

1. 動物体内運命

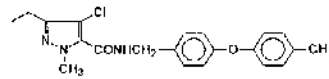
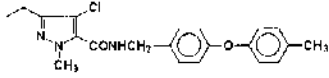
(1) トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験

(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：

- 供試標識： 1) [¹⁴C]トルフェンピラド  比放射能：
化合物 放射化学的純度：
2) [¹⁴C]トルフェンピラド  比放射能：
放射化学的純度：
3) 非標識トルフェンピラド (純度)

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。

- 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 [¹⁴C]標識体 0.1 mg および 1 mg、[¹⁴C]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。
- 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 ¹⁴C 代謝物を分離、定量および標品との HPLC-コクロマトグラフ (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 ¹H-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 17 種の ¹⁴C 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 H-NMR、LC-MS、GC-MS、co-HPLC 法	
¹ H-NMR、LC-MS、co-HPLC 法	
¹ H-NMR、LC-MS、GC-MS 法	
¹ H-NMR、LC-MS 法	
LC-MS、GC-MS 法	
LC-MS 法	
co-HPLC 法	

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

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。

結 論：トルフェンピラドは、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

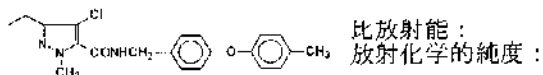
トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 における推定代謝経路図

(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)

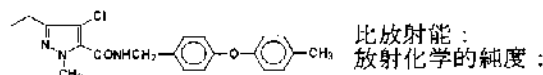
試験機関：㈱三菱化学安全科学研究所
報告書作成年：1998年

供試標識： 1) [^{14}C]トルフェンピラド
化合物



比放射能：
放射化学的純度：

2) [^{14}C]トルフェンピラド



比放射能：
放射化学的純度：

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：胆管カニュ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。

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。

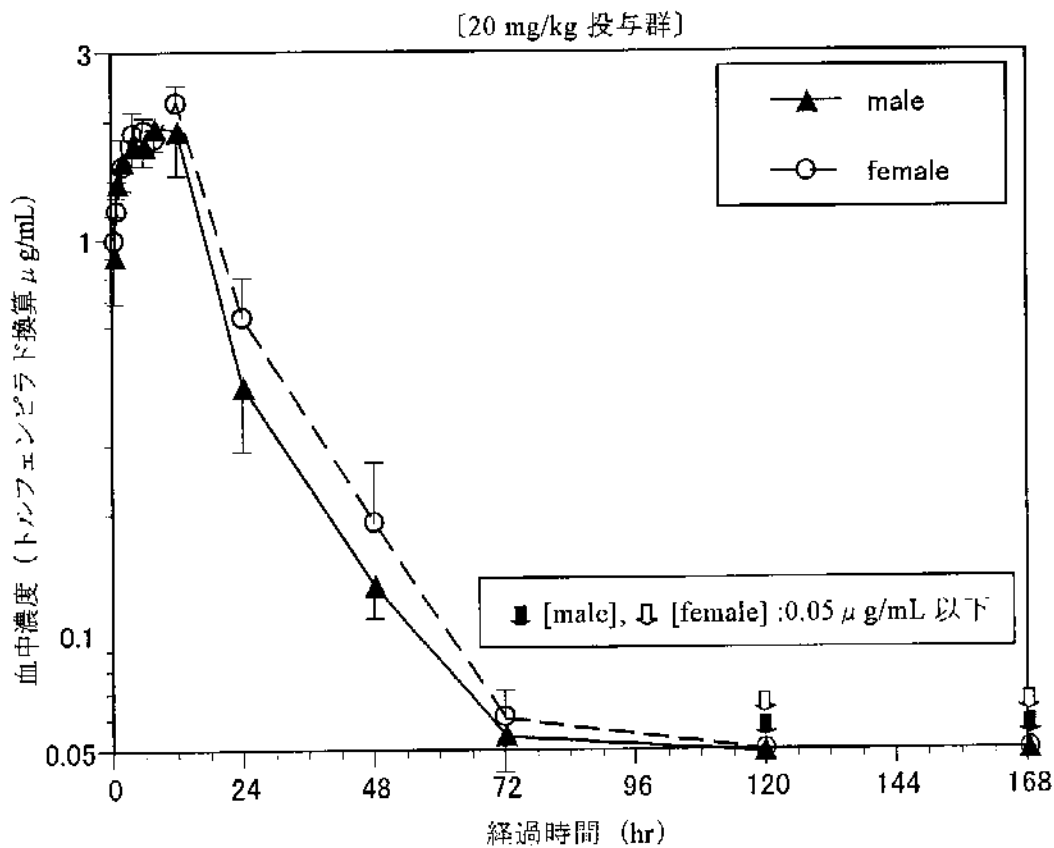
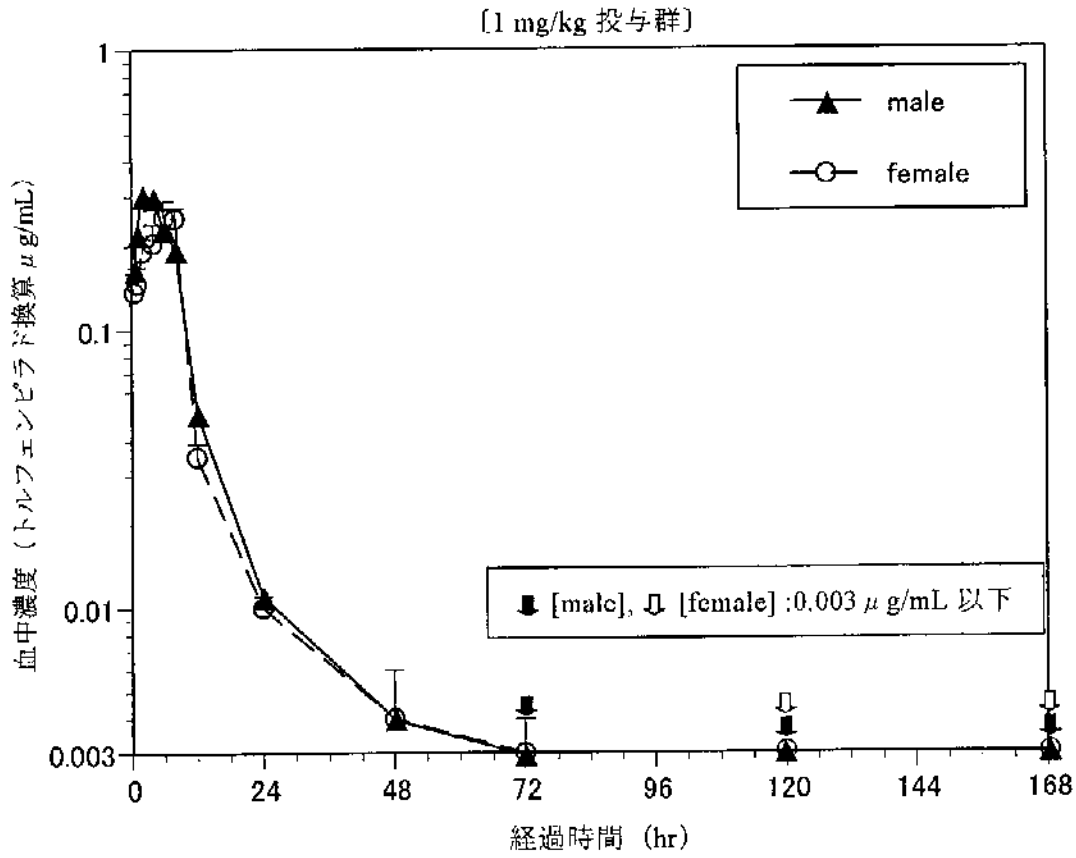
標識体 性	血中濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$								
	[^{14}C]トルフェンピラド				[^{14}C]トルフェンピラド				
	雄		雌		雄		雌		
投与量 mg/kg	1	20	1	20	1	20	1	20	
経過時間 ・ hr	0.5	0.166	0.910	0.137	0.992	0.195	1.71	0.204	1.38
	1	0.221	1.40	0.146	1.18	0.216	2.07	0.194	1.84
	2	0.304	1.59	0.191	1.53	0.268	2.14	0.246	2.17
	4	0.299	1.74	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)

