

参考資料4

# 安全性評価資料

## トリフロキシスルフロンナトリウム塩

2022年6月

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

## 目次

	頁
I. 評価対象農薬の概要.....	1
1. 物質概要.....	1
2. 作用機構等.....	1
3. 各種物性.....	2
II. 試験結果概要.....	3
1. 動物体内運命試験.....	3
(1) ラット.....	3
① 吸収.....	3
② 体内分布.....	4
③ 代謝.....	6
④ 排泄.....	7
2. 環境中運命試験.....	9
3. 土壌残留性.....	11
4. 毒性試験.....	11
(1) 一般薬理試験.....	11
(2) 急性毒性試験.....	13
① 急性毒性試験.....	13
② 急性神経毒性試験（ラット）.....	13
③ 急性神経毒性試験（ラット）.....	15
(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	15
(4) 亜急性毒性試験.....	16
① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）.....	16
② 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）.....	18
③ 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）.....	20
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	21
① 52週間反復経口投与毒性試験（イヌ）.....	21
② 24ヵ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	22
③ 18ヵ月間発がん性試験（マウス）.....	23
(6) 生殖発生毒性試験.....	24
① 2世代繁殖毒性試験（ラット）.....	24
② 催奇形性試験（ラット）.....	26
③ 催奇形性試験（ウサギ）.....	26
(7) 遺伝毒性試験.....	27
(8) その他の毒性試験.....	28
① 免疫毒性試験（マウス）.....	28
② 代謝物、原体混在物のラットを用いた急性経口投与毒性試験.....	29
③ 代謝物、原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験.....	30
III. 総合評価.....	31
<別紙1> 代謝物略称.....	36

<別紙2> 検査値等略称 ..... 38

<検討経緯>

2022年 6月28日 令和4年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）

<非食用農作物安全性評価検討会名簿>

（2021年8月16日から）

鱧淵 英機（座長）

平林 容子（座長代理）

太田 敏博

加藤 美紀

佐藤 洋

坂本 謙司

代田 真理子

清家 伸康

## 水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料

### トリフロキシスルフロキサト륨塩

#### I. 評価対象農薬の概要

##### 1. 物質概要

化学名 (IUPAC名)	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジルスルホニル]尿素ナトリウム塩				
分子式	$C_{14}H_{13}F_3N_5Na$ $O_6S$	分子量	459.3	CAS No.	199119-58-9
構造式					

##### 2. 作用機構等

トリフロキシスルフロキサト륨塩は、茎葉処理及び土壌処理で有効なスルホニルウレア系の除草剤であり、その作用機構は、分枝アミノ酸の生合成過程に参与するアセトラクテート合成酵素（ALS）の活性阻害である。

本邦での初回登録は2003年である。

製剤は水和剤が、適用農作物等は芝、樹木等がある。

申請者からの聞き取りによると、原体の国内生産及び輸入はされていないとのことであった。

### 3. 各種物性

トリフロキシスルフロキサト륨塩の各種物性を表1に示した。

表1 トリフロキシスルフロキサト륨塩の物理化学的性状

外観・臭気	白色粉末、無臭	土壌吸着係数	$K_F^{ads_{OC}}$ = 55-150 (25°C、日本土壌) = 180 (25°C、日本土壌) = 29-150 (25°C、米国土壌)
融点	170.2-177.7°C	オクタノール／水分配係数	logPow = 1.4 (25°C、pH 5.0) = -0.42 (25°C、pH 7.0) = -1.6 (25°C、pH 9.1)
沸点	融解直後に分解するため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	$< 1.3 \times 10^{-6}$ Pa (25°C)	密度	1.6 g/cm <sup>3</sup> (21°C)
加水分解性	半減期 ピリジン環標識 2.8日 (pH 4、25°C) 5.9日 (pH 5、25°C) 20.6日 (pH 7、25°C) 22.3日 (pH 9、25°C) ピリミジン環標識 2.7日 (pH 4、25°C) 5.6日 (pH 5、25°C) 18.7日 (pH 7、25°C) 21.1日 (pH 9、25°C)	水溶解度	$2.57 \times 10^4$ mg/L (25°C、pH 7.4)
水中光分解性	半減期 ピリジン環標識 14.0日 (東京春季太陽光換算 29.5日) (滅菌緩衝液、pH 7、25°C、32.8 W/m <sup>2</sup> 、290-425 nm) 20.7日 (東京春季太陽光換算 53.1日) (滅菌自然水、pH 7.9、25°C、39.8 W/m <sup>2</sup> 、300-425 nm) ピリミジン環標識 17.0日 (東京春季太陽光換算 37.8日) (滅菌緩衝液、pH 7、25°C、34.6 W/m <sup>2</sup> 、290-425 nm) 15.9日 (東京春季太陽光換算 42.4日) (滅菌自然水、pH 7.9、25°C、41.5 W/m <sup>2</sup> 、300-425 nm)		

## II. 試験結果概要

トリフロキシスルフロキサト륨塩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。

### 1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、トリフロキシスルフロキサト륨塩のピリジン環あるいはピリミジン環の炭素原子を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下それぞれ「ピリジン環標識体」、「ピリミジン環標識体」という）を 0.5 mg/kg 体重（以下、[（1）]において「低用量」という）又は 100 mg/kg 体重（以下、[（1）]において「高用量」という）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### （1）ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移 [GLP、2001年]

Wistar 系ラット（一群雌雄各 3 匹）に  $^{14}\text{C}$  ピリジン環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、経時的な血中放射能濃度推移について調べられた。

血中放射能濃度推移は表 2 の通りである。低用量群では投与後 1 時間以内に最高濃度に達し、高用量群では雄で投与 1 時間後、雌で 2 時間後に最高濃度に達した。消失半減期は低用量群で約 3 時間、高用量群で約 5 時間であった。

表 2 血中放射能濃度推移

用量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr)	1	0.5	1	2
Tmax <sub>1/2</sub> (hr)	4	3	6	10
Cmax (ppm) (トリフロキシスル フロキサト륨塩 換算値)	1.14	1.50	122	101
T <sub>1/2</sub> (hr) *	3.0	2.9	5.4	5.1
AUC (µg・hr/g)	5.7	5.4	1,027	1,132

\*: 申請者が算出（一次反応を想定した直線回帰最小二乗法）

##### b. 吸収率（推定）

胆汁中排泄試験（④ b 胆汁中排泄.）から得られた、胆管カニューレ挿管雄ラットの単回投与後 48 時間の胆汁中、尿中及びカーカス中の放射能の合計から算出した体内吸収率は約 84～88%TAR と考えられた。

## ② 体内分布

### a 組織分布 [GLP、1999年]

SD系ラット（一群雌雄各5匹）に<sup>14</sup>Cピリジン環標識体、<sup>14</sup>Cピリミジン環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し投与7日後の体内分布について調べられた。また、非標識体を低用量で14日間反復経口投与した後、<sup>14</sup>Cピリミジン環標識体を単回経口投与し投与7日後の体内分布について調べられた。

投与7日後の組織内分布を表3（低用量群）、表4（高用量群）に示す。投与後速やかに排泄されたため、組織内残留は低く、各臓器で0.3%TAR以下であった。低用量群では、血漿以外の全ての組織で検出限界以下、高用量群では赤血球及び血漿（ピリジン環の雌のみ）で最も高く（赤血球0.317ppm、血漿0.371ppm）、その他、肝臓、腎臓、肺、子宮、卵巣、骨及び脂肪で残留が認められた。

表3 主要組織における残留放射能濃度（低用量群）（単位：%TAR (ppm)）

標識位置	ピリジン環		ピリミジン環		ピリミジン環	
投与回数	単回		単回		反復	
投与量	0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	カーカス： 0.03 ( <0.0005 )	血漿：NA (0.002) 子宮： <0.005 ( <0.0005 ) カーカス： 0.10 ( <0.0005 )	ND	カーカス： 0.3 (0.002)	ND	子宮： <0.005 (0.0005) カーカス： 0.05 ( <0.0005 )

NA: 該当せず ND: 検出されず

表4 主要組織における残留放射能濃度（高用量群）（単位：%TAR (ppm)）

標識位置	ピリジン環		ピリミジン環	
投与回数	単回		単回	
投与量	100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
	赤血球：NA (0.177)	赤血球：NA (0.317)	赤血球：NA (0.216)	赤血球：NA (0.185)
	血漿：NA (0.041)	血漿：NA (0.371)	血漿：NA (0.029)	血漿：NA (0.032)
	肝：0.01 (0.148)	肝：0.02 (0.248)	肝：0.01 (0.185)	肝：<0.005 (0.081)
	腎：<0.005 (0.120)	腎：<0.005 (0.175)	腎：<0.005 (0.128)	腎：<0.005 (0.144)

