

農薬評価書

テフリルトリオン

2009年2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            | 3  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿   | 3  |
| ○要約                     | 5  |
| <br>                    |    |
| 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  |
| <br>                    |    |
| II. 安全性に係る試験の概要         | 7  |
| 1. 動物体内運命試験             | 7  |
| (1) 血中濃度推移              | 7  |
| (2) 排泄                  | 7  |
| (3) 胆汁中排泄               | 8  |
| (4) 体内分布                | 8  |
| (5) 代謝物同定・定量            | 9  |
| (6) 体内分布・排泄             | 11 |
| (7) 排泄及び代謝物同定・定量        | 11 |
| 2. 植物体内運命試験             | 13 |
| 3. 土壌中運命試験              | 15 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験        | 15 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験          | 16 |
| (3) 土壌吸着試験              | 17 |
| 4. 水中運命試験               | 17 |
| (1) 加水分解試験              | 17 |
| (2) 水中光分解試験（緩衝液及び水田水）   | 17 |
| 5. 土壌残留試験               | 18 |
| 6. 作物残留試験               | 18 |
| 7. 一般薬理試験               | 19 |
| 8. 急性毒性試験               | 20 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 21 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1 0. | 亜急性毒性試験   | 21 |
| (1)  | 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)                                | 21 |
| (2)  | 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)                                 | 22 |
| (3)  | 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)                              | 24 |
| 1 1. | 慢性毒性試験及び発がん性試験                                    | 25 |
| (1)  | 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)                                   | 25 |
| (2)  | 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)                           | 25 |
| (3)  | 18 カ月間発がん性試験 (マウス)                                | 27 |
| 1 2. | 生殖発生毒性試験  | 28 |
| (1)  | 2 世代繁殖試験 (ラット)                                    | 28 |
| (2)  | 発生毒性試験 (ラット)                                      | 29 |
| (3)  | 発生毒性試験 (ウサギ)                                      | 30 |
| 1 3. | 遺伝毒性試験  | 31 |
| 1 4. | その他の試験  | 32 |
| (1)  | 4-HPPDase 活性に対する <i>in vitro</i> 阻害作用試験           | 32 |
| (2)  | 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける<br>血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験   | 32 |
| (3)  | 単回経口投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験                 | 32 |
| (4)  | 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験                    | 33 |
| (5)  | 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験                    | 33 |
| (6)  | 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-HPPDase 活性阻害後の<br>チロシン代謝能比較試験  | 34 |
| (7)  | 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度<br>及び尿中チロシン代謝物濃度の測定 | 35 |
| (8)  | ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験                         | 36 |
| III. | 食品健康影響評価  | 38 |
| ・    | 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称                                 | 42 |
| ・    | 別紙 2 : 検査値等略称                                     | 43 |
| ・    | 参照  | 44 |

### <審議の経緯>

- 2007年 12月 26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：水稻）
- 2008年 1月 11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 0111005 号）、関係書類の接受（参照 1~53）
- 2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 54）
- 2008年 6月 27日 第 21 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 55）
- 2008年 10月 3日 追加資料受理（参照 56）
- 2008年 10月 17日 第 24 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 57）
- 2008年 12月 9日 第 46 回農薬専門調査会幹事会（参照 58）
- 2009年 1月 15日 第 269 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 1月 15日 より 2月 13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 2月 17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 2月 19日 第 274 回食品安全委員会（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>

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

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

|           |       |      |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長）  | 大谷 浩  | 津田洋幸 |
| 林 真（座長代理） | 小澤正吾  | 出川雅邦 |
| 赤池昭紀      | 小林裕子  | 長尾哲二 |
| 石井康雄      | 三枝順三  | 中澤憲一 |
| 泉 啓介      | 佐々木有  | 納屋聖人 |
| 上路雅子      | 代田眞理子 | 西川秋佳 |
| 臼井健二      | 高木篤也  | 布柴達男 |
| 江馬 眞      | 玉井郁巳  | 根岸友恵 |
| 大澤貫寿      | 田村廣人  | 平塚 明 |
| 太田敏博      | 津田修治  | 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4月1日から)

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

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  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 平成 21 年 1 月 19 日まで

## 要 約

トリケトン系除草剤である「テフリルトリオン」(CAS No. 473278-76-1)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(水稲)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、テフリルトリオン投与による影響は主に眼(ラット及びイヌ)、体重増加量、血液(貧血、イヌ)及び肝臓に認められた。神経毒性、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、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.08 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0.0008 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

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：テフリルトリオン

英名：tefuryltrione (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-{2-クロロ-4-メシル-3-[(*RS*)-テトラヒドロ-2-フリルメトキシメチル]ベンゾイル}シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-{2-chloro-4-mesyl-3-[(*RS*)-tetrahydro-2-furylmethoxymethyl]benzoyl}cyclohexane-1,3-dione

#### CAS (No. 473278-76-1)

和名：2-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[[テトラヒドロ-2-フランイル]メトキシ]メチル]ベンゾイル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[2-chloro-4-(methylsulfonyl)-3-[[tetrahydro-2-furanyl]methoxy]methyl]benzoyl]-1,3-cyclohexanedione

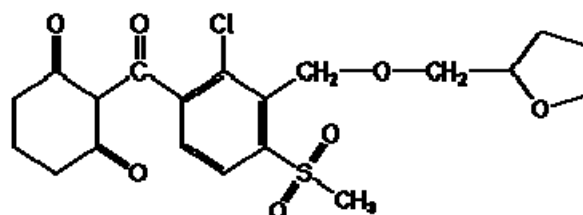
### 4. 分子式

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>7</sub>S

### 5. 分子量

442.91

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

テフリルトリオンは、1989年にヘキストシェーリングアグレボ株式会社（現：バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたトリケトン系除草剤である。本剤は、ノビエ、一年生及び多年生広葉雑草、一年生及び多年生カヤツリグサ科に加え、スルホニルウレア抵抗性雑草に対して殺草活性を示す。作用機序は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（4-HPPDase）を阻害することにより、植物色素の生合成を阻害し、枯死させる。

2007年に農薬取締法に基づく新規登録申請（水稻）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、テフリルトリオンのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]テフリルトリオン）、シクロヘキサン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[cyc- $^{14}\text{C}$ ]テフリルトリオン）及びテトラヒドロフラン環の 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[tet- $^{14}\text{C}$ ]テフリルトリオン）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、テフリルトリオンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]テフリルトリオンを 2 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 200 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。[phe- $^{14}\text{C}$ ]テフリルトリオンは速やかに吸収され、全投与群で 1 時間以内に最高濃度 ( $C_{\max}$ ) に達した。 $C_{\max}$  は低用量群の雄が雌よりも高く、高用量群では、雌雄でほぼ同等であった。高用量群の  $C_{\max}$  を低用量群と比較すると、ほぼ用量比に等しかった。消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は  $\alpha$  相で 0.003~0.13 時間、 $\beta$  相で 0.07~27.3 時間であった。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

| 投与量                            |              | 2 mg/kg 体重 |       | 200 mg/kg 体重 |       |
|--------------------------------|--------------|------------|-------|--------------|-------|
| 性別                             |              | 雄          | 雌     | 雄            | 雌     |
| $T_{\max}$ (時間)                |              | 0.31       | 0.13  | 1.0          | 0.8   |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ ) |              | 3.4        | 1.9   | 277          | 284   |
| $T_{1/2}$ (時間)                 | $\alpha$ 相   | 0.13       | 0.004 | 0.003        | 0.006 |
|                                | 第一 $\beta$ 相 | 1.07       | 0.30  | 0.07         | 0.45  |
|                                | 第二 $\beta$ 相 | 2.37       | 2.95  | 1.97         | 1.41  |
|                                | 第三 $\beta$ 相 | 17.8       | 27.3  | 16.0         | 12.3  |

#### (2) 排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)]で得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

尿への排泄は 24 時間後までに、糞への排泄は 48 時間後までにほぼ終了し



た。放射能は主に糞中を介して、速やかに排泄された。高用量群の雌では尿中への排泄量が糞中より高かったが、親化合物は尿中に、代謝物は胆汁中に排泄されやすいことによる可能性が考えられた。（参照 2）

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR : 総投与放射能)

| 投与量                           | 2 mg/kg 体重 |      |      |      | 200 mg/kg 体重 |      |      |      |
|-------------------------------|------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
|                               | 雄          |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      |
| 試料                            | 尿          | 糞    | 尿    | 糞    | 尿            | 糞    | 尿    | 糞    |
| [phe- <sup>14</sup> C]テフルトリオン | 8.8        | 80.9 | 31.4 | 56.6 | 15.9         | 81.4 | 56.0 | 31.2 |

### (3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした Wistar ラット（雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]テフルトリオンを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞、また剖検時（投与 48 時間後）に血液、消化管、皮膚、カーカス<sup>1</sup>を採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表 3 に示されている。雌雄とも胆汁中への排泄率が最も高く、雄で顕著であった。一方、尿中排泄率は雌の方が高かった。吸収されないまま糞として排泄された放射能は少量で、雄で 5.5%TAR、雌で 9.5%TAR であった。排泄試験 [1. (2)] と比較して、雌雄いずれにおいて尿中放射能の割合は変化しなかった。本試験の結果から、腸肝循環の寄与は小さいと考えられた。吸収率は、尿、胆汁及びカーカス（消化管及び皮膚を除く。）の放射エネルギーの合計から、雄で 92.1%、雌で 88.3%であった。（参照 3）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能 (%TAR)

| 標識体                           | 性別 | 胆汁   | 尿    | 糞   | 皮膚   | カーカス | 消化管 |
|-------------------------------|----|------|------|-----|------|------|-----|
| [phe- <sup>14</sup> C]テフルトリオン | 雄  | 75.4 | 10.9 | 5.5 | 0.03 | 5.7  | 0.6 |
|                               | 雌  | 47.5 | 33.7 | 9.5 | 0.04 | 7.1  | 1.1 |

