

# 農薬評価書

# トリフルメゾピリム

2017年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	18
2. 植物体内運命試験.....	20
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	24
(2) 好氣的土壌中運命試験①.....	26
(3) 好氣的土壌中運命試験②.....	28
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	30
(5) 土壌吸着試験①.....	31
(6) 土壌吸着試験②.....	31
4. 水中運命試験.....	32
(1) 加水分解試験.....	32
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	32
5. 土壌残留試験.....	32
6. 作物等残留試験.....	33
(1) 作物残留試験.....	33
(2) 畜産物残留試験.....	33
(3) 推定摂取量.....	33
7. 一般薬理試験.....	34
8. 急性毒性試験.....	35

(1) 急性毒性試験	35
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	37
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	38
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	39
(4) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	39
(5) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	40
(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	40
(7) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	41
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	42
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	42
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	46
(1) 1世代繁殖試験 (ラット)	46
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	47
(3) 発生毒性試験 (ラット)	49
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	49
13. 遺伝毒性試験	50
14. その他の試験	52
(1) 肝臓における発がんメカニズム試験 (マウス)	52
(2) ヒト及びマウスの肺ミクロソームにおける <i>in vitro</i> 比較代謝試験	53
(3) 肺におけるメカニズム試験 (マウス)	54
(4) ドーパミン受容体結合試験	54
(5) 子宮肥大 (卵巣除去ラット) 及びプロラクチン測定試験	54
(6) <i>In vitro</i> テストステロン及びエストロゲン受容体結合アッセイ	55
(7) 子宮における発がんメカニズム試験 (ラット)	55
(8) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	57
III. 食品健康影響評価	58
・別紙1: 代謝物/分解物略称	64
・別紙2: 検査値等略称	66
・別紙3: 作物残留試験成績	68
・別紙4: 畜産物残留試験成績	72
・参照	75

### <審議の経緯>

2016年	8月	18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲）
2017年	2月	13日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0213 第2号）
2017年	2月	15日	関係書類の接受（参照 1～66）
2017年	2月	21日	第639回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年	5月	10日	第64回農薬専門調査会評価第三部会
2017年	6月	21日	第65回農薬専門調査会評価第三部会
2017年	8月	2日	第151回農薬専門調査会幹事会
2017年	8月	22日	第662回食品安全委員会（報告）
2017年	8月	23日	から9月21日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	9月	27日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年	10月	3日	第668回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

#### ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

#### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子



小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

**<第64回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>**

玉井郁巳 山手丈至

**<第65回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>**

玉井郁巳 山手丈至

**<第151回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀 永田 清 松本清司  
上路雅子

## 要 約

メソイオン系殺虫剤である「トリフルメゾピリム」(CAS No. 1263133-33-0)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稲)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、繁殖毒性(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリフルメゾピリム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び肝臓(重量増加、T.Chol 増加等)に認められた。催奇形性、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。雌のラットにおいて、血中プロラクチン濃度の低下が認められた。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において雌で子宮の扁平上皮癌、マウスを用いた18か月間発がん性試験において雄で肝細胞腺腫の発生頻度がそれぞれ増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において繁殖能に対する影響は認められなかったが、より高用量で実施された1世代繁殖試験において着床数及び産児数の減少並びに雌雄F<sub>1</sub>動物の生殖機能発達の遅延傾向が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリフルメゾピリム(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.23 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.032 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、トリフルメゾピリムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験の100 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：トリフルメゾピリム

英名：triflumezopyrim (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)-2*H*ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-1-イウム-3-イド

英名：3,4-dihydro-2,4-dioxo-1-(pyrimidin-5-ylmethyl)-3-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*m*-tolyl)-2*H*pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-1-ium-3-ide

#### CAS (No. 1263133-33-0)

和名：2,4-ジオキソ-1-(5-ピリミジニルメチル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2*H*ピリド[1,2-*a*]ピリミジニウム塩

英名：2,4-dioxo-1-(5-pyrimidinylmethyl)-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2*H*pyrido[1,2-*a*]pyrimidinium inner salt

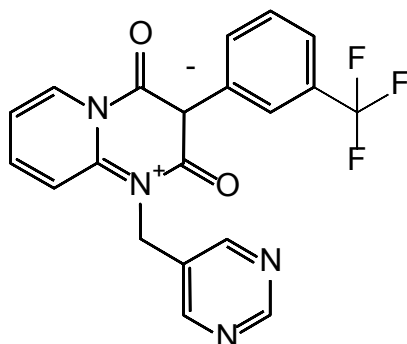
### 4. 分子式

$C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$

### 5. 分子量

398.34

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

トリフルメゾピリムは、米国デュポン社により開発された新規の構造を有するメソイオン系殺虫剤であり、ニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合し、神経伝達を遮断することにより殺虫効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）がなされている。海外での登録はなされていない。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、トリフルメゾピリムのピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム」という。）、縮合ピリミジン環の 3 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム」という。）及びメチレン部位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[met- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からトリフルメゾピリムの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（雌雄各 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム、[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム若しくは [met- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリムを 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、又は SD ラット（雌 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリムを低用量で 14 日間反復経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

単回投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においてもトリフルメゾピリムは比較的速やかに吸収及び分布し、消失は二相性を示した。顕著な性差は認められなかった。

反復投与群においては血漿中の  $T_{\text{max}}$  は最終投与後 0.5 時間、 $C_{\text{max}}$  は 3.20  $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$  は 48 時間と算出され、単回投与と同様の濃度推移を示した。（参照 2、3、4）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[pyr- $^{14}\text{C}$ ] トリフルメゾピリム				[fpm- $^{14}\text{C}$ ] トリフルメゾピリム				[met- $^{14}\text{C}$ ] トリフルメゾピリム			
	10		200		10		200		10		200	
投与量 (mg/kg 体重)												
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}$ (hr)	0.38	0.44	2.5	2.0	0.81	0.31	2.5	2.3	0.50	0.44	2.3	1.8
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	3.86	5.34	28.8	33.0	2.83	3.79	26.6	34.5	3.21	4.49	24.7	31.8
$T_{1/2}$ (hr)	47.2	54.0	52.8	44.7	45.7	44.7	50.7	44.5	35.0	47.9	13.6*	12.4*
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	17.1	14.9	367	352	14.5	12.7	289	355	9.57	13.0	295	315

\* : 投与後 96 時間の測定値により算出。

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液、胃腸管及び

カーカス<sup>1</sup>の放射能の合計から、単回投与後 48 時間の吸収率は、低用量群では少なくとも雄で 77.4%、雌で 84.2%、高用量群では少なくとも雄で 54.4%、雌で 63.4%と算出された。(参照 2、3)

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム若しくは [met-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a] で得られた反復投与群の臓器及び組織を用いて体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回投与群では T<sub>max</sub> 付近の残留放射能濃度は胃腸管、肝臓、腎臓、膀胱及び副腎で高く、高用量ではさらに下垂体及び甲状腺でも高濃度に認められた。残留放射能濃度には標識体及び性別による差は認められなかった。

反復投与群における最終投与 120 時間後の残留放射能濃度は、皮膚の 0.288 µg/g 及び肝臓の 0.117 µg/g を除いて 0.1 µg/g 未満であった。特定の臓器及び組織における蓄積性は認められなかった。(参照 2、3、4)

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	投与方法	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	168 時間後 <sup>b</sup>
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重	単回経口	雄	胃腸管(42.8)、膀胱(20.9)、肝臓(18.9)、腎臓(15.1)、副腎(12.9)、下垂体(9.46)、甲状腺(8.62)、肺(7.84)、膵臓(7.74)、心臓(5.99)、脾臓(4.96)、骨髄(4.64)、血漿(3.93)	肝臓(0.0352)、皮膚(0.0341)、骨髄(0.0188)、腎臓(0.0139)、赤血球(0.0071)、全血(0.0068)、血漿(0.0057)
			雌	胃腸管(47.0)、膀胱(21.8)、肝臓(17.1)、腎臓(14.6)、副腎(11.1)、肺(9.00)、甲状腺(8.71)、膵臓(7.88)、下垂体(7.86)、心臓(6.05)、脾臓(4.82)、骨髄(4.44)、卵巣(4.02)、子宮(3.81)、筋肉(3.79)、胸腺(3.78)、血漿(3.75)	肝臓(0.0152)、腎臓(0.0086)、胃腸管(0.0082)、肺(0.0045)、子宮(0.0043)、脾臓(0.0040)、全血(0.0034)、赤血球(0.0033)、皮膚(0.0033)、胸腺(0.0030)、膵臓(0.0029)、骨(0.0028)、血漿(0.0023)
	雄		胃腸管(541)、甲状腺(132)、肝臓(128)、副腎(125)、肺(103)、膀胱(92.7)、下垂体(89.3)、腎臓	肝臓(0.323)、腎臓(0.202)、赤血球(0.127)、全血(0.121)、肺(0.120)、血漿(0.0943)	

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

標識体	投与量	投与方法	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	168 時間後 <sup>b</sup>
	体重			(86.7)、腓臓(68.2)、心臓(51.6)、脾臓(43.8)、骨髓(42.7)、筋肉(35.1)、胸腺(34.8)、血漿(32.6)	
			雌	胃腸管(453)、副腎(155)、下垂体(154)、肝臓(142)、膀胱(131)、甲状腺(114)、肺(102)、腎臓(98.4)、腓臓(85.4)、心臓(79.7)、卵巣(62.3)、子宮(58.4)、脾臓(56.4)、骨髓(52.6)、胸腺(47.6)、血漿(46.9)	肝臓(0.320)、腎臓(0.220)、肺(0.152)、赤血球(0.118)、全血(0.0979)、皮膚(0.0916)、骨(0.0837)、胃腸管(0.0715)、脾臓(0.0713)、子宮(0.0688)、腓臓(0.0667)、血漿(0.0610)
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフル メゾピリ ム	10 mg/kg 体重		雄	胃腸管(39.1)、肝臓(16.6)、腎臓(14.1)、副腎(11.0)、腓臓(7.31)、甲状腺(6.70)、下垂体(6.49)、膀胱(6.45)、肺(6.39)、心臓(5.68)、脾臓(4.52)、骨髓(4.32)、血漿(3.85)	肝臓(0.0334)、皮膚(0.0083)、腎臓(0.0075)、血漿(0.0043)
			雌	胃腸管(35.7)、肝臓(18.8)、腎臓(17.2)、副腎(14.2)、腓臓(10.0)、下垂体(9.22)、膀胱(8.93)、甲状腺(8.03)、肺(7.59)、心臓(7.53)、脾臓(6.29)、卵巣(5.71)、骨髓(5.57)、血漿(5.34)	肝臓(0.0137)、腎臓(0.0056)、筋肉(0.0034)、赤血球(0.0034)、皮膚(0.0028)、全血(0.0027)、胃腸管(0.0026)、骨(0.0024)、肺(0.0018)、血漿(0.0018)
	200 mg/kg 体重	雄	胃腸管(474)、下垂体(210)、副腎(161)、膀胱(145)、肝臓(139)、甲状腺(120)、腎臓(88.6)、腓臓(71.7)、心臓(62.0)、肺(59.0)、脾臓(47.3)、胸腺(42.6)、骨髓(42.2)、筋肉(41.4)、血漿(38.6)	肝臓(0.422)、皮膚(0.257)、腎臓(0.111)、骨(0.0848)、血漿(0.0848)	
		雌	胃腸管(376)、下垂体(183)、副腎(155)、甲状腺(139)、肝臓(131)、腎臓(90.9)、腓臓(77.7)、膀胱(69.3)、肺(69.1)、心臓(60.0)、卵巣(52.7)、脾臓(52.4)、骨髓(46.6)、筋肉(45.5)、胸腺(45.3)、血漿(41.8)	肝臓(0.284)、腎臓(0.118)、赤血球(0.105)、皮膚(0.0932)、全血(0.0802)、肺(0.0651)、骨(0.0572)、血漿(0.0516)	
[met- <sup>14</sup> C] トリフル メゾピリ ム	10 mg/kg 体重		雄	胃腸管(48.6)、膀胱(20.4)、肝臓(19.4)、腎臓(16.5)、副腎(13.9)、甲状腺(10.4)、腓臓(8.75)、下垂体(8.27)、心臓(6.60)、肺(6.50)、脾臓(5.54)、骨髓(5.00)、血漿(4.41)	肝臓(0.0328)、腎臓(0.0101)、胸腺(0.0043)、肺(0.0042)、骨(0.0032)、赤血球(0.0030)、胃腸管(0.0029)、皮膚(0.0028)、心臓(0.0024)、脾臓(0.0022)、腓臓(0.0018)、筋肉(0.0015)、精巣(0.0011)、血漿(0.0008)

標識体	投与量	投与方法	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	168 時間後 <sup>b</sup>
	200 mg/kg 体重		雌	胃腸管(42.6)、肝臓(18.6)、副腎(17.1)、腎臓(15.9)、膀胱(11.4)、膵臓(9.45)、下垂体(8.17)、甲状腺(7.68)、肺(7.08)、心臓(7.06)、脾臓(5.81)、卵巣(5.61)、骨髄(5.14)、血漿(4.82)	肝臓(0.0128)、腎臓(0.0061)、肺(0.0036)、皮膚(0.0035)、赤血球(0.0028)、胃腸管(0.0027)、子宮(0.0027)、筋肉(0.0011)、膵臓(0.0010)、血漿(0.0009)
			雄	胃腸管(487)、膀胱(206)、下垂体(130)、肝臓(115)、副腎(93.9)、肺(87.6)、腎臓(85.7)、甲状腺(62.7)、膵臓(53.3)、心臓(44.9)、脾臓(37.5)、骨髄(31.9)、胸腺(31.6)、筋肉(30.8)、皮膚(29.2)、血漿(27.7)	肝臓(0.259)、皮膚(0.236)、腎臓(0.156)、肺(0.0696)、赤血球(0.0512)、全血(0.0397)、胃腸管(0.0366)、膵臓(0.0309)、筋肉(0.0170)、血漿(<LOQ)
			雌	胃腸管(360)、下垂体(150)、甲状腺(126)、肝臓(116)、副腎(114)、腎臓(91.7)、膵臓(68.2)、膀胱(67.1)、肺(66.1)、心臓(56.4)、骨髄(49.2)、胸腺(46.2)、脾臓(44.4)、卵巣(43.7)、子宮(39.0)、筋肉(37.0)、赤血球(33.3)、血漿(32.9)	肝臓(0.209)、腎臓(0.151)、肺(0.111)、皮膚(0.0968)、赤血球(0.0635)、骨(0.0509)、全血(0.0477)、胃腸管(0.0377)、血漿(<LOQ)
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重/日	反復経口	雌		皮膚(0.288)、肝臓(0.117)、腎臓(0.0925)、赤血球(0.0742)、全血(0.0547)、肺(0.0516)、胃腸管(0.0437)、脾臓(0.0381)、血漿(0.0337)

<LOQ : 定量限界未満

a : 10 mg/kg 体重 : 投与 30 分後、200 mg/kg 体重 : 投与 2 時間後

b : [met-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム 10 mg/kg 体重投与群は投与 155 時間後、[pyr-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム 10 mg/kg 体重/日反復投与群では最終投与 120 時間後

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.] で得られた尿及び糞並びに血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.] で得られた血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び血漿中における代謝物は表 3 に示されている。

尿、糞及び血漿中放射能の大部分は未変化のトリフルメゾピリムであった。尿中では代謝物として A、C、J、P-OH 等が認められ、最大で 3.35% TAR であった。糞中では代謝物 J が最大 27.3% TAR 認められたほか、A、F、Eg 等が最大で 1.90% TAR 検出された。血漿中では代謝物 A、C、D 等が検出されたが、最大で 1.20% TAR であった。



反復投与群においても、尿、糞及び血漿中放射能の大部分は未変化のトリフルメゾピリムであり、尿中では代謝物 C、J、L 及び P-OH、糞中では代謝物 A、J 及び L、血漿中では代謝物 D が認められ、糞中の代謝物 J（最大 20.4%TAR）を除いていずれも 5.28%TAR 以下であった。

