

表6 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.05 mg/L | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例） ・重度の呼吸困難、チアノーゼ、眼の赤色痂皮、運動性の低下、行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの減少、立毛 ・MCV増加 ・分葉好中球比増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺の退色、無気肺 ・前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・喉頭扁平上皮化生 ・気管上皮剥離及び円形細胞浸潤 ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（7例） ・重度の呼吸困難、チアノーゼ、眼の赤色痂皮、運動性の低下、行動の鈍重化、虚脱、毛繕いの減少、立毛 ・MCV増加 ・分葉好中球比増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肺の退色、無気肺 ・前鼻腔扁平上皮化生、過角化症 ・喉頭扁平上皮化生 ・気管上皮剥離及び円形細胞浸潤 ・気管支粘液分泌亢進 ・肺線維化 |
| 0.0098 mg/L 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・呼吸緩徐、努力性呼吸、異常呼吸音、鼻部からの分泌、鼻部の赤色痂皮 |
| 0.0015 mg/L 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(8) 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた吸入（原体：0、0.0012、0.004 及び 0.011 mg/L、平均粒子直径：3.5～4.0 μm、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。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。

死亡例は認められなかった。0.011 mg/L 投与群全個体で呼吸に関連した臨床症状が認められた。

本試験において、0.0012 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 0.0012 mg/L 未満であると考えられた。（参照 2）

表7 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.011 mg/L | <ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・気管支周囲性線維化 | <ul style="list-style-type: none"> ・頻呼吸、不規則呼吸 ・肝 TG 減少 ・肺比重量増加 |
| 0.004 mg/L 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対及び比重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少 ・胸腺絶対重量減少 ・気管支周囲性線維化 |
| 0.0012 mg/L | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 |

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少 ・肺比重量増加 ・喉頭腔粘液及び粘液細胞増加 ・喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生 ・気管支周囲性細胞浸潤 ・肺上皮の変化 | <ul style="list-style-type: none"> ・喉頭腔粘液及び細胞増加 ・喉頭局所炎症、喉頭上皮扁平上皮化生 ・肺上皮の変化 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2.5、12 及び 62² mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。62 mg/kg 体重/日投与群では、ALT、GLDH 増加、ALP 減少、Ure 及び Cre 増加、尿糖及び尿蛋白が認められた。62 mg/kg 体重/日投与群の全個体で、腎皮質尿細管の軽度の変化 (拡張、上皮の扁平化等) が認められた。

本試験において、62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4)

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 20 mg/kg 体重/日投与群雌で骨におけるフッ素濃度増加が、80 mg/kg 体重/日投与群雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群雌で歯におけるフッ素濃度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,500 及び 7,500 ppm) 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。

7,500 ppm 投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨の異常 (肋骨及び頭蓋骨の骨硬化症) が、雄で上顎切歯の伸長が認められた。

1,500 ppm 投与群雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生が増加した。300 ppm 以上投与群雌で、子宮悪性腫瘍の発生頻度が対照群に比べ有意に増加したが、これは対照群の腫瘍発生頻度が異常に低かったためと考えられた。

² 最高用量群は、試験 1~33 週は 62 mg/kg 体重/日、34 週以降は 120 mg/kg 体重/日で投与した。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群雌雄で骨の異常（過骨症あるいは骨肥大）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20 mg/kg 体重/日、雌：20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4）

（４） 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に、甲状腺ろ胞細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度は表 9 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

生存率に、対照群と投与群で有意な差は認められなかった。7,500 ppm 投与群雌雄で、他の群に比べ、切歯をより頻繁に切断する必要が生じた。これは、フッ素沈着の増加により、歯の強度が増して摩耗しにくくなったためと考えられた。

7,500 ppm 投与群雌雄で、甲状腺ろ胞細胞の過形成及び腺腫の発生増加が認められた。これは、T4 の減少に基づく甲状腺のネガティブフィードバック機能と関連していると考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で歯のフッ素濃度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 8 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・頭蓋骨局所的過骨症 ・胸骨骨化石症 ・腎乳頭鉍質沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・切歯切断頻度増加 ・体重増加抑制 ・尿比重減少、尿量増加、尿中カリウム及びクロール濃度増加 ・頭蓋骨の退色（白色化） ・歯の退色 ・頭蓋骨局所的過骨症 ・甲状腺ろ胞細胞の鉍質沈着 ・胸骨骨化石症 ・腎尿細管色素沈着 ・肝細胞変異、空胞化、 ・肝脂肪変性 |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・骨フッ素濃度増加 |
| 300ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加 ・歯の退色 | <ul style="list-style-type: none"> ・歯フッ素濃度増加 |
| 60ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

