

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 トリアジフラム

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(RS)-N[2-(3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン				
分子式	C ₁₇ H ₂₄ FN ₅ O	分子量	333.4	CAS No.	131475-57-5
構造式					

2. 開発の経緯等

トリアジフラムはトリアジン系除草剤である。作用機序は十分解明されていないが、莖部におけるセルロースの生合成阻害であると考えられている。本邦での初回登録は 1997 年である。

製剤は水和剤、農薬肥料が、適用作物は芝がある。

原体の国内生産量は、3.8t (19 年度*)、4.0t (20 年度)、4.1t (21 年度) であった。

なお、海外での開発・評価事例はない。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性等

トリアジフラムの各種物性を表 1 に示した。

表 1 トリアジフラムの物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶（粒状）、カビ臭	土壌吸着係数	K _{oc} = 970~5700 (25℃)
密度	1.2 g/cm ³ (20℃)	オクタノール/水	logPow = 4.17
融点	103.5℃	分配係数	(20℃、pH7.5~8.6)
沸点	266℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	BCF _{ss} = 3.6 (試験濃度：0.032 mg/L) BCF _{ss} = 2.6 (試験濃度：0.0032 mg/L)
蒸気圧	2.3×10 ⁻⁵ Pa (25℃)	水溶解度	7.14 mg/L (20℃、pH7.1~9.1)

II. 試験結果概要

トリアジフラムの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物／分解物等略称及び検査値等略称を別紙1及び2に示した。

1. 動物体内運命試験

F344系ラット（一群雌雄各5匹）を用い、[トリアジン環-¹⁴C]標識トリアジフラム（以下「トリアジン環標識体」という。）を20 mg/kg（以下「低用量」という）又は200 mg/kg（以下「高用量」という）で単回経口投与、低用量で14日間反復経口投与及び2 mg/kgで単回静脈内投与を行った動物体内運命試験が実施された。

(1) ラットにおける吸収

①血中濃度推移

血中放射能濃度は表2のとおりである。

静脈内投与の場合は、血液及び血漿中濃度ともに5分後に最高値に達した後、急激に低下し、48時間後には定量限界値付近となった。

単回経口投与では投与放射能は速やかに吸収され、血液中濃度は、低用量では投与後1時間に最高血中濃度（Cmax）に達し、その後速やかに低下した。高用量では、投与後1時間（雌）～2時間（雄）でCmaxに到達し、投与12時間後に再び上昇する二峰性を示した。投与168時間後には、低用量及び高用量ともに検出限界付近まで低下した。

14日間反復投与により蓄積傾向は認められなかった。

表2 血中放射能濃度

			薬物投与方法			
			20 mg/kg 単回経口	200 mg/kg 単回経口	20 mg/kg 反復経口	2 mg/kg 静脈内
血液中濃度 推移	雄	Cmax (µg/g)	2.88	18.2	2.82	1.51
		Tmax (hr)	1.0	2.0	0.5	0.083
		AUC ₁₆₈ (µg・hr/g)	18.2	320.5	22.2	4.0
		t _{1/2} (hr)	11.2	—	13.1	13.4
	雌	Cmax (µg/g)	3.47	20.1	/	1.99
		Tmax (hr)	1.0	1.0		0.083
		AUC ₁₆₈ (µg・hr/g)	28.4	427.9		4.5
		t _{1/2} (hr)	12.9	27.0		12.0

