

IX. 動植物及び土壤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	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP	動物体内 における 代謝	ラット雌雄 ¹⁴ C- 標識体	単回経口 2 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u></p> <p>T_{max}: ♂12 時間、♀6 時間 T_{1/2}: ♂28.7 時間、♀41.1 時間 C_{max}: ♂0.182 µg eq./g ♀0.142 µg eq./g AUC: ♂5.45 µg eq.hr/g ♀7.62 µg eq.hr/g</p> <p><u>体内分布 (168 時間、単位: µg eq./g):</u></p> <p>血液: ♂0.004、♀0.006 肝: ♂0.031、♀0.407 腎: ♂0.005、♀0.059 副腎: ♂0.007、♀0.137 脂肪: ♂0.009、♀0.331</p> <p><u>代謝 (72 時間):</u></p> <p>尿: 糞: A (♂15.40%、♀65.79%)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u></p> <p>尿: ♂1.67%、♀0.37% 糞: ♂96.22%、♀91.40% 呼気: ♂♀ 検出限界以下</p>	日本農薬(株) (2004 年)	206
			単回経口 200 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u></p> <p>T_{max}: ♂48 時間、♀6~48 時間 T_{1/2}: ♂♀ 算出不能 C_{max}: ♂♀ 0.5 µg eq./g AUC: ♂♀ 算出不能</p> <p><u>体内分布 (168 時間):</u></p> <p>血液: ♂♀ 検出限界以下 肝臓: ♂0.1 µg eq./g、♀0.3 µg eq./g 腎臓: ♂検出限界以下 ♀0.1 µg eq./g 副腎: ♂♀ 検出限界以下 脂肪: ♂0.1 µg eq./g、♀0.4 µg eq./g</p> <p><u>代謝 (24 時間):</u></p> <p>尿: 糞: A (♂89.06%、♀97.84%)</p> <p><u>排泄 (168 時間):</u></p> <p>尿: ♂0.13%、♀0.07% 糞: ♂93.61%、♀99.62%</p>		

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP (続き)	動物体内における代謝	ラット雌雄 ¹⁴ C-標識体	単回経口 2 mg/kg	<u>体内分布(168時間、単位:μg eq./g):</u> 血液: ♂0.003、♀0.012 肝臓: ♂0.016、♀0.555 腎臓: ♂0.006、♀0.074 副腎: ♂検出限界以下、♀0.208 脂肪: ♂0.006、♀0.440 <u>代謝(72時間):</u> 尿: 粪: A (♂30.44%、♀65.71%) <u>排泄(168時間):</u> 尿: ♂1.58%、♀0.56% 粪: ♂93.61%、♀91.46% 呼気: ♂♀ 検出限界以下	日本農薬㈱ (2004年)	206
M-2 GLP	動物体内における代謝	ラット雌雄 ¹⁴ C-標識体	14日間 反復経口 2 mg/kg/日	<u>体内分布(最終投与後168時間、単位:μg eq./g):</u> 血液: ♂0.009、♀0.028 肝: ♂0.038、♀1.636 腎: ♂0.017、♀0.248 副腎: ♂0.018、♀0.603 脂肪: ♂0.048、♀1.708 <u>代謝(72時間):</u> 尿: 粪: A (♂82.19%、♀91.27%) <u>排泄(最終投与後168時間):</u> 尿: ♂0.50%、♀0.23% 粪: ♂103.46%、♀103.97%	日本農薬㈱ (2004年)	216

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3 GLP	動物体内における代謝	ラット雌雄 ¹⁴ C-標識体	胆管 カニューレ 単回経口 2 mg/kg	<u>体内分布(48時間):</u> 肝: ♂3.28%、♀5.50% 屠体: ♂5.92%、♀22.78% <u>代謝(48時間):</u> 胆汁: <u>排泄(48時間):</u> 胆汁: ♂11.06%、♀3.28% 尿: ♂0.75%、♀0.15% <u>吸收率(48時間):</u> ♂23.49%、♀34.13% (尿、胆汁中排泄、肝、消化管及び屠体中残存放射能の合計)	日本農薬㈱ (2004年)	223
M-3-1 GLP	<i>in vitro</i> 比較代謝	雌雄のラット、マウス、イヌおよびヒト肝ミクロソーム ¹⁴ C-標識体		雄ラットおよび雌雄のマウス、イヌならびにヒト肝ミクロソームとの反応で酸化的代謝物を生成。雌ラット肝ミクロソームでは上記代謝物の生成も含め、代謝活性を認めず。	日本農薬㈱ (2005年)	227-1
M-4 GLP	植物体内における代謝	りんご ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	50 ppm、 400 L/10a 相当	<u>果実中代謝物(56日後)</u> A: 0.005~0.006 µg eq./g <u>葉中代謝物(56日後)</u> A: 0.763~1.026 µg eq./g	PTRL West, Inc.(米国) (2002年)	228
M-5 GLP	植物体内における代謝	キャベツ ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	100 ppm、 300 L/10a 相当	<u>葉中代謝物(42日後)</u> A: 0.5380~0.5408 µg eq./g <u>結球中放射性残留(42日後)</u> 0.0001~0.0004 µg eq./g	日本農薬㈱ (2002年)	235

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-6 GLP	植物体内における代謝	トマト ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	100 ppm、 500 L/10a 相当	<u>果実中代謝物 (28日後)</u> A; 1.2708~1.4349 µg eq./g <u>葉中代謝物 (28日後)</u> A; 14.1840~15.0282 µg eq./g	日本農薬㈱ (2002年)	240
E-1 省略	土壤中運命	好気的湛水土壤	水田において使用されないため試験省略			
E-2 GLP	土壤中運命	好気状態 ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	0.4 mg/kg (20 gai/10a 2回処理 相当)	<u>土壤中濃度:</u> $T_{1/2}$; > 180 日 <u>土壤中代謝物 (180日後):</u> A; 98.0~99.0% <u>非抽出性放射能 (180日後):</u> 1.7~2.0% <u>二酸化炭素 (180日後):</u> < 0.1 ~ 0.3%	日本農薬㈱ (2003年)	248
E-3 省略	土壤中運命	嫌気的土壤	当該農薬の成分物質等の物理的化学的性質からみて、その土壤中ににおける移動性が低いこと等の理由により、安全と認められるため試験省略			
E-4 GLP	土壤表面光分解	好気状態 ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	1.3 mg/kg (20 gai/10a 相当)	<u>土壤中濃度:</u> $T_{1/2}$; 10.96~11.38 日 <u>土壤中代謝物 (11日後):</u> A; 47.9~49.7% <u>二酸化炭素 (11日後):</u> 1.3~11.6% <u>非抽出性放射能 (11日後):</u> 6.6~8.3%	PTRL West, Inc.(米国) (2004年)	256

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-5 GLP	加水分解 /加水分 解運命	4種緩衝液 ¹⁴ C-標識体	12.1 µg/L	<u>加水分解半減期 (50°C):</u> pH 4: > 5 日 pH 7: > 5 日 pH 9: > 5 日 <u>加水分解半減期 (25°C):</u> pH 4: > 30 日 pH 5: > 30 日 pH 7: > 30 日 pH 9: > 30 日	日本農薬㈱ (2001年)	263
E-6 GLP	水中光分 解/水中 光分解運 命	蒸留水 自然水 1%アセトン水 ¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	12.5 µg/L	<u>半減期:</u> 蒸留水: 5.5 日 自然水: 4.3 日 1%アセトン水: 6.5 日 <u>主要分解物 (7日後):</u> A: 31.3~46.7%	日本農薬㈱ (2002年)	266
E-7 GLP	土壤吸着	¹⁴ C-標識体 ¹⁴ C-標識体	1.5~15.0 µg/L	<u>K_F^{ads}:</u> 26.9~54.6 <u>K_{FOC}^{ads}:</u> 1546~3658 <u>K_F^{des}:</u> 36.2~52.1	日本農薬㈱ (2003年)	273

本資料に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	名称	化学名(IUPAC)	構造
A	親化合物	フルベンジアミド (NNI-0001)	3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド	
B		A-1		
C		A-2		
D		A-10		
E		A-16		
F		A-17		

本資料に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	化学名(IUPAC)	構造
G		A-28		
H		A-18		
I		A-25		
J		A-33		
K		A-30		

本資料に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	化学名(IUPAC)	構造
L		A-20		
M		A-31		
N		A-13		
O		A-19		
P		A-14		
Q		A-21		
R		A-29		

本資料に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	化学名(IUPAC)	構造
S		A-12		
T		A-15		

(1) 動物体内運命

1) ラットにおける単回経口投与代謝試験

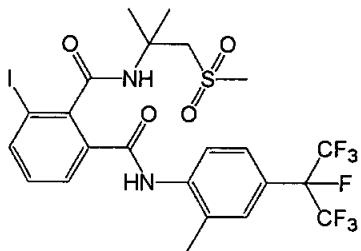
(資料 M-1)

試験機関： 日本農薬(株)

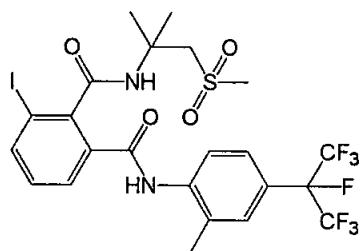
報告書作成年： 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



[⁻¹⁴C]フルベンジアミド



[⁻¹⁴C]フルベンジアミド

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]タルアミド
(以下 [⁻¹⁴C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]タルアミド
(以下 [⁻¹⁴C]フルベンジアミド)

比放射能 : [⁻¹⁴C]フルベンジアミド;
[⁻¹⁴C]フルベンジアミド;

放射化学的純度 :

合成法 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(6 週齢)、体重: 雄 84.5 ~ 136.1 g、雌: 75.1 ~ 109.2 g

