

(案)

## 農薬評価書

# トルピラレート

2019年10月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 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.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	17
(3) 光学異性体存在比分析（ラット）.....	19
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) とうもろこし.....	20
(2) とうもろこしにおける光学異性体存在比分析.....	21
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	23
(3) 好氣的土壌中分解物 Ph-A の同定.....	26
(4) 土壌表面光分解試験.....	26
(5) 土壌吸脱着試験.....	27
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	28
(3) 水中光分解試験における主要分解物の同定.....	28
5. 土壌残留試験.....	29
6. 作物等残留試験.....	29
(1) 作物残留試験.....	29
(2) 推定摂取量.....	29

7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験	30
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	32
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	33
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	34
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	36
(2) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	35
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	37
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	38
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	39
(2) 発生毒性試験 (ラット)	41
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	42
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料>	42
13. 遺伝毒性試験	42
14. その他の試験	44
(1) 発生毒性試験における外表奇形の遺伝的解析 (ラット)	44
(2) チロシン血症における発生毒性試験 (ラット)	45
(3) 高チロシン血症の児動物への影響試験 (ラット)	46
(4) 肝臓及び甲状腺に対する影響のメカニズム検討 (ラット)	47
(5) 長期経口投与による角膜及び小脳分子層への影響試験 (ラット及びマウス)	48
(6) 単回投与による血漿及び眼房水中チロシン濃度測定試験 (ラット)	50
(7) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験 (マウス)	50
(8) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験 (ラット)	51
(9) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験 (ウサギ)	51
(10) 4-HPPDase 阻害下肝細胞のチロシン代謝試験 (ラット及びヒト肝細胞)	52
(11) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	53
III. 食品健康影響評価	54
・別紙1: 代謝物/分解物略称	60

・別紙 2 : 検査値等略称 .....	61
・別紙 3 : 作物残留試験成績 .....	63
・参照 .....	65

## <審議の経緯>

2016年 11月 14日 初回農薬登録（飼料用とうもろこし）  
2018年 9月 14日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：とうもろこし）  
2019年 5月 22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（厚生労働省発生食 0522 第8号）  
2019年 5月 23日 関係書類の接受（参照 1～58）  
2019年 5月 28日 第743回食品安全委員会（要請事項説明）  
2019年 8月 1日 第84回農薬専門調査会評価第三部会  
2019年 9月 5日 第175回農薬専門調査会幹事会  
2019年 10月 1日 第759回食品安全委員会（報告）

## <食品安全委員会委員名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋（委員長）  
山本茂貴（委員長代理）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

## <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

### ・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

### ・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子

義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

**<第175回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

三枝 順三                      林 真

## 要約

除草剤「トルピラレート」(CAS No. 1101132-67-5)について、各種資料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)、植物体内運命(とうもろこし)、作物残留、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(イヌ及びラット)、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、免疫毒性(マウス)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トルピラレート投与による影響は主に眼球(角膜炎等)、神経(小脳分子層空胞化:ラット)、腎臓(尿細管好塩基性化等)、肝臓(肝細胞肥大等)及び胆嚢(結石:マウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトルピラレート(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年間発がん性試験の0.765 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0.0076 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、トルピラレート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の無毒性量である10 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0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(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：トルピラレート

英名：tolpyralate

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(RS)-1-{1-エチル-4-[4-メシル-3-(2-メトキシエトキシ)-*o*-トルオイル]-1*H*-ピラゾール-5-イルオキシ}エチル=メチル=カルボナート

英名：(RS)-1-{1-ethyl-4-[4-mesyll-3-(2-methoxyethoxy)-*o*-toluoyl]-1*H*-pyrazol-5-yloxy}ethyl methyl carbonate

#### CAS (No. 1101132-67-5)

和名：1-[[1-エチル-4-[3-(2-メトキシエトキシ)-2-メチル-4(メチルスルホニル)ベンゾイル]-1*H*-ピラゾール-5-イル]オキシ]エチル=メチル=カルボナート

英名：1-[[1-ethyl-4-[3-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy]ethyl methyl carbonate

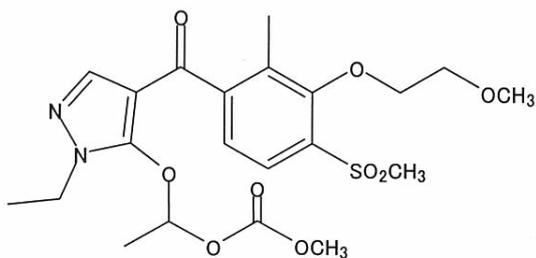
### 4. 分子式

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S

### 5. 分子量

484.52

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

トルピラレートは、石原産業株式会社により開発されたピラゾール構造を有する

除草剤であり、その作用は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) 阻害によりカロチノイド生合成に関わるプラストキノンの生合成阻害であると考えられている。雑草への茎葉処理により速やかに生長点へ移行し、展開葉を枯死に至らせる。本有効成分はとうもろこしの 4-HPPDase に対する親和性が雑草に比べ低く、高い選択性を示す。

国内では、2016 年に飼料用とうもろこしを適用作物として初回農薬登録された。海外では、米国及びカナダで登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：とうもろこし）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、トルピラレートのベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレート」という。）及びピラゾール環の4位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレート」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）からトルピラレートの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレート又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレートを 3 mg/kg 体重（以下 [1.] 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、血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度は、いずれの標識体においても低用量投与群では投与 0.3~0.6 時間後に、高用量投与群では投与 1.3~2.0 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した。高用量投与群において、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレートに比べて [phe- $^{14}\text{C}$ ]トルピラレートで  $C_{\text{max}}$  及び AUC の値が高かった。

全血中放射能濃度は、いずれの投与群も血漿中薬物動態パラメータと同様の推移を示した。血漿中放射能濃度は血中放射能濃度より高く、赤血球への取込みは示唆されなかった。（参照 2、3）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与量		3 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
		[phe- $^{14}\text{C}$ ] トルピラレート		[pyr- $^{14}\text{C}$ ] トルピラレート		[phe- $^{14}\text{C}$ ] トルピラレート		[pyr- $^{14}\text{C}$ ] トルピラレート	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{1/2}$ (hr)	14.1	20.0	16.5	13.4	12.4	13.6	13.9	14.1
	$T_{\text{max}}$ (hr)	0.5	0.6	0.3	0.6	2.0	1.3	2.0	1.5
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.20	1.09	1.45	1.66	61.8	53.6	30.9	24.0
	$\text{AUC}_{0-t^*}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	3.40	4.73	3.78	4.46	293	377	212	249
全血	$T_{1/2}$ (hr)	9.09	11.2	15.6	13.9	13.0	21.7	10.5	19.3
	$T_{\text{max}}$ (hr)	0.5	0.6	0.3	0.6	2.0	1.3	1.8	1.5
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.747	0.699	0.873	1.03	33.9	32.7	17.6	13.9
	$\text{AUC}_{0-t^*}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	2.08	3.09	2.42	2.73	195	250	122	169

\* t は、血漿中で放射能検出があった最終時点を指す。

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における尿、胆汁、ケージ洗浄液、カーカス<sup>1</sup>及び組織中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート単回投与群で 78.9%~84.3%、[pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレート単回投与群で 74.7%~78.2%と算出された。

## ② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

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。

残留放射能濃度はいずれの投与群においても T<sub>max</sub> 付近において肝臓及び腎臓で血漿中濃度より高く認められ、投与 96 時間後にはその他の臓器及び組織で残留放射能は顕著に低下した。（参照 2、3）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 96 時間後
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	腎臓(8.11)、肝臓(6.12)、血漿(1.67)、全血(1.02)、精巣上体(0.662)、肺(0.530)、甲状腺(0.454)、心臓(0.450)、下垂体(0.424)、副腎(0.398)、脂肪(0.302)、顎下唾液腺(0.300)、被毛及び皮膚(0.289)、骨髄(0.250)、膵臓(0.242)、胸腺(0.164)、脾臓(0.162)、赤血球(0.137)	肝臓(2.64)、腎臓(0.57)、脾臓(0.007)、膵臓(0.007)、心臓(0.006)、副腎(0.006)、肺(0.004)、精巣上体(0.002)、筋肉(0.002)、脂肪(0.002)、精巣(0.001)、血漿(0.001)、
		雌	腎臓(7.48)、肝臓(4.82)、血漿(1.86)、甲状腺(1.40)、全血(1.11)、子宮(0.966)、肺(0.964)、卵巣(0.602)、心臓(0.529)、下垂体(0.524)、膵臓(0.469)、副腎(0.434)、被毛及び皮膚(0.352)、顎下唾液腺(0.319)、骨髄(0.293)、胸腺(0.220)、脾臓(0.213)、赤血球(0.188)	肝臓(3.37)、腎臓(1.12)、脾臓(0.008)、心臓(0.008)、肺(0.005)、副腎(0.004)、筋肉(0.004)、子宮(0.003)、血漿(0.003)、卵巣(0.002)、膵臓(0.002)、被毛及び皮膚(0.001)、脂肪(0.001)、全血(0.001)

<sup>1</sup> 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。）。

	200 mg/kg 体重	雄	腎臓(77.0)、肝臓(31.7)、血漿(16.9)、全血(9.84)、膵臓(7.61)、脂肪(5.25)、肺(4.87)、副腎(4.14)、心臓(4.08)、精巣上体(4.00)、下垂体(3.72)、甲状腺(3.40)、精巣(3.22)、被毛及び皮膚(3.16)、脾臓(2.25)、骨髄(2.09)、顎下唾液腺(2.07)、筋肉(1.48)、眼球(1.40)、胸腺(1.39)、赤血球(0.635)	肝臓(4.19)、腎臓(1.06)、脾臓(0.442)、心臓(0.328)、肺(0.303)、筋肉(0.146)、被毛及び皮膚(0.142)、精巣(0.116)、膵臓(0.057)
		雌	腎臓(48.0)、肝臓(25.8)、血漿(17.3)、子宮(14.5)、全血(9.72)、肺(5.83)、甲状腺(5.23)、卵巣(4.89)、膵臓(4.81)、副腎(4.17)、心臓(3.96)、被毛及び皮膚(3.92)、下垂体(3.40)、脂肪(2.64)、骨髄(2.54)、脾臓(2.26)、胸腺(1.85)、顎下唾液腺(1.78)、眼球(1.34)、筋肉(1.28)、骨(0.612)、赤血球(0.567)	肝臓(4.77)、腎臓(2.09)、脾臓(0.498)、心臓(0.338)、肺(0.322)、被毛及び皮膚(0.146)、筋肉(0.144)、血漿(0.096)、膵臓(0.084)、子宮(0.059)、全血(0.039)
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.48)、腎臓(4.80)、血漿(0.910)、全血(0.548)、甲状腺(0.426)、肺(0.379)、心臓(0.260)、脂肪(0.222)、下垂体(0.222)、膵臓(0.204)、副腎(0.180)、顎下唾液腺(0.160)、被毛及び皮膚(0.140)、精巣上体(0.123)、骨髄(0.113)、赤血球(0.111)	肝臓(2.65)、腎臓(0.385)、心臓(0.007)、肺(0.007)、脾臓(0.007)、筋肉(0.003)、被毛及び皮膚(0.003)、副腎(0.002)、精巣上体(0.002)、精巣(0.002)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(6.96)、肝臓(5.21)、血漿(1.40)、子宮(1.31)、全血(0.859)、肺(0.609)、脂肪(0.581)、卵巣(0.477)、甲状腺(0.409)、被毛及び皮膚(0.359)、心臓(0.357)、膵臓(0.355)、下垂体(0.305)、副腎(0.276)、顎下唾液腺(0.252)、胸腺(0.193)、脾臓(0.180)、骨髄(0.165)、赤血球(0.118)	肝臓(3.33)、腎臓(1.14)、脾臓(0.01)、肺(0.007)、心臓(0.006)、被毛及び皮膚(0.006)、筋肉(0.005)、副腎(0.004)、膵臓(0.003)、血漿(0.003)
	200 mg/kg 体重	雄	腎臓(41.1)、肝臓(25.0)、血漿(14.5)、全血(8.38)、甲状腺(7.62)、膵臓(5.22)、肺(4.58)、精巣上体(4.38)、脂肪(4.23)、副腎(3.86)、心臓(3.34)、下垂体(3.32)、被毛及び皮膚(3.27)、脾臓(2.65)、骨髄(2.61)、精巣(2.47)、顎下唾液腺(2.23)、胸腺(1.48)、筋肉(1.18)、眼球(1.08)、骨(0.557)、赤血球(0.553)	肝臓(3.78)、腎臓(0.970)、脾臓(0.453)、心臓(0.416)、肺(0.338)、被毛及び皮膚(0.166)、血漿(0.054)