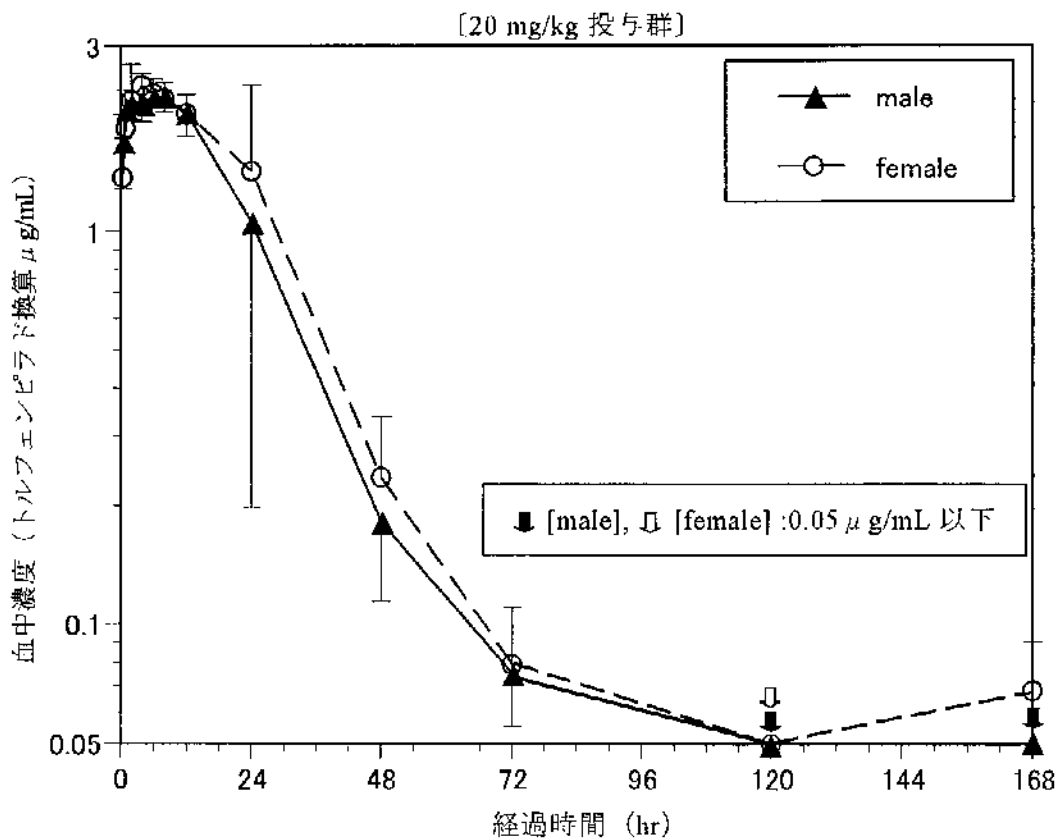
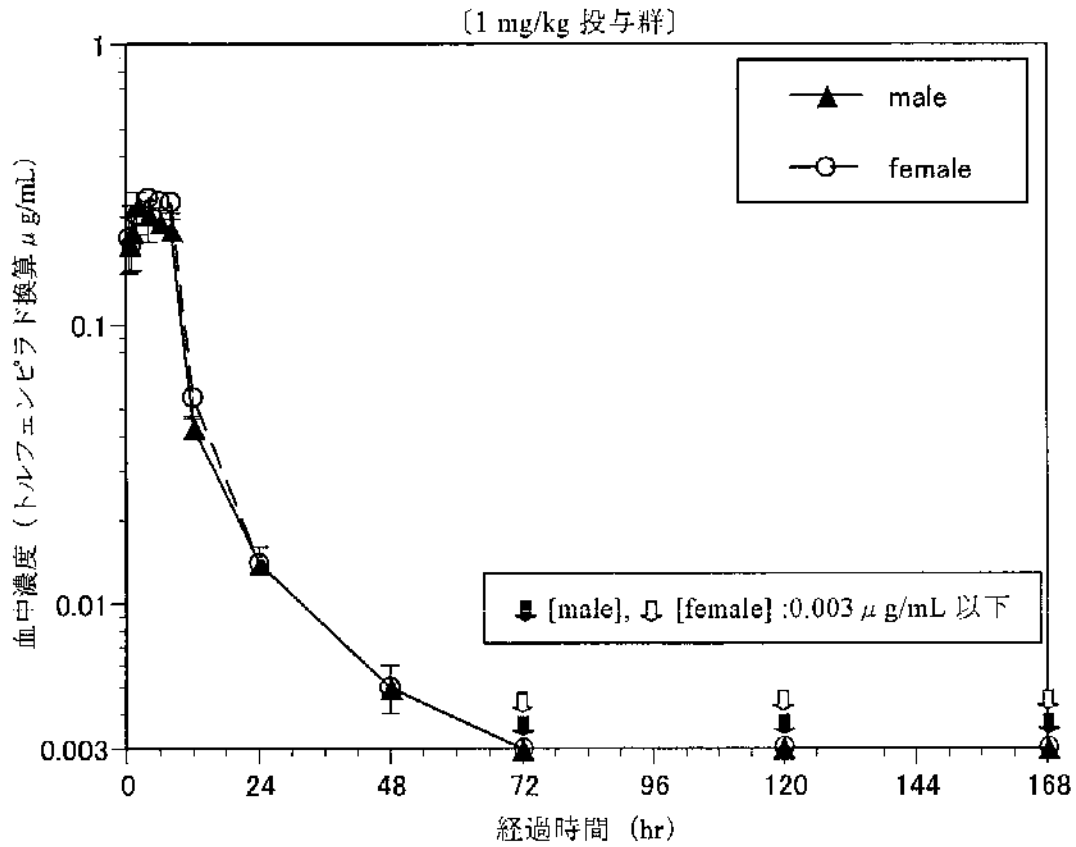
両標識体とも類似した結果であり、低用量群では投与後 2~6 時間後に C_{max} に達したのち、二相性を示しながら急速に減衰した。高用量群では投与後 4~12 時間にかけて同等の濃度で推移したのち、明確な二相性を示すことなく減衰した。これらの血中動態は雌雄ともほぼ同様であった。