	カーカス : 0.06 (0.051)	肺 : <0.005 (0.070) 子宮 : <0.005 (0.107) 卵巣 : <0.005 (0.084) 骨 (大腿部) : <0.005 (0.048) カーカス : 0.10 (0.093) 脂肪 : <0.005 (0.013)	脳 : <0.005 (0.016) カーカス : 0.06 (0.050)	子宮 : <0.005 (0.022) カーカス : 0.07 (0.061)
--	------------------------	--	---	--

NA: 該当せず

**b. 組織分布・組織消失キネティクス [GLP、2001年]**

Wistar系ラット（一群雌雄各12匹）に<sup>14</sup>Cピリジン環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、低用量では1、4、8及び16時間後、高用量では2、8、16及び24時間後の主要臓器及び組織の残留放射能濃度を測定し、組織消失キネティクスについて調べられた。主要組織及び組織における残留放射能濃度及び消失半減期（T<sub>1/2</sub>）を表5に示す。残留放射能は血漿、肝臓及び腎臓で高かった。残留放射能の臓器及び組織からの消失が一次キネティクスに従うと仮定した場合、消失半減期は雌雄とも低用量で2～3時間、高用量で3～4時間であった。

**表5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度及び半減期**

投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
	ppm*	T <sub>1/2</sub> [hr]	ppm	T <sub>1/2</sub> [hr]	ppm	T <sub>1/2</sub> [hr]	ppm	T <sub>1/2</sub> [hr]
全血	1.28	3	1.14	3	144	3	125	3
副腎	0.258	3	0.293	3	40.7	3	38.3	3
骨	0.157	3	0.0903	3	19.5	3	12.0	3
脳	0.0443	3	0.0368	3	5.94	4	4.46	4
脂肪 (腹腔)	0.0779	3	0.0844	2	11.1	3	10.8	3
心臓	0.352	2	0.358	2	55.8	3	54.4	3
腎臓	0.901	3	0.922	3	215	4	188	3
肝臓	1.17	3	0.949	3	135	4	139	3
肺	0.829	2	0.764	2	119	3	71.3	3
骨格筋	0.140	2	0.110	3	24.8	3	19.0	3
卵巣	NA	NA	0.672	2	NA	NA	77.4	3
膵臓	0.313	2	0.351	2	43.1	3	33.8	3
血漿	2.40	3	2.22	3	259	3	240	3
脾臓	0.164	2	0.195	3	32.4	3	28.3	3



精巢	0.202	2	NA	NA	33.5	3	NA	NA
胸腺	0.139	2	0.182	2	24.1	3	22.7	3
甲状腺	0.325	3	0.324	2	45.9	3	39.6	3
子宮	NA	NA	0.577	2	NA	NA	72.4	3

\*：親化合物換算値 NA：該当せず

### ③ 代謝

#### a. 尿、糞中代謝物同定 [GLP、1999年]

SD系ラット（一群雌雄各5匹）に<sup>14</sup>Cピリジン環標識体、<sup>14</sup>Cピリミジン環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し0～48時間の尿及び糞中代謝物について調べられた。また、非標識体を高用量で14日間反復経口投与した後、<sup>14</sup>Cピリミジン環標識体を単回経口投与し0～48時間の尿及び糞中代謝物について調べられた。尿中代謝物画分を表6、糞中代謝物画分を表7に示した。

尿及び糞中の代謝物画分は同様で、投与量、標識位置、性別、反復投与による差は認められなかった。親化合物[A]は尿中の主要化合物であり、糞中では1% TAR以下とごく少量であった。また、雄より雌で多く検出された。主要代謝物は親化合物の脱メチル化体[D]（合計18～26% TAR）、及び5'-ヒドロキシピリミジン体[B]（合計6～19% TAR）であった。その他の代謝物として、[B-glue]、[E]、[F]、[G]、[H]、[H-glue]、[J]、[K]、[L]、[Q]、[S]が検出された。

表6 尿中の代謝物画分 (%TAR)

標識位置	ピリジン環		ピリミジン環		ピリミジン環		ピリジン環		ピリミジン環	
	0.5 mg/kg 体重						100 mg/kg 体重			
投与量										
投与回数	単回		単回		反復		単回		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物[A]	14.4	43.4	19.4	46.1	19.1	46.8	12.5	36.6	10.5	38.0
[B]	4.82	6.92	7.44	4.79	7.25	4.78	8.34	6.00	5.04	4.88
[B-glue]	3.72	2.01	4.80	2.12	4.35	2.15	4.71	1.48	4.41	2.40
[D]	10.6	13.5	15.3	13.2	18.1	15.7	10.6	10.9	13.7	15.9
[E]	—	—	1.29	1.10	1.00	1.07	—	—	1.52	1.56
[F]	1.68	1.71	0.38	0.69	0.47	1.15	1.42	1.79	0.80	1.04
[G]/[H]/[Q]*	2.52	2.09	1.35*	0.87*	1.80*	1.33*	4.18	2.41	1.87*	1.45*
[H-glue]	2.45	0.98	4.60	1.59	1.42	1.67	3.38	1.13	1.93	1.17
[J]	4.79	1.61	0.63	0.70	0.78	0.96	4.16	2.03	2.38	1.01
[K]	2.77	0.53	1.24	0.78	1.38	1.16	1.27	0.51	1.95	0.96
[L]	2.79	2.06	NA	NA	NA	NA	1.37	0.35	NA	NA
[S]（グアニジン）	NA	NA	—	—	—	—	NA	NA	—	—
同定分画合計	50.5	74.8	56.4	71.9	55.7	76.8	51.9	63.1	44.1	68.4

NA：該当せず -：検出されず \*：ピリミジン環の場合のみ代謝物[Q]を含む

表7 糞中の代謝物画分 (%TAR)

標識位置	ピリジン環				ピリミジン環		ピリジン環		ピリミジン環	
投与量	0.5 mg/kg 体重						100 mg/kg 体重			
投与回数	単回		単回		反復		単回		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物[A]	1.06	-	0.37	0.32	0.27	0.19	0.30	0.46	0.24	0.05
[B]	14.4	2.73	6.88	3.95	6.31	1.70	6.95	3.71	14.1	3.82
[B-glue]	3.15	0.96	2.45	0.94	1.88	1.80	2.32	0.18	2.10	1.47
[D]	10.0	4.95	8.93	5.98	7.91	5.63	11.4	8.25	11.1	8.52
[E]	-	-	0.23	0.23	0.25	0.04	-	-	0.53	-
[F]	-	-	-	0.03	-	-	0.32	-	0.06	0.04
[G]/[H]/[Q]*	4.11	1.67	3.73*	1.87*	2.43*	1.33*	4.06	2.28	5.63*	2.96*
[H-glue]	1.35	0.29	1.01	0.86	2.58	1.19	1.91	0.99	0.75	1.04
[J]	2.11	1.46	1.07	1.01	1.08	1.21	1.78	1.37	1.56	1.49
[K]	1.67	1.08	1.54	0.52	1.94	1.36	2.51	1.39	1.18	1.10
[L]	0.95	0.24	NA	NA	NA	NA	1.76	0.93	NA	NA
[S] (グアニジン)	NA	NA	1.46	0.50	0.76	0.43	NA	NA	3.29	0.68
同定分画合計	38.8	13.4	27.7	16.2	25.4	14.9	33.3	19.6	40.5	21.2

NA：該当せず -：検出されず \*：ピリミジン環の場合のみ代謝物[Q]を含む

#### b. 尿、糞、胆汁中代謝物同定 [GLP、2000年]

胆管カニューレを挿管した SD 系ラット（一群雌雄各 5～6 匹）に <sup>14</sup>C ピリジン環標識体、<sup>14</sup>C ピリミジン環標識体を 0.5 mg/kg 体重で単回強制経口投与し 0～48 時間の尿、糞、胆汁中代謝物について調べられた。

尿、胆汁及び糞中の代謝物画分は同様で、標識位置、性別、排泄経路による差は認められなかった。主要代謝物（10%TAR 以上）として親化合物の脱メチル化体 [D]、5'-ヒドロキシピリミジン体 [B]、そのグルクロン酸抱合体 [B-glue]、尿素が開裂したピリジン環側の [L] が検出され、その他の代謝物として、[E]、[F]、[G]、[H]、[H-glue]、[J]、[K]、[P-sul]、[Q]、[R]、[R-gluc] が検出された。

トリフロキシスルフロキサト륨塩のラットにおける共通した生体反応は、酸化的 O-脱メチル化、ピリミジン環のヒドロキシル化及びスルホニル尿素の Smiles 転位であった。

#### ④ 排泄

##### a. 尿中及び糞中排泄 [GLP、1999年]

SD 系ラット（一群雌雄各 5 匹）に <sup>14</sup>C ピリジン環標識体、<sup>14</sup>C ピリミジン環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、また、非標識被験物質を高用量で 14 日間反復経口投与した後、<sup>14</sup>C ピリミジン環標識体を単回経口投