代謝物のプロファイルには、標識体、投与量及び性別による大きな差は認められなかった。

トリフルメゾピリムのラットにおける主要代謝経路は、①ピリミジン環窒素の酸化による代謝物 C の生成、②トリフルオロメチルフェニル環の水酸化による代謝物 J の生成並びに代謝物 J の加水分解及び脱フッ素による L の生成、③ジオキソピリミジン環が開裂した代謝物 A の生成、④メチルピリミジン基の脱離による代謝物 D の生成が考えられた。（参照 2、3、4）

表 3 尿、糞及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	投与方法	性別	試料	採取時間	トリフルメゾピリム	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重	単 回 経 口	雄	尿	0-24	35.1	C(2.15)、J(1.02)、P-OH(0.559)、 A(0.365)、D/E-OH <sup>a</sup> (0.203)、Eg(0.150)
				糞	0-48	18.0	J(19.6)、A(1.09)、F(0.507)、Eg(0.465)、 F-OH(0.287)、P-OH(0.278)、C(0.270)、 D/E-OH <sup>a</sup> (0.204)、K(0.187)、L(0.162)
				血漿	2	2.77	D(0.285)、C(0.075)、P-OH(0.056)、 F(0.040)
			雌	尿	0-24	40.8	J(2.20)、C(1.88)、P-OH(0.223)、 D/E-OH <sup>a</sup> (0.146)
				糞	0-48	17.9	J(20.1)、A(0.888)、Eg(0.555)、 F(0.342)、P-OH(0.193)
				血漿	2	4.00	D(0.075)、L(0.036)、A(0.025)、 P-OH(0.022)、Kg(0.017)
	200 mg/kg 体重		雄	尿	0-48	20.2	C(1.69)、J(0.696)、P-OH(0.397)、 Jg(0.397)、A(0.359)、D/E-OH <sup>b</sup> (0.174)、F(0.073)
				糞	0-48	33.4	J(24.3)、A(1.65)、F(0.398)、Eg(0.355)、 C(0.226)、L(0.140)
				血漿	2	34.7	ND
			雌	尿	0-48	25.9	C(1.50)、J(1.13)、A(0.467)、 P-OH(0.458)
				糞	0-48	34.6	J(14.2)、A(1.14)、Eg(0.397)、F(0.304)、 P-OH(0.223)、F-OH(0.115)
				血漿	2	40.1	P-OH(0.438)、C(0.356)

標識体	投与量	投与方法	性別	試料	採取時間	トリフルメゾピリム	代謝物
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重		雄	尿	0-24	37.8	C(2.76)、J(1.39)、P-OH(0.909)、Eg(0.645)、H(0.645)、D/E-OH <sup>a</sup> (0.148)
				糞	0-48	15.4	J(24.9)、Eg(0.766)、P-OH(0.676)、H(0.621)
				血漿	2	2.84	D(0.119)、P-OH(0.063)、C(0.034)、E(0.022)
			雌	尿	0-24	38.1	C(3.35)、J(2.00)、P-OH(0.737)、Eg(0.334)、H(0.312)
				糞	0-48	13.3	J(19.9)、P-OH(1.02)、F(0.501)、H(0.392)、L(0.308)、Eg(0.192)
				血漿	2	3.55	D(0.051)、C(0.027)
	200 mg/kg 体重		雄	尿	0-48	21.3	C(3.13)、J(0.769)、H(0.746)、P-OH(0.688)、Eg(0.682)
				糞	0-48	37.1	J(24.7)、Eg(0.496)、H(0.486)、P-OH(0.347)、F(0.299)、K(0.061)
				血漿			
			雌	尿	0-48	26.0	C(3.07)、J(1.68)、P-OH(1.29)、Eg(0.575)、H(0.353)、
				糞	0-48	33.4	J(20.5)、F(0.511)、H(0.450)、P-OH(0.394)、Eg(0.339)、F-OH(0.247)、C(0.201)、L(0.067)
				血漿	2	45.5	D(1.20)
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重	雄	尿	0-24	30.5	C(2.32)、A(1.49)、J(1.12)、P-OH(0.666)、I(0.532)、Jg(0.257)	
			糞	0-48	12.4	J(27.3)、A(1.90)、F(0.667)、F-OH(0.287)、K(0.246)	
			血漿	2	3.04	C(0.041)、P-OH(0.032)、A(0.20)	
		雌	尿	0-24	38.5	C(1.93)、J(1.93)、P-OH(0.523)、A(0.458)、I(0.277)	
			糞	0-48	16.5	J(19.8)、A(1.28)、F(0.290)、L(0.262)、P-OH(0.171)	
			血漿	2	4.47	P-OH(0.031)、L(0.022)、C(0.016)	
	200 mg/kg 体重	雄	尿	0-48	20.8	C(1.85)、P-OH(0.858)、J(0.850)、I(0.576)、Jg(0.384)、A(0.245)	
			糞	0-72	25.1	J(26.0)、A(1.50)、F(0.160)、C(0.152)	
			血漿	2	34.1	ND	
雌	尿	0-48	26.2	J(1.51)、C(0.938)、A(0.680)、P-OH(0.642)、I(0.389)、F(0.123)			

標識体	投与量	投与方法	性別	試料	採取時間	トリフルメゾピリム	代謝物
				糞	0-48	36.9	J(19.1)、A(1.38)、F(0.204)、P-OH(0.183)
				血漿	2	39.4	ND
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	10 mg/kg 体重	反復経口	雌	尿	0-24	34.3	J(1.63)、C(1.01)
					144-168	35.6	J(1.39)、C(0.758)、P-OH(0.343)
					312-336	35.8	C(1.17)、J(0.772)、L(0.634)
				糞	0-24	18.1	J(20.4)、A(0.998)
					144-168	24.0	J(19.6)、A(1.01)、L(0.43)
					312-336	21.9	J(18.6)、L(0.746)、A(0.734)
血漿 <sup>b</sup>	313	94.7	D(5.28)				

ND：検出されず /：分析せず

P-OH 及び Eg はそれぞれ 4 種及び 2 種異性体の合計値。

a：ラジオクロマトグラム上で 1 ピークとして定量され、LC/MS で分離された。

b：血漿試料中における割合 (%TRR)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム若しくは[met-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、又は血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]の反復投与群で得られた尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。なお、SD ラット（雌雄各 1 匹）を用いて低用量で実施された予備試験において、呼気中に検出された放射能はいずれの標識体においても僅か（0.07% TAR 以下）であったことから、本試験では呼気中への排泄は検討されなかった。

単回投与後 168 時間及び反復投与の最終投与後 120 時間（反復投与）の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回投与群においては投与放射能の大部分が投与後 24 時間までに尿（17% TAR～46% TAR）及び糞（26% TAR～55% TAR）中に排泄され、投与後 48 時間ではほぼ完全に排泄された。反復投与群においては糞中排泄が尿より僅かに多く、投与後 120 時間では 38.7% TAR が尿中に、46.4% TAR が糞中に排泄された。

低用量においては尿中に、高用量においては糞中に排泄される割合が多い傾向が認められたが、標識体及び性別による差は認められなかった。高用量で糞中排泄率が高くなるのは、吸収率の低下が一因と考えられた。（参照 2、3、4）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 (採取時間)	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	ケージ 洗浄液	糞	体内残留
単回経口 (投与後 168 時間)	[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雄	41.7	0.966	48.6	0.586
			雌	47.8	1.13	45.0	0.553
		200	雄	25.0	3.21	64.1	0.415
			雌	30.6	3.49	56.4	0.276
	[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雄	46.1	0.678	48.3	0.581
			雌	47.1	4.65	43.3	0.368
		200	雄	28.7	2.49	68.8	0.357
			雌	35.3	3.73	62.0	0.260
	[met- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10*	雄	39.9	0.861	52.6	0.486
			雌	46.3	1.49	47.7	0.364
		200	雄	28.3	1.84	58.4	0.255
			雌	32.3	1.13	62.0	0.116
反復経口 (最終投与後 120 時間)	[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雌	38.7	4.97	46.4	0.470

\* : 投与後 155 時間に試料を採取した。

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム又は [met-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリムを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 5 に示されている。

投与放射能は低用量群及び高用量群で尿中へは 48.5%TAR~68.0%TAR 及び 33.8%TAR~46.8%TAR、糞中へは 8.85%TAR~12.4%TAR 及び 22.9%TAR~38.2%TAR 並びに胆汁へは 16.1%TAR~31.3%TAR 及び 17.8%TAR~30.6%TAR が排泄されたが、いずれの場合も尿中排泄に比べ胆汁中への排泄率は低かった。(参照 2、3)

表 5 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	ケージ 洗浄液	糞	胆汁	胃腸管 <sup>a</sup>	カー カス	全血
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雄	54.0	1.50	10.3	31.3	0.00196	0.405	0.00457
		雌	68.0	1.02	12.4	16.1	0.00233	0.542	0.00228
	200	雄	33.8	3.82	34.6	23.1	0.0291	0.588	0.00686
		雌	39.7	2.38	22.9	25.5	0.191	0.932	0.00834
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雄	48.5	1.55	10.6	26.7	0.00353	0.671	0.00483
		雌	60.7	1.17	11.6	22.0	0.00286	0.287	0.00223
	200	雄	34.1	1.79	38.2	17.8	0.0264	0.711	0.00887
		雌	40.7	1.89	31.1	20.6	0.00323	0.240	0.00263
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	10	雄	53.0	0.982	8.85	31.2	0.00170	0.561	0.00422
		雌	67.0	0.998	10.6	18.0	0.00250	0.904	0.00526
	200	雄 <sup>b</sup>	46.8	1.56	34.1	25.0	0.00462	0.530	0.00511
		雌	43.6	1.65	29.2	30.6	0.00412	0.265	0.00776

a : 内容物は含まない。

b : 2 匹の平均

## (2) ヤギ

泌乳ヤギ（ザーネン種/トッケンブルグ種交配種、一群雌 1 頭）に、[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム又は[met-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムをそれぞれ 20.4、22.0 又は 24.8 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回 7 日間カプセル経口投与し、尿及び糞を 1 日 1 回、乳汁を午前及び午後に採取し、最終投与 6 時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

試料中残留放射能は表 6 に、試料中代謝物は表 7 にそれぞれ示されている。

残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で高く、それぞれ 0.581~0.932 µg/g、0.484~0.813 µg/g であり、脂肪組織の特異的部位への分布は認められなかった。乳汁では 0.281~0.604 µg/g であった。

表 6 試料中残留放射能

試料	[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム		[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム		[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
尿	/	28.6	/	19.4	/	29.4
糞		35.9		52.6		50.2
ケージ洗浄液		3.03		2.53		0.96
乳汁*	0.360	1.15	0.281	1.94	0.604	2.32
肝臓	0.484	0.24	0.538	0.23	0.813	0.35
腎臓	0.889	0.07	0.581	0.03	0.932	0.06
筋肉	0.041	0.25	0.024	0.12	0.039	0.23
大網脂肪	0.013	<0.1	0.007	<0.1	0.011	<0.1
腎脂肪	0.044	<0.1	0.009	<0.1	0.016	<0.1
皮下脂肪	0.020	<0.1	0.015	<0.1	0.015	<0.1

/: 該当なし \* : 4~6日に採取した乳汁を混合した。

いずれの標識体においても、試料中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムであった。可食部において、10%TRRを超える代謝物として J (乳汁で最大 17.0%TRR) 及び Jg (肝臓で最大 27.0%TRR、腎臓で最大 14.5%TRR) が認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。胆汁においては、未変化のトリフルメゾピリムのほか、代謝物 C、J、Jg 及び Js が検出されたが、いずれも 0.05%TAR 未満であった。

トリフルメゾピリムのヤギにおける主要代謝経路は、トリフルオロメチルフェニル環の水酸化による代謝物 J の生成及び代謝物 J の抱合体の生成であると考えられた。また、ピリミジン環窒素の酸化による代謝物 C の生成も認められた。(参照 2、5)

表 7 試料中代謝物 (%TRR)

標識体	試料	トリフルメゾピリム	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	乳汁 <sup>a</sup>	82.8	J(16.0)
	肝臓	54.1	Jg(10.3)、J(9.5)*、Js(8.0)、C(5.5)、M(1.5)**、未同定(5.8)c**
	腎臓	82.6	J(6.1)、Jg(4.5)、C(1.5)、Js(1.3)、未同定(1.8) <sup>d</sup>
	筋肉	78.3	J(4.9)
	大網膜脂肪	82.8	J(1.7)
	腎周囲脂肪	69.6	J(7.8)、C(2.5)、D(0.9)
	皮下脂肪	82.2	J(5.7)、C(2.5)
	尿 <sup>b</sup>	54.0	Jg/L(24.8) <sup>e</sup> 、J(7.0)、C(4.9)、M(2.6)、未同定(5.7) <sup>c</sup>
	糞 <sup>b</sup>	47.7	J(38.1)、L(7.0)

標識体	試料	トリフルメゾピリム	代謝物
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	乳汁 <sup>a</sup>	82.4	J(17.0)
	肝臓	36.8*	Jg(27.0)、Js(8.3)、J(5.0)、C(3.4)、M(4.1)*、未同定(9.4) <sup>f</sup> *
	腎臓	71.7	Jg(14.5)、J(6.6)、C(2.7)、Js(2.0)
	筋肉	63.7	J(7.3)、未同定(20.4) <sup>d</sup>
	大網膜脂肪	88.1	ND
	腎周囲脂肪	82.0	J(6.2)
	皮下脂肪	76.8	J(7.2)
	尿 <sup>b</sup>	34.6	Jg/L(35.6) <sup>e</sup> 、C(8.0)、J(7.8)、M(3.3)、未同定(9.5) <sup>d</sup>
糞 <sup>b</sup>	28.1	J(49.2)、L(7.7)	
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	乳汁 <sup>a</sup>	81.1	J(11.6)、C(3.9)
	肝臓	45.9*	Jg(13.0)、J(4.7)、Js(4.1)、C(4.0)*、M(2.2)*、未同定(16.0) <sup>f</sup> *
	腎臓	69.5	J(9.8)、Jg(5.6)、C(2.2)、B(1.0)、Js(0.8)、未同定(6.9) <sup>d</sup>
	筋肉	88.7	J(3.9)
	大網膜脂肪	92.6	J(2.2)
	腎周囲脂肪	84.2	J(8.3)
	皮下脂肪	82.3	J(4.8)、C(1.8)
	尿 <sup>b</sup>	45.1	Jg/L(26.9) <sup>e</sup> 、J(8.6)、C(8.1)、M(3.1)、未同定(5.0) <sup>c</sup>
糞 <sup>b</sup>	26.0	J(44.8)、L(4.5)、C(1.1)、未同定(1.4)	

ND：検出せず

\*：抽出残渣のプロテアーゼ処理により遊離した量を含む。

\*\*：抽出残渣のプロテアーゼ処理により遊離。

a：投与 4～6 日に採取した試料を混合した。

b：投与 1～7 日に採取した試料を混合した。

c：2 種の合計

d：3 種の合計

e：HPLC で分離しなかったが、TLC により確認した。

f：4 種以上の合計

### (3) ニワトリ

産卵鶏（アビアンハイライン、一群雌 5 羽）に、[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム又は[met-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムをそれぞれ 14.9、13.8 又は 14.3 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回 14 日間カプセル経口投与し、卵を 1 日 2 回、排泄物を 1 日 1 回採取し、最終投与 6 時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

試料中残留放射能は表 8 に、試料中代謝物は表 9 にそれぞれ示されている。

残留放射能濃度はいずれの標識体においても肝臓で最も高く、0.284～0.380 µg/g であった。

表 8 試料中残留放射能

試料	[pyr- <sup>14</sup> C]		[fpm- <sup>14</sup> C]		[met- <sup>14</sup> C]	
	トリフルメゾピリム		トリフルメゾピリム		トリフルメゾピリム	
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
排泄物	/	83.3	/	89.5	/	83.7
ケージ洗浄液		4.15		5.92		4.69
全卵*	0.025	0.07	0.025	0.07	0.025	0.09
肝臓	0.284	0.05	0.304	0.05	0.380	0.06
筋肉	0.005	<0.01	0.006	<0.01	0.012	<0.01
腹部脂肪	0.014	<0.01	0.004	<0.01	0.008	<0.01

