

(13) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

トルプロカルブ原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒-16)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、61.7～5000μg/プレート (1 回目試験: S9 mix 存在下及び非存在下)、156～5000μg/プレート (2 回目試験: S9 mix 非存在下) 及び 313～5000μg/プレート (2 回目試験: S9 mix 存在下) の範囲の 5 または 6 濃度で実施した。試験は 3 連で実施した。復帰突然変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上になり、濃度依存性かつ再現性が認められた場合に陽性と判定した。

用量設定根拠：

試験結果：本試験の結果を表 2 及び 3 に示した。

S9 mix の有無に関わらず、本検体はいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の明確な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド (AF-2)、アジ化ナトリウム (NaN<sub>3</sub>)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA) 及び 2-アミノアントラセン (2-AA) では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。2 回の本試験の結果には再現性が認められた。

以上の結果より、トルプロカルブ原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表1 用量設定試験

(表中の数値は、対照・陽性対照群は2反復の平均値、トルプロカルブ群は1反復の値を示す)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-					
トルプロカルブ	1.2	-					
	4.9	-					
	19.5	-					
	78.1	-					
	313	-					
	1250 †	-					
	5000 †	-					
対照(DMSO)		+					
トルプロカルブ	1.2	+					
	4.9	+					
	19.5	+					
	78.1	+					
	313	+					
	1250	+					
	5000 †	+					
陽性対照	AF-2	0.01	-				
		0.1	-				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
		1	+				
		2	+				
		10	+				

†：検体の析出が認められたプレート

注) DMSO : ジメチルスルホキシド

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

表2 本試験（1回目）

(表中の数値は3反復の平均値を示す)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-					
トルプ・ロカルブ <sup>*</sup>	61.7	-					
	185	-					
	556	-					
	1667 †	-					
	5000 †	-					
対照(DMSO)		+					
トルプ・ロカルブ <sup>*</sup>	61.7	+					
	185	+					
	556	+					
	1667 †	+					
	5000 †	+					
陽性对照	AF-2	0.01	-				
	AF-2	0.1	-				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
	2-AA	1	+				
	2-AA	2	+				
	2-AA	10	+				

†：検体の析出が認められたプレート

注) DMSO : ジメチルスルホキシド

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

表3 本試験 (2回目)

(表中の数値は3反復の平均値を示す)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-					
トルプ ロカルブ'	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250 †	-					
	2500 †	-					
	5000 †	-					
対照(DMSO)		+					
トルプ ロカルブ'	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500 †	+					
	5000 †	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
	AF-2	0.1	-				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-				
	9-AA	80	-				
	2-AA	0.5	+				
	2-AA	1	+				
	2-AA	2	+				
	2-AA	10	+				

†：検体の析出が認められたプレート

注) DMSO : ジメチルスルホキシド

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 染色体異常誘発性

トルプロカルブ原体の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 毒-17)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の継代培養した線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。検体の処理時間は 6、24 及び 48 時間とし、6 時間処理 (短時間処理法) では代謝活性化及び非活性化の両条件下で、24 及び 48 時間処理 (連続処理法) では非活性化条件下で検討した。また、各条件において陽性対照及び溶媒対照群を設けた。

観察は各プレートあたり 100 個、1 用量あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は各濃度あたり 2 枚のプレートを用いて行った。

異常細胞の出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10%未満かつ再現性が認められた場合を擬陽性、10%以上かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表に示した。

代謝活性化及び非代謝活性化条件での短時間処理法、24 時間及び 48 時間処理での連続処理法の何れの条件下でも、構造及び数的染色体異常を有する細胞は 5% を超えなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) 及びベンツ (a) ピレン (B (a) P) では染色体異常を示す分裂中期細胞頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、トルプロカルブ原体は代謝活性化を含む本試験条件下において、CHL 細胞に対し染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

表 染色体異常試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間	標本作製時間	S9mix の有無	細胞生存率 (%)	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数				合計 (%)	倍数性細胞 (%)	判定
							ギャップ	染色分体型	染色体型	その他			
溶媒対照 (DMSO)	1.0%	6 <sup>a</sup>	24	-									
トルブロ カルブ	27.5												
	55												
	110												
	220†												
	440†												
陽性対照 (MMC)	0.1												
溶媒対照 (DMSO)	1.0%	6 <sup>a</sup>	24	+									
トルブロ カルブ	110												
	220												
	440†												
	880†												
陽性対照 (B(a)P)	40												
溶媒対照 (DMSO)	1.0%	24	24	-									
トルブロ カルブ	27.5												
	55												
	110†												
	220†												
	440†												
陽性対照 (MMC)	0.1												
溶媒対照 (DMSO)	1.0%	48	48	-									
トルブロ カルブ	27.5												
	55												
	110†												
	220†												
陽性対照 (MMC)	0.05												

† : 検体の析出が認められた

a : 検体を 6 時間処理し、新鮮な培地でさらに 18 時間培養した。

DMSO : ジメチルスルホキシド

MMC : マイトマイシン C

B(a)P : ベンツ(a)ピレン

# : ギャップを除く

### 3) 小核試験

トルプロカルブ原体のマウスを用いた小核試験

(資料 毒-18)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：ICR (CD-1) 系雄マウス、7 週齢、体重： 29.5～36.0 g、

1 群 5 匹 (対照群と 2000 mg/kg 投与群は 10 匹)

試験方法：検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000mg/kg の用量を 10mL/kg の投与容量で 1 回強制経口投与した。なお陰性対照群には 0.5% メチルセルロース水溶液を、陽性対照群にはマイトマイシン C (MMC) を 10mg/kg を同様に投与した。投与の前後 3 時間は絶食とした。

投与 24 時間後に全投与群から 5 例を、さらに投与 48 時間に陰性対照群と 2000 mg/kg 投与群から 5 例の動物を安楽死させ、大腿骨の骨髓を採取して各動物当たり 2 枚の骨髓塗沫標本を作製した。標本をメタノールで固定後、ギムザ染色を施した。

動物 1 匹当たり 2000 個の多染性赤血球を観察して小核を有する多染性赤血球数を計数するとともに、骨髓に対する影響を調べるために 1000 個の赤血球を観察して、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠：

結果：骨髓塗抹標本の観察結果を次頁の表に示した。

いずれの投与群にも死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

全てのトルプロカルブ投与群の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、陰性対照群と同等であり統計学的有意差は認められなかった。また、全赤血球に対する多染性赤血球の割合も、陰性対照群と同等であり統計学的有意差は認められなかった。

一方、陽性対照 (MMC) 群の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は 3.01% で陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、トルプロカルブ原体は本試験条件下において、骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表 小核試験結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE/PCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)
24 時間	陰性対照 (0.5%MC)	0	雄	5		
	トルプ ロカルフ'	500	雄	5		
		1000	雄	5		
		2000	雄	5		
	陽性対照 (MMC)	10	雄	5		
48 時間	陰性対照 (0.5%MC)	0	雄	5		
	トルプ ロカルフ'	2000	雄	5		

MC：メチルセルロース

MMC：マイトイマイシンC

PCE：多染性赤血球数

NCE：正染性赤血球数

MNPCE：小核を有する多染性赤血球数

SD：標準偏差

(14) 生体機能影響

トルプロカルブ原体の薬理試験

(資料 毒-19)

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

1 一般状態に対する作用

1) マウス及びラットの一般状態に及ぼす影響

供試動物：ICR 系マウス、投与時 6 週齢、投与時体重；雄，25.8～31.2g；雌，20.3～24.0g。  
1 群雄雌 4 匹

SD 系ラット、投与時 6 週齢、投与時体重；雄，184～203g；雌，125～147g、1 群  
雌雄 4 匹

投与方法：マウス；検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び  
2000mg/kg の投与量で経口投与して、投与 2、4、6 及び 24 時間後に Irwin の多次  
元観察法に従って一般状態と行動を観察した。

ラット；検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び  
2000mg/kg の投与量で経口投与して、投与 2、4、6 及び 24 時間後に多次元観察法  
に従って一般状態と行動を観察した。

結果：マウス；雄マウスの一般状態に対して、200、600 及び 2000mg/kg 投与群に検体投  
与の影響は認められなかった。雌マウスの一般状態に対して、200 及び 600mg/kg  
投与群では検体投与の影響は認められなかった。2000mg/kg 投与群では、投与後  
2～6 時間までに身づくろい、いらだち、自発運動、疼痛反応、体姿勢、異常歩行、  
正向反射、握力、耳介反射及び眼裂に観察スコアの低下（身づくろい動作の減少、  
いらだち反応の低下、自発運動量の減少、疼痛反応の鈍化、体姿勢の弛緩、異常  
歩行の増加（歩様調和の減少）、正向反射の減弱、握力の低下、耳介反射の消失  
および眼裂狭小）で示される抑制が認められた。投与後 24 時間の観察において  
は検体投与の影響は認められなかった。

ラット；一般状態に対して、200、600 及び 2000mg/kg 投与群で検体投与の影響は  
認められなかった。

2 中枢神経系に対する作用

1) マウスの自発運動量に対する作用

供試動物：ICR 系マウス、投与時 6 週齢、投与時体重；21.1～30.5g、1 群雌 6 匹

投与方法：検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg  
の投与量で経口投与し、自発運動測定装置を用いて、投与後 1～6 時間まで 1 時  
間毎、15 分間隔で運動量を測定した。尚、1 時間毎のケージ交換前の 15 分間の  
運動量を投与後 1 時間の運動量とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：結果を次頁の表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	自発運動量 (Counts)					
	投与後時間					
	1	2	3	4	5	6
0						
200						
600						
2000						

全ての投与群の自発運動量に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

### 3 呼吸・循環器系に対する作用

#### 1) ラットの血圧及び心拍数に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 7~8 週齢、投与時体重；278~343g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg の投与量で経口投与し、投与前（群分け時）、投与後 2、4 及び 6 時間に血圧（収縮期）と心拍数を測定した。測定はテイルカフ法により、非観血的に測定した。毎回 3 回の血圧（収縮期）及び心拍数の計測を行い、その平均値を採用した。

