

3. 製剤の毒性

(1) 乳剤の毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-61)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時 10週齢（体重 雄 281~305g、雌 196~209g）

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質を注射用水に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与当日（1日）、投与後2、5、9および14日に測定した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的変化がみられた死亡例の肺、気管、鼻腔、喉頭、胃および副腎の代表例について病理組織学的検査を実施した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	47, 66, 93, 130, 182, 255, 357, 500	
LD ₅₀ 値	102	83
95%信頼限界 (mg/kg)	75~137	63~109
死亡開始時間	投与後 15分以内	投与後 30分以内
死亡終了時間	投与後 2日 ¹⁾	投与後 3日 ¹⁾
症状発現時間	投与後 15分以内	投与後 15分以内
症状消失時間	投与後 2日	投与後 3日
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	47	

1)：最終の死亡例を発見した日。

症状として、雌雄とも自発運動の減少、腹臥位または横臥位、頻呼吸、呼吸緩除、あえぎ様呼吸、呼吸困難、軟便、肛門周囲の汚れがみられた。また、少数例で失調歩行、強直性痙攣、振戦、流涎、散瞳がみられた。

体重では、投与後2日に増加抑制傾向がみられた。投与後5日に雄の130mg/kg群で減少がみられたが、その他の群ではほぼ回復し、投与後9日以降ではすべての群で増加がみられた。

剖検の結果、死亡例で胃、十二指腸または空腸の白色被験物質様物の貯留、胃の黒色巣がみられた。また、肺の赤色巣、白色巣または退縮不全、気管、気管支、または喉頭の白色泡沫液の貯留、鼻腔の白色泡沫液の流出、鼻腔の血液貯留、鼻周囲の血液付着、副腎の腫大がみられた。組織検査では、肺のうっ血および水腫、肺胞内出血、胃および副腎のうっ血がみられた。一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料T-62)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成
トルフェンピラド原体：15%
有機溶媒等：85%

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹

投与時10週齢(体重 雄28.5~35.6g、雌19.6~23.5g)

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質を注射用水に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与当日(1日)、投与後2、5、9および14日に測定した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的変化のみられた死亡例の肺および空腸の代表例について病理組織学的検査を実施した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	47, 66, 93, 130, 182	
L ₅₀ 値	104	108
95%信頼限界 (mg/kg)	(算出不能)	63~337
死亡開始時間	投与後30分以内	投与後30分以内
死亡終了時間	投与後2日 ¹⁾	投与後3日 ¹⁾
症状発現時間	投与後15分以内	
症状消失時間	投与後3日	
徴候のみられない 最高投与量 (mg/kg)	47	

1)：最終の死亡例を発見した日。

症状として、雌雄とも自発運動の減少、腹臥位または横臥位、失調歩行、呼吸困難、あえぎ様呼吸がみられた。

体重では、投与後2日に雄の93mg/kg群で増加の抑制傾向がみられたが、投与後5日にはほぼ回復した。その他の群の動物では被験物質による影響はみられなかった。

剖検の結果、死亡例では胃または十二指腸の白色被験物質様物の貯留、回腸の黒色内容物の貯留、肺の赤色巢、白色巢または暗赤色化がみられた。組織検査では、肺のうっ血、水腫および肺胞内出血がみられた。一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-63)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時10週齢(体重雄328~368g、雌213~247g)

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質を刈毛した背部皮膚に24時間閉鎖塗布した。

24時間後、皮膚に付着した被験物質を微温湯に浸したガーゼで清拭した。なお、対照群の動物には、注射用水のみを同様に処置した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を投与当日(1日)、投与後2、5、9および14日に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始・終了時間	(死亡例なし)	
症状発現・消失時間	(症状なし)	
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

いずれの個体にも症状は観察されなかった。

体重の低下が対照群および2000mg/kg群で観察されたが、その程度は対照群に比べ2000mg/kg群でやや大きい傾向を示した。投与後5日以降では順調な増加がみられた。

剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料T-64)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時10週齢(体重 雄387~457g、雌233~286g)