与し投与 7 日後まで尿中及び糞中排泄について調べられた。投与 7 日後までの物質収支を表 8 に示した。

トリフロキシスルフロキサト륨塩は標識位置、投与量、反復投与及び性別に関係なく急速に排泄された（雄性ラットでは 95～97%TAR、雌性ラットでは 94～99%TAR が 48 時間以内に尿及び糞中に排泄）。尿中排泄が主要排泄経路であったが、排泄経路に性別による違いが認められ、雄性ラットと比較して雌性ラットで尿中排泄が多かった。急速かつほぼ完全に排泄された結果、168 時間後の組織中の残留量はごくわずかであった（0.3%TAR 以下）。

表 8 7 日後までの物質収支 (%TAR)

標識位置	ピリジン環		ピリミジン環		ピリミジン環		ピリジン環		ピリミジン環	
投与量	0.5 mg/kg 体重						100 mg/kg 体重			
投与回数	単回		単回		反復		単回		単回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	54.9	79.3	61.0	77.4	60.8	79.5	53.5	73.0	49.7	70.0
糞	42.4	18.6	34.2	18.7	36.5	18.7	44.4	26.7	45.8	28.2
ケージ洗浄液	0.14	0.22	0.12	0.31	0.14	0.32	0.13	0.27	0.04	0.28
ケージ拭取り	0.09	0.29	0.33	0.54	0.12	0.23	0.10	0.10	0.33	0.04
組織及びカーカス	0.03	0.10	0.00	0.30	0.00	0.05	0.08	0.12	0.08	0.07
回収率	97.5	98.5	95.7	97.2	97.5	98.8	98.2	100	95.9	98.5

**b. 胆汁中排泄 (③-b) [GLP、2000年]**

胆管カニューレを挿管した SD 系ラット（一群雌雄各 5～6 匹）に <sup>14</sup>C ピリジン環標識体、<sup>14</sup>C ピリミジン環標識体を低用量で単回強制経口投与し 0～48 時間の尿、糞、胆汁中排泄について調べられた。胆汁中、尿、糞、ケージ洗浄液、消化管及びカーカス中の放射能回収率を表 9 に示した。

トリフロキシスルフロキサト륨塩は標識位置及び性別に関係なく急速に排泄された（93%TAR 以上が 48 時間以内に排泄）。吸収率（胆汁/尿中排泄+カーカス残留）は約 84～88%TAR であった。

表 9 胆管カニューレ挿管ラットにおける単回経口投与 48 時間後までの放射能回収 (%TAR)

標識位置		ピリジン環		ピリミジン環	
投与量		0.5 mg/kg 体重			
性別		雄	雌	雄 <sup>a)</sup>	雌 <sup>b)</sup>
胆汁	0～1 hr	0.20	0.22	1.34	0.79
	1～2 hr	0.69	0.66	2.45	0.71
	2～4 hr	2.18	1.39	4.49	1.77
	4～8 hr	3.30	2.25	6.14	2.74
	8～12 hr	2.14	1.79	3.45	1.73
	12～24 hr	2.23	3.46	6.37	4.58
	24～32 hr	0.99	1.22	2.35	1.15

	32～48 hr	0.35	0.41	1.70	0.29
	小計	11.4	11.4	27.3	13.8
尿	0～24 hr	64.7	47.8	39.5	56.0
	24～48 hr	11.0	22.3	18.1	14.4
	小計	75.6	70.1	57.6	70.3
糞	0～24 hr	3.47	1.95	2.63	3.70
	24～48 hr	2.16	2.86	3.42	1.94
	小計	5.63	4.82	6.05	5.64
ケージ洗浄液		2.85	6.70	5.01	3.65
総排泄量 0～48 hr		95.6	93.0	95.9	93.4
消化管		0.81	1.01	0.48	2.11
残りのカーカス		0.77	2.04	1.09	2.60
総回収率		97.1	96.0	97.5	98.1

- a) 消化管中に 15%TAR が残存していた 1 動物 (No.98199) を除外した値 (術後のストレスによる消化管運動の減少のため、吸収が制限されたと思われる。また、この動物は水分摂取量も少なかった。)
- b) 消化管中に 23%TAR が残存していた 1 動物 (No.98193) を除外した値 (術後のストレスによる消化管運動の減少のため、吸収が制限されたと思われる。さらに、この動物の挿入カテーテルは投与後 24 時間に破損が認められた。)

## 2. 環境中運命試験

トリフロキシスルフロキサト륨塩について、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表 10 のとおりである。

土壌中動態試験において、トリフロキシスルフロキサト륨塩のピリジン環標識及びピリミジン環標識での半減期は、好气的条件でそれぞれ 50.4 日及び 55.2 日、嫌气的条件で 45.5 日及び 59.5 日、好気 - 嫌气的条件では 81.6 日及び 95.7 日であった。主要代謝物は CGA368732 [F]、CGA368733 [I]、NOA436664 [J] であった。

水中動態では、加水分解による半減期は、ピリジン環標識で 2.8～22.3 日、ピリミジン環標識で 2.7～21.1 日であり、酸性側でより速かった。代謝物として [F]、[I]、[L] 及び [Q] が同定された。水中光分解試験において、緩衝液中半減期はピリジン環標識で 13.98 日 (東京春換算値 : 29.50 日)、ピリミジン環標識で 17.0 日 (東京春換算値 : 37.84 日) であった。分解物として、主に [F] (最大 46.1%TAR) が認められた。暗所対照区ではピリジン環標識で 18.58 日、ピリミジン環標識で 18.4 日であり照射区と大きな差がないことから、主要分解経路は加水分解と考えられた。自然水中半減期は、ピリジン環標識で 20.73 日 (東京春換算値 : 53.07 日)、ピリミジン環標識で 15.88 日 (東京春換算値 : 42.39 日) であった。分解物として、主に [F] (最大 37.5%TAR) が認められた。暗所対照区ではピリジン環標識で 21.41 日、ピリミジン環標識で 20.94 日であり照射区と大きな差がないことから、主要分解経路は加水分解と考えられた。

表 10 トリフロキシスルフロンナトリウム塩の環境中動態試験概要

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、嫌氣的、好氣的/ 嫌氣的土壤中 動態試験 [GLP、1999 年]	畑地土壤 (スイス) <sup>14</sup> C ピリジン環標 識化合物 0.2 ppm (200 g a.i/ha) 20±2°C	好氣的	224 日間	50.4 日	CGA368732 [F] : 17.4%TAR (168 日 後)
		嫌氣的	161 日間	45.5 日	NOA436664 [J] : 35.1%TAR (161 日 後)
		好氣的/ 嫌氣的	好氣 : 52 日間 嫌氣 : 119 日間	81.6 日	CGA368732 [F] : 24.7%TAR (処理 142 日後、嫌氣処理 90 日 後)
好氣的、嫌氣的、好氣的/ 嫌氣的土壤中 動態試験 [GLP、1999 年]	畑地土壤 (スイス) <sup>14</sup> C ピリミジン環 標識化合物 0.2 ppm (200 g a.i/ha) 20±2°C	好氣的	182 日間	55.2 日	CGA368732 [F] : 19.3%TAR (182 日 後)
		嫌氣的	182 日間	59.5 日	NOA436664 [J] : 34.8%TAR (182 日 後)
		好氣的/ 嫌氣的	好氣 : 56 日間 嫌氣 : 175 日間	95.7 日	CGA368732 [F] : 22.6%TAR (処理 175 日後、嫌氣処理 119 日 後)
加水分解動態 試験 [GLP、1999 年]	<sup>14</sup> C ピリジン環標識化合物 25°C、30 日間	pH 4		2.8 日	CGA382997 [L] : 64.0%TAR (30 日後)
		pH 5		5.9 日	CGA382997 [L] : 52.5%TAR (30 日後)
		pH 7		20.6 日	CGA368732 [F] : 51.0%TAR (30 日後)
		pH 9		22.3 日	CGA368733 [I] : 29.8%TAR (30 日後)
加水分解動態 試験 [GLP、1999 年]	<sup>14</sup> C ピリミジン環標識化合物 25°C、30 日間	pH 4		2.7 日	CGA53052 [Q] : 61.1%TAR (30 日後)
		pH 5		5.6 日	CGA53052 [Q] : 49.8%TAR (30 日後)
		pH 7		18.7 日	CGA368732 [F] : 53.0%TAR (30 日後)
		pH 9		21.1 日	CGA368733 [I] : 35.1%TAR (30 日後)
水中光分解動 態試験 [GLP、1999 年]	<sup>14</sup> C ピリジン環標識化合物 光強度 : 32.8 W/m <sup>2</sup> 波長 (測定範囲) : 290~425 nm	pH 7 緩衝液		13.98 日 (29.50 日) <sup>a)</sup>	CGA368732 [F] : 46.1%TAR (32 日後)
水中光分解動 態試験 [GLP、1999 年]	<sup>14</sup> C ピリミジン環標識化合物 光強度 : 34.6 W/m <sup>2</sup>	pH 7 緩衝液		17.0 日 (37.84 日) <sup>a)</sup>	CGA368732 [F] : 45.9%TAR (30 日後)

