

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
綿実	0.9	0.19	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
くり	0.06	● 0.06	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.06	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.06	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クルミ	0.06	● 0.06	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	40	2.09	120.0	6.3	56.0	2.9	140.0	7.3	172.0	9.0
その他のハーブ	5	1.83	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2
計			652.0	195.6	307.4	92.1	584.7	169.2	692.9	187.9
ADI比 (%)			72.0	21.6	114.4	34.3	61.9	17.9	75.2	20.4

TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI：推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成16年 9月 7日 農薬登録申請
平成17年 3月17日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（新規：だいず、キャベツ、もも等）
平成17年 3月31日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年10月26日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年 2月27日 残留農薬基準告示
平成19年 2月27日 初回農薬登録
平成19年10月19日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：なし、おうとう、きゅうり等）
平成19年11月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 1月31日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成21年 6月 4日 残留農薬基準告示
平成21年 6月 8日 インポートトレランス設定の申請（とうもろこし、かぼちゃ等）
平成21年 8月21日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）
平成21年10月27日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 7月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年 2月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 2月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝 埼玉衛生研究所食品部門専門研究員
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授

松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授
(○：部会長)

答申 (案)

フルベンジアミド

食品名	残留基準値
	ppm
とうもろこし	0.02
大豆	0.3
ばれいしよ	0.05
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05
かんしよ	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.1
だいこん類(ラディッシュを含む。)	10
はくさい	5
キャベツ	3
カリフラワー	0.6
ブロッコリー	5
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15
ねぎ(リーキを含む。)	3
アスパラガス	1
セロリ	5
トマト	1
ピーマン	3
なす	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.2
すいか	0.05
メロン類果実	0.02
えだまめ	5
りんご	1
日本なし	1
西洋なし	1
もも	0.05
ネクタリン	1
あんず(アプリコットを含む。)	2
すもも(プルーンを含む。)	2
おうとう(チェリーを含む。)	2
いちご	2
ぶどう	2
かき	0.3
綿実	0.9
くり	0.06
ペカン	0.06
アーモンド	0.06
くるみ	0.06
茶	40
その他のハーブ ^{注1)}	5

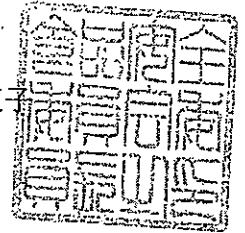
注1)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府食第 566 号
平成 22 年 7 月 22 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 21 年 10 月 27 日付け厚生労働省発食安 1027 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルベンジアミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルベンジアミドの一日摂取許容量を 0.017 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルベンジアミド

(第3版)

2010年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1)ラット(単回経口投与).....	10
(2)ラット(反復経口投与).....	14
2. 植物体内運命試験.....	16
(1)りんご.....	16
(2)キャベツ.....	17
(3)トマト.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1)好氣的土壌中運命試験.....	19
(2)土壌表面光分解試験.....	19
(3)土壌吸脱着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1)加水分解試験.....	20
(2)水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物等残留試験.....	21
(1)作物残留試験.....	21
(2)後作物残留試験.....	22
(3)推定摂取量.....	22
8. 一般薬理試験.....	22
9. 急性毒性試験.....	23

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
11. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	27
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	29
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	30
13. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 1世代繁殖試験(ラット)〈追加試験〉	33
(3) 発生毒性試験(ラット)	35
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	36
(5) 発達神経毒性試験(ラット)	36
14. 遺伝毒性試験	37
15. その他の試験	37
(1) ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響	37
(2) <i>in vitro</i> におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素type1に対する影響	38
(3) 1世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査	38
(4) 肝ミクロソーム画分による <i>in vitro</i> 代謝試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1:代謝物/分解物略称	43
・別紙2:検査値等略称	44
・別紙3:作物残留試験成績(国内)	45
・別紙4:作物残留試験成績(海外)	49
・別紙5:後作物残留試験成績	53
・別紙6:推定摂取量	54
・参照	55