—：計算できなかった

②吸収

排泄試験〔(4)；6頁〕において、胆汁中、尿中排泄率（ケージ洗液を含む）及び体内残留を合計した吸収率は各投与群とも高く、84.7～99.2% TARであった。

(2) ラットにおける臓器・組織への分布

投与 1 時間後、3 時間後及び 120 時間後の臓器、組織における分布は表 3 のとおりである。

低用量投与では、投与後 30 分で大部分の臓器・組織内に放射能が検出された。初期の放射能濃度は、消化管(内容物を含む)で最も高く、次いで肝臓に高濃度で認められた。その他、腎臓などが比較的高い濃度であったが、これら以外のほとんどの組織では血漿中濃度の半分以下と低かった。臓器・組織内濃度は血漿中濃度とほぼ同速度で減衰し、投与 120 時間後においては肝臓、腎臓等にわずかな残存が認められた以外は、多くの組織において検出限界以下まで低下した。200 mg/kg 投与においては、投与後初期の分布濃度が低用量投与時の 5-10 倍となった。低用量投与時と同様に肝臓、腎臓、消化管に最も高く分布し、その他では脂肪、副腎、^{すい}膵臓、^{すいせん}甲状腺で血漿中濃度を上回ったが、その後減衰した。反復投与においては、120 時間後の分布濃度が単回投与時の値をわずかに上回ったが、その他の分布傾向は単回投与時とほぼ同様であった。また、低用量で非標識体を 14 日間反復投与した後標識体を単回投与した場合、及び 2 mg/kg 体重を静脈内投与した場合も、単回投与と同様の分布傾向を示した。

表 3 ラットにおける臓器・組織中分布(トリアジフラム換算濃度 µg/g)

投与後時間		1 時間		3 時間		120 時間	
低用量	雄	血液(2.94) 肝臓(27.5) 消化管(177)	血漿(4.73) 腎臓(6.67)	血液(0.98) 肝臓(8.82) 消化管(235)	血漿(1.49) 腎臓(2.26)	血液(0.02) 肝臓(0.14) 消化管(0.06)	血漿(0.01) 腎臓(0.04)
	雌	血液(3.85) 肝臓(28.6) 消化管(200)	血漿(6.20) 腎臓(7.51)	血液(1.16) 肝臓(9.18) 消化管(226)	血漿(1.87) 腎臓(2.31)	血液(0.03) 肝臓(0.17) 消化管(0.22)	血漿(0.01) 腎臓(0.05)
投与後時間		1 時間		12 時間		120 時間	
高用量	雄	血液(22.3) 肝臓(132) 消化管(1,770)	血漿(25.8) 腎臓(44.6)	血液(6.4) 肝臓(42.5) 消化管(1,270)	血漿(9.1) 腎臓(12.4)	血液(0.3) 肝臓(2.0) 消化管(1.3)	血漿(0.1) 腎臓(0.4)
	雌	血液(19.7) 肝臓(105) 消化管(2190)	血漿(22.8) 腎臓(38.0)	血液(8.9) 肝臓(57.8) 消化管(1,450)	血漿(13.2) 腎臓(15.7)	血液(0.4) 肝臓(1.9) 消化管(2.0)	血漿(0.1) 腎臓(0.4)

(3) ラットにおける代謝試験

F344 系ラット(一群雌雄各 5 匹)にトリアジン環標識体を単回経口投与(低容量及び高用量)、反復経口投与(低用量)及び静脈内投与し、尿中、^{ふん}糞中、胆汁、血漿、肝臓における代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿中及び糞中からは 10 種類の代謝物が検出された。尿中及び糞中における主要な代謝物は表 4 のとおりである。主要な代謝物はカルボン酸体の B であった。代謝物として、未変化のトリアジフラムは糞中ではわずかに認められたが、尿中では検出されなかった。尿、糞中代謝物とも、性差、用量差は認められなかった。非標識体の反復投与による変化も認められなかった。また、静脈内投与においても経口投与と同様の代謝物組成であった。

胆汁中の主要代謝物は、3 種類の未同定代謝物 UK6 (12.2~20.3%)、UK7、UK8 (UK7+UK8:22.1~31.6%) であった。胆汁中代謝物に性差、用量差は認められなかった。代謝物

UK6、UK7、UK8は糞中に認められなかったため、消化管内での腸内細菌による加水分解を受け、代謝物B及びUK3として糞中に排泄されることが示唆された。

血漿中の主要代謝物は、カルボン酸体Bであった。未変化のトリアジフラムはいずれの群においてもわずかであり、吸収されたトリアジフラムは肝臓で急速に代謝された後、全身循環系に移行することが示唆された。雌においては、エタンジオール体と未同定代謝物(F+UK1)の消失が速やかであった。用量差は認められなかった。また、反復投与による顕著な変化も認められなかった。

肝臓中の代謝物は血漿と同様にカルボン酸体Bが主成分であった。未変化のトリアジフラムは高用量投与群の投与2時間後に認められた11.1%が最高値であった。血漿中濃度を併せ考慮すると、吸収されたトリアジフラムは肝臓で急速に代謝されたのち全身循環系に移行するものと考えられた。性差、用量差は認められなかった。また、反復投与による顕著な変化も認められなかった。