試験期間：14日間観察

投与方法：乳剤原液をそのまま用いて、ネブライザーによりミストを発生させた。

暴露条件：

		対照 ¹⁾	被験物質				
設定濃度	(mg/L)	0	0.130	0.300	0.450	1.000	1.500
名目濃度 ²⁾	(mg/L)	0	0.212	0.347	0.785	2.247	5.101
実測濃度 ³⁾	(mg/L)	0	0.131	0.228	0.439	1.086	1.410
粒子径分布 (累積%)	>11.0 (μm)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	7.0 ~ 11.0		98.7	96.1	97.7	98.3	95.2
	4.7 ~ 7.0		97.8	94.3	96.1	96.8	91.2
	3.3 ~ 4.7		94.2	89.7	90.1	91.7	81.5
	2.1 ~ 3.3		81.7	76.4	71.8	74.1	59.6
	1.1 ~ 2.1		53.2	47.9	41.7	42.8	30.8
	0.65 ~ 1.1		23.5	21.9	16.5	16.6	11.4
	0.43 ~ 0.65		3.4	4.3	2.2	2.3	1.8
	<0.43		1.2	1.4	0.7	0.8	0.6
空気力学的質量中位径 (μm)		1.055	1.165	1.295	1.250	1.730	
呼吸可能な粒子の割合 ⁵⁾ (%)		98.7	96.1	97.7	98.3	95.2	
チャンバー内容積 (L)	600						
チャンバー内通気量 (L/分)	120						
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露						

1)：対照群の動物には、空気のみを暴露させた。

2)：名目濃度は、使用被験物質量を通気量で除した値である。

3)：実測濃度は、捕集したミスト中のトルフェンピラド量をHPLC法で定量し、被験物質中のトルフェンピラド含量(15%)で逆算して求めた。表中の数値は、暴露時間中5回測定の平均値である。

4)：粒子径分布は、アングロセンサンプラーを用いて測定した。表中の数値は、暴露時間中2回測定の平均値である。

5)：11.0μm以下の粒子の割合(%)

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重を暴露当日(1日)、暴露終了後2、5、9および14日に測定した。また、死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的変化がみられた死亡例の肺、気管支および空腸の代表例について病理組織学的検査を実施した。しかし、空腸については自己融解が著しく、適切な組織検査ができなかった。

試験結果：

	雄	雌
実測濃度 (mg/L)	0, 0.131, 0.228, 0.439, 1.086, 1.410	
L C ₅₀ 値	0.542	
95%信頼限界 (mg/L)	(算出不能)	
死亡開始時間	暴露開始後 1 時間以内	
死亡終了時間	暴露開始後 4 時間以内	
症状発現時間	暴露開始後 1 時間以内	暴露開始後 1 時間以内
症状消失時間	暴露終了後 2 日	暴露終了後 4 時間以内
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/L)	0.228	

症状として、雌雄とも自発運動の減少、あえぎ様呼吸、呼吸困難がみられた。また、流涎が少数例でみられた。

体重変化について、暴露前に比べ暴露後 2 日ではほとんどの生存例で減少がみられたが、暴露後 5 日には増加に転じた。

剖検では、死亡例で肺の赤色巢、白色巢または赤色化、気管および気管支の白色泡沫液の貯留、空腸粘膜の赤色化がみられた。組織検査では、肺のうっ血および水腫、気管支の水腫が観察された。一方、生存例では被験物質に起因した変化はみられなかった。

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料T-65)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：日本白色種ウサギ、雄6匹

群分け時17週齢(体重2.81~3.19kg)

試験期間：13日間観察

投与方法：0.5mLの被験物質を刈毛した動物の背部皮膚の1ヶ所(2.5×2.5cm)に塗布し、リント布で覆い、4時間閉塞適用した。適用終了後、皮膚に残った被験物質は、微温湯に浸したガーゼで清拭した。

検査項目：適用終了後1、24、48、72時間、4日~13日(毎日)に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮および浮腫)の有無を観察し、ドレイズ法に従って採点した。

試験結果：適用終了後1、24、48、72時間、4、7、10および13日時点で観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目	最高 評点	投与後時間							
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	10 日	13 日
紅斑および痂皮	4	1.0	1.8	2.8	2.8	2.8	1.0	0.2	0.0
浮腫	4	0.0	1.5	1.8	3.0	3.0	1.5	0.0	0.0
合計	8	1.0	3.3	4.7	5.8	5.8	2.5	0.2	0.0

表中の数値は、6匹の平均値である。

刺激性変化として、紅斑が投与後1時間から、浮腫が投与後24時間から観察された。刺激性変化は投与後7日から経時的に軽減化し、13日後には消失した。投与後24および72時間の結果から皮膚一次刺激性指数は、4.6と算出された。

以上の結果から、15%乳剤のウサギの皮膚に対する刺激性は中程度であると判断された。

6) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料T-66)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：日本白色種ウサギ、雄9匹

群分け時18週齢(体重3.37~3.53kg)