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2005年 3月 17日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：だいず、キャベツ、もも等）
- 2005年 3月 31日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0331001号）
- 2005年 4月 1日 関係書類の接受（参照1～40）
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 6月 15日 第31回農薬専門調査会
- 2005年 12月 12日 追加資料受理（参照41）
- 2006年 1月 11日 第40回農薬専門調査会
- 2006年 4月 3日 追加資料受理（参照42）
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006年 8月 28日 第2回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（報告）
- 2006年 9月 7日 より2006年10月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 10月 23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 10月 26日 第165回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2007年 2月 27日 残留農薬基準告示（参照43）
- 2007年 2月 27日 初回農薬登録

—第2版関係—

- 2007年 10月 19日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（なし、おうとう、きゅうり等）
- 2007年 11月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1109009号）
- 2007年 11月 12日 関係書類の接受（参照44～45）
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 18日 第34回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 1月 29日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 31日 第224回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

—第3版関係—

- 2009年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし、かぼちゃ等）
- 2009年 8月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）
- 2009年 10月 27日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1027第4号）、関係書類の接受（参照46～50）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 20日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 7月 22日 第341回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
白井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

三枝順三

布柴達男

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

要 約

ヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である「フルベンジアミド」(CAS No.272451-65-7) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご、キャベツ及びトマト)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、フルベンジアミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝細胞脂肪化等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の1.70 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルベンジアミド

英名：flubendiamide (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-ヨード-*N*²-(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

英名：3-iodo-*N*²-(2-mesyl-1,1-dimethylethyl)-*N*{4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-*o*-tolyl}phthalamide

CAS (No. 272451-65-7)

和名：*N*²[1,1-ジメチル-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-ヨード-*N*²{2-メチル-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]フェニル}-1,2-ベンゼンジカルボキサミド

英名：*N*²[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-*N*²{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}-1,2-benzenedicarboxamide

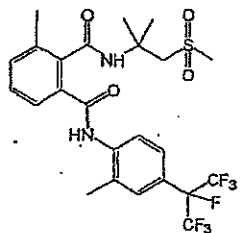
4. 分子式

C₂₃H₂₂F₇IN₂O₄S

5. 分子量

682.39

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルベンジアミドは、1998年に日本農薬株式会社により開発されたヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である。本剤は、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに作用し、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示す。

我が国では2007年2月27日に初回農薬登録され、欧州及び米国を始めとする諸外国においても登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）及びインポートトレランス設定の要請（とうもろこし、かぼちゃ等）がされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フルベンジアミドのフタル酸環を ^{14}C で標識したもの (以下「[pht- ^{14}C]フルベンジアミド」という) 及びアニリン環を ^{14}C で標識したもの (以下「[ani- ^{14}C]フルベンジアミド」という) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフルベンジアミドに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット (単回経口投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht- ^{14}C]フルベンジアミドを 2 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という) 又は 200 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

フルベンジアミドの吸収は比較的緩やかであった。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、雌において若干緩やかな減衰が認められた。また、全血中濃度と血漿中濃度の差は時間が経つにつれて小さくなっていったことから、フルベンジアミドは血球中に若干分布することが考えられた。

雌雄とも高用量群では、低用量群の数倍の C_{\max} が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収はほとんど飽和しているものと考えられた。(参照 2)

表 1 全血及び血漿中放射能濃度推移

投与量		2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
		雄		雌		雄		雌	
性別		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	投与 1 時間後	0.056	0.083	0.063	0.092	0.3	<0.1	0.3	<0.1
	投与 6 時間後	0.167	0.218	0.142	0.196	0.4	0.4	0.5	0.3
	投与 12 時間後	0.182	0.233	0.126	0.171	0.4	0.5	0.4	0.4
	投与 48 時間後	0.027	0.016	0.055	0.066	0.5	<0.1	0.5	<0.1
T_{\max} (時間)		12	12	6	6	48	12	6-48	12
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)		0.182	0.233	0.142	0.196	0.5	0.5	0.5	0.4
$T_{1/2}$ (時間)		28.7	12.6	41.1	37.6	NA	NA	NA	NA

NA: データポイント数不足のため算出せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] における、投与後 48 時間の胆汁及び尿中に排泄された放射能並びに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で 23.5%、雌で 34.1%と推定された。(参照 4)

