



府 食 第 407 号
平成 27 年 5 月 12 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 9 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテプラロキシジムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

テプラロキシジムの一摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 1.6 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.4 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

テプラロキシジム

2015年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	15
(3) ニワトリ.....	16
(4) ラット(代謝物[13]).....	17
(5) ヤギ(代謝物[13]).....	21
(6) ニワトリ(代謝物[13]).....	22
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) だいず①.....	22
(2) だいず②.....	24
(3) なたね.....	25
(4) てんさい.....	27
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	27
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	28
(3) 土壌吸着試験(国内土壌).....	29
(4) 土壌吸脱着試験(海外土壌)①.....	29
(5) 土壌吸脱着試験(海外土壌)②.....	29
(6) カラムリーチング試験.....	30
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験.....	30

(2) 水中光分解試験①	30
(3) 水中光分解試験②	31
5. 土壌残留試験	31
6. 作物等残留試験	32
(1) 作物残留試験	32
(2) 畜産物残留試験	32
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験	34
(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	37
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	37
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13])	39
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	40
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	40
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②<参考資料>	41
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	42
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	43
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	46
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	47
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③	47
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
(6) 発生毒性試験 (ラット、代謝物[13])	48
13. 遺伝毒性試験	48
14. その他の試験	51
(1) イヌの甲状腺及び内分泌系への影響	51
(2) MCF-7細胞を用いたエストロゲン作用試験	52
(3) ラット血清検査値試験	52
(4) 雌ラットを用いた肝腫瘍イニシエーション活性試験	53
(5) ラットにおける混餌投与BrdU取込み試験	53

(6) 雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響	54
(7) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①	55
(8) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験②	55
(9) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験③	56
Ⅲ. 食品健康影響評価	57
・ 別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	66
・ 別紙 2：検査値等略称	70
・ 別紙 3：作物残留試験成績	72
・ 別紙 4：畜産物残留試験（乳牛）	75
・ 別紙 5：畜産物残留試験（産卵鶏）	78
・ 参照	81

<審議の経緯>

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7月	1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（厚生労働省発食安第0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照2）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2011年	1月	20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（厚生労働省発食安0120第9号）
2011年	1月	24日	関係書類の接受（参照4～8）
2011年	1月	27日	第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	10月	8日	第31回農薬専門調査会評価第一部会
2014年	12月	19日	第42回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	3月	12日	第120回農薬専門調査会幹事会
2015年	3月	24日	第554回食品安全委員会（報告）
2015年	3月	25日	から2015年4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	4月	24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
2015年	5月	12日	第560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>

(2006年6月30日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
寺田雅昭（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
小泉直子	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
坂本元子	野村一正	三森国敏（委員長代理）
中村靖彦	畑江敬子	石井克枝
本間清一	廣瀬雅雄	上安平冽子
見上 彪	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*：2005年10月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

- ・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

- ・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

- ・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

- ・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

- ・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋

井上 薫**

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

- 幹事会
 - 西川秋佳 (座長) 小澤正吾 林 真
 - 納屋聖人 (座長代理) 三枝順三 本間正充
 - 赤池昭紀 代田眞理子 松本清司
 - 浅野 哲 永田 清 與語靖洋
 - 上路雅子 長野嘉介 吉田 緑
- 評価第一部会
 - 上路雅子 (座長) 清家伸康 藤本成明
 - 赤池昭紀 (座長代理) 林 真 堀本政夫
 - 相磯成敏 平塚 明 山崎浩史
 - 浅野 哲 福井義浩 若栗 忍
 - 篠原厚子
- 評価第二部会
 - 吉田 緑 (座長) 腰岡政二 細川正清
 - 松本清司 (座長代理) 佐藤 洋 本間正充
 - 小澤正吾 杉原数美 山本雅子
 - 川口博明 根岸友恵 吉田 充
 - 桑形麻樹子
- 評価第三部会
 - 三枝順三 (座長) 高木篤也 中山真義
 - 納屋聖人 (座長代理) 田村廣人 八田稔久
 - 太田敏博 中島美紀 増村健一
 - 小野 敦 永田 清 義澤克彦
- 評価第四部会
 - 西川秋佳 (座長) 佐々木有 本多一郎
 - 長野嘉介 (座長代理) 代田眞理子 森田 健
 - 井上 薫 玉井郁巳 山手丈至
 - 加藤美紀 中塚敏夫 與語靖洋

<第31回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

要 約

除草剤「テプラロキシジム」(CAS No.149979-41-9) について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)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(だいず、なたね等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テプラロキシジム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、甲状腺(重量増加等:イヌ)、精巣(精細管萎縮等:イヌ)及び泌尿器系(膀胱上皮過形成等:イヌ)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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、ラット及びマウスの雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響がみられる用量で、外表奇形(索状尾等)が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテプラロキシジム(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をテプラロキシジム及び代謝物[5]と設定した。

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年間慢性毒性試験及び発がん性試験の5 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0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

テプラロキシジ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、ラットを用いた発生毒性試験①の40 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量での胎児における骨化遅延(胸骨分節)及び低体重であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.4 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である500 mg/kg 体重を根拠として、安全係数300(種差:10、個体差:10、最小毒性量を用いたことによる追加係数:3)で除した1.6 mg/kg 体重をARfDと設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：テプラロキシジム

英名：tepraloxydim (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E*Z*)-(R*S*)-2-{1-[(2*E*)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-
ヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン

英名：(E*Z*)-(R*S*)-2-{1-[(2*E*)-3-chloroallyloxyimino]propyl}-3-
hydroxy-5- perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one

CAS (No. 149979-41-9)

和名：2-[1-[[[(2*E*)-3-クロロ-2-プロペン-1-イル]オキシ]イミノ]プロピル]-3-
ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-2-シクロヘキセン-
1-オン

英名：2-[1-[[[(2*E*)-3-chloro-2-propen-1-yl]oxy]imino]propyl]-3-
hydroxy-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-cyclohexen-
1-one

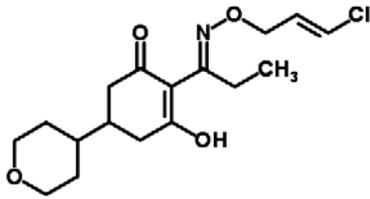
4. 分子式

C₁₇H₂₄ClNO₄

5. 分子量

341.84

6. 構造式



7. 開発の経緯

テプラロキシジムは、BASF 社（ドイツ）及び日本曹達株式会社によって共同開発されたシクロヘキサンジオン骨格を有する除草剤であり、脂肪酸生合成に関与するアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより除草活性を示すと考えられている。

国内では 2000 年に初回農薬登録されており、海外では米国、カナダ、EU 諸国、豪州及びニュージーランドで登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、米国資料（2007年）、豪州資料（2009年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照5～8）

各種運命試験 [II.1～4] は、テプラロキシジムのシクロヘキセン環の4位及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[cyc-¹⁴C]テプラロキシジム」という。）、テプラロキシジムのシクロヘキセン環の4位及び6位の炭素を¹³Cで標識したもの（以下「[cyc-¹³C]テプラロキシジム」という。）、テプラロキシジムのペルヒドロピラン環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[per-¹⁴C]テプラロキシジム」という。）及び代謝物[13]のシクロヘキセン環を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-代謝物[13]」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）からテプラロキシジムに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在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

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを30 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は300 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血漿中及び全血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群において全血中放射能濃度は、血漿中放射能濃度より高かったが、血漿と同様に経時的に減少しており、放射能の大部分は血球に結合していないと考えられた。（参照5、6、7、8）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	30 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	1.0	1.0	1.0
C _{max} (µg/g)	67.1	78.6	306	389
T _{1/2} (hr)	4.40	4.30	10.4	9.64
AUC (hr·µg/g)	471	589	5,890	5,700

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における尿中排泄率及び組織内残存率の合計から、テプラロキシジムの単回経口投与後 120 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 74.9%、高用量投与群で少なくとも 69.5%と算出された。(参照 5)

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いた動物を投与 120 時間後にと殺して、臓器及び組織内放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量投与群とも、 T_{max} 付近における放射能濃度は、胃、血漿、肝臓等で高かった。高用量投与群では、放射性物質は体内の組織及び臓器に幅広く分布し、ほとんどの臓器内濃度は T_{max} の後徐々に減少したが、卵巣、子宮、脂肪組織及び皮膚では投与 22 時間後（雌）及び 35 時間後（雄）に第 2 のピークを示した。また、高用量投与群の血漿濃度は投与 43 時間後（雄）及び 22 時間後（雌）に、腸肝循環によるものと思われる第 2 のピークを示した。最終と殺時（投与 34 時間後）の高用量投与群の雌の子宮で比較的高濃度の放射能が検出された。

全投与群の投与 120 時間後における各臓器及び組織中の残留放射能は、カーカス¹及び皮膚を除き、全て 0.1% TAR 以下であった。また、単回経口投与及び反復経口投与群で各臓器及び組織における残留パターンはほぼ同じであり、生体内での蓄積は認められなかった。(参照 5、7)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 ^{a)}	最終と殺時 ^{b)}
30	雄	胃(99.3)、血漿(60.4)、腸(39.6)、肝臓(39.0)、腎臓(36.3)、肺(28.7)、皮膚(25.7)、脾臓(25.5)、副腎(24.3)、心臓(24.3)、甲状腺(21.9)	腸(7.92)、腎臓(2.83)、血漿(2.70)、肝臓(2.27)、胃(2.18)
	雌	胃(157)、肝臓(53.0)、血漿(47.3)、腸(39.9)、腎臓(29.6)、皮膚(24.1)、脾臓(23.8)、肺(22.7)、副腎(21.5)	腸(11.8)、胃(4.55)、腎臓(3.85)、血漿(3.40)、肝臓(3.11)、皮膚(2.43)、血球(2.35)
300	雄	胃(5,430)、血漿(282)、甲状腺(220)、血球(191)、脾臓(187)、肝臓(168)、副腎(143)、腎臓(137)、肺(125)、脂肪(116)、心臓(110)	脂肪(292)、血球(164)、血漿(140)、甲状腺(57.6)、腸(19.4)、副腎(14.1)、肝臓(10.6)、腎臓(10.5)

¹ 組織・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。）。

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^{a)}	最終と殺時 ^{b)}
	雌	胃(1,320)、血漿(339)、子宮(235)、 卵巣(229)、血球(227)、甲状腺 (219)、膵臓(216)、副腎(209)、 肝臓(203)、肺(165)、腎臓(144)、 脂肪(140)、脾臓(120)	子宮(2,910)、卵巣(275)、脂肪(126)、 腸(26.2)、甲状腺(15.9)、肝臓(15.0)、 腎臓(13.4)、血漿(12.5)、血球(11.4)

a) : 低用量群では投与 0.75 時間後、高用量群では投与 1.0 時間後

b) : 低用量群では投与 14 時間後、高用量群の雄は 43 時間後、雌は 34 時間後

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを高用量で投与し、得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験 [1. (1)②] において投与後 0.75 時間に採取された血漿、肝臓及び腎臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、低用量単回経口投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

単回経口投与群の尿では、全ての投与群において主要成分として未変化のテプラロキシジム及び代謝物[20]がいずれも約 20~30%TAR 認められた。そのほか代謝物[2]、[21]、[22]及び[28]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。

糞では、未変化のテプラロキシジムは約 1~2%TAR であり、代謝物[2]、[8]、[16]、[20]、[24]、[28]及び[32]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。全ての投与群において性差は認められなかった。

胆汁における主要成分は、未変化のテプラロキシジム及びそのグルクロン酸抱合体であった。

血漿、肝臓及び腎臓中における主要成分は未変化のテプラロキシジムであった。

動物体内における主要代謝経路は、①テトラヒドロピラン環の水酸化による代謝物[28]の生成及びその後の酸化による代謝物[20]の生成、②グルクロン酸抱合体、③ベックマン転位による代謝物[2]の生成と考えられた。（参照 5）

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間	性別	テプラ ロキシ ジム	主要代謝物	
静脈内投与	30	尿		雄	26.8 ([2] を含む。)	[20] ([8]、[22] 及び [31] を含む。) (21.8)、[22] (5.8)、グルクロン酸抱合体(5.3)、[28] (4.2)、[21] (2.7)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (2.2)	
				雌	31.7 ([2] を含む。)	[20] ([8]、[22] 及び [31] を含む。) (19.7)、[28] (6.3)、[22] (4.5)、グルクロン酸抱合体(3.8)、[21] (2.5)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (1.5)	
		糞		雄	0.9	[8] (3.2)、[20] (3.1)、[24] (1.2)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (0.9)、[16] (0.8)、[32] (0.8)、[2] (0.8)、[28] (0.7)、[30] (0.6)、[22] (0.6)、[10] (0.4)	
				雌	1.4	[20] (3.3)、[8] (2.8)、[28] (1.1)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (1.0)、[32] (1.0)、[24] (0.9)、[16] (0.7)、[2] (0.6)、[22] (0.5)、[30] (0.4)、[10] (0.3)	
単回経口投与	30	尿	投与後 48 時間	雄	30.9 ([2] を含む。)	[20] ([8] 及び [31] を含む。) (21.5)、[28] (4.1)、グルクロン酸抱合体(3.7)、[22] (3.3)、[21] (2.6)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (2.3)	
				雌	33.6 ([2] を含む。)	[20] ([8] 及び [31] を含む。) (19.9)、[28] (7.1)、[22] (4.6)、[21] (3.2)、グルクロン酸抱合体(2.8)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (1.2)	
		糞		雄	0.9	[20] (3.2)、[8] (2.1)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (1.1)、[32] (1.1)、[16] (1.0)、[2] (1.0)、[30] (0.9)、[28] (0.9)、[24] (0.6)、[22] (0.4)、[10] (0.2)	
				雌	1.2	[20] (2.5)、[8] (1.9)、[28] (1.1)、[16] (0.8)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (0.7)、[2] (0.7)、[32] (0.6)、[30] (0.6)、[10] (0.4)、[24] (0.4)、[22] (0.4)	
	300	尿		雄	17.2 ([2] を含む。)	[20] ([8] 及び [31] を含む。) (21.4)、[28] (2.6)、グルクロン酸抱合体(2.5)、[22] (2.5)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (2.1)、[21] (2.0)	
				雌	18.9 ([2] を含む。)	[20] ([8] 及び [31] を含む。) (28.5)、[28] (5.4)、[21] (3.4)、[22] (3.0)、グルクロン酸抱合体(2.8)、[33] ([21] 及び [23] を含む。) (1.9)	
		糞		雄	1.1	[20] (4.4)、[8] (2.5)、[32] (1.1)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (1.0)、[16] (0.9)、[28] (0.9)、[2] (0.8)、[30] (0.7)、[24] (0.5)、[22] (0.4)、[10] (0.3)	
				雌	0.9	[20] (3.2)、[8] (2.6)、[28] (1.0)、[16] (0.9)、[32] (0.8)、グルクロン酸抱合体([1] を含む。) (0.7)、[2] (0.7)、[24] (0.6)、[30] (0.4)、[22] (0.4)、[10] (0.2)	
		胆汁		投与後 12 時間	雄	11.4	グルクロン酸抱合体(17.5)、[20] (1.7)、[3] のグルクロン酸抱合体(1.2)、[28] (1.1)、[10] のグルクロン酸抱合体又は [29] のグルクロン酸抱合体又は [8] のグルクロン酸抱合体(0.7)、[29] のグルクロン酸抱合体又は [8] のグルクロン酸抱合体(0.2)、[34] のグルクロン酸抱合体(痕跡量)

