

No. \_\_\_\_\_

# 農 薬 抄 録

## ト リ ホ リ ン

( 殺菌剤 )

(作成年月日)      昭和56年8月7日  
昭和58年3月25日改訂  
昭和61年9月30日改訂  
昭和62年12月11日改訂  
平成4年9月29日改訂  
平成23年3月29日改訂  
平成24年3月2日改訂  
平成27年4月21日改訂  
平成28年10月6日改訂  
平成29年1月23日改訂

(作成会社名)              全農グリーンリソース株式会社  
(作成責任者名・所属)

連 絡 先 :	全農グリーンリソース株式会社 海外事業部
---------	-------------------------

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	17
IV. 適用および使用上の注意	18
V. 残留性および環境中予測濃度算定関係	24
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	50
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	60
VIII. 毒性	
<毒性一覧表>	T-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	T-13
(2) 皮膚および眼に関する刺激性	T-17
(3) 皮膚感作性	T-20
(4) 急性神経毒性	T-23
(5) 急性遅発性神経毒性	T-24
(6) 90日間反復経口投与毒性	T-25
(7) 21日間反復経皮投与毒性	T-62
(8) 90日間反復吸入投与毒性	T-68
(9) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	T-69
(10) 慢性毒性および発がん性	T-70
(11) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性	T-159
(12) 変異原性	T-206
(13) 生体機能に及ぼす影響試験	T-254

2. 原体混在物および代謝物	
(1) 急性毒性	T-268
(2) 復帰変異	T-269
3. 製剤毒性	
(1) 急性毒性	F-1
(2) 皮膚および眼に関する刺激性	F-4
(3) 皮膚感作性	F-11
4. 参考	
(1) 原体	TR-1
(2) 製剤	FR-1

#### 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>	M-1
<代謝分解物の名称および構造式一覧表>	M-9
<各代謝試験で用いた供試標識化合物>	M-11
1. 動物代謝に関する試験	M-12
2. 植物代謝に関する試験	M-35
3. 土壌中動態に関する試験	M-56
4. 水中動態に関する試験	M-71
5. 土壌吸着試験	M-89
6. 参考	M-90
代謝分解のまとめ	M-93
図1. トリホリンの代謝分解経路図	M-97
表1. 代謝分解の概要	M-98
付録：トリホリンの開発年表	付-1

## I. 開発の経緯

トリホリンは、ピペラジン系の殺菌剤として、1967年に当時西独にあったC.H.ベーリンガー社のDr. W. Ostによりはじめて合成された。その後、セラメルク社においてW-524のコード番号で農薬として開発が開始され、1969年に各種作物におけるうどんこ病、さび病、黒星病等に特効を示すことが確認された。なお、セラメルク社は、シェル社により買収され、その後、シェル社は1993年アメリカンサイナミド社への農薬事業譲渡。さらに、アメリカンサイナミド社からBASF社へ商権譲渡、BASF社から住友商事株式会社へ商権譲渡後、最終的に2014年11月に全農グリーンリソース株式会社がこの商権の譲渡を受け、現在に至っている。

本化合物は、*Cladosporium* 属、*Venturia* 属、*Monilinia* 属、*Aspergillus* 属、*Neurospora* 属等の糸状菌およびうどんこ病菌の *Erysiphaceae* に属する子囊菌に対して抗菌活性を示す。葉中移行性によって、安定した効果を発揮し、予防効果と治療効果を兼ね備え、野菜などのうどんこ病、さび病に高い防除効果を有する。

わが国では、住友商事株式会社を通じてセラメルク社より1970年に紹介され、主として非食用作物（ばら、きく）のうどんこ病、さび病、黒星病などの防除剤として開発試験が進められた。ついで、国内の主要作物の重要病害にも（ももの灰星病、いちご、メロン、きゅうり、なすなどのうどんこ病）有効であることが確認され、1977年に「サプロール乳剤」が登録された。現在でも各種作物のうどんこ病、さび病に優れた防除効果を示し、30年以上もの間、使用され続けている。

海外においても、1970年代から開発が進められ、現在では、25か国において登録・販売されている。諸外国における登録状況を表1に示した。

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議における評価は、1977年（毒性、残留）、1978年（毒性、残留）、1997年（毒性）および2014年（毒性、残留）に実施され、2014年評価としてADIおよびARfDが示され、同時にMRLの変更案が公表された。2014年8月現在のコーデックス基準を表2に示した。

表1. 諸外国におけるトリホリンの登録状況 (2014年8月現在)

国名	適用作物
アルゼンチン	カーネーション、菊、ばら、ぶどう、もも、りんご、豆類、うり
アルジェリア	きゅうり、アーモンド、りんご
エクアドル	大麦、ばら、インゲンマメ
エジプト	りんご
オーストラリア	りんご、もも、アプリコット、プラム、プルーン、おうとう、菊、ばら
ガテマラ	りんご、いちご、ピーマン、メロン、きゅうり、すいか、観賞用植物
カナダ	ブルーベリー、クランベリー、サスカトゥーンベリー、もも、おうとう、プラム、プルーン、りんご、ばら、鑑賞用植物
韓国	チリ、きく、いちご、きゅうり、芝、ばら
ケニア	豆類、トマト、ペッパー、なす、きゅうり、ペポカボチャ、メロン、マンゴー、りんご、パパイヤ、ぶどう、観葉植物
コロンビア	ばら、豆類、大麦
ジンバブエ	大豆、ばら、カーネーション、観葉植物、うり、りんご
タイ	米、ばら
台湾	大豆、ばら、パパイヤ
タンザニア	観葉植物、野菜類、だいず、ぶどう、穀物類、果樹、ホップ、綿花、芝
チュニジア	うり、穀物類、ぶどう、りんご、もも
チリ	アーモンド、おうとう、プラム、アプリコット、もも、りんご、ぶどう、豆類、メロン、すいか、かぼちゃ、きゅうり、アスパラガス、トマト、アーティチョーク、てんさい、ラズベリー、いちご、ばら、菊
ニュージーランド	ストーンフルーツ、いちご、もも、りんご、タマリロ、うり、木立トマト、トマト、グースベリー、ぶどう、ばら、観葉植物
フィリピン	キャベツ、マンゴー、豆類、パイナップル、サトウキビ、ばら
米国	ばら、アザレア、ベゴニア、デルフィニウム、カラシコエ、プラタナス、カレンジュラ、サルズベリ、ダリア、錦木、ライラック、フロックス、パーキンソン・アクレアタ、カナメモチ、金魚草、ジニア、シャクナゲ、アスター、カタバミ、ポプラ、カーネーション
ベトナム	ばら
ペルー	うり
マレーシア	菊、ばら
南アフリカ	豆類、カーネーション、観賞用植物、うり、ルピナス、マンゴー、もも、洋なし、プラム、ばら、大豆
メキシコ	なす、いちご、ペッパー、プラム、りんご、もも、カーネーション、ベゴニア、きく、ばら、きゅうり、すいか、メロン、かぼちゃ、トマト、綿花、小麦
ロシア	ばら

表2. トリホリンのコーデックス基準 (2014年8月現在)

食 品	コーデックス基準 MRL (mg/kg)
りんご	2
ブルーベリー	1
芽キャベツ	0.2
穀類	0.1
おとう	2
豆類 (鞘、未成熟豆)	1
干しぶどう	1
うり類	0.5
グースベリー	1
もも	5 *
プラム (プルーンを含む)	2
いちご	1
トマト	0.5

\* ポストハーベストとしての値

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 名称および化学的構造

#### 1) 有効成分の一般名

トリホリン triforine(ISO)

#### 2) 別名

商品名：サブロール乳剤

試験名：W-524、トリホリン (SAG102)

#### 3) 化学名

英名：1,4-bis-(2,2,2-trichloro-1-formamidoethyl)piperazine (MAFF名)

和名：1,4-ビス-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)ピペラジン (MAFF名)

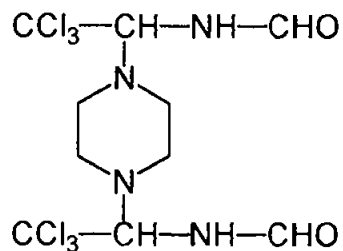
英名：N,N'-{piperazine-1,4-diylbis[(trichloromethyl)methylene]}diformamide (IUPAC名)

和名：N,N'-{ピペラジン-1,4-ジイルビス[(トリクロロメチル)メチレン]}ジホルムアミド (IUPAC名)

英名：N,N'-[1,4-piperazinediylbis(2,2,2-trichloroethylidene)]bis[formamide] (CA名)

和名：N,N'-[1,4-ピペラジンジイルビス(2,2,2-トリクロロエチリデン)]ビス[ホルムアミド] (CA名)

