

17~19%がヒューミン画分に分布していた。

土壌抽出液及び田面水中の放射能の主要成分は、いずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 196 日後の土壌抽出液で 27.2~30.1%TAR、田面水中で 4.1%TAR であった。主要分解物は、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理において、D（土壌抽出液中及び田面水中の合計で最大 2.8%TAR）、B（最大 2.6%TAR）及び L（最大 1.2%TAR）、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理で D（最大 2.0%TAR）及び L（最大 1.3%TAR）、[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理で B（最大 2.8%TAR）及び L（最大 1.2%TAR）が検出された。その他に 1%TAR を超える分解物は認められなかった。

テフリルトリオンは好氣的湛水条件下で二相性の減衰曲線を示した。テフリルトリオンの推定半減期は 13.8~18.4 日（第 1 相：5.0~6.0 日、第 2 相：357~433 日）であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要分解経路は、シクロヘキサン環の開裂による B 及びテトラヒドロフラン環の開裂による D の生成であり、その後比較的速やかに CO₂ まで分解される、あるいは結合性残留物となると考えられた。（参照 7）

（2）好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、軽埴土（埼玉）に乾土あたり 0.3 mg/kg（300 g ai/ha 相当）となるように添加し、暗条件下 25±2℃で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液中の放射能は、非滅菌土壌において処理直後に 93.8~96.0%TAR 認められたが、経時的に減少し、処理 120 日後には 34.0~45.5%TAR となった。土壌残渣中の未抽出性放射能は、処理直後の 5.5~6.0%TAR から、増加して処理 120 日後に 34.4~39.9%TAR となった。そのうち、フルボ酸画分に約 15%TAR が分布し、ヒューミン画分及びフミン画分に 2.0~6.2%TAR 分布していた。

土壌抽出液中の主要成分はいずれの標識体処理においても親化合物であり、処理 120 日後に 26.2~32.6%TAR 検出された。主要分解物として、B が処理 120 日後に、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン及び[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理土壌からそれぞれ 4.4 及び 4.5%TAR 認められた。その他に 5%TAR を超える分解物は認められなかった。

好氣的土壌中におけるテフリルトリオンの推定半減期は、12.3~18.3 日であった。

以上の結果から、テフリルトリオンの主要代謝経路は、シクロヘキサン環の開裂による B の生成、土壌有機物への結合による未抽出性残留物の形成及び CO₂ への無機化であると考えられた。（参照 8）

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [2 種類の畑地土壌 (砂丘未熟土 : 宮崎及び火山灰土 : 茨城) 及び 2 種類の水田土壌 (沖積土 : 北海道及び岡山)] を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.8~20.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 108~1,230 であった。テフリルトリオンは極めて低い移動性から中程度の移動性を示すと考えられた。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

テフリルトリオンを pH 4 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 100 mg/L となるように加えた後、50°C で、5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

テフリルトリオンの残存率は、いずれの緩衝液中においても 94.3~101% TAR であり、安定であった。テフリルトリオンの推定半減期は 25°C で 1 年以上であると考えられた。(参照 10)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び水田水)

[phe-¹⁴C]テフリルトリオン、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオンまたは[tet-¹⁴C]テフリルトリオンを、滅菌緩衝液 (pH 7、リン酸緩衝液) または滅菌水田水 (日本の水田土壌で模擬水田水を調製し、2 週間、25°C でインキュベートした水田水、平均 pH 5.58) に 5.2 mg/L となるように加えた後、25±1°C で 12 日間キセノン光照射 (光強度 : 49.7 W/m²、測定波長 : 300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中において、テフリルトリオンは緩やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は 45.5~57.5% TAR であった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 3.9% TAR)、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では M (処理 7 日後に最大 19.3% TAR) または[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 12 日後に最大 2.8% TAR)、O (処理 12 日後で 15.9% TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 7.9% TAR) が検出された。その他に、10% TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも ¹⁴CO₂ が 0.7~7.1% TAR 認められた。

水田水中でテフリルトリオンは、緩衝液中より速やかに分解し、処理 12 日後のテフリルトリオンの残存率は、0.4~27.6% TAR であった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 2 日後に最大 11.4% TAR)、pw-B5 (未同定分解物、処理 2 日後に最大 13.5% TAR)、[cyc-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では M (処理 8 日後に最大 25.0% TAR) または[tet-¹⁴C]テフリルトリオン処理群では B (処理 3 日後に最大 8.6% TAR)、O

(処理 12 日後で 46.7% TAR) 及び N (処理 12 日後に最大 11.5% TAR) が検出された。その他に、10% TAR を超える分解物は認められなかった。また、いずれの標識体投与群からも $^{14}\text{CO}_2$ が 1.6~27.2% TAR 認められた。