試験期間：21日間観察

投与方法：0.1mLの被験物質を片側の下部眼瞼結膜嚢内へ投与した。非洗眼群の6匹はそのままとし、洗眼群の3匹は投与後2分に微温生理食塩水で洗眼した。

検査項目：投与後1、24、48、72時間、4日~21日(毎日)に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、ドレイズ法に基き採点した。

試験結果：投与後1、24、48、72時間、4、7、10、13、16および21日時点で観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目	最高 評点	投与後時間											
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	10 日	13 日	16 日	21 日		
非洗眼群 [6匹の 平均]	角膜 混濁	程度	4	0.0	1.0	1.0	0.8	0.8	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0
		面積	4	0.0	3.7	2.7	1.7	1.3	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0
	虹	彩	2	0.0	1.0	1.0	0.3	0.5	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	1.8	1.5	1.3	0.7	0.2	0.2	0.0	0.0
		浮腫	4	1.2	1.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.8	2.2	1.5	0.8	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 ¹⁾		110	10.0	33.3	25.3	14.7	12.8	4.7	2.0	2.0	0.0	0.0
洗眼群 [3匹の 平均]	角膜 混濁	程度	4	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.3	0.7	0.7	0.3
		面積	4	0.0	3.3	2.3	1.7	1.7	0.7	0.7	1.0	1.0	0.7
	虹	彩	2	0.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.3	0.7	0.3	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	2.0	1.7	1.7	1.0	1.3	0.7	0.0	0.0
		浮腫	4	1.3	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.0	2.0	1.3	0.3	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 ¹⁾		110	4.7	31.7	23.3	15.7	16.3	7.7	9.3	8.0	5.0	3.3

1) : Draize 法による評価点(最高110点)。

非洗眼群では、結膜の刺激性が投与後1時間から、角膜および虹彩の刺激性変化が24時間後からみられた。これらの刺激性変化は投与後48時間から経時的に軽減化し、16日後には消失した。

一方、洗眼群においては非洗眼群と同等な刺激性変化がみられた(最高平均評価点:非洗眼群 33.3 vs 洗眼群 31.7)。また、3例中1例では、投与後21日においても角膜の混濁が観察されたが、回復傾向にあった。したがって、洗眼群の刺激性は非洗眼群と同程度と考えられた。

以上の結果から、15%乳剤のウサギの眼粘膜に対する刺激性は中程度(A.F.N.O.R.の分類法)であると判断された。

7) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料T-67)

試験機関 大塚化学

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤の1000倍水希釈液

15%乳剤(原液)の組成
トルフェンピラド原体：15%
有機溶媒等：85%

試験動物：日本白色種ウサギ、雌6匹(体重 2.13~2.45kg)

試験期間：3日間観察

投与方法：15%乳剤を注射用蒸留水で1000倍(0.1% v/v)に希釈し、その0.1mLを片側の下部眼瞼結膜嚢内へ投与した。

検査項目：投与後1、24、48および72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに基き採点した。

試験結果：観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目			最高 評点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 [6匹の 平均]	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹	彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計			110	0	0	0

1) : Draize 法による評価点(最高110点)。

全例の角膜、虹彩および結膜にはいずれの観察時にも刺激性変化がみられなかった。

以上の結果から、15%乳剤1000倍水希釈液のウサギの眼粘膜に対する刺激性はないと判断された。

8) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料T-68)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%乳剤

組成

トルフェンピラド原体：15%

有機溶媒等：85%

試験動物：ハートレー系モルモット、雄25匹

群分け時5週齢(体重278~347g)

試験期間：惹起暴露終了後2日間観察

試験方法：Buehler法

用量設定根拠：被験物質(15%乳剤)を注射用水で希釈して投与液を調製した。予備試験として経皮投与(6時間閉塞貼付; 3.13、6.25、12.5、25、50、100 vol%)を実施した。その結果、6.25%で全例(3/3)で紅斑が観察され、3.13%では皮膚反応はみられなかった。これらの結果に基き次の濃度が設定された。

感作(経皮投与) 6.25%

惹起(経皮投与) 3.13%

また、陽性対照物質として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用いた。DNCBはオリーブ油と混合し、感作および惹起濃度を1%とした。

感作：被験物質群および陽性対照物質群では、刈毛した各動物の左腹側部に被験物質液またはDNCB液を6時間閉塞貼付した。この投与操作を1週間間隔で計3回繰り返して感作した。