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。



[^{14}C] トフルフェンピラド単回経口投与後の血中濃度推移曲線



1 ^{14}C トルフエンピラド単回経口投与後の血中濃度推移曲線

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
			呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	20	雄	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
			呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.7	2.0	2.1	2.1	2.1
	1	雌	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	
呼気			<0.1	<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	
20	雌	ケージ洗浄					<0.1	
		合計	26.1	55.2	82.0	91.8	92.8	
		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	
[¹⁴ C] トルフェン ピラド	1	雄	合計	64.2	85.0	90.5	93.2	94.1
			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
		雌	ケージ洗浄					<0.1
			合計	57.1	83.8	90.2	94.0	94.9
			呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			尿	1.3	1.5	1.6	1.7	1.7

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。

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	雄	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	雌	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。

2) 組織内分布

組織内濃度測定結果を下表に示す。

		組織内濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/g}$ または mL					
性		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	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.
	脾臓	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業㈱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					
		♂			♀		
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㈱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.
	脾臓	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	
精巢 (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)

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。

性		投与放射能に対する組織内分布率、%					
		雌					
		1			20		
投与量、mg/kg							
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。

		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。

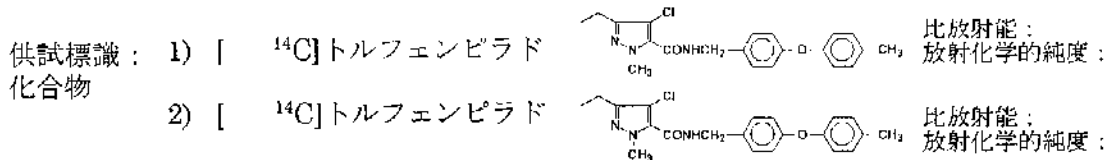
結 論： ^{14}C 標識トルフェンピラドをラットに単回経口投与した場合、トルフェンピラドは速やかに消化管吸収を受け、体循環系に移行した。吸収率は 1 mg/kg および 20 mg/kg 投与群とも 60%以上と推定された。各群とも肝臓、腎臓、褐色脂肪への移行が顕著であったが、いずれも速やかに減衰し、残留性は認められなかった。主要排泄経路は胆汁中であり、最終的には糞中に 90%前後が排泄され、尿中への排泄はわずかであった。呼気中への排泄は認められなかった。褐色脂肪への分布が雄よりも雌で高く、また 20 mg/kg 投与群で 1 mg/kg 投与群よりも高い傾向であったが、その他の体内動態に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

(3) ¹⁴C 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： 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

尿はエタノールと混合し、一昼夜冷蔵静置後、遠心分離して上清を分析用試料とした。

糞はその水懸濁液をメタノールで 2 回、50%メタノール水溶液で 1 回、超音波処理による抽出、遠心分離を行い、上清を合わせて濃縮・乾固した。残留物は 10%メタノール水溶液に懸濁し、Sep-Pak C₁₈ カートリッジに負荷したのち、80%メタノール水溶液で代謝物を溶出し、その溶出液を分析用試料とした。

胆汁は Sep-Pak C₁₈ カートリッジに負荷したのち、80%メタノール水溶液で代謝物を溶出し、その溶出液を分析用試料とした。

血漿はメタノールで 2 回、抽出、遠心分離を行い、上清を分析用試料とした。

肝臓、腎臓は 0.1% TFA 含有メタノールで 2 回、超音波処理による抽出、遠心分離を行い、上清を n-ヘキサンで洗浄したのち分析用試料とした。

白色脂肪は n-ヘキサンで 1 回、アセトニトリルで 2 回、超音波処理による抽出、遠心分離を行い、上清を分析用試料とした。

2) 代謝物の同定

ラジオアイソトープ および UV 検出器付 HPLC (RI-UV-HPLC) の条件 I (ODS-2 カラム、0.1% TFA 含有アセトニトリル水系) および HPLC 条件 II (Phenyl カラム、アセトニトリル/5mM 酢酸アンモニウム系) を用いたクロマトグラフィーで行った。抱合体は β-グルクロニダーゼあるいはサルファターゼ処理後アグリコンを同定した。

3) 代謝物の定量

RI-UV-HPLC の条件 II で測定し、放射性ピーク面積百分率を求め、各試料の投与放射能に対する割合と溶媒抽出率を基に、各代謝物の投与放射能に対する割合

を算出した。

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、それらについて標品とのコクロマトグラフィーにより

と一致し、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

も本試験ではβ-グルクロニダーゼ分解により

を遊離し、確認された。これらのうち、

は尿中

で生体成分 (X) と緩い付加物を形成していて、直接 HPLC 測定すると遊離型代謝物とは異なる位置に溶出するが、酸性下エーテル抽出することにより遊離型代謝物に容易に変換されて一致し、同定された。

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。

尿	糞	胆汁	血漿	肝臓	腎臓	白色脂肪	同定
--	FE-7	B-15	--	--	K-3	--	トルフェンピラド

--：検出せず、X：生体成分の付加

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

[¹⁴C]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。

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		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
		FE-7	トルフェンピラト*	--	10.6	0.3	10.9	--	14.8	0.3
	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
		FE-7	トルフェンピラト*	--	12.5	1.8	14.3	--	11.7	3.0
	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

[¹⁴C]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		0-48hr	0-24hr	24-48hr		
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
	FE-7	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 ¹⁴C 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、それらのうち 1 mg/kg 投与で が、20 mg/kg 投与で が比較的多く、また、

も検出された。糞中では未変化体が 4~15%検出され、主代謝物が

が多く生成したが、その他はいずれも 1%以下であった。なお、

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。

(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	
		B-15、FE-7	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	
		B-15、FE-7	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

[¹⁴C]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	
		B-15、FE-7	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	
		B-15、FE-7	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

