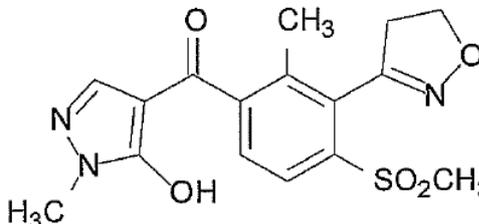


水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

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)メタノン				
分子式	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅ 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	1×10^{-10} Pa 以下 (20 $^{\circ}C$) 1×10^{-10} Pa 以上 (25 $^{\circ}C$)	密度	1.4 g/cm ³ (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	1×10^5 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 ² 、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 ² 、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}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}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 _{1/2} (hr)(初期)	5.3	5.7	4.0	5.0	5.3	5.8
T _{1/2} (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 _{1/2} (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 _{1/2} (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、10 mg/kg 体重投与群で少なくとも 19%以上、300 mg/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)
	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	7.85	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

* カッコ内の数値は、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 ¹⁴C 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}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速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[M670H05]及び[M670H13]が生じ、さらに[M670H13]を經由して[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 ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
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 ²⁾ (95 日後)
		シルト質壤土 （米国インディアナ州）		108 日	[M670H05]:6.23%TAR ²⁾ (35 日後)
		壤土（米国アイオワ州）		202 日	[M670H05]:3.04%TAR ²⁾ (388 日後)
		埴壤土 （米国ミネソタ州）		93.7 日	[M670H05]:15.7%TAR ²⁾ (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 ²⁾ (279 日後)
好氣的土壤中運命試験	[M670H05] フェニル環を ¹⁴ 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 ²⁾ (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 ²⁾ (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 ¹⁴ 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 ¹³ 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 ²⁾ (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 ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
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 ² 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 ³⁾	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 ³⁾	[M670H10]:31.80% TAR ²⁾ (91日後)
	トプラメゾン ピラゾール環標識体			8.1日 ³⁾	[M670H10]:42.41% TAR ²⁾ (62日後)

1) 炭酸ガス (CO₂)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 DT₅₀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 ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (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 じゅっ 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（ラット）

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

※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	・腭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。ケトン体及び結晶の増加は、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">・ 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	<ul style="list-style-type: none">・ 淡褐色の変色便
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none">・ 毒性所見なし

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"> ・甲状腺濾胞上皮細胞の肥大※ ・小葉中心性肝細胞肥大 	・毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日	・甲状腺濾胞上皮細胞の肥大※	・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"> ・ 摂水量の増加 ・ 血清クレアチニン濃度の増加 ・ 血清サイロキシン濃度の減少 ・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対) ・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 血清クレアチニン濃度の増加 ・ 血清サイロキシン濃度の減少 ・ 尿量の減少、尿比重の増加 ・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂水量の増加 ・ 血清クレアチニン濃度の増加 ・ 血清サイロキシン濃度の減少 ・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対) ・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓重量の増加 (絶対・相対) ・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大
6 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 薄片状コロイドを伴う甲状腺濾胞上皮細胞の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大

(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"> ・角膜混濁 ・角膜パンヌス ・慢性角膜炎 ・肝臓相対重量の増加 ・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 ・膵臓のびまん性腺房細胞変性 ・膵臓の限局性腺房細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・腎臓相対重量の増加 ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・角膜パンヌス ・慢性角膜炎 ・肝臓相対重量の増加 ・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* ・膵臓のびまん性腺房細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成*
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁* ・角膜パンヌス* ・慢性角膜炎* ・肝臓相対重量の増加 ・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* 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
6 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・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"> ・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) ※ ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下及び摂餌量減少 ・淡褐色の変色便 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少傾向又は体重増加抑制 ・摂餌効率の一時的な低下 ・淡褐色の変色便 ・血小板数の増加
9,000/7,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下 ・膀胱壁の多発性出血 (1 例) ※ 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下
3,000/2,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下

※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"> ・体重減少又は体重増加抑制※ ・摂餌効率の一時的な低下 	・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、膀胱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"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・体重減少又は体重増加抑制 ・摂餌量の増加 ・多形核好中球の増加 ・リンパ球の減少 ・肝臓・腎臓・副腎・脾臓重量の増加(絶対・相対) ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膀胱びまん性変性 ・甲状腺の腫大^{りゅう}、腫瘤 ・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大 ・甲状腺濾胞細胞腺腫 ・死亡率の増加 ・低色素性赤血球の増加 ・褥瘡^{じよくそう} ・脾臓の髄外造血並びに大腿骨及び胸 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・肛門性器部の尿による汚れ ・体重減少又は体重増加抑制 ・摂餌量の増加 ・肝臓相対重量の増加 ・膀胱びまん性変性 ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成 ・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大 ・甲状腺濾胞細胞腺腫 ・腎臓重量の増加(絶対・相対)