表4 尿及び糞中の代謝物の種類と投与量に対する割合（%）

代謝物	投与量	20 mg/kg		200 mg/kg		20 mg/kg		2 mg/kg	
	投与方法	単回経口投与		単回経口投与		単回経口投与 (非標識体 14 日 間反復経口投与 後)		静脈内投与	
	時間	0～48 時間							
	雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[A] トリアジフラム	尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	糞	2.1	2.8	4.4	6.2	1.9	2.0	1.0	1.4
	合計	2.1	2.8	4.4	6.2	1.9	2.0	1.0	1.4
[B] カルボン酸体	尿	7.7	9.7	8.1	13.2	9.2	13.2	7.8	11.1
	糞	34.8	31.1	32.5	26.2	32.9	29.3	27.6	25.4
	合計	42.5	40.8	40.6	39.4	42.1	42.5	35.5	36.5
[C]+[D] ジアルコール体+アル コール・カルボン酸体	尿	3.7	4.3	2.2	3.8	4.6	7.7	7.3	8.5
	糞	8.2	7.0	4.6	4.0	8.5	6.6	10.4	8.1
	合計	11.9	11.3	6.8	7.8	13.1	14.3	17.7	16.6
[E] イプロパノール体	尿	0.5	1.1	0.6	1.5	0.6	1.3	1.0	1.8
	糞	1.0	1.3	0.9	1.1	0.8	0.8	0.7	1.2
	合計	1.5	2.4	1.5	2.6	1.4	2.1	1.7	3.0
[F]+[UK1] エタンジオール体+ 未同定代謝物 1	尿	7.5	10.5	10.5	12.0	10.0	10.0	10.7	10.4
	糞	0.8	0.9	1.2	1.5	2.2	0.7	0.7	0.8
	合計	8.3	11.4	11.7	13.5	12.2	10.7	11.4	11.2
[UK2] 未同定代謝物 2	尿	1.3	1.3	1.7	1.7	1.6	1.7	2.1	1.6
	糞	2.3	2.7	1.9	2.1	2.5	2.7	2.6	3.1
	合計	3.6	4	3.6	3.8	4.1	4.4	4.7	4.7
[UK3] 未同定代謝物 3	尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	糞	3.2	4.0	4.0	5.0	5.2	3.9	3.8	5.4
	合計	3.2	4.0	4.0	5.0	5.2	3.9	3.8	5.4
[UK4] 未同定代謝物 4	尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	糞	3.2	2.8	3.3	3.1	3.1	2.6	2.2	2.0
	合計	3.2	2.8	3.3	3.1	3.1	2.6	2.2	2.0
[UK5] 未同定代謝物 5	尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	糞	1.0	0.9	1.7	1.7	1.7	4.3	1.6	0.5
	合計	1.0	0.9	1.7	1.7	1.7	4.3	1.6	0.5
その他	尿	0.2	0.8	0.3	0.4	0.2	0.3	0.5	0.4
	糞	1.0	1.3	1.2	1.4	1.3	1.8	1.1	1.4
	合計	1.2	2.1	1.5	1.7	1.5	2.1	1.6	1.8
非抽出物	尿	—	—	—	—	—	—	—	—
	糞	12.6	10.3	9.7	7.4	13.4	11.2	11.0	10
	合計	12.6	10.3	9.7	7.4	13.4	11.2	11.0	10

一) 測定せず、ND) 未検出

(4) ラットにおける排泄**①尿中及び糞中排泄**

F344系ラット(一群雌雄各5匹)にトリアジン環標識体を単回投与(低用量及び高用量)、非標識体を14日間反復経口投与(低用量)後にトリアジン環標識体を単回投与及びトリアジン環標識体を2 mg/kgで単回静脈内投与を行い、排泄試験が実施された。各投与群の尿中及び糞中排泄率は表5のとおりである。

単回経口投与では尿中に投与放射能の21.6~35.2% TAR、糞中に64.9~80.3% TARが排泄され、糞中への排泄が主であった。排泄は速やかであり、72時間で95% TAR以上が排泄された。各群とも雌における尿中排泄率が雄を上回っており、排泄比率に性差が認められた。

