

# 水質汚濁に係る農薬登録保留基準として 環境大臣の定める基準の設定に関する資料 (案)

## 資料目次

	農薬名	基準設定	ページ
1	イプフェンカルバゾン	新規	1
2	エタボキサム	新規	5
3	エトフメセート	新規	9
4	クロルフタリム	既登録	13
5	トプラメゾン	新規	42
6	トリネキサパックエチル	既登録	105
7	フェンピラザミン	新規	109
8	フルオピラム	新規	113
9	フルキサピロキサド	新規	117
10	ヘキサジノン	新規	121
11	ジカンバ (MDBA) (第2版)	既登録	125

平成25年3月18日

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

## 評価農薬基準値一覧

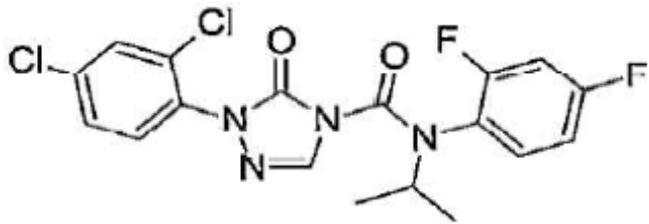
	農薬名	基準値案 (mg/L)
1	イプフェンカルバゾン	0.0026 mg/L
2	エタボキサム	0.1 mg/L
3	エトフメセート	0.79 mg/L
4	クロルフタリム	0.0069mg/L
5	トプラメゾン	0.007 mg/L
6	トリネキサパックエチル	0.015 mg/L
7	フェンピラザミン	0.31 mg/L
8	フルオピラム	0.031 mg/L
9	フルキサピロキサド	0.055 mg/L
10	ヘキサジノン	0.13 mg/L
11	ジカンバ (MDBA)	0.93 mg/L

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

イプフェンカルバゾン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2',4'-ジフルオロ-1,5-ジヒドロ-N-イソプロピル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサニリド				
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	分子量	427.2	CAS NO.	212201-70-2
構造式					

2. 作用機構等

イプフェンカルバゾンは、非ホルモン系吸収移行型の除草剤であり、その作用機構は植物体内で超長鎖脂肪酸の生合成を阻害するものであると考えられている。本邦では未登録である。

製剤は粒剤及び水和剤が、適用作物は稲として、登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色固体、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 480 - 28,000$
融点	134 - 138°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 3.0$ (25°C)
沸点	367°C	生物濃縮性	—
蒸気圧	$2.5 \times 10^{-7}$ Pa (25°C) $9.8 \times 10^{-8}$ Pa (20°C)	密度	1.5 g/cm <sup>3</sup>
加水分解性	半減期 9.2 - 9.6 日 (pH9) 安定 (pH4、5、7)	水溶解度	0.515 mg/L (20°C)
水中光分解性	半減期 40 - 42 日 (東京春季太陽光換算 134 - 143 日) (滅菌緩衝液、pH5、25°C、26.3 W/m <sup>2</sup> 、300 - 400 nm) 19 - 20 日 (東京春季太陽光換算 64 - 68 日) (滅菌自然水、25°C、26.3 W/m <sup>2</sup> 、300 - 400 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.00099 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成24年10月29日付けで、イプフェンカルバゾンのADIを0.00099 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量 0.0995 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p>	

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

#### 1. 水田使用時の水濁 PEC（Tier2）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	①2.5%粒剤 ②5%粒剤	$I$ : 単回の農薬使用量 (有効成分 g/ha)	250
使用場面	水田	$N_{app}$ : 総使用回数 (回)	2
適用作物	水稻	$A_p$ : 農薬使用面積 (ha)	50
農薬使用量	①1 kg/10a ②500 g/10a	$f_p$ : 施用法による農薬流出係数 (-)	1
総使用回数	①1回 ②1回	止水期間	7
地上防除/航空防除	地 上	$K_r^{ads_{oc}}$ : 土壌吸着係数	1,399
施 用 法	①湛水散布 ②水田に小包 装のまま投 げ入れる	ドリフト量の考慮	考慮せず
		水田水中半減期 (day)	11.12
<b>水質汚濁性試験成績 (mg/L)</b>			
0 日		0.024	
1 日		0.021	
2 日		0.026	
3 日		0.023	
5 日		0.018	
7 日		0.016	
8 日		0.013	
10 日		0.013	
14 日		0.012	

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier2</sub> (mg/L)
水田使用時	0.0004452 …
非水田使用時	適用なし
合 計 <sup>1)</sup>	0.0004452 … ÷ <u>0.00045 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.0026 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.00099 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.00263...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier2} = 0.00045$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.0026 (mg/L)を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量(mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.013	25

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成25年2月27日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

エタボキサム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(RS) - N - (α - シアノ - 2 - テニル) - 4 - エチル - 2 - (エチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド				
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	分子量	320.4	CAS NO.	162650-77-3
構造式					

2. 作用機構等

エタボキサムは、チアゾールカルボキサミド骨格を有する浸透性殺菌剤であり、その作用機構は特定されていないが、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は果樹、野菜、いもとして、登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 250 - 900$ (25°C)
融点	185°Cで分解のため 測定不能	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 2.73$ (pH4) = 2.89 (pH7) = 2.91 (pH10)
沸点	185°Cで分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$8.1 \times 10^{-5}$ Pa (25°C)	密度	1.3 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 194日 (pH4、20°C) 1349日 (pH7、20°C) 163日 (pH9、20°C)	水溶解度	4.8 mg/L (20°C)
水中光分解性	半減期 31－34時間 (東京春季太陽光換算 3.1－3.2日) (滅菌緩衝液、20±3°C、38.7 W/m <sup>2</sup> 、300－400 nm) 13－14時間 (東京春季太陽光換算 3.0－3.2日) (自然水、25±2°C、43.5 W/m <sup>2</sup> 、300－400 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.05 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成24年9月24日付けで、エタボキサムのADIを0.05 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量 5 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p>	

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	12.5%水和剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	875
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	4
適用作物	果樹	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a <sup>1)</sup>		
総使用回数	4 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

<sup>1)</sup> 希釈液（希釈倍数 1,000 倍）として。

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.00005486 …
うち地表流出寄与分	0.00004891 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000595 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00005486 … ≒ <u>0.000055 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.1 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.05 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.1332...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字1桁（ADIの有効数字桁数）とし、2桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000055$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.1 (mg/L)を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量(mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
<b>0.15</b>	<b>5.7</b>

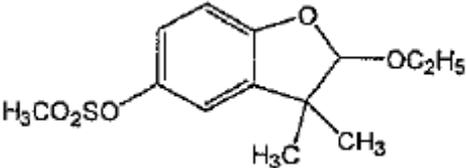
<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成25年2月27日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

エトフメセート

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(±) - 2 - エトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチルベンゾフラン - 5 - イル = メタンスルホナート				
分子式	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	分子量	286.3	CAS NO.	26225-79-6
構造式					

2. 作用機構等

エトフメセートは、非ホルモン型浸透移行性の除草剤であり、その作用機構は、光合成及び呼吸活性減少による雑草の細胞分裂阻害により除草活性を有するものと考えられている。本邦では未登録である。

製剤は乳剤が、適用作物はてんさいとして登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色固体、穏やかな芳香臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 84 - 410$ (25°C)
融点	69.6 - 70.7°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 2.7$ (25°C)
沸点	283°Cで分解のため測定 不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$6.5 \times 10^{-4}$ Pa (25°C)	密度	1.3 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 2,050 日 (pH5、25°C) 分解せず (pH7 及び 9 ; 25°C)	水溶解度	50 mg/L (25°C)
水中光分解性	半減期 7 日 (東京春季太陽光換算 31 日) (滅菌緩衝液、pH7、443 W/m <sup>2</sup> 、290-800 nm) 3.02 日 (東京春季太陽光換算 14.8 日) (滅菌自然水、338 W/m <sup>2</sup> 、290-750 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.3 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 24 年 5 月 31 日付けで、エトフメセートの ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量 30 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p>	

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	10%乳剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	450
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	2
適用作物	てんさい	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	450 mL/10a		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	雑草茎葉散布		

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.00001533 …
うち地表流出寄与分	0.00001528 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000005 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00001533 … ≒ <u>0.000015 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.79 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.3 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.799...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（無毒性量の有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000015$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.79 (mg/L)を超えないことを確認した。

#### (参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量(mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.33	2.1

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成24年12月21日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

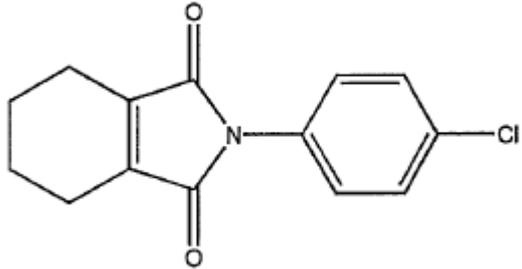
<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

クロルフタリム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシミド				
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	分子量	261.7	CAS NO.	88402-43-1
構造式					

2. 作用機構等

クロルフタリムは、光要求型のフェニルフタルイミド系除草剤であり、その作用機構は、クロロフィル生合成経路上の葉緑体及びミトコンドリアの酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) の阻害である。本邦での初回登録は 1981 年である。

製剤は水和剤が、適用作物は花き、樹木、芝等がある。

原体の生産量は、4.9 t (21 年度)、5.1 t (22 年度)、7.0 t (23 年度)であった。

\*年度は農薬年度 (前年 10 月～当該年 9 月)、出典：農薬要覧-2012-(社) 日本植物防疫協会)

### 3. 各種物性等

外観・臭気	薄黄緑色、固体・結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 590 - 3,100 (25\text{ }^\circ\text{C})$
融点	158.2 - 159.1 $^\circ\text{C}$	オクタノール／水分配係数	$\log P_{ow} = 3.38 (25\text{ }^\circ\text{C})$
沸点	約 200 $^\circ\text{C}$ で分解のため測定不能	生物濃縮性	$BCF = 120 (0.92\text{ }\mu\text{g/L})$
蒸気圧	$1.21 \times 10^{-5}\text{ Pa} (20\text{ }^\circ\text{C})$	密度	$1.4\text{ g/cm}^3 (20\text{ }^\circ\text{C})$
加水分解性	半減期 93 時間 (pH4、25 $^\circ\text{C}$ ) 44 時間 (pH4、35 $^\circ\text{C}$ ) 82 時間 (pH5、25 $^\circ\text{C}$ ) 4.8 - 6.2 時間 (pH7、25 $^\circ\text{C}$ ) 2.3 時間 (pH7、35 $^\circ\text{C}$ ) 11 - 18 分 (pH9、25 $^\circ\text{C}$ ) 3.5 分 (pH9、35 $^\circ\text{C}$ )	水溶解度	2.15 mg/L (20 $^\circ\text{C}$ )
水中光分解性	半減期 67 時間 (東京春季光換算 18 日) (滅菌蒸留水、pH5.9、25 $^\circ\text{C}$ 、631 W/m $^2$ 、290 - 800 nm) 16 時間 (東京春季光換算 6.9 - 9.1 日) (滅菌緩衝液、pH5、25 $^\circ\text{C}$ 、135 - 180 W/m $^2$ 、290 - 1,400 nm) 5.7 時間 (東京春季光換算 1.5 日) (滅菌井戸水、pH7.8、25 $^\circ\text{C}$ 、52.2 MJ/m $^2$ /day、300 - 800 nm)		

## II. 安全性評価

非食用農薬許容一日摂取量 (非食用農薬 ADI)	0.0026 mg/kg 体重/日
<p>クロルフタリムの各種試験成績の評価結果に基づき、クロルフタリムの非食用農薬 ADI を 0.0026 mg/kg 体重/日と設定する。<sup>1)</sup></p> <p>なお、この値はラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験における無毒性量2.6 mg/kg体重/日を安全係数1,000で除して設定された。</p>	

<sup>1)</sup> 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI を設定した (別紙参照)。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	50%水和剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	3,000
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	2
適用作物	芝	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	600 g/10a		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	雑草茎葉散布		

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用無し
非水田使用時	0.00010219 …
うち地表流出寄与分	0.00010184 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000035 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00010219 … ≒ <u>0.00010 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.0069 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
$0.0026 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (10\%配分)} \div 2 \text{ (L/人/日)} = 0.00692\dots \text{ (mg/L)}$	
非食用農薬 ADI	平均体重
	飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

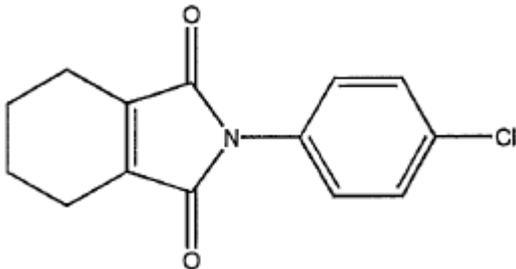
水濁  $PEC_{Tier1} = 0.00010 \text{ (mg/L)}$  であり、登録保留基準値  $0.0069 \text{ (mg/L)}$  を超えないことを確認した。

## 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

## クロルフタリム

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

化学名	N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシミド				
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	分子量	261.7	CAS No.	88402-43-1
構造式					

## 2. 作用機構等

クロルフタリムは、光要求型のフェニルフタルイミド系除草剤であり、その作用機構は、クロロフィル生合成経路上の葉緑体及びミトコンドリアの酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) の阻害である。本邦での初回登録は 1981 年である。

製剤は水和剤が、適用作物は花き、樹木、芝等がある。

原体の生産量は、4.9 t (21 年度\*)、5.1 t (22 年度)、7.0 t (23 年度)であった。

\*年度は農薬年度 (前年 10 月～当該年 9 月)、出典：農薬要覧-2012-(社)日本植物防疫協会)

### 3. 各種物性

クロルフタリムの各種物性を表 1 に示した。

表 1 クロルフタリムの物理化学的性状

外観・臭気	薄黄緑色、固体・結晶、 無臭 (22℃)	土壌吸着係数	$K_F^{ads_{OC}} = 590 - 3,100$ (25 °C)
融点	158.2 - 159.1 °C	オクタノール ／水分配係数	$\log P_{ow} = 3.38$ (25 °C)
沸点	約 200 °C で分解のため測 定不能	生物濃縮性	BCF=120 (0.92 µg/L)
蒸気圧	$1.21 \times 10^{-5}$ Pa (20 °C)	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
加水分解	半減期 93 時間 (pH4、25°C) 44 時間 (pH4、35°C) 82 時間 (pH5、25°C) 4.8 - 6.2 時間 (pH7、25°C) 2.3 時間 (pH7、35°C) 11 - 18 分 (pH9、25°C) 3.5 分 (pH9、35°C)	水溶解度	2.15 mg/L (20 °C)
水中光分解性	半減期 67 時間 (東京春季光換算 18 日) (滅菌蒸留水、pH5.9、25°C、631 W/m <sup>2</sup> 、290 - 800 nm) 16 時間 (東京春季光換算 6.9 - 9.1 日) (滅菌緩衝液、pH5、25°C、135 - 180 W/m <sup>2</sup> 、290 - 1,400 nm) 5.7 時間 (東京春季光換算 1.5 日) (滅菌井戸水、pH7.8、25°C、52.2 MJ/m <sup>2</sup> /day、300 - 800 nm)		

## II. 試験結果概要

クロルフタリムの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物/分解物等の名称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

SD ラットを用いて、クロルフタリムのフェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「フェニル環標識体」という。）を単回経口投与又は単回経皮投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### (1) 単回経口投与代謝試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にフェニル環標識体を 2,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度、吸収、分布、代謝及び排泄が調査された。この試験は、血中放射能濃度及び p-クロロアニリン（代謝物 3）が代謝物であることの確認が主目的であり、総分布量や総排泄量の調査を目的としていない。

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度の推移

血中放射能濃度の推移は表 2 のとおりである。経口経路では、雌雄とも 24 時間で最高血中濃度（Cmax）に達し、緩やかに減衰した。

表 2 血中放射能濃度の推移

投与群		2,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌
Tmax (hr)		24	24
Cmax (µg/mL)		258.2	266.1
T <sub>1/2</sub> (24-48) (hr)		37.2	31.3
AUC (0-48hr)、 (µg/hr/mL)		9,780	9,876
全血中濃度、クロルフタリム換算 µg/mL			
経過時間	1 時間	68.6	69.4
	2 時間	104.8	84.3
	4 時間	131.3	144.4
	8 時間	189.8	198.9
	16 時間	238.6	239.9
	24 時間	258.2*	266.1
	48 時間	165.1	156.4

5 匹の平均値、\* : 4 匹の平均値(異常値を示した 1 個体を除外)

##### b. 吸収率

単回経口投与後のクロルフタリムの吸収率は、排泄試験 ((1)④) の尿中及び呼気中への排泄量並びに血液、臓器及び組織中の残留放射能の和から、少なくとも 24%以上と算出された。なお、排泄試験における総回収率が 44

～46%と低いことを考慮すると、吸収率はこれを上回るおそれがあると考えられた。

## ② 分布

単回経口投与後、最高血中濃度（Cmax）を示した 24 時間及び 48 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 のとおりである。

投与した放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。雌雄とも消化管、膵臓、膀胱、副腎、脾臓及び脂肪、さらに雌では卵巣における濃度が比較的高かった。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度及び投与量に対する割合

		臓器・組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ クロルフタリム当量/mL)				投与量に対する割合 (%TAR)			
		雄		雌		雄		雌	
性別		雄		雌		雄		雌	
経過時間		24h	48h*	24h	48h*	24h	48h*	24h	48h*
血液	血漿 <sup>しょう</sup>	230.1	—	265.3	—	—	—	—	—
	全血	358.4	165.1	410.7	156.4	1.27	—	1.53	—
臓器・ 組織	肝臓	275.0	104.4	301.7	114.8	0.57	0.22	0.70	0.30
	副腎	875.3	—	744	—	0.01	—	0.02	—
	膵臓	1,291	—	1,170	—	0.12	—	0.13	—
	生殖器 <sup>1)</sup>	105.5	35.5	637.9	97.8	0.06	0.02	0.01	<0.01
	脾臓	503.9	—	1,167	—	0.03	—	0.01	—
	膀胱	1,148	—	755.7	—	0.04	—	0.02	—
	全脂肪	662.4	—	534.6	—	1.65	—	1.43	—
	消化管	2,878	—	2,662	—	5.53	—	5.12	—

1) 雄：精巣、雌：卵巣

\*：血漿中濃度推移試験の投与 48 時間後の成績

—：試料採取されず

## ③ 代謝

糞、尿中の代謝物の同定の情報は得られていない。

単回経口投与後 24 時間の血液を採取し、代謝物 3 (*p*-クロロアニリン) について分析した結果、その血漿中濃度は表 4 のとおりであった。代謝物 3 は血漿のトリクロロ酢酸 (TCA) 不溶沈渣画分への分布が高く、これらの血漿及び各画分中の代謝物 3 濃度に性差は認められなかった。

代謝経路としては、イミド環の加水分解による開環、その後、生成するアミド結合の加水分解や酸化分解を経てアニリン体 (代謝物 3) が生成し、更に CO<sub>2</sub> に無機化されることが考えられた。

表 4 血漿中放射能濃度

測定試料		濃度 (µg クロルフタリム当量/mL)	
		雄	雌
血漿中の放射能		230.1	265.3
血漿中代謝物 3		34.6	29.3
	TCA 上澄*	10.8	8.8
	TCA 沈渣*	23.8	20.5

\* : 10%トリクロロ酢酸 (TCA) で沈殿させた。

#### ④ 尿中及び糞中排泄

経口投与後 24 時間の糞、尿、呼気中への放射能の排泄率は表 5 のとおりである。

雌雄とも 24 時間までに少なくとも投与放射能の 20.5~24.9%が排泄された。呼気中の揮散性有機物質及び CO<sub>2</sub> は微量であった。

表 5 経口投与後の糞、尿及び呼気中における排泄率並びに総回収率 (%TAR)

投与量 (mg/kg)		投与量に対する割合 (%)					
		2,000					
性別		雄			雌		
経過時間 (hr)		0-12	12-24	累計	0-12	12-24	累計
糞		0.10	10.5	10.6	--	--	4.41*
尿		4.53	7.97	12.5	--	12.6	14.5
呼気	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	<0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01
	気散性物質	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
小計		23.1			18.9		
ケージ洗浄液		1.76			1.60		
総合計		24.9			20.5		

\*:4 匹の平均、申請者算出

-- : 測定サンプル数が 2 匹のため記載せず

## (2) 単回経皮投与代謝試験

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) にフェニル環標識体を 2,000 mg/kg 体重で単回経皮投与 (96 時間閉塞貼付) し、血中濃度、吸収、分布、代謝及び排泄について調査された。

### ① 吸収

#### a. 血中濃度の推移

血中放射能濃度の推移は表 6 のとおりである。経皮経路では、雌雄とも 12 時間で C<sub>max</sub> に達し、緩やかに減衰した。経皮吸収性は雌が雄に比べて高い傾向を示した。

**表 6 血中放射能濃度の推移**

投与群	2,000 mg/kg 体重		
性別	雄	雌	
Tmax (hr)	12	12	
Cmax (µg/mL)	30.3	51.8	
T <sub>1/2</sub> (24-48) (hr)	66.4	47.0	
AUC (0-48hr)、µg/hr/mL	1,632	2,607	
全血中濃度、クロルフタリム換算 µg/mL			
経過 時間	1 時間	2.5	3.0
	2 時間	6.0	6.5
	6 時間	17.2	29.5
	12 時間	30.3	51.8
	24 時間	28.8	49.2
	48 時間	22.5	34.4
	72 時間	16.4	21.9

**b. 吸収率**

単回経皮投与後のクロルフタリムの吸収率は、投与 96 時間後までの排泄試験 ((2)④) の尿中、糞中、ケージ洗浄液、血液及び臓器・組織中（消化管内内容物を含む。）の残留放射エネルギーの和から、雄で 21.6%、雌で 24.7%と算出された。

