

(案)

農薬評価書

トルフェンピラド

2004年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

<検討の経緯>

- 2003年 4月 24日 初回農薬登録
2003年 9月 11日 農薬登録申請（適用拡大）
2004年 7月 12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
2004年 7月 15日 食品安全委員会第54回会合（要請事項説明）
2004年 7月 21日 農薬専門調査会第14回会合
2004年 9月 2日 食品安全委員会第60回会合

<食品安全委員会委員>

- 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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

- 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
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

要約

ピラゾール環を有する殺虫剤である「トルフェンピラド」(IUPAC: 4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド)について、各種毒性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、動物代謝(ラット)、植物代謝(なす、キャベツ、もも、)、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、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慢性毒性/発がん性併合試験の0.56mg/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0.0056mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I 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：トルフェンピラド

英名：tolfenpyrad (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-[4-(*p*-tolylloxy)benzyl]pyrazole-5-carboxamide

CAS(No.129558-76-5)

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メチル]-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-[[4-(4-methylphenoxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

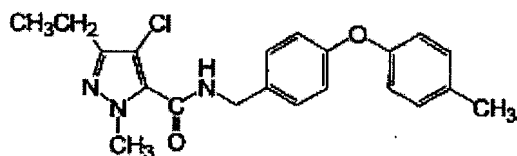
4. 分子式



5. 分子量

383.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

トルフェンピラドは、1991年に三菱化学株式会社により発見されたピラゾール環を有する殺虫剤であり、その作用機構は主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられる。

トルフェンピラドは海外では、いずれの国においても登録されていない。我が国では2003年4月24日に野菜、茶等を対象に初めて登録され、原体ベースで28トン（平成14農薬年度）生産されている。（参照1）また、2003年9月に日本農薬株式会社（以下「申請者」とする。）より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照2～24, 28～82の資料が提出されている。（参照2）

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

トルフェンピラドのピラゾール環を ^{14}C で標識したもの ($\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド)、トリル環を ^{14}C で標識したもの ($\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合トルフェンピラドに換算した。(他の代謝試験も同様)

(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)

$\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド 1mg/kg 体重 (低用量)、20mg/kg 体重 (高用量) 又は $\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラドを 1mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回経口投与し、トルフェンピラドのラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

全血中放射能濃度の推移は表 1 のとおりである。

表 1 全血中放射能濃度推移

投与量	全血中放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (20mg/kg)	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)*	2	4~6	6~8	4~12
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) *	0.27~0.30	0.25~0.28	1.93~2.22	2.23~2.37
$T_{1/2}$ (hr) *	12.1~16.4	11.0~27.6	12.6~16.3	11.5~14.2

* T_{max} : 全血中放射能最高濃度到達時間、 C_{max} : 全血中放射能最高濃度、 $T_{1/2}$: 半減期

トルフェンピラドは投与後 72 時間以内に 80%以上が排出された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 88.2~93.2%、尿中排泄率は 1.7~3.0%であり、呼気中排出率は 0.1%未満であった。 $\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 51.3~69.5%であった。

主要な組織の残留放射能は表 2 のとおりであった。(参照 3)

表 2 単回投与における主な組織の残留放射能 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 臓器)

投与条件	全血中最高濃度到達時付近*	投与 168 時間後
$\text{Py-}^{14}\text{C}$ 低用量	雄 肝臓(5.40), 胃(1.92), 小腸(1.68), 腎臓(1.35), 心臓(0.8), 血漿(0.46)	全ての組織で 0.08 以下
	雌 肝臓(5.70), 胃(1.96), 小腸(1.46), 腎臓(1.38), 褐色脂肪(1.11), 心臓(0.88), 血漿(0.65)	
$\text{To-}^{14}\text{C}$ 低用量	雄 肝臓(5.56), 胃(2.47), 小腸(1.84), 腎臓(1.65), 褐色脂肪(0.93), 心臓(0.89)	全ての組織で 0.08 以下
	雌 肝臓(5.74), 胃(2.08), 小腸(1.48), 腎臓(1.41), 褐色脂肪(1.39), 心臓(0.88)	