年]	波長（測定範囲）： 290～425 nm			
水中光分解動態試験 [GLP、2001年]	<sup>14</sup> C ピリジン環標識化合物 光強度： 39.8 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 300～425 nm	自然水	20.73 日 (53.07 日) a)	CGA368732 [F]： 37.5%TAR (30 日後)
水中光分解動態試験 [GLP、2001年]	<sup>14</sup> C ピリミジン環標識化合物 光強度： 41.5 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 300～425 nm	自然水	15.88 日 (42.39 日) a)	CGA368732 [F]： 26.5%TAR (21 日後)

a)：東京（北緯 35℃）春季太陽光換算値

### 3. 土壌残留性 [2002 年]

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体及び 75%顆粒水和剤について、火山灰土壌・埴壤土、洪積花崗岩系土壌・壤質砂土を用いて土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 11 の通りである。

表 11 トリフロキシスルフロンナトリウム塩の土壌残留性試験概要

試験条件		推定半減期	
畑地	容器内試験 標準品 (95%) 4 µg/乾土 20 g	火山灰土壌・埴壤土	約 24 日 (約 24 日)
		洪積花崗岩系土壌・ 壤質砂土	約 9 日 (約 40 日)
	圃場試験 顆粒水和剤 (75%) 12 g/200L/10 a	火山灰土壌・埴壤土	約 16 日 (約 16 日)
		洪積花崗岩系土壌・ 壤質砂土	約 1 日 (約 1 日)

( )：トリフロキシスルフロンナトリウム塩、CGA368732 [F] 及び NOA440735 [K] の測定値（代謝物の値は親化合物に換算した値）の合計値について算出された推定半減期を示す。

### 4. 毒性試験

#### (1) 一般薬理試験 [GLP、2001 年]

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、マウス、ラット、モルモット及びウサギ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 12 のとおりである。

表 12 トリフロキシスルフロナトリウム塩の一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与量 (mg/kg 体重) (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 法)	ICR 系 マウス (一群雄 3 匹)	0、200、 1,000、2,000 (経口)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	自発運動量	ICR 系 マウス (一群雄 6 例 (3 匹を 1 例 とみなし、各 群 18 匹))	0、200、 1,000、2,000 (経口)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	麻酔作用	ICR 系 マウス (一群雄 8 匹)	0、200、 1,000、2,000 (経口)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃)	ICR 系 マウス (一群雄 10 匹)	0、200、 1,000、2,000 (経口)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
自律神 経系	摘出回腸	Hartley 系 モルモット (一群雄 4 匹)	10 <sup>-6</sup> 10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-4</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L	検体投与による影響なし
循環器 系	呼吸・血圧・心 拍数・心電図	日本白色種 ウサギ (一群雄 4 匹)	0、200、 1,000、2,000 (麻酔)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
骨格筋 系	摘出横隔膜神経 筋	SD 系 ラット (一群雄 4 匹)	10 <sup>-6</sup> 10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-4</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L	検体投与による影響なし
消化器 系	腸管輸送	ICR 系 マウス (一群雄 8 匹)	0、200、 1,000、2,000 (経口)	2,000 (-)	検体投与による影響なし
腎機能	尿量・尿中電解 質排泄能	SD 系 ラット (一群雄 6 匹)	0、200、 1,000、2,000 (経口)	200 (1,000)	Na 排泄量の軽度な増加

## (2) 急性毒性試験

### ① 急性毒性試験

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、ラット、マウスを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）、製剤（75%顆粒水和剤、10%水和剤）についてラットを用いた急性毒性試験（経口及び経皮）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。

表13 トリフロキシスルフロンナトリウム塩の急性毒性試験概要

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)		GLP 実施年
			雄	雌	
原体	経口/14日間/5,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000	GLP 1997年
	経口/14日間/ 雄：5,000 雌：2,000、5,000	TIF:MAGマウス (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000	GLP 1997年
	経皮/14日間/2,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000	GLP 1997年
	吸入(ダスト)/14日間 /5.03 mg/L(実測濃度)	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>5.03 mg/L	>5.03 mg/L	GLP 1997年
製剤 (75% 顆粒水和 剤)	経口/14日間/5,000	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000	GLP 1999年
	経皮/14日間/2,000	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000	GLP 1999年
製剤 (10% 水和 剤)	経口/14日間/5,000	Wistar系ラット (一群雌各3匹)	—	>5,000	GLP 2006年
	経皮/14日間/5,000	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000	GLP 2006年

### ② 急性神経毒性試験(ラット) [GLP、1999年]

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、ラット(一群雌雄各10匹)を用いた単回強制経口(原体：0、2,000 mg/kg 体重)投与による急性神経毒性試験が実施されている。2,000 mg/kg 体重群の雌雄において、試験1日目(血漿中濃度ピーク時)に自発運動量の低下が認められたが、その後の検査時には影響がなく、運動機能に対する遅発性の影響がなかったこと、詳細な症状の観察及び機能検査において感覚運動機能に影響がなかったこと、神経系の病理組織学的検査においても検体投与に関連した変化がみられなかったことから、自発運動量の低下は検体投与による全身倦怠あるいは全身毒性に対する二次的影響と考えられた。本試験において本試験条件下において神経毒性はなく、神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに2,000 mg/kg 体重であると考えられた。



（毒性所見以外の所見）

一般状態観察において、雄の1例に円背位が試験15日目及び16日目に、異常発声が試験15日目（円背位が認められた個体と同一個体）に認められたが、試験1日目及び15日目の詳細な状態観察では認められておらず、一般状態の軽度悪化又は偶発的なものと考えられた。

詳細な状態観察において、2,000 mg/kg 体重群の雌1例に円背位及び爪先歩行が試験1日目（投与日）及び試験15日目に認められたが、試験8目の観察でみられず、発現が散発的であったこと、少数例の発現であったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。また、試験1日目に定位反応（刺激の変化に対する不特定の反応）低下あるいは排尿がみられ、試験15日目に異常発声がみられたが、少数例の発現であることから、検体投与との関連性はないものと考えられた。

定量的機能検査において、2,000 mg/kg 体重群の雌では、試験1日目に後肢握力の増加がみられたが、末梢神経毒性影響とは逆の作用を示していることから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

自発運動量において、2,000 mg/kg 体重群の雌雄で試験1日目（血漿中濃度ピーク時）に自発運動量が有意に低下した。また、2,000 mg/kg 体重群の雄では試験1日目に中央四分円中心滞在時間の短縮がみられたが、被験物質投与との関連は不明である。自発運動量の低下については、その後の検査時には影響がなく、運動機能に対する遅発性の影響がなかったこと、詳細な症状の観察及び機能検査において感覚運動機能に影響がなかったこと、神経系の病理組織学的検査においても検体投与に関連した変化がみられなかったことから、自発運動量の低下は検体投与による全身倦怠あるいは全身毒性に対する二次的影響と考えられた。なお、自発運動量の低下が認められたことから、自発運動量に対する無毒性量（NOAEL）を求めるため、ラットを用いた急性神経毒性試験を実施している。

神経系組織病理組織学的検査において、2,000 mg/kg 体重群の雄では5例中2例、雌では5例中1例に所見が認められた。雄では、1例に頸部及び胸部脊髓の前柱に髄鞘の腫脹（中等度）がみられ、腰部脊髓にも髄鞘の腫脹（軽微）が認められ、他の1例では坐骨神経及び脛骨神経の神経線維の変性（軽微）並びに足底神経の神経線維の変性（軽微）がみられた。雌では、1例に胸部脊髓の前柱に髄鞘の腫脹（軽微）が認められた。これら髄鞘の腫脹あるいは末梢神経の変性がみられた例は少数例であること、組織変化がみられた動物のいずれにおいても感覚運動機能への影響がみられていないことから、毒性学的意義は低いと考えられる。また、ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験においては、16,000 ppm 投与群の雌雄（雄：967 mg/kg 体重/日、雌 1,128 mg/kg 体重/日）とも、中枢神経、末梢神経、眼、視神経、並びに骨格筋に、検体投与に関連した変化は認められなかったことから、髄鞘の腫脹、末梢神経の変性に関しては、検体投与に関連するものではないと考えられた。

### ③ 急性神経毒性試験（ラット）[GLP、2000年]

(2) の②急性神経毒性試験（ラット）において、2,000 mg/kg 体重で自発運動量の低下がみられたため、自発運動量に対する無毒性量を求めるため、トリフロキシスルフロキサト륨塩原体について、ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、600、2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施されている。その結果、2,000 mg/kg 体重群の雌において、統計学的有意差はみられないものの血漿中濃度ピーク時（試験 1 日目）に自発運動量低下がみられた。(2) の②急性神経毒性試験及び本試験の 2 試験の結果から、2,000 mg/kg 体重投与で血漿中濃度ピーク時に自発運動量の低下がみられたことから、無毒性量は 600 mg/kg 体重であった。最高用量の 2,000 mg/kg 体重でも神経毒性はなく、中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査においても影響がみられなかったことから、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重であると判断された。

