

目次

目次	- 1 -
<審議の経緯>	- 3 -
<食品安全委員会委員名簿>	- 3 -
<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>	- 4 -
要約	- 5 -
I. 評価対象農薬の概要	- 6 -
1. 用途	- 6 -
2. 有効成分の一般名	- 6 -
3. 化学名	- 6 -
4. 分子式	- 6 -
5. 分子量	- 6 -
6. 構造式	- 6 -
7. 開発の経緯	- 6 -
II. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態(ラット)	- 7 -
(2) 排泄	- 7 -
(3) 胆汁排泄①	- 8 -
(4) 胆汁排泄②	- 8 -
(5) 体内分布(単回投与)	- 9 -
(6) 代謝物同定・定量	- 10 -
(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝	- 12 -
(8) 薬物動態(マウス)	- 13 -
2. 植物体内運命試験	- 13 -
(1) ひめりんご	- 13 -
(2) なす	- 14 -
(3) キャベツ	- 15 -
3. 土壌中運命試験	- 16 -
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	- 16 -
(2) 土壌表面における光分解	- 17 -
(3) 土壌吸着試験	- 17 -
4. 水中運命試験	- 17 -
(1) 加水分解試験(非標識体)	- 17 -
(2) 加水分解試験(標識体)	- 17 -
(3) 水中光分解運命試験(非標識体)	- 18 -
(4) 水中光分解運命試験(緩衝液)	- 18 -
(5) 水中光分解運命試験(自然水)	- 18 -
5. 土壌残留試験	- 19 -
6. 作物残留試験	- 19 -

7. 一般薬理試験	- 20 -
8. 急性毒性試験	- 21 -
(1) 急性毒性試験	- 21 -
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	- 21 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 22 -
10. 亜急性毒性試験	- 22 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 22 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	- 24 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 25 -
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	- 26 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 26 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 26 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 27 -
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	- 28 -
(4) 1年間慢性神経毒性試験(ラット)	- 29 -
13. 生殖発生毒性試験	- 31 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 31 -
(2) 2世代繁殖試験(ラット): 検討試験	- 32 -
(3) 発生毒性試験(ラット)	- 33 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	- 33 -
13. 遺伝毒性試験	- 34 -
14. その他の試験-神経毒性試験(回復性)(マウス)	- 35 -
III. 総合評価	- 37 -
<別紙1: 代謝物/分解物等略称>	- 41 -
<別紙2: 検査値等略称>	- 42 -
<別紙3: 作物残留試験成績>	- 43 -
<別紙4: 推定摂取量>	- 50 -
<参照>	- 52 -

<審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 初回農薬登録
- 2005年 9月 22日 農林水産省から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(適用拡大：いちご、とうがらし類)
- 2005年 10月 4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1004002号)、同接受(参照1~58)
- 2005年 10月 6日 食品安全委員会第114回会合(要請事項説明)(参照59)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照60)
- 2006年 3月 1日 農薬専門調査会第42回会合(参照61)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0718029号)、同接受(参照62)
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第153回会合(要請事項説明)(参照63)
- 2007年 3月 15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(適用拡大：かぶ、さやえんどう等)
- 2007年 3月 22日 追加資料受理(参照64、65)
- 2007年 6月 6日 農薬専門調査会総合評価第一部会第12回会合(参照66)
- 2007年 7月 4日 農薬専門調査会幹事会第22回会合(参照67)
- 2007年 8月 9日 食品安全委員会第202回会合(報告)
- 2007年 8月 9日 より9月7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 9月 25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
- 2007年 9月 27日 食品安全委員会第208回会合(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)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* 2007年2月1日から

** 2007年4月1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

(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
臼井健二	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	

(2007年4月1日から)

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

* 2007年4月11日から

** 2007年4月25日から

*** 2007年6月30日まで

**** 2007年7月1日から

要 約

ピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である「クロルフェナピル」(IUPAC: 4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチルピロール-3-カルボニトリル)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(ひめりんご、なす及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた1年間慢性神経毒性試験の2.6 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤(殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：クロルフェナピル

英名：chlorfenapyr(ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチル
ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluoromethyl
pyrrole-3-carbonitrile

CAS (No. 122453-73-0)

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロ
メチル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoro
methyl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

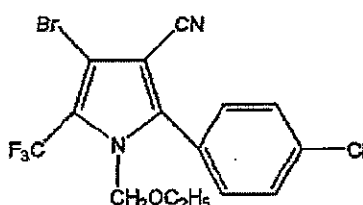
4. 分子式

$C_{15}H_{11}BrClF_3N_2O$

5. 分子量

407.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルフェナピルは、1998年にアメリカンサイアナミッド社(現 BASF 社)により開発されたピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である。2002年に三菱化学株式会社が我が国における開発と販売の独占実施権を取得している。

