

農薬評価書
クロルフェナピル
(第3版)

2011年9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.....	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.....	8
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）.....	15
(3) マウス.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) ひめりんご.....	17
(2) なす.....	18
(3) キャベツ.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的、嫌氣的及び滅菌土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌表面光分解試験.....	21
(3) 土壌吸着試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験①.....	21
(2) 加水分解試験②.....	22
(3) 水中光分解試験（純水及び自然水）.....	22
(4) 水中光分解試験（緩衝液）.....	22
(5) 水中光分解試験（自然水）.....	23
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	26
(1) 急性毒性試験.....	26

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	29
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	33
(4) 1 年間慢性神経毒性試験 (ラット)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、追加試験) - 低体重に対する検討試験	36
(3) 発生毒性試験 (ラット)	37
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	38
(5) 発達神経毒性試験 (ラット)	38
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験 - マウスを用いた神経毒性試験 (回復性)	40
III. 食品健康影響評価	42
<別紙 1: 代謝物/分解物等略称>	45
<別紙 2: 検査値等略称>	46
<別紙 3: 作物残留試験成績>	47
<別紙 4: 推定摂取量>	55
<参照>	57

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 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農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：いちご及びとうがらし類）
- 2005年 10月 4日 厚生労働大臣から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）、関係書類の接受（参照1～58）
- 2005年 10月 6日 第114回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照59）
- 2006年 3月 1日 第42回農薬専門調査会
- 2006年 7月 18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追加要請（厚生労働省発食安第0718029号）、関係書類の接受（参照60）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 3月 15日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（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61、62）
- 2007年 6月 6日 第12回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 7月 4日 第22回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（報告）
- 2007年 8月 9日 から9月7日まで 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から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 9月 27日 第208回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照64）

－第2版関係－

- 2008年 11月 27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値設定依頼（適用拡大：すもも、キウイフルーツ及びキャベツ）
- 2009年 1月 20日 厚生労働大臣から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0120003号）、関係書類の接受（参照65～68）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 10月 14日 第56回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 11月 2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
- 2009年 11月 5日 第308回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

2010年12月13日 残留農薬基準告示（参照70）

－第3版関係－

2010年12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：はくさい、ブロッコリー、しゅんぎく、にんじん、ほうれんそう、しょうが、豆類（未成熟）及び小粒核果類）

2011年2月8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0208第2号）、関係書類の接受（参照72～74）

2011年2月17日 第367回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年9月8日 第398回食品安全委員会（審議）

（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

（2011年1月6日まで）

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

（2011年1月7日から）

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

*：2011年1月13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)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

高木篤也
武田明治
津田修治
津田洋幸

長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

(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

(2008年3月31日まで)

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
代田眞理子****
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

(2009年11月5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

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（CAS No. 122453-73-0）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。また、今回はくさい、ブロッコリー、しゅんぎく、にんじん、ほうれんそう、しょうが、豆類（未成熟）及び小粒核果類の作物残留試験が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、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）、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）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、クロルフェナピル投与による影響は、主に神経（髄鞘の空胞化等）及び肝臓（肝細胞肥大等）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1年間慢性神経毒性試験の2.6 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0.026 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-trifluoromethylpyrrole-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-(trifluoromethyl)-1*H*pyrrole-3-carbonitrile

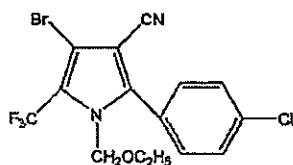
4. 分子式

$C_{15}H_{11}BrClF_3N_2O$

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。ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化反応のうち、リン酸化のみを阻害し、酸化的リン酸化を共役阻害することによって殺虫作用を示すと推察されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：はくさい、ブロッコリー、しゅんぎく、にんじん、ほうれんそう、しょうが、豆類（未成熟）及び小粒核果類）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、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 ([pyr- ^{14}C]クロルフェナピル) 及びフェニル基の炭素を ^{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特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) ラット (単回経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr- ^{14}C]クロルフェナピルを 2 mg/kg 体重 (以下[1. (1)~(3)]において「低用量」という。) 又は 20 mg/kg 体重 (以下[1. (1)~(3)]において「高用量」という。) で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血液中放射能濃度は投与後、経時的に上昇し、雌雄とも投与 8~12 時間後に 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、投与 168 時間後には C_{\max} の 7~14%まで低下した。 $T_{1/2}$ は 43~58 時間であった。(参照 2)