		雌	腎臓(48.1)、肝臓(30.6)、子宮(24.1)、血漿(18.3)、膵臓(11.5)、卵巣(11.5)、甲状腺(11.1)、全血(10.4)、副腎(9.88)、脂肪(8.87)、肺(6.88)、被毛及び皮膚(6.61)、下垂体(6.32)、心臓(4.37)、顎下唾液腺(4.19)、脾臓(3.88)、骨髄(3.53)、胸腺(2.39)、筋肉(1.74)、眼球(1.7)、骨(0.624)、脳(0.545)、赤血球(0.539)	肝臓(4.62)、腎臓(1.52)、脾臓(0.491)、肺(0.367)、心臓(0.317)、被毛及び皮膚(0.145)、血漿(0.124)
--	--	---	---	--

a : 低用量投与群では雌雄とも 0.5 時間後、高用量投与群では 2 時間後

### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④a. 及び b.] で得られた投与 24 時間後の尿、投与 48 時間後の糞及び胆汁並びに分布試験 [1. (1)②] で得られた投与 96 時間後の血漿、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、肝臓、腎臓及び血漿中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中において、未変化のトルピラレートは糞中のみで認められ、低用量投与群では 2.31%**TAR** 以下、高用量投与群では 11.3%**TAR**~31.9%**TAR** であった。主要代謝物は、尿では **B** 及び **C** であり、両代謝物が尿中放射能の 98%**TRR** 以上を占め、糞では **B** 及び **C**、胆汁では **B**、**C** 及び **E** であった。

肝臓、腎臓及び血漿において、主要な代謝物は **B** 及び **C** であった。血漿中では **B** が **C** より高い濃度で検出され、肝臓及び腎臓において低用量では両代謝物の濃度は同程度であったが、高用量では **C** でより高かった。

ラットにおけるトルピラレートの主要代謝経路は、ピラゾール環側鎖の脱離による代謝物 **B** の生成、その後のフェニル環側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 **C** の生成又はピラゾール環の *N*-脱エチル化による代謝物 **D** の生成、さらに代謝物 **C** のグルクロン酸抱合による **E** の生成と考えられた。(参照 2、3)

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	トルピラレート	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(38.9)、B(11.8)
			糞	2.31	C(27.6)、B(7.40)
		雌	尿	ND	C(31.1)、B(24.0)
			糞	0.48	C(14.4)、B(14.1)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(28.8)、B(19.2)
			糞	14.7	C(23.4)、B(5.91)
雌	尿	ND	B(28.6)、C(24.2)		
	糞	11.3	C(13.6)、B(8.20)		
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(40.4)、B(9.51)
			糞	ND	C(32.9)、B(4.65)
		雌	尿	ND	C(31.2)、B(21.8)
			糞	ND	C(16.8)、B(5.62)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(28.4)、B(9.46)
			糞	31.9	C(14.6)、B(5.38)
雌	尿	ND	C(26.1)、B(21.5)		
	糞	29.4	C(11.4)、B(5.69)		
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	胆汁	ND	C(15.8)、E(1.30)、B(0.67)
			尿	ND	C(42.0)、B(5.22)
			糞	ND	B(15.7)、C(4.21)
		雌	胆汁	ND	C(5.10)、B(0.68)、E(0.13)
			尿	ND	C(43.2)、B(17.3)
			糞	ND	B(11.1)、C(3.49)
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	胆汁	ND	C(10.4)、E(0.89)、B(0.54)
			尿	ND	C(41.6)、B(4.41)
			糞	0.85	B(20.3)、C(4.42)
		雌	胆汁	ND	C(4.05)、B(0.52)、E(0.23)
			尿	ND	C(43.2)、B(16.1)
			糞	0.46	B(14.7)、C(4.10)

ND : 検出されず

表 4 肝臓, 腎臓及び血漿中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	肝臓	C(4.69)、B(3.41)
			腎臓	C(1.44)、B(0.55)
			血漿 <sup>a</sup>	B(1.21)、C(0.40)
		雌	肝臓	B(3.41)、C(2.27)
			腎臓	B(1.05)、C(0.56)
			血漿 <sup>a</sup>	B(1.59)、C(0.17)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓	C(0.43)、B(0.18)
			腎臓	C(0.19)、B(0.07)
			血漿 <sup>a</sup>	B(11.2)、C(4.67)
雌		肝臓	C(0.33)、B(0.20)	
		腎臓	C(0.10)、B(0.06)	
		血漿 <sup>a</sup>	B(12.6)、C(3.17)	
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	肝臓	C(4.16)、B(3.14)
			腎臓	C(0.82)、B(0.30)
			血漿 <sup>a</sup>	B(0.53)、C(0.28)
		雌	肝臓	C(2.95)、B(2.58)
			腎臓	C(0.94)、B(0.51)
			血漿 <sup>a</sup>	B(1.09)、C(0.19)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓	C(0.34)、B(0.16)
			腎臓	C(0.11)、B(0.05)
			血漿 <sup>a</sup>	B(8.30)、C(4.16)
雌		肝臓	C(0.38)、B(0.24)	
		腎臓	C(0.09)、B(0.07)	
		血漿 <sup>a</sup>	B(10.6)、C(3.36)	

<sup>a</sup> : µg/g

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は主に尿及び糞中に排泄され、投与後 96 時間の尿及び糞中に低用量投与群でそれぞれ 51.6%TAR～61.4%TAR 及び 23.6%TAR～41.9%TAR、高用量投与群でそれぞれ 38.5%TAR～58.3%TAR 及び 36.3%TAR～56.6%TAR 認められた。標識体及び性別による差は認められなかった。雌雄とも呼気中に放射能は認められなかった。（参照 2、3）

表 5 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	標識体	[phe- <sup>14</sup> C]トルピラレート				[pyr- <sup>14</sup> C]トルピラレート			
	投与量	3 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	採取時間(hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-6	36.6	33.6	28.0	30.6	38.3	30.5	16.4	21.0
	6-12	7.41	10.5	11.7	10.5	8.29	9.79	10.7	8.81
	12-24	7.72	12.0	9.17	12.4	3.88	10.0	8.11	12.7
	24-48	1.78	4.35	1.84	3.61	0.78	3.37	2.87	5.39
	48-72	0.54	0.67	0.30	0.89	0.21	1.11	0.31	0.33
	72-96	0.18	0.23	0.17	0.38	0.12	0.37	0.06	0.07
	小計	54.2	61.4	51.1	58.3	51.6	55.0	38.5	48.3
糞	0-24	29.0	18.0	37.0	28.7	32.3	18.0	43.7	31.6
	24-48	10.6	11.6	8.21	5.14	7.01	3.80	10.2	16.2
	48-72	1.61	1.31	2.67	1.87	1.03	1.34	2.25	1.12
	72-96	0.66	0.38	0.51	0.59	0.29	0.44	0.41	0.13
	小計	41.9	31.3	48.3	36.3	40.6	23.6	56.6	49.0
ケージ洗 浄液	0-24	1.28	2.33	2.54	5.86	2.08	10.1	1.30	2.33
	24-48	0.36	1.62	0.28	0.87	0.31	2.38	0.36	0.61
	48-72	0.12	0.19	0.15	0.35	0.11	0.69	0.15	0.16
	72-96	0.13	0.31	0.24	0.60	0.55	1.51	0.13	0.13
	小計	1.9	4.5	3.2	7.7	3.1	14.7	1.9	3.2
呼気	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.00	0.00	
ケージ付着物	0.02	0.06	0.02	0.08	0.03	0.01	0.14	0.22	
カーカス及び組織	3.34	3.81	0.38	0.40	3.52	4.06	0.29	0.31	
総回収	101	101	103	103	98.8	97.4	97.5	101	

ND：検出されず

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (雌雄各 4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートを低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 時間の胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は投与後 48 時間において [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレートの雄で 20.1%TAR、雌で 6.70%TAR、 [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートの雄で 13.6%TAR、雌で 5.63%TAR が、それぞれ胆汁中に排泄され、性差が認められた。(参照 2、3)

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	3 mg/kg 体重			
	[phe- <sup>14</sup> C] トルピラレート		[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラレート	
標識体	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	20.1	6.70	13.6	5.63
尿	52.5	66.7	49.8	63.6
糞	20.6	14.9	25.5	20.0
ケージ洗浄液	2.58	5.94	7.32	3.72
ケージ付着物	0.29	0.18	0.11	0.24
消化管及び内容物	0.81	1.39	0.88	0.55
カーカス及び組織	3.73	4.92	4.00	5.27
合計	101	101	101	99.0

## (2) ラット②

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に非標識体を低用量で 14 日間反復強制経口投与後に [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートを低用量で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

### ① 分布

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。

投与 96 時間後に 0.01 µg/g 以上の放射能濃度を示した組織は肝臓及び腎臓のみで、それぞれ 2.53～3.11 µg/g (2.59%TAR～2.84%TAR) 及び 0.472～0.934 µg/g (0.10%TAR～0.19%TAR) であった。

標識体や性別による差異はみられなかった。また、単回投与の組織分布試験 [1. (1)②] における低用量投与群の結果と比較して反復投与による蓄積性はみられなかった。（参照 2、4）

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 96 時間後
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	3 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.11)、腎臓(0.535)、副腎(0.006)、顎下唾液腺(0.003)、脾臓(0.003)、骨髄(0.002)、心臓(0.002)、膀胱(0.002)、被毛及び皮膚(0.002)、眼球(0.001)、肺(0.001)、筋肉(0.001)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(2.85)、腎臓(0.934)、脾臓(0.007)、膀胱(0.004)、眼球(0.003)、被毛及び皮膚(0.003)、副腎(0.001)、肺(0.001)、筋肉(0.001)、卵巣(0.001)、顎下唾液腺(0.001)、全血(0.001)
雄		肝臓(3.04)、腎臓(0.472)、脾臓(0.004)、赤血球(0.003)、肺(0.002)、被毛及び皮膚(0.002)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、膀胱(0.001)、全血(0.001)	
雌		肝臓(2.53)、腎臓(0.710)、膀胱(0.005)、脾臓(0.005)、副腎(0.003)、被毛及び皮膚(0.003)、子宮(0.002)、眼球(0.001)、心臓(0.001)、肺(0.001)、卵巣(0.001)、血漿(0.001)	
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート			

## ② 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)③] で採取した投与 24 時間までの尿、投与 48 時間までの糞、体内分布試験 [1. (2)①] で採取した投与 96 時間後の肝臓及び腎臓を試料として、代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿、糞、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 8 に示されている。

尿中においては未変化のトルピラレートは認められず、主要代謝物として B 及び C が認められた。糞中においては未変化のトルピラレートのほか、主要代謝物として B 及び C が認められた。

肝臓及び腎臓においては未変化のトルピラレートは認められず、主要代謝物は B 及び C であった。標識体及び性別による差は認められなかった。(参照 2、4)

表 8 尿、糞、肝臓及び腎臓代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	トルピラレート	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラレート	3 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(35.8)、B(6.85)、D(0.10)
			糞	7.02	C(23.6)、B(13.5)
			肝臓	ND	C(2.66)、B(0.08)
			腎臓	ND	C(0.09)、B(0.02)
		雌	尿	ND	C(33.9)、B(18.3)
			糞	4.81	B(17.2)、C(14.2)、D(0.10)
			肝臓	ND	C(2.30)、B(0.20)
			腎臓	ND	C(0.15)、B(0.03)
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラレート	3 mg/kg 体重	雄	尿	ND	C(30.0)、B(5.15)
			糞	8.57	C(28.7)、B(13.6)
			肝臓	ND	C(2.65)、B(0.08)
			腎臓	ND	C(0.09)、B(0.01)
		雌	尿	ND	C(34.7)、B(19.0)、D(0.37)
			糞	2.71	B(13.8)、C(13.3)、D(0.10)
			肝臓	ND	C(2.39)、B(0.22)
			腎臓	ND	C(0.12)、B(0.03)

ND：検出されず

### ③ 排泄

投与 96 時間後までの尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

排泄は速やかであり、投与 24 時間までに 76%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に尿及び糞中に排泄され、投与後 96 時間で尿中に 37.9%TAR～57.2%TAR、糞中に 31.4%TAR～55.4%TAR、ケージ洗浄液に 1.60%TAR～3.14%TAR 認められた。(参照 2、4)