三菱化学株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(いちご、とうがらし類、かぶ、さやえんどう等)がなされ、参照 1~57、64、65 の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験(II.1~4)は、クロルフェナピルのピロール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものの(pyr- ^{14}C -クロルフェナピル)及びフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの(phe- ^{14}C -クロルフェナピル)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合はクロルフェナピルに換算した。代謝物/分解物等略称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) 薬物動態(ラット)

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 1 に示されている。

血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雌雄とも 8~12 時間後に最高濃度(C_{\max})に達した。その後、明確な二相性を示すことなく減少し、168 時間後には C_{\max} の 7~14% まで低下した。消失半減期($T_{1/2}$)は、43~58 時間であった。投与 168 時間後までの血中薬物濃度曲線下面積(AUC)はほぼ投与量に比例して増加し、高用量群では低用量群での結果の 9.6~10 倍であった。(参照 2)

表 1 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	8	8	8	12
C_{\max} (mg/L)	0.942	1.08	13.5	10.4
$T_{1/2}$ (hr)	55.3	57.3	43.1	54.4

注)4 動物の平均。

(2) 排泄

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与した排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。糞中への排泄率は高用量投与群において僅かに高まる傾向が認められた。尿中排泄率には僅かに雌雄間差が認められ、雄において雌の約 1.5 倍の排泄率であった。体内残留は高用量群においては総投与放射能(TAR)の 2.2~2.5% であった。低用量群では約 2 倍の 4.2~4.7% TAR であった。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重				20 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
pyr- ¹⁴ C-クロルフェナピル	15.5	74.8	9.6	81.5	11.2	83.3	8.1	84.8

* : ケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁排泄①

SD ラット(胆管カニューレション処理)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 24 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 24 時間の胆汁、尿(ケージ洗浄液を含む)及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 24 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 3.0~7.5 倍に達し、消化管より吸収された放射能の主要排泄経路は胆汁中であることが示された。胆汁、尿中への排泄率の和は尿・糞中排泄試験における尿中排泄率を大きく上回っていることから、尿・糞中排泄試験における糞中放射能の一部は胆汁を介して消化管内に排泄された放射能に由来するものと考えられた。(参照 2)

表 3 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	糞
2	雄	30.1	4.0	9.7
	雌	24.1	4.8	2.3
20	雄	17.4	5.5	18.8
	雌	19.9	4.4	10.8

* : ケージ洗浄液を含む。

(4) 胆汁排泄②

SD ラット(胆管カニューレション処理)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 2.6~5.9 倍に達し、投与後 24 時間の試験[1.(3)]と同様に、消化管より吸収され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。胆汁中代謝物の組成は投与 24 時間後

以降も顕著に変化する傾向は認められなかった。胆汁中代謝物は代謝物同定試験(後述の 1.(6))とほぼ同様なパターンを示し、主要代謝物は極性化合物(K の抱合体)であり、その他に L、K、J 及び B が検出され、親化合物は検出されなかった。(参照 4)

表 4 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
2	雄	44.0	7.5	32.6
	雌 ²⁾	37.4	7.1	15.1
20	雄	18.8	7.2	58.6
	雌	25.8	5.5	31.7

1) : ケージ洗浄液を含む。2) : 3 動物の平均。他は 4 動物の平均。

(5) 体内分布(単回投与)

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロロフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

低用量及び高用量の単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

吸収された放射能は、種々の組織に分布し、脂肪組織中に最も高濃度に分布した。肝臓、腎臓、副腎等においても投与後初期の段階において血漿中濃度よりも高濃度に分布する傾向が認められた。消化管を除く組織の放射能の合計は投与 8 時間後において最も高く、低用量群では 35~36%TAR、高用量群で 29~39%TAR であった。最高濃度に達した後の減衰は血漿中濃度の減衰にほぼ比例して速やかであり、脂肪組織においては投与 168 時間後に最高濃度の 1/10 以下にまで低下した。投与 168 時間後における消化管を除く組織の放射能の合計は低用量群で 3.1~4.1%TAR、高用量群で 1.5~2.0%TAR まで低下しており、残留傾向は認められなかった。投与 168 時間後における体内に残存する放射能の多くは、脂肪組織の他、皮膚、筋肉等の全身にわたる組織に分布しており、特定の組織に高濃度に残存している傾向は認められなかった。(参照 2)