反復経口投与	30	尿 ^{a)}	投与後 48 時間	雌	8.2	グルクロン酸抱合体(5.8)、[20](3.7)、[28](1.4)、[10]のグルクロン酸抱合体又は[29]のグルクロン酸抱合体(0.4)、[29]のグルクロン酸抱合体又は[8]のグルクロン酸抱合体(0.1)、[34]のグルクロン酸抱合体(痕跡量)
				雄	16.1 ([2]を含む。)	[20]([8]、[31]、[13]を含む。)(27.1)、[28](4.6)、グルクロン酸抱合体(3.1)、[22](3.1)、[21](2.6)、[33]([21]及び[23]を含む。)(2.1)
				雌	22.4 ([2]を含む。)	[20]([8]及び[31]を含む。)(26.7)、[28](8.3)、グルクロン酸抱合体(4.4)、[22](2.9)、[21](1.5)、[33]([21]及び[23]を含む。)(1.4)
				雄	1.9	[20](3.9)、[8](2.9)、[32](2.8)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(1.6)、[28](1.5)、[16](0.9)、[2](0.6)、[24](0.3)、[30](0.3)、[22](0.3)、[10](0.2)
		糞 ^{a)}		雌	1.3	[8](4.6)、[20](2.8)、[32](2.1)、[28](1.2)、[16](0.8)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[10](0.3)、[24](0.3)、[2](0.3)、[30](0.1)、[22](0.1)
				雄	25.6 ([2]を含む。)	[20]([8]、[22]及び[31]を含む。)(25.3)、[28](6.1)、グルクロン酸抱合体(3.4)、[21](2.5)、[33]([21]及び[23]を含む。)(2.0)、[22](1.6)
				雌	30.0 ([2]を含む。)	[20]([8]、[22]及び[31]を含む。)(24.1)、[28](11.3)、グルクロン酸抱合体(2.4)、[21](2.1)、[22](1.8)、[33]([21]及び[23]を含む。)(1.1)
				雄	0.8	[20](4.2)、[8](2.3)、[32](1.3)、[28](1.3)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[2](0.8)、[24](0.7)、[16](0.7)、[30](0.5)、[22](0.4)、[10](0.3)
糞	雌	0.9	[20](3.1)、[8](2.7)、[32](1.2)、[28](0.9)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[2](0.7)、[16](0.5)、[24](0.4)、[30](0.4)、[22](0.3)、[10](0.2)			

グルクロン酸抱合体について、特に断りがない場合は、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体

^{a)} : 追加投与群

表 4 低用量単回経口投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物
(血漿は $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓は%TAR)

試料	性別	テプラロキシジム	主要代謝物
血漿	雄	56.2	[28](5.32)
	雌	63.6	[28](9.82)
肝臓	雄	3.18	グルクロン酸抱合体 ^{a)} (0.24)、[28](0.23)、[20](0.19)
	雌	4.86	グルクロン酸抱合体 ^{a)} (0.41)、[28](0.38)、[20](0.27)
腎臓	雄	0.45	グルクロン酸抱合体 ^{a)} (0.12)、[28](0.12)、[20](0.09)
	雌	0.53	[28](0.11)、グルクロン酸抱合体 ^{a)} (0.06)、[20](0.04)

^{a)} : テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを静脈内投与、

[cyc-¹⁴C]テプラロキシジム又は [per-¹⁴C]テプラロキシジムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は Wistar ラット（雌雄各 5 匹）に非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを低用量で単回経口投与（[1. (1)] において「反復経口投与」という。）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速く、投与後 24 時間には低用量群で 68.3～79.3%TAR、高用量群で 49.4～63.2%TAR が尿中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 90.8～99.9%TAR であった。（参照 5）

表 5 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識化合物	[cyc- ¹⁴ C]テプラロキシジム								[per- ¹⁴ C]テプラロキシジム			
	静脈内投与		単回経口投与				反復経口投与		単回経口投与			
投与方法	30		30		300		30		30		300	
投与量 (mg/kg 体重)	30		30		300		30		30		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	78.4	77.8	79.3	81.8	67.1	73.9	75.9	79.1	74.0	76.7	75.1	77.1
糞	19.5	18.7	19.2	16.8	23.7	19.2	18.8	16.1	20.8	18.8	24.8	20.2
ケージ洗淨液	0.89	1.40	0.71	0.76	0.53	0.85	0.65	0.98	-	-	0.83	1.38
組織内残留	0.73	0.63	1.13	1.61	2.36	1.44	0.85	0.75	0.91	0.68	0.69	0.74
回収率	99.7	98.7	100	101	93.7	95.4	96.2	97.0	95.7	96.2	101	99.5

- : 測定せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを低用量又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。

両投与群において胆汁中排泄に性差は認められず、テプラロキシジムの投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 37.1%TAR、雌で 55.4%TAR、高用量群の雄で 56.0%TAR、雌で 35.6%TAR であった。経口投与後の糞中よりも胆汁中の排泄量が 2～3 倍高いことから、腸肝循環が示唆された。（参照 5、6）

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ（系統不明、雌 3 頭）に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジム + [cyc-¹³C]テプラロキシジムを 0.3 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）で 5 日間又は 7.4～7.6 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「高用量」という。）

で 7 日間鼻腔カニューレーションにより投与し、動物体内運命試験が実施された。低用量群では最終投与 23 時間後、高用量群では 3.6~3.8 時間後にと殺され、各臓器及び組織が採取された。

血漿及び血液の放射能プロファイルは類似しており、半減期はそれぞれ 9.8 及び 10.5 時間であった。

組織内残留放射エネルギーは、低用量群及び高用量群ともに胆嚢で最も高く (0.608 及び 25.5 µg/g)、次いで腎臓、肝臓で認められた。消化管内容物及び血液以外は全て 0.5%TRR 以下であった。

高用量群の組織中 (乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) における主成分は、肝臓では代謝物[34]、それ以外では未変化のテプラロキシジムであった。主要代謝物として、乳汁では[20] ([32]を含む。19.5%TRR、0.110 µg/g)、肝臓では[34] (16.5%TRR、1.80 µg/g)、腎臓ではテプラロキシジムのグルクロン酸抱合体 (10.0%TRR、1.31 µg/g) が 10%TRR 以上認められた。筋肉及び脂肪では未変化のテプラロキシジムのほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

低用量群の肝臓において、未変化のテプラロキシジムが 10.6%TRR (0.012 µg/g)、代謝物[1]が 14.8%TRR (0.017µg/g)、[34]が 11.4%TRR (0.013 µg/g) 認められた。

投与放射能の 60.8~76.5%TRR が尿中に、14.1~15.8%TRR が糞中に排泄され、乳汁への放射能の排泄は、0.142~0.247%TRR と微量であった。(参照 5、7)

(3) ニワトリ

白色レグホン種産卵鶏 (一群雌 5 又は 15 羽) に ¹⁴C-テプラロキシジムを 10.5 mg/kg 体重/日 (以下[1. (3)]において「低用量」という。) で 8 日間又は 210 mg/kg 体重/日 (以下[1. (3)]において「高用量」という。) で 5 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

低用量投与群の血漿中放射能濃度から求めた T_{max} は 0.307 時間、 C_{max} は 1.51 mg/mL であった。

投与放射能は主として排泄物中に 82.4~93.7%TRR 認められた。卵では、0.5~0.57%TRR が卵白中、0.04~0.09%TRR が卵黄中、0.05~0.08%TRR が卵殻中で認められた。組織中放射能の合計は低用量投与群で 0.35~0.43%TRR、高用量投与群で 6.6%TRR であり、両投与群ともに大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないものと考えられた。

低用量投与群及び高用量投与群において、卵白、卵黄、排泄物、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚及び血液における主要代謝物のプロファイルは同様に、未変化のテプラロキシジムが主要成分であり、10%TRR 以上の主要代謝物として、代謝物[2] (最大 22.1%TRR、0.20 µg/g)、[5] (最大 17.4%TRR、0.86 µg/g)、[21] (最大 11.4%TRR、1.33 µg/g)、[23] (最大 10.9%TRR、0.02 µg/g) 及び

[28] (最大 12.0%TRR、0.47 $\mu\text{g/g}$) が認められた。(参照 5、7)

(4) ラット (代謝物[13])

① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群各 5 匹) に ^{14}C -代謝物[13]を 30 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「低用量」という。) 又は 300 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血漿中及び全血中濃度推移について検討された。

^{14}C -代謝物[13]の血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

低用量群及び高用量群において投与 0.5~2.0 時間後に C_{max} に達した。半減期に性差はなく、3.0~4.2 時間であった。(参照 5、8)

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	30 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	2.0	0.5	1.0	1.0
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	30.5	37.4	450	536
$T_{1/2}$ (hr)	4.2	3.8	3.1	3.0
AUC (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	314	229	5,270	4,820

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -代謝物[13]を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)④ a.] に用いた動物を投与 120 時間後にと殺して、臓器及び組織内放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

臓器及び組織における放射能濃度の分布、消失傾向に性差はほとんど認められず、多くの器官に均一に分布した。両投与群において、 T_{max} 付近で放射能濃度が高かったのは、胃、腸、血漿及び甲状腺であった。

低用量及び高用量群における放射能濃度は、ほとんどの臓器において投与約 0.5~1 時間後に最高となり、徐々に減少する傾向を示した。

120 時間後における各臓器及び組織中の残留放射能は、カーカス及び皮膚を除いて、全て 0.1% TAR 以下であり、特定の臓器への蓄積は認められなかった。(参照 5)

表7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（代謝物[13]換算濃度(μg/g)）

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^{a)}	最終と殺時 ^{b)}
単 回 経 口	30	雄	胃(583)、腸(117)、甲状腺(83.8)、 血漿(31.5)、副腎(27.1)、腎臓 (22.7)、肺(21.5)、肝臓(20.0)	腸(7.65)、胃(5.92)、甲状腺(4.00)
		雌	胃(417)、腸(159)、甲状腺(44.1)、 血漿(41.2)、肺(32.3)、腎臓(31.2)、 肝臓(25.0)、副腎(22.9)、卵巣/子 宮(22.1)、筋肉(21.4)	腸(16.0)、胃(6.38)、甲状腺(6.04)、 副腎(3.24)、腎臓(2.88)、肝臓(2.72)、 血漿(2.31)、卵巣/子宮(2.08)、皮膚 (2.05)
	300	雄	胃(4,130)、甲状腺(336)、腸(271)、 血漿(241)、膵臓(236)	腸(20.9)、胃(13.6)、肺(10.0)
		雌	胃(2,650)、甲状腺(903)、腸(334)、 血漿(320)、副腎(282)、血球(234)、 肺(232)、膵臓(221)、卵巣/子宮 (210)	腸(19.3)、胃(14.8)、腎臓(14.0)、甲 状腺(13.9)、卵巣/子宮(11.5)

a) : 低用量群では投与 0.5 時間後、高用量群では投与 1.0 時間後

b) : 低用量群雄では投与 9.5 時間後、雌では投与 8 時間後、高用量群の雄は 12 時間後、雌は 9 時間後

③ 代謝

分布試験[1. (4)②]で得られた血漿、肝臓及び腎臓、尿及び糞中排泄試験[1. (4)④a.]で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (4)④b.]及び高用量投与により実施された追加試験（一群雌雄各 10 匹）で得られた尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 8 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 9 に示されている。

いずれの試料においても、主要成分は未変化の代謝物[13]であり、ほかに尿中で代謝物[27]、[41]、[42]等、糞中で代謝物[14]、[27]、[49]/[47]等、胆汁中で代謝物[45]、[46]/[48]等、血漿中で代謝物[27]、肝臓及び腎臓で代謝物[14]、[27]等が認められた。

反復経口投与群においても、代謝活性の誘導は認められなかった。

表 8 尿、糞及び胆汁の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間 (hr)	性別	代謝物[13]	主要代謝物
静 脈 内	30	尿	0-24	雄	48.4 ([27]、[15]を 含む。)	[42](7.0)、[27](3.0)、[41](2.6)、[14](2.5)、[45](0.9)、 [38](0.7)、[39](0.7)、[43]([44]を含む。)(0.2)、[40](0.2)
				雌	55.7	[42](6.1)、[27](3.3)、[41](2.7)、[14](2.0)、[45](0.9)、

投与					([27]、[15]を含む。)	[40](0.4)
	糞	12-24	雄	0.4		[14](0.1)、[27]([13]を含む。)(0.1)、[42](0.1)、[49]([47]を含む。)(0.1)
雌			1.0		[27]([13]を含む。)(0.4)、[14](0.3)、[42](0.2)、[37](0.1)、[38](0.1)、[40](0.1)、[41](0.1)、[44](0.1)、[49]([47]を含む。)(0.1)、[50](0.1)	
単 回 経 口 投 与	30	尿	0-48	雄	44.9 ([27]、[15]を含む。)	[42](8.7)、[27](3.4)、[14](3.3)、[41](2.2)、[39](1.4)、[45](0.9)、[38](0.1)
			雌	46.1 ([27]、[15]を含む。)	[42](10.2)、[27](3.3)、[14](2.9)、[41](2.2)、[39](1.4)、[45](0.9)、[38](0.1)	
		糞	0-24	雄	7.1	[49]([47]を含む。)(1.1)、[14](0.9)、[27](0.8)、[37](0.5)、[42](0.4)、[44](0.4)、[38](0.2)、[40](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[41](0.1)
				雌	6.2	[49]([47]を含む。)(0.7)、[27](0.7)、[14](0.5)、[37](0.3)、[42](0.3)、[44](0.3)、[40](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[41](0.1)、[38](0.1)
		胆汁	0-48	雄	3.1([49]を含む。)	[45](1.6)、[46]([48]を含む。)(1.1)、[27](0.8)、[51](0.5)、[14](0.4)、[53](0.4)、[54](0.4)、[37](0.3)、[55](0.3)、[42](0.3)、[56](0.2)、[38](0.2)、[15](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[52](0.1)、[17](0.1)
				雌	4.5([49]を含む。)	[45](1.3)、[46]([48]を含む。)(0.7)、[54](0.6)、[53](0.5)、[14](0.2)、[27](0.4)、[38](0.3)、[42](0.3)、[15](0.2)、[51](0.2)、[56](0.2)、[48](0.1)、[17](0.1)、[55](0.1)
	300	尿	0-48	雄	56.9 ([27]、[15]を含む。)	[27](4.5)、[42](4.5)、[14](3.1)、[41](1.7)、[45](1.0)、[43]([44]を含む。)(0.9)
				雌	57.7 ([27]、[15]を含む。)	[42](5.1)、[27](3.9)、[14](3.3)、[41](2.1)、[45](0.9)、[39](0.5)、[50](0.5)
		糞	0-24	雄	4.2	[49]([47]を含む。)(0.7)、[14](0.5)、[27](0.5)、[37](0.4)、[44](0.4)、[42](0.3)、[48](0.2)、[40](0.2)、[41](0.2)、[50](0.2)、[38](0.1)
				雌	4.3	[27](0.5)、[49]([47]を含む。)(0.5)、[14](0.4)、[37](0.4)、[42](0.3)、[44](0.3)、[48](0.2)、[50](0.2)、[40](0.2)、[38](0.1)、[41](0.1)
		胆汁	0-45	雄	6.8 ([49]を含む。)	[45](2.1)、[46]([48]を含む。)(0.8)、[14](0.7)、[27](0.7)、[15](0.5)、[53](0.5)、[37](0.4)、[51](0.4)、[38](0.2)、[42](0.2)、[50](0.2)、[56](0.2)、[54](0.2)、[52](0.1)、[48](0.1)、[17](0.1)、[55](0.1)
				雌	8.0 ([49]を含む。)	[45](1.2)、[14](0.8)、[27](0.6)、[53](0.6)、[46]([48]を含む。)(0.6)、[15](0.4)、[54](0.4)、[51](0.3)、[42](0.2)、[56](0.2)、[50](0.2)、[37](0.1)、[38](0.1)、[48](0.1)、[52](0.1)、[55](0.1)