#### 4) 構造式



#### 5) 分子式

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_2$

#### 6) 分子量

435.0

#### 7) CAS No.

26644-46-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

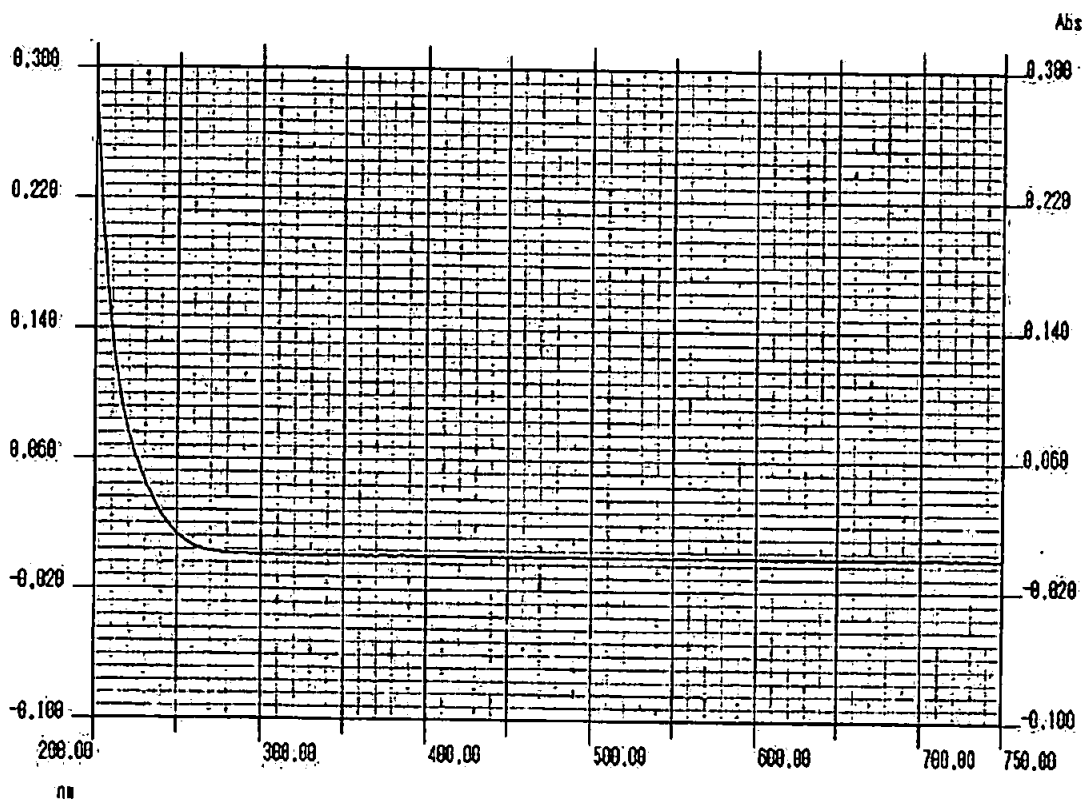
項目	測定値 (測定条件)		測定方法	試験機関 (報告年)
1) 色調	白色 (室温)		官能試験	(財) 化学物質評価 研究機構 (2001年)
2) 形状	粉末 (室温)		官能試験	
3) 臭気	無臭 (室温)		官能試験	
4) 密度	1.609 g/cm <sup>3</sup> (20±1℃)		比重びん法 (12農産第8147号) (OECD109)	(財) 化学物質評価 研究機構 (2001年、GLP)
5) 融点	151.3～154.1℃ (変色を伴う)		液浴付毛细管法 (OECD102)	RCC NOTOX B.V. (オランダ) (1988年、GLP)
6) 沸点	分解のため測定不能		省略理由書	—
7) 蒸気圧	(8.0±1.8) ×10 <sup>-3</sup> Pa (25℃)		静的方法 (OECD104) (FIFRA D\$63-9)	RCC NOTOX B.V. (オランダ) (1988年、GLP)
8) 解離定数 (pKa)	10.6±0.2 (20±1℃)		分光光度法 (OECD112) (FIFRA D\$63-10)	RCC NOTOX B.V. (オランダ) (1989年、GLP)
9) 溶解度	水	12.5±0.3 mg/L (20±1℃)	カラム溶出法 (OECD105)	RCC NOTOX B.V. (オランダ) (1988年、GLP)
	有機溶媒	ヘキサン		
		トルエン	0.11 g/L (19.5±0.5℃)	
		メタノール	46.9 g/L (19.5±0.5℃)	
		テトラヒドロフラン	168 g/L (19.5±0.5℃)	
		アセトン	32.7 g/L (20.0±0.5℃)	
		酢酸エチル	7.89 g/L (20.0±0.5℃)	フラスコ法 (OECD105)
	ジクロロメタン	2.42 g/L (20.0±0.5℃)		
10) n-オクタール/水 分配係数	Log Pow= 1.7 (25±1℃、pH 7.0-11.0)		HPLC法 (OECD117)	(財) 化学物質評価 研究機構 (2001年、GLP)
11) 生物濃縮性	n-オクタール/水分配係数が3.5未満であるため省略		—	—
12) 土壌吸着係数	被験物質は塩化カルシウム溶液中で不安定なため土壌吸着係数の算出は不可能		OECD106	(財) 化学物質評価 研究機構 (2001年)



項目	測定値 (測定条件)	測定方法	試験機関 (報告年)
13) 加水分解性	ヒペラジン環標識体 (24~25°C) pH 5 半減期: 3.5 日 pH 7 半減期: 3.4 日 pH 9 半減期: 3.5 日	EPA 指針 161-1	Hazleton Lab. America, Inc. (米国) (1989 年、GLP)
	ヒペラジン環標識体 (25±1°C) pH 5 半減期: 2.6 日 pH 7 半減期: 2.8 日 pH 9 半減期: 2.6 日 側鎖標識体 (25±1°C) pH 5 半減期: 2.9 日 pH 7 半減期: 3.1 日 pH 9 半減期: 3.1 日		Hazleton UK (英国) (1993 年、GLP)
14) 水中光分解性 (緩衝液、滅菌)	pH 7 照度: 535.8 W/m <sup>2</sup> (300-800 nm) ヒペラジン環標識体 (25±1°C) 半減期: 1.60 日 (実験上) 半減期: 10.56 日 (東京春換算) 側鎖標識体 (25±1°C) 半減期: 1.40 日 (実験上) 半減期: 6.55 日 (東京春換算)	EPA 指針 161-2	Hazleton UK (英国) (1993 年、GLP)
15) 水中光分解性 (自然水) ①河川水、非滅菌 ②池水、滅菌	照度: 平均 803 W/m <sup>2</sup> (300-800 nm) 照射区 (25±1°C) 推定半減期: 1.76 日 (実験上) 推定半減期: 4.30 日 (自然光換算) 対照区 (25±1°C) 半減期: 1.96 日 (実験上)	9 農産第 5089 号	(財) 化学物質評価 研究機構 (2001 年、GLP)
	照度: 約 3 mW/cm <sup>2</sup> (290 nm 以下を除去) 試験期間中に暗所対照区及び光照射区 において速やかに分解し、水中での分 解には光は関与していない。	91/414/EEC および 12 農産第 8147 号	BASF 社 (ドイツ) (2007 年、GLP)
16) 安定性 対熱	148.6°Cまで安定。その後変色	省略理由付	—
17) スペクトル	①~③UV/VIS、	12 農産第 8147 号 OECD101	日曹分析センター (2001 年、GLP)
	④IR、⑥ <sup>1</sup> H-NMR、⑦ <sup>13</sup> C-NMR	12 農産第 8147 号	
	⑤MS		RCC Umweltchemie AG (スイス) (1988 年、GLP)

17) スペクトル

① UV/VIS スペクトル (メタノール 10%含有水溶液)



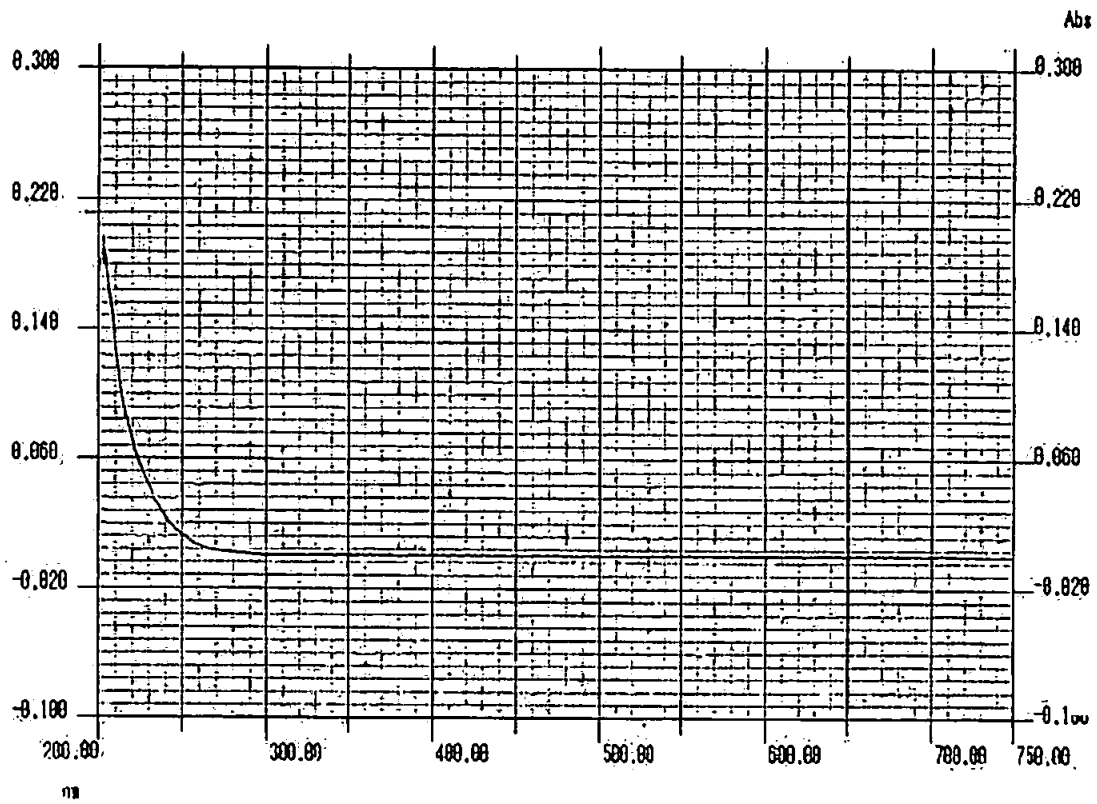
分析条件

濃 度 : 0.024 M (メタノール+蒸留水)

光路幅 : 2.0 nm

帰 属 最大吸収波長認められず

②UV/VIS スペクトル (メタノール 10%含有酸性水溶液)



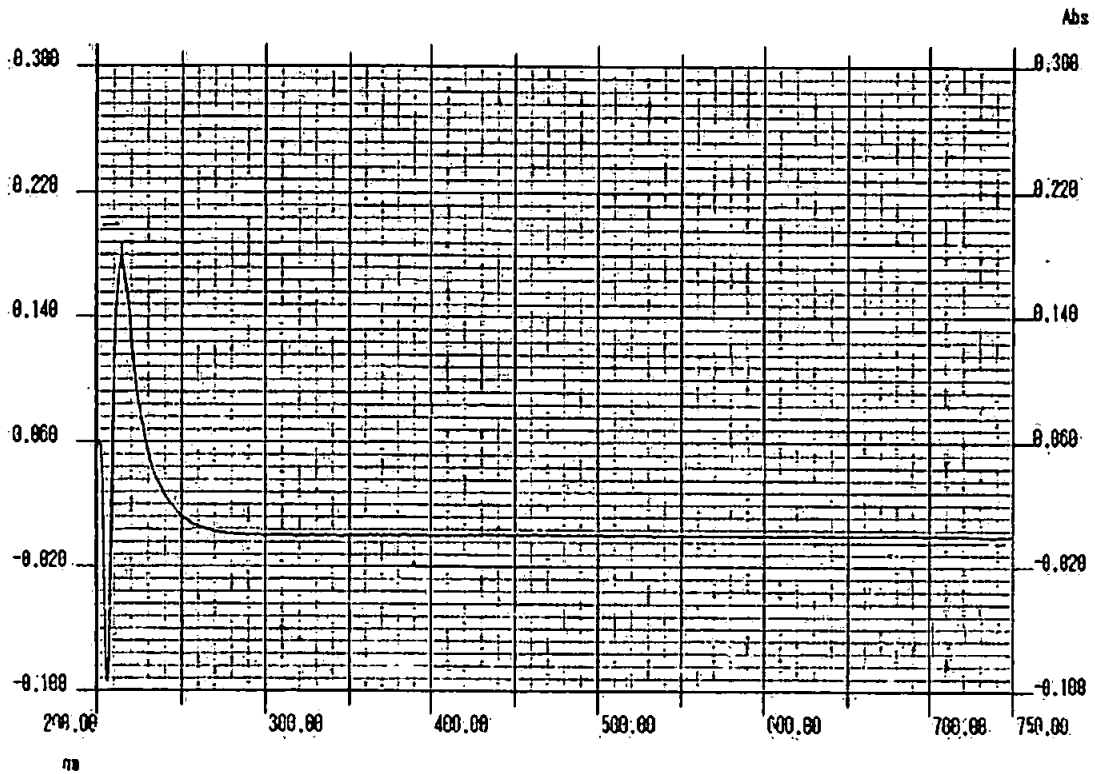
分析条件

濃 度 : 0.024 M (メタノール+1M 塩酸水溶液)

