



府食第408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26年10月20日付け厚生労働省発食安1020第5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トリアファモン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

トリアファモンの一日内摂取許容量を0.019 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

農薬評価書

トリアファモン

2015年5月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②.....	11
(3) ラット③.....	13
(4) ラット④.....	15
(5) ラット⑤.....	16
(6) マウス.....	16
(7) イヌ.....	17
(8) 畜産動物（泌乳ヤギ①）.....	18
(9) 畜産動物（泌乳ヤギ②）.....	20
(10) 畜産動物（産卵鶏①）.....	21
(11) 畜産動物（産卵鶏②）.....	22
2. 植物体内運命試験.....	24
(1) 水稻①.....	24
(2) 水稻②.....	25
3. 土壌中運命試験.....	26
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①.....	26
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②.....	28
(3) 好氣的土壌中運命試験①.....	29
(4) 好氣的土壌中運命試験②.....	31
(5) 土壌吸脱着試験.....	33

4. 水中運命試験	34
(1) 加水分解試験①	34
(2) 加水分解試験②	35
(3) 水中光分解試験①	36
(4) 水中光分解試験②	36
(5) 水中光分解試験③	37
(6) 水中光分解試験④	38
(7) 加水分解試験 (分解物 M1)	39
(8) 水中光分解試験 (分解物 M1)	40
5. 土壌残留試験	40
6. 作物残留試験	41
7. 一般薬理試験	41
8. 急性毒性試験	42
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	43
10. 亜急性毒性試験	43
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	43
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	44
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	44
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	45
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	46
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	46
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	47
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	49
12. 生殖発生毒性試験	49
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	49
(2) 発生毒性試験 (ラット)	50
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	51
13. 遺伝毒性試験	51
III. 食品健康影響評価	54
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	58
・別紙 2: 検査値等略称	59
・別紙 3: 作物残留試験成績 (国内)	60
・別紙 4: 作物残留試験成績 (海外)	61
・参照	62

＜審議の経緯＞

2014年	9月	16日	インポートトレランス設定の要請（米）
2014年	10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 1020 第 5 号）
2014年	10月	21日	関係書類の接受（参照 1～60）
2014年	10月	28日	第 535 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	2月	2日	第 41 回農薬専門調査会評価第四部会
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＞

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（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	本間正充
----------	------	------

松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	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	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

スルホンアニリド系の水稲用除草剤である「トリアファモン」(CAS No. 874195-61-6)について、各種試験成績等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、マウス、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稲)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリアファモン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大、コロイド変化等:ラット)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、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2世代繁殖試験において、妊娠期間延長が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリアファモン(親化合物のみ)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/発がん性併合試験の1.96 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、トリアファモンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：トリアファモン

英名：triafamone

3. 化学名

IUPAC

和名：2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-
1,1,6'-トリフルオロ-*N*-メチルメタンсульホンアニリド

英名：2'-[(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)carbonyl]-
1,1,6'-trifluoro-*N*-methylmethanesulfonamide

CAS (No. 874195-61-6)

和名：*N*-[2-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-
6-フルオロフェニル]-1,1-ジフルオロ-*N*-メチルメタンсульホンアミド

英名：*N*-[2-[(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)carbonyl]-
6-fluorophenyl]-1,1-difluoro-*N*-methylmethanesulfonamide

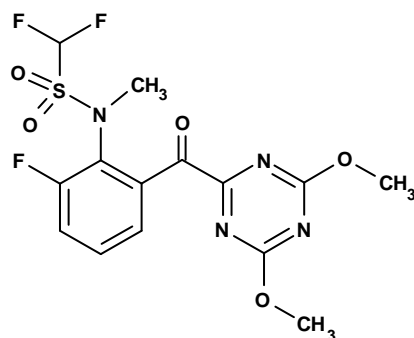
4. 分子式

$C_{14}H_{13}F_3N_4O_5S$

5. 分子量

406.34

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリアファモンは、バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）により開発された

スルホンアニリド系の水稲用除草剤であり、作用機構は分枝鎖アミノ酸の生合成を行う主酵素であるアセト乳酸合成酵素（ALS）の阻害である。トリアファモン未変換体は ALS を阻害しないが、植物体内で生じた活性本体が ALS を強く阻害することで、既存の ALS 阻害型除草剤と同様に生育停止、黄化、濃緑化、壊死等の症状を雑草に引き起こすと考えられている。海外では、韓国において農薬登録がなされている。今回、インポートトレランス設定（米）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、トリアファモンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]トリアファモン」という。）、トリアジン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]トリアファモン」という。）又は代謝物/分解物 M1 のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]M1」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からトリアファモンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラットに [phe- ^{14}C]トリアファモンを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1) 及び (2)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 1 に示されている。（参照 1、4）

表 1 動物体内運命試験（ラット①）における試験構成

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	動物数 (匹)	試験期間 (hr)	検討項目
1	2	雄	4	72	尿及び糞中排泄・血漿中濃度推移・体内分布・尿及び糞中代謝物
		雌	4		
2	200	雄	4		
		雌	4		
3	2	雄	1	1	血漿中代謝物
		雌	1		
4	2	雄	6	24	尿、糞及び胆汁中排泄・体内分布・尿及び胆汁中代謝物

①吸収

a. 血中濃度推移

試験群 1 及び 2 において、血漿中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

低用量投与群に比べて高用量投与群において、雌雄とも T_{max} の遅延及び C_{max} の低値が認められ、AUC は用量比以上に増加した。両投与群とも雄の C_{max} 及び AUC は雌に比べて高い値であった。

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	2		200	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.41	0.20	2.92	4.24
C _{max} (μg/g)	3.23	1.98	162	68.1
T _{1/2} (hr)	7.43	5.92	3.36	2.91
AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	5.96	4.49	1,420	776

b. 吸収率

尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④] における試験群 1 及び 2 で得られた単回投与後 72 時間の尿中排泄及びカーカス¹中放射能の合算値から、トリアファモンの吸収率は少なくとも低用量投与群で 80.3%、高用量投与群で 79.4%であると考えられた。

②分布

試験群 1、2 及び 4 において、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 3 に示されている。

残留放射能は、低用量群では僅かで血漿、肺、腎臓、肝臓、胃腸管等で認められた。

表 3 主要臓器及び組織中残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	経過時間 (hr)	性別	残留放射能濃度
2	24	雄 [#]	胃腸管(0.0657)、血漿(0.0257)、カーカス(0.0082)、皮膚(0.0053)、血液細胞(0.0051)
	72	雄	肝臓(0.0132)、腎臓(0.0057)、血漿(0.0016)、胃腸管(0.0015)、ほかの臓器(<LOQ)
		雌	カーカス(0.0117)、血漿(0.0034)、胃腸管(0.0033)、肝臓(0.0031)、腎臓(0.0014)、血液細胞(0.0014)、肺(0.0012)、ほかの臓器(<LOQ)
200	72	雄	肝臓(1.80)、腎臓(0.557)、胃腸管(0.371)、血漿(0.185)、血液細胞(0.175)、肺(0.147)、ほかの臓器(<LOQ)
		雌	肝臓(0.258)、胃腸管(0.243)、血液細胞(0.193)、眼(0.149)、腎臓(0.124)、肺(0.105)、ほかの臓器(<LOQ)

[#]: 測定試料として、血液細胞、血漿、カーカス、胃腸管及び皮膚のみを採取した。

LOQ: 定量限界

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。)

③代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験[1. (1)④]で得られた尿、糞及び胆汁並びに試験 3 において得られた血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 4 に、血漿中代謝物は表 5 に示されている。

トリアファモンは 28 種の代謝物に広範に代謝され、そのうち 10 種の代謝物が同定された。未変化のトリアファモンは主に糞中で僅かに検出された。尿、胆汁及び糞中の代謝物は類似し、10%TAR を超える主要代謝物として M5、M6 及び M8 が認められた。血漿中では、雌で代謝物 M1 が最も多く認められ(41.0%TRR)、雄では代謝物 M6 が最も多く (37.3%TRR)、雌雄で代謝物組成に相違がみられた。このことから、代謝物 M1 から続く代謝が雌に比較して雄で速やかであることが示唆された。

表 4 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	トリアファモン	代謝物
2	雄	尿 ^{a)}	ND	M5(28.4)、M6(15.4)、M8 [#] (13.7)、M13(5.90)、M11(3.47)、M12(3.30)、M7(2.30)、M9(1.59)
		糞 ^{b)}	0.07	M13(5.00)、M8 [#] (3.77)、M6(2.43)、M11(1.88)、M7(1.52)、M9(1.07)、M12(0.45)、M5(0.37)、M1 [#] (0.26)
	雌	尿 ^{b)}	0.15	M5(25.3)、M6(20.3)、M8 [#] (15.5)、M7(3.06)、M13(2.38)、M12(2.18)、M9(1.46)、M11(1.23)、M3(0.93)、M1 [#] (0.07)
		糞 ^{a)}	1.18	M13(1.97)、M6(1.59)、M11(1.18)、M9(0.78)、M5(0.70)、M1 [#] (0.67)、M8 [#] (0.62)、M7(0.20)
200	雄	尿 ^{b)}	ND	M5(30.6)、M6(22.0)、M13(8.67)、M8 [#] (5.43)、M11(3.21)、M12(2.89)、M7(1.07)、M9(0.70)
		糞 ^{b)}	2.87	M13(6.95)、M1 [#] (3.07)、M6(1.52)、M8 [#] (0.80)、M11(0.57)、M9(0.57)、M7(0.50)、M12(0.47)、M5(0.27)
	雌	尿 ^{b)}	ND	M6(42.7)、M5(20.9)、M8 [#] (9.27)、M13(2.37)、M7(2.35)、M9(1.32)、M12(0.94)、M11(0.89)、M3(0.56)、M1 [#] (0.31)
		糞 ^{b)}	5.87	M1 [#] (3.79)、M13(0.91)、M8 [#] (0.61)、M6(0.36)、M5(0.15)、M11(0.13)
2	雄	尿 ^{b)}	ND	M5(36.4)、M6(12.2)、M8 [#] (10.8)、M13(4.53)、M11(2.70)、M7(1.81)、M9(1.68)、M3(0.08)
		胆汁 ^{c)}	0.05	M11(2.98)、M9(2.89)、M8 [#] (2.69)、M5(2.39)、M13(2.02)、M3(1.09)、M12(0.60)、M6(0.39)、M7(0.31)、M1 [#] (0.14)

ND：検出されず

#：回転異性体 1 及び 2 の合計

a)：投与後 48 時間の試料、b)：投与後 24 時間の試料、c)：投与後 8 時間の試料

表 5 血漿中代謝物（投与 1 時間後：%TRR）

性別	トリアファモン	代謝物
雄	ND	M6(37.3)、M5(22.3)、M8 [#] (16.2)、M11(8.99)、M13(4.50)、M12(4.31)、M7(1.68)
雌	0.62	M1 [#] (41.0)、M5(29.3)、M6(15.7)、M8 [#] (9.60)、M12(1.17)、M11(1.05)、M13(0.84)、M7(0.83)

注) 投与量：雄（1.88 mg/kg 体重）、雌（1.69 mg/kg 体重）

ND：検出されず

#：回転異性体 1 及び 2 の合計

④尿、糞及び胆汁中排泄

試験群 1 及び 2 において、低用量及び高用量投与後 72 時間の放射能の尿及び糞中排泄が、また試験群 4 において、低用量投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄が検討された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は雌雄とも主に尿中に排泄された。排泄パターンは低用量及び高用量で類似し、尿中排泄率は雄に比べ雌で僅かに高く、糞中排泄率は雄で高かった。低用量投与後 24 時間で胆汁中に 25.4%TAR の排泄が認められた。

表 6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	2		200		2
	72		72		24
試験期間 (hr)	72		72		24
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	80.3	82.9	79.4	87.2	76.0
糞	20.8	11.5	21.6	13.5	3.33
胆汁	NA	NA	NA	NA	25.4
合計 (排泄)	101	94.4	101	101	105
カーカス	0.042	0.327	0.046	0.010	0.344
胃腸管	0.009	0.017	0.015	0.014	0.389
合計	0.052	0.344	0.062	0.024	0.733
総合計	101	94.7	101	101	105

NA：データなし

(2) ラット②

Wistar ラット（雌雄各 4 匹）に[tri-¹⁴C]トリアファモンを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 1、5）

①吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

雌雄とも投与後速やかに C_{max} に達した。雄の血漿中濃度は雌に比べ高濃度で推移し、 C_{max} 及び AUC は雌の約 3 倍であった。

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T_{max} (hr)	0.55	0.35
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	3.66	1.31
$T_{1/2}$ (hr)	13.4	9.77
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	10.2	3.42

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] で得られた経口投与後 72 時間の尿中及びカーカス中放射能の合算値から、トリアファモンの吸収率は少なくとも 76.9% であると考えられた。

