

(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	31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17年	4月	7日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年	6月	15日	第31回食品安全委員会農薬専門調査会
平成18年	1月	11日	第40回食品安全委員会農薬専門調査会
平成18年	8月	2日	第3回食品安全委員会農薬専門調査会総合調査第一部会
平成18年	8月	28日	第2回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成18年	9月	7日	食品安全委員会(報告)
平成18年	10月	4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年	10月	11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
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18年	12月	18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成19年	2月	26日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成19年	2月	27日	残留基準の告示
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(なし、ネクタリン等)
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19年	11月	15日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年	1月	18日	第34回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
平成20年	1月	31日	食品安全委員会(報告)
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20年	3月	3日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年	3月	4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]

青木	宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上	松久	北里大学副学長
○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
加藤	保博	財団法人残留農薬研究所理事

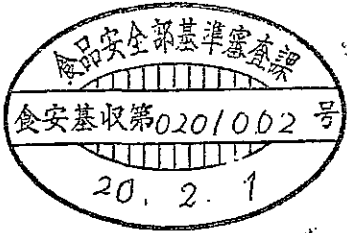
齊藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鱈淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○ : 部会長)

答申 (案)

フルベンジアミド

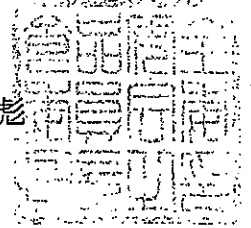
食品名	残留基準値
	ppm
ピーマン	3
なす	1
きゅうり	0.7
日本なし	1
西洋なし	1
ネクタリン	1
おうとう	2
ぶどう	2



府 食 第 109 号
平成 20 年 1 月 31 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 11 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1109009 号をもって貴省から当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2版)

2008年1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.....	4
○要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 試験結果概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移(単回経口).....	8
(2) 血中濃度推移(反復経口).....	9
(3) 排泄・分布(単回経口).....	9
(4) 排泄・分布(反復経口).....	11
(5) 胆汁排泄.....	11
(6) 代謝物同定・定量.....	12
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) リンゴ.....	12
(2) キャベツ.....	13
(3) トマト.....	14
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌表面光分解試験.....	15
(3) 土壌吸脱着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験.....	15
(2) 水中光分解試験.....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物残留試験.....	17
7. 後作物残留試験.....	17
8. 一般薬理試験.....	18

9. 急性毒性試験.....	18
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	19
11. 亜急性毒性試験.....	19
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット).....	19
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス).....	20
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	21
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	22
(1)1年間慢性毒性試験(ラット).....	22
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	23
(3)2年間発がん性試験(ラット).....	24
(4)18ヵ月間発がん性試験(マウス).....	25
13. 生殖発生毒性試験.....	26
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	26
(2)1世代繁殖試験(追加、ラット).....	28
(3)発生毒性試験(ラット).....	29
(4)発生毒性試験(ウサギ).....	29
14. 遺伝毒性試験.....	30
15. その他の試験.....	31
(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.....	31
(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.....	31
(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.....	31
(4)肝ミクロソーム画分による <i>in vitro</i> 代謝試験.....	31
III. 食品健康影響評価.....	33
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	37
・別紙2:検査値等略称.....	38
・別紙3:作物残留試験成績.....	39
・別紙4:後作物残留試験成績.....	42
・紙5:推定摂取量.....	43
・参照.....	44

<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1～41）
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
- 2005年 6月15日 第31回農薬専門調査会（参照43）
- 2005年 12月12日 追加資料受理（参照44）
- 2006年 1月11日 第40回農薬専門調査会（参照45）
- 2006年 4月 3日 追加資料受理（参照46）
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照47）
- 2006年 8月28日 第2回農薬専門調査会幹事会（参照48）
- 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 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に通知）（参照49）
- 2007年 2月27日 残留農薬基準告示（参照50）
- 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51～53）
- 2007年 11月15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2008年 1月18日 第34回農薬専門調査会幹事会（参照55）
- 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に通知）

<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

(2006年12月21日から)

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

<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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人

成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
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

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。

評価に供した試験成績は、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)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、後作物残留、作物残留、急性毒性(ラット)、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、主に肝臓及び甲状腺に認められた。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-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-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}-1,2-benzenedicarboxamide