惹起：最終感作の2週間後に刈毛した各動物の右腹側部に、被験物質液またはDNCB液を6時間閉塞貼付した。

検査項目：惹起後24および48時間に惹起暴露部位の皮膚反応を観察した。

試験結果：観察された惹起暴露部位の皮膚反応を次表に示す。

群名 (供試動物数)	試験物質処置		惹起後の 観察 時間	惹起暴露後の 皮膚反応評点 ¹⁾										陽性 動物 数	感 ²⁾ 作 陽 性 率 (%)
				紅斑と痂皮					浮腫						
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
被験物質感作群 (10匹)	被験物質	被験物質	24	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			48	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
被験物質非感作群 (10匹)	無処置	被験物質	24	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			48	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照物質感作群 (5匹)	DNCB	DNCB	24	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	5	100
			48	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	5	100

1)：皮膚反応評点の基準(Draize法)

<紅斑と痂皮>

評点0：紅斑なし

評点1：非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)

評点2：はっきりした紅斑

評点3：中等度ないし高度紅斑

評点4：高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで

<浮腫>

評点0：浮腫なし

評点1：非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)

評点2：軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

評点3：中等度浮腫(約1mmの膨隆)

評点4：高度浮腫(約1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)

2)：感作陽性率(%) = [陽性動物数 ÷ 供試動物数] × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

被験物質感作群および非感作群では、惹起後のいずれの観察時間においても皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照としたDNCB感作群では全例に強い皮膚反応がみられ、感作陽性率は100%であった。

以上の結果から、15%乳剤のBuehler法によるモルモットの皮膚感作性は陰性であると判断された。

(2) フロアブルの毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-69)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%フロアブル

組成

トルフェンピラド原体：15%

界面活性剤・水等：85%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時9週齢（体重 雄 263~291g、雌 174~192g）

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質を注射用水に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与当日（1日）、投与後2、5、9および14日に測定した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的変化がみられた死亡例および生存例の肺、胃、盲腸、腎臓、胸腺および脾臓の代表例について病理組織学的検査を実施した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	130, 204, 319, 500, 783	
LD ₅₀ 値	360	153
95%信頼限界 (mg/kg)	250~527	4~245
死亡開始時間	投与後2時間以内	投与後2時間以内
死亡終了時間	投与後3日 ¹⁾	投与後2日 ¹⁾
症状発現時間	投与後15分以内	投与後15分以内
症状消失時間	投与後4日	投与後3日
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	130	

1)：最終の死亡例を発見した日。

症状として、雌雄とも自発運動の減少、腹臥位または横臥位、呼吸緩徐および呼吸困難、散瞳、軟便、検体様物混入便、肛門周囲の汚れがみられた。さらに、雌で失調歩行がみられた。

体重では、全群で投与後2日に減少がみられた。投与後5日には319および500mg/kg群で減少がみられたが、その他の群ではほぼ回復し、投与後9日以降ではすべての群で増加がみられた。

剖検の結果、死亡例で肺の赤色化または褐色化、胃の黒色巣、盲腸の赤色化、消化管内に白色または黄色物質の貯留がみられた。組織検査では、肺の水腫がみられた。一方、生存例では剖検において腹水および胸水の貯留がみられたが、組織検査において被験物質の投与に関連する変化はみられなかった。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-70)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%フロアブル

組成

トルフェンピラド原体：15%

界面活性剤・水等：85%

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時9週齢（体重 雄 331~364 g、雌 209~225 g）

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質を刈毛した背部皮膚に24時間閉鎖塗布した。

24時間後、皮膚に付着した被験物質を微温湯に浸したガーゼで清拭した。なお、対照群の動物には、注射用水のみを同様に処置した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を投与当日（1日）、投与後2、5、9および14日に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始・終了時間	(死亡例なし)	
症状発現・消失時間	(症状なし)	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	

いずれの個体にも症状は観察されなかった。

体重変化について、投与翌日では低下が対照群および2000mg/kg群で観察されたが、投与後5日には2000mg/kg群の雌1例を除きほぼ回復した。投与後9日には被験物質投与による変化はみられなかった。

剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料T-71)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%フロアブル

組成

トルフェンピラド原体：15%

界面活性剤・水等：85%

試験動物：日本白色種ウサギ、雄6匹

群分け時15週齢(体重2.78~3.08kg)

試験期間：3日間観察

投与方法：0.5mLの被験物質を刈毛した動物の背部皮膚の1ヶ所(2.5×2.5cm)に塗布し、リント布で覆い、4時間閉塞適用した。適用終了後、皮膚に残った被験物質は、微温湯に浸したガーゼで清拭した。

検査項目：適用終了後1、24、48および72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮および浮腫)の有無を観察し、ドレイズ法に従って採点した。

試験結果：適用終了後1、24、48および72時間時点で観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑および痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