**② 分布**

単回経皮投与後、96 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 7 のとおりである。

投与した放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。雌雄とも皮膚(投与部位・周囲及びその皮下)、副腎、膀胱及び脂肪、雌では卵巣における濃度が比較的高かった。

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度及び投与量に対する割合

		臓器・組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ クロルフラリム当量/mL)		投与量に対する割合 (%)	
		雄	雌	雄	雌
性別				雄	雌
経過時間		96h		96h	96h
血液	全血	31.5	36.1	0.09	0.11
	臓器・組織				
	肝臓	28.4	26.7	0.04	0.04
	腎臓	41.3	40.6	0.01	0.01
	副腎	3,834	1,599	0.03	0.02
	生殖器 <sup>1)</sup>	9.5	445.4	<0.01	0.01
	脾臓	10.5	15.9	<0.01	<0.01
	膀胱	73.4	49.0	<0.01	<0.01
	全脂肪	33.4	66.5	0.07	0.14
皮膚	投与部位	1,795	2,092	0.62	0.88
	投与周囲	1,305	1,707	1.24	1.43
皮下	投与部位	37.2*	44.3	0.01	0.02

1) 雄：精巣、雌：卵巣

\*n=2

### ③ 代謝

糞、尿中の代謝物の同定の情報は得られていない。

単回経皮投与後 96 時間の血液を採取し、代謝物 3 について分析した結果は定量限界未満 (<1.02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。

### ④ 尿中及び糞中排泄

経皮投与後 96 時間の糞、尿中への放射能の排泄率は表 8 のとおりである。

雌雄とも 96 時間までに投与放射能の 17.6~19.9%が糞尿中に排泄され、主要排泄経路は糞中で投与量の 11.5~12.4%であった。

表 8 経皮投与後の糞及び尿中の排泄率並びに総回収率 (%TAR)

	投与量に対する割合 (%)											
投与量 (mg/kg)	2,000											
性別	雄						雌					
経過時間(hr)	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96
糞 (累計)	<0.01	0.11 (0.11)	0.77 (0.88)	5.14 (6.02)	3.52 (9.54)	1.98 (11.5)	<0.01	0.19 (0.19)	1.79 (1.98)	5.13 (7.11)	3.44 (10.6)	1.80 (12.4)
尿 (累計)	<0.01	0.36 (0.36)	1.12 (1.48)	2.55 (4.03)	1.36 (5.39)	0.71 (6.10)	0.05	0.80 (0.85)	1.62 (2.47)	2.58 (5.05)	1.66 (6.71)	0.80 (7.51)
小計	17.6						19.9					
組織・ 臓器	2.74						3.22					
血液	0.09						0.11					
投与皮 膚の覆 い	66.0						52.4					
ケージ 洗浄液	1.13						1.55					
総合計	87.6						77.2					

## 2. 環境中運命試験

クロルフタリム原体について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表 9 のとおりである。クロルフタリムは土壌中で速やかに分解 ( $DT_{50} = 40 \sim 50$  日) し、水中では酸性よりも塩基性で容易に加水分解され、分解の主たる要因は光照射による分解ではなく、加水分解であった。

表9 クロルフタリムの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>	
好氣的土壤中運命試験	フェニル環標識体使用	砂壤土（米国、メリーランド州）	18~27℃、暗条件、365日間	50日	代謝物3： 6.8%TAR（1日後）	
		埴壤土（米国、メリーランド州）		40日	代謝物3： 8.2%TAR（1日後）	
		壤土（米国、メリーランド州）		50日	代謝物3： 6.6%TAR（0日後）	
加水分解運命試験	非標識体使用	pH 1.2	塩酸緩衝液	37℃、145時間	92.8時間	代謝分解物は未分析
		pH 4	フタル酸緩衝液	25℃、96時間	92.6時間	代謝分解物は未分析
				35℃、64.5時間	43.5時間	
		pH 7	リン酸緩衝液	25℃、6.50時間	4.81時間	代謝分解物は未分析
				35℃、3.25時間	2.25時間	
		pH 9	ホウ酸緩衝液	25℃、0.267時間	0.193時間	代謝分解物は未分析
				35℃、0.111時間	0.058時間	
		加水分解運命試験	フェニル環標識体使用	25℃、720時間	pH 5	酢酸緩衝液
pH 7	リン酸緩衝液				6.2時間	代謝物2：84.4%TAR（24時間） 代謝物3：59.7%TAR（336時間）
pH 9	ホウ酸緩衝液				0.3時間	代謝物2：95.9%TAR（2時間）
水中光分解運命試験	非標識体使用	光強度： 631 W/m <sup>2</sup> 波長(測定範囲)： 290~800 nm	pH：5.9 滅菌精製水		17.7日 <sup>2)</sup>	代謝分解物は未分析。 分解の主たる要因は、光照射区と暗所対照区との比較より光照射による分解ではなく、加水分解であると考えられた。
水中光分解運命試験	フェニル環標識体使用	光強度： 135~180 W/m <sup>2</sup> 波長(測定範囲)： 290~1,400 nm	pH 5.0 酢酸緩衝液		6.9~9.1日 <sup>2)</sup>	[照射区]代謝物3：5.7%TAR(24時間) なお、暗所対照区でも19.4%TAR（24時間）検出され、光分解、加水分解を明確に分けることは不可能。

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
水中光分解運命試験	フェニル環標識体使用	光照射照度： 52.2 MJ/m <sup>2</sup> /day 波長(測定範囲)： 300～800 nm	pH 7.80 自然水(滅菌井戸水)	1.5 日 <sup>2)</sup>	代謝物 2：73.1 %TAR (120 時間) なお、暗所対照区でも 44.8%TAR (144 時間) 検出され、光分解、加水分解を明確に分けることは不可能。

<sup>1)</sup> 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) を除く。

<sup>2)</sup> 水中光分解運命試験における DT<sub>50</sub> は、北緯 35 度 (東京)、春 (4 月～6 月) の太陽光下における推定半減期を示す。

### 3. 土壌残留性試験

火山灰埴壤土及び沖積埴壤土を用いてクロルフタリム原体について、土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 10 のとおりである。

表 10 クロルフタリムの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
容器内試験 4 mg/kg 30°C	火山灰埴壤土 (鳥取)	クロルフタリム	18 日
	沖積埴壤土 (埼玉)	クロルフタリム	33 日
圃場試験 水和剤 (50%) 800 g 製剤/10a	火山灰埴壤土 (鳥取)	クロルフタリム	18 日
	沖積埴壤土 (静岡)	クロルフタリム	33 日

## 4. 毒性試験

### (1) 一般薬理試験

クロルフトリム原体について、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 11 のとおりである。

表 11 クロルフトリムの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用	
中枢神経系	一般状態 (Irwin の多 次元観察 法)	ICR マウス (一群雄 4 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし
	運動協調性 (回転棒試 験)	ICR マウス (一群雌 10 匹)	経口	500 (1,500)	運動協調性の低下
呼吸・循環 器系	血圧 心拍数 呼吸 心電図	SD ラット (雄 3 匹)	十二 指腸 内	5,000 (-)	検体投与による影響なし
消化器系	胃腸運動 (炭末輸送 能)	ICR マウス (一群雄 10 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし

### (2) 急性毒性試験

クロルフトリム原体、代謝物及び製剤について、ラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入、皮下、腹腔）が実施された。本試験の結果は表 12 のとおりである。

また、クロルフトリムと代謝物 3 について、当量(クロルフトリム : 1.0 g/kg、代謝物 3 : 0.49 g/kg) を雄ラットに単回経口投与して 2 日間観察して中毒症状及び生死の確認を行った。その結果、代謝物 3 では、死亡、一般状態の異常（自発運動低下、チアノーゼ、貧血等）、体重減少、白血球数増加、メトヘモグロビン発現、全臓器の暗褐色化、腎臓の腫大、胸水、肝臓と脾臓の萎縮、脾臓重量の減少が認められた。クロルフトリムでは影響は認められなかった。

表 12 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
クロロフ タリム 原体	経口/7 日間/ 16,000、24,000	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	経口/7 日間/ 10,000、15,000、18,000、 20,000、22,500	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	17,200	17,300
	経口/14 日間/5,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/7 日間/5,000	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/5,000	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入 (ダスト) /7 日間 /0.243 mg/L	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>0.243	>0.243
	吸入 (ダスト) /14 日間/ 3.0 mg/L	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>3.0	>3.0
	皮下/7 日間/ 16,000、24,000	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	皮下/7 日間/ 16,000、24,000	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	腹腔内/7 日間 雄 : 2,310、3,000、3,900、 5,070、6,590、8,560、 11,100 雌 : 3,000、3,900、4,446、 5,070、5,780、6,590	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	5,580	5,080
	腹腔内/7 日間 雄 : 3,000、3,600、4,320、 5,180、6,220、7,470 雌 : 3,000、3,600、4,200、 5,040、5,880	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	4,580	4,200
クロロフ タリム原 体、又は 代謝物 3	経口/2 日間 クロロフタリム : 1.0 g/kg [代謝物 3] : 0.49 g/kg	SD ラット (一群雄 16~17 匹)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クロロフタリムの投与による影響は認められなかった。</li> <li>・代謝物 3 の投与により、死亡、貧血等の症状が認められた。</li> </ul>	

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
クロルフト タリム製 剤 (50% 水和剤)	経口	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経口	CFLP マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>5,000
	吸入	SD ラット (一群雌 5 匹)	>0.98	2.65

### (3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロルフトリム（原体、製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 13 のとおりである。

表 13 クロルフタリムの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性/48時間	NZW ウサギ (一群雄 5 匹、雌 1 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雄 5 匹、雌 4 匹)	点眼/0.1 mL(0.0454 mg)	刺激性なし
	皮膚感作性/48時間	Hartley モルモット (検体群:雌雄各 5 匹、 対照群:雌雄各 3 匹)	Buehler 法/ 感作: 100%液 惹起: 100%液	感作性なし
製剤 (50% 水和剤)	皮膚刺激性/96時間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 5 匹)	貼付/0.5g	刺激性なし
	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 5 匹)	点眼/0.1mL 相当(60 mg)	非常に軽度の刺激性
	皮膚感作性/72時間	Hartley/Dunkin モルモット (検体群:雌 20 匹、 対照群:雌 10 匹)	Maximisation 法/ 感作: 皮内投与 1.0%液、0.1 mL、 経皮貼付 50%液、0.4 mL、 惹起: 経皮貼付 25%液 0.2 mL(体側後部)、 経皮貼付 50%液 0.2 mL(体側前部)	感作性なし
製剤 (50%水 和剤の 1000 倍 希釈液)	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雌 6 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性ほとんどなし

#### (4) 亜急性毒性試験

クロルフタリム原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

##### ① 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) (A)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体:0、320、800、2,000、5,000 及び 7,000 ppm; 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 14 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		320	800	2,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	46	110	350	380
	雌	16	53	120	360	390

各投与群において認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

血液学的検査において、雄の 7,000 ppm 投与群で白血球百分比のうちリンパ球比の低値、分葉核好中球比及び単球比率の高値がみられたが、総白血球数は対照群と同様で、関連する他のパラメータにも変化はなく、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、雄の 5,000 ppm 以上投与群及び雌の 800 ppm 以上投与群で GOT の低下が、雌の全投与群で GPT の低下が、雄の 5,000ppm 以上投与群で乳酸脱水素酵素の低下が、雄の 800 ppm 以上投与群においてアルカリフォスファターゼの低下が認められた。これらの酵素はいずれも低下であることから、毒性学的意義がない変化と考えられた。また、雄の 5,000 ppm 投与群でカルシウムの増加が見られたが、ごくわずかな変動であることから毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量検査では、下垂体、甲状腺及び肺の絶対重量又は相対重量の変動が見られたが、関連する病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上の投与群の雌雄でチアノーゼ、Ht 及び Hb の低下、肝臓絶対重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄雌ともに 320 ppm (雄: 14 mg/kg 体重/日、雌: 16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 15 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血による切迫屠殺(3 例)</li> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・尿中ビリルビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量、脾臓相対重量及び腎臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸、尿中ビリルビンの増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例)</li> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）、腎臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸、尿中ビリルビンの増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血による切迫屠殺(1 例)</li> <li>・チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長*</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）、腎臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸の増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓絶対・相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・Ht 及び Hb の低下</li> <li>・尿酸の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> </ul>
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

### ② 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150、750 及び 3,000 ppm；平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群と 3,000 ppm 群では、投与終了後、4 週間の回復試験群（雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 16 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	150	750	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	11.3	56.8	228.0
	雌	2.6	13.0	64.1	252.7

投与終了時に各投与群において認められた毒性所見は表 17 のとおりである。4 週間の回復期間後にはこれらの変化はおおむね観察されなかった。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄でメトヘモグロビンの増加等が、150 ppm 投与群の雌で体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm(11.3 mg/kg/日)、雌で 30 ppm (2.6 mg/kg/日)であると考えられた。

表 17 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビンの増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・T-Bil の増加</li> <li>・肝臓・腎臓・精巣重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビン及び RET の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・T-Bil、T-Cho の増加</li> <li>・肝臓絶対・相対重量及び腎臓相対重量の増加</li> </ul>
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトヘモグロビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビンの増加</li> </ul>
150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> </ul>
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

### ③ 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、320、800、2,000、5,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 18 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		320	800	2,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38	120	310	1,000	1,000
	雌	49	170	370	1,200	1,400

各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

臓器重量検査において、雌雄の 5,000 ppm 以上投与群で脳絶対重量の低下が、雌の 2,000 ppm 以上投与群で脳相対重量の増加が、雌の 7,000 ppm 投与群で胸腺、肺及び顎下腺の相対重量の増加が、雄の 7,000 ppm 投与群及び雌の 2,000 ppm 投与群で心臓の絶対重量の低下又は相対重量の増加がみられたが、低体重による二次的影響であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上の投与群の雌雄で眼の暗赤色化がみられ、雄で WBC の増加、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄雌ともに 320 ppm (雄：38 mg/kg 体重/日、雌：49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 19 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Hb、Ht 及び MCHC の低下、MCV の増加</li> <li>・尿中ビリルビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> <li>・肝臓の黒緑色化</li> <li>・肝臓の胆汁色素の沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・尿中ビリルビン、ウロビリノーゲン及びケトン体の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓の黒色化</li> </ul>
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加</li> <li>・尿中ビリルビン、ケトン体の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓の黒色化</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・WBC の増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・WBC の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

#### ④ 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたゼラチンカプセルによる強制経口（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

血液学的検査又は血液生化学的検査において、雄の300 mg/kg 体重/日以上投与群においてMCV、MCH及び遊離脂肪酸の増加が、雄の1,000 mg/kg 体重/日投与群でBUN及びクレアチニンの増加が、雄の全投与群及び雌の1,000 mg/kg 体重/日投与群でGOTの低下が、雌の1,000 mg/kg 体重/日投与群でCPKの低下及びγ-GTPの増加がみられたが、いずれも投与開始前の測定値と同程度の値であることから検体投与の影響ではないと考えられた。また、尿検査において、雄の1,000 mg/kg 体重/日投与群でナトリウムの低下が見られたが、同様の低下を示す個体が対照群にも認められたことから偶発的な変化と考えられた。

本試験においては、最高用量の1,000 mg/kg 体重/日投与群においても影響は認められなかったことから、無毒性量は雄雌ともに1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

### （5）生殖発生毒性試験

クロロフタリム原体について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

#### ① 催奇形性試験（ラット）

SDラット（一群雌24匹）の妊娠6～19日に強制経口（原体：0、75、150及び300 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は、表20のとおりである。

本試験において、母動物では300 mg/kg 体重/日投与群で死亡及び体重増加抑制傾向が、胎児では150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低値が認められたことから、無毒性量は母動物に対して150 mg/kg 体重/日、胎児に対して75 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。

表20 催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・ 死亡(1例) ・ 体重増加の抑制傾向	・ 体重低値
150 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 体重低値
75 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

## ② 催奇形性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は、表 21 のとおりである。

20 mg/kg 体重/日群の 1 匹が消瘦を示し、妊娠 27 日に死亡したが、80 mg/kg 体重/日群では死亡は認められなかったことから、20 mg/kg 体重/日群の死亡と検体投与との関連は明らかではなかった。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加の抑制、摂餌量の低下が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日の投与群で体重低値が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 5 mg/kg 体重/日、胎児に対して 20 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。

表 21 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・眼瞼粘膜の蒼白、耳介の蒼白、消瘦</li><li>・早産</li><li>・体重減少</li><li>・摂餌量の低下</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重低値*</li></ul>
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・摂餌量の低下</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>
5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>

※対照群との有意差はないが、投与に関連したものと判断された。

## (6) 遺伝毒性試験

クロルフタリム原体について、細菌を用いる復帰突然変異試験、枯草菌を用いる Rec Assay、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞における不定期 DNA 合成試験、マウスを用いる小核試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 22 のとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、クロルフタリム原体には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 22 遺伝毒性試験の概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1,000~5,000 μg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1~10,000 μg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
DNA 修復試験 (Rec Assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	5,000 mg/disk	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~251 μg/mL	陰性
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	400~1,000 μg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9-Mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>C で標識したクロルフトリムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口及び経皮投与されたクロルフトリムの吸収は比較的緩やかであり、体内吸収率は、経口では少なくとも 24%以上、経皮では 22~25%と推定された。体内分布は、経口、経皮経路ともに多くの器官に分布した。主な排泄経路は、経皮では糞中であつた。主要代謝経路は、イミド環の加水分解による開環、その後、生成するアミド結合の加水分解等でアニリン体（代謝物 3）が生成し、更に CO<sub>2</sub>に無機化されると考えられた。

各種毒性試験の結果から、クロルフトリムの投与による影響は、主に血液に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 23 に示す。

**表 23 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・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見
ラット	90 日間反復経口投与毒性試験(A)	雄：14 (46) 雌：16 (53) 雄：チアノーゼ、RBC、Ht 及び Hb の低下、血液凝固時間の延長、T-Cho 及び TP の増加、肝臓絶対・相対重量及び脾臓相対重量の増加 雌：チアノーゼ、Ht 及び Hb の低下、尿酸の増加、肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加
	90 日間反復経口投与毒性試験(B)	雄：11.3 (56.8) 雌：2.6 (13.0) 雄：メトヘモグロビンの増加、肝臓相対重量の増加 雌：体重増加抑制
	催奇形性試験	母動物：150 (300) 胎児：75 (150) 母動物：死亡、体重増加の抑制傾向 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：38 (120) 雌：49 (170) 雄：眼の暗赤色化、WBC の増加 雌：眼の暗赤色化、体重増加抑制
ウサギ	催奇形性試験	母動物：5 (20) 胎児：20 (80) 母動物：体重増加抑制、摂餌量の低下 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見
イヌ	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：1,000 (－) 雌：1,000 (－) 雌雄：－

各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (B) の 2.6 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量 (非食用農薬 ADI) の根拠とした。また、慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性に関する試験が実施されていないことから、データ不足による追加の係数を 10 とし、安全係数 1,000 とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、クロルフラリムに対する非食用農薬 ADI を次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.0026 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験(B)
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌投与
無毒性量	2.6 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000 種間差 10、個人差 10、データ不足 10 (慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性試験が実施されていない)

<別紙 1> 代謝物略称

記号	名称	化学名
代謝物 1		N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキサン-1、2-ジカルボキシミド
代謝物 2		2-[(4-クロロフェニル)カルバモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸
代謝物 3	別名 PCA	パラクロロアニリン

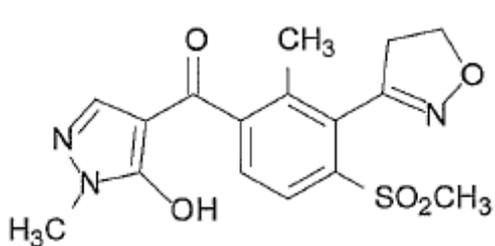
<別紙 2> 検査値等略称

略称	名称
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血中尿素窒素
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
C <sub>max</sub>	血漿中最高濃度
DT <sub>50</sub>	消失半減期
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
K <sub>F<sup>ads</sup><sub>oc</sub></sub>	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LD <sub>50</sub>	50 %致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球
T <sub>1/2</sub>	血漿中濃度半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
T <sub>max</sub>	血漿中最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

トプラメゾン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	[3-(4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-メシロートリル](5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール-4-イル)メタノン				
分子式	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	分子量	363.4	CAS NO.	210631-68-8
構造式					

2. 作用機構等

トプラメゾンはベンゾイルピラゾール構造を有する除草剤であり、その作用機構は、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 酵素を阻害することによるカロチノイド生合成の阻害である。本邦では未登録である。

製剤は液剤が、適用作物は飼料作物として、登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 110 - 260$ (25°C)
融点	221 - 222.2°C	オクタノール /水分配係数	$\log Pow = -1.13$ (脱イオン水、20°C) $\log Pow = -0.81$ (pH 4 緩衝液、20°C) $\log Pow = -1.52$ (pH 7 緩衝液、20°C) $\log Pow = -2.34$ (pH 9 緩衝液、20°C)
沸点	約 300°C で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1 \times 10^{-10}$ Pa 以下 (20°C) $1 \times 10^{-10}$ Pa 以上 (25°C)	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 5 日以上安定 (pH4、7、9 ; 50°C) 30 日以上安定 (pH5、7、9 ; 25°C)	水溶解度	$1 \times 10^5$ mg/L (20°C、pH9 以上)
水中光分解性	半減期 30 日以上安定 (滅菌緩衝液、pH5、9、22°C、471 W/m <sup>2</sup> 、300-1,100 nm) 72 日 (東京春季太陽光換算 252 日) (自然水、pH7、22°C、471 W /m <sup>2</sup> 、300-1,100 nm)		

## II. 安全性評価

非食用農薬許容一日摂取量 (非食用農薬 ADI)	0.003 mg/kg 体重/日
<p>トプラメゾンの各種試験成績の評価結果に基づき、トプラメゾンの非食用農薬 ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定する。<sup>1)</sup></p> <p>なお、この値はラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量 0.3 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p>	