②分布

経口投与後 72 時間の主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 8 に示されている。

雌雄とも肝臓中の残留放射能濃度が最も高く、そのほか腎臓等で血漿より高い濃度が認められた。各臓器及び組織中の残留放射能濃度は雌に比べ雄で高かった。

表 8 経口投与後 72 時間の主要臓器及び組織中残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

性別	残留放射能濃度
雄	肝臓(0.0198)、甲状腺(0.0143)、腎臓(0.0080)、副腎(0.0051)、血漿(0.0032)、胃腸管(0.0025)、血液細胞(0.0023)、腎脂肪(0.0021)、眼(0.0020)、肺(0.0018)、皮膚(0.0016)、心臓(0.0011)、精巣(0.0006)、ほかの臓器(<LOQ)
雌	肝臓(0.0030)、胃腸管(0.0028)、腎臓(0.0022)、血液細胞(0.0019)、血漿(0.0017)、子宮(0.0016)、卵巣(0.0012)、皮膚(0.0012)、肺(0.0011)、眼(0.0011)、ほかの臓器(<LOQ)

LOQ：定量限界

③代謝

尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

トリアファモンは広範に代謝され、10 種の代謝物が同定された。尿中においては 10% TAR を超える主要代謝物として M5、M6 及び M8 が認められた。尿及び糞中代謝物の組成は類似し、顕著な性差は認められなかった。

ラットにおけるトリアファモンの主要代謝経路は、ケト基の還元、*N*及び*O*-脱メチル化並びに*N*-脱メチル体及びジヒドロ-*N*-脱メチル体の水酸化であると考
えられた。

表 9 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

性別	試料	トリアファモン	代謝物
雄	尿	0.29	M5(19.0)、M6(12.6)、M8 [#] (9.20)、M13(6.52)、 M11(4.59)、M7(2.96)、M12(2.86)、M9(1.47)、 M1 [#] (0.49)
	糞	ND	M13(6.51)、M8 [#] (3.27)、M6(2.71)、M11(2.65)、 M7(1.81)、M9(1.12)、M12(1.05)、M5(0.40)、 M1 [#] (0.15)
雌	尿	0.41	M6(22.3)、M5(19.8)、M8 [#] (13.4)、M7(5.37)、 M9(2.52)、M13(2.35)、M11(1.83)、M12(1.29)、 M3(0.51)、M1 [#] (0.38)
	糞	1.37	M13(1.82)、M9(1.46)、M6(0.90)、M1 [#] (0.73)、 M11(0.56)、M5(0.43)、M7(0.30)

ND：検出されず

#：回転異性体 1 及び 2 の合計

④排泄

経口投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

雌雄とも投与放射能は主に尿中に排泄された。カーカスへの残存は僅かであつた。

表 10 経口投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	76.8	85.3
糞	25.0	10.2
合計 (排泄)	102	95.5
カーカス	0.09	0.02
胃腸管	0.01	0.02
合計	0.11	0.04
総合計	102	95.5

(3) ラット③

Wistar ラット (雌雄各 8 匹) に[*phe*-¹⁴C]トリアファモンを 5 mg/kg 体重で単
回経口投与して個別に代謝ケージに収め、経時的にラジオルミノグラフを作成す
るとともに、尿、糞及び呼気を採取して、動物体内運命試験が実施された。(参
照 1、6)

①分布

主要臓器及び組織中放射能濃度は表 11 に示されている。

雌雄とも投与 1 時間後の全ての臓器及び組織で最大濃度を示した。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、血液に比べて雄で約 2 倍、雌で約 2~3 倍の濃度が認められた。投与 168 時間後には、雄の肝臓及び腎臓並びに雌の鼻粘膜を除き、臓器及び組織中濃度は定量限界未満に減少した。

表 11 主要臓器及び組織中放射能濃度 (µg/g)

経過時間 (hr)	性別	放射能濃度
1	雄	肝臓(9.70)、腎臓(9.61)、血液(5.18)、肺(3.48)、副腎(2.24)、心筋(1.89)、松果体(1.67)、甲状腺(1.61)、褐色脂肪(1.47)、唾液腺(1.39)、ハーダー腺(1.33)、下垂体(1.07)、骨髄(0.935)、精巣(0.929)
	雌	肝臓(5.28)、腎臓(3.58)、褐色脂肪(2.59)、副腎(2.43)、膵臓(1.83)、心筋(1.81)、卵巣(1.77)、唾液腺(1.77)、腎脂肪(1.68)、甲状腺(1.51)、血液(1.51)、下垂体(1.43)、子宮(1.42)、ハーダー腺(1.35)、肺(1.28)、鼻粘膜(1.28)、松果体(1.26)、脊髄(1.10)、胸腺(0.941)、脳(0.923)
8	雄	肝臓(0.634)、腎臓(0.523)、血液(0.262)、副腎(0.139)、肺(0.133)、心筋(0.113)、甲状腺(0.084)、唾液腺(0.084)、下垂体(0.083)、褐色脂肪(0.080)、ハーダー腺(0.072)、精巣(0.068)、松果体(0.066)、骨髄(0.058)
	雌	肝臓(0.936)、腎臓(0.395)、副腎(0.263)、褐色脂肪(0.256)、ハーダー腺(0.225)、心筋(0.190)、鼻粘膜(0.189)、腎脂肪(0.186)、膵臓(0.180)、甲状腺(0.180)、唾液腺(0.173)、血液(0.161)、松果体(0.157)、下垂体(0.149)、子宮(0.130)、肺(0.115)、胸腺(0.104)、脾臓(0.102)、骨格筋(0.099)、脊髄(0.097)、脳(0.089)
24	雄	肝臓(0.070)、腎臓(0.036)、血液(0.023)、肺(0.015)、甲状腺(0.012)、副腎(0.011)、心筋(0.006)、唾液腺(0.006)、鼻粘膜(0.006)、ほかの臓器(<LOQ)
	雌	鼻粘膜(0.059)、肝臓(0.041)、腎臓(0.024)、ハーダー腺(0.017)、血液(0.012)、肺(0.010)、副腎(0.010)、甲状腺(0.010)、卵巣(0.009)、硝子体(0.009)、褐色脂肪(0.008)、膵臓(0.006)、唾液腺(0.006)、ほかの臓器(<LOQ)
168	雄	腎臓(0.009)、肝臓(0.008)、ほかの臓器(<LOQ)
	雌	鼻粘膜(0.018)、ほかの臓器(<LOQ)

LOQ : 定量限界

②尿、糞及び呼気中排泄

雌雄とも投与後 168 時間で放射能の大部分は尿中に排泄された (雄 : 83.5%TAR、雌 : 87.6%TAR)。雌雄とも投与後 48 時間に排泄はほぼ終了した。投与後 48 時間の呼気中排泄 ($^{14}\text{CO}_2$) は雄で 0.01%TAR、雌では定量限界未満

であった。

(4) ラット④

Wistar ラット (雌雄各 8 匹) に[tri-¹⁴C]トリアファモンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して経時的にラジオルミノグラフを作成するとともに、尿、糞及び呼気を採取して、動物体内運命試験が実施された。(参照 1、7)

①分布

主要臓器及び組織中放射能濃度は表 12 に示されている。

雌雄とも投与 1 時間後の全ての臓器及び組織で最大濃度を示した。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、血液に比べて雄で約 2 倍、雌で約 3 倍の濃度が認められた。投与 168 時間後には、雄の肝臓及び雌の鼻粘膜を除き、臓器及び組織中濃度は定量限界未満に減少した。

表 12 主要臓器及び組織中放射能濃度 (µg/g)

経過時間 (hr)	性別	放射能濃度
1	雄	腎臓(12.8)、肝臓(11.2)、血液(5.40)、副腎(2.43)、心筋(2.30)、肺(2.19)、甲状腺(1.79)、褐色脂肪(1.71)、唾液腺(1.62)、松果体(1.46)、ハーダー腺(1.33)、下垂体(1.31)、骨髄(1.07)、精巣(0.986)
	雌	腎臓(6.12)、肝臓(5.83)、褐色脂肪(2.97)、副腎(2.78)、血液(1.92)、唾液腺(1.97)、膵臓(1.91)、ハーダー腺(1.91)、心筋(1.90)、腎脂肪(1.76)、甲状腺(1.70)、子宮(1.69)、卵巣(1.67)、松果体(1.65)、下垂体(1.63)、鼻粘膜(1.50)、肺(1.20)、脊髄(1.18)、胸腺(1.03)、脾臓(1.00)、脳(0.982)
8	雄	肝臓(0.458)、腎臓(0.261)、血液(0.207)、肺(0.117)、副腎(0.088)、ハーダー腺(0.083)、心筋(0.076)、褐色脂肪(0.070)、甲状腺(0.063)、唾液腺(0.063)、松果体(0.062)、精巣(0.052)、下垂体(0.045)、骨髄(0.041)
	雌	肝臓(1.03)、腎臓(0.589)、副腎(0.374)、ハーダー腺(0.285)、褐色脂肪(0.277)、鼻粘膜(0.262)、膵臓(0.240)、心筋(0.235)、腎脂肪(0.232)、唾液腺(0.228)、卵巣(0.219)、甲状腺(0.215)、血液(0.199)、下垂体(0.177)、子宮(0.170)、松果体(0.148)、脾臓(0.133)、胸腺(0.127)、脊髄(0.123)、肺(0.121)、骨格筋(0.120)、脳(0.110)
24	雄	肝臓(0.095)、腎臓(0.043)、血液(0.041)、肺(0.019)、甲状腺(0.017)、心筋(0.015)、副腎(0.015)、褐色脂肪(0.014)、松果体(0.014)、唾液腺(0.014)、鼻粘膜(0.012)、精巣(0.011)、下垂体(0.011)、ハーダー腺(0.011)、膵臓(0.008)、骨髄(0.008)、骨格筋(0.006)、脾臓(0.006)、胸腺(0.006)、ほかの臓器(<LOQ)
	雌	鼻粘膜(0.076)、肝臓(0.042)、腎臓(0.023)、子宮(0.022)、血液(0.019)、硝子体(0.015)、ハーダー腺(0.015)、肺(0.013)、甲状腺(0.013)、副腎(0.011)、褐色脂肪(0.009)、腎脂肪(0.009)、心筋(0.009)、膵臓(0.008)、

		卵巣(0.008)、唾液腺(0.008)、脾臓(0.006)、ほかの臓器(<LOQ)
168	雄	肝臓(0.007)、ほかの臓器(<LOQ)
	雌	鼻粘膜(0.014)、ほかの臓器(<LOQ)

LOQ：定量限界

②尿、糞及び呼気中排泄

雌雄とも投与後 168 時間で放射能の大部分は尿中に排泄された（雄：79.5%TAR、雌：84.7%TAR）。雌雄とも投与後 24 時間に 90%TAR 以上の排泄が認められた。投与後 48 時間の呼気中排泄 ($^{14}\text{CO}_2$) は雄で 0.20~0.34%TAR、雌で 0.19~0.35%TAR であった。

(5) ラット⑤

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [11. (2)] において、試験 1 年目及び 2 年目の最終日（暗期終了時：午前 8 時頃）に、投与群（原体：50、250 及び 1,500 ppm）の雌雄各 5 匹から採血し、血漿中のトリアファモン並びに代謝物 M1、M5 及び M6 濃度が測定された。

血漿中トリアファモン及び代謝物濃度は表 13 に示されている。

未変化のトリアファモンは全ての投与群で定量限界未満であった。代謝物 M1、M5 及び M6 の濃度は用量に伴って増加し、雄に比べて雌で僅かに高値を示した。（参照 1、46）

表 13 血漿中トリアファモン及び代謝物濃度 (µg/mL)

性別	雄			雌		
	50	250	1,500	50	250	1,500
投与群 (ppm)						
測定時点	52 週 (1 年目)					
トリアファモン	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<0.518 [#]	0.818
M5	<LOQ	<LOQ	<0.652 [#]	<LOQ	<LOQ	2.23
M6	<LOQ	<LOQ	1.33	<LOQ	<0.510 [#]	3.19
測定時点	104 週 (2 年目)					
トリアファモン	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M1	<LOQ	<0.504 [#]	<0.547 [#]	<LOQ	<0.511 [#]	0.717
M5	<LOQ	<LOQ	0.803	<LOQ	<LOQ	2.08
M6	<LOQ	<0.533 [#]	1.61	<LOQ	<0.659 [#]	3.78

LOQ：定量限界（トリアファモン；0.1 µg/mL、M1、M5 及び M6；0.5 µg/mL）

#：定量限界未満の個体があったため、定量限界未満についてはそれぞれの定量限界値を当てはめて平均値を算出した。

(6) マウス

18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (3)] において、試験 1 年目及び 18 か

月目の最終日（暗期終了時：午前 8 時頃）に、投与群（原体：50、500 及び 5,000 ppm）の雌雄各 5 匹から採血し、血漿中のトリアファモン並びに代謝物 M1、M5 及び M6 濃度が測定された。

血漿中トリアファモン及び代謝物濃度は表 14 に示されている。

未変化のトリアファモン及び代謝物 M1 はいずれも概ね定量限界未満であった。代謝物 M5 及び M6 の濃度は用量に伴って増加し、78 週での 5,000 ppm 投与群の代謝物 M5 を除いて雄に比べて雌で高値を示した。（参照 1、47）