### (4) 体内分布

血中濃度推移検討試験 [1. (1)] において採取した臓器・組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。残留放射能濃度が高かったのは、肝臓及び腎臓であり、それぞれ 2.1~5.4 及び 0.62~1.9 µg/g であった。各臓器・組織における残留放射能濃度と投与

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

量に相関性は認められなかった。その他の臓器・組織中の残留放射能濃度は低く、低用量群で 0.001~0.02 µg/g、高用量群で 0.04~0.65 µg/g であった。残留放射能濃度に性差は認められなかった。（参照 2）

表 4 投与 72 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量             | 性別 | 投与 72 時間後  |
|-----------------|----|--|
| 2<br>mg/kg 体重   | 雄  | 肝臓(2.1)、腎臓(0.62)、精巣(0.02)、消化管(0.005)、副腎(0.005)、血漿(0.001)、その他(0.005 未満)                                       |
|                 | 雌  | 肝臓(3.1)、腎臓(1.3)、消化管(0.009)、副腎(0.007)、血漿(0.001)、その他(0.005 未満)   |
| 200<br>mg/kg 体重 | 雄  | 肝臓(3.9)、腎臓(1.5)、甲状腺(0.65)、副腎(0.21)、消化管(0.18)、赤血球(0.12)、ハーダー腺(0.10)、血漿(0.07)、その他(0.10 未満)                     |
|                 | 雌  | 肝臓(5.4)、腎臓(1.9)、甲状腺(0.55*)、消化管(0.49)、卵巣(0.34)、副腎(0.15)、皮膚(0.15)、ハーダー腺(0.12)、赤血球(0.10)、その他(0.10 未満) (血漿 <LOD) |

\* : 1 匹のみの動物の値 LOD : 検出限界

### (5) 代謝物同定・定量

血中濃度推移検討試験[1. (1)]及び胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた糞、尿及び胆汁中の代謝物について、同定・定量試験が実施された。

血中濃度推移検討試験における尿及び糞中代謝物は表 5 に、胆汁中排泄試験における尿、胆汁及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

血中濃度推移検討試験で得られた尿及び糞中に認められた親化合物の検出量について性差が認められ、テフリルトリオンが雌よりも雄で、より代謝されやすいことが示された。高用量群においても、同様の傾向が認められた。

投与量及び性別にかかわらず、尿及び糞中の主要代謝物は F 及び K であった。その他に、E、G、I 等が検出されたが、G が最大で 11.1% TAR (雄、糞中) 検出された以外は、いずれも 5% TAR 未満であった。なお、C 及び D は糞中からは検出されなかった。

胆汁中排泄試験で得られた尿、胆汁及び糞中の代謝物の種類に性差は認められなかったが、量的な差が認められた。すなわち、血中濃度推移検討試験と同様に、尿、胆汁及び糞中から検出された親化合物は雌の方が多く、テフリルトリオンが雄の方でより活発に代謝されていた。

代謝物は概して雌雄ともに胆汁中に多く認められた。主要代謝物は F であった。その他に、E、G、K 等が検出されたが、K が最大 6.6% TAR (雌、

尿中) 検出された以外は、いずれも 5%TAR 未満であった。なお、C は胆汁中からのみ検出された。抱合体の生成は認められなかった。

表 5 血中濃度推移検討試験における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

| 投与量             | 性別 | 試料 | テフリルトリオン | 代謝物  |
|-----------------|----|----|----------|--|
| 2<br>mg/kg 体重   | 雄  | 尿  | 0.07     | F(6.1)、K(0.77)、E(0.73)、G(0.27)、H/I(0.16)、D(0.13)、C(0.03)、未同定(0.48)         |
|                 |    | 糞  | 3.8      | F(60.5)、K(4.1)、G(2.9)、E(2.3)、H/I(0.33)、未同定(5.4)                            |
|                 | 雌  | 尿  | 20.3     | K(4.0)、F(3.5)、E(1.1)、H/I(0.42)、D(0.18)、G(0.14)、未同定(1.0)                    |
|                 |    | 糞  | 2.2      | F(40.1)、K(5.3)、E(3.7)、G(1.3)、H/I(0.07)、未同定(2.8)                            |
| 200<br>mg/kg 体重 | 雄  | 尿  | 9.7      | F(2.7)、D(0.80)、H/I(0.67)、G(0.65)、J(0.50)、K(0.26)、E(0.14)、C(0.13)、未同定(0.22) |
|                 |    | 糞  | 5.4      | F(43.3)、G(11.1)、E(5.6)、J(4.9)、H/I(3.1)、K(2.3)、未同定(4.5)                     |
|                 | 雌  | 尿  | 51.9     | F(0.72)、K(0.38)、J(0.36)、E(0.20)、D(0.16)、H/I(0.15)、G(0.05)、未同定(0.68)        |
|                 |    | 糞  | 6.2      | F(16.0)、E(2.3)、J(2.2)、K(1.6)、G(0.87)、H/I(0.14)、未同定(0.90)                   |

注) 尿は投与 24 時間後、糞は投与 48 時間後に採取した。

表 6 胆汁中排泄試験における尿、胆汁及び糞中代謝物 (%TAR)

| 投与量           | 性別 | 試料 | テフリルトリオン | 代謝物  |
|---------------|----|----|----------|--|
| 2<br>mg/kg 体重 | 雄  | 尿  | 0.18     | F(7.7)、K(0.65)、E(0.58)、G(0.54)、D(0.08)、未同定(0.57) |
|               |    | 胆汁 | 2.1      | F(61.6)、G(3.9)、K(2.1)、C(0.84)、E(0.23)、未同定(3.9)   |
|               |    | 糞  | 4.0      | F(0.50)、E(0.19)、K(0.14)、G(0.07)、未同定(0.39)        |
|               | 雌  | 尿  | 14.1     | F(9.0)、K(6.6)、E(1.7)、D(0.12)、G(1.1)、未同定(1.0)     |
|               |    | 胆汁 | 2.7      | F(36.7)、K(2.7)、G(1.9)、E(1.0)、C(0.48)、未同定(2.1)    |
|               |    | 糞  | 8.1      | E(0.28)、F(0.21)、K(0.12)、未同定(0.57)                |

注) 尿及び胆汁は投与 24 時間後、糞は投与 48 時間後に採取した。

以上よりテフリルトリオンの主要代謝経路は、テトラヒドロフラン環における酸化 (E、F、G 及び K の生成) であった。その他、シクロヘキサン環

の水酸化（J の生成）及び側鎖のエーテル結合の開裂（B 及び D の生成）も起こると考えられた。（参照 2）

## （6）体内分布・排泄

Wistar ラット（雌雄各 9 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを 3 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 168 時間までの主要臓器・組織における放射能濃度をオートラジオグラフィーを用いて測定する体内分布・排泄試験が実施された。

経口投与された[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンは速やかに吸収され、雌雄とも投与 1 時間後には、各臓器・組織における放射能濃度は C<sub>max</sub> に達した。投与 1 時間後では肝臓（雄：4.2 µg/g、雌：5.2 µg/g）、腎臓 [雄：1.6 µg/g（皮質）、雌：2.7 µg/g（髄質）] 及び血液（雄：0.7 µg/g、雌：0.42 µg/g）で高濃度の放射能が検出された。その後、ほとんどの臓器で経時的な濃度の減少が認められた。投与 24~48 時間後には、肝臓及び腎臓を除くほとんどの臓器において検出限界未満であった。肝臓及び腎臓における減少は緩やかであり、投与 24~168 時間後において肝臓では雄で 1.3~1.5 µg/g、雌で 1.6~2.3 µg/g、腎皮質では雄で 0.6~0.9 µg/g、雌で 0.7~1.1 µg/g、腎髄質では雄で 0.3~0.4 µg/g、雌で 1.1~1.4 µg/g の放射能が認められた。

[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンは、投与 168 時間後までに、雄では約 84~88% TAR、雌では約 60% TAR が糞中へ排泄された。尿中には雄で約 7~11% TAR、雌で約 30~40% TAR が排泄された。投与 48 時間後には雄で約 90~95% TAR、雌で約 88~96% TAR の放射能が排泄された。呼気への排泄は雌雄ともに 0.01% TAR 未満であった。（参照 4）

## （7）排泄及び代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 0.5、24 及び 168 時間に得られた尿ならびに投与 0.5、24 及び 168 時間後に得られた血液、肝臓及び腎臓について、排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び臓器・組織中放射能分布は表 7 に、尿、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物は表 8 に示されている。

排泄試験[1. (2)]と同様に、尿からの排泄は速やかであり、投与 24 時間後までに放射能のほとんどが排泄された。尿中への排泄には性差がみられ、雌の方が多かった。臓器・組織中の放射能濃度は、雌雄ともいずれの組織・臓器においても投与 0.5 時間後で最大であった。いずれの採取時期においても、肝臓における放射能濃度が最も高く、次いで腎臓における放射能濃度が高かった。肝臓及び腎臓は投与 168 時間後においても、残留放射能が認められたが、その他の臓器・組織では投与 24 時間後までに速やかに減少し、0.05 µg/g

以下となった。

尿中代謝物については、雌雄とも投与 0.5 時間後から 24 時間後の間に増加した。排泄試験 [1. (2)] と同様に、代謝物のプロファイルに性差が認められ、雄では F が最大 6.2% TAR 検出され、親化合物は 1.1% TAR と少量であったのに対し、雌では親化合物が主要成分であり最大 28% TAR 検出され、次いで K 及び F が投与後 24 時間にそれぞれ最大 3.9 及び 3.7% TAR 認められた。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分は雌雄とも親化合物であり、次いで F 及び K が検出された。代謝物の種類は、尿と同様であり、組織・臓器固有の代謝物は認められなかった。血漿、肝臓及び腎臓中の親化合物及び代謝物はいずれも減少し、投与 168 時間後には検出されないか、または、0.3% TAR 以下であった。(参照 5)