\* : 9～13 日混合試料の濃度

いずれの標識体においても、試料中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムであった。可食部において、10%TRR を超える代謝物として C（肝臓で最大 14.0%TRR）及び J（筋肉で最大 21.8%TRR、腹部脂肪で最大 25.1%TRR）が認められた。

トリフルメゾピリムのニワトリにおける主要代謝経路は、①ピリミジン環窒素の酸化による代謝物 C の生成、②トリフルオロメチルフェニル環の水酸化による代謝物 J の生成であると考えられた。また、メチルピリミジン基の脱離による代謝物 D の生成及びピリジン環の転移による代謝物 F の生成が考えられた。（参照 2、6）



表 9 試料中代謝物 (%TRR)

標識体	試料	トリフルメゾ ピリム	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	全卵 <sup>a</sup>	47.6	C(4.0)、J(4.0)、D(3.2)、F(2.6)、未同定 (17.8、Jg(11.6)*を含む) <sup>c</sup>
	肝臓	50.3**	C(10.2)**、J(2.9)、D(1.4)、未同定(24.1**、 Js(1.2)*を含む) <sup>c</sup>
	筋肉	ND	未同定(30.6) <sup>c</sup>
	腹部脂肪	ND	J(11.8)、未同定(23.4)
	排泄物 <sup>b</sup>	54.9	C(32.2)、J(8.8)
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	全卵 <sup>a</sup>	65.2	J(3.5)、D(2.4)、F(1.9)、未同定(19.0、Jg (7.0)*を含む) <sup>c</sup>
	肝臓	51.0	C(13.3)、J(2.9)、未同定(22.3**、Jg(1.1)* 及びJs(1.4)*を含む) <sup>c</sup>
	筋肉	2.4	J(1.7)、未同定(26.3) <sup>c</sup>
	腹部脂肪	ND	J(25.1)、未同定(46.0)
	排泄物 <sup>b</sup>	45.0	C(41.2)、J(10.3)
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	全卵 <sup>a</sup>	54.8	J(3.0)、F(2.0)、C(0.8)、未同定(19.2、Jg (6.1)*及びJs(0.6)*を含む) <sup>c</sup>
	肝臓	52.0	C(14.0)、J(2.9)、未同定(21.2**、Jg(0.4)* 及びJs(0.9)*を含む) <sup>c</sup>
	筋肉	ND	J(21.8)、未同定(23.5) <sup>d</sup>
	腹部脂肪	ND	J(17.2)、未同定(21.8)
	排泄物 <sup>b</sup>	53.3	C(32.7)、J(5.9)、F(3.9)

ND：検出せず

\*：HPLC 保持時間がヤギ[1. (2)]における Jg 又は Js と一致した。

\*\*：抽出残渣のプロテアーゼ処理により遊離した量を含む。

a：投与 9～13 日に採取した試料を混合した。

b：投与 1～14 日に採取した試料を混合した。

c：4 種以上の合計

d：3 種の合計

## 2. 植物体内運命試験

砂壤土を充填したコンテナで土耕栽培した水稻（品種：Gleva）に、フロアブル製剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム若しくは[met-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムを、播種 29 日後に 300 g ai/ha の用量で 1 回土壌処理（以下[2.]において「土壌処理区」という。）し、処理 2 日後に湛水した。処理 51 日後に未成熟茎葉部及び根部を、処理 119 日後に稲わら、もみ殻、玄米及び根部を採取して、又は播種 57 及び 127 日後に 35 g ai/ha の用量で 2 回茎葉処理（以下[2.]において「茎葉処理区」という。）し、1 回目処理 23 日後に未成熟茎葉部及び根部を、2 回目処理 21 日後に稲わら、もみ殻、玄米及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌処理区及び茎葉処理区における各試料中の残留放射能分布及び代謝物は、表 10 及び 11 にそれぞれ示されている。土壌処理区における玄米の抽出液中の残留放射能は定量限界未満であったため、代謝物の同定は実施されなかった。

各試料中の放射能分布に標識体による違いは認められず、未成熟試料（茎葉部及び根部）においては土壌処理区では主に根部に、茎葉処理区では主に茎葉部に分布し、成熟試料（稲わら、もみ殻、玄米及び根部）においては両処理区とも大部分が稲わら及びもみ殻に分布していたが、土壌処理区においては根部にも多くの放射能が認められた。可食部である玄米中の残留放射能濃度は、いずれの試料においても 0.1 mg/kg 未満であった。

いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであった。 $[fpm-^{14}C]$ トリフルメゾピリムの茎葉処理区において未成熟茎葉及び稲わらに代謝物 L がそれぞれ 16.4%TRR 及び 14.0%TRR、玄米に代謝物 H が 12.3%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

トリフルメゾピリムの水稻における代謝経路は、①トリフルオロメチルフェニル環 4 位又は 6 位の水酸化による代謝物 J 又は K の生成とそれに続くそれぞれの酸化的脱フッ素化による代謝物 L 又は M の生成、②酸化的加水分解に起因するジオキソピリミジン環の開裂による代謝物 A 及び H の生成並びにピリジン環の転移による代謝物 F の生成、③メチルピリミジン基の脱離による代謝物 B 及び D の生成、④ピリミジン環窒素の酸化による代謝物 C の生成であると考えられた。（参照 2、7）

表 10 土壌処理区各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				トリフルメゾピリム	代謝物	
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	処理後 51 日	茎葉	0.066	24.2	A(3.3)、F(1.9)、未同定(10.7) <sup>a</sup>	48.0
		根部 <sup>b</sup>	0.118			
	処理後 119 日	稲わら	0.114	9.1	A(3.1)、D(1.6)、L(1.4)、C(1.1)、J(1.0)、未同定(17.7) <sup>a</sup>	53.0
		もみ殻	0.093	6.0	D(1.4)、F(1.1)、A(1.0)、L(0.4)、C(0.3)、J(0.3)、未同定(12.3) <sup>a</sup>	68.7
		玄米	0.013	<LOQ		100
根部 <sup>b</sup>	0.087					
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	処理後 51 日	茎葉	0.049	13.5	D(6.6)、L(1.8)、F(1.4)、J(1.3)、未同定(17.2) <sup>a</sup>	46.6
		根部 <sup>b</sup>	0.091			
	処理後 119 日	稲わら	0.050	14.1	L(4.6)、H(2.2)、D(2.1)、C(1.5)、F(1.1)、未同定(12.8) <sup>a</sup>	44.0
		もみ殻	0.031	7.3	L(3.5)、D(2.4)、F(0.8)、未同定(12.1) <sup>a</sup>	61.1
		玄米 <sup>b</sup>	0.006			
根部 <sup>b</sup>	0.074					
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	処理後 51 日	茎葉	0.062	18.1	A(2.9)、F(2.4)、K(1.4)、未同定(9.1) <sup>a</sup>	46.5
		根部 <sup>b</sup>	0.114			
	処理後 119 日	稲わら	0.093	8.1	A(2.4)、C(1.0)、J(0.8)、F(0.5)、K(0.3)、未同定(19.8) <sup>a</sup>	47.8
		もみ殻	0.045	4.8	F(0.8)、L(0.3)、未同定(7.5) <sup>a</sup>	74.0
		玄米	0.009	<LOQ		100
根部 <sup>b</sup>	0.079					

<LOQ : 定量限界未満 / : 分析せず

a : 複数の代謝物を含み、各成分はいずれも 10%TRR 未満

b : 燃焼法による測定

表 11 茎葉処理区各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
				トリフルメゾピリム	代謝物	
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	1回目処理後 23日	茎葉 <sup>a</sup>	0.129	21.5	A(9.3)、F(3.7)、K(1.9)、J(0.9)、C(0.3)、L(0.1)、M(0.1)、未同定(23.5) <sup>b</sup>	30.9
		根部 <sup>d</sup>	0.024			
	2回目処理後 21日	稲わら	0.338	18.9	F(2.9)、D(1.7)、J(1.1)、M(0.7)、C(0.4)、未同定(28.8) <sup>b</sup>	9.9
		もみ殻	0.940	17.2	A(4.1)、F(1.6)、D(1.3)、J(0.4)、M(0.3)、C(0.2)、未同定(9.8) <sup>b</sup>	57.5
		玄米	0.065	27.7	F(2.4)、D(1.8)、C(0.2)、M(0.2)、未同定(18.7) <sup>b</sup>	36.3
根部 <sup>d</sup>	0.100					
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	1回目処理後 23日	茎葉 <sup>a</sup>	0.096	18.2	L(16.4)、K(5.6)、F(3.3)、C(2.2)、J(2.2)、未同定(29.8) <sup>b</sup>	20.6
		根部 <sup>d</sup>	0.021			
	2回目処理後 21日	稲わら	0.225	19.5	L(14.0)、H(3.6)、F(3.1)、K(1.7)、C(1.5)、D(1.5)、M(0.1)、未同定(25.3) <sup>b</sup>	25.2
		もみ殻	0.594	24.6	H(5.7)、L(3.8)、D(2.1)、F(2.1)、K(0.8)、C(0.6)、J(0.2)、未同定(13.1) <sup>b</sup>	47.0
		玄米	0.076	21.8	H(12.3)、L(3.3)、F(1.9)、C(0.9)、K(0.9)、D(0.8)、J(0.5)、未同定(14.3) <sup>b</sup>	19.9
根部 <sup>d</sup>	0.061					
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	1回目処理後 23日	茎葉 <sup>a</sup>	0.124	17.6	A(7.7)、F(3.6)、L(3.0)、K(2.3)、J(0.4)、B(0.3)、未同定(35.2) <sup>c</sup>	23.9
		根部 <sup>d</sup>	0.032			
	2回目処理後 21日	稲わら	0.331	20.9	A(8.1)、F(2.0)、J(1.0)、C(0.9)、K(0.9)、M(0.9)、未同定(30.9) <sup>b</sup>	7.5
		もみ殻	0.763	19.9	A(3.9)、F(2.0)、M(0.5)、C(0.4)、K(0.3)、未同定(14.2) <sup>b</sup>	53.1
		玄米	0.043	22.2	A(2.8)、F(2.3)、K(0.6)、J(0.3)、未同定(9.6) <sup>b</sup>	27.1
根部 <sup>d</sup>	0.060					

/: 分析せず

a: 表面洗浄液及び抽出画分の合計値

b: 複数の代謝物を含み、各成分はいずれも 10%TRR 未満

c: 複数の代謝物を含み、各成分はいずれも 11.1%TRR 以下

d: 燃焼法による測定

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

壤土（埼玉）を好氣的湛水条件（水深 1 cm）で  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗条件下で 18～19 日間プレインキュベートした後、[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム又は[met- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリムを 0.2 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 180 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌土壌区が設定された。

試料中の残留放射能分布及び分解物は表 12 に示されている。

非滅菌土壌では、水層中放射能は処理当日の 12.1%**TAR**～16.0%**TAR** から徐々に減少し、180 日後には 1.85%**TAR**～1.91%**TAR** となった。一方、土壌層中放射能は、処理当日の 74.3%**TAR**～83.6%**TAR** から処理 180 日後には 48.6%**TAR**～49.0%**TAR** まで減少した。

水層及び土壌層を合わせた系全体における主要成分は未変化のトリフルメゾピリムで、処理当日の 88.5%**TAR**～94.4%**TAR** から処理 30 日後には 51.3%**TAR**～53.3%**TAR** まで減少したが、その後の減衰は穏やかで、処理 180 日後でも 44.7%**TAR**～45.7%**TAR** が認められた。分解物は、一部の試料で B 及び D が、僅かに認められた。

揮発性成分として、 $^{14}\text{CO}_2$  が処理 180 日後で 3.38%**TAR**～3.83%**TAR** 検出された。揮発性有機物は認められなかった。

抽出残渣中放射能は、処理 180 日後に 45.9%**TAR**～51.9%**TAR** 認められた。

滅菌土壌では、水層中及び土壌層中放射能は処理当日の 2.18%**TAR**～12.4%**TAR** 及び 81.9%**TAR**～94.1%**TAR** から処理 180 日後には 2.74%**TAR**～3.22%**TAR** 及び 77.6%**TAR**～78.8%**TAR** となった。系全体における主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、処理当日の 91.5%**TAR**～95.0%**TAR** から処理 180 日後には 77.1%**TAR**～78.8%**TAR** となり、ほかに非滅菌土壌と同様に分解物 B 及び D が僅かに認められた。抽出残渣中放射能は処理 180 日後で 19.4%**TAR**～24.8%**TAR** であった。

好氣的湛水土壌におけるトリフルメゾピリムの推定半減期は、非滅菌土壌で 184 日、滅菌土壌で 740 日と算出された。（参照 2、8）

表 12 試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数	試料	抽出 性	トリフ ルメ ゾピ リム	B	D	未同定 分解物	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出 残渣
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	非滅菌	0	水層	16.0	15.4	/	ND	0.65	-	6.53
			土壌層	74.3	73.2		ND	1.16		
		7	水層	8.71	6.95		ND	1.76	0.21	26.7
			土壌層	64.5	61.6		ND	2.81		
		30	水層	3.81	2.29		ND	1.53	0.91	44.0
			土壌層	57.5	51.0		ND	6.45		
	120	水層	4.28	2.55	ND		1.72	2.51	45.5	
		土壌層	49.0	42.6	ND		6.44			
	180	水層	1.91	1.25	ND		0.65	3.83	51.9	
		土壌層	49.0	44.4	ND		4.55			
	滅菌	0	水層	12.4	11.9		ND	0.52	-	2.65
			土壌層	81.9	79.7		0.27	1.99		
		30	水層	7.15	6.73		ND	0.38	記載 なし	10.5
			土壌層	84.4	81.5		ND	2.97		
		120	水層	3.59	3.17		ND	0.41		18.0
			土壌層	80.7	80.1		0.67	ND		
180		水層	3.22	2.69	0.09	0.44	19.4			
		土壌層	78.8	74.4	0.81	3.61				
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメ ゾピリム	非滅菌	0	水層	12.1	11.9	0.10	0.06	-	5.22	
			土壌層	83.6	82.5	ND	1.06			
		7	水層	8.57	7.21	ND	1.36	0.19	28.3	
			土壌層	60.9	59.3	ND	1.69			
		30	水層	3.16	2.50	0.08	0.57	0.77	43.0	
			土壌層	53.8	48.8	0.96	4.05			
	120	水層	2.35	1.78	ND	0.57	2.38	43.4		
		土壌層	47.4	44.9	ND	2.49				
	180	水層	1.85	1.62	ND	0.23	3.38	45.9		
		土壌層	48.6	43.1	1.10	4.41				
	滅菌	0	水層	2.18	2.18	ND	ND	-	2.92	
			土壌層	94.1	92.8	ND	1.30			
		30	水層	3.61	3.59	ND	0.02	記載 なし	12.7	
			土壌層	85.4	83.5	ND	1.85			
		120	水層	3.86	3.79	ND	0.07		19.0	
			土壌層	76.2	75.6	ND	0.65			
180		水層	2.74	2.62	0.04	0.08	24.8			
		土壌層	77.6	76.2	ND	1.37				

ND：検出されず    -：試料なし    /：標識部分を含まないため検出されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験①

シルト質埴壤土（米国）及び壤土（埼玉）の土壤水分を最大容水量の 50%に調整し、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗条件下で 18～19 日間プレインキュベートした後、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム、[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム又は[met- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリムを 1.0 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 178 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

シルト質埴壤土及び壤土における各試料中の残留放射能分布及び分解物は表 13 及び 14 にそれぞれ示されている。

抽出性放射能は経時的に減少し、処理 178 日後にはシルト質埴壤土で 27.7%TAR～36.9%TAR、壤土で 17.5%TAR～35.0%TAR となった。

抽出放射能の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、処理 178 日後ではシルト質埴壤土で 16.3%TAR～24.8%TAR、壤土で 13.1%TAR～27.7%TAR となった。シルト質埴壤土における主要分解物は G で、[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム処理 150 日後に最大 7.72%TAR 認められた。ほかに分解物 B、D 及び F が認められた。壤土において認められた分解物はシルト質埴壤土と同様であったが、[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム処理 120 日後の D が最大で 2.71%TAR であった。抽出残渣中放射能は処理後経時的に増加し、処理 60 日以降同様の値を示した。