Py- ¹⁴ C 高用量	雄	胃(25.2), 肝臓(18.6), 小腸(13.4), 大腸(5.85), 腎臓(4.88), 血漿(4.14), 褐色脂肪(3.12), 心臓(2.79)	骨髄(1.6), 脂肪(1.27), 褐色脂肪(1.11), 皮膚(0.99)
	雌	胃(22.0), 肝臓(20.0), 小腸(12.7), 大腸(6.92), 血漿(5.50), 褐色脂肪(5.17), 腎臓(4.95), 心臓(3.06)	骨髄(2.6), 皮膚(1.64), 脂肪(1.42)

※低用量：投与4時間後 (T_{max}付近)、高用量：投与6時間後 (T_{max}付近)

投与後48時間までの尿及び糞への排泄は、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て1.0%以下であり、糞中ではトルフェンピラドが処理放射能の4.1~15.1%、代謝物としてPT-CA、Sul-OH-PT-CA及びOH-PT-CAがそれぞれ23.9~48.9%、5.3~11.7%及び6.4~12.9%認められた。投与後48時間までの胆汁中への排泄は、トルフェンピラドが処理放射能のN.D.~0.7%認められ、代謝物としてPT-CA-TA・PT-CA-GA・PT-CA(それぞれの代謝物の合計)、Sul-OH-PT-CA及びCO-PTがそれぞれ31.3~42.9%、4.7~7.7%及び3.7~7.4%認められた。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドを低用量又は高用量投与し、血漿、肝、腎及び白色脂肪中の代謝物濃度が測定されたところ、トルフェンピラドはほとんど認められず、主要代謝物はPT-CAであり、検出された代謝物量の約90%を占めていた。用量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は認められなかった。

トルフェンピラドの主要代謝経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化(PT-CA)及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化(OH-PT-CA)、抱合(Sul-OH-PT-CA)であり、ベンジルアミン部分のC-N結合の開裂はわずかであると考えられる。(参照4)

(2) ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率

SDラット(一群雄各5匹)にPy-¹⁴C-トルフェンピラドを単回強制経口(160, 320mg/kg体重)投与し、トルフェンピラドの高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率が測定された。

投与後6時間の血漿中濃度は160mg/kg体重投与群で4.08~8.34µg/mL(7時間後に死亡した1例16.71µg/mLを除く)、320mg/kg体重投与群で5.18~6.97µg/mL(死亡動物を除く)であった。160mg/kg体重投与群では72時間後には10.3~18.0µg/mLとなり、168時間後でも顕著な低下は認められなかった。320mg/kg体重投与群では168時間後で11.8~19.1µg/mLとなった。

168時間後の胃内容物中の放射能残存率は160mg/kg体重投与群では処理放射能の0.2~29.7%とばらつきが大きく、320mg/kg体重投与群で48.4~53.5%であった。小腸内容物中の放射能残存率は両投与群で処理放射能の1.9~4.8%であった。

胃内からの放射能排泄が遅れるのは、本試験の胃内容物中残放射能は生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、消化管壁に固着されているのではなく、内容物中に混在していると考えられることと、小腸内容物中残存率が約3%と少ないことから、トルフェンピラドの致死量投与により胃の運動が抑制されることによるものと考えられる。(参照5)

(3) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

Py-¹⁴C-トルフェンピラド又は To-¹⁴C-トルフェンピラド（雄のみ）を 1mg/kg 体重/日の用量で、14 日間反復強制経口投与し、トルフェンピラドのラットにおける反復投与代謝試験が実施された。

14 日間反復投与後の全血中における T_{max}、C_{max} 及び T_{1/2} は雄でそれぞれ 8 時間、0.26～0.30µg/mL 及び 18.6～20.7 時間であり、雌で 12 時間、0.51µg/mL 及び 45.8 時間であった。

最終投与後 168 時間での糞中排泄率は 92.1～94.9%、尿中排泄率は 2.2～3.4% であった。主要な組織の残留放射能は表 3 のとおりであり、単回投与時と類似した分布傾向であった。（参照 6）

