

農薬評価書

トリルフルアニド

2008年9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
○食品安全委員会農業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.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 血中濃度推移(ラット).....	7
(2) 排泄(ラット).....	7
(3) 胆汁中排泄(ラット).....	8
(4) 体内分布(ラット).....	8
(5) 代謝物同定・定量(ラット).....	9
(6) 畜産動物における動物体内運命試験.....	9
① ヤギ.....	9
② ニワトリ.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	11
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	11
(3) 土壌中光分解試験.....	11
(4) 土壌吸着試験.....	12
(5) 土壌浸透性試験.....	12
4. 水中運命試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験.....	12
5. 土壌残留試験.....	12

6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	13
8. 急性毒性試験.....	13
(1)急性毒性試験.....	13
(2)急性神経毒性試験.....	14
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	15
10. 亜急性毒性試験.....	16
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	16
(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)② <参考データ>.....	16
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	17
(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	17
(5)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	17
(6)5日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	17
(7)28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)①.....	18
(8)28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)②.....	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	20
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	20
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	20
(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	20
(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	21
(5)2年間発がん性試験(マウス).....	22
12. 生殖発生毒性試験.....	23
(1)2世代繁殖試験(ラット)①.....	23
(2)2世代繁殖試験(ラット)②.....	23
(3)2世代繁殖試験(ラット)③.....	23
(4)2世代繁殖試験(ラット)④.....	24
(5)発生毒性試験(ラット)①.....	25
(6)発生毒性試験(ラット)②.....	25
(7)発生毒性試験(ウサギ).....	25
13. 遺伝毒性試験.....	26
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	28
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	34
・別紙2:検査値等略称.....	35
・参照.....	36

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請 (厚生労働省発食安第 0605010 号)、関係
書類の接受 (参照 2~7)
- 2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 8)
- 2008年 3月 7日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 9)
- 2008年 5月 20日 インポートトレランス申請 (とうがらし)
- 2008年 6月 2日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について追加要請 (厚生労働省発食安第 0602002 号) (参
照 10、11)
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受
- 2008年 6月 5日 第 241 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 12)
- 2008年 6月 24日 第 40 回農薬専門調査会幹事会 (参照 13)
- 2008年 7月 24日 第 248 回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 7月 24日 より 8月 22日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 9月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 9月 4日 第 253 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>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳
林 真 (座長代理)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎*

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

フェニルスルファミド系殺菌剤である「トリルフルアニド」(CAS No.731-27-1)について、各種評価書(JMPR、米国及びEU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、ぶどう、いちご及びレタス)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ネコ及びヒツジ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は主に骨、歯、腎臓及び肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形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。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性試験において *in vivo* の試験ではすべて陰性の結果が得られており、ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリルフルアニド

英名：tolylfluamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-ジクロロフルオロメチルチオ-*N,N*-ジメチル-*N-p*トリルスルファミド

英名：*N*-dichlorofluoromethylthio-*N,N*-dimethyl-*N-p*-tolylsulfamide

CAS (No.731-27-1)

和名：1,1-ジクロロ-*N*[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-1-フルオロ-*N*
(4-メチルフェニル)メタンスルフェンアミド

英名：1,1-dichloro-*N*[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluoro-*N*
(4-methylphenyl)methanesulfenamide

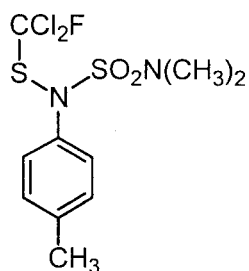
4. 分子式

C₁₀H₁₃Cl₂FN₂O₂S₂

5. 分子量

347.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリルフルアニドは、バイエル AG 社によって開発されたフェニルスルファミド系殺菌剤であり、多くの種類の真菌に対し殺菌作用を示す。SH 基酵素阻害剤として、菌のさまざまな代謝を阻害することによって殺菌作用を示す。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている他、とうがらしへのインポートトレランス申請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR (2002年)、米国 (2002年) 及び EU (2004、2005年) 評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 (II. 1~3) は、トリルフルアニドのジクロロフルオロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([dic- ^{14}C]トリルフルアニド) 及びフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]トリルフルアニド) を用いて実施された。また、標識位置が不明の場合は ^{14}C -トリルフルアニドと表記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合トリルフルアニドに換算した。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) 血中濃度推移 (ラット)