<sup>1)</sup> 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI を設定した (別紙参照)。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	3.6%液剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g/ha）	54
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	1
適用作物	飼料作物	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	150 ml/10a		
総使用回数	1 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00000119 …
うち地表流出寄与分	0.00000119 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000000 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00000119 … ÷ <u>0.0000012 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.007 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
$0.003 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.007995 \text{ (mg/L)}$	
非食用農薬 ADI	平均体重 10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字 1 桁（ADI の有効数字桁数）とし、2 桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO 飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

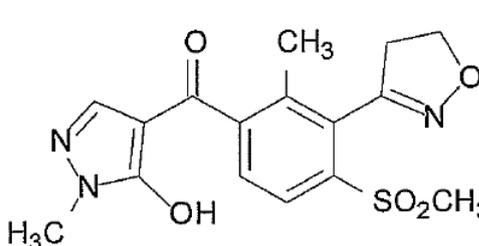
水濁  $PEC_{Tier1} = 0.0000012 \text{ (mg/L)}$  であり、登録保留基準値  $0.007 \text{ (mg/L)}$  を超えないことを確認した。

## 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

## トプラメゾン

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

化学名	[3-(4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-4-メシル- <i>o</i> -トリル](5-ヒドロキシ-1-メチルピラゾール-4-イル)メタン				
分子式	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	分子量	363.4	CAS No.	210631-68-8
構造式					

## 2. 作用機構等

トプラメゾンはベンゾイルピラゾール構造を有する除草剤であり、その作用機構は *p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 酵素を阻害することによるカロチノイド生合成の阻害である。本邦では未登録である。

製剤は液剤が、適用作物は飼料作物として、登録申請されている。

### 3. 各種物性

トプラメゾンの各種物性を表 1 に示した。

表 1 トプラメゾンの物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 110 - 260(25^{\circ}C)$
融点	221 - 222 $^{\circ}C$	オクタノール /水分配係数	logPow = -1.13 (脱イオン水、20 $^{\circ}C$ ) logPow = -0.81 (pH4 緩衝液、20 $^{\circ}C$ ) logPow = -1.52 (pH7 緩衝液、20 $^{\circ}C$ ) logPow = -2.34 (pH9 緩衝液、20 $^{\circ}C$ )
沸点	約 300 $^{\circ}C$ で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1 \times 10^{-10}$ Pa 以下 (20 $^{\circ}C$ ) $1 \times 10^{-10}$ Pa 以上 (25 $^{\circ}C$ )	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20 $^{\circ}C$ )
加水分解性	半減期 5 日以上安定(pH4、7、9 ; 50 $^{\circ}C$ ) 30 日以上安定(pH 5、7、 9 ; 25 $^{\circ}C$ )	水溶解度	$1 \times 10^5$ mg/L 以上 (20 $^{\circ}C$ 、pH 9 以上)
水中光分解性	半減期 30 日以上安定 (滅菌緩衝液、pH 5、9、22 $^{\circ}C$ 、471 W/m <sup>2</sup> 、300 - 1,100 nm) 72 日 (東京春季太陽光換算 252 日) (自然水、pH7、22 $^{\circ}C$ 、471 W/m <sup>2</sup> 、300 - 1,100 nm)		

## II. 試験結果概要

トプラメゾンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物/分解物等の名称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

ラット及びウサギを用いて、トプラメゾンのピラゾール環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「ピラゾール環標識体」という。）、トプラメゾンのフェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「フェニル環標識体」という。）又は非標識トプラメゾン（以下「非標識体」という。）を、単回経口投与又は反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### (1)ラット

Wistar ラットにピラゾール環標識体、フェニル環標識体又は非標識体を単回経口投与又は反復経口投与し、血中動態、組織分布、代謝並びに尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）にピラゾール環標識体を 10、100、200、400 及び 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 2 のとおりである。血漿中放射能濃度はいずれの投与群においても雌雄ともに投与 1 時間後までに最高濃度に達し、その後速やかに減少した。血中濃度は 10 mg/kg 体重投与群では、初期半減期が 5.3-5.7 時間、終末半減期が 24.0-32.7 時間で 2 相性を示し減少した。100 mg/kg 体重投与群でも初期半減期が 4.0-5.8 時間、終末半減期が 20.7-38.5 時間で減少した。200 mg/kg 体重以上の投与群においては 3 相性を示し、それぞれの半減期は 0.9-2.2 時間、5.4-13.5 時間及び 25.5-41.1 時間で減少した。

表 2 血漿中放射能濃度推移

投与群	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重 (1 回目)		100 mg/kg 体重 (2 回目)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr)	1	1	1	1	1	1
Cmax ( $\mu\text{g Eq/g}$ )	0.179	0.135	2.81	2.73	1.70	2.48
T <sub>1/2</sub> (hr)(初期)	5.3	5.7	4.0	5.0	5.3	5.8
T <sub>1/2</sub> (hr)(終末期)	32.7	24.0	30.3	20.7	38.5	34.7
AUC (0-120hr)、 ( $\mu\text{g Eq}\times\text{hr/g}$ )	1.3	1.0	9.7	8.5	8.4	12.4

表 2 (続き) 血漿中放射能濃度推移

投与群	200 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr)	1	1	1	1	1	1
Cmax (µg Eq/g)	3.56	6.93	16.56	19.75	25.41	15.83
T <sub>1/2</sub> (hr)(第 1 相/第 2 相)	1.1/7.5	0.9/13.5	1.1/9.6	1.0/10.5	1.4/5.4	2.2/5.7
T <sub>1/2</sub> (hr)(終末期)	36.3	25.5	41.1	39.9	40.2	35.4
AUC (0-120hr)、 (µg Eq×hr/g)	14.0	24.8	58.4	55.9	94.2	69.0

### b. 吸収率

単回経口投与後のトプラメゾンの吸収率は、胆汁中排泄試験 (④b.) の胆汁中排泄量から、300 mg/kg 体重投与群で少なくとも 19%以上、10mg/kg 体重投与群で少なくとも 7%以上であると考えられた。

### ② 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) にピラゾール環標識体を 10 mg/kg 体重 (以下本項及び④において「低用量」という。) 及び 300 mg/kg 体重 (以下本項及び④において「高用量」という。) で単回経口投与し、組織内分布試験が実施された。また、排泄試験 (④a.) において投与 168 時間後の体内分布が調査された。各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 及び表 4 のとおりである。

低用量投与群では、子宮・甲状腺を除く各臓器・組織の残留放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、その後、雌雄とも肝臓・腎臓を除く各臓器・組織では投与後 168 時間後にまでに速やかに減少した。肝臓では投与後 168 時間後にもピーク時と同程度の残留が見られた。

高用量投与群では、各組織の残留放射能濃度はおおむね投与 1~2 時間後に最高値を示し、雄では消化管、肝臓、腎臓及び甲状腺、雌では消化管、卵巣、子宮、腎臓及び肝臓に比較的高く分布した。その後、投与後 168 時間までに大部分の組織で速やかに減少した。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (低用量)

単位 :  $\mu\text{g Eq/g}$  (%TAR)

投与条件	臓器・組織	1 時間後	8 時間後	18 時間後	22 時間後	168 時間後*	
低用量	雄	血漿	0.33 (0.04)	0.06 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
		腎臓	3.26 (0.25)	0.80 (0.09)	0.65 (0.05)	0.60 (0.05)	0.56 (0.04)
		甲状腺	0.20 (0.00)	0.13 (0.00)	0.05 (0.00)	0.04 (0.00)	0.06 (0.00)
		胃	27.2 (1.60)	0.74 (0.05)	0.10 (0.00)	0.41 (0.02)	0.01 (0.00)
		腸管	50.5 (12.0)	18.8 (4.12)	3.99 (0.80)	2.35 (0.48)	0.05 (0.01)
		肝臓	2.56 (1.37)	1.83 (0.89)	1.50 (0.83)	1.48 (0.77)	2.49 (0.75)
		カーカス	0.43 (2.15)	0.39 (1.98)	0.02 (0.11)	0.04 (0.22)	0.01 (0.02)
	雌	血漿	0.24 (0.03)	0.07 (0.01)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
		腎臓	2.30 (0.19)	1.32 (0.11)	0.98 (0.08)	0.97 (0.08)	0.82 (0.07)
		卵巣	0.44 (0.01)	0.42 (0.01)	0.13 (0.00)	0.34 (0.01)	0.00 (0.00)
		子宮	0.44 (0.00)	0.46 (0.00)	0.12 (0.00)	0.24 (0.00)	0.01 (0.00)
		甲状腺	0.23 (0.00)	0.29 (0.00)	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.04 (0.00)
		胃	12.4 (0.73)	0.70 (0.04)	0.07 (0.00)	0.06 (0.00)	0.01 (0.00)
		腸管	34.9 (10.1)	28.2 (7.24)	1.45 (0.35)	1.03 (0.23)	0.09 (0.02)
		肝臓	2.21 (1.12)	2.11 (1.03)	1.74 (0.97)	1.91 (0.93)	2.26 (0.72)
		カーカス	0.18 (0.88)	0.68 (3.46)	0.06 (0.33)	0.07 (0.37)	0.01 (0.03)

\* : 排泄バランスの実験結果を引用

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (高用量)

単位 :  $\mu\text{g Eq/g}$  (%TAR)

投与条件	臓器・組織	1 時間後	2 時間後	4 時間後	12 時間後	168 時間後*	
高用量	雄	血漿	7.66 (0.03)	17.4 (0.04)	2.46 (0.01)	0.47 (0.00)	0.02 (0.00)
		腎臓	39.2 (0.12)	66.7 (0.17)	11.5 (0.03)	3.26 (0.01)	0.84 (0.00)
		甲状腺	7.40 (0.00)	27.5 (0.00)	8.58 (0.00)	1.62 (0.00)	6.43 (0.00)
		胃	2,432 (5.51)	1,039 (2.11)	35.4 (0.08)	558 (1.16)	0.32 (0.00)
		腸管	170 (1.60)	180 (1.48)	553 (4.77)	258 (2.09)	0.16 (0.00)
		肝臓	39.9 (0.77)	40.3 (0.69)	10.8 (0.16)	5.27 (0.10)	3.30 (0.04)
		皮膚	25.2 (1.62)	10.9 (0.55)	5.45 (0.37)	0.87 (0.05)	0.12 (0.01)
		カーカス	6.01 (1.09)	13.9 (2.26)	1.36 (0.24)	17.6 (2.99)	0.13 (0.02)
	雌	血漿	5.74 (0.02)	5.49 (0.02)	2.10 (0.01)	0.94 (0.00)	0.02 (0.00)
		腎臓	46.9 (0.15)	38.1 (0.11)	14.0 (0.04)	5.64 (0.02)	1.11 (0.00)
		卵巣	7.18 (0.00)	71.0 (0.03)	9.68 (0.00)	7.58 (0.01)	0.08 (0.00)
		子宮	10.1 (0.00)	62.9 (0.01)	14.3 (0.00)	8.94 (0.00)	0.12 (0.00)
		甲状腺	14.8 (0.00)	9.57 (0.00)	6.78 (0.00)	4.51 (0.00)	3.31 (0.00)
		胃	1,009 (2.54)	1,743 (3.61)	108 (0.28)	70.6 (0.20)	0.10 (0.00)
		腸管	200 (1.70)	669 (4.34)	1,122 (10.9)	210 (1.79)	0.16 (0.00)
		肝臓	19.8 (0.42)	26.3 (0.42)	10.2 (0.15)	6.50 (0.13)	3.12 (0.04)
		皮膚	29.8 (1.92)	5.84 (0.31)	6.00 (0.34)	2.18 (0.13)	0.12 (0.00)
		カーカス	3.83 (0.74)	11.0 (1.84)	3.20 (0.59)	6.57 (1.24)	0.09 (0.02)

\* : 排泄バランスの実験結果を引用

### ③ 代謝

#### a. 代謝物の同定

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)にピラゾール環標識体又はフェニル環標

識体を 500 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿中代謝物の定性分析が実施された。また、排泄バランス試験（④a.）のフェニル標識体投与群の尿を用いて代謝物の定性分析が実施された。

ピラゾール環標識体投与群の尿中からはトプラメゾン、シアン化代謝物である[M670H01]、イソオキサゾリン環の水酸化代謝物である[M670H02]及び[M670H13]が同定された。

また、フェニル標識体投与群の尿中からは、トプラメゾン、[M670H01]、[M670H02]及び[M670H05]が同定された。

## b. 代謝物の定量分析

### i. 尿及び糞中代謝物

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)にピラゾール環標識体又はフェニル環標識体を単回経口投与し、尿中及び糞中代謝物の定量分析が実施された。

(一部試験は排泄バランス試験（④a.）の投与群における試料を用いた。)

各投与群における尿中及び糞中代謝物の定量分析結果は表 5 及び表 6 のとおりである。

尿中の主要な代謝物はいずれの投与群においても未変化体のトプラメゾン、[M670H01]及び[M670H02]であった。また、糞中の代謝物は大部分が未変化体のトプラメゾンであった。

表 5 尿・糞中代謝物の定量分析結果（ピラゾール環標識体投与群）（単位：%TAR）

投与群		10 mg/kg 体重 単回経口投与		300 mg/kg 体重 単回経口投与		300 mg/kg 体重 反復経口投与		500 mg/kg 体重 単回経口投与	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	採取時間	0~24h (14.8)*	0~24h (27.6)	0~24h (7.6)	0~24h (15.3)	0~24h (8.5)	6~24h (3.9)	0~48h (14.3)	0~48h (16.2)
	M670H13	0.20	0.19	0.25	0.40	0.28	0.08	0.12	0.11
	M670H02	5.33	4.64	1.71	2.21	0.97	0.76	2.87	2.05
	M670H01	1.05	1.22	0.43	0.62	0.35	0.21	0.57	0.43
	トプラメゾン	7.58	21.3	4.89	11.7	6.65	2.69	10.7	13.6
	小計	14.4	27.4	7.28	14.9	8.25	3.74	14.3	16.2
糞	採取時間	6~48h (79.7)*	6~48h (72.7)	0~48h (91.5)	6~48h (86.0)	12~48h (84.1)	6~48h (85.0)	0~48h (93.0)	0~48h (80.0)
	M670H13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	M670H02	1.42	ND	1.36	1.25	1.54	ND	3.13	1.89
	M670H01	3.16	6.71	2.02	3.00	ND	2.29	1.16	0.76
	トプラメゾン	74.8	66.3	89.7	85.3	82.8	84.1	84.3	71.2
	小計	79.4	73.0	93.1	89.6	84.3	86.4	88.6	73.9
合計（同定率）		93.8	100	100	104	92.5	90.1	103	90.1

\* かっこ内の数値は、排泄バランス試験で得られた排泄率。

表 6 尿・糞中代謝物の定量分析結果（フェニル環標識体投与群）（単位：%TAR）

投与群		300 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
		単回経口投与		単回経口投与	
性		雄	雌	雄	雌
尿	採取時間	0~24h (8.22)*	0~24h (9.81)	0~24h (5.47)*	0~24h (9.05)
	M670H05	0.19	0.21	0.03	0.03
	M670H02	2.56	2.00	1.03	1.03
	M670H01	0.53	0.40	0.18	0.19
	トプラメゾン	4.88	7.20	4.21	7.78
	合計	8.16	9.81	5.45	9.03
糞	採取時間	6~24h (88.2)*	6~48h (81.4)	0~48h (87.2)	0~48h (82.1)
	M670H05	ND	ND	ND	ND
	M670H02	2.70	ND	1.80	2.47
	M670H01	ND	ND	0.64	1.12
	トプラメゾン	91.7	91.1	78.7	76.6
	合計	94.4	91.1	81.1	80.2
合計（同定率）		103	101	86.6	89.2

\* カッコ内の数値は、排泄バランス試験で得られた排泄率。

ii. 胆汁中代謝物

胆汁排泄試験（④b.）の各投与群の胆汁を用いて代謝物の定量分析が実施された。分析結果は表 7 のとおりである。

胆汁中の主要な代謝物は、いずれの用量群においても、[M670H01]、[M670H02]及び[M670H13]であった。未変化体のトプラメゾンは低用量で 11~14%、高用量で 3.4~3.7%検出された。

表 7 胆汁中代謝物の定量分析結果（単位：%TAR）

代謝物	10 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
	0~24h (27.63)*	0~24h (17.11)	0~24h (7.92)	0~24h (5.76)
M670H13	0.49	0.09	0.11	0.02
M670H02	12.1	6.48	3.77	2.16
M670H01	1.28	0.58	0.35	0.20
トプラメゾン	13.7	10.6	3.65	3.41
合計	27.5	17.7	7.88	5.79

\*：カッコ内は胆汁排泄試験で得られた排泄率

### iii. 肝臓及び腎臓中代謝物

Wistar ラット(一群雌雄各 4 匹)にピラゾール環標識体又はフェニル環標識体を 10 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1 時間後の肝臓及び腎臓中代謝物パターンが調査された。

いずれの投与群においても、肝臓及び腎臓からは未変化のトプラメゾンが最も多く検出された。主要な代謝物は[M670H01]及び[M670H02]であった。

### c. 代謝経路

トプラメゾンはラットに経口投与後、消化管から吸収され、緩やかに代謝された。第 1 の経路ではイソオキサゾリン環が水酸化されて[M670H02]となり、次に開環し、シアノ体の[M670H01]が生じるものと推定された。第 2 の経路ではメタノン架橋の加水分解により、[M670H13]と [M670H05] が生じるものと推定された。

## ④ 排泄

### a. 尿中及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) にピラゾール環標識体又はフェニル環標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄バランス試験が実施された。また、非標識体 300 mg/kg 体重を 14 日間反復投与後、15 日目に <sup>14</sup>C ピラゾール環標識体 300 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄バランス試験が実施された。

各投与群における投与後 168 時間までの尿・糞中排泄率及び投与後 168 時間までの総回収率は表 8 のとおりである。

放射能の回収は投与量の約 94~103%TAR であった。ピラゾール環低用量投与群においては、雄では尿に 16%TAR、糞に 80%TAR が、雌では尿に 29%TAR、糞に 73%TAR が排泄された。高用量投与群においては、雄では尿に 7.9~8.9% TAR、糞に 85~92%TAR が、雌では尿に 10~16%TAR、糞に 85~87%TAR が排泄された。

いずれの試験でも排泄は速やかで、投与後 48 時間までにほぼ全量が排泄された。主要排泄経路に標識部位による違いは認められなかった。

表 8 尿・糞中排泄率及び総回収率

(単位 : %TAR)

標識部位		ピラゾール環						フェニル環	
		10		300		非標識体を 300×14 回 標識体 300×1 回		300	
投与量 (mg/kg 体重)		雄*	雌	雄	雌	雄	雌	雄*	雌
尿	0～6 hr	8.63	15.9	5.64	13.0	5.92	8.98	6.68	7.68
	6～12	2.92	3.56	1.07	1.31	1.61	2.80	1.17	1.46
	12～24	3.23	8.13	0.86	0.97	0.94	1.08	0.37	0.67
	24～48	0.51	1.03	0.22	0.35	0.30	0.81	0.17	0.32
	48～72	0.12	0.20	0.07	0.23	0.05	0.27	0.08	0.08
	72～96	0.06	0.09	0.03	0.12	0.03	0.22	0.05	0.04
	96～120	0.05	0.13	0.02	0.04	0.02	0.15	0.08	0.04
	120 ～ 144	0.04	0.11	0.01	0.01	0.01	0.08	0.05	0.04
	144 ～ 168	0.11	0.05	0.01	0.01	0.01	0.06	0.06	0.02
	小計	15.7	29.2	7.91	16.0	8.89	14.4	8.69	10.3
糞	0～6 hr	0.06	0.05	2.36	0.02	0.20	0.01	0.21	1.56
	6～12	17.0	0.26	27.8	8.18	0.04	23.8	42.3	39.0
	12～24	54.4	63.6	51.7	68.1	75.0	41.0	46.0	28.8
	24～48	8.34	8.84	9.62	9.77	9.11	20.2	0.97	13.6
	48～72	0.24	0.17	0.45	0.07	0.36	0.85	0.12	0.20
	72～96	0.04	0.05	0.07	0.62	0.57	0.31	0.05	0.03
	96～120	0.03	0.03	0.02	0.01	0.01	0.39	0.02	0.02
	120 ～ 144	0.11	0.04	0.01	0.01	0.01	0.08	0.02	0.03
	144 ～ 168	0.02	0.02	0.00	0.00	0.02	0.10	0.18	2.26
	小計	80.2	73.1	92.0	86.7	85.3	86.7	89.8	85.5
ケージ洗浄液	0.15	0.30	0.07	0.10	0.04	1.12	0.29	0.10	
組織及び臓器	0.88	0.88	0.07	0.06	0.12	0.07	0.07	0.05	
合計	96.9	103.4	100.0	102.9	94.4	102.4	98.8	96.0	

\* : 各雄の 2/4 匹については呼気を投与後 96 時間まで採集した結果、48 時間までに<0.1%TAR であった。

### b. 胆汁排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) にピラゾール環標識体を低用量及び高用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 48 時間における胆汁中排泄率は表 9 のとおりである。また、尿・糞中排泄率と胆汁中排泄率の比較は表 10 のとおりである。

いずれの投与群においても、投与直後から胆汁中への排泄が始まり、低用量投与群では 6.7～9.4%TAR が、高用量投与群では 19～32%TAR が胆汁中に排

泄された。

尿及び胆汁排泄率の合計は、低用量で 47～48%TAR、高用量で 17～22%TAR であり、投与量の増加につれて減少した。このことから、投与量の増加に伴って消化管吸収の飽和が示唆された。また、尿糞への排泄率と胆汁排泄率の合計が投与量を上回ることから、被験物質が腸肝循環することが示唆された。