表 7 尿及び臓器・組織中放射能分布 (%TAR)

| 性別        | 雄              |                 | 雌              |                 |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|           | 0.5            | 168             | 0.5            | 168             |
| 採取時間 (時間) | 0.5            | 168             | 0.5            | 168             |
| 尿         | 2.8            | 10.2            | 11.4           | 37.2            |
| 消化管+糞     | 65.5           | 81.4            | 55.4           | 63.7            |
| 赤血球       | 0.29<br>(1.05) | 0.00<br>(0.004) | 0.18<br>(0.72) | 0.00<br>(0.003) |
| 血漿        | 1.4<br>(4.8)   | 0.00<br>(0.003) | 0.64<br>(2.5)  | 0.00<br>(0.001) |
| 肝臓        | 13.9<br>(15.8) | 2.4<br>(2.8)    | 14.6<br>(18.2) | 2.8<br>(3.4)    |
| 腎臓        | 1.3<br>(8.6)   | 0.11<br>(0.68)  | 5.8<br>(8.3)   | 0.05<br>(1.1)   |
| カーカス      | 7.2<br>(0.63)  | 0.03<br>(0.003) | 5.8<br>(0.47)  | 0.05<br>(0.004) |
| 皮膚        | 4.0<br>(0.81)  | 0.02<br>(0.004) | 2.2<br>(0.48)  | 0.00<br>(0.001) |

注) ( )内はµg/g。

表 8 尿、血漿、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TAR)

| 採取時間<br>(時間) |    | 0.5      |   | 168      |   |
|--------------|----|----------|---|----------|---|
| 性別           | 試料 | テフリルトリオン | 代謝物   | テフリルトリオン | 代謝物   |
| 雄            | 尿  | 0.06     | F(1.8)、K(0.32)、<br>E(0.26)、G(0.11)、<br>D(0.04)          | 1.1      | F(6.2)、K(0.95)、<br>E(0.70)、G(0.50)、<br>D(0.28)          |
|              | 血漿 | 1.2      | F(0.09)、K(0.07)、<br>G(0.01)                             | n.d.     | n.d.  |
|              | 肝臓 | 8.9      | F(2.3)、K(0.99)、<br>G(0.30)、D(0.18)、<br>E(0.16)          | 1.4      | F(0.30)、K(0.30)、<br>G(0.07)、D(0.06)、<br>E(0.03)、C(0.01) |
|              | 腎臓 | 0.57     | F(0.51)、K(0.09)、<br>E(0.05)、G(0.04)、<br>C(0.01)、D(0.01) | 0.05     | F(0.03)、K(0.01)、<br>C(0.00)、E(0.00)、<br>G(0.00)         |
| 雌            | 尿  | 8.3      | K(1.3)、F(1.0)、<br>E(0.39)、G(0.14)、<br>D(0.04)           | 27.0     | K(3.8)、F(3.4)、<br>E(1.1)、G(0.58)、<br>D(0.21)            |
|              | 血漿 | 0.59     | F(0.02)、K(0.02)   | n.d.     | n.d.  |
|              | 肝臓 | 11.0     | F(1.4)、K(1.2)、<br>E(0.26)、G(0.20)                       | 1.9      | K(0.33)、F(0.16)、<br>E(0.08)、G(0.04)、<br>D(0.03)         |
|              | 腎臓 | 0.93     | F(0.17)、K(0.11)、<br>E(0.04)、G(0.02)、<br>C(0.01)、D(0.01) | 0.11     | E(0.01)、F(0.01)、<br>K(0.01)、C(0.00)、<br>D(0.00)、G(0.00) |

n.d. : 検出せず。

## 2. 植物体内運命試験

第3葉期の水稻(品種:コシヒカリ)をワグネルポットに移植7日後、[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンまたは[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを、300 g ai/ha 相当の用量で田面水に施用して、植物体内運命試験が実施された。処理42日後(中間採取期)に茎葉部、処理91日後(登熟期)に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を採取し、試料とした。

水稻試料中における放射能分布は表9に示されている。

中間採取期に茎葉部の残留放射能濃度は0.08~0.11 mg/kgであり、登熟期水稻の稲わらでは若干増加して、0.14~0.28 mg/kgであった。登熟期水稻中の残留放射能濃度は、根部で最も高く(1.1~1.5 mg/kg)、可食部である玄米では低かった(0.01~0.06 mg/kg)。標識体間で比較すると、稲わらでは[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理試料で最も放射能が高かったが、玄米及びもみ殻では[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理試料が最も低かった。[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン及び[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理試料の間に顕著な差は認められなかった。

なお、登熟期に非処理対照区試料からも放射能が検出され、特に[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン及び[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理した玄米及びもみ殻で高かった（玄米：0.02 mg/kg、もみ殻：0.02 mg/kg）。この原因は、土壤中運命試験結果から明らかなようにこれらの標識体処理区土壤中での分解により発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が稲体に吸収され、炭酸同化作用により植物成分（デンプン等）に取り込まれ、それが玄米中の主要な放射性残留物となっているためと考えられた。

登熟期の玄米試料から抽出された放射性残留物は総残留放射能（TRR）の 2.1~4.5% であり、その大部分が抽出残渣中に残存した（95%TRR 以上）。この玄米試料の抽出残渣について酵素処理（ $\alpha$ -アミラーゼ及びプロテアーゼ）を実施した。いずれの標識体処理試料においても、酵素処理前には 2.7~4.5%TRR の放射能が検出されたのみであったが、 $\alpha$ -アミラーゼ処理により 41.5~46.2%TRR、プロテアーゼ処理により 13.3~16.8%TRR が可溶化された。これらの結果から、玄米の抽出残渣中の放射性残留物はデンプン、蛋白質、植物体構成成分等に取り込まれていると考えられた。この原因は、これらの標識体処理区土壤中での分解により発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が稲体に吸収され、炭酸同化作用により成分に取り込まれ、それが玄米中の主要な放射性残留物となっているためと考えられた。

中間採取期の茎葉及び稲わらの抽出液中の放射能成分を分析した結果、いずれの標識体においても、主要成分は親化合物であり、0.01~0.03 mg/kg（3.1~10.6%TRR）検出された。主要代謝物として、L が 0.005~0.017 mg/kg（5.6~6.8%TRR）検出された。次いで HPLC 画分 8（9.2~13.7%TRR）が検出されたが、これはいずれの標識体試料でも未分離であり、B または D を含む 2~3 種の成分を含有しており、個々の成分は最大で約 6%TRR であった。その他に微量放射性ピークが認められたが、いずれも 7%TRR 以下であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの水稻における主要代謝経路は、ベンゾイル基の加水分解による B の生成、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂による L の生成と、その後の脱炭酸による D の生成であると考えられた。また、それ以外に、テフリルトリオンは水田土壤中 CO<sub>2</sub> に分解され（主にシクロヘキサン環及びテトラヒドロフラン環の炭素）、発生した CO<sub>2</sub> が炭酸同化作用で稲体内に吸収された後にトリカルボン酸回路に取り込まれ、最終的にデンプン、蛋白質、セルロース等の植物成分に取り込まれ、結合性残留物となるものと考えられた。玄米中の残留物は、ほぼ全量がこれらの成分で構成されていた。（参照 6）

表 9 水稻試料中における放射能分布 (mg/kg)

| 採取時期 |                                | 中間採取期 | 登熟期  |      |      |     |
|------|--------------------------------|-------|------|------|------|-----|
| 分析部位 |                                | 茎葉    | 玄米   | 粃殻   | 稲わら  | 根部  |
| 標識体  | [phe- <sup>14</sup> C]テフリルトリオン | 0.11  | 0.01 | 0.03 | 0.28 | 1.5 |
|      | [cyc- <sup>14</sup> C]テフリルトリオン | 0.08  | 0.06 | 0.06 | 0.14 | 1.1 |
|      | [tet- <sup>14</sup> C]テフリルトリオン | 0.09  | 0.04 | 0.05 | 0.16 | 1.4 |

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンまたは[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを、土壌厚約 4.4 cm、水深約 1.3 cm の湛水条件とした埴壤土（埼玉）に乾土あたり 0.3 mg/kg (300 g ai/ha 相当) となるように添加し、暗条件下 20±2℃で 196 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理において、田面水中の放射能は、処理直後に総処理放射能 (TAR) の約 21.2%であったが、その後、土壌への吸着等により減少し、処理 14 日後には 12.0%TAR となった。その後の減少は穏やかに進み、処理 196 日に約 8%TAR となった。土壌抽出液中の放射能は、処理直後の約 70%TAR から急速に減少し、処理 14 日後には約 45%TAR となったが、その後は穏やかに減少し、処理 196 日後には約 34%TAR となった。土壌残渣中の放射能は、抽出液中の放射能の減少に伴って、処理直後の約 8%TAR から、処理 14 日後の約 43%TAR まで急速に増加したが、その後の増加は穏やかとなり、処理 196 日後には約 56%TAR であった。[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンまたは[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理においても、放射能分布は[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理と同様の挙動を示した。処理後 196 日の累積 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン及び[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理でそれぞれ 6.6 及び 3.8%TAR であり、テフリルトリオン分子の開裂により離脱したシクロヘキサン環またはテトラヒドロフラン環は比較的容易に無機化されることが示された。[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理では、処理後 196 日の累積 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 0.2%TAR と他の標識体より少なかった。これは、ベンゼン環がシクロヘキサン環またはテトラヒドロフラン環に比べ無機化されにくいことによるものと考えられた。

いずれの標識体においても施用量の 50%TAR 以上の放射能が 112 日以降の抽出後、土壌残渣中に残留していた、その後約 70%はフルボ酸画分に、約



17~19%がヒューミン画分に分布していた。

土壌抽出液及び田面水中の放射能の主要成分は、いずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 196 日後の土壌抽出液で 27.2~30.1%TAR、田面水中で 4.1%TAR であった。主要分解物は、[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理において、D（土壌抽出液中及び田面水中の合計で最大 2.8%TAR）、B（最大 2.6%TAR）及び L（最大 1.2%TAR）、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理で D（最大 2.0%TAR）及び L（最大 1.3%TAR）、[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理で B（最大 2.8%TAR）及び L（最大 1.2%TAR）が検出された。その他に 1%TAR を超える分解物は認められなかった。