方法 :
投与 : [^{-14}C]フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミドを加え、0.2% Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、2 及び 200 mg/kg の用量で供試動物に強制経口投与した。投与前 16~18 時間の絶食を行った。また、同様にして[^{-14}C]フルベンジアミドを 2 mg/kg の用量で供試動物に強制経口投与した。
用量設定根拠 :

標識体	用量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
[^{-14}C]	2	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
[^{-14}C]	200	雌雄各 4 匹	吸収	血液: 1、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168
[^{-14}C]	2	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 9
[^{-14}C]	200	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 9
[^{-14}C]	2	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
[^{-14}C]	200	雌雄各 4 匹	分布	臓器: 24
[^{-14}C]	2	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	呼気: 24 尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
[^{-14}C]	200	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168
[^{-14}C]	2	雌雄各 2 匹	予備試験	呼気、尿、糞: 24
[^{-14}C]	2	雌雄各 4 匹	分布・排泄・代謝	尿: 6、12、24、48、72、96、120、144、168 糞: 24、48、72、96、120、144、168 臓器: 168

本資料に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。

- 吸收 : 1群雌雄各4匹のラットに[^{14}C]フルベンジアミドを2あるいは200 mg/kgの用量で投与した。投与後1、3、6、9、12、24時間、さらにその後24時間毎に168時間まで、眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤及び脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。
- 分布 : 1群雌雄各4匹のラットに[^{14}C]フルベンジアミドを2あるいは200 mg/kgの用量で投与した。上記の血中濃度推移試験にて得られた T_{\max} (最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の時点及び排泄試験終了時点、すなわち投与後9、24及び168時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。なお、投与後168時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後の動物を用いた。
血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、胰、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣(雄のみ)、前立腺(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、子宮(雌のみ)、骨髄、白色脂肪、筋肉(大腿筋)
- 排泄 : 1群雌雄各4匹のラットに[^{14}C]フルベンジアミドを2あるいは200 mg/kgの用量で、また[^{14}C]フルベンジアミドを2 mg/kgの用量で投与し、糞を投与後168時間まで採取した。得られた糞試料は血漿と同様の方法により、糞試料は蒸留水を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。また、投与後24時間までは呼気をエタノールアミン水溶液にてトラップした。また、主要臓器・組織を切除した後の屠体についても、トルエン共存下水酸化ナトリウム水溶液中で加温・溶解し、糞試料と同様の方法で放射能を測定した。
- 代謝 : 上記の排泄試験において、2及び200 mg/kg投与群でそれぞれ、投与後72及び24時間までに得られた排泄物試料を用いた。糞は抽出により得られた試料を、尿は抽出により得られた試料を2次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィーにより分析し、代謝物を分離・定量した。各代謝物は合成標品とのコクロマトグラフィーにより同定した。また、主要代謝物については、放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフにより同定の確認を行った。

結果 :

吸收 : 血液中及び血漿中放射能濃度推移及びこれらの結果より算出した薬物動力学(体内動態)パラメーターを表 M-1-1 に示す。経口投与された [^{14}C]フルベンジアミドの吸收は比較的緩やかであり、雄では投与量にいかわらず投与後 12 時間に、雌では低用量及び高用量でそれぞれ投与後 6 及び 12 時間に血漿中最高濃度に達した。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、その半減期からも明らかなとおり、雌において若干緩やかな減衰が認められ、2 mg/kg の投与でも、AUC は雄のそれの 2 倍程度の値となった。雌雄とも高用量投与群では、低用量投与群の数倍の血液中及び血漿中最高濃度 (C_{\max}) が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸收は殆ど飽和しているものと考えられた。

表 M-1-1: [^{14}C]フルベンジアミド単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液及び血漿中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)							
	雄				雌			
	2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg		200 mg/kg	
	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
1	0.056	0.083	0.3	-	0.063	0.092	0.3	-
3	0.112	0.159	0.4	0.3	0.114	0.164	0.3	-
6	0.167	0.218	0.4	0.4	0.142	0.196	0.5	0.3
9	0.171	0.224	0.4	0.4	0.140	0.188	0.2	0.3
12	0.182	0.233	0.4	0.5	0.126	0.171	0.4	0.4
24	0.077	0.081	0.4	-	0.101	0.117	0.4	0.3
48	0.027	0.016	0.5	-	0.055	0.066	0.5	-
72	0.010	0.006	0.3	-	0.037	0.041	0.3	-
96	0.008	0.004	-	-	0.025	0.026	0.2	-
120	0.005	-	-	-	0.017	0.020	-	-
144	0.004	-	0.4	-	0.012	0.014	0.3	-
168	0.004	-	0.3	-	0.010	0.009	-	-
T_{\max} (hr)	12	12	48	12	6	6	6-48	12
C_{\max} ($\mu\text{g eq./g}$)	0.182	0.233	0.5	0.5	0.142	0.196	0.5	0.4
$T_{1/2}$ (hr)	28.7	12.6	NA	NA	41.1	37.6	NA	NA
AUC ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/g}$)	5.45	5.58	NA	NA	7.62	9.18	NA	NA
検出限界	0.001		0.1		0.001		0.1	

-: 検出限界以下。

NA: データポイント数不足のため算出に至らず。

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。

分布 : [^{14}C]フルベンジアミド投与後 9、24、168 時間、及び [^{14}C]フルベンジアミド投与後 168 時間ににおける主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-1-2、表 M-1-3 及び表 M-1-4 に示した。

供試動物の性及び投与量にかかわらず、[^{14}C]フルベンジアミド投与後 9 時間には吸收部位である消化管(胃、小腸及び大腸)、肝、腎、副腎及び脂肪等に比較的高濃度の放射能分布が認められた。一方、投与後 168 時間ににおいて、これらの臓器を含めすべての臓器・組織中放射能濃度は、検出限界付近にまで減衰しており、フルベンジアミド 及びその代謝物に蓄積性が無いことが示唆された。[^{14}C]フルベンジアミドを投与したラットでの結果は、[^{14}C]フルベンジアミドを用いた場合とほぼ一致した。

各臓器及び組織中放射能濃度を用量間で比較すると、先に示した血液中放射能濃度推移と同様、用量差に相応した差が認められず、フルベンジアミドの吸収は殆ど飽和しているものと考えられた。また、投与後 24 時間以降雌においては、雄の数倍の放射能濃度が認められ、雌における減衰が雄に比べ緩やかであることが示唆された。

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 M-1-2: [⁻¹⁴C]フルベンジアミド単回経口投与後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: $\mu\text{g eq./g}$ (%) ^					
	雄			200 mg/kg		
	2 mg/kg	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
血液	0.208	0.042	0.004	0.5	-	-
血漿	0.275	0.043	-	0.3	-	-
脳	0.040 (0.038)	0.006 (0.005)	0.001 (0.001)	0.1 (0.001)	-	-
下垂体	0.290 (0.001)	-	-	3.1 (< 0.001)	-	-
眼球	0.072 (0.008)	0.006 (0.001)	0.002 (< 0.001)	0.3 (< 0.001)	-	-
甲状腺	0.566 (0.004)	0.053 (< 0.001)	-	1.4 (< 0.001)	-	-
唾液腺	0.606 (0.085)	0.053 (0.007)	0.003 (< 0.001)	1.1 (0.001)	0.4 (< 0.001)	-
心	0.676 (0.151)	0.072 (0.016)	0.003 (0.001)	0.7 (0.002)	0.3 (0.001)	-
肺	0.584 (0.211)	0.052 (0.019)	0.002 (0.001)	0.6 (0.002)	0.2 (0.001)	-
胸腺	0.376 (0.058)	0.027 (0.004)	0.001 (< 0.001)	0.8 (0.001)	0.2 (< 0.001)	-
肝	2.416 (5.628)	0.213 (0.755)	0.031 (0.104)	2.2 (0.047)	0.9 (0.025)	0.1 (0.004)
腎	1.073 (0.588)	0.131 (0.072)	0.005 (0.003)	1.1 (0.005)	0.5 (0.002)	-
副腎	1.903 (0.034)	0.105 (0.002)	0.007 (< 0.001)	2.4 (< 0.001)	0.9 (< 0.001)	-
脾	0.409 (0.070)	0.031 (0.006)	0.003 (0.001)	0.6 (0.001)	0.2 (< 0.001)	-
臍	0.603 (0.112)	0.047 (0.008)	0.002 (0.001)	0.6 (0.001)	0.2 (< 0.001)	-
胃	0.568 (0.263)	0.043 (0.022)	0.002 (0.001)	28.1 (0.115)	0.4 (0.001)	-
小腸	0.951 (1.660)	0.066 (0.112)	0.002 (0.005)	7.9 (0.123)	0.3 (0.005)	-
大腸	1.261 (1.063)	0.096 (0.077)	0.003 (0.003)	60.2 (0.441)	0.4 (0.003)	-
膀胱	0.245 (0.007)	0.026 (0.001)	-	0.5 (< 0.001)	-	-
精巣	0.117 (0.064)	0.012 (0.009)	0.001 (0.001)	0.8 (0.004)	0.1 (0.001)	-
前立腺	0.268 (0.009)	0.028 (0.001)	0.003 (< 0.001)	0.8 (< 0.001)	0.5 (< 0.001)	-
白色脂肪	1.419	0.111	0.009	2.6	0.9	0.1
筋肉	0.319	0.034	0.004	0.4	0.2	-
骨髄	0.679	0.045	0.004	0.9	-	-
消化管内容物	1.972 (29.984)	0.077 (1.419)	0.002 (0.037)	310.5 (52.116)	1.4 (0.223)	0.1 (0.022)

-: 検出限界以下。

^: ()内は投与量に対する割合 (%).