**表 9 胆汁中排泄率（ピラゾール環標識体投与群）（単位：%TAR）**

採取時間 (hr)	低用量(10 mg/kg 体重)		高用量(300 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
0～3	10.2	8.36	3.35	1.61
3～6	4.37	3.07	1.43	0.94
6～9	2.68	1.46	0.67	0.56
9～12	2.31	1.39	0.66	0.51
12～15	2.16	1.26	0.54	0.52
15～18	2.04	1.10	0.45	0.63
18～21	2.06	0.83	0.38	0.57
21～24	1.83	0.51	0.44	0.42
24～27	1.26	0.35	0.33	0.29
27～30	0.95	0.20	0.43	0.22
30～33	0.67	0.15	0.45	0.12
33～36	0.32	0.10	0.10	0.09
36～39	0.27	0.07	0.06	0.07
39～42	0.16	0.06	0.05	0.07
42～45	0.11	0.04	0.04	0.05
45～48	0.09	0.03	0.03	0.04
合計	31.5	19.0	9.42	6.69

**表 10 尿・糞中への排泄率及び胆汁中排泄率の比較（ピラゾール環標識体）（単位：%TAR）**

投与量	低用量 (10 mg/kg 体重)		高用量 (300 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
尿 0～48hr*	15.3	28.6	7.79	15.6
糞 0～48hr*	79.8	72.8	91.5	86.0
小計	95.0	101	99.2	102
胆汁 0～48hr	31.5	19.0	9.42	6.69
尿+胆汁中排泄率	46.8	47.6	17.2	22.3

\*：排泄バランスのデータを引用

(2)ウサギ

NZW ウサギ（一群雌 3 匹）に標識トプラメゾン（非標識体、ピラゾール環標識体並びにトプラメゾンのイソオキサゾール-3、メタノン、2-メチル及びピラゾ

ール環を  $^{13}\text{C}$  で標識したものの混合物) を 50 又は 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄バランス試験及び尿・糞中代謝物の同定・定量試験が実施された。

### ① 排泄

各投与群における排泄率は表 11 のとおりである。高用量群では総回収率が 50.1%と低く、嘔吐した可能性、試料の均一性が不十分であった可能性が考えられた。低用量群では総回収率は 101%と良好であった。投与後 168 時間までの排泄率は尿で 51.5%TAR、糞で 42.5%TAR であった。投与後 48 時間までに大部分が尿又は糞中へ排泄されたことから、吸収されたトプラメゾンはややかに排泄されることが示唆された。

表 11 ウサギの排泄率

(単位 : %TAR)

試料	採取時間	低用量 (10 mg/kg 体重)	高用量 (50 mg/kg 体重)
尿	0~12hr	13.8	2.83
	12~24hr	22.7	7.26
	24~48hr	9.10	2.88
	48~72hr	3.33	2.87
	72~96hr	1.16	0.84
	96~120hr	0.70	0.34
	120~144hr	0.37	0.22
	144~168hr	0.32	0.12
	小計	51.5	16.4
糞	0~12hr	13.4*	4.63**
	12~24hr	18.7	15.4
	24~48hr	10.4	6.21
	48~72hr	2.88	3.25
	72~96hr	2.43	1.39
	96~120hr	1.43	0.87
	120~144hr	1.40	0.52
	144~168hr	0.68	0.37
	小計	42.5	31.1
ケージ洗浄液		5.11	1.00
カーカス		1.89	1.65
総計		101	50.1

\* : 3 例中 1 例のみのデータ

\*\* : 3 例中 2 例の平均

## ② 代謝

ウサギにおける尿及び糞中代謝物の定量分析結果は表 12 のとおりである。

尿中からは未変化のトプラメゾンが最も多く検出され、その他の代謝物として[M670H01]、[M670H02]、[M670H13]及び[M670H14]が検出された。また、糞中からも未変化のトプラメゾンが最も多く検出され、その他の代謝物として微量の[M670H01]及び[M670H02]が検出された。

第 1 の代謝経路としては、生体内に吸収されたトプラメゾンは、イソオキサゾリン環が酸化され、次に開環し、シアノ代謝物である[M670H01]を生じると推定された。また、第 2 の代謝経路では、メタノン架橋の加水分解により[M670H13]が生じ、さらに[M670H05]を經由して硫酸塩[M670H14]まで代謝されると推定された。

表 12 ウサギの尿・糞中代謝物 (単位：%TAR)

代謝物	採取時間				小計	
	0～12hr	12～24hr	24～48hr	48～72hr	0～72hr	
尿	M670H14	0.31	0.10	0.08	0.03	0.52
	M670H13	0.06	0.04	0.02	0.08	0.20
	M670H02	2.92	1.24	0.56	0.13	4.85
	M670H01	0.33	0.17	0.08	0.05	0.63
	トプラメゾン	17.90	9.83	4.24	1.22	33.19
	小計	21.52	11.38	4.98	1.51	39.39
	72 時間までの尿中放射能の割合					40.43
糞	M670H02	0.05	0.21	0.12	ND	0.38
	M670H01	ND	0.25	0.17	ND	0.42
	トプラメゾン	8.56	27.57	7.02	2.70	45.85
	小計	8.61	28.03	7.31	2.70	46.65
	72 時間までの糞抽出液放射能の割合					47.22

## 2. 環境中運命試験

トプラメゾン原体及び分解物[M670H05]について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 13 のとおりである。

トプラメゾンは酸性からアルカリ性条件下で加水分解に対して安定であった。また、水中光分解においても安定であるが、自然水では分解が認められた。

表 13 トプラメゾン及び分解物[M670H05]の環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>	
好氣的土壤中運命試験	トプラメゾン フェニル環標識体	砂壤土 (米国ノースカロライナ州) 27±1℃、暗条件、364 日間	31.0 日	[M670H05]:1.34%TAR(14 日後)	
	トプラメゾン ピラゾール環標識体			—	
好氣的土壤中運命試験	トプラメゾン フェニル環標識体	壤土 (米国アイダホ州)	27±1℃、暗条件、 388 日間	109 日	[M670H05]:11.7%TAR <sup>2)</sup> (95 日後)
		シルト質壤土 (米国インディアナ州)		108 日	[M670H05]:6.23%TAR <sup>2)</sup> (35 日後)
		壤土 (米国アイオワ州)		202 日	[M670H05]:3.04%TAR <sup>2)</sup> (388 日後)
		埴壤土 (米国ミネソタ州)		93.7 日	[M670H05]:15.7%TAR <sup>2)</sup> (279 日後)
		シルト質壤土 (米国サウスダコタ州)		97.2 日	[M670H05]:8.00%TAR <sup>2)</sup> (279 日後)
好氣的土壤中運命試験	[M670H05] フェニル環を <sup>14</sup> C で標識したもの	砂壤土 (米国ノースカロライナ州)	27℃、暗条件、350 日間	14.9 日	[M670H09]:4.03%TAR <sup>2)</sup> (14 日後)
嫌氣的土壤中運命試験	トプラメゾン フェニル環標識体	砂壤土 (ドイツ リンバガホフ)	20℃、暗条件、119 日間	22 日	[M670H01]:4.2%TAR <sup>2)</sup> (91 日後)
嫌氣的土壤中運命試験	トプラメゾン ピラゾール環 <sup>14</sup> C 標識体及びイソオキサゾール-3、メタノン、2-メチル及びピラゾールを <sup>13</sup> C で標識したものの混合物	壤質砂土 (ドイツ リンバガホフ)	20℃、暗条件、120 日間	30 日	[M670H01]:8.1%TAR <sup>2)</sup> (61 日後)
					ただし、処理直後において既に 5.2%存在したことから、被験物質の不純物であると考えられた。
加水分解運命試験	トプラメゾン ピラゾール環標識体	50℃ (pH4、7及び9)、5 日間		—	安定
		25℃ (pH5、7及び9)、30 日間		—	安定

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
水中光分解運命試験	トプラメゾン ピラゾール環標識体	22±1℃ 光強度：471 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 300～1,100 nm	緩衝液 (pH5、9)、17日間	—	安定
			自然水 (池水、pH7)、30日間	252日 <sup>3)</sup>	分解物は未同定（最大9% TAR）
底質土壌動態試験	トプラメゾン フェニル環標識体	池水+底質（米国サウスダコタ州） 暗条件・嫌気状態、 25±1℃、362日間		7.4日 <sup>3)</sup>	[M670H10]:31.80% TAR <sup>2)</sup> (91日後)
	トプラメゾン ピラゾール環標識体			8.1日 <sup>3)</sup>	[M670H10]:42.41% TAR <sup>2)</sup> (62日後)

1) 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>)を除く。

2) 処理放射能に対する割合。

3) 水中光分解運命試験における DT<sub>50</sub>は、北緯 35 度（東京）、春（4月～6月）の太陽光下における推定半減期を示す。

### 3. 土壌残留性試験

洪積埴壤土及び火山灰壤土を用いてトプラメゾン原体について、土壌残留性試験が実施された。分析はトプラメゾン、分解物[M670H05]及び[M670H15]を対象に行われた。

推定半減期は表 14 のとおりである。

表 14 トプラメゾンの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
ほ 圃場試験 液剤（3.6%） 150 mL/10a 1回施用	洪積埴壤土	トプラメゾン	7.8日
		トプラメゾン+[M670H05]+[M670H15]	9.5日
	火山灰壤土	トプラメゾン	21.8日
		トプラメゾン+[M670H05]+[M670H15]	25.6日

#### 4. 毒性試験

##### (1) 一般薬理試験

トプラメゾン原体について、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 15 のとおりである。

表 15 トプラメゾンの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin の多 次元観察 法)	ICR マウス (一群雌雄各 3 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし
		SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	経口	1,000 (2,000)	粘液便(雄、投与 4 時間後)、 糞の個数の増加(雌、投与 1、 2、3 日後)
呼吸・循環 器系	呼吸器系 (呼吸状態 の観察、呼 吸回数の測 定)	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	循環器系 (血圧及び 心拍数の 測定)	SD ラット (一群雄 5 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし

## (2) 急性毒性試験

### ① 急性毒性試験

トプラメゾン原体及び製剤について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入）が実施された。本試験の結果の概要は表 16 のとおりである。

表 16 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 6 匹)	—	> 2,000
	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹)	> 2,000	> 2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2,000	> 2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2,000	> 2,000
	吸入/14 日間/5.05 mg/L	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 5.05	> 5.05
製剤 (3.6% 液剤)	経口/14 日間/300、2,000	SD ラット (一群雌 3 匹)	—	300 < ≤ 2,000
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2,000	> 2,000

### ② 急性神経毒性試験

トプラメゾン原体について、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群において、全身毒性の兆候は認められず、神経毒性も観察されなかった。

したがって、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。

### (3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トプラメゾン（原体、製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 17 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体では認められず、3.6%液剤では軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体では認められず、3.6%液剤では重度の刺激性が認められたが、600 倍希釈液では刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤で認められなかった。

表 17 トプラメゾンの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験結果概要

検体種別	試験の種類	動物種	投与方法/ 投与量	試験の 結果
原体	皮膚刺激性 /3日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
原体	皮膚刺激性 /3日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
原体	眼刺激性 /7日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	点眼/0.1 mL(約 43 mg)	刺激性なし
原体	眼刺激性 /7日間	NZW ウサギ (一群：雌雄混合 3 匹)	点眼/0.1 mL(約 40 mg)	刺激性なし
原体	皮膚感作性 /2日間	Hsd Poc; DH モルモット (検体投与群：雌 20 匹 媒体対照群：雌 10 匹)	Maximization 法/ 感作： [皮内投与] 検体 5%を含む 1%CMC 蒸留水 溶液 0.1 mL、 検体 5%を含む FCA/0.9% NaCl 溶液 (1:1) 0.1 mL [経皮貼付] 検体 50w/w%を含む 1%CMC 蒸留水溶液 1 mL  惹起： [経皮貼付] 検体 25w/w%を含む 1%CMC 蒸留水溶液 0.5 mL (無傷の腹 側部)	感作性なし

検体種別	試験の種類	動物種	投与方法/ 投与量	試験の 結果
原体	皮膚感作性 /2 日間	Hsd Poc; DH モルモット (媒体対照群：10 匹 再惹起用対照群：10 匹 検体投与群：20 匹)	Maximization 法/ 感作： [皮内投与] 検体 5%を含む 1%CMC 蒸留 水溶液 0.1 mL、 検体 5%を含む FCA/0.9% NaCl 溶液 (1:1) 0.1 mL [経皮貼付] 検体 50w/w%を含む 1%CMC 蒸留水溶液 1 mL  惹起： [経皮貼付] 検体 25%を含む 1%CMC 蒸留 水溶液 0.5 mL (右腹側部)	感作性なし
製剤 (3.6% 液剤)	皮膚刺激性 /4 日間	日本白色種ウサギ (一群：3 匹)	Draize 法 貼付/0.5 mL	軽度の刺激 性
製剤 (3.6% 液剤)	眼刺激性 /8～13 日間 (非洗眼群) /3～4 日間 (洗眼群)	日本白色種ウサギ (一群：3 匹)	点眼/0.1 mL	重度の刺激 性 (洗眼に より軽減)
製剤 (3.6%液 剤、600 倍 希釈液)	眼刺激性 /3 日間	日本白色種ウサギ (一群：3 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性なし
製剤 (3.6% 液剤)	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (検体群：20 匹、 対照群：10 匹)	Maximization 法/ 感作： [経皮貼付] 100%液、0.2 mL  惹起： [経皮貼付] 100%液 0.2 mL(左腹側部)	感作性なし

#### (4) 亜急性毒性試験

トプラメゾン原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験並びにラットを用いた 4 週間反復経皮毒性試験が実施された。

また、トプラメゾンの代謝物[M670H05]及び[M670H10]について、ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験が実施されたが、動物体内運命試験において主要な代謝物ではなく、原体と比較して強い毒性を示すものでもないことから、参考データとした。

### ① 3ヶ月間反復経口投与毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、60、600 及び 6,000 ppm；平均検体摂取量は表 18-1 参照）投与による3ヶ月間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験が実施された（以下本項において「初回試験」という。）。また、初回試験では雌雄ともに一般毒性の無毒性量が求められなかったことから、追加試験として、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15 及び 30 ppm；平均検体摂取量は表 18-2 参照）投与による3ヶ月間反復経口投与毒性が実施された。

表 18-1 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（ラット；初回試験）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		60	600	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	43.8	432.9
	雌	5.0	50.9	510.1

表 18-2 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（ラット；追加試験）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		15	30
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	2.1
	雌	1.3	2.5

各投与群において認められた毒性所見は表 19-1 及び表 19-2 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

FOB 検査において着地時開脚幅が、6,000 ppm 投与群の雄で一時的な増加、600ppm 以上の投与群の雌で一時的な減少が認められたが、いずれも一過性の変化であり、他の神経学的検査結果とも関連がないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

自発運動量検査において、600 ppm 以上の投与群の雄で平均運動回数の一時的な増加が、60ppm 以上の投与群の雌で平均運動回数の一時的な減少が認められたが、いずれの群の雌雄でも、総運動回数に変化が認められなかったことから、偶発的な変化であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液学的検査において、雌の 60 ppm 以上の投与群で MCV の高値が、600 ppm 以上の投与群で血色素量及びヘマトクリット値の高値が認められたが、変化の程度はごく軽度であり、同投与量を含む長期試験（ラットにおける 12 ヶ月間慢性毒性試験及びラットにおける 24 ヶ月間発がん性試験）においても特に変化が認められなかったことから、偶発的な変化であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

尿検査において、30 ppm 以上の投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、これは被験物質が p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを

阻害したため、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸が尿中に排泄されることで、試験紙試薬に干渉して偽陽性反応を起こすことによるものと考えられた。

臓器重量検査において、全投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対又は絶対重量が増加したが、増加量に明らかな用量反応関係が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、全投与群の雌で心臓絶対重量の減少が認められたが、低体重による二次的影響であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、全投与群で、甲状腺濾胞内の薄片状コロイドが雄の全投与群でみられた。より長期の試験（ラットの慢性毒性試験）において対照群と投与群で発生頻度に差が認められなかった。同変化は甲状腺ホルモンの変化及び甲状腺濾胞上皮の変化を伴っていないことから、毒性学的な意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

初回試験において、60 ppm 以上の投与群の雌雄で腭外分泌部のびまん性変性が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 60 ppm 未満（雄：4.2 mg/kg 体重/日未満、雌：5.0 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。神経毒性は認められなかった。

また、追加試験において、30 ppm の投与群の雄で腭外分泌部のびまん性変性が認められたことから、無毒性量は雄で 15 ppm（1.1 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。

以上より、初回試験と追加試験の結果を考慮して、ラットにおける 3 か月間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、雄で 15 ppm（1.1 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 19-1 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（ラット；初回試験）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 水晶体の線状痕*</li> <li>・ 角膜混濁*</li> <li>・ 慢性角膜炎*</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 角膜混濁*</li> <li>・ 眼の血管新生*</li> <li>・ 眼底視認不能*</li> <li>・ 慢性角膜炎*</li> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> <li>・ 総ビリルビンの増加</li> </ul>
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 角膜混濁*</li> <li>・ 眼の血管新生*</li> <li>・ 眼底視認不能*</li> <li>・ 慢性角膜炎*</li> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 角膜混濁*</li> <li>・ 眼の血管新生*</li> <li>・ 眼底視認不能*</li> <li>・ 慢性角膜炎*</li> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> <li>・ 総ビリルビンの増加</li> </ul>
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 角膜混濁</li> <li>・ 腭外分泌部のびまん性変性*</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

**表 19-2 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（ラット；追加試験）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
30 ppm	・ 睪外分泌部のびまん性変性*	・ 毒性所見なし
15 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

**② 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（マウス）**

C57BLマウス（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、125、1,000及び8,000 ppm；平均検体摂取量は表20参照）投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 20 3ヶ月間反復経口投与毒性試験(マウス)の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		125	1,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	288	2,289
	雌	51	406	3,010

8,000 ppm 投与群の雌1例で死亡が認められたが、観察された所見は腺胃のびらん／潰瘍であり、対照群でも認められた所見であることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。また、雌の1,000 ppm以上の投与群に肝臓相対重量の増加が認められたが、肝毒性に関連した項目の変化及び病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性影響ではないと考えられた。

本試験においては、いずれの投与群でも毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに8,000 ppm（雄：2,289 mg/kg 体重/日、雌：3,010 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

**③ 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（イヌ）**

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、9,000及び25,000 ppm；平均検体摂取量は表21参照）投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 21 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		3,000	9,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	182	535	1,511
	雌	205	624	1,712

各投与群において認められた毒性所見は表22のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液生化学的検査において、全投与群の雌でASTの増加が認められたが、肝毒性を示唆するその他の血液生化学的変化および病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。また、25,000 ppm 投与群の雌でグロブリンの増加が認められたが、ごく軽度なものであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

尿検査において、雌の 9,000 ppm 投与群を除く雌雄の全群でケトン体の増加が認められた。また、雄の 25,000 ppm 群で尿沈渣に結晶が認められ、化学分析により親化合物のマグネシウム複合体と同定された。結晶の増加は、尿中排泄物による偽陽性反応（(4)①で詳述）又は検体の尿中排泄によるものであると考えられた。

(まとめ)

本試験において、25,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で変色便が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 9,000 ppm (雄：535 mg/kg 体重/日、雌：624 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

**表 22 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌効率の低下</li> <li>・ 淡褐色の変色便</li> <li>・ 赤褐色の変色尿</li> <li>・ 甲状腺相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 淡褐色の変色便</li> </ul>
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

#### ④ 4週間反復経皮投与毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 4週間反復経皮投与毒性試験が実施された。投与は懸濁させた検体を毛刈りした背部皮膚に半閉塞適用することにより行った（6時間/日、5日/週、約4週間）。

各投与群において認められた毒性所見は表 23 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

一般状態検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与部位皮膚の淡褐色化が認められたが、これは被験物質の着色性によるもので、毒性影響ではないと考えられた。

臨床化学的検査において、全投与群の雄に軽度な塩素の減少が認められたが、これは対照群の値が異常に高かったことによるものであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

尿検査において、全投与群の雌雄でケトン体の増加が見られたが、これは尿中排泄物による偽陽性反応（①で詳述）であり、毒性影響ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められ、雌では全投与群で毒性影響は認められなかったことから、

本試験における無毒性量は雄では 100 mg/kg 体重/日、雌では 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

**表 23 4 週間反復経皮投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞の肥大<sup>ろ</sup>※</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	・毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日	・甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 <sup>ろ</sup> ※	・毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

### 【参考】代謝物を用いた亜急性毒性試験

#### ① 代謝物の 4 週間反復経口投与毒性試験（ラット）

動・植物、土壌代謝/分解物[M670H05]について、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（0、100、500、3,000 及び 12,800 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 24 4 週間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		100	500	3,000	12,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	47.2	283.9	1,197
	雌	10.2	51.5	312.3	1,304

血液生化学的検査において、12,800 ppm 投与群の雌雄において、血清チロシン濃度の増加が認められたが、これは肝臓における 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素のわずかな阻害に起因した変化で、毒性影響ではないと考えられた。

本試験においては、いずれの投与群でも毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 12,800 ppm（雄：1197.3 mg/kg 体重/日、雌：1304.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

#### ② 代謝物の 4 週間反復経口投与毒性試験（ラット）

底質土壌動態試験の代謝物[M670H10] について、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（0、6、60、600 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 4 週間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 25 4 週間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		6	60	600	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	5.8	59.7	576.3
	雌	0.6	6.1	62.0	595.2

各投与群において認められた毒性所見は表 26 のとおりである。  
(毒性所見以外の所見)

尿検査において、60 ppm 以上の投与群の雌雄でケトン体の増加が見られたが、これは尿中排泄物による偽陽性反応 ((4)①で詳述) であり、毒性影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、全投与群の雌雄で血清チロシン濃度の増加が認められたが、これは肝臓における 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素のわずかな阻害に起因した変化であると考えられた。