光路幅 : 2.0 nm

帰 属 最大吸収波長認められず

③UV/VIS スペクトル (メタノール 10%含有塩基性水溶液)

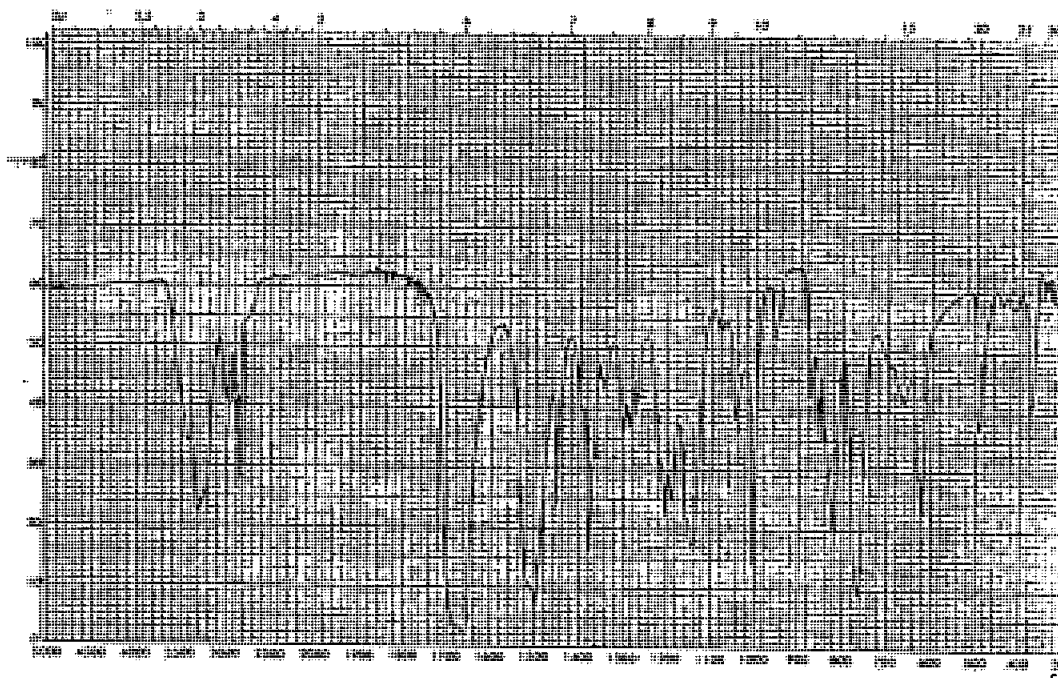


分析条件

濃 度 : 0.024 M (メタノール+1M 水酸化ナトリウム水溶液)
光路幅 : 2.0 nm

帰 属 最大吸収波長認められず

④IR スペクトル



分析条件

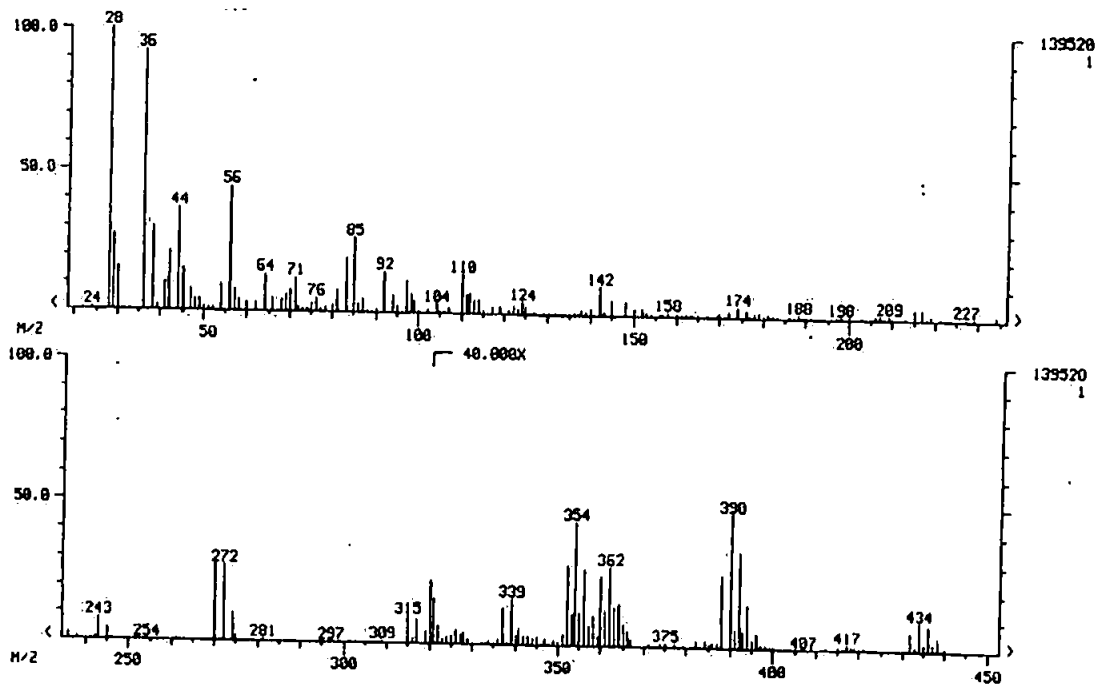
分析機器：島津 IR-440

試料調製：臭化カリウム錠剤成型

帰 属

吸収波長 (cm <sup>-1</sup> )	部位
3310	N-H 伸縮振動
2850~3030	C-H 伸縮振動
1680	C=O 伸縮振動
1660	N-H 変角振動
765	C-Cl 伸縮振動

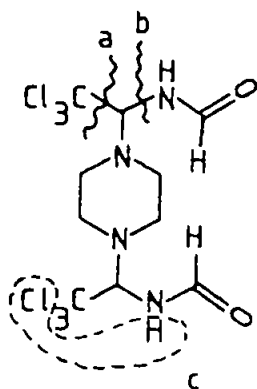
⑤MS スペクトル



分析条件

分析器の種類	: Incos 50
イオン化モード	: EI

帰属



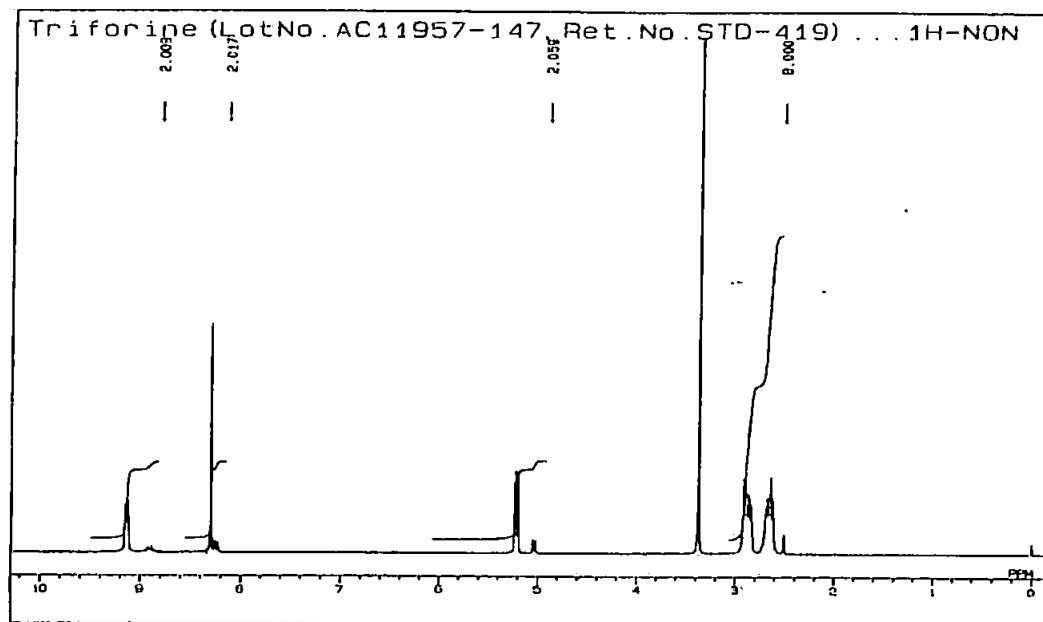
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

m/z	フラグメント
432/434/436/438	M <sup>+</sup> 分子イオン
388/390/392/394	フラグメンテーション b
352/354/356/358	b+c
315/317/319	a1
270/272/274	a2+b

\*フラグメンテーション

- a) a1 : CCl<sub>3</sub> の開裂
- a2 : HCCl<sub>3</sub> の開裂
- b) HNCHO の開裂
- c) HCl の開裂

⑥ <sup>1</sup>H-NMR スペクトル



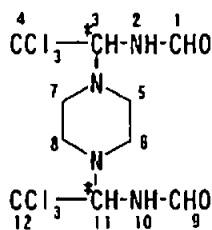
分析条件

装置	: JEOL GSX-400
操作温度	: 23.0°C
溶媒	: DMSO-d <sub>6</sub>
基準物質	: TMS

帰属

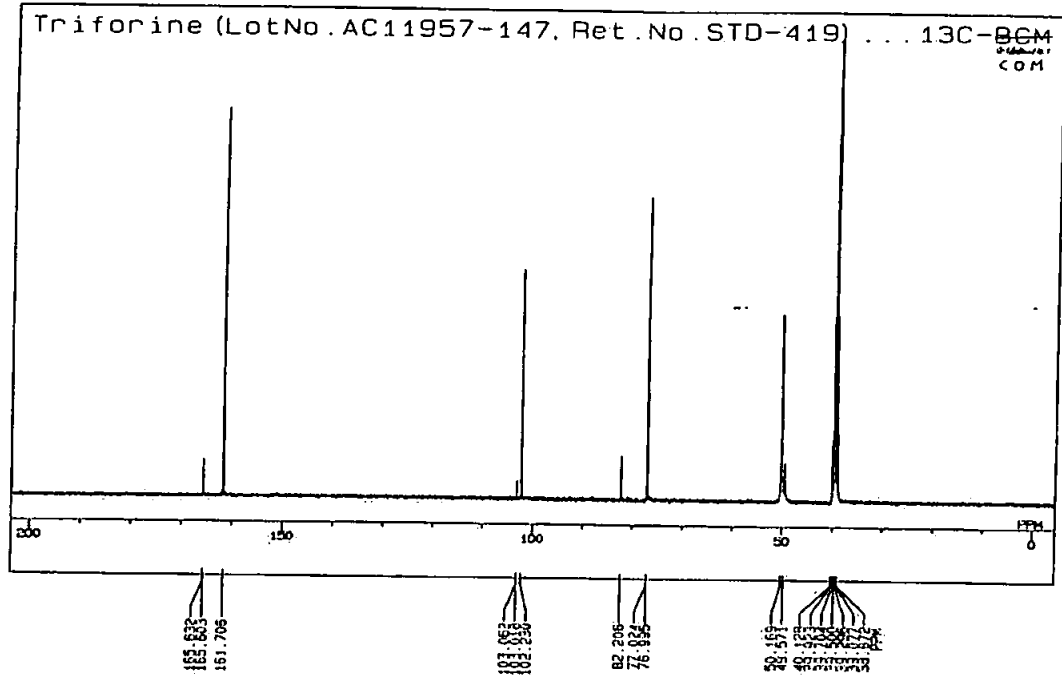
化学シフト [ppm]	多重度	プロトン数	帰属
8.05~8.55	m	2	H <sub>1</sub> , H <sub>9</sub>
8.85~9.30	m	2	H <sub>2</sub> , H <sub>10</sub>
5.00~5.28	m	2	H <sub>3</sub> , H <sub>11</sub>
2.45~3.05	m	8	H <sub>5</sub> ~H <sub>8</sub>