### (3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トリフロキシスルフロキサト륨塩原体及び製剤（75%顆粒水和剤、10%水和剤）についてウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼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 14 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体及び 75%顆粒水和剤で弱い刺激性、10%水和剤に中等度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体及び 75%顆粒水和剤で弱い刺激性、10%水和剤製剤でごく軽度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び 10%水和剤製剤では感作性は認められなかった。75%顆粒水和剤では感作性が認められた。

表 14 トリフロキシスルフロキサト륨塩の  
皮膚・眼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/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP 実施年
原体	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雌雄各 3 匹)	貼付/0.5 g	弱い刺激性あり	GLP 1997 年
	眼刺激性 /10 日間	NZW ウサギ (一群雌雄各 3 匹)	点眼/0.1 mL (約 66 mg) (洗眼)	弱い刺激性あり	GLP 1997 年
	皮膚感作性 (Maximization 法) /48 時間	Himalayan 系 モルモット (感作群：雌雄各 10 匹、非感作群：	感作： 1.0%液 (皮内) 50%液 (貼付) 惹起：	感作性なし	GLP 1997 年

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP実施年
		雌雄各 10 匹)	10%液 (貼付)		
製剤 (75% 顆粒水 和剤)	皮膚刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (一群雌雄各 3 匹)	貼付/0.5 g	弱い刺激性あり	GLP 1999 年
	眼刺激性 /3 日間	NZW ウサギ (一群雌雄各 3 匹)	点眼/0.1 mL (約 61 mg)	弱い刺激性あり	GLP 1999 年
	皮膚感作性 (Buehler 法) /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群: 雄 20 匹、非感作群: 雄 10 匹)	感作: 75%液 (貼付)  惹起: 50%及び 75%液 (貼 付)	感作性あり	GLP 2002 年
製剤 (10% 水和 剤)	皮膚刺激性 /17 日間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 2 匹)	貼付/0.5 mL	中等度の刺激性あり	GLP 2006 年
	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 2 匹)	点眼/0.1 mL	ごく軽度の刺激性あり	GLP 2006 年
	皮膚感作性 (Buehler 法) /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群: 雌 20 匹、非感作群: 雌 10 匹)	感作: 75%液 (貼付)  惹起: 25%及 50%液 (貼 付)	感作性なし	GLP 2006 年

#### (4) 亜急性毒性試験

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、ラット及びイヌを用いた 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) [GLP、1998 年]

SD 系ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000、4,000、8,000 及び 16,000 ppm) 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 15 90 日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	1,000	4,000	8,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.14	65.7	239	507	1,052
	雌	7.14	75.6	278	549	1,128

各投与群において認められた毒性所見は表 16 のとおりである。なお、4 週間の回復期間後には表 16 に示している変化は概ね観察されなかった。しかし、回復期間終了時に雄で精細管萎縮の程度の増強がみられ、この変化は検体投与

との関連性を否定できないと考えられた。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、8,000 ppm 以上の群の雄で MCV の増加が認められたが、用量相関性が明らかでないこと、関連する検査項目に変化が認められないことから投与に関連したものではないと考えられた。

血液生化学的検査において、4,000 ppm 以上の群の雌雄で尿素の増加がみられたが、腎機能低下、タンパク異化を示唆する変化、病理組織学的検査において腎臓に変化が観察されなかったこと、投与した被験物質がスルホニルウレアであることから、尿素の増加は被験物質又はその代謝物の化学的性状による分析時のアーティファクトの可能性が考えられ、毒性学的意義はないと考えられる。

尿検査において、16,000 ppm 群の雄で尿 pH の低下がみられたが変化の程度が小さいことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

臓器重量において、16,000 ppm 群の雌雄で腎臓の相対重量増加、雄では、脳、精巣及び副腎の相対重量増加がみられたが最終体重の低値に関連した変化であった。脾臓の絶対重量の減少がみられたが病理組織学的検査で関連する所見がみられていないことから体重変動に関連した変化と考えられた。

（まとめ）

本試験において、雄では 8,000 ppm 以上で小葉中心性肝細胞肥大、雌では 4,000 ppm 以上で小葉中心性肝細胞肥大、TP 増加が認められた。無毒性量は雄で 4,000 ppm（239 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（75.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 16 90 日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
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下、体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・PT 短縮</li> <li>・TP、Alb、Glob、Cho、Na 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> <li>・小型精巣（回復群）</li> <li>・精細管萎縮の程度の増強（回復群）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下、体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・Ht、MCH、MCHC 減少、PT 短縮</li> <li>・血小板数増加</li> <li>・肝細胞単細胞壊死及び限局性壊死</li> <li>・肝臓重量（絶対及び相対）増加</li> </ul>
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少</li> <li>・Alb 増加</li> </ul>
4,000 ppm 以上	4,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

② 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）[GLP、2000年]

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、5,000、10,000及び20,000 ppm）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、20,000 ppm投与群は最大耐量を超えたものと判断され、投与9週時に屠殺した。臨床検査及び病理組織学的検査で検体の高投与による毒性として非特異的変化が認められたため、本試験の毒性については10,000 ppm投与群までに観察された変化を基に評価した。

表 17 90日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)		50	500	5,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.74	19.8	164	326	427
	雌	1.81	19.6	167	317	417

各投与群において認められた毒性所見は表 18 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、500 ppm 投与群の雄で A/G 比の減少がみられたが、投与開始前の値との差がなく、Alb 及び Glob に変動がみられないことから毒性学的意義はないと考えられた。5,000 ppm 以上の投与群の雌雄で T-Bil の減少がみられたが、減少であることから毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査において、20,000 ppm 投与群の動物で非特異的変化として、雄の1例に多発性動脈炎（腹腔及び心臓）、線維索性壊死性血管炎（腎臓及び大腸）、脳の出血及び壊死、膿瘍（心外膜と腸間膜リンパ節）、慢性気管支肺炎、脾臓の慢性反応性過形成、胃の粘膜分泌過多がみられ、他の1例に骨髄細胞の減少、骨格筋の萎縮、甲状腺の濾胞細胞肥大が観察された。雌では、胸膜の線維索性炎症、腓腹筋の萎縮、脾臓の急性あるいは慢性反応性過形成、腎盂の慢性化膿性炎症、肺の線維索性血管炎が観察された。

(まとめ)

本試験において、雄では5,000 ppm 以上で肝臓重量（相対）増加、骨髄の骨髄系細胞過形成、前立腺の萎縮、精巣の精子形成減少、肝臓のグリコーゲン蓄積の程度増強、雌では5,000 ppm 以上で体重増加抑制、正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少）、骨髄の骨髄系細胞過形成、腎臓の尿細管上皮細胞への硝子滴沈着等が認められた。無毒性量は雌雄共500 ppm（雄：19.8 mg/kg 体重/日、雌：19.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 18 90日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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・一般状態悪化</li> <li>・切迫と殺 2 例（投与 22 日、51 日）、と殺 2 例（投与 59 日）</li> <li>好酸球比減少</li> <li>・GGT 活性上昇</li> <li>・骨髓の骨髓細胞減少、肝臓の髓外造血亢進、膝窩リンパ節の出血・ヘモジデリン沈着、脾臓の髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態悪化</li> <li>・と殺 4 例（投与 59 日）</li> <li>・IP 増加</li> <li>・腸間膜リンパ節の出血の程度増強、膝窩リンパ節の慢性反応性過形成、</li> </ul>
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・RDW、MCH、HDW 増加</li> <li>・網赤血球数低下</li> <li>・好酸球数、血小板数減少、K 減少</li> <li>・肝臓重量（絶対）増加</li> <li>・精巣重量（絶対）減少</li> <li>・腎臓の尿細管上皮細胞への硝子滴沈着、胸腺の萎縮の程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RDW、MCH、HDW 増加</li> <li>・リンパ球数、リンパ球比、好塩基球比増加</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC、好中球数、リンパ球数減少</li> <li>・好塩基球比増加</li> <li>・単球比、非染色性大型細胞比、非染色性大型細胞数増加</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・Glob、Cl 増加</li> <li>・A/G 比、Ca 減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> <li>・骨髓の骨髓系細胞過形成（10,000 ppm は除く）、腸間膜リンパ節の出血の程度増強、前立腺の萎縮、精巣の精子形成減少、肝臓のグリコーゲン蓄積の程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・WBC、好中球数、好中球比、好酸球比、好酸球数、血小板数減少</li> <li>・単球比、非染色性大型細胞比、非染色性大型細胞数増加</li> <li>・Glob、Cl 増加</li> <li>・A/G 比、Alb、Ca 減少</li> <li>・尿比重増加、pH 低下</li> <li>・肝臓重量（相対）増加、脾臓重量（絶対及び相対）増加（有意差なし）</li> <li>・骨髓の骨髓系細胞過形成、腎臓の尿細管上皮細胞への硝子滴沈着、肝臓の髓外造血亢進、脾臓の髓外造血亢進、胸腺の萎縮の程度増強</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）[GLP、1999年]