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。胆汁中の主代謝物は で、次いで、 が比較的多く生成した。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 が 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
	K-3	トルフェンピラド ^o	--	--	--	--	--	--	--	--
	雌	残留濃度		0.58	0.17	5.70	6.24	1.38	2.08	0.11
抽出物合計		0.57	0.16	5.56	6.04	1.32	1.98	0.11	0.11	
K-3		トルフェンピラド ^o	--	--	--	--	--	--	--	--

-- : 検出せず、あるいは0.01 $\mu\text{g eq./mL(g)}$ 未満

[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
K-3	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

0.1 $\mu\text{g eq./ml(g)}$ を超える ^{14}C 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 $\mu\text{g eq./g}$ 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約 90%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： ^{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、 を生成し、主に胆汁中に排泄された。これらのうち、主代謝物である は消化管内の腸内細菌等の作用により分解され、遊離型の として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、尿中代謝物中のみ標識体間で異なる代謝物 が検出されたが、いずれも 1%未満であり、 はわずかであった。

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。

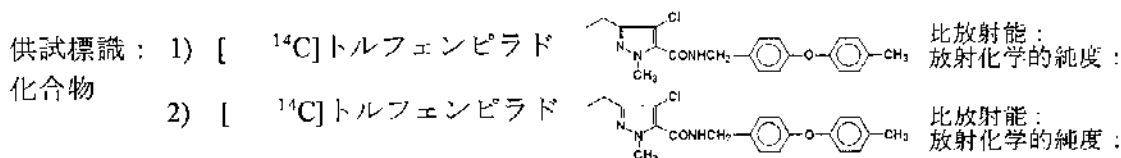
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

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

(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：㈱三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1998 年



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

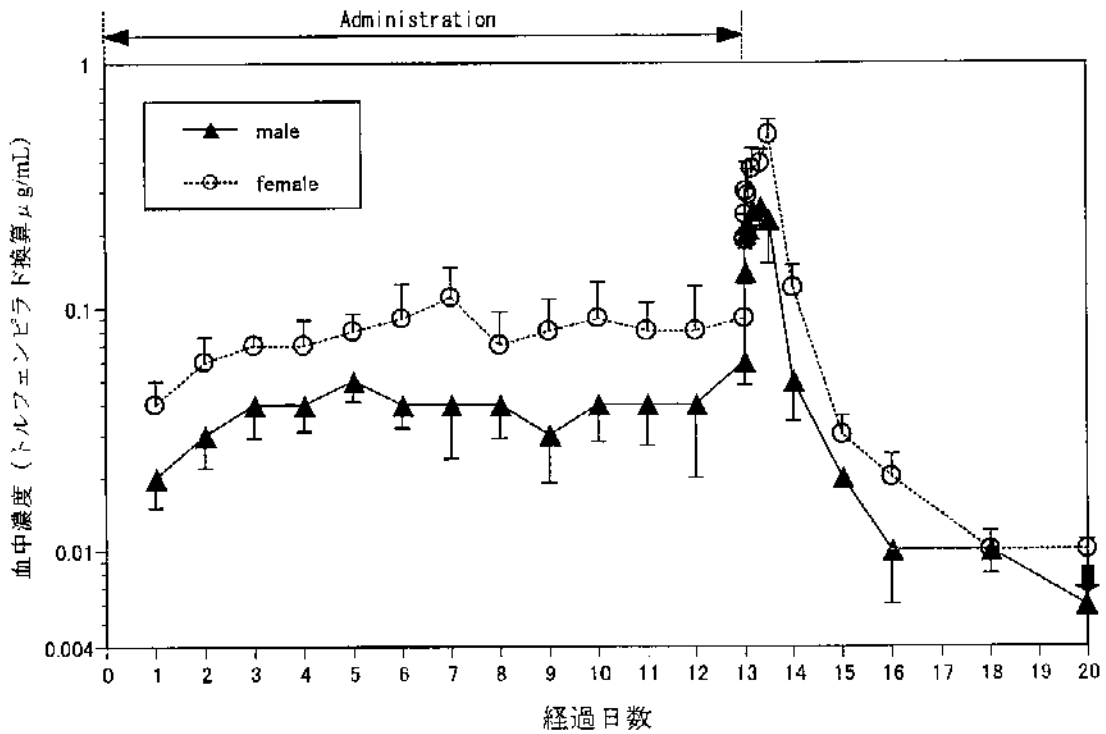
①血中濃度推移

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] トルフェンピラト*		[^{14}C] トルフェンピラト*
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