表 9 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間 (hr)	標識体	[phe- <sup>14</sup> C]トルピラレート		[pyr- <sup>14</sup> C]トルピラレート	
	投与量	3 mg/kg 体重			
	性別	雄	雌	雄	雌
尿	0-6	29.5	38.7	24.7	38.9
	6-12	9.12	9.86	6.82	9.05
	12-24	5.66	4.61	4.30	7.02
	24-48	2.02	0.86	1.59	1.85
	48-72	0.35	0.41	0.35	0.28
	72-96	0.18	0.25	0.13	0.17
	小計	46.8	54.7	37.9	57.2
糞	0-24	37.5	35.7	46.1	21.1
	24-48	8.89	2.34	7.66	9.71
	48-72	1.07	0.27	0.76	0.41
	72-96	0.29	1.74	0.80	0.22
	小計	47.8	40.1	55.4	31.4
ケージ 洗浄液	0-24	1.46	0.85	2.20	1.52
	24-48	0.54	0.27	0.50	0.21
	48-72	0.25	0.15	0.16	0.10
	72-96	0.35	0.33	0.28	0.29
	小計	2.60	1.60	3.14	2.12
ケージ付着物		0.05	0.04	0.29	0.48
カーカス及び組織		3.13	3.25	3.35	3.44
総回収		100	99.6	100	94.7

### (3) 光学異性体存在比分析 (ラット)

排泄試験 [1. (1)④及び(2)③] で得られた投与後 24 及び 48 時間の尿、糞及び胆汁を試料として、トルピラレートの光学異性体存在比分析が実施された。参照化合物としてトルピラレートのラセミ体を用いられた。

尿及び胆汁中ではトルピラレートは検出されなかった。糞中ではトルピラレートの光学異性体比は約 1 : 1 であった。(参照 2、5)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) とうもろこし

とうもろこし（品種：ZEAMX, cv LG32.20）を播種後、[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートをそれぞれ 80 又は 117 g ai/ha の用量で 3～4 葉期の茎葉に 1 回処理し、処理 37～38 日後（第 1 収穫）に地上部全体を、57～58 日後（第 2 収穫）に茎葉及び雌穂を、112～113 日後（最終収穫）に茎葉、穂軸及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能及び代謝物分布は表 10 に示されている。

残留放射能濃度は地上部（第 1 収穫）で 0.091～0.117 mg/kg、茎葉（第 2 収穫）で 0.011～0.025 mg/kg、茎葉及び穂軸（最終収穫）で 0.027～0.031 mg/kg であった。

代謝物の分析では各試料における残留放射能の主要成分は未変化のトルピラレートであり、ほかに代謝物 B が 1.7%TRR～7.6%TRR (<0.001～0.009 mg/kg) 認められた。（参照 2、6）

表 10 とうもろこしにおける放射能分布

標識体 (処理量)	処理後の採取時期・部位	第 1 収穫 <sup>a</sup> 地上部		第 2 収穫 <sup>b</sup> 茎葉		最終収穫 <sup>c</sup> 茎葉/穂軸	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	抽出液 <sup>d</sup> (表面洗浄液を含む。) (表面洗浄液)	90.9 (45.3)	0.106 (0.053)	80.3 (13.5)	0.020 (0.003)	60.8 (6.0)	0.017 (0.002)
	トルピラレート	38.2	0.045	11.2	0.003	8.4	0.002
	B	7.6	0.009	6.3	0.002	3.7	0.001
	極性成分	4.3	0.005	12.2	0.003	15.9	0.004
	その他合計	40.8	0.047	50.6	0.012	32.8	0.010
	分析合計	90.9	0.106	80.3	0.020	60.8	0.017
	アセトン抽出液	ND	ND	1.4	<0.001	ND	ND
	抽出残渣	9.1	0.011	18.2	0.005	39.1	0.011
	合計	100	0.117	100	0.025	100	0.027
	[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	抽出液 <sup>d</sup> (表面洗浄液を含む。) (表面洗浄液)	85.0 (27.5)	0.077 (0.025)	81.7 (26.0)	0.010 (0.003)	67.8 (8.3)
トルピラレート		24.2	0.022	25.7	0.003	13.7	0.004
B		3.1	0.003	2.3	<0.001	1.7	0.001
極性成分		6.5	0.006	12.6	0.002	16.1	0.005
その他合計		51.2	0.046	41.1	0.005	36.3	0.012
分析合計		85.0	0.077	81.7	0.010	67.8	0.022
アセトン抽出液		ND	ND	ND	ND	1.2	<0.001
抽出残渣		15.1	0.014	18.3	0.002	31.0	0.010
合計		100	0.091	100	0.011	100	0.031

ND：検出されず

a: 処理 37~38 日後 b: 処理 57~58 日後 c: 処理 112~113 日後 d: アセトニトリル、アセトニトリル:水 (1:1) 及び水で抽出された。

## (2) とうもろこしにおける光学異性体存在比分析

とうもろこしの植物体内運命試験 [2. (1)] で得られた表面洗浄液及びアセトニトリル抽出液並びに標識原体溶液を試料として、とうもろこしにおける光学異性体存在比分析が実施された。

いずれの試料においてもトルピラレートの光学異性体存在比はほぼ同量 (約 1:1) であり、標識体及び画分に依存しないことが確認された。(参照 2、7)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

埴砂質埴壤土/砂壤土 (英国) に [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートを 0.067 mg/kg 乾土の用量で処理し、20±2°C の暗所条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が設けられた。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 11 に、トルピラレートの推定半減期は表 12 に示されている。

非滅菌処理区において、未変化のトルピラレートは、処理 120 日後には 0.6% TAR~0.9% TAR となった。主要分解物として、B が最大 79.0% TAR (処理 0.5 日後) 認められた。また、処理 120 日後に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 10.9% TAR~17.6% TAR 認められた。

滅菌処理区において、未変化のトルピラレートは処理 30 日後に 75.1% TAR となった。分解物 B の生成は最大 21.9% TAR (処理 30 日後) と非滅菌土壌に比べ少なく、分解物 B の生成には微生物による分解が関与すると考えられた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は認められなかった。

好氣的土壌におけるトルピラレート及び分解物 B の推定半減期は、0.09 及び 86.2 日と算出された。

好氣的土壌におけるトルピラレートの主要分解経路は、ピラゾール環側鎖の脱離による分解物 B の生成であり、土壌中の微生物により最終的に CO<sub>2</sub> に分解されるほか、抽出残渣に取り込まれると考えられた。(参照 2、8)

表 11 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	抽出放 射能	抽出画分					<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残 渣
				トルピラ レート	B	未同定 分解物 1	未同定 分解物 2	その他 <sup>a</sup>		
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	非 滅 菌	0	97.4	90.7	4.8	ND	ND	1.9	NA	ND
		0.125	92.4	45.2	46.7	ND	ND	0.6	ND	7.3
		0.25	92.2	16.9	74.8	ND	ND	0.6	ND	9.0
		0.5	84.5	8.6	74.4	ND	ND	1.4	ND	10.5
		1	85.5	7.6	75.8	1.0	0.5	0.6	ND	13.6
		7	74.7	3.1	68.6	1.1	1.2	0.7	ND	24.1
		14	74.8	3.3	66.5	2.0	1.6	1.4	0.9	24.1
		30	61.0	1.6	52.0	2.4	3.7	1.3	3.2	34.0
		59	54.7	0.8	48.7	1.8	2.6	0.8	5.9	38.2
		90	48.4	0.4	43.7	1.3	2.3	0.8	10.0	37.0
	120	44.0	0.6	38.8	1.2	2.3	1.1	10.9	41.6	
	滅 菌	0	105.1	99.4	4.4	ND	ND	1.3	NA	ND
		7	98.6	91.1	7.0	ND	ND	0.5	ND	1.7
		14	97.5	86.7	10.2	ND	ND	0.6	ND	2.7
30		96.9	75.1	21.2	ND	ND	0.6	ND	3.9	
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	非 滅 菌	0	98.7	84.7	12.4	ND		1.6	NA	ND
		0.125	93.7	34.9	58.2	ND		0.7	ND	5.1
		0.25	93.6	19.6	73.1	ND		0.9	ND	9.6
		0.5	89.7	9.9	79.0	ND		0.8	ND	11.9
		1	86.9	7.6	77.8	0.9		0.7	ND	11.5
		7	72.2	2.6	66.7	2.0		0.9	ND	25.2
		14	71.1	1.4	67.3	2.2		0.2	1.2	23.4
		30	58.9	1.8	54.6	2.2		0.2	4.7	34.5
		59	49.8	1.5	45.7	1.8		0.7	9.5	36.4
		90	40.4	1.0	37.9	1.2		0.4	16.3	40.4
	120	39.7	0.9	36.5	1.4	0.9		17.6	36.6	
	滅 菌	0	102.5	100.5	1.4	ND		0.6	NA	ND
		7	99.4	92.4	6.4	ND		0.6	ND	1.6
		14	100.0	84.4	14.7	ND		0.9	ND	2.0
30		97.4	75.1	21.9	ND	0.4	ND	ND		

<sup>a</sup> : HPLC 上で明確でないピークの領域あるいは微小なピークの合計

NA : 試料なし ND : 検出されず / : 該当なし

表 12 土壌における推定半減期

土壌	分析対象	推定半減期(日)
砂質植壤土/砂壤土	トルピラレート	0.09
	B	86.2

(2) 好氣的土壌中運命試験②

3 種類の海外土壌 [微砂質植壤土 (米国)、植壤土① (米国) 及び植壤土② (英国)] に [phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートを 0.067 mg/kg 乾土の用量で処理し、20±2°Cの暗所条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、植壤土②については 10±2°Cでの試験区を追加した。

放射能分布及び分解物は表 13 に、推定半減期は表 14 に示されている。

トルピラレートは経時的に減少し、処理 120 日後には最大 1.1%TAR となった。主要分解物は B で最大 75.4%TAR (処理 1 日後) 認められ、ほかに分解物 F 及び G<sup>2</sup>がそれぞれ最大 10.4%TAR (処理 59 日後) 及び 15.7%TAR (処理 120 日後) 認められた。(参照 2、9)

表 13-1 微砂質植壤土における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後日数(日)	抽出放射能	抽出画分							<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残渣	
			トルピラレート	B	F	G	未同定分解物 3	未同定分解物 4	未同定分解物 5			その他
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラレート	0	99.0	97.3	ND	ND	ND				1.7	NA	3.7
	0.5	68.8	43.3	24.4	ND	ND				1.0	NA	28.4
	1	58.0	20.8	36.4	0.3	ND				0.5	NA	45.6
	7	57.8	1.4	54.0	1.5	ND				0.9	ND	43.8
	30	24.3	0.5	17.6	5.1	0.8				0.3	0.3	65.9
	59 <sup>a</sup>	24.0	ND	14.2	5.4	3.9				0.4	0.5	79.0
	120 <sup>a</sup>	22.8	0.4	8.8	4.8	6.6				2.2	0.7	79.4
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラレート	0	98.7	97.3	ND			ND	ND	ND	1.4	NA	1.5
	0.5	70.8	49.3	20.9			ND	ND	ND	0.6	NA	30.4
	1	61.7	31.2	29.8			ND	ND	ND	0.7	NA	42.8
	7	45.6	1.0	43.0			ND	ND	ND	1.6	0.2	55.0
	30	20.1	0.4	18.6			0.8	0.2	ND	0.1	2.1	67.4
	59 <sup>a</sup>	11.9	0.5	11.0			ND	0.4	ND	ND	5.3	72.0
	120 <sup>a</sup>	11.4	ND	9.5			ND	ND	0.6	1.3	9.7	75.9

NA : 算出されず ND : 検出されず / : 該当なし

<sup>a</sup> : 分解物は TLC により定量された。

<sup>2</sup> 本試験で認められた未同定分解物 Ph-A は、[3. (3)]において分解物 G と同定された。

表 13-2 埴壤土①における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後 日数 (日)	抽出放 射能	抽出画分					未同定 分解物 3	その他	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残 渣
			トルピラ レート	B	F	G					
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	99.4	96.5	ND	ND	ND		2.9	NA	1.1	
	0.5	90.6	74.6	15.5	ND	ND		0.5	NA	8.8	
	1	87.1	56.7	28.7	ND	ND		1.7	NA	14.6	
	7	77.1	1.9	70.6	1.3	0.6		2.6	ND	26.2	
	30	39.0	0.3	30.1	7.8	ND		0.8	0.2	45.2	
	59	38.5	0.2	23.8	10.4	4.0		ND	0.3	65.3	
	120 <sup>a</sup>	33.0	ND	13.3	2.0	15.7		2.0	0.5	70.3	
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	98.2	96.5	ND			ND	1.7	NA	1.3	
	0.5	92.0	76.0	14.9			ND	1.1	NA	7.7	
	1	86.2	52.0	33.4			ND	0.8	NA	16.3	
	7	68.9	2.9	64.4			ND	1.6	0.2	32.8	
	30	31.7	0.5	29.0			0.4	1.8	5.1	58.2	
	59	23.6	0.5	22.0			ND	1.1	7.0	73.6	
	120 <sup>a</sup>	20.2	0.6	15.9			ND	3.7	9.4	72.0	