主要な揮発性物質はいずれの標識体とも  $^{14}\text{CO}_2$  であり、処理 178 日後のシルト質埴壤土では 22.8%TAR～37.2%TAR、壤土では 9.46%TAR～32.2%TAR であった。トリフルメゾピリムの無機化により高濃度の  $^{14}\text{CO}_2$  が発生し、抽出残渣はヒューミン、フルボ酸及びフミン酸から構成されると考えられた。揮発性有機物は[fpm- $^{14}\text{C}$ ]トリフルメゾピリム処理壤土から 0.10%TAR 検出されたほかは定量限界未満であった。

好氣的土壤におけるトリフルメゾピリムの分解経路は、メチルピリミジン基の脱離による分解物 B 及び D の生成のほか、ピリジン環の転移による分解物 F の生成及びそのジオキソン体である G の生成を介して最終的に  $\text{CO}_2$  へ無機化されるか、土壤結合残渣を生成するものと考えられた。

好氣的土壤におけるトリフルメゾピリムの推定半減期は、シルト質埴壤土及び壤土でそれぞれ 52.9 及び 71.9 日と算出された。（参照 2、9）

表 13 シルト質埴壤土各試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数	抽出性	トリフルメゾピリム	B	D	F	G	未同定分解物 <sup>a</sup>	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残渣
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	96.9	96.5		ND	ND	ND	0.42	—	5.21
	7	87.3	77.4		0.24	2.63	1.61	5.38	1.25	19.1
	28	66.4	52.6		0.22	2.58	4.70	6.28	5.93	34.2
	90	44.4	32.3		0.24	1.37	6.21	4.21	15.8	39.3
	150	41.2	28.9		0.66	0.52	6.30	4.81	21.0	38.9
	178	36.9	24.8		0.84	0.90	6.80	3.54	22.8	42.4
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	93.8	92.6		ND	ND	ND	1.18	—	4.85
	7	83.3	75.9		0.34	2.29	0.40	4.41	4.65	15.4
	28	60.3	48.0		0.34	2.24	4.09	5.64	16.0	27.1
	90	32.2	21.4		0.56	1.33	7.03	1.97	31.6	30.9
	150	30.6	19.4		0.36	0.85	7.72	2.25	35.9	29.3
	178	29.6	18.1		0.44	0.76	7.11	3.18	37.2	30.4
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	100	99.5	0.56		0.09	ND	0.12	—	4.86
	7	85.4	77.3	0.92		3.37	1.10	2.65	1.63	17.2
	28	56.9	41.2	0.97		2.40	4.88	7.50	11.1	34.9
	90	30.9	18.6	0.44		1.25	6.24	4.38	26.1	40.7
	150	26.2	14.9	0.32		0.88	6.74	3.34	30.4	38.4
	178	27.7	16.3	0.43		0.93	6.92	3.08	32.3	39.7

ND : 検出されず    — : 試料なし    / : 標識部分を含まないため検出されず

<sup>a</sup> : 複数の分解物を含み、各成分はいずれも 5%TAR 以下



表 14 壤土各試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数	抽出性	トリフルメゾピリム	B	D	F	G	未同定分解物 <sup>a</sup>	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残渣
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	107	106		ND	ND	ND	1.30	—	7.98
	7	86.1	83.0		0.22	0.30	0.27	2.32	0.35	20.6
	28	65.4	61.7		0.52	0.31	0.51	2.43	1.69	39.8
	90	44.2	39.4		1.23	0.68	1.04	1.79	5.76	49.6
	150	42.6	35.8		1.41	0.67	0.82	3.91	8.54	60.9
	178	35.0	27.7		0.97	1.05	0.88	4.38	9.46	58.2
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	96.8	95.5		ND	ND	ND	1.33	—	7.32
	7	79.5	76.6		0.24	0.20	ND	2.49	4.48	19.1
	28	56.7	52.0		0.41	0.45	0.81	3.03	13.9	32.2
	90	41.9	37.6		1.23	0.67	1.40	0.99	25.6	38.8
	150	33.3	28.4		0.82	0.86	1.11	2.17	30.5	41.4
	178	29.4	24.0		0.90	0.97	1.30	2.17	32.2	39.2
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	0	92.8	91.3	1.44		ND	ND	ND	—	7.25
	7	80.9	78.3	0.88		0.31	0.15	1.19	0.47	20.9
	28	64.7	60.4	0.91		0.59	0.64	2.21	4.33	34.3
	90	23.9	18.9	1.04		0.60	1.01	2.35	15.0	58.8
	150	36.3	30.6	0.72		0.66	0.88	3.47	20.1	49.2
	178	17.5	13.1	0.79		0.49	1.18	1.97	22.1	56.5

ND : 検出されず — : 試料なし / : 標識部分を含まないため検出されず

<sup>a</sup> : 複数の分解物を含み、各成分はいずれも 5%TAR 以下

### (3) 好氣的土壤中運命試験②

埴土 (スペイン)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂壤土 (米国) の土壤水分を最大容水量の 50% に調整し、25±2°C、暗条件下で 7 日間プレインキュベートした後、[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム及び[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムを 5 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 180 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

抽出性放射能は経時的に減少し、処理 180 日後には埴土で 29.0%TAR～38.8%TAR、壤質砂土で 48.5%TAR～52.7%TAR、砂壤土で 55.5%TAR～55.8%TAR となった。

抽出放射能の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、処理 180 日後では、埴土で 16.6%TAR～19.9%TAR、壤質砂土で 39.3%TAR～42.4%TAR 及び砂壤土で 39.9%TAR～44.1%TAR となった。主要分解物は D 及び G で、それぞれ最大 9.1%TAR (砂壤土、処理 180 日後) 及び 8.3%TAR (埴土、処理 180 日

後)認められた。

抽出残渣中放射能は、標識体間で顕著な差はなく、処理後経時的に増加し、各土壌とも処理 180 日後に最大 36.7%TAR~61.4%TAR となった。

揮発性物質の生成はいずれの標識体及び土壌においても少量であり、有機物及び CO<sub>2</sub> の最大累積量はそれぞれ 0.7%TAR 及び 0.8%TAR であった。

好氣的土壌におけるトリフルメゾピリムの推定半減期は、埴土、壤質砂土及び砂壤土でそれぞれ 60.5、132 及び 133 日と算出された。(参照 2、10)

表 15 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	土壌	処理後 日数	抽出性	トリフ ルメゾ ピリム	D	G	未同 定分 解物 <sup>a</sup>	揮発性 有機物 (累積)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (累積)	抽出 残渣
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフ ルメゾ ピリム	埴土	0	96.8	95.3	<LOQ	<LOQ	1.5	—	—	1.8
		28	68.1	60.9	4.6	2.5	<LOQ	<LOQ	0.2	25.4
		90	44.2	28.3	5.9	6.9	3.1	<LOQ	0.6	47.6
		180	29.0	16.6	4.0	4.8	3.7	<LOQ	0.8	61.4
	壤質 砂土	0	89.3	89.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—	3.1
		28	74.1	69.4	1.9	1.5	1.3	<LOQ	<LOQ	17.6
		90	60.5	50.0	3.8	2.7	3.9	<LOQ	<LOQ	30.8
		180	48.5	39.3	1.9	3.7	3.6	<LOQ	0.2	42.4
	砂壤土	0	90.7	89.2	<LOQ	<LOQ	1.5	—	—	3.6
		28	71.3	61.9	3.2	3.9	2.2	0.1	<LOQ	21.2
		90	63.0	49.0	8.6	2.9	2.5	0.1	<LOQ	30.4
		180	55.5	39.9	9.1	1.8	4.7	0.1	0.1	36.7
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフ ルメゾ ピリム	埴土	0	100	100	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—	2.0
		28	74.7	64.7	4.5	2.5	3.0	0.1	0.2	19.5
		90	54.5	38.6	6.3	5.5	4.1	0.1	0.5	36.6
		180	38.8	19.9	4.7	8.3	6.0	0.1	0.7	51.4
	壤質 砂土	0	94.3	94.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—	3.5
		28	73.9	69.8	1.7	2.4	<LOQ	<LOQ	0.2	19.4
		90	63.7	56.6	3.2	2.3	1.5	<LOQ	0.4	29.0
		180	52.7	42.4	2.4	3.0	4.9	<LOQ	0.7	38.0
	砂壤土	0	89.8	89.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—	3.0
		28	73.1	66.1	3.0	4.0	<LOQ	0.3	0.2	18.9
		90	64.0	53.3	7.9	2.8	<LOQ	0.3	0.3	27.9
		180	55.8	44.1	8.6	1.7	1.4	0.7	0.5	34.4

<LOQ: 定量限界未満 —: 試料なし

a: 複数の分解物を含み、各成分はいずれも 5%TAR 以下

#### (4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

シルト質埴壤土（米国）に[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリム又は[met-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムを 5 mg/kg 乾土となるよう添加し、25±2℃の暗所、好氣的条件下で 30 日間インキュベートした後に湛水条件とし、窒素ガスを通気し、最長 180 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び分解物は表 16 に示されている。

抽出放射能は嫌氣的条件開始直後の 67.6%TAR～72.8%TAR から、嫌氣的条件 180 日後には 49.3%TAR～52.1%TAR まで減少した。抽出残渣中放射能は経時的に増加し、嫌氣的条件 180 日後に 39.2%TAR～43.0%TAR となった。

残留放射能中の主な成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、嫌氣的条件開始直後の 57.1%TAR～65.8%TAR から、試験終了時には 42.7%TAR～48.2%TAR まで減少した。分解物として D 及び G がそれぞれ最大 4.1%TAR 及び 3.4%TAR 認められた。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムからは検出されず、他の 2 標識体処理でも最大 0.3%TAR であった。揮発性有機物はいずれの標識体においても定量限界未満であった。

嫌氣的湛水土壌におけるトリフルメゾピリムの推定半減期は 303 日と算出された。（参照 2、11）

表 16 各試料中の残留放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験条件	試料採取日 <sup>a</sup>	抽出性					抽出残渣
			トリフルメゾピリム	D	G	未同定分解物 <sup>b</sup>		
[pyr- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	好氣的	0	93.6	93.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3.6
		30 <sup>c</sup>	72.8	65.8	1.4	2.1	3.5	19.5
	嫌氣的*	1	74.5	66.7	<LOQ	1.7	6.1	17.0
		60	70.4	61.9	1.4	1.8	5.3	21.7
		120	49.8	40.7	4.1	2.8	2.2	41.5
	180	50.1	42.7	<LOQ	1.5	5.9	41.1	
[fpm- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリム	好氣的	0	94.9	94.9	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3.6
		30 <sup>c</sup>	67.6	57.1	2.4	2.9	5.2	23.3
	嫌氣的*	1	68.6	56.7	2.8	3.4	5.8	22.4
		60	66.0	57.2	2.0	2.2	4.6	24.8
		120	54.7	47.8	0.9	<LOQ	6.0	36.5
	180	52.1	48.2	1.4	<LOQ	2.5	39.2	
[met- <sup>14</sup> C] トリフルメゾピリ	好氣的	0	91.4	91.4	/	<LOQ	<LOQ	3.2
		30 <sup>c</sup>	71.1	60.9		2.5	7.7	22.5
	嫌氣	1	73.2	65.6		1.6	5.9	19.3

ム	的*	60	69.7	60.5		1.8	7.4	21.6
		120	49.5	40.8		2.5	6.1	42.8
		180	49.3	43.9		1.5	3.9	43.0

<LOQ : 定量限界未満 / : 標識部位を含まないため検出されず

\* : 水層及び土壌層を混合して分析した。

a : 好氣的条件では処理後日数、嫌氣的条件では湛水後日数を表す。

b : 複数の分解物を含み、各成分はいずれも 5%TAR 以下

c : 嫌氣的条件の開始時

## (5) 土壤吸着試験①

[pyr-<sup>14</sup>C]トリフルメゾピリムを用いて、5 種類の土壤 [砂壤土 (①フランス及び②米国)、シルト質埴壤土 (米国)、埴土 (スペイン) 及び壤土 (ドイツ)] における土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸着係数は表 17 に示されている。(参照 2、12)

表 17 各土壤における吸着係数

土壤	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads</sub> <sub>oc</sub>
砂壤土①	2.75	162
砂壤土②	7.19	232
シルト質埴壤土	8.51	448
埴土	3.28	164
壤土	3.06	255

K<sub>ads</sub> : Freundlich の吸着係数

K<sub>ads</sub><sub>oc</sub> : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

## (6) 土壤吸着試験②

トリフルメゾピリムを用いて、4 種類の国内土壤 [砂土 (宮崎)、壤土 (埼玉)、シルト質埴土 (埼玉) 及びシルト質壤土 (茨城)] における土壤吸着試験が実施された。

各土壤における吸着係数は表 18 に示されている。(参照 2、13)

表 18 各土壤における吸着係数

土壤	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads</sub> <sub>oc</sub>
砂土	0.915	183
壤土	1.52	50.3
シルト質埴土	4.79	134
シルト質壤土	4.30	197

K<sub>ads</sub> : Freundlich の吸着係数

K<sub>ads</sub><sub>oc</sub> : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [pyr-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム又は [fpm-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリムを 5 mg/L となるように添加し、50±0.5°C の暗条件下で、最長 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても、トリフルメゾピリムは 5 日目でも 98.2% TAR ~ 102% TAR が残存しており、加水分解に対して安定であった。(参照 2、14)

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

滅菌したリン酸緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 [河川水 (英国)、pH 6.8] に [pyr-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム、[fpm-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリム又は [met-<sup>14</sup>C] トリフルメゾピリムを 5 mg/L となるように添加した後、25±1°C で 12 時間照射 / 12 時間暗下でキセノン光 (光強度: 647 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下、800 nm 以上をフィルターでカット) を合計最長 355 時間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区において、トリフルメゾピリムは処理 335 時間後には 0.47% TAR ~ 0.80% TAR (緩衝液) 及び 1.88% TAR ~ 5.69% TAR (河川水) まで減少した。

主要分解物として E が認められ、光照射 335 時間後には 68.4% TAR ~ 75.6% TAR (緩衝液) 及び 66.2% TAR ~ 84.7% TAR (河川水) まで増加した。ほかに、複数の成分から成る未同定分解物が最大 27.9% TAR 認められたが、その成分はいずれも 5% TAR 未満であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は最大 0.28% TAR、揮発性有機物は最大 0.12% TAR 検出された。

暗所対照区において、トリフルメゾピリムは処理 355 時間後においても 92.2% TAR ~ 98.3% TAR であり、安定であった。

トリフルメゾピリムの推定半減期は、光照射区の緩衝液及び河川水でそれぞれ 2.1 及び 2.8 日、自然太陽光 (東京、春) 換算でそれぞれ 6.9 及び 9.1 日であった。(参照 2、15)

## 5. 土壌残留試験

沖積土・シルト質壤土 (高知) 及び火山灰土・砂壤土 (鹿児島) を用いて、トリフルメゾピリム並びに分解物 D 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。(参照 2、16)

表 19 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)	
			トリフルメゾピリム	トリフルメゾピリム+分解物 D、E
ほ場試験 (水田)	75 g ai /ha <sup>a</sup> (1回)	沖積土・シルト質壤土	3.6	4.2
		火山灰土・砂壤土	2.8	4.0

<sup>a</sup> : 0.75%粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いてトリフルメゾピリム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

トリフルメゾピリムの最大残留値は、育苗箱処理 133 日後に収穫した稲わらの 0.02 mg/kg であった。可食部である玄米では全て定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。代謝物 B は全ての試料で定量限界 (0.04 mg/kg) 未満であった。

なお、可食部においてトリフルメゾピリムは定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に含めなかった。(参照 2、17、18)

### (2) 畜産物残留試験

泌乳牛 (ホルスタイン種、主群 : 一群 2~3 頭、消失試験群 : 2 頭) に、トリフルメゾピリムを 0.038、0.115 及び 0.392 mg/kg 体重/日 (1、3 及び 10 mg/kg 飼料相当) で 1 日 2 回 30 日間カプセル経口投与して、トリフルメゾピリムを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。消失試験群の 2 頭は 0.392 mg/kg 体重/日で 30 日間投与後 4 又は 8 日の消失期間が設けられた。乳汁は 1 日 2 回採取し、同一日の試料を混合して試料とした。最終投与翌日又は消失期間経過後と殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して試料とした。また、0.392 mg/kg 体重/日投与群の投与 14 及び 21 日の乳汁から脱脂乳及びクリームを調製した。結果は別紙 4 に示されている。