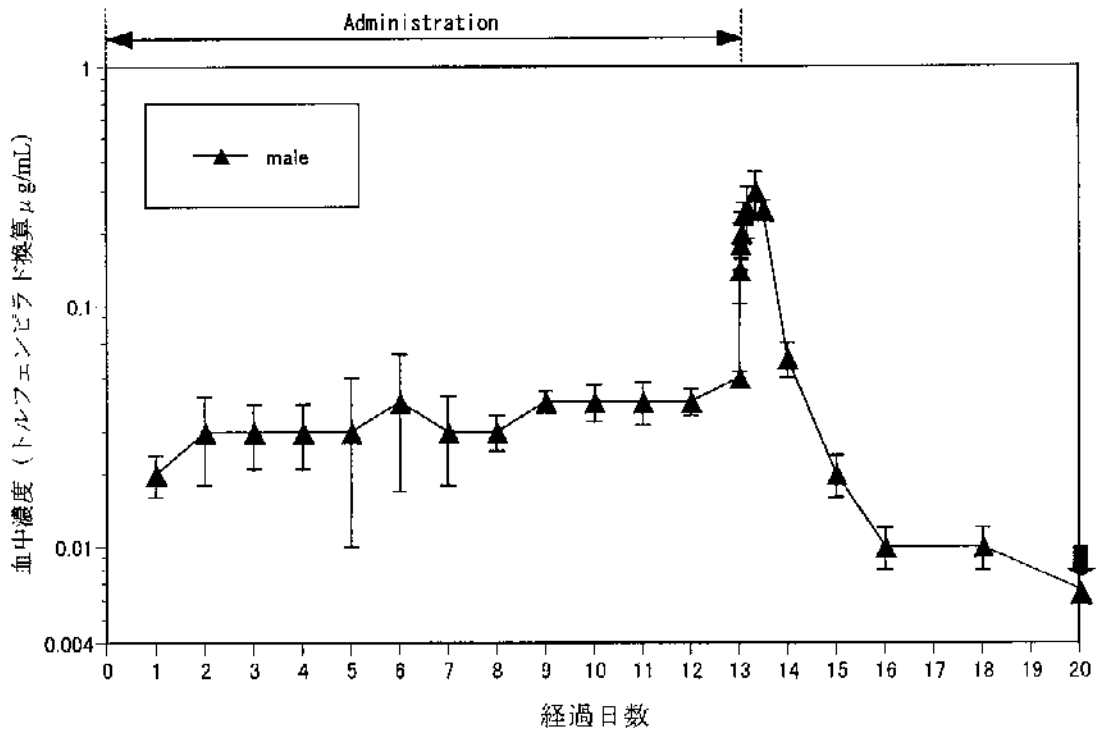
雄ラットでは両標識体とも同様の傾向で推移し、血中濃度は投与回数の増加に伴って上昇したが、2ないし3回投与以降はほぼ同等の濃度で推移しており、その濃度は初回投与後の濃度の1.5～3倍程度にとどまった。雌ラットに[^{14}C]トルフェンピラドを投与した場合、雄よりもやや高い血中濃度を示したが、推移の傾向は雄と類似しており、3回投与以降は初回投与後の濃度の1.8～2.3倍で推移した。雌雄とも血中濃度が速やかに定常状態に達し、その濃度も低いことから、反復投与による蓄積傾向は示唆されなかった。最終投与後は8～12時間後に最高濃度に達したのち二相性の低下を示し、濃度低下が緩やかとなる第Ⅱ相においても半減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

以下に血中濃度推移曲線を示す。



1 $[^{14}\text{C}]$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 以下



1 $[^{14}\text{C}]$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 以下

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	ケージ洗淨	合計	尿	糞	ケージ洗淨	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	ケージ洗淨	合計	尿	糞	ケージ洗淨	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㈱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					

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。

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
	骨髓	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	
精巢 (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	

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㈱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
	精巢 (卵巢)	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。

		総投与放射能に対する組織内分布率、%		
性		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20mg/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㈱にある。

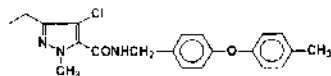
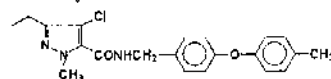
結 論： ^{14}C 標識トルフェンピラドをラットに反復経口投与した場合の体内動態は単回投与時（資料 M-2）とほぼ同様であった。血中濃度は2ないし3回投与でほぼ定常状態に達し、その濃度は初回投与後の濃度の3倍程度以下にとどまったことから、顕著な蓄積性は示唆されなかった。組織中濃度の減衰が単回投与時よりもやや遅れる傾向が認められたが、これは総投与量の増大に伴うものと考えられ、残留性を示すものではないと考えられた。これらの体内動態に顕著な性差、標識位置による差は認められなかった。

(5) ¹⁴C 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：㈱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： 1) [¹⁴C]トルフェンピラド  比放射能：
放射化学的純度：
2) [¹⁴C]トルフェンピラド  比放射能：
放射化学的純度：

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

尿はエタノールと混合し、一昼夜冷蔵静置後、遠心分離して上清を分析用試料とした。

糞はその水懸濁液をメタノールで2回、50%メタノール水溶液で1回、超音波処理による抽出、遠心分離を行い、上清を合わせて濃縮・乾固した。残留物は10%メタノール水溶液に懸濁し、Scp-Pak Plus C₁₈ Env. カートリッジに負荷したのち、80%メタノール水溶液で代謝物を溶出し、その溶出液を分析用試料とした。