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	8	8	8	12
C_{\max} (mg/L)	0.942	1.08	13.5	10.4
$T_{1/2}$ (時間)	55.3	57.3	43.1	54.4
AUC(hr · $\mu\text{g/mL}$)	68.2	78.5	679	755

b. 吸収率

胆汁中排泄試験①[1. (1)④b.]、胆汁中排泄試験②[1. (1)④c.]及び代謝試験[1. (1)③]から算出された消化管吸収率は表 2 に示されている。

胆汁中排泄試験①は、試料採取が投与後 24 時間のみであったため、24 時間以降に糞中に排泄される検体が消化管に残留しており、算出された吸収率は実際の吸収率より高い値を示していると考えられた。また、胆汁中排泄試験②では、雄では胆汁を体外へ導出していることによる吸収率の低下が認められ、雌では衰弱に伴う飼料摂取量の低下により糞量が減少し、高い吸収率を示した。

これらのことから、本剤の吸収率は、投与量 (100%) から、代謝試験における糞中の親化合物量を引くことによって求められた 64.8~83.0%が適切であると考え

られた。(参照 2~4)

表 2 消化管吸収率 (%)

投与量	性別	胆汁中 排泄試験①	胆汁中 排泄試験②	代謝物同定・定量試験 (投与量)-(糞中の親化合物量)
2 mg/kg 体重	雄	90.3	67.4	83.0
	雌	97.7	84.9	76.9
20 mg/kg 体重	雄	81.2	41.4	64.8
	雌	89.2	68.3	67.0

② 分布

主要組織の残留放射能濃度は表 3 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、 T_{max} 付近 (投与 8 時間後) において最も高く、低用量群では 35~36%TAR、高用量群では 29~39%TAR であった。 C_{max} 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、脂肪においては投与 168 時間後に C_{max} 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 時間後の体内に残存した放射能の多くは、脂肪の他、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 3 主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	T_{max} 付近 (投与 8 時間後)	投与 168 時間後
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(1.20)、甲状腺(0.98)、血液(0.93)	脂肪(0.64)、血漿(0.23)、肝臓(0.20)、血液(0.14)、褐色脂肪(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)

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④ a. 及び b.] で得られた糞、尿及び胆汁を試料として、代謝試験が実施された。

糞及び尿中代謝物は表 4、胆汁及び糞中代謝物は表 5 に示されている。

親化合物は、糞中にのみ認められた。代謝物は尿中に 11 種、糞中に 24 種、胆汁中に 17 種が検出された。

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、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 の他の抱合体又は 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。

胆汁中の主要代謝物は極性代謝物 (B-2~6) であった。これらの代謝物は、 β -グルクロニダーゼ又はサルファターゼ処理によって変化を受けなかったが、塩酸処理により主に K を生成したことから、グルクロナイド及びサルフェート以外の K 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かったことから、消化管内で変化を受けるか、又は腸肝循環によりさらに代謝されることが示唆された。

ラット体内におけるクロルフェナピルの主要代謝経路は、*N*-エトキシメチルの脱離、ピロール環 4 位のブロム基の脱離、水酸化及びカルボニル化により J を生成し、さらにピロール環 5 位の水酸化により K を生成し、又はカルボキシル化により L を生成する経路であった。代謝物はいずれもピロール環、フェニル基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4 糞及び尿中代謝物 (%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	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。

表5 胆汁及び糞中代謝物 (%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。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は90%以上であり、排泄は速やかであった。糞中排泄率は尿中排泄率の約5倍以上であり、主要排泄経路は糞中であつた。また、糞中排泄率は高用量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