静脈内投与においても経口投与と同様に糞中排泄が主であったことから、主要排泄経路として胆汁中排泄の重要性が示唆された。

また、非標識化合物の反復投与による排泄パターンの変化も認められなかった。

表5 尿中及び糞中排泄率

試験群	低用量(20 mg/kg) 単回経口投与		高用量 (200mg/kg) 単回経口投与		低用量 (20 mg/kg) 単回経口投与 (非標識体14日間 反復経口投与後)		2 mg/kg 静脈内投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
雌雄								
120 hr までの回収率								
尿	21.6	28.5	27.3	35.2	24.5	33.7	30.3	35.1
ケージ洗浄液	0.3	0.4	0.5	0.3	0.4	0.2	0.5	0.3
糞	73.9	69.6	68.8	65.3	80.3	73.5	69.5	64.9
カーカス	0.1	0.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2
合計	95.9	98.6	96.9	101.1	105.3	107.6	100.5	100.5

②胆汁排泄

F344系ラット(一群雌雄各5匹)に胆管カニューレを挿入し、トリアジン環標識体を低用量、又は高用量で単回経口投与した胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁中には、66.5~83.2% TAR、尿中には15.6~17.8% TAR(ケージ洗浄液等を含む)、糞中には2.5~13.3% TARが排泄され、胆汁中への排泄が主要な排出経路であった。

2. 環境中運命試験

トリアジン環標識体を用い、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表6のとおりである。

各種環境中運命試験において、トリアジフラムの好气的条件下での土壌中半減期は約80日であった。CO₂の生成はほとんどなく、分解物の多くは非抽出性残留物として残留していた。加水分解に対しては安定だが、光照射下では、半減期約12日(東京春季太陽光換算)で比較的容易に分解した。

表6 トリアジフラムの環境中運命試験の概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壌中運命試験	火山灰軽埴土 (芝地土壌、茨城県牛久市)	トリアジン環標識体使用	DT ₅₀ : 約 80 日	B : 8.9%TAR(186 日後) G : 2.7%TAR(186 日後)
加水分解試験	50.0±0.1℃ 5 日間	pH4	> 1 年 (25℃)	—
		pH7	> 1 年 (25℃)	
		pH9	> 1 年 (25℃)	
水中光分解試験	光強度 830 W/m ² 波長 300~830nm	精製水 (20℃、 168hr 照射)	146 時間	—
		0.3%アセトン水 (20℃、 8hr 照射)	6.6 時間	
		河川水 (鶴見川支流で採取、20℃、pH8.1、 6hr 照射)	3.8 時間	
水中光分解運命試験	光強度 32.13 W/m ² 波長 300~400nm	滅菌自然水 (米国・ハワイ州) pH7.1、25℃	12.0 日 ²⁾	N : 24.2 %TAR (1 日後) M : 23.5 %TAR (10 日後) L : 10.7 %TAR (10 日後)
		トリアジン環標識体使用 滅菌蒸留水 pH6.6、25℃	12.0 日 ²⁾	N : 28.5 %TAR (10 日後) M : 19.9 %TAR (10 日後)

1) CO₂ を除く。

2) 東京春季太陽光換算値

3. 土壌残留試験

火山灰軽埴土^{しよく}及び洪積砂壤土を用いたトリアジフラムの土壌残留性試験が実施された。分析はトリアジフラム及び土壌運命試験における主要代謝分解物であるカルボン酸体[B]について行われた。推定半減期は表7のとおりである。

表7 トリアジフラムの土壌残留性

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	
圃場試験 畑地条件	火山灰軽埴土	トリアジフラム	13 日
		トリアジフラム及び代謝物 (B)	100 日
	洪積砂壤土	トリアジフラム	6 日
		トリアジフラム及び代謝物 (B)	6 日

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

トリアジフラムの原体について、ICR マウス及び Wistar ラットを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果は、表 8 のとおりである。