テフリルトリオンは好氣的湛水条件下で二相性の減衰曲線を示した。テフリルトリオンの推定半減期は 13.8~18.4 日（第 1 相：5.0~6.0 日、第 2 相：357~433 日）であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要分解経路は、シクロヘキサン環の開裂による B 及びテトラヒドロフラン環の開裂による D の生成であり、その後比較的速やかに CO<sub>2</sub> まで分解される、あるいは結合性残留物となると考えられた。（参照 7）

## （2）好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンまたは[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを、軽埴土（埼玉）に乾土あたり 0.3 mg/kg（300 g ai/ha 相当）となるように添加し、暗条件下 25±2°C で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液中の放射能は、非滅菌土壌において処理直後に 93.8~96.0%TAR 認められたが、経時的に減少し、処理 120 日後には 34.0~45.5%TAR となった。土壌残渣中の未抽出性放射能は、処理直後の 5.5~6.0%TAR から、増加して処理 120 日後に 34.4~39.9%TAR となった。そのうち、フルボ酸画分に約 15%TAR が分布し、ヒューミン画分及びフミン画分に 2.0~6.2%TAR 分布していた。

土壌抽出液中の主要成分はいずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 120 日後に 26.2~32.6%TAR 検出された。主要分解物として、B が処理 120 日後に、[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン及び[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理土壌からそれぞれ 4.4 及び 4.5%TAR 認められた。その他に 5%TAR を超える分解物は認められなかった。

好氣的土壌中におけるテフリルトリオンの推定半減期は、12.3~18.3 日であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要代謝経路は、シクロヘキサン環の開裂による B の生成、土壌有機物への結合による未抽出性残留物の形成及び CO<sub>2</sub> への無機化であると考えられた。（参照 8）

### (3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [ 2 種類の畑地土壌 (砂丘未熟土 : 宮崎及び火山灰土 : 茨城) 及び 2 種類の水田土壌 (沖積土 : 北海道及び岡山) ] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.8~20.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 108~1,230 であった。テフリルトリオンは極めて低い移動性から中程度の移動性を示すと考えられた。(参照 9)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

テフリルトリオンを pH 4 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 100 mg/L となるように加えた後、50°C で、5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

テフリルトリオンの残存率は、いずれの緩衝液中においても 94.3~101% TAR であり、安定であった。テフリルトリオンの推定半減期は 25°C で 1 年以上であると考えられた。(参照 10)

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液及び水田水)

[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンまたは[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオンを、滅菌緩衝液 (pH 7、リン酸緩衝液) または滅菌水田水 (日本の水田土壌で模擬水田水を調製し、2 週間、25°C でインキュベートした水田水、平均 pH 5.58) に 5.2 mg/L となるように加えた後、25±1°C で 12 日間キセノン光照射 (光強度 : 49.7 W/m<sup>2</sup>、測定波長 : 300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中において、テフリルトリオンは緩やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は 45.5~57.5% TAR であった。主要分解物として、[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 3.9% TAR)、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では M (処理 7 日後に最大 19.3% TAR) または[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 2.8% TAR)、O (処理 12 日後で 15.9% TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 7.9% TAR) が検出された。その他に、10% TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 0.7~7.1% TAR 認められた。

水田水中でテフリルトリオンは、緩衝液中より速やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は、0.4~27.6% TAR であった。主要分解物として、[phe-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では B (処理 2 日後に最大 11.4% TAR)、pw-B5 (未同定分解物、処理 2 日後に最大 13.5% TAR)、[cyc-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では M (処理 8 日後に最大 25.0% TAR) または[tet-<sup>14</sup>C]テフリルトリオン処理群では B (処理 3 日後に最大 8.6% TAR)、O

(処理 12 日後で 46.7%TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 11.5%TAR) が検出された。その他に、10%TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも  $^{14}\text{CO}_2$  が 1.6~27.2%TAR 認められた。

暗所対照区においては、いずれの標識体のテフリルトリオンも安定であり、処理 12 日後で 91%TAR 以上認められた。

テフリルトリオンの推定半減期は緩衝液中で 10.8~15.2 日 (257~365 時間)、水田水中で 2~5.5 日 (48.1~133 時間)、自然太陽光 (北緯 35° [東京]、春 [4~6 月]) 下の推定半減期に換算すると、緩衝液中で 68.3~97.0 日、水田水中で 12.8~35.4 日と算出された。(参照 11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) び洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、テフリルトリオン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 12)

表 10 土壌残留試験成績

| 試験    | 濃度*         | 土壌       | 推定半減期 (日) |                    |
|-------|-------------|----------|-----------|--------------------|
|       |             |          | テフリルトリオン  | テフリルトリオン<br>+分解物 B |
| 容器内試験 | 0.3 mg/kg   | 火山灰土・軽埴土 | 44        | 46                 |
|       |             | 洪積土・埴壤土  | 62        | 128                |
| 圃場試験  | 300 g ai/ha | 火山灰土・軽埴土 | 39        | 39                 |
|       |             | 洪積土・埴壤土  | 14        | 14                 |

\*: 容器内試験で原体、圃場試験で粒剤 (オキサジクロメホン 0.8%+テフリルトリオン 3.0%) を使用

## 6. 作物残留試験

水稻を用いてテフリルトリオン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。テフリルトリオンは、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。代謝物 B についても、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.007 mg/kg) であった。(参照 13)

表11 作物残留試験成績

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年 | 使用量            | 試験<br>圃場数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |        |          |        |
|----------------------|----------------|-----------|-----------|------------|-------------|--------|----------|--------|
|                      |                |           |           |            | 公的分析機関      |        | 社内分析機関   |        |
|                      |                |           |           |            | テフリルトリオン    |        | テフリルトリオン |        |
|                      |                |           |           |            | 最高値         | 平均値    | 最高値      | 平均値    |
| 水稲<br>(玄米)<br>2005年  | 300<br>g ai/ha | 1         | 2         | 90         | <0.005      | <0.005 | <0.005   | <0.005 |
|                      |                |           |           | 87         | <0.005      | <0.005 | <0.005   | <0.005 |
| 水稲<br>(わら)<br>2005年  | 300<br>g ai/ha | 1         | 2         | 90         | <0.04       | <0.04  | <0.04    | <0.04  |
|                      |                |           |           | 87         | <0.04       | <0.04  | <0.04    | <0.04  |

注)・散布には粒剤(オキサジクロメホン0.8%+テフリルトリオン3.0%)を使用した。  
 ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験より、玄米におけるテフリルトリオンの残留値が定量限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表12に示されている。(参照14)

表12 一般薬理試験概要

| 試験の種類         | 動物種               | 動物数<br>匹/群 | 投与量*<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)        | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要 |  |
|---------------|-------------------|------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|--|
| 中枢<br>神経<br>系 | 一般状態<br>(Irwin 法) | ICR<br>マウス | 雌雄<br>5                      | 0、200、<br>700、2,000<br>(経口) | 200                 | 700   | 700 mg/kg 以上投<br>与群雌雄で、正向<br>反射、耳介反射、<br>角膜反射及び握力<br>の低下 |
|               | 自発運動量             | ICR<br>マウス | 雄6                           | 0、200、<br>700、2,000<br>(経口) | 2,000               | —     | 投与による影響な<br>し  |
|               | 抗痙攣作用             | ICR<br>マウス | 雄6                           | 0、200、<br>700、2,000<br>(経口) | 2,000               | —     | 投与による影響な<br>し  |
| 呼吸・<br>循環器系   | 呼吸・<br>血圧・<br>心拍数 | NZW<br>ウサギ | 雄4                           | 0、5、50<br>(静脈内)             | 50                  | —     | 投与による影響な<br>し  |

|     |                              |           |     |                             |       |     |   |
|-----|------------------------------|-----------|-----|-----------------------------|-------|-----|---|
| 腎機能 | 尿量・<br>尿 pH・<br>比重・<br>尿中電解質 | SD<br>ラット | 雄 6 | 0、200、<br>700、2,000<br>(経口) | 200   | 700 | 700 mg/kg 以上投<br>与群で尿量減少、<br>比重増加、Na <sup>+</sup> 及び<br>Cl <sup>-</sup> 排泄量減少 |
| 血液  | 血液凝固及<br>び血小板凝<br>集          | SD<br>ラット | 雄 5 | 0、200、<br>700、2,000<br>(経口) | 2,000 | —   | 投与による影響な<br>し   |

\*：溶媒として経口投与には 0.5%MC 水溶液、静脈内投与には 50%DMF 含有 PEG を用いた。

## 8. 急性毒性試験

テフリルトリオン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 15~18)

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

| 投与<br>経路 | 動物種<br>性別・匹数      | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状               |
|----------|-------------------|-----------------------------|--------|-----------------------|
|          |                   | 雄                           | 雌      |                       |
| 経口       | SD ラット<br>雌 3 匹   | /                           | >2,500 | 円背位<br>死亡例なし          |
| 経口       | ICR マウス<br>雌 3 匹  |                             | >2,000 | 症状及び死亡例なし             |
| 経皮       | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし             |
| 吸入       | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 湿毛、呼吸数増加、円背位<br>死亡例なし |
|          |                   | >1.34                       | >1.34  |                       |

テフリルトリオンの代謝物及び原体混在物のラットまたはマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 19~24)

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

| 化合物         | 動物種<br>性別・匹数     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 観察された症状   |
|-------------|------------------|-----------------------------|-----------|
|             |                  | 雌                           |           |
| 代謝物 B       | SD ラット<br>雌 3 匹  | >2,500                      | 症状及び死亡例なし |
| 代謝物 D       | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし |
| 原体混在物<br>IH | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし |

|              |                  |                             |                               |
|--------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 原体混在物<br>IA  | ICR マウス<br>雌 3 匹 | 300<LD <sub>50</sub> ≤2,000 | 自発運動量の低下、腹臥位、体温下降、呼吸数減少、立毛、痙攣 |
| 原体混在物<br>I13 | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし                     |
| 原体混在物<br>IF  | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし                     |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。（参照 25、26）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 27）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1.25、600、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 を参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1.25 ppm | 600 ppm | 4,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|----------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.08     | 39.0    | 259       | 787        |
|                         | 雌 | 0.09     | 45.6    | 302       | 902        |