結果：結果を次表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	血圧 (mmHg)				心拍数 (beats/min)			
	投与前	投与後時間			投与前	投与後時間		
		2	4	6		2	4	6
0								
200								
600								
2000								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

全ての投与群の血圧及び心拍数に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

## 2) ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 8 週齢、投与時体重；288～390g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg の投与量で経口投与し、投与前（群分け時）、投与後 2、4 及び 6 時間に小動物用呼吸モニターシステムを用いて測定した。動物を測定時刻の 10 分前に機器に設置し、測定時刻の前後 3 分の中で、呼吸状態が最も安定した 1 分間を算出し、採用した。

結果：結果を次表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	投与前	呼吸数 (times/min)		
		2	4	6
0				
200				
600				
2000				

全ての投与群の呼吸数に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

## 4 腎機能に対する作用

### 1) ラットの尿量及び尿中電解質に対する作用

供試動物：SD 系ラット、投与時 8 週齢、投与時体重；297～371g、1 群雄 6 匹

投与方法：検体を 0.5% メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg の投与量で経口投与し、速やかに 37°C に加温した生理食塩液を 25mL/kg の割合で経口負荷し、1 匹ずつ代謝ケージに収容し、6 時間後まで採尿した。尿量、pH 及び比重を測定するとともに、遠心分離 (3500 rpm、10 分間) 後、上清を採取し、尿中ナトリウム ( $\text{Na}^+$ )、カリウム ( $\text{K}^+$ ) ならびに塩素 ( $\text{Cl}^-$ ) を測定した。なお、尿量及び尿中電解質については、体重 100g 当たりの総排泄量で表した。

結果：結果を次頁の表に示す。

(平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	尿量 (mL/6hr/100g)	尿比重	pH	尿中電解質 (mEq/6hr/100g)		
				Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
0						
200						
600						
2000						

2000mg/kg 投与群では、尿比重が統計学的有意な上昇を示し、尿量は減少する傾向を示した。尿 pH、尿中電解質 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>) 排泄量には統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ原体の生体機能に及ぼす影響をラットあるいはマウスを用いて検討した結果、雌マウスの一般状態及び行動に抑制的影響を、また雄ラットの腎機能に対して軽度の影響を示した。したがって、無影響量はマウス、ラットともに 600mg/kg であった。

生体機能に及ぼす影響の総括表

試験項目		使用動物 (動物数)	投与経路 (溶媒)	用量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	結 果
一般状態	Irwin	マウス 雄(4)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
	Irwin	マウス 雌(4)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000	2000	600	2000 mg/kg: 2時間後から6時間後に身づくろい動作の減少、いらだち反応の低下、自発運動量の減少、疼痛反応の鈍化、体姿勢の弛緩、異常歩行の増加(歩様調和の減少)、正向反射の減弱、握力の低下、耳介反射の消失および眼裂狭小
	多次元観察	ラット 雄(4)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
	多次元観察	ラット 雌(4)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
中枢神経系	自発運動量	マウス 雌(6)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
循環器系	血圧、心拍数	ラット 雄(6)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
呼吸器系	呼吸数	ラット 雄(6)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	-	2000	2000 mg/kgまで作用なし
腎機能	尿量、 尿比重、 尿pH、 尿中電解質	ラット 雄(6)	経口 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000,	2000	600	2000 mg/kg: 尿比重値の上昇

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3. 製剤

#### 3-1 3%粒剤

##### (1) 急性毒性

###### 1) 急性経口毒性

トルプロカルブ3%粒剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 毒-40)

試験機関 : Biotoxtech (韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : トルプロカルブ3%粒剤

供試動物 : CD (SD) 系ラット、8週齢、体重 : 175.1 ~ 193.5g、1群(1投与段階) 雌3匹

観察期間 : 14日間観察

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を注射用水に懸濁して、10mL/kgの容量で強制経口投与した。動物は投与前に約16時間、投与後4時間絶食した。

観察・検査項目 :

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投 与 方 法	経 口
性 別	♀
投与量 (mg/kg)	2000、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	発現例なし
死 亡 例 の 認 め ら れ な か っ た 最 高 投 与 量 (mg/kg)	2000

投与後1日に糞物混入便が全例に観察されたが、中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

トルプロカルブ 3%粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 毒-41)

試験機関 : Biotoxtech (韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : トルプロカルブ3%粒剤

供試動物 : CD (SD) 系ラット、8~9週齢、体重 : 雄270.9~299.6g 雌224.3~246.0g、  
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を注射用水で湿らせて、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞塗布した。

観察・試験検査項目 :

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経 皮	
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし	
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	発現例なし	
毒 性 徴 候 の 認 め ら れ な か つ た 最 高 投 与 量 (mg/kg)	2000	2000
死 亡 例 の 認 め ら れ な か つ た 最 高 投 与 量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常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三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

トルプロカルブ3%粒剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

本剤は、農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため、急性吸入毒性試験を省略した。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

トルプロカルブ3%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒-42)

試験機関 : Biotoxtech(韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : トルプロカルブ3%粒剤

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、体重 : 2.10~2.24kg、1群雄3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 剪毛した3匹の背部皮膚に2.5cm四方の穴を開けた粘着剤付きフォームパッドを接着し、微粉碎した検体0.5gを投与部位に適用した。その後、検体を0.5mLの注射用水で湿らせてリント布で覆った。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で除去した。

観察項目 : 検体除去1、24、48及び72時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑及び痂皮、浮腫の形成）の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

一般状態は1日1回観察した。体重は適用日及び観察終了日（適用3日後）に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点結果及び発現した他の皮膚反応は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点※	除去後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数 : 0						

※ : 判定基準の最高評点

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ3%粒剤は、Draizeの分類法により、「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に刺激性はないものと思われる。

## 2) 眼刺激性

トルプロカルブ 3%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒-43)

試験機関 : Biotoxtech (韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : トルプロカルブ3%粒剤

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、体重 : 2.10~2.44kg、1群雄3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 微粉碎した検体0.1gを、3匹の右眼に適用した。洗眼群の3匹については適用30秒後に30mLの注射用水で30秒間洗眼した。左眼は無処置対照眼とした。

観察項目 : 適用1、24、48、72時間後に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

一般状態は1日1回観察した。体重は適用日及び観察終了日（適用3日後）に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は次頁の表の通りである。

非洗眼群では、適用後1時間の観察で評点1の結膜発赤及び結膜浮腫が認められた。適用後24時間までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は4.0であった。洗眼群でも、適用後1時間の観察で評点1の結膜発赤及び結膜浮腫が観察され、適用後24時間までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は4.0であった。したがって、洗眼効果は認められなかった。

各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ3%粒剤は、Kay and Calandraの分類に従って、「極く軽度の刺激性があり」と分類され、ウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われる。

項目			最高評点※	適用後時間				
非洗眼群	動物番号 1101	角膜 混濁		程度A	1時間	24時間	48時間	
		面 積B		4	0	0	0	
		虹 彩 C		2	0	0	0	
	動物番号 1102	結膜	発 赤D	3	1	0	0	
		浮 腫E	4	1	0	0	0	
		分泌物F	3	0	0	0	0	
	動物番号 1103	角膜 混濁	程度A	4	0	0	0	
		面 積B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
	平均	結膜	発 赤D	3	1	0	0	
		浮 腫E	4	1	0	0	0	
		分泌物F	3	0	0	0	0	
合 計*			110	4.0	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)			角膜 混濁	程度A	0.0	0.0	0.0	
			面 積B	4	0.0	0.0	0.0	
			虹 彩 C	2	0.0	0.0	0.0	
			結膜	発 赤D	1.0	0.0	0.0	
			浮 腫E	4	1.0	0.0	0.0	
			分泌物F	3	0.0	0.0	0.0	
合 計*			110	4.0	0.0	0.0	0.0	

※：判定基準の最高評点

\*：合計はDraize法による評価点(個体値[(A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]])の平均点(最高110点)

(3) 皮膚感作性

トルプロカルブ3%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒-44)

試験機関 : Biotoxtech (韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : トルプロカルブ3%粒剤

供試動物 : ハートレー系モルモット、5週齢、体重 : 350 ~429g、

検体感作群 ; 1群雄20匹、検体非感作群 ; 1群雄10匹

観察期間 : 48時間観察

試験操作 : Buehler法

投与量設定根拠 ;

感 作 ; 試験開始日 (0日) にあらかじめ刈毛・剃毛した肩部の皮膚に、2×2cmのパッチに  
検体0.2gを広げ0.2mLの注射用水で湿潤し、6時間閉塞貼付した。同様の操作を7日  
毎に合計3回実施した。非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹 起 ; 最終感作の14日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛  
した左側胸部の皮膚に、感作と同様な方法で検体0.2gを塗布し6時間閉塞貼付した。  
また、右側胸部には注射用水0.2mLを同様に貼付した。

陽性対照 ; 同研究所で定期的に実施しているCDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた  
背景データ収集試験 の結果を引用し  
た。

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、  
Magnusson & Kligmanの評価基準により採点した。  
一般状態は毎日、体重は感作開始日及び観察終了日に測定した。

結果 : 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数				陽性動物数	陽性感作率(%)		
				24時間		48時間					
				皮膚反応評点							
				0	1	2	3	0	1		
検体	感作群	100% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	
				20	0	0	0	20	0	0	
陽性对照	非感作群	注射用水	10	10	0	0	0	10	0	0	
				10	0	0	0	10	0	0	
陽性对照	感作群	1.0% CDNB	10	0	0	1	9	0	0	100	
				10	0	0	0	10	0	0	
陽性对照	非感作群	オリーブ油	10	10	0	0	0	10	0	0	
				10	0	0	0	10	0	0	

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数 / 供試動物数 × 100

CDNB: 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ3%粒剤に皮膚感作性はないものと思われる。

### 3-2 12%箱粒剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) 急性経口毒性

ジノテフラン 2%、トルプロカルブ 12%粒剤のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 毒-45)