トリフルメゾピリムの最大残留値は、肝臓で 0.036 µg/g、腎臓で 0.024 µg/g であった。脂肪及び筋肉中には、最高用量においても検出されなかった。乳汁中の残留は投与 14 日以内に定常状態となり、消失試験群の投与 29 日に最大値 0.034 µg/g を示した。脱脂乳及びクリームの最大残留値はそれぞれ 0.021 及び 0.029 µg/g であり、クリームへの蓄積は認められなかった。

消失試験群の乳汁、肝臓及び腎臓のトリフルメゾピリムは、それぞれ投与終了 4、4 及び 8 日に検出限界 (0.003 µg/g) 未満となった。(参照 2、19)

### (3) 推定摂取量

別紙 4 の畜産物残留試験の分析値に基づき、トリフルメゾピリムを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 20 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定には、畜産物残留試験における各試料の最大値を用い、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 20 食品中から摂取されるトリフルメゾピリムの推定摂取量

畜産物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
牛・肝臓	0.036	0.1	0	0	0	1.4	0.05	0	0
牛・腎臓	0.024	0	0	0	0	0	0	0	0
乳	0.034	264	8.98	332	11.3	365	12.4	216	7.34
合計			8.98		11.3		12.5		7.34

注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうちの最大残留値を用いたため、過大評価となっている可能性がある。

- ・ ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照 67) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
- ・ 摂取量：残留値及び畜産物摂取量から求めたトリフルメゾピリムの推定摂取量 (μg/人/日)
- ・ 玄米並びに牛の筋肉及び脂肪は定量限界未満であったため、推定摂取量の計算に含めていない。

## 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 2、20)

表 21 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 5	0、80、400、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス			400	2,000	2,000 mg/kg 体重 で自発運動量減少 (雄：投与 1～3 時 間後 雌：投与 0.5～2 時間後)
	体温	SD ラット			2,000	—	影響なし
循環器系	呼吸数及び 1 回換気量	SD ラット			2,000	—	影響なし
	血圧及び 心拍数	SD ラット			2,000	—	影響なし

注) 溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用  
—：最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 2、21～25)

表 22 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	SD ラット① 雌雄各 5 匹	>5,000	4,930	投与量： 雄：5,000 mg/kg 体重 雌：2,500、3,750、4,375、5,000 mg/kg 体重  雄：5,000 mg/kg 体重；体重減少(投与 1～5 日)、高い姿勢(投与日～投与 1 日)、眼瞼下垂(投与日) 雌：5,000 mg/kg 体重；体重減少(投与 1～2 日)、運動失調(投与日～投与 1 日)、眼瞼下垂及び高い姿勢(投与日～投与 2 日)、低い姿勢及び筋緊張低下(投与 1 日)、前肢・後肢・全身の痙攣(投与 1～2 日)、瀕死状態、被毛の汚れ、無便(投与 2 日)、体温低下(投与 1～2 日) 4,375 mg/kg 体重；体重減少(投与 2 日) 2,500、3,750 mg/kg 体重；高い姿勢(投与日～投与 1 日) 2,500 mg/kg 体重以上；汚れ(投与 1 日以降)  雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット② <sup>b</sup> 雌 4 匹		>5,000	投与量：4,390 mg/kg 体重(1 匹)、5,000 mg/kg 体重(3 匹)  5,000 mg/kg 体重；糞量減少(投与 1～2 日) 死亡例なし
	SD ラット③ <sup>b</sup> 雌 3 匹		>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし



経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：不規則呼吸、体重減少/増加抑制 死亡例なし
		>5.04	>5.04	

/：該当なし

a：溶媒は 0.1%Tween80 添加 0.5%MC 溶液を使用

b：上げ下げ法による評価

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、100、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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、26）

表 23 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 0～7 日)</li> <li>・高い姿勢の回数増加(投与 2 時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高い姿勢の回数増加(投与 2 時間後)</li> <li>・前肢握力増加(投与 2 時間後)</li> <li>・立ち上がり動作減少(投与 2 時間後)</li> </ul>
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少及び摂餌量減少(投与 0～1 日)</li> <li>・体温低下(投与 2 時間後)</li> <li>・自発運動量減少<sup>§§</sup>及び総運動回数減少(投与日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少<sup>§</sup>及び摂餌量減少(投与 0～1 日)</li> <li>・体温低下(投与 2 時間後)</li> <li>・自発運動量減少<sup>§§</sup>及び総運動回数減少(投与日)</li> </ul>
100 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：2,000 mg/kg 体重投与群では統計的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>§§</sup>：500 mg/kg 体重投与群では統計的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、27～32）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）<sup>2</sup>

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、4,000 及び 20,000/10,000 ppm<sup>3</sup>：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、血清中甲状腺関連ホルモン及び肝酵素活性が測定された。

表 24 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	4,000 ppm	20,000 / 10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.6	64.9	309	653
	雌	16.1	63.6	317	627

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

血清中甲状腺関連ホルモンに検体投与の影響は認められなかった。また、20,000/10,000 ppm 投与群の雌雄で CYP1A2 及び 2B1/2 の増加、同投与群の雄で UDPGT 活性及び P450 総量の増加、4,000 ppm 以上投与群の雌雄でペルオキシゾームの脂肪酸β酸化活性の増加、同投与群の雌で UDPGT 活性及び P450 総量の増加が認められた。

本試験において、20,000/10,000 ppm 投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 4,000 ppm（309 mg/kg 体重/日）、雌で 800 ppm（63.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、33）

<sup>2</sup> 本試験は 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①及び② [10. (2) 及び (3)] の用量設定試験として実施された。

<sup>3</sup> 最高用量群は 20,000 ppm の用量で開始したが、著しい体重減少がみられたため投与 3 日から 10,000 ppm に変更された。

表 25 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 / 10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 3 日以降) 及び摂餌量減少(投与 0~7、0~28 日)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・RDW 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・精囊及び凝固腺内容液減少<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 3 日以降) 及び摂餌量減少(投与 0~7、0~28 日)</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>4</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</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>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・RDW 増加</li> </ul>
800 ppm 以下		毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的解析を行っていないが、検体投与による影響と判断した。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	18	70	274
	雌	6.0	23	83	316

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において 6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：70 mg/kg 体重/日、雌：83 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、34）

<sup>4</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制(投与 8 日以降)及び 摂餌量減少(投与 1 週以降)	・体重増加抑制(投与 8 日以降)及び 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.17	17.0	63.9	257
	雌	5.13	20.4	74.3	278

各投与群において認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：63.9 mg/kg 体重/日、雌：74.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制(投与 7 日以降)及び 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少	・体重増加抑制(投与 7 日以降)及び摂 餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）<sup>5</sup>

ICR マウス（主群：一群雌雄各 5 匹、生化学検査群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、2,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。生化学検査群では肝酵素活性が測定された。

<sup>5</sup> 本試験は 90 日間亜急性毒性試験（マウス）[10. (5)] の用量設定試験として実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.6	129	416	1,100
	雌	40.7	161	504	1,340

7,000 ppm 投与群の雌雄で T.Chol 増加、肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

また、肝酵素活性測定の結果では、7,000 ppm 投与群の雄で CYP2B1/2 の増加、雌でペルオキシゾームの脂肪酸β酸化活性の増加が、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で P450 総量、CYP1A2、2E1 及び 4A1/2/3 の増加が認められた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：416 mg/kg 体重/日、雌：504 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、36）

#### （5）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、2,500 及び 7,000 ppm：検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.4	125	417	1,130
	雌	44.1	177	476	1,530

7,000 ppm 投与群の雌及び 2,500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞肥大（小葉全体）が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,130 mg/kg 体重/日、雌：1,530 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、37）

#### （6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.05	12.2	26.6	115
	雌	2.69	12.2	26.9	131

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雌 1 例で投与 72 日以降にるい瘦が認められ、さらに運動低下、呼吸数の増加等が進行したため、投与 77 日に切迫と殺された。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重減少/体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：26.6 mg/kg 体重/日、雌：26.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、38）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ るい瘦(2 例)</li> <li>・ 体重減少/体重増加抑制(投与 8 日以降<sup>a</sup>)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降<sup>b</sup>)</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 精巣、精巣上体、前立腺絶対及び比重量減少<sup>§</sup></li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量<sup>§</sup>減少</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 骨髄赤芽球過形成(大腿骨、肋骨、及び胸骨)</li> <li>・ 胸腺、脾及びリンパ節(下顎及び腸間膜)リンパ球減少</li> <li>・ 脾色素貪食マクロファージ</li> <li>・ 脾髄外造血</li> <li>・ 精巣精子形成減少</li> <li>・ 前立腺成熟不良</li> <li>・ 精巣上体精子減少/生殖細胞破片</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ るい瘦(3 例)</li> <li>・ 体重減少/体重増加抑制(投与 8 日以降)<sup>§</sup></li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)<sup>§</sup></li> <li>・ RBC<sup>§</sup>、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ Alb 減少及び Glob 増加</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量<sup>§</sup>減少</li> <li>・ 子宮(頸部を含む)、胸腺絶対及び比重量減少<sup>§</sup></li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 骨髄赤芽球過形成(大腿骨、肋骨及び胸骨)</li> <li>・ 胸腺、脾及びリンパ節(下顎及び腸間膜)リンパ球減少</li> <li>・ 脾髄外造血</li> <li>・ 卵巣及び子宮(頸部を含む)成熟不良</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：投与 78 及び 85 日に統計学的有意差が認められた。

b：投与 7、8、11、12 及び 13 週に統計学的有意差が認められた。

### (7) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、350 及び 1,000 mg/kg/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった

ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、39)

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌[原体:0、40、100、400、1,000/2,000 ppm (雌のみ) 及び 2,000 (雄のみ) ppm<sup>6</sup>: 平均検体摂取量は表 34 参照] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	100 ppm	400 ppm	1,000/ 2,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.53	3.31	11.1	—	53.2
	雌	1.20	3.37	10.8	55.9	—

—: 実施せず

400 ppm 投与群の雌 1 例に運動低下、軟便～水様便、嘔吐及び食欲低下が認められ、投与 45 週で体重が著しく減少したため、切迫と殺されたが、原因は主に心臓に観察された特発性の多発性動脈炎で、対照群の雄 1 例にも精巣上体に認められ、ビーグル犬にしばしば観察される偶発的な所見と考えられ、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 ppm (雄: 53.2 mg/kg 体重/日、雌: 55.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、40)

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 70 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500、2,000 及び 8,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.03	15.9	70.6	284
	雌	3.23	17.3	73.8	396

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 36 に、子宮 (頸部を含

<sup>6</sup> 雌の最高用量群は 1,000 ppm の用量で開始されたが、検体投与の影響が認められなかったため投与 14 週以降 2,000 ppm に変更された。

む) における過形成及び腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

雌の子宮(頸部を含む)において、扁平上皮癌については Cochran-Armitage 及び Peto の傾向検定で有意差が認められ、8,000 ppm 投与群における発生頻度 5/70 例(7.14%)が試験実施施設の背景データ(0%~1.5%)を超えたため、検体投与の影響と考えられた。腺癌については Cochran-Armitage の傾向検定で、良性顆粒細胞腫については Cochran-Armitage 及び Peto の傾向検定でそれぞれ有意差が認められたが、いずれも Fisher 直接検定では有意差はなく、8,000 ppm 投与群における発生頻度 2/70 例(2.86%)及び 4/70 例(5.71%)は試験実施施設の背景データ(0%~3.3%及び 0%~15%)の範囲内であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。また、雌の肝細胞腺腫について、Cochran-Armitage の傾向検定で有意差が認められ、8,000 ppm 投与群における発生頻度 2/70 例(2.86%)は試験実施施設の背景データ(0%~1.7%)を若干上回ったが、Fisher 直接検定では有意差はなく変異肝細胞巣等の前癌病変も認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm(15.9 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(3.23 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、41)

表 36-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び Eos 減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・肝限局性嚢胞変性、胆管過形成及び小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・精巣間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 及び Eos 減少</li> <li>・BUN 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・子宮(頸部を含む)絶対及び比重量増加</li> <li>・肝単細胞壊死及び小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・子宮(頸部を含む)拡張/炎症及び内膜上皮過形成並びに嚢胞状過形成</li> <li>・子宮(頸部を含む)扁平上皮過形成<sup>§</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a、b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肺胞組織球症(軽微~軽度)<sup>§§</sup></li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(累積増加量)<sup>c</sup></li> </ul>
100 ppm		毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§§</sup> : 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 8,000 ppm 投与群は投与 1 週以降、2,000 ppm 投与群は投与 8 週以降

<sup>b</sup> : 最終体重は 8,000 ppm 投与群で 81%、2,000 ppm 投与群で 92% (いずれも対照群比)

<sup>c</sup> : 最終体重は 8,000 ppm 投与群で 55%、2,000 ppm 投与群で 77%、500 ppm 投与群で 88% (いずれも対照群比)



表 36-2 52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び Eos 減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・精巣間質細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 及び Eos 減少</li> <li>・BUN 及び T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・子宮(頸部を含む)絶対及び比重量増加</li> <li>・肺胞組織球症<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

8,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化と考えられた。

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 8,000 ppm 投与群は投与 1 週以降、2,000 ppm 投与群は投与 8 週以降

表 37 子宮（頸部を含む）における過形成及び腫瘍性病変の発生頻度

性別	雌				
	0	100	500	2,000	8,000
投与群 (ppm)	0	100	500	2,000	8,000
検査動物数	70	70	70	70	70
拡張/炎症/過形成	0*	1	0	0	6 <sup>+</sup>
嚢胞状過形成	1*	0	1	2	8 <sup>+</sup>
扁平上皮過形成	2	0	3	1	6
扁平上皮癌 <sup>a</sup>	0 <sup>##</sup>	0	0	1	5
腺癌	0*	0	0	0	2
良性顆粒細胞腫	0 <sup>#</sup>	1	1	0	4

\* : Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり (p<0.05)

# : Cochran-Armitage 傾向検定及び Peto 傾向検定で有意差あり (p<0.05)

## : Cochran-Armitage 傾向検定及び Peto 傾向検定で有意差あり (p<0.01)

+ : Fisher 直接検定で有意差あり (p<0.05)

<sup>a</sup> : 8,000 ppm 投与群 5 例のうち 3 例は頸部に認められた。

### (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、2,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 38 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.1	84.5	248	727
	雌	21.8	88.0	283	810

非腫瘍性病変として、7,000 ppm 投与群の雄で肝/胆嚢絶対及び比重量増加、精嚢/凝固腺絶対及び比重量減少並びに小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝髄外造血亢進及び乳管拡張が、2,500 ppm 以上投与群の雌で肝/胆嚢絶対及び比重量増加が認められた。肝/胆嚢絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大について、マウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] では T.Chol の増加が認められたが、本試験においては血液生化学的検査が実施されていないため、適応性変化とは判断できなかった。

肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 39 に示されている。

雄の肝細胞腺腫について、Cochran-Armitage 及び Peto の傾向検定で有意差が認められ、7,000 ppm 投与群における発生頻度 17/60 例 (28.3%) が、試験実施施設の背景データ (2 年間、6.7%~24.6%) を超えたため、検体投与の影響と考えられた。

また、雌の細気管支肺胞腺癌について、Cochran-Armitage 及び Peto の傾向検定で有意差が認められたが、7,000 ppm 投与群における発生頻度 6/60 例 (10.0%) は、背景データ (0.0%~10.0%) の範囲内であった。当該データは 2 年間の試験によるものであるが、同系統のマウスを用いた 18 か月間の他の試験施設における背景データ (0.0%~12.0%) 及び日本毒性病理学会による背景データ<sup>7</sup> (1.8%~21.2%) の範囲内であったことを考慮し、食品安全委員会は、この変化は検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、2,500 ppm 以上投与群の雌で肝/胆嚢絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (248 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (88.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、42)

<sup>7</sup> 日本毒性病理学会編：新毒性病理組織学，西村書店，2017；731p.