表 8 トリアジフラムの一般薬理試験結果の概要

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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス (一群雄 3 匹)	経口	500 (1,500)	自発運動量の減少、腹ばい、 よろめき歩行、眼瞼裂の狭小。 <small>がんげん</small>
	睡眠延長作用	ICR マウス (一群雄 8 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃)	ICR マウス (一群雄 10 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
	正常体温	Wistar ラット (一群雄 6 匹)		1,500 (5,000)	軽度な体温低下作用
循環器系	血圧、 心拍数 (無麻酔)	Wistar ラット (一群雄 6 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
自律 神経系	瞳孔径 <small>どうこう</small>	Wistar ラット (一群雄 6 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス (一群雄 8 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス (一群雄 8 匹)		5,000 (—)	検体投与による影響なし
血液	血液凝固(PT 及 び APTT)	Wistar ラット (一群雄 6 匹)	5,000 (—)	検体投与による影響なし	

(2) 急性毒性試験

トリアジフラム（原体、代謝物、製剤）について、ICR マウス及び SD 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。本試験の結果は、表 9 のとおりである。

表 9 トリアジフラムの急性毒性試験結果の概要

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/m ³)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/5,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 5,000	> 5,000
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	> 5,000	> 5,000
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2,000	> 2,000
	吸入(ダスト)/14 日間 /3,080mg/m ³	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 3,080 mg/m ³	> 3,080 mg/m ³
代謝物 B	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	> 5,000	> 5,000
製剤 (30% フロアブル)	経口/14 日間/ 雄 : 3,900-18,500 雌 : 3,000-14,200	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	9,165	5,977
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	> 5,000	> 5,000
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2,000	> 2,000

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トリアジフラム(原体,製剤)について、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びに Dunkin/Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 10 のとおりである。

眼刺激性は、製剤では認められなかったものの、原体では軽度の刺激性が認められた。

皮膚刺激性及び皮膚感作性は、原体及び製剤のいずれにも認められなかった。

表 10 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性試験の概要

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
原体	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (洗眼群：雄 1 匹 非洗眼群：雄 6 匹)	点眼/73mg	軽度の刺激性
	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雄 6 匹)	貼付 ^{ちようふ} 4hr/0.5 g	刺激性なし
	皮膚感作性	Dunkin/Hartley モルモット (検体群：雄 20 匹 対照群：雄 10 匹)	Maximization 法 感作：皮内 1%液 注射、 局所 60%液 貼付 惹起 ^{じやつき} ：30%、60%液 貼付	感作性なし
製剤 (30% フロア ブル)	眼刺激性	日本白色種ウサギ (洗眼群：雌 3 匹 非洗眼群：雄 6 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性なし
	皮膚刺激性	日本白色種ウサギ (一群雌 6 匹)	貼付/0.5 mL	刺激性なし
	皮膚感作性	Dunkin/Hartley モルモット (検体群：雌 20 匹 対照群：雌 10 匹)	Buehler 法 感作：原液 0.2ml 貼付 惹起：原液 0.2ml 貼付	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

トリアジフラム原体について、ラットを用いた亜急性反復経口投与毒性試験及び反復投与神経毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験及び 31 日間回復試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌^じ (原体：0、12.5、125、1,250 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間反復投与毒性試験が実施された。なお、対照群及び 5,000ppm 投与群については、投与終了後、31 日間回復期間が設けられた。各投与群において認められた毒性所見は表 12 のとおりである。

表 11 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		12.5	125	1,250	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.887	8.76	90.7	350
	雌	0.981	9.79	97.3	376

5,000 ppm 群の雌では、20%に脱毛が認められ、回復期間にも継続して認められた。雌雄で、体重増加抑制が認められ、雄では回復期間にも継続して認められた。雄で投与開始後 2 週間、雌ではほぼ全投与期間を通して、摂餌量の低値が認められたが、雌雄ともに回復期間には認められなかった。雄では投与開始後 2 週間、雌では投与開始後 1~3 週に、飲水量の低値が認められたが、