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。

表 M-1-3: [⁻¹⁴C]フルベンジアミドの単回経口投与後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: µg eq./g (%) ^A					
	雌					
	2 mg/kg			200 mg/kg		
	9 hr	24 hr	168 hr	9 hr	24 hr	168 hr
血液	0.021	0.013	0.006	0.4	0.4	-
血漿	0.027	0.016	0.009	-	-	-
脳	0.012 (0.013)	0.006 (0.007)	0.002 (0.002)	0.2 (0.002)	0.1 (0.001)	-
下垂体	0.090 (< 0.001)	0.052 (< 0.001)	0.020 (< 0.001)	-	-	-
眼球	0.016 (0.002)	0.010 (0.001)	0.006 (0.001)	0.3 (< 0.001)	0.5 (< 0.001)	-
甲状腺	0.150 (0.001)	0.077 (0.001)	0.038 (< 0.001)	2.5 (< 0.001)	1.7 (< 0.001)	-
唾液腺	0.182 (0.026)	0.110 (0.018)	0.057 (0.010)	2.4 (0.003)	1.6 (0.002)	0.2 (< 0.001)
心	0.143 (0.032)	0.087 (0.020)	0.037 (0.009)	1.0 (0.002)	1.0 (0.002)	-
肺	0.136 (0.046)	0.086 (0.032)	0.039 (0.014)	1.0 (0.003)	1.7 (0.005)	-
胸腺	0.097 (0.016)	0.061 (0.010)	0.033 (0.006)	0.9 (0.001)	0.8 (0.001)	-
肝	0.657 (1.623)	0.473 (1.595)	0.407 (1.305)	3.8 (0.070)	3.8 (0.102)	0.3 (0.011)
腎	0.178 (0.099)	0.111 (0.060)	0.059 (0.034)	1.3 (0.006)	1.4 (0.006)	0.1 (0.001)
副腎	0.463 (0.012)	0.287 (0.007)	0.137 (0.004)	3.4 (0.001)	3.1 (0.001)	-
脾	0.114 (0.019)	0.071 (0.013)	0.030 (0.006)	1.0 (0.001)	0.8 (0.001)	-
臍	0.159 (0.028)	0.105 (0.024)	0.060 (0.016)	1.5 (0.003)	1.4 (0.002)	0.2 (< 0.001)
胃	0.188 (0.088)	0.110 (0.055)	0.045 (0.025)	12.5 (0.044)	3.5 (0.013)	0.1 (0.001)
小腸	0.227 (0.342)	0.128 (0.186)	0.067 (0.150)	4.2 (0.047)	1.9 (0.021)	0.1 (0.002)
大腸	0.857 (0.713)	0.084 (0.073)	0.052 (0.057)	103.4 (0.785)	1.7 (0.010)	0.1 (0.001)
膀胱	0.072 (0.002)	0.046 (0.002)	0.026 (0.001)	0.5 (< 0.001)	0.6 (< 0.001)	-
卵巢	0.155 (0.006)	0.101 (0.004)	0.062 (0.003)	0.9 (< 0.001)	2.5 (0.001)	-
子宮	0.123 (0.010)	0.087 (0.006)	0.033 (0.005)	3.2 (0.002)	1.6 (0.001)	-
白色脂肪	0.536	0.447	0.331	4.8	6.6	0.4
筋肉	0.070	0.057	0.023	0.6	0.5	-
骨髓	0.157	0.131	0.105	1.5	1.4	0.5
消化管内容物	2.519 (41.057)	0.036 (0.727)	0.017 (0.351)	283.2 (46.161)	21.8 (3.415)	-

-: 検出限界以下。

^A: ()内は投与量に対する割合 (%).

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。

表 M-1-4: [⁻¹⁴C]フルベンジアミドの単回経口投与後の雌雄ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度: µg eq./g (%) ^	
	雄	雌
	2 mg/kg 168 hr	2 mg/kg 168 hr
血液	0.003	0.012
血漿	-	0.015
脳	0.001 (0.001)	0.005 (0.005)
下垂体	-	0.045 (< 0.001)
眼球	0.001 (< 0.001)	0.009 (0.001)
甲状腺	-	0.082 (0.001)
唾液腺	0.002 (< 0.001)	0.083 (0.011)
心	0.002 (0.001)	0.055 (0.013)
肺	0.002 (0.001)	0.052 (0.019)
胸腺	0.001 (< 0.001)	0.044 (0.007)
肝	0.016 (0.050)	0.555 (1.291)
腎	0.006 (0.003)	0.074 (0.041)
副腎	-	0.208 (0.005)
脾	0.002 (< 0.001)	0.045 (0.008)
臍	0.002 (< 0.001)	0.085 (0.017)
胃	0.001 (0.001)	0.064 (0.035)
小腸	0.002 (0.004)	0.098 (0.167)
大腸	0.002 (0.002)	0.066 (0.066)
膀胱	0.006 (< 0.001)	0.033 (0.001)
精巣/卵巣	0.001 (0.001)	0.089 (0.003)
前立腺/子宮	-	0.053 (0.005)
白色脂肪	0.006	0.440
筋肉	0.002	0.022
骨髄	-	0.169
消化管内容物	0.003 (0.045)	0.029 (0.418)

-: 検出限界以下。

^: ()内は投与量に対する割合 (%).

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。

排泄

; 表 M-1-5 に経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。何れの性、標識体、投与量の組み合わせにおいても、投与放射能は定量的に回収された。糞中への排泄が主要な排泄経路であり、投与後 48 時間以内に尿及び糞中への排泄は、それぞれ投与放射能の 0.06~1.56% 及び 70.02~99.21% であった。また、呼気中への排泄は認められなかった。

表 M-1-5: 単回経口投与後の放射能の排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率(投与放射能量に対する割合%)											
	雄						雌					
	[- ¹⁴ C] フルベンジアミド			[- ¹⁴ C] フルベンジアミド			[- ¹⁴ C] フルベンジアミド			[- ¹⁴ C] フルベンジアミド		
	2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg		2 mg/kg		200 mg/kg		2 mg/kg	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	1.30	76.97	0.09	89.92	1.23	79.03	0.16	58.20	0.06	98.54	0.28	54.52
0~48	1.56	92.35	0.12	93.42	1.46	90.25	0.26	72.90	0.06	99.21	0.39	70.02
0~72	1.61	94.77	0.12	93.50	1.52	92.61	0.30	80.97	0.06	99.31	0.47	79.62
0~96	1.63	95.48	0.12	93.54	1.55	93.06	0.33	85.48	0.07	99.41	0.51	84.10
0~120	1.66	95.81	0.13	93.56	1.56	93.33	0.35	88.36	0.07	99.45	0.53	87.54
0~144	1.66	96.06	0.13	93.58	1.57	93.49	0.36	90.16	0.07	99.52	0.54	89.79
0~168	1.67	96.22	0.13	93.61	1.58	93.61	0.37	91.40	0.07	99.62	0.56	91.46
ケージ洗浄 ^A	0.11		0.37		0.15		0.19		0.51		0.51	
屠体 ^B	0.93		0.01		0.59		4.32		0.02		4.83	
総回収率	98.92		94.12		95.94		96.29		100.22		97.24	

^A: 投与後 168 時間に採取。

^B: 投与後 168 時間に採取、消化管内容物を含む。

代謝

; 2 あるいは 200 mg/kg の [-¹⁴C] フルベンジアミドあるいは 2 mg/kg の [-¹⁴C] フルベンジアミドを投与後 2 mg/kg は 72 時間、200 mg/kg は 24 時間までに排泄された尿及び糞中代謝物の定量結果を表 M-1-6 に示した。糞中においては、主に未変化のフルベンジアミド (A) が認められ、他に主要代謝物として 及び 等が認められた。その他に 等が認められた。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、投与量の % 以下の微量成分であった。また、糞及び尿中の代謝物に雌雄間で質的な差異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 M-1-6: 単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量(投与放射能量に対する割合%)									
		雄					雌				
		[⁻¹⁴ C] フルベンジアミド		[⁻¹⁴ C] フルベン ジアミド		[⁻¹⁴ C] フルベンジアミド		[⁻¹⁴ C] フルベン ジアミド		[⁻¹⁴ C] フルベン ジアミド	
		2 mg/kg	200 mg/kg	2 mg/kg	200 mg/kg	2 mg/kg	200 mg/kg	2 mg/kg	200 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
フルベンジアミド	A	0.01	15.40	0.04	89.06	0.04	30.44	0.09	65.79	-	97.84
その他合計											
非抽出画分		0.28	12.54	0.03	0.14	0.20	6.64	0.07	5.01	0.02	0.16
合計		1.61	94.77	0.09	89.92	1.52	92.61	0.30	80.98	0.06	98.54

-: 0.01%未満。

以上の結果から、ラットに経口投与されたフルベンジアミドは、一部が体内に吸収・分布された後、尿及び糞に排泄されることが明らかとなった。またフルベンジアミドあるいはその代謝物が特異的に残留する臓器・組織は認められなかった。尿及び糞中代謝物の分析より、フルベンジアミドの主要代謝経路は

であると推定された。また、フルベンジアミドの吸収、分布、代謝、排泄の知見を通じ、雌における代謝・排泄が雄に比べ緩慢であった。しかしながら、フルベンジアミドの代謝には雄雌間に質的差異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。

2) ラットにおける反復経口投与代謝試験

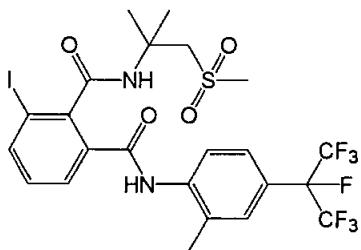
(資料 M-2)

試験機関: 日本農薬株

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造式 :



[¹⁴C]フルベンジアミド

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フルタルアミド
(以下 [¹⁴C]フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(6 週齢)、体重; 雄 112.0 ~ 118.3 g 雌; 93.1 ~ 97.6 g

方法 :

投与 : [¹⁴C]フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミド標品を加え、
0.2%Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、2
mg/kg の用量で供試動物に 1 日 1 回、14 日間非絶食下で強制経口投与した。

用量設定根拠 :