表 9 甲状腺における過形成及び腫瘍の発生頻度

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|---|----|-----|-------|-------|---|----|-----|-------|-------|
| | 0 | 60 | 300 | 1,500 | 7,500 | 0 | 60 | 300 | 1,500 | 7,500 |
| 甲状腺ろ胞細胞過形成 | 2 | 1 | 0 | 0 | 7 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 |
| 甲状腺ろ胞細胞腺腫 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 甲状腺ろ胞細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

(5) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で骨のフッ素濃度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 15.3 mg/kg 体重/日、雌: 24.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、6)

表 10 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の退色 ・ 立毛 ・ 摂餌量、飲水量増加 ・ TP、T.Chol、Glu 減少 ・ 頭蓋骨退色 ・ 骨退色及び肥厚化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯の退色 ・ 立毛 ・ 飲水量増加 ・ 肝重量増加 ・ 頭蓋骨退色 ・ 腎乳頭鉍質沈着 ・ 胆管変性 |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ 腎重量増加 ・ 頭蓋骨過骨症 ・ 大腿骨海綿化症 ・ 腎尿細管上皮空胞化 ・ 腎乳頭鉍質沈着 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞核内封入体 ・ 肝細胞単細胞壊死 ・ 水晶体変性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 歯フッ素濃度増加 ・ 肝リンパ組織浸潤 ・ 頭蓋骨、鼻腔及び脊椎過骨症 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 |
| 300ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨及び歯フッ素濃度増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨フッ素濃度増加 ・ 骨退色及び肥厚化 |

| | | |
|--------|--------|--------|
| | | ・胸骨過骨症 |
| 60 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①

Long Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交配、出産させた (児動物 F_{2a} 及び F_{2b})。

親動物では、7,500 ppm 投与群雌雄 (P 及び F_{1b}) 及び 1,500 ppm 投与群雄 (P) で体重増加抑制が認められた。

児動物では、7,500 ppm 投与群で生時体重の減少 (F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b})、出生後 5 日生存率の減少 (F_{1b}、F_{2b}) 及び出生後 4 週生存率の減少 (F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}) が、1,500 ppm 投与群で出生後 4 週生存率の減少 (F_{2b}) が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm (15 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)

(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,200 及び 4,800 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1a} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交配、出産させた (児動物 F_{2a} 及び F_{2b})。

親動物では、4,800 ppm 投与群雌雄で歯の伸長及び頭蓋骨骨硬化症が、1,200 ppm 以上投与群雌雄 (P 及び F_{1b}) で体重増加抑制が認められた。4,800 ppm 投与群で、平均産児数の減少が認められたが、減少の程度は軽度であり、また他の世代では認められなかったことから、生物学的意義はないと考えられた。

児動物では、4,800 ppm 投与群で出生後 4 週生存率 (F_{2a} 及び F_{2b}) の低下が、4,800 ppm 投与群 (F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b}) 及び 1,200 ppm 投与群 (F_{1a}) で生時の低体重及び体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物で雌雄とも 300 ppm (23 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)

(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、700 及び 4,900 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})、F_{1b} を F₁ 世代の親動物とした。F₁ 世代も 2 回交

配、出産させた（児動物 F_{2a} 及び F_{2b}）。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物では、700 ppm 以上投与群雌雄で臨床症状が、同群雌で体重増加抑制が、児動物では、700 ppm 以上投与群で臨床症状及び生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.9 mg/kg 体重/日、P 雌：9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10 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）