雌雄ともに回復期間には認められなかった。

血液生化学的検査において、雌雄で、血清 CHOL、PL、TP、ALB 及び GLOB の増加が認められたが、これらは回復期間終了時には認められなかった。血液学的検査において、雌雄で、Hb 及び MCV の減少、雌ではそれに加えて MCH の減少が認められたが、MCH の減少以外は回復期間終了時には認められなかった。雄で、尿中の顆粒円柱の増加（4/10 匹）が認められたが、回復期間終了時には認められなかった。投与期間終了時に 1250 及び 5,000ppm 投与群の雄で ALP の低値が認められたが、毒性学的に意義のある方向への変動ではないと考えられた。また、125 及び 1,250ppm 群の雄でグルコースの有意な高値が認められたが、用量相関性がないことから、検体の影響ではないと考えられた。回復期間終了時に 5,000ppm 群の雌でカリウムの有意な低値が認められたが、軽微な変動であることや投与期間終了時にはみられないことから、検体の影響ではないと考えられた。回復期間終了後に 5,000ppm 群の雌で下垂体の絶対重量及び相対重量（対体重比、対脳重量比）の増加が認められたが、投与期間終了後の増加はなく、病理組織学的所見を伴っていないことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。剖検において、雌雄で、肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量及び相対重量（対体重比、対脳重量比）の増加が認められたが、回復期間終了時には雌の肝臓の絶対重量と対体重比相対重量の増加以外は認められなかった。病理組織学的検査において、雄で軽度の肝細胞空胞化（脂肪化）が認められたが、回復期間終了時には認められなかった。また 5,000ppm 群の雄で腎尿細管の硝子円柱が認められた。

本試験における無毒性量は、1,250 ppm 投与群で、血液学的検査において、雌雄ともに CHOL の増加及び雄で PL の増加が認められたこと、また、剖検において、雌雄で、肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量及び相対重量（対体重比、対脳重量比）の増加が認められたことから、雌雄ともに 125 ppm（雄 8.76 mg/kg 体重/日、雌 9.79 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 12 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低値、摂餌量、飲水量の低値 ・Hb、MCV の低値 ・血清 CHOL、PL、TP、ALB、GLOB の高値 ・尿顆粒円柱 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相対重量（対体重比、対脳重量比）の高値 ・肝細胞空胞化（脂肪化）、腎硝子円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・脱毛 ・体重低値、摂餌量、飲水量の低値 ・Hb、MCV、MCH の低値 ・血清 CHOL、PL、TP、ALB、GLOB の高値 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相対重量（対体重比、対脳重量比）の高値
1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 CHOL、PL の高値 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相対重量（対体重比、対脳重量比）の高値 	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 CHOL の高値 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相対重量（対体重比、対脳重量比）の高値
125 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし
12.5 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

② 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）

Fischer系SPFラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000及び5,000ppm：平均検体摂取量は表13参照）投与による90日間反復投与神経毒性試験が実施された。

表14のとおり、いずれの投与群においても、毒性所見は認められなかった。

表13 ラット90日間反復経口投与毒性試験の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.8	60.5	306
	雌	13.8	69.4	348

1,000ppm群の雄で、投与7週及び11週に体重増加が認められたが、用量相関性がないことから、検体投与とは関係ない偶発的変化であると考えられた。

投与開始前、投与開始後2、4、8、13週に、ケージ内外で観察及び機能検査を実施した。5,000ppm群の雄では、瞳孔径の減少が認められたが、軽度であること、投与開始前の検査でも散見されたこと、正常な動物でもしばしば認められることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。200ppm群では、雄で投与4週に立ち上がりが増加し、雌で投与8週に活動性が減少したが、いずれも用量相関性が見られないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

自発運動量の測定において、200ppm群の雌で投与13週に、測定開始から10分間に増加が認められたが、検体投与とは関係ない偶発的変化であると考えられた。

本試験においては、いずれの投与群においても投与の影響は認められなかったことから、神経毒性における無毒性量は、雌雄ともに最高用量の5,000ppm（雄306mg/kg体重/日、雌348mg/kg体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。

表14 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
5,000ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし
1,000ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし
200ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

(5) 生殖発生毒性試験

トリアジフラム原体について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 催奇形性試験（ラット）

SDラット（一群雌30匹）に妊娠6～15日の10日間、毎日一回強制経口（原体：0、300、1,000及び2,500mg/kg体重/日）投与する催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表15のとおりである。

母動物では、300mg/kg体重/日投与群で、投与期間中の摂餌量は減少したが、継続した変化ではなく、体重増加にも影響が現れなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

生存胎児では、2,500mg/kg体重/日投与群で、体重のわずかな低値が認められた。骨格変異として椎弓の骨化遅延、胸骨分節の未骨化及び第14痕跡肋骨^{こんせきろつこつ}の発現率の増加傾向が認められたが、骨化遅延および未骨化はいずれも胎児の発育抑制に起因したのと考えられ、また痕跡肋骨に関