反復経口投与	30	尿 ^{a)}	0-24	雄	40.6	[42](4.3)、[27](2.9)、[14](2.1)、[45](0.7)、[39](0.6)、[41](0.5)、[50](0.1)
				雌	48.4	[42](4.2)、[14](1.9)、[27](1.7)、[41](0.8)、[39](0.7)、[45](0.5)、[50](0.2)
		糞 ^{a)}	0-48	雄	8.7	[49](1.7)、[27](1.5)、[14](1.1)、[41](0.7)、[42](0.6)、[48]([44]を含む。)(0.5)、[50](0.5)、[37](0.3)、[38](0.2)、[40](0.2)
				雌	6.5	[49](1.2)、[27](0.9)、[14](0.7)、[48]([44]を含む。)(0.6)、[41](0.5)、[42](0.5)、[50](0.3)、[37](0.2)、[38](0.1)、[40](0.1)
	300	尿	0-48	雄	51.0 ([27]、[15]を含む。)	[42](6.7)、[27](3.4)、[41](2.9)、[14](2.2)、[39](1.2)、[43]([44]を含む。)(0.7)、[45](0.7)、[38](0.2)
				雌	58.8 ([27]、[15]を含む。)	[41](2.5)、[27](2.4)、[42](2.4)、[14](2.1)、[43]([44]を含む。)(2.0)、[45](1.2)、[39](0.6)
		糞	0-24	雄	3.1	[27](0.4)、[49]([47]を含む。)(0.3)、[14](0.2)、[42](0.2)、[41](0.1)、[37](0.1)、[40](0.1)、[50](0.1)
				雌	3.2	[27](0.3)、[49]([47]を含む。)(0.3)、[14](0.1)、[37](0.1)、[40](0.1)、[42](0.1)

a) : 追加投与群

表9 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物(血漿は $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓は%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間 (hr)	性別	代謝物[13]	主要代謝物
30	血漿	19	雄	5.75	[27](0.04)
		12	雌	8.85	[27](0.56)
	肝臓	0.5 及び 9.5	雄	1.76	[14](0.15)、[27](0.08)、[42](0.06)、[41](0.05)、[45](0.04)、[43](0.03)
		0.5 及び 5	雌	2.19	[14](0.19)、[27](0.10)、[42](0.07)、[45](0.06)、[43](0.05)、[41](0.04)
	腎臓	0.5 及び 9.5	雄	0.37	[14](0.02)、[27](0.02)、[41](0.01)、[42](0.01)
		0.5 及び 5	雌	0.51	[14](0.02)、[27](0.02)、[42](0.02)、[41](0.01)
300	血漿	22	雄	28.3	[27](0.24)
		17	雌	117	—
	肝臓	1 及び 12	雄	1.33	[14](0.13)、[27](0.06)、[42](0.05)、[45](0.04)、[41](0.02)
		1 及び 9	雌	1.77	[14](0.13)、[27](0.12)、[41](0.06)、[42](0.06)、[45](0.06)、[43](0.05)
	腎臓	1 及び 12	雄	0.27	[14](0.01)、[27](0.01)、[42](0.01)
		1 及び 9	雌	0.29	[14](0.02)、[27](0.01)、[42](0.01)

— : 検出されず

動物体内における代謝物[13]の主要代謝経路は、オキシムエーテル結合の開裂及びその後の酸化であると考えられた。(参照5、6)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に ^{14}C -代謝物[13]を静脈内投与、低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 回反復経口投与後、 ^{14}C -代謝物[13]を低用量で単回経口投与（以下 [1. (4)] において「反復経口投与」という。）し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。排泄は速く、経口投与後 24 時間には 62.6～71.0%**TAR** が尿中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。また、経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 92.8～98.2%**TAR** であった。（参照 5、6）

表 10 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%**TAR**)

投与方法	静脈内投与		単回経口投与				反復経口投与	
	30		30		300		30	
投与量 (mg/kg 体重)	30		30		300		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	80.8	82.4	66.1	68.1	74.0	76.3	70.6	72.8
糞	10.3	10.4	29.2	26.6	18.8	17.7	22.4	25.4
ケージ洗浄液	0.86	1.41	1.10	1.48	1.33	1.61	0.97	1.47
組織内残留	0.55	0.65	0.33	0.31	0.23	0.26	0.34	0.29
回収率	93.3	96.0	96.8	96.5	94.4	95.9	94.3	100

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -代謝物[13]を低用量又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 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 20.1%**TAR**、雌で 21.5%**TAR**、高用量群の雄で 26.3%**TAR**、雌で 21.5%**TAR** であり、両投与群において胆汁中排泄に性差は認められなかった。経口投与後の糞中及び胆汁中の排泄量がほぼ同じだったことから、腸肝循環が示唆された。（参照 5）

(5) ヤギ（代謝物[13]）

アルパイン種及びトッケンブルグ種泌乳期ヤギ（各雌 1 頭）に ^{14}C -代謝物[13]を 0.3 mg/kg 体重/日（以下 [1. (5)] において「低用量」という。）で 6 日間又は 8 mg/kg 体重/日（以下 [1. (5)] において「高用量」という。）で 7 日間強制経口投与し、体内運命試験が実施された。低用量群では最終投与 23 時間後、高用量群では 3 時間後にと殺され、各臓器及び組織が採取された。

血漿及び赤血球中の放射能推移は類似しており、放射能濃度は各投与の 1 時間

後に最高値（血漿：0.330 µg/g、赤血球：0.175 µg/g）となったが、24 時間後には低下し、代謝物[13]換算で 0.006~0.019 µg/g となった。

組織内残留放射能は、低用量群及び高用量群ともに腎臓及び肝臓で高かったがいずれも 1%TRR 以下であった。

低用量群の乳汁、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化の代謝物[13]であり、それぞれ 36.0%TRR (0.003 µg/g)、12.7%TRR (0.004 µg/g) 及び 33.4%TRR (0.014 µg/g) 認められた。ほかに、10%TRR を超える代謝物として乳汁では[41]が 21.0%TRR (0.002 µg/g) 及び[14]が 15.3%TRR (0.001 µg/g)、腎臓では[14]が 11.3%TRR (0.005 µg/g) 認められた。肝臓では未変化の代謝物[13]のほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

55.8~63.5%TRR が尿中に、26.3~18.0%TRR が糞中に排泄され、乳汁への放射能の排泄は、0.09~0.10%TRR と微量であった。（参照 5、6、7）

(6) ニワトリ（代謝物[13]）

白色レグホン種産卵鶏（一群雌 5 又は 15 羽）に ¹⁴C-代謝物[13]を 10.5 mg/kg 体重/日（以下[1. (6)]において「低用量」という。）で 8 日間又は 238 mg/kg 体重/日（以下[1. (6)]において「高用量」という。）で 5 日間経口投与し、体内運命試験が実施された。

低用量群の血漿中放射能濃度から求めた T_{max} 及び C_{max} は、それぞれ 1.22 時間及び 0.629 mg/mL であった。

投与放射能は主として排泄物中に認められた。卵では、0.75~0.8%TRR が卵白中に、0.05~0.07%TRR が卵黄中に、0.10%TRR が卵殻中に認められた。組織中放射能は低用量群で合計 0.62~0.72%TRR、高用量群で合計 14.2%TRR であり、低用量及び高用量群とも大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないものと考えられた。

両投与群の産卵鶏における卵白、卵黄、排泄物、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚及び血液における主要代謝物のプロファイルは同様で、未変化の代謝物[13]が主要成分であり、10%TRR 以上の主要代謝物は、代謝物[14]、[15]及び[27]であった。高用量群の血液では、主要成分は未変化の代謝物[13] (85.5%TRR) であり、10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 5）

2. 植物体内運命試験

(1) だいず①

だいず（品種：L2333）に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 100 g ai/ha 又は 300 g ai/ha の用量で播種 51 日後に散布し、処理 0（4 時間）、7、15 及び 30 日後の青刈り茎葉並びに処理 60 日後の葉、茎、さや、豆及び根を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に、各試料における代謝物は表 12 に示され

ている。

豆において、10%TRR を超える代謝物として、代謝物[13]が 14.8%TRR (0.07 mg/kg) ~16.1%TRR (0.258 mg/kg) 及び代謝物[16]が 18.3 %TRR (0.08 mg/kg) 認められた。また、青刈り試料、葉、茎及びさやでは 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[16]が 13.7~32.9%TRR 認められた。(参照 5、7)

表 11 各試料中の残留放射能分布 (抽出法)

採取時期	処理後 日数	試料	100 g ai/ha 処理区		300 g ai/ha 処理区	
			残留放射能 (mg/kg)	%TAR	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
中間期	7	青刈り	2.17	5.13	4.48	4.02
	15		1.55	4.39	6.34	5.16
	30		1.05	3.23	3.54	3.58
収穫期	60	葉	6.20	29.6	35.2	45.4
		茎	0.124	1.61	0.475	1.81
		さや	0.535	1.43	1.57	1.37
		豆	0.441	2.07	1.62	2.36
		根	0.0372	0.09	0.0691	0.04

表 12 各試料における代謝物

散布 濃度	採取 時期	試料 部位	総残留放射 能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出 残渣 (%TRR)
				テプラ ロキシ ジム	代謝物	
100 g ai /ha	7 日 後	青刈 り	1.97	39.8	[16](13.7)、[1](2.47)、[8](2.46)、 [2](2.20)、[25](1.34)、[5](1.30)、 [34](1.23)、[10](0.25)、 [17](0.11)	0.2
	15 日 後		1.39	32.3	[16](15.5)、[8](3.2)、[5](2.39)、 [2](2.30)、[1](1.71)、[34](1.4)、 [25](1.15)、[10](0.96)、 [17](0.17)	0.5
	30 日 後		0.99	19.6	[16](25.1)、[2](5.61)、[8](3.13)、 [5](2.25)、[34](1.64)、 [10](1.45)、[17](0.28)	0.5
	60 日 後	葉	5.55	15.0	[16](32.9)、[2](4.38)、[1](2.11)、 [5](1.65)、[10](0.7)、[8](0.59)、 [34](0.27)、[25](0.11)	0.4
		豆	0.43	ND	[16](18.3)、[13](14.8)、 [8](7.25)、[5](4.06)、[17](0.86)	0
		茎	0.11	3.38	[16](30.5)、[25](1.92)、 [5](1.87)、[1](0.93)、[8](0.69)、 [10](0.55)、[17](0.32)	1.0
		さや	0.45	1.31	[16](23.0)、[8](3.91)、	0.3

					[25](1.89)、[5](1.37)、 [10](0.65)、[1](0.39)、[17](0.25)	
300 g ai /ha	7 日 後	青刈 り	4.42	42.0	[16](15.2)、[8](3.68)、[1](2.59)、 [2](2.5)、[5](1.33)、[25](1.11)、 [34](0.98)、[10](0.2)、[17](0.12)	4.8
	15 日 後		5.96	29.7	[16](19.3)、[8](3.12)、[2](3.04)、 [25](2.89)、[1](2.58)、[5](2.08)、 [34](0.88)、[10](0.55)、 [13](0.44)、[17](0.07)	6.9
	30 日 後		3.21	25.8	[16](24.8)、[8](3.91)、[2](3.07)、 [1](1.56)、[34](0.7)、 [10](0.69)、[17](0.11)、 [25](0.02)	8.8
	60 日 後	葉	32.4	14.1	[16](23.1)、[5](4.4)、[25](3.81)、 [1](3.2)、[2](2.53)、[8](1.03)、 [10](0.89)、[17](0.84)、 [34](0.57)	6.1
		豆	1.48	7.85	[13](16.1)、[16](8.75)、 [5](6.05)、[8](5.88)、[17](3.93)、 [1](0.91)、[10](0.72)、 [2](0.52)、[34](0.09)	4.8
		茎	0.42	9.23	[16](26.0)、[8](2.14)、 [25](1.74)、[5](1.49)、 [10](1.33)、[1](0.8)	12.4
		さや	1.38	3.49	[16](24.0)、[8](4.41)、[1](1.47)、 [2](1.06)、[10](0.43)、 [25](0.23)、[17](0.21)	12.7

ND：検出されず

代謝物[16]、[17]及び[25]は、メチル化により[18]、[19]及び[26]として検出された。

(2) だいち②

だいち（品種：L2333）に[per-¹⁴C]テプラロキシジムを 100 g ai/ha 又は 300 g ai/ha の用量で播種 60 日後に散布し、処理 0 日（4 時間）及び 30 日後に青刈り茎葉、処理 64 日又は 60 日後に茎葉、さや、豆及び根を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 13 に、各試料における代謝物は表 14 に示されている。

豆において、10%TRR を超える代謝物として、代謝物[13]が 17.6%TRR (0.257 mg/kg) ~21.0%TRR (0.098 mg/kg)、代謝物[8]が 15.0%TRR (0.069 mg/kg) ~16.0%TRR (0.233 mg/kg)、代謝物[16]が 11.0 %TRR (0.162 mg/kg) ~11.9%TRR (0.057 mg/kg) 認められた。また、青刈り試料、茎葉及びさやでは 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[16]が 25.1~37.7%TRR 認められた。（参照 5、6、7）