試験機関 : Biotoxtech(韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤

供試動物 : CD (SD) 系ラット、8週齢、体重 : 173.5 ~ 196.3g、1群(1投与段階) 雌3匹

観察期間 : 14日間観察

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を注射用水に懸濁して、10mL/kgの容量で強制経口投与した。動物は投与前に約16時間、投与後4時間絶食した。

観察・検査項目 :

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
性 別	♀
投与量 (mg/kg)	2000、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	発現例なし
死 亡 例 の 認 め ら れ な か つ た 最 高 投 与 量 (mg/kg)	2000

投与後1日に薬物混入便が全例に観察されたが、中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ジノテフラン 2%、トルプロカルブ 12%粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 毒-46)

試験機関 : Biotoxtech (韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤

供試動物 : CD (SD) 系ラット、8~9週齢、体重 : 雄260.8~280.7g 雌232.6~258.5g、  
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を注射用水で湿らせて、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞塗布した。

観察・検査項目 :

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮	
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ジノテフラン 2%、トルプロカルブ 12%粒剤のラットを用いた急性吸入毒性試験

本剤は、農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため、急性吸入毒性試験を省略した。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒-47)

試験機関 : Biotoxtech(韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、体重 : 2.15~2.30kg、1群雄3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 剪毛した3匹の背部皮膚に2.5cm四方の穴を開けた粘着剤付きフォームパッドを接着し、微粉碎した検体0.5gを投与部位に適用した。その後、検体を0.5mLの注射用水で湿らせてリント布で覆った。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で除去した。

観察項目 : 検体除去1、24、48及び72時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑及び痂皮、浮腫の形成）の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

一般状態は1日1回観察した。体重は適用日及び観察終了日（適用3日後）に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点結果及び発現した他の皮膚反応は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点※	除去後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数 : 0

※ : 判定基準の最高評点

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤は、Draizeの分類法により、「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 眼刺激性

ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒-48)

試験機関 : Biotoxtech(韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、11週齢、体重 : 2.16~2.39kg、1群雄3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 微粉碎した検体0.1gを、3匹の右眼に適用した。洗眼群の3匹については適用30秒後に30mLの注射用水で30秒間洗眼した。左眼は無処置対照眼とした。

観察項目 : 適用1、24、48、72時間後に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

一般状態は1日1回観察した。体重は適用日及び観察終了日(適用3日後)に測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は次頁の表の通りである。

非洗眼群では、適用後1時間の観察で評点1の結膜発赤及び結膜浮腫が認められた。適用後24時間までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は4.0であった。洗眼群でも、適用後1時間の観察で評点1の結膜発赤及び結膜浮腫が観察され、適用後24時間までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は4.0であった。したがって、洗眼効果は認められなかった。

各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤は、Kay and Calandraの分類に従って、「極く軽度の刺激性があり」と分類され、ウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われる。

項目			最高評点※	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	動物番号 1101	角膜	程度A	4	0	0	0
		混濁	面積B	4	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0
		結膜	発赤D	3	1	0	0
			浮腫E	4	1	0	0
			分泌物F	3	0	0	0
非洗眼群	動物番号 1102	角膜	程度A	4	0	0	0
		混濁	面積B	4	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0
		結膜	発赤D	3	1	0	0
			浮腫E	4	1	0	0
			分泌物F	3	0	0	0
非洗眼群	動物番号 1103	角膜	程度A	4	0	0	0
		混濁	面積B	4	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0
		結膜	発赤D	3	1	0	0
			浮腫E	4	1	0	0
			分泌物F	3	0	0	0
平均	平均	角膜	程度A	4	0.0	0.0	0.0
		混濁	面積B	4	0.0	0.0	0.0
		虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0
		結膜	発赤D	3	1.0	0.0	0.0
			浮腫E	4	1.0	0.0	0.0
			分泌物F	3	0.0	0.0	0.0
合 計*			110	4.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度A	4	0.0	0.0	0.0
		混濁	面積B	4	0.0	0.0	0.0
		虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0
		結膜	発赤D	3	1.0	0.0	0.0
			浮腫E	4	1.0	0.0	0.0
			分泌物F	3	0.0	0.0	0.0
合 計*			110	4.0	0.0	0.0	0.0

※：判定基準の最高評点

\*：合計はDraize法による評価点(個体値((A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]))の平均点(最高110点)

(3) 皮膚感作性

ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒-49)

試験機関 : Biotoxtech(韓国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2012年

検 体 : ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤

供試動物 : ハートレー系モルモット、5週齢、体重 : 355 ~405g、

検体感作群 ; 1群雄20匹、検体非感作群 ; 1群雄10匹

観察期間 : 48時間観察

試験操作 : Buehler法

投与量設定根拠 ;

感 作 ; 試験開始日(0日)にあらかじめ刈毛・剃毛した肩部の皮膚に、2×2cmのパッチに検体0.2gを広げ0.2mLの注射用水で湿潤し、6時間閉塞貼付した。同様の操作を7日毎に合計3回実施した。非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹 起 ; 最終感作の14日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胸部の皮膚に、感作と同様な方法で検体0.2gを塗布し6時間閉塞貼付した。また、右側胸部には注射用水0.2mLを同様に貼付した。

陽性対照 ; 同研究所で定期的に実施しているCDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた背景データ収集試験(最近時 : 2011年12月15日~2012年1月14日)の結果を引用した。

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligmanの評価基準により採点した。

一般状態は毎日、体重は感作開始日及び観察終了日に測定した。

結 果 : 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性動物数	陽性感作率(%)		
				24時間				48時間					
				皮膚反応評点									
				0	1	2	3	0	1	2	3		
検体	感作群	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	
			注射用水		20	0	0	0	20	0	0	0	
陽性对照	非感作群	注射用水	100% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	
			注射用水		10	0	0	0	10	0	0	0	
陽性对照	感作群	1.0% CDNB	0.1% CDNB	10	0	0	1	9	0	0	1	9	
			オリーブ油		10	0	0	0	10	0	0	0	
陽性对照	非感作群	オリーブ油	0.1% CDNB	10	10	0	0	0	10	0	0	0	
			オリーブ油		10	0	0	0	10	0	0	0	

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数 / 供試動物数 × 100

CDNB: 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン2%、トルプロカルブ12%粒剤に皮膚感作性はないものと思われる。

## 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・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代1 (GLP)	動物体内における代謝	ラット	単回経口投与、 低用量：10mg/kg 高用量：1000mg/kg	<p>標識位置や雌雄の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。大部分の放射能は投与後 72 時間で尿糞中に排泄した。</p> <p><u>吸収排泄</u> 低用量群： 投与後 72 時間に投与量の &gt;90% が尿糞中に排泄された。</p> <p>高用量群： 投与後 48 時間に投与量の &gt;90% が尿糞中に排泄された。</p> <p><u>胆汁排泄</u> 低用量群： 投与後 48 時間に投与量の 25~40% が胆汁に排泄された。</p> <p>高用量群： 投与後 48 時間に投与量の 12~21% が排出された。</p> <p><u>血漿中濃度</u> 低用量群： では投与後 0.5 時間に、 では 1 時間に最高値を示し、以後急速に減少した。</p> <p>高用量群： では投与後 1 時間に、 では 2 時間に最高値を示し、以後減少した。 半減期は _____ で 5~10 時間、 で 21~39 時間であった。</p> <p><u>組織内分布</u> 組織中の放射能は投与後 0.5~2 時間に最高濃度が認められ、以後経時的に低下した。高い値を示したのは胃腸管（内容物を含む）、肝臓であった。</p> <p><u>代謝物同定</u> 主要代謝物は _____ であり、 尿、糞および胆汁中で検出された。 血漿、肝臓、腎臓および脂肪中でも 主要代謝物として検出された。</p> <p><u>吸収率</u> 低用量群及び高用量群の吸収率 は、それぞれ投与量の 90~94% 及び 48~58% であった。</p>	Huntingdon Life Sciences (英国) (2012)	235

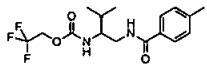
資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代2 (GLP)	植物体内における代謝	水稻	水田条件下 2 回散布： 移植直後: 900g ai/ha 出穂約 20 日前: 1200g ai/ha	<p>出穂期と収穫期の 2 時点で試料を採取し分析を実施した。 出穂期では、標識位置の違いによる残留パターンに差は認められなかった。 収穫期の試料では、標識位置にかかわらず玄米への放射能残留量は他の部位に比べ低かった(玄米: 0.429~0.801mg/kg、その他: 6.097~25.059mg/kg)。</p> <p><u>代謝物同定</u> 処理において が検出された。 処理においては も検出された。</p>	残留農業研究所 (2011)	255
代3 (GLP)	好気的湛水土壤中動態	水田土壤	1) 非滅菌土壤  0.9mg/kg (乾土換算)、 暗条件、 180 日間  2) 滅菌土壤  0.9mg/kg (乾土換算)、 暗条件、 84 日間	<p>1) 非滅菌土壤 トルプロカルブの半減期は 207~218 日、DT<sub>50</sub> は 851~863 日であった。 土壤より抽出可能な放射能量は処理量の 56~79% であった。CO<sub>2</sub>として生成した放射能量は 6~21% であった。</p> <p>2) 滅菌土壤 土壤より抽出可能な放射能量は 98.3% であった。田面水、土壤抽出液ではトルプロカルブのみが認められ、代謝物は認められなかった。</p> <p><u>代謝物同定</u> 両標識体処理において を検出した。加えて、 処理では を検出した。</p>	残留農業研究所 (2012)	267
代4 (GLP)	好気的土壤中動態	水田土壤の畑地使用	1) 非滅菌土壤  0.9mg/kg (乾土換算) 暗条件、 84 日間  2) 滅菌土壤  0.9mg/kg (乾土換算)、 暗条件、 30 日間	<p>1) 非滅菌土壤 トルプロカルブの半減期は 6 日、DT<sub>50</sub> は 37~42 日であった。土壤より抽出可能な放射能量は、処理量の 7~8% であった。CO<sub>2</sub>として生成した放射能量は 51~59% であった。</p> <p>2) 滅菌土壤 トルプロカルブの分解は認められなかった。</p> <p><u>代謝物同定</u> 非滅菌土壤の 処理において、 を検出したが、56 日目には まで減少した。 処理では を検出し たが、84 日目には まで減少 した。</p>	残留農業研究所 (2012)	280