かに性差が認められ、雄で雌の約 1.5 倍の排泄率であった。体内残留は、高用量群では 2.2~2.5%TAR、低用量群では約 2 倍の 4.2~4.7%TAR であった。(参照 2)

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重				20 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168 時間	15.5	74.8	9.6	81.5	11.2	83.3	8.1	84.8

注) : 尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]クロロフェナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

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。胆汁及び尿中排泄率の和は、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における尿中排泄率を大きく上回っていたことから、尿及び糞中排泄試験における糞中放射能の一部は腸肝循環に由来するものと考えられた。(参照 2)

表 7 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

注) : 尿はケージ洗浄液を含む。

c. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]クロロフェナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中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 8 に示されている。

投与後 24 時間の試験 [1. (1)④b.] と同様、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、代謝試験 [1. (1)③] と同様のパターンを示し、主要代謝物は極性化合物 (K の抱合体) であった。そのほかに B、J、K 及び L が検出され、親化合物は検出されなかった。(参照 4)

表 8 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
2 mg/kg 体重	雄	44.0	7.5	32.6
	雌 ²⁾	37.4	7.1	15.1
20 mg/kg 体重	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。

(2) ラット (反復経口投与)

SD ラット (一群雄 4 匹) に [pyr-¹⁴C] クロルフェナピルを低用量で 7 日間 (計 7 回) 反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要組織の残留放射能濃度は表 9 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、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した組織は、最終投与 8、24 及び 168 時間後の脂肪並びに 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 1/50~1/10 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。(参照 5)

表 9 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取時間		
最終投与 8 時間後	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
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)

② 代謝物同定・定量

最終投与後 72 時間の尿及び糞中代謝物は表 10 に示されている。

代謝物の分析結果についても単回投与と同様であったことから、代謝経路は単回投与時と同様であると推定された。(参照 5)

表 10 最終投与後 72 時間の尿及び糞中代謝物 (%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⁾ (1.2)
	糞	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 ¹⁾ (4.0)

—：検出されず。 ¹⁾：K 及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

④ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

糞中排泄率は尿中排泄率の約 5 倍以上であり、主要排泄経路は糞中であつた。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つた。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、最終投与後 168 時間の尿及び糞中に 93.4%TAR が排泄された。(参照 5)

表 11 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与回数	最終投与後 経過時間 (時間)	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

(3) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] クロルフェナピルを低用量又は高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 12 に示されている。

血液中放射能濃度は投与後、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。(参照 6)

表 12 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	4	4	8	12
C _{max} (mg/L)	2.63	3.21	13.5	18.8
T _{1/2} (時間)	106	52.1	76.6	73.7
AUC(hr・µg/mL)	146	187	732	1,212

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

ひめりんご (品種: Malus prunifolia) に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを処理し、グロースキャビネット [25~27°C、10,000 Lx (12 時間/日) 光照射] 内における植物体内運命試験が実施された。

① 揮散試験

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを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) の各試験条件下における揮散試験が実施された。

クロルフェナピルの揮散率は、それぞれ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。(参照 7)

② 吸収、移行及び分布試験

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを、葉面処理では葉表及び葉裏の全面に一葉あたり 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あたり 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、クロルフェナピルの吸収、移行及び分布について検討された。

処理部位における放射能は、果実においては、処理直後には 94.0%TAR 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 99.1%TRR 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。しかしながら、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、処理 56 日後に 0.2%TAR 検出された。

葉においては、処理直後には 95.8%TAR (36.6 mg/kg) であったが、処理 7 日後に 20.5%TAR、処理 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 (処理 56 日後) 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 及び 56 日後に 0.1%TAR 検出された。ほか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

なす(品種:千両2号)に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを処理し、グロースキャビネット [25~27°C、10,000 Lx (12 時間/日) 光照射] 内における植物体内運命試験が実施された。

① 水耕処理

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル 0.21 µg/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、処理 6、24、48 及び 96 時間後に採取された植物について、4 部位(根、茎、子葉及び本葉)の放射能が測定された。