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）③で認められた毒性所見

| | 投与群 | 親 P、児：F _{1a} 、F _{1b} | | 親：F _{1b} 、児：F _{2a} 、F _{2b} | |
|-----|------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 4,900 ppm | ・ 歯及び頭蓋骨退色 | ・ 切歯伸長 ・ 肝比重量減少、腎比重量増加 ・ 歯及び頭蓋骨退色 | ・ 切歯伸長 ・ 歯及び頭蓋骨退色 | ・ 切歯伸長 ・ 腎比重量増加 ・ 歯及び頭蓋骨退色 |
| | 700 ppm 以上 | ・ 鼻周囲の血液付着 | ・ 鼻周囲の血液付着 ・ 体重増加抑制 | ・ 鼻周囲の血液付着 | ・ 鼻周囲の血液付着 |
| | 100 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 4,900 ppm | ・ 生存率低下 | | | |
| | 700 ppm 以上 | ・ 小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸 | | ・ 生存率低下 ・ 小型化、冷感、蒼白化、努力性呼吸 | |
| | 100 ppm | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

（4）2 世代繁殖試験（ラット）④

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、800 及び 4,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも交配、出産は 1 回ずつ実施した。

各投与群に認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では、4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が、児動物では、800 ppm 以上投与群で低体重、脾絶対重量の低下等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 800 ppm（雄：46.8 mg/kg 体重/日、雌：72.3 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 200 ppm（雄：12.0 mg/kg 体重/日、雌：18.4 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 5、6）

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）④で認められた毒性所見

| | 投与群 | 親 P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 4,000 ppm | ・体重増加抑制 ・腎比重量増加 | ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加 | ・腎絶対及び比重量増加 | ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加 |
| | 800 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 4,000 ppm | ・包皮分離、臍開口遅延 | | ・死産（4,000 ppm 12 例） ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加（雌）、胸腺絶対重量増加（雄）、脾絶対及び比重量増加（雌雄） | |
| | 800 ppm 以上 | ・低体重、体重増加抑制 ・脳比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加 | | ・死産（800 ppm 6 例） ・脳比重量増加（雄） | |
| | 200 ppm | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

(5) 発生毒性試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌 22～24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：不明）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 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）

(6) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Alkamuls EL-719 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物では 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、4）

(7) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤンウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、25

及び 70 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %クレモホア EL 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。また、70 mg/kg 体重/日投与群のみ同条件で追加試験を実施した（一群雌 5 匹）。

母動物では 70 mg/kg 体重/日投与群で、体重減少及び胎盤病変（壊死性病変及び蒼白または灰白色斑点）が認められた。追加試験では、70 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、摂餌量減少、GLDH 及び TG の増加、消化管内容物及びガス貯留、肝分葉明瞭化、肝脂肪変性、クッパー細胞増殖巣、単細胞壊死等が認められた。

胎児では、70 mg/kg 体重/日投与群で、胎児死亡増加及び後期胚吸収増加が認められた。また、同群で、網膜皺壁、小眼窩、前肢中手骨の骨化進行度の変化等の所見が認められた。前肢関節拘縮が対照群に比べ有意に増加したが、同じ研究機関における背景データの範囲内であった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が発現しない用量では、催奇形性は認められなかった。（参照 2～5）

1 3. 遺伝毒性試験

トリルフルアニド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 V79 細胞、卵巣由来細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた小核試験、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験及び劣性遺伝子変異試験及びラットを用いた DNA アダクト形成試験が実施された。

結果は表 13 に示されており、細菌を用いた復帰突然変異試験の一部、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性であったが、*in vitro* の他の試験及び *in vivo* の試験が全て陰性であったことから、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 2～6）

表 13 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 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA1535、TA 1537、TA100 株) | ①0～2,500 µg/plate ②0～400 µg/plate | 陰性 TA100 株のみ 弱陽性 |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株、TA1535、TA 1537 株) | 5～160 µg/plate (+S9) 1.25～40 µg/plate (-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター V79 細胞* (HGPRT 遺伝子) | 300～3,000 ng/mL(+S9) 4～40 ng/mL(-S9) | 陰性 |