表 3 反復投与における主な組織の残留放射能（µg/g 臓器）

投与条件		全血中最高濃度到達時付近*	投与 168 時間後
Py- ¹⁴ C- トルフェンピラド	雄	肝臓(7.77), 腎臓(2.98), 褐色脂肪(3.01), 大腸(1.87), 小腸(1.86), 脂肪(1.38), 骨髄(1.48), 心臓(0.95), 皮膚(0.75)	脂肪(0.89), 骨髄(0.76), 皮膚(0.57)
	雌	肝臓(11.3), 褐色脂肪(7.27), 骨髄(3.06), 腎臓(2.88), 大腸(2.16), 脂肪(1.66), 小腸(1.35), 心臓(0.91)	骨髄(1.20), 脂肪(0.86), 皮膚(0.62)
To- ¹⁴ C- トルフェンピラド	雄	肝臓(8.88), 腎臓(3.55), 褐色脂肪(3.02), 大腸(1.75), 小腸(1.39), 骨髄(1.28), 脂肪(1.40), 皮膚(0.80)	脂肪(0.95), 骨髄(0.63), 皮膚(0.55)

※投与 12 時間後（T_{max} 付近）

14 日間反復投与後 24 時間以内における尿及び糞への排泄は、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0% 以下であり、糞中ではトルフェンピラドが処理放射能の 0.6～1.1%、代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA がそれぞれ 57.2～65.2%、12.5～16.4% 及び 11.1～13.8% 認められ、その他はいずれも 2% 未満であった。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドを 14 日間反復投与後、血漿中にはトルフェンピラドは認められず、ほとんどが PT-CA であった。

尿中、糞中の代謝物のパターン及び分布割合については、反復経口投与と単回経口投与の間でほとんど差は認められなかった。（参照 7）

(4) ラットにおける胎盤透過性および乳汁中移行性試験

SD ラット雌各 4 匹（妊娠）に Py-¹⁴C-トルフェンピラドを 3mg/kg 体重経口投与し、胎盤透過性及び乳汁移行試験（投与 24 時間後まで測定）が実施された。

母体血漿及び胎児中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 2.90µg

/mL、胎児ホモジネートで 0.87 μ g /g であり、母体血漿中及び胎児ホモジネート中の代謝物の大部分は PT-CA であった。

乳汁中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 0.82 μ g /mL、乳汁で 23.2 μ g /mL であった。乳汁中の代謝物の大部分は、PT-CA のメチルエステル体 (PT-CA-Me) であった。

乳児血漿中の放射能は経時的に上昇し、母動物に Py-¹⁴C-トルフェンピラドを投与後 12 時間以降は母体血漿濃度を上回った。乳児血漿中の代謝物の大部分は PT-CA であった。(参照 8~11)

(5) ラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験

in vitro 代謝系 (ラット肝 S-9 4mL) に Py-¹⁴C-トルフェンピラド 0.1mg 又は 1mg、To-¹⁴C-トルフェンピラド 0.1mg 及び非標識体 1mg を加え、37°C で 3 時間インキュベーションし、*in vitro* 代謝試験が実施された。

トルフェンピラドが処理放射能の 10.2~12.4% 検出され、主要代謝物として OH-PT-CA、PT-CA 及び CO-PT-CA がそれぞれ 24.5~32.4%、13.4~16.2% 及び 9.3~13.2% 検出された。その他、12 種類の代謝物が検出及び同定されたが処理放射能の 8% 以下であった。

トルフェンピラドの肝 *in vitro* 代謝系での主要代謝経路は、ピラゾール環のエチル基の ω -1 位の酸化及びトリルオキシ環のメチル基の酸化であり、その他、ベンジルアミン部分の開裂、N-メチル部分の脱メチル化、ピラゾール環のエチル基のビニル基への変換であると考えられる。(参照 12)