Wistar ラットに [phe- ^{14}C]トリルフルアニドまたは [dic- ^{14}C]トリルフルアニドを単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度 (C_{\max}) に達し、投与 24 時間後には、2 mg/kg 体重投与群では C_{\max} の 1/100、100 mg/kg 体重投与群では C_{\max} の 1/10 に減少した。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{\max} に達した。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に [dic- ^{14}C]トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重で投与した場合、血漿中放射能濃度は投与 1.5 時間後に C_{\max} (1.5 $\mu\text{g/g}$) に達した。消失は二相性を示し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は、投与後 6~8 時間 (α 相) においては 2~3 時間であったが、その後の 3 日間 (β 相) では $T_{1/2}$ は 40 時間であった。(参照 2、3、4)

(2) 排泄 (ラット)

Wistar ラットに [phe- ^{14}C]トリルフルアニドまたは [dic- ^{14}C]トリルフルアニドを経口投与して、排泄試験が実施された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に [phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、また [phe- ^{14}C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) した。吸収及び排泄に投与量、投与方法、性別による差は認められず、投与後 48 時間以内に総投与放射能 (TAR) の 86~100 % が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間に尿中に 56~80% TAR、糞中に 12~36% TAR が排泄された。

Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、また、[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。投与後 48 時間に、尿中に 75~80%TAR が、糞中に 14~25%TAR が、呼気中に 0.06%TAR が排泄された。

Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを 0.1、5 または 20 mg/kg 体重で投与した。投与後 48 時間に尿中に 50~60%TAR が、糞中に 20~30%TAR が排泄された。（参照 2、3、4、5）

（3）胆汁中排泄（ラット）

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを 0.5 mg/kg 体重で十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施され、約 6%TAR が胆汁中に排泄された。

また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを経口投与（投与量不明）して胆汁中排泄試験が実施され、総排泄放射能の 14%が胆汁中に排泄された。（参照 2）

（4）体内分布（ラット）

Wistar ラットに[phe-¹⁴C]トリルフルアニドまたは[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを経口投与して、体内分布試験が実施された。

Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 100 mg/kg 体重で単回経口投与した。投与 48 時間後の組織中の放射能濃度は低く、また組織及び器官への分布には性差が認められ、雌では赤血球、腎、脳及び皮膚で、雄では甲状腺で放射能濃度が高かった。

Wistar ラット（雌雄、匹数不明）に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）した。総残留放射能は 0.07~2%TAR であり、肝及び腎で放射能濃度が高く（平均残留濃度の 3~7 倍）、腎周囲脂肪、脳、性腺及び甲状腺で放射能濃度が低かった（平均残留濃度の 3~9 分の 1）。

Wistar ラット（雄、匹数不明）に[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを 5 mg/kg 体重で投与した。残留放射能は、投与 8 時間後には 6%TAR（消化管を除く）、48 時間後には 2%TAR、6 日後には 1%TAR、12 日後には 0.5%TAR であった。残留濃度が最も高かったのは甲状腺であり、投与 1 日後に 5 µg/g、10 日後に 1 µg/g であった。

いずれも、放射能は速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。

（参照 2、3、4、5）

(5) 代謝物同定・定量 (ラット)

Wistar ラットに[phe-¹⁴C]トリルフルアニドまたは[di-¹⁴C]トリルフルアニドを経口または静脈内投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