| | | | | |
|----------------|--------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| | | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄) (HGPRT 遺伝子) | 3~30 µg/mL(+S9) 0.5~6.0 µg/mL(-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK +/-) | 500~7,500 ng/mL(+S9) 25~300 ng/mL(-S9) | 陽性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスターV79細胞 | 2~20 µg/mL(+S9) 0.1~1 µg/mL(-S9) | 弱陽性 陰性 |
| | | ヒトリンパ球 | 0.1~10 µg/mL(+/-S9) | 陽性 |
| | UDS 試験 | ラット肝初代培養細胞 | 2.5~20 µg/mL | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | チャイニーズハムスター (骨髄細胞) | 4,000 mg/kg 体重 単回経口投与 | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | マウス (雄) (骨髄細胞) | 16 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 | 陰性 |
| | 姉妹染色分体交換試験 | NMRI マウス | 0, 500, 1,670, 5,000 mg/kg 体重 | 陰性 |
| | 劣性遺伝子変異試験 | C57B16J×T マウス | 0, 1,750, 3,500, 7,000 mg/kg 体重/日、 妊娠 10 日に単回経口投与 | 陰性 |
| | DNA アダクト形成試験 | Wistar ラット (肺、肝、甲状腺) | 0, 1,500, 7,500 ppm 21 日間混餌投与 | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 DMST、WAK5818、WAK6550、WAK6676、WAK6698 の遺伝毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。代謝物 DMST を用いた染色体異常試験で、陽性の結果が得られた他は、試験結果は全て陰性であった。(参照 2,3,4)

表 14 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----|
| DMST | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスターV79細胞 | 450 µg/mL(+S9) 800 µg/mL(-S9) | 陽性 |
| WAK5818 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | 16~5,000 µg/plate(+/-S9) | 陰性 |
| WAK6550 | | | | |
| WAK6676 | | | | |
| WAK6698 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK +/-) | 1.95~1,000 µg/plate(+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリルフルアニド」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの吸収、排泄は速やかであり、投与後 48 時間以内に総投与量の 80%以上が排泄された。排泄経路は、尿中に約 60%TAR 以上、糞中に 10~40%TAR が排泄された。体内では腎、肝及び甲状腺への分布が認められたが、いずれも速やかに排泄され、組織への蓄積は認められなかった。主要代謝経路は、加水分解による DMST 及び RNH0166 の生成に続く脱メチル化による RNH0146 の生成と考えられた。

植物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの植物における主要代謝経路は、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。植物のみに存在する代謝物として DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化体とそのグルコース抱合体が検出されたが、その毒性は親化合物と同等またはそれ以下であった。

トリルフルアニド及び DMST を分析対象化合物としたとうがらしにおける作物残留試験の結果、トリルフルアニド及び DMST の最大値は、いずれも最終散布 1 日後のとうがらし（葉）で、それぞれ 17.4 及び 5.14 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トリルフルアニド投与による影響は、主に骨、歯、肝臓及び腎臓に観察された。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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリルフルアニド(親化合物)及び DMST と設定した。

各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

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②の 3.6 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量で認められた毒性所見である、骨におけるフッ素濃度増加が、その一つ上の用量である 20 mg/kg 体重/日では有意な差として認められなかったこと、雄では骨におけるフッ素濃度増加が認められたのが 80 mg/kg 体重/日以上であったことから、本試験における雌の無毒性量は最小毒性量である 5 mg/kg 体重/日にごく近い値であると考えられ、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である 3.6 mg/kg 体重/日で、イヌにおける安全性も保証できるものと考えられた。