	骨の骨髄造血亢進 ・腸骨リンパ節の腫大 ・ ^{しつか} 膝窩リンパ節の腫大	
投与群	雄	雌
600 ppm	・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・腎臓・脾臓重量の増加（絶対・相対） ・副腎相対重量の増加 ・膵臓びまん性変性 ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成 ・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大 ・褥瘡 ・脾臓の髓外造血並びに大腿骨及び胸骨の骨髄造血亢進 ・腸骨リンパ節の腫大 ・膝窩リンパ節の腫大	・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・肛門性器部の尿による汚れ ・体重減少又は体重増加抑制 ・摂餌量の増加 ・肝臓相対重量の増加 ・膵臓びまん性変性 ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成 ・甲状腺のびまん性濾胞上皮細胞肥大 ・腎臓重量の増加（絶対・相対）
60 ppm	・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	・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・肛門性器部の尿による汚れ※ ・膵臓びまん性変性※ ・甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成
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	2	1	1	1	2	0	0	2	2	0

胞癌										
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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				
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
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)	0	80	800	8,000	0	80	800	8,000
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	418.0
			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	525.7
			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"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加 (絶対・相対) 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・腎臓重量増加 (絶対・相対) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・腎臓重量増加 (相対) ・腎盂拡張 ・^{のう}嚢胞状尿細管拡張 ・皮髄境界部石灰沈着
	400	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加 (絶対・相対) 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・腎臓重量増加 (絶対・相対) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・慢性角膜炎 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・腎臓重量増加 (相対) ・腎盂拡張

投与群 (ppm)	親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2		
	雄	雌	雄	雌	
			・嚢胞状尿管拡張	・皮髄境界部石灰沈着	
40	・肝臓・腎臓・甲状腺重量増加（絶対・相対）	・腎臓重量増加（絶対・相対）	・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）	・慢性角膜炎 ・腎臓重量増加（相対） ・腎盂拡張 ・皮髄境界部石灰沈着	
4	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・腎盂拡張	
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	・角膜混濁 ・喰殺児又は死亡児増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・包皮分離の遅延	・角膜混濁 ・喰殺児又は死亡児増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対）	・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・腎盂拡張	・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・腎盂拡張
	400	・喰殺児増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・包皮分離の遅延	・喰殺児増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対）	・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・腎盂拡張	・喰殺児又は死亡児増加、周産期死亡率増加 ・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対） ・腎盂拡張
	40	・包皮分離の遅延	・脾臓重量減少（絶対・相対）	・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対）	・体重増加抑制 ・脾臓重量減少（絶対・相対）
	4	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし

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	1,951
			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	1,531
			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	1,674
			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区間間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。

聴覚驚愕^{がく}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^{がく}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^{がく}の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"> ・角膜混濁 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁、角膜炎 ・体重増加抑制 ・性成熟の遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁、角膜炎 ・体重増加抑制 ・性成熟の遅延
80	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁・角膜炎 ・体重増加抑制 ・性成熟の遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁、角膜炎 ・体重増加抑制
8	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜炎 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制

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"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
300	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
100	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

※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"> ・ 摂餌量の減少 ・ 体重増加抑制 ・ 流産（3 例）* ・ 死亡（3 例）* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 舌骨の骨化遅延 ・ 頸椎椎体間過剰骨化部 ・ 仙椎形態異常 ・ 指骨の骨化遅延
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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・舌骨の骨化遅延
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

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

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

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

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

（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	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		<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	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		<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	<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	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		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	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	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]	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]		<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]		<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]	<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]		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]		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]	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]	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]		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 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 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 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 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 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 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 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 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

¹⁴C 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 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);Topramizone/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-ヒドロキシイソオキサゾ 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-ジヒドロイソオキサゾール-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-ジヒドロイソオキサゾール-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-ジヒドロイソオキサゾール-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
¹⁴ 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 _{max}	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 ₅₀	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 _{F^{ads}_{oc}}	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 ₅₀	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 _{max}	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