表 13 各試料中の残留放射能分布（抽出法）

採取時期	処理後 日数	試料	残留放射能 (mg/kg)	
			100 g ai/ha 処理区	300 g ai/ha 処理区
散布直後	0	青刈り	2.53	4.60
中間期	30		0.76	2.16
収穫期	64/60 ^{a)}	茎葉	5.28	20.8
		さや	0.738	3.03
		豆	0.291	1.32
		根	0.029	0.031

a) : 100 g ai/ha 処理区 : 64 日、300 g ai/ha 処理区 : 60 日

表 14 各試料における代謝物

散布 濃度	採取 時期	試料 部位	総残留放射 能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出 残渣 (%TRR)
				テプラ ロキシ ジム	代謝物	
100 g ai /ha	30 日 後	青刈り	0.5	11.4	[16](26.4)、[25](3.9)、[8](2.2)、 [1](1.2)、[13](1.0)、[10](1.0)、 [5](0.5)、[17](0.2)	6.4
	64 日 後	豆	0.43	4.5	[13](21.0)、[8](15.0)、 [16](11.9)、[5](7.7)、[1](2.8)、 [17](0.8)、[10](0.2)	2.0
		茎葉	3.14	7.0	[16](37.7)、[25](4.0)、[2](2.3)、 [1](1.9)、[5](1.2)、[34](1.0)、 [8](0.6)、[10](0.4)、[17](0.3)	10.3
		さや	0.65	1.7	[16](28.3)、[8](5.5)、[25](5.3)、 [1](1.7)、[5](1.1)、[13](1.1) [10](0.9)、[17](0.2)	9.8
300 g ai /ha	30 日 後	青刈り	2.38	16.4	[16](25.1)、[25](3.8)、[8](2.8)、 [1](1.9)、[2](1.9)、[5](1.8)、 [13](1.3)、[17](0.6)、[34](0.60)、 [10](0.3)	6.7
	60 日 後	豆	1.37	7.5	[13](17.6)、[8](16.0) [16](11.0)、 [5](6.90)、[1](1.6)、[25](1.4)、 [17](1.0)、[10](0.7)	2.3
		茎葉	13.6	9.4	[16](26.9)、[25](3.7)、[2](1.8)、 [1](1.7)、[5](0.9)、[8](0.6)、 [10](0.5)、[17](0.20)	10.9
		さや	2.05	2.0	[16](26.7)、[8](5.80)、[25](4.5) [13](1.70)、[17](1.60)、[1] (1.4)、[5](0.90)、[10](0.80)	10.6

代謝物[16]、[17]及び[25]は、メチル化により[18]、[19]及び[26]として検出された。

(3) なたね

なたね（品種：Westar）に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 100 g ai/ha 又は 300

g ai/ha の用量で播種 45 日後に散布し、処理直後に地上部並びに処理 61 日後又は処理 67 日後に葉、茎、さや、種子及び根を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 15 に、各試料における代謝物は表 16 に示されている。

両処理区の種子において 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[13]が 36.8%TRR (0.106 mg/kg) ~38.0%TRR (0.420mg/kg) 認められたほか 100 g ai/ha 処理区では代謝物[14]が 10.8%TRR (0.031 mg/kg) 、300 g ai/ha 処理区では代謝物[16]が 12.4%TRR (0.137 mg/kg) 認められた。種子ではテプラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は認められなかった。また、茎において代謝物[16]が 10%TRR を超えて認められた。(参照 5、7)

表 15 各試料中の残留放射能分布 (抽出法)

採取時期	処理後日数	試料	100 g ai/ha 処理区		300 g ai/ha 処理区	
			残留放射能 (mg/kg)	%TAR	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
散布直後	0	地上部	5.00	2.21	7.46	1.82
収穫期	61/67 日 ^{a)}	茎及び葉	0.236	3.54	1.63	2.64
		さや	0.366	3.61	7.86 [§]	12.4
		種子	0.287	1.33	1.11	0.54

§ : 燃焼法による再分析結果

a) : 100 g ai/ha 処理区 : 61 日、300 g ai/ha 処理区 : 67 日

表 16 各試料における代謝物

散布濃度	採取時期	試料部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
				テプラロキシジム	代謝物	
100 g ai/ha	61 日後	茎	<0.256	2.1	[16](11.2)、[27](<6.9)、[10](6.6)、[8](<5.7)、[9](4.0)、[13](3.2)、[12](2.1)、[1](1.8)、[2](1.1)	13.6
		種子	0.31	ND	[13](36.8)、[14](10.8)、[16](8.4)、[27](5.5)	15.6
300 g ai/ha	0 日後	地上部	6.95	82.9	ND	1.0
	67 日後	茎	1.54	2.1	[16](10.2)、[10](6.7)、[9](4.2)、[27](<4.2)、[8](<3.8)、[11](3.2)、[2](3.1)、[12](2.2)、[1](1.8)、[13](1.6)	15.3
		種子	1.10	ND	[13](38.0)、[16](12.4)、[14](7.8)、[27](5.8)	13.4

ND : 検出されず

(4) てんさい

てんさい（品種：Kawetina）に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 50 g ai/ha 又は 200 g ai/ha の用量で播種 52 日後（4 葉期）に散布し、処理 0 日（6 時間）に地上部並びに処理 45 日後及び処理 124 日後又は処理 123 日後に植物体全てを採取し、植物体内運命試験が実施された。

200 g ai/ha 処理区における各試料中の残留放射能分布は表 17 に、200 g ai/ha 処理区の各試料における総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

未変化のテプラロキシジムは検出されず、主要代謝物として採取日 45 日の根部で代謝物[1]及び[16]がそれぞれ 3.8%TRR 及び 4.0%TRR 認められた。ほかに、少なくとも 25 種以上の未知代謝物が認められたが、個々の代謝物は 0.005 mg/kg 以下と微量であった。テプラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は検出されなかった。（参照 5）

表 17 200 g ai/ha 処理区における各試料中の残留放射能分布（抽出法）

採取時期	処理後日数(日)	試料	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
中間期	45	葉	0.269~0.359	0.95~1.27
	45	根部	0.231	0.25
収穫期	123	葉	0.054~0.079	1.11~1.62
		根部	0.044~0.068	0.92~1.43

表 18 200 g ai/ha 処理区の各試料における総残留放射能及び代謝物

試料採取日	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性代謝物 (%TRR)			水溶性画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			テプラロキシジム	[1]	[16]		
45	根部	0.216	ND	3.8	4.0	44.6	25.3
123	葉	0.066	ND	ND	+	41.3	36.4
	根部	0.046	ND	ND	+	40.9	31.9

ND：検出されず。

＋：痕跡量検出された。

テプラロキシジムの植物体における主要代謝経路は、N-O 結合の開裂、シクロヘキセノン環の水酸化及びシクロヘキセン環の開環と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土（ドイツ）に [cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土の用量で混和し、20±1℃で 104 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。

好氣的土壌中の分解物は表 19 に示されている。

ジクロロメタンによる抽出率は経時的に減少した。極性分解物の生成は少なく、 $^{14}\text{CO}_2$ が経時的に増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性物質の生成はみられなかった。また、残渣中の大部分がヒューミン画分に取り込まれた。

$^{14}\text{CO}_2$ は処理 104 日後には 66.6%TAR に達し、 $^{14}\text{CO}_2$ への無機化が非常に高かった。抽出画分において未変化のテプラロキシジムは処理 0 日の 93.2%TAR から処理 104 日に 0.3%TAR に減少し、分解物[1]及び[2]が最大 3.0%TAR 及び 1.6%TAR 認められた。

テプラロキシジムの推定半減期は 5.2 日と算出された。（参照 5）

表 19 好氣的土壤中の分解物（%TAR）

標識体		[cyc- ^{14}C]テプラロキシジム			
処理後経過日数		0 日	7 日	30 日	104 日
抽出放射能	テプラロキシジム	93.2	31.0	2.2	0.3
	[1]	2.2	2.0	2.0	1.4
	[2]	ND	1.6	0.4	0.4
	[4]	ND	1.2	0.2	ND
	[20]	ND	0.6	0.6	0.2
	[16]	ND	0.4	ND	ND
$^{14}\text{CO}_2$		—	23.0	56.4	66.6
抽出残渣		2.0	27.7	35.6	24.8

ND：検出されず —：測定せず

（2）好氣的土壤中運命試験②

砂壤土（米国）に[cyc- ^{14}C]テプラロキシジム又は[per- ^{14}C]テプラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土の用量で混和し、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ で 361 又は 360 日間、暗所条件下で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。

好氣的土壤中の分解物は表 20 に示されている。

[cyc- ^{14}C]テプラロキシジム及び[per- ^{14}C]テプラロキシジム処理において、土壤からの放射能の抽出率は経時的に低下し、1 か月後までは大半がジクロロメタンで抽出され、極性分解物は少量であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性物質はみられなかった。 $^{14}\text{CO}_2$ への無機化は速く、361 又は 360 日まで連続的に増加し最終的に 58.4 ~ 65.0% に達した。残渣中放射能の約 40 ~ 50% がヒューミン画分、さらに NaOH 抽出放射能の約 70 ~ 80% がフルボ酸画分に分布した。

また、抽出画分において、未変化のテプラロキシジムは試験終了時には検出限界以下となり、分解物[1]及び[2]は最大 2.8%TAR 及び 9.2%TAR 認められた。

[cyc- ^{14}C]テプラロキシジム及び[per- ^{14}C]テプラロキシジムの推定半減期は 5.3 日及び 8.5 日と算出された。（参照 5）

表 20 好氣的土壤中の分解物 (%TAR)

標識体		[cyc- ¹⁴ C]テプラロキシジム				[per- ¹⁴ C]テプラロキシジム			
処理後経過 日数		0日	7日	92日	361日	0日	7日	91日	360日
抽出 放射 能	テプラロキシ ジム	94.7	20.9	0.20	ND	95.6	42.0	0.60	ND
	[1]	0.80	1.60	1.80	1.40	0.80	1.60	2.40	1.60
	[2]	ND	3.50	3.80	0.60	ND	4.00	7.40	4.40
	[4]	ND	1.40	ND	ND	ND	0.60	0.40	ND
	[8]	/	/	/	/	ND	1.20	ND	ND
	[16]	0.60	0.80	ND	ND	0.40	0.40	ND	ND
	[32]/[34]	/	/	/	/	1.60	ND	ND	ND
	[36]	/	/	/	/	0.40	0.20	ND	ND
¹⁴ CO ₂		ND	30.3	59.7	65.0	—	14.1	50.9	58.4
抽出残渣		0.60	19.3	21.4	17.3	0.40	16.1	22.1	20.3

ND：検出されず —：測定せず /：参照した資料に記載なし

(3) 土壤吸着試験 (国内土壤)

[cyc-¹⁴C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、4種の土壤 [埴壤土 (北海道)、軽埴土 (石川)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び砂質埴壤土 (愛知)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.73~3.65、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 33~358 であった。(参照 5)

(4) 土壤吸脱着試験 (海外土壤) ①

[cyc-¹⁴C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、5種の米国土壤 (砂土、砂壤土、壤質砂土、壤土及び埴土) における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.011~1.47、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 3.7~77.2 であった。脱着係数 K_F^{des} は 1.00~3.19 であり、砂土及び砂壤土では算出できなかった。(参照 5)

(5) 土壤吸脱着試験 (海外土壤) ②

[per-¹⁴C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、4種のドイツ土壤 (砂壤土/壤質砂土、砂壤土①、砂壤土②及び埴壤土) における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.010~0.469、有機炭素含有率で補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 0.3~26.7 であった。脱着係数 K_F^{des} は 0.070~0.161 であり、埴壤土では算出できなかった。(参照 5)

(6) カラムリーチング試験

土壌（土性不明、ドイツ）に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、土壌層を 25 cm とした同じ土壌の上端に添加後、48 時間、200 mm の降雨に相当する量の脱イオン水を流し、カラムリーチング試験が実施された。

非エージング土壌ではテプラロキシジムが土壌中で移動しやすく、約 70%TRR が溶出した。溶出液中の主成分は未変化のテプラロキシジムであった。一方、好氣的条件で 30 日間エージングした土壌では 40%TRR 以上が無機化され、リーチングでは上部の土層ほど吸着量が多く、9.0～9.7%TRR（処理した有効成分の 4.3～4.7%）が溶出された。主成分は未変化のテプラロキシジムで、ほかに 7 種の未知成分が検出された。（参照 5）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0、5.0、7.0 及び 8.8（緩衝液詳細不明）の各滅菌緩衝液に[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムを 10 mg/L となるように添加し、22、35 及び 45°C、暗所条件で 33 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各温度における推定半減期は表 21 に示されている。

[cyc-¹⁴C]テプラロキシジムは温度及び pH 依存的に分解された。

主要分解物は[2]であり、最大で 84.4%TAR（pH 5.0、45°C、処理 8 日後）認められ、そのほか分解物[5]、[6]、[7]、[16]、[25]及び[35]が同定された。（参照 5）

表 21 各温度における推定半減期（日）

pH	22°C	25°C ^{a)}	35°C	45°C
4.0	6.6	4.8	1.7	0.4
5.0	24.4	16.3	4.6	1.1
7.0	436	293	82.2	30.8
8.8	1,780	843	86.7	22.7

^{a)} : Arrhenius の式による計算値

(2) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水、pH 7.9（神奈川）〕にテプラロキシジムを 10 mg/L となるように添加し、25±1°Cで 4 日間キセノンランプ光（光強度：800 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

テプラロキシジムの推定半減期は蒸留水及び河川水でそれぞれ 0.6 及び 1.8 日であり、これには、試験液の初期 pH（蒸留水：pH 4.7、河川水：pH 7.8）が影響していると考えられた。（参照 5）

(3) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液 (pH 8.98) 又は滅菌自然水 [河川水、pH 7.34 (神奈川)] に [cyc-¹⁴C] テプラロキシジムを 10.3 mg/mL となるように加えた後、24.5～24.9℃で 120 時間キセノンランプ光 (光強度：702 W/m²、波長範囲：290 nm 以下をカット) を照射し、水中光分解試験が行われた。

水中における光分解物は表 22 に示されている。

テプラロキシジムの水中光分解には供試水の違いで大きな差異はなく、推定半減期は、光照射区で 4.2～4.5 時間 (北緯 35 度の春の太陽光換算では 29.7～31.7 時間) であった。暗所対照区では、処理 120 時間後にテプラロキシジムが 98.4% TAR 以上認められ、推定半減期は 5,000 時間以上であった。分解物として [2] が最大で 1.5% TAR 認められた。

テプラロキシジムは光照射により分解し、分解物 [1]、[2] 又は [4] が生成し、その後分解物 [5] 又は [16] まで分解され、有機揮発性化合物及び二酸化炭素はほとんど生じないと推定された。(参照 5)

表 22 水中における光分解物 (%TAR)