表 14 血漿中トリアファモン及び代謝物濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

性別	雄			雌		
	50	500	5,000	50	500	5,000
測定時点	52 週（1 年目）					
トリアファモン	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<0.533 [#]
M5	<LOQ	<1.20 [#]	12.1	<0.570 [#]	2.63	20.6
M6	<LOQ	1.07	4.10	<0.506 [#]	2.32	8.08
測定時点	78 週（18 か月目）					
トリアファモン	<LOQ	<LOQ	<0.117 [#]	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
M5	<LOQ	<0.676 [#]	9.68	<0.517 [#]	2.23	8.72
M6	<LOQ	<0.701 [#]	3.02	0.589	2.57	6.79

LOQ：定量限界（トリアファモン；0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、M1、M5 及び M6；0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

#：定量限界未満の個体があったため、定量限界未満についてはそれぞれの定量限界値を当てはめて平均値を算出した。

（7）イヌ

1 年間慢性毒性試験（イヌ） [11. (1)] において、試験最終日の給餌直前並びに給餌 1、2 及び 4 時間後に、投与群（原体：100、300 及び 800 ppm）の雌雄各 2 匹から採血し、血漿中のトリアファモン並びに代謝物 M1、M5 及び M6 濃度が測定された。

血漿中トリアファモン及び代謝物濃度は表 15 に示されている。

未変化のトリアファモン及び代謝物 M1 はいずれも全ての投与群で定量限界未満であった。代謝物 M5 が 800 ppm 投与群、代謝物 M6 が全ての投与群で認められ、平均濃度は測定時期で顕著な差は認められなかったが、M6 は雄に比べて雌で高値を示した。（参照 1、45）

表 15 血漿中トリアファモン及び代謝物濃度 (µg/mL)

成分	測定時間	雄			雌		
		100 ppm	300 ppm	800 ppm	100 ppm	300 ppm	800 ppm
トリアファモン	0	<LOQ			<LOQ		
	1	<LOQ			<LOQ		
	2	<LOQ			<LOQ		
	4	<LOQ			<LOQ		
M1	0	<LOQ			<LOQ		
	1	<LOQ			<LOQ		
	2	<LOQ			<LOQ		
	4	<LOQ			<LOQ		
M5	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1	<LOQ	<LOQ	0.62	<LOQ	<LOQ	0.75
	2	<LOQ	<LOQ	<0.59#	<LOQ	<LOQ	0.94
	4	<LOQ	<LOQ	<0.59#	<LOQ	<LOQ	0.69
M6	0	<0.76#	3.01	6.26	1.16	3.25	8.78
	1	<LOQ	1.33	3.23	0.86	2.52	6.65
	2	<0.53#	1.46	3.46	0.91	2.48	7.20
	4	<LOQ	1.93	4.43	1.16	2.99	9.18

LOQ：定量限界（トリアファモン；0.1 µg/mL、M1、M5 及び M6；0.5 µg/mL）

#：定量限界未満の個体についてはそれぞれの定量限界値を当てはめて平均値を算出した。

(8) 畜産動物（泌乳ヤギ①）

泌乳ヤギ（系統不明：雌 1 頭）に [phe-¹⁴C] トリアファモンを 1.0 mg/kg 体重/日の用量（33.3 mg/kg 乾燥飼料/日に相当）で 1 日 1 回 5 日間毎朝搾乳後にカプセル経口投与した。各回投与後 8 時間及び 24 時間に乳汁を、24 時間ごとに尿及び糞をそれぞれ採取し、5 日目の最終投与 6 時間後（初回投与の 102 時間後）に各試料を採取するとともに、と殺して臓器及び組織（肝臓、腎臓、もも及び腰部筋肉、腎周囲及び大網脂肪並びに胆嚢）を採取して動物体内運命試験が実施された。（参照 1、8）

①放射能分布

最終投与 6 時間後の各試料中の放射能の分布は表 16 に示されている。

乳汁では 0.04% TAR が認められ、臓器及び組織中の放射能の合計は 0.18% TAR であった。排泄物中の放射能の合計は 40.8% TAR であり、尿及び糞中でほぼ同量が認められた。

表 16 最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布

試料	残留濃度 (μg/g)	放射能回収率 (%TAR)
肝臓	0.299	0.12
腎臓	0.167	0.01
筋肉全体	0.006	0.03
(もも筋肉)	0.005	NA
(腰部筋肉)	0.007	NA
脂肪全体	0.007	0.02
(腎周囲脂肪)	0.007	NA
(大網脂肪)	0.007	NA
臓器/組織 合計	NA	0.18
乳汁#	0.020	0.04
尿 (洗浄液含む) #	NA	19.8
糞#	NA	20.9
排泄物 合計	NA	40.8
総回収率		41.0

: 回収率は最終投与後 6 時間の累積値

NA : データなし

/ : 該当せず

②代謝

各試料中の代謝物は表 17 に示されている。

可食部及び乳汁中では主要代謝物としていずれも M8 及び M7 が認められたほか、肝臓で M3、腎臓で M11、筋肉で M1 及び M6 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。排泄物では、尿中で代謝物 M8 及び M7 に加えて M6 及び M11 が、胆汁中では M3 が 10%TRR を超えて認められた。糞中では未変化のトリアフェモンが最も多かった。[phe-¹⁴C]標識体では特異な代謝物は認められなかった。

表 17 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	トリアフェモン	代謝物
肝臓	ND	M8#(46.1)、M3#(22.7)、M7(13.0)、M1#(8.8)、M6(1.6)、M11(0.9)
腎臓	ND	M8#(54.2)、M7(16.6)、M11(13.3)、M6(8.8)、M3#(4.0)
筋肉	ND	M7(32.3)、M8#(18.5)、M1#(15.0)、M6(13.8)、M3#(8.2)、M11(6.6)
乳汁	ND	M8#(54.7)、M7(19.2)、M6(3.8)、M11(2.2)、M1#(2.0)
尿	ND	M8#(59.2)、M6(13.0)、M7(11.9)、M11(11.9)、M3#(2.8)
糞*	83.6	M1#(8.1)、M8#(4.1)、M7(1.9)、M6(0.6)
胆汁	ND	M3#(91.6)、M7(3.0)、M5(1.6)、M11(1.5)

ND : 検出されず

: 回転異性体 1 及び 2 の合計

* : アセトニトリル/水混液による抽出液中放射能を 100%TRR とした。

(9) 畜産動物（泌乳ヤギ②）

泌乳ヤギ（系統不明：雌 1 頭）に[tri-¹⁴C]トリアファモンを 1.0 mg/kg 体重/日（29.3 mg/kg 乾燥飼料/日に相当）の用量で 1 日 1 回 5 日間毎朝搾乳後にカプセル経口投与した。各回投与後 8 時間及び 24 時間に乳汁を、24 時間ごとに尿及び糞をそれぞれ採取し、5 日目の最終投与 6 時間後（初回投与の 102 時間後）に各試料を採取するとともに、と殺して臓器及び組織（肝臓、腎臓、もも及び腰部筋肉、腎周囲及び大網脂肪並びに胆嚢）を採取して動物体内運命試験が実施された。（参照 1、9）

①放射能分布

最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布は表 18 に示されている。

乳汁では 0.04%TAR が認められ、臓器及び組織中の放射能の合計は 0.40%TAR であった。排泄物中の放射能の合計は 81.2%TAR であり、尿及び糞中にそれぞれ 49.4%TAR 及び 31.8 %TAR が排泄された。

表 18 最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布

試料	残留濃度 (µg/g)	放射能回収率(%TAR)
肝臓	0.639	0.22
腎臓	0.325	0.02
筋肉全体	0.016	0.09
(もも筋肉)	0.016	NA
(腰部筋肉)	0.017	NA
脂肪全体	0.025	0.06
(腎周囲脂肪)	0.025	NA
(大網脂肪)	0.025	NA
臓器/組織 合計	NA	0.40
乳汁#	0.037	0.04
尿 (洗浄液含む) #	NA	49.4
糞#	NA	31.8
排泄物 合計	NA	81.2
総回収率		81.7

#：回収率は最終投与後 6 時間の累積値

NA：データなし

/：該当せず

②代謝

各試料中の代謝物は表 19 に示されている。

可食部では主要代謝物として肝臓、腎臓及び乳汁中で M8、筋肉及び脂肪で M1 が認められた。ほかに、肝臓で代謝物 M3、腎臓で M6、乳汁で M7 及び M1 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。排泄物では、尿中で主要代謝物とし

て M8、胆汁中で M3 が認められ、そのほか、尿中では代謝物 M7、M6 及び M11 が 10%TRR を超えて認められた。糞中では未変化のトリアファモンが最も多かった。[tri-¹⁴C]標識体では特異的な代謝物は認められなかった。

表 19 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	トリアファモン	代謝物
肝臓	ND	M8 [#] (34.5)、M3 [#] (33.9)、M1 [#] (8.7)、M6(5.0)、M7(5.0)、M11(0.8)
腎臓	4.1	M8 [#] (47.8)、M6(12.2)、M7(8.6)、M3 [#] (6.8)、M11(5.4)、M1(5.1)
筋肉	ND	M1 [#] (73.7)、M7(7.8)、M6(5.6)、M3 [#] (3.8)、M8 [#] (3.7)
脂肪	ND	M1 [#] (86.9)、M7(6.2)、M6(3.9)
乳汁	ND	M8 [#] (53.4)、M7(17.4)、M1 [#] (12.7)、M6(6.4)
尿	ND	M8 [#] (50.1)、M7(16.8)、M6(16.0)、M11(10.7)、M3 [#] (4.2)、M5(0.3)
糞*	52.7	M1 [#] (23.2)、M8 [#] (9.2)、M7(5.2)、M6(3.2)、M11(2.6)
胆汁	ND	M3 [#] (97.7)、M11(2.3)

ND：検出されず

#：回転異性体 1 及び 2 の合計

*：アセトニトリル/水混液による抽出液中放射能を 100%TRR とした。

泌乳ヤギにおけるトリアファモンの主要代謝経路は、ケト基の還元、ジヒドロ体のグルクロン酸抱合並びに *N*-及び *O*-脱メチル化反応であると考えられた。

(10) 畜産動物 (産卵鶏①)

産卵鶏 (系統不明：雌 6 羽) に [phe-¹⁴C] トリアファモンを 1.03 mg/kg 体重/日 (17.5 mg/kg 乾燥飼料/日に相当) の用量で 1 日 1 回 14 日間、経口投与した。卵及び排泄物は毎日採取し、最終投与 6 時間後に各試料を採取するとともに、と殺して臓器及び組織 (胆嚢を除く肝臓、腎臓、脚部及び胸背部の筋肉、皮下脂肪、皮膚並びに卵巣/産卵管からの卵) を採取して動物体内運命試験が実施された。(参照 1、10)

①放射能分布

最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布は表 20 に示されている。

卵 (産卵) では 0.05%TAR が認められ、臓器及び組織中の放射能の合計は 0.09%TAR であった。排泄物中の放射能は 97.0%TAR であった。

表 20 最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布

試料	残留濃度 (µg/g)	放射能回収率(%TAR)
肝臓	0.079	0.01
腎臓	0.240	0.01
卵巣/産卵管からの卵	0.022	<0.01
筋肉 (脚部+胸背部)	0.010	0.03
皮膚	0.030	0.01
皮下脂肪	0.028	0.03
臓器/組織 合計	NA	0.09
卵 (産卵) #	0.022	0.05
排泄物#	NA	97.0
総回収率		97.2

: 回収率は最終投与後 6 時間の累積値

NA : データなし

/ : 該当せず

②代謝

各試料中の代謝物は表 21 に示されている。

いずれの分析試料においても、未変化のトリアファモンは検出されなかった。

可食部では、主要代謝物として肝臓及び筋肉中で代謝物 M6 及び M8、脂肪で M1、卵で M1 及び M6 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。排泄物中の代謝物は肝臓及び筋肉と類似したが、代謝物 M1 は認められず、代謝物 M5 が検出された。[phe-¹⁴C]標識体では特有な代謝物は認められなかった。

表 21 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	代謝物
肝臓	M6(26.6)、M8#(19.9)、M1#(9.3)、M13(9.0)、M7(7.3)
筋肉	M6(56.0)、M8#(11.8)、M13(9.9)、M7(5.1)、M1#(4.9)
脂肪	M1#(81.6)、M6(5.3)、M8#(2.6)、M13(1.1)
卵	M1#(56.1)、M6(26.0)、M7(2.7)
排泄物	M8#(42.0)、M6(30.2)、M13(14.4)、M5(5.0)、M7(1.8)

: 回転異性体 1 及び 2 の合計

(1 1) 畜産動物 (産卵鶏②)

産卵鶏 (系統不明 : 雌 6 羽) に[tri-¹⁴C]トリアファモンを 1.05 mg/kg 体重/日 (18.4 mg/kg 乾燥飼料/日に相当) の用量で 1 日 1 回 14 日間、経口投与した。卵及び排泄物は毎日採取し、最終投与 6 時間後に各試料を採取するとともに、と殺して臓器及び組織 (胆嚢を除く肝臓、腎臓、脚部及び胸背部の筋肉、皮下脂肪、皮膚並びに卵巣/産卵管からの卵) を採取して動物体内運命試験が実施された。(参照 1、11)