表 39 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	200	800	2,500	7,000	0	200	800	2,500	7,000
投与群(ppm)	0	200	800	2,500	7,000	0	200	800	2,500	7,000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫	9* (15.0)	6 (10.0)	4 (6.67)	12 (20.0)	17 (28.3)	1 (1.67)	1 (1.67)	1 (1.67)	2 (3.33)	3 (5.00)
肝細胞癌	1 (1.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

( )内数値は検査動物数に対する割合(%)

\* : Cochran-Armitage 傾向検定(p<0.05)及び Peto 傾向検定(p<0.01) で有意差あり

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 1 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、400、1,500 及び 6,000 ppm、授乳期間中並びに雌雄 F<sub>1</sub> 動物の離乳後 3 週間における投与濃度は 0、240、900 及び 3,600 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。F<sub>1</sub> 児動物には生後 60 日まで混餌投与が行われた。

表 40 1 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			400/240 ppm	1,500/900 ppm	6,000/3,600 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体 重/日)	P 世代	雄	交配前	28.1	106	375
		雌	交配前	31.7	112	376
			妊娠期	28.1	99.0	369
			哺育期(生後 0~14 日) <sup>b</sup>	33.2	124	471
	F <sub>1</sub> 世代 <sup>a</sup>	雄	生後 21~42 日 <sup>b</sup>	29.0	109	465
			生後 42~60 日	33.1	125	516
		雌	生後 21~42 日 <sup>b</sup>	29.1	109	449
			生後 42~60 日	33.5	123	492

<sup>a</sup> : 投与全期間を通じての平均検体摂取量は算出されていない。

<sup>b</sup> : 親動物の授乳期間及び児動物の離乳後 3 週間 (計 42 日間) は飼料中濃度が 0、240、900 及び 3,600 ppm に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

児動物では、6,000/3,600 ppm 投与群の雄で包皮分離遅延が認められ (平均 5.1 日間)、性成熟後には精巣上体の絶対重量減少及び精巣上体管の萎縮が認められた。また、同投与群の雌雄では産児数の減少が認められており、親動物の 6,000/3,600 ppm 投与群の雌で認められた着床痕数の減少と関連するものと考えられた。

本試験において、親動物では 1,500/900 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、6,000/3,600 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、着床痕数減少等が、児動物では 6,000/3,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、産児数減少等が認め

られた。

親動物において体重増加抑制等の毒性がみられた高用量ではあるが、繁殖能に対する影響（着床数減少及びそれに起因する産児数減少）が認められた。本試験は2世代繁殖試験（ラット）[12. (2)] の用量設定のために実施された試験であり、一群当たりの動物数が少ないことから無毒性量は判断されなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。（参照 2、43）

表 41 1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>	
		雄	雌
親動物	6,000/3,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 7 日以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日以降)</li> <li>・門脈周囲性肝細胞空胞化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 7 日以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日以降)</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> <li>・着床痕数減少</li> </ul>
	1,500/900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
	400/240 ppm	毒性所見なし	
児動物	6,000/3,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出生時低体重</li> <li>・産児数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少(離乳時)<sup>a</sup></li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少(離乳時)<sup>a</sup></li> <li>・包皮分離遅延</li> <li>・精巣上体絶対重量減少</li> <li>・精巣上体管萎縮</li> </ul>	
	1,500/900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

<sup>a</sup>：毒性学的意義は不明であったが、有意差が認められたため検体投与の影響と判断した。

## (2) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、1,500 及び 3,000 ppm、授乳期間中並びに雌雄 F<sub>1</sub> 動物の離乳後 3 週間における投与濃度は 0、60、300、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群				100/60 ppm	500/300 ppm	1,500/900 ppm	3,000/1,800 ppm		
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	交配前		6.29	31.7	92.8	184	
			交配前		7.17	34.8	103	197	
		雌	妊娠期		6.34	30.7	93.4	182	
			哺育期(生後 0～14 日) <sup>b</sup>		8.20	41.1	125	256	
	F <sub>1</sub> 世代	雄	交配 前 <sup>a</sup>	生後 21～42 日 <sup>b</sup>	7.80	39.6	116	231	
				生後 42～91 日	7.21	36.0	106	211	
			雌	交配 前 <sup>a</sup>	生後 21～42 日 <sup>b</sup>	7.58	38.4	116	231
					生後 42～91 日	7.50	38.5	112	226
		妊娠期		6.59	32.7	95.3	193		
		哺育期(生後 0～14 日)		7.94	41.8	121	253		

<sup>a</sup> : 交配前全期間を通じての平均検体摂取量は算出されていない。

<sup>b</sup> : P 世代親動物の授乳期間及び F<sub>1</sub> 世代親動物の離乳後 3 週間 (計 42 日間) は飼料中濃度が 0、60、300、900 及び 1,800 ppm に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

児動物では、3,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で包皮分離遅延が認められたが (平均 2 日間)、体重増加抑制に伴う二次的な影響の可能性も考えられた。

本試験において、親動物では 1,500/900 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では 3,000/1,800 ppm 投与群の雄及び 1,500/900 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500/300 ppm (P 雄 : 31.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 30.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 36.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 32.7 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 1,500/900 ppm (P 雄 : 92.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 106 mg/kg 体重/日)、雌で 500/300 ppm (P 雌 : 30.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 32.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、44)

表 43 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000/1,800 ppm				・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	1,500/900 ppm 以上	・体重増加抑制 <sup>a</sup> ・摂餌量減少 <sup>b</sup>	・体重増加抑制 <sup>c</sup> ・摂餌量減少 <sup>d</sup>	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
	500/300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	3,000/1,800 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
		・包皮分離遅延 ・脾絶対及び比重量減少 <sup>e</sup>		・脾絶対及び比重量減少 <sup>e</sup>	・脾絶対及び比重量減少 <sup>e</sup>
	1,500/900 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量減少 <sup>e</sup>	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
500/300 ppm 以下	毒性所見なし				

a：3,000/1,800 ppm 投与群：投与 8 日以降、1,500/900 ppm 投与群：投与 15 日以降

b：3,000/1,800 ppm 投与群：投与 1～8 日以降、1,500/900 ppm 投与群：投与 50～57 日

c：3,000/1,800 ppm 投与群：投与 8 日以降、1,500/900 ppm 投与群：妊娠 7 日以降

d：3,000/1,800 ppm 投与群：投与 1～8 日以降、1,500/900 ppm 投与群：投与 1～8 日

e：毒性学的意義は不明であったが、有意差が認められたため検体投与の影響と判断した。

### (3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、25、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 添加 0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重減少/増加抑制（妊娠 6～7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～8 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、45）

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 添加 0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒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 に示されている。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で体重減少及び摂餌量減少が認められ、妊娠 26 日にと殺された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められな

かったので、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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。(参照 2、46)

表 44 発生毒性試験（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>・ 排便減少(妊娠 8 日以降)</li> <li>・ 体重減少(妊娠 8～9 日及び 28～29 日)</li> <li>・ 体重増加抑制(妊娠 7～29 日)</li> <li>・ 摂餌量減少(妊娠 7～8 日以降)</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV、MCH 及び Ret 増加</li> <li>・ 脾絶対重量及び対脳重量比<sup>8</sup>増加</li> </ul>	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
250 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

### 1 3. 遺伝毒性試験

トリフルメゾピリム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K<sub>1</sub>-BH<sub>4</sub>）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞及び末梢血細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されている。

染色体異常試験①及び②において、染色体異常を有する細胞割合の統計学的有意な増加が認められたが、これら 2 試験の結果は、それぞれ S9 mix の存在下及び非存在下で陽性を示し、再現性がなく、追加で実施された 2 試験（③及び④）の結果はいずれも陰性であった。さらに、*in vivo* で実施された小核試験を含むその他の試験において全て陰性の結果が得られていることから、トリフルメゾピリムに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、47～58）

<sup>8</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

表 45 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	667～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	667～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K <sub>1</sub> -BH <sub>4</sub> )	250～1,500 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	ヒト末梢血リンパ球	①500～2,500 µg/mL(-S9) (4時間処理後 16時間で標本作製) ②500～2,000 µg/mL(+S9) (4時間処理後 16時間で標本作製) ③250～750 µg/mL(-S9) (20時間処理後標本作製) ④500～2,800 µg/mL(+S9) (4時間処理後 16時間で標本作製)	+S9で陽性 <sup>a</sup>
	染色体異常試験②	ヒト末梢血リンパ球	①250～1,500 µg/mL(+/-S9) (4時間処理後 16時間で標本作製) ②250～800 µg/mL(-S9) (20時間処理後標本作製)	-S9で陽性 <sup>a</sup>
	染色体異常試験③	ヒト末梢血リンパ球	①250～950 µg/mL(+/-S9) (4時間処理後 18時間で標本作製) ②100～750 µg/mL(-S9) (22時間処理後標本作製)	陰性



	染色体異常試験④	ヒト末梢血リンパ球	①250～750 µg/mL(+/-S9) (4時間処理後18時間で標本作製) ②250～750 µg/mL(-S9) (22時間処理後標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	500、1,000及び2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24及び48 時間後採取)	陰性
	小核試験②	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	500、1,000及び2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24及び48 時間後採取)	陰性
	小核試験③	ICR マウス(末梢血細胞) (一群雌雄各5匹)	500、1,000及び2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、48及び72 時間後採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下  
a：染色体の構造異常が認められた。

#### 14. その他の試験

##### (1) 肝臓における発がんメカニズム試験 (マウス)

マウスを用いた18か月間発がん性試験[11. (3)]において、7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたことから、そのメカニズムを解明する目的で、ICR マウス (一群雄10匹) にトリフルメゾピリムを28日間混餌 (原体：0、200、800、2,500及び7,000 ppm：平均検体摂取量は表46参照) 投与し、投与3、8及び29 (投与終了後) 日に肝臓を採取して、肝細胞増殖活性及びCYP酵素活性について検討された。陽性対照として、フェノバルビタール (PB) 1,000 ppm (168 mg/kg 体重/日) 投与群が設けられた。

表46 肝臓における発がんメカニズム試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.9	133	411	1,270

肝Ki67陽性細胞数は表47に、CYP酵素活性と遺伝子発現の測定結果は表48にそれぞれ示されている。

7,000 ppm 投与群において肝細胞の増殖 (投与8日) が、2,500 ppm 投与群において肝重量増加 (投与3、8及び29日) 及び小葉中心性肝細胞肥大がそれぞれ認められた。

本試験において、トリフルメゾピリム投与によりCYP1A、CYP2B及びCYP4Aの増加は認められたが、CYP3Aの増加は認められなかった。(参照2、59)

表 47 肝 Ki67 陽性細胞数

測定日	トリフルメゾピリム					陽性対照 (PB)
	0 ppm	200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm	1,000 ppm
3	10.7	10.1	10.5	11.6	13.6	154*
8	16.0	9.5#	9.4#	16.4	32.7#	80.5#
29	13.0	13.5	14.2	24.3	17.5	25.0*

# : ノンパラメトリック Dunnet 検定 p<0.05、 \* : Dunnet 検定 p<0.05  
 単位 Ki67 陽性肝細胞核数/mm<sup>2</sup>

表 48 CYP 酵素活性と遺伝子発現

測定項目	測定日	トリフルメゾピリム					陽性対照 (PB)	
		0 ppm	200 ppm	800 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm	1,000 ppm	
酵素活性 <sup>a</sup>	CYP1A	3	15.4	14.8	24.5*	31.4*	41.1*	21.1*
		8	21.1	19.2	32.6*	39.3*	78.3*	89.2*
		29	16.5	14.6	23.4*	24.2*	43.5*	37.9*
	CYP2B	3	14.0	9.84*	15.4	17.2	35.8*	49.0*
		8	16.1	15.5	16.1	19.4*	48.9*	114*
		29	14.3	10.5*	11.8	12.6	28.4*	58.1*
	CYP3A	3	2,880	2,120#	2,280#	2,180#	1,680#	5,720#
		8	2,870	2,670	2,500	2,130*	2,280*	13,300*
		29	2,970	2,320*	2,380	1,750*	1,900*	6,770*
	CYP4A	3	2,010	2,190	2,750	3,190*	4,980*	1,450*
		8	2,310	1,980	2,990*	3,420*	6,230*	6,250*
		29	2,040	1,940	2,570	2,380	4,360*	2,560
	総 P450	3	325	258	330	377	400	260
		8	311	223	333	360	736*	1,200*
		29	239	156	202	170	353	301
遺伝子発現 <sup>b</sup>	<i>CYP1A1</i>	3	1.0	-	-	-	1.8 <sup>+</sup>	1.5 <sup>+</sup>
		8	1.0	-	-	-	1.7 <sup>+</sup>	1.4 <sup>+</sup>
	<i>CYP2B10</i>	3	1.0	-	-	-	29.7 <sup>+</sup>	100 <sup>+</sup>
		8	1.0	-	-	-	99.4 <sup>+</sup>	247 <sup>+</sup>
	<i>CYP3A11</i>	3	1.0	-	-	-	2.1 <sup>+</sup>	2.5 <sup>+</sup>
		8	1.0	-	-	-	3.4 <sup>+</sup>	2.8 <sup>+</sup>
<i>CYP4A10</i>	3	1.0	-	-	-	8.6 <sup>+</sup>	0.3	
	8	1.0	-	-	-	2.7	0.9	

- : 実施せず

# : ノンパラメトリック Dunnet 検定 p<0.05、 \* : Dunnet 検定 p<0.05

+ : Tukey 検定 p<0.05

a : 単位 pmol/min/mg、総 P450 については nmol/mg

b : 対照群の値を 1 とした場合の値

## (2) ヒト及びマウスの肺ミクロソームにおける *in vitro* 比較代謝試験

肺におけるトリフルメゾピリムの代謝の種間比較を検討することを目的とし

て、ヒト女性及びマウス雌の肺マイクロソームを用いたトリフルメゾピリムの *in vitro* 代謝試験が実施された。

マイクロソームを NADPH とともに P450 阻害剤の存在下又は非存在下でインキュベートした結果、両マイクロソームにおいていずれの条件下でもトリフルメゾピリムは代謝されなかった。（参照 2、60）

### （3）肺におけるメカニズム試験（マウス）

マウスにおける 18 か月間発がん性試験[11. (3)]において、7,000 ppm 投与群の雌で肺の細気管支肺胞腺癌の発生頻度の増加が認められた。そのメカニズムを解明する目的で、ICR マウス（一群雌 10 匹）にトリフルメゾピリムを 4 又は 8 日間混餌（原体：0、200、2,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与し、試験開始前日に BrdU 溶液を埋め込み、投与終了後に肺を採取して肺細気管支上皮における細胞増殖が検討された。陽性対照として、イソニアジド 1,300 ppm 投与群が設けられた。

表 49 肺におけるメカニズム試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	39	462	1,240
	雌	44	533	1,580

いずれの投与群においても、検体投与に関連した肉眼的又は病理組織学的所見並びに終末細気管支上皮における細胞増殖は認められなかった。（参照 2、61）

### （4）ドーパミン受容体結合試験

ヒト受容体組換え細胞（CHO、CHO-K1 又は CHO-S）を用い、トリフルメゾピリム（濃度：0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10  $\mu$ M）の放射性リガンド法によるドーパミン受容体に対する結合阻害について検討された。その結果、最高濃度 10  $\mu$ M においてもトリフルメゾピリムにはドーパミン受容体に対する結合能は認められなかった。（参照 2、62）

### （5）子宮肥大（卵巣除去ラット）及びプロラクチン測定試験

トリフルメゾピリムのエストロゲン受容体アゴニスト様作用及び血清プロラクチンへの影響について検討するため、卵巣を摘出した SD ラット（一群雌 15 匹）を用いた 6 日間反復経口（原体：0、300 及び 500 mg/kg 体重/日）投与試験が実施された。陽性対照として、17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール及びメシル酸ブロモクリプチン投与群が設定された。

各投与群で認められた変化は表 50 に示されている。

トリフルメゾピリムには、エストロゲン受容体アゴニスト様作用は認められなかったが、500 mg/kg 体重/日投与群ではドーパミン様作用である血清プロラク

チン濃度の低下が認められた。(参照 2、63)