したがって、食品安全委員会は、3.6 mg/kg 体重/日を根拠として、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。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.036 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) | 3.6 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 15 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) ¹⁾ | | | |
|-----|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| | | | JMPR | 米国 | EU | 食品安全委員会 |
| ラット | 90 日間亜急性 毒性試験① | 0, 300, 1,650, 9,000 ppm 雄 : 0, 20, 110, 640 雌 : 0, 23, 130, 740 | 雄 : 20 雌 : 130 雌雄 : T4 結合能低下 等 | 雄 : 20 雌 : 130 雌雄 : 肝及び甲状腺に 関連した血液生化学 的変化 | | 雄 : 20 雌 : 130 雌雄 : T4 結合能低下 等 |
| | 90 日間亜急性 毒性試験② <参考データ> | 0, 150, 500, 1,500, 4,500 ppm 雄 : 0, 13, 46, 130, 400 雌 : 0, 18, 60, 180, 510 | 雄 : 400 雌 : 510 毒性所見なし | | | 雄 : 400 雌 : 510 毒性所見なし |
| | 90 日間亜急性 神経毒性試験 | 0, 300, 1,650, 9,000 ppm 雄 : 0, 20, 110, 620 雌 : 0, 25, 130, 770 | 雄 : 110 雌 : 130 雌雄 : 体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった) | 雄 : 雌 : 25 雌 : 体重増加抑制 (神経毒性は認めら れなかった) | 雄 : 110 雌 : 130 雌雄 : 体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった) | 雄 : 110 雌 : 130 雌雄 : 体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れなかった) |
| | 2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験① | 0, 300, 1,500, 7,500 ppm 雄 : 0, 20, 80, 430 雌 : 0, 20, 110, 580 | 雄 : 20 雌 : 20 雌雄 : 骨の異常 (発がん性は認めら れなかった) | 雄 : 20 雌 : 20 雌雄 : 骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生 | | 雄 : 20 雌 : 20 雌雄 : 骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生 |
| | 2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験② | 0, 60, 300, 1,500, 7,500 ppm 雄 : 0, 3.6, 18.1, 90.1, 504.2 雌 : 0, 4.2, 21.1, 105.2, 584.4 | 雄 : 3.6 雌 : 4.2 雌雄 : 歯のフッ素濃度 増加 甲状腺腺腫発生増加 | 雄 : 18.1 雌 : 21.1 雌雄 : 骨の異常 甲状腺ろ胞細胞腺腫 及び癌の発生増加 | 雄 : 18.1 雌 : 21.1 雌雄 : 骨の異常 (発がん性は認めら れない) | 雄 : 3.6 雌 : 4.2 雌雄 : 歯のフッ素濃度 増加 甲状腺腺腫発生増加 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | JMPR | 米国 | EU | 食品安全委員会 |
| | 2 世代繁殖試験 ① | 0、300、1,500、7,500 ppm 0、15、75、380 | 親動物及び児動物：15 親動物：体重増加抑制 児動物：生時体重減少等 (繁殖能に対する影響なし) | 親動物及び児動物：75 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 | | 親動物及び児動物：15 親動物：体重増加抑制 児動物：生時体重減少等 (繁殖能に対する影響なし) |
| | 2 世代繁殖試験 ② | 0、300、1,200、4,800 ppm 0、23、97、420 | 親動物及び児動物：23 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし) | 親動物及び児動物： 20.1~26.3 繁殖能：83.4~110 親動物：体重増加抑制 繁殖能：平均産児数の減少 児動物：体重増加抑制 | | 親動物及び児動物：23 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし) |
| | 2 世代繁殖試験 ③ | 0、100、700、4,900 P 雄:0、7.9、58、450 P 雌:0、9.5、75、570 F ₁ 雄:0、9.1、70、480 F ₁ 雌:0、10、78、620 | 親動物及び児動物 P 雄:7.9 F ₁ 雄:9.1 P 雌:9.5 F ₁ 雌:10 親動物：臨床症状及び 体重増加抑制 児動物：臨床症状及び 生存率低下 (繁殖能に対する影響なし) | 親動物：7.9~10.5 繁殖能：7.9~10.5 児動物：7.9~10.5 親動物：体重増加抑制 等 繁殖能：平均産児数の 減少 児動物：低体重等 | | 親動物及び児動物 P 雄:7.9 F ₁ 雄:9.1 P 雌:9.5 F ₁ 雌:10 親動物：臨床症状及び 体重増加抑制 児動物：臨床症状及び 生存率低下 (繁殖能に対する影響なし) |
| | 2 世代繁殖試験 ④ | 0、100、200、800、 4,000 ppm 雄：0、5.8、12.0、 46.8、237 雌：0、9.0、18.4、 72.3、353 | | | 親動物： 雄：46.8 雌：72.3 児動物： 雄：12.0 雌：18.4 | 親動物： 雄：46.8 雌：72.3 児動物： 雄：12.0 雌：18.4 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| | | | JMPR | 米 国 | EU | 食品安全委員会 |
| | | | | | 親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし) | 親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響なし) |
| | 発生毒性試験① | 0、100、300、1,000 | 母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 児動物：胎児重量減少 (催奇形性は認められない) | 母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない) | | 母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 児動物：胎児重量減少 (催奇形性は認められない) |
| | 発生毒性試験② | 0、100、300、1,000 | 母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない) | 母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない) | | 母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：影響なし (催奇形性は認められない) |
| マウス | 2年間 発がん性試験 | 0、60、300、1,500、 7,500ppm 雄：0、15.3、76.3、 376、2,310 雌：0、24.5、124、 611、2,960 | 雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない) | 雄：76.3 雌：124 雌雄：骨格、肝及び腎 の変化 (発がん性は認められない) | 雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない) | 雄：15.3 雌：24.5 雌雄：骨のフッ素濃度 増加等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、10、25、70 | 母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら | 母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら | 母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら | 母動物及び胎児：25 母動物：体重減少等 胎児：死亡増加、後期 胚吸収増加 (催奇形性は認めら |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1) | | | |
|------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | | | JMPR | 米国 | EU | 食品安全委員会 |
| | | | れない) | れない) | れない) | れない) |
| イヌ | 90日間亜急性 毒性試験 | 0,330,1,000,3,000 ppm | 雄：31 雌：32 | 雄：25 雌：23.1 | 雄：31 雌：32 | 雄：31 雌：32 |
| | | 雄：0,11,31,90 雌：0,11,32,98 | 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：体重増加抑制等 |
| | 1年間慢性 毒性試験① | 0,2.5,12,62/120 | 雌雄：12 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：12.5 雌雄：体重増加抑制 | | 雌雄：12 雌雄：体重増加抑制等 |
| | 1年間慢性 毒性試験② | 0,5,20,80 | 雄：20 雌：－ 雌雄：歯におけるフッ 素濃度増加等 | | 雌雄：20 雌雄：骨及び歯のフッ 素濃度増加 雌雄：歯におけるフッ 素濃度増加等 | 雄：20 雌：－ 雌雄：歯におけるフッ 素濃度増加等 |
| ADI | | | NOAEL：3.6 SF：50 ADI：0.08 | NOAEL：7.9 UF：300 cRfD：0.026 | NOAEL：12 SF：100 ADI：0.1 | NOAEL：3.6 SF：100 ADI：0.036 |
| 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 ② | ラット 2 世代繁殖毒 性試験③ | ラット 2 世代繁殖毒 性試験④ | ラット 2 年間慢性毒 性/発がん性併合試験 ② |