しては背景データの範囲内であったため、偶発的なものであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験においては、母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、一般状態の変化（排便の減少、肛門、生殖器周囲の汚れ、脱毛）、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、胎児で、2,500 mg/kg 体重/日投与群において、椎弓の骨化遅延及び胸骨分節の未骨化の発現率増加が認められた。したがって、本試験における無毒性量は、母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児で 1,000mg/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 15 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
2,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 匹死亡 ・ 一般状態の変化（排便の減少、肛門生殖器周囲の汚れ、脱毛） ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低値
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般状態の変化（排便の減少、肛門生殖器周囲の汚れ、脱毛） ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
300 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

② 催奇形性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）に妊娠 6 日～18 日の 13 日間、毎日一回強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与する催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

500 mg/kg 体重/日投与群で、骨格変異として舌弓屈曲を有する胎児数の増加がみられたが、異常胎児を有する腹数及び発現率には増加が認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で、1 匹が死亡し、体重の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたこと、また、胎児に対する投与の影響は認められなかったことから、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 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 16 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"> ・ 1 匹死亡 ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
100 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
20 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

(6) 遺伝毒性試験

トリアジフラムの原体及び動物・土壌代謝物であるカルボン酸体 B について、細菌を用いた復帰突然変異試験、枯草菌を用いた DNA 修復試験が行われ、原体については、さらにチャイニーズハ

ムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常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。本試験の結果は表 17 のとおりである。

トリアジフラム原体の復帰突然変異試験、DNA 修復試験は陰性であった。一方、*in vitro* 染色体異常試験では、細胞毒性が強く現れる用量において、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常が増加した。

しかし、染色体異常を指標とする *in vivo* 小核試験では全投与群で陰性であったことから、生体において問題のある遺伝毒性はないものと考えられた。

カルボン酸体 B は、復帰突然変異試験、DNA 修復試験で陰性であった。

表 17 トリアジフラムの遺伝毒性試験の概要

検体種類	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果	
原体	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537、TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	312.5～5,000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性	
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞(CHO-K1)	0.5～5,000 µg/mL (+ S9-Mix) 7～100 µg/mL (+ S9-Mix) 4～50 µg/mL (- S9-Mix)	陽性	
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ICR マウス(雌雄 各 5 匹)	1,250～5,000 mg/kg 体重 ×1 回(腹腔内投与)	陰性	
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M-45、H-17)	20～5,000 µg/disk (+/-S9-Mix)	陰性	
カルボン酸体	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、 TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	312.5～5,000µg/plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M-45、H-17)	10～5,000 µg/disk (+/-S9-Mix)	陰性	

S9-Mix：ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

Ⅲ. 総合評価

¹⁴Cで標識したトリアジフラム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アジフラムは速やかに吸収された。吸収率は、84.7%～99.2%TARと算出された。血液中濃度は単回経口投与の低用量では投与後1時間でCmaxに達し、その後減衰した。高用量では投与後1時間でCmaxに達し、投与12時間後に再び上昇する二峰性を示した。投与168時間後には、ともに検出限界付近まで低下し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

組織への分布は、低用量、高用量とも肝臓、腎臓に高く分布したが、その他の組織では低く、組織内濃度は血漿中濃度とほぼ同様の速度で減衰し、体内への残留傾向は認められなかった。

代謝物は主に胆汁を経由して糞中に、一部が尿中に排泄された。血漿中の未変化のトリアジフラムは低用量、高用量とも、また、反復投与された群の雌雄を問わず5%未満とわずかであった。このことから、吸収されたトリアジフラムは肝臓で速やかに代謝されたのち、胆汁中に排泄及び全身循環系に移行するものと考えられた。

尿、糞を合わせた総排泄率は95%以上であった。排泄は速やかで、尿では48時間、糞では72時間でほぼ完結した。胆汁中への排泄は66.5%以上であり主要な排泄経路であった。静脈内投与、非標識体の反復投与の場合も同様で、単回経口投与の差はほとんど認められなかった。