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄において、1 匹が投与 84 日後に、他の 1 匹が投与 86 日後の採血用麻酔時に死亡した。これらの動物では生存中臨床所見は認められなかったが、投与 78~84 日後に摂餌量減少及び体重減少が認められた。剖検時、投与 84 日後の途中死亡例に被毛の汚れ、肝腫大、肝における多数の赤色巣及び小葉像明瞭化、脾の白色膨隆部密在、胸腺の赤色密在、消化管の暗色内容物及び副腎の肥大が認められ、病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性の急性肝細胞壊死、脾臓の壊死を伴う急性/亜急性脾炎及び胸腺の単細胞壊死、萎縮/退縮及び実質の出血、副腎、脾臓、胃、小腸等にわずかな壊死巣が認められた。以上の死亡例の組織学的変化のうち、肝臓及び脾臓の変化は同群の他の動物でも認められたため、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH 減少、角膜混濁/血管新生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 ppm（雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.09 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄  | 雌  |
|--------------|--|--|
| 12,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例（2 匹）</li> <li>・肛門性器部周辺の被毛汚れ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・虹彩出血（1 例）、網膜出血及び眼底出血（1 例）</li> <li>・膝壊死を伴う軽度の急性/亜急性膝炎、軽微から軽度の異型性の導管周囲線維化、限局性間質細胞質内褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・衰弱（1 匹）</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・リン増加</li> <li>・尿量増加</li> </ul>     |
| 4,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・局所的脱毛</li> <li>・PTT 延長</li> <li>・膝間質性浮腫</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・局所的脱毛、肛門性器部周辺の被毛汚れ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少（第 1 週のみ）</li> </ul>  |
| 600 ppm 以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の部分的白色化</li> <li>・角膜混濁/血管新生</li> <li>・T.Chol、TG 増加</li> <li>・尿 pH 減少</li> <li>・肝絶対重量、比重量<sup>2</sup>及び対脳重量比増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の部分的白色化（600 ppm 投与群のみ）</li> <li>・尿 pH 減少</li> <li>・角膜混濁/血管新生</li> </ul> |
| 1.25 ppm     | 毒性所見なし   | 毒性所見なし   |

## （2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 を参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 20 ppm | 200 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.564  | 5.72    | 58.6      |
|                         | 雌 | 0.591  | 5.57    | 62.1      |

各投与群に認められた毒性所見は表 18 に示されている。

病理組織学的検査において、20 ppm 以上投与群の雌雄の眼球の角膜上皮細胞の好酸性化及び壊死が観察された。すなわち、変性した上皮細胞の細胞質内には微細空胞が観察され、壊死した上皮細胞の剥離が認められ、基底層の立方型の細胞が減少することにより、角膜上皮層が菲薄化し、一方、基底部に淡明な細胞質を有する大型細胞の出現が認められた。本剤と構造の類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPDase を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させる。それに伴い、前眼房水のチロシン濃度の増加がもたらされ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライソゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性、壊死及び炎症を引き起こす。したがって、本試験において認められた角膜上皮細胞変性は、同様のメカニズムによる検体投与に起因する変化であると考えられた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で眼球の角膜上皮細胞変性等が認められたので、無毒性量は 20 ppm（雄：0.564 mg/kg 体重/日、雌：0.591 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 29）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄  | 雌   |
|------------|--|---|
| 2,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少</li> <li>・ 眼球白濁</li> <li>・ RBC 増加、MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・ 骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少</li> <li>・ MCV、MCH 減少、PLT、Neu 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進</li> </ul> |
| 200 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿 pH 減少</li> </ul>  |   |
| 20 ppm 以上  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球角膜上皮細胞変性</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球角膜白濁</li> <li>・ 眼球角膜上皮細胞変性*</li> </ul>   |

\*：眼球角膜上皮細胞変性を示した 20 ppm 投与群の 1 匹は、角膜血管新生も伴う。



### (3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（検体：0、150、1,500及び12,000 ppm：平均検体摂取量は表19を参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表19 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 150 ppm | 1,500 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 11.7    | 113       | 937        |
|                         | 雌 | 12.9    | 120       | 1,055      |

各投与群に認められた毒性所見は表20に示されている。

本試験において、150 ppm以上投与群の雌雄で眼球の角膜混濁等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は150 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：12.9 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照30）

表20 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群             | 雄   | 雌  |
|-----------------|---|--|
| 12,000 ppm      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1匹）、切迫と殺（2匹）</li> <li>・眼球突出</li> <li>・脱毛、被毛汚れ</li> <li>・円背位姿勢（切迫と殺）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腺胃上皮肥厚</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球突出</li> <li>・脱毛</li> <li>・被毛汚れ、円背位姿勢に伴う爪先歩行</li> </ul> |
| 1,500 ppm<br>以上 |   |  |
| 150 ppm<br>以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球角膜混濁、角膜血管新生</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球角膜混濁、角膜血管新生</li> </ul>                                 |

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、4、20 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 を参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1 ppm | 4 ppm | 20 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|-------|-------|--------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.025 | 0.102 | 0.515  | 53.5      |
|                         | 雌 | 0.025 | 0.102 | 0.514  | 53.6      |

各投与群に認められた毒性所見は表 22 に示されている。

4 ppm 投与群の雌 1 例に眼球白濁が一般状態観察で観察されたが、本剤投与により誘発された眼病変とは質の異なる変化（角膜の軽度な剥離）であることから、本剤の投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄に眼球角膜白濁等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.102 mg/kg 体重/日、雌：0.102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 22 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄   | 雌  |
|-----------|---|--|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便、粘液便、粘血便</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加</li> <li>・ 尿 pH 減少</li> <li>・ 眼球角膜上皮変性</li> </ul> |
| 20 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球角膜白濁</li> <li>・ 眼球角膜上皮変性</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球角膜白濁</li> </ul>   |
| 4 ppm 以下  | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群及び回復群：対照群及び最高用量群に雌雄各 25 匹、中間用量群に雌雄各 10 匹。うち各群の雌雄 10 匹を投与 52 週間後にと殺、対照群及び最高用量群の 15 匹を 52 週間投与後休薬し、68 週間後にと殺。）を用いた混餌（原体：0、2、50、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 を参照）投与による 2 年間慢性毒

性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）  
における平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

| 投与群                |   | 2 ppm | 50 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm |
|--------------------|---|-------|--------|-----------|-----------|
| 慢性毒性群<br>(1~52 週)  | 雄 | 0.09  | 2.33   | 72.0      | 245       |
|                    | 雌 | 0.13  | 3.21   | 99.6      | 337       |
| 発がん性群<br>(1~104 週) | 雄 | 0.08  | 2.03   | 62.4      | 214       |
|                    | 雌 | 0.11  | 2.83   | 88.6      | 296       |

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

雄の慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群において、死亡率の増加が認められた。死亡例の主たる死因は全身の出血（皮下組織、脳または精巣の出血あるいは血腫）と考えられたが、2年間を通じた死亡率は対照群と同様であった。

慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群の雌雄に認められた毒性所見のうち、回復群では、雄の角膜血管新生、慢性腎症及び雌の尿 pH の減少以外の変化は回復した。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上の投与群の雌雄で角膜混濁、角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.11 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 32）

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄  | 雌  |
|--------------|--|--|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体温低下、歯の異常（破損、欠損等）、全身蒼白、肛門生殖器部の汚れ、衰弱、皮膚表面の傷</li> <li>・死亡率増加（慢性毒性群）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛、色素涙</li> </ul>  |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・膵腺房萎縮/線維化</li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肛門生殖器部の汚れ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul> |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| 50 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の白濁、自発運動減少、限局性腫脹（主に後肢）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol、TG 増加</li> <li>・尿 pH 減少、尿蛋白及び結晶増加</li> <li>・角膜混濁、血管新生、水腫、“snow flake” 様混濁、角膜炎</li> <li>・腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・肝比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・腎表面粗造</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の白濁</li> <li>・TG 増加</li> <li>・尿 pH 減少</li> <li>・角膜混濁、血管新生、“snow flake” 様混濁、角膜炎</li> <li>・膵腺房萎縮/線維化</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着</li> </ul> |
| 2 ppm     | 毒性所見なし   | 毒性所見なし   |

### （3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 60 匹：うち各群雌雄 10 匹は投与開始 53 週後に中間と殺）を用いた混餌（原体：0、150、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 を参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験（マウス）における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 150 ppm | 800 ppm | 4,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 21.0    | 112     | 583       |
|                         | 雌 | 27.1    | 142     | 743       |

各投与群に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で胆石及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：21.0 mg/kg 体重/日、雌：27.1 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄   | 雌   |
|------------|---|---|
| 4,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・濃黄色尿</li> <li>・眼漏</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・肝細胞単細胞壊死</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・濃黄色尿</li> <li>・直腸脱出</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht、WBC、Neu、Lym 減少、MCV、MCH 増加</li> <li>・び慢性肝細胞空胞化</li> </ul> |
| 800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・び慢性肝細胞空胞化減少</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量、対脳重量比増加</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・肝細胞単細胞壊死</li> <li>・小葉周辺性肝細胞空胞化減少</li> </ul>                                |
| 150 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・胆のう胆石</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎集合管過形成、腎盂上皮細胞過形成、乳頭部壊死</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・胆のう胆石、胆管上皮細胞質好酸性変性</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>   |

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 2 ppm | 20 ppm | 200 ppm |      |
|-------------------------|-------------------|-------|--------|---------|------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄     | 0.126  | 1.25    | 13.1 |
|                         |                   | 雌     | 0.202  | 2.03    | 20.4 |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄     | 0.142  | 1.40    | 14.6 |
|                         |                   | 雌     | 0.204  | 2.03    | 20.9 |

親動物及び児動物における各投与群に認められた毒性所見は表 28 に示されている。

F<sub>1</sub> 世代において、雄の包皮分離完了日齢が 20 ppm 以上の投与群において用量依存的に遅延した。しかし、包皮分離完了時の体重は対照群とほぼ同等であったので、検体投与に伴う低体重が、雄の性成熟を遅延させたものと考え