m : multiplet





⑦<sup>13</sup>C-NMR スペクトル

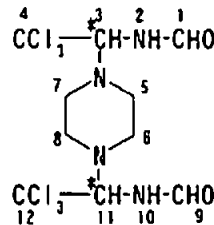


分析条件

装置	: JEOL GSX-400
操作温度	: 24.0°C
溶 媒	: DMSO-d <sub>6</sub>

帰 属

化学シフト [ppm]	帰 属
161.706, 165.603, 165.632	C <sub>1</sub> , C <sub>9</sub>
76.995, 77.024, 82.206	C <sub>3</sub> , C <sub>11</sub>
102.230, 103.018, 103.062	C <sub>4</sub> , C <sub>12</sub>
49.571, 50.169	C <sub>5</sub> ~C <sub>8</sub>



3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	含有量 (%)
	一般名	化学名		分子量	規格値 (通常値)
有効成分        原体混在物	トリホリン	1,4-ビス-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)ピペラジン	<chem>ClC(Cl)C(=O)N1CCN(C1)CC(=O)Cl</chem>	$C_{10}H_{14}Cl_6N_4O_2$ 434.95	$\geq 97.0$ (98.98-99.84)

#### 4. 製剤の組成

##### 1) 18.0%乳剤

トリホリン	18.0%
有機溶剤、界面活性剤 等	82.0%

##### 2) 0.20%エアゾル (ペルメトリン・トリホリンエアゾル)

トリホリン	0.20%
ペルメトリン	0.20%
有機溶剤、噴射剤 等	99.6%

##### 3) 0.15%エアゾル (アセフェート・MEP・トリホリンエアゾル)

トリホリン	0.15%
アセフェート	0.19%
MEP	0.17%
有機溶剤、噴射剤 等	99.49%

##### 4) 0.036%乳剤

トリホリン	0.036%
界面活性剤、水 等	99.964%

##### 5) 15.0%乳剤

トリホリン	15.0%
界面活性剤、溶剤 等	85.0%

### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

トリホリンは培地上で *Cladosporium* 属、*Venturia* 属、*Monilinia* 属、*Aspergillus* 属、*Neurospora* 属等の糸状菌に対して抗菌力を示す。これらの菌において胞子の発芽は阻害しないが、発芽管の先端が膨化し、菌糸の伸長を阻止する。また、うどんこ病菌の *Erysiphaceae* (うどんこかび科) に属する子囊菌でも発病を阻止する濃度で胞子の発芽を阻止しない。

#### 2. 作用機構

トリホリンの作用点は、生体内のステロール代謝系のうち、2,4-メチレンジヒドロラノステロールから 4,4-ジメチルフェコステロールに至る C-14 位の脱メチル化を阻害することであり、その結果、菌の原形質膜の成分として重要な役割を担っているエルゴステロールの生成が阻止され、結果として抗菌力が発現されるものと考えられている。

本剤に非感受性である *Rhizoctonia solani* ではトリホリンが菌体内に吸収されず、*Colletotricum atramentarium* では菌体内に入ったトリホリンが速やかに代謝、分解されることが知られている。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

各種作物のうどんこ病、さび病、黒星病などの病害に卓効を示し、葉中移行性によって安定した効果を発揮する。

予防効果と治療効果を兼ね備え、防除困難な野菜類のうどんこ病に対し高い防除効果を発揮し、また、従来の薬剤では効きにくくなった耐性菌に対しても交叉耐性を示さず、すぐれた防除効果を発揮する。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

①18.0%トリホリン乳剤（サプロール乳剤）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリホリンを含む農薬の総使用回数
かき	うどんこ病	1000倍	200～700 L/10a	収穫14日前まで	4回以内	散布	4回以内
もも	灰星病	800～1000倍		5回以内	5回以内		5回以内
いちご	うどんこ病	2000倍	100～300 L/10a				収穫前日まで
メロン				1000～2000倍	5回以内		
きゅうり なす		1000倍	3回以内				3回以内
ピーマン				1000倍	3回以内		
トマト		葉かび病	1500倍				100～300 L/10a
さやえんどう	うどんこ病	800～1000倍		収穫前日まで	5回以内		
ねぎ	さび病		1000倍				100～300 L/10a
食用ぎく	白さび病	1000～1500倍		—	5回以内		
きく			うどんこ病 黒星病				1000倍
ばら	さび病	10 L/m <sup>2</sup>		発病初期	6回以内		
芝			フェアリーリンク <sup>®</sup> 病				10 L/m <sup>2</sup>
芝(日本芝) 芝(ペントグラス)							

②0.20%エアゾル (ペルメトリン・トリホリンエアゾル)

作物名	適用病害虫名	本剤の使用回数	使用方法	ペルメトリンを含む農薬の総使用回数	トリホリンを含む農薬の総使用回数
ばら	アブラムシ類 ハダニ類 うどんこ病 黒星病	—	噴霧液が均一に付着するよう 30 cm以上離れた所から数回 断続して噴射する。	—	—
きく	アブラムシ類 白さび病				

③0.15%エアゾル (アセフェート・MEP・トリホリンエアゾル)

作物名	適用病害虫名	本剤の使用回数	使用方法	アセフェートを含む農薬の総使用回数	MEPを含む農薬の総使用回数	トリホリンを含む農薬の総使用回数
ばら	アブラムシ類 チュウレンジ ハバチ うどんこ病 黒星病	—	噴射液が均一に付着するように約30 cm離れた所から数回断続して噴射する。	—	—	—
きく	アブラムシ類					
つつじ類	ルリチュウレンジハバチ ツツジグンバイ					
さるすべり ベゴニア	うどんこ病					
さくら	アメリカシロヒトリ					
つばき類	チャドクガ					

④0.036%乳剤

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリホンを含む農薬の総使用回数
なら	萎凋病	胸高直径 20 cm 未満 : 800 mL, 20 cm~30 cm : 1000~1200 mL, 30 cm~40 cm : 1400~2000 mL, 40 cm~50 cm : 2200~3200 mL, 50 cm~60 cm : 3400~5200 mL, 60 cm 以上 : 直径 4 cm 増すごとに 200 mL を追加	着葉期、 但し紅葉 始期まで	—	樹幹 注入	—

⑤15%乳剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリホンを含む農薬の総使用回数
なら類	萎凋病	胸高直径 20 cm 未満 : 2.0 mL 20 cm~30 cm : 2.5~3.0 mL 30 cm~40 cm : 3.5~5.0 mL 40 cm~50 cm : 5.5~8.0 mL 50 cm~60 cm : 8.5~13.0 mL 60 cm 以上 : 直径 4 cm 増すごとに 0.5 mL を追加	着葉期、 但し紅葉 始期まで	—	樹幹 注入	—

## 2.使用上の注意事項

### ①18.0%トリホリン乳剤（サブロール乳剤）

- (1) 石灰硫黄合剤、ボルドー液等アルカリ性薬剤及び微量要素肥料との混用はさけること。
- (2) ばらに使用する場合、品種（クィーンエリザベスなど）によっては高温乾燥時には薬害を生ずるおそれがあるので、所定の使用濃度を厳守するとともに、夏期などの高温時には朝夕の涼しい時に散布すること。
- (3) メロン、いちごは薬害を生ずるおそれがあるので、所定の散布濃度を厳守すること。
- (4) いちごに使用する場合、品種「芳玉」には薬害を生ずるおそれがあるので使用しないこと。
- (5) 野菜に使用する場合、高温時や幼苗および軟弱ぎみの栽培条件となっている場合には、薬害を生ずるおそれがあるので使用はさけること。
- (6) 菊に使用する場合、品種（新精興など）、作型（促成栽培など）によっては散布後の新生葉に奇形などを生ずるおそれがあるので留意して使用すること。

特にはじめに使用する品種、作型ではあらかじめ小面積で試用して使用条件下での薬害の有無を確認するなど、注意して散布することが望ましい。

- (7) 本剤はなし（幸水系、晩三吉等）に対して極微量で薬害を生ずるので、付近にある場合にはかからないように注意して散布すること。また、同一の散布器具、容器を用いてなしに薬剤散布をしないこと。

やむをえず本剤使用後の散布器具をなしに使用する場合には、薬液タンク、散布器具、配管部分、ホース等の内部を十分に洗浄したのち、更にその散布器具を用いて、散布を予定しているなしのすべての品種の新葉の少数（数枚程度）に清水を散布し、7日程度おいたのち薬害を生じないことを確認した上で使用すること。

- (8) 本剤は自動車や壁などの塗装面に散布液がかかると変色するおそれがあるので、散布液がかからないよう注意すること。

### ②0.20%エアゾル（ペルメトリン・トリホリンエアゾル）

- (1) 植物体への近接噴射や必要以上の長時間噴射は冷害や薬害を生ずるおそれがあるので、30 cm 以上離れたところから1~2秒間ずつ断続して茎葉がぬれる程度に噴射すること。特に新芽、新葉、蕾、花卉は冷害を生じやすいので十分注意すること。
- (2) 日中高温時、強風時、降雨前の使用は避けること。
- (3) ミツバチ及び蚕に影響があるので、注意して使用すること。
- (4) 使用に当たっては、魚類に対し毒性が強いため、金魚鉢、水槽、池などに噴霧が入らないよう注意すること。

### ③0.15%エアゾル（アセフェート・MEP・トリホリンエアゾル）

- (1) 植物体への近接噴射は冷害を生ずるおそれがあるので、約30 cm離れた所から薬液が均一に付着するように1~3秒ずつ断続的に噴射すること。新芽、新葉、花卉への使用は冷害を生じやすいので十分注意すること。