暗所対照区においては、いずれの標識体のテフリルトリオンも安定であり、処理 12 日後で 91% TAR 以上認められた。

テフリルトリオンの推定半減期は緩衝液中で 10.8~15.2 日 (257~365 時間)、水田水中で 2~5.5 日 (48.1~133 時間)、自然太陽光 (北緯 35° [東京]、春 [4~6 月]) 下の推定半減期に換算すると、緩衝液中で 68.3~97.0 日、水田水中で 12.8~35.4 日と算出された。(参照 11)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) び洪積土・埴壤土 (大阪) を用いて、テフリルトリオン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 12)

表 10 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			テフリルトリオン	テフリルトリオン + 分解物 B
容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・軽埴土	44	46
		洪積土・埴壤土	62	128
圃場試験	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	39	39
		洪積土・埴壤土	14	14

*: 容器内試験で原体、圃場試験で粒剤 (オキサジクロメホン 0.8% + テフリルトリオン 3.0%) を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いてテフリルトリオン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。テフリルトリオンは、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。代謝物 B についても、可食部 (玄米) において定量限界未満 (<0.007 mg/kg) であった。(参照 13)

表11 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	使用量	試験 圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					テフリルトリオン		テフリルトリオン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 2005年	300 g ai/ha	1	2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (わら) 2005年	300 g ai/ha	1	2	90	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				87	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

注)・散布には粒剤(オキサジクロメホン0.8%+テフリルトリオン3.0%)を使用した。
・すべ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。

上記の作物残留試験より、玄米におけるテフリルトリオンの残留値が定量限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表12に示されている。(参照14)

表12 一般薬理試験概要

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 5	0、200、 700、2,000 (経口)	200	700	700 mg/kg 以上投 与群雌雄で、正向 反射、耳介反射、 角膜反射及び握力 の低下
	自発運動量	ICR マウス	雄6	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響な し
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄6	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響な し
呼吸・ 循環器系	呼吸・ 血圧・ 心拍数	NZW ウサギ	雄4	0、5、50 (静脈内)	50	—	投与による影響な し

腎機能	尿量・ 尿 pH・ 比重・ 尿中電解質	SD ラット	雄 6	0、200、 700、2,000 (経口)	200	700	700 mg/kg 以上投 与群で尿量減少、 比重増加、Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量減少
血液	血液凝固及 び血小板凝 集	SD ラット	雄 5	0、200、 700、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響な し

*：溶媒として経口投与には 0.5%MC 水溶液、静脈内投与には 50%DMF 含有 PEG を用いた。

8. 急性毒性試験

テフリトリオン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 15~18)

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,500	円背位 死亡例なし
経口	ICR マウス 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		湿毛、呼吸数増加、円背位 死亡例なし
		>1.34	>1.34	

テフリトリオンの代謝物及び原体混在物のラットまたはマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 19~24)

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
代謝物 B	SD ラット 雌 3 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IH	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

原体混在物 IA	ICR マウス 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動量の低下、腹臥位、体温下降、呼吸数減少、立毛、痙攣
原体混在物 I13	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IF	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

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、眼及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。（参照 25、26）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 27）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1.25、600、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 を参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		1.25 ppm	600 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.08	39.0	259	787
	雌	0.09	45.6	302	902

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄において、1 匹が投与 84 日後に、他の 1 匹が投与 86 日後の採血用麻酔時に死亡した。これらの動物では生存中臨床所見は認められなかったが、投与 78~84 日後に摂餌量減少及び体重減少が認められた。剖検時、投与 84 日後の途中死亡例に被毛の汚れ、肝腫大、肝における多数の赤色巣及び小葉像明瞭化、膵の白色膨隆部密在、胸腺の赤色密在、消化管の暗色内容物及び副腎の肥大が認められ、病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性の急性肝細胞壊死、膵臓の壊死を伴う急性/亜急性膵炎及び胸腺の単細胞壊死、萎縮/退縮及び実質の出血、副腎、脾臓、胃、小腸等にわずかな壊死巣が認められた。以上の死亡例の組織学的変化のうち、肝臓及び膵臓の変化は同群の他の動物でも認められたため、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH 減少、角膜混濁/血管新生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 ppm (雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.09 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 16 90 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 (2 匹) ・肛門性器部周辺の被毛汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・虹彩出血 (1 例)、網膜出血及び眼底出血 (1 例) ・膀胱死を伴う軽度の急性/亜急性膀胱炎、軽微から軽度の異型性の導管周囲線維化、限局性間質細胞質内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・衰弱 (1 匹) ・T.Chol 増加 ・リン増加 ・尿量増加
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・局所的脱毛 ・PTT 延長 ・膀胱間質性浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・局所的脱毛、肛門性器部周辺の被毛汚れ ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 (第 1 週のみ)
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼の部分的白色化 ・角膜混濁/血管新生 ・T.Chol、TG 増加 ・尿 pH 減少 ・肝絶対重量、比重量²及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼の部分的白色化 (600 ppm 投与群のみ) ・尿 pH 減少 ・角膜混濁/血管新生
1.25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 を参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.564	5.72	58.6
	雌	0.591	5.57	62.1