[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。(参照 8)

② 果実処理

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを果実表面に 6.3 µg/個の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に採取された処理果実の放射能が測定された。

処理部位における放射能は、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。果実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。(参照 8)

③ 葉面処理

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを着果部位直下の葉表及び葉裏の全面に 0.22 µg/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、放射能が測定された。

処理葉における放射能は、処理直後が 94.0% TAR であり、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処理[2. (2) ②]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量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。(参照 8)

④ 代謝物同定・定量

果実処理[2. (2) ②]及び葉面処理[2. (2) ③]の各処理により得られた各分画のうち、表面残留及び溶媒可溶性放射能画分中の代謝物について解析された。

果実及び葉面処理での親化合物は、処理 28 日後で 29.5 及び 18.2% TAR であった。

そのほかに F が同定されたが、その生成量は処理果実及び処理葉のいずれにおいても 0.1% TAR 以下であった。その他の代謝物も処理果実及び処理葉に検出されたが、その各代謝物の合計はいずれも 0.1% TAR 以下であった。(参照 8)

(3) キャベツ

キャベツ (品種: 秋得) に、乳剤に調製した [pyr-¹⁴C] クロルフェナピルを処理し、グロースキャビネット [20~22°C、50,000 Lx (12 時間/日) 光照射] 内における植物体内運命試験が実施された。

① 土壌処理

[pyr-¹⁴C] クロルフェナピルを土壌 (沖積土) に 0.2 mg ai/kg となるように加えて明条件 (室内光、25°C) 及び暗条件 (28°C) で 30 日間インキュベーションした後、第一本葉期 (播種 2 週間後) のキャベツ幼苗を移植し、7、14 及び 28 日後に採取された本葉、子葉、茎、根及び土壌の放射能が測定された。

[pyr-¹⁴C] クロルフェナピル添加 30 日後の明条件及び暗条件下における土壌中の抽出成分は、それぞれ 75.6 及び 82.4% TAR であり、さらに、溶媒可溶性分解物としてそれぞれ 4.5 及び 6.9% TAR が検出された。両条件下での分解物生成量に有意な差はみられず、主要分解物は D であった。この土壌にキャベツ幼苗を移植し 28 日間生育させた結果、植物体中に放射能が 1.2~1.3% TAR 吸収された。その大部分は根に分布し、親化合物及び D が検出された。茎葉部への移行は 0.2% TAR であり、本葉で親化合物のみが最大で 0.1% TAR 検出された。なお、土壌中の総残留放射能、親化合物及び D は、植え付け時 (30 日間のプレインキュベーション期間直後) ではそれぞれ 93~97、71~76 及び 3.0~4.4% TAR、キャベツ栽培の 28 日後ではそれぞれ 82~96、59~61 及び 2.7~3.0% TAR であった。植物体中の放射能濃度には、土壌の前処理の違いによる差は認められなかった。(参照 9)

② 結球処理

[pyr-¹⁴C] クロルフェナピルをキャベツの結球部分を中心に半径 10 cm の範囲 (繁茂した外葉を含め 8~10 枚) に塗布 (約 0.30 µg/cm²) 後、グロースキャビネット内で生育させ、7、14 及び 28 日後に施用部位 (結球より外れ外葉となった部分を含め 11~14 枚)、その他の葉 (施用時に結球部分を中心に 10 cm の範囲に入らなかった外葉 8~12 枚) 及び結球部分に分けて採取し、放射能が測定された。

処理部位の総残留放射能は、処理直後には 89.6% TAR であり、処理 7 日後以降、28 日後まで約 70% TAR が検出された。水可溶性及び非抽出性放射能は、処理 28 日後でそれぞれ 2.2 及び 2.3% TAR まで増加した。しかし、その他の葉及び結球部分への移行は、28 日後において 1.2 及び 0.2% TAR であった。

処理部位及びその他の葉における溶媒可溶性放射能画分中の残留放射能の化学形態は、処理部位ではいずれの採取時期でも親化合物が 64% TAR 以上を占めた。