NA : 算出されず ND : 検出されず / : 該当なし

<sup>a</sup> : 分解物は TLC により定量された。

表 13-3 埴壤土②における放射能分布及び分解物 (20°C) (%TAR)

標識体	処理後 日数 (日)	抽出放 射能	抽出画分					<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残 渣	
			トルピラ レート	B	F	未同定 分解物 6	未同定 分解物 4			その他
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	95.8	57.7	36.4	ND	ND		1.7	NA	4.1
	0.5	78.4	5.1	72.7	ND	ND		0.6	NA	21.8
	1	77.2	3.1	73.6	0.3	ND		0.2	NA	25.9
	7	68.6	0.9	65.4	1.2	0.4		0.7	ND	36.6
	30	57.2	0.1	50.9	4.2	0.7		1.3	0.7	62.0
	59 <sup>a</sup>	51.7	ND	41.7	6.7	ND		3.4	2.2	46.3
	120 <sup>a</sup>	32.1	ND	23.8	3.0	ND		5.3	6.5	62.3
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	95.6	54.4	38.3			ND	2.9	NA	2.9
	0.5	81.2	5.4	75.3			ND	0.6	NA	19.2
	1	79.4	3.5	75.4			ND	0.5	NA	23.2
	7	66.9	1.4	64.0			0.2	1.3	0.4	34.3
	30	53.6	1.1	49.6			0.5	2.4	3.6	49.1
	59	45.7	0.1	44.3			0.2	1.1	6.7	45.9
	120 <sup>a</sup>	28.7	1.1	24.3			ND	3.4	11.5	58.7

NA : 算出されず ND : 検出されず / : 該当なし

<sup>a</sup> : 分解物は TLC により定量された。

表 13-4 埴壤土②における放射能分布及び分解物 (10°C) (%TAR)

標識体	処理後 日数 (日)	抽出放 射能	抽出画分					<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出残 渣	
			トルピラ レート	B	F	未同定 分解物 6	未同定 分解物 4			その他
[phe- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	92.9	63.4	28.8	ND	ND		0.7	NA	6.8
	0.5	81.7	16.2	65.1	ND	ND		0.4	NA	19.1
	1	81.6	7.7	72.9	ND	ND		1.1	NA	21.2
	7	73.4	1.5	69.9	ND	ND		2.0	ND	30.0
	30	65.6	0.4	61.6	2.7	0.6		0.3	0.5	37.6
	59 <sup>a</sup>	61.8	0.7	49.3	5.8	ND		5.9	0.7	38.4
	120 <sup>a</sup>	40.9	ND	26.5	7.5	ND		6.9	3.5	57.3
[pyr- <sup>14</sup> C] トルピラ レート	0	92.4	45.6	46.1			ND	0.7	NA	6.8
	0.5	82.0	15.5	65.4			ND	1.1	NA	18.6
	1	81.6	8.7	72.2			ND	0.7	NA	20.6
	7	70.9	2.4	67.6			0.5	0.4	0.7	31.0
	30	59.8	0.7	57.2			0.8	1.1	2.5	45.2
	59	50.0	0.4	47.2			0.5	2.0	5.1	43.4
	120 <sup>a</sup>	32.9	ND	30.8			ND	2.1	8.9	59.2

NA：算出されず ND：検出されず /：該当なし  
 a：分解物はTLCにより定量された。

表 14 土壌における推定半減期

土壌	分析対象	推定半減期(日)
微砂質植壤土(20°C)	トルピラレート	<1
	B	34
埴壤土①(20°C)	トルピラレート	1.2
	B	44
	F	29
埴壤土②(20°C)	トルピラレート	<1
	B	70
埴壤土②(10°C)	トルピラレート	<1
	B	85
	F	56

### (3) 好氣的土壌中分解物 Ph-A の同定

好氣的土壌中運命試験② [3. (2)] において検出された分解物 Ph-A の同定のため、埴壤土（米国）に[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレートを 0.067 mg/kg 乾土（以下「低用量処理区」という。）又は 1.34 mg/kg 乾土（以下「高用量処理区」という。）で処理し、20±2°Cの暗所条件下で、低用量処理区は 210 日間、高用量処理区は 230 日間インキュベートした試料を用いて同定・定量試験が実施された。

分解物 Ph-A は低用量処理区では処理 210 日後までに 0.2%TAR となり、高用量処理区では処理 230 日後に 5.0%TAR となった。

高用量処理区の処理 230 日後の試料を LC/MS で分析した結果、Ph-A は分解物 G と同定された。（参照 2、10）

### (4) 土壌表面光分解試験

砂質植壤土・砂壤土（英国）に[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートを 50 g ai/ha の用量で処理し、20°Cで 15 日間キセノンアークランプ（光強度：39.1 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗対照区が設定された。

トルピラレートの推定半減期は表 15 に示されている。

トルピラレートは照射区において処理当日の 101%TAR～105%TAR から処理 15 日後の 76.4%TAR～77.1%TAR に減少した。分解物として B が最大 8.0%TAR（処理 13 日後）認められた。このほか、2 種の未同定分解物が認められたが、2.9%TAR 以下であった。暗対照区では、処理 15 日後にトルピラレートが 12.3%TAR～62.7%TAR 認められ、分解物 B が最大 74.2%TAR（処理 15 日後）認められた。（参照 2、11）

表 15 トルピラレートの推定半減期

試験区		推定半減期(日)
北緯 40 度夏季の太陽光換算	光照射区	102
	暗所対照区	7.8
東京春季太陽光換算	光照射区	201
	暗所対照区	25.9

#### (5) 土壌吸脱着試験

4 種類の海外土壌 [砂壤土 (英国)、砂土 (英国)、砂質埴壤土 (英国) 及び壤土 (英国)] 及び 1 種類の国内土壌 (シルト質壤土) を用いて、[phe-<sup>14</sup>C]トルピラレートの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K^{ads}$  は 0.456~1.80、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K^{ads}_{oc}$  は 14.9~91.2 であった。Freundlich の脱着係数  $K^{des}$  は 0.623~3.09、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K^{des}_{oc}$  は 41.3~125 であった。(参照 2、12)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C]トルピラレート又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルピラレートを 10 mg/L となるように添加し、10±0.5、25±0.5 及び 50±0.5℃の暗所条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

トルピラレートの推定半減期は表 16 に示されている。

トルピラレートは水中において加水分解され、代謝物 B が pH4 (50℃) では最大 53.9% TAR (処理 30 日後)、pH7 (50℃) では最大 88.9% TAR (処理 6 日後)、pH9 (50℃) では最大 103% TAR (処理 0.33 日後) 認められた。

各緩衝液中の推定半減期は、pH4 で 996 日 (10℃)、311 日 (25℃) 及び 25.9 日 (50℃)、pH7 で 223 日 (10℃)、31.1 日 (25℃) 及び 1.84 日 (50℃) 並びに pH9 で 2.47 日 (10℃)、8.54 時間 (25℃) 及び 0.698 時間 (50℃) と算出された。(参照 2、13)

表 16 加水分解におけるトルピラレートの推定半減期

緩衝液		推定半減期(日) <sup>a</sup>
pH4	10℃	996
	25℃	311
	50℃	25.9
pH7	10℃	223
	25℃	31.1
	50℃	1.84
pH9	10℃	2.47
	25℃	8.54 時間
	50℃	0.698 時間

<sup>a</sup> : 推定半減期は両標識体の結果を合わせて計算された。

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

滅菌自然水 [湖水 (英国)、pH6.57] 又は滅菌精製水に [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートのアセトニトリル処理溶液を 10 mg/L となるように添加し、25±2℃で 7~10 日間キセノンアークランプ (光強度 : 39.3~41.9 W/m<sup>2</sup>、波長 : 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、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、トルピラレートは自然水中で処理当日の 98.2%TAR~99.2%TAR から処理 10 日後の 19.4%TAR~23.0%TAR に、精製水中で処理当日の 98.3%TAR~99.6%TAR から処理 7 日後の 15.2%TAR~19.4%TAR に、それぞれ減少した。分解物として、自然水中で B が最大 8.8%TAR (処理 10 日後)、H<sup>3</sup> が最大 7.3%TAR (処理 7 日後) 及び I<sup>3</sup> が最大 7.1%TAR (処理 7 及び 10 日後)、精製水中で B が最大 6.6%TAR (処理 7 日後)、H が最大 13.1%TAR (処理 2 日後) 及び I が最大 11.8%TAR (処理 4 日後) 認められた。これらのほか、複数の未同定分解物が認められ、最大で 17.1%TAR であった。トルピラレートの自然水及び精製水中の推定半減期は、それぞれ 5.16 及び 2.93 日、東京の春季自然太陽光換算で 96.0 及び 17.2 日であった。(参照 2、14)

### (3) 水中光分解試験における主要分解物の同定

滅菌精製水に [phe-<sup>14</sup>C] トルピラレート又は [pyr-<sup>14</sup>C] トルピラレートのアセトニトリル処理溶液を 10 mg/L となるように添加し、25±2℃で 7 日間人工光 (光強度 : 約 40 W/m<sup>2</sup>、波長 : 290~400 nm) を照射して、水中光分解時における主要分解物の同定を実施した。

本試験において、水中光分解試験 [4. (2)] にて検出された 4 種の分解物は各 2 種の光学異性体からなる H 及び I と同定された。(参照 2、15)

<sup>3</sup> 本試験で認められた未同定分解物のうち 4 つは、[4. (3)] においてそれぞれ 2 つの光学異性体を持つ分解物 H 及び I と同定された。

## 5. 土壤残留試験

火山灰土・軽埴土（①北海道及び②茨城）及び洪積土・埴壤土（福島）を用いて、トルピラレート及び分解物 B を分析対象化合物とした土壤残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2、16）

表 17 土壤残留試験成績

試験	処理量 <sup>a</sup> (g ai/ha)	土壤	推定半減期	
			トルピラレート	トルピラレート及び分解物 B
ほ場 試験	104 (一回散布)	火山灰土・軽埴土①	5.8 日	10.3 日
		洪積土・埴壤土	0.9 日	4.2 日
		火山灰土・軽埴土②	4.5 日	13.2 日

<sup>a</sup> : フロアブル剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

とうもろこしを用いてトルピラレート及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

トルピラレート及び代謝物 B の最大残留値はいずれの試料においても定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。（参照 2、17～19）

### (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値において、いずれの試料においてもトルピラレートは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しなかった。

## 7. 一般薬理試験

トルピラレートについて、マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、20）

表 18 一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果概要
中枢 神経 系	一般状態観察 (Irwin の多次 元観察法)	ICR マウス	雌雄 各 4	0、200、 600、 2,000 (経口) <sup>a</sup>	2,000	—	影響なし
	一般状態観察 (多次元観察)	SD ラット	雌雄 各 6		2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 6		2,000	—	影響なし
呼吸・ 循環 器系	血圧、心拍数	SD ラット	雄 6		2,000	—	影響なし
	呼吸数	SD ラット	雄 6		2,000	—	影響なし
泌尿 器系	腎機能	SD ラット	雄 6		600	2,000	2,000 mg/kg 体重： 尿 pH 低下 (投与 0 ～6 時間の累積)

—：最小作用量は設定できなかった。

a：溶媒として 1%CMC-Na 水溶液を用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

トルピラレート (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 2、21～23)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経 路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌 6 匹 <sup>b</sup>	/		症状及び死亡例なし
経皮 <sup>c</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>d</sup>	SD ラット 雌雄各 3 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.01	>2.01	

- /: 実施されず  
 a: 溶媒として、1%MC 水溶液が用いられた。  
 b: 毒性等級法による評価  
 c: 24 時間閉塞貼付  
 d: 4 時間暴露(ダスト)

また、代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。  
 結果は表 20 に示されている。(参照 2、24)

表 20 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
B	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌 6 匹 <sup>b</sup>	>2,000	症状及び死亡例なし

- a: 溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。  
 b: 毒性等級法による評価

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体: 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 1%MC 水溶液) 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、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 1~8 日の累積の体重増加量の有意な減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重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 2、25)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トルピラレート (原体) について、NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼では、投与 1 時間後に結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが 24 時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。(参照 2、26)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、2,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.323	1.34	133	1,360
	雌	0.380	1.58	159	1,650

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

尿検査において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与により尿中にチロシンの代謝物である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雄で腎近位尿細管上皮硝子滴増加が、2,000 ppm 以上投与群の雌で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm (0.323 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、27)