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代5 (GLP)	加水分解動態	pH4, 7, 9 緩衝液	2mg/L	pH4, 7 の各緩衝液では、水温 50°C でもトルプロカルブの加水分解は見られなかった。 pH9 緩衝液でのみ加水分解が見られ、半減期は 618 日 (25°C)、58.1 日 (40°C)、7.98 日 (50°C) であった。 <u>代謝物同定</u>  が検出された。	残留農業研究所 (2011)	292
代6 (GLP)	水中光分解動態	pH7 緩衝液、 田面水	2mg/L、 キセノンランプ 300~400nm 22.8W/m <sup>2</sup> 25°C	供試水にかかわらず、トルプロカルブの分解は認められなかった。	残留農業研究所 (2011)	301
代7 (GLP)	土壤吸着性	5 土壤	25°C	$K_f^{\text{abs}} : 0.14 \sim 5.48$ $K_f^{\text{abs}_{\text{oc}}} : 58 \sim 200$	残留農業研究所 (2012)	307

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

〈代謝分解物一覧表〉

記号	由来	名称(略称)	化学名(IUPAC)	構造
①	親化合物	トルプロカルブ (MTF-0301)	2, 2, 2-トリフルオロエチル= (S)-[2-メチル -1-(p-トルオイルアミノメチル) プロピル] カルバマート	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 1. 動物代謝に関する試験

トルプロカルブを用いたラット体内における代謝試験

(資料 代-1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences (英國)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2012 年

供試標識化合物 : トルプロカルブ

化学名 ; 2, 2, 2-トリフルオロエチル-(S)-[2-メチル-1-(p-トルオイルアミノメチル) プロピル]カルバマート

名称	
構造式・ 標識位置	
比放射能	
放射化学 的純度	

標識位置の設定理由 :

供試動物 : Wistar (Hannover GALAS) 系ラット雌雄、入荷時週齢 7 週齢

投与時体重 雄 199~318 g、雌 158~221 g

試験方法 :

投与 ; あるいは と非標識トルプロカルブを混合し、Tween 80 を 0.1% 含む  
カルボキシメチルセルロース 0.5% 水溶液中に懸濁して投与液を調製した。低用量は  
10 mg/kg、高用量は 1000 mg/kg とし、10 mL/kg の容量で単回強制経口投与した。

用量設定根拠 :

試験構成；本試験の概要を表1に示す。

表1. 試験の概要

試験群		標識体	用量 (mg/kg)	回数 ・ 経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
I	3		低用量	単回・経口	雌雄各4匹×1群	排泄、分布 (屠殺時)、代謝物(尿及び糞中)	尿：6、12、24、48、72、96、120
	4		10		雌雄各4匹×1群		糞、ケージ洗液：24、48、72、96、120
	5		高用量		雌雄各4匹×1群		
	6		1000		雌雄各4匹×1群		組織・臓器：120
II	7		低用量	単回・経口	雌雄各4匹×3群	動態	血液：投与前 <sup>a</sup> 、0.25 <sup>b</sup> 、0.5 <sup>c</sup> 、1 <sup>d</sup> 、2 <sup>e</sup> 、4 <sup>f</sup> 、8 <sup>g</sup> 、12 <sup>h</sup> 、24 <sup>i</sup> 、48 <sup>j</sup> 、72 <sup>k</sup> 、96 <sup>l</sup> 、120 <sup>m</sup>
	8		10		雌雄各4匹×3群		
	9		高用量		雌雄各4匹×3群		
	10		1000		雌雄各4匹×3群		
III	11		低用量	単回・経口	雌雄各3匹×2群	分布、代謝物 (血漿、肝、腎及び脂肪 組織中)	血液及び組織・臓器：0.5 <sup>a</sup> 、8 <sup>b</sup>
	12		10		雌雄各3匹×2群		血液及び組織・臓器：1 <sup>c</sup> 、8 <sup>d</sup>
	13		高用量		雌雄各3匹×2群		血液及び組織・臓器：1 <sup>e</sup> 、8 <sup>f</sup>
	14		1000		雌雄各3匹×2群		血液及び組織・臓器：2 <sup>g</sup> 、8 <sup>h</sup>
IV	15		低用量	胆汁排泄、代謝物(胆汁中)	雌雄各4匹 <sup>a</sup> ×1群	胆汁：3、6、9、12、24、48 尿及び糞：24、48 肝臓、胃腸管及びカーカス：48 ケージ洗液：24、48	胆汁：3、6、9、12、24、48
	16		10		雌雄各5匹 <sup>b</sup> ×1群		尿及び糞：24、48
	17		高用量		雌雄各5匹 <sup>c</sup> ×1群		肝臓、胃腸管及びカーカス：48
	18		1000		雌雄各5匹 <sup>d</sup> ×1群		ケージ洗液：24、48

<sup>a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m</sup>: それぞれの試料採取時間で、同じ小群より採血を行った。

<sup>a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m</sup>: それぞれの採取時間で、各試験群中の1小群を屠殺し、試料採取した。

<sup>a</sup>: 胆汁排泄試験に必要な最少動物数(雌雄各3匹)を確保するため、外科的処置を施した予備の動物を各群に雌雄それぞれ1匹ずつ用意した。胆汁分泌不良のため、雄の群で1匹の予備動物を使用した。

<sup>b</sup>: 胆汁排泄試験に必要な最少動物数(雌雄各3匹)を確保するため、外科的処置を施した予備の動物を各群に雌雄それぞれ2匹ずつ用意した。本試験群では、予備動物の使用は無かった。

<sup>c</sup>: 胆汁排泄試験に必要な最少動物数(雌雄各3匹)を確保するため、外科的処置を施した予備の動物を各群に雌雄それぞれ2匹ずつ用意した。胆汁分泌不良または回収放射能量が少なかった(90%TAR未満)ため、雌雄各1匹の予備動物を使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(1) 吸収・排泄及び分布試験(試験群 3-6) :

各動物から尿及び糞を投与後 120 時間まで採取した。ケージ洗液は 120 時間分をプールした。投与後 120 時間後に、軽麻酔下で心臓穿刺により血液試料を採取し動物を屠殺した。血液試料からヘパリン処理及び遠心分離により血漿試料を得た。さらに、以下の組織・臓器を採取し、放射能活性を測定した。

副腎、膀胱、骨(大腿)、骨髓(大腿)、脳、精巣上体、脂肪(腹部)、胃腸管(内容物を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉(骨格筋)、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、カーカス

(2) 血漿及び全血中の濃度推移試験(試験群 7-10) :

各群の動物を雌雄各 4 匹で構成する 3 小群に分け、それぞれ以下の時点で血液試料を採取した。

第 1 小群：投与前、投与 1、8、48、120 時間後

第 2 小群：0.25、2、12、72 時間後

第 3 小群：0.5、4、24、96 時間後

生存期間中は尾静脈から、120 時間後の屠殺時は心臓穿刺により血液試料を採取し、放射能を測定した。

(3) 組織分布試験(試験群 11-14) :

強制経口投与後、0.5~2 時間または 8 時間後に、雌雄 3 匹ずつを屠殺し、I(試験群 3-6)と同様の手法で組織・臓器試料を採取した。初回の採取時点は各用量群における血漿中の最高濃度到達時間( $T_{max}$ )と一致させた。

(4) 胆汁排泄試験(試験群 15-18) :

胆管カニュレーションラットを用いた。強制経口投与後 24 時間及び 48 時間までの尿、糞及びケージ洗液試料を採取した。48 時間後に動物を屠殺して胃腸管(内容物を含む)、肝臓及びカーカス試料を採取した。

放射能測定方法；液体試料(尿、血漿、胆汁、ケージ洗液、抽出液、可溶化試料)は液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。固体試料(糞、抽出残渣、組織抽出残渣及び組織・臓器)及び全血は燃焼後、LSC で測定した。

骨、肝臓及び胃腸管は燃焼後、LSC 測定し、その他の組織・臓器及びカーカス試料は可溶化後 LSC 測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試料の前処理方法；糞試料はアセトニトリルで2回、アセトニトリル/水(1:1, v/v)混液で1回抽出した。抽出液は遠心分離して上清液を分取した。

$T_{max}$  時点で採取した試料の前処理を以下に示す。

肝臓及び腎臓試料はアセトニトリルで3回、アセトニトリル/水(1:1)混液で2回抽出し、脂肪組織はヘキサンで1回、アセトニトリルで3回、アセトニトリル/水(1:1)混液で2回抽出した。

血漿試料はアセトニトリルで3回抽出した。

#### 代謝物の分析及び同定方法；

試料中の各成分は、UV検出器及び放射能検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いて分析した。HPLC溶出液画分を採取して放射能を測定した。

代謝物は、トルプロカルブ及び代謝物標準品とのHPLC保持時間の比較及びTLCコクロマトグラフィーにより同定した。

薬物動態解析；血漿及び全血の放射能濃度推移データから、最高濃度( $C_{max}$ )、到達時間( $T_{max}$ )、濃度-時間曲線下面積(AUC)及び終末相半減期( $t_{1/2}$ )を算出した。

#### 結果：

##### 1) 吸収・排泄及び分布試験(試験群3-6)；

投与後120時間までの累積尿中排泄量、糞中排泄量及び体内残留放射能を表2に示す。

及びにおいて、投与放射能の排泄は比較的速やかで、投与後72時間までに90%TAR以上が尿及び糞中に排泄された。

排泄経路は、10mg/kg投与では尿経由で53.55～63.32%TAR、糞経由で31.04～39.89%TAR、1000mg/kg投与では尿経由で34.99～46.33%TAR、糞経由で50.62～58.50%TARが排泄され、糞尿中の排泄の割合は低用量では尿がわずかに高く、高用量は糞でわずかに高かった。

