0.3	0.2

-- : 検出せず、あるいは ^{14}C 処理量の 0.1%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株式会社にある。

代謝物		トルフェンピラド換算濃度、 $\mu\text{g/g}$ (ppm)									
		[^{14}C] 標識体					[^{14}C] 標識体				
No.	同定	直後	3日	7日	14日	28日	直後	3日	7日	14日	28日
	溶媒可溶性画分	0.67	0.78	0.76	0.87	0.85	0.68	0.76	0.74	1.01	0.80
	トルフェンピラド [*]	0.65	0.75	0.73	0.83	0.80	0.66	0.73	0.71	0.96	0.76
	BR 画分	--	0.001	0.001	0.002	0.004	--	0.001	0.001	0.003	0.002

-- : 検出せず、あるいは $0.001\mu\text{g/g}$ 未満

処理果実において、トルフェンピラドは処理後 28 日で ^{14}C 処理量の 92.2~93.6% (換算残留濃度 $0.76\sim 0.80\mu\text{g/g}$) が残存し、 ^{14}C 処理量の 0.1%以上生成した代謝物は 21 種検出された。主要な代謝物は

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。

処理葉および処理果実の抽出性画分の未同定代謝物については量的にも少なく構造の解析は困難であるが、使用した標識体等を考慮し構造を推定した。

結 論： なすにおいて、塗布処理されたトルフェンピラドは根、葉、果実からの吸収・移行がわずかであった。また、処理量のほぼ 90%が未変化体で、生成する代謝物は多数検出されたが、それらの量はいずれも 0.4%以下とわずかで代謝され難いことが明らかとなった。

なすにおける主代謝経路は

であった。

以上の結果から、なすにおける推定代謝経路は以下の通りとなった。

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。

トルフェンピラドのなすにおける推定代謝経路図