血漿はメタノールで2回、抽出、遠心分離を行い、上清を分析用試料とした。

2) 代謝物の同定

ラジオイソトープ検出器 (RI) および UV 検出器付 HPLC (RI-UV-HPLC) の条件 I (ODS-2 カラム、0.1% TFA 含有アセトニトリル/水系) および HPLC 条件 II (Phenyl カラム、アセトニトリル/5mM 酢酸アンモニウム系) を用いたクロマトグラフィーで行った。抱合体はβ-グルクロニダーゼあるいはサルファターゼ処理後アグリコンを同定した。

3) 代謝物の定量

RI-HPLC の条件 II で測定し、放射性ピーク面積百分率を求め、各試料の投与放射能に対する割合と溶媒抽出率を基に、各代謝物の投与放射能に対する割合を算出する。

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 μg/g以上検出された¹⁴C成分は尿に9種、糞に6種、血漿に1種で、それらについて標品とのクロマトグラフィーにより

と一致し、同定された。これらのうち、
は尿中で生体成分(X)と緩い付加物を形成していて、直接HPLC測定すると遊離型代謝物とは異なる位置に溶出するが、酸性下エーテル抽出することにより遊離型代謝物に容易に変換されて一致し、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。

尿	糞	血漿	同定
--	FE-7	--	トルフェンピラド

--：検出せず

2) 代謝物の定量

[^{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⁾		1.8	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
	FE-7	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	
雌	排泄率 ¹⁾		1.9	36.0	37.9	2.7	96.4	99.1	1.7	97.2	98.9	42.0
	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
	FE-7	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 ^{14}C の割合

[^{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			1 4 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	24hr 合計	0-24hr	0-24hr	24hr 合計	0-24hr	0-24hr	24hr 合計	24-48hr	
雄	排泄率 ¹⁾		1.3	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
	FE-7	トルフェンピラド ²⁾	--	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、それらのもが比較的多く、また、

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 1 回投与後で 24~26%、7 回投与以降で 51~66% 生成した。次いで

が多く生成したが、その他はいずれも 2%未満であった。

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。

(2) 分布試験

[^{14}C]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： ^{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と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、消化管の滞留が長くなり、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㈱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㈱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

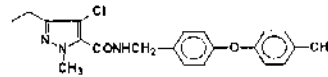
(資料 M-6)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 1999年

背景:

供試標識化合物: 1) [^{14}C] トルフェンピラド



比放射能:
放射化学的純度:

2) 非標識トルフェンピラド (純度)

供試動物: SD系妊娠ラット

胎盤透過性:

乳汁移行性:

乳児移行性:

方法: 標識化合物を 0.5%CMC-Na+0.5%Tween80 水溶液に懸濁して、
強制経口投与した。

[胎盤透過性]

[乳汁移行性]

[乳児移行性]

[代謝物の解析法]

結 果：

1) ^{14}C 濃度の推移

^{14}C 濃度の推移を次表に示す。

胎盤透過性	試料		^{14}C 濃度、トルフェニラト [®] 換算 $\mu\text{g/mL}$ または g		F/P
	経過時間・hr		妊娠雌の血漿(P)	胎児ホモジネート(F)	
胎盤透過性	経過時間・hr	6	1.77	0.56	0.32
		12	2.90	0.87	0.30
		24	0.67	0.66	0.99
乳汁移行性	試料		^{14}C 濃度、トルフェニラト [®] 換算 $\mu\text{g/mL}$		M/P
	経過時間・hr		授乳雌の血漿(P)	授乳雌の乳汁(M)	
乳汁移行性	経過時間・hr	6	0.78	18.6	24.1
		12	0.82	23.2	28.2
		24	0.07	8.29	115
乳児移行性	試料		^{14}C 濃度、トルフェニラト [®] 換算 $\mu\text{g/mL}$		
	経過時間・hr		乳児の血漿		
乳児移行性	経過時間・hr	6	0.25		
		12	1.21		
		24	2.01		

2) 代謝物

最も高い ^{14}C 濃度を示す投与後時点の試料を分析対象とした。

即ち、

- ・妊娠雌の血漿：投与後 12 時間
- ・胎児ホモジネート：投与後 12 時間
- ・授乳雌の血漿：投与後 12 時間
- ・授乳雌の乳汁：投与後 12 時間
- ・乳児の血漿：投与後 24 時間

分析結果を次表に示す。

代謝物 No. 同定	濃度 (トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$ または g)					
	妊娠 19 日		授乳 13 日			
	妊娠雌 血漿	胎児	授乳雌 血漿	授乳雌の乳汁		乳児 血漿
n-ヘキサン層				7セトトリム層		

- : 検出せず

[胎盤透過性]

母体血漿および胎児中の放射能はともに、投与後 12 時間に最高濃度に達し、その後減衰した。投与後 12 時間までは胎児の放射能濃度は母体血漿の約 30% であり顕著な胎盤透過性はみられなかった。投与後 24 時間では胎児中濃度の減衰は母体血漿に比べて緩やかであるため、胎児中濃度は母体血漿中濃度と同程度であった。

[乳汁および乳児移行性]