表中の数値は、6匹の平均値である。

投与後のいずれの観察時間においても、刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から、15%フロアブルのウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

4) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料T-72)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%フロアブル

組成

トルフェンピラド原体：15%

界面活性剤・水等：85%

試験動物：日本白色種ウサギ、雄9匹

群分け時18週齢(体重3.35~3.57kg)

試験期間：3日間観察

投与方法：0.1mLの被験物質を片側の下部眼瞼結膜嚢内へ投与した。非洗眼群の6匹はそのままとし、洗眼群の3匹は投与後2分に微温生理食塩水で洗眼した。

検査項目：投与後1、24、48および72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、ドレイズ法に基き採点した。

試験結果：投与後1、24、48および72時間時点で観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目			最高 採点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 [6匹の 平均]	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹	彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 ¹⁾			110	0.0	0.0	0.0
洗眼群 [3匹の 平均]	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹	彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計 ¹⁾			110	0.0	0.0	0.0

1) : Draize 法による評価点 (最高110点)。

非洗眼群および洗眼群ともに、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、15%フロアブルのウサギの眼粘膜に対する刺激性はないと判断された。

5) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料T-73)

試験機関 新日本科学 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

被験物質：15%フロアブル

組成

トルフェンピラド原体：15%

界面活性剤・水等：85%

試験動物：ハートレー系モルモット、雄35匹

群分け時5週齢(体重306~356g)

試験期間：惹起暴露終了後2日間観察

試験方法：Buehler法

用量設定根拠：被験物質(15%フロアブル)を注射用水で希釈して投与液を調製した。

予備試験として経皮投与(6時間閉塞貼付;3.13、6.25、12.5、25、50、100 vol%)

を実施した。その結果、いずれの濃度においても皮膚反応はみられなかった。

したがって、被験物質(原液)をそのまま感作および惹起暴露に用いた。

また、陽性対照物質として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用いた。DNCBはオリーブ油と混合し、感作および惹起濃度を1%とした。

感作：被験物質群および陽性対照物質群では、刈毛した各動物の左腹側部に被験物質液またはDNCB液を6時間閉塞貼付した。この投与操作を1週間間隔で計3回繰り返して感作した。

惹起：最終感作の2週間後に刈毛した各動物の右腹側部に、被験物質液またはDNCB液を6時間閉塞貼付した。

検査項目：惹起後24および48時間に惹起暴露部位の皮膚反応を観察した。

試験結果：観察された惹起暴露部位の皮膚反応を次表に示す。

群名 (供試動物数)	試験物質処置		惹起後の 観察 時間	惹起暴露後の 皮膚反応評点 ¹⁾										陽性 動物 数	感 ²⁾ 作 陽 性 率 (%)
				紅斑と痂皮					浮腫						
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
被験物質感作群 (20匹)	被験物質	被験物質	24	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
被験物質非感作群 (10匹)	無処置	被験物質	24	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			48	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照物質感作群 (5匹)	DNCB	DNCB	24	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	5	100
			48	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	5	100

1)：皮膚反応評点の基準(Draize法)

<紅斑と痂皮>

評点0：紅斑なし

評点1：非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)

評点2：はっきりした紅斑

評点3：中等度ないし高度紅斑

評点4：高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで

<浮腫>

評点0：浮腫なし

評点1：非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)

評点2：軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

評点3：中等度浮腫(約1mmの膨隆)

評点4：高度浮腫(約1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)

2)：感作陽性率(%) = [陽性動物数 ÷ 供試動物数] × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

被験物質感作群および非感作群では、惹起後のいずれの観察時間においても皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照としたDNCB感作群では全例に強い皮膚反応がみられ、感作陽性率は100%であった。

以上の結果から、15%フロアブルのBuchler法によるモルモットの皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(3) 製剤の被暴量調査

1) 15%乳剤のハウス内散布における作業者の被暴量調査

(資料T-74)

試験機関

報告書作成年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

以上のことから、本剤の散布、補助ならびにリエントリーに際して、トルフェンピラドの被暴量はごくわずかであった。したがって、散布者、散布補助者ならびにリエントリー者の健康に対する影響はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