①放射能分布

最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布は表 22 に示されている。

卵（産卵）では 0.05%TAR が認められ、臓器及び組織中の放射能の合計は 0.10%TAR であった。排泄物中の放射能は 83.0%TAR であった。

表 22 最終投与 6 時間後の各試料中の放射能分布

試料	残留濃度 (µg/g)	放射能回収率 (%TAR)
肝臓	0.087	0.02
腎臓	0.227	0.01
卵巣/産卵管からの卵	0.021	<0.01
筋肉 (脚部+胸背部)	0.014	0.02
皮膚	0.036	0.02
皮下脂肪	0.027	0.02
臓器/組織 合計	NA	0.10
卵 (産卵) #	0.019	0.05
排泄物#	NA	83.0
総回収率		83.1

: 回収率は最終投与後 6 時間の累積値

NA : データなし

/ : 該当せず

②代謝

各試料中の代謝物は表 23 に示されている。

可食部では主要代謝物として、肝臓中で M6、M8 及び M1、筋肉中で M6 及び M7 が 10%TRR を超えて認められた。脂肪及び卵では M1 が 50%TRR 以上認められ、そのほか代謝物 M6 が 10%TRR を超えて認められた。排泄物中の代謝物は M5 を除き肝臓と類似した代謝物組成であった。[tri-¹⁴C]標識体では特有な代謝物は認められなかった。

表 23 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	トリアファモン	代謝物
肝臓	6.3	M6(33.5)、M8#(24.6)、M1#(16.2)、M13(9.5)、M7(5.1)
筋肉	ND	M6(47.9)、M7(12.7)、M13(4.3)、M8#(4.1)
脂肪	ND	M1#(75.9)、M6(11.8)、M13(4.0)
卵	7.2	M1#(50.6)、M6(23.5)、M7(2.4)
排泄物	ND	M8#(36.5)、M6(33.2)、M13(14.3)、M7(6.7)、M5(3.9)、M1(2.6)

ND : 検出されず

: 回転異性体 1 及び 2 の合計

産卵鶏におけるトリアファモンの主要代謝経路は、ケト基の還元、N-及び O-

脱メチル化反応並びにジヒドロ-*N*-脱メチル体のフェニル部位の水酸化反応であると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

水稻（品種：日本晴）を4～5葉期に移植して湛水し、[phe-¹⁴C]トリアファモンを1回処理（早期湛水処理：移植22日後に49 g ai/haの用量で処理）又は2回処理（早期湛水処理＋後期茎葉散布処理：移植22日後及び50日後にそれぞれ49 g ai/ha及び52 g ai/haの用量で処理）し、葉の溢泌液及び茎葉（青刈り）を後期茎葉散布処理の前に、もみ及びわらを収穫期にそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能は表24に、各試料中の代謝物は表25に示されている。

全ての試料中で代謝物M1が40%TRRを超えて認められた。さらに茎葉中及びわらにおいて、代謝物M2が10%TRRを超えて認められた。また、葉の溢泌液中では未変化のトリアファモンは認められず、代謝物M1、M2及びM4が同定された。（参照1、12）

表24 各試料における総残留放射能

処理群	処理日 (移植後 日数)	採取日	総残留放射能濃度 (mg/kg)			
			茎葉# (青刈り)	わら	もみがら	玄米
1回処理	22日後	茎葉： 処理19日後 わら、もみがら、 玄米： 処理127日後	0.198	1.02	0.182	0.014
2回処理	22日後 及び 50日後	わら、もみがら、 玄米： 最終処理103 日後		3.34	0.322	0.028

#：早期湛水処理後に採取した2処理群の茎葉を混合した試料

表 25 各試料中の代謝物

処理群	試料	トリアファモン (%TRR/ mg/kg)	代謝物 (%TRR/mg/kg)
1 回 処理	茎葉 (処理 19 日後)	ND	M1(54.6/0.108)、M2(17.7/0.035)、M4(4.8/0.010)
	わら (処理 127 日後)	2.6/0.027	M1(43.0/0.437)、M2(13.6/0.138)、M4(8.3/0.084)、M19(4.8/0.048)
	玄米 (処理 127 日後)	ND	M1(50.1/0.007)
2 回 処理	わら (処理 103 日後)	18.2/0.608	M1(40.3/1.35)、M2(7.9/0.266)、M19(5.5/0.182)、M4(5.0/0.168)
	玄米 (処理 103 日後)	ND	M1(58.3/0.016)

ND：検出されず

(2) 水稻②

水稻（品種：日本晴）を 4～5 葉期に移植して湛水し、[tri-¹⁴C]トリアファモンを 1 回処理（早期湛水処理：移植 22 日後に 48 g ai/ha の用量で処理）又は 2 回処理（早期湛水処理＋後期茎葉散布処理：移植 22 日後及び 50 日後にそれぞれ 49 g ai/ha 及び 46 g ai/ha の用量で処理）し、葉の溢泌液及び茎葉（青刈り）を後期茎葉散布処理の前に、もみ及びわらを収穫期にそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能は表 26 に、各試料中の代謝物は表 27 に示されている。

茎葉及びわらでは代謝物 M1 が最も多く（約 40%TRR 以上）、ほかに M2 等が検出された。玄米では 1 回処理及び 2 回処理とも代謝物 M20 が最も多く検出（28.5～64.6%TRR）され、そのほか代謝物 M1 が約 20%TRR 認められた。未変化のトリアファモンはわら試料のみに認められた。また、葉の溢泌液中では代謝物 M1、M2 及び M4 が同定された。（参照 1、13）

表 26 各試料における総残留放射能

処理群	処理日 (移植後 日数)	採取日	総残留放射能濃度 (mg/kg)			
			茎葉# (青刈り)	わら	もみがら	玄米
1 回処理	22 日後	茎葉： 処理 19 日後 わら、もみが ら、玄米： 処理 131 日後	0.334	1.30	0.199	0.027
2 回処理	22 日後 及び 50 日後	わら、もみが ら、玄米： 最終処理 99 日後		5.10	0.623	0.072

#：早期湛水処理後に採取した 2 処理群の茎葉を混合した試料

表 27 各試料中の代謝物

処理群	試料	トリアフェモン (%TRR/ mg/kg)	代謝物 (%TRR/ mg/kg)
1 回 処理	茎葉 (処理 19 日後)	ND	M1(61.2/0.204)、M2(16.2/0.054)
	わら (処理 131 日後)	2.6/0.034	M1(42.0/0.548)、M2(14.5/0.189)、M4(8.9/ 0.116)、M20(8.0/0.105)
	玄米 (処理 131 日後)	ND	M20(28.5/0.008)、M1(24.3/0.006)
2 回 処理	わら (処理 99 日後)	15.0/0.764	M1(39.5/2.02)、M20(8.7/0.445)、M2(8.6/ 0.439)、M4(5.7/0.290)
	玄米 (処理 99 日後)	ND	M20(64.6/0.047)、M1(18.5/0.013)

ND：検出されず

水稻におけるトリアフェモンの主要代謝経路は、ケト基の還元及びグルコース又は硫酸による抱合反応並びにトリアフェモンの酸化的開裂による安息香酸体の生成及び脱メチル化によるシアヌル酸の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

砂壤土 (イタリア) 100 g 乾土に脱イオン水 100 mL を添加し、暗所、25±2°C で 15 日間プレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]トリアフェモンを 0.2 µg ai/g 乾土で水層に処理した。処理後、水及び土壌を十分攪拌して暗所、25±2°C でインキュベートし、経時的に試料を採取して好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 28 に示されている。

処理 0 日後の放射能の分布は、水 76.0%TAR、土壌 27.7%TAR であった。水における放射エネルギーは経時的に減少し、試験終了時（処理 182 日後）で 22.7%TAR となった。土壌の放射エネルギーは処理 14 日後まで比較的速やかに増加し 69.3%TAR となり、182 日後においても 79.6%TAR であった。抽出残渣は実験終了時点で 16.9%TAR であった。¹⁴CO₂ が試験終了時に最大 3.3%TAR 認められたが、ほかの揮発性有機物質はいずれの採取時点でも 0.1%TAR 未満であった。

トリアファモンは処理後速やかに分解し、処理 6 日後には 49.8%TAR、試験終了時（処理 182 日後）には 1.6%TAR となった。10%TAR 以上を占める主要分解物として M1、M8 及び M14 が認められたほか、より少量の分解物として M10 及び M19 が検出された。

好氣的湛水土壌中におけるトリアファモンの推定半減期は、水において 5.3 日、土壌も含めた系全体において 5.1 日であった。（参照 1、14）

表 28 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

残留成分 (分解物)	画分	試料採取日（日）				
		0	6	14	62	182
水		76.0	53.2	35.4	25.7	22.7
土壌	抽出	27.1	44.6	60.4	65.1	62.7
	抽出残渣	0.6	4.5	8.9	14.1	16.9
	計	27.7	49.1	69.3	79.2	79.6
水 + 土壌 計		104	102	105	105	102
揮発性放射能	¹⁴ CO ₂	NA	<0.1	<0.1	0.9	3.3
	揮発性有機物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	計	NA	<0.1	0.1	0.9	3.3
合計		104	102	105	106	106
トリアファモン	水	75.8	39.0	3.3	3.2	<LOD
	土壌	26.8	10.8	3.9	2.1	1.6
	計	103	49.8	7.2	5.3	1.6
M1	水	ND	13.0	28.8	11.1	2.5
	土壌	<LOD	31.8	51.7	49.0	33.8
	計	<LOD	44.8	80.5	60.1	36.3
M8	水	ND	0.8	2.1	3.5	2.3
	土壌	ND	1.5	3.8	7.5	4.5
	計	ND	2.3	5.9	11.1	6.8
M14	水	ND	<LOD	<LOD	3.7	7.3
	土壌	ND	ND	1.0	3.6	8.3
	計	ND	<LOD	1.4	7.4	15.6
M10	水	ND	ND	ND	<LOD	2.7
	土壌	ND	ND	ND	1.7	4.1

	計	ND	ND	ND	2.1	6.8
M19	水	ND	ND	ND	1.2	1.6
	土壌	ND	ND	ND	1.1	2.3
	計	ND	ND	ND	2.3	3.9

NA：データなし

ND：検出されず

LOD：検出限界

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②

壤土（イタリア）100 g 乾土に脱イオン水 100 mL を添加し、暗所、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 21 日間プレインキュベートした後、[tri- ^{14}C]トリアファモンを $0.2 \mu\text{g ai/g}$ 乾土で水層に処理した。処理後、水及び土壌を十分攪拌して暗所、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でインキュベートし、経時的に試料を採取して好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 29 に示されている。

処理 0 日後の放射能の分布は、水 85.8%TAR、土壌 18.3%TAR であった。水における放射エネルギーは経時的に減少し、試験終了時（処理 174 日後）で 24.1%TAR となった。土壌の放射エネルギーは処理 59 日後まで比較的速やかに増加し 60.4%TAR となり、その後減少して 174 日後には 49.2%TAR となった。抽出残渣は実験終了時点で 13.6%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ が試験終了時に最大 21.2%TAR 認められた。揮発性有機物質は 6 日後に 0.1%TAR 認められたほかは、いずれの採取時点でも 0.1%TAR 未満であった。

トリアファモンは処理後速やかに分解し、処理 6 日後には 59.5%TAR、試験終了時（処理 174 日後）には 1.4%TAR となった。分解物としては M1、M8、M10 及び M14 が検出された。

好氣的湛水土壌中におけるトリアファモンの推定半減期は、水において 6.2 日、土壌も含めた系全体において 6.0 日であった。

トリアファモンの好氣的湛水土壌中における分解経路は、ケト基の還元 (M1)、トリアジン環の段階的な脱メチル化 (M8 及び M10) 並びにトリアジン環の開裂及び部分的な加水分解に続く環化物 (M14) 及び安息香酸体 (M19) の生成が考えられた。さらに、これらの分解物の無機化が起こり、 CO_2 及び抽出残渣を生成するものと考えられた。（参照 1、15）

表 29 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

残留成分 (分解物)	画分	試料採取日 (日)				
		0	6	14	59	174
水		85.8	64.6	58.9	36.0	24.1
土壌	抽出	17.9	32.9	36.4	47.5	35.6
	抽出残渣	0.4	2.2	4.5	12.9	13.6
	計	18.3	35.1	40.9	60.4	49.2
水+土壌 計		104	99.7	99.8	96.4	73.3
揮発性放射能	¹⁴ CO ₂	NA	<0.1	0.1	1.1	21.2
	揮発性有機物	NA	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	計	NA	0.1	0.1	1.1	21.2
合計		104	99.8	99.9	97.5	94.5
トリアフェモン	水	85.8	49.9	12.9	5.2	1.1
	土壌	17.6	9.5	1.7	<LOD	<LOD
	計	104	59.5	14.6	5.8	1.4
M1	水	ND	13.9	43.9	19.8	3.3
	土壌	<LOD	21.6	31.6	21.9	8.9
	計	<LOD	35.5	75.5	41.7	12.2
M8	水	ND	<LOD	ND	2.6	0.9
	土壌	ND	1.2	2.0	14.7	3.6
	計	ND	1.2	2.0	17.3	4.6
M14	水	ND	ND	0.7	3.2	6.3
	土壌	ND	ND	<LOD	3.3	5.9
	計	ND	ND	0.7	6.5	12.3
M10	水	ND	ND	<LOD	0.8	3.6
	土壌	ND	ND	<LOD	4.7	8.4
	計	ND	ND	<LOD	5.4	12.0