用量	動物数	検討項目	試料採取時間
2mg/kg/日 14回	雌雄各4匹	吸收・分布	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後9時間 臓器: 14回投与後9時間
	雌雄各4匹	吸收・分布	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後24時間 臓器: 14回投与後24時間
	雌雄各4匹	吸收・分布・排泄・代謝	血液: 6及び13回投与後24時間、14回投与後168時間 尿: 投与後24時間毎に最終14回投与の7日後まで 糞: 投与後24時間毎に最終14回投与の7日後まで 臓器: 14回投与後168時間

吸收・分布 : 1群雌雄各4匹のラットに[$-^{14}\text{C}$]フルベンジアミドを2mg/kg/日の用量で14日間、連日投与し、6及び13回投与後24時間に眼窩静脈叢より血液を採取した。得られた血液の一部を遠心分離し、血漿を得た。血液は組織溶解剤及び脱色剤で処理した後に、血漿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。さらに資料M-1に示した血中濃度推移試験にて得られた T_{\max} (最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の時点及び排泄試験終了時点、すなわち最終(14回)投与後、9、24及び168時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。得られた試料中の放射能濃度は血液と同様の方法により測定した。骨中の放射能は試料を燃焼し $^{14}\text{CO}_2$ とした後に液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。なお、最終投与後168時間屠殺群には、下記の排泄試験終了後のものを用いた。血液、血漿、脳、眼球、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、胰、膀胱、胃、小腸、大腸、精巣(雄のみ)、前立腺(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、子宮(雌のみ)、骨髄、骨、白色脂肪、筋肉(大腿筋)

排泄 : 1群雌雄各4匹のラットに[$-^{14}\text{C}$]フルベンジアミドを14日間、連日2mg/kg/日の用量で投与し、尿及び糞を投与後24時間毎に最終投与の7日後まで採取した。得られた尿試料は血漿と同様の方法により、糞試料は蒸留水を加えて均一化した後に血液と同様の方法で放射能測定に供した。なお、単回経口投与における排泄試験の結果、呼気中への放射能の排泄が認められなかったことから、呼気への排泄については検討しなかった。また、主要臓器・組織を切除した後の屠体についても、トルエンの共存下、水酸化ナトリウム水溶液中で加温・溶解し、尿試料と同様の方法で放射能を測定した。

代謝 : 上記の排泄試験において最終投与後72時間までに得られた排泄物試料を用いた。糞は抽出により得られた試料を、尿は抽出により得られた試料を2次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィーにより分析し、代謝物の分離・定量を行った。

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。

各代謝物は合成標品とのクロマトグラフィーにより同定した。また、主要代謝物については、放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフにより同定の確認を行った。

結果

吸收 : 血中放射能濃度推移を表 M-2-1 に示す。雌雄ともに、投与後 24 時間における血中放射能濃度は、6 回、13 回及び 14 回反復経口投与時のいずれにおいても、単回投与(資料 M-1)に比して著しい上昇は認められなかった。その消失推移もほぼ単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ血中濃度の消失が遅い傾向が認められた。

表 M-2-1: 反復経口投与後の血中放射能濃度推移

試料採取時点	血液及び血漿中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
	雄		雌	
	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド 2 mg/kg	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド 2 mg/kg		
	血液	血漿	血液	血漿
単回投与 24 時間後 ^A	0.077	0.081	0.101	0.117
6 回投与 24 時間後 ^B	0.082	0.078	0.123	0.159
13 回投与 24 時間後 ^B	0.109	0.103	0.119	0.144
14 回投与後 9 時間 ^C	0.157	0.173	0.135	0.168
14 回投与後 24 時間 ^C	0.094	0.089	0.108	0.137
14 回投与後 168 時間 ^C	0.009	-	0.028	0.034

-: 検出限界以下。

A: 単回投与後 24 時間の値は資料 M-1 [単回経口投与における代謝試験]から引用。

B: 全ての供試動物(雌雄各 12 個体)の平均値。

C: 各群(4 個体)の平均値。

分布

: 最終投与後 9、24 及び 168 時間ににおける主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-2-2 に示す。供試動物の性にかかわらず、投与後 9 時間には、吸収部位である消化管(胃、小腸及び大腸)、肝、腎、副腎及び脂肪等に比較的高濃度の放射能分布が認められた。雄では投与後 24 及び 168 時間には何れの臓器・組織においても臓器中放射能濃度は顕著に減衰した。単回投与の結果(資料 M-1)と比較し、反復投与することによるフルベンジアミド 及びその代謝物に蓄積性は無いことが示唆された。雌においても雄とほぼ同様の結果がえられたが、臓器・組織中放射能濃度の減衰は比較的遅い傾向が認められた。

表 M-2-2: 反復経口投与後の雌雄ラット臓器・組織中放射能濃度推移

臓器・組織	臓器及び組織中放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)					
	2 mg/kg/日、14回反復強制経口投与					
	雄			雌		
	9 hr ^A	24 hr ^A	168 hr ^A	9 hr ^A	24 hr ^A	168 hr ^A
血液	0.157	0.094	0.009	0.135	0.108	0.028
血漿	0.173	0.089	-	0.168	0.137	0.034
脳	0.024	0.016	0.009	0.071	0.057	0.012
下垂体	0.153	-	0.189	0.633	0.534	0.098
眼球	0.034	0.014	0.005	0.100	0.076	0.023
甲状腺	0.254	0.077	0.031	0.800	0.657	0.198
唾液腺	0.319	0.110	0.008	1.146	0.864	0.241
心	0.367	0.135	0.006	0.907	0.724	0.188
肺	0.300	0.094	0.011	0.933	0.733	0.194
胸腺	0.185	0.052	0.010	0.610	0.537	0.152
肝	1.594	0.551	0.038	6.454	5.308	1.636
腎	0.622	0.270	0.017	1.122	0.906	0.248
副腎	0.776	0.201	0.018	2.568	2.134	0.603
脾	0.197	0.069	0.012	0.707	0.571	0.151
膵	0.328	0.099	0.010	1.312	1.032	0.273
胃	0.785	0.094	0.007	1.084	0.866	0.215
小腸	0.849	0.163	0.008	1.403	1.045	0.317
大腸	1.287	0.231	0.008	3.318	0.833	0.211
膀胱	0.141	0.054	0.006	0.453	0.294	0.100
精巣/卵巣	0.050	0.024	0.009	1.089	1.066	0.230
前立腺/子宮	0.211	0.070	0.021	0.584	0.679	0.105
白色脂肪	1.043	0.323	0.048	6.771	5.875	1.708
筋肉	0.153	0.074	0.006	0.475	0.410	0.082
骨髓	0.322	0.080	-	2.068	1.331	0.457
骨	0.112	0.038	0.011	0.436	0.282	0.107
消化管内容物	9.481	0.604	0.008	12.814	0.945	0.027

-: 検出限界以下。

^A: 屠殺、試料採取時間。

排泄 ; 表 M-2-3 に [^{14}C]フルベンジアミドを反復経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。何れの性においても、投与放射能は定量的に回収され、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。投与開始初期には、雌では雄に比して排泄が遅れる傾向が認められたが、7日目以降は累積投与放射能のほぼ 100%が排泄された。また、雌雄ともに最終投与後 48 時間以内に、総投与放射能のほとんどすべてが尿及び糞中へ排泄された。最終投与後 168 時間ににおける屠体中放射能残存が雄及び雌で、それぞれ投与量の 0.02% 及び 0.42% と極めて低かったことも、本化合物に蓄積性が認められないことを示唆した。

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 : 最終投与後 72 時間までの尿及び糞中代謝物の定量結果を表 M-2-4 に示した。
糞中においては、主に未変化のフルベンジアミド (A) が排泄された放射能の
82.19~91.27%を占める主代謝物として検出された。他に主要代謝物として
及び が認められた。これらの代謝物以外に若干の未同定代謝物も検出されたものの、投
与量の %以下と微量であった。尿中には 0.23~0.50%の排泄しか認められなかっ
た。また、糞及び尿中の代謝物に雌雄間で質的な差異は認められなかっ
たが、主代謝物 の割合は雌のほうが低かった。

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 M-2-3: フルベンジアミドの反復経口投与後の放射能の排泄

初回投与後日数	累積排泄率(総投与放射能量に対する割合 %) ^A			
	雄		雌	
	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド	[- ¹⁴ C]フルベンジアミド
	2 mg/kg/日、14回反復	2 mg/kg/日、14回反復	2 mg/kg/日、14回反復	2 mg/kg/日、14回反復
	尿	糞	尿	糞
1	0.07 [1.21]	4.75 [77.90]	0.01 [0.18]	4.25 [66.19]
2	0.12 [0.98]	11.90 [97.67]	0.02 [0.19]	11.13 [86.65]
3	0.15 [0.79]	18.93 [101.95]	0.04 [0.20]	18.40 [89.25]
4	0.17 [0.68]	25.44 [102.02]	0.05 [0.20]	24.86 [95.57]
5	0.19 [0.62]	31.99 [102.13]	0.06 [0.20]	31.48 [96.56]
6	0.22 [0.59]	38.57 [102.29]	0.08 [0.20]	39.56 [97.39]
7	0.25 [0.56]	46.11 [102.56]	0.09 [0.20]	46.76 [100.66]
8	0.28 [0.54]	53.87 [103.17]	0.11 [0.20]	54.22 [100.92]
9	0.31 [0.52]	60.95 [102.50]	0.12 [0.20]	61.49 [100.80]
10	0.34 [0.51]	69.83 [103.69]	0.14 [0.20]	69.58 [101.36]
11	0.38 [0.50]	78.25 [104.03]	0.15 [0.20]	77.14 [101.10]
12	0.41 [0.49]	84.78 [102.03]	0.17 [0.20]	84.03 [100.10]
13(最終投与日)	0.44 [0.48]	93.02 [102.25]	0.19 [0.20]	92.24 [100.70]
14(最終投与後1日)	0.48	102.11	0.20	100.65
15(最終投与後2日)	0.49	103.19	0.21	101.72
16(最終投与後3日)	0.49	103.34	0.22	102.42
17(最終投与後4日)	0.49	103.39	0.22	102.95
18(最終投与後5日)	0.49	103.43	0.23	103.39
19(最終投与後6日)	0.50	103.44	0.23	103.74
20(最終投与後7日)	0.50	103.46	0.23	103.97
ケージ洗浄 ^B		0.07		0.08
屠体 ^C		0.02		0.42
総回収率		104.06		104.71

^A: [] 内は前日までの累積投与放射能量に対する割合 (%).