(まとめ)

本試験において、全投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 6 ppm 未満 (0.6 mg/kg 体重/日未満) と考えられた。

**表 26 代謝物の 4 週間反復経口投与毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂水量の増加</li> <li>・ 血清クレアチニン濃度の増加</li> <li>・ 血清サイロキシン濃度の減少</li> <li>・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対)</li> <li>・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 血清クレアチニン濃度の増加</li> <li>・ 血清サイロキシン濃度の減少</li> <li>・ 尿量の減少、尿比重の増加</li> <li>・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂水量の増加</li> <li>・ 血清クレアチニン濃度の増加</li> <li>・ 血清サイロキシン濃度の減少</li> <li>・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対)</li> <li>・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対)</li> <li>・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>
6 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大</li> </ul>

#### (5) 慢性毒性及び発がん性試験

トプラメゾン原体について、ラット及びイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験並びにラット及びマウスを用いた 2 年間及び 18 ヶ月間反復経口投与発がん性試験が実施された。

### ① 1年間反復経口投与毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、6、60、600 及び 6,000 ppm；平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 12 ヶ月間年間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 27 1年間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		6	60	600	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.9	42.0	422.6
	雌	0.5	5.3	53.2	535.0

各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

体重測定において、60 ppm 以上の投与群の雄で一時的な体重増加抑制や体重変化量の増加が観察されたが、継続性がないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、60 ppm 以上の投与群の雄及び 6,000 ppm 投与群の雌で摂餌量又は摂餌効率の変動が認められたが、明らかな用量反応性が認められず、継続性がないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液学的検査において、全投与群の雄で血色素量の増加が認められたが、明らかな用量反応性が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雌で白血球数の増加が認められたが、白血球分画には変化が見られなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査において、全投与群の雄で塩素の低値が、600ppm 以上の投与群の雄及び 6,000 ppm 投与群の雌でアルブミンの高値が認められたが、ごく軽度な変化であり、一時的なものであることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雌又は雄でトリグリセリド、総ビリルビン、カリウム、無機リン、マグネシウム及び AST の変動が認められたが、いずれも片性のみの一時的なものであり、偶発的变化であると考えられた。

尿検査において、60ppm 以上の投与群の雌雄でケトン体の増加が見られたが、これは尿中排泄物による偽陽性反応（(4)①で詳述）であり、毒性影響ではないと考えられた。

臓器重量検査において、全投与群の雄及び 600 ppm 以上の投与群の雌で心臓絶対重量の減少が、60 ppm 以上の投与群の雄及び 600 ppm 以上の投与群の雌で脳絶対重量の減少が認められたが、いずれも相対重量には用量相関性を伴った変化がなく、関連する病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、60 ppm 以上の投与群の雄で精巣相対重量の増加が認められたが、明らかな用量反応性が認められず、関連する病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

この他、3 ヶ月反復経口投与毒性試験でみられた甲状腺濾胞内の薄片状コロイドの発生頻度を本試験でも追加調査した結果、対照群と投与群に同様に認められたことから、本所見は検体投与の影響ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、60 ppm 以上の投与群の雌雄で角膜混濁、肝臓相対重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 6 ppm (雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

**表 28 1 年間反復経口投与毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜パンヌス</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・腎臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成</li> <li>・膵臓のびまん性腺房細胞変性</li> <li>・膵臓の限局性腺房細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜パンヌス</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・腎臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*</li> </ul>
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜パンヌス</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・腎臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*</li> <li>・膵臓のびまん性腺房細胞変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・角膜パンヌス</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*</li> </ul>
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁*</li> <li>・角膜パンヌス*</li> <li>・慢性角膜炎*</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・腎臓相対重量の増加</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大*</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁*</li> <li>・角膜パンヌス*</li> <li>・慢性角膜炎*</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ*</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>
6 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

**② 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ；追加試験を含む) (A)**

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体：0、3,000/2,600、9,000/7,800 及び 25,000/22,000 ppm：平均検体摂取量は表 29-1 参照) 投与による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された (以下本項において「初回試験」という)。投与期間中、給餌量の不足が原因と考えられる体重増加の抑制傾向が対照群を含めて認められたことから、投与 210 日以降は 1 日の給餌量を増量した。それに伴い飼料中の検体濃度を 3,000 ppm から 2,600 ppm、9,000 ppm

から 7,800 ppm、25,000 ppm から 22,000 ppm に変更した。また、初回試験では雌雄ともに無毒性量は求められなかったことから、追加試験として、ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 29-2 参照）投与による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 29-1 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ；初回試験）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		3,000/2,600	9,000/7,800	25,000/22,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	248	688
	雌	92	287	780

**表 29-2 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ；追加試験）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	15.3
	雌	3.1	15.4

各投与群において認められた毒性所見は表 30-1 及び表 30-2 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、3,000/2,600 ppm 以上の投与群の雄で MCH の減少が認められ、全投与群の雌で MCH 及び MCV の減少が認められたが、明らかな用量反応性が認められず、背景データの範囲内又はそれに近い値であったことから、偶発的变化であると考えられた。

血液生化学的検査において、3,000/2,600 ppm 以上の投与群の雄で血清クレチアニン濃度の減少が認められたが、明らかな用量反応性が認められず、その他の検査項目において腎毒性を示す変化が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。また、3,000/2,600 ppm 以上の投与群について、追加検査として、血清チロシン濃度の測定が行われ、いずれの投与群でも雌雄ともに血清チロシン濃度の顕著な増加が認められた。

尿検査において、25,000/22,000 ppm 投与群の雄で潜血が認められたが、この変動は雌雄で一貫性がなく、ごく軽度であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、500 ppm 以上の投与群の雄及び 3,000/2,600 ppm 以上の投与群の雌でケトン体の増加が見られたが、これは尿中排泄物による偽陽性反応 ((4)①で詳述) であり、毒性影響ではないと考えられた。

臓器重量検査において、25,000/22,000 ppm 投与群の雌で肝臓相対重量の増加が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

初回試験において、全投与群の雄で摂餌効率の低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 3,000/2,600 ppm 未満（雄：81 mg/kg 体重/日未満、雌：92 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。

また、追加試験において、500 ppm の投与群の雄で摂餌効率の低下等が認め

られたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (2.9 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (15.4 mg/kg 体重/日) と考えられた。

以上より、初回試験と追加試験の結果を考慮して、イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、雄で 100 ppm (2.9 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (15.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 30-1 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ ; 初回試験), で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000/ 22,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡、切迫と殺 (死因：壊死性膀胱炎及び腎後性尿毒症) (各 1 例) ※</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下及び摂餌量減少</li> <li>・淡褐色の変色便</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少傾向又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> <li>・淡褐色の変色便</li> <li>・血小板数の増加</li> </ul>
9,000/7,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> <li>・膀胱壁の多発性出血 (1 例) ※</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> </ul>
3,000/2,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められること等から毒性所見としている。

表 30-2 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ ; 追加試験), で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少又は体重増加抑制※</li> <li>・摂餌効率の一時的な低下</li> </ul>	・毒性所見なし
100 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められること等から毒性所見としている。

### ③ 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、6、60、600 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 31 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		6	60	600	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.6	36.4	381.5
	雌	0.5	4.7	50.8	524.1

各投与群において認められた毒性所見は表 32 のとおりである。また、6,000 ppm 投与群の雌雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加を含む腫瘍性病変の発現頻度は表 33 のとおりである。腫瘍数及び担腫瘍動物数は表 34 のとおりであり、良性腫瘍、悪性腫瘍のいずれも対照群と各投与群の動物で有意な差はなかった

(毒性所見以外の所見)

6 及び 60ppm 投与群の雄で観察された脾臓絶対・相対重量の増加については、対応する脾臓の病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、60 ppm 以上の投与群の雌雄で、角膜混濁、脾臓びまん性変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 6 ppm (雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

表 32 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見及び増加した腫瘍性病変

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の増加</li> <li>・多形核好中球の増加</li> <li>・リンパ球の減少</li> <li>・肝臓・腎臓・副腎・脾臓重量の増加 (絶対・相対)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾臓びまん性変性</li> <li>・甲状腺の腫大*、腫瘤<sup>りゅう</sup></li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・甲状腺濾胞細胞腺腫</li> <li>・死亡率の増加</li> <li>・低色素性赤血球の増加</li> <li>・褥瘡<sup>じょくそう</sup></li> <li>・脾臓の髓外造血並びに大腿骨及び胸骨の骨髓造血亢進</li> <li>・腸骨リンパ節の腫大</li> <li>・膝窩リンパ節の腫大<sup>しつか</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓びまん性変性</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・甲状腺濾胞細胞腺腫</li> <li>・腎臓重量の増加 (絶対・相対)</li> </ul>

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制</li> <li>・多形核好中球の増加</li> <li>・リンパ球の減少</li> <li>・肝臓・腎臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・副腎相対重量の増加</li> <li>・膵臓びまん性変性</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・褥瘡</li> <li>・脾臓の髓外造血並びに大腿骨及び胸骨の骨髓造血亢進</li> <li>・腸骨リンパ節の腫大</li> <li>・膝窩リンパ節の腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・膵臓びまん性変性</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・腎臓重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重減少又は体重増加抑制</li> <li>・多形核好中球の増加</li> <li>・リンパ球の減少</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> <li>・膵臓びまん性変性※</li> <li>・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・腎臓・副腎重量の増加（相対）</li> <li>・腸骨リンパ節の腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肛門性器部の尿による汚れ※</li> <li>・膵臓びまん性変性※</li> <li>・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成</li> </ul>
6 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

**表 33 2年間発がん性試験（ラット）で認められた甲状腺濾胞における腫瘍数**

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6,000	0	6	60	600	6,000
投与量(ppm)	0	6	60	600	6,000	0	6	60	600	6,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
濾胞細胞腺腫	8	12	13	18	23**	2	4	7	8	13**
濾胞細胞癌細胞癌	2	1	1	1	2	0	0	2	2	0

Fischer の直接確率検定（両側）、\*\*：p<0.01

**表 34 2年間発がん性試験（ラット）における腫瘍数及び担腫瘍動物数**

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6,000	0	6	60	600	6,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数										
良性腫瘍	41	27	36	33	46	60	52	54	56	54
悪性腫瘍	7	4	4	5	7	3	14	9	11	7
担腫瘍動物数										
良性腫瘍	31	22	32	24	37	40	35	34	36	33
悪性腫瘍	6	4	4	5	7	3	9	8	11	6

Fischer の直接確率検定 (両側)、有意差なし、有意水準：P<0.05

#### ④ 18ヶ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6JRj マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18ヶ月間発がん性試験が実施された。

**表 35 18ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		80	800	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	194	1,903
	雌	26	256	2,467

各投与群において認められた毒性所見は表 36 のとおりである。また、腫瘍数及び担腫瘍動物数は表 37 のとおりであり、良性腫瘍、悪性腫瘍のいずれも対照群と各投与群の動物で有意な差はなかった。

(毒性所見以外の所見)

体重変化について、全投与群の雄で 5%以内の減少が認められたが、試験期間を通じて 5%以内と軽度であることから、毒性影響ではないと考えられた。

臓器重量検査において、全投与群の雄の肝臓の相対重量が増加したが、用量相関性は認められなかった。800 ppm 以上の投与群の雌で腎臓絶対・相対重量が増加したが、明らかな用量反応性が認められず、腎毒性を示唆する変化がその他の検査項目において認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、800 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、雌で肝臓重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄：19 mg/kg 体重/日、雌：26 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。

表 36 18ヶ月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞における巨大核	・肝臓重量増加（絶対・相対）
800 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝臓重量増加（絶対・相対）
80 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

表 37 18ヶ月発がん性試験（マウス）における腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別	雄				雌			
	0	80	800	8,000	0	80	800	8,000
投与量 (ppm)								
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数								
良性腫瘍	5	0	1	4	20	11	12	21
悪性腫瘍	3	5	6	10	13	12	10	16
担腫瘍動物数								
良性腫瘍	4	0	1	3	17	10	9	16
悪性腫瘍	3	5	6	10	12	12	10	16

Fischer の直接確率検定(両側)、有意差なし、有意水準：P<0.05

## (6) 生殖発生毒性試験

トプラメゾン原体について、ラットを用いた2世代繁殖試験、マウスを用いた3世代繁殖試験、ラット、ウサギ及びマウスを用いた催奇形性試験が実施された。

### ① 2世代繁殖試験（ラット）

Wistarラット（一群雌雄各25匹）を用いた混餌（原体：0、4、40、400及び4,000 ppm；平均検体摂取量は表38参照）投与による2世代繁殖試験が実施された。

表 38 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)				4	40	400	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	生育期	0.3	3.5	35.0	355.3
			雌	生育期	0.4	4.1	41.7
		雌	妊娠期	0.4	3.6	36.5	372.9
			哺育期	0.6	6.2	60.8	586.8
	F1 世代	雄	生育期	0.5	4.8	49.3	498.2
			雌	生育期	0.5	5.0	52.1
		雌	妊娠期	0.4	3.7	37.8	387.0
			哺育期	0.6	6.1	54.4	541.1

各投与群で認められた毒性所見は表39のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

繁殖成績について、P世代の4,000 ppm投与群の雄親動物で異常精子保有例数のわずかな増加がみられたが、異常を示した各個体の値は全て背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、各投与群において、精巣、副腎、脾臓等の臓器で重量変化が認められたが、いずれも関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、一般毒性の無毒性量はP世代の雌雄、児動物の雌雄いずれも4 ppm (P世代親動物:雄0.3 mg/kg体重/日、雌0.4 mg/kg体重/日;児動物:雌雄0.4 mg/kg体重/日)、F1世代の親動物では雄で4 ppm (0.5 mg/kg体重/日)、雌で4 ppm未満 (0.4 mg/kg体重/日未満)、児動物では雌雄共に4 ppm (雌雄0.4 mg/kg体重/日)と考えられた。交尾能、受胎能又は分娩などの繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 39 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物:P、児動物:F1		親動物:F1、児動物:F2	
	雄	雌	雄	雌
親動物 4,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> <li>・腎盂拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎臓重量増加(相対)</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・<sup>のう</sup>嚢胞状尿細管拡張</li> <li>・皮髄境界部石灰沈着</li> </ul>
400	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・嚢胞状尿細管拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎臓重量増加(相対)</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・皮髄境界部石灰沈着</li> </ul>
40	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎臓重量増加(絶対・相対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性角膜炎</li> <li>・腎臓重量増加(相対)</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・皮髄境界部石灰沈着</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎盂拡張</li> </ul>

投与群 (ppm)	親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2		
	雄	雌	雄	雌	
児動物	4,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・喰殺児又は死亡児増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・包皮分離の遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・喰殺児又は死亡児増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・腎盂拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・腎盂拡張</li> </ul>
	400	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・包皮分離の遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・腎盂拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> <li>・腎盂拡張</li> </ul>
	40	<ul style="list-style-type: none"> <li>・包皮分離の遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓重量減少（絶対・相対）</li> </ul>
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

## ② 3世代繁殖試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、140、1,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 40 3 世代繁殖試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)				20	140	1,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	生育期	3.4	25.8	176.3	1,252
			雌	生育期	5.5	35.6	261.5
		雌	妊娠期	4.5	32.0	202.8	1,674
			哺育期	8.4	60.6	397.2	2,848
	F1 世代	雄	生育期	3.4	24.4	169.8	1,231
			雌	生育期	4.8	31.4	224.4
		雌	妊娠期	4.0	28.9	197.9	1,393
			哺育期	7.2	54.4	372.2	2,549
	F2 世代	雄	生育期	3.3	24.6	165.7	1,205
			雌	生育期	4.8	32.4	242.9
		雌	妊娠期	3.9	26.2	194.6	1,341
			哺育期	6.6	48.5	347.6	2,380

各投与群で認められた毒性所見は表 41 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

一般状態の観察において、死亡例又は切迫と殺例が散見されたが、いずれも自然発生又は自動給餌機の故障によるストレスに起因するものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。また、7,000 ppm 投与群の雄 (P 世代) を除く各投与群においても体重増加量の増減が認められたが、期間を通じて一貫した変化が見られなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査において、ほぼ全ての投与群で、血清チロシン濃度の増加が認められた。

各投与群において、肝臓、甲状腺等の臓器で重量変化が認められたが、明らかな用量反応関係が認められず、また、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

病理組織学的検査において、甲状腺濾胞内の断片状コロイドが F2 親世代の雌の全投与群でみられ用量反応性も認められたが、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大や過形成変化を示す所見は認められず、また、その形態と雌のみで認められた変化であることから毒性学的意義は低いものと考えられた。さらに、F1 及び F2 児動物の 7,000 ppm 投与群で包皮分離の遅延がみられたが背景データの範囲内であるため検体投与の影響ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、親動物の P 世代の雄及び F1 世代の雌雄並びに F2 世代の雌では 7,000 ppm 投与群で体重増加抑制又は白内障が認められたことから、親動物の無毒性量は P 世代の雄、F1 世代の雌雄及び F2 世代の雌で 1,000 ppm (P 親世代雄 176.3 mg/kg 体重/日 ; F1 親世代雄 169.8 mg/kg 体重/日、雌 197.9 mg/kg 体重/日 ; F2 親世代雌 194.6 mg/kg 体重/日)、P 世代の雌及び F2 世代の雄で 7,000 ppm (P 親世代雌 1,674 mg/kg 体重/日 ; F2 世代雄 1,205 mg/kg 体重/日)と考えられた。また、児動物では全投与群で毒性影響は認められなかったことから、児動物の無毒性量は 7,000 ppm (F1 世代雌雄 1,674 mg/kg 体重/日 ; F2 世代雌雄 1,393 mg/kg 体重/日 ; F3 世代雌雄 1,341 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 41 3 世代繁殖試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物 : P、児動物 : F1		親動物 : F1、児動物 : F2		親動物 : F2、児動物 : F3		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	7,000	・体重増加抑制	・毒性所見なし	・白内障	・白内障	・毒性所見なし	・白内障 ・水晶体変性
	1,000	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	140	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	20	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・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	7,000	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	1,000	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	140	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	20	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし

### ③ 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 38～39 匹）に妊娠 6 日から分娩後 21 日までの 40 日間、混餌(原体：0、8、80 及び 800 mg/kg 体重/日；平均検体摂取量は表 42 参照) 投与し、児動物の神経発達影響を調べた発達神経毒性試験が実施された。

表 42 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (mg/kg 体重/日)		8	80	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間 (交尾後 6~20 日)	8.2	83.7	848.6
	哺育期間 (分娩後 1~14 日)	6.7	69.6	739.1

各投与群において認められた毒性所見は表 43 のとおりである。

#### (毒性所見以外の所見)

自発運動量の測定において、各投与群で累積距離及び立ち上がり回数の間隔の変動が見られたが、特定の傾向が認められず、散発的であり、用量反応性が認められないことから、偶発的変化であると考えられた。

聴覚<sup>がく</sup>驚愕試験において、全投与群の児動物で生後 24 日に驚愕反応振幅の減少が認められたが、生後 60 日には認められなかったことから、離乳時の体重の減少による全身的な発達遅延の二次的影響であり、運動機能や感覚機能の障害によるものではなく、毒性学的意義は低いものと考えられた。

児動物でみられた脳の長さ/幅の減少、脳絶対重量の減少及び相対重量の増加については、中枢及び末梢神経の病理組織学的検査では構造発達異常や機能欠損を示す所見は認められなかったことから、これらの変化は全身的な成長抑制による二次的な影響であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

#### (まとめ)

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上<sup>の</sup>投与群で母動物については角膜混濁が、児動物については雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は 8 mg/kg 体重/日未満（母動物、児動物雌雄とも 6.7 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。

**表 43 発達神経毒性試験（ラット）において認められた毒性所見**

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	児動物	
		雄	雌
800	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁、角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・性成熟の遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁、角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・性成熟の遅延</li> </ul>
80	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁・角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・性成熟の遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁、角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜炎</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>

**④ 催奇形性試験（ラット）（A）**

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 44 のとおりである。

胎児では、全投与群において腰肋骨の発現増加が認められたが、骨格奇形の有意な増加を伴っていないことから、検体の催奇形性を示すものではないと考えられた。

本試験において、母動物では全ての検体投与群で投与初期に軽度かつ一時的な体重増加抑制が認められ、胎児では全ての検体投与群で軸骨格の骨化遅延、軽度の胚/胎児毒性及び平均胎児体重の低下が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物が 100 mg/kg 体重/日未満、胎児が 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

**表 44 催奇形性試験（ラット）（A）で認められた毒性所見**

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中軸骨格（胸椎椎体、胸骨分節）の骨化遅延</li> <li>・腰肋骨</li> <li>・体重の低値</li> </ul>
300	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中軸骨格（胸椎椎体、胸骨分節）の骨化遅延</li> <li>・腰肋骨</li> <li>・体重の低値</li> </ul>
100	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中軸骨格（胸椎椎体、胸骨分節）の骨化遅延<sup>※</sup></li> <li>・腰肋骨</li> <li>・体重の低値</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

**⑤ 催奇形性試験（ラット）（B）**

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認め

られた毒性所見は表 45 のとおりである。

胎児では、5 及び 25 mg/kg 体重/日群で過剰肋骨（第 14）を有する胎児の増加が認められ、これらの群では統計学的に有意ではないが過剰胸椎もみられた。しかし、これらの骨格変異の増加は、骨格奇形の有意な増加を伴っていないことから、検体による催奇形性を示すものではないと考えられた。

本試験において、母動物では検体投与の影響は認められず、胎児では、5 mg/kg 体重/日群で腰肋骨が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物が 25 mg/kg 体重/日、胎児が 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。

**表 45 催奇形性試験（ラット）（B）で認められた毒性所見**

投与群	母動物	胎児
25 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 体重の低値 ・ 腰肋骨
5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 腰肋骨
1 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

**⑥ 催奇形性試験（マウス）**

ICR マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日に強制経口（原体：0、30、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 46 のとおりである。本試験では催奇形性のほか、血清チロシン濃度についての無作用量が検討された。