各投与群に認められた毒性所見は表 18 に示されている。

病理組織学的検査において、20 ppm 以上投与群の雌雄の眼球の角膜上皮細胞の好酸性化及び壊死が観察された。すなわち、変性した上皮細胞の細胞質内には微細空胞が観察され、壊死した上皮細胞の剥離が認められ、基底層の立方型の細胞が減少することにより、角膜上皮層が菲薄化し、一方、基底部に淡明な細胞質を有する大型細胞の出現が認められた。本剤と構造の類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPDase を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させる。それに伴い、前眼房水のチロシン濃度の増加がもたらされ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライソゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性、壊死及び炎症を引き起こす。したがって、本試験において認められた角膜上皮細胞変性は、同様のメカニズムによる検体投与に起因する変化であると考えられた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で眼球の角膜上皮細胞変性等が認められたので、無毒性量は 20 ppm（雄：0.564 mg/kg 体重/日、雌：0.591 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 29）

表 18 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 眼球白濁 ・ RBC 増加、MCV、MCH、MCHC 減少 ・ 骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ MCV、MCH 減少、PLT、Neu 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 骨髄（肋骨、胸骨及び大腿骨）造血亢進
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿 pH 減少 	
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜上皮細胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜白濁 ・ 眼球角膜上皮細胞変性*

*：眼球角膜上皮細胞変性を示した 20 ppm 投与群の 1 匹は、角膜血管新生も伴う。

(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（検体：0、150、1,500及び12,000 ppm：平均検体摂取量は表19を参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表19 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,500 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.7	113	937
	雌	12.9	120	1,055

各投与群に認められた毒性所見は表20に示されている。

本試験において、150 ppm以上投与群の雌雄で眼球の角膜混濁等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は150 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：12.9 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照30）

表20 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1匹）、切迫と殺（2匹） ・眼球突出 ・脱毛、被毛汚れ ・円背位姿勢（切迫と殺） ・体重増加抑制 ・腺胃上皮肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球突出 ・脱毛 ・被毛汚れ、円背位姿勢に伴う爪先歩行
1,500 ppm 以上		
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜混濁、角膜血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜混濁、角膜血管新生

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、1、4、20 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 を参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与群		1 ppm	4 ppm	20 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.025	0.102	0.515	53.5
	雌	0.025	0.102	0.514	53.6

各投与群に認められた毒性所見は表 22 に示されている。

4 ppm 投与群の雌 1 例に眼球白濁が一般状態観察で観察されたが、本剤投与により誘発された眼病変とは質の異なる変化（角膜の軽度な剥離）であることから、本剤の投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄に眼球角膜白濁等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.102 mg/kg 体重/日、雌：0.102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 22 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便、粘液便、粘血便 ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少、RBC、PLT 増加 ・ 尿 pH 減少 ・ 眼球角膜上皮変性
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜白濁 ・ 眼球角膜上皮変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球角膜白濁
4 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群及び回復群：対照群及び最高用量群に雌雄各 25 匹、中間用量群に雌雄各 10 匹。うち各群の雌雄 10 匹を投与 52 週間後にと殺、対照群及び最高用量群の 15 匹を 52 週間投与後休薬し、68 週間後にと殺。）を用いた混餌（原体：0、2、50、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 を参照）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 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）
における平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		2 ppm	50 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
慢性毒性群 (1~52 週)	雄	0.09	2.33	72.0	245
	雌	0.13	3.21	99.6	337
発がん性群 (1~104 週)	雄	0.08	2.03	62.4	214
	雌	0.11	2.83	88.6	296

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

雄の慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群において、死亡率の増加が認められた。死亡例の主たる死因は全身の出血（皮下組織、脳または精巣の出血あるいは血腫）と考えられたが、2年間を通じた死亡率は対照群と同様であった。

慢性毒性群の 5,000 ppm 投与群の雌雄に認められた毒性所見のうち、回復群では、雄の角膜血管新生、慢性腎症及び雌の尿 pH の減少以外の変化は回復した。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上の投与群の雌雄で角膜混濁、角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.08 mg/kg 体重/日、雌：0.11 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 32）

表 24 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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体温低下、歯の異常（破損、欠損等）、全身蒼白、肛門生殖器部の汚れ、衰弱、皮膚表面の傷 ・ 死亡率増加（慢性毒性群） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脱毛、色素涙
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膵腺房萎縮/線維化 ・ 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肛門生殖器部の汚れ ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加