Wistar ラット (雌雄、匹数不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、また[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 2 mg/kg 体重で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与) した。尿中に雌雄共通して存在した主要代謝物は、RNH0166 及び RNH0416 で、それぞれ総残留放射能 (TRR) の 68 及び 5% 存在した。また 2 種の未同定化合物が 2.3%TRR 存在した。糞中では、2 mg/kg 体重投与群 (単回及び反復経口投与) では、主成分は代謝物 DMST 及び RNH0166 であったが、100 mg/kg 体重投与群ではトリルフルアニドが 56%TRR 存在し、代謝物 DMST 及び RNH0166 は合計で 20%TRR であった。また、ごく少量の RNH0416 も存在した。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 20 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、代謝物 RNH0166 が、尿中では 90%TRR、糞中では 70%TRR 存在した。この他に、少量の代謝物 (6%TRR) が存在したが、同定されなかった。

Wistar ラット (雄、匹数不明) に[di-¹⁴C]トリルフルアニドを 5 または 10 mg/kg 体重で、単回経口または静脈内投与した。尿中の主要代謝物は代謝物 TTCA であり、経口投与群の尿中では 50~63%TRR、静脈投与 8 時間後の尿中では 74%TRR 存在した。尿中に親化合物は存在しなかった。

トリルフルアニドのラットにおける主要代謝経路は、*S*-ジクロロフルオロメチル基の脱離による DMST の生成に続き、RNH0166 が生成され、RNH0166 は脱メチル化され、少量代謝物 RNH0146 を生じるものと考えられた。また、[di-¹⁴C]トリルフルアニドを用いた試験より、側鎖の開裂によって TCAA が生成される代謝経路も存在すると考えられた。(参照 2、3、4、5)

(6) 畜産動物における動物体内運命試験

① ヤギ

泌乳期ヤギ (1頭、品種不明) に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを 10 mg/kg 体重で 3 日間強制経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度は投与 50 分後に C_{max} (2.2 µg/mL) に達した。 $T_{1/2}$ は、投与後 6 時間までは 1.6 時間、それ以降は 9.1 時間と、二相性の減衰を示した。排泄は、尿中に 49%TAR、糞中に 10%TAR 排泄され、乳汁中に存在した放射能は 0.24%TAR であった。初回投与 50 時間後 (最終投与 2 時間後) の各組織中濃度は、腎 (37.0 µg/g) 及び肝 (20 µg/g) で高く、脂肪 (1.5 µg/g) 及び筋肉 (0.53 µg/g) では低かった。

腎、肝、脂肪、筋肉、乳汁及び尿中に親化合物は存在せず、すべての試料中に存在した主要代謝物は、WAK6426 (DMST のグリシン抱合体) 及び RNH0416

のグリシン抱合体であり、脂肪においてはDMSTも存在した。その他4種の少量の代謝物が同定された。(参照2、3、5)

② ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ(一群雌5羽)に[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを5 mg/kg 体重で単回または3日間、強制経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

単回投与群では、投与3時間後に血漿中放射能濃度がC_{max} (0.52 µg/mL) に達し、投与24時間後には0.018 µg/mLであった。血漿中T_{1/2}は、投与後6時間では1時間、それ以降では12時間と、二相性の減衰を示した。

3日間投与群の、初回投与56時間後(最終投与8時間後)までに、84%TARの放射能が尿及び糞中に排泄された。卵中の放射能は0.01%TAR未満であった。初回投与56時間後の各組織中放射能濃度は、腎(0.47 µg/g)及び肝(0.23 µg/g)で高く、卵、卵巣、皮膚、筋肉及び脂肪では0.019~0.048 µg/gであった。

筋肉、卵及び肝における主要代謝物はRNH0416であった。卵にはWAK6426が存在したが、他の組織には存在しなかった。脂肪ではDMSTが主要代謝物(66%TRR)であったが、卵及び筋でも少量存在した。

ヤギ及びニワトリにおけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニドの加水分解によってDMSTが生成され、DMSTがさらに水酸化、脱メチル化、酸化及び抱合化を受けるものと考えられた。(参照2、5)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-トリルフルアニド(2種類)を用い、りんご、ぶどう、いちご及びレタスにおける植物体内運命試験が実施された。