表 22 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
20,000 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・塩素減少 ・尿沈渣の異常結晶(針状結晶) ・腎比重量増加
2,000 ppm 以上	・眼球混濁(投与 3 週以降、20,000 ppm 投与群：投与 4 週以降、一般状態観察) ・T.Chol 増加 ・尿比重増加、尿 pH 低下 ・角膜混濁及び血管新生並びに虹彩の瞳孔反射低下 <sup>a</sup> 又は消失 <sup>b</sup> (眼科学的検査) ・肝及び腎絶対 <sup>b</sup> 及び比重量 <sup>4</sup> 増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・臍単細胞性腺房細胞壊死 <sup>c</sup> ・角膜炎	・眼球混濁(投与 2 週以降、20,000 ppm 投与群：投与 2 週以降、一般状態観察) ・MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・TG 増加 ・尿 pH 低下 ・角膜混濁及び血管新生並びに虹彩の瞳孔反射低下又は消失 <sup>a</sup> (眼科学的検査) ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 <sup>b</sup> ・臍単細胞性腺房細胞壊死 <sup>a</sup> ・角膜炎
20 ppm 以上	・腎近位尿細管上皮硝子滴増加 <sup>d</sup>	20 ppm 以下
5 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、検体投与の影響と考えられた。

b：20,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

c：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

d：20 及び 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。また、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの免疫染色は実施されていない。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、2,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.17	70.8	284	1,060
	雌	7.94	81.5	331	1,180

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化は認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が、同投与群の雌で限局性肝細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：284 mg/kg 体重/日、雌：331 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、28）

表 24 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 減少</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 腎尿細管好塩基性化<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 限局性肝細胞壊死<sup>a</sup></li> <li>・ 肝細胞単細胞壊死<sup>a</sup></li> <li>・ 腎尿細管好塩基性化<sup>a</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.47	64.6	699
	雌	6.98	65.3	671

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

尿検査において、200 ppm 以上投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与により尿中にチロシンの代謝物である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で後肢及び鼻骨の骨過形成等が、同

投与群の雌で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄：64.6 mg/kg 体重/日、雌：65.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、29)

表 26 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量減少(投与 36～38 日)</li> <li>・後肢の腫脹(左：投与 28 日以降、右：投与 35～69 日)</li> <li>・体重減少(1 例、投与 4～5 週)及び摂餌量減少<sup>a</sup>(投与 4～5 週)</li> <li>・PLT、WBC、Neu 及びフィブリノーゲン増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少(1 例)</li> <li>・Mon 増加(1 例)</li> <li>・ナトリウム及び塩素減少</li> <li>・尿中塩素増加</li> <li>・後肢及び鼻骨の骨過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・右眼球混濁(投与 84 日以降、一般症状観察)</li> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> <li>・AST 及び ALP 増加</li> <li>・右眼角膜限局性混濁(眼科学的検査)</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：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) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、560 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27 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		20 ppm	560 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.31	37.7	1,040
	雌	1.63	42.6	1,230

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

560 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：1.31 mg/kg 体重/日、雌：1.63 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 2、30)

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm	・体重増加抑制（投与 0～13 週の累積）	
560 ppm 以上	・眼球混濁（一般症状観察） ・瞳孔反射減弱 ・角膜実質混濁、色素沈着（眼科学的検査） ・角膜炎 <sup>a</sup>	・眼球混濁（一般症状観察） ・瞳孔反射減弱 ・角膜実質混濁、色素沈着（眼科学的検査） ・角膜炎 <sup>a</sup>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：角膜炎は、病理組織学的に角膜に認められた炎症性細胞浸潤、血管新生、上皮空胞形成、上皮好酸性変性/壊死、びらん及び上皮過形成を総称した所見

### （5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮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毒性所見は認め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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、31）

## 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（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、2,000、10,000（雄）及び 20,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.229	0.925	97.0	482	
	雌	0.303	1.18	126		1,340

/: 実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

尿検査において、2,000 ppm 投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与により尿中にチロシンの代謝物である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄で 0.925 mg/kg 体重/日、雌で 1.18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、32）

表 30 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
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 3 週以降)</li> <li>・尿沈渣の異常結晶(針状結晶)</li> <li>・WBC 及び Neu 増加</li> <li>・Glu 低下</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腓単細胞性腺房細胞壊死</li> <li>・小脳分子層空胞化</li> </ul>
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・ALP 減少</li> <li>・Glu 低下</li> </ul>	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛</li> <li>・眼球混濁(投与 2 週以降、10,000 ppm 投与群：投与 4 週以降、一般状態観察)</li> <li>・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・尿比重増加</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・Alb 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・腎尿細管好塩基性化</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・腓単細胞性腺房細胞壊死</li> <li>・腓腺房細胞萎縮/線維化</li> <li>・小脳分子層空胞化</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛</li> <li>・触毛脱毛</li> <li>・被毛の汚れ及び湿潤</li> <li>・眼球混濁(投与 4 週以降、20,000 ppm 投与群：投与 4 週以降、一般状態観察)</li> <li>・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査)</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・Mon 増加</li> <li>・GGT 及び TG 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>b</sup></li> <li>・角膜炎</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/：実施されず

a：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

b：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) 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、1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.91	28.1	321
	雌	2.62	28.5	295

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

尿検査において、10,000 ppm 投与群の雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与により尿中にチロシンの代謝物である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

10,000 ppm 投与群の雄で眼結膜浮腫及びうっ血等が、同投与群の雌で ALT 及び ALP 増加等が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 28.1 mg/kg 体重/日、雌: 28.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、33)

表 32 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼結膜浮腫(投与 321~323 日)及びうっ血(投与 324~327 日)(一般症状観察)</li> <li>・軟便及び粘性便</li> <li>・体重増加抑制(1 例、投与 1~63 日)及び体重減少(1 例、投与 98~147 日)</li> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> <li>・Mon、PLT 及びフィブリノーゲン増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・内腸骨リンパ節過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ALT 及び ALP 増加</li> <li>・カルシウム増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.196	0.765	83.8	426
	雌	0.255	1.01	108	554

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 34 に、腫瘍性病変の発生数は表 35 に示されている。

腫瘍性病変として、2,000 ppm 以上投与群の雄で眼球角膜の扁平上皮乳頭腫及

び癌の発生頻度の増加が認められた。これらの病変はチロシン血症に起因する角膜の慢性炎症により発生したものと考えられた。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 0.765 mg/kg 体重/日、雌: 1.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、34)

表 34 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚赤色物の付着、触毛脱毛、被毛湿潤</li> <li>腎比重量増加</li> <li>骨髓造血亢進</li> <li>横紋筋線維萎縮</li> <li>甲状腺コロイド変性</li> <li>坐骨神経神経線維変性</li> <li>慢性腎症(104 週計画殺群のみ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚赤色物の付着、四肢の胼胝</li> <li>膵臓単細胞性腺房細胞壊死</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>脱毛、被毛の汚れ</li> <li>眼球混濁、のう胞<sup>a</sup>及び腫瘍<sup>a</sup>(一般状態観察)</li> <li>四肢の胼胝</li> <li>体重増加抑制(投与 6 週以降、10,000 ppm 投与群: 投与 5 週以降)</li> <li>WBC 及び Neu 増加</li> <li>脳絶対重量減少</li> <li>膵腺房細胞萎縮/線維化</li> <li>膵脂肪組織浸潤</li> <li>小脳分子層空胞化</li> <li>角膜炎</li> <li>角膜上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脱毛、触毛脱毛、被毛の汚れ及び湿潤</li> <li>眼球混濁(一般状態観察)</li> <li>体重増加抑制(投与 1~9 週、10,000 ppm 投与群: 投与 2 週以降)</li> <li>摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>膵腺房細胞萎縮/線維化</li> <li>慢性腎症</li> <li>甲状腺コロイド変性</li> <li>小脳分子層空胞化</li> <li>坐骨神経線維変性</li> <li>角膜炎</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>b</sup>: 10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 35 腫瘍性病変の発生数

性別	雄					雌					
	投与群(ppm)	0	5	20	2,000	10,000	0	5	20	2,000	10,000
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
眼球	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	3	5 <sup>↑</sup>	0	0	0	0	0

<sup>↑</sup>: p < 0.05 (Fisher 検定)

#### (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、700 及び 7,000

ppm：平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 か月発がん性試験が実施された。

表 36 18 か月発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.37	78.5	793
	雌	7.25	72.6	732

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 37 に示されている。

700 ppm 投与群の雄及び 700 ppm 以上投与群の雌において小葉中心性肝細胞肥大が、7,000 ppm 投与群の雌において肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

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。

70 ppm 以上投与群の雌雄で胆嚢結石が認められたことから、本試験における無毒性量は 70 ppm 未満 (雄：7.37 mg/kg 体重/日未満、雌：7.25 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、35)

表 37 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加(投与 38、39 及び 48 週)</li> <li>・体重減少/体重増加抑制(投与 24 週以降)</li> <li>・坐骨神経神経線維変性</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛</li> <li>・腎糸球体腎炎</li> </ul>
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 28 週以降)</li> </ul>	
70 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆嚢結石</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胆嚢結石</li> </ul>

<sup>a</sup>：肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められていないが、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (2)]の 7,000 ppm 投与群において甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたことから、毒性所見と考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、50 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.270	2.70	54.9
		雌	0.410	4.27	81.8
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.297	3.07	63.3
		雌	0.438	4.57	90.2

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

50 ppm 以上投与群の P 世代の雌雄において肝絶対及び比重量増加が、1,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雌雄において肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

1,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物の雄で包皮分離遅延が、雌で膺開口遅延が認められたが、これらは児動物の体重増加抑制に伴う二次的な影響であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で角膜炎等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄とも 50 ppm (P 雄 : 2.70 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.27 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.07 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 4.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、36)

表 39 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(投与 2 週以降、一般状態観察)</li> <li>・体重増加抑制(0～1 週)</li> <li>・腎絶対及び比重増加</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(投与 4 週以降、一般状態観察)</li> <li>・体重増加抑制(妊娠 0～7 日、哺育 0～4 日)</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(一般状態観察)</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腎尿細管好塩基性化</li> <li>・腎石灰化</li> <li>・角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(一般状態観察)</li> <li>・一般状態悪化による切迫と殺(1 例、哺育期)</li> <li>・死亡(1 例、哺育期)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腎尿細管好塩基性化</li> <li>・腎石灰化</li> <li>・角膜炎</li> </ul>
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下(哺育 0 日)</li> <li>・眼球混濁(一般状態観察)</li> <li>・体重増加抑制(哺育 14(雄)及び 21 日(雌雄))</li> <li>・腎退色、腎盂拡張、腎盂/乳頭部白色物出現<sup>a</sup>、腎小型化及び腎のう胞</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(一般状態観察)</li> <li>・体重増加抑制(哺育 14(雌雄)及び 21 日(雌))</li> <li>・包皮分離遅延(雄)</li> <li>・膻開口遅延(雌)</li> <li>・腎退色<sup>a</sup>、腎盂拡張及び腎盂/乳頭部白色物出現</li> </ul>	
	50 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/: 実施されず

<sup>a</sup>: 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）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、10 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%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 40 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹 3 胎児で外尿道口形態異常が認められたが、雄親動物を用いた確認試験 [14. (1)] の結果、遺伝的要因に起因した奇形であることが確認され、検体投与との関連性はないことが明らかとなった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で低体重及び骨格変異の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、37）

（ラットを用いた発生毒性試験における外表奇形の遺伝的解析については、[14. (1)] を参照）

表 40 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
500 mg/kg 体重/日	・ 体重減少(妊娠 6～9 日)/体重増加抑制(妊娠 6～12 日以降) ・ 摂餌量減少(妊娠 6～9 日以降)	・ 低体重 ・ 骨格変異(肋軟骨不連続及び過剰肋骨)
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）①

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、5 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%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 41 に示されている。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、38）

表 41 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(妊娠 6～18 及び 6～21 日)	・ 骨格変異(過剰肋骨、第 1 頸椎体未骨化、第 1・2 頸椎間過剰骨化片及び仙椎前椎骨数 27)
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料<sup>5</sup>>

日本白色種ウサギ（一群雌 8 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、1,000 mg/kg 体重/日における母動物及び胎児への影響を検討するための追加試験が実施された。

本試験において 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～18 及び 6～21 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 及び 9～12 日）が、胎児で骨格変異（過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27）の増加が認められた。（参照 2、39）

## 1 3. 遺伝毒性試験

トルピラレート（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（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫由来 L5178Y TK<sup>+</sup>細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験並びにラットの肝臓、腺胃及び甲状腺を用いたコメット試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。

<sup>5</sup> 1,000 mg/kg 体重/日における母動物及び胎児への影響を検討するために、1 用量、n=8 で追加実施された試験であることから、参考資料とした。