SD系ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、8,000及び16,000 ppm）投与による90日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

表19 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		2,000	8,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	112	472	967
	雌	134	553	1,128

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。

(まとめ)

本試験において、雄では8,000 ppm以上の投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、雌では16,000 ppm投与群で体重増加抑制がみられた。神経毒性に関する機能検査及び中枢及び末梢神経の病理組織学的検査では、雌雄とも16,000 ppm投与群において影響は認められなかった。一般毒性に関する無毒性量は雄で2,000 ppm（112 mg/kg 体重/日）、雌で8,000 ppm（553 mg/kg 体重/日）、神経毒性に関する無毒性量は雌雄共16,000 ppm（雄：967 mg/kg 体重/日、雌：1,128 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表20 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm		・体重増加抑制
8,000 ppm 以上	体重増加抑制、摂餌量減少	8,000 ppm 以下毒性所見なし
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

## （5）慢性毒性試験及び発がん性試験

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、イヌを用いた52週間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験並びにマウスを用いた発がん性試験が実施された。

### ① 52週間反復経口投与毒性試験（イヌ）[GLP、2000年]

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、500、1,500及び4,000 ppm）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 21 52週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)		50	200	500	1,500	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.72	6.51	15.0	51.1	123
	雌	1.62	6.91	14.9	45.3	121

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。

なお、4,000 ppm 投与群の雄で胸膜の線維性肥厚が認められたが、肺への影響や胸膜の炎症性変化等がみられていないことから、発生要因は不明であった。

（毒性所見以外の所見）

血液生化学的検査において、4,000 ppm 投与群の雄で52週時にクレアチンキナーゼの増加が認められたが、1例が高値であったことによる変動と考えられ、検体投与に関連しない変動と考えられた。1,500 ppm 以上の投与群の雌雄で、T-Bil の減少又は減少傾向が認められたが、毒性を示す増加ではなく減少を示していることからこの変化には毒性学的意義はないと考えられた。また、肝臓に検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

臓器重量において、雌の1,500 ppm 以上の投与群で肝臓重量（絶対重量及び体重比）増加が認められたが、肝細胞の崩壊や壊死などを反映する逸脱酵素の増加はなく、肝細胞肥大や過形成もみられていないことから毒性影響ではないと考えられた。4,000 ppm 投与群の雌で心臓の脳重量比の増加が認められたが、絶対重量及び体重比に影響はみられず、病理組織学的所見も認められなかったことから偶発所見であり、検体投与と関連性はないと考えられた。

病理組織学的検査において、胸腺の萎縮がみられ、雄の1,500 ppm 以上の投与群で胸腺の萎縮の程度の増強、雌の4,000 ppm 投与群で胸腺の萎縮の発現頻度増加がみられた。雌の1,500 ppm 以上の投与群で膀胱の慢性炎症がみられ、そのうち4,000 ppm 投与群の1例で膣の慢性炎症がみられた。これらの所見は、非特異的な変化であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で正色素性貧血（RBC、Hb、Ht



減少)、Ca 減少がみられた。無毒性量は雌雄共に 1,500 ppm (雄: 51.1 mg/kg 体重/日、雌: 45.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

**表 22 52 週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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・ A/G 比、Alb 減少</li> <li>・ AST 増加、Ca 減少</li> <li>・ 胸膜の線維性肥厚</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・ A/G 比、Alb 減少</li> <li>・ Ca 減少</li> </ul>
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

**② 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (ラット) [GLP、2000 年]**

SD 系ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。

**表 23 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		50	500	2,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.89	20.2	82.6	429
	雌	2.27	23.7	99.3	500

各投与群において認められた毒性所見は表 24 のとおりである。なお、ライディヒ細胞の過形成の発現頻度の増加には統計学的有意差はみられなかった ( $p = 0.0174$ ; Cochran-Amitage の傾向検定) が、対照群及び他の投与群の発現頻度より高く、背景データの範囲を超えていたので検体投与に関連した変化であると考えられた。

(毒性所見以外の所見)

臓器重量において、10,000 ppm 投与群の雌雄の心臓及び腎臓、雄の肝臓及び脳の比重量増加、雌で肝臓の絶対重量減少がみられたが、最終体重の減少に対する変動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。

病理組織学的検査において、腫瘍性病変として、雄で前立腺の腺腫に Peto 検定において有意差が 10,000 ppm 投与群にみられたが、発現頻度が少数例であること、背景データの範囲内であることから検体投与に関連した変化とは考えられなかった。なお、Fisher's exact test では有意差は認められなかった。

(まとめ)

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、精巢のライディヒ細胞過形成、2,000 ppm 投与群の雌で腎臓の尿細管萎縮が認められた。無毒性量は雄で 2,000 ppm (82.6 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (23.7

mg/kg 体重/日) ありと考えられた。発がん性は認められなかった。

**表 24 24 ヲ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・精巣重量（相対）増加</li> <li>・精巣のライディッヒ細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少、</li> <li>・Hb 減少、Ht 減少</li> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> </ul>
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・腎臓の尿細管萎縮
500 ppm 以下		毒性所見なし

**③ 18 ヲ月間発がん性試験（マウス） [GLP、2000 年]**

Tif: MAGf マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、1,000 及び 7,000 ppm）投与による 18 ヲ月間発がん性試験が実施された。

**表 25 18 ヲ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		50	200	1,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.91	24.5	121	854
	雌	5.76	24.1	112	818

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)

飲水量において、7,000 ppm 投与群の雄で試験開始後 3 ヲ月間の飲水量の軽度増加が認められたが、一過性の変動であること、関連する一般状態の異常等がみられず、片性のみの変化であることから毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

血液学的検査において、7,000 ppm 投与群の雌で 53 週時に好中球数、単球数の増加、好中球比、単球比の増加、リンパ球比の減少がみられたが、変化の程度が小さく、79 週時に同様の変化がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。7,000 ppm 投与群の雌で 79 週時に血小板の減少がみられたが、3 例に血小板数の減少がみられたことによるものであり、この 3 例では白血球数の増加、リンパ球数及び非染色性大型細胞の増加がみられ、血液塗抹標本においてリンパ性白血病が認められたことから、これに伴って血小板数が減少したものと考えられ、検体投与に関連した変動とは考えられなかった。なお、発がん性試験群の病理組織学的検査では白血病やリンパ腫の発現頻度に検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査において、7,000 ppm 投与群の雄で甲状腺腫大、雌で肺結節

が増加したが、統計学的有意差はみられず、病理組織学的検査において非腫瘍性病変及び腫瘍性病変に関連する所見の増加はみられなかった。

病理組織学的検査において、200 ppm 以上の投与群の雌で肝臓の炎症細胞浸潤の増加がみられたが、有意差は 1,000 ppm 群でのみ認められ、用量依存性がないこと、背景データの範囲内にあることから検体投与に関連しない変化と考えられた。7,000 ppm 投与群の雄で心臓の心外膜線維化、鼻の膿の発現頻度の増加がみられたが、発生頻度が低く偶発的なものであり、検体投与に関連した所見ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、雄では、7,000 ppm 投与群で正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少）、雌では、7,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。無毒性量は、雌雄共に 1,000 ppm（雄：121 mg/kg 体重/日、雌：112 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 26 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ RBC、Hb、Ht 減少	・ 体重増加抑制
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (6) 生殖発生毒性試験

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験、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 2 世代繁殖毒性試験（ラット）[GLP、2000 年]

SD 系ラット（一群雌雄 30 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000、8,000 及び 12,000 ppm）投与による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,000	8,000	12,000		
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	33.8	67.8	540.0	816.7	
		雌	交配前	41.0	83.3	655.1	979.3
			妊娠期	37.2	75.0	608.2	910.4
			哺育期	74.9	152.7	1,244.4	1,958.8
	平均	51.1	103.7	835.9	1,282.8		
	F1 世代	雄	37.1	73.6	602.9	942.7	
		雌	交配前	42.7	83.6	697.7	1,079.9
			妊娠期	36.6	71.9	582.0	897.6

		哺育期	75.0	153.2	1,247.2	1,815.4
		平均	51.4	102.9	842.3	1,264.3

各投与群で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)

性成熟において、8,000 ppm 以上の投与群の F1 雌児動物で膈開口日齢の遅延がみられたが、膈開口の体重は対照群と同程度であることから、膈開口の遅延は発育遅延に伴う変化であると考えられた。

(まとめ)

本試験において、親動物では 8,000 ppm 投与群の F1 雌雄で脾臓及び胸腺の重量低下、P 及び F1 雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓重量（相対）増加及び肝細胞肥大、P 雌で肝細胞肥大、児動物では、F1 及び F2 雌雄で脾臓及び胸腺の重量低下、生後 21 日の低体重、哺育期間中の体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも 1,000 ppm（P 雄：67.8 mg/kg 体重/日、F1 雄：73.6 mg/kg 体重/日、P 雌：83.3 mg/kg 体重/日、F1 雌：83.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 28 2 世代繁殖毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物：P 児動物：F1		親動物：F1 児動物：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	12,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
	8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝臓重量（相対）増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> </ul>
	1,000 ppm 以下	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	12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生後 14 日以後低体重</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生後 14 日以後低体重</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生後 14 日以後低体重</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生後 14 日以後低体重</li> </ul>
	8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・生後 21 日低体重</li> <li>・哺育期間中体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・生後 21 日低体重</li> <li>・哺育期間中体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・生後 21 日低体重</li> <li>・哺育期間中体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾臓重量低下</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・生後 21 日低体重</li> <li>・哺育期間中体</li> </ul>