供試水	時間 (hr)	テプラロキシジム	代謝物の分布						合計
			[16]	[1]	[2]	[4]	[5]	UKs ¹⁾	
緩衝液	0	101	ND	ND	ND	ND	ND	ND	101
	2	77.0	ND	11.6	8.7	2.7	ND	ND	100
	7	37.7	0.8	29.4	23.0	6.2	1.1	0.6	98.8
	24	2.0	3.6	45.5	33.7	10.5	2.2	2.7	100
	48	ND	7.5	43.7	30.6	6.4	3.8	7.9	99.9
	103	ND	17.5	36.3	22.2	3.2	4.7	15.5	99.4
	120	ND	21.4	36.1	18.0	2.7	3.2	17.6	98.9
自然水	0	101	ND	ND	ND	ND	ND	ND	101
	2	75.0	ND	13.2	8.9	2.4	ND	ND	99.5
	7	35.2	0.9	33.0	22.4	5.8	1.0	0.7	98.9
	24	2.4	2.1	50.1	31.4	8.6	2.7	2.7	100
	48	ND	4.1	51.0	29.3	6.1	4.4	4.8	99.9
	103	ND	8.3	49.4	21.0	2.8	7.4	10.7	99.5
	120	ND	9.5	49.3	18.8	2.3	8.2	11.8	99.8

¹⁾ : 8 つの未知代謝物 UK-1～UK-8 の合計 (最大値は緩衝液 120 時間後の UK-1 の 4.9 %TAR)

ND : 検出されず

5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土 (北海道) 及び沖積土・砂壤土 (岡山) を用いて、テプラロキシジム、分解物 [1]、[2] 及び [16] を分析対象とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。

結果は表 23 に示されている。(参照 5)

表 23 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^{a)}	土壌	推定半減期(日)	
			テプラロキシジム	テプラロキシジム +分解物[1] + [2] + [16]
容器内 試験	純品 0.1 mg/kg	火山灰土・砂壤土	2~3	3~4
		沖積土・砂壤土	約 3	3~4
ほ場試 験	100 g ai /ha (1 回)	火山灰土・砂壤土	3~4	3~4
		沖積土・砂壤土	≤1	≤1

^{a)} : ほ場試験では 10%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

豆類、いも類及び野菜を用いて、テプラロキシジム並びに代謝物[13]及び[16]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

テプラロキシジムの最大残留値は散布 14 日後に収穫したえだまめの 0.11 mg/kg、テプラロキシジム+代謝物[16]の最大残留値は散布 69 日後に収穫したただし(乾燥子実)の 0.24 mg/kg、代謝物[13]の最大残留値は散布 69 日後に収穫したただし(乾燥子実)の 0.23 mg/kg であった。(参照 5)

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛

フリージアン種泌乳牛(0、100 及び 300 mg/頭/日投与群: 一群雌 3 頭、1,000 mg/頭/日投与群: 雌 5 頭)にテプラロキシジム及び代謝物[13]の等量混合物を 28~30 日間混餌(0、100、300 及び 1,000 mg/頭/日)投与して、1 日 2 回乳汁を搾乳し、0、100 及び 300 mg/頭/日投与群では最終投与 1 日後、1,000 mg/頭/日投与群では最終投与 1、2 及び 7 日後にと殺して試料を採取し、テプラロキシジム並びに代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7](以下「テプラロキシジム関連化合物」という。)、代謝物[13]、[14]及び[15](以下「代謝物[13]関連化合物」という。)並びに代謝物[20]、[21]、[22]及び[23](以下「代謝物[20]関連化合物」という。)を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁試料(全乳、脱脂乳及び乳脂)中のテプラロキシジム関連化合物はいずれの投与群においても検出限界未満であった。代謝物[13]関連化合物の最大残留値は投与開始 5 日後の全乳中の 0.026 µg/g であり、代謝物[20]関連化合物の最大残留値は投与開始 23 日後の全乳中の 0.018 µg/g であった。臓器中の最大残留値ではいずれの関連化合物も 1,000 mg 投与群の投与 28 日後の腎臓で高く、テプラロキシジム関連化合物が最大 0.060 µg/g、代謝物[13]関連化合物が最大 0.203

µg/g、代謝物[20]関連化合物が最大 0.067 µg/g 検出された。

投与終了 2 日後及び 7 日後と殺の臓器及び組織では、全て検出限界未満であった。（参照 5、7）

② 産卵鶏

Lohmann Brown 種産卵鶏（一群雌 12 羽）にテプラロキシジム及び代謝物[13]の等量混合物を 34 日間混餌（0、0.6、1.8 及び 6.0 mg/羽/日）投与し、投与開始 16 日前から 1 日 2 回卵を、最終投与 6 時間後までに組織を採取して、テプラロキシジム関連化合物、代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

投与期間中の卵中では、主として代謝物[13]関連化合物が認められ、最大 0.861 µg/g 検出された。テプラロキシジム関連化合物は最大 0.212 µg/g、代謝物[20]関連化合物は最大 0.158 µg/g 検出された。

臓器中では、テプラロキシジム関連化合物は、肝臓において最大 1.65 µg/g 検出された。肝臓では代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物がそれぞれ最大 1.11 µg/g 及び最大 0.178 µg/g 検出された。

肝臓及び脂肪における残留物は主としてテプラロキシジム関連化合物であり、筋肉では代謝物[13]関連化合物であった。

また、投与終了 7 日後にはいずれの試料においても各関連化合物は検出限界未満であった。（参照 5、7）

7. 一般薬理試験

テプラロキシジムのラット、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 24 に示されている。（参照 5）

表 24 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/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	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 ^a)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で毛繕い減少、自発運動低下、姿勢異常 2,000 mg/kg 体重で受動性低下、立毛、握力低下、異常歩行
	一般状態 (自発運動量)	ICR マウス	雄 18 0、500、1,000、2,000 (経口 ^a)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動量減少
呼吸及び循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 ^a)	2,000	—	投与による影響なし
	呼吸数、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 4 0、500、1,000、2,000 (麻酔下、十二指腸内 ^a)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で心拍数減少、呼吸数・換気量・血圧減少傾向
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 ^b)	2,000	—	投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末到達距離)	ICR マウス	雄 8 0、500、1,000、2,000 (経口 ^b)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で炭末腸管輸送率低下
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 0、500、1,000、2,000 (経口 ^b)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で弱い筋弛緩
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 ^b)	2,000	—	投与による影響なし

^a : 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁 ^b : 0.5%CMC 水溶液に懸濁

— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テプラロキシジム (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。(参照 5)

表 25 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 5,000	約 5,000	2,000 mg/kg 体重以上の雄で流涎、同群の雌で一般状態の悪化、呼吸困難、無関心、よろめき歩行、流涎、鼻部付着物 5,000 mg/kg 体重の雄で一般状態悪化、振戦、攣縮、痙性歩行、立毛、被毛の汚れ、同群の雌で振戦、攣縮、痙性歩行、被毛の汚れ、脱水症、赤色化尿、眼周辺部付着物及び尿道周囲被毛汚れ(赤色) 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	2,000 mg/kg 体重以上の雄で自発運動低下 5,000 mg/kg 体重の雄で呼吸不整、うずくまり、腹臥位 雌は中毒症状なし 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	毒性所見及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		閉眼、呼吸促迫、鼻部の赤色痂皮形成 死亡例なし
		>5,100	>5,100	

代謝物[1]、[2]、[5]、[8]、[13]、[16]、[17]、[25] 及び[27]並びに原体混在物 I、II、III 及びIVを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 5）

表 26 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 [1]	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,920	1,410	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位及び側臥位、流涙、体重減少 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [2]		968	769	全ての群で腹臥位、横臥位、脱力、よろめき歩行、嗜眠、流涎、体重減少 1,750 mg/kg 体重の雄並びに 750 及び 1,250 mg/kg 体重の雌で攣縮、喘鳴 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：750 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物		50~100	50~100	腹臥位、側臥位、後肢伸展、振戦、散瞳、

[5]				よろめき歩行、前及び後肢麻痺、縮瞳、側臥位、血尿、体重減少 雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：50 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [8]		>2,000	>2,000	流涎（雄 1 例） 死亡例なし
代謝物 [13]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一般状態悪化、自発運動低下、反応性低下、呼吸困難、よろめき歩行、紅斑 死亡例なし
代謝物 [16]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重減少 死亡例なし
代謝物 [17]		>2,000	>2,000	毒性所見及び死亡例なし
代謝物 [25]		>2,000	>2,000	軟便、流涎、削瘦、喘鳴、下痢、腹部拡張、尿道周囲尿付着、体重減少 雄：死亡例なし 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
代謝物 [27]		>2,000	>2,000	脱力、側臥位、体重低下 死亡例なし
原体混在 物 I		1,230	813	自発運動低下、異常歩行、呼吸不整、腹臥位、横臥位、間代性及び強直性痙攣、流涎 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在 物 II		≥5,000	≥5,000	自発運動低下、異常歩行、流涎、呼吸不整、腹臥位、流涙、体重減少及び増加抑制 雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
原体混在 物 III		97	149	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位及び横臥位、流涙、潮紅、あえぎ、後肢麻痺性歩行、体重増加抑制、前胃びらん・潰瘍・隆起巣・壁の肥厚、肝臓及び胃癒着 雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：150 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在 物 IV		932	813	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、振戦、流涎、呼吸不整、腹臥位及び側臥位、流涙 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 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。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、500 mg/kg 体重以上投与の雌で投与日における自発運動量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重、雌で 500 mg/kg 体重未満であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 5、6、8）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Vienna 白色種ウサギを用いたテプラロキシジム原体による眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験において、投与 24 時間後までに結膜発赤、浮腫及び痂皮分泌物が認められたが、48 時間後には消失した。皮膚刺激試験において、投与 10 時間後に紅斑及び痂皮が認められたが、24 時間後には消失した。

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 5、8）

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、300、3,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.0	223	383
	雌	26.0	257	440

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、同投与群の雌で T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.0 mg/kg 体重/日、雌：26.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6）

表 28 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 6 週以降)及び摂餌量減少(投与 6~7 週) ・TP 及び Alb 増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§、a}及び摂餌量減少(投与 5~7 週) ・Glob、Alb 及び TP 増加 ・近位尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

^a：3,000 ppm 投与群では投与 5 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,200 及

び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,200 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	82.0	310	1,480
	雌	107	424	1,910

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で心筋空胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 82.0 mg/kg 体重/日、雌 : 107 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、8)

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 7 週以降) ・カリウム減少 ・肝絶対及び比重量²増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・TG 減少 ・肝比重量増加 ・肝小葉中心性肝細胞肥大
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・心筋空胞変性[§] ・小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 減少 ・心筋空胞変性[§]
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 1,200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響とした。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、400、2,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	63.3	325
	雌	14.3	68.0	358

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、同投与群の雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、雌 : 14.3 mg/kg 体重/日) であると考え

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

られた。(参照 5、8)

(甲状腺への影響については、[14.(1)] 参照)

表 32 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 及び WBC 増加 ・ PT 短縮 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ 塩素、Glu 及び Alb 減少 ・ Glob、T.Chol 及び Mg 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 脾へモジデリン沈着[§] ・ 肝細胞肥大 ・ 毛細胆管での胆汁うっ滞 ・ 胆石 ・ 精細管萎縮及び精巣上体管の萎縮 ・ 精巣における精子細胞数又は精子数減少 ・ 精巣上体における精子数減少 ・ 大腿骨及び胸骨骨髓[§]における赤芽球系造血亢進/巨核球増加 ・ 甲状腺ろ胞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4~5 週)及び摂餌量減少 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ APTT 短縮 ・ ALT、AST 及び ALP 増加 ・ 塩素、Glu 及び Alb 減少 ・ TP、Glob、TG 及び T.Chol 増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 毛細胆管での胆汁うっ滞 ・ 胆石[§]
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 脾へモジデリン沈着[§] ・ 大腿骨及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加^{§ §}
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

^{§ §} : 2,000 ppm では統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13])

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物[13] : 0、300、3,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13]) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	196	322
	雌	23	228	388

いずれの投与群においても検体投与と関連した毒性所見はみられなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 5,000 ppm（雄：322 mg/kg 体重/日、雌：388 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 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 34 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	103	428
	雌	33	124	513

本試験において 6,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 2 週以降）が、同投与群の雌で摂餌量減少（投与 2 週以降）が、1,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（1,500 ppm で試験終了時、6,000 ppm で投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm（103 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（33 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 5、6、8）

（6）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与 0～7 日後において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、統計学的に有意な差はなく、その他の測定時期及び雄では認められなかったことから、米国 EPA 評価書では検体投与の影響でないとしており、食品安全委員会はこの判断を支持した。本試験の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 6、8）

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 6 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	11.5	56.0
	雌	3.1	12.5	60.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：11.5 mg/kg 体重/日、雌：12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6）

表 36 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 精巢上体絶対及び比重量減少[§] ・ 膀胱上皮過形成 ・ 膀胱移行上皮乳頭腫[§] ・ 精巢上体精子減少[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 膀胱上皮過形成[§]
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ）②<参考資料³>

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①[11. (1)]の追加試験として、より高用量における毒性影響を確認するために本試験が実施された。

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は雄で 248 mg/kg 体重/日、雌で 265 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。

検体投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。（参照 5、6、8）

³ 1 用量のみの試験であるため参考資料とした。

表 37 1年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 及び網状赤血球数増加 ・ AST、ALP[§] 及び ALT[§] 増加 ・ 塩素及び Glu 減少 ・ 無機リン、TP、Glob、TG、T.Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 精巣及び精巣上体絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大及び胆汁うっ滞 ・ 膀胱上皮過形成及び巣状出血 ・ 精細管上皮変性、萎縮及び巨細胞[§] ・ 精巣上体胚上皮変性、萎縮及び精子細胞減少 ・ 大腿骨及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着[§] ・ 甲状腺ろ胞拡張[§] ・ 胆石形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ PLT 及び網状赤血球数増加 ・ ALP 増加 ・ ALT 増加[§] ・ 塩素及び Glu 減少 ・ 無機リン、Glob、TG、T.Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 膀胱上皮過形成 ・ 大腿骨[§] 及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着[§] ・ 甲状腺ろ胞拡張[§]

§：統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

(3) 2年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600、3,000（雄）及び 4,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 38 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,000 /4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	29	154
	雌	6	38	273

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与により発生頻度の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、600 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5 mg/kg 体重/日、雌：6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 39 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 2 週以降) ・TP、Alb、T.Chol(6 か月まで)及び Mg 増加 ・AST 増加 ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大(1 例)[§] ・血尿 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Mg 及び Glob(6 か月まで)増加 ・ALT 増加 ・肝細胞多核化及び核肥大
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・好酸性変異肝細胞巣^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 及び T.Chol(12 か月まで)増加[§] ・TG 減少 ・好酸性変異肝細胞巣[§]
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600、3,000（雄）及び 4,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 40 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,000 /4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	30	155
	雌	6	38	272