標識体間では、高用量の尿中排泄において(45.40～46.33%TAR)が(34.99～35.58%TAR)よりわずかに高かったが、それ以外はほぼ同様であり、雌雄差、標識位置および投与量による大きな差はみられなかった。

内容物を含む胃腸管及びカーカスに有意な放射能は検出されなかった。

また、投与後120時間における総放射能回収率は、10mg/kg投与で94.67～97.06%、1000mg/kg投与で93.48～98.92%であった。

表 2. 投与後 120 時間の累積尿中排泄量、糞中排泄量及び体内残留放射能

試料	期間 (時間)								
		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-12	44.96	54.52	37.54	37.64	43.55	55.26	27.73	25.66
	0-24	52.03	59.60	42.71	43.43	50.14	58.55	33.47	31.97
	0-48	56.57	62.15	45.04	45.62	52.88	59.80	35.25	34.36
	0-72	57.79	62.70	45.27	46.06	53.34	60.16	35.47	34.73
	0-96	57.99	63.18	45.35	46.25	53.48	60.51	35.55	34.92
	0-120	58.05	63.32	45.40	46.33	53.55	60.62	35.58	34.99
糞	0-24	23.32	22.73	44.74	44.94	30.70	30.24	39.16	52.55
	0-48	31.79	30.41	51.93	49.95	38.87	33.04	56.40	57.51
	0-72	35.81	30.85	52.63	50.42	39.60	33.38	57.19	58.28
	0-96	36.80	30.98	52.74	50.55	39.78	33.52	57.29	58.43
	0-120	36.92	31.04	52.78	50.62	39.89	33.59	57.33	58.50
尿+糞	0-24	75.35	82.33	87.45	88.37	80.84	88.79	72.63	84.52
	0-48	88.36	92.56	96.97	95.57	91.75	92.84	91.65	91.87
	0-72	93.60	93.55	97.90	96.48	92.94	93.54	92.66	93.01
	0-96	94.79	94.16	98.09	96.80	93.26	94.03	92.84	93.35
	0-120	94.97	94.36	98.18	96.95	93.44	94.21	92.91	93.49
ケージ洗液 0-120		1.99	1.06	0.71	1.11	0.99	0.87	0.45	0.81
胃腸管及び内容物		0.04	0.04	0.02	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
カーカス		0.08	0.10	0.04	0.07	0.24	0.18	0.12	0.13
合計(放射能回収率)		97.06	95.55	98.92	98.15	94.67	95.25	93.48	94.42

表中の数値は投与放射能に対する割合(%)。

## 2) 血中濃度推移(試験群 7-10) :

血漿及び全血中における放射能濃度の推移を表 3 に、これらのデータから算出した薬物動態パラメータを表 4 に示す。

について；血漿及び全血中の放射能濃度は、10 mg/kg 投与では雌雄とも 0.5 時間( $T_{max}$ )で最高濃度( $C_{max}$ )に達したあと、速やかに減衰した。消失半減期( $t_{1/2}$ )は、血漿及び全血で同様であり、雄で 10.2~10.4 時間、雌で 7.1~10.7 時間であった。1000 mg/kg 投与では雌雄とも 1 時間( $T_{max}$ )で最高濃度( $C_{max}$ )に達したあと速やかに減衰し、消失半減期( $t_{1/2}$ )は、雄で 3.1~5.3 時間、雌で 3.3~5.3 時間であった。

について；血漿及び全血中の放射能濃度は、10 mg/kg 投与では雌雄とも 1 時間( $T_{max}$ )で最高濃度( $C_{max}$ )に達したあと、速やかに減衰した。消失半減期( $t_{1/2}$ )は、血漿が雄 39.2 時間、雌 24.1 時間、全血が雄 74.1 時間、雌 34.9 時間であった。

1000 mg/kg 投与では、雌雄とも 2 時間( $T_{max}$ )で最高濃度( $C_{max}$ )に達したあと速やかに減衰し、消失半減期( $t_{1/2}$ )は、血漿が雄 21.3 時間、雌 22.9 時間、全血が雄 39.4 時間、雌 47.1 時間であった。低用量及び高用量とも血漿に比べて全血で長い消失半減期を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

及びとも、最高濃度 ( $C_{\max}$ ) 及び暴露量 ( $AUC_{120}$ ) は低用量群と比較して高用量群において増加したが、増加の程度は用量の比率(1:100)より低かった。雌雄の暴露量 ( $AUC_{120}$ ) を比較すると、暴露量は雄が雌よりわずかに高かった。  
と の比較では、投与後(血漿: 4.82~484  $\mu\text{g equiv. h/g}$ )  
より 投与後(血漿: 8.44~613  $\mu\text{g equiv. h/g}$ )の動物において暴露量が大きく、最高濃度及び到達時間  $T_{\max}$  はほぼ同様であったが、半減期  $t_{1/2}$  は、投与群(血漿: 5.3~10.2 時間)より投与群(血漿: 21.3~39.2 時間)の方が長かった。

表 3. 血漿及び全血中の放射能濃度推移

試料	試料 採取時期 (時間)								
		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.25	0.423	0.356	27.4	30.1	0.650	0.434	16.2	28.1
	0.5	1.31	1.20	54.7	51.0	1.04	1.14	35.9	47.4
	1	1.27	1.03	77.2	58.9	1.10	1.30	57.2	41.1
	2	0.711	0.609	66.3	46.5	1.02	0.760	68.3	50.8
	4	0.378	0.422	50.6	40.1	0.603	0.461	48.1	38.8
	8	0.114	0.100	13.2	10.2	0.205	0.175	19.8	15.2
	12	0.072	0.069	8.17	8.03	0.182	0.163	11.4	11.1
	24	0.027	0.021	1.65	1.34	0.079	0.055	3.96	3.60
	48	0.006	nd	nd	1.11	0.039	0.035	1.83	2.03
	72	0.002	nd	nd	nd	0.025	0.017	0.830	0.840
	96	nd	nd	nd	nd	0.016	0.007	nd	nd
	120	nd	nd	nd	nd	0.011	nd	nd	nd
全血	0.25	0.282	0.237	17.8	18.6	0.420	0.281	10.7	18.3
	0.5	0.816	0.747	35.4	30.9	0.657	0.715	24.0	30.8
	1	0.814	0.667	50.2	38.7	0.701	0.825	36.0	26.9
	2	0.440	0.393	43.4	31.1	0.668	0.512	44.6	34.5
	4	0.241	0.271	33.2	26.8	0.408	0.320	31.6	26.5
	8	0.085	0.075	7.79	5.70	0.149	0.115	15.1	10.9
	12	0.056	0.054	5.35	4.87	0.127	0.110	8.40	8.51
	24	0.028	0.026	nd	nd	0.062	0.028	4.28	2.92
	48	nd	0.004	nd	0.648 <sup>*</sup>	0.043	0.036	2.04	2.13
	72	nd	nd	nd	nd	0.031	0.018	1.82	1.66
	96	nd	nd	nd	nd	0.028	0.014	1.25	1.08
	120	nd	nd	0.643 <sup>*</sup>	0.405 <sup>*</sup>	0.025	0.008	0.663	0.700

表中の数値は  $\mu\text{g eq./g}$

nd : 検出限界未満

\*: 4 動物中、1 動物の試料に限り放射能が検出されたことから、薬物動態の計算においては 0 として扱った。

表4. 血液中の薬物動態パラメータ

試料	項目								
		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	$C_{\max}$ (μg/g)	1.31	1.20	77.2	58.9	1.10	1.30	68.3	50.8
	$T_{\max}$ (時間)	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	$AUC_{120}$ (μg·h/g)	5.41	4.82	484	390	10.5	8.44	613	532
	$t_{1/2}$ (時間)	10.2	7.1	5.3	5.3	39.2	24.1	21.3	22.9
全血	$C_{\max}$ (μg/g)	0.816	0.747	50.2	38.7	0.701	0.825	44.6	34.5
	$T_{\max}$ (時間)	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	$AUC_{120}$ (μg·h/g)	3.66	3.44	294	234	8.58	6.26	536	457
	$t_{1/2}$ (時間)	10.4	10.7	3.1	3.3	74.1	34.9	39.4	47.1

$C_{\max}$  : 最高濃度

$T_{\max}$  : 最高濃度到達時間

$AUC_{120}$  : 最終測定時点までの [濃度-時間] 曲線下面積(即ち、総暴露量)

$t_{1/2}$  : 消失半減期

### 3) 胆汁排泄(試験群 15-18) :

胆管カニュレーションラットにおける投与後 48 時間の胆汁、尿、糞、胃腸管、肝臓及びカーカス試料中の放射能、さらに胆汁、尿、肝臓及びカーカスの放射能から算出した吸収率を表5に示す。

及び とも、10 mg/kg 及び 1000 mg/kg 投与において、放射能の排泄は速やかで、投与量の 95%以上が 48 時間以内に排泄された。また、投与 48 時間後のカーカス中の残留放射能は投与量の 0.5%以下であった。胆汁への排泄(0-48 時間)は、10 mg/kg 投与で 24.97~39.91%TAR、1000 mg/kg 投与で 12.07~21.31%TAR であった。

胆汁、尿、肝臓及びカーカスの放射能合計として算出した吸収率は、10 mg/kg 投与で 89.51~94.18%TAR、1000 mg/kg 投与では 47.73~58.44%TAR であった。標識位置及び性別による吸収率の差はみられなかった。