50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼の白濁、自発運動減少、限局性腫脹（主に後肢） ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol、TG 増加 ・ 尿 pH 減少、尿蛋白及び結晶増加 ・ 角膜混濁、血管新生、水腫、“snow flake” 様混濁、角膜炎 ・ 腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・ 肝比重量及び対脳重量比増加 ・ 腎表面粗造 ・ 慢性腎症 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼の白濁 ・ TG 増加 ・ 尿 pH 減少 ・ 角膜混濁、血管新生、“snow flake” 様混濁、角膜炎 ・ 睪腺房萎縮/線維化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド変性、ろ胞上皮色素沈着
2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 60 匹：うち各群雌雄 10 匹は投与開始 53 週後に中間と殺）を用いた混餌（原体：0、150、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 を参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与群		150 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	112	583
	雌	27.1	142	743

各投与群に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で胆石及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：21.0 mg/kg 体重/日、雌：27.1 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・濃黄色尿 ・眼漏 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・肝細胞単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・濃黄色尿 ・直腸脱出 ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、WBC、Neu、Lym 減少、MCV、MCH 増加 ・び慢性肝細胞空胞化
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・び慢性肝細胞空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量、対脳重量比増加 ・肝暗調化 ・肝細胞単細胞壊死 ・小葉周辺性肝細胞空胞化減少
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝暗調化 ・胆のう胆石 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎集合管過形成、腎盂上皮細胞過形成、乳頭部壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・胆のう胆石、胆管上皮細胞質好酸性変性 ・小葉中心性肝細胞肥大

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 27 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	200 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.126	1.25	13.1
		雌	0.202	2.03	20.4
	F ₁ 世代	雄	0.142	1.40	14.6
		雌	0.204	2.03	20.9

親動物及び児動物における各投与群に認められた毒性所見は表 28 に示されている。

F₁ 世代において、雄の包皮分離完了日齢が 20 ppm 以上の投与群において用量依存的に遅延した。しかし、包皮分離完了時の体重は対照群とほぼ同等であったので、検体投与に伴う低体重が、雄の性成熟を遅延させたものと考え

えられた。

本試験において、親及び児動物の 20 ppm 以上投与群の雌雄で、眼球角膜炎等が認められるので、無毒性量は親及び児動物の雌雄とも 2 ppm (P 雄:0.126 mg/kg 体重/日、P 雌:0.202 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:0.142 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:0.204 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 34)

表 28 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺大型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性、ろ胞上皮細胞肥大 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・副腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性 ・眼球角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・副腎比重量増加 ・眼球角膜炎
	2 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	200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、角膜表面粗造 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼球混濁、角膜表面粗造 ・眼球角膜炎 (雄) 	
	20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼球角膜炎 		<ul style="list-style-type: none"> ・眼球角膜炎 (雌) 20 ppm 以下毒性所見なし (雄)	
	2 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、1、30 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で外尿道口周囲被毛汚染、脱毛及び摂餌量減少が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。胎児の外表及び内臓検査では検体投与に関連した奇形の発生あるいは変異の増加は認められなかった。骨格検査では、骨格変異に関して、30 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨（腰肋あるいは第 14 肋骨）の出現頻度が胎児及び腹のいずれにおいても増加し、その結果、何らかの骨格変異が認められた胎児出現率が増加した。また、低体重に伴い 30 mg/kg 体重/日以上投与群で椎骨椎体、胸骨分節及び中足骨の化骨数が減少し、骨化遅延が認められた。本試験において第 14 肋骨は、胸椎数増加を意味する過剰肋骨として分類され、その出現頻度は 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加したが、投与に関連した骨格奇形は認められなかったことから、1,000 mg/kg 体重/日までの催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、胎児に低体重等が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1 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 35）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 23～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.1、10 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、4 匹が死亡した。これらの動物には、症状として被毛の汚れ及びトレイ上の赤色排出物、摂餌量減少及び体重減少が認められた。同群においては、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の体重が低値を示した。また、過剰肋骨及び仙椎前椎骨数が 27 の出現頻度が著しく増加し、その結果、これらを含む骨格変異の認められた胎児数の出現頻度が増加した。

しかし、過剰肋骨の出現頻度を顕著に増加させる用量（10 mg/kg 体重/日）の 100 倍（1,000 mg/kg 体重/日）を投与しても、骨格奇形が認められなかったことから、本検体の催奇形性は陰性であると考えられた。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例、体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 0.1 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 36）

1.3. 遺伝毒性試験

テフリトリオン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肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、テフリトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~39)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞	2,220~4,430 µg/mL (+/-S9) 277~1,110 µg/mL (24 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

テフリトリオンの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 40~44)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性
代謝物 D			312.5~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物 IH			312.5~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物 IA			312.5~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物 I13			312.5~5,000 µg/7° 経口 (+/-S9)	陰性