^B: 最終投与後7日後に採取。

^C: 消化管内容物を含む。

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 M-2-4: 反復経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量(%) ^A			
		[⁻¹⁴ C] フルベンジアミド			
		2 mg/kg/日、14回反復投与			
		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
フルベンジアミド	A	-	82.19	0.03	91.27
その他合計					
非抽出性画分		0.16	4.17	0.08	3.01
合計		0.48	99.53	0.22	99.77

-: 0.01% 未満。

^A: 代謝物量は、分析対象とした最終投与から 72 時間に排泄された排泄量に対する割合で表示。

以上の結果から、ラットに 14 日間反復経口投与されたフルベンジアミドは、一部が体内に吸収・分布された後、主に糞に排泄されることが明らかとなった。また特異的にフルベンジアミドあるいはその代謝物が残留する臓器・組織は認められず、フルベンジアミド及びその代謝物には蓄積性がないことが示された。尿糞中の代謝物の分析より、14 日間反復経口投与したフルベンジアミドの主要代謝経路は

であり、単回経口投与の場合と質的にも同等であった。

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。

3) ラットにおける胆汁中排泄試験

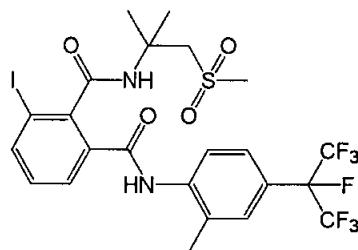
(資料 M-3)

試験機関: 日本農薬(株)

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

構造 :



[¹⁴C]-フルベンジアミド

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド
(以下 [¹⁴C]-フルベンジアミド)

比放射能 :

放射化学的純度 :

標識位置の選択理由:

供試動物 : Fischer 系ラット(7~8 週齢)、体重: 雄 168.2~176.7 g、雌: 133.7~138.3 g

方法 :

手術及び管理 : 非絶食下、ラット総胆管(肝管)にカニューレーションを施し、ポールマンケージに保定した。

投与 : [¹⁴C]-フルベンジアミドに所定量の非標識フルベンジアミド標品を加え、0.2% Tween 80/1% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、供試動物に 2 mg/kg の割合で強制経口投与した。

用量設定根拠 :

試料の採取 : 投与後 48 時間まで、胆汁、尿及び糞を採取した。次いでラットを屠殺し、消化管及び肝を得た。消化管試料はさらに消化管及び消化管内容物に分離した。試料は、雄については 3 匹の、雌については 6 匹の動物より得た。

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。

- 放射能の測定 : 胆汁及び尿はそのままシンチラントと混合し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞、消化管内容物、及び臓器等は均一化後、組織溶解剤により可溶化し、上記と同様にして放射能を測定した。屠体はそのまま、あるいは細切した後に可溶化し、一部を胆汁と同様の方法で放射能測定に供した。
- 代謝物の同定 : 雌雄のラットに非標識フルベンジアミドを 20 mg/kg の用量で投与し、胆汁を採取した。得られた胆汁試料に [⁻¹⁴C]フルベンジアミド投与ラットより得られた胆汁を加え、液-液分配及び各種のクロマトグラフィーを組み合わせ、主要な代謝物を単離した。単離した代謝物試料を液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS)、酵素分解及び量的に可能であったものについては ¹H-NMR(核磁気共鳴)スペクトル分析に供し、その構造を決定・推定した。さらに、合成標品が得られたものに関してはコクロマトグラフィーにより同定した。
- 代謝物の分析 : 胆汁はそのまま、糞及び消化管内容物は抽出液を二次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィー (TLC/RLG) により分析定量し、合成標品とのコクロマトグラフィーにより同定・確認した。合成標品の得られなかった代謝物については、胆汁より単離し構造決定に供した試料とクロマトグラフィー挙動を比較し同定した。検出された主要代謝物については、放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフで同定・確認した。

結果

- 放射能排泄 : [⁻¹⁴C]フルベンジアミド 2 mg/kg を投与したラットの胆汁、尿及び糞への放射能の排泄率、ならびに消化管内容物、肝等における残存放射能を表 M-3-1 に示した。
- いずれの性においても、経口投与されたフルベンジアミドの胆汁中への排泄は緩やかで、投与後 24 時間までに投与された放射能の 2.74% 以下が胆汁中へ排泄されたに過ぎなかった。投与後 48 時間までの胆汁中への累積排泄率は雄及び雌において、それぞれ 11.06 及び 3.28% であった。また、尿中への排泄はきわめて少なく、投与後 48 時間までの排泄量は、雄においては投与量の 0.75%、雌においては 0.15% に過ぎなかった。

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 M-3-1: [^{14}C]フルベンジアミドの単回経口投与(2 mg/kg)後の胆汁中排泄

時間	累積排泄率(投与量に対する割合(%))							
	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0-3	0.05	N.S.	N.S.	0.05	0.03	N.S.	N.S.	0.03
0-6	0.19	-	N.S.	0.20	0.07	-	N.S.	0.07
0-12	0.59	0.02	N.S.	0.62	0.17	0.01	N.S.	0.18
0-24	2.74	0.17	1.42	3.86	0.56	0.03	0.24	0.84
0-48	11.06	0.75	12.77	24.58	3.28	0.15	10.99	14.42
消化管内容物	60.36				50.61			
肝	3.28				5.50			
消化管	2.49				2.42			
屠体	5.92				22.78			
合計(回収率)	96.62				95.73			

N.S.: 試料なし。

-: 0.01% 未満。

吸收率の推定 : 胆汁及び尿中への排泄、屠殺時(投与後 48 時間)の肝、消化管及び屠体への残存放射能の総和として算出した吸收率は雄及び雌においてそれぞれ 23.49% 及び 34.13%と推定された。

代謝物の分析 : [^{14}C]フルベンジアミド 2 mg/kg 投与後 48 時間までのラット胆汁中代謝物の定量結果を、消化管内容物及び糞中代謝物の定量結果とともに表 M-3-2 に示した。なお、尿については放射能排泄率が極めて低かったことから、分析対象とはしなかった。

雄ラットにおける胆汁中主代謝物は

及び

であった。また、雌ラ

ットにおける胆汁中主代謝物は

及び

その分解物であった。一方、さらに

及

び複数の未同定代謝物も検出したが、いずれも投与量の %以下 の微量成分であった。

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。

表 M-3-2: フルベンジアミドの単回経口投与後の胆汁、糞及び消化管内容物中代謝物分析

代謝物	記号	代謝物量（投与量に対する割合（%））					
		雄			雌		
		胆汁	糞	消化管 内容物	胆汁	糞	消化管 内容物
フルベンジアミド	A	-	12.02	56.34	-	10.67	49.71
その他の代謝物合計							
非抽出画分			0.15	0.52		0.23	0.32
総計		11.06	12.77	60.35	3.28	10.99	50.61

-: 検出限界以下。

以上の結果、消化管から吸収されたフルベンジアミドは、主に

を受けて胆汁中に排泄されるも

のと推察された。また、別経路として、

を受けた代謝

物も同定された。両性間で主代謝物は異なっているものの、殆どの代謝物が両性において検出されていることから、フルベンジアミドの代謝には質的には性差がないものと考えられる。投与後 48 時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能及び体内に残存した放射能の合計より消化管からの吸収率は雄において 23.49%、雌において 34.13% と推定された。

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。

〈動物における代謝経路〉

動物における代謝経路

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。

4) 肝ミクロソーム画分による *in vitro* 代謝試験

(資料 M-3-1)

試験機関： 日本農薬株

報告書作成年： 2004 年 [GLP 対応]

目的 : フルベンジアミドの哺乳動物代謝における種差および性差の原因を明らかにすることを目的とし、各種哺乳動物の肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。

結果 :

肝ミクロソーム代謝 : ラットの場合、雄由来ミクロソームはフルベンジアミドのへの顕著な水酸化活性を示したが、雌由来ミクロソームには同活性が認められなかった。一方、ラットを除く他動物（マウス、イヌおよびヒト）由来のミクロソームの場合、雌雄で同程度のフルベンジアミド水酸化活性を示した。

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) 植物体体内運命

1) りんごにおける代謝試験

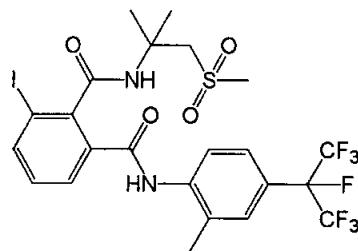
(資料 M-4)

試験機関: PTRL West, Inc.(米国)

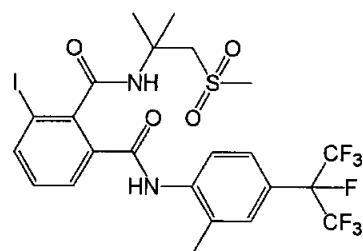
報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]

(2002 年修正)

供試標識化合物 :



[⁻¹⁴C]フルベンジアミド



[⁻¹⁴C]フルベンジアミド

化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド

(以下 [⁻¹⁴C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド

(以下 [⁻¹⁴C]フルベンジアミド)

比放射能 : [⁻¹⁴C]フルベンジアミド;
[⁻¹⁴C]フルベンジアミド;

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : りんご(品種: ふじ)