表 5. 胆管カニュレーションラットにおける投与後 48 時間の放射能排泄及び吸収率

試料	期間 (時間)								
		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0-3	26.74	18.69	4.10	7.69	21.48	15.09	5.09	5.51
	3-6	8.53	8.25	2.62	6.12	9.42	5.52	4.89	4.73
	6-9	2.47	4.01	1.51	2.51	3.06	1.79	3.71	3.01
	9-12	1.15	1.20	0.92	1.48	1.51	1.33	2.38	2.00
	12-24	0.82	0.63	2.57	2.20	0.70	0.91	3.83	5.46
	24-48	0.20	0.15	0.35	0.05	0.12	0.32	0.84	0.58
	合計	39.91	32.93	12.07	20.06	36.29	24.97	20.74	21.31
尿	0-24	52.18	55.18	38.07	36.41	56.43	63.61	25.38	29.56
	24-48	1.12	0.98	2.62	1.69	0.91	2.44	1.44	1.62
	合計	53.30	56.16	40.69	38.11	57.34	66.05	26.81	31.18
ケージ洗液	0-48	0.48	3.02	0.73	0.89	0.94	1.12	0.48	0.63
糞	0-24	4.47	5.21	33.60	37.76	2.60	4.05	44.27	45.03
	24-48	0.80	0.88	10.92	1.02	0.52	0.68	3.47	1.91
	合計	5.27	6.09	44.52	38.78	3.12	4.73	47.74	46.94
肝臓		0.14	0.07	0.02	0.06	0.17	0.12	0.04	0.03
胃腸管及び内容物		0.07	0.12	0.12	0.10	0.08	0.17	0.09	0.13
カーカス		0.21	0.35	0.16	0.21	0.38	0.50	0.14	0.21
合計(放射能回収率)		99.38	98.75	98.31	98.20	98.32	97.66	96.03	100.43
吸収率 <sup>*</sup> (%)		93.56	89.51	52.94	58.44	94.18	91.64	47.73	52.73

表中の数値は投与放射能に対する割合(%)。

\* : 吸収率は胆汁、尿、肝臓及びカーカスの放射能合計として算出した。

#### 4) 分布(試験群 3-6 及び 11-14) :

組織・臓器中の放射能(投与放射能に対する割合)を表 6-1 及び表 6-2 に、組織・臓器中の放射能濃度を表 6-3 及び表 6-4 に、血漿中濃度に対する組織・臓器中濃度の比を表 6-5 及び表 6-6 に示す。

組織からの放射能回収率(表 6-1 及び表 6-2)は、0.5-2 時間の屠殺時点では 78.24~101.78%TAR の範囲であった。放射能の大部分は胃腸管(内容物を含む)から回収された。低用量群では、両標識体で 16.27~22.43%TAR が肝臓から回収されたが、これに対して、高用量群の肝臓では 1.21~2.42%TAR であった。0.5-2 時間の時点では、最高で 5.85%TAR がカーカスから回収され、他の各組織から回収されたのは≤1.82%TAR であった。投与後 8 時間の動物の組織中では、放射能回収率は 43.92~79.07%TAR に低下した。組織中における放射能の分布は 0.5-2 時間の時点で認められた分布と同様で、0.82~4.45%TAR が肝臓から回収され、39.29~76.93%TAR が胃腸管(内容物を含む)から回収された。120 時間の時点では、組織から回収されたのは、合計で 0.34%TAR 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

各組織中の放射能濃度（表 6-3 及び表 6-4）は経時的に減少した。0.5-2 時間の時点では、両用量群及び雌雄いずれも、胃腸管(内容物を含む)を除き、肝臓(低用量群：37.7～53.0 μg eq./g、高用量群：298～641 μg eq./g)、腎臓(低用量群：10.1～13.6 μg eq./g、高用量群：232～434 μg eq./g)、前立腺(低用量群：9.82～11.2 μg eq./g、高用量群：287～441 μg eq./g)及び膀胱(低用量群：0.482～10.0 μg eq./g、高用量群：49.2～1520 μg eq./g)に高い値が示された。120 時間後では胃腸管(内容物を含む)を除き、腎臓(低用量群：0.009～0.125 μg eq./g、高用量群：0.586～4.98 μg eq./g)及び肝臓(低用量群：0.048～0.254 μg eq./g、高用量群：1.90～4.10 μg eq./g)中の濃度が他より高かった。組織全体への蓄積は低かった。

血漿に対する組織中濃度の比については、胃腸管(内容物を含む)以外では、(表 6-5)では低用量群の 0.5 時間では肝臓(19.8～32.4)及び腎臓(6.33～8.15)で最も高く、8 時間後では、大部分の組織で増加した。高用量群 1 時間後では肝臓(7.10～8.26)、腎臓(4.27～5.12)、前立腺(5.52)及び膀胱(2.67～17.4)で最も高く、前立腺及び雄の膀胱以外は経時的に増加した。120 時間では、両群とも多くの試料で検出限界未満の値であったため算出できなかった。

一方、(表 6-6)では、低用量群の 1 時間では肝臓(27.6～32.3)、腎臓(6.32～6.73)及び前立腺(7.59)で最も高く、8 時間後まで経時的に増加した。120 時間では、肝臓(10.9～20.8)及び腎臓(9.17～10.2)で最も高かった。高用量群の 2 時間では肝臓(7.52～9.14)及び腎臓(4.82～5.85)で最も高く、経時的に増加した。8 時間では、大部分の組織で組織：血漿比は増加するか、または 2 時間の値と同様であった。120 時間では、肝臓(6.30～7.90)及び腎臓(8.77～9.45)で最も高かった。

表 6-1. の投与放射能に対する組織・臓器中放射能の割合 (%)

投与量	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料採取時間(時間)	0.5	8	120	0.5	8	120	1	8	120	1	8	120
血漿 <sup>a</sup>	0.79	0.04	0.00	0.68	0.03	0.00	0.30	0.15	nd	0.32	0.07	nd
全血 <sup>a</sup>	0.88	0.05	0.00	0.75	0.04	nd	0.38	0.18	0.00	0.37	0.08	0.00
血球 <sup>a</sup>	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	nd	0.05	0.02	0.00	0.02	0.01	0.00
脳	0.01	0.00	nd	0.01	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.01	0.00	nd
心臓	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	nd	0.01	0.00	nd
腎臓	0.97	0.08	0.00	1.12	0.08	0.00	0.23	0.18	0.00	0.32	0.09	0.00
膀胱	0.01	0.01	nd	0.00	0.00	nd	0.05	0.01	nd	0.01	0.01	nd
肝臓	16.27	4.45	0.08	21.03	3.90	0.03	2.42	1.18	0.01	2.19	0.89	0.01
肺	0.07	0.03	0.00	0.05	0.02	0.00	0.02	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
脾臓	0.05	0.01	0.00	0.06	0.01	0.00	0.01	0.01	nd	0.01	0.01	nd
胰臓	0.01	0.00	nd	0.01	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.01	0.00	nd
副腎	0.05	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
胸腺	0.01	0.00	nd	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	nd	0.01	0.00	nd
甲状腺	0.01	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
精巢上体	0.01	0.00	0.00	-	-	-	0.01	0.01	0.00	-	-	-
前立腺	0.12	0.05	0.00	-	-	-	0.06	0.02	nd	-	-	-
精巣/卵巣	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00	nd
子宮	-	-	-	0.03	0.00	0.00	-	-	-	0.02	0.01	nd
骨 <sup>a</sup>	0.07	0.02	nd	0.13	0.01	nd	0.03	0.02	nd	0.04	0.01	nd
骨髓 <sup>a</sup>	0.05	0.00	nd	0.02	0.00	nd	0.01	0.00	nd	0.01	0.00	nd
脂肪組織(腹腔内) <sup>a</sup>	0.30	0.23	0.01	1.04	0.21	0.01	0.16	0.18	nd	0.39	0.32	nd
筋肉(骨格筋) <sup>a</sup>	1.33	0.11	nd	1.22	0.09	nd	0.67	0.34	0.00	0.68	0.17	nd
皮膚 <sup>a</sup>	1.29	0.37	0.01	1.24	0.19	0.01	0.54	0.33	0.01	0.53	0.15	0.01
胃腸管(内容物含む)	73.59	53.66	0.04	57.33	45.37	0.04	89.26	61.35	0.02	91.46	59.89	0.03
力一カス	4.67	1.55	0.08	4.33	0.92	0.10	1.81	2.15	0.04	2.70	1.37	0.07
合計 <sup>b</sup>	95.16	59.07	0.14	84.08	49.92	0.09	93.88	63.86	0.04	96.10	61.63	0.05

a : 体重から算出

係数は血漿 4%、全血 7%、血球 3%、骨 5.46%、骨髓 0.35%、脂肪組織 7.1%、筋肉 45.5% 及び皮膚 18%

b : 血漿、血球及び力一カスを除く

nd : 検出限界未満

表 6-2. 投与放射能に対する組織・臓器中放射能の割合 (%)