NA : データなし
 ND : 検出されず
 LOD : 検出限界

(3) 好氣的土壌中運命試験①

4種類の土壌 [砂壤土①、砂壤土②、シルト質壤土及び埴壤土 (いずれもドイツ)] を容器内で水分含量を最大容水量の 55±5%として4~6日間20°Cでプレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]トリアフェモンを0.267 µg ai/g 乾土で処理し、20±2°Cの暗所でインキュベートして経時的に試料を採取し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 30 に示されている。

トリアフェモンの分解は速やかであり、推定半減期は1日未満(0.3~0.6日)であった。主要分解物としてM1、M7、M8、M9、M10及びM16が、それぞれ最大で77.5%TAR、18.1%TAR、32.1%TAR、13.3%TAR、19.6%TAR及び

10.5%TAR 認められた。ほかに、M4 及び M15 が認められた。

試験終了時（処理 126 日後）に $^{14}\text{CO}_2$ が最大で 39.8%TAR 認められた。（参照 1、16）

表 30 好氣的土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

土壌	残留成分 (分解物)	試料採取日（日）					
		0	2	3	21	91	126
砂壤土①	トリアファモン	99.3	10.8	4.8	0.9	<LOD	ND
	M9	ND	<LOD	<LOD	6.3	6.5	3.9
	M10	ND	<LOD	0.7	6.4	2.4	1.4
	M7	<LOD	4.3	3.8	4.6	0.9	0.9
	M16	ND	<LOD	<LOD	3.7	9.9	10.5
	M15	ND	<LOD	<LOD	4.8	7.9	7.3
	M8	ND	4.8	7.1	14.8	1.5	1.6
	M4	ND	<LOD	1.0	5.0	5.0	4.7
	M1	ND	75.7	77.5	28.9	3.0	1.9
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	0.1	0.1	7.2	34.6	39.8
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.2	2.1	2.3	8.8	16.6	17.3
回収率	101	98.8	99.7	99.4	95.1	96.5	
砂壤土②	トリアファモン	102	9.7	4.1	<LOD	<LOD	<LOD
	M9	ND	<LOD	<LOD	1.9	11.2	13.3
	M10	ND	ND	ND	5.5	9.0	7.4
	M7	<LOD	18.1	14.7	10.2	5.3	4.6
	M16	ND	<LOD	ND	0.7	4.3	7.0
	M15	ND	ND	ND	0.6	4.0	2.9
	M8	ND	5.3	8.0	26.3	10.5	6.0
	M4	ND	<LOD	<LOD	2.1	4.1	3.7
	M1	ND	65.4	69.7	37.0	11.3	5.5
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	0.1	0.1	1.6	15.5	21.8
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.0	1.7	2.0	6.6	15.3	17.6
回収率	103	100	98.5	100	98.7	96.4	
シルト質 壤土	トリアファモン	101	6.6	3.2	0.7	<LOD	<LOD
	M9	ND	ND	ND	0.7	4.6	5.7
	M10	ND	<LOD	ND	3.5	12.9	12.8
	M7	<LOD	11.6	10.6	9.1	7.4	6.0
	M16	ND	ND	ND	<LOD	1.2	1.8
	M15	ND	ND	ND	<LOD	0.7	0.9
	M8	ND	5.9	9.2	32.1	23.2	16.8
	M4	ND	<LOD	<LOD	1.8	3.3	3.2

	M1	ND	72.9	72.8	35.9	5.3	3.2
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	0.1	1.4	11.1	16.1
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.5	2.6	3.2	12.2	20.6	23.8
	回収率	102	99.7	99.4	100	96.7	96.4
埴壤土	トリアファモン	101	3.1	1.5	<LOD	<LOD	<LOD
	M9	ND	<LOD	ND	0.9	3.6	3.5
	M10	ND	<LOD	<LOD	6.7	19.6	18.4
	M7	<LOD	10.6	10.4	12.8	6.8	4.9
	M16	ND	ND	ND	<LOD	0.6	<LOD
	M15	ND	ND	ND	<LOD	0.7	0.8
	M8	ND	8.0	13.0	31.6	16.2	10.4
	M4	ND	<LOD	<LOD	1.1	1.0	0.7
	M1	ND	74.5	70.0	28.4	2.8	1.5
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	0.1	1.7	14.5	21.0
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	2.0	3.7	4.1	11.1	23.9	28.8
	回収率	103	100	99.3	98.1	96.0	95.4

NA：データなし

ND：検出されず

LOD：検出限界

(4) 好氣的土壤中運命試験②

4種類の土壌〔砂壤土①、砂壤土②、シルト質壤土及び埴壤土（いずれもドイツ）〕を容器内で水分含量を最大容水量の55±5%として5日間20℃でプレインキュベートした後、[tri-¹⁴C]トリアファモンを0.267 μg ai/g 乾土で処理し、20±2℃の暗所でインキュベートして経時的に試料を採取し、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表31に示されている。

トリアファモンの分解は速やかであり、推定半減期は1日未満(0.3~0.5日)であった。主要分解物としてM1、M7、M8、M9、M10及びM16が、それぞれ最大で81.6%TAR、21.2%TAR、28.7%TAR、13.2%TAR、16.0%TAR及び9.9%TAR認められた。

試験終了時(処理120日後)に¹⁴CO₂が最大で56.4%TAR認められた。(参照1、16、17)

表 31 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壤	残留成分 (分解物)	試料採取日 (日)					
		0	3	14	59	90	120
砂壤土①	トリアファモン	99.0	3.9	1.2	ND	ND	ND
	M1	ND	80.2	54.7	15.2	8.7	8.0
	M8	ND	7.6	20.8	18.6	9.2	6.9
	M16	ND	ND	<LOD	2.1	4.3	4.8
	M7	ND	11.3	12.1	7.8	5.0	3.8
	M10	ND	ND	3.0	9.5	7.9	6.7
	M9	ND	ND	1.1	10.1	13.2	10.6
	¹⁴ CO ₂	NA	<0.1	1.5	14.5	23.6	31.7
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.3	1.8	4.3	9.6	11.6	12.6
回収率	100	105	104	98.9	95.8	98.6	
砂壤土②	トリアファモン	98.6	5.0	1.5	ND	ND	ND
	M1	ND	81.6	44.4	6.0	3.1	2.1
	M8	ND	7.2	14.3	3.2	1.5	1.4
	M16	ND	<LOD	2.8	8.8	9.4	9.9
	M7	ND	3.2	4.5	1.2	1.1	0.8
	M10	ND	0.9	6.3	4.2	2.2	1.4
	M9	ND	<LOD	3.4	7.3	4.8	3.1
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	7.1	42.7	51.1	56.4
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.5	2.1	4.9	8.9	9.2	8.7
回収率	100	104	101	99.6	95.3	96.2	
シルト質 壤土	トリアファモン	99.0	2.8	0.9	ND	ND	ND
	M1	ND	79.2	47.3	8.8	4.1	3.2
	M8	ND	9.2	23.1	28.7	19.1	16.9
	M7	ND	8.6	11.8	9.5	8.5	6.1
	M10	ND	ND	2.5	9.9	11.6	11.7
	M9	ND	ND	<LOD	2.9	5.1	5.4
	¹⁴ CO ₂	NA	<0.1	1.1	9.9	15.4	21.2
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	抽出残渣	1.9	3.1	8.7	20.3	20.9	19.9
	回収率	101	103	103	100	96.1	97.3
埴壤土	トリアファモン	97.8	1.9	0.9	<LOD	ND	ND
	M1	ND	76.3	35.8	6.1	2.9	1.4
	M8	ND	13.1	22.2	21.1	13.8	10.5
	M16	ND	ND	ND	<LOD	<LOD	<LOD
	M7	ND	8.8	21.2	9.0	6.5	5.5
	M10	ND	<LOD	5.1	15.3	15.8	16.0

	M9	ND	<LOD	1.4	2.5	3.4	3.7
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	1.3	13.0	20.4	25.8
	揮発性有機化合物	NA	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1
	抽出残渣	2.9	3.7	8.3	23.1	24.8	24.1
	回収率	101	105	103	98.1	95.9	96.6

NA：データなし

ND：検出されず

LOD：検出限界

トリアファモンの好氣的土壤中における分解経路は、トリアジン環の段階的な脱メチル化 (M7 及び M9)、ケト基の還元 (M1)、ケト基の還元続くトリアジン環の段階的な脱メチル化 (M8 及び M10) 又は硫酸との抱合 (M4)、加水分解を含むトリアジン環の開裂 (M15 及び M16) 並びに無機化による CO₂ 及び抽出残渣の生成が考えられた。

(5) 土壤吸脱着試験

①土壤吸着試験

2 種類の国内土壤 [火山灰土・砂壤土 (茨城) 及び沖積土・壤土 (北海道)] を用いた [phe-¹⁴C] トリアファモンの土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} はそれぞれ 4.26 及び 3.92 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{OC}$ はそれぞれ 99.0 及び 187 であった。(参照 1、18)

②土壤吸脱着試験

4 種類の海外土壤 [砂壤土①、砂壤土②、壤土及びシルト質壤土 (いずれもドイツ)] を用いた [phe-¹⁴C] トリアファモンの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 1.72~4.71、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{OC}$ は 85.8~105 であった。

Freundlich の脱着係数 K_F^{des} は 3.74~9.79、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_F^{des}_{OC}$ は 187~223 であった。(参照 1、19)

③土壤吸着試験 (分解物 M1)

4 種類の土壤 [砂壤土 (ドイツ)、シルト質壤土 (ドイツ)、火山灰土・砂壤土 (茨城) 及び沖積土・壤土 (北海道)] を用いた [phe-¹⁴C] M1 の土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 0.886~1.23、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{OC}$ は 20.6~76.6 であった。(参照 1、20)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]トリアファモンを 1.0 µg/mL となるように添加した後、20、25 又は 50°Cの暗所でインキュベートして経時的に試料を採取し、加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表 32 に示されている。

トリアファモンは酸性条件下では安定であったが、アルカリ性条件下で複数の分解物が生成し、主要分解物は M7 であり、試験終了時まで増加傾向を示した。

トリアファモンの推定半減期は表 33 に示されている。トリアファモンの加水分解は温度及び pH に依存した。（参照 1、21）

表 32 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

pH	温度 (°C)	残留成分 (分解物)	採取時間					
			0	2 時間	6 時間	7 日	14 日	30 日
4	50	トリアファモン	100	NA	NA	89.4	NA	NA
		未同定放射能	ND	NA	NA	8.5	NA	NA
		総回収率	100	NA	NA	97.9	NA	NA
7	20	トリアファモン	99.7	NA	NA	98.4	96.4	90.4
		M7	<LOD	NA	NA	1.9	3.9	7.7
		未同定放射能	ND	NA	NA	ND	ND	2.4
		総回収率	100	NA	NA	100	100	101
	25	トリアファモン	99.7	NA	NA	98.5	93.6	84.1
		M7	<LOD	NA	NA	ND	5.6	10.8
		未同定放射能	ND	NA	NA	2.8	1.1	4.7
		総回収率	100	NA	NA	101	100	99.6
	50	トリアファモン	100	NA	NA	33.6	NA	NA
		M7	ND	NA	NA	39.3	NA	NA
		未同定放射能	ND	NA	NA	27.3	NA	NA
		総回収率	100	NA	NA	100	NA	NA
9	20	トリアファモン	99.1	NA	NA	34.5	16.8	<LOD
		M7	0.9	NA	NA	66.0	83.4	97.4
		未同定放射能	ND	NA	NA	ND	0.9	3.8
		総回収率	100	NA	NA	101	101	102
	25	トリアファモン	99.0	NA	92.1	13.3	1.9	ND
		M7	1.0	NA	7.8	88.5	94.6	93.3
		未同定放射能	ND	NA	ND	ND	3.4	7.3
		総回収率	100	NA	99.9	102	99.9	101
	50	トリアファモン	100	47.3	10.4	NA	NA	NA
		M7	ND	51.4	85.0	NA	NA	NA

	未同定放射能	ND	ND	ND	NA	NA	NA
	総回収率	100	98.7	95.3	NA	NA	NA

NA：データなし
 ND：検出されず
 LOD：検出限界

表 33 トリアファモンの推定半減期

pH	4			7			9			
温度 (°C)	50	20	25	50	20	25	50	20	25	50
半減期	NC	204 日	118 日	4.6 日	4.8 日	2.4 日	1.8 時間			