えられた。

本試験において、親及び児動物の 20 ppm 以上投与群の雌雄で、眼球角膜炎等が認められるので、無毒性量は親及び児動物の雌雄とも 2 ppm (P 雄:0.126 mg/kg 体重/日、P 雌:0.202 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄:0.142 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌:0.204 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 34)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

|     | 投与群       | 親 : P、児 : F <sub>1</sub>  |  | 親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>  |  |
|-----|-----------|---|--|---|--|
|     |           | 雄   | 雌  | 雄   | 雌  |
| 親動物 | 200 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎絶対重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・甲状腺大型ろ胞増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>  |
|     | 20 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・眼球角膜炎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> <li>・眼球角膜炎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・眼球角膜炎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・眼球角膜炎</li> </ul> |
|     | 2 ppm     | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |
| 児動物 | 200 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> </ul>  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼球混濁、角膜表面粗造</li> <li>・眼球角膜炎 (雄)</li> </ul>   |  |
|     | 20 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼球角膜炎</li> </ul>   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球角膜炎 (雌)</li> </ul> 20 ppm 以下毒性所見なし (雄)  |  |
|     | 2 ppm     | 毒性所見なし  |  | 毒性所見なし  |  |

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、1、30 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で外尿道口周囲被毛汚染、脱毛及び摂餌量減少が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。胎児の外表及び内臓検査では検体投与に関連した奇形の発生あるいは変異の増加は認められなかった。骨格検査では、骨格変異に関して、30 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨（腰肋あるいは第 14 肋骨）の出現頻度が胎児及び腹のいずれにおいても増加し、その結果、何らかの骨格変異が認められた胎児出現率が増加した。また、低体重に伴い 30 mg/kg 体重/日以上投与群で椎骨椎体、胸骨分節及び中足骨の化骨数が減少し、骨化遅延が認められた。本試験において第 14 肋骨は、胸椎数増加を意味する過剰肋骨として分類され、その出現頻度は 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加したが、投与に関連した骨格奇形は認められなかったことから、1,000 mg/kg 体重/日までの催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、胎児に低体重等が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 35）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 23～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.1、10 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹が死亡した。これらの動物には、症状として被毛の汚れ及びトレイ上の赤色排出物、摂餌量減少及び体重減少が認められた。同群においては、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の体重が低値を示した。また、過剰肋骨及び仙椎前椎骨数が 27 の出現頻度が著しく増加し、その結果、これらを含む骨格変異の認められた胎児数の出現頻度が増加した。

しかし、過剰肋骨の出現頻度を顕著に増加させる用量（10 mg/kg 体重/日）の 100 倍（1,000 mg/kg 体重/日）を投与しても、骨格奇形が認められなかったことから、本検体の催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例、体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

### 1 3. 遺伝毒性試験

テフリルトリオンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、テフリルトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37~39）

表 29 遺伝毒性試験結果概要（原体）

| 試験              |          | 対象  | 処理濃度・投与量   | 結果 |
|-----------------|----------|---|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)                             | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験  | チャイニーズハムスター肺由来培養細胞  | 2,220~4,430 µg/mL (+/-S9)<br>277~1,110 µg/mL (24 時間処理) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験     | ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)  | 250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (単回腹腔内投与)                     | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

テフリルトリオンの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 40~44）

表 30 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

| 被験物質      | 試験       | 対象   | 処理濃度・投与量                      | 結果 |
|-----------|----------|--|-------------------------------|----|
| 代謝物 B     | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)    | 陰性 |
| 代謝物 D     |          |  | 312.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9) | 陰性 |
| 原体混在物 IH  |          |  | 312.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9) | 陰性 |
| 原体混在物 IA  |          |  | 312.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9) | 陰性 |
| 原体混在物 I13 |          |  | 312.5~5,000 µg/7° レート (+/-S9) | 陰性 |



|             |  |  |    |
|-------------|--|--|----|
| 原体混在物<br>IF |  | 312.5~5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$<br>* (+/-S9) | 陰性 |
|-------------|--|--|----|

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 2,500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以上で結晶析出

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 4-HPPDase 活性に対する *in vitro* 阻害作用試験

Wistar ラット (雄 4 匹) の肝臓を用いて調製した肝臓酵素液 (15,000×g 上清画分) にテフリトリオンを最終濃度  $1 \times 10^{-9}$  及び  $1 \times 10^{-8} \text{M}$  となるように添加し、4-HPPDase 活性に対する阻害作用試験が実施された。

酵素活性阻害率は、 $1 \times 10^{-9}$  及び  $1 \times 10^{-8} \text{M}$  でそれぞれ 46.9 及び 60.8% であり、50%阻害率濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) は  $1.68 \times 10^{-9} \text{M}$  と算出された。

テフリトリオンは低濃度で、4-HPPDase を阻害することが示された。(参照 45)

##### (2) 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

SD ラット、ICR マウス及び日本白色種ウサギ (いずれも一群雄 3 匹) に単回強制経口 (原体 : 0、1、10、100 及び 1,000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。比較化合物として NTBC を 10  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の用量で単回強制経口投与する群を設けた。

検体を投与した、いずれの動物種においても、1  $\text{mg}/\text{kg}$  体重以上の用量で、溶媒対照群と比して血漿中チロシン濃度の増加が認められた。最大濃度には明確な種差があり、ラットではマウス及びウサギに比べ 1,000  $\mu\text{M}$  を超える高値であった。マウスでは、対照群で 67~112  $\mu\text{M}$  に対し、検体投与群で最大 727  $\mu\text{M}$  に上昇、ウサギでは、対照群で 34~74  $\mu\text{M}$  に対し、検体投与群で最大 930  $\mu\text{M}$  に上昇した。一方、ラットでは、対照群の 83~103  $\mu\text{M}$  に対し、検体投与群で最大 2,269  $\mu\text{M}$  であった。陽性対照の NTBC 群においても、同様の血漿中チロシン濃度上昇と種差が観察された。(参照 46)

##### (3) 単回経口投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

ビーグル犬 (一群雌 3 匹) に単回強制経口 (原体 : 0、1、10 及び 100  $\text{mg}/\text{kg}$  体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。

投与前の血漿中チロシン濃度は、46~79  $\mu\text{M}$  であったが、いずれの群でも投与後 3 時間で速やかに濃度上昇がみられ、1、10 及び 100  $\text{mg}/\text{kg}$  体重投与群で、それぞれ 603 (12 時間後)、1,038 (12 時間後) 及び 1,452  $\mu\text{M}$  (24

時間後)の最大値を示した。血中レベルは、その後低下し、24~168時間で、投与前レベルにまで下降した。

以上より、検体をイヌに単回投与したところ、速やかな血漿中チロシン濃度の増加が認められ、10及び100 mg/kg体重の用量では最大血漿中濃度が1,000 µM以上となった。(参照 47)

#### (4) 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

SDラット(一群雄3匹)に14日間混餌(原体:0、10、100及び1,000 ppm:平均検体摂取量は表31を参照)投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。なお、いずれの投与群においても14日間の投与終了後、7日間の回復期間を設けた。

表 31 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験における平均検体摂取量

| 投与群                     | 1 ppm | 10 ppm | 100 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|-------|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 0.068 | 0.68   | 6.90    | 66.5      |

血中チロシン濃度は、1 ppm投与群では138~172 µMで推移し、対照群の101~168 µMに対し有意な上昇がみられなかった。一方、10、100及び1,000 ppm投与群では、投与1日後で、それぞれ918、2,904及び3,220 µMと早期に上昇し、投与期間中ほぼ一定レベルで推移した。また投与中止後、血中チロシン濃度は速やかに減少した。すなわち、100 ppm以下の投与群では、投与中止1日後で対照群のレベルに低下、1,000 ppm投与群では、3日目で通常のレベルまで低下していた。

投与期間中、100及び1,000 ppm投与群の各1匹に眼球の白色化が認められたが、回復期間中にこの所見は回復した。(参照 48)

#### (5) 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験

ICRマウス(一群雄3匹)に14日間混餌(原体:0、0.5、5、50及び500 ppm:平均検体摂取量は表32を参照)投与し、血漿中チロシン濃度の経時的変化検討試験が実施された。なお、いずれの投与群においても14日間の投与終了後、7日間の回復期間を設けた。

表 32 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的变化検討試験における平均検体摂取量

| 投与群                     | 0.5 ppm | 5 ppm | 50 ppm | 500 ppm |
|-------------------------|---------|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 0.076   | 0.74  | 7.43   | 72.3    |

血漿中チロシン濃度の経時的变化は表 33 に示されている。血漿中チロシン濃度は、対照群で 84~138  $\mu\text{M}$  であり、5、50 及び 500 ppm 投与群では、投与 1 日後で、それぞれ 629、785 及び 663  $\mu\text{M}$  に上昇、投与期間中ほぼ一定レベルで推移した。また、0.5 ppm 投与群においても、投与 7 日後で 425  $\mu\text{M}$  に上昇した。投与終了後、血中チロシン濃度は減少し、5 ppm 以下の投与群では、対照群のレベルまで低下した。一方で、50 及び 500 ppm 投与群では、投与終了 7 日後の血中チロシン濃度は高値を示しており、減衰は緩慢であった。(参照 49)

表 33 血漿中チロシン濃度の経時的变化

| 投与群     | 血漿中チロシン濃度 ( $\mu\text{M}$ ) |         |             |      |
|---------|-----------------------------|---------|-------------|------|
|         | 投与期間                        |         |             | 回復期間 |
|         | 投与 1 日後                     | 投与 7 日後 | 投与 10~14 日後 | 7 日後 |
| 0 ppm   | 122                         | 123     | 105~130     | 84   |
| 0.5 ppm | 126                         | 425*    | 253~366     | 97   |
| 5 ppm   | 629*                        | 612     | 613~616     | 138  |
| 50 ppm  | 785*                        | 761     | 677~781     | 202  |
| 500 ppm | 663                         | 793*    | 726~749     | 555  |

\*: 最大値を示す。

#### (6) 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-HPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比較試験