IX.動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験 の種類	供試 動植 物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-1	動物体内における代謝	ラット S-9 肝臓	①[¹⁴ C]トルフェンピラト a) 0.1mg/S-9 4mL b) 1mg/S-9 4mL ②[¹⁴ C]トルフェンピラト a) 0.1mg/S-9 4mL ③非標識体(GC-MS, LC-MS/MS, NMR 法) a) 1mg/S-9 4ml.	3 時間	代謝物数: 主な代謝反応: トルフェンピラト: 10.2~12.4% 主な代謝物:		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1997年	336
M-2		ラット	①[¹⁴ C]トルフェンピラト ②[¹⁴ C]トルフェンピラト 強制経口単回投与 a) 1mg/kg b) 20mg/kg	7日	血中濃度: Tmax a) 2~6hr, b) 4~12hr, Cmax a) 0.253~0.304ppm, b) 1.93~2.37 ppm, T _{1/2} 11.0~27.6hr, AUC(0-∞) a) 2.8~3.4 μg·hr/mL, b) 44.5~70.8 μg·hr/mL 尿中: ①②a)b)雄 2.1~2.5%, 雌 1.7~2.4% 糞中: ①②a)b)雄 88.2~92.0%, 雌 90.4~93.2% 呼気(168hr): 検出せず 胆汁中(48hr): ①a)b)雄 63.6~69.5% 雌 51.3~54.6% 吸収率: ①a)雄 72.8%, 雌 69.4% ①b)雄 77.8%, 雌 57.9% [血中濃度, 尿・糞・胆汁中は 雌雄間に顕著な差なし] 組織内 ¹⁴ C濃度: a) 4 または 12 hr 後, b) 6 または 24 hr に全ての組織で最高 濃度。 高濃度の組織は肝臓, 腎臓, 褐色脂肪 などであるが, いずれの組織中濃度 も減衰は速く, 残留性はなし。		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	339

つづく

資料 No.	試験の種類	供試動物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-3	動物体内における代謝	ラット	①[¹⁴ C]トルフェンピラト ②[¹⁴ C]トルフェンピラト 強制経口単回投与 a) 1mg/kg b) 20mg/kg	2日	トルフェンピラト：尿、血漿、肝臓、 白色脂肪中に検出されず 糞①a)10.9~15.1%, b)14.3~14.7% ②a)4.1~5.9% 胆汁①a)<0.1~0.3%, b)0.5~0.7% 腎臓①b)雌 24hr 0.2ppm 代謝物： 主な代謝反応： 主な代謝物：		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	352
M-4		ラット	①[¹⁴ C]トルフェンピラト ②[¹⁴ C]トルフェンピラト 強制経口 14日間 反復投与 a) 1mg/kg/day	21日	血中濃度は2~3回投与まで増加 反復投与終了後の血中濃度： Tmax 雄 8hr, 雌 12hr, Cmax 雄 0.26-0.30ppm, 雌 0.51ppm, T1/2 雄 18.6-20.7hr, 雌 45.8hr (各反復投与終了時の濃度は 初回投与時の濃度の1.5~3倍) 尿中：雄 2.2~3.4%, 雌 2.5% 糞中：雄 92.1~93.1%, 雌 94.9% 組織内 ¹⁴ C濃度：高濃度の組織は肝臓、 腎臓、褐色脂肪などであるが、尿・糞 中への排泄は単回投与(M-2)と同様に 速く、蓄積性はないものと推察する。 [血中濃度、尿・糞は雌雄間に顕著 な差がなく、単回投与の排泄および 分布(M-2)と反復投与の体内動態は、 ほぼ同様な結果であった]		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	362

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解、体内分布等			
M-5	動物体内における代謝	ラット	①[¹⁴ C]トルフェニラト [*] ②[¹⁴ C]トルフェニラト [*] 強制経口14日間 反復投与 a) 1mg/kg	2日	トルフェニラト：尿、血漿中は未検出 糞 0.6~3.8% 代謝物： 主な代謝反応： 主な代謝物：		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	373
M-6			①[¹⁴ C]トルフェニラト [*] 胎盤透過性試験： 乳汁・乳児移行性試験：	1日	胎盤透過性：顕著な透過性なし。 乳汁移行性：移行性あり。		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	379
M-7 *			①トルフェニラト [*] または [¹⁴ C]トルフェニラト [*]	1日	乳汁の n-ヘキサン画分の主代謝物 を構造解析した結果、 と同 定		(株)新日 本科学 2001年	383
M-8			①[¹⁴ C]トルフェニラト [*] 強制経口単回投与 a) 160mg/kg b) 320mg/kg	7日	血漿中濃度：a) 13.18 ppm (72hr:Cmax) b) 15.41 ppm (168hr) 胃内残存率：a)13.8%, b)51.5% 小腸内残存率：a)3.1%, b)3.1% 体重減少率(168hr)：a)22%,b)25%		(株)三菱 化学安 全科学 研究所 2000年	385