いずれの作物においても、放射性物質は、主として作物の果実あるいは葉の表面に存在した。りんご、いちご及びレタスでは残留放射能の大部分(>65%TRR)が親化合物であり、主要代謝物のDMSTは最大で15%TRR存在した。散布14日後に収穫したいちごの果実と葉の洗浄液の残留放射能は、親化合物が63%TRR、DMSTが6.2%TRR、WAK5818が0.8%TRR及びWAK6550が1.0%TRRであった。果実中の残留放射能は、親化合物が2.7%TRR、DMSTが8.7%TRR、WAK5818が2.1%TRR及びWAK6550が5.6%TRRであった。

ぶどうの残留放射能は、散布直後の4.0 mg/kgから収穫時には1.83 mg/kgまで減少した。収穫時におけるぶどうの主要な放射性成分は、トリルフルアニド(13%TRR)の他、代謝物WAK6550(46%TRR)及びWAK6676(13%TRR)が存在した。

植物におけるトリルフルアニドの代謝経路は、トリルフルアニドからジクロロスルフェニル側鎖の脱離によるDMSTの生成、さらにDMSTの4-メチル基及びフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合化であると考えられた。(参照3、5、6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを4種類の土壌に、[dic-¹⁴C]トリルフルアニドを2種類の土壌(pH: 5.5~7.5; 粘土含量: 8.3~13.2%; 有機質炭素含量: 0.9~2.5%)に添加し、22°C、暗所で65~100日間の好氣的土壌中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、試験終了時にはCO₂生成量が24.7~40.0% TARであり、土壌に結合した放射能は56.0~72.3% TARであった。[dic-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では試験終了時(試験開始65日後)のCO₂生成量が64.8~76.7% TARであり、土壌に結合した放射能は7~23% TARであった。土壌に結合した放射能は、フミン酸画分(39~44%)、フルボ酸画分(35~37.5%)及びフミン画分(20~21%)に分画された。さらに、99日後の非抽出画分の50%は、結合型DMSTであった。

[phe-¹⁴C]トリルフルアニド添加区では、揮発性のジクロロフルオロメタンスルフェン酸の遊離による分解物DMSTが試験開始1日後に最大73.7% TAR存在したが、試験終了時(99日後)にはDMSTは0.6~2.8% TARに減少した。その他10% TARを超える分解物は存在しなかった。(参照5)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを5種類の水/底質系に処理し、20~22°Cで7日(2種類の水/底質系)または120日間(3種類の水/底質系)インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。底質のpHは、5.4~7.4であり、水のpHは、7.4~8.0であった。

水相のトリルフルアニドは3日以内に完全に消失し、推定半減期(DT_{50(20°C)})は1.4~6.0時間、底質での推定半減期(DT_{50(20°C)})は2.6~4.8時間、水/底質系における推定半減期(DT_{50(20°C)})は1.5~5.0時間であった。水相と底質の主要分解物としてDMSTが検出され、水相では試験開始24時間後に最大値66.0~72.2% TAR、底質では試験開始7日後に最大値39.3~41.3% TAR存在した。DMSTの水相における推定半減期(DT_{50(20°C)})は20.6~88.7日、底質における推定半減期(DT_{50(20°C)})は39.7日~365日以上、水/底質系における推定半減期(DT_{50(20°C)})は51.0~89.6日であった。

試験開始120日後にはCO₂が14.5~32.7% TAR生成した。試験開始120日後の非抽出性放射能は24.2~40.1% TARであった。(参照5)

(3) 土壌中光分解試験

[phe-¹⁴C]トリルフルアニドを用いて、土壌中光分解試験が実施された。(試験条件不明)

試験開始18日後には、2.8% TARがCO₂にまで無機化され、非抽出性放射能

は 39.3% TAR であった。

分解物としては、DMST が試験開始 3 日後に最大値 50.8% TAR となり、試験開始 18 日後には 20.2% TAR となった。また RNH0166 が試験開始 18 日後に最大 10.6% TAR となった。(参照 5)