表 5 主要組織の残留放射能濃度(µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
2 mg/kg 体重	雄	脂肪(5.81)、褐色脂肪(4.54)、血漿(1.88)、肝臓(1.86)、血液(1.06)、リンパ節(1.00)	脂肪(0.37)、血漿(0.21)、肝臓(0.19)、血液(0.12)、その他(0.10 未満)
	雌	褐色脂肪(6.27)、脂肪(4.96)、肝臓(1.82)、血漿(1.63)、リンパ節	脂肪(0.64)、血漿(0.23)、肝臓(0.20)、血液(0.14)、褐色脂肪

		(1.20)、甲状腺(0.98)、血液(0.93)	(0.11)、その他(0.10 未満)
20 mg/kg 体重	雄	脂肪(55.0)、褐色脂肪(43.7)、肝臓(11.6)、血漿(9.47)、リンパ節(7.66)、皮膚(5.46)、血液(5.34)、副腎(4.75)	血漿(1.13)、肝臓(1.06)、血液(0.71)、脂肪(0.64)、腎臓(0.45)、その他(0.40 未満)
	雌	褐色脂肪(66.5)、脂肪(50.2)、肝臓(19.9)、血漿(15.0)、リンパ節(11.4)、副腎(10.9)、皮膚(9.94)、卵巣(8.65)、血液(8.51)、甲状腺(8.20)、腎臓(8.20)	脂肪(2.02)、血漿(1.14)、肝臓(1.03)、血液(0.72)、腎臓(0.45)、褐色脂肪(0.41)、その他(0.40 未満)

1) : 雌雄とも投与 8 時間後。 2) : 雌雄とも投与 168 時間後。

(6) 代謝物同定・定量

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロロフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁試料中のクロロフェナピルの代謝物の同定・定量試験が実施された。

糞及び尿中における代謝物は表 6 に、胆汁及び糞中における代謝物は表 7 に示されている。

代謝物は尿中に 11 種、糞中に 25 種(内 1 種はクロロフェナピル未変化体)、胆汁中に 17 種が検出された。これらのうち 5 種がクロロフェナピル未変化体、B、D、F 及び K と同定された。クロロフェナピル未変化体、D 及び F は糞中のみに検出された。B は糞及び胆汁中に、K は尿、糞及び胆汁中に検出された。これらの他に、尿中で I が検出され、尿及び胆汁中で J、尿、糞及び胆汁中で L の構造が推定された。

尿及び糞中に共通して検出された K が主要な代謝物であったが、非常に多数の代謝物が生成したため、各々の含有率は低く、最大でも 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。代謝物の多くは 1%TAR 以下の微量代謝物であった。尿及び糞中の未同定極性代謝物(U-2~4、F-2~6 等)は、β-グルクロニダーゼ及びサルファターゼ処理によっては全く変化を受けなかった。これらの尿及び糞中極性代謝物は、胆汁中代謝物の腸肝循環を経た変化が成因と考えられることから、K の他の抱合体あるいは K がさらに変化を受けた代謝物の抱合体であると推察された。

表 6 糞及び尿中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロロフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	糞	17.0	B(1.6)、D(0.5)、F(0.3)、K(3.8)、L(1.4)、未同定 F-2、3、4、5、6*(13.8)
		尿	—	I(0.6)、J(0.1)、K(2.7)、L(1.1)、未同定 U-2、3、4*(4.4)
	雌	糞	23.1	B(1.4)、D(0.4)、F(0.6)、K(3.1)、L(2.5)、未同定 F-2、3、4、5、6*(11.8)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.8)、L(0.8)、未同定 U-2、3、4*(2.2)

20 mg/kg 体重	雄	糞	35.2	B(0.9)、D(0.7)、F(0.3)、K(2.8)、L(2.2)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(10.0)
		尿	—	I(0.4)、J(0.1)、K(2.3)、L(0.8)、 未同定 U-2、3、4*(3.7)
	雌	糞	33.0	B(1.1)、D(0.6)、F(0.3)、K(2.5)、L(2.4)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(8.5)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.7)、L(0.6)、 未同定 U-2、3、4*(1.9)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