*In vitro* 遺伝子突然変異試験では弱陽性の結果が得られたが、*in vivo* 試験では全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、40～44)

表 42 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7 ~ 5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 313 ~ 5,000 µg/プレート (+/-S9)	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(CHL/IU)	200~800 µg/mL (-S9、6 時間処理) 300~1,200 µg/mL (+S9、6 時間処理) 75~300 µg/mL (-S9、24 時間処理) 50~200 µg/mL (-S9、48 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫由来 L5178Y TK <sup>+</sup> 細胞	78.1~1,250 µg/mL(+/-S9、3 時間処理) 39.1~1,250 µg/mL(-S9、24 時間処理)	弱陽性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24 時間後採取) 2,000 mg/kg 体重(単回強制経口投与、48 時間後採取)	陰性
	コメット試験 Wistar Hannover ラット (肝臓、腺胃及び甲状腺) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

また、代謝物 B について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 43 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、45、46）

表 43 遺伝毒性試験概要（代謝物 B）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫由来 L5178Y TK <sup>+</sup> 細胞	237.5～3,800 µg/mL(+/-S9、3 時間処理) 59.4～950 µg/mL(-S9、24 時間処理)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 発生毒性試験における外表奇形の遺伝的解析（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] の外表検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌胎児のみで外尿道口形態異常が認められた。さらに、この異常が1腹のみで観察されていることから、奇形の発生がこれらの親動物が持つ共通の変異遺伝子に由来する可能性が考えられたため、当該試験で使用した雄親動物（1匹）及び近郊系 WKY 成熟雌ラット（4 匹）を用いて、後代検定を実施し、遺伝要因の関与について検討された。

その結果、F<sub>1</sub> 胎児に外尿道口形態異常は認められなかったが、F<sub>1</sub> 雌動物を雄親動物と戻し交配で得られた N<sub>2</sub> 胎児において、5 腹の雌胎児 25 匹中 7 匹に発生毒性試験 [12. (2)] で認められた外尿道口形態異常と同様の奇形 (7/25 例、28%) が観察されたことから、遺伝性の奇形であると考えられた。F<sub>1</sub> 世代では異常が認められなかったこと、同腹の雄胎児は正常であること及び奇形児の分離比が約 3 : 1 であることから、雌に特異的な常染色体劣性遺伝形質であることが考えられた。

また、別の多発性奇形症候群 [口蓋裂/口唇裂、短指 (趾)、鎖肛及び短尾] が 4 腹の 7 胎児 (雄 4、雌 3) で認められたが、奇形の発現は N<sub>2</sub> 胎児に限られていたことから、この奇形症候群も常染色体劣性の遺伝形質であると考えられた。

以上から、発生毒性試験 [12. (2)] で認められた外尿道口形態異常は、その雌雄親動物が共通して持つ変異遺伝子に由来するものであり、検体投与に起因するものではないと考えられた。（参照 2、47）

## (2) チロシン血症における発生毒性試験（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] において、母動物の血漿中チロシン濃度と胎児の体重や骨格への影響の関連性が考えられたため、4-HPPDase 阻害剤である NTBC 及び L-チロシンを併用投与し、妊娠中の血漿チロシン濃度の上昇がラット胎児に与える影響について検討された。

SD ラット（一群雌 8 匹）の妊娠 6～20 日に L-チロシンを混餌（2%w/w）投与し、同時に NTBC を妊娠 6～19 日に強制経口（0.1 mg/kg 体重/日）併用投与した発生毒性試験が実施された。対照群として各単独投与群と溶媒投与対照群を設けた。

血漿中チロシン濃度は表 44 に、各被験物質群で認められた影響は表 45 に示されている。

本試験において、NTBC 併用投与群の母動物で血漿中チロシン濃度の顕著な増加、眼球病変等が認められ、胎児で血漿中チロシン濃度の顕著な増加、骨格変異（過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27）の増加等が認められた。一方、L-チロシンのみを投与した群の母動物及び胎児の血漿中チロシン濃度の増加は対照群の数倍であり、胎児への影響は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] において、トルピラレートの投与により増加した骨格変異は、母動物の血漿中チロシン濃度の顕著な増加により二次的に生じた所見と考えられた。（参照 2、48）

表 44 チロシン血症における発生毒性試験（ラット）における血漿中チロシン濃度

投与群		2%L-チロシン + NTBC 0.1 mg/kg 体重/日	基礎飼料 + NTBC 0.1 mg/kg 体重/日	2%L-チロシン + コーン油	基礎飼料 + コーン油 (対照群)
血漿中チロシン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	母動物	2,160 $\pm$ 65	1,360 $\pm$ 170	84.9 $\pm$ 24.7	46.1 $\pm$ 3.9
	胎児	2,490 $\pm$ 256	1,910 $\pm$ 621	508 $\pm$ 168	222 $\pm$ 19

表 45 チロシン血症における発生毒性試験（ラット）で認められた影響

被験物質	母動物	胎児
2%L-チロシン + NTBC 0.1 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球白濁/表面粗造</li> <li>・ 体重増加抑制(妊娠 10～20 日)</li> <li>・ 摂餌量減少(妊娠 6～15 日)</li> <li>・ 補正体重<sup>a</sup>減少及び増加抑制(妊娠 6～9 日及び妊娠 9～20 日)</li> <li>・ 肝臓及び腎比及び補正比重量<sup>b</sup>増加</li> <li>・ 角膜炎</li> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重</li> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・ 腎盂拡張</li> <li>・ 過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27</li> <li>・ 舌骨未骨化</li> <li>・ 胸骨分節、尾椎体及び中手骨骨化遅延</li> </ul>
基礎飼料 + NTBC 0.1 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球白濁/表面粗造</li> <li>・ 体重増加抑制(妊娠 9～12 日)</li> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・ 過剰肋骨及び肋軟骨不連続</li> <li>・ 胸骨分節及び中手骨骨化遅延</li> </ul>
2%L-チロシン + コーン油	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中チロシン濃度増加</li> </ul>
基礎飼料 + コーン油(対照群)	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 補正体重=妊娠 20 日の体重-妊娠子宮重量

b : 補正体重比重量

### (3) 高チロシン血症の児動物への影響試験（ラット）

トルピラレート又は 4-HPPDase 阻害剤である NTBC を妊娠及び哺育期間を通じて母動物に摂取させ、高チロシン血症がラットの母動物の各指標及び児動物の発達に及ぼす影響を検討するため、SD ラット（一群雌各 12 匹）の妊娠 0 日～哺育 21 日に混餌（トルピラレート原体：1,000 ppm 又は NTBC：10 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与して、児動物の発達への影響試験が実施された。

表 46 児動物への影響試験（ラット）における母動物の平均検体摂取量

被験物質群	トルピラレート 1,000 ppm	NTBC 10 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	88.9	0.840

血漿中チロシン濃度は表 47 に、各被験物質群で認められた影響は表 48 に示されている。

トルピラレート及び高チロシン血症を生じる NTBC の投与により、母動物に対して妊娠保育期間中の体重増加抑制及び摂餌量減少、母動物及び児動物に対して眼球混濁、児動物に対して尿路系の病変が認められた。

妊娠及び哺育期間の母動物に対するトルピラレート及び NTBC の投与により、児動物の尿路系に好酸性物質又は石灰沈着が生じ、尿路系の閉塞及び病変が生じた可能性が考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験 [12. (1)] において、トルピラレートの投与により増加した児動物の腎病変は、母動物の血漿中チロシン濃度の顕著な増加により二次的に生じた所見と考えられた。高チロシン血症による腎病変は、児動物でより感受性が高いと考えられた。(参照 2、49)

表 47 児動物への影響試験（ラット）における血漿中チロシン濃度

投与群		基礎飼料	トルピラレート 1,000 ppm	NTBC 10 ppm	
血漿中チロシン 濃度(μmol/L)	母動物	66.5±12.0	2,020±221	2,160±256	
	児動物	哺育4日	191±41	3,200±488	3,650±577
		哺育21日、雄	113±30	3,400±293	3,780±338
		哺育21日、雌	96.5±22.8	3,140±261	3,750±495

表 48 児動物への影響試験（ラット）で認められた影響

被験物質	母動物	児動物
トルピラレート	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(哺育7日以降、一般症状観察)</li> <li>・体重増加抑制(哺育7日)</li> <li>・摂餌量減少(妊娠7日)</li> <li>・血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・肝絶対及び比<sup>§</sup>重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加(哺育1~4日、8腹13例)</li> <li>・体重増加抑制(哺育21日)</li> <li>・血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・眼球混濁<sup>§</sup>(哺育5~21日、一般症状観察)</li> <li>・尿路系病変(哺育0~4日<sup>a</sup>: 石灰沈着、哺育5~21日<sup>b</sup>: 尿細管好塩基性化、石灰沈着、集合管/尿細管拡張及び腎盂炎/腎盂腎炎)</li> </ul>
NTBC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁(哺育4日以降、一般症状観察)</li> <li>・体重増加抑制(妊娠7日~哺育14日)</li> <li>・摂餌量減少(妊娠7日及び哺育7~14日)</li> <li>・血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加<sup>§</sup>(哺育1~4、7腹41匹)</li> <li>・血漿中チロシン濃度増加</li> <li>・眼球混濁<sup>§</sup>(哺育5~21日、一般症状観察)</li> <li>・尿路系病変(哺育0~4日<sup>a</sup>: 尿細管好塩基性化、石灰沈着、集合管/尿細管拡張、好酸性物質及び腎盂炎/腎盂腎炎、哺育5~21日<sup>b</sup>: 尿細管好塩基性化、石灰沈着、集合管/尿細管拡張及び腎盂炎/腎盂腎炎)</li> </ul>

<sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

<sup>a</sup>: 哺育0~4日に発見された死亡児の所見を含む。

<sup>b</sup>: 哺育5日以降に発見された死亡児の所見を含む。

#### (4) 肝臓及び甲状腺に対する影響のメカニズム検討（ラット）

トルピラレートの肝臓及び甲状腺に対する影響のメカニズムを検討するため、Wistar Hannover ラット（一群雄各6匹）を用いた2週間混餌（原体：0及び20,000 ppm：平均検体摂取量は表49参照）投与による甲状腺機能に関わる血清ホルモン解析及び肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 49 甲状腺に及ぼす影響の検討（ラット）の平均検体摂取量

投与群	雄
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	1,930

甲状腺機能に関わる血清中ホルモン濃度は表 50 に、肝ミクロソーム中薬物代謝酵素活性は表 51 に示されている。

検体投与群で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大（6 例中 2 例）並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（6 例中 1 例）が認められた。

検体投与群で TSH の増加傾向及び T<sub>4</sub> の有意な減少が認められた。肝薬物代謝酵素の解析において、P450 含量並びに 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニルを基質とする UGT 活性の増加が認められた。本剤投与による UGT 活性誘導により、甲状腺ホルモンの代謝亢進が発生し、T<sub>4</sub> の低下及びこれに伴う TSH の増加が起きたと考えられる。肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大は、P450 及び UGT 誘導に関連しており、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は TSH 増加に関連していると考えられる。（参照 2、50）

表 50 甲状腺機能に関わる血清中ホルモン濃度（ラット）

検査項目	投与量
	20,000 ppm
TSH(ng/mL)	15.6±5.6(116)
T <sub>4</sub> (ng/mL)	23.4±1.7(82) ↓
T <sub>3</sub> (ng/mL)	0.69±0.04(96)

注)数値は平均値±標準偏差

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

↓ : p < 0.05 (t 検定)

表 51 肝ミクロソーム中肝薬物代謝酵素活性（ラット）

検査項目		投与量
		20,000 ppm
P450 含量(nmol/mg protein)		0.60±0.04(125) ↑
UGT 活性 (nmol/min/mg protein)	4-ニトロフェノール	60±4(158) ↑
	4-ヒドロキシビフェニル	87±5(161) ↑

注)数値は平均値±標準偏差

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

↑ : p < 0.01 (t 検定)

#### (5) 長期経口投与による角膜及び小脳分子層への影響試験（ラット及びマウス）

Wistar Hannover ラット（一群雌各 20 匹）を用いた 12 か月混餌（原体：0 及び 2,000 ppm 並びに NTBC：1 ppm：平均被験物質摂取量は表 52 参照）及び ICR マウス（一群雌各 20 匹）を用いた 12 か月混餌（原体：0 及び 7,000 ppm 並びに NTBC：100 ppm：平均被験物質摂取量は表 52 参照）投与により、角膜