栽培 : 米国、カリフォルニア州マデラに位置する果樹園にて生育中の約 10 年生の個体を各標識体に 1 個体ずつ用いた。また、被験物質処理を行わない対照区に 1 個体を用いた。被験物質の散布時に、供試植物は良好な成育状態にあり、多くの未成熟果実を認めた。試験期間中の降雨量は 0.1 インチ (約 2.5 mm)、最低気温は 9°C、最高気温は 41°C であった。

方法	:
処理	: [^{14}C]フルベンジアミド及び[^{14}C]フルベンジアミドを所定量の非標識フルベンジアミドにて希釈、基材(有機溶媒及び界面活性剤混合物)に溶解し、2.5% (w/w) 乳剤を調製した。得られた乳剤を最終フルベンジアミド濃度が 50 ppm となるよう 500 倍希釈し、464 mL/区 (400 L/10a 相当) の割合で散布した。
【処理量の決定理由】	
試料の採取	: 処理直後 (0)、7、14、28 及び 56 日に果実及び葉を採取した。56 日後の試料採取時点において、果実は成熟していた。
放射能の抽出	: 果実表面をアセトニトリルにて洗浄し表面洗浄画分を得た。表面洗浄後の果実試料は粉碎・均一化し、一部を燃焼法(後述)による放射能の定量に付した。燃焼法での定量値と表面洗浄画分の定量値の和を残留総放射能(TRR)とした。表面洗浄後均一化した果実試料をにより磨碎抽出し、抽出画分及び抽出残渣(非抽出性画分)を得た。葉試料については、により磨碎抽出し、さらににて抽出することで抽出残渣を得た。
放射能の分析	: 表面洗浄液、果実及び葉試料抽出液等の液体試料中の放射能は、その一部を直接シンチラントと混和し、液体シンチレーションカウンターにて計数することで定量した。抽出残渣及び果実試料中の放射能は燃焼により $^{14}\text{CO}_2$ に変換した後に、液体シンチレーションカウンターにて測定した。
代謝物の分析	: 表面洗浄液、抽出液中の代謝物は放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフで分別定量し、合成標品とのコクロマトグラフィーにより同定・確認した。一部の主要代謝物については、さらに二次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィー(TLC/RLG)による確認を行った。
結果	:
残留総放射能	: 表 M-4-1 に果実及び葉における残留総放射能(TRR)の推移及びその抽出挙動の経時的推移を示す。何れの標識体を処理した植物においても、果実及び葉中の残留総放射能濃度は経時に漸減した。表 M-4-1 に示したとおり、処理後日数にかかわらず果実における残留総放射能の 36.36%～81.25% が表面洗浄画分に認められた。表面洗浄画分の放射能は経時に漸減したが、抽出性及び抽出残渣画分の増加は認められなかった。抽出残渣(非抽出画分)への放射能残留は何れの時点、何れの標識体の場合も

本資料に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。

0.002 $\mu\text{g eq./g}$ 以下と低く、抽出によりフルベンジアミド及びその代謝物は効率よく抽出可能であることが示された。

葉においては、及び抽出後の残渣中の残留濃度は最大で 0.299 $\mu\text{g eq./g}$ (散布 28 日後) に達したものの、その残留総放射能に対する割合は 10% 前後に止まり、抽出率は良好であると考えられた。また、果実及び葉の何れの試料においても、抽出過程における残留総放射能の回収率は 90.2% 以上であった。

表 M-4-1:りんごにおける放射能の濃度推移及び抽出挙動

標識体	画分	残留濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^A									
		果実					葉				
		処理後日数					処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
^{[¹⁴C]フルベンジアミド}	残留総放射能	0.016 (81.25)	0.017 (70.59)	0.018 (66.67)	0.018 (55.56)	0.011 (36.36)	4.508	4.206	2.970	2.839	1.443
	表面洗浄画分	0.013 (81.25)	0.012 (70.59)	0.012 (66.67)	0.010 (55.56)	0.004 (36.36)					
	抽出画分	0.003 (16.88)	0.005 (31.76)	0.005 (27.78)	0.007 (38.89)	0.004 (40.18)	4.291 (95.19)	3.423 (81.38)	2.503 (84.28)	2.323 (81.82)	0.991 (68.68)
	抽出画分						0.697 (15.46)	1.196 (28.44)	0.518 (17.44)	0.542 (19.09)	0.226 (15.66)
	抽出残渣	0.001 (6.25)	0.002 (11.76)	0.002 (11.11)	0.002 (11.11)	0.002 (18.18)	0.051 (1.13)	0.217 (5.16)	0.192 (6.47)	0.299 (10.53)	0.163 (11.30)
	合計 (回収率)	0.017 (104.4)	0.019 (114.1)	0.019 (105.6)	0.019 (105.6)	0.010 (94.7)	5.039 (111.78)	4.836 (114.98)	3.213 (108.18)	3.164 (111.45)	1.380 (95.63)
^{[¹⁴C]フルベンジアミド}	残留総放射能	0.043	0.024	0.021	0.017	0.010	4.452	4.279	4.801	3.425	1.643
	表面洗浄	0.030 (69.77)	0.014 (58.33)	0.013 (61.90)	0.008 (47.06)	0.004 (40.00)					
	抽出画分	0.009 (19.91)	0.007 (28.38)	0.005 (23.57)	0.006 (35.88)	0.004 (43.70)	4.146 (93.13)	3.502 (81.84)	3.481 (72.51)	2.841 (82.95)	1.288 (78.39)
	抽出画分						0.824 (18.51)	0.906 (21.17)	0.901 (18.77)	0.567 (16.55)	0.289 (17.59)
	抽出残渣	0.001 (2.33)	0.002 (8.33)	0.001 (4.76)	0.002 (11.76)	0.002 (20.00)	0.068 (1.53)	0.163 (3.81)	0.186 (3.87)	0.295 (8.61)	0.171 (10.41)
	合計 (回収率)	0.040 (92.0)	0.023 (95.0)	0.019 (90.2)	0.016 (94.7)	0.010 (103.7)	5.038 (113.16)	4.571 (106.82)	4.568 (95.15)	3.703 (108.12)	1.748 (106.39)

^A: ()内は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

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。

代謝 表 M-4-2 及び表 M-4-3 にそれぞれ、[^{14}C]及び[^{14}C]フルベ
ンジアミド処理りんごの果実及び葉に残留する代謝物の分析結果を示す。表に
示したとおり、何れの標識体処理でも果実における主たる代謝物は未変化のフ
ルベンジアミド (A) であり、残留放射能の大半を占めた。未変化のフルベンジア
ミド以外には、 程度の微量の
及び複数の未同定代謝物を検出した。

葉の場合も果実の場合と同様、主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド (A) で
あり、残留放射能の大半を占めた。また、葉の場合未変化のフルベンジアミド以
外に、主要代謝物として

等
が検出された。[^{14}C]フルベンジアミド処理区にのみ、
が最高で $\mu\text{g eq./g}$ 、また
が $\mu\text{g eq./g}$ 検出されたものの、それ以外には未
同定の代謝物を含め、検出された代謝物に標識体間による顕著な差を認めなか
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。

表 M-4-2: [-¹⁴C]フルベンジアミド処理りんごにおける代謝物分析結果

代謝物	記号	残留濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^A									
		果実 処理後日数					葉 処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
フルベンジアミド	A	0.015 (93.8)	0.016 (94.1)	0.014 (77.8)	0.013 (72.2)	0.006 (54.5)	4.763 (105.7)	4.191 (99.6)	2.358 (79.4)	2.087 (73.5)	0.763 (52.9)
その他 ^B											
非抽出画分		0.001 (6.3)	0.002 (11.8)	0.002 (11.1)	0.002 (11.1)	0.002 (18.2)	0.051 (1.1)	0.217 (5.2)	0.192 (6.5)	0.299 (10.5)	0.163 (11.3)
合計 ^C		0.016 (100.1)	0.018 (105.9)	0.016 (88.9)	0.017 (94.5)	0.010 (90.9)	5.038 (111.7)	4.844 (115.2)	3.282 (110.5)	3.156 (111.2)	1.413 (97.9)

-: 検出限界以下。

^A: ()内は残留総放射能に対する割合 (%).

^B:

^C: 報告書記載値をもとに申請者が計算。

本資料に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 M-4-3: [^{14}C]フルベンジアミド処理りんごにおける代謝物分析結果

代謝物	記号	残留濃度 ($\mu\text{g eq./g}$) ^A									
		果実 処理後日数					葉 処理後日数				
		0	7	14	28	56	0	7	14	28	56
		フルベンジアミド	A	0.035 (81.4)	0.018 (75.0)	0.014 (66.7)	0.009 (52.9)	0.005 (50.0)	4.611 (103.6)	4.024 (94.0)	3.695 (77.0)
その他 ^B											
非抽出画分		0.001 (2.3)	0.001 (4.2)	0.001 (4.8)	0.002 (11.8)	0.002 (20.0)	0.068 (1.5)	0.163 (3.8)	0.186 (3.9)	0.295 (8.6)	0.171 (10.4)
合計 ^C		0.038 (88.3)	0.019 (79.2)	0.016 (76.3)	0.014 (82.4)	0.007 (70.0)	5.040 (113.2)	4.570 (106.8)	4.569 (95.2)	3.707 (108.2)	1.745 (106.2)

^A: 検出限界以下。

^A: ()内は残留総放射能に対する割合 (%).