NC：算出せず（5 日後においても分解が<10%TAR のため）

（2）加水分解試験②

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[tri-¹⁴C]トリアファモンを 1.0 µg/mL となるように添加した後、20、25 又は 50°C の暗所でインキュベートして経時的に試料を採取し、加水分解試験が実施された。

各試験溶液における加水分解物の経時的推移は表 34 に示されている。

トリアファモンは酸性条件下では安定であったが、アルカリ性条件下で複数の分解物が生成し、主要分解物は M7 であり、試験終了時まで増加傾向を示した。

トリアファモンの推定半減期は表 35 に示されている。トリアファモンの加水分解は温度及び pH に依存した。（参照 1、22）

表 34 各試験溶液における加水分解物の経時的推移 (%TAR)

pH	温度 (°C)	残留成分 (分解物)	採取時間					
			0	2 時間	6 時間	6 日 [#]	14 日	30 日
4	25	トリアファモン	100	NA	NA	98.8	100	94.8
		未同定放射能	ND	NA	NA	<LOD	1.2	3.6
		総回収率	100	NA	NA	98.8	101	98.4
	50	トリアファモン	99.0	NA	NA	91.6	NA	NA
		未同定放射能	ND	NA	NA	9.7	NA	NA
		総回収率	99.0	NA	NA	101	NA	NA
7	20	トリアファモン	100	NA	NA	97.1	96.7	92.5
		M7	<LOD	NA	NA	1.3	2.9	6.6
		未同定放射能	ND	NA	NA	<LOD	0.5	2.7
		総回収率	100	NA	NA	98.7	100	102
	25	トリアファモン	101	NA	NA	96.9	93.4	87.4
		M7	<LOD	NA	NA	1.9	4.3	7.9
		未同定放射能	ND	NA	NA	<LOD	1.0	4.4
		総回収率	101	NA	NA	98.8	98.7	99.7
	50	トリアファモン	99.0	NA	NA	32.3	NA	NA

		M7	ND	NA	NA	35.7	NA	NA
		未同定放射能	<LOD	NA	NA	31.0	NA	NA
		総回収率	99.0	NA	NA	99.0	NA	NA
9	20	トリアファモン	99.8	NA	94.3	38.9	13.4	2.4
		M7	0.5	NA	5.3	60.3	83.0	89.8
		未同定放射能	ND	NA	<LOD	0.5	2.8	7.1
		総回収率	100	NA	99.7	99.6	99.2	99.3
	25	トリアファモン	98.7	NA	90.7	16.5	5.1	3.4
		M7	<LOD	NA	8.0	80.6	87.8	82.5
		未同定放射能	ND	NA	<LOD	1.1	4.2	11.1
		総回収率	98.7	NA	98.9	98.3	97.0	97.0
	50	トリアファモン	99.0	51.2	12.1	NA	NA	NA
		M7	ND	52.3	87.7	NA	NA	NA
		未同定放射能	ND	<LOD	1.7	NA	NA	NA
		総回収率	99.0	104	102	NA	NA	NA

NA：データなし

ND：検出されず

LOD：検出限界

#：pH 4 及び 7 の 50℃条件下では処理 7 日後に試料採取した。

表 35 トリアファモンの推定半減期

pH	4		7			9		
温度 (°C)	25	50	20	25	50	20	25	50
半減期	411 日	63.8 日	280 日	153 日	4.4 日	4.6 日	2.4 日	2.1 時間

(3) 水中光分解試験①

滅菌酢酸緩衝液 (pH 5) に、[phe-¹⁴C]トリアファモンを 1.1 µg/mL の濃度で添加した後、25℃でキセノンランプ光 (光強度：782 W/m²、波長範囲：300～800 nm) を最大 10 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

光照射区において、¹⁴CO₂ が試験終了時 (処理 10 日後) に最大 3.0% TAR 認められ、揮発性有機物は 0.1% TAR 以下であった。未変化のトリアファモンは 10 日後で 65.4 %TAR に減少した。多くの分解物が認められ、合計で最大 33.0 %TAR であったが、最大の成分で 4.6% TAR であったため、各成分の同定は実施しなかった。暗対照区ではトリアファモンの分解は認められなかった。

本試験条件下における推定半減期は 15.8 日であり、東京 (4～6 月) の太陽光換算で 117 日と算出された。(参照 1、23)

(4) 水中光分解試験②

滅菌酢酸緩衝液 (pH 5) に、[tri-¹⁴C]トリアファモンを 0.99 µg/mL の濃度で

添加した後、25℃でキセノンランプ光（光強度：765 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を最大 10 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

光照射区において、¹⁴CO₂が試験終了時（処理 10 日後）に最大 3.3%**TAR** 認められ、揮発性有機物は 0.8%**TAR** 以下であった。未変化のトリアファモンは 10 日後で 64.5%**TAR** に減少した。多くの分解物が認められ、合計で最大 33.4 %**TAR** であったが、最大の成分で 4.5%**TAR** であったため、各成分の同定は実施しなかった。暗対照区ではトリアファモンの分解は認められなかった。

本試験条件下における推定半減期は 14.8 日であり、東京（4～6 月）の太陽光換算で 108 日と算出された。（参照 1、24）

（5）水中光分解試験③

滅菌自然水〔河川水（ドイツ）、pH 8.5〕に、[phe-¹⁴C]トリアファモンを 1.1 μg/mL の濃度で添加した後、25℃でキセノンランプ光（光強度：782 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を最大 4.25 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

滅菌自然水における光分解の経時的推移は表 36 に示されている。

光照射区において、¹⁴CO₂が試験終了時（処理 4.25 日後）に最大 0.7%**TAR**、揮発性有機物が処理 3.25 日後に最大 0.1%**TAR** 認められた。未変化のトリアファモンは処理 4.25 日後で 14.5%**TAR** に減少した。主要分解物として M17 が処理 3.25 日後で最大 21.3%**TAR** 認められたほか、M18 及び M21 がそれぞれ最大で 5.8%**TAR** 及び 8.0%**TAR** 検出された。未同定分解物の合計値が経時的に増加したが、最大の成分で 3.9%**TAR** であった。

暗対照区において、トリアファモンは処理 4.25 日後に 8.3%**TAR** に減少した。これは、河川水のアルカリ性 pH における速やかな加水分解が原因であると考えられた。分解物として M7 が最大 92.1%**TAR** 検出された。

本試験条件下における推定半減期は 1.7 日であり、東京（4～6 月）の太陽光換算で 12.6 日と算出された。（参照 1、25）

表 36 滅菌自然水における光分解物の経時的推移 (%TAR)

分解物		採取時期 (日)				
		0	1.25	2.25	3.25	4.25
照射 試料	トリアフェモン	98.9	68.6	40.1	25.8	14.5
	M18	ND	1.4	4.3	5.3	5.8
	M17	ND	9.7	17.2	21.3	20.0
	M21	ND	0.6	3.4	5.5	8.0
	M7	1.1	ND	ND	ND	ND
	未同定合計#	0.0	19.6	34.0	40.1	47.6
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.2	0.4	0.7
	揮発性有機物	NA	0.0	0.0	0.1	0.0
	合計	100	100	99.2	98.5	96.7
暗対 照試料	トリアフェモン	98.9	59.5	26.6	14.3	8.3
	M7	1.1	41.4	73.0	87.1	92.1
	¹⁴ CO ₂	NA	0.0	0.0	0.0	0.0
	揮発性有機物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	100	101	101	102	102

ND：検出されず

NA：データなし

「0.0」：処理放射エネルギーが 44,087 Bq であるので 22.0 Bq 以下の場合、%TAR（小数点以下 1 桁）は 0.0 となる。

#：単一ピークの最大値は 3.9%TAR であった。

(6) 水中光分解試験④

滅菌自然水[河川水(ドイツ)、pH 8.2]に、[tri-¹⁴C]トリアフェモンを 1.1 µg/mL の濃度で添加した後、25°Cでキセノンランプ光（光強度：766 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を最大 4.25 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

滅菌自然水における光分解物の経時的推移は表 37 に示されている。

光照射区において、¹⁴CO₂が試験終了時（処理 4.25 日後）に最大 3.3%TAR 認められた。未変化のトリアフェモンは処理 4.25 日後で 23.3%TAR に減少した。主要分解物として M17 が処理 4.25 日後で最大 16.5%TAR 認められたほか、M18 及び M21 がそれぞれ最大で 5.3%TAR 及び 5.8%TAR 検出された。未同定分解物の合計値が経時的に増加したが、最大の成分で 5.1%TAR であった。

暗対照区において、トリアフェモンは処理 4.25 日後に 18.0%TAR に減少した。これは、河川水のアルカリ性 pH における速やかな加水分解が原因であると考えられた。分解物として M7 が最大 82.4%TAR 検出された。

本試験条件下における推定半減期は 1.9 日であり、東京（4～6 月）の太陽光換算で 14.2 日と算出された。（参照 1、26）

表 37 滅菌自然水における光分解物の経時的推移 (%TAR)

分解物		採取時期 (日)				
		0	1.25	2.25	3.25	4.25
照射試料	トリアフェモン	100	61.9	45.1	31.5	23.3
	M18	ND	1.7	3.1	4.5	5.3
	M17	ND	10.0	13.9	16.2	16.5
	M21	ND	1.0	2.2	4.0	5.8
	未同定合計#	0.0	22.5	30.7	36.2	38.5
	¹⁴ CO ₂	NA	0.4	1.1	2.3	3.3
	揮発性有機物	NA	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	100	97.6	96.2	94.5	92.6	
暗対照試料	トリアフェモン	100	65.7	42.2	27.6	18.0
	M7	ND	34.0	57.6	72.6	82.4
	¹⁴ CO ₂	NA	NA	NA	NA	0.0
	揮発性有機物	NA	NA	NA	NA	0.0
	合計	100	99.7	99.8	100	100

ND：検出されず

NA：データなし

「0.0」：処理放射エネルギーが 53,800 Bq であるので 26.8 Bq 以下の場合、%TAR (小数点以下 1 桁) は 0.0 となる。

#：単一ピークの最大値は 5.1%TAR であった。

トリアフェモンの自然水中における光分解は、M7 への加水分解とともに速やかにアルデヒド体 M17 が生成し、その後、M18 への酸化及び M21 への脱カルボキシル化による経路が考えられた。

(7) 加水分解試験 (分解物 M1)

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、分解物 M1 を 1.0 µg/mL となるように添加した後、20、25 又は 50°C の暗所でインキュベートして経時的に試料を採取し、加水分解試験が実施された。

各試験溶液における分解物 M1 の経時的推移は表 38 に、分解物 M1 の推定半減期は表 39 に示されている。

分解物 M1 の加水分解速度は温度及び pH に依存していると考えられた。(参照 1、27)

表 38 各試験溶液における分解物 M1 の経時的推移（処理量に対する割合（%））

pH	温度（℃）	採取時期				
		0	5 時間	22 時間	10 日 [#]	30 日
4	20	100	NA	NA	102	91.2
	25	100	NA	NA	90.9	89.5
	50	100	NA	NA	73.1	43.7
7	20	100	NA	NA	100	87.4
	25	100	NA	NA	99.4	107
	50	100	NA	NA	87.8	54.4
9	20	100	NA	NA	90.2	72.3
	25	100	NA	NA	72.0	41.9
	50	100	71.5	35.3	NA	NA

#：各 pH の 20℃ 下では 11 日に採取した。

NA：データなし

表 39 分解物 M1 の推定半減期

pH	温度（℃）		
	20	25	50
4	267 日	295 日	25.8 日
7	210 日	>1,000 日	36.3 日
9	66.6 日	22.8 日	13.0 時間

（8）水中光分解試験（分解物 M1）

滅菌酢酸緩衝液（pH 5）に、M1 を 1.04 µg/mL の濃度で添加した後、25℃ でキセノンランプ光（光強度：471 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を最大 15 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

連続照射 15 日間 [東京（4～6 月）太陽光換算で 66 日間] において、光照射区で処理量に対して 107%、暗対照区で処理量に対して 117% が回収され、分解物 M1 は安定であった。（参照 1、28）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・砂質埴壤土（新潟）を用いて、トリアフアモン並びに分解物 M1、M14、M17 及び M18 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。結果は表 40 に示されている。（参照 1）

表 40 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^{a)}	土壌		推定半減期 (日)	
				トリアフェモン	トリアフェモン+M1 ^{b)}
ほ場 試験	50 g ai/ha	水田	火山灰土・軽埴土	0.7	2.1
			沖積土・砂質埴壤土	0.7	0.9

a) 0.5%粒剤を 2 回湛水散布した。

b) トリアフェモン+分解物 M1 の含量値より半減期を求めた (他の分析対象分解物 M14、M17 及び M18 は定量限界値又は定量限界未満であった。)

6. 作物残留試験

国内において、水稻を用いて、トリアフェモン並びに代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。トリアフェモンは玄米、稲わら及び粃米のいずれにおいても定量限界未満であった。代謝物 M1 の最大残留値は散布 45 日後に収穫した粃米の 0.02 mg/kg であり、ほかは全て定量限界未満であった。