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 41 に、肝腫瘍性病変の発生頻度は表 42 に示されている。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5 mg/kg 体重/日、雌：6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 41 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・小葉中心性脂肪浸潤[§] ・肝細胞脂肪化（単細胞性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 2 週以降) ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・肝細胞多核化及び核肥大
600 ppm 以上	・好酸性変異肝細胞巣 ^{§ §}	・好酸性変異肝細胞巣 ^{a)}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

^{§ §} : 600 ppm 投与群では統計的有意差はなかったが検体投与の影響とした。

^{a)} : 再検査が行われ、600 ppm 投与群から統計的有意差があることが示された。

表 42 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	600	3,000	0	100	600	4,000
投与群 (ppm)								
肝細胞腺腫	2/50	3/50	6/50	3/50	1/50	1/50	2/50	4/50
肝細胞癌	3/50	4/50	4/50	5/50	0/50	0/50	0/50	3/50
肝細胞腺腫＋癌	5/50	7/50	10/50	8/50	1/50	1/50	2/50	7*/50

* : $p < 0.05$ (Fisher の直接確率検定)

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,800 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 43 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	1,800 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	332	1,040
	雌	52	490	1,460

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44 に、肝腫瘍の発生頻度は表 45 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、同投与群の雌で子宮硬化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 44 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 好酸性変異肝細胞巣 小葉中心性肝細胞肥大 副腎絶対及び比重量増加 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 2 週以降) Neu 減少 Lym 増加 好酸性変異肝細胞巣[§]
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制^a 	<ul style="list-style-type: none"> 子宮硬化(内膜間質及び筋層の膠原線維硝子化) 腎絶対及び比重量減少
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 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 : 1,800 ppm 投与群では投与 2 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表 45 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	200	1,800	5,000	0	200	1,800	5,000
投与群 (ppm)	0	200	1,800	5,000	0	200	1,800	5,000
肝細胞腺腫	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50	4/50
肝細胞癌	0/50	2/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	3/50
肝細胞腺腫 + 癌	0/50	2/50	1/50	3/50	0/50	0/50	1/50	7*/50

* : $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 46 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	10.2	50.9
		雌	11.2	54.7
	F ₁ 世代	雄	10.0	50.3
		雌	11.0	55.3

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 500 ppm（P 雄：50.9 mg/kg 体重/日、P 雌：54.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：50.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：55.3 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、8）

表 47 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	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少[§]（投与 1 週） ・ Alb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 4 週以降）及び摂餌量減少[§]（投与 1 週） ・ T.Chol 増加 ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ Alb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ ALT 増加
	500 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	2,500 ppm	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 眼瞼開裂遅延
	500 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

[§]：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

（2）発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、40、120、及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 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 48 に示されている。

胎児において、360 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが外表奇形（索状尾）、内臓奇形（左右心室の拡張）、仙椎椎骨欠損等が認められた。

120 及び 360 mg/kg 体重/日投与群で認められた水尿管、40 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で認められた頸肋骨並びに 40 mg/kg 体重/日投与群で認められた胸骨分節未骨化については、背景データの範囲内又は上限付近であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、360 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、120 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延（胸骨分節）等が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響が認められる用量で外表奇形、内臓奇形等が認められた。（参照 5、6、8）

表 48 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(妊娠 6～8 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～8 日) ・平均胎盤重量減少 ・平均生存胎児数減少 ・平均吸収胚数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・索状尾** ・左右心室の拡張（球状心）[§] ・仙椎椎骨欠損及び尾椎椎骨欠損**増加 ・痕跡頸肋骨の増加 ・骨化遅延（頭蓋骨、胸椎及び腰椎）
120 mg/kg 体重/ 日以上	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延（胸骨分節） ・低体重
40 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

**：同一個体

(3) 発生毒性試験（ラット）②

発生毒性試験（ラット）①[12. (2)]の 40 mg/kg 体重/日投与群において、背景データと同程度であるものの頸肋骨及び骨化遅延（胸骨分節）の発生頻度増加が認められたことから、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験（追加試験）が実施された。

40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制(妊娠 6～15 日)が認められ、胎児においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験においては、催奇形性は認められなかった。（参照 5、6）

(4) 発生毒性試験（ラット）③

発生毒性試験（ラット）①[12. (2)]で認められた胎児の異常（尾の異常及び頸肋骨）を再確認するため、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 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 49 に示されている。

胎児においては、360 mg/kg 体重/日投与群で、統計学的有意差はないが外表奇形（索状尾、痕跡尾及び鎖肛）が認められた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で平均胎盤重量減少が、同投与群の胎児で低体重が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響が認められる用量で外表奇形が認められた。（参照 5、6）

表 49 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(妊娠 6~15 日)及び摂餌量減少(妊娠 9~12 日) ・ 子宮重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 索状尾、痕跡尾及び鎖肛[§] ・ 頸肋骨の増加 ・ 骨化遅延(頸椎、胸椎、胸骨、中手骨、前肢基節骨、中足骨、後肢末節骨及び仙・尾椎)
120 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平均胎盤重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、180 mg/kg 体重/日投与群で有意差は認められないが体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 180 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 5、6、8）

(6) 発生毒性試験（ラット、代謝物[13]）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に経口（代謝物[13]：0、20、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 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 360 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制が、同投与群の胎児で骨化遅延（胸骨分節）が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 120 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 5、6、8）

1 3. 遺伝毒性試験

テプラロキシジムの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用いたコメット試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 50 に示されている。DNA 修復試験において陽性であったが、より高次の指標である遺伝子突然変異及び染色体異常を検出する、細菌を用いた復帰突然変異試験及び細胞を用いた遺伝子突然変異試験を含むほかの *in vitro* 及び *in vivo* 試

験では全て陰性であったことから、テプラロキシジムには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 5)

表 50 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	156~2,500 µg/ディスク (+/-S9)	陽性 (+S9)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	プレート法 : 20~5,000 µg/ プレート(+/-S9) プレインキュベーション 法 : 4~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	① 0.1~50 µg/mL ② 5~100 µg/mL	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) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	188~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	コメット試験	チャイニーズハムスター肺 由来線維芽細胞 (CHL/IU)	39.1~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO)	250~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

代謝物[1]及び[2] (主に動物、植物、土壌及び水中由来)、[5]及び[25] (主に植物及び水中由来)、[8]及び[16] (主に動物、植物及び土壌由来)、[17]及び[27] (主に植物由来)、[13] (主に動物及び植物由来) 並びに原体混在物 I、II、III 及びIV について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウス又はラットを用いた小核試験が実施された。結果は表 51 に示されている。

代謝物[13]ではラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験において弱陽性であったが、in vivo/in vitro UDS 試験を含むその他の試験では全て陰性であった。

原体混合物 III は細菌を用いた復帰突然変異試験で一部陽性であったが、原体混在物 III を含有した原体を用いて実施された復帰突然変異試験、UDS 試験、遺伝子突然変異試験及びコメット試験において陰性の結果が得られている。(参照 5、6)

表 51 遺伝毒性試験概要（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 [13]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株)	20～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	
	<i>in vitro</i>	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	600～3,600 µg/mL	弱陽性
	<i>in vitro/in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞)	1,000～2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	375、750、1,500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
代謝物 [1]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 [2]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 [5]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [8]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [16]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 [17]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [25]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株)		陰性

			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
代謝物 [27]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA 1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
原体混在 物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA 1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在 物 II	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA 1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②313～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在 物 III	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA 1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②39～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ③20～625 µg/7° レート (TA1535 株、 +/-S9)	陽性 ^{a)}
	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (末梢血) (一群雄 5 匹)	17.5、35、70 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
原体混在 物 IV	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA 1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/7° レート (+/-S9) ②39～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

a) TA100 株及び TA1535 株 : 代謝活性化系非存在下、TA98 株 : 代謝活性化系存在下

14. その他の試験

(1) イヌの甲状腺及び内分泌系への影響

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] でみられた甲状腺機能に対する影響を更に検討するため、ビーグル犬 (一群雄 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は 0、34.4 及び 326 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた影響は表 52 に示されている。

1,000 ppm 投与群で UDP-GT 活性の有意な増加並びに 10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。本剤により肝 UDP-GT 活性が増加し甲状腺ホルモンの代謝が亢進したことで、血中の T₄ 及び f-T₄ が減少し、下垂体からの TSH が増加して、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が誘導されたと考えられた。

したがって、イヌの 90 日間亜急性毒性試験で認められた甲状腺への影響は、

テプラロキシジム投与による肝臓への影響による間接的影響に起因するものと考えられた。(参照 5)

表 52 各投与群で認められた影響

投与群	雄
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCHC 及び PLT 増加 ・ T.Chol、TP 及び Glob 増加 ・ 無機リン増加 ・ A/G 比及び塩素減少 ・ ALT 増加 ・ T₄、f-T₄ 及び rT₃ 減少 ・ TSH 増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝及び胆汁うっ滞 ・ 精巣巨細胞増加 ・ 精細管萎縮 ・ 精巣上体における精子減少 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ UDP-GT 活性及び ST 増加

(2) MCF-7 細胞を用いたエストロゲン作用試験

MCF-7 細胞を用いた E-Screen 法よりエストロゲン作用が検討された。

高濃度 (0.16~1,600 µM) 及び低濃度 (0.016~160 nM) の両検体処理群において、MCF-7 細胞 (細胞密度: 1.00~1.11x10⁴ cell/mL) の溶媒対照群を超える細胞増殖は認められず、また、顕著な細胞毒性も観察されなかった。

以上の結果より、テプラロキシジムは本試験条件下でエストロゲン様作用を有しないものと考えられた。(参照 5)

(3) ラット血清検査値試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性試験 (ラット) [11. (3)] における T.Bil 及び Cre 増加が測定系への干渉により生じた可能性が示唆されたことから、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 2 週間混餌 (原体: 0 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は雄: 0、899 mg/kg 体重/日、雌: 0、870 mg/kg 体重/日) 投与を行い、投与 16 日後及び 18 日後に血液を採取して、T.Bil 及び Cre 濃度を比色法及び酵素法により測定する確認試験が実施された。

その結果、比色法では投与 16 日後の雌及び 18 日後の雌雄の Cre 並びに投与 16 日後及び 18 日後の雌雄の T.Bil が有意に増加したが、酵素法では投与 16 日

後の雄の Cre 及び T.Bil が有意に減少したほかは、有意な変化は認められなかった。また、T.Bil について HPLC で分析された結果、酵素法と同様に有意な増加が認められないことが確認された。

これらのことから、ラット及びマウスを用いた毒性試験における T.Bil 及び Cre 増加は、分析法として比色法を用いたことによる実験誤差であると考えられた。(参照 5)

(4) 雌ラットを用いた肝腫瘍イニシエーション活性試験

Wistar ラット (一群雌各 15 匹) に肝臓の部分切除を行い、切除 14 時間後にイニシエーションの目的で原体を 2,000 mg/kg 体重の濃度で単回強制経口投与した。陽性対照として *N*-ニトロソモルホリン (25 mg/kg 体重)、溶媒対照として 0.5%CMC 水溶液が投与された。2 週間基礎飼料のみを摂取させた後、一群にはプロモーターとして PB を 500 ppm の濃度で 8 週間混餌投与し、残りの群には基礎飼料のみを同期間摂取させた。

肝臓の HE 染色標本と GST-P 染色標本の病理組織学的検査の結果、検体投与群における変異肝細胞巢数及び GST-P 陽性細胞巢数には、溶媒対照群と差が認められなかった。一方、陽性対照群では変異肝細胞巢及び GST-P 陽性細胞巢はほぼ全例で観察され、明らかなイニシエーション作用が認められた。したがって、本試験条件下では、テプラロキシジムに肝腫瘍イニシエーション活性はないものと考えられた。(参照 5、6)

(5) ラットにおける混餌投与 BrdU 取込み試験

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、11~12 週齢) にテプラロキシジムを最大 13 週間混餌 (原体 : 0、100、600 及び 3,000 ppm) 投与し、剖検の 1 週間前に BrdU を充填した浸透圧ミニポンプを皮下に埋入して、肝細胞増殖性 (S 期反応) に及ぼす影響について検討された。

各試験群における検体投与期間、回復期間、投与量及び検体摂取量は表 53 に示されている。

雌において、DNA 複製は 1 及び 6 週間投与後の 4,000 ppm 投与群では著しく、600 ppm 投与群では主に中心静脈周囲で僅かに増加した。雄では 1 週間投与後の 600 及び 3,000 ppm 投与群で門脈周囲において増加した。100 ppm 投与群ではいずれの投与期間においても雌雄ともに有意な差は認められなかった。(参照 5、6)

表 53 各試験群における検体投与期間、回復期間、投与量及び検体摂取量

投与量 (ppm)	投与期間 (週)	回復期間 (週)	検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
			雄	雌
100	1	なし	7	7
		2	6	8
	6	なし	6	7
		5	6	7
600	1	なし	38	44
		2	40	47
	6	なし	37	44
		5	34	43
3,000	1	なし	193	294
		2	191	312
	6	なし	185	303
		5	174	284
13	なし	170	293	

(6) 雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響

Wistar ラット (一群雌 5 匹) にテプラロキシジムを 7 又は 28 日間混餌 (原体 : 0、100 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与して肝薬物代謝酵素 (P450、APND、UDP-GT 及び EROD) 活性が測定された。陽性対照として、PB を 500 ppm (平均検体摂取量は表 54 参照) の濃度で同様に投与した。

表 54 各投与群における平均検体摂取量

投与期間 (日)	投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
7	テプラロキシジム	100	11.2
		4,000	393
	PB	500	60.4
28	テプラロキシジム	100	10.4
		4,000	396
	PB	500	51.3

投与 7 及び 28 日後のテプラロキシジム 4,000 ppm 投与群において、UDP-GT 及び EROD 活性に有意な増加が認められ、P450 に増加傾向が認められた。100 ppm 投与群では測定されたいずれの肝薬物代謝酵素についても有意な変化はみられなかった。(参照 5)

(7) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①

Wistar ラット（一群雌 15 匹）にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内（200 mg/kg 体重）投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌（原体：0、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、テプラロキシジムのプロモーション作用について検討された。陽性対照として、PB を 500 ppm（平均検体摂取量は表 55 参照）の濃度と同様に投与した。

表 55 各投与群における平均検体摂取量

投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
テプラロキシジム	2,000	187
	4,000	380
PB	500	46

2,000 ppm 投与群では体重増加抑制傾向が、4,000 ppm 投与群では有意な体重増加抑制が認められた。

2,000 及び 4,000 ppm 投与群では、有意差はないものの、GST-P 陽性巣の数及び面積の増加傾向が認められ、テプラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆された。陽性対照群でも有意差はないが、GST-P 陽性巣の数及び面積の増加傾向が認められた。（参照 5、6）