^B:

^C: 報告書記載値をもとに申請者が計算。

以上の結果より、りんごに処理された[^{14}C]フルベンジアミド及び[^{14}C]フルベンジアミド由来の残留総放射能濃度は、処理後時間の経過とともに漸減することが明らかとなった。また、果実中の残留総放射能は $0.043 \mu\text{g eq./g}$ 以下と低く、処理 56 日後においても 50.0 ~ 54.5% が未変化のフルベンジアミドによって占められていることが判明した。

葉中の主代謝物として未変化のフルベンジアミドに加え

及び

等が微

量ではあるものの検出された。

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。

りんごにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は

量の や の生成であった。微
試験結果には標識体間による差異はほとんど認められなかった。

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。

2) キャベツにおける代謝試験

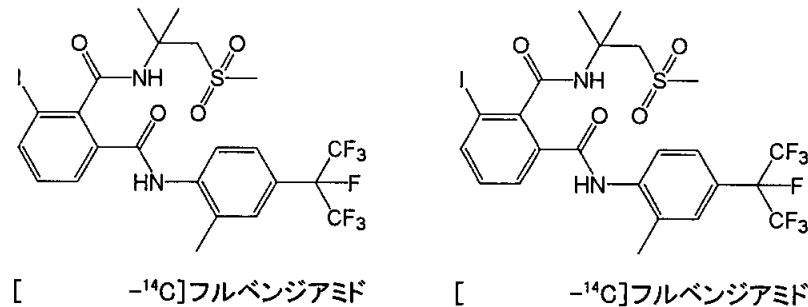
(資料 M-5)

試験機関： 日本農薬株

報告書作成年： 2002 年 [GLP 対応]

(2003 年修正)

供試標識化合物



化学名 : 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フルタルアミド

(以下 [^{14}C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フルタルアミド

(以下 [^{14}C]フルベンジアミド)

比放射能 : [^{14}C]フルベンジアミド;
[^{14}C]フルベンジアミド;

放射化学的純度 :

供試植物 : キャベツ(品種: YR-晴徳)

栽培 : プラスチック製ポット(10 L-容)に定植した播種後 12 週の個体を用いた。被験物質処理時の供試植物は結球開始期にあり、処理以降は放射性同位元素使用施設内の温室にて栽培を行なった。

方法 :

処理 : キャベツ 1 個体あたり 0.3 mg 相当の [^{14}C]フルベンジアミドあるいは [^{14}C]フルベンジアミドをアセトニトリル溶液として均一に葉面全体に塗布した。

【処理量の決定理由】

【標識位置の選択理由】

- 試料の採取 : 処理後 21 日(未成熟期)及び 42 日(成熟期)に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位毎に分割して採取した。処理後 42 日においては、植物体は収穫適期であった。
- 放射能の抽出 : 結球部及び外葉部試料の表面をアセトニトリルにて洗浄し表面洗浄画分を得た。表面洗浄後の試料は、により磨碎抽出した。外葉部試料については、さらににて抽出し、抽出液及び抽出残渣試料を得た。根部については、なんら抽出操作を施さず細切・均一化した。
- 放射能の分析 : 表面洗浄液、抽出液等の放射能は、その一部をシンチラントと混和し、液体シンチレーションカウンターにて定量した。根部試料及び抽出残渣試料の放射能は燃焼により $^{14}\text{CO}_2$ に変換した後に液体シンチレーションカウンターにて定量した。得られた放射能の総和を残留総放射能 (TRR) とした。
- 代謝物の分析 : 抽出液中の代謝物は二次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィー (TLC/RLG) で分別定量し、合成標準品とのクロマトグラフィーにより同定・確認した。一部の主要代謝物については、さらに放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフによる確認を行った。
- 結果 :
- 吸収及び移行 : 表 M-5-1 に [^{14}C]フルベンジアミド及び [^{14}C]フルベンジアミド処理キャベツにおける放射能の部位別分布の経時的推移を濃度及び処理放射能量に対する割合として示す。いずれの標識体を処理した植物体からも、試料採取時期を問わず、処理放射能が極めて定量的に回収されたことから、キャベツに処理されたフルベンジアミドはほとんど揮散等により失われることがないものと考えられた。また、放射能の殆ど全て(処理量の 100.89~108.04%)は外葉部(処理部位)から回収されており、結球部への移行は少なく、根部では殆ど放射能が検出されなかった。この結果から、植物体内においてフルベンジアミドは下方への移行性に極めて乏しいことも示唆された。結球部及び根部における放射能分布

本資料に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。

は、何れの標識体処理区の何れの時点においても処理放射能量の 0.07%以下と極めて低かったことから、以後の結果は外葉部についてのみ記載する。

表 M-5-1: キャベツにおける放射能の推移及び分布

部位	放射能濃度($\mu\text{g eq./g}$) ^A			
	[^{14}C]フルベンジアミド		[^{14}C]フルベンジアミド	
	処理後日数		処理後日数	
	21	42	21	42
結球部	0.0006 (0.05)	0.0004 (0.06)	0.0010 (0.07)	0.0001 (0.01)
外葉部	0.5926(101.00)	0.5940(100.89)	0.7013 (108.04)	0.6053 (107.76)
根部	0.0001 (< 0.01)	0.0001 (0.01)	-	-
回収率 (%)	101.05	100.96	108.11	107.77

^A: ()内は放射能の回収率(処理放射能量に対する割合%)

-: 検出限界以下

分布 : [^{14}C]フルベンジアミド及び [^{14}C]フルベンジアミド処理キャベツにおける放射能の抽出挙動を、フルベンジアミド換算濃度及び残留総放射能に対する割合として表 M-5-2 に示す。何れの標識体を処理した場合にも、試料採取時期を問わず表面洗浄画分に 76.96 ~ 81.54%と大半の放射能が回収された。また、放射能の 11.52 ~ 15.15%が抽出画分に認められ、非抽出画分の放射能は 5.72%以下と低かった。以上の結果から、抽出により、フルベンジアミド及びその代謝物は効率よく抽出可能であることが示された。

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 M-5-2: キャベツにおける放射能の抽出挙動

画分	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$ 及び %) ^A			
	[^{-14}C] フルベンジアミド		[^{-14}C] フルベンジアミド	
	処理後日数	処理後日数	21(未成熟期)	42(成熟期)
表面洗浄画分	0.4592 (77.45)	0.4798 (80.72)	0.5658 (80.63)	0.4933 (81.49)
抽出画分	0.0879 (14.83)	0.0753 (12.67)	0.0883 (12.59)	0.0700 (11.56)
抽出画分	0.0123 (2.07)	0.0119 (2.00)	0.0147 (2.09)	0.0122 (2.02)
非抽出画分	0.0331 (5.58)	0.0271 (4.56)	0.0324 (4.62)	0.0298 (4.92)
残留総放射能 ^B	0.5926 (99.95)	0.5940 (99.93)	0.7013 (99.94)	0.6053 (99.99)

^A: () 内は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値から申請者が算出。

^B: 残留総放射能(TRR)は各画分に認められた放射能の総和として申請者が算出。

代謝 : 外葉部における代謝物の分析結果を表 M-5-3 に示す。分析結果は表面洗浄、
抽出液、及び 抽出液の各画分の分析
結果の合計として表示した。また、結球部及び根部については、その放射能量が
極めて低かった(残留総放射能濃度として $0.001 \mu\text{g eq./g}$ 以下)ことから、代謝物
の分析に供試しなかった。フルベンジアミド処理キャベツ中の主要代謝物として、
未変化のフルベンジアミド(A)が最も著量検出され、試料採取時期及び標識位
置にかかわらず残留総放射能の 89.34%以上を占めた。未変化体について

、
、
及び が認められたものの、こ
れら代謝物は残留総放射能の %以下に過ぎなかった。その他に複数の未
同定代謝物が認められたものの最大でも残留総放射能の %、濃度として
 $\mu\text{g eq./g}$ 以下と極めて微量であったため、更なる同定作業は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-5-3: フルベンジアミド 処理キャベツ中代謝物分析

代謝物	記号	残留濃度(μg eq./g) ^A			
		[⁻¹⁴ C]フルベンジアミド		[⁻¹⁴ C]フルベンジアミド	
		処理後日数	処理後日数	21(未成熟期)	42(成熟期)
フルベンジアミド	A	0.5345 (90.15)	0.5380 (90.17)	0.6364 (90.69)	0.5408 (89.34)
その他 ^B					
非抽出画分		0.0331 (5.58)	0.0271 (4.56)	0.0324 (4.62)	0.0298 (4.92)
合計		0.5926 (99.95)	0.5940 (99.93)	0.7013 (99.94)	0.6053 (99.99)

^A: () 内は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値から申請者が計算。分析対象は外葉部試料の表面洗浄画分、抽出画分及び抽出画分。

^B: 未同定代謝物の総和。

以上の結果より、キャベツ表面に処理された[⁻¹⁴C]フルベンジアミド及び[⁻¹⁴C]フルベンジアミドは、成熟期においても主に外葉部に分布した。いずれの標識体処理においても結球(可食)部中の残留総放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として 0.0010 μg eq./g 以下であった。

外葉部試料中の主代謝物として未変化体に加え

、及びを検出したもの
の、濃度として μg eq./g 以下、残留総放射能の % 以下と極めて微量であった。

キャベツにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は

の生
成であった。標識体間の試験結果にはほとんど差が認められなかった。

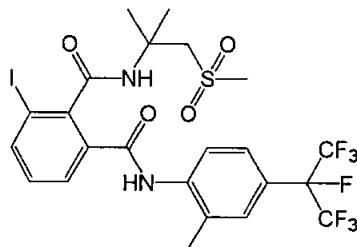
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) トマトにおける代謝試験

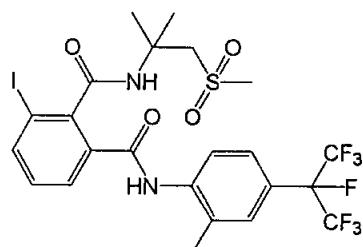
(資料 M-6)

試験機関: 日本農薬㈱
報告書作成年: 2002 年[GLP 対応]
(2003 年修正)

供試標識化合物 :



[^{14}C]フルベンジアミド



[^{14}C]フルベンジアミド

化学名 ; 3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-

(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド

(以下 [^{14}C]フルベンジアミド)

3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-

(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド

(以下 [^{14}C]フルベンジアミド)