胆汁中の主要代謝物は極性代謝物(B-2~B-6)であった。これらの代謝物は、 β -グルクロニダーゼあるいはサルファターゼによる処理を行っても変化を受けないが、塩酸処理により主に K を生成することから、グルクロナイド、サルフェート以外の K の何らかの抱合体であると推定された。糞中にはこれらに相当する代謝物が検出されないことから、消化管内で変化を受けるか、あるいは腸肝循環によりさらに代謝されることが示唆された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物の同定及び定量結果より、以下のようなクロルフェナピルの体内動態が示唆された。即ち、クロルフェナピルの主要代謝経路は K を生成する経路であり、中間代謝物として *N*-アルキル基が脱離した F を経由し、ピロール環 4 位が変換を受ける経路と推定された。その他の代謝経路として、脱ハロゲン化、*N*-アルキル基末端の酸化等も見い出された。代謝物はいずれもピロール環、フェニル環の双方を保持しており、代謝過程において両環間の結合が開裂する可能性のないことが示された。また、これらの体内動態に顕著な雌雄差は認められなかった。(参照 3)

表 7 胆汁及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.2)、J(0.5)、K(1.5)、L(1.2)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(20.7)
		糞	8.9	D(<0.1)、F(0.2)、K(0.1)
	雌	胆汁	—	B(<0.1)、J(0.4)、K(1.4)、L(0.8)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(16.9)
		糞	2.1	D(<0.1)、F(0.1)、K(0.1)
20 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.1)、J(0.6)、K(0.8)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(12.3)
		糞	17.5	D(0.2)、F(0.2)、K(<0.1)
	雌	胆汁	—	B(0.1)、J(0.4)、K(1.3)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(14.0)
		糞	10.1	D(0.1)、F(0.1)、K(<0.1)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝

SD ラット(一群雄各 4 匹)に pyr-¹⁴C-クロロフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重/日)で 7 日間(計 7 回)反復経口投与し、最終投与 168 時間後まで定期的に尿及び糞を採取し、また、最終投与 8、24 及び 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 8、主要組織の残留放射能濃度は表 9、最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物は表 10 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄率の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主な経路であった。投与期間中の累積排泄率は累積投与量にほぼ比例して上昇しており、反復投与によって排泄が顕著に遅延する傾向は認められなかった。投与終了後の排泄パターンは単回投与時とほぼ同様であり、最終投与 168 時間後に、尿、糞の合計で 93.4%TAR が排泄された。

吸収された放射能は種々の組織に分布し、各組織とも最終投与 8 時間後に最高濃度を示した。血漿中濃度よりも高濃度に分布する組織は、最終投与 8、24 及び 168 時間後の脂肪及び 168 時間後の肝臓であった。脂肪組織中には最も高濃度の分布が認められたが、最終投与 168 時間後には最高濃度の約 15%まで低下した。最終投与 168 時間後の体内残存は低レベルであり、残留傾向は認められなかった。神経系組織における分布濃度は低く、血漿中濃度の 1/10~1/50 程度であった。以上の体内動態は単回投与時と同様であり、反復投与によって体内動態が変化することはないことが示された。代謝物の分析結果も単回投与と同様であったことから、代謝経路も単回投与時と同様であると推定された。(参照 5)

表 8 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与回数	最終投与後 経過時間(hr)	累積排泄率		
		尿	糞	尿+糞
1		1.0	5.1	6.1
6		9.5	56.8	66.3
7	24	11.9	68.8	80.7
	168	14.5	78.9	93.4

表 9 反復投与後の主要組織の残留放射能濃度(μg/g)

経過時間(hr)		
8	24	168
脂肪(13.0)、血漿(7.09)、褐色脂肪(7.03)、肝臓(5.54)、血液(4.71)、皮膚(3.11)、腎臓(2.33)、その他(2.00 未満)	脂肪(9.17)、血漿(4.98)、褐色脂肪(3.96)、肝臓(3.39)、血液(3.00)、その他(2.00 未満)	脂肪(2.05)、肝臓(1.16)、血漿(0.987)、褐色脂肪(0.564)、腎臓(0.427)、血液(0.415)、その他(0.40 未満)

表 10 最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	尿	—	I(0.1)、J(0.1)、K(0.9)、L(0.1) 未同定 U-2、3、4*(1.2)
	糞	1.1	A(1.1)、B(0.3)、D(<0.1)、F(0.1)、K(0.8)、 L(0.5)、未同定 F-2、3、4、5、6*(4.0)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(8) 薬物動態(マウス)

ICR マウスに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 11 に示されている。血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雄は投与 4~8 時間後に、雌は投与 4~12 時間後に C_{max} に達した。その後二相性の減衰を示し、投与 168 時間後には C_{max} の 9~15% まで低下した。T_{1/2} は雄が 77~106 時間、雌が 52~74 時間であった。投与 168 時間後の高用量群の AUC は、低用量群の 5~6.5 倍であった。(参照 6)