- (2) 日中高温時、強風時の使用はさけること。
- (3) ストックその他あぶらな科植物には薬害を生ずるおそれがあるので、噴射液がかからないように注意すること。
- (4) ばらに使用する場合、品種（クイーンエリザベスなど）によっては高温乾燥時には薬害を生ずるおそれがあるので、夏期などの高温時には朝夕の涼しい時に散布すること。
- (5) きくに使用する場合、品種によっては薬害を生ずるおそれがあるので、あらかじめ小面積で試用して薬害の有無を確認すること。
- (6) 本剤はなしに対して薬害を生じるおそれがあるので、付近にある場合にはかからないように注意して散布すること。
- (7) 本剤は自動車、壁などの塗装面、大理石、御影石に噴射液がかかると変色するおそれがあるので、噴射液がかからないよう注意すること。
- (8) 使用後の空缶は戸外でボタンを押してガスを出しきったことを確認してから捨てること。
- (9) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (10) ミツバチ及びび蚕に影響があるので、注意して使用すること。

#### ④0.036%乳剤

- (1) 使用前によく振ってから使用すること。
- (2) 本剤はナラ枯予防用樹幹注入剤であり、カシノナガキクイムシ加害前に処理することが望ましい。
- (3) 購入した容器でそのまま樹幹に注入し、使用者が薬液を補充したり、小分けしないこと。
- (4) 薬剤注入量は、樹幹の胸高直径の大きさに従い、増減させること。
- (5) 注入孔は樹幹下部の周囲に分散させ、ドリル等を用いて直径 8 mm 程度の注入孔を斜め下方に約 45 度に傾けて主幹導管部まで孔を開ける。また、注入孔は薬剤注入量 200 mL 当たり 1 つ孔を開け、1 本ずつ注入する。
- (6) 注入孔を開けたら、薬剤容器のキャップをはずし、注入用ノズルに付け替え、薬液が漏れないように孔に差し込み、容器の底に目打ち孔を開けること。
- (7) 注入が終了した孔は木栓や癒合剤等でふたをし、雨水や雑菌が侵入しないよう処理をすることが望ましい。
- (8) 注入後の容器は速やかに回収し、適切な方法で処理すること。
- (9) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は林業関係機関、林業技術者の指導を受けることが望ましい。

#### ⑤15%乳剤

- (1) 本剤はナラ枯れ予防用樹幹注入剤であり、カシノナガキクイムシ加害前に処理することが望ましい。
- (2) 注入孔は樹幹下部の周囲に分散させ、ドリル等を用いて直径 5 mm 程度の注入孔を斜め下方に約 45 度に傾けて主幹導管部まで孔を開ける。また、注入孔は薬剤注入量 0.5 mL 当たり 1 つ孔を開け、専用の微量注入器を用いて点注する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

- (3) 薬剤注入量は、樹幹の胸高直径の大きさに従い、増減させる。
- (4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は林業関係機関、林業技術者の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

①18.0%トリホリン乳剤（サブロール乳剤）

水産動植物（魚類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

②0.20%エアゾル（ペルメトリン・トリホリンエアゾル）

この登録に係る使用方法では該当がない。

③0.15%エアゾル（アセフェート・MEP・トリホリンエアゾル）

この登録に係る使用方法では該当がない。

④0.036%乳剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

⑤15%乳剤

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性および環境中予測濃度算定関係

1-1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

・トリホリン分析方法①

試料をアセトンで抽出し、グラファイトカーボンミニカラム処理後、アセトンを留去する。次に、C<sub>18</sub> ミニカラムを用いてアセトニトリルで溶出を行い減圧濃縮後、ヘキサン-アセトン (17:3) に転溶する。続いて、シリカゲルミニカラムを用いてヘキサン-アセトン (17:3) で溶出を行い減圧乾固する。残渣をメタノールに溶解して定容として LC/MS を用いて定量する。

・トリホリン分析方法②

試料をアセトンで抽出し、活性炭処理後ろ過し、アセトンを留去する。水層に飽和塩化ナトリウム溶液を加え、ベンゼンに転溶する。ベンゼン層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびフロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (ECD) で定量する。

2) 分析対象の化合物

分析対象化合物	化合物名	分子式	分子量	親化合物への換算係数	代謝経路図中での記号
トリホリン	1,4-ビス-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミド)エチルピペラジン	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	435.0	—	A

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分) 希 積 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
根深ねぎ (静岡) 葉ねぎ (滋賀) (露地) (茎葉) (外皮およびひげ根を除去) 平成22年度*	乳剤 (18.0%) 1000 倍 200 L/10a	静岡植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.71	0.68	0.96	0.96
			1	3	0.18	0.18	0.14	0.14
			1	7	0.06	0.06	0.04	0.04
			1	14	0.02	0.02	0.01	0.01
		滋賀植防	0	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			1	1	1.96	1.92	2.31	2.30
			1	3	0.81	0.79	0.70	0.70
			1	7	0.27	0.26	0.24	0.24
			1	14	0.06	0.06	0.05	0.05
	乳剤 (18.0%) 800 倍 200 L/10a	静岡植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.99	0.98	0.85	0.84
			1	3	0.29	0.28	0.27	0.26
			1	7	0.12	0.12	0.12	0.12
			1	14	0.03	0.03	0.03	0.03
		滋賀植防	0	—	0.01	0.01	<0.01	<0.01
1			1	2.70	2.66	2.92	2.88	
1			3	1.13	1.12	1.04	1.00	
1			7	0.44	0.43	0.42	0.42	
1			14	0.13	0.12	0.11	0.11	
根深ねぎ (新潟) 葉ねぎ (岐阜) (露地) (茎葉) (外皮およびひげ根を除去) 平成22年度*	乳剤 (18.0%) 800 倍 200 L/10a	新潟 園芸研究 センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.57	0.56	0.65	0.64
			3	3	0.41	0.40	0.40	0.38
			3	7	0.12	0.12	0.12	0.12
		岐阜植防	3	14	0.05	0.04	0.06	0.06
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.49	1.47	1.74	1.72
			3	3	1.01	1.00	0.83	0.82
			3	7	0.41	0.40	0.59	0.59
			3	14	0.07	0.07	0.06	0.06

\*1: 分析方法①

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 残留農薬研究所		(株) 化学分析コンサルタント	
ねぎ (露地) (茎葉) 昭和56年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 800倍 300L/10a (鳥取) 200L/10a (日植防)	鳥取 野菜試	0	—	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04
			5	1	0.07	0.06	0.22	0.22
			5	4	0.03	0.03	0.06	0.06
			5	7	0.02	0.02	<0.04	<0.04
		日植防研	0	—	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04
			5	1	0.05	0.04	0.06	0.06
			5	3	0.01	0.01	0.04	0.04
			5	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
根深ねぎ# (新潟) 葉ねぎ (岐阜) (露地) (茎葉) (外皮および ひげ根を 除去) 平成22年度 <sup>*1</sup>	乳剤(18.0%) 800倍 200L/10a	新潟 園芸研究 センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	0.47	0.46	0.62	0.62
			5	3	0.29	0.28	0.33	0.32
			5	7	0.10	0.10	0.10	0.10
		岐阜植防	5	14	0.04	0.04	0.06	0.06
			0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	1.89	1.87	2.16	2.15
			5	3	1.32	1.30	1.16	1.14
			5	7	0.45	0.43	0.58	0.58
			5	14	0.11	0.11	0.08	0.08

# 平成23年11月22日、登録事項変更登録申請に関わる試験成績

\*1: 分析方法①

\*2: 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値あり、中央値管理移行の18%乳剤と同一のものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
トマト (施設) (果実) (へたを除去 したもの) 平成 21 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 300 L/10a	日植防研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.10	0.10	0.09	0.09
			1	3	0.11	0.11	0.09	0.09
			1	7	0.11	0.11	0.11	0.11
			1	14	0.08	0.08	0.10	0.10
		日植防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.16	0.16	0.16	0.16
			1	3	0.19	0.18	0.17	0.16
			1	7	0.21	0.20	0.19	0.18
			1	14	0.13	0.12	0.15	0.14
		日植防研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.27	0.26	0.26	0.26
			3	3	0.30	0.30	0.31	0.30
			3	7	0.28	0.28	0.30	0.30
			3	14	0.25	0.24	0.17	0.17
		日植防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.43	0.42	0.56	0.56
			3	3	0.38	0.38	0.70	0.67
			3	7	0.34	0.34	0.42	0.42
			3	14	0.36	0.36	0.30	0.29
トマト (施設) (果実) 昭和 61 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 300 L/10a	鯉淵学園	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			3	1	—	—	0.168	0.166
		大阪農技セ	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			3	1	—	—	0.296	0.282
		熊本農試	0	—	—	—	0.008	0.007
			3	1	—	—	0.142	0.138

\*1 : 分析方法①

\*2 : 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値あり、中央値管理移行の 18%乳剤と同一のものである。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					トリホリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農薬研究所		(株) 化学分析コンサルタント	
ピーマン (施設) (果実) 昭和58年度**	乳剤 (15.0%) ** 1000倍 150L/10a (日植) 200L/10a (宮崎)	日植防研	0	—	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			3	1	0.81	0.78	0.787	0.786
			3	3	0.56	0.56	0.563	0.535
		宮崎総農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			3	1	0.81	0.80	1.240	1.200
			3	3	0.70	0.68	1.190	1.180
	乳剤 (15.0%) ** 2000倍 150L/10a (日植) 200L/10a (宮崎)	日植防研	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.005
			3	1	0.42	0.42	0.418	0.408
宮崎総農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005		
	3	1	0.52	0.56	0.632	0.627		
					(株) 化学分析コンサルタント			
ピーマン (施設) (果実) 平成1年度**	乳剤 (15.0%) ** 1000倍 200L/10a	岩手園試	0	—	—	—	0.007	0.007
			3	1	—	—	0.499	0.496
		日植防研	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			3	1	—	—	1.130	1.120
		和歌山植防	0	—	—	—	0.007	0.006
			3	1	—	—	0.546	0.542
		日植防 高知	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			3	1	—	—	1.160	1.160

\*2: 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値あり、中央値管理移行の18%乳剤と同一のものである。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					トリホリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
ピーマン (施設) (果実) (へたを除去 したもの) 平成 20 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1500 倍 250 L/10a (高知) 300 L/10a (宮崎)	日植防 高知	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.53	0.52	0.53	0.52
			1	3	0.42	0.41	0.45	0.44
			1	14	0.07	0.06	0.08	0.08
		日植防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	0.36	0.36	0.36	0.36
			1	3	0.26	0.26	0.28	0.28
			1	14	0.06	0.06	0.06	0.06
ピーマン# (施設) (果実) (へたを除去 したもの) 平成 20 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 250 L/10a (高知) 300 L/10a (宮崎)	日植防 高知	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	1.23	1.22	1.24	1.22
			3	3	1.08	1.08	1.04	1.04
			3	14	0.27	0.26	0.22	0.22
		日植防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	0.69	0.68	0.59	0.59
			3	3	0.64	0.62	0.56	0.56
			3	14	0.08	0.08	0.06	0.06