表 50 各投与群で認められた変化

投与群		所見及び変化
トリフルメゾピリム	500 mg/kg 体重/日	・血清プロラクチン濃度低下(39.5%)*
	300 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少
17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール (陽性対照)	0.1 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少 ・発情前期～発情期の膣スメア像 ・子宮絶対及び比重量増加 ・血清プロラクチン濃度上昇
メシル酸ブロモクリプチン (陽性対照)	20 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少 ・血清プロラクチン濃度低下(1.9%)*

\*：陰性対照群に対する%

#### (6) *In vitro* テストステロン及びエストロゲン受容体結合アッセイ

LnCAP 細胞の<sup>3</sup>H]メチルトリエノロンを用いて、トリフルメゾピリムのヒトテストステロン受容体への結合性が、また、MCF-7 細胞の 17- $\beta$ -エストラジオールを用いて、ヒトエストロゲン受容体への結合性がそれぞれ確認された。トリフルメゾピリムは  $1.0 \times 10^{-8}$  ~  $1.0 \times 10^{-4}$ M の範囲の 8 濃度が設定された。陽性対照として非放射性メチルトリエノロン及び非放射性 17- $\beta$ -エストラジオールがそれぞれ用いられた。

本試験の結果、トリフルメゾピリムにはテストステロン及びエストロゲン受容体いずれに対しても競争結合性はないことが示された。(参照 2、64)

#### (7) 子宮における発がんメカニズム試験 (ラット)

ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、8,000 ppm 投与群の雌で認められた子宮(頸部を含む)における扁平上皮過形成及び扁平上皮癌の発生頻度増加のメカニズムについて検討するため、SD ラット(一群雌 50 匹)にトリフルメゾピリムを 85 日間混餌[原体：0 及び 8,000 ppm(平均検体摂取量：389 mg/kg 体重/日)]投与し、投与 2 週及び 1 か月に血漿中プロラクチン、プロゲステロン及びエストラジオールが測定された。陽性対照として、メシル酸ブロモクリプチン(強制経口投与：10 mg/kg 体重/日)投与群が設定された。

血漿中ホルモン濃度及び各発情周期の動物数は表 51 に示されている。

トリフルメゾピリム投与群では、ほぼ投与期間にわたって体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、統計学的に有意な肝比重量の増加が認められた。

本剤投与により、いずれの性周期においても血漿中プロラクチン、プロゲステロン及びエストラジオール濃度の低下が認められ、特にプロラクチンで顕著であ

った。メシル酸ブロモクリプチン投与群のホルモン値に有意差は認められなかった。

発情個体の減少（投与 2 週及び 1 か月で、対照群 18 及び 16 例に対しトリフルメゾピリム投与群 3 及び 10 例）が認められた。（参照 65）

表 51 血漿中ホルモン濃度及び各発情周期の動物数

全動物						
検査時期	群	動物数	エストラジオール (pg/mL)	プロゲステロン (ng/mL)	プロラクチン (ng/mL)	P4:E2 <sup>b</sup>
2 週	対照	50	102 ± 31.6	10.7 ± 9.87	55.9 ± 65.3	106 ± 113
	トリフルメゾピリム	50	67.5 ± 17.1*	4.42 ± 5.14*	4.67 ± 9.68*	59.5 ± 63.5*
	陽性対照 <sup>a</sup>	50	78.1 ± 23.4*	10.0 ± 6.92	28.5 ± 37.5	124 ± 92.2
1 か月	対照	50	111 ± 32.5	15.4 ± 11.9	54.0 ± 51.7	136 ± 113
	トリフルメゾピリム	50	84.9 ± 27.9*	9.40 ± 8.98*	26.1 ± 33.9*	104 ± 101
	陽性対照 <sup>a</sup>	48	94.9 ± 30.1*	13.8 ± 8.03	33.1 ± 25.6	145 ± 110
発情間期 <sup>c</sup>						
検査時期	群	動物数	エストラジオール (pg/mL)	プロゲステロン (ng/mL)	プロラクチン (ng/mL)	P4:E2 <sup>b</sup>
2 週	対照	28	97.0 ± 24.9	14.6 ± 11.6	38.2 ± 51.4	147 ± 135
	トリフルメゾピリム	40	66.5 ± 17.3*	4.50 ± 5.68*	4.58 ± 10.3*	61.6 ± 70.1*
	陽性対照 <sup>a</sup>	29	71.9 ± 15.8*	12.6 ± 7.96	26.0 ± 41.1	160 ± 103
1 か月	対照	29	107 ± 30.0	18.8 ± 13.4	37.6 ± 43.3	167 ± 126
	トリフルメゾピリム	34	82.8 ± 26.8*	10.1 ± 9.19*	19.1 ± 23.3*	112 ± 104
	陽性対照 <sup>a</sup>	26	85.3 ± 16.5*	18.1 ± 8.31	26.1 ± 19.9	198 ± 118
発情前期 <sup>c</sup>						
検査時期	群	動物数	エストラジオール (pg/mL)	プロゲステロン (ng/mL)	プロラクチン (ng/mL)	P4:E2 <sup>b</sup>
2 週	対照	4	152 ± 50.8	5.46 ± 3.81	24.8 ± 22.0	41.2 ± 45.3
	トリフルメゾピリム	7	67.3 ± 14.9*	4.02 ± 2.18	6.14 ± 8.05	52.1 ± 26.4
	陽性対照 <sup>a</sup>	3	90.3 ± 21.8*	5.93 ± 2.53	25.4 ± 10.1	63.5 ± 41.3
1 か月	対照	5	166 ± 22.6	4.77 ± 2.87	47.5 ± 50.7	25.0 ± 15.8
	トリフルメゾピリム	6	88.2 ± 18.1*	11.9 ± 13.1	39.8 ± 49.5	120 ± 140
	陽性対照 <sup>a</sup>	6	123 ± 37.2*	8.55 ± 5.24	27.4 ± 25.1	76.7 ± 84.1
発情期 <sup>c</sup>						
検査時期	群	動物数	エストラジオール (pg/mL)	プロゲステロン (ng/mL)	プロラクチン (ng/mL)	P4:E2 <sup>b</sup>
2 週	対照	18	97.5 ± 27.8	5.68 ± 2.62	90.3 ± 77.6	57.6 ± 33.4
	トリフルメゾピリム	3	81.3 ± 20.0	4.30 ± 1.34	2.31 ± 2.62*	48.8 ± 22.2
	陽性対照 <sup>a</sup>	18	86.2 ± 30.9	6.45 ± 2.31	33.0 ± 35.1*	76.7 ± 41.6
1 か月	対照	16	100 ± 21.3	12.6 ± 7.60	85.9 ± 54.0	115 ± 73.6
	トリフルメゾピリム	10	90.1 ± 37.2	5.58 ± 3.30*	41.7 ± 48.2*	64.5 ± 56.2*

	陽性対照 <sup>a</sup>	16	100 ± 37.6	8.62 ± 2.49	46.8 ± 29.8*	85.5 ± 40.3
--	-------------------	----	------------	-------------	--------------	-------------

Dunnett 検定 \* : p<0.05

a : メシル酸プロモクリプチン投与群

b : プロゲステロンのモル濃度/エストラジオールのモル濃度

c : 採血時におけるスメアの状態により判断

[ラットにおける子宮（頸部を含む）の扁平上皮癌発生メカニズムのまとめ]

子宮における発がんメカニズム試験[14. (7)]において、トリフルメゾピリム投与により血漿中プロラクチン濃度の低下が認められた。ドーパミン受容体結合試験[14. (4)]及び子宮肥大試験[14. (5)]の結果から、本剤がエストロゲン作用を示さず、メシル酸プロモクリプチンとは異なる作用を有すると考えられたが、ラットにおける扁平上皮癌の発生機序を明らかにすることはできなかった。

### (8) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 10 匹）を用いて、トリフルメゾピリムを 28 日間混餌（原体：0、100、500、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 52 参照）投与し、投与 24 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、投与終了 5 日前から 25 mg/kg 体重/日の用量でシクロフォスファミドが腹腔内投与された。

表 52 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	8.84	41.4	166	474

いずれの検体投与群においても、抗ヒツジ赤血球 IgM 価に検体投与の影響は認められず、脳、脾臓及び胸腺の重量についても対照群との差は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 2、66）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリフルメゾピリム」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したトリフルメゾピリムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、低用量群では少なくとも雄で 77.4%、雌で 84.2%、高用量群では少なくとも雄で 54.4%、雌で 63.4%と算出された。臓器及び組織中残留放射能は胃腸管、肝臓、腎臓、膀胱、下垂体等で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織における放射能の蓄積性は認められなかった。投与放射能は投与後 48 時間でほとんど排泄され、低用量では尿中に、高用量では糞中に多く排泄された。高用量で糞中排泄率が高くなるのは、吸収率の低下が一因と考えられた。尿、糞及び血漿中放射能の大部分は未変化のトリフルメゾピリムであり、代謝物として尿中では A、C、J、L、P-OH 等が、糞中では A、F、J 等が、血漿中では A、C、D 等が検出された。

<sup>14</sup>C で標識したトリフルメゾピリムの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは J 及び Jg が、ニワトリでは C 及び J が検出された。

<sup>14</sup>C で標識したトリフルメゾピリムの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、10%TRR を超える代謝物として、茎葉処理の玄米で H が、未成熟茎葉及び稲わらで L がそれぞれ認められた。

トリフルメゾピリム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、トリフルメゾピリムの最大残留値は、稲わらの 0.02 mg/kg であり、可食部である玄米では全て定量限界未満であった。代謝物 B は全ての試料で定量限界未満であった。泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、トリフルメゾピリムの最大残留値は肝臓における 0.036 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、トリフルメゾピリム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び肝臓（重量増加、T.Chol 増加等）に認められた。催奇形性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。雌のラットにおいて、血中プロラクチン濃度の低下が認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において雌で子宮（頸部を含む）の扁平上皮癌、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において雄で肝細胞腺腫の発生頻度がそれぞれ増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において繁殖能に対する影響は認められなかったが、より高用量で実施された 1 世代繁殖試験において着床数及び産児数の減少並びに雌雄 F<sub>1</sub> 動物の生殖機能発達の遅延傾向が認められた。

植物体内運命試験において代謝物 H 及び L が、畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 C、J 及び Jg がそれぞれ 10%TRR を超えて認められたが、これらはラットにおいても認められていることから、農産物及び畜産物中の暴露評価

対象物質をトリフルメゾピリム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 53 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 54 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.23 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.032 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トリフルメゾピリムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験の 100 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.032 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.23 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	1 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	100 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料②）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～20 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	100 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100



表 53 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	28日間亜急性毒性試験	0、200、800、4,000、 20,000/10,000 ppm 雄：0、16.6、64.9、 309、653 雌：0、16.1、63.6、 317、627	雄：309 雌：63.6	雄：653 雌：317	雌雄：RBC 減少等
	90日間亜急性毒性試験①	0、100、400、1,500、 6,000 ppm 雄：0、4.5、18、 70、274 雌：0、6.0、23、 83、316	雄：70 雌：83	雄：274 雌：316	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少
	90日間亜急性毒性試験②	0、100、400、1,500、 6,000 ppm 雄：0、4.17、17.0、 63.9、257 雌：0、5.13、20.4、 74.3、278	雄：63.9 雌：74.3	雄：257 雌：278	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、500、2,000、 8,000 ppm 雄：0、3.03、15.9、 70.6、284 雌：0、3.23、17.3、 73.8、396	雄：15.9 雌：3.23	雄：70.6 雌：17.3	雌雄：体重増加抑制  (雌：子宮(頸部を含む)扁平上皮癌の発生頻度の増加)
	1世代繁殖試験	0、400/240、 1,500/900、 6,000/3,600 ppm P 雄：0、28.1、106、 375 P 雌：0、28.1、99.0、 369 F <sub>1</sub> 雄：0、29.0、109、 465 F <sub>1</sub> 雌：0、29.1、109、 449			(着床数減少及びそれに起因する産児数減少)
	2世代繁殖試験	0、100/60、 500/300、 1,500/900、 3,000/1,800 ppm	親動物 P 雄：31.7 P 雌：30.7 F <sub>1</sub> 雄：36.0	親動物 P 雄：92.8 P 雌：93.4 F <sub>1</sub> 雄：106	親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
		P 雄:0、6.29、31.7、 92.8、184 P 雌:0、6.34、30.7、 93.4、182 F <sub>1</sub> 雄:0、7.21、 36.0、106、211 F <sub>1</sub> 雌:0、6.59、 32.7、95.3、193	F <sub>1</sub> 雌:32.7 児動物 P 雄:92.8 P 雌:30.7 F <sub>1</sub> 雄:106 F <sub>1</sub> 雌:32.7	F <sub>1</sub> 雌:95.3 児動物 P 雄:184 P 雌:93.4 F <sub>1</sub> 雄:211 F <sub>1</sub> 雌:95.3	児動物 雌雄:脾絶対及 び比重量減少等  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、25、50、100、 200	母動物:100 胎児:200	母動物:200 胎児:—	母動物:体重増 加抑制及び摂餌 量減少  胎児:毒性所見 なし  (催奇形性は認 められない)
マウス	28日間亜 急性毒性 試験	0、200、800、2,500、 7,000 ppm 雄:0、33.6、129、 416、1,100 雌:0、40.7、161、 504、1,340	雄:416 雌:504	雄:1,100 雌:1,340	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大及 びT.Chol増加
	90日間亜 急性毒性 試験	0、200、800、2,500、 7,000 ppm 雄:0、31.4、125、 417、1,130 雌:0、44.1、177、 476、1,530	雄:1,130 雌:1,530	雄:— 雌:—	雌雄:毒性所見 なし
	18か月間 発がん性 試験	0、200、800、2,500、 7,000 ppm 雄:0、20.1、84.5、 248、727 雌:0、21.8、88.0、 283、810	雄:248 雌:88.0	雄:727 雌:283	雄:小葉中心性 肝細胞肥大等 雌:肝絶対及び 比重量増加  (雄:肝細胞腺腫 の発生頻度の増 加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、100、250、 500	母動物:250 胎児:500	母動物:500 胎児:—	母動物:体重減 少及び摂餌量減 少等  胎児:毒性所見 なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
					(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、100、400、1,000、4,000 ppm 雄：0、3.05、12.2、26.6、115 雌：0、2.69、12.2、26.9、131	雄：26.6 雌：26.9	雄：115 雌：131	雌雄：体重減少/体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験	0、40、100、400、1,000/2,000(雌)、2,000(雄) ppm 雄：0、1.53、3.31、11.1、53.2 雌：0、1.20、3.37、10.8、55.9	雄：53.2 雌：55.9	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：3.23 SF：100 ADI：0.032		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量が設定できなかった。

/：該当なし

<sup>1)</sup>：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 54 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験①	雄：5,000 雌：2,500、3,750、 4,375、5,000	雄：－ 雌：－  雄：体重減少、高い姿勢、眼瞼下垂 雌：高い姿勢、汚れ
	急性毒性試験②	雌：4,390、5,000	雌：4,390  雌：糞量減少
	急性神経毒性試験	0、100、500、2,000	雌雄：100  雌雄：体重減少及び摂餌量減少、体温 低下、自発運動量減少及び総運動回数 減少
	発生毒性試験	0、25、50、100、200	母動物：100  母動物：体重増加抑制
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、80、400、2,000	雌雄：400  雌雄：自発運動量減少
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験 ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量が設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
P-OH	トリフルメゾピ リム水酸化体、 OH-RAB55	—
Pg	トリフルメゾピ リムグルクロン 酸抱合体 RAB55 gluc	2-(β-D-グルクロノピラノシルオキシ)-2,3-ジヒドロ -1-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメ チル)フェニル]-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウ ム-4-オン
A	IN-RPA19	<i>N</i> [(5-ピリミジニル)メチル]-2-ピリジンアミン
B	IN-RPA16	5-ピリミジンカルボン酸
C	IN-R3Z91	1-[(1-オキシドピリミジン-1-イウム-5-イル)メチ ル]-4-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピ リド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウム-2-オレート
D	IN-RPD47	2-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニ ル]-4 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-4-オン
E	IN-RUB93	2-(2-ピリジル)- <i>N</i> (ピリミジン-5-イルメチ ル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタミド
E-OH	IN-RUB93 水酸 化体、 OH-RUB93	—
Eg	IN-RUB93-O-グ ルクロン酸抱合 体、 RUB93-O-gluc	—
F	IN-SBV06	2-(2-ピリジルオキシ)- <i>N</i> (ピリミジン-5-イルメチ ル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセタミド
F-OH	IN-SBV06 水酸 化体、 OH-SBV06	—
G	IN-SBY68	<i>N</i> [(2,4-ジオキソ-1 <i>H</i> -ピリミジ-5-イル)メチル]-2-(2- ピリジルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニ ル]アセタミド
H	IN-Y2186	3-トリフルオロメチル安息香酸
I	IN-RUA92	5-ピリミジンメチルアミン
J	IN-R6U70	3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメ チル)-3-(4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウム-3-イド
Jg	IN-R6U70 グル クロン酸抱合 体、 R6U70-gluc	3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメ チル)-3-[4-(β-D-グルクロノピラノシルオキシ)-3-(ト リフルオロメチル)フェニル]-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリ ミジン-1-イウム-3-イド
Js	IN-R6U70 硫酸 抱合体、 R6U70 sulfate	3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメ チル)-3-(4-スルホオキシ-3-(トリフルオロメチル)フ ェニル)-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウム-3-イ ド