*：2001年11月に提出された残留農薬安全性評価委員会コメント対応試験成績

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-9	植物体内における代謝	なす	①[¹⁴ C]トルフェンピラト a) 水耕法 1ppm 水耕液, 根浸漬 b) 葉面塗布/鉢 試験 簡易乳剤, 60 μg/葉 で塗布処理 c) 果実塗布/鉢 試験 簡易乳剤, 60 μg/果実 で塗布処理	①a) 4日 ① b)c) ② a)b) 28日	①a) 吸収移行(4日後): ¹⁴ C 吸収量 54.5% 分布率 根 98.9%, 茎 0.4%, 葉 0.7% ¹⁴ C 残留率(28日後): ①b)②a) 処理葉 96.5~99.2% 非処理葉 <0.1%, 非処理果実 <0.1%, ①c)②b) 処理果実 97.6~98.5% 代謝物: 主代謝反応: トルフェンピラト: (28日後) 処理葉 89.5~93.6%, 処理果実 92.2~93.6% 主な代謝物: (28日後)		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	387
M-10			①[¹⁴ C]トルフェンピラト 乳剤, 4mg/鉢 試験 散布処理	28日	分布率: (28日後) 外葉 99.7%, 結球 0.3% 代謝物: 主代謝反応: トルフェンピラト: (28日後) 外葉 4.63ppm, 結球検出せず 主な代謝物:		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	396

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解、体内分布等			
M-11	植物体内における代謝	キャベツ	①[¹⁴ C]トルフェン [®] ラト [®] 乳剤、4mg/ホ [®] ットで散布処理	28日	分布率：外葉 97.20%, 結球 2.80% 代謝物： 主代謝反応： トルフェン [®] ラト [®] ：外葉 4.71ppm, 結球 0.034ppm 主な代謝物：		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	403
M-12		もも	①[¹⁴ C]トルフェン [®] ラト [®] 乳剤、4mg/ホ [®] ットで散布処理	56日	分布率：(56日後)葉 83.1%, 茎 7.5%, 果実 9.3% (果皮 94.6%, 果肉 4.3%, 種子 1.1%) 主代謝反応： トルフェン [®] ラト [®] ：(56日後) 葉 12.4ppm, 果皮 34.8ppm, 果肉 <0.01ppm		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1998年	408

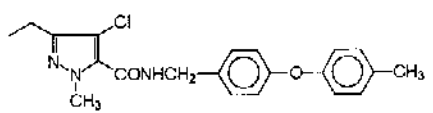
つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植 物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁
				期間	吸収排泄分解, 体内分布等			
M-13	植物体内における代謝	もも	①[¹⁴ C]トルフェンテラト 乳剤, 4mg/ポットで 散布処理	葉 56日 果実 53日	分布率: 葉 86.08%, 茎 7.28%, 果実 6.62% (果皮 86.4%, 果肉 12.7%, 種子 0.9%) 主代謝反応: トルフェンテラト: 葉 21.06ppm, 果皮 8.24ppm, 果肉 0.003ppm 主な代謝物:		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	418
M-14	土壌における代謝	土壌・茨城軽植土・高知軽植土	①[¹⁴ C]トルフェンテラト 0.75 μg/g a) 好氣的畑地条件 b) 嫌氣的畑地条件 c) 滅菌畑地条件 ②[¹⁴ C]トルフェンテラト 0.75 μg/g a) 好氣的畑地条件	①②a) 茨城土 91日 ①b) 高知土 183日 ①c) 28日	[茨城土] 半減期: ①②a)3~5日, ①b)179日 CO ₂ (91日)①a)42.1%, ②a)12.9%, [高知土] 半減期: ①②a)5日, ①b)127日 CO ₂ (183日)①a)72.2%, ②a)39.8%, (28日) ①b)0.4% 代謝物: 主代謝反応: トルフェンテラト: ①②a)[茨城土](91日) 3.6~3.9%, [高知土](183日)3.0~3.3% 主な代謝物:		㈱三菱 化学安 全科学 研究所 1999年	424