\*1: 分析方法①

\*\* : 中央値管理移行前の表示値あり、中央値管理移行の 18%乳剤と同一のものである。



作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
なす (施設) (果実) (へたを除去 したもの) 平成 20 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 300 L/10a	日植防 高知	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	0.42	0.40	0.28	0.28
			5	3	0.19	0.19	0.25	0.24
			5	7	0.05	0.05	0.07	0.06
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		日植防 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	0.37	0.37	0.38	0.38
			5	3	0.29	0.28	0.25	0.25
			5	7	0.09	0.09	0.12	0.12
			5	14	0.01	0.01	0.03	0.02
					(株) 化学分析コンサルタント			
なす (施設) (果実) 昭和 62 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 300 L/10a (千葉) 250 L/10a (大阪) 260 L/10a (高知)	千葉農試	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.398	0.393
		大阪農技セ	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.291	0.286
		日植防 高 知	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.253	0.246

\*1：分析方法①

\*2：分析方法②

\*\*：中央値管理移行前の表示値あり、中央値管理移行の18%乳剤と同一のものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 積 倍 数 又は使用量 使用 方 法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 残留農薬研究所		(株) 化学分析コンサルタント	
きゅうり (施設) (果実) (つるを除去 したもの) 平成7年度**	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 80-300L/10a (日植) 250 L/10a (宮崎)	日植防研	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	1	0.250	0.244	0.245	0.240
			5	7	0.022	0.021	0.038	0.038
			5	14	0.008	0.008	0.011	0.011
		日植防 宮 崎	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	1	0.325	0.315	0.233	0.230
			5	7	0.021	0.020	0.029	0.028
			5	14	0.005	0.005	0.006	0.006
メロン (施設) (果実) (果皮を除去 したもの) 平成8年度**	乳剤 (15.0%) ** 2000 倍 200 L/10a (千葉) 200-300 L/10a (石川)	千葉農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		石川植防	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			6	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

\*2: 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値であり、中央値管理移行の18%乳剤と同一のものである。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又 は 使 用 量 使 用 方 法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(株)化学分析コンサルタント			
さやえん どう (施設) (さや) (花梗を除去 したもの) 平成 21 年度*1	乳 剤 (15.0%) ** 1500 倍 200 L/10a	岐阜植防	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	1	—	—	0.47	0.45
			3	3	—	—	0.22	0.22
			3	14	—	—	<0.01	<0.01
		三重植防	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			3	1	—	—	0.26	0.26
			3	3	—	—	0.22	0.21
			3	14	—	—	0.08	0.08
さやえん どう (施設) (さや) (花梗を除去 したもの) 平成 21 年度*1	乳 剤 (15.0%) ** 1500 倍 200 L/10a	岐阜植防	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			1	1	—	—	0.18	0.18
			1	3	—	—	0.19	0.18
			1	14	—	—	<0.01	<0.01
		三重植防	0	—	—	—	<0.01	<0.01
			1	1	—	—	0.17	0.17
			1	3	—	—	0.28	0.28
			1	14	—	—	0.08	0.08

\*1: 分析方法①

\*\* : 中央値管理移行前の表示値であり、中央値管理移行の 18%乳剤と同一のものである。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
もも (露地) (果肉) (果皮および 種子を除去し たもの) 平成 22 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (18.0%) 800 倍 354.8 L/10a (山梨) 400 L/10a (和歌山)	日植防 山梨	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	0.04	0.04	0.03	0.03
			5	3	0.05	0.05	0.07	0.07
			5	7	0.03	0.03	0.05	0.04
		5	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
		和歌山 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	1	0.14	0.14	0.09	0.08
			5	3	0.14	0.14	0.05	0.05
			5	7	0.05	0.05	0.04	0.04
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	14		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
もも (露地) (果皮) (果皮および 種子を除去し たもの) 平成 22 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (18.0%) 800 倍 354.8 L/10a (山梨) 400 L/10a (和歌山)	日植防 山梨	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	5.32	5.28	3.46	3.40
			5	3	3.99	3.90	3.62	3.56
			5	7	1.86	1.84	3.20	3.12
		5	14	1.32	1.29	0.88	0.86	
		和歌山 植防	0	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			5	1	8.95	8.90	5.48	5.43
			5	3	4.75	4.68	2.57	2.51
			5	7	1.86	1.86	1.26	1.22
			5	14	0.71	0.71	0.47	0.46
5	14		0.71	0.71	0.47	0.46		

\*1: 分析方法①

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					トリホリン			
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農薬研究所		(財) 分析化学研究所	
もも (露地) (果肉) 昭和48年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 800倍 300L/10a (福島) 600L/10a (山梨)	福島園試	0	—	<0.005	<0.005	0.017	0.016
			3	1	0.220	0.216	0.231	0.228
			3	3	0.115	0.112	0.180	0.176
			3	5	0.220	0.214	0.323	0.314
			5	1	0.299	0.299	0.432	0.416
			5	3	0.290	0.284	0.332	0.302
		山梨果試	5	5	0.434	0.430	0.588	0.520
			0	—	<0.005	<0.005	0.019	0.019
			3	1	0.030	0.030	0.034	0.030
			3	3	0.029	0.029	0.033	0.028
			3	5	0.038	0.036	0.019	0.018
			5	1	0.050	0.050	0.040	0.038
			5	3	0.032	0.030	0.024	0.023
			5	5	0.029	0.028	0.019	0.016
もも (露地) (果皮) 昭和48年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 800倍 300L/10a (福島) 600L/10a (山梨)	福島園試	0	—	0.010	0.010	0.030	0.028
			3	1	5.82	5.68	6.56	6.49
			3	3	2.89	2.62	7.51	7.28
			3	5	4.67	4.61	8.38	8.03
			5	1	6.21	6.01	13.1	12.4
			5	3	6.68	5.98	8.27	8.27
		山梨果試	5	5	6.17	6.12	19.0	18.6
			0	—	0.005	0.005	0.027	0.026
			3	1	0.547	0.546	1.81	1.61
			3	3	0.794	0.790	1.10	1.08
			3	5	0.619	0.604	0.943	0.838
			5	1	0.804	0.794	1.44	1.44
			5	3	0.722	0.680	1.51	1.51
			5	5	0.747	0.696	1.56	1.46

\*2: 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値であり、中央値管理移行の18%乳剤と同一のものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希 釈 倍 数 又は使用量 使用 方法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 残留農薬研究所		株式会社 化学分析コンサルタント	
いちご (施設) (果実) 昭和 57 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 2000 倍 200 L/10a (埼玉) 150 L/10a (奈良)	埼玉植防	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	1	0.756	0.747	0.786	0.780
			5	3	0.688	0.664	0.414	0.406
			5	7	0.377	0.365	0.264	0.263
		奈良農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	1	0.808	0.794	0.488	0.480
			5	3	0.390	0.347	0.452	0.446
			5	7	0.216	0.205	0.232	0.230
いちご (施設) (果実) 昭和 60 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 2000 倍 150 L/10a	栃木農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			5	1	0.17	0.17	0.203	0.195
			5	3	0.22	0.22	0.125	0.120
		静岡農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			5	1	0.67	0.67	0.419	0.394
			5	3	0.43	0.42	0.247	0.246
いちご (施設) (果実) 平成 1 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) <sup>**</sup> 2000 倍 150 L/10a	栃木農試	0	—	—	—	<0.008	0.008
			5	1	—	—	0.195	0.189
		長野植防	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.278	0.271
		静岡農試 東部園分	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.639	0.633
		奈良農試	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			5	1	—	—	0.222	0.220

\*2 : 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値であり、中央値管理移行の 18%乳剤と同一のものである。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効分量) 希 積 倍 数 又は使用量 使用 方 法	試 料 調 製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)			
					公 的 分 析 機 関		社 内 分 析 機 関	
					ト リ ホ リ ン			
					最 高 値	平 均 値	最 高 値	平 均 値
					(財) 日本食品分析センター		(株) 化学分析コンサルタント	
かき (露地) (果実) 昭和 62 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 450 L/10a (和歌山) 500 L/10a (鳥取)	和歌山 果園試	0	—	—	—	0.007	0.006
			4	15	—	—	0.063	0.060
		鳥取果試	0	—	—	—	<0.005	<0.005
			4	14	—	—	0.164	0.163
かき (露地) (果実) (へた及び種子を除去したもの) 平成 21 年度 <sup>*1</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 400 L/10a (岐阜) 500 L/10a (和歌山)	岐阜植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	0.36	0.36	0.32	0.32
			4	21	0.17	0.17	0.16	0.16
			4	28	0.14	0.14	0.12	0.12
		和歌山 植防	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	0.17	0.17	0.16	0.16
			4	21	0.13	0.12	0.13	0.13
			4	28	0.14	0.14	0.14	0.14
					青森県りんご試験場			
食用ぎく (可食部) (花卉) 昭和 63 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 200 L/10a (青森畑園試) 300 L/10a (青森県南津軽郡)	青森 畑園試	0	—	<0.005	<0.005	—	—
			5	7	0.712	0.697	—	—
			5	14	0.141	0.138	—	—
		青森県 南津軽郡 浪岡町 五本松	5	21	0.035	0.032	—	—
			0	—	<0.005	<0.005	—	—
			5	7	0.245	0.216	—	—
			5	14	0.055	0.052	—	—
			5	21	0.025	0.022	—	—
食用ぎく (可食部) (花卉) 昭和 63 年度 <sup>*2</sup>	乳剤 (15.0%) ** 1000 倍 200 L/10a (青森畑園試) 300 L/10a (青森県南津軽郡)	青森 畑園試	0	—	<0.005	<0.005	—	—
			3	7	0.864	0.794	—	—
			3	14	0.141	0.141	—	—
		青森県 南津軽郡 浪岡町 五本松	3	21	0.043	0.035	—	—
			0	—	<0.005	<0.005	—	—
			3	7	0.116	0.116	—	—
			3	14	0.041	0.040	—	—
			3	21	0.014	0.014	—	—

\*1: 分析方法①

\*2: 分析方法②

\*\* : 中央値管理移行前の表示値であり、中央値管理移行の 18%乳剤と同一のものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(参考①)




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(参考②)


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある


2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンで抽出し、ECD ガスクロマトグラフィーで定量する。

(2) 分析対象の化合物

分析対象 化合物	化合物名	分子式	分子量	親化合物 への換算 係数	代謝経路 図中での 記号
トリホリン	1,4-ビス-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミド エチル)ピペラジン	$C_{10}H_{14}Cl_6N_4O_2$	435.0	—	A



(3) 残留試験結果

①圃場試験（畑地土壌）

推定半減期：5～7日

分析機関：残留農薬研究所

No.	試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
1	秋田果試 (火山灰壤土) 昭和49年	乳剤(20.0%) 800倍 20 L/樹	—	—	<0.03	2	<0.03
			5	40	0.04	2	0.04
			5	70	0.28	2	0.28
			5	100	0.24	2	0.24
			5	130	0.29	2	0.28
			10	0	0.12	2	0.10
			10	30	1.84	2	1.84
			10	60	1.49	2	1.44
			10	90	0.76	2	0.67
			茨城山間特産指導所 (火山灰壤土) 昭和49年	乳剤(20.0%) 1000倍 600 L/10a	—	—	<0.03
	10	10			0.83	2	0.82
	10	30			0.85	2	0.80
	10	60			0.63	2	0.60
				10	90	0.25	2