比放射能 ; [^{14}C]フルベンジアミド;

[^{14}C]フルベンジアミド;

放射化学的純度 :

供試植物 : ミニトマト(品種: 千果)

栽培 ; プラスチック製ポット(10 L-容)に定植後 12 週のトマトを用いた。処理以降は放射性同位元素使用施設内の温室にて栽培を行なった。処理時において、未成熟の果実の着生が認められ、これらは試料採取時には成熟していた。

方法 :

処理 ; 果実の場合 1 枝あたり 0.125 mg の、葉の場合 1 枝あたり 0.80 mg 相当の
[^{14}C]あるいは[^{14}C]フルベンジアミドをアセトニトリル溶液として均一に塗布した。

【処理量の決定理由】

- 試料の採取 : 处理直後(0)、7日、14日及び28日後に放射能を処理した部位の果実及び葉を採取した。さらに処理28日後には、その他の部位全体(根部も含む)も採取した。
- 放射能の抽出 : 採取した果実及び葉試料の表面をアセトニトリルにて洗浄し表面洗浄画分を得た。表面洗浄後の試料は、により磨碎抽出した。果実試料から得た抽出残渣については、さらに及びにて抽出し、抽出液及び抽出残渣を得た。果実及び葉以外のその他部位については、抽出操作を行わなかった。
- 放射能の分析 : 抽出液等の液体試料の放射能は一部を直接シンチラントと混和し、液体シンチレーションカウンターにて定量した。その他部位及び抽出残渣試料中の放射能は燃焼法により¹⁴CO₂に変換した後に液体シンチレーションカウンターにて測定した。
- 代謝物の分析 : 表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は二次元薄層クロマトグラフィー/ラジオルミノグラフィー(TLC/RLG)で分別定量し、合成標準とのコクロマトグラフィーにより同定・確認した。一部の主要代謝物の同定はさらに放射性同位元素検出器を装備した高速液体クロマトグラフにより確認を行った。
- 結果 :
- 吸収・移行 : 表M-6-1に、[⁻¹⁴C]及び[⁻¹⁴C]フルベンジアミド処理トマト果実及び葉から回収した放射能の経時的推移を、処理放射能量に対する割合として示す。何れの標識体を処理した場合であっても、果実からの放射能の回収は緩やかに減少したが、葉からの回収はほぼ定量的であった。処理28日後の植物体の処理部位以外からは、総処理量の1.05~1.12%が回収されたに過ぎず、フルベンジアミド及びその代謝物は植物体内における移行性が極めて乏しいものと推察された。

表 M-6-1:トマトにおける放射能の推移

部位	放射能回収(各部位への処理量に対する割合 %)							
	[⁻¹⁴ C] フルベンジアミド				[⁻¹⁴ C] フルベンジアミド			
	処理後日数		処理後日数		0	7	14	28
果実	99.12	82.14	78.91	65.85	99.30	84.05	78.54	68.68
葉	106.20	100.93	98.54	89.89	99.93	100.92	99.09	93.52
その他の部位 ^A				1.12				1.05

^A: その他の部位での放射能回収量は果実及び葉への処理放射能量の合計に対する割合。

分布 ; [⁻¹⁴C] 及び [⁻¹⁴C] フルベンジアミド 処理トマトにおける放射能の抽出挙動を、フルベンジアミド当量濃度及び残留総放射能に対する割合として表 M-6-2 に示す。何れの標識体により処理された果実あるいは葉においても、放射能の多くは表面洗浄及び抽出画分に回収され、非抽出画分には殆ど放射能は認められなかった。また、表面洗浄画分の放射能の割合は経時に漸減し、替わって抽出画分に回収される放射能の割合が増加した。

代謝 ; [⁻¹⁴C] 及び [⁻¹⁴C] フルベンジアミド処理トマトに残留する代謝物の分析結果を表 M-6-3 に示す。分析結果は表面洗浄及び抽出液の各画分の分析結果の合計として表示した。フルベンジアミド処理トマト果実中の主要代謝物として、未変化のフルベンジアミド (A) が最も著量検出され、試料採取時期及び標識位置にかかわらず残留総放射能の 90% 以上を占めた。未変化体について、
、
及び
等が認められたものの、これら代謝物は残留総放射能の % 以下に過ぎなかつた。また、
は最高で $\mu\text{g eq./g}$ (TRR の %) が検出されたに過ぎなかつた。その他に未同定代謝物が認められたものの、極めて微量であったため、更なる同定作業を行わなかつた。何れの標識体により処理された果実あるいは葉においても、主たる代謝物は未変化のフルベンジアミド (A) 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。

表 M-6-2:トマトにおける放射能の分布及びその抽出挙動

標識体	画分	残留放射能濃度(μg eq./g) ^A							
		果実				葉			
		処理後日数				処理後日数			
		0	7	14	28	0	7	14	28
[⁻¹⁴ C]フルベンジアミド	表面洗浄画分	3.2263 (99.71)	2.3636 (98.68)	1.5910 (99.31)	1.2869 (97.43)	43.8454 (99.42)	37.8820 (98.29)	27.2254 (97.93)	15.6029 (94.39)
	抽出画分	0.0090 (0.28)	0.0316 (1.32)	0.0108 (0.67)	0.0315 (2.38)	0.2477 (0.56)	0.6329 (1.64)	0.5636 (2.03)	0.8784 (5.31)
	抽出画分	-	0.0001 (< 0.01)	0.0002 (0.01)	0.0016 (0.12)				
	抽出画分	0.0006 (0.02)	-	-	0.0001 (< 0.02)				
	非抽出画分	-	-	-	0.0006 (0.05)	0.0093 (0.02)	0.0278 (0.07)	0.0129 (0.05)	0.0491 (0.30)
	合計 ^B	3.2358 (100.00)	2.3953 (100.00)	1.6020 (100.00)	1.3208 (100.00)	44.1025 (100.00)	38.5427 (100.00)	27.8019 (100.00)	16.5304 (100.00)
[⁻¹⁴ C]フルベンジアミド	表面洗浄画分	3.3630 (99.64)	2.1410 (98.79)	1.4223 (97.93)	1.4488 (97.52)	45.0483 (99.28)	36.9754 (98.48)	26.6565 (98.65)	14.5950 (97.99)
	抽出画分	0.0118 (0.35)	0.0257 (1.19)	0.0171 (1.18)	0.0340 (2.29)	0.3192 (0.70)	0.5571 (1.48)	0.3513 (1.30)	0.2796 (1.88)
	抽出画分	-	0.0006 (0.02)	-	0.0019 (0.13)				
	抽出画分	0.0002 (0.01)	-	-	0.0003 (0.02)				
	非抽出画分	-	-	0.0129 (0.89)	0.0006 (0.04)	0.0083 (0.02)	0.0145 (0.04)	0.0133 (0.05)	0.0199 (0.13)
	合計 ^B	3.3750 (100.00)	2.1673 (100.00)	1.4523 (100.00)	1.4856 (100.00)	45.3758 (100.00)	37.5470 (100.00)	27.0210 (100.0)	14.8944 (100.00)

-: 検出せず。

^A: ()内数値は残留総放射能量に対する割合(%)、報告書記載値から申請者が計算。

^B: 全ての画分の合計を残留総放射能量とした。

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 M-6-3: トマト中の代謝物の分析

標識体	代謝物	記号	残留濃度(μg eq./g) ^A							
			果実				葉			
			処理後日数				処理後日数			
			0	7	14	28	0	7	14	28
[- ¹⁴ C] フル ベンジアミ ド	フルベン ジアミド	A	3.2179 (99.45)	2.3710 (98.98)	1.5838 (98.86)	1.2708 (96.21)	43.6896 (99.06)	37.4898 (97.27)	26.7253 (96.13)	15.0282 (90.91)
	その他 ^B									
[- ¹⁴ C] フル ベンジアミ ド	非抽出画分	A	-	-	-	0.0006 (0.05)	0.0093 (0.02)	0.0278 (0.07)	0.0129 (0.05)	0.0491 (0.30)
	合計		3.2358 (100.00)	2.3953 (100.00)	1.6020 (100.00)	1.3208 (100.00)	44.1025 (100.00)	38.5427 (100.00)	27.8019 (100.00)	16.5304 (100.00)
	フルベン ジアミド		3.3592 (99.53)	2.1472 (99.07)	1.4200 (97.78)	1.4349 (96.59)	44.9870 (99.14)	36.6123 (97.51)	26.2703 (97.22)	14.1840 (95.23)
	その他 ^B									
[- ¹⁴ C] フル ベンジアミ ド	非抽出画分	A	-	-	0.0129 (0.89)	0.0006 (0.04)	0.0083 (0.02)	0.0145 (0.04)	0.0133 (0.05)	0.0199 (0.13)
	合計		3.3750 (100.00)	2.1673 (100.00)	1.4523 (100.00)	1.4856 (100.00)	45.3758 (100.00)	37.5470 (100.00)	27.0210 (100.00)	14.8944 (100.00)

-: 検出限界以下。

^A: ()内数値は残留総放射能に対する割合(%)、報告書記載値をもとに申請者が計算。分析対象は表面洗浄画分及び抽出画分。

^B: 表面洗浄画分及び抽出画分、抽出画分に検出された未同定代謝物及び分析に供しなかった抽出画分の放射能の合計。

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。

以上の結果より、トマトに処理された[^{14}C]フルベンジアミド及び[^{14}C]フルベンジアミドは、収穫期においても主に処理部位に分布し、その移行性は低いことが明らかとなった。

果実及び葉試料中ともに、主代謝物として未変化のフルベンジアミドに加え

及び

を検出したものの、微量であった。

トマトにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は

の生成であった。標識体間の試験結果にはほとんど差異が認められず、

は $\mu\text{g eq./g (TRR の \%)} \leq 1$ 以下が

検出されたのみであった。

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。

〈植物における代謝経路〉

植物における代謝経路