海外において、水稻を用いて、トリアフェモン並びに代謝物 M1、M2 及び M20 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。トリアフェモン並びに代謝物 M1、M2 及び M20 は玄米及び稲わらのいずれにおいても定量限界未満であった。(参照 1、2、29)

なお、可食部の玄米での作物残留データは全て定量限界未満であったため、食品中より摂取される推定摂取量は算出されなかった。

7. 一般薬理試験

トリアフェモンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 1、30)

表 41 一般薬理試験

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	一般症状及 び行動 (Irwin の 多次元観察 法)	ICR マウス	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし
呼吸 器系	呼吸	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし

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
循環器系	血圧及び心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし

#：溶媒は 0.5%MC 水溶液を用いた。

-：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

トリアファモン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 42 に示されている。(参照 1、31、32、33、34)

表 42 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 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Hsd マウス 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.30	>5.30	

#：毒性等級法による評価。

代謝物 M1、M8 及び M10 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 43 に示されている。(参照 1、35、36、37)

表 43 急性経口毒性試験#概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M1	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	2,000 mg/kg 体重の雌雄で運動性の低下（全例）、背弯姿勢、協調運動失調、腹臥位、軟便及び流涎の増加 雌雄：2,000 mg/kg 体重で呼吸困難後死亡（投与翌日に雌雄各 1 例） 剖検所見において肺の暗赤色化及び肺の虚脱
M8	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
M10	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

#：毒性等級法による評価。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性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、検体適用 1 時間及び 24 時間後に結膜発赤が認められ、72 時間後までに回復した。皮膚刺激性試験において、検体適用 1 時間後に軽度の紅斑又は痂皮形成が認められ、24 時間後までに回復した。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1、38、39、40）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、500、7,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	7,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.7	500	852
	雌	38.3	551	945

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

肝酵素測定の結果、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で PROD、BROD 及び UDPGT 増加、12,000 ppm 投与群の雄で EROD 増加が認められた。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で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 500 ppm (雄: 35.7 mg/kg 体重/日、雌: 38.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、41)

表 45 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a)} ・甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a)}
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・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"> ・T.Chol 増加^{b)} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大^{a)}
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a) : 統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

b) : 12,000 ppm では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料³⁾>

C57BL/6J マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	84.0	326	1,180
	雌	95.5	376	1,370

肝酵素測定の結果、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で PROD 増加及び同投与群の雌で P450 増加、500 ppm 以上投与群の雌雄において BROD 増加が認められた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄: 投与 1 週、雌: 投与 1~3 週) が認められた。(参照 1、42)

(3) 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、250、1,100 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 47 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 5,000 ppm 投与群においては、回復群 (一群雌雄各

²⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

³⁾ 主に肝臓への影響を検討することを目的に実施された試験で、病理組織学的検査が一部の動物の肝臓についてのみ実施されている等、検査項目がガイドラインを充足していないため参考資料とした。

10 匹、期間：1 か月）が設定された。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	69.0	323
	雌	20.0	88.5	395

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

回復群（5,000 ppm）において 1 か月の回復期間後も甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及びコロイド変化が認められた。

本試験において、1,100 ppm 以上投与群の雄で甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及びコロイド変化、雌で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 250 ppm（雄：16.4 mg/kg 体重/日、雌：20.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、43）

表 48 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	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対重量増加 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大 ^{a)}
1,100 ppm 以上	・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及びコロ イド変化 ^{a) b)}	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^{a)}：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

^{b)}：斑点状、顆粒状又は凝集したコロイド。

（4）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、800、2,400 及び 7,200/4,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照〕投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、2,400 又は 7,200 ppm 投与群においては、忌避を回避するため、投与開始 1 週間まで 800 又は 2,400 ppm の飼料を段階的に与えた後、投与 2 週目以降設定濃度により投与した。7,200 ppm 投与群では投与 8 日目に目標濃度に達したが、著しい摂餌量及び体重の減少が認められたため、雄では投与 71 日、雌では投与 50 日に用量を 4,000 ppm に減じた。

表 49 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量（第 2 週～14 週）

投与群		800 ppm	2,400 ppm	7,200/4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.2	74.6	155
	雌	30.3	81.0	123

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm 未満（雄：27.2 mg/kg 体重/日未満、雌：30.3 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 1、44）

表 50 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
7,200/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP、GGT^{a)}及び AST 増加 ・ T.Chol 減少 ・ 肝細胞壊死^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
2,400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 及び A/G 比減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び GGT^{a)}増加 ・ Alb 及び A/G 比減少
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加^{b)} ・ び慢性肝細胞肥大^{d)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加^{c)} ・ び慢性肝細胞肥大^{d)e)}

a)：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

b)：800 ppm 投与群の全ての数値及び 7,200/4,000 ppm 投与群の絶対重量に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

c)：7,200/4,000 ppm 投与群では絶対重量に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

d)：細胞質の好酸性化及び好酸性細胞質内封入体を伴う。

e)：800 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

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、100、300 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 51 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	8.8	21.9
	雌	3.0	9.7	24.3

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.8 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、45）

表 52 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
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ T.Chol 減少 ・ 肝絶対重量増加^{a)} ・ 肝細胞肥大^{c)} 	
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ Alb、TP 及び A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加^{a)} ・ 肝細胞肥大^{b)c)}
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a)：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

b)：300 ppm では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

c)：小葉中心性から汎小葉性であり、細胞質の好酸性化を伴う。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 53 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 53 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,500 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 (1年間)	雄	2.31	11.5	70.5
		雌	3.14	15.8	94.7
	発がん性 (2年間)	雄	1.96	9.86	60.4
		雌	2.81	14.2	84.2

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に、肝臓における腫瘍性病変の発現頻度は表 55 に示されている。

腫瘍性病変として、1,500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の増加又は増加傾向が認められ、発現頻度（雄：6.67%、4/60 例、雌：13.3%、8/60 例）は当該試験施設の背景データ（雄：平均 2.3%、16/705 例、範囲 0～5.0%、雌：平均 1.6%、11/705 例、範囲 0～5.0%）を超える値であった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で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 50 ppm（雄：1.96 mg/kg 体重/日、雌：2.81 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、46）

表 54-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 半眼^{a)}、痂皮^{a)}、自発運動量の低下^{a)}及び脱毛 体重増加抑制 紅涙（眼科学的検査） 肝比重量増加 肝単細胞壊死^{a)}及び肝細胞褐色色素沈着（限局性） 好酸性変異肝細胞巣 甲状腺コロイド変化^{b)}及びび慢性ろ胞細胞肥大^{a)} 尿路上皮下単核細胞浸潤（限局性）^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 半眼^{a)}、痂皮^{a)}、自発運動量の低下^{a)}及び伏臥^{a)} T.Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 肝単細胞壊死（限局性） 甲状腺コロイド変化^{b)}及びび慢性ろ胞細胞肥大^{a)} 膀胱移行上皮過形成（び慢性）^{a)}及び尿路上皮下単核細胞浸潤（限局性）^{a)}
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	<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及び肝細胞大空胞化 肝細胞褐色色素沈着（限局性）^{c)}
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a)：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

b)：斑点状、顆粒状又は凝集したコロイド。

c)：250 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、投与の影響と考えられた。

表 54-2 1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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 紅涙（眼科学的検査） 肝単細胞壊死^{a)}及び肝細胞褐色色素沈着^{a)}（限局性） 好酸性変異肝細胞巣 甲状腺コロイド変化^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 好酸性変異肝細胞巣 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞大空胞化 肝単細胞壊死^{a)}及び肝細胞褐色色素沈着^{a)}（限局性） 甲状腺コロイド変化^{b)}
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a)：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

b)：斑点状、顆粒状又は凝集したコロイド。

表 55 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性	雄				雌			
	0	50	250	1,500	0	50	250	1,500
投与群 (ppm)	0	50	250	1,500	0	50	250	1,500
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫	0	2	2	4	0	2	2	8*
肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0

*：p<0.01 (Poly-K 検定)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (最終と殺群：一群雌雄各 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 56 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	70	710
	雌	8.6	89	871

各投与群で認められた毒性所見は表 57 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、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：70 mg/kg 体重/日、雌：89 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 1、47)

表 57 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、衰弱、運動量の低下^{a)}及び円背^{a)} ・死亡動物数 (死亡例+切迫と殺例) の増加 ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・腎絶対及び比重量減少 ・尿路上皮の表層内空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・子宮絶対及び比重量増加 ・肝細胞大空胞化 (門脈周囲) 減少^{a)}
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{a)}：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

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 30 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 58 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 58 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	6.8	35.0	172
		雌	8.3	40.2	201
	F ₁ 世代	雄	6.3	32.4	159
		雌	7.4	38.6	187

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

本試験において、親動物では F₁ 世代 500 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 6.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 6.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 7.4 mg/kg 体重/日)、児動物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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,500 ppm (P 雄 : 172 mg/kg 体重/日、P 雌 : 201 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 159 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 187 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、繁殖能に対する影響は、雄ではいずれの投与群においても影響は認められず、雌では F₁ 世代 2,500 ppm 投与群で妊娠期間延長が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (P 雄 : 172 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 159 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌 : 40.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 38.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、48)

表 59 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	2,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝細胞肥大 (小葉中心性/中間帯) 		<ul style="list-style-type: none"> 妊娠期間延長 肝比重量増加 肝細胞肥大 (小葉中心性/中間帯) 	
	500 ppm 以上			500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺コロイド変化^{a)}及びろ胞細胞肥大
	100 ppm				毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 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	

^{a)} : 淡明化、斑点状、顆粒状又は凝集したコロイド。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、20、100 及び 600 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、600 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量増加が認められ、100 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で小葉中心性肝細胞

肥大が認められ、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、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 600 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 1、49)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、15、30 及び 75 mg/kg 体重/日⁴、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 75 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 1、50)

1.3. 遺伝毒性試験

トリアファモン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 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 60 に示されているとおり、全て陰性であったことから、トリアファモンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、51、52、53、54、55)

表 60 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法及びプレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) (<i>Hprt</i>)	25~800 µg/mL (+/-S9) (5 時間処理) ^{a)}	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	①125~600 µg/mL (-S9) ②125~700 µg/mL (+S9) (4 時間処理、総培養時間 : 18 時間) ^{a)} ③600 µg/mL (-S9) ④700 µg/mL (+S9)	陰性

⁴ 予備試験において、75 mg/kg 体重/日で母動物に糞便減少及び妊娠 6~29 日に体重増加抑制が認められたため、これを根拠として本試験の最高用量が 75 mg/kg 体重/日と設定された。

			(4時間処理、総培養時間：30時間) a) ⑤50～300 µg/mL (-S9) (18時間処理、総培養時間：18時間)	
<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット肝細胞 (一群雌雄各 4 匹)	1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回 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)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 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

a) : 600 µg/mL 以上 (+/-S9) で検体の沈殿が認められた。

代謝物 M1 (動物、植物及び土壌由来) 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細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに代謝物 M8 (動物及び土壌由来) 及び代謝物 M10 (土壌由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 61 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、56、57、58、59、60)

表 61 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M1、M8 及び M10)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 µg/プレート (+/-S9) a) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子 突然変異 試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞 (V79) (<i>Hprt</i>)	①131～4,200 µg/mL (+/-S9) b) (4 時間処理) ②131～4,200 µg/mL (+S9) c) (4 時間処理) 65.6～525 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞 (V79)	①1,250～3,500 µg/mL (-S9) ②438～1,750 µg/mL (+S9) d) (4 時間処理、総培養時間：18 時間) ③54.7～219 µg/mL (-S9) (18 時間処理、総培養時間：18 時間) ④600～800 µg/mL (+S9) e) (4 時間処理、総培養時間：18 時間)	陰性
M8	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	①3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a) : TA102 株 (+S9) は 3~5,000 µg/プレート

b) : 525 µg/mL 以上 (-S9) 及び 2,100 µg/mL 以上 (+S9) で検体の沈殿が認められた。

c) : 2,100 µg/mL 以上で検体の沈殿が認められた。

d) : 875 µg/mL 以上で検体の沈殿が認められた。

e) : 800 µg/mL で検体の沈殿が認められた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリアファモン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したトリアファモンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は少なくとも低用量で 76.9%、高用量で 79.4%であった。C_{max} 及び AUC は雌に比べ雄で高かった。投与放射能の大部分は尿中に排泄され、主要代謝物として M5、M6 及び M8 が認められた。

¹⁴C で標識したトリアファモンの泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた畜産動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは乳汁及び可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）で代謝物 M1、M3、M6、M7、M8 及び M11 が 10%TRR を超えて認められた。産卵鶏では、可食部（肝臓、筋肉及び脂肪）で代謝物 M1、M6、M7 及び M8 が、卵で代謝物 M1 及び M6 が 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識したトリアファモンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、茎葉、わら及びもみがらに比べ玄米での残留放射能は僅かであった。茎葉及びわらでは M1 及び M2 が主要代謝物として認められ、玄米中では代謝物 M1（18.5～58.3%TRR）及び M20（28.5～64.6%TRR）が認められた。