(8) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験②

Wistar ラット（一群雌 15 匹）にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内（200 mg/kg 体重）投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌（原体：0、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、検体のプロモーション作用について検討された。陽性対照は雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①[14. (7)]のデータを使用した。

表 56 各投与群における平均検体摂取量

投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
テプラロキシジム	100	9
	400	37

GST-P 染色標本検査の結果、100 及び 400 ppm 投与群では、GST-P 陽性巣の数及び面積は陰性対照群と比べ差はなかった。（参照 5、6）

（9）雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験③

雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①[14. (7)]において、陽性対照においても対照群との統計学的有意差は認められなかったため、再試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 15 匹）にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内（100 mg/kg 体重）投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌（原体：0 及び 4,000 ppm：検体摂取量は 352 mg/kg 体重/日）投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、検体のプロモーション作用について検討された。陽性対照として、PB を 500 ppm（平均検体摂取量は 43 mg/kg 体重/日）の濃度で同様に投与した。

GST-P 染色標本検査の結果、4,000 ppm 投与群及び陽性対照群において、有意に GST-P 陽性巣の数及び面積の有意な増加が認められ、テプラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆された。（参照 5）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テプラロキシジム」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したテプラロキシジムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテプラロキシジムの投与後 120 時間の吸収率は少なくとも 69.5% であり、尿及び糞中に 90.8~99.9% TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は代謝物[20]で、ほかに代謝物[2]、[21]、[22]、[28]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。¹⁴C で標識した代謝物[13]のラットを用いた動物体内運命試験の結果、主要成分は未変化の代謝物[13]であり、そのほか代謝物[14]、[27]、[41]、[42]、[45]、[46]、[49]等が認められた。

¹⁴C で標識したテプラロキシジムの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物はヤギで代謝物[1]、[20]及び[34]並びにテプラロキシジムのグルクロン酸抱合体、ニワトリでは代謝物[2]、[5]、[21]、[23]及び[28]であった。

¹⁴C で標識したテプラロキシジムの植物体内運命試験において、10%TRR を超えて検出された代謝物は[8]、[13]、[14]及び[16]であった。

テプラロキシジム並びに代謝物[13]及び[16]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、テプラロキシジムの最大残留値はえだまめの 0.11 mg/kg、テプラロキシジム+代謝物[16]の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 0.24 mg/kg、代謝物[13]の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 0.23 mg/kg であった。

テプラロキシジム関連化合物、代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物を分析対象とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はそれぞれ乳牛では腎臓の 0.060、0.203 及び 0.067 µg/g、産卵鶏では肝臓の 1.65、1.11 及び 0.178 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、テプラロキシジム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、甲状腺（重量増加等：イヌ）、精巣（精細管萎縮等：イヌ）及び泌尿器系（膀胱上皮過形成等：イヌ）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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、ラット及びマウスの雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響がみられる用量で、外表奇形（索状尾等）が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験において、10%TRR を超えて認められた代謝物は植物で代謝物[8]、[13]、[14]及び[16]、畜産動物で代謝物[1]、[2]、[5]、[20]、[21]、[23]、[28]及び[34]並びにテプラロキシジムのグルクロン酸抱合体であり、これらのうち代謝物[5]以外はラットにおいても認められ、

代謝物[5]はテプラロキシジムより急性経口毒性が強いと考えられた。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をテプラロキシジム（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をテプラロキシジム及び代謝物[5]と設定した。

各試験における無毒性量等は表 58 に、単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等は表 59 に示されている。

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 年間慢性毒性試験及び発がん性試験の 5 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 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

テプラロキシジ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、ラットを用いた発生毒性試験①の 40 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量での胎児における骨化遅延（胸骨分節）及び低体重であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.4 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である 500 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した 1.6 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD (1)	1.6 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	500 mg/kg 体重
(安全係数)	300

ARfD (2) 0.4 mg/kg 体重
 ※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	40 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 57 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 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、 3,000、 5,000 ppm 雄:0、22.0、 223、383 雌:0、26.0、 257、440	雄: 22 雌: 26 雄: 体重増加 抑制等 雌: 肝腎障害 を示す血液生 化学検査値変 化等	雄: - 雌: - 雌雄: 血液 生化学検査 値変化	雄: 22.0 雌: 26.0 雄: 体重増加 抑制等 雌: T.Chol 増加	雄: 22.0 雌: 26.0 雌雄: 摂餌量 減少等
	90 日間 亜急性 神経毒 性試験	0、400、 1,500、 6,000 ppm 雄: 0、28、 103、428 雌: 0、33、 124、513	雄: 103 雌: 124 (自発運動量 増加等)	雌雄: 103 (軽度の軸索 変性等)	雄: 103 雌: 33 雄: 体重増加 抑制及び摂餌 量減少 雌: 体重増加 抑制 (亜急性神経 毒性は認めら れない)	雄: 103 雌: 33 雄: 体重増加 抑制及び摂餌 量減少 雌: 体重増加 抑制 (神経毒性は認 められない)
	2 年間 慢性毒 性試験	0、100、 600、 3,000/4,00 0 ppm 雄: 0、5、 29、154 雌: 0、6、 38、273	雄: 29 雌: 38 雌雄: 体重増 加抑制等	雌雄: 5 雌雄: TG 減 少等	雄: 5 雌: 6 雌雄: 好酸性 変異肝細胞巢 等	雄: 5 雌: 6 雄: 好酸性変 異肝細胞巢 雌: TP.増加等 (雄で肝細胞癌 発生頻度増加)
	2 年間 発がん 性試験	0、100、 600、 3,000/4,00 0 ppm 雄: 0、5、 30、155 雌: 0、6、 38、272	雄: 5 雌: 38 雌雄: 好酸性 変異肝細胞巢 増加 (雌で肝細胞 腺腫、肝細胞 癌発生頻度増 加等)	雌雄: 5 雌雄: 副腎 皮質病巣増 加 (雌で肝細胞 癌発生頻度 増加等)	雄: 5 雌: 6 雌雄: 好酸性 変異肝細胞巢 増加 (雌で肝細胞 腺腫及び肝細 胞癌の合計の 発生頻度増 加)	雄: 5 雌: 6 雌雄: 好酸性 変異肝細胞巢 増加 (雌で肝細胞腺 腫、肝細胞癌 発生頻度増加)

	2 世代繁殖試験	0、100、500、2,500 ppm P 雄：0、10.2、50.9、253 P 雌：0、11.2、54.7、274 F1 雄：0、10.0、50.3、267 F1 雌：0、11.0、55.3、278	親動物 雄：50.0 雌：55.0 児動物 雄：260 雌：276 親動物 体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：少なくとも8 児動物 雌雄：少なくとも39 親動物：Cre 増加 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：50.9 P 雌：54.7 F ₁ 雄：50.3 F ₁ 雌：55.3 親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：50.9 P 雌：54.7 F ₁ 雄：50.3 F ₁ 雌：11.0 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	0、40、120、360	一般毒性：120 発生毒性：40 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (胎児で索状尾、水尿管増加等)	一般毒性：120 発生毒性：40 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 (胎児で骨化遅延)	母動物：120 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延(胸骨分節)等 (胎児で外表奇形、内臓奇形等)	母動物：120 胎児：40 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：骨化遅延(胸骨)等 (胎児で索状尾等)
	発生毒性試験②	0、10、20、40	一般毒性及び発生毒性：40 かそれ以上	一般毒性：20 発生毒性：40 母動物：体重増加抑制	母動物：20 胎児：40 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：40 (母動物及び胎児で毒性所見なし)
	発生毒性試験③	0、40、120、360	/	/	母動物及び胎児：40 母動物：平均胎盤重量減少	母動物：120 胎児：40 母動物：体重増加抑制及び

					胎児：低体重 (胎児で索状尾等)	摂餌量減少等 胎児：低体重等
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、 1,200、 5,000 ppm ----- 雄：0、82.0、 310、1,480 雌：0、107、 424、1,910		雌雄：95 雌雄：小葉 中心性肝細胞 肥及び心筋 空胞変性	雄：82.0 雌：107 雌雄：心筋空 胞変性等	雄：82.0 雌：107 雌雄：心筋空 胞変性等
	18か月 間発がん性 試験	0、200、 1,800、 5,000 ppm ----- 雄：0、37、 332、1,040 雌：0、52、 490、1,460	雄：37 雌：- 雄：体重増加 抑制等 (雌で肝細胞 癌出現率が有 意に増加)	雌雄：45 雄：肝比 重量増加等 雌：Lym 増 加 (雌で肝細胞 癌増加傾向)	雄：37 雌：52 雄：体重増加 抑制 雌：子宮硬化 等 (雌で肝細胞 腺腫及び肝細 胞癌の合計の 発生頻度増 加)	雄：37 雌：52 雄：体重増加 抑制等 雌：子宮硬化 等 (雌雄で肝細胞 腺腫、雌で肝 細胞癌増加傾 向)
ウサギ	発生毒 性試験	0、20、60、 180	母動物及び胎 児：60 発生毒性：180 (催奇形性は 認められない)	母動物及び 胎児：20 (催奇形性は 認められない)	母動物：60 胎児：180 母動物：体重 増加抑制及び 摂餌量減少 児動物：毒性 所見なし (催奇形性は 認められない)	母動物：60 胎児：180 母動物：体重 増加抑制 児動物：影響 なし (催奇形性は 認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、400、 2,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、12.9、 63.3、325 雌：0、14.3、 68.0、358	雌雄：14.3 雌雄：肝絶対 重量及び比 重量増加等	雄：12.9 雌：14.3 雌雄：血液 学的検査値 変化等	雄：12.9 雌：14.3 雄：肝絶対及 び比重量増 加等 雌：甲状腺絶 対及び比重量 増加等	雄：12.9 雌：14.3 雄：PTT 減少 等 雌：脾へモジ デリン沈着

	1年間慢性毒性試験 ①	0、100、400、2,000 ppm 雄：0、3.0、11.5、56.0 雌：0、3.1、12.5、60.6	雄：11.5 雌：12.5 雄：精巣上体活性低下等 雌：膀胱上皮過形成等	雌雄：12 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：11.5 雌：12.5 雌雄：肝絶対及び比重量増加、膀胱上皮過形成等	雄：11.5 雌：12.5 雄：TG増加 雌：肝絶対及び比重量増加傾向等
ADI			NOAEL：5.0 UF：100 cRfD：0.05	NOEL：5.0 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5.0 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5.0 SF：100 ADI：0.05
ADI 設定根拠資料			ラット発がん性試験	ラット慢性毒性試験	ラット慢性毒性及び発がん性試験	ラット慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量
NOEL：無影響量 /：試験記載なし

-：設定できず

①：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

豪州では全て NOEL が示されている。

表 58-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
(一般の集団)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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 ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	0、464、2,000、5,000	雌雄：464 2,000 mg/kg 体重以上の雄で流涎、同群の雌で一般状態の悪化、呼吸困難、無関心、よろめき歩行、流涎、鼻部付着物
	急性神経毒性試験	0、500、1,000、2,000	雌：－ 自発運動量減少
マウス	一般薬理試験 (Irwin 法、中枢神経系)	雄：0、500、1,000、2,000	500 自発運動低下
	一般薬理試験 (中枢神経系)	雄：0、500、1,000、2,000	500 自発運動量減少
ARfD			LOAEL：500 SF: 300 ARfD：1.6
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

¹⁾:最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 LOAEL：最小毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。

表 58-2 単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (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 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験①	0、40、120、360	胎児：40 胎児：骨化遅延(胸骨分節)及び低 体重
	発生毒性試験③	0、40、120、360	胎児：120 胎児：外表奇形(索状尾、痕跡尾及 び鎖肛)
ARfD			NOAEL：40 SF:100 ARfD：0.4
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

¹⁾:最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
[1]	DP-1 620M14 OM-1	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[2]	DP-2 620M007 OM-2	(<i>RS</i>)-2-エチル-6,7-ジヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4(5H)-オン
[3]	DP-3	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシイミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[4]	DP-4 620M006	(<i>RS</i>)-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾイソオキサゾール-4-オン
[5]	DP-6 620M040 OCA	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[6]	DP-8 OM-8	(<i>RS</i>)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-4-ペルヒドロピラン-4-イル-6-オキソ-シクロヘキサ-1-エン-1-イル)プロピオンアミド
[7]	DP-10	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[8]	DD 620M004	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-2-[1-((<i>2E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[9]	DD-1 620M032	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-(1-イミノプロピル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン
[10]	DD-2 620M050	(<i>RS</i>)-6-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン
[11]	DD-4 620M016	(<i>RS</i>)-6-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイソオキサゾール-4-オン
[12]	DD-6 620M041	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-プロピオニルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[13]	5-OH-DP 620M038 5OHM00 Reg.#27552 2	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-2-[1-((<i>2E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-3,5-ジヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[14]	5-OH-DP-1 620M047 5OHM01	(<i>RS</i>)-3,5-ジヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[15]	5-OH-DP-6 5OHM23	3,5-ジヒドロキシ-2-プロピオニル-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エノン
[16]	GP 620M034	3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸
[17]	OH-GP 5OHM31	3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イル-ペンタン-1,5-二酸
[18]	DMP	3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル
[19]	OH-DMP	3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル

記号	略称	化学名
[20]	DL 620M001	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-2-{1-[(2 <i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン
[21]	DL-1 620M031	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン
[22]	DL-2 620M009	(<i>RS</i>)-2-エチル-6-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン
[23]	DL-6 620M044	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)-2-プロピオニルシクロヘキサ-2-エン-1-オン
[24]	GL 620M035	3-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)ペンタン-1,5-二酸
[25]	FP	(<i>RS</i>)-3-(ペルヒドロピラン-4-イル)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸
[26]	FP-Me	(<i>RS</i>)-3-(ペルヒドロピラン-4-イル)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル
[27]	6-OH-DP-2 620M048 5OHM02	(<i>RS</i>)-2-エチル-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4-オン
[28]	2-OH-P-DP 620M002	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-2-{1-[(2 <i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン
[29]	2-OH-P-DP -1	(<i>RS</i>)-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン
[30]	2-OH-P-DP -2 620M018	(<i>RS</i>)-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)ベンゾキサゾール-4-オン
[31]	620M012	(<i>RS</i>)-3-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン-6-イル)-5-ヒドロキシペンタン酸
[32]	620M020	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-3-{2-[1-((2 <i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン-5-イル}-5-ヒドロキシペンタン酸
[33]	620M042	(<i>RS</i>)-3-[3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン-5-イル]-5-ヒドロキシペンタン酸
[34]	N15 620M005	(<i>EZ</i>)-(<i>RS</i>)-2-{1-[(2 <i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサン-1,3-ジオール
[35]	OP-8	(<i>RS</i>)-5-オキソ-6-プロピオニルアミノ-3-ペルヒドロピラン-4-イルヘキサン酸
[36]	SP	1,8-ジオキサ-2-オキソスピロ[4,5]デカン-4-イル酢酸
[37]	6-OH-DP-4 5OHM03	(<i>RS</i>)-3-エチル-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4-オン
[38]	5OHM04	2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エネカルボニトリル
[39]	5OHM05	3,5-ジヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-4-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[40]	5OHM08	4-(1,3-ジハイドロキシ-4-(1-イミノプロピル)-5-オキソシクロヘキシ-3-エンイル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-オン