(4) 土壌吸着試験

トリルフルアニドの有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2,200 であり、土壌中の移動性は低いと考えられた。

また、DMST の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 56.1~118、脱着係数 K_{doc} は 110~311 であり、土壌中の移動性は中程度もしくは高いと考えられた。(参照 5)

(5) 土壌浸透性試験

土壌浸透性試験が実施された(試験条件不明)。浸透水中の親化合物は、0.1% TAR 未満であり、主要分解物は、DMST が 1.1% TAR、RNH0166 が 0.9% TAR、未同定分解物が 3% TAR であった。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

トリルフルアニドを pH 4、7 及び 9 の各滅菌緩衝液(組成不明)に添加(濃度不明)し、加水分解試験が実施された。

トリルフルアニドの推定半減期は非常に短く、pH 9 (20°C) では算出できなかった。pH 7 (20°C) では 42.5 時間、pH 4 (30°C) では 5.6 日と算出された。pH 4 の、22°C 条件下に換算した推定半減期は 12 日であった。

分解物 DMST の加水分解試験においては、pH 4、7 及び 9 いずれにおいても安定であり、55°C の条件下で、推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

トリルフルアニドは波長 290 nm 以上の光を吸収しないため光分解に対し安定であった。

分解物 DMST について、北緯 30 度に換算した推定半減期は 56 日であった。(参照 5)

5. 土壌残留試験

[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]トリルフルアニド添加区における結果から、推定半減期を算出した。トリルフルアニドの推定半減期($DT_{50(20^\circ\text{C})}$)は 0.5~2.6 日、分解物 DMST の推定半減期($DT_{50(22^\circ\text{C})}$)は 1.3~6.7 日と算出された。(参照 5)

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

インポートトレランス申請されているとうがらしを用いて、トリルフルアニド及び代謝物 DMST を分析対象化合物とした作物残留試験が、韓国において実施された。

結果は表 1 に示されている。トリルフルアニド及び代謝物 DMST の最高値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）で、それぞれ 17.4 及び 5.14 mg/kg であった。（参照 10）

表 1 作物残留試験成績

作物名 分析部位 実施年	例数	剤型	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					トリルフルアニド		DMST		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (果実) 2000年	3	WP	3	1	1.10	1.09	1.85	1.70	2.94	2.80
				3	1.19	1.17	1.47	1.41	2.64	2.60
				5	1.46	1.44	1.09	1.04	2.53	2.49
				7	0.62	0.61	0.94	0.81	1.56	1.44
とうがらし (葉) 2000年	3	WP	3	1	17.4	16.9	5.14	5.05	22.4	21.9
				3	15.9	15.5	5.04	4.70	20.9	20.4
				5	17.0	14.8	5.02	4.76	21.3	19.5
				7	10.7	10.3	4.60	4.57	15.3	14.9

注) WP：水和剤

・散布量は、50%水和剤を 500 倍希釈し、薬液が流れるまで十分に散布した。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トリルフルアニド、代謝物 DMST、TTCA、WAK5818、WAK6550、WAK6676 及び WAK6698 の急性毒性試験が実施された。結果は表 2 及び表 3 に示されている。トリルフルアニドの吸入毒性試験では、用いた検体の粒子の大きさによって毒性が異なり、粒子サイズの大きい検体を用いた試験では、毒性が低かった。（参照 2、3、5）

表 2 急性毒性試験結果概要（トリルフルアニド）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 ¹⁾
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	/	>5,000	非特異的行動障害、運動量低下
	Wistar ラット		>5,000	
経皮	Wistar ラット	>5,000		
吸入		LC ₅₀ (mg/L)		
	Wistar ラット ¹⁾	0.20	0.16	重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常
	Wistar ラット ²⁾	>1		重度の呼吸困難、呼吸音、鼻部からの分泌物、チアノーゼ、死亡動物で呼吸器に形態異常
	Wistar ラット ³⁾	0.38		