2. 植物体内運命試験

(1) なすにおける植物体内運命試験

ナス (品種: 千両 2 号) を用いて、植物体内運命試験を実施した。本試験で用いた、試験設計概要は以下の通りである。

標識体	To- ¹⁴ C-トルフェンピラド		To 又は Py- ¹⁴ C-トルフェンピラド
	①	②	③
試験区分			
処理方法	水耕液処理	葉面に塗布処理	果実及び葉に塗布処理
処理時の植物体ステージ	播種 3 週間後	播種 10 週間後	播種 10 週間後
処理部位	根部からの吸収	葉中央部の主葉脈に対して直交させて帯状に塗布	果実及び着果部位直下の葉の裏表
検体採取日	処理後 1、2、4 日	塗布直後、塗布後 7、28 日	塗布後 3、7、14、28 日
投与濃度	1 μ g/mL	7.5mg/mL	各 60 μ g/mL

試験①では、植物体への放射能の移行は経時的に増加したものの根から茎及び葉への移行は少なく、4日後に処理放射能の53.9%が根で、0.4%が葉で、0.2%が茎で検出された。

試験②で葉の中央に塗布された放射能は葉脈沿いに移行し、28日後では葉の先端方向の全面に分布したが、基部の方向への移行はほとんど認められなかった。

試験③では、処理葉及び果実とも表面に放射能が残留しており、28日後で処理放射能の87.1~91.8%が表面に分布していた。非処理の葉及び果実における分布は、0.1%未満であり、非処理部位への移行は認められなかった。

葉ではトルフェンピラドが処理放射能の89.5~93.6%(132~206 $\mu\text{g/g}$)認められ、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びDM-PTが認められたが0.2~0.3%(0.3~0.7 $\mu\text{g/g}$)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも0.2%(0.4 $\mu\text{g/g}$)以下であった。

To-¹⁴C・トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で処理放射能の0.4%(0.4 $\mu\text{g/g}$)であった。果実ではトルフェンピラドが処理放射能の92.2~93.6%(0.76~0.80 $\mu\text{g/g}$)認められ、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びCO-PTが認められたが0.2~0.4%(0.002~0.003 $\mu\text{g/g}$)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも0.3%(0.002 $\mu\text{g/g}$)以下であった。To-¹⁴C・トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で処理放射能の0.1%(0.001 $\mu\text{g/g}$)であった。

トルフェンピラドはなすにおいてはほとんど代謝されないが、代謝経路は、トリル環メチル基の水酸化(PT-OH)及びピラゾール環のエチル基の ω -1位の水酸化(OH-PT)及び酸化(CO-PT)、その他、ベンジルアミン部分のC-N結合の開裂(T-AM)及びピラゾール環1位の脱メチル化(DM-PT)と考えられる。(参照13)

(2) キャベツにおける植物体内運命試験

To-¹⁴C・トルフェンピラド又はPy-¹⁴C・トルフェンピラドを含む処理溶液(0.5mg/mL)を結球肥大期のキャベツ(品種:秋徳)に1ポット当たり8mLで地上部全面に散布し、処理直後、7、14、28日後(Py-¹⁴C・トルフェンピラドは28日後のみ)に採取し、トルフェンピラドのキャベツにおける植物体内運命試験が実施された。

To-¹⁴C・トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能(TRR)は処理直後で処理放射能の80.0%であったが、28日後には58.9%に減少した。植物体中における分布は、処理直後では外葉に90.6%、結球に9.4%であり、28日後では外葉に99.7%、結球に0.3%であった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが55.0%TRR(4.63 $\mu\text{g/g}$)、主要代謝物としてOH-PT、OH-T-CA、OH-T-OH及びCA-T-AMがそれぞれ6.4%TRR(0.54 $\mu\text{g/g}$)、3.9%TRR(0.33 $\mu\text{g/g}$)、3.7%TRR(0.31 $\mu\text{g/g}$)及び2.4%TRR(0.20 $\mu\text{g/g}$)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.9%TRR(0.16 $\mu\text{g/g}$)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラド及び代謝物はいずれも0.1%TRR(0.03 $\mu\text{g/g}$)未満であった。