Wistar ラット (雄)、ビーグル犬 (雄)、NZW ウサギ (雄)、ICR マウス (雄) 及びヒト (男性) から得た肝細胞培養系に、検体 (120  $\mu\text{M}$ )、チロシン (100 mg/L) またはその両方を添加し、0、2 及び 4 時間後に培養液及び肝細胞中のチロシン及び 4-HPLA を測定するチロシン代謝能比較試験が実施された。

チロシン濃度は、いずれの処理条件及び動物種の肝細胞においても、培養の前後で大きな変動は認められなかった。

4-HPLA 濃度は、ラット及びイヌではいずれの測定時期においても極めて低かった (定量限界~トレース)。ヒト及びウサギではいずれの処理群にお

いても、処理 0 時間後はトレースまたは検出限界未満であったが、過剰のチロシン存在下で処理 2 時間後には増加した。マウスでは処理 0 時間後でも相当量 (0.12~0.27 µg/mg 蛋白) の 4-HPLA が検出され、検体処理により明瞭な増加が認められた (1.25 µg/mg 蛋白)。

以上より、ウサギ、ヒト及びマウスでは検体による 4-HPPDase 阻害時に 4-HPLA を介したチロシンの代替代謝経路を利用する効率が高いと考えられた。(参照 50)

#### (7) 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度及び尿中チロシン代謝物濃度の測定

SD ラット (雄 3 匹) 及び ICR マウス (雄 5 匹) に単回強制経口 (原体: 100 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与し、血漿中チロシン濃度及び尿中チロシン代謝物を測定した。

尿中のチロシン代謝物濃度の経時的変化は表 34 に示されている。

経口投与後、血漿中チロシン濃度は、ラットでは投与 24 時間後に、マウスでは投与 8 時間後に最大濃度に達し(ラット:427 mg/L、マウス:111 mg/L)、その後減少した。

尿中チロシン代謝物として測定した、4-HPPA 及び 4-HPLA の投与後 0~48 時間の尿中濃度は、血漿中チロシン濃度とは逆に、マウスの方がラットより 4-HPPA で約 2.3 倍、4-HPLA で約 1.2 倍高かった。特に投与後 0~8 時間で積算量に顕著な差が認められ、ラットに比べマウスの方が 4-HPPA で約 24 倍、4-HPLA で約 12 倍高い値を示した。マウスでは早期からチロシン代謝物が尿中に排泄され、結果として、血漿中のチロシン濃度が減少すると考えられた。

以上より、検体を投与したとき認められるチロシン蓄積の動物種差は、チロシン代謝物が経由したチロシンの排泄能の差に起因すると考えられた。(参照 51)

表 34 尿中チロシン代謝物濃度の経時的変化

| 動物種 | 投与量          | 尿中チロシン代謝物濃度 (mg/kg 体重) |         |        |         |
|-----|--------------|------------------------|---------|--------|---------|
|     |              | 4-HPPA                 |         | 4-HPLA |         |
|     |              | 0~8 時間                 | 0~48 時間 | 0~8 時間 | 0~48 時間 |
| ラット | 溶媒対照         | 0.016                  | <0.041  | 0.039  | 0.273   |
|     | 100 mg/kg 体重 | 2.05                   | 44.0    | 0.739  | 23.7    |
| マウス | 溶媒対照         | 0.040                  | <0.229  | 0.101  | 0.597   |
|     | 100 mg/kg 体重 | 49.0                   | 101     | 8.59   | 29.5    |

## (8) ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いて 14 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与し、血中ホルモン濃度（T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH）及び肝薬物代謝酵素（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD 及び UDPGT）を測定するメカニズム試験が実施された。

表 35 ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験における平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.39   | 407       |
|                         | 雌 | 4.88   | 453       |

5,000 ppm 投与群の雌雄で投与 1 及び 2 週後の体重及び投与 1 週後の摂餌量が対照群に比して有意に低かった。50 ppm 投与群の雌で投与 1 及び 2 週後の体重が対照群に比して有意に低かったが、摂餌量は対照群と同等の値を示した。

血中ホルモン濃度測定において、5,000 ppm 投与群の雄では投与 1 及び 2 週後に T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> が減少し、雌では投与 1 週後に T<sub>3</sub> が減少した。50 ppm 投与群においても、雄では投与 1 及び 2 週後に T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> が減少し、雌では投与 1 週後に T<sub>3</sub> が減少した。血中 TSH 濃度の有意な変動はいずれの投与群の雌雄にも認められなかった。

臓器重量測定において、5,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加（投与 1 及び 2 週後）、雌で甲状腺絶対及び比重量増加（投与 1 週後）が認められた。50 ppm 投与群の雄では肝絶対（投与 1 週後）及び比重量（投与 1 及び 2 週後）の増加が認められた。

肝薬物代謝酵素活性測定において、ミクロソーム蛋白量は 5,000 及び 50 ppm 投与群の雄において投与 1 及び 2 週後に増加した。5,000 ppm 投与群の雌雄では CYP が増加（雄：投与 1 及び 2 週後、雌：投与 1 週後）し、雌ではさらに、ECOD 及び PROD 活性も増加した（投与 1 及び 2 週後）。同群の雌雄においては 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニールを基質とする UDPGT 活性が増加した（投与 1 及び 2 週後）。50 ppm 投与群の雌雄では CYP が増加（雌雄：投与 1 週後）し、雌で PROD が増加した（投与 1 週後）。同群の雌雄において、4-ニトロフェノールを基質とする UDPGT 活性（投与 1 及び 2 週後）及び雄において 4-ヒドロキシビフェニールを基質とする UDPGT 活性が増加した（投与 1 及び 2 週後）。

以上より、本検体をラットに投与すると、肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンが過剰代謝されることが示された。しかし、血中 TSH の変

動が認められなかったことから、薬物代謝酵素の誘導による甲状腺への影響は強いものではなく、甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大は起こすものの、その増殖を促すものではないと考えられた。したがって、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で観察された甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、検体投与による肝臓の薬物代謝酵素誘導の結果誘導された第二相抱合酵素により甲状腺ホルモンが過剰代謝されて生じた変化であると考えられた。（参照 52）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テフリルトリオン」の評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与されたテフリルトリオンは速やかに吸収され、そのほぼ全量が胆汁経路で糞中に排泄された（糞中排泄：雄；約 81%TAR、雌；約 31~57%TAR）。また、雌では、尿中排泄率が雄より高く、一方、 $C_{max}$ に達する時間は雄の方がわずかに遅く、雌雄差が認められた。吸収されたテフリルトリオンは、特に肝臓及び腎臓で高濃度に分布したが、168 時間後には減衰した。尿及び糞中から検出された親化合物は、雄で 4~15%TAR、雌で 23~58%TAR であり、雄の方が代謝されやすい傾向が認められた。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物として F、G 及び K が認められた。主要代謝経路はテトラヒドロフラン環における酸化であると考えられた。

適用作物である水稻を用いた植物体内運命試験が実施された。収穫期における玄米中放射能の大部分は、デンプン、蛋白質、植物体構成成分等に取り込まれていると考えられた。茎葉及び稲わら中の主要成分は親化合物であり、主要代謝物として L が検出された。植物におけるテフリルトリオンの主要代謝経路は、ベンゾイル基の加水分解による B の生成、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂による L の生成と、その後の脱炭酸による D の生成であると考えられた。

テフリルトリオン及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施された。テフリルトリオン及び代謝物 B は玄米においていずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、テフリルトリオン投与による影響は、主に眼（ラット、イヌ）、体重増加量、血液（貧血、イヌ）及び肝臓に認められた。神経毒性、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。

本剤の影響は、眼、肝臓に認められた。特に眼の変化は特徴的であった。ラット及びイヌでは角膜炎または角膜上皮細胞変性等の眼球病変が認められたが、一方、マウスでは眼球病変は認められなかった。これらの変化の発生機序を以下のように考えた。本剤と構造の類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPDase を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させ、それに伴い、前眼房水のチロシン濃度の増加がもたらされ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライソゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性・壊死及び炎症を引き起こすことが知られている。また、このチロシン代謝能に、動物種差が認められることも知られている。本剤においても、ラットの肝酵素液を用いた試験で 4-HPPDase が阻害され、眼病変の認められたラット及びイヌにおいて、血漿中チロシン濃度が 1,000  $\mu\text{M}$  を超える値を示す一方、マウス及びウサギでは 1,000  $\mu\text{M}$  を超えるような増加は認められないことが示された。また、ラット、ウサギ、イヌ、マウス及びヒトの培養肝細胞を用いた試験では、イヌ及びラットに比べ、ウサギ、マウス及びヒトの培養肝細胞では 4-HPLA の産生能が高いこと、さらに、ラットとマウスの尿中チロシン代謝物の比較から、ラットに比べ、マウスでチロシン代謝物（4-HPPA 及び 4-HPLA）の尿中排泄が速く、マ

ウスでは血漿中にチロシンが蓄積しにくい傾向が認められた。以上の結果から、本剤においても、トリケトン系化合物の 4-HPPDase 阻害剤と同様に、マウス、ウサギ及びヒトでは、ラット及びイヌに比べ、4-HPLA を介した代替チロシン代謝経路による尿中排泄率が高く、血漿中に一定量以上のチロシンの蓄積が認められず、したがって、眼球病変の可能性は極めて低い。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテフリトリオン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 36 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、無毒性量が設定できなかった。しかし、より長期で、かつ、より低用量の濃度を設定した毒性試験において無毒性量が得られていることから、ラット及びイヌについての無毒性量は得られていると考えられた。また、マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験においては、無毒性量が設定できなかったが、設定用量が高かったことから他の動物種での無毒性量を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることは妥当と考えられた。