及び小脳分子層に対する影響を検討した。

表 52 長期経口投与による角膜及び小脳分子層に対する影響の検討試験  
(ラット及びマウス) の平均被験物質摂取量

動物種	ラット		マウス	
	トルピラレート	NTBC	トルピラレート	NTBC
被験物質	トルピラレート	NTBC	トルピラレート	NTBC
投与量	2,000 ppm	1 ppm	7,000 ppm	100 ppm
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	144	0.06	1,090	14.2

ラットのトルピラレート又は NTBC 投与群において、投与 52 週後に血漿中チロシン濃度は 1,000  $\mu\text{mol/mL}$  を超える量に増加した。マウスのトルピラレート又は NTBC 投与群において、投与 52 週後に血漿中チロシン濃度は増加したが、その濃度は 1,000  $\mu\text{mol/mL}$  未満であった。

血漿中チロシン濃度は表 53 に、各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

ラットのトルピラレート及び NTBC 投与群において、眼球混濁及び表面粗造が増加し、両投与群ともに角膜炎及び小脳分子層空胞化の発生頻度の増加が認められたが、マウスにはこれらの病変は認められなかった。

これらの結果から、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] 及び 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において、トルピラレートの投与により増加した小脳分子層空胞化は、血漿中チロシン濃度の顕著な増加により二次的に生じた所見と考えられた。(参照 2、51)

表 53 長期経口投与による角膜及び小脳分子層への影響試験  
(ラット及びマウス) における血漿中チロシン濃度

投与群	ラット			マウス		
	対照	トルピラレート	NTBC	対照	トルピラレート	NTBC
被験物質	対照	トルピラレート	NTBC	対照	トルピラレート	NTBC
投与量	0 ppm	2,000 ppm	1 ppm	0 ppm	7,000 ppm	100 ppm
血漿中チロシン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	57.8 $\pm$ 10.0	1,730 $\pm$ 173	1,600 $\pm$ 151	83.4 $\pm$ 16.2	745 $\pm$ 140	963 $\pm$ 219

表 54 長期経口投与による角膜及び小脳分子層に対する影響の検討試験  
(ラット及びマウス) で認められた毒性所見

動物種	ラット			マウス			
	被験物質	対照	トルピラレート	NTBC	対照	トルピラレート	NTBC
投与量	0 ppm	2,000 ppm	1 ppm	0 ppm	7,000 ppm	100 ppm	
動物数	20	19	20	19	19	19	
眼球	角膜炎	1	18*	16*	0	0	0
小脳	分子層 空胞化	3	16*	12*	0	0	0

\* : p < 0.01 (Fisher 検定)

#### (6) 単回投与による血漿及び眼房水中チロシン濃度測定試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 8 匹) にトルピラレートを単回強制経口 (原体 : 0、1、100 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して、血漿及び眼房水中チロシン濃度測定試験が実施された。

各投与群で認められた血漿及び眼房水中チロシン濃度は表 55 に示されている。

本剤を雄ラットに単回投与した場合、100 mg/kg 体重以上の投与群で血漿及び眼房水中チロシン濃度の増加が認められた。(参照 2、52)

表 55 単回経口投与における血漿及び眼房水中チロシン濃度 (ラット)

検査試料	投与量			
	0 mg/kg 体重	1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
血漿 ( $\mu\text{mol/L}$ )	94.1 $\pm$ 8.9	110 $\pm$ 18	1,800 $\pm$ 280*	2,360 $\pm$ 64*
眼房水 ( $\mu\text{mol/L}$ )	170	197	2,040	2,410

注) 数値は平均値 $\pm$ 標準偏差

眼房水は 1 群 8 匹の動物から採取したサンプルをプールして測定した。

\* : p < 0.01 (Steel 検定)

#### (7) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 45 匹) にトルピラレートを単回強制経口 (原体 : 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与し、投与後 72 時間まで経時的に採血 (各 5 匹) して、血漿中チロシン濃度が測定された。

血漿中チロシン濃度は表 56 に示されている。

1,000 mg/kg 体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は、投与後 8 時間で対照群平均値の約 8 倍の最高濃度を示し、その後減少したが、投与後 72 時間においても対照群より高値を示した。(参照 2、53)

表 56 血漿中チロシン濃度経時的変動（マウス）

投与量		0 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
採血時間		血漿中チロシン濃度(μmol/L)	
投与前		95.4±16.3	101±27
投与後 (hr)	1	87.8±20.0	379±128
	2	76.6±8.8	526±81
	4	58.0±9.0	580±89
	6	78.2±21.0	601±61
	8	52.2±5.3	663±65
	24	95.2±16.5	502±93
	48	94.6±17.9	341±97
	72	108±11	270±52

注)数値は平均値±標準偏差

**(8) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験（ラット）**

SD ラット（一群雌 25 匹）にトルピラレートを単回強制経口（原体:1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）投与し、投与後 72 時間まで経時的に採血（各 5 匹）して、血漿中チロシン濃度が測定された。

血漿中チロシン濃度は表 57 に示されている。

1,000 mg/kg 体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は、投与後 24 時間で対照群平均値の約 24 倍の最高濃度を示し、投与後 72 時間では対照群と同程度の濃度となった。（参照 2、54）

表 57 血漿中チロシン濃度経時的変動（ラット）

投与量		0 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
採血時間		血漿中チロシン濃度(μmol/L)	
投与前		83.4±12.8	73.8±16.6
投与後 (hr)	1	59.4±9.1	261±33
	2	79.2±28.7	414±23
	4	76.6±14.1	603±76
	6	61.6±5.5	801±75
	8	68.8±17.4	977±53
	24	78.0±11.8	2,060±139
	48	82.0±13.2	484±470
	72	72.4±6.8	111±23

注)数値は平均値±標準偏差

**(9) 単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験（ウサギ）**

日本白色種ウサギ（一群雌 5 匹）にトルピラレートを単回強制経口（原体:1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）投与し、投与後 72 時間まで経時的に採血(各

5匹)して、血漿中チロシン濃度が測定された。

血漿中チロシン濃度は表 58 に示されている。

1,000 mg/kg 体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は、投与後 24 時間で対照群平均値の約 20 倍の最高濃度を示し、投与後 72 時間においても対照群より高値を示した。(参照 2、55)

表 58 血漿中チロシン濃度経時的変動 (ウサギ)

投与量		0 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
採血ポイント		血漿中チロシン濃度(μmol/L)	
投与前		99.8±16.5	95.6±18.9
投与後 (hr)	1	95.2±13.6	293±42
	2	88.4±9.4	415±40
	4	73.6±17.1	673±68
	6	71.4±25.6	811±83
	8	78.2±20.6	979±94
	24	91.4±12.8	1,790±276
	48	111±24	1,050±605
	72	104±12	301±193

注)数値は平均値±標準偏差

<血漿中チロシン濃度測定試験 [14. (7)～(9)] のまとめ>

ラット、マウス及びウサギの単回投与による血漿中チロシン濃度を比較した結果、最高濃度は投与後 24 時間程度で認められ、ラットが最も高く、次いでウサギであり、マウスにおける血漿中チロシン濃度はラットの 1/3 程度であった。血漿中チロシン濃度の増加の程度には種差が認められ、高チロシン血症による毒性発現の種差に関連していることが考えられた。

#### (10) 4-HPPDase 阻害下肝細胞のチロシン代謝試験 (ラット及びヒト肝細胞)

ラット及びヒトの肝細胞を用いて、本剤による 4-HPPDase 阻害下において、チロシン代謝の別経路である 4-HPLA への代謝能の種差についての試験が実施された。

ヒト肝細胞 (男性) 及び Wistar Hannover ラット (雄) の肝細胞の懸濁液に L-チロシン及びトルピラレート又は陽性対照物質 NTBC を添加し、0、2 及び 4 時間後に回収した細胞懸濁液の上清中の 4-HPLA 濃度を測定し、*in vitro* チロシン代謝試験が実施された。

ラット及びヒトの肝細胞における 4-HPLA 生成量は表 59 に示されている。

トルピラレート又は NTBC 添加による 4-HPLA 生成量の増加がみられた。ヒトの PTL では、2 及び 4 時間培養後の 4-HPLA 生成量がラットに比べて約 2.6～3.3 倍、FDX では約 3.9～4.5 倍であり、ヒトではラットに比べてチロシン代

謝の別経路である 4-HPLA への代謝能が高いと考えられた。(参照 2、56)

表 59 ラット及びヒトの肝細胞における 4-HPPDase 阻害下の 4-HPLA 生成量

種	肝細胞 ロット	インキュベー ション時間(hr)	4-HPLA( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 蛋白)		
			対照群	トルピラレート (300 $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	NTBC (300 $\mu\text{mol}/\text{L}$ )
ラット	UHU	0	NC	/	/
		2	0.582 $\pm$ 0.017	0.615 $\pm$ 0.036	0.726 $\pm$ 0.041
		4	0.730 $\pm$ 0.053	0.845 $\pm$ 0.063	0.937 $\pm$ 0.094
ヒト	PTL	0	NC	/	/
		2	1.49 $\pm$ 0.03	1.60 $\pm$ 0.05	1.93 $\pm$ 0.08
		4	2.37 $\pm$ 0.09	2.65 $\pm$ 0.03	2.94 $\pm$ 0.09
	FDX	0	NC	/	/
		2	2.28 $\pm$ 0.13	2.55 $\pm$ 0.05	2.86 $\pm$ 0.23
		4	3.09 $\pm$ 0.22	3.77 $\pm$ 0.30	3.96 $\pm$ 0.27

注) 数値は平均値 $\pm$ 標準偏差  
 NC : 計算されず (定量限界未満)  
 / : 分析されず

#### (11) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌各 10 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、650、1,900 及び 5,500 ppm : 平均検体摂取量は表 60 を参照) 投与し、28 日間亜急性免疫毒性試験が実施された。投与終了 4 日前にヒツジ赤血球を静脈内投与し、投与終了翌日に脾臓を摘出し、調整した脾細胞を用いて抗体プラーク反応により免疫反応が検査された。

表 60 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	650 ppm	1,900 ppm	5,500 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	119	334	1,000

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。(参照 2、57)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トルピラレート」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したトルピラレートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも 74.7% であり、投与後 96 時間で 78.6% TAR 以上の放射能が尿及び糞中に排泄された。組織中の放射能濃度は、肝臓及び腎臓に高く認められたが、投与 96 時間後には低下した。未変化のトルピラレートは糞中に少量認められ、尿及び胆汁中では検出されなかった。尿及び糞中に代謝物 B 及び C、胆汁中に代謝物 B、C 及び E が認められた。臓器及び組織中には未変化のトルピラレートは検出されず、代謝物 B 及び C が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したトルピラレートの植物体内運命試験の結果、主要残留成分は未変化のトルピラレートであり、ほかに代謝物として B が認められたが、10% TRR 未満であった。

トルピラレート及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、トルピラレート及び代謝物 B はいずれの試料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、トルピラレート投与による影響は主に眼球（角膜炎等）、神経（小脳分子層空胞化：ラット）、腎臓（尿細管好塩基性化等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び胆嚢（結石：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をトルピラレート（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 61 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 62 に示されている。

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 90 日間亜急性毒性試験における 0.323 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期で実施された 2 年間発がん性試験において無毒性量 0.765 mg/kg 体重/日 が得られており、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における雄の最小毒性量 1.34 mg/kg 体重/日において認められた腎近位尿細管硝子滴増加は 2 年間発がん性試験において認められず、関連する腎病変の増悪も認められていないことから、この所見の毒性学的意義は低いものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 0.765 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。また、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において無毒性量は得られなかったが、最小毒性量は 7.25 mg/kg 体重/日であり、ラットを用いた 2 年間発がん性試験において得られた無毒性量 0.765 mg/kg 体重/日と比較して約 10 倍の高用量であった。したがって、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の無

毒性量を根拠として許容一日摂取量（ADI）を設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上から、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた2年間発がん性試験において得られた無毒性量 0.765 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0076 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、トルピラレート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の無毒性量である 10 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 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

<b>ADI</b>	<b>0.0076 mg/kg 体重/日</b>
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	0.765 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<b>ARfD</b>	<b>0.1 mg/kg 体重</b>
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<参考>

<EPA（2017）>

<b>cRfD</b>	<b>0.0093 mg/kg 体重/日</b>
（cRfD 設定根拠資料）	ラット慢性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	0.925 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

<b>aRfD</b>	<b>0.05 mg/kg 体重</b>
（aRfD 設定根拠資料）	発生毒性試験

(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不确实係数)	100

<環境省 (2016) >

ADI	0.00032 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.323 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000
	種間差 10、個人差 10、データ不足 10 (慢性毒性試験、発がん性及び生殖毒性試験が実施されていない)

(参照 58～60)