本試験において、母動物で 200 mg/kg 体重/日以上群で血清チロシン濃度の増加が認められた。児動物では検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における血清チロシン濃度についての無作用量は 30 mg/kg 体重/日、母動物に対する無毒性量は 200 mg/kg 体重/日、胎児に対して 1,000 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。

**表 46 催奇形性試験（マウス）で認められた毒性所見**

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 肝臓相対重量の増加 ・ 血清クレアチニン、ALT 及び Ca の増加	・ 毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

### ⑦ 催奇形性試験（ウサギ）（A）

ヒマラヤウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 47 のとおりである。

胎児では、投与群において奇形発現頻度の有意な増加がみられたが用量相関性が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 450 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、流産が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低値、骨化遅延及び骨化障害等が認められた。このため、本試験における無毒性量は、母動物が 150 mg/kg 体重/日、胎児が 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 47 催奇形性試験（ウサギ）（A）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量の減少</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 流産（3 例）*</li> <li>・ 死亡（3 例）*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重の低値</li> <li>・ 中軸骨格（頸椎椎体、距骨）の骨化遅延及び骨化障害</li> <li>・ 腰肋骨</li> <li>・ 舌骨の骨化遅延</li> <li>・ 頸椎椎体間過剰骨化部</li> <li>・ 仙椎形態異常</li> <li>・ 指骨の骨化遅延</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重の低値</li> <li>・ 中軸骨格（頸椎椎体、距骨）の骨化遅延及び骨化障害</li> <li>・ 腰肋骨・舌骨の骨化遅延</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重の低値</li> <li>・ 中軸骨格（頸椎椎体、距骨）の骨化遅延及び骨化障害</li> <li>・ 腰肋骨</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

### ⑧ 催奇形性試験（ウサギ）（B）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、0.5、5、50 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 48 のとおりである。

本試験において、母動物では 450 mg/kg 体重/日群で排糞減少、糞の黄褐色化、体重増加の抑制等が認められ、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋骨、胸椎数の増加及び腰椎数の減少が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物が 50 mg/kg 体重/日、胎児が 0.5 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。

表 48 催奇形性試験（ウサギ）（B）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排糞減少、糞の黄褐色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の低値</li> <li>・腰肋骨</li> <li>・胸椎数増加</li> <li>・腰椎数減少</li> <li>・尾椎骨化亢進</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰肋骨</li> <li>・胸椎数増加</li> <li>・腰椎数減少</li> <li>・尾椎骨化亢進</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰肋骨</li> <li>・胸椎数増加</li> <li>・腰椎数減少</li> </ul>
0.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

⑨ 催奇形性試験（ウサギ）（C）

ヒマラヤウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 49 のとおりである。

本試験において、母動物では 450 mg/kg 体重/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上での投与群で腰肋骨が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物が 150 mg/kg 体重/日、胎児が 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 49 催奇形性試験（ウサギ）（C）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量の減少*</li> <li>・体重増加抑制*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の低値*</li> <li>・腰肋骨</li> <li>・頸椎の骨化遅延</li> <li>・胸骨分節（第 1～第 4）の骨化遅延</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰肋骨</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰肋骨</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

⑩ 催奇形性試験（ウサギ）（D）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、0.5、5、50 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 50 のとおりである。

本試験において、母動物では 450 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められ、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で腰肋骨が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物が 50 mg/kg 体重/日、胎児が 0.5 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。

表 50 催奇形性試験（ウサギ）（D）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例）	・体重の低値※ ・腰肋骨 ・仙椎前椎骨数の増加 ・肋骨の骨化遅延 ・肋骨部位の軟骨癒合
50 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・腰肋骨 ・仙椎前椎骨数の増加 ・肋骨部位の軟骨癒合
5 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・腰肋骨
0.5 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

⑪ 催奇形性試験（ウサギ）（E）

NZW ウサギ（一群雌 30 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、5、50 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 51 のとおりである。

胎児に観察された内臓異常の腎臓/尿管欠損については、対照群を含むすべての群において観察されていること、対照群と投与群との間に統計学的有意差は認められていないこと、その発現頻度には用量相関性は認められていないことから、これら内臓異常の発現は検体投与の影響ではないと考えられる。

本試験において、母動物では検体投与の影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で軸骨格の骨化遅延等が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物が 450 mg/kg 体重/日、胎児が 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 51 催奇形性試験（ウサギ）（E）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重の低値*</li> <li>・ 中軸骨格（頭頂間骨、頸椎椎体、胸椎椎体、距骨）の骨化遅延</li> <li>・ 頸椎椎体の片側骨化</li> <li>・ 腰肋骨</li> <li>・ 距骨の未骨化</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中軸骨格（頸椎椎体、距骨）の骨化遅延</li> <li>・ 頸椎椎体の片側骨化又</li> <li>・ 腰肋骨</li> <li>・ 距骨の未骨化</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中軸骨格（頸椎椎体）の骨化遅延</li> <li>・ 頸椎椎体の片側骨化</li> <li>・ 腰肋骨</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

## ⑫ 催奇形性試験（ウサギ）（F）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。本試験では、催奇形性に加え、血清チロシン濃度についての無作用量が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 のとおりである。

母動物の血清チロシン濃度は、全投与群で増加し、50 mg/kg 体重/日群以上の投与群では血清チロシン濃度はプラトーに達していると考えられた。

50 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の胎児に腹壁破裂又は胸裂がみられたが、その発現頻度には対照群との間に統計学的有意差はみられていないことから検体投与の影響ではないと考えられる。また、これらの群では内臓異常として腎臓/尿管欠損が認められ、その発現頻度には対照群との間に統計学的有意差がみられ、さらに本ウサギ系統の自然発生頻度の範囲を逸脱していたこと、発現頻度には用量相関性も認められたことから、腎臓/尿管欠損の発現は検体投与の影響であると判断した。

本試験において、母動物への毒性影響は認められず、胎児では、50 mg/kg 体重/日群で腹壁破裂及び胸裂、片側性の腎臓/尿管欠損が認められたことから、本試験における血清チロシン濃度についての無作用量は 5 mg/kg 体重/日未満、母動物の無毒性量は 500 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。50 mg/kg 体重/日以上での投与では催奇形性が疑われた。

表 52 催奇形性試験（ウサギ）（F）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 体重の低値※ ・ 着床後の胚死亡率の増加 ・ 腹壁破裂及び胸裂※ ・ 片側性の腎臓/尿管欠損
50 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 腹壁破裂※ ・ 片側性の腎臓/尿管欠損
5 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

※対照群との有意差はないが、用量相関性が認められることから毒性所見としている。

（参考）

⑬ 催奇形性試験（ウサギ）（G）

血清チロシン濃度と発生毒性の因果関係について検討するため、ヒマラヤウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、mg/kg 体重/日）投与し、また、一部の投与群には L-チロシンを 0.5 又は 1.5%濃度で混合した飼料を 25 日間（妊娠 5～29 日）併用投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 のとおりである。

本試験において、L-チロシン併用により母動物及び胎児の血清チロシン濃度が増加した。L-チロシン 0.5%併用群で片側性の腎臓/尿管欠損が認められたが、対照群との有意差はなく、血清チロシン濃度との関連については判断できなかった。また、L-チロシン併用投与群で胎児発育への影響（体重の低値）と胚の生存性への影響（吸収胚増加、着床後胚死亡率の上昇）が認められ、血清チロシン濃度と関連していたと考えられた。したがって、血清チロシン濃度と発生毒性との因果関係が認められた。

表 53 催奇形性試験（ウサギ）（G）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
検体 5 mg/kg 体重/日 + L-チロシン 1.5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・血清 4-ヒドロキシフェニル酢酸・乳酸濃度の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の低値</li> <li>・着床後胚死亡の増加</li> <li>・短肋骨などの肋骨所見、</li> <li>・頸椎椎体の形態異常・骨化遅延</li> <li>・腰肋骨・肋軟骨癒合</li> </ul>
検体 5 mg/kg 体重/日 + L-チロシン 0.5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の低値</li> <li>・着床後胚死亡の増加</li> <li>・片側性の腎臓/尿管欠損</li> <li>・短肋骨などの肋骨所見、脊柱奇形</li> <li>・頸椎椎体の骨化遅延</li> <li>・腰肋骨</li> <li>・肋軟骨癒合</li> </ul>
検体 5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・短肋骨などの肋骨所見、脊柱奇形</li> <li>・頸椎椎体の骨化遅延</li> <li>・腰肋骨</li> </ul>

（参考）

⑭ 催奇形性試験（ウサギ）（H）

血清チロシン濃度と発生毒性の因果関係について検討するため、ヒマラヤウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：5 mg/kg 体重/日）投与するとともに、L-チロシンを 1.0%濃度で混合した飼料を 25 日間（妊娠 5～29 日）併用投与した催奇形性試験が実施された。

本試験において、内臓奇形及び骨格奇形発生率の増加が認められたが、同系統のウサギの背景データとの十分な比較が行われておらず、血清チロシン濃度とこれらの奇形発生率の増加との関連については判断できなかった。また、母動物の妊娠 7～12 日における血清チロシン濃度は、⑬の催奇形性試験の対照群の平均値より約 14 倍の高値を示し、背景データの対照群における発生率と比較して、着床後胚死亡率の著しい増加、生存胎児数の減少が認められた。したがって、血清チロシン濃度と発生毒性との因果関係が認められた。

## (7) 遺伝毒性試験

トプラメゾン原体について、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた hprt 遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験及び *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。

本試験の結果は表 54 のとおりである。純度の異なるトプラメゾン原体で試験した 4 つの復帰突然変異試験のうち、1 試験で弱い陽性となったが、他の 3 試験では変異原性は見られなかった。また、*in vitro* 染色体異常試験で、代謝活性化条件の高用量で染色体異常を誘発した。しかし、*in vivo* 小核試験では陰性を示した。なお、薬物動態試験では、トプラメゾンが骨髄に到達したことが確認された。DNA 損傷の誘発の所見は、*in vitro* UDS 試験でも見られなかった。

以上のことから、トプラメゾン原体に関する遺伝毒性試験データの総合評価から、トプラメゾンは生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

一方、代謝物については、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた hprt 遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験が実施された。本試験の結果は表 55 のとおりである。使用された動・植物、土壌代謝物、嫌気水中代謝物、動物・土壌代謝物、動物・土壌代謝物、動物代謝物はいずれも、陰性の結果を示した。従って、代謝物について遺伝毒性はないと判断された。

表 54 トプラメゾン原体の遺伝毒性試験結果概要

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
原体 (95.8%)	復帰突然 変異試験	本試験： <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)； <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 追加試験： <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98)	本試験： 20～5,000 µg/plate (プレート 法, +/- S9-Mix)； 4～2,500 µg/plate (プレインキ ュベーション法, +/- S9-Mix) 追加試験： 3,000～7,000 µg/plate (プレー ト法, プレインキュベーション 法, - S9-Mix)	弱陽性*
原体 (98.8%)		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)； <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/plate (プレート 法, +/- S9-Mix)； 4～2,500 µg/plate (プレインキ ュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
原体 (99.3%)	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/plate (プレート法, +/- S9-Mix); 4～2,500 µg/plate (プレインキュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性
原体 (97.7%)		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/plate (プレート法, +/- S9-Mix); 4～2,500 µg/plate (プレインキュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性
原体 (95.8%)	<i>hprt</i> 遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO) 細胞	1回目 : 93.75～3,000 µg/mL (+/- S9-Mix) 2回目 : 93.75～3,000 µg/mL (-S9-Mix); 78.13～2,500 µg/mL (+ S9-Mix)	陰性
原体 (99.3%)	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター肺(V79)細胞	900～3,600 µg/mL (+/- S9-Mix)	陽性 (+ S9-Mix)
原体 (97.7%)		チャイニーズハムスター肺(V79)細胞	1回目 : 225～3,600 µg/mL (+/- S9-Mix) 2回目 : 1,800～3,600µg/mL(+ S9-Mix)	弱陽性** (+ S9-Mix)
原体 (97.7%)	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	375、750、1,500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性
原体 (97.7%)	不定期DNA合成 (UDS) 試験 ( <i>in vitro</i> )	Wistar ラット雄 (初代培養肝細胞)	1回目 : 50～1,000 µg/mL 2回目 : 312.5～2,500 µg/mL	陰性

注)+/- S9-Mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 非代謝活性化条件の TA98 株で弱い陽性を示し、弱い変異原性と結論。

\*\* : 弱い染色体異常誘発性と結論。

表 55 代謝物の遺伝毒性試験結果概要

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
[M670H05] 99.3%	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10～5,000 µg/plate (プレート法, +/- S9-Mix); 2～500 µg/plate (プレインキュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性
[M670H10] 99.6%		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 µg/plate (プレート法, +/- S9-Mix); 4～2,500 µg/plate (プレインキュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性
[M670H01] 94.7%		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	22～5,500 µg/plate (プレート法, +/- S9-Mix); 4.4～2,750 µg/plate (プレインキュベーション法, +/- S9-Mix)	陰性
[M670H01] 94.7%	<i>hprt</i> 遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO) 細胞	1 回目 : 125～2,000 µg/mL (- S9-Mix); 250～2,500 µg/mL (+ S9-Mix) 2 回目 : 250～2,500 µg/mL (- S9-Mix); 500～3,000 µg/mL (+ S9-Mix)	陰性
[M670H10] 99.6%		チャイニーズハムスター卵巣(CHO) 細胞	1 回目 : 12.5～400 µg/mL (- S9-Mix); 62.5～1,500 µg/mL(+ S9-Mix) 2 回目 : 9.38～300 µg/mL (- S9-Mix); 125～1,500 µg/mL (+ S9-Mix)	陰性

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果
[M670H10] 98.3%		ヒトリンパ球	実験 I : 330.5~1,012.2 µg/mL (4 時間暴露, - S9-Mix); 107.9 ~ 330.5 µg/mL (22 時間暴露, - S9-Mix); 107.9~578.4 µg/mL (4 時間暴露, + S9-Mix) 実験 II : 186.6~326.5 µg/mL (22 時間暴露, - S9-Mix); 188.9 ~ 578.4 µg/mL (4 時間暴露, + S9-Mix)	陰性
[M670H10] 99.6%	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター肺(V79) 細胞	1 回目 : 250~1,000 µg/mL (4 時間暴露, 回復 18 時間, +/- S9-Mix) 2 回目 : 250~750 µg/mL (4 時間暴露, 回復 18 時間, - S9-Mix) 3 回目 : 62.5~250 µg/mL (18 時間暴露, 回復 18 時間, - S9-Mix); 500 µg/mL (18 時間暴露, 回復 28 時間, - S9-Mix); 250~750 µg/mL (4 時間暴露, 回復 28 時間, + S9-Mix)	陰性
[M670H05] 99.3%	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	200、400、800 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
[M670H01] 94.7%		NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	75、150、300 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

### (8) その他の試験 (機序検討試験)

トプラメゾンのラットを用いた 2 年間発がん性試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺濾胞細胞腺種が認められたことから、トプラメゾン投与による肝酵素誘導の有無及び肝酵素誘導による甲状腺ホルモンレベルの障害について検討するため、試験①~④が実施された。また、トプラメゾンの作用により阻害される HPPD 酵素は、哺乳動物では肝臓と腎臓に存在し、チロシン代謝経路に関わっているが、各試験で観察された毒性影響の一部は、高チロシン血症によるものと考えられることから、その影響の動物種による違いを検討するため、試験⑤~⑧が実施された。

### ① ラットを用いた 4 週間混餌投与肝酵素誘導試験

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹) にトプラメゾン原体 (純度 95.8%) 0 及び 6,000 ppm を 4 週間混餌反復投与し、肝酵素誘導の有無を調べた。その結果、4-メチルウンベリフェロン-グルクロン酸転移酵素 (MUF-GT) が雌雄ともに軽度に活性が上昇した (雄 1.71 倍、雌 1.29 倍) (統計学的有意差なし)。また、雄で肝臓の相対重量増加が認められた。

以上より、トプラメゾン原体は軽度な肝代謝酵素誘導を有すると結論された。

### ② ラットを用いた 4 週間混餌投与甲状腺ホルモン測定試験及び 13 週間回復試験

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) にトプラメゾン原体 (純度 95.8%) 0、6、60、600 及び 6,000 ppm を 4 週間混餌反復投与し、甲状腺ホルモンに対する影響の有無を調べた。

その結果、総サイロキシン (T4) 濃度は 60 ppm 以上の群の雄で有意に低下し、T4 のグルクロン酸抱合の増加によるものと推測された。この T4 濃度の低下は回復試験で回復性を示した。また、600 及び 6,000 ppm 群の雄で T4 減少の代償性反応と考えられる一過性の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度の増加がみられた。さらに、肝臓相対重量の増加が雄の 60 ppm 群及び雌雄の 6,000 ppm 群で 4 週投与後 (投与期間終了時) に認められた。病理組織学的検査ではいずれの検査時においても甲状腺にコロイドの変化が認められた。しかし、この病変は投与 4 週後よりもむしろ回復終了時に顕著であることから、その毒性学的意義は明らかではない。

### ③ ラットを用いた甲状腺機能 (ホルモン及び S 期反応) 評価のための 3 ヶ月間混餌投与亜急性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) にトプラメゾン原体 (純度 98.7%) 0、6、60、600 及び 6,000 ppm を 3 ヶ月間混餌反復投与し、甲状腺機能への影響の有無を調べた。その結果、T4 濃度は、60 ppm 以上の群の雌雄で低値を示し、検体投与による甲状腺機能に対する影響が認められた。また、S 期反応の定量的検査では、甲状腺濾胞上皮細胞の標識率 (LI%) が雄 60 ppm 以上、雌で 600 ppm 以上の群で有意な高値を示し、同細胞の増殖が誘発されたことが示唆された。

病理組織学的検査では、甲状腺で薄片状コロイドが雌雄で散見されたが、甲状腺の濾胞上皮細胞に形態学的変化は無く、特に雌では甲状腺重量に影響を及ぼさなかったことから、検体投与による影響ではあるが有害ではないと考えられた。なお、同変化の毒性学的意義は明らかではない。

### ④ 過塩素酸塩放出法を診断法として用いた Wistar ラットにおける 14 日間混餌投与甲状腺機能試験

Wistar ラット (一群雄 6 匹) にトプラメゾン原体 (純度 95.8%) 0 及び 6,000 ppm を 14 日間混餌反復投与し、甲状腺への影響が甲状腺内での直接作用 (ヨウ素化阻害) に起因するか、あるいは肝臓を介した間接的メカニズムに起因するかを調べた。直接作用の陽性対照物質としてプロピオチオウラシル、間接作

用の陽性対照物質としてフェノバルビタール投与群を設定した。

その結果、ラットの甲状腺重量は陽性対照群が増加を示したのに対し軽度の減少を示した。甲状腺への標準ヨウ化物の取り込みが増加したが、過塩素酸塩投与後のヨウ化物の放出はみられず、間接的メカニズムによって作用することが示された。

#### ⑤ ラット及びマウスを用いた血清チロシン測定—2週間混餌投与

Wistar ラット（一群雄 5 匹）、C57BL/6JRj マウス（一群雄 15 匹）にトプラメゾン原体（純度 95.8%）0、6、60 及び 600 ppm の 2 週間混餌反復投与を行い、投与 1、7、14 日後における血清チロシン濃度の変化を調べた。

その結果、ラット及びマウスの血清チロシン濃度は、検体の 2 週間混餌投与により有意に増加し、その増加はマウスに比べラットでより顕著であった。両動物種における投与に関連したチロシン血症は、肝臓での 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（HPPD）阻害によるものと考えられた。

#### ⑥ ラットを用いた血清チロシン測定 2 週間混餌投与

Wistar ラット（一群雄 10 匹）にトプラメゾン原体（純度 99.3%）0、1、2、3、4 及び 5 ppm を 2 週間混餌反復投与して血清チロシン濃度に関する無作用量（NOEL）を調べた。

その結果、全投与群で血清チロシン濃度及び肝臓チロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性の増加がみられたが用量依存性はみられなかった。血清チロシン濃度及び肝臓 TAT 活性に関する無作用量（NOEL）は、1 ppm 未満と判断された。

#### ⑦ マウスを用いた血清チロシン測定 2 週間混餌投与

C57BL マウス（一群雄 10 匹）にトプラメゾン原体（純度 99.3%）0、1、2、3、4 及び 5 ppm を 2 週間混餌反復投与して血清チロシン濃度に関する無作用量（NOEL）を調べた。

その結果、全投与群で血清チロシン濃度及び肝臓 TAT 活性の増加がみられたが用量依存性はみられなかった。血清チロシン濃度及び肝臓 TAT 活性に関する無作用量（NOEL）は、1 ppm 未満と判断された。

#### ⑧ ラットにおける胎児及び児動物の血清チロシン濃度測定のための連続混餌投与飼育試験

Wistar ラットの F0 雌動物一群 20 匹にトプラメゾン原体（純度 95.8%）0、4、40、400 及び 4,000 ppm を 2 ヶ月間連続混餌投与し投与開始から 26 日後以降に、F0 雌動物と F0 雄動物を交配させ得られた胎児及び児動物の血清チロシン濃度の変化を調べた。

その結果、母体を介して 40、400、4,000 ppm に暴露された胎児及び児動物では、血清チロシン濃度が交尾後 20 日並びに生後 4、21 及び 28 日に有意に上昇した。4 ppm 群の胎児及び児動物では、交尾後 20 日並びに生後 21 日及び 28 日に有意に上昇した。この血清チロシン濃度は 400 ppm 群までは概ね用量依存性が見られたものの、4,000 ppm 群ではプラトーに達した。生後 4 日では 4

ppm 群で血清チロシン濃度の上昇はなく、40 ppm 以上の群でも他の検査日ほど増加率が顕著でなかった。この現象は、検体の母乳への移行又は母乳からの吸収が飼料からの吸収に比べ少ないことを示唆するものと考えられた。