これらの体内動態に顕著な性差、用量差は認められなかった。反復投与による蓄積性及び非標識化合物の前投与による変化も認められなかった。

各種毒性試験結果から、トリアジフラム投与における影響は、主に肝臓(重量増加および肝細胞空胞化)及び甲状腺/上皮小体(重量増加)に認められた。神経毒性及び催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性については、*in vitro* 染色体異常試験で細胞毒性が強く現れる用量で陽性であったが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では全投与群で陰性であり、復帰突然変異試験においても、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であったため、トリアジフラムには遺伝毒性はないものと考えられた。

各種試験結果から、暴露評価対象物質をトリアジフラム(親化合物のみ)と設定した。

各毒性試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表18に示す。

表18 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) 最小毒性量で認められた所見	国内外での 評価
ラット	90日間 反復経口投与 毒性試験	雄 : 8.76 (90.7) 雌 : 9.79 (97.3) 雄 : ・血清 CHOL、PL の増加 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相 対重量 (対体重比, 対脳重量比) の増 加 雌 : ・血清 CHOL の増加 ・肝臓と甲状腺/上皮小体の絶対重量、相 対重量 (対体重比, 対脳重量比) の増 加	なし
ラット	90日間 反復経口投与 神経毒性試験	雄 : 306 (-) 雌 : 348 (-) 神経毒性なし	なし
ラット	催奇形性試験	母動物 : 300 (1,000) 胎児 : 1,000 (2,500) 母動物 : ・一般状態の変化 (排便の減少、肛門生 殖器周囲の汚れ、脱毛) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 胎児 : ・体重低値 催奇形性なし	なし
ウサギ	催奇形性試験	母動物 : 100(500) 胎児 : 500 (-) 母動物 : ・死亡 ・体重減少、体重増加抑制 ・摂餌量減少 催奇形性なし	なし

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験の雄における8.76 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、トリアジフラムに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.0087 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌経口
無毒性量	8.76 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000
	種間差 10、個人差 10、データ不足 10(慢性毒性・発がん性試験、繁殖毒性試験及び非げっ歯類の毒性試験が実施されていない)

なお、海外において評価は行われていない。

＜別紙1＞ 代謝物/分解物等略称

記号	名称	化学名
A	トリアジフラム	(RS)-N[2-(3,5-ジメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
B	カルボン酸体	(RS)-N[2-(3-カルボキシ-5-メチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
C	ジアルコール体	(RS)-N[2-(3,5-ジヒドロキシメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
D	アルコール・カルボン酸体	(RS)-N[2-(3-カルボキシ-5-ヒドロキシメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
E	イソプロパノール体	(RS)-N(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
F	エタンジオール体	(RS)-N(1,2-ジヒドロキシエチル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
G	脱プロパノール体	6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
H	グルクロン酸抱合体(推定)	
L	(HPLC 保持時間 19.7 分の水中光分解生成物)	(RS)-N[2-(3,5-ジメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
M	(HPLC 保持時間 20.8 分の水中光分解生成物)	(RS)-N[2-(3,5-ジメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
N	(HPLC 保持時間 22 分の水中光分解生成物)	(RS)-N[2-(3,5-ジメチルフエノキシ)-1-メチルエチル]-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

<別紙2> 検査値等略称

略 称	名 称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALB	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
BASO	好塩基球
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
CA	カルシウム
CHOL	コレステロール
CL	塩素
Cmax	最高血中濃度
CPK	クレアチニンキナーゼ
CREAT	クレアチニン
DT ₅₀	土壌中半減期
EOS	好酸球
gGT	ガンマグルトミルトランスぺプチダーゼ
GLOB	総グロブリン
GLP	Good Laboratory Practice
GLUC	グルコース
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
<i>In vivo</i>	生体内
<i>In vitro</i>	生体外
K	カリウム
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 ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
logPow	オクタノール/水分配係数
LUC	非染色性巨大細胞
LYMP	リンパ球
NZW	ニュージーランドホワイト
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
METH	メトヘモグロビン
MONO	単球
NA	ナトリウム
NEUT	好中球
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PO4	リン

略 称	名 称
ppm	parts per million
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球数
SD	Sprague-Dawley
T _{1/2}	半減期
TBIL	総ビリルビン
Tmax	最高血中濃度に達する時間
TP	総タンパク質
UREA	尿素
WBC	総白血球数