投与量 性別	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
試料採取時間(時間)	1	8	120	1	8	120	2	8	120	2	8	120
血漿 <sup>a</sup>	0.63	0.08	0.00	0.68	0.06	0.00	0.21	0.11	0.00	0.17	0.08	0.00
全血 <sup>a</sup>	0.73	0.10	0.01	0.77	0.08	0.01	0.25	0.13	0.01	0.21	0.10	0.01
血球 <sup>a</sup>	0.11	0.02	0.01	0.05	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.03	0.01	0.00
脳	0.02	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
心臓	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
腎臓	0.80	0.09	0.01	0.86	0.10	0.01	0.18	0.12	0.00	0.19	0.10	0.00
膀胱	0.03	0.01	0.00	0.03	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
肝臓	18.05	4.34	0.10	22.43	3.38	0.03	1.78	0.99	0.02	1.21	0.82	0.01
肺	0.08	0.04	0.00	0.11	0.04	0.00	0.02	0.01	0.00	0.02	0.02	0.00
膵臓	0.04	0.01	0.00	0.05	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00	0.02	0.02	0.00
脾臓	0.02	0.01	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
胸腺	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	nd	0.00	0.00	nd
精巣上体	0.01	0.01	0.00	-	-	-	0.01	0.00	0.00	-	-	-
前立腺	0.16	0.04	0.00	-	-	-	0.04	0.02	0.00	-	-	-
精巣/卵巣	0.04	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	-	-	-	0.04	0.01	0.00	-	-	-	0.01	0.01	0.00
骨 <sup>a</sup>	0.19	0.03	0.01	0.12	0.05	0.00	0.03	0.03	0.00	0.02	0.02	0.00
骨髓 <sup>a</sup>	0.02	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
脂肪組織(腹腔内) <sup>a</sup>	0.44	0.21	0.01	0.63	0.29	0.01	0.23	0.15	0.01	0.28	0.40	0.00
筋肉(骨格筋) <sup>a</sup>	1.64	0.41	0.11	1.82	0.35	0.07	0.59	0.38	0.06	0.54	0.35	0.06
皮膚 <sup>a</sup>	1.38	0.38	0.05	1.60	0.29	0.03	0.41	0.32	0.03	0.34	0.27	0.02
胃腸管(内容物含む)	57.51	51.53	0.04	49.64	39.29	0.03	98.12	70.46	0.02	96.52	76.93	0.03
カーカス	5.85	1.77	0.24	5.75	2.90	0.18	2.89	3.28	0.12	1.50	1.17	0.13
合計 <sup>b</sup>	81.18	57.26	0.34	78.24	43.92	0.19	101.78	72.76	0.15	99.40	79.07	0.14

a : 体重から算出

係数は血漿 4%、全血 7%、血球 3%、骨 5.46%、骨髓 0.35%、脂肪組織 7.1%、筋肉 45.5% 及び皮膚 18%。

b : 血漿、血球及びカーカスを除く

nd : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 6-3. 投与組織・臓器中放射能の濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )

投与量	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
性別	0.5	8	120	0.5	8	120	1	8	120	1	8	120
試料採取時間(時間)												
血漿	1.93	0.108	0.001	1.65	0.084	0.001	79.1	38.6	0.000	83.1	16.9	nd
全血	1.22	0.074	0.001	1.05	0.060	nd	55.8	26.5	0.137	55.3	11.5	0.128
血球	0.023	0.020	0.001	0.068	0.020	nd	18.0	7.71	0.405	9.29	3.35	0.362
脳	0.105	0.010	nd	0.085	0.015	nd	6.29	3.36	nd	8.27	2.45	nd
心臓	0.662	0.093	0.002	0.586	0.052	0.001	46.0	16.5	nd	34.6	9.90	nd
腎臓	11.9	1.00	0.018	13.6	0.896	0.009	338	238	0.733	434	107	0.586
膀胱	2.29	2.03	nd	0.482	0.746	nd	1520	433	nd	229	253	nd
肝臓	37.7	11.9	0.169	53.0	10.2	0.048	641	317	2.40	585	234	1.90
肺	1.44	0.642	0.008	1.03	0.488	0.009	43.3	23.8	0.073	54.9	12.6	0.202
脾臓	1.47	0.145	0.002	1.65	0.177	0.001	49.9	40.6	nd	52.7	28.2	nd
脾臓	0.494	0.060	nd	0.621	0.040	nd	23.0	11.2	nd	30.8	9.66	nd
副腎	28.5	0.176	nd	0.245	0.070	nd	35.8	19.4	nd	50.4	16.4	0.210
下垂体	7.70	0.064	nd	0.697	0.032	nd	26.7	15.2	nd	33.6	8.47	nd
胸腺	0.436	0.086	nd	0.372	0.050	0.002	22.8	9.69	nd	19.1	5.71	nd
甲状腺	11.0	0.341	nd	1.37	0.246	nd	34.7	18.0	nd	40.7	21.9	nd
精巣上体	0.460	0.117	0.005	-	-	-	25.9	41.2	0.260	-	-	-
前立腺	9.82	3.15	0.006	-	-	-	441	223	nd	-	-	-
精巣/卵巣	0.261	0.103	0.006	1.24	0.118	0.003	16.3	32.1	0.403	96.1	18.6	nd
子宮	-	-	-	1.58	0.113	0.001	-	-	-	109	39.8	nd
骨	0.131	0.029	nd	0.237	0.014	nd	5.94	3.35	nd	8.52	2.16	nd
骨髄	1.38	0.035	nd	0.494	0.034	nd	18.7	9.68	nd	22.2	6.81	nd
脂肪組織(腹腔内)	0.410	0.320	0.006	1.44	0.286	0.008	23.3	27.2	nd	57.6	46.9	nd
筋肉(骨格筋)	0.283	0.024	nd	0.261	0.019	nd	15.4	7.79	0.069	15.5	3.89	nd
皮膚	0.693	0.200	0.005	0.671	0.102	0.004	31.4	18.9	0.334	30.7	8.66	0.320
胃腸管(内容物含む)	75.1	64.2	0.027	56.0	56.7	0.030	8910	7200	1.25	9920	6610	2.69
力一カス	0.642	0.215	0.010	0.586	0.127	0.012	26.6	31.6	0.477	37.7	20.1	0.924

nd : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 6-4. 組織・臓器中放射能の濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )

投与量	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
性別	1	8	120	1	8	120	2	8	120	2	8	120
試料採取時間(時間)	1	8	120	1	8	120	2	8	120	2	8	120
血漿	1.50	0.191	0.012	1.63	0.143	0.008	50.0	26.5	0.521	39.8	18.3	0.527
全血	1.00	0.135	0.019	1.06	0.106	0.013	33.4	18.4	1.09	27.8	13.1	0.951
血球	0.336	0.069	0.033	0.149	0.043	0.021	8.10	5.36	1.97	9.40	4.69	1.56
脳	0.192	0.095	0.012	0.226	0.077	0.009	7.68	5.60	0.684	8.50	6.33	0.749
心臓	0.655	0.175	0.033	0.695	0.128	0.026	24.4	15.1	1.95	21.9	12.3	2.24
腎臓	10.1	1.14	0.125	10.5	1.13	0.073	244	156	4.57	232	127	4.98
膀胱	10.0	2.50	0.032	6.59	0.760	0.019	574	471	1.24	49.2	268	1.29
肝臓	41.5	10.8	0.254	52.7	8.62	0.087	429	283	4.10	298	240	3.32
肺	1.85	0.855	0.037	2.00	0.755	0.032	43.8	31.8	1.67	37.1	28.8	1.74
膵臓	1.51	0.356	0.029	1.46	0.324	0.021	118	33.3	1.60	53.4	47.0	1.77
脾臓	0.735	0.192	0.035	0.976	0.168	0.028	22.2	19.6	1.98	21.9	18.2	2.20
副腎	1.54	0.210	0.036	1.36	0.277	0.032	34.4	20.1	1.87	32.8	23.3	2.09
下垂体	0.860	0.224	0.014	0.767	0.178	nd	27.5	16.8	nd	24.1	15.5	nd
胸腺	0.510	0.199	0.039	0.641	0.156	0.032	23.4	16.1	2.07	20.1	15.3	2.27
甲状腺	1.46	0.772	0.048	1.18	0.433	0.021	73.7	19.7	nd	24.4	16.0	nd
精巣上体	0.548	0.322	0.023	-	-	-	54.1	14.1	1.02	-	-	-
前立腺	11.2	2.45	0.032	-	-	-	287	155	1.63	-	-	-
精巣/卵巣	0.357	0.261	0.023	1.19	0.237	0.028	27.5	11.6	1.18	33.2	24.6	3.05
子宮	-	-	-	2.09	0.315	0.024	-	-	-	33.4	33.0	1.30
骨	0.332	0.053	0.017	0.214	0.076	0.007	5.81	4.70	0.689	4.15	4.08	0.619
骨髓	0.654	0.288	0.034	0.782	0.264	0.026	29.9	28.8	0.668	30.7	25.8	0.658
脂肪組織(腹腔内)	0.591	0.288	0.011	0.847	0.391	0.013	31.5	21.0	0.726	37.9	54.3	0.694
筋肉(骨格筋)	0.344	0.087	0.026	0.384	0.073	0.017	12.4	8.20	1.38	11.3	7.43	1.34
皮膚	0.731	0.203	0.030	0.859	0.154	0.016	22.0	17.1	1.77	17.9	14.20	1.43
胃腸管(内容物含む)	52.5	57.5	0.033	44.0	42.0	0.028	10200	8680	1.88	10400	9120	2.68
力一カス	0.800	0.238	0.032	0.762	0.395	0.025	38.0	44.1	1.50	19.7	15.8	1.72