400 ppm、4,000 ppm 群は、生後 21 日（離乳時）の平均体重（雌雄合算）及び生後 4～21 日の体重変化量（雌雄合算）が、いずれも対照群に比べ低かった。この体重増加抑制は、検体による発生毒性を示唆する変化と考えられた。

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>C で標識したトプラメゾンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後速やかに吸収され、血中濃度は1時間でピークとなり、その後徐々に減少した。吸収された放射能は肝臓及び腎臓に比較的多く分布した。投与後48時間までに投与放射能の大部分が尿・糞中に排泄され、尿中よりも糞中により多く排泄された。また、胆汁中排泄及び腸肝循環の存在が示された。代謝はラット及びウサギにおいて、イソオキサゾリン環が水酸化された M670H02、次いで開環し、シアノ体の代謝物 M670H01 が生じる経路とメタノン架橋の加水分解により、M670H13 が生じ、ウサギではそれはさらに M670H14 まで代謝される2つの経路が推定された。

各種毒性試験の結果から、トプラメゾンの反復投与による影響は、主に眼（角膜、水晶体）、肝臓、膵臓、甲状腺、腎臓に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。ウサギでは腎臓/尿管欠損が胎児に高率にみられたことから本剤の催奇形性が疑われた。ラットのみでトプラメゾンによる甲状腺濾胞細胞腺腫がみられたが、遺伝毒性試験において、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表56に示す。

**表 56 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 (最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	3ヶ月間反復経口投与毒性試験 (追加試験含む。)	雄：1.1 (2.1) 雌：2.5 (5.0) 雄：膵外分泌部のびまん性変性 雌：角膜混濁、膵外分泌部のびまん性変性	US EPA* 雄：1.1 (2.1) 雌：2.1 (—) (追加試験のみ評価)
ラット	4週間反復経皮投与毒性試験	雄：100 (300) 雌：1,000 (—) 雄：甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 雌：—	US EPA 雄：100 (300) 雌：300 (1,000)
ラット	1年間反復経口投与毒性試験	雄：0.4 (3.9) 雌：0.5 (5.3) 雄：角膜混濁、角膜パンヌス、慢性角膜炎、肝臓・腎臓相対重量の増加、甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大、甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成 雌：角膜混濁、角膜パンヌス、慢性角膜炎、肛門性器部の尿による汚れ、肝臓相対重量の増加	US EPA 雄：0.4 (3.9) 雌：0.5 (5.3)

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	2 年間発がん性 試験	雄：0.4 (3.6) 雌：0.5 (4.7) 雄：角膜混濁、慢性角膜炎、体重減少又は体重 増加抑制、多形核好中球の増加、リンパ球の 減少、肝臓相対重量の増加、膵臓びまん性変 性、甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大、腎 臓・副腎重量の増加 (相対)、腸骨リンパ節 の腫大 雌：角膜混濁、慢性角膜炎、肛門性器部の尿に による汚れ、膵臓びまん性変性、甲状腺の限局 性濾胞上皮細胞過形成	US EPA 雄：0.4 (3.6) 雌：0.5 (4.7)
ラット	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：0.3 (3.5) P 雌：0.4 (3.6) F1 雄：0.5 (4.8) F1 雌：－(0.4) 児動物 F1 雌雄：0.4 (3.6) F2 雌雄：0.4 (3.7) 親動物 P 雄：肝臓・腎臓・甲状腺重量増加(絶対・相対) P 雌：腎臓重量増加(絶対・相対) F1 雄：角膜混濁、慢性角膜炎、体重増加抑制、 腎臓重量増加(絶対・相対) F1 雌：腎盂拡張 児動物 F1 雄：包皮分離の遅延 F1 雌：脾臓重量減少(絶対・相対) F2 雄：体重増加抑制、脾臓重量減少(絶対・相 対) F2 雌：体重増加抑制、脾臓重量減少(絶対・相 対) (繁殖能に対する影響は認められない)	US EPA 親動物/全身毒性： 雄：0.4 (4.2) 雌：0.5 (4.6) 児動物： 雄：0.4 (4.2) 雌：0.5 (4.6) 繁殖毒性： 雄：426.8 (－) 雌：471.9 (－)
ラット	発達神経毒性試 験	母動物：－ (6.7) 児動物：－ (6.7) 母動物：角膜混濁 児動物：体重増加抑制、(雄)角膜炎 (発達神経毒性は認められない)	US EPA 母動物：－ (8) 児動物：－ (8)

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	催奇形性試験(A)	母動物：－ (100) 胎 児：－ (100) 母動物：体重増加抑制 胎 児：中軸骨格 (胸椎椎体、胸骨分節) の骨 化遅延、腰肋骨、体重の低値 (催奇形性は認められない)	US EPA 母動物：－ (100) 胎 児：－ (100)
ラット	催奇形性試験(B)	母動物：25 (－) 胎 児：1 (5) 母動物：－ 胎 児：腰肋骨 (催奇形性は認められない)	
マウス	3 ヶ月間反復経 口投与毒性試験	雄：2,289 (－) 雌：3,010 (－) 雌雄：－	US EPA 雄：2,289 (－) 雌：3,010 (－)
マウス	18 ヶ月間発がん 性試験	雄：19 (194) 雌：26 (256) 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝臓重量増加(絶対・相対)	US EPA 雄：－ 雌：－
マウス	3 世代繁殖試験	親動物 P 雄：176.3 (1,252) P 雌：1,674 (－) F1 雄：169.8 (1,231) F1 雌：197.9 (1,393) F2 雄：1,205 (－) F2 雌：194.6 (1,341) 児動物 F1 雌雄：1,674 (－) F2 雌雄：1,393 (－) F3 雌雄：1,341 (－)  親動物 P 雄：体重増加抑制 P 雌：－ F1 雄：白内障 F1 雌：白内障 F2 雄：－ F2 雌：白内障、水晶体変性 児動物：－ (繁殖能に対する影響は認められない)	

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	催奇形性試験	母動物：200 (1,000) 胎児：1,000 (－) 母動物：体重増加抑制、肝臓相対重量の増加、 血清クレアチニン、ALT 及び Ca 増加 胎児：－ 血清チロシン濃度についての無作用量：30	US EPA 母動物：－ (30) 胎児：1,000 (－) (母動物の血清チロシン濃度上昇を毒性所見とした)
ウサギ	催奇形性試験(A)	母動物：150 (450) 胎児：－ (50) 母動物：摂餌量の減少、体重増加抑制、流産、 死亡 胎児：体重の低値、中軸骨格 (頸椎椎体、距骨) の骨化遅延及び骨化障害、腰肋骨	US EPA 母動物：150 (450) 胎児：－ (50)
ウサギ	催奇形性試験(B)	母動物：50 (450) 胎児：0.5 (5) 母動物：排糞減少、糞の黄褐色化、体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児：腰肋骨、胸椎数増加、腰椎数減少	US EPA 母動物：－ (0.5) 胎児：0.5 (5) (母動物の血清チロシン濃度上昇を毒性所見とした)
ウサギ	催奇形性試験(C)	母動物：150 (450) 胎児：－ (50) 母動物：摂餌量の減少、体重増加抑制 胎児：腰肋骨	US EPA 母動物：450 (－) 胎児：－(50)
ウサギ	催奇形性試験(D)	母動物：50 (450) 胎児：0.5 (5) 母動物：死亡(1例) 胎児：腰肋骨	US EPA 母動物：450 (－) 胎児：0.5 (5)
ウサギ	催奇形性試験(E)	母動物：450 (－) 胎児：－ (5) 母動物：－ 胎児：中軸骨格 (頸椎椎体) の骨化遅延、頸椎椎体の片側骨化、腰肋骨	US EPA 母動物：450 (－) 胎児：－ (5)

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ウサギ	催奇形性試験(F)	母動物：500 (—) 胎児：5 (50) 母動物：— 胎児：腹壁破裂、片側性の腎臓/尿管欠損 血清チロシン濃度についての無作用量：<5 50 mg/kg 以上の投与で催奇形性の疑いあり	US EPA 母動物：— (5) 胎児：評価できず (母動物の血清チロシン濃度上昇を毒性所見とした)
イヌ	3ヶ月間反復経口投与毒性試験	雄：535 (1,511) 雌：624 (1,712) 雄：体重増加抑制、摂餌効率の低下、淡褐色の変色便、赤褐色の変色尿、甲状腺相対重量の増加 雌：淡褐色の変色便	US EPA 雄：535 (1,511) 雌：1,712 (—)
イヌ	1年間反復経口投与毒性試験(追加試験を含む)	雄：2.9 (15.3) 雌：15.4 (92) 雄：体重減少又は体重増加抑制、摂餌効率の一時的な低下 雌：体重減少又は体重増加抑制、摂餌効率の一時的な低下	US EPA 雄：2.9 (15.3) 雌：15.4 (92)

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

\*US EPA (United States Environmental Protection Agency); Topiramizone/BAS670H: Amendment to the Human Health Assessment for New Active Ingredient Dated May 11; For Uses Proposed on Field, Pop, Sheed and Sweet Corn(DP290075). PC Code: 123009, DP319704. Petition No. 3F6568. (2005/07/14)

各試験(ただし、最小毒性量が求められなかったものを除く)で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた2世代繁殖試験のP世代の雄親動物での0.3 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量(非食用農薬ADI)の根拠とした。

以上の結果を踏まえ、トプラメゾンに対する非食用農薬ADIを次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.003 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	0.3 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
米国	US EPA (2005)	ARfD	0.005 mg/kg/日
			無毒性量：0.5 mg/kg 体重/日 最小毒性量：5 mg/kg 体重/日 ウサギ催奇形性試験における胎児の骨化変異、過剰肋骨 安全係数：100
		CRfD	0.004 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：0.4 mg/kg 体重/日 最小毒性量：3.6 mg/kg 体重/日 2年間ラット発がん性試験 安全係数：100

<別紙1> 代謝物略称

記号	名称	化学名
代謝物 1 (動物、土 壤)	M670H01	(3-シアノ-4-メチルスルホニル-2-メチルフェ ニル)(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール -4-イル)メタノン
代謝物 2 (動物)	M670H02	[(3-(4,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシイソキサゾ ール-3-イル)-4-メチルスルホニル-2-メチルフ ェニル](5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾー ル-4-イル)メタノン
代謝物 3 (植物)	M670H03	[(3-(4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2- メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル](5-ヒ ドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン
代謝物 4 (動物、植 物、土壌)	トプラメゾン酸 M670H05	[(3-(4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)- 4-メチルスルホニル-2-メチル安息香酸
代謝物 5 (土壌)	M670H09	[(2-(4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)- 3-(メチルスルホニル)フェニル]メタノール
代謝物 6 (底質土 壤)	M670H10	6-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4- イル)カルボニル]-5-メチル-2,3-ジヒドロ -4H-1-ベンゾチオピラン-4-オン
代謝物 7 (底質土 壤)	M670H11	{3-[(Z)-1-アミノ-3-オキソプロパ-1-エニル]-4- メチルスルホニル-2-メチルフェニル}(5-ヒド ロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタ ノン
代謝物 8 (底質土 壤)	M670H12	(3-エタンイミドイル-4-メチルスルホニル-2- メチルフェニル)(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)メタノン
代謝物 9 (動物)	M670H13	5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール
代謝物 10 (動物)	M670H14	5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール硫酸塩
代謝物 11 (環境)	M670H15	3-シアノ-2-メチル-4-(メチルスルホニル)安息 香酸

<別紙 2> 検査値等略称

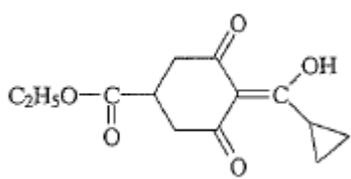
略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ARfD	急性参照用量
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C <sub>max</sub>	血漿中最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CRfD	慢性参照用量
DT <sub>50</sub>	消失半減期
DH 系	Dunkin-Hartley
FCA	完全フロイントアジュバント
FOB	機能観察バッテリー
GLP	Good Laboratory Practice
HOBi-GT	4-ヒドロキシビフェニル-グルクロン酸転移酵素
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPPD	p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
ICR	Institute of Cancer Research
K <sub>F<sup>ads</sup><sub>oc</sub></sub>	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LogPow	オクタノール/水分配係数
LD <sub>50</sub>	50 %致死量
MUF-GT	4-メチルウンベリフェロン-グルクロン酸転移酵素
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NZW	New Zealand White
pNT-GT	p-ニトロフェノールグルクロン酸転移酵素
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	血漿中最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
UDS	不定期 DNA 合成

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

トリネキサパックエチル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	エチル＝(R S)－4－シクロプロピル(ヒドロキシ)メチレン－3, 5－ジオキソシクロヘキサンカルボキシラート				
分子式	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	分子量	252.3	CAS NO.	95266-40-3
構造式					

2. 作用機構等

トリネキサパックエチルは、シクロヘキサンジオン骨格を有する植物成長調整剤であり、その作用機構は、植物体内の活性型ジベレリンの生成を阻害することによる節間伸長の抑制である。本邦での初回登録は1996年である。

製剤は液剤が、適用作物は樹木、芝がある。

申請者からの聞き取りによると、原体の輸入量は1.5 t (21年度\*)、0.9t (22年度)、0.7t (23年度)であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 190 - 2,700$ (25°C)
融点	36.1 - 36.6°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 1.6$ (25°C、pH5.3)
沸点	約 310°C で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1.0 \times 10^{-2}$ Pa (20°C) $2.2 \times 10^{-8}$ Pa (25°C)	密度	1.2 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 228.4 日 (pH5、25°C) 455.9 日 (pH7、25°C) 8.1 日 (pH9、25°C)	水溶解度	$1.1 \times 10^3$ mg/L (25°C、pH3.5)
水中光分解性	半減期 32 時間 (東京春季太陽光換算約 9.0 時間) (滅菌蒸留水、25°C、52.6 W/m <sup>2</sup> 、300-400 nm) 8 時間 (東京春季太陽光換算約 2.3 時間) (自然水、25°C、52.6 W/m <sup>2</sup> 、300-400 nm) 72 時間 (東京春季太陽光換算約 18 日) (滅菌自然水、pH6、25°C、43.8-45.1 W/m <sup>2</sup> 、300-400 nm) 64 時間 (東京春季太陽光換算約 15 日) (滅菌緩衝液、pH7、25°C、550 W/m <sup>2</sup> 、290-800 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.0059 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 21 年 10 月 22 日付けで、トリネキサパックエチルの ADI を 0.0059 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。<sup>1)</sup></p> <p>なお、この値はラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量 0.59 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p>	

<sup>1)</sup> 本剤は、国内での食用登録はないが、欧州等において大麦、小麦等を対象に農薬登録されており、海外基準を参考に暫定基準値が設定されていたことから、食品安全委員会において食品健康影響評価が実施されている。国内で登録される農薬の毒性データが食品健康影響評価が行われている農薬の毒性データにすべて含まれていることから、平成 24 年度第 3 回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 (平成 25 年 2 月 13 日開催) において、食品安全委員会で設定された ADI を水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に活用する旨了承された。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	11.3%液剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g/ha）	1,412.5
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	1
適用作物	樹木	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	1,250 L/10a <sup>1)</sup>		
総使用回数	1 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	立木葉面散布		

<sup>1)</sup> 希釈液（希釈倍数 1,000 倍）として、250 本/10a として計算。

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00003340 …
うち地表流出寄与分	0.00003100 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000240 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00003340 … ÷ <u>0.000033 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.015 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.0059 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.0157...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	0.2 mg/L
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	0.15 mg/L
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁 PEC<sub>Tier1</sub> = 0.000033 (mg/L)であり、登録保留基準値 0.015 (mg/L)を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量 (mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.074	24

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成23年3月8日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

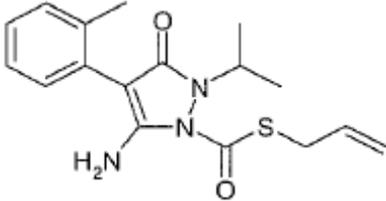
<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

フェンピラザミン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	S-アリル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(o-トリル)ピラゾール-1-カルボチオアート				
分子式	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	分子量	331.4	CAS NO.	473798-59-3
構造式					

2. 作用機構等

フェンピラザミンは、ピラゾリノン構造を有する殺菌剤であり、その作用機構は、エルゴステロール生合成経路を阻害することにより、病原菌の孢子発芽管の伸長と菌糸生育を阻害するものと考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は果樹、野菜として登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色粉末、わずかな芳香臭	土壌吸着係数	$K_{r^{ads}_{OC}} = 110 - 730$ (25°C)
融点	116.4°C	オクタノール /水分配係数	$\log Pow = 3.52$ (25°C)
沸点	239.8°C	生物濃縮性	BCF <sub>ss</sub> = 8 (50 μg/L) BCF <sub>ss</sub> = 9 (5 μg/L)
蒸気圧	$2.89 \times 10^{-8}$ Pa (25°C)	密度	1.3 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 2,503 日 (pH7、20°C) * 1,145 日 (pH7、25°C) * 24 日 (pH9、20°C) * 11 日 (pH9、25°C) 25 時間 (pH9、40°C)	水溶解度	20.4 mg/L (20°C、pH7)
水中光分解性	半減期 5.8-5.9 日 (東京春季太陽光換算 11.8-12.0 日) (滅菌自然水、pH7、25°C、15.8 W/m <sup>2</sup> 、300-400 nm) 1.6-1.7 日 (東京春季太陽光換算 5.2-5.5 日) (滅菌緩衝液、pH7、25°C、25.4 W/m <sup>2</sup> 、300-400 nm)		

\*はアレニウス式から求めた外挿値である

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.12 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 24 年 6 月 7 日付けで、フェンピラザミンの ADI を 0.12 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 12.7 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p>	

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	50%水和剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	1,750
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	3
適用作物	果樹	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a <sup>1)</sup>		
総使用回数	3回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

<sup>1)</sup> 希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00008928 …
うち地表流出寄与分	0.00008036 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000892 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00008928 … ÷ <u>0.000089 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.31 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.12(mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.3198(mg/L)
平均体重	10%配分 飲料水摂取量

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000089$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.31 (mg/L)を超えないことを確認した。

#### (参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量 (mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.22	3.4

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成24年10月30日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

フルオピラム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	<i>N</i> - { 2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] エチル } - $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルアミド				
分子式	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	分子量	396.7	CAS NO.	658066-35-4
構造式					

2. 作用機構等

フルオピラムは、ピリジルエチルアミド構造を有する殺菌剤であり、その作用機構は、病原菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素（複合体II）の阻害であると考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤、適用作物は果樹として登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色粉末、ほぼ無臭	土壌吸着係数	$K_{Fads_{OC}} = 230 - 400$ (20°C) $K_{Fads_{OC}} = 340$ (25°C)
融点	117.5°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 3.3$ (24°C)
沸点	318－321°Cで分解しながら沸騰	生物濃縮性	$BCF_{ss} = 18$
蒸気圧	$1.2 \times 10^{-6}$ Pa (20°C) $3.1 \times 10^{-6}$ Pa (25°C) $2.9 \times 10^{-4}$ Pa (50°C)	密度	$1.5 \text{ g/cm}^3$ (20°C)
加水分解性	半減期 5日間安定 (pH 4、7及び9 ; 50°C)	水溶解度	15 mg/L (pH4、緩衝液) 16 mg/L (pH6.7、蒸留水) 16 mg/L (pH7、緩衝液) 15 mg/L (pH9、緩衝液)
水中光分解性	半減期 21－25日 (東京春季太陽光換算 110－130日) (滅菌緩衝液、pH7、25°C、516－521 W/m <sup>2</sup> 、290－800 nm) 21日 (東京春季太陽光換算 180日) (滅菌自然水、pH8、25°C、851 W/m <sup>2</sup> 、300－800nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.012 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成24年10月1日付けで、フルオピラムのADIを0.012 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量1.20 mg/kg体重/日を安全係数100で除して設定された。</p>	

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	41.7%水和剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	729.75
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	3
適用作物	果樹	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	700 L/10a <sup>1)</sup>		
総使用回数	3回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

<sup>1)</sup> 希釈液（希釈倍数 4,000 倍）として。

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00003723 …
うち地表流出寄与分	0.00003351 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000372 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00003723 … ≒ <u>0.000037 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.031 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.012 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) 平均体重
× 0.1 10%配分	/ 2 (L/人/日) 飲料水摂取量
= 0.03198...(mg/L)	

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000037$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.031 (mg/L)を超えないことを確認した。

#### (参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対ADI比

農薬理論最大摂取量 (mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.16	25

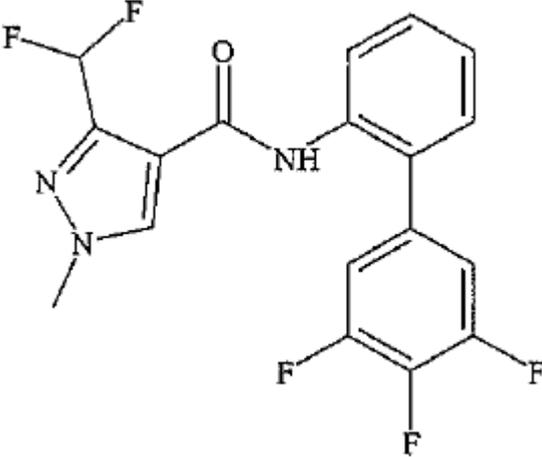
<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、平成24年11月27日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における食品群毎の基準値案を基に算出した理論最大摂取量を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

フルキサピロキサド

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-2-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド				
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	分子量	381.3	CAS NO.	907204-31-3
構造式					