K	IN-R6U71	3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-(2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウム-3-イド
Kg	IN-R6U71 グルクロン酸抱合体、 R6U71-gluc	3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-[2-(β-D-グルクロノピラノシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジン-1-イウム-3-イド
L	IN-R6U72	3-[3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(5-ピリミジニルメチル)-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジニウム分子内塩
M	IN-R6U73	3-[5-カルボキシ-2-ヒドロキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1-(5-ピリミジニルメチル)-2 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i> ]ピリミジニウム分子内塩

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
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 [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 ( <u>constitutively active receptor</u> )
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LUC	大型非染色球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質

略称	名称
TRR	総残留放射能
UDPGT	UDP-グルクロン酸抱合酵素



<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					トリフルメズピ リム		代謝物 B		合計 値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) (玄米) 平成 25 年度	50 g ai/ 箱 <sup>G</sup>	1	1	133	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	105	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	124	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	108	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (もみ米) 平成 25 年度		1	1	133	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	105	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	124	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	108	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (稲わら) 平成 25 年度		1	1	133	0.02	0.02	<0.04	<0.04	0.06
		1	1	105	0.01	0.01	<0.04	<0.04	0.05
		1	1	124	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	108	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (玄米) 平成 26 年度	50 g ai/ 箱 <sup>G</sup>	1	1	134	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	121	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	125	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	111	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (もみ米) 平成 26 年度		1	1	134	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	121	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	125	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	1	111	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					トリフルメゾピ リム		代謝物 B		合計 値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (露地) (稲わら) 平成 26 年度		1	1	134	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				121	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				125	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				111	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (玄米) 平成 25 年度	50 g ai/ 箱 <sup>G</sup> + 25 <sup>SC</sup> (茎葉散 布)×2 <sup>a</sup>	1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				15	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05
水稻 (露地) (もみ米) 平成 25 年度		1	3	7	0.18	0.18	<0.04	<0.04	0.22
				14	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.12
				21	0.02	0.02	<0.04	<0.04	0.06
		1	3	7	0.06	0.06	<0.04	<0.04	0.10
				14	0.03	0.03	<0.04	<0.04	0.07
				21	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08
		1	3	7	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.12
				15	0.07	0.07	<0.04	<0.04	0.11
				21	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08
1	3	7	0.05	0.04	<0.04	<0.04	0.08		
		14	0.03	0.03	<0.04	<0.04	0.07		
		21	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08		
水稻 (露地) (稲わら)		1	3	7	0.41	0.40	<0.04	<0.04	0.44
				14	0.29	0.28	<0.04	<0.04	0.32
				21	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				合計 値	
					トリフルメゾピ リム		代謝物 B			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
平成 25 年度		1	3	7	0.27	0.27	<0.04	<0.04	0.31	
				14	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.12	
				21	0.10	0.10	<0.04	<0.04	0.14	
			1	3	7	0.56	0.56	<0.04	<0.04	0.60
					15	0.18	0.18	<0.04	<0.04	0.22
					21	0.10	0.10	<0.04	<0.04	0.14
			1	3	7	0.16	0.16	<0.04	<0.04	0.20
					14	0.11	0.11	<0.04	<0.04	0.15
					21	0.08	0.08	<0.04	<0.04	0.12
水稻 (露地) (玄米) 平成 26 年度	50 g ai/ 箱 <sup>G</sup> + 25 <sup>SC</sup> (茎葉散 布)×2 <sup>a</sup>	1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				20	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
		1	3	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
				21	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.05	
水稻 (露地) (もみ米) 平成 26 年度		1	3	7	0.12	0.12	<0.04	<0.04	0.16	
				14	0.10	0.10	<0.04	<0.04	0.14	
				21	0.05	0.05	<0.04	<0.04	0.09	
		1	3	7	0.13	0.13	<0.04	<0.04	0.17	
				14	0.14	0.14	<0.04	<0.04	0.18	
				21	0.15	0.15	<0.04	<0.04	0.19	
1	3	7	0.03	0.03	<0.04	<0.04	0.07			
		14	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08			
		20	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08			
1	3	7	0.06	0.06	<0.04	<0.04	0.10			
		14	0.04	0.04	<0.04	<0.04	0.08			
		21	0.05	0.05	<0.04	<0.04	0.09			
水稻 (露地) (稲わら)		1	3	7	0.38	0.38	<0.04	<0.04	0.42	
				14	0.33	0.32	<0.04	<0.04	0.36	
				21	0.14	0.14	<0.04	<0.04	0.18	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				合計 値
					トリフルメゾピ リム		代謝物 B		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
平成 26 年度		1	3	7	0.17	0.16	<0.04	<0.04	0.20
				14	0.24	0.24	<0.04	<0.04	0.28
				21	0.12	0.12	<0.04	<0.04	0.16
		1	3	7	0.07	0.07	<0.04	<0.04	0.11
				14	0.09	0.09	<0.04	<0.04	0.13
				20	0.07	0.07	<0.04	<0.04	0.11
		1	3	7	0.19	0.18	<0.04	<0.04	0.22
				14	0.06	0.06	<0.04	<0.04	0.10
				21	0.03	0.03	<0.04	<0.04	0.07

G : 0.75%粒剤、SC : 10%フロアブル剤

a : 土壌処理と茎葉処理の体系処理は申請された使用方法から逸脱している。

\*1 : トリフルメゾピリム換算値

\*2 : 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

試料	試料採取日	残留値(μg/g)			
		1 mg/kg 飼料	3 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料 (消失試験群)
乳汁	投与-1日	ND	ND	ND	—
	投与1日	ND	0.003	0.013 0.015 0.012	—
	投与3日	ND	0.007	0.021 0.022 0.017	—
	投与5日	0.003 <sup>a</sup>	0.006	0.019 0.022 0.018	—
	投与7日	0.003	0.005	0.015 0.017 0.022 0.019	—
	投与10日	<0.003 <sup>b</sup>	0.006	0.021 0.023 0.018	—
	投与14日	<0.003 <sup>b</sup>	0.005	0.021 0.021 0.025	—
	投与21日	<0.003 <sup>b</sup>	0.005	0.022 0.020 0.021	—
	投与24日	—	—	0.020 0.018 0.020	—
	投与28日	<0.003 <sup>b</sup>	0.004	0.018 0.021 0.020 0.017 0.017	—
	投与29日	—	—	—	0.034 0.027
	投与30日	—	—	—	0.029 0.029

試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
		1 mg/kg 飼料	3 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料 (消失試験群)
	投与終了 1 日	—	—	—	0.012 0.012
	投与終了 2 日	—	—	—	0.021 ND
	投与終了 3 日	—	—	—	0.006 ND
	投与終了 4 日	—	—	—	ND
	投与終了 5 日	—	—	—	ND
	投与終了 6 日	—	—	—	ND
	投与終了 7 日	—	—	—	ND
	クリーム	投与 14 日	—	—	0.022 0.027 0.029
投与 21 日		—	—	0.023 0.020 0.026	—
脱脂乳	投与 14 日	—	—	0.018 0.019 0.021	—
	投与 21 日	—	—	0.019 0.021 0.017	—
肝臓	投与終了 1 日	0.005~0.007 0.008~0.010 0.010~0.011	0.005~0.008 0.007~0.008 0.006~0.010	0.031 0.036 0.035	—
	投与終了 4 日	—	—	—	ND
	投与終了 8 日	—	—	—	ND
腎臓	投与終了 1 日	0.004~0.009 0.005~0.013 0.006~0.010	ND~0.008 0.006~0.008 0.006~0.008	0.022 0.024 0.024	—
	投与終了 4 日	—	—	—	0.004
	投与終了 8 日	—	—	—	ND
筋肉	投与終了 1 日	—	—	ND	—
	投与終了 4 日	—	—	—	ND
	投与終了 8 日	—	—	—	ND
脂肪	投与終了 1 日	—	—	ND	—

試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
		1 mg/kg 飼料	3 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料 (消失試験群)
	投与終了 4 日	—	—	—	ND
	投与終了 8 日	—	—	—	ND

— : 試料なし又は分析せず      ND : 検出されず(検出限界 0.003 μg/g)

a : 3 動物中 1 動物で 0.004 μg/g 検出

b : 0.003 μg/g の検出例があるが、平均すると 0.003 μg/g 未満となる。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 29 年 2 月 13 日付け厚生労働省発生食 0213 第 2 号）
2. トリフルメゾピリム 試験成績の概要及び考察（平成 28 年 5 月 10 日）：デュポン株式会社、一部公表
3.  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55: Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in the Sprague-Dawley Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
4.  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55: Disposition in Female Rats During and After Multiple Dose Administration (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
5. Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]DPX-RAB55 in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River、2015 年、未公表
6. Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]DPX-RAB55 in the Laying Hen (GLP 対応) : Charles River、2015 年、未公表
7. The Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]DPX-RAB55 in Rice (GLP 対応) : Charles River、2015 年、未公表
8. Fate of [ $^{14}\text{C}$ ]-DPX-RAB55 in Flooded Aerobic Soil (GLP 対応) : Charles River、2014 年、未公表
9. Aerobic Soil Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]-DPX-RAB55 (GLP 対応) : Charles River、2014 年、未公表
10. Rate of Degradation of  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55 in Three Aerobic Soils (GLP 対応) : Advinus Therapeutics Limited、2014 年、未公表
11. Anaerobic Soil Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55 (GLP 対応) : Advinus Therapeutics Limited、2014 年、未公表
12.  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55:Batch Equilibrium (Adsorption/Desorption) in Five Soils (GLP 対応) : Advinus Therapeutics Limited、2012 年、未公表
13. DPX-RAB55 の土壌吸着係数試験 (GLP 対応) : 株式会社化学分析コンサルタント、2014 年、未公表
14.  $^{14}\text{C}$ -DPX-RAB55: Laboratory Study of Hydrolysis as a Function of PH (GLP 対応) : Advinus Therapeutics Limited、2012 年、未公表
15. Photolysis of [ $^{14}\text{C}$ ]-DPX-RAB55 in Aqueous Systems (GLP 対応) : Charles River、2013 年、未公表
16. 土壌残留分析結果報告書（水田状態の圃場試験）：株式会社化学分析コンサルタント、2014 年、未公表
17. DPX-RAB55 粒剤 DPX-RAB55 SC 水稻 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014、未公表



18. DPX-RAB55 粒剂 DPX-RAB55 SC 水稻 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2015、未公表
19. Magnitude of Residues of Triflumezopyrim (DPX-RAB55) in Edible Tissues and Milk of Lactating Dairy Cows Following Dosing with Technical Triflumezopyrim (GLP 対応) : ABC Laboratories, Inc., Genesis Midwest, LLC, Pyxant Labs Inc., 2015 年、未公表
20. General Pharmacology Study of DPX-RAB55 (GLP 対応) : Biosafety Research Center、2014 年、未公表
21. DPX-RAB55 Technical: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2013 年、未公表
22. DPX-RAB55 Technical: Acute Oral Toxicity – Up-And-Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs、2014 年、未公表
23. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Acute Oral Toxicity Study in Rats – Up-And-Down Procedure (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2014 年、未公表
24. DPX-RAB55 Technical: Acute Dermal Toxicity in Rats (GLP 対応) : Eurofins PSL、2012 年、未公表
25. DPX-RAB55 Technical: Acute Inhalation Toxicity (GLP 対応) : Eurofins PSL、2012 年、未公表
26. DPX-RAB55 Technical: Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2013 年、未公表
27. DPX-RAB55 Technical: Primary Skin Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Eurofins PSL、2012 年、未公表
28. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Primary Skin Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Labs、2014 年、未公表
29. DPX-RAB55 Technical: Primary Eye Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Eurofins PSL、2012 年、未公表
30. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Primary Eye Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Labs、2014 年、未公表
31. DPX-RAB55 Technical: Dermal Sensitization-Magnusson-Kligman Maximization Method (GLP 対応) : Eurofins PSL、2012 年、未公表
32. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Dermal Sensitization Test in Guinea Pigs-Magnusson and Kligman (M&K) Method (GLP 対応) : Product Safety Labs、2014 年、未公表
33. DPX-RAB55 Technical: Repeated-Dose Oral Toxicity 28-Day Feeding Study in

- Rats : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2013 年、未公表
34. DPX-RAB55 Technical: A 13-Week Feeding Study in Rats (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2013 年、未公表
  35. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: A Subchronic Toxicity 13-Week Feeding Study in Rats (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2015 年、未公表
  36. DPX-RAB55 Technical: Repeated-Dose Oral Toxicity 28-Day Feeding Study in Mice : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2013 年、未公表
  37. DPX-RAB55 Technical: A 13-Week Feeding Study in Mice (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2013 年、未公表
  38. DPX-RAB55 Technical: Subchronic Toxicity 90-Day Feeding Study In Dogs (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2013 年、未公表
  39. DPX-RAB55 Technical: 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2013 年、未公表
  40. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Chronic Toxicity 1-Year Feeding Study in Dogs (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2015 年、未公表
  41. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Study 2-Year Feeding Study in Rats (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、  
2015 年、未公表
  42. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Oncogenicity Study 18-Month Feeding Study in Mice (GLP 対応) : MPI Research, Inc.、 2015 年、未公表
  43. DPX-RAB55 Technical: One-Generation Reproduction Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2013 年、未公表
  44. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Multi-Generation Reproduction Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2015 年、未公表
  45. DPX-RAB55 Technical: Developmental Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、  
2013 年、未公表
  46. An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of DPX-RAB55 Technical in Rabbits (GLP 対応) : WIL Research、 2013 年、未公表
  47. DPX-RAB55 Technical: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : BioReliance、  
2012 年、未公表
  48. DPX-RAB55 Technical: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) :

- BioReliance、2013 年、未公表
49. DPX-RAB55 Technical: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2014 年、未公表
  50. DPX-RAB55 Technical: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2014 年、未公表
  51. DPX-RAB55 Technical: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) (GLP 対応) : BioReliance、2013 年、未公表
  52. DPX-RAB55 Technical: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL) (GLP 対応) : BioReliance、2013 年、未公表
  53. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
  54. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
  55. DPX-RAB55 Technical: In Vivo Micronucleus Test in Mice (GLP 対応) : BioReliance、2012 年、未公表
  56. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Mouse Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2014 年、未公表
  57. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Mouse Micronucleus Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
  58. DPX-RAB55 Technical: *In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (CHO/HGPRT Assay) (GLP 対応) : BioReliance、2012 年、未公表
  59. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Liver Mechanistic Study in Male Mice (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
  60. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Special Design *In Vitro* Lung Metabolism Assay (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表

61. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Lung Mechanistic Study in Female Mice (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
62. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Receptor Binding Assay : Eurofins Panlabs、2015 年、未公表
63. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: 6 Day Uterotrophic Assay for Detecting Estrogenic Activity and Prolactin Changes in Ovariectomized Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
64. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: *In Vitro* Testosterone and Estrogen Receptor Binding Assay : Caliper Life Sciences、2010 年、未公表
65. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: Uterine Mechanistic Study in Female Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2016 年、未公表
66. Triflumezopyrim (DPX-RAB55) Technical: 28-Day Immunotoxicity Feeding Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers for Health & Environmental Sciences、2015 年、未公表
67. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)