斜線：試験実施せず 空欄：資料に記載なし

1)粒子直径 2.1~2.5 μm

2)粒子直径 16.8~19.8 μm

3)粒子直径 3.81~3.95 μm

表 3 急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	DMST	Wistar ラット	6,100	1,600	
	TTCA		>1,000	>1,000	
	WAK5818	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、呼吸困難、活動性及び反応性の低下、眼瞼下垂。死亡例なし。
	WAK6550	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	WAK6676	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動性及び反応性の一時的低下。死亡例なし
	WAK6698	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	よろめき歩行、運動性の低下、呼吸困難。死亡例なし
経皮	DMST	Wistar ラット	>5,000		
吸入	DMST	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		
			>0.16		

空欄：資料に記載なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、雌のみ 50 及び 150mg/kg 体重投与群も設定、溶媒：2% クレモホア EL 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

雄では、検体投与の影響は認められなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群雌で、立毛、活動性の低下、歩行異常が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群雌で、用量相関性に体温低下が認められ、150 mg/kg 体重以上投与群雌で、後肢での起立の減少、運動量及び自発運動量の低下が認められた。雌に認められたこれらの変化は、神経毒性影響ではなく、一般毒性影響と考えられた。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 150 mg/kg 体重以上投与群で、後肢での起立の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2,3,4）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験、マウスを用いた皮膚感作性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。

また、代謝物 DMST に関して、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験が実施された。DMST は皮膚に対し刺激性はなかったが、眼に対しては軽度の刺激性を示した。（参照 2）

表 4 皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験試験結果概要（原体）

試験の種類	動物種、性別	結果
皮膚刺激性（24 時間）	NZW ウサギ、雌雄	刺激性なし
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	刺激性なし
皮膚刺激性（4 時間）	NZW ウサギ	重度の刺激性
皮膚刺激性（4 時間）*	NZW ウサギ	刺激性なし
眼刺激性	NZW ウサギ、雌雄	重度の刺激性
眼刺激性	NZW ウサギ	高度の刺激性
眼刺激性	NZW ウサギ	中等度の刺激性
眼刺激性*	NZW ウサギ	刺激性なし
皮膚感作性 （Maximization 法）	Pirbright モルモット、雄	感作性あり
皮膚感作性 （Buehler 法）	DHPW モルモット、雄	感作性なし
皮膚感作性 （Klecak open epicutaneous 法）	DHPW モルモット、雄	感作性あり
皮膚感作性 （局所リンパ節法）	NMRI マウス、雌	感作性のある可能性がある

皮膚感作性 (局所リンパ節法)	NMRI マウス、雌	感作性あり
--------------------	------------	-------

*：検体としてトリルフルアニド 1%水溶液を使用

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 9,000 ppm 投与群は回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。

各投与群に認められた毒性所見は表 5 に示されている。

9,000 ppm 投与群雌雄で T.Chol 増加が認められ、肝機能の変化と関連したものと考えられた。

肝に関連した酵素の変化、甲状腺に関連したホルモン濃度等の変化及び肝比重量¹の変化は、回復期間後には回復した。しかし、T4 結合能のみ、9,000 ppm 投与群雌雄で回復期間後も対照群より高かった。

本試験において、1,650 ppm 以上投与群雌及び 9,000 ppm 投与群雌で、T4 結合能低下等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (20 mg/kg 体重/日)、雌で 1,650 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4)

表 5 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
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (軽度)、食餌効率低下 ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ GLDH 増加 ・ T4 減少、TSH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (軽度)、食餌効率低下 ・ T.Chol 増加 ・ T4 減少、TSH 増加 ・ T4 結合能低下
1,650 ppm 以上	・ T3 減少、T4 結合能低下	1,650ppm 以下毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② <参考データ>