国内におけるトリアファモン並びに代謝物 M1 及び M2 を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験の結果、トリアファモンは玄米、稲わら及び粳米のいずれにおいても定量限界未満であった。代謝物 M1 の最大残留値は粳米の 0.02 mg/kg であり、ほかは全て定量限界未満であった。海外におけるトリアファモン並びに代謝物 M1、M2 及び M20 を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験の結果、トリアファモン並びに代謝物 M1、M2 及び M20 は、玄米及び稲わらのいずれにおいても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、トリアファモン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大、コロイド変化等：ラット）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、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 2 世代繁殖試験において、妊娠期間延長が認められた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M1、M2 及び M20 が認められたが、M1 はラットにおいても検出される代謝物であること、M2 及び M20 は作物残留試験において定量限界未満であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をトリアファモン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 62 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期で実施されたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.96 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トリアファモンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.96 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 62 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、500、7,000、 12,000 ppm 雄：0、35.7、500、 852 雌：0、38.3、551、 945	雄：35.7 雌：38.3	雄：500 雌：551	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、250、1,100、 5,000 ppm 雄：0、16.4、69.0、 323 雌：0、20.0、88.5、 395	雄：16.4 雌：20.0	雄：69.0 雌：88.5	雄：甲状腺び慢性ろ 胞細胞肥大及びコ ロイド変化 雌：小葉中心性肝細 胞肥大等
	2 年間慢性 毒性/発が ん性併合 試験	0、50、250、1,500 ppm 雄：0、1.96、9.86、 60.4 雌：0、2.81、14.2、 84.2	雄：1.96 雌：2.81	雄：9.86 雌：14.2	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等 (雌雄で肝細胞腺 腫)
	2 世代 繁殖試験	0、100、500、2,500 ppm P 雄：0、6.8、35.0、 172 P 雌：0、8.3、40.2、 201 F ₁ 雄：0、6.3、32.4、 159 F ₁ 雌：0、7.4、38.6、 187	親動物 P 雄：6.8 P 雌：8.3 F ₁ 雄：6.3 F ₁ 雌：7.4 児動物 P 雄：172 P 雌：201 F ₁ 雄：159 F ₁ 雌：187 繁殖能 P 雄：172 P 雌：40.2 F ₁ 雄：159 F ₁ 雌：38.6	親動物 P 雄：35.0 P 雌：40.2 F ₁ 雄：32.4 F ₁ 雌：38.6 児動物 P 雄：- P 雌：- F ₁ 雄：- F ₁ 雌：- 繁殖能 P 雄：- P 雌：201 F ₁ 雄：- F ₁ 雌：187	親動物 雌雄：甲状腺ろ胞細 胞肥大等 児動物 雌雄：毒性所見なし 繁殖能 雌：妊娠期間延長
			発生毒性 試験	0、20、100、600	母動物：20 胎 児：600
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、6.9、70、710	雄：70 雌：89	雄：710 雌：871	雌雄：体重増加抑制 等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
		雌：0、8.6、89、871			(発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、30、75	母動物 及び胎児：75	母動物 及び胎児：-	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、800、2,400、 7,200 ppm ----- 雄：0、27.2、74.6、 155 雌：0、30.3、81.0、 123	雄：- 雌：-	雄：27.2 雌：30.3	雌雄：び慢性肝細胞 肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、300、800 ppm ----- 雄：0、2.8、8.8、 21.9 雌：0、3.0、9.7、 24.3	雄：2.8 雌：3.0	雄：8.8 雌：9.7	雌雄：Alb減少等

¹⁾ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：設定できず

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	ジヒドロ体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M2	ジヒドロ-グルコース抱合体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(β-D-グルコピラノシルオキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M3	ジヒドロ-グルクロン酸抱合体	(2'-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル)(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)メチル=β-D-グルクロン酸
M4	ジヒドロ-硫酸抱合体	(2'-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル)(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)メチル=水素=スルファート
M5	N脱メチル体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-1,1,6'-トリフルオロメタンスルホンアニリド
M6	ジヒドロ-N脱メチル体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロメタンスルホンアニリド
M7	O脱メチル体	2'-[(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M8	ジヒドロ-O脱メチル体	2'-[(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M9	ジ-O脱メチル体	2'-[(4,6-ジヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M10	ジヒドロ-ジ-O脱メチル体	2'-[(4,6-ジヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M11	ジヒドロ-N,O脱メチル体	2'-[(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロメタンスルホンアニリド
M12	N脱メチル-ヒドロキシ体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)カルボニル]-1,1,6'-トリフルオロ-4'-ヒドロキシメタンスルホンアニリド
M13	ジヒドロ-N脱メチル-ヒドロキシ体	2'-[(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-1,1,6'-トリフルオロ-4'-ヒドロキシメタンスルホンアニリド
M14	オキサゾリジン-ジオン体	2'-(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド
M15	オキソエタンイミドイル体	メチル={2-(2-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル)-2-オキソエタンイミドイル}カルバモイル}カルバマート
M16	オキソアセトアミド体	N-カルバモイル-2-(2-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル)-2-オキソアセトアミド
M17	N-トリアジン-O脱メチル-ベンズアルデヒド体	2-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(4H)-イル]ベンズアルデヒド
M18	N-トリアジン-O脱メチル-安息香酸体	2-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロ-6-[2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(4H)-イル]安息香酸
M19	安息香酸体	2-{[(ジフルオロメチル)スルホニル](メチル)アミノ}-3-フルオロ安息香酸
M20	シアヌル酸	1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオール
M21	N-トリアジン-O脱メチル体	3'-[2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(4H)-イル]-1,1,6'-トリフルオロ-Nメチルメタンスルホンアニリド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン <i>O</i> -ベンジラーゼ
C _{max}	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (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 (トリアフェモン換算値 : mg/kg)					
					公的分析機関					
					トリアフェモン		M1		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成24年 度	1	50	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 平成24年 度	1	50	1	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			103	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
	1		2	45	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
			103#	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
水稲 (粳米) 平成24年 度	1	50	1	45	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		2	45	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
1	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

: トリアフェモンの測定値のみ 90 日 (PHI)。

注) ・使用製剤 : 0.5%粒剤を湛水散布した。

・代謝物 M1 からトリアフェモンへの換算係数 : 1.0、代謝物 M2 からトリアフェモンへの換算係数 : 0.71。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値（トリアフェモン換算値：mg/kg）				
					トリアフェ モン	M1	M2	M20	合計 残留量
水稲 (玄米) 2013年	1	51	1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		102	1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 2013年	1	51	1	132	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		102	1	132	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注) ・使用製剤：0.17%粒剤を湛水散布した。

・代謝物 M1 からトリアフェモンへの換算係数：1.0、代謝物 M2 からトリアフェモンへの換算係数：0.71、
代謝物 M20 からトリアフェモンへの換算係数：3.15。

<参照>

- 1 農薬抄録 トリアファモン (除草剤) (平成 26 年 8 月 24 日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 2 トリアファモン IT 申請資料 (作物残留試験成績) (平成 26 年 8 月 29 日) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 3 食品健康影響評価について (平成 26 年 10 月 20 日付け厚生労働省発食安 1020 第 5 号)
- 4 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196 – Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in the Rat、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 5 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196 – Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in the Rat、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 6 Quantitative whole body autoradiography of [phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196 in male and female rats: distribution of total radioactivity and elimination from blood, organs and tissues after single oral administration including determination of radioactivity in the excreta and exhaled ¹⁴CO₂、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 7 Quantitative whole body autoradiography of [triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196 in male and female rats: distribution of total radioactivity and elimination from blood, organs and tissues after single oral administration including determination of radioactivity in the excreta and exhaled ¹⁴CO₂、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 8 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Metabolism in the Lactating goat、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 9 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196 – Metabolism in the Lactating goat、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 10 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196 – Metabolism in the laying hen、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 11 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196 – Metabolism in the laying hen、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013 年、未公表
- 12 Metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196 in paddy rice、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 13 Metabolism of [triazine -UL-¹⁴C]AE 1887196 in paddy rice、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 14 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Paddy Soil Metabolism、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 15 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196: Paddy Soil Metabolism、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012 年、未公表
- 16 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Aerobic Degradation / Metabolism in Four

- European Soils、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
- 17 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196: Aerobic Degradation / Metabolism in Four European Soils、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 18 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Adsorption on Two Japanese Soils、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 19 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Adsorption/Desorption on Four European Soils、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 20 [Phenyl-UL-¹⁴C]BCS-AA10030 (AE 1887196-dihydro): Adsorption on Four Soils、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 21 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Hydrolytic Degradation、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 22 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196: Hydrolytic Degradation、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 23 [Phenyl-UL-¹⁴C]AE 1887196: Phototransformation in Water、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 24 [Triazine-UL-¹⁴C]AE 1887196: Phototransformation in Water、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2012年、未公表
 - 25 [Phenyl-UL-¹⁴C] AE 1887196: Phototransformation in Natural Water、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013年、未公表
 - 26 [Triazine-UL-¹⁴C] AE 1887196: Phototransformation in Natural Water、Bayer CropScience AG (ドイツ)、2013年、未公表
 - 27 Hydrolytic Degradation of BCS-AA10030 (AE 1887196-dihydro)、Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH (ドイツ)、2012年、未公表
 - 28 AE 1887196-dihydro: Aqueous Photolysis、Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
 - 29 稲における残留試験ートリアファモン、Croen Research Incorporated (韓国)、2013年、未公表
 - 30 トリアファモン原体の生体機能への影響に関する試験、バイエルクロップサイエンス株式会社、2012年、未公表
 - 31 Acute toxicity in the rat after oral administration、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)、2010年、未公表
 - 32 Acute toxicity in the mouse after oral administration、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)、2010年、未公表
 - 33 Acute toxicity in the rat after dermal application、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)、2010年、未公表
 - 34 Acute Inhalation Toxicity in Rats、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)、2010年、未公表
 - 35 Acute Oral Toxicity Study with BCS-AA10030 in Rat、CiToxLAB Hungary Ltd

- (ハンガリー) 、2012年、未公表
- 36 Acute Oral Toxicity Study With BCS-CS55271 in Rat、CiToxLAB Hungary Ltd
(ハンガリー) 、2012年、未公表
- 37 Acute Oral Toxicity Study With BCS-CR79344 in Rat、CiToxLAB Hungary Ltd
(ハンガリー) 、2012年、未公表
- 38 Acute Skin Irritation/Corrosion on Rabbits、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)
)、2010年、未公表
- 39 Acute Eye Irritation on Rabbits、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ) 、2010
年、未公表
- 40 AE 1887196: Evaluation of potential skin sensitization in the local lymph
node assay in the mouse、Bayer CropScience (フランス) 、2010年、未公表
- 41 Exploratory 28-day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration、
Bayer CropScience (フランス) 、2009年、未公表
- 42 28-day Hepatotoxicity Study in the mouse by Dietary Administration、Bayer
CropScience (フランス) 、2010年、未公表
- 43 AE 1887196: 90-day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration、
Bayer CropScience (フランス) 、2010年、未公表
- 44 AE 1887196: 90-day Toxicity Study in the Dog by Dietary Administration、
Bayer CropScience (フランス) 、2012年、未公表
- 45 AE 1887196: Chronic Toxicity Study in the Dog by Dietary Administration、
Bayer CropScience (フランス) 、2012年、未公表
- 46 AE 1887196: Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in the Wistar Rat by
Dietary Administration、Bayer CropScience (フランス) 、2013年、未公表
- 47 AE 1887196: Carcinogenicity Study in the C57BL/6J mouse by Dietary
Administration、Bayer CropScience (フランス) 、2012年、未公表
- 48 AE 1887196: A Two-Generation Reproductive Toxicity Study in the Wistar
Rat、Xenometrics, LLC (米国) 、2012年、未公表
- 49 AE 1887196: Developmental Toxicity Study in the Rat by Gavage、Bayer
CropScience (フランス) 、2012年、未公表
- 50 AE 1887196: Developmental Toxicity Study in the Rabbit by Gavage、Bayer
CropScience (フランス) 、2012年、未公表
- 51 AE 1887196: Salmonella/Microsome Test: Plate Incorporation and
Preincubation Method、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ) 、2010年、未公
表
- 52 AE 1887196: V79/HPRT-Test In Vitro For the Detection of Induced Forward
Mutations、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ) 、2010年、未公表
- 53 AE 1887196: In Vitro Chromosome Aberration Test With Chinese Hamster
V79 Cells、Bayer Schering Pharma AG (ドイツ) 、2010年、未公表

- 54 AE 1887196: Micronucleus-Test Using Male and Female Mice, Bayer Schering Pharma AG (ドイツ)、2010年、未公表
- 55 In Vivo Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes With AE 1887196, Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 56 Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay With BCS-AA10030, Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表
- 57 BCS- AA10030: Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells In Vitro (V79/HPRT), Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2013年、未公表
- 58 In Vitro Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 Cells With BCS- AA10030, Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表
- 59 Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay With BCS-CS55271, Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表
- 60 Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay With BCS-CR79344, Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表