nd : 検出限界未満

表 6-5. 血漿中放射能濃度に対する組織・臓器中放射能濃度の比

投与量	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
性別	0.5	8	120	0.5	8	120	1	8	120	1	8	120
試料採取時間(時間)	0.5	8	120	0.5	8	120	1	8	120	1	8	120
副腎	12.9	1.57	nc	0.144	0.823	nc	0.450	0.514	nc	0.607	1.08	nc
骨	0.069	0.230	nc	0.144	0.253 <sup>a</sup>	nc	0.073	0.087	nc	0.108	0.143	nc
骨髓	0.713	0.317	nc	0.310	0.397	nc	0.235	0.253	nc	0.266	0.426	nc
脳	0.056	0.104	nc	0.052	0.175	nc	0.079	0.086	nc	0.098	0.144	nc
精巣上体	0.241	1.21	nc	-	-	-	0.315	1.12	nc	-	-	-
脂肪組織(腹腔内)	0.209	3.55	nc	0.889	3.35	nc	0.295	0.745	nc	0.735	3.12	nc
胃腸管(内容物含む)	39.5	660	nc	34.0	678	nc	117	192	nc	121	406	nc
心臓	0.343	0.946	nc	0.356	0.619	nc	0.598	0.430	nc	0.412	0.639	nc
腎臓	6.33	9.36	nc	8.15	10.7	nc	4.27	6.05	nc	5.12	6.33	nc
肝臓	19.8	118	nc	32.4	122	nc	8.26	8.45	nc	7.10	14.1	nc
肺	0.764	6.67	nc	0.625	5.84	nc	0.555	0.618	nc	0.669	0.762	nc
筋肉(骨格筋)	0.147	0.233	nc	0.158	0.230	nc	0.194	0.204	nc	0.185	0.236	nc
卵巣	-	-	-	0.758	1.36	nc	-	-	-	1.19	1.24	nc
脾臓	0.770	1.52	nc	1.00	2.10	nc	0.635	1.03	nc	0.635	1.80	nc
下垂体	3.62	0.618	nc	0.419	0.552 <sup>a</sup>	nc	0.341	0.390	nc	0.405	0.521	nc
前立腺	5.68	34.3	nc	-	-	-	5.52	5.37	nc	-	-	-
カーカス	0.343	2.30	nc	0.357	1.47	nc	0.333	0.785	nc	0.458	1.48	nc
皮膚	0.362	2.11	nc	0.408	1.22	nc	0.396	0.495	nc	0.370	0.529	nc
脾臓	0.262	0.647	nc	0.374	0.477	nc	0.293	0.295	nc	0.370	0.638	nc
精巣	0.136	1.06	nc	-	-	-	0.204	0.827	nc	-	-	-
胸腺	0.232	0.855	nc	0.225	0.608	nc	0.278	0.253	nc	0.230	0.343	nc
甲状腺	5.04	3.63	nc	0.851	2.89	nc	0.438	0.475	nc	0.491	1.55	nc
膀胱	1.24	22.3	nc	0.275	8.42	nc	17.4	11.1	nc	2.67	20.7	nc
子宮	-	-	-	0.969	1.34	nc	-	-	-	1.36	3.02	nc
全血	0.634	0.689	nc	0.634	0.712	nc	0.706	0.690	nc	0.666	0.683	nc

nc : 血漿あるいは組織・臓器試料数の50%以上の測定値が検出限界より低いため、計算できなかった。

a : 3動物中1動物の測定値が検出限界未満で比が計算できず、2動物の比を平均した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 6-6. 血漿中放射能濃度に対する組織・臓器中放射能濃度の比

投与量	10 mg/kg						1000 mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
性別	1	8	120	1	8	120	2	8	120	2	8	120
試料採取時間(時間)	1	8	120	1	8	120	2	8	120	2	8	120
副腎	1.04	1.12	2.99	0.836	2.04	4.04	0.687	0.773	3.63	0.828	1.28	3.96
骨	0.222	0.280	1.35	0.134	0.620	1.12	0.121	0.175	1.76	0.104	0.223	1.54
骨髓	0.438	1.55	2.88	0.477	1.95	3.25	0.616	1.10	nc	0.776	1.42	nc
脳	0.128	0.511	0.959	0.139	0.563	1.08	0.157	0.217	1.33	0.213	0.348	1.43
精巢上体	0.368	1.81	1.95	-	-	-	0.969	0.545	1.97	-	-	-
脂肪組織(腹腔内)	0.400	1.57	0.877	0.531	2.85	1.74	0.622	0.785	1.39	0.969	2.86	1.32
胃腸管(内容物含む)	34.9	311	2.72	27.0	301	3.56	220	350	3.66	262	499	5.07
心臓	0.439	0.957	2.70	0.425	0.917	3.33	0.493	0.579	3.75	0.552	0.674	4.25
腎臓	6.73	5.95	10.2	6.32	7.56	9.17	4.82	6.06	8.77	5.85	6.84	9.45
肝臓	27.6	57.0	20.8	32.3	58.5	10.9	9.14	10.8	7.90	7.52	13.1	6.30
肺	1.23	4.59	3.05	1.22	5.40	4.02	0.891	1.21	3.20	0.928	1.57	3.30
筋肉(骨格筋)	0.229	0.464	2.09	0.235	0.523	2.15	0.258	0.314	2.65	0.283	0.407	2.55
卵巣	-	-	-	0.730	1.75	3.56	-	-	-	0.837	1.35	5.79
脾臓	1.01	1.86	2.36	0.886	2.43	2.65	2.16	1.25	3.10	1.35	2.58	3.36
下垂体	0.574	1.21	nc	0.467	1.35	nc	0.558	0.643	nc	0.605	0.852	nc
前立腺	7.59	14.1	2.65	-	-	-	6.31	6.10	3.14	-	-	-
カーカス	0.539	1.32	2.68	0.469	2.58	3.31	0.727	1.58	2.92	0.494	0.876	3.27
皮膚	0.487	1.08	2.50	0.528	1.11	2.09	0.450	0.647	3.41	0.450	0.778	2.70
脾臓	0.493	1.02	2.85	0.595	1.26	3.51	0.452	0.741	3.81	0.553	0.999	4.17
精巢	0.239	1.43	1.91	-	-	-	0.515	0.451	2.27	-	-	-
胸腺	0.341	1.09	3.23	0.393	1.14	4.01	0.505	0.623	3.98	0.505	0.837	4.30
甲状腺	0.974	4.35	3.99	0.723	3.21	4.57	1.43	0.745	nc	0.615	0.884	nc
膀胱	6.75	13.2	2.70	3.97	6.32	2.38	12.0	18.0	2.38	1.25	16.3	2.45
子宮	-	-	-	1.26	2.45	2.89	-	-	-	0.833	1.85	2.47
全血	0.668	0.710	1.61	0.650	0.747	1.61	0.669	0.696	2.10	0.698	0.717	1.81

nc : 血漿あるいは組織・臓器試料数の50%以上の測定値が検出限界より低いため、計算できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 代謝物の同定(試験群 3-6、11-14、15-18)；

尿及び糞中の代謝物(投与放射能に対する割合)を表 7-1 に、胆汁中の代謝物(投与放射能に対する割合)を表 7-2 に、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪組織中の代謝物の割合及び濃度を表 7-3 及び表 7-4 に示す。

尿、糞及び胆汁(試験群 3-6、15-18)；

同定された代謝物は未変化トルプロカルブ及び主要代謝物である であった。  
これらの他に が検出されたが、 であった。代  
謝物 は、尿中で 、糞中で 、胆汁中で  
が検出された。

尿及び糞中の代謝物 の総量は、低用量(10 mg/kg)及び高用量(1000 mg/kg)  
でそれぞれ 及び であった。未変化トルプロカルブ  
は、糞でのみ検出された。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪組織(試験群 11-14)；

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪組織中で同定された代謝物は、未変化トルプロカルブ及び  
代謝物 であった。

$T_{max}$  時点における血漿中の主要代謝物は で、放射性総残留物量(TRR)に対する  
割合は (以降放射性総残留物量に対する百分率表記は%TRR とする)  
であった( )。この代謝  
物 は、肝臓( )、腎臓( )及び脂肪組織( )  
中でも主要代謝物として検出された。未変化トルプロカルブも各試料中  
で検出されたが、血漿では≤6.8%TRR、肝臓及び腎臓では、最高値としてそれぞれ 5.8%  
TRR 及び 1.8%TRR であった。脂肪組織中では親化合物は主要成分であり、21.8~59.3%  
TRR(低用量: 0.129~0.611 μg eq./g、高用量: 6.87~29.4 μg eq./g)が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 7-1. 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

標識体									
投与量		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取(時間)		0-72	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48	0-48
トルポカルブ	尿								
	糞								
	計								
トルポカルブ	糞	1.5	0.9	24.8	29.2	0.2	0.2	35.6	38.1
尿	尿								
	糞								
	計								
合計									

表 7-2. 胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体									
投与量		10 mg/kg		1000 mg/kg		10 mg/kg		1000 mg/kg	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取(時間)		0-12	0-12	0-24	0-24	0-12	0-12	0-24	0-24
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三井化学アグロ株式会社にある。

表 7-3. 組織・臓器中放射能の代謝物〔放射性成分の割合及び濃度( $\mu\text{g eq. /g}$ )〕

試料	性別	投与量	10 mg/kg		1000 mg/kg	
		採取時間	0.5 hr		1.0 hr	
		化合物	%TRR	%TAR	濃度	%TRR
血漿	雄	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	1.6
		合計				1.24
	雌	トルプ ロカルブ'	1.4	0.010	0.023	3.3
		合計				2.71
肝臓	雄	トルプ ロカルブ'	0.2	0.033	0.074	1.0
		合計				6.41
	雌	トルプ ロカルブ'	0.5	0.105	0.265	4.3
		合計				25.2
腎臓	雄	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	nd
		合計				
	雌	トルプ ロカルブ'	0.4	0.004	0.061	1.2
		合計				5.21
脂肪組織	雄	トルプ ロカルブ'	31.5	0.095	0.129	39.7
		合計				9.24
	雌	トルプ ロカルブ'	42.4	0.441	0.611	51.1
		合計				29.4

nd : 非検出、又は検出限界未満

表 7-4. 組織・臓器中放射能の代謝物〔放射性成分の割合及び濃度(μg eq./g)〕

試料	性別	投与量	10 mg/kg			1000 mg/kg		
		採取時間	1.0 hr			2.0 hr		
		化合物	%TRR	%TAR	濃度	%TRR	%TAR	濃度
血漿	雄	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	1.1	0.002	0.575
		合計						
	雌	トルプ ロカルブ'	2.4	0.016	0.039	6.8	0.012	2.72
		合計						
		トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	3.2	0.057	13.7
	合計							
肝臓	雄	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	nd	nd	nd
		合計						
	雌	トルプ ロカルブ'	0.4	0.090	0.211	5.8	0.070	17.3
		合計						
		トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	1.8	0.003	4.20
	合計							
腎臓	雄	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	nd	nd	nd
		合計						
	雌	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	1.8	0.003	4.20
		合計						
		トルプ ロカルブ'	22.1	0.097	0.131	21.8	0.050	6.87
	合計							
脂肪組織	雄	トルプ ロカルブ'	41.0	0.258	0.347	59.3	0.166	22.5
		合計						
	雌	トルプ ロカルブ'	nd	nd	nd	nd	nd	nd
		合計						

nd : 非検出、又は検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。