分析機関：化学分析コンサルタント

No.	試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
2	岡山農試 (沖積砂壤土) 昭和55年度	乳剤(15.0%) 1000倍 600 L/10a	—	—	<0.005	2	<0.005
			5	0	12.2	2	12.2
			5	7	5.03	2	4.88
			5	15	3.90	2	3.81
			5	30	1.78	2	1.76
			5	61	0.219	2	0.216
			東京農工大 (火山灰埴壤土) 昭和55年度	乳剤(15.0%) 1000倍 600 L/10a	—	—	<0.005
	5	0			2.54	2	2.45
	5	7			1.30	2	1.20
	5	15			0.468	2	0.462
	5	30			0.273	2	0.248
	5	60			0.167	2	0.152

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

②容器内試験（畑地土壌）

推定半減期：約 8 日（沖積砂壌土）

分析機関：残留農薬研究所

No.	試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
3	秋田果試 (火山灰壌土) 昭和 49 年	原体 1.5 ppm (乾土) (30℃)	—	—	<0.01	2	<0.01
			1	0	1.30	2	1.24
			1	7	0.19	2	0.16
			1	14	0.18	2	0.16
			1	28	0.10	2	0.09
			1	42	0.07	2	0.06
	茨城山間特産指導所 (火山灰壌土) 昭和 49 年		—	—	<0.01	2	<0.01
			1	0	1.29	2	1.28
			1	7	0.13	2	0.12
			1	14	0.06	2	0.06
			1	28	0.02	2	0.02
			1	42	0.02	2	0.02

分析機関：化学分析コンサルタント

No.	試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
					最高値	回数	平均値
4	岡山農試 (沖積砂壌土) 昭和 54 年度	原体 (99.2%) 1 ppm (25 µg/25g) (乾土) (28℃)	—	—	<0.02	2	<0.02
			1	0	1.02	2	1.00
			1	1	0.77	2	0.74
			1	3	0.64	2	0.62
			1	7	0.54	2	0.52
			1	16	0.26	2	0.26
			1	30	0.16	2	0.14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

## 2-2.後作残留

### 試験省略

試験省略理由:有効成分トリホリンの土壌残留試験における推定半減期が100日未満であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

### 3.環境中予測濃度算定に関する試験成績

#### 3-1. 水質汚濁性試験

試験省略

試験省略理由:水田で使用されないため。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> [mg/L] [( )内は純度換算値]				試験機関 (報告年)	記載頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
A-1 (GLP)	魚類 急性毒性 原体( )	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	半止水式	21.7~ 23.0	>9.2 (>9.2)	>9.2 (>9.2)	>9.2 (>9.2)	>9.2 (>9.2)	(財)日本食品分析センター (2004年)	51
A-2 (GLP)	魚類 急性毒性 原体( )	ニジマス ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	20	流水式	11.4~ 12.2	>11*	>11*	>11*	>11*	Wildlife Int'l 社 (米国、 1997年)	52
A-3 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体( )	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	半止水式	20.3~ 21.0	>15.1*	>15.1*	-	-	(株) エスコ (2015年)	53
A-4 (GLP)	藻類 生長阻害 原体( )	緑藻 ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	初期濃度: 1.0×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	22.4~ 23.0	ErC <sub>50</sub> (0-72時間) >6.8 (>6.8) NOECr (0-72時間) 0.7 (0.7)				(財)日本食品分析センター (2004年)	54

\*: 純度換算値    -: 測定せず

(2) 製剤

資料 No.	試験の種類 被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> [mg/L]				試験機関 (報告年)	記載頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
A-10 (GLP)	魚類急性毒性 18%乳剤	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水式	22.0~22.3	44	32	32	30	住化テクノ サービス(株) (2010)	55
A-11 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害 18%乳剤	オオミジンコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	止水式	19.7~20.3	32	19	-	-		56
A-12 (GLP)	藻類 生長阻害 18%乳剤	緑藻 ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	初期濃度: 1.0×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	21.9~23.4	ErC <sub>50</sub> (0-72時間) 160 NOECr (0-72時間) 35					57

値は設定濃度に基づく    -: 測定せず

1.水産動植物への影響に関する試験

(1) 原体

魚類急性毒性試験

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. A-1)

試験機関：(財) 日本食品分析センター

報告書作成年：2004 年 [GLP 対応]

被験物質：トリホリン原体 ( )

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群 10 匹

全長；5.3～5.6 cm (平均 5.4 cm)、体重；1.8～2.1 g (平均 1.9 g)

方 法：半止水式 (24 時間ごとに全水換水)

被験物質をジメチルスルホキシドに溶解させ、被験物質ストック液を調製し、さらに試験水で希釈して 50 L 容角型ガラス製水槽に被験物質濃度 10 mg/L の供試水を調製した。対照区には、希釈水のみが無処理対照区と希釈水にジメチルスルホキシドを添加した助剤対照区を設けた。溶解助剤の濃度は 100 μL/L であった。希釈水の pH は 7.5～8.1、溶存酸素濃度は飽和値の 60%以上であった。暴露開始から 24、48、72 および 96 時間後にコイの死亡尾数を記録するとともに異常な行動や外観等について記録した。

試験水温：21.7～23.0 °C

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10	
	平均実測濃度	-、9.2	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24 hr	>9.2	(>9.2)
	48 hr	>9.2	(>9.2)
	72 hr	>9.2	(>9.2)
	96 hr	>9.2	(>9.2)

-：測定せず

\*：平均実測濃度に基づく値

( )内は純度換算値

対照群および投与群ともに死亡は認められなかった。また、対照区と比較して投与群に異常な行動および外観は認められなかった。LC-MS で測定した試験水中の被験物質の平均濃度は、試験期間を通じて設定値の 92%であった。

2) ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 No. A-2)

試験機関：Wildlife Int'l 社 (米国)

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

被験物質：トリホリン原体 ( )

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、1群 20匹

標準体長；3.2~4.7 cm (平均 4.0 cm)、体重；0.39~1.2 g (平均 0.79 g)

方 法：流水式

被験物質をジメチルホルムアミドに溶解して原液を調製し、希釈水と混合し試験液を調製した。試験は試験水槽に試験液を流入させる流水式で行った。対照区には、希釈水のみが無処理の対照区と、希釈水にジメチルホルムアミドを添加した助剤対照区を設けた。溶解助剤の濃度は 0.1 ml/L であった。試験水の pH は 8.2~8.5、溶存酸素濃度は飽和値の 60%以上であった。暴露開始から 24、48、72 および 96 時間後にニジマスの死亡尾数を記録するとともに異常な行動や外観等について記録した。

試験水温：11.4~12.2 °C

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1.8、3.0、5.0、8.4、14	
	平均実測濃度	-、1.7、2.9、4.5、7.0、11	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24 hr	>11**	
	48 hr	>11**	
	72 hr	>11**	
	96 hr	>11**	

-：測定せず

\*：平均実測濃度に基づく値

\*\*：純度換算値

対照群および投与群ともに死亡は認められなかった。また、対照区と比較して投与群に異常な行動および外観は認められなかった。HPLC を用いて測定した本試験期間中の試験水中の被験物質濃度は、設定値の 70~102%であった。

3) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-3)

試験機関：(株) エスコ

報告書作成年：2015年 [GLP 対応]

被験物質：トリホリン原体 ( )

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1群 20頭 (10頭、2反復/群、生後 24時間以内の個体)

方法：半止水式 (暴露後 24時間に全水換水)

試験濃度の設定理由；試験水中濃度 4.94~15.6 mg/L の範囲で半止水式による予備試験を実施した結果、すべての濃度区で遊泳阻害ほか異常は認められなかったことから、本試験を設定濃度 15.6 mg/L の限定試験を行った。

本試験；被験物質をジメチルホルムアミドに溶解して原液を調製し、希釈水と混合し試験液を調製した。試験期間中、給餌は行わなかった。処理区および溶媒対照区に用いた溶媒濃度は、0.1 mL/L であった。pH は 7.7~7.9、溶存酸素濃度は 7.4~8.5 mg/L であった。暴露開始後 24 および 48 時間に供試生物の遊泳異常、遊泳阻害およびその他の毒性徴候の観察を行った。

試験水温：20.3~21.0℃

試験結果：

試験濃度** (mg/L)	設定濃度	0、15.6	
	平均実測濃度	-、15.1	
EC <sub>50</sub> (mg/L)*	24 hr	>15.1**	
	48 hr	>15.1**	

\*：平均実測濃度に基づく値

\*\*：純度換算値

トリホリン原体に暴露したオオミジンコに対する 48 時間の EC<sub>50</sub> は、平均実測濃度の 15.1 mg/L を超えていた。また、LC-MS/MS を用いて測定した本試験期間中における試験水中の被験物質の平均実測濃度は、設定値の 96.8% であった。



4) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-4)

試験機関：(財) 日本食品分析センター  
報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

被験物質：トリホリン原体 ( )

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)  
初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL (3 反復)

方 法：振とう培養法

被験物質をジメチルスルホキシドに溶解させ、被験物質原液および溶液を調製し、さらに培養液に添加して各濃度の試験培養液を調製した。対照区には、試験培養液のみの無処理の対照区と、試験培養液にジメチルスルホキシドを添加した助剤対照区を設けた。溶解助剤の濃度は各濃度で一定の 100  $\mu$ L/L とした。試験培養液の水質は pH 7.7~8.0、照度 4000~4100 lx であった。暴露開始後、24、48 および 72 時間に各試験区の細胞濃度を直接定量法 (粒子計測装置) により測定した。また、暴露終了時に細胞の変形や異常な細胞の出現について光学顕微鏡下で観察した。

培養温度：水温；22.4~23.0  $^{\circ}$ C

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度		0、0.46、1.0、2.2、4.6、10
	実測濃度	開始時	<0.1、0.5、1.1、2.3、4.5、10.3
		終了時	<0.1、0.2、0.5、1.1、2.1、4.5
		平均	<0.1、0.3、0.7、1.6、3.1、6.8 (<0.1)、(0.3)、(0.7)、(1.6)、(3.1)、(6.8)
ErC <sub>50</sub> (mg/L) *			> 6.8 (>6.8)
NOECr (mg/L) *			0.7 (0.7)

\*：平均実測値に基づく値

( )内は純度換算値

ErC<sub>50</sub> (0-72hr)、NOECr (0-72 hr) は当該試験機関で再計算された (2011 年計算)。

試験水中の被験物質濃度の測定結果が設定濃度の  $\pm 20\%$  を超えて変動したため、平均実測濃度を用いて ErC<sub>50</sub>、NOECr を算出した。

試験の結果、トリホリン原体の ErC<sub>50</sub> (0-72 hr) は 6.8 mg/L 以上であった。また、NOECr (0-72 hr) は 0.7 mg/L であった。

(2) 製剤

魚類急性毒性試験

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. A-10)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