表 61 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
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、2,000、 20,000 ppm	雄：0.323 雌：1.58	雄：1.34 雌：159	雄：腎近位尿細管硝 子滴増加 雌：角膜炎等
		雄：0、0.323、 1.34、133、1360 雌：0、0.380、 1.58、159、1650			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、20、560、 16,000 ppm	雄：1.31 雌：1.63	雄：37.7 雌：42.6	雌雄：角膜炎等  (亜急性神経毒性は認 められない)
		雄：0、1.31、37.7、 1040 雌：0、1.63、42.6、 1230			
	1 年間 慢性 毒性試験	0、5、20、2,000、 10,000(雄)、 20,000(雌) ppm	雄：0.925 雌：1.18	雄：97.0 雌：126	雌雄：角膜炎等
		雄：0、0.229、 0.925、97.0、482 雌：0、0.303、 1.18、126、1340			
2 年間 発がん性 試験	0、5、20、2,000、 10,000 ppm	雄：0.765 雌：1.01	雄：83.8 雌：108	雌雄：角膜炎等  (発がん性は認められ ない)	
	雄：0.196、0.765、 83.8、426 雌：0.255、1.01、 108、554				
2 世代 繁殖試験	0、5、50、1,000 ppm	親動物 P 雄：2.70 P 雌：4.27 F <sub>1</sub> 雄：3.07 F <sub>1</sub> 雌：4.57	親動物 P 雄：54.9 P 雌：81.8 F <sub>1</sub> 雄：63.3 F <sub>1</sub> 雌：90.2	親動物 雌雄：角膜炎等 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)	
	P 雄：0、0.270、 2.70、54.9 P 雌：0、0.41、 4.27、81.8 F <sub>1</sub> 雄：0、0.297、 3.07、63.3 F <sub>1</sub> 雌：0、0.438、 4.57、90.2	児動物 P 雄：2.70 P 雌：4.27 F <sub>1</sub> 雄：3.07 F <sub>1</sub> 雌：4.57	児動物 P 雄：54.9 P 雌：81.8 F <sub>1</sub> 雄：63.3 F <sub>1</sub> 雌：90.2		
発生毒性 試験	0、1、10、500	母動物：10 胎児：10	母動物：500 胎児：500	母動物：体重減少/体 重増加抑制及び摂餌 量減少 胎児：低体重及び骨 格変異の増加  (催奇形性は認められ ない)	

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
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、500、2,000、 7,000 ppm 雄：0、7.17、70.8、 284、1,060 雌：0、7.94、81.5、 331、1,180	雄：284 雌：331	雄：1,060 雌：81.5	雄：甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大等 雌：限局性肝細胞壊 死等
	18か月間 発がん性 試験	0、70、700、7,000、 ppm 雄：0、7.37、78.5、 793 雌：0、7.25、72.6、 732	雄：－ 雌：－	雄：7.37 雌：7.25	雌雄：胆嚢結石  (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、0.5、5、500	母動物：5 胎児：5	母動物：500 胎児：500	母動物：体重増加抑 制 胎児：骨格変異の増 加  (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 20,000 ppm 雄：0、6.47、64.6、 699 雌：0、6.98、65.3、 671	雄：64.6 雌：65.3	雄：699 雌：671	雄：後肢及び鼻骨の骨 過形成等 雌：角膜炎等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、1,000、 10,000 雄：0、2.91、28.1、 321 雌：0、2.62、28.5、 295	雄：28.1 雌：28.5	雄：321 雌：295	雄：眼粘膜浮腫及び うっ血等 雌：ALT 及び ALP 増 加
ADI			NOAEL : 0.765 SF : 100 ADI : 0.0076		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間発がん性試験		

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

表 62 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性 試験	0、500、1,000、 2,000	雄：1,000 雄：体重増加抑制
	発生毒性試験	0、1、10、500	母動物：10 母動物：体重及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	(1-ethyl-5-hydroxy-1 <i>H</i> pyrazol-4-yl) = [4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)- <i>o</i> -tolyl] = methanone
C	(1-ethyl-5-hydroxy-1 <i>H</i> pyrazol-4-yl) = [4-mesyl-3-(2-hydroxyethoxy)- <i>o</i> -tolyl] = methanone
D	(5-hydroxy-1 <i>H</i> pyrazol-4-yl) = [4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)- <i>o</i> -tolyl] = methanone
E	Glucuronide of (1-ethyl-5-hydroxy-1 <i>H</i> pyrazol-4-yl) = [4-mesyl-3-(2-hydroxyethoxy)- <i>o</i> -tolyl] = methanone
F	4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)- <i>o</i> -toluic acid
G	4-mesyl-3-(2-methoxyethoxy)-2-methyl benzamide
H	1-{1-ethyl-4-[5-mesyl-4-(2-methoxyethoxy)-3-oxo-1,3- dihydroisobenzofuran-1-yl]-1 <i>H</i> pyrazol-5-yloxy}ethyl methyl carbonate
I	1-[1-ethyl-4-(4-hydroxy-3-oxo-1,3- dihydroisobenzofuran-1-yl)-1 <i>H</i> pyrazol-5-yloxy]ethyl methyl carbonate

<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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	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
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ダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
4-HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
Mon	単球数
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサンジオン
P450	チトクロム P450
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
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
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	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					トルピラレート		B			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
飼料用 とうもろこし (青刈り) (露地) [茎全体] 2013年	3	52 <sup>SC</sup>	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			飼料用 とうもろこし (子実) (露地) [種子] 2013年	3	52 <sup>SC</sup>	1	83	<0.01	<0.01	<0.01
89	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01		
97	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01		
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 2015年	3	78 <sup>SC</sup>	1	30 <sup>a</sup>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				30 <sup>a</sup>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				30 <sup>a</sup>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
未成熟 とうもろこし (露地) [種子] 2016年	2		78 <sup>SC</sup>	1	35 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					42 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				1	35 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					42 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	45	<0.01		<0.01	<0.01	<0.01				
	49	<0.01		<0.01	<0.01	<0.01				
	飼料用 とうもろこし (青刈り) (露地) [茎全体] 2014年	2		78 <sup>SC</sup>	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
81						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	45				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	60		<0.01		<0.01	<0.01	<0.01			
	66		<0.01		<0.01	<0.01	<0.01			

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					トルピラレート		B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
飼料用 とうもろこし (乾燥種実) (露地) [種子] 2014年	2		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

SC：フロアブル剤

- ・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<sup>a</sup>を付した。

<参照>

- 1 食品健康評価について(令和元年5月22日付け厚生労働省発生食0522第8号)
- 2 農薬抄録 トルピラレート「除草剤」(平成30年7月25日):石原産業株式会社、一部公表
- 3 [<sup>14</sup>C]SL-573 - Absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd、2013年、未公表
- 4 [<sup>14</sup>C]SL-573 - Absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat following repeated oral administration (GLP 対応): Covance Laboratories Ltd、2014年、未公表
- 5 [<sup>14</sup>C] SL-573 - Investigation of the chiral conversion of SL-573 in the rat : Covance Laboratories Ltd、2014年、未公表
- 6 [<sup>14</sup>C]SL-573: Metabolism in Maize (GLP 対応): Smithers Viscient (ESG) Ltd、2013年、未公表
- 7 [<sup>14</sup>C]SL-573: Chiral Analysis of Samples from a Maize Metabolism (GLP 対応): Smithers Viscient (ESG) Ltd、2013年、未公表
- 8 SL-573: Route of Degradation in Aerobic Soil (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
- 9 SL-573: Rate of Degradation in Three Aerobic Soils (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2015年、未公表
- 10 SL-573: Production and Identification of a major Degradate Detected in an Aerobic Soil Rate of Degradation Study: Envigo CRS Limited、2016年、未公表
- 11 SL-573: Soil Photolysis (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
- 12 SL-573: Adsorption/Desorption in Soil (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
- 13 SL-573: Hydrolysis in water (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
- 14 SL-573: Photodegradation in Water and Determination of the Quantum yield (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2014年、未公表
- 15 SL-573: Identification of Major Degradates Produced in an Aqueous Photolysis Study (GLP 対応): Huntingdon Life Sciences Ltd、2015年、未公表
- 16 農薬の土壌残留性試験成績報告書 SL-573 フロアブル:石原産業株式会社、2013年、未公表
- 17 SL-573 フロアブル 飼料用とうもろこし作物残留試験:日本食品分析センター、2015年、未公表
- 18 SL-573 の未成熟とうもろこしへの作物残留試験 (GLP 対応):日本食品分析セ

- ンター、2015年、未公表
- 19 トルピラレートの未成熟とうもろこしへの作物残留試験（GLP 対応）：日本食品分析センター、2016年、未公表
  - 20 SL-573 TGAI の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2013年、未公表
  - 21 SL-573 TGAI : Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2012年、未公表
  - 22 SL-573 TGAI: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2012年、未公表
  - 23 SL-573 TGAI : Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2012年、未公表
  - 24 代謝物 B : Acute Oral Toxicity to the Rat (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013年、未公表
  - 25 SL-573 TGAI : Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to Sprague-Dawley Rats followed by a 14-Day Observation Period (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
  - 26 SL-573 TGAI : Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012年、未公表
  - 27 SL-573 TGAI : Repeated Dose Study 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013年、未公表
  - 28 SL-573 TGAI : Repeated Dose Study 90-Day Oral Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013年、未公表
  - 29 A 90-day Repeated Dose Dietary Toxicity Study of SL-573 TGAI in Dogs (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2013年、未公表
  - 30 SL-573 TGAI : Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Sprague-Dawley Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2014年、未公表
  - 31 SL-573 TGAI : Toxicity Study by Dermal Administration to Sprague-Dawley Rats for 4 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2014年、未公表
  - 32 SL-573 TGAI : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
  - 33 A 52-Week Repeated Dose Dietary Toxicity Study of SL-573 TGAI in Dogs (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2014年、未公表
  - 34 SL-573 TGAI : Carcinogenicity Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
  - 35 SL-573 TGAI : Carcinogenicity Study in Mice (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表

- 36 SL-573 TGAI : Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 37 Teratogenicity Study in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 38 SL-573 TGAI : Teratogenicity Study in Rabbits (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 39 SL-573 TGAI : Additional Teratogenicity Study in Rabbits : 一般財団法人残留農薬研究所、2017 年、未公表
- 40 SL-573 TGAI : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 41 SL-573 TGAI : Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 42 SL-573 TGAI : Gene Mutation Test in Mouse Lymphoma Cells (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 43 SL-573 TGAI : Micronucleus Test in Mice (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
- 44 SL-573 TGAI : Comet Assay in Rats (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015 年、未公表
- 45 代謝物 B : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 46 代謝物 B : Gene Mutation Test in Mouse Lymphoma Cells (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2017 年、未公表
- 47 Genetic Analysis of the External Malformation Observed in a Teratogenicity Study in Rats : 一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
- 48 A developmental toxicity study in rats with tyrosinemia : 石原産業株式会社中央研究所、2013 年、未公表
- 49 Investigation of the Effects of Hypertyrosinemia on the Development of Rat Offspring : 株式会社化合物安全性研究所、2016 年、未公表
- 50 SL-573 TGAI: Study on the Mechanism of Toxicity in Rats : 一般財団法人残留農薬研究所、2016 年、未公表
- 51 Effect of Chronic Oral Administration of SL-573 and NTBC on the cornea of Eye and Molecular Layer of Cerebellum in Rats and Mice : 石原産業株式会社中央研究所、2016 年、未公表
- 52 Determination of tyrosine concentration in rat plasma and aqueous humor following a single oral dose of SL-573 TGAI : 株式会社化合物安全性研究所、2016 年、未公表
- 53 Measurement of Plasma Tyrosine Concentration after Single-Dose Oral Administration of SL-573 TGAI in Mice : 株式会社化合物安全性研究所、2013

- 年、未公表
- 54 Measurement of Plasma Tyrosine Concentration after Single-Dose Oral Administration of SL-573 TGAI in Rats : 株式会社化合物安全性研究所、2013年、未公表
- 55 Measurement of Plasma Tyrosine Concentration after Single-Dose Oral Administration of SL-573 TGAI in Rabbits : 株式会社化合物安全性研究所、2013年、未公表
- 56 Species differences in tyrosine metabolism under inhibition of 4-HPPD activity by SL-573 TGAI in hepatocytes : 株式会社LSIメディエンス、2016年、未公表
- 57 SL-573 TGAI : Immunotoxicity Study by Dietary Administration to Female CD-1 Mice for 4 Weeks (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2013年、未公表
- 58 EPA① : Tolpyralate – New Active Ingredient Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Sweet Corn, Field Corn, and Popcorn、2017年
- 59 EPA② : Federal Register : " Tolpyralate"; Vol.82, No.143: 34877~34882、2017年
- 60 安全性評価資料 トルピラレート (2016年6月 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会 : 平成28年7月21日 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会 (第52回) 資料)