Py-¹⁴C・トルフェンピラドのキャベツにおけるTRRは28日後で処理放射能の89.4%であった。植物体内における分布は外葉に97.2%、結球に2.8%であった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが49.8%TRR(4.71 $\mu\text{g/g}$)、主要代謝物としてOH-PT、OH-PT-OH、OH-PT-CA、PCAがそれぞれ7.89%TRR(0.75 $\mu\text{g/g}$)、3.40%TRR(0.32 $\mu\text{g/g}$)、2.93%TRR(0.27 $\mu\text{g/g}$)及び2.11%TRR(0.20 $\mu\text{g/g}$)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.6%TRR(0.15 $\mu\text{g/g}$)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラド

が 0.41%TRR(0.034 μ g/g)が認められ、代謝物はいずれも 0.2%TRR 未満であった。

トルフェンピラドはキャベツでは比較的容易に吸収され、多くの代謝物に分解されるが、結球への移行性は低く、代謝経路は、ピラゾール環のエチル基の ω -1 位の水酸化 (OH-PT)、ピラゾール環及びトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解 (T-AM)、開裂の結果生じるトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化 (T-CA) であると考えられる。(参照 14~15)

(3) ももにおける植物体内運命試験

To-¹⁴C-トルフェンピラド又は Py-¹⁴C-トルフェンピラドを含む処理溶液(1.0mg/mL)を、もも(品種:紅清水)の果実が着果した一枝全面に 4mL 散布し、To-¹⁴C-トルフェンピラド処理では処理直後、14、28、56 日後に葉、茎、果実を、Py-¹⁴C-トルフェンピラド処理では 56 日後に葉と茎を、53 日後に果実を、それぞれ採取し、トルフェンピラドのももにおける植物体内運命試験が実施された。

To-¹⁴C-トルフェンピラドのももにおける TRR は処理直後で処理放射能の 32.6%、56 日後で 32.8%であり経時的な変化は少なかった。植物体中における分布は、処理葉、茎及び果実でそれぞれ放射能残留量の 83.1%、7.5%及び 9.3%であり、果実に残留する放射能の 95%以上は果皮に存在した。非処理葉への分布は 0.1%未満であった。

処理 56 日後の葉ではトルフェンピラドが 20.0%TRR(12.4 μ g/g)、主要代謝物として PT-CA、CA-T-CA 及び T-CA がそれぞれ 9.1%TRR(5.6 μ g/g)(抱合体を含む。以下同様)、9.1%TRR(5.7 μ g/g)及び 5.1%TRR(3.2 μ g/g)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 2.0%TRR(1.2 μ g/g)以下であった。56 日後の果実には 1.02 μ g/g の残留放射能が認められ、そのうちトルフェンピラドが 0.79 μ g/g 残留し、その他の代謝物は 0.02 μ g/g 以下であった。処理 56 日後の果肉ではトルフェンピラドは認められず、代謝物として CA-T-CA の抱合体が 0.02 μ g/g 認められた。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドのももにおける TRR は、処理 56 日後で処理放射能の 23.5%であった。植物体中における分布は処理葉、茎及び果実でそれぞれ 86.1%、7.3%及び 6.6%であり、果実に残留する放射能のうち 86.4%は果皮に存在していた。葉ではトルフェンピラドが 28.1%TRR(21.1 μ g/g)、主要代謝物として PT-CA、OH-PAM、PT-OH 及び OH-PT-CA がそれぞれ 14.6%TRR(11.0 μ g/g) (抱合体を含む。以下同様)、7.8%TRR(5.82 μ g/g)、3.8%TRR(2.83 μ g/g)及び 2.8%TRR(2.06 μ g/g)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 1.87%TRR(1.40 μ g/g)以下であった。果皮ではトルフェンピラドが 4.28%TRR(8.24 μ g/g) 認められ、同定された代謝物はいずれも 0.06%TRR(0.12 μ g/g) 以下であった。果肉ではトルフェンピラドが 0.02%TRR(0.003 μ g/g)とわずかしか認められず、代謝物として OH-PAM が 0.26%TRR(0.035 μ g/g) 認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 0.02%TRR(0.003 μ g/g)以下であった。

トルフェンピラドのももにおける主要代謝経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化 (PT-CA)と、ピラゾール環とトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解(OH-PAM)、開裂して生成するトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化 (CA-T-CA) であると考えられる。(参照 16~17)