報告書作成年：2010年[GLP 対応]

被験物質：トリホリン 18%乳剤 ( )

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群 10匹

全長；3.5～4.0 cm (平均 3.7 cm)、体重；0.40～0.71 g (平均 0.53 g)

方 法：止水式 (10匹/20 L 試験水)

希釈水は脱塩素水を使用した。

希釈水に所定量の被験物質を混合、攪拌して試験液を調製した。

ガラス製水槽(30D×30W×30H cm)に調製した試験液を入れ、試験区とした。

対照区として希釈水のみを設けた。

試験系の照明は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露開始 24、48、72 および 96 時間後に、供試魚の死亡の有無および対照区供試魚と比較した毒性症状を観察した。

試験環境：水温；22.0～22.3°C、pH；7.6～8.2 (開始時 8.0、終了時 7.8～8.0)

溶存酸素濃度：6.1～8.1 mg/L

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、5.6、10、18、32、56	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 h		44 [32～56]
	48 h		32 [26～39]
	72 h		32 [26～39]
	96 h		30 [25～36]

試験期間中、32 mg/L 群および 56 mg/L 群において、死亡が認められた。

一般状態の変化として、10 mg/L 群で異常呼吸が、18 mg/L 群で緩慢遊泳が、32 mg/L 群で緩慢遊泳および平衡失調が観察された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. A-11)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

報告書作成年：2010年[GLP 対応]

被験物質：トリホリン乳剤 18%乳剤 ( )

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1群 20頭 (5頭、4反復/群、生後 24 時間以内の個体)

方 法：止水式 (5頭/100 mL 試験液)

希釈水は OECD テストガイドラインに記載の Elendt M4 を用いた。

希釈水に所定量の被験物質を混合し、適宜希釈して試験原液を調製した。これらの試験原液の一部を希釈水に添加し、設定濃度の試験液を調製した。

蓋付ガラスビーカー (100 mL 容) に試験液を入れ、試験区とした。対照区として希釈水のみを設けた。

試験系の照明は、明期 16 時間および暗期 8 時間の周期とした。

暴露開始 24 および 48 時間後に、ミジンコの遊泳阻害の有無および対照区ミジンコと比較した毒性症状を観察した。

試験環境：水温；19.7～20.3°C、pH；7.9～8.0 (開始時 7.9～8.0、終了時 7.9～8.0)

溶存酸素濃度；8.1～8.6 mg/L

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、5.6、10、18、32、56	
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	32 [27～38]	
	48 h	19 [16～23]	
NOEC (mg/L)		<5.6	

一般状態の変化として、5.6 mg/L 以上の濃度区において異常遊泳 (自発的遊泳減少) が、10 mg/L 以上の濃度区において遊泳阻害が観察された。

### 3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. A-12)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

報告書作成年：2010年[GLP 対応]

被験物質：トリホリン 18%乳剤 ( )

供試生物：単細胞緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL (3 反復)

方 法：振とう培養法 (100 mL 試験液/3 反復)

希釈培地は OECD ガイドラインに記載の培地を用いた。

希釈培地に 1.1955 g の被験物質を混合し、培地で 100 mL に定容し、適宜希釈して試験原液とした。

この一部を希釈培地に混合し、攪拌して設定濃度の試験培地を調製した。

これに初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL となるよう、藻類を添加した。シリコン栓付きガラス製三角フラスコ (300 mL 容) に試験培地を入れ、試験区とした。対照区として希釈培地のみの区を設けた。連続蛍光灯照明下で、72 時間振とう培養した。

藻類生長阻害の測定；暴露開始後 24 時間間隔で暴露終了時までサンプルを採取し、クロロフィル色素の蛍光値をマイクロプレートリーダーを用いて細胞濃度を測定した。

試験環境：水温；21.9 ~23.4°C、pH；7.7~8.3 (開始時 7.7~7.8、終了時 7.8~8.3)

試験結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、7.5、16、35、75、160、350	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]		0 - 72 hr	160[150 ~ 180]
NOECr (mg/L)		0 - 72 hr	35

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1、2、3. 蚕、ミツバチおよび天敵等に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一試験区 当りの 供試数	試験方法	試験結果	試験機関 報告年
B-01	蚕急性 経口毒性 試験 乳剤： 15.0%* <sup>1</sup>	蚕 ( <i>Bombyx mori</i> ) 系統：春嶺×鐘月 (4 齢起蚕)	20 頭 3 反復	80 倍に希釈した検体を人工飼料 50 g 当たり 2.5mL 混入し (有効成分換算 31.3 μL)、4 日間給与した。死亡率、増加重量、摂食量、発育速度、繭調査等を行った。	給与開始 4 日後までの死虫率 0%。繭調査において、対照区との差はなかった。また中毒症状も観察されず、蚕の生育に影響も認められなかった。	(社)日本植物防疫協会研究所 (2003 年)
B-02 (GLP)	急性接触 および 経口毒性 試験 原体：	ミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> L.) (働き蜂成虫)	20 頭 5 反復	・経口毒性：検体を 50%(w/v) ショ糖溶液中で粉碎し試験液を調製した。試験液を処理量 100 μg/bee となるよう投与し、投与 24、48、72 および 96 時間後に生死を観察した。 ・接触毒性：検体を DMF* <sup>2</sup> で溶解し、試験液を調製した。CO <sub>2</sub> で麻酔したミツバチの胸部に 1 μL の試験液を処理した (処理量 100 μg/bee)。投与 24、48、72 および 96 時間後に生死を観察した。	・経口毒性 死亡率 0%(24h)、 2.0%(48、72、96h) ・接触毒性 死亡率 0%(24、48、 72h)、1.0%(96h) LD <sub>50</sub> : >100 μg/bee (96h)(経口、接触毒性)	Shell Research Limited Sittingbourne Research Centre (英国、1992 年)
B-03	天敵昆虫 急性接触 毒性試験 乳剤： 15.0%* <sup>1</sup>	タイリクヒメハカミシ ( <i>Orius strigicollis</i> ) (2 齢幼虫)	10 頭 3 反復	800 倍希釈液 2 μL/cm <sup>2</sup> をガラス板に散布した (ドライフィルム法)。処理後 24 および 48 時間観察した。	死亡および異常な行動は観察されなかった。(24、48h)	(社)日本植物防疫協会研究所 (2003 年)
B-04		コレマンアブラバチ ( <i>Aphidius colemani</i> ) (雌成虫)	10 頭 3 反復	800 倍希釈液 2 μL/cm <sup>2</sup> をガラス板に散布した (ドライフィルム法)。処理後 2、24 および 48 時間観察した。	死亡および異常な行動は観察されなかった。(24、48h)	
B-05		チリカブリダニ ( <i>Phytoseiulus persimilis</i> ) (孵化後 1~2 日齢 の第 1 若虫)	6~11 頭 4 反復	800 倍希釈液 2 μL/cm <sup>2</sup> インゲンマメ葉に散布し、チリカブリダニを接種した。ナミダニを餌とした (リーフディスク法)。処理後 24 および 48 時間観察した。	死亡率 18.8%(24、48h) 異常な行動は観察されなかった。	

\*<sup>1</sup> : 中央値管理移行前の表示値

\*<sup>2</sup> DMF : ジメチルホルムアミド

2-4. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 被験物質	供試生物	一群当り の供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> または LC <sub>50</sub> および 無影響量	観察された影響等	試験 機関 報告年
V-01 (GLP)	急性経口毒性 14日間観察 原体:	コリンウズラ ( <i>Colinus virginianus</i> ) (16週齢以上)	雄5羽 雌5羽	強制 経口	0、500、 1000、2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> : >2000 mg/kg 無影響量: 2000 mg/kg	死亡はみられず、一般状態 への影響もみられなかつ た。	
V-02 (GLP)	急性経口毒性 14日間観察 原体:	マガモ ( <i>Anas platyrhncchos</i> ) (8ヶ月齢)	雄5羽 雌5羽	強制 経口	0、500、 1000、2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> : >2000 mg/kg 無影響量: 2000 mg/kg	死亡はみられず、一般状態 への影響もみられなかつ た。	
V-03 (GLP)	混餌投与 毒性 5日間投与 8日間観察 (投与期間含む) 原体:	コリンウズラ ( <i>Colinus virginianus</i> ) (11日齢)	10羽 (幼齢に つき性別 は判別せ ず)	混餌	0、163、325、 650、1300、 2600、5200 ppm	LC <sub>50</sub> : >5200 ppm 無影響量: 2600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 325 ppm 投与群で投与1日目に1例が死亡した。</li> <li>・ 650 ppm 投与群で投与5日目に1例、投与6日目に1例が死亡した。</li> <li>・ 1300 ppm 投与群で投与7日目に1例が死亡した。</li> <li>・ 5200 ppm 投与群で投与2日目に2例、投与3日目に1例、投与4日目に2例が死亡した。</li> <li>・ 低用量での死亡例は投与の影響であるか不明であった。</li> <li>・ 1300 および 5200 ppm 投与群において剖検の結果、筋肉量および皮下脂肪量の低下がみられた。</li> </ul>	1)
V-04 (GLP)	混餌投与 毒性 5日間投与 8日間観察 (投与期間含む) 原体:	マガモ ( <i>Anas platyrhncchos</i> ) (6日齢)	10羽 (幼齢に つき性別 は判別せ ず)	混餌	0、163、325、 650、1300、 2600、5200 ppm	LC <sub>50</sub> : >5200 ppm 無影響量: 5200 ppm	死亡はみられず、一般状態 への影響もみられなかつ た。	

試験機関名および報告年

1) Huntingdon Research Centre Ltd. (英国、1992年)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

### 2. 解毒法及び治療法

必要としない。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

VIII. 毒性

< 毒性一覧表 >

1. 原体

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1 群当 たり供試 数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (年)	記載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01 (GLP)	急性経口毒性 15 日間観察	ラット	各 5		経口	5000		>5000		RCC (1986)	T-13
T-02 (GLP)	急性経皮毒性 15 日間観察	ラット	各 5		経皮	2000		>2000		RCC (1990)	T-14
T-03 (GLP)	急性吸入毒性 15 日間観察	ラット	各 5		吸入 (ダスト)	5120 mg/m <sup>3</sup>		>5120 mg/m <sup>3</sup>		RCC (1986)	T-15
T-04 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	各 3		適用	0.5 g		刺激性なし		RCC (1988)	T-17
T-05 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	各 3		適用	0.1 g		刺激性なし		RCC (1988)	T-18
T-06 (GLP)	皮膚感作性 48 時間観察	モルモット	投与群 各 12	対照群 各 10	皮内感作： 第 1 週(隔日、計 3 回)： 0.1% (生理食塩水溶液) 0.1 mL 第 2、3 週(隔日、計 6 回)： 0.1% (生理食塩水溶液) (フロ イントアジュバント 0.1 mL も 追加) 0.1 mL 惹起： 第 1 回：0.1% (生理食塩水溶 液) 0.1 mL 皮内注射 第 2 回：30% (ワセリン軟