	重増加抑制	重増加抑制	重増加抑制	重増加抑制
1,000 ppm 以下	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 催奇形性試験（ラット）[GLP、1999年]

SD系ラット（一群雌24匹）の妊娠6～15日に強制経口投与（0、30、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29のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

胎児の骨格検査において、30 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で第1趾中足骨未骨化及び不全骨化、前肢第5指基節骨不全骨化に頻度増加あるいは増加傾向がみられた。このうち30及び300 mg/kg 体重/日での所見は、対照群における発生頻度が低く、対照群の発生頻度は背景データの範囲の下限あるいは未満であったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、1,000 mg/kg 投与群では、後頭骨骨化不整及び泉門拡張頻度に増加傾向がみられ母毒性の二次的影響と考えられたが、出現頻度に関して対照群との有意差は認められなかった。

（まとめ）

本試験における無毒性量は、母動物では30 mg/kg 体重/日、胎児では30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表29 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
1,000 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>胎児体重の低値</li> <li>異常胎児発生数増加</li> <li>骨格変異の増加（胸骨、胸椎、中足骨、指骨）</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨格変異の増加（趾骨）</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以下	<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 催奇形性試験（ウサギ）[GLP、1998年]

Russian ウサギ（一群雌20匹）の妊娠7～19日に強制経口（0、50、100、250及び500 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30のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

胎児の内臓検査において、心臓の形態異常が100 mg/kg 体重/日投与群で1例、250 mg/kg/日投与群で3例に観察されたが、統計有意差がみられなかつ

たこと、複合奇形はみられなかったことから検体投与に関連しない変化と考えられた。

(まとめ)

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日以上 の投与群で死亡又は切迫屠殺（500 mg/kg 体重/日投与群で 20 例中 19 例、250 mg/kg 体重/日投与群で 20 例中 2 例に死亡又は切迫屠殺）、子宮及び/または膣の出血がみられた。胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群では胎児のデータは 1 例のみであり、データの得られた最高用量である 250 mg/kg 体重/日及び 100 mg/kg 体重/日において心臓の形態異常（abnormal shape）がそれぞれ 3 例及び 1 例ずつみられた。なお、形態異常（abnormal shape）であり奇形（misshapen）ではないと考えられる。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 100 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 30 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫屠殺（19 例/20 例）</li> <li>・子宮及び/または膣の出血</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・出血兆候（肛門または生殖器からの血性分泌物）、蒼白</li> <li>・大腸及び盲腸の出血性内容物、大腸の液性内容物、固形物による胃の膨満、膀胱の出血</li> <li>・流産</li> <li>・吸収胚の痕跡、異常胎盤</li> </ul>	<p>&lt;胎児 1 例のデータ&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸骨の分節癒合及び非対称、尾椎椎体不完全骨化</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫屠殺（2/20 例）</li> <li>・子宮及び/または膣の出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心臓の形態異常（abnormal shape）（3 例）</li> </ul>
100 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>・心臓の形態異常（abnormal shape）（1 例）</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以下	<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>

### （7）遺伝毒性試験

トリフロキシスルフロンナトリウム塩原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV-79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝培

養細胞を用いた DNA 修復試験、及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 31 に示したとおりである。

トリフロキシスルフロキサト륨塩原体については、*in vivo* 試験を含む全ての試験で陰性であった。トリフロキシスルフロキサト륨塩原体には遺伝毒性はないと考えられた。

表 31 遺伝毒性試験の概要

	試験		対象	処理濃度・投与量	結果	GLP 実施年
原体	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<i>Salmonella typhimurium</i> : 0.08~6.86 µg/plate (+/-S9 Mix) <i>Escherichia coli</i> : 61.73~5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 1997年
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V-79 細胞	148.15~4,000 µg/mL (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 1997年
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	1,000~4,000 µg/mL (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 1998年
		DNA 修復試験	SD系ラット肝培養細胞	0.25~250 µg/mL	陰性	GLP 1998年
	<i>in vivo</i>	小核試験	Tif: MAGf マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	GLP 1997年

注) +/-S9 Mix : 代謝活性化存在下及び非存在下

### (8) その他の毒性試験

トリフロキシスルフロキサト륨塩原体について、マウスを用いた 28 日間経口投与による免疫毒性試験が実施された。

代謝物 (CGA368732 [F]、CGA368733 [I]、CGA382997 [L])、原体混在物 (CGA368732、NOA439935) について、ラットを用いた急性経口投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

#### ① 免疫毒性試験 (マウス) [GLP、2012年]

B6C3F1 マウス (一群雌 10 匹) に 28 日間混餌 (原体 : 0、400、1,250 及び 4,000 ppm) 投与し、脾臓の AFC (抗体産生細胞) アッセイ及び NKC (ナチュラル・キラー細胞) アッセイにより免疫毒性を評価した。その結果、両アッセイとも検体投与による変化は認められなかった。本試験における免疫系の影響に対する無影響量は 4,000 ppm (1,050.5 mg/kg 体重/日) と考えら

れた。

表 32 免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量		400 ppm	1,250 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	AFC アッセイ群	96.2	320.9	1,050.5
	NKC アッセイ群	93.3	327.9	1,082.6
	平均	94.8	324.4	1,066.6

② 代謝物、原体混在物のラットを用いた急性経口投与毒性試験

代謝物（CGA368732 [F]、CGA368733 [I]、CGA382997 [L]）、原体混在物（CGA368732、NOA439935）について、ラットを用いた急性経口投与毒性試験が実施された。

結果の概要は表 33 のとおりである。

表 33 代謝物、原体混在物の急性経口投与毒性試験概要

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)		GLP 実施年	
			雄	雌		
代謝物	CGA368732 [F]	経口 /14 日間 /2,000	Wistar 系ラット (見当付試験：一群雌 2 匹、主試験：一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2002 年
	CGA368733 [I]	経口 /14 日間 /500、2,000	Wistar 系ラット (見当付試験：一群雌 2 匹、主試験：一群雌雄各 5 匹)	500 以上 2,000 未満	500 以上 2,000 未満	GLP 2002 年
	CGA382997 [L]	経口 /14 日間 /500、2,000	Wistar 系ラット (見当付試験：一群雌 2 匹、主試験：一群雌雄各 5 匹)	500 以上 2,000 未満	500 以上 2,000 未満	GLP 2002 年
原体混在物	CGA368732	経口 /14 日間 /2,000	Wistar 系ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2002 年
	NOA439935	経口 /14 日間 /2,000	Wistar 系ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 2000 年



③ 代謝物、原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験

代謝物（CGA368732 [F]、CGA368733 [I]、CGA382997 [L]）、原体混在物（CGA368732、NOA439935）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果の概要は表 34 のとおりである。検査を実施した代謝物及び原体混在物はいずれも復帰突然変異誘発性は有さなかった。

表 34 代謝物、原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験概要

検体種別		対象	処理濃度	結果	GLP 実施年
代謝物	GA368732 [F]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> ( WP2/pKM101 、 WP2 uvrA/pKM101 株)	100～5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 2002 年
	CGA368733 [I]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> WP2/pKM101 、 WP2uvrA/pKM101 株)	100～5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 2002 年
	CGA382997 [L]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> WP2/pKM101 、 WP2uvrA/pKM101 株)	100～5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 2002 年
原体混在物	CGA368732	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> WP2/pKM101 、 WP2uvrA/pKM101 株)	100～5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 2002 年
	NOA439935	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	9.8～5,000 µg/plate (+/-S9 Mix)	陰性	GLP 2001 年

注) +/-S9 Mix : 代謝活性化存在下及び非存在下

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>C ピリジン環及び <sup>14</sup>C ピリミジン環標識トリフロキシスルフロキサトトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたトリフロキシスルフロキサトトリウム塩は、標識位置、投与量、反復投与及び性別に関係なく急速に排泄された（95%以上が 48 時間以内に排泄）。尿中排泄が主要排泄経路であったが、排泄経路に性別による違いが認められ、雄性ラットと比較して雌性ラットで尿中排泄が多くみられた。急速かつ完全に排泄された結果、168 時間後の組織中の残留量は 0.3%以下とごくわずかであった。血中濃度は低用量群で投与後 1 時間以内に最高値に達し、高用量群では雄で投与 1 時間後、雌で 2 時間後に最高値に達した。半減期は低用量群で約 3 時間、高用量群で約 5 時間であった。各種組織及び臓器の残留放射能は血漿、肝臓、腎臓で高かった。親化合物 CGA362622 [A] は尿中の主要化合物であり、糞中では 1%以下とごく少量であった。主要代謝物として、親化合物の脱メチル化体 NOA436666 [D] 及び 5'-ヒドロキシピリミジン体 [B] が検出され、その他 14 種の代謝物が検出された。トリフロキシスルフロキサトトリウム塩のラットにおける共通した生体反応は、酸化的 O-脱メチル化、ピリミジン環のヒドロキシル化及びスルホニル尿素の Smiles 転位であった。