注) ー：無毒性量を設定できず SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)8,000ppm は雌のみで試験を実施

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称、記号 | 化学名 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| DMST (WAK5506) | dimethylaminosulfotoluidine |
| 4-Hydroxymethyl-DMST (WAK5818) | <i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[4-(hydroxymethyl)phenyl]sulfamide |
| 3-Hydroxyphenyl-DMST | <i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[3-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide |
| 2-Hydroxyphenyl-DMST (WAK6698) | <i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -[2-hydroxy-4-methylphenyl]sulfamide |
| RNH0166 | 4-[[[(dimethylamino)sulfonyl]-amino]benzoic acid |
| RNH0416 | 4-methylaminosulfonyl aminobenzoic acid |
| WAK6426 | <i>N</i> [4-(dimethylaminosulfonyl-amido)benzoyl]glycine |
| WAK6550 | (4-hydroxymethyl-DMST の糖抱合体) |
| WAK6676 | (2-hydroxyphenyl-DMST の糖抱合体) |
| TTCA | thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| 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)) |
| C _{max} | 最高濃度 |
| Cre | クレアチニン |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| FOB | 機能観察総合評価 |
| GLDH | グルタミン酸デヒドロゲナーゼ |
| Glu | グルコース (血糖) |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| PAS | 過ヨウ素酸-シッフ (染色) |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T3 | トリヨードサイロニン |
| T4 | サイロキシシン |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| Ure | 尿素 |

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : Pesticide residues in food—2002-Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues TOLYLFLUANID (2002)
- 3 US EPA : Tolyfluanid in/on Imported Apples, Grapes, Hops and Tomatoes. Health Effects Division(HED) Risk Assessment. (2002)
- 4 US EPA : Federal Register/ Vol. 67, No. 186, 60130~60142 (2002)
- 5 EU EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tolyfluanid (2005)
- 6 EU EFSA : TOLYLFLUANID volume 3 ANNEX B Summary, Scientific Evaluation and Assessment (2004)
- 7 食品健康影響評価について
(URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tolyfluanid_190605.pdf)
- 8 第 193 回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 9 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai12/index.html)
- 10 Tolyfluanid WP 50%の作物（唐辛子）残留性試験：株式会社ミソン、2000 年、未公表
- 11 食品健康影響評価について
(URL:<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tolyfluanid-200603.pdf>)
- 12 第 241 回食品安全委員会
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai241/index.html>)
- 13 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html)