表 11 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	4	8	12
C _{max} (mg/L)	2.63	3.21	13.5	18.8
T _{1/2} (hr)	106	52.1	76.6	73.7

注)4 動物の平均。

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、ひめりんご(品種：Malus prunifolia)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの揮散について、①ひめりんごの葉に塗布(試験期間：4 日間)、②ガラス面に塗布(4 日間)、③水溶液に通気(2 日間)、④濾紙に塗布して水に浸す(7 日間)、⑤水に浸さない(7 日間)の各試験を実施した結果、クロルフェナピルの揮散率は①42%TAR、②0%TAR、③48%TAR、④46%TAR、⑤22%TAR であった。なお、クロルフェナピルは水が介在する状態で揮散しやすいことが明らかになった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液を、葉面処理では、葉表及び葉裏の全面に一葉当たり 9.70 µg(0.37 µg/cm²)の割合で、果実処理では果実表面の全面に一個当たり 4.85 µg を塗布し、グロースキャビネット内で 56 日間生育させた。処理部位における放射能は果実においては、処理直後が総処理放射能(TAR)の 94.0%であり、その後、経時的に減少し、処理 56 日後には 54.9%TAR となった。この時、親化合物は総

残留放射能(TRR)の 99.1%を占めた。果実表面における残留放射能は経時的に減少したが、逆に溶媒可溶性放射能は処理 28 日後には 23.8%TAR となり、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.3%TAR 以下であった。代謝物 F が処理 28 日後に 0.3%TAR、56 日後に 0.2%TAR 検出された。

葉においては、処理直後の 95.8%TAR(36.6 mg/kg)から処理 7 日後に 20.5%TAR、56 日後に 15.9%TAR と急速に減少した。親化合物は処理 56 日後で 75.5%TRR を占めた。表面残留性放射能は果実より速く減少したが、吸収量は果実より少なく、処理 7 日以降 8~10%TAR の範囲内であった。代謝物として F が 1.9%TAR(56 日後)が検出された。また、水溶性画分の β -グルコシダーゼ分解により K 及び未同定代謝物 UK-1 が生成し、K は処理 28 日及び 56 日後に 0.1%TAR を検出した。他に多数の高極性代謝物が認められたが、いずれも 0.2%TAR 以下で同定できなかった。

本処理条件下の果実及び葉におけるクロルフェナピルの推定半減期は、処理放射能対比ではそれぞれ 100 日以上及び 3 日、残留濃度対比では 20 日及び 3 日であり、部位間で大きな差があった。これは水の蒸散に伴う揮散が関与しているものと推察された。(参照 7)

(2) なす

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、なす(品種：千両 2 号)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピル 0.21 μ g/mL を含む水耕液に、なす幼苗(第二葉未展開期)の根部を浸し、6、24、48 及び 96 時間後に植物を採取し、4 部位(根、茎、子葉及び本葉)の放射能を測定した。その結果、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを添加した水耕液中の放射能は、根部で処理 96 時間後に 70.2%TAR となった。根より上部の茎への移行は処理 48 時間後に 0.4%TAR であったが、葉への移行はなかった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100- μ g/mL)を果実の表面にクロルフェナピル 6.3 μ g/個の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理果実を採取し、放射能を測定した。また、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100 μ g/mL)を着果部位直下の葉表及び葉裏の全面にクロルフェナピルを 0.22 μ g/cm²の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、直上の葉、直下の葉及び処理部位の上の果実及びそれらの葉や果実がついていた茎に分割、採取して、放射能を測定した。その結果、処理部位における放射能は果実では処理直後で 94.9%TAR であったが、処理 28 日後には 29.6%TAR となった。表面の残留放射能は経時的に減少し、逆に溶媒可溶性放射能が増加して、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.1%TAR 以下であった。葉面処理の処理葉では、直後が 94.0%TAR で、処理 28 日後には 20.4%TAR となったが、非処理部位への移行はいずれの部位とも 0.2%TAR 以下であった。表面の残留放射能は果実より速やかに減少したが、吸収量は 6~10%TAR の範囲内であった。また、水可溶性及び非抽出性放射能は経時的に徐々に増加したが、処理 28 日後で 1.5%TAR 未満であった。

表面残留及び溶媒可溶性放射能画分中の代謝物を解析した結果、果実及び葉面処理でのクロルフェナピルは処理 56 日後で 29.5%TAR 及び 18.2%TAR で、その他に F が