表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験                           | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)  | 備考  |
|-----|------------------------------|--|--|---|
| ラット | 90日間<br>亜急性毒性<br>試験          | 雄：0.08<br>雌：0.09   | 雄：39.0<br>雌：45.6   | 雌雄：尿 pH 減少、角膜混濁/血管<br>新生等                                 |
|     | 90日間<br>亜急性神経<br>毒性試験        | 雄：－<br>雌：－   | 雄：11.7<br>雌：12.9   | 雌雄：眼球角膜混濁等<br><br>(神経毒性は認められない)                           |
|     | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 雄：0.08<br>雌：0.11   | 雄：2.03<br>雌：2.83   | 雌雄：角膜混濁、角膜炎等<br><br>(発がん性は認められない)                         |
|     | 2世代<br>繁殖試験                  | 親動物及び児動物<br>P 雄：0.126<br>P 雌：0.202<br>F <sub>1</sub> 雄：0.142<br>F <sub>1</sub> 雌：0.204 | 親動物及び児動物<br>P 雄：1.25<br>P 雌：2.03<br>F <sub>1</sub> 雄：1.40<br>F <sub>1</sub> 雌：2.03 | 親動物及び児動物：眼球角膜炎等<br><br>(繁殖能に対する影響は認めら<br>れない)             |
|     | 発生毒性<br>試験                   | 母動物：1<br>胎児：1  | 母動物：30<br>胎児：30  | 母動物：体重増加抑制<br>胎児：低体重等<br><br>(催奇形性は認められない)                |
| マウス | 18カ月間<br>発がん性<br>試験          | 雄：－<br>雌：－   | 雄：21.0<br>雌：27.1   | 雌雄：胆石、小葉中心性肝細胞肥<br>大等<br><br>(発がん性は認められない)                |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験                   | 母動物：10<br>胎児：0.1   | 母動物：1,000<br>胎児：10   | 母動物：死亡例、体重増加抑制、<br>摂餌量減少等<br>胎児：低体重等<br><br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ  | 90日間<br>亜急性毒性<br>試験          | 雄：－<br>雌：－   | 雄：0.564<br>雌：0.591   | 雌雄：眼球角膜上皮細胞変性等  |
|     | 1年間<br>慢性毒性<br>試験            | 雄：0.102<br>雌：0.102   | 雄：0.515<br>雌：0.514   | 雌雄：眼球角膜白濁等  |

－：無毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.08 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0.0008 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| ADI          | 0.0008 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験     |
| (動物種)        | ラット               |
| (期間)         | 2年間               |
| (投与方法)       | 混餌                |
| (無毒性量)       | 0.08 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100               |

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

代謝物/分解物

| 略称    | 化学名   |
|-------|---|
| B     | 2-クロロ-4-メシル-3-[(テトラヒドロフラン-2-イル-メトキシ)メチル]安息香酸                                    |
| C     | 2-[2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル-4-メチルスルホニル)ベンゾイル]ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジオン                      |
| D     | 2-[2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-メシルベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン                                |
| E     | 2-[2-クロロ-3-[(2,5-ジヒドロキシペンチル)オキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンジル]シクロヘキサン-1,3-ジオン           |
| F     | 5-[(2-クロロ-3-[(2,6-ジオクロシクロヘキシル)カルボニル]-6-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ]-4-ヒドロキシペンタン酸         |
| G     | 5-[(2-クロロ-3-[(2,6-ジオクロシクロヘキシル)カルボニル]-6-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ]-4-オクソペンタン酸           |
| H     | 2-[2-クロロ-3-[(2-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン  |
| I     | 2-[2-クロロ-3-[(5-ヒドロキシ-2-オクロペンチル)オキシ]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン       |
| J     | 2-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]ベンゾイル]-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジオン |
| K     | 2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-[(5-オクロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]メチル]ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン    |
| L     | 2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)-3-(カルボキシルメトキシメチル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン                    |
| M     | 1,3-プロパンジカルボン酸  |
| N     | 2-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン   |
| O     | ジニトロフラン-2(3H)オン   |
| Pw-B5 | (未同定分解物)  |

原体混在物

| 略称  | 化学名     |
|-----|---------|
| IH  | (原体混在物) |
| IA  | (原体混在物) |
| I13 | (原体混在物) |
| IF  | (原体混在物) |

<別紙 2：検査値等略称>

| 略称               | 名称  |
|------------------|---|
| ai               | 有効成分量                                     |
| ALP              | アルカリホスファターゼ                               |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                      |
| CYP              | チトクローム P-450 アイソザイム                       |
| DMF              | <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド                    |
| ECOD             | エトキシマリン <i>O</i> -脱アルキル化酵素                |
| Hb               | ヘモグロビン（血色素量）                              |
| 4-HPLA           | 4-ヒドロキシフェニル乳酸                             |
| 4-HPPA           | 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸                          |
| 4-HPPDase        | 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ                  |
| Ht               | ヘマトクリット値                                  |
| IC <sub>50</sub> | 50%阻害率濃度                                  |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                    |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                     |
| Lym              | リンパ球数                                     |
| MC               | メチルセルロース                                  |
| MCH              | 平均赤血球ヘモグロビン量                              |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度                                |
| MCV              | 平均赤血球容積                                   |
| Neu              | 好中球数                                      |
| NTBC             | 2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン |
| PEG              | ポリエチレングリコール                               |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                             |
| PLT              | 血小板数                                      |
| PROD             | ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -脱アルキル化酵素            |
| PTT              | 部分トロンボプラスチン時間                             |
| RBC              | 赤血球数                                      |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                     |
| T <sub>3</sub>   | トリヨードサイロニン                                |
| T <sub>4</sub>   | チロキシン                                     |
| TAR              | 総投与（処理）放射能                                |
| T.Chol           | 総コレステロール                                  |
| TG               | トリグリセリド                                   |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                                  |
| TRR              | 総残留放射能                                    |
| TSH              | 甲状腺刺激ホルモン                                 |
| UDPGT            | ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ                   |
| WBC              | 白血球数                                      |

<参照>

- 1 農薬抄録テフリトリオン（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、一部公表予定
- 2 ラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（ADME 試験）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006 年、未公表
- 3 ラットにおける胆汁排泄（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006 年、未公表
- 4 ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA 試験）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006 年、未公表
- 5 ラットの血漿、尿、肝臓及び腎臓中代謝物の消長（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2006 年、未公表
- 6 水稻における代謝試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 7 好氣的湛水土壌代謝試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 8 好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2007 年、未公表
- 9 土壌吸着性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2004 年、未公表
- 10 加水分解試験（予備試験）（GLP 対応）：保土谷コントラクトラボ、2004 年、未公表
- 11 光分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2007 年、未公表
- 12 土壌残留試験結果：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005 年、未公表
- 13 作物残留試験結果：全国農業強毒組合連合会、2005、2006 年、未公表
- 14 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2006 年、未公表
- 15 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004 年、未公表
- 16 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BIOTOXTECH Co., Ltd.（韓国）、2007 年、未公表
- 17 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004 年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2004 年、未公表
- 19 AE513（原体混在物、代謝物[B]）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories Ltd.（英国）、2006 年、未公表
- 20 M2（原体混在物、代謝物[D]）のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BIOTOXTECH Co., Ltd.（韓国）、2006 年、未公表
- 21 IH（原体混在物）のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：

- BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 22 IA (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :  
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 23 I13 (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :  
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 24 IF (原体混在物) のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) :  
BIOTOXTECH Co., Ltd. (韓国)、2006年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches Biologiques  
(仏国)、2004年、未公表
- 26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches  
Biologiques (仏国)、2004年、未公表
- 27 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Centre de Recherches  
Biologiques (仏国)、2006年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) :  
Bayer CropScience SA (仏国)、2003年、未公表
- 29 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研  
究所、2007年、未公表
- 30 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対  
応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、2006年、未公表
- 31 イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研  
究所、2007年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (GLP  
対応) : Bayer CropScience SA (仏国)、2006年、未公表
- 33 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer  
CropScience SA (仏国)、2006年、未公表
- 34 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2006  
年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全性研究所、2006  
年、未公表
- 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2006年、  
未公表
- 37 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd.  
(英国)、2004年、未公表
- 38 チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) :  
SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、2005年、未公表
- 39 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Ltd. (英国)、  
2005年、未公表
- 40 AE513 (原体混在物、代謝物[B]) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) :

- BASF（独国）、2003年、未公表
- 41 M2（原体混在物、代謝物[D]）の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：  
BIOTOXTECH Co., Ltd.（韓国）、2006年、未公表
  - 42 IH（原体混在物）の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：BIOTOXTECH  
Co., Ltd.（韓国）、2006年、未公表
  - 43 IA（原体混在物）の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：BIOTOXTECH  
Co., Ltd.（韓国）、2006年、未公表
  - 44 I13（原体混在物）の細菌を用いた復帰変異原性試験（GLP 対応）：BIOTOXTECH  
Co., Ltd.（韓国）、2006年、未公表
  - 45 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（4-HPPDase）活性に対する  
*in vitro* 阻害作用試験：財団法人残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 46 単回経口投与したラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度の経時的  
変化：北興化学工業株式会社、2006年、未公表
  - 47 単回投与したイヌにおける血漿中チロシン濃度の経時的変化：財団法人残留農薬  
研究所、2007年、未公表
  - 48 混餌投与によるラットの血漿中チロシン濃度の経時的変化：バイエルクロップサイ  
エンス株式会社、2006年、未公表
  - 49 混餌投与によるマウスの血漿中チロシン濃度の経時的変化：北興化学工業株式會  
社、2007年、未公表
  - 50 異なる動物種の培養肝細胞を用いた 4-GPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比  
較試験（GLP 対応）：Bayer CropScience SA、2006年、未公表
  - 51 単回経口投与後のラット及びマウスにおける血漿中チロシン濃度及び尿中チロシ  
ン代謝物濃度の測定：バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、未公表
  - 52 ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験：財団法人残留農薬研究  
所、2007年、未公表
  - 53 食品健康影響評価について  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tefuryltrione\\_200111.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tefuryltrione_200111.pdf)）
  - 54 第 222 回食品安全委員会  
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>）
  - 55 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai21/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai21/index.html)）
  - 56 テフリルトリオンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：マイティ  
ワン協議会、2008年、未公表
  - 57 第 24 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai24/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai24/index.html)）
  - 58 第 46 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai\\_dai46/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai46/index.html)）