つづく

資料 No.	試験 の 種類	供試 動植 物	標識位置 投与方法 処理量	試験結果		同定された 代謝物	試験 機関 報告年	記載 頁																								
				期間	吸収排泄分解、体内分布等																											
EF-1	加水分解試験	pH4, 7, 9, 緩衝液	非標識体 濃度 0.04 mg/L OECD TG III 法 50°C 分析法: HPLC 法	5 日	親化合物残存率: (50°C) pH4 102.4% pH7 101.1% pH9 99.5% 50°Cの残存率がいずれの pH においても 90%以上であり、25°Cにおける半減期は 1 年以上。 よって、加水分解運命試験は不用である。		(株)三菱化学安全科学研究所 1996 年	434																								
EF-2	水中光分解運命試験	精製水・河川水	[¹⁴ C]トメフェンピラト 濃度 20 μg/L 25°C 光強度: 765W/m ² 波長範囲: 300~800nm 分析法: TLC/BAS 法	58 時間	親化合物残存率 (58 時間後) 照射区: 精製水 30.5~32.7% 河川水 26.7~34.6% 遮光区: 精製水 90.2% 河川水 89.6% 半減期: 精製水 35.2 時間 河川水 35.0 時間 分解物: 主な分解反応: 主な分解物:		(株)三菱化学安全科学研究所 1999 年	435																								
EF-3	土壌吸着試験	石川・高知・北海道十勝・茨城土壌	[¹⁴ C]トメフェンピラト (スクリーニング試験: OECD TG 106 法) 25°C 濃度 20 μg/L (カトライ ンの 2.5 倍に変更) 液量/土壌量 50mL/1g (カトラインの 5/1 を 50/1 に変更) 吸着 1 回, 脱着 2 回 分析法: TLC/BAS 法	16 時間	各土壌への吸着率、K _F ^{ads} および 有機炭素含有率と吸着率から 求めた K _F ^{ads,oc} <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>吸着率</th> <th>K_F^{ads}</th> <th>K_F^{ads,oc}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>石川</td> <td>96.8%</td> <td>1,522</td> <td>149,220</td> </tr> <tr> <td>高知</td> <td>93.7%</td> <td>747</td> <td>56,130</td> </tr> <tr> <td>十勝</td> <td>93.6%</td> <td>726</td> <td>32,830</td> </tr> <tr> <td>茨城</td> <td>93.5%</td> <td>722</td> <td>15,140</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td></td> <td></td> <td>63,330</td> </tr> </tbody> </table> 水溶解度および吸着率から高次試験の分析が困難と判断され、スクリーニング試験の結果から K _F ^{ads,oc} を推定した。		吸着率	K _F ^{ads}	K _F ^{ads,oc}	石川	96.8%	1,522	149,220	高知	93.7%	747	56,130	十勝	93.6%	726	32,830	茨城	93.5%	722	15,140	平均			63,330		(株)三菱化学安全科学研究所 1998 年	439
	吸着率	K _F ^{ads}	K _F ^{ads,oc}																													
石川	96.8%	1,522	149,220																													
高知	93.7%	747	56,130																													
十勝	93.6%	726	32,830																													
茨城	93.5%	722	15,140																													
平均			63,330																													

抄録中で用いる代謝物の略名

No.	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
1	親化合物	トルフェンピ ラド	4-クロロ-3-エチル-1-メチル-N-[4-(<i>p</i> -トリロキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド	
		OH-PT		
		CO-PT		
		PT-OH		
		PT-CHO		
		PT-CA		
		OH-PT-OH		
		CO-PT-OH		
		OH-PT-CA		
		CO-PT-CA		
		2OH-PT		
		CA-PT		
		CA-PT-OH		

つづく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
		CA-PT-CA		
		DM-PT		
		DM-PT-OH		
		DH-PT		
		PT-CA-TA		
		PT-CA-GA		
		PT-CA-Glu		
		PT-CA-Me		
		Sul-OH-PT-CA		
		PT(A)-4OH		
		PAM		
		OH-PAM		
		CO-PAM		

つづく

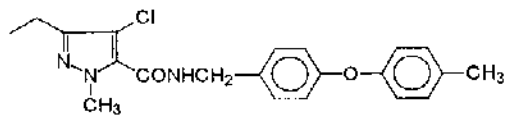
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

No.	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
		PCA		
		CO-PCA		
		CA-T-NH ₂		
		T-AM		
		OH-T-AM		
		CA-T-AM		
		T-CA		
		OH-T-OH		
		OH-T-CA		
		CA-T-CA		
		T-CA-Glu		

<代謝・分解試験等に用いた標識化合物およびそれらの合成法>

トルフェンピラドの動物、植物および土壌における代謝・分解試験は下記の方法で合成した標識化合物を用いて行った。

(1) [^{14}C] トルフェンピラド :

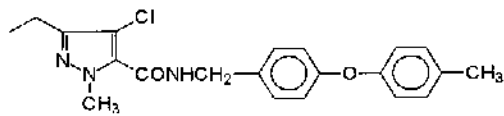


比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 : ()

(2) [^{14}C] トルフェンピラド :



比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 : ()

(3) 標識位置の選定

- ・
- ・
- ・
- ・