記号	略称	化学名
[41]	5OHM10	6-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-4(5 <i>H</i>)-オン
[42]	5OHM11	3,5-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-1-イミノプロピル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イルシクロヘキシ)-2-エノン
[43]	5OHM16	(<i>Z</i>)-5-メトキシ-5-オキソ-3-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)ペント-2-エノイックアシッド
[44]	5OHM17	(<i>E</i>)-1-(2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)フェニル)プロパン-1-オン O-(<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシム
[45]	5OHM18	6-(4-((<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-3,5-ジヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-3-エニルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[46]	5OHM19	3,4,5-トリヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニルオキシ)テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[47]	5OHM24	2-((<i>Z</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-3,5-ジヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[48]	5OHM26	1-(2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)フェニル)プロパン-1-オン
[49]	5OHM27	4-((<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-4-エン-3-オン
[50]	5OHM28	2-((<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[51]	5OHM29	6-(2-((<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[52]	5OHM30	2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)ベンゾイックアシッド
[53]	5OHM32	6-(1-(2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニル)-1-イミノプロパン-2-イロキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[54]	5OHM33	3,5-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシプロパノイル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[55]	5OHM34	(<i>E</i>)-6-(1-(2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニル)プロピリデンアミノオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[56]	5OHM35	3-アミノ-2-((<i>E</i>)-1-((<i>E</i>)-3-クロロアリルイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
原体混在物 I	—	—
原体混在	—	—

記号	略称	化学名
物Ⅱ		
原体混在物Ⅲ	—	—
原体混在物Ⅳ	—	—

<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)]
APND	アミノピリン-N-脱メチル化酵素
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血中薬物曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
f-T ₄	遊離サイロキシン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Lym	リンパ球数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mg	マグネシウム
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間

略称	名称
RBC	赤血球数
ST	硫酸転移酵素
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ビリルビン抱合酵素（ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ）
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<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	試験 ほ場数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]		テプラロキシジム		テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高 値	平均値
だいず (露地) [乾燥子実] 1996年度	1	100	1	43 ^a	0.13	0.13	0.32	0.32	0.11	0.11	0.20	0.19	0.46	0.44
			1	58 ^a	0.26	0.26	0.27	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.29	0.28
			1	90	0.05	0.04	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.02	0.02
だいず (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	55 ^a	0.26	0.26	0.27	0.26	0.06	0.06	0.20	0.19	0.28	0.26
			1	69	0.24	0.24	0.23	0.22	0.04	0.04	0.14	0.14	0.19	0.18
			1	98	0.06	0.06	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	51 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	59 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
いんげん まめ (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	47	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.04	0.04
			1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	42 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
やまのい も	1	100	1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]		テプラロキシジム		テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高 値	平均値
(露地) [塊茎] 1996年度	1		1	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
			1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
やまのい も (露地) [塊茎] 1997年度	1	100	1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 1996年度	1	100	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	30	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	45	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			1	60	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年度	1	100	1	31	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.05	0.04	0.02	0.02
			1	46	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.04	0.04	0.03	0.02
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1997年度	1	100	1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	0.01
			1	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.02
にんじん (露地)	1	100	1	7 ^a	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01
			1	21 ^a	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.04	0.04	<0.01	<0.01
			1	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]		テプラロキシジム		テプラロキシジム +[16] (統一分析法 ¹⁾)		[13]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高 値	平均値
[根部] 1997年 度	1		1	7 ^a	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06	0.06	<0.01	<0.01
			1	21 ^a	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05	0.04	<0.01	<0.01
			1	31	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01
えだまめ (露地) 1996年度	1	100	1	14	0.13	0.12	0.05	0.05	0.11	0.11	0.22	0.22	0.12	0.12
			1	21	0.12	0.12	0.04	0.04	0.02	0.02	0.08	0.08	0.04	0.04
			1	28	0.08	0.08	0.02	0.02	0.01	0.01	0.06	0.06	0.03	0.03
	1		1	14	0.12	0.12	0.05	0.04	0.04	0.04	0.13	0.12	0.06	0.06
			1	21	0.19	0.19	0.04	0.04	0.01	0.01	0.15	0.15	0.05	0.04
			1	28	0.10	0.10	0.01	0.01	0.01	0.01	0.11	0.11	0.03	0.03

¹⁾：統一分析法では、テプラロキシジム及び代謝物[16]は[18]に変換して分析された。

- ・散布には乳剤を用いた。
- ・農薬の使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付した。
- ・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（乳牛）>

全乳中 (μg/g)¹⁾

投与群	関連化合物	経過日数													投与終了2日	投与終了7日
		1日	3日	5日	7日	10日	12日	14日	18日	21日	23日	25日	28日			
0 mg/頭/日	テプラロキシジム	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	[13]	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	[20]	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	合計	/	/	/	<0.03	/	/	<0.03	/	<0.03	/	/	<0.03	/	/	
100 mg/頭/日	テプラロキシジム	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	[13]	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	[20]	/	/	/	<0.01	/	/	<0.01	/	<0.01	/	/	<0.01	/	/	
	合計	/	/	/	<0.03	/	/	<0.03	/	<0.03	/	/	<0.03	/	/	
300 mg/頭/日	テプラロキシジム	/	/	/	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	/	/	
	[13]	/	/	/	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	/	/	
	[20]	/	/	/	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	/	/	
	合計	/	/	/	<0.03	<0.03	/	<0.03	<0.03	<0.03	/	<0.03	<0.03	/	/	
1,000 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	[13]	<0.01	0.021	0.026	0.019	0.024	0.020	0.019	0.018	0.025	0.023	0.021	0.022	<0.01	<0.01	
	[20]	<0.01	<0.01	0.012	<0.01	0.012	0.010	<0.01	<0.01	0.013	0.018	0.012	0.013	<0.01	<0.01	
	合計	<0.03	<0.03	0.041	0.028	0.039	0.034	<0.03	<0.03	0.041	0.044	0.037	0.039	<0.03	<0.03	

¹⁾：結果は3頭の平均値。1,000 mg 投与群のみ28日までが5頭の平均、30日が2頭の平均及び35日が1頭の値。<0.01 μg/g は0.005 μg/g として平均した。合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム + (代謝物[13] × 0.955) + (代謝物[20] × 0.961)。

テプラロキシジム関連化合物：テプラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

脱脂乳及び乳脂中 (µg/g)¹⁾

試料	投与群	関連化合物	経過日数		
			1日	14日	28日
脱脂乳	100 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
		合計	<0.03	<0.03	<0.03
	300 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
		合計	<0.03	<0.03	<0.03
	1,000 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
[13]		<0.01	0.019	0.011	
[20]		<0.01	0.014	<0.01	
合計		<0.03	0.037	<0.03	
乳脂	100 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
		合計	<0.03	<0.03	<0.03
	300 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
		合計	<0.03	<0.03	<0.03
	1,000 mg/頭/日	テプラロキシジム	<0.01	<0.01	<0.01
[13]		<0.01	0.018	<0.01	
[20]		<0.01	<0.01	<0.01	
合計		<0.03	<0.03	<0.03	

1): 結果は3頭の平均値。1000 mg/頭/日投与群のみ5頭の平均値。<0.01 µg/g は 0.005 µg/g として平均した。合計はテプラロキシジム換算した数値である:

テプラロキシジム + ([13] × 0.955) + ([20] × 0.961)

テプラロキシジム関連化合物: テプラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物: 代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物: 代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

と殺時の臓器中の残留濃度 (µg/g)¹⁾

投与群	関連化合物	筋肉	肝臓	腎臓	皮下脂肪	腹膜脂肪
100 mg/日 (投与開始 28日後)	テプラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
300 mg/日 (投与開始 28日後)	テプラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	0.077	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与開始 28日後)	テプラロキシジム	<0.05	0.051	0.060	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	0.203	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	0.067	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	0.318	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与終了 2日後)	テプラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与終了 7日後)	テプラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15

¹⁾ : 結果は3頭の平均値。1,000 mg/頭/日投与群のみ投与終了2日及び7日後のみ1頭、28日後は3頭の平均値。<0.01 µg/g は 0.025 µg/g として平均した。

合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム + ([13] × 0.955) + ([20] × 0.961)

テプラロキシジム関連化合物：テプラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

<別紙5：畜産物残留試験（産卵鶏）>

卵中の残留濃度 (μg/g)¹⁾

群	関連化合物	経過日数																投与終了 2日	投与終了 7日
		1日	3日	5日	7日	10日	12日	14日	18日	21日	23日	25日	28日	30日	33日	34日			
対照群	テフロキシ ジム	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.05	/		
	[13]	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.05	/		
	[20]	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.05	/		
	合計	/	<0.15	/	<0.15	<0.15	/	<0.15	/	<0.15	/	<0.15	<0.15	<0.15	/	<0.15	/		
0.6 mg/ 羽/ 日 投 与 群	テフロキシ ジム	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.05	/		
	[13]	/	0.065	/	0.073	0.072	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	0.068	/		
	[20]	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	<0.05	/		
	合計	/	<0.15	/	<0.15	<0.15	/	<0.15	/	<0.15	/	<0.15	<0.15	<0.15	/	<0.15	/		
1.8 mg/ 羽/ 日 投 与 群	テフロキシ ジム	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	0.076	/	0.082	/		
	[13]	/	0.230	/	0.187	0.124	/	0.141	/	0.144	/	0.113	0.161	0.205	/	0.278	/		
	[20]	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	<0.05	<0.05	/	0.050	/		
	合計	/	0.269	/	0.228	0.167	/	0.184	/	0.187	/	0.157	0.203	0.296	/	0.396	/		
6.0 mg/ 羽/ 日 投 与 群 a	テフロキシ ジム	0.086	<0.05	0.056	0.071	0.156	0.078	0.131	0.148	0.097	0.134	0.156	0.153	0.148	0.154	0.108	/		
	[13]	0.314	0.241	0.546	0.506	0.345	0.375	0.710	0.532	0.474	0.735	0.756	0.533	0.606	0.672	0.861	/		
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	0.082	0.121	0.055	0.102	0.072	<0.05	0.063	0.079	0.158	0.088	0.083	0.054	/		
	合計	0.410	0.279	0.601	0.633	0.602	0.489	0.907	0.725	0.574	0.896	0.954	0.814	0.811	0.876	0.982	/		
6.0 mg/ 羽/ 日	テフロキシ ジム	/	0.212	/	0.196	0.139	/	0.091	/	<0.05	/	0.065	0.096	0.148	/	0.155	0.057		
	[13]	/	0.653	/	0.600	0.337	/	0.443	/	0.361	/	0.400	0.530	0.505	/	0.794	0.373		
	[20]	/	0.136	/	0.097	0.067	/	<0.05	/	<0.05	/	<0.05	0.063	0.084	/	0.135	0.081		
	合計	/	0.000	/	0.000	0.000	/	0.000	/	0.000	/	0.000	0.000	0.000	/	0.000	0.000		

投与群 b	合計		0.966		0.862	0.525		0.538		0.394		0.471	0.663	0.711		1.04	0.491	
6.0 mg/羽/日投与群 c	テプラロキシジム		0.142		0.107	0.121		0.120		0.074		0.084	0.067	0.134		0.129	0.074	<0.05
	[13]		0.528		0.520	0.209		0.571		0.447		0.360	0.578	0.533		0.778	0.462	<0.05
	[20]		0.101		0.074	<0.05		0.059		<0.05		<0.05	0.065	0.070		0.100	<0.05	<0.05
	合計		0.743		0.675	0.345		0.722		0.525		0.452	0.681	0.710		0.968	0.539	<0.15

1) : 結果は 12 羽を 4 羽ずつに分け、3 グループの平均値の平均値。<0.05 $\mu\text{g/g}$ は 0.025 $\mu\text{g/g}$ として平均した。補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム + (5-OH-DP \times 0.955) + (DL \times 0.961)。6mg/羽/日投与群については回復群を含む 3 群設置した (a 群：投与開始 34 日後にと殺、b 群：投与終了 2 日後にと殺、c 群：投与終了 7 日後にと殺)。

テプラロキシジム関連化合物：テプラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

臓器中の残留濃度 (µg/g)¹⁾

投与群	経過日数	関連化合物	筋肉	肝臓	脂肪
			実測値	実測値	実測値
0.6 mg/羽/日 投与群	34 日	テプラロキシジム	<0.05	0.540	0.085
		[13]	0.077	0.150	0.087
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	0.707	0.192
1.8 mg/羽/日 投与群	34 日	テプラロキシジム	<0.05	0.663	0.050
		[13]	0.184	0.355	0.059
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	0.225	1.03	<0.15
6.0 mg/羽/日 投与群(a)	34 日	テプラロキシジム	0.183	1.65	0.196
		[13]	0.608	1.11	0.192
		[20]	0.078	0.178	<0.05
		合計	0.839	2.88	0.403
6.0 mg/羽/日 投与群(b)	投与終了 2 日	テプラロキシジム	<0.05	0.280	<0.05
		[13]	<0.05	0.141	<0.05
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	0.439	<0.15
6.0 mg/羽/日 投与群(c)	投与終了 7 日	テプラロキシジム	<0.05	<0.05	<0.05
		[13]	<0.05	<0.05	<0.05
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	<0.15	<0.15

¹⁾：結果は 12 羽を 4 羽ずつに分け、3 グループの平均値の平均値。<0.05 ppm は 0.025 ppm として平均した。補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。合計はテプラロキシジム換算した数値である：テプラロキシジム + (5-OH-DP × 0.955) + (DL × 0.961)。6.0 mg/羽/日投与群については回復群を含む 3 群設置した (a 群：投与開始 34 日後にと殺、b 群：投与終了 2 日後にと殺、c 群：投与終了 7 日後にと殺)。

テプラロキシジム関連化合物：テプラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

<参照>

1. 食品健康影響評価について(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012 号)
2. 厚生労働省発食安第 0701012 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 15 年 9 月 18 日付け府食第 119 号)
3. 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)
4. 食品健康影響評価について (平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 9 号)
5. 農薬抄録 テプラロキシジム (除草剤) (平成 22 年 9 月 16 日改定) : 日本曹達株式会社、一部公表
6. US EPA : Tepraloxymdim : Human Health Risk Assessment for Tolerances on Imported Dry Pea, Flax and Lentil.
7. APVMA : JAPANESE PRIORITY LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR : TEPRALOXYDIM December 2009
8. 豪州資料 : TEPRALOXYDIM