乳汁中の放射能濃度はいずれの測定時間でも母体の血漿中濃度を上回り、投与後 12 時間までは同血漿の 24~28 倍、投与後 24 時間では 100 倍以上の値を示した。これらのことから、乳汁を介して乳児に放射能が移行する可能性が示唆された。

乳汁中放射能濃度の経時的減衰が緩やかなことを反映して、乳児血漿中の放射能濃度は経時的に上昇し、投与後 12 時間以降は母体血漿中濃度を上回った。

結論： ^{14}C 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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(7) トルフェンピラドのラット乳汁中代謝物の構造解析

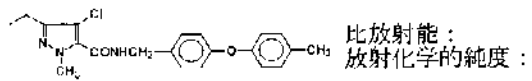
(資料 M-7)

試験機関 (株)新日本科学

報告書作成年 2001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。

供試化合物: 1) [^{14}C] トルフェンピラド



2) 非標識トルフェンピラド (純度)

代謝物構造解析に用いた標品:

1)

2)

方 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㈱にある。

結 果：

結 論：

(8) ¹⁴C 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

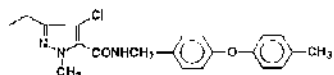
(資料 M-8)

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 2000年

背景:

供試標識: 1) [¹⁴C] トルフェンピラド
化合物



比放射能:
放射化学的純度:

2) 非標識トルフェンピラド (純度)

供試動物: SD系雄ラット[Crlj:CD(SD) IGS、SPF]、1群5匹

投与開始時 12 週齢 (体重範囲: 392~420 g)

方 法: 標識化合物を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して、160 および 320 mg/kg の用量で動物に単回強制経口投与した。ラットは投与前夜から 15~16 時間絶食し、投与 3 時間後から給餌を再開した。水は自由に摂取させた。

結 果:

1) 血漿中濃度および体重変化率

投与量 mg/kg	ラット No.	血漿中濃度、トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$					168 時間後の体重 減少率、%
		6 hr	12 hr	24 hr	72 hr	168 hr	
160	1 ⁾	16.71	--	--	--	--	--
	2	5.00	5.12	6.62	10.26	5.23	18
	3	6.17	6.98	11.54	13.88	14.15	23
	4	8.34	10.42	15.31	17.97	15.52	22
	5	4.08	5.86	8.14	10.59	9.41	25
	平均	8.06	7.10	10.40	13.18	11.08	22
	SD	5.09	2.34	3.86	3.59	4.70	2.9
320	6	6.97	7.82	11.11	13.95	19.07	24
	7	5.55	6.49	8.83	11.21	11.83	25
	8 ^{*)}	--	--	--	--	--	--
	9 ^{**)}	7.91	6.50	10.47	15.60	--	--
	10	5.18	6.59	11.79	18.26	15.33	27
	平均	6.40	6.85	10.55	14.53	15.41	25
	SD	1.27	0.65	1.27	3.07	3.62	1.5

--: 測定せず、⁾: 投与 7 時間後に死亡、^{*)}: 投与 5 時間後に死亡、

^{**)}: 投与 120 時間後に死亡

160 mg/kg 投与群の投与後 6 時間において、7 時間後に死亡した個体 (No.1) のみ 16.71 $\mu\text{g eq/mL}$ と高い濃度を示したが、その他の個体は 4.08~8.34 $\mu\text{g eq/mL}$ の濃度範囲であった。その後、生存個体では緩やかに濃度が上昇し、投与後 72 時間には 10.26~17.97 $\mu\text{g eq/mL}$ となったが、投与後 168 時間においても顕著な低下は認められなかった。

320 mg/kg 投与群の投与後 6 時間において、死亡した個体 (No.8、9) 以外は 5.18~7.91 $\mu\text{g eq/mL}$ の濃度範囲であった。その後、生存個体では緩やかに濃度が上昇し、投与後 168 時間には 11.83~19.07 $\mu\text{g eq/mL}$ となった。

なお、投与後 168 時間の生存個体の体重は投与時と比較して 18~27%低下した。

2) 消化管内放射能残存率

160 mg/kg 投与群			320 mg/kg 投与群		
ラット No.	投与 ^{14}C 量に対する割合、%		ラット No.	投与 ^{14}C 量に対する割合、%	
	胃内容物	小腸内容物		胃内容物	小腸内容物
1 ⁾	--	--	6	48.4	2.6
2	0.2	2.3	7	52.7	1.9
3	7.1	3.1	8 ^{**}	--	--
4	29.7	3.0	9 ^{***}	--	--
5	18.2	4.8	10	53.5	4.8
平均	13.8	3.3	平均	51.5	3.1
SD	12.9	1.1	SD	2.7	1.5

-- : 測定せず、⁾ : 投与 7 時間後に死亡、^{**} : 投与 5 時間後に死亡、^{***} : 投与 120 時間後に死亡

160 mg/kg 投与群の胃内容物中残存率は 0.2~29.7%と個体差が大きかった。一方、小腸内容物中残存率は 2.3~4.8%の範囲であった。

320 mg/kg 投与群の胃内容物中残存率は 48.4~53.5%と多く残存していた。小腸内容物中残存率は 1.9~4.8%の範囲であった。

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。