2. 作用機構等

フルキサピロキサドは、ピラゾールカルボキサミド骨格を有する殺菌剤であり、その作用機構は、病原菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素（複合体Ⅱ）の阻害である。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用作物は芝として、登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色結晶性固体、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 320 - 1,100$ (20°C)
融点	156.8°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 3.06$ (20°C)
沸点	230°C付近で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$2.7 \times 10^{-9}$ Pa (20°C) $8.1 \times 10^{-9}$ Pa (25°C)	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	5日間安定 (pH4、5、7、9、50°C)	水溶解度	3.88 mg/L (20°C、蒸留水)
水中光分解性	15日間安定 (滅菌緩衝液、pH7、22°C、30 W/m <sup>2</sup> 、315 - 400 nm) 15日間安定 (滅菌自然水、22°C、30 W/m <sup>2</sup> 、315 - 400 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.021 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 25 年〇月〇日付けで、フルキサピロキサドの ADI を 0.021 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。<sup>1)</sup></p> <p>なお、この値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 2.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p>	

<sup>1)</sup> 本剤は、米国において農薬登録（適用作物：とうもろこし等）されており、申請者からインポートトランス設定の要請がなされ、食品安全委員会で食品健康影響評価を行っており、2013 年 2 月 18 日開催の食品安全委員会において ADI 案が了承され、現在パブリックコメントの手続き中である。今後、手続き終了後、食品健康影響評価を厚生労働省に通知した日付を記載することとする。

国内で登録される農薬の毒性データが食品健康影響評価が行われている農薬の毒性データにすべて含まれていることから、平成 24 年度第 3 回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 25 年 2 月 13 日開催）において、食品安全委員会で設定された ADI を水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に活用する旨了承された。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	26.5%水和剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	662.5
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	4
適用作物	芝	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	500 L/10a <sup>1)</sup>		
総使用回数	4 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	散 布		

<sup>1)</sup> 希釈液（希釈倍数 2,000 倍）として。

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00003720 …
うち地表流出寄与分	0.00003704 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000016 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00003720 … ≒ <u>0.000037 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.055 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.021 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) 平均体重
× 0.1 10%配分	/ 2 (L/人/日) 飲料水摂取量
= 0.05596...(mg/L)	

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

#### <参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

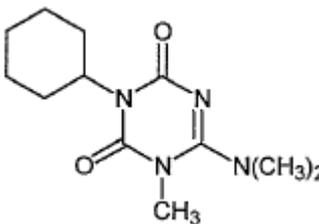
水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000037$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.055 (mg/L)を超えないことを確認した。

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ヘキサジノン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	3-シクロヘキシル-6-ジメチルアミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン				
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	分子量	252.3	CAS NO.	51235-04-2
構造式					

2. 作用機構等

ヘキサジノンは、トリアジン系の除草剤であり、その作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害である。本邦では1987年に登録され、その後失効したが、現在改めて登録申請されている。

製剤は粒剤及び水溶剤が、適用作物は樹木等として登録申請されている。

### 3. 各種物性等

外観・臭気	白色粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 27-56$ (25°C)
融点	116-118°C	オクタノール /水分配係数	$\log Pow = 1.9$ (25°C)
沸点	320°C付近で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1.1 \times 10^{-5}$ Pa (25°C) $9.2 \times 10^{-4}$ Pa (55.4°C)	密度	1.2 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
加水分解性	半減期 1年以上安定 (pH5、7 及 び9 ; 25°C)	水溶解度	$3.07 \times 10^4$ mg /L (25°C)
水中光分解性	半減期 30日以上安定 (東京春季太陽光換算 69日以上安定) (滅菌緩衝液、pH7、25°C、400 W/m <sup>2</sup> 、290-400 nm)		

## II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.049 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 20 年 12 月 11 日付けで、ヘキサジノンの ADI を 0.049 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。<sup>1)</sup></p> <p>なお、この値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 4.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。</p>	

<sup>1)</sup> 本剤は、本邦では非食用農作物専用農薬であるが、米国等においてブルーベリー等を対象に農薬登録され、また、海外基準を参考に暫定基準値が設定されていたことから、食品安全委員会において食品健康影響評価が実施されている。食品健康影響評価が行われた農薬と国内で登録されている農薬 (原体) の毒性に大きな相違がないと判断されたことから、平成 24 年度第 2 回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 (平成 24 年 11 月 29 日開催) において、本 ADI を水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に活用する旨了承された。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について表のパラメーターを用いて水濁 PEC を算出する。

#### 1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	1.5%粒剤	$I$ : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	9,000
使用場面	非水田	$N_{app}$ : 総使用回数（回）	2
適用作物	樹木等	$A_p$ : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	60 kg/10a		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	全面土壌散布		

#### 2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00030656 …
うち地表流出寄与分	0.00030551 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000105 …
合 計 <sup>1)</sup>	0.00030656 … ≒ <u>0.00031 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値	<b>0.13 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>1)</sup>	
0.049 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) 平均体重
× 0.1 10%配分	/ 2 (L/人/日) 飲料水摂取量
= 0.130…(mg/L)	

<sup>1)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>5)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成22年9月29日付け環水大土第100929001号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

### 2. リスク評価

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.00031$  (mg/L)であり、登録保留基準値 0.13 (mg/L)を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬推定一日摂取量と対ADI比

農薬推定一日摂取量(mg/人/日) <sup>1)</sup>	対ADI比 (%) <sup>2)</sup>
0.44	17

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬推定一日摂取量は、作物残留試験成績等がある食品については作物残留試験成績等、それ以外の食品については平成23年12月14日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会における食品群毎の基準値案を基に算出した推定一日摂取量を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

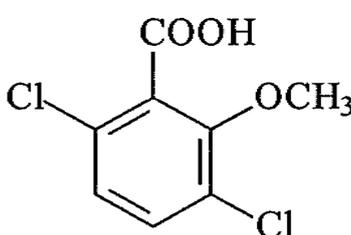
水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ジカンバ (MDBA)、ジカンバジメチルアミン塩 (MDBA ジメチルアミン塩)  
 及びジカンバカリウム塩 (MDBA カリウム塩)  
(第2版)

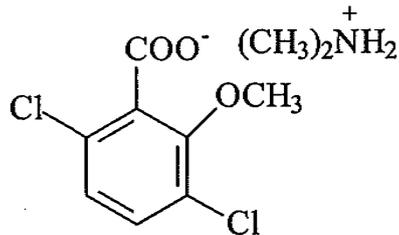
I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

① ジカンバ MDBA (別名 MDBA ジカンバ)

化学名	2-メトキシ-3, 6-ジクロロ安息香酸				
分子式	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	分子量	221.0	CAS NO.	1918-00-9
構造式					

② ジカンバジメチルアミン塩 ~~MDBA ジメチルアミン塩~~ (別名 MDBA ジメチルアミン塩 ~~ジカンバジメチルアミン塩~~)

化学名	2-メトキシ-3, 6-ジクロロ安息香酸ジメチルアミン				
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	分子量	266.1	CAS NO.	2300-66-5
構造式					

③ MDBA-ジカンバカリウム塩 (別名 ~~ジカンバ~~ MDBA カリウム塩)

化学名	2-メトキシ-3, 6-ジクロロ安息香酸カリウム				
分子式	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> KO <sub>3</sub>	分子量	259.1	CAS NO.	10007-85-9

構造式	
-----	--

## 2. 開発の経緯等作用機構等

ジカンバ (MDBA) は、オーキシンの植物ホルモン作用を有し芳香族カルボン酸系の除草剤であり、その作用機構は、オーキシンの植物ホルモン作用による細胞分裂をの阻害と考えられている。することにより枯死させる安息香酸系のホルモン型除草剤であり、1966年に本邦において初めて農薬登録がなされ、現在はMDBA[酸]<sup>1)</sup>及びMDBAジメチルアミン塩が登録されている。

平成20年1月にMDBAカリウム塩について農薬取締法に基づく新規登録申請(適用作物：樹木等)がなされている。

ジカンバの原体の輸入量は2.0 t (21年度<sup>1)</sup>)、10.0 t (22年度)、4.9 t (23年度)であった。

### ① ジカンバ[酸]<sup>2)</sup>

ジカンバ[酸]の本邦での初回登録は1981年である。

製剤は粒剤が、適用作物は樹木、芝がある。

### ② ジカンバカリウム塩

ジカンバカリウム塩の本邦での初回登録は2010年である。

製剤は液剤が、適用作物は樹木として登録申請されている。

### ③ ジカンバジメチルアミン塩

ジカンバジメチルアミン塩の本邦での初回登録は1965年である。

製剤は水和剤、液剤が、適用作物は飼料作物、樹木、芝等がある。

<sup>1)</sup> 年度は農薬年度(前年10月～当該翌年9月)、出典：農薬要覧・200712・((社)日本植物防疫協会)

<sup>2)</sup> 本資料中においては、酸体と塩との区別を明確にするため、MDBA-ジカンバ[酸]と表記することとする。

### 3. 各種物性等

#### —○ MDBA-ジカンバ[酸]

外観・臭気	白色固体（粉末）、 わずかに刺激のある芳香	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}oc} = 21.44 \sim 34.48$ (25 °C)
融点	114 <del>~</del> 116 °C	オクタノール ／水分配係数	logPow = -1.8 (25 °C、pH 6.8)
沸点	約 230 °C で分解のため測 定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$1.67 \times 10^{-3}$ Pa (25 °C)	密度	1.5 g/cm <sup>3</sup> (25 °C)
加水分解性	半減期 1 年以上 <u>((pH 4、5、7、9; 25 °C))</u>	水溶解度	$6.07 \times 10^3$ mg/L (25 °C、pH 6.49)
水中光分解性	半減期 38.1 日 <u>(東京春季太陽光換算 296.9 日)</u> (滅菌緩衝液、 <u>pH 7.0</u> 、25 ± 1 °C、770.4 W/m <sup>2</sup> 、300 <del>=</del> 800 nm) 10.8 日 <u>(東京春季太陽光換算 46.1 日)</u> (自然水、25 ± 1 °C、33.2 W/m <sup>2</sup> 、300 <del>=</del> 400 nm)		

## II. 安全性評価

暫定非食用農薬許容一日摂取量 (暫定非食用農薬ADI)

0.35 mg/kg 体重/日

MDBA-ジカンバ[酸]の各種試験成績の評価結果に基づき、MDBA-ジカンバ[酸]の暫定非食用農薬ADI を 0.35 mg/kg 体重/日と設定する。<sup>1)</sup>

なお、この値はラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量 35.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。(別紙 1 参照)

<sup>1)</sup> 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていないなかった。ため、平成 21 年 7 月、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI を設定した。また、本剤の安全性評価にあたっては、各種試験の結果から、MDBA-ジカンバ[酸]、MDBA-ジカンバジメチルアミン塩及び MDBA-ジカンバカリウム塩は毒性学的に同等であると考えられるため、MDBA-ジカンバ[酸]について暫定的な非食用農薬 ADI を設定した。

その後、インポートトレランス要請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価が行われ、平成 24 年 10 月、食品安全委員会において、無毒性量の最小値である 30 mg/kg 体重/日 (ウサギを用いた催奇形性試験) を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3mg/kg 体重/日を ADI として設定した。これを踏まえ、平成 24 年 11 月、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用 ADI の見直しの必要性について検討したが、より長期の投与で、かつ、公比が小さく最小毒性量が最小となった試験の無毒性量を根拠とすることは科学的に妥当なものであり、非食用農薬 ADI の見直しは不要とされた (別紙)。

### Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

非水田使用農薬として、水濁 PEC が最も高くなる使用方法について算出する。

#### ①ジカンバ[酸]

##### (1) 非水田使用時の水濁 PEC

水濁 PEC が最も高くなる以下の使用方法の場合について、以下のパラメーターを用いて算出する。

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	2.5 %粒剤	$I$ : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha)	5000
使用場面	非水田		
適用作物	①日本芝 ②樹木等	$N_{app}$ : 総使用回数 (回)	3
農薬使用量	①20 kg/10a ②15-20 kg/10a	$A_p$ : 農薬使用面積 (ha)	37.5
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	①散 布 ②雑草茎葉散布		

##### (2) 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.0002296...
うち地表流出寄与分	0.0002296...
うち河川ドリフト寄与分	0
合 計 <sup>1)</sup>	0.000229... ≒ <u>0.00023 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

② MDBA-ジカンバジメチルアミン塩

(1) 非水田使用時の水濁 PEC

水濁 PEC が最も高くなる以下の使用方法の場合について、以下のパラメーターを用いて算出する。

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	50.0 %液剤	$I$ : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha)	2000
使用場面	非水田		
適用作物	樹木等	$N_{app}$ : 総使用回数 (回)	3
農薬使用量	200-400 ml/10a	$A_p$ : 農薬使用面積 (ha)	37.5
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	雑草茎葉散布		

(2) 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00009220...
うち地表流出寄与分	0.00009185...
うち河川ドリフト寄与分	0.000000351...
合 計 <sup>1)</sup>	0.0000922... ÷ <u>0.000092 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

③ MDBA-ジカンバ カリウム塩

(1) 非水田使用時の水濁 PEC

水濁 PEC が最も高くなる以下の使用方法の場合について、以下のパラメーターを用いて算出する。

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	①25.0 %液剤 ②1.0 %液剤	$I$ : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha)	5000
使用場面	非水田		
適用作物	樹木等	$N_{app}$ : 総使用回数 (回)	3
農薬使用量	①1000-2000 ml/10a ②25-50 ml/m <sup>2</sup>	$A_p$ : 農薬使用面積 (ha)	37.5
総使用回数	3 回		
地上防除/航空防除	地 上		
施 用 法	雑草茎葉散布		

(2) 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC <sub>Tier1</sub> (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時	0.00023051…
うち地表流出寄与分	0.00022963…
うち河川ドリフト寄与分	0.000000879…
合 計 <sup>1)</sup>	0.000230… ÷ <u>0.00023 (mg/L)</u>

<sup>1)</sup> 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

## IV. 総合評価

### 1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

公共用水域の水中における予測濃度 に対する基準値 <sup>1)</sup>	<b>0.93 mg/L</b>
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 <sup>2)</sup>	
$0.35 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.932\dots \text{ (mg/L)}$	
<del>非食用農薬</del> ADI      平均体重      10%配分      飲料水摂取量	

<sup>1)</sup> ~~MDBA-ジカンバ~~[酸]としての登録保留基準値（案）を設定した。

<sup>2)</sup> 登録保留基準値は有効数字2桁（ADIの有効数字桁数）とし、3桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 <sup>1)</sup>	なし
水質要監視項目 <sup>2)</sup>	なし
水質管理目標設定項目 <sup>3)</sup>	なし
ゴルフ場暫定指導指針 <sup>4)</sup>	なし
<del>水質評価指針<sup>5)</sup></del>	<del>なし</del>
WHO飲料水水質ガイドライン <sup>6)</sup>	なし

<sup>1)</sup> 平成17年8月3日改正前の「農薬取締法第3条第1項第4号から第7号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和46年3月2日農林省告示346号）第4号に基づき設定された基準値。

<sup>2)</sup> 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

<sup>3)</sup> 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

<sup>4)</sup> 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針について」（平成2年5月24日付け環水土77号環境庁水質保全局長通知）において設定された指針値。

<sup>5)</sup> 「公共用水域等における農薬の水質評価指針について」（平成6年4月15日付け環水土第86号環境庁水質保全局長通知）において設定された指針値。

<sup>6)</sup> Guidelines for Drinking-water Quality (First and second addendum to 3rd edition)

## 2. リスク評価

水濁 PEC 及びその MDBA-ジカンバ[酸]換算値 (括弧内) は、以下のとおりであった。

① MDBA-ジカンバ[酸]

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.00023$  (mg/L)

② MDBA-ジカンバジメチルアミン塩

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.000092$  (mg/L) (0.000076 (mg/L))

③ MDBA-ジカンバカリウム塩

水濁  $PEC_{Tier1} = 0.00023$  (mg/L) (0.00020 (mg/L))

よって、水濁 PEC の MDBA-ジカンバ [酸]換算値はいずれも登録保留基準値 0.93 (mg/L)を 下回っている超えないことを確認した。

### (参考) 食品経由の農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

<u>農薬理論最大摂取量(mg/人/日)<sup>1)</sup></u>	<u>対 ADI 比 (%) <sup>2)</sup></u>
<u>0.12</u>	<u>0.7</u>

<sup>1)</sup> 食品経由の農薬理論最大摂取量は、いわゆるポジティブリスト制度の導入時に設定された各食品群毎の暫定基準を基に算出した理論最大摂取量(ジカンバ[酸]として。)を示す。

<sup>2)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算

### 3. 農薬理論最大摂取量と対 ADI 比

<sup>1)</sup> 表中の数値の一部は、計算過程において算出された値を機械的に記載したものであり、必ずしも有効数字桁数に対応した数値ではない。

<sup>2)</sup> MDBA[酸]としての理論最大摂取量を示す。

<sup>3)</sup> 食品規格については、いわゆるポジティブリスト制度の導入時に設定された各食品群毎の暫定基準を基に算出した理論最大摂取量を示す。

<sup>4)</sup> 平均体重 53.3 kg で計算。

### <検討経緯>

2009年7月15日 平成21年度第1回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会

2009年8月21日 第17回中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会

2012年11月29日 平成24年度第2回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会

## ジカンバ（MDBA）の食品健康影響評価結果 を踏まえた非食用農薬 ADI の取扱いについて（案）

### 1. 概要

平成 21 年 7 月に非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（以下「本検討会」という。）において非食用農薬 ADI を設定したジカンバ（別名 MDBA）は、インポートトレランス要請等を受けて平成 22 年以降食品健康影響評価が行われ、平成 24 年 10 月、食品安全委員会において ADI が設定された。このため、「非食用農作物専用農薬に係る水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定方針（平成 24 年 10 月 30 日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会決定）」3（2）により、非食用農薬 ADI の取扱いについて検討を行うこととする。

（経緯）

- H21. 7.15 平成 21 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 1 回）  
において非食用農薬 ADI を 0.35 mg/kg 体重/日と設定
- 8.21 第 17 回中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会にて、上記  
ADI に基づく水濁基準値案を了承
- H22. 1.12 水濁基準告示
- 
- 4.28 インポートトレランス設定の要請
- 8.11 食品安全委員会への評価要請
- H24.10.29 第 451 回食品安全委員会において ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設  
定

### 2. 非食用農薬 ADI 及び ADI の根拠となる試験データ

非食用農薬 ADI は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量が 35.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して 0.35 mg/kg 体重/日と設定された。

一方 ADI は、ウサギを用いた催奇形性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して、0.3 mg/kg 体重/日と設定された。

それぞれの無毒性量（最小毒性量）と最小毒性量で観察された所見は表 1 のとおりで、各試験の無毒性量の判断に相違はなかった。

表 1 非食用農薬 ADI 及び ADI の根拠となる試験で認められた毒性所見

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日)、 最小毒性量で認められた所見	
		本検討会（非食用農薬 ADI）	食品安全委員会（ADI）
ラット	2 世代繁殖試験	<p>親動物：</p> <p>P 雄：105（347）</p> <p>P 雌：41.1（125）</p> <p>F<sub>1</sub> 雄：121（432）</p> <p>F<sub>1</sub> 雌：44.2（135）</p> <p>児動物：</p> <p>P 雄：35.1（105）</p> <p>P 雌：41.1（125）</p> <p>F<sub>1</sub> 雄：40.6（121）</p> <p>F<sub>1</sub> 雌：44.2（135）</p> <p>親動物</p> <p>雄：体重増加抑制、摂餌量の低下、肝臓重量の増加</p> <p>雌：妊娠期間中の体重増加抑制</p> <p>児動物</p> <p>雌雄：生後 21 日低体重</p> <p>（繁殖能に対する影響は認められない）</p>	<p>親動物：</p> <p>P 雄：105（347）</p> <p>P 雌：41.1（125）</p> <p>F<sub>1</sub> 雄：121（432）</p> <p>F<sub>1</sub> 雌：44.2（135）</p> <p>児動物：</p> <p>P 雄：35.1（105）</p> <p>P 雌：41.1（125）</p> <p>F<sub>1</sub> 雄：40.6（121）</p> <p>F<sub>1</sub> 雌：44.2（135）</p> <p>親動物</p> <p>雄：体重増加抑制、摂餌量減少、肝補正重量増加</p> <p>雌：妊娠期間中の体重増加抑制</p> <p>児動物</p> <p>雌雄：体重増加抑制</p> <p>（繁殖能に対する影響は認められない）</p>
ウサギ	催奇形性試験	<p>母動物：30（150）</p> <p>胎 児：300（－）</p> <p>母動物：流産、失調性歩行</p> <p>胎 児：毒性所見なし</p> <p>（催奇形性は認められない）</p>	<p>母動物：30（150）</p> <p>胎 児：300（－）</p> <p>母動物：体重増加抑制、失調性歩行、流産</p> <p>胎 児：毒性所見なし</p> <p>（催奇形性は認められない）</p>

### 3. 非食用農薬 ADI 及び ADI の設定根拠

ADI は、無毒性量の中で最小値であるウサギを用いた催奇形性試験の 30 mg/kg 体重/日を根拠としている。

一方、非食用農薬 ADI は、①ウサギを用いた催奇形性試験は公比が大きく最小毒性量が 150 mg/kg 体重/日である上、当該試験で別途実施された用量設定試験においては、62.5 mg/kg 体重/日群で毒性所見が認められなかったこと、②より長期の投与による毒性を評価したラットを用いた 2 世代繁殖試験では、無毒性量が 35.1 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量では 105 mg/kg 体重/日と最も小さいことから、ラットを用いた 2 世代繁殖試験を根拠としている。

#### 4. 非食用農薬 ADI の取扱い

非食用農薬 ADI 及び ADI の根拠となるウサギを用いた催奇形性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験は同一のものであり、それらの無毒性量の判断について相違はなく、より長期投与で最小毒性量が最小の試験の無毒性量を根拠に ADI を設定することは科学的に妥当であることから、非食用農薬 ADI を引き続き採用することとする。

#### <検討経緯>

2012 年 11 月 29 日 平成 24 年度第 2 回非食用農作物専用農薬安全性評価検討会