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量若しくは高用量又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 9 時間後では、吸収部位である消化管 (胃、小腸及び大腸)、肝臓、腎臓、副腎、脂肪等に比較的高濃度の分布が認められた。投与 168 時間後では、すべての臓器及び組織中放射能濃度は、定量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ないことが示唆された。(参照 2)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	投与 9 時間後	投与 168 時間後
2 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	肝臓(2.42)、副腎(1.90)、白色脂肪(1.42)、大腸(1.26)、腎臓(1.07)、小腸(0.951)、骨髓(0.679)、心臓(0.676)、唾液腺(0.606)、膵臓(0.603)、肺(0.584)、胃(0.568)、甲状腺(0.566)、脾臓(0.409)、胸腺(0.376)、筋肉(0.319)、下垂体(0.290)、その他(0.28 未満)	肝臓(0.031)、白色脂肪(0.009)、副腎(0.007)、腎臓(0.005)、その他(0.005 未満)
		雌	大腸(0.857)、肝臓(0.657)、白色脂肪(0.536)、副腎(0.463)、小腸(0.227)、胃(0.188)、唾液腺(0.182)、腎臓(0.178)、膵臓(0.159)、骨髓(0.157)、卵巣(0.155)、甲状腺(0.150)、心臓(0.143)、肺(0.136)、子宮(0.123)、脾臓(0.114)、胸腺(0.097)、下垂体(0.090)、膀胱(0.072)、筋肉(0.070)、その他(0.03 未満)	肝臓(0.407)、白色脂肪(0.331)、副腎(0.137)、骨髓(0.105)、小腸(0.067)、卵巣(0.062)、膵臓(0.060)、腎臓(0.059)、唾液腺(0.057)、大腸(0.052)、胃(0.045)、甲状腺(0.038)、肺(0.039)、心臓(0.037)、胸腺(0.033)、子宮(0.033)、脾臓(0.030)、膀胱(0.026)、筋肉(0.023)、下垂体(0.020)、その他(0.01 未満)
	[ani- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄		肝臓(0.016)、腎臓(0.006)、膀胱(0.006)、白色脂肪(0.006)、その他(0.004 未満)
		雌		肝臓(0.555)、白色脂肪(0.440)、副腎(0.208)、骨髓(0.169)、小腸(0.098)、卵巣(0.089)、膵臓(0.085)、唾液腺(0.083)、甲状腺(0.082)、腎臓(0.074)、大腸

				(0.066)、胃(0.064)、心臓(0.055)、子宮(0.053)、肺(0.052)、下垂体(0.045)、脾臓(0.045)、胸腺(0.044)、膀胱(0.033)、その他(0.02未満)
200 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	大腸(60.2)、胃(28.1)、小腸(7.9)、下垂体(3.1)、白色脂肪(2.6)、副腎(2.4)、肝臓(2.2)、甲状腺(1.4)、腎臓(1.1)、唾液腺(1.1)、骨髄(0.9)、胸腺(0.8)、精巣(0.8)、前立腺(0.8)、心臓(0.7)、肺(0.6)、脾臓(0.6)、膵臓(0.6)、その他(0.6未満)	肝臓(0.1)、白色脂肪(0.1)、その他(定量限界未満)
		雌	大腸(103)、胃(12.5)、白色脂肪(4.8)、小腸(4.2)、肝臓(3.8)、副腎(3.4)、子宮(3.2)、甲状腺(2.5)、唾液腺(2.4)、膵臓(1.5)、骨髄(1.5)、腎臓(1.3)、心臓(1.0)、肺(1.0)、脾臓(1.0)、胸腺(0.9)、卵巣(0.9)、筋肉(0.6)、膀胱(0.5)、その他(0.5未満)	骨髄(0.5)、白色脂肪(0.4)、肝臓(0.3)、唾液腺(0.2)、膵臓(0.2)、腎臓(0.1)、胃(0.1)、小腸(0.1)、大腸(0.1)、その他(定量限界未満)

/: 試料採取せず

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] で得られた投与後 72 時間 (低用量) 又は投与後 24 時間 (高用量) の尿及び糞、並びに胆汁排泄試験 [1. (1)④ b.] で得られた投与後 48 時間の胆汁、糞及び消化管内容物を試料とした代謝試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物は表 3 に示されている。

ラットにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、トルイジン環 2 位メチル基の酸化、チオアルキルアミン部分のメチル基の酸化であると推定された。さらに、これらの代謝物は、グルクロン酸及びグルタチオン抱合の経路により代謝が進行すると考えられた。(参照 2~4)

表3 尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物 (%TAR)

投与量	標識体	性別	試料	フルベンジアミド	代謝物
2 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.01	E(0.5)、H(0.03)、F(0.01)、その他(0.9 未満)
			糞	15.4	E(37.3)、H(16.4)、F(0.4)、その他(4 未 満)
		雌	尿	0.09	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他 (0.08 未満)
			糞	65.8	E(5.4)、H(<0.01)、F(<0.01)、その他(5 未満)
	[ani- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.04	E(0.4)、H(0.05)、F(0.03)、その他(0.8 未満)
			糞	30.4	E(30.8)、H(14.9)、F(0.3)、その他(4 未 満)
		雌	尿	0.21	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他 (0.11 未満)
			糞	65.7	E(5.7)、H(0.1)、F(<0.01)、その他(5 未 満)
	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	胆汁	—	E(1.3)、H(2.3)、G(1.8)、R(0.3)、その他 (1.5 未満)
			糞	12.0	E(0.6)
			消化管 内容物	56.3	E(3.4)、その他(0.2 未満)
		雌	胆汁	—	E(0.1)、G(0.2)、R(0.2)
糞			10.7	E(0.1)	
消化管 内容物			49.7	E(0.6)	
200 mg/kg 体重	[pht- ¹⁴ C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.04	E(0.01)、その他(0.02 未満)
			糞	89.1	F(0.3)、E(0.2)、その他(0.3 未満)
		雌	尿	<0.01	E(<0.01)、その他(0.04 未満)
			糞	97.8	F(0.3)、E(<0.01)、その他(0.4 未満)

—：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量若しくは高用量又は [ani-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。(参照 2)

表4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pht- ¹⁴ C]フルベンジアミド								[ani- ¹⁴ C]フルベンジアミド			
	2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	1.3	77.0	0.2	58.2	0.1	89.9	0.1	98.5	1.2	79.0	0.3	54.5
投与後 168 時間	1.8	96.2	0.6	91.4	0.5	93.6	0.6	99.6	1.7	93.6	1.1	91.5

注) 投与後 168 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (雄 3 匹、雌 6 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。(参照 4)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.8	0.2
糞	12.8	11.0

(2) ラット (反復経口投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 6 に示されている。

血中濃度の消失推移は単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ放射能濃度の消失が遅い傾向が認められた。(参照 3)

表6 全血及び血漿中放射能濃度推移 (µg/g)

投与量	2 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	血液	血漿	血液	血漿
最終投与 9 時間後	0.157	0.173	0.135	0.168
最終投与 24 時間後	0.094	0.089	0.108	0.137
最終投与 168 時間後	0.009	—	0.028	0.034

— : 検出されず

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-¹⁴C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

最終投与 168 時間後における主要組織の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

特異的にフルベンジアミド又はその代謝物が残留する臓器及び組織は認められず、反復投与においても、フルベンジアミド及び代謝物には蓄積性がないことが示された。(参照 3)

表 7 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	最終投与 168 時間後
			2 mg/kg 体重
		雌	白色脂肪(1.71)、肝臓(1.64)、副腎(0.603)、骨髓(0.457)、小腸(0.317)、膵臓(0.273)、腎臓(0.248)、唾液腺(0.241)、卵巣(0.230)、胃(0.215)、大腸(0.211)、甲状腺(0.198)、肺(0.194)、心臓(0.188)、胸腺(0.152)、脾臓(0.151)、骨(0.107)、子宮(0.105)、膀胱(0.100)、下垂体(0.098)、筋肉(0.082)、血漿(0.034)、その他(0.028 以下)

③ 代謝

[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを用いた尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④ a.] で得られた最終投与後 72 時間の尿及び糞を試料とした代謝試験が実施された。

糞中においては親化合物が 82.2~91.3% TAR を占め、他に主要代謝物として E が 2.2~7.2% TAR、H が <0.01~2.8% TAR 認められた。その他に未同定代謝物が検出されたが、1% TAR 未満と微量であった。尿中には 0.2~0.5% TAR しか排泄されず、親化合物及び E が検出された。(参照 2~4)