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体：0、150、500、1,500 及び 4,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4,500 ppm 投与群雌及び 1,500 ppm 以上投与群雌で肝比重量増加、1,500 ppm 以上投与群雌で腎比重量増加、500 ppm 以上投与群雌で副腎比重量増加が認められたが、いずれも関連した臨床生化学的及び病理組織学的変化が認められなかったため、生物学的意義はないと考えられた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 4,500 ppm (雄：400 mg/kg 体重/日、雌：

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

510 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 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、330、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3,000 ppm 投与群では粗毛化、活動低下及び衰弱が認められた。同群雌雄とも体重増加抑制、摂餌量減少及び ALP 増加が認められた。また同群では肝重量増加、肝細胞の PAS 染色性の増加 (肝細胞グリコーゲンの増加) が認められた。3,000 ppm 投与群では腎、脾、甲状腺及び副腎重量増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 31 mg/kg 体重/日、雌: 32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,650 及び 9,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

検体投与に関連した死亡、臨床症状、行動の変化は認められず、機能観察総合評価 (FOB) においても、投与の影響は認められなかった。

9,000 ppm 投与群雌雄で摂餌量及び飲水量の増加が、同群雄で体重増加抑制が、1,650 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雄で 1,650 ppm (110 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2~5)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、1、30 及び 300 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群は別に回復群を設け、21 日間の投与後の 28 日間を回復期間とした。

検体投与に関連した全身的な影響は、300 mg/kg 体重/日投与群でも認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群で投与部位において痂皮及び創傷が、同群雄で皮膚の肥厚化が、1 mg/kg 体重/日投与群以上雌雄で、皮膚の発赤、紅斑及び病理組織学的変化 (炎症細胞浸潤、浸潤、棘細胞症、過角化症) が、同群雌で皮膚の肥厚化が認められた。

本試験において、全身的な影響に関する無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日と考えられた。皮膚に関する無毒性量は設定できなかった。(参照 2、5)

(6) 5 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0016、0.014 及び 0.12 mg/L、平均粒子直径：1.6～2.6 μm 、鼻のみ 6 時間/日暴露）投与による 5 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.12 mg/L 投与群の雄 6 例及び雌 9 例が、3 回目の暴露までに死亡したため、この投与量での試験は中止した。同群では臨床症状として、呼吸緩徐、重篤な呼吸困難、チアノーゼ、漿液性あるいは血液用分泌物、流涎、活動性の低下、立毛、虚脱、振戦、歩行困難等が認められた。これらの臨床症状は投与中断後 8 日間で回復した。また同群では体重増加抑制及び低体温が雌雄で認められた。0.014mg/kg 体重/日以下投与群では、死亡例及び臨床症状は認められなかった。

死亡例においては、肺の暗赤色化、スポンジ状化、気管内の白色泡沫状物質の存在、肝の蒼白化、肝小葉像明瞭化及び胸腺の赤色域の出現（red areas were found in the thymus）が認められた。

0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が、0.0016 mg/L 以上投与群雄で、肝絶対及び比重量減少が認められた。

本試験において、0.0016 mg/L 以上投与群雄で肝絶対及び比重量の減少が、0.014 mg/L 投与群雌で肝絶対重量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 0.0016 mg/L 未満、雌で 0.0016 mg/L であると考えられた。（参照 2）

（7）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0002、0.0015、0.0098 及び 0.05 mg/L、平均粒子直径：1.6～2.6 μm 、鼻のみ 6 時間/日、5 日/週暴露）投与による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。0.0098 mg/L 投与群は回復群（一群雌雄各 5 匹）を設け、5 週間の回復期間を設定した。

各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

0.05 mg/L 投与群では、雌雄とも試験開始 13 日後までに 12 例が死亡したため、14 日に生存個体もすべてと殺した。

0.0098 mg/L 投与群で認められた臨床症状及び体重増加抑制は、回復期間終了時には回復した。同群では鼻腔の前領域で過角化症が認められたが、試験終了には回復した。

本試験において、0.0098 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.0015 mg/L であると考えられた。（参照 2）