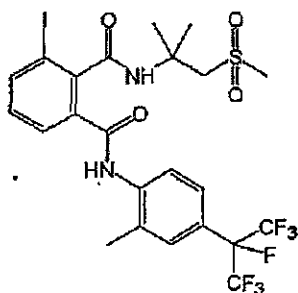
4. 分子式

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、欧州及び米国では農薬登録申請中である。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（なし、おうとう、きゅうり等）がされている。

II. 試験結果概要

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（[pht- ^{14}C]フルベンジアミド）及びアニリン環を ^{14}C で標識したもの（[ani- ^{14}C]フルベンジアミド）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) 血中濃度推移（単回経口）

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

血液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り、雄では投与量にかかわらず投与 12 時間後に、雌では低用量及び高用量でそれぞれ投与 6 及び 12 時間後に血漿中最高濃度（ C_{\max} ）に達した。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、血液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。

雌雄とも高用量投与群では、低用量投与群の数倍の 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殆ど飽和しているものと考えられた。

（参照 2）

表 1 血液及び血漿中放射能濃度推移（単回経口）

投与量		低用量 (2 mg/kg 体重)				高用量 (200 mg/kg 体重)			
		雄		雌		雄		雌	
性別		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

(2) 血中濃度推移 (反復経口)

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。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表 2 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 2 血液及び血漿中放射能濃度推移 (反復経口)

投与量		低用量			
性別		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	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

— : 検出限界未満

(3) 排泄・分布 (単回経口)

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または高用量で、Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [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、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 3 に示されており、雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。

表 3 尿及び糞中排泄率 (単回経口)

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			
	低用量				高用量				低用量			
	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	1.30	77.0	0.16	58.2	0.09	89.9	0.06	98.5	1.23	79.0	0.28	54.5
投与後 168 時間	1.78	96.2	0.56	91.4	0.50	93.6	0.58	99.6	1.73	93.6	1.07	91.5

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位 : %TAR

単回投与における組織分布は、表 4 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、副腎及び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・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ないことを示唆していた。(参照2)

表4 主要組織の残留放射能濃度(単回経口)

投与量	標識体	性別	9時間後	168時間後
低用量	[pht- ¹⁴ C]	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)、脾臓(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)、脾臓(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)、脾臓(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]	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)、脾臓(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)
[pht- ¹⁴ C]	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)、肝増(2.2)、甲状腺(1.4)、腎臓(1.1)、唾液腺(1.1)、骨髓(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)、脾臓(0.6)、その他(0.6未満)		肝臓(0.1)、白色脂肪(0.1)、その他(検出限界未満)
	雌	大腸(103)、胃(12.5)、白色脂肪(4.8)、小		骨髓(0.5)、白色脂肪(0.4)、肝臓(0.3)、

	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)、 膵臓 (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)	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 (検出限界未満)
--	--	--

注) 残留放射能濃度はフルベンジアミド換算濃度 (µg/g)

(4) 排泄・分布 (反復経口)

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、排泄・分布試験が実施された。

最終投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されており、ほとんどが糞中に排泄された。

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。(参照 3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (反復経口)

投与量	低用量			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.48	102	0.20	101
投与後 168 時間	0.57	103	0.31	104

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位: %TAR

(5) 胆汁排泄

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 6 に示されている。

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 23.5%、雌において 34.1%と推定された。(参照 4)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率

投与量	低用量	
	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.75	0.15
糞	12.8	11.0

単位：%TAR

(6) 代謝物同定・定量

[ani-¹⁴C]フルベンジアミド及び[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを用いた単回投与試験 [1.(3)]、[pht-¹⁴C]フルベンジアミドを用いた反復投与試験 [1.(4)] 及び胆汁排泄試験 [1.(5)] における尿、糞、胆汁及び消化管内容物におけるフルベンジアミドの代謝物同定・定量試験が実施された。