各種毒性試験の結果から、トリフロキシスルフロキサトトリウム塩の反復投与による影響は、明確ではないが肝臓に影響がみられ、その変化として肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死が認められた。また、正色素性貧血も認められた。その他の所見として雌で腎臓の尿細管萎縮の発現頻度増加、雄で精巣重量増加、ライディッヒ細胞過形成が認められた。神経毒性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性及び発がん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 33 に示す。

表 33 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 （最小毒性量） （mg/kg 体重/ 日）
ラット	90 日間 反復経口投与 毒性試験	雄：239 (507) 雌：75.6 (278) 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：小葉中心性肝細胞肥大、TP 増加	EPA (2003) 雄：507 (1,052) 雌：549 (1,128)  APVMA (2002) 雄：66 雌：76
	90 日間 反復経口投与 神経毒性試験	一般毒性 雄：112 (472) 雌：553 (1,128) 雄：体重増加抑制、摂餌量減少 雌：体重増加抑制	EPA (2003) 雄：112 (472) 雌：553 (1,128)  APVMA (2002) 雄：NOEL 記載な

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 （最小毒性量） （mg/kg 体重/ 日）
		神経毒性 雄：967（－） 雌：1,128（－） 雄：－ 雌：－	し 雌：NOEL 記載なし
	24 ヶ月間反復 経口投与毒性/ 発がん性併合 試験	雄：82.6（429） 雌：23.7（99.3） 雄：体重増加抑制、摂餌量減少、精巣重量 （相対）増加、精巣のライディッチ細 胞過形成 雌：腎臓の尿細管萎縮 （発がん性は認められない）	EPA（2003） 雄：82.6（429） 雌：23.7（99.3）  APVMA（2002） 雄：20.2 雌：23.7
	繁殖毒性試験 2 世代	親動物 P 雄：67.8（540.0） P 雌：83.3（655.1） F1 雄：73.6（602.9） F1 雌：83.6（697.7）  児動物 F1 雄：67.8（540.0） F1 雌：83.3（655.1） F2 雄：73.6（602.9） F2 雌：83.6（697.7）  親動物 雄：脾臓重量低下（F1）、胸腺重量低下 （F1）体重増加抑制（P、F1）、摂餌 量減少（P、F1）、肝臓重量（相対） 増加（P、F1）、肝細胞肥大（P、 F1） 雌：脾臓重量低下（F1）、胸腺重量低下 （F1）、肝細胞肥大（P）  児動物 雌雄：脾臓重量低下、胸腺重量低下、生後 21 日低体重、哺育期間中体重増加抑制	EPA（2003） 親動物 雄：78.8（631） 雌：83.5（676） 児動物 雄：78.8（631） 雌：83.5（676）  繁殖毒性 雄：968（－） 雌：1,030（－）  APVMA（2002） 一般毒性：83.4 繁殖毒性：なし （無毒性量の記載 なし）
	催奇形性試験	母動物：30（300） 胎 児：30（300） 母動物：摂餌量減少 胎 児：骨格変異の増加 （催奇形性は認められない）	EPA（2003） 母動物：300 （1,000） 胎 児：300 （1,000） APVMA（2002） 母動物：30

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 （最小毒性量） （mg/kg 体重/ 日）
			胎児：30
マウス	18ヵ月間発がん性試験	雄：121（854） 雌：112（818） 雄：正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少） 雌：体重増加抑制	EPA（2003） 雄：854（－） 雌：112（818）  APVMA（2002） 雄：121 雌：112
ウサギ	催奇形性試験	母動物：100（250） 胎児：50（100） 母動物：死亡又は切迫屠殺、子宮及び/または 膣の出血 胎児：50 mg/kg 体重/日では異常なし、 心臓の形態異常が250 mg/kg 体重/日 で3例、100 mg/kg 体重/日で1例、 500 mg/kg 体重/日では母動物20例 中19例が死亡又は切迫屠殺のため胎 児のデータは1例のみ （催奇形性は認められない）	EPA（2003） 母動物：100 （250） 胎児：50（100）  APVMA（2002） 母動物：100 胎児：250
イヌ	90日間反復経口投与毒性試験	雄：19.8（164） 雌：19.6（167） 雄：肝臓重量（相対）増加、骨髄の骨髄系細胞過形成、前立腺の萎縮、精巣の精子形成減少、肝臓のグリコーゲン蓄積の程度増強 雌：体重増加抑制、正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少）、骨髄の骨髄系細胞過形成、腎臓の尿細管上皮細胞への硝子滴沈着	EPA（2003） 雄：19.8 （164.2） 雌：19.6 （167.3）  APVMA（2002） 雄：19.8 雌：19.6
	52週間反復経口投与毒性試験	雄：51.1（123） 雌：45.3（121） 雄：正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少）、AST増加、Ca減少 雌：正色素性貧血（RBC、Hb、Ht 減少）、Ca減少	EPA（2003） 雄：51.1（123） 雌：45.3（121）  APVMA（2002） 雄：15 雌：14.9

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の19.6 mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験では用量の公比が大きく最小毒性量は164 mg/kg 体重/日であること、より投与期間の長い52週間反復経口投与毒性試験の無毒性量が45.3 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は121

mg/kg 体重/日であることから、イヌの試験での無毒性量は 45.3 mg/kg 体重/日と考えられる。ラットを用いた 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 23.7 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 99.3 mg/kg 体重/日であることから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、安全係数 100 とした。

以上の結果を踏まえ、トリフロキシスルフロンナトリウム塩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	0.23 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
動物種	ラット
期間	24 ヶ月間
投与方法	混餌投与
無毒性量	23.7 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

<参考1> 海外での評価状況

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（年）	評価結果	
米国	US EPA（2003）	RfD	0.237 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：23.7 mg/kg 体重/日 最小毒性量：99.3 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌で腎臓の尿細管萎縮の増加 ラット慢性毒性/発がん性試験 安全係数：100
オーストラリア	APVMA（2002）	ADI	0.2 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：15 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌雄で T-Bil 減少、雄で体重増加抑制、胸腺重量減少、胸腺萎縮、雌で肝臓重量増加 イヌの 52 週間反復経口投与毒性試験 安全係数：100

US EPA(2003) Federal Register /Vol. 68, No. 180

APVMA (2002) Evaluation of the new active TRIFLOXYSULFURON SODIUM in the product ENVOKE HERBICIDE

<別紙1> 代謝物略称

記号	名称 (略称)	化学名*	由来
A	トリフロキシス ルフロンナトリ ウム塩 (CGA362622 )	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジルスルホニル]尿素 ナトリウム塩	(親化合物)
B	—	1-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物
B-gluc	—	1-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素のグルクロニド抱合体 ([B]のグルクロニド抱合体)	動物
D	NOA436666	1-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物
E	—	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素	動物
F	CGA368732	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物 土壌 加水 水中光
G	—	1-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物
H	—	1-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物
H-gluc	—	1-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素のグルクロニド抱合体 ([H]のグルクロニド抱合体)	動物
I	CGA368733	(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]アミン	土壌 加水 水中光

記号	名称 (略称)	化学名*	由来
J	NOA436664	6-メトキシ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イルアミノ]ピリミジン-4-オール	動物 土壌
K	NOA440735	1-(アミノイミノメチル)-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]尿素	動物 土壌 水中光
L	CGA382997	3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-スルホンアミド	動物 土壌 加水 水中光
N	CGA443300	N-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]グアニジン	土壌
O	CGA294409	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素	水中光
P-sulf	—	1-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素の硫酸抱合体 ([O]の水酸化物の硫酸抱合体)	動物
Q	CGA53052	(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)アミン	動物 土壌 加水 水中光
R	—	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン-5-オール	動物
R-gluc	—	2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン-5-オールのグルクロニド抱合体 ([R]のグルクロニド抱合体)	動物
S	NOA436944	グアニジン	動物



## ＜別紙2＞ 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
Ca	カルシウム
Cho	コレステロール
Cl	塩素
C <sub>max</sub>	最大血中濃度
DT <sub>50</sub>	分解半減期
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
GLP	優良試験所規範
Hb	ヘモグロビン量
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
IP	無機リン
K	カリウム
K <sub>f<sup>ads</sup> oc</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 <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
Na	ナトリウム
NZW	New Zealand White
ppm	百万分の1 (Parts per million)
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球容積分布幅

TAR	総投与放射活性
TG	トリグリセライド
T <sub>1/2</sub>	半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度 到達時間
TP	総蛋白