試験結果は表 7 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 7 尿、糞及び胆汁における代謝物

投与条件	標識体	投与量	試料	フルベンジアミド (%TAR)	代謝物 (%TAR)
単回	[pht- ¹⁴ C]	低	尿	0.01~0.09	E(0.05~0.45)、H(0.01~0.03)、F(<0.01~0.01)、その他(0.9 未満)
			糞	15.4~65.8	E(5.43~37.3)、H(<0.01~16.4)、F(<0.01~0.44)、その他(4 未満)
		高	尿	<0.01~0.04	E(<0.01~0.01)、その他(0.04 未満)
			糞	89.1~97.8	F(0.24~0.25)、E(<0.01~0.20)、その他(0.4 未満)
	[ani- ¹⁴ C]	低	尿	0.04~0.21	E (0.05~0.42)、H(0.01~0.05)、F(<0.01~0.03)、その他(0.8 未満)
			糞	30.4~65.7	E(5.73~30.8)、H(0.13~14.9)、F(<0.01~0.31)、その他(4 未満)
単回*	[pht- ¹⁴ C]	低	胆汁	検出限界未満	E(0.10~1.27)、H(2.28)、G(0.19~1.81)、R(0.15~0.33)、その他(1.5 未満)
			糞	10.7~12.0	E(0.09~0.60)、その他(検出限界未満)
			消化管内容物	49.7~56.3	E(0.59~3.38)、その他(0.2 未満)
反復	[pht- ¹⁴ C]	低	尿	<0.01~0.03	E(0.01~0.04)、その他(1 未満)
			糞	82.2~91.3	E(2.23~7.19)、H(<0.01~2.82)、その他(1 未満)

※ 1.(4)の胆汁排泄試験

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

[pht-¹⁴C]フルベンジアミドまたは[ani-¹⁴C]フルベンジアミドをりんご（品種：ふじ）に 200 g ai/ha で散布し、散布 0、7、14、28 及び 56 日後（成熟期）に果実及び葉を検体として採取し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

総残留放射能濃度は、処理当日に果実で 0.016～0.043 mg/kg、葉で 4.5 mg/kg と最高値を示し、その後は経時的に漸減し、処理 56 日後には果実で 0.01 mg/kg、葉で 1.4～1.6 mg/kg になった。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが総残留放射能（TRR）の 81.4～93.8%（0.015～0.035 mg/kg）、代謝物として B が 4.7%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）、その他未同定代謝物が 6.3%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。56 日後にはフルベンジアミドが 50.0～54.5%TRR（0.005～0.006 mg/kg）、代謝物として B が 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）、その他未同定代謝物が 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが 104～106%TRR（4.6～4.8 mg/kg）、代謝物として B、P、E 及び H が 0.1～2.3%TRR（0.004～0.103 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.5～3.1%TRR（0.024～0.139 mg/kg）検出された。56 日後では、フルベンジアミドが 52.9～62.4%TRR（0.763～1.03 mg/kg）、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.7～7.2%TRR（0.010～0.114 mg/kg）検出された。

りんごにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 B 及び C の生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物 E 及び H の生成と考えられた。（参照 5）

（2）キャベツ

[pht-¹⁴C]フルベンジアミドまたは[ani-¹⁴C]フルベンジアミドをキャベツ（品種：YR-晴徳）に 1 個体あたり 0.3 mg で処理し、処理 21 及び 42 日後（成熟期）に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位毎に分画して検体として採取し、キャベツにおける植物体内運命試験が実施された。外葉部は洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は外葉部において、処理 21 日後で 101～108%TRR（0.59～0.70 mg/kg）、処理 42 日後で 101～108%TRR（0.59～0.61 mg/kg）と殆ど全て検出された。

外葉部では、処理 21 日後にフルベンジアミドが 90.2～90.7%TRR（0.53～0.64 mg/kg）、代謝物として B、C、E 及び H が 0.1～1.3%TRR（0.001～0.009 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下（0.012 mg/kg 以下）検出された。42 日後にはフルベンジアミドが 89.3～90.2%TRR（0.54 mg/kg）、代謝物として B、C、E 及び H が 0.3～1.5%TRR（0.002～0.009 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下（0.012 mg/kg 以下）検出された。

このように、処理 21 日後及び 42 日後とも外葉部に放射能が残存し、表面洗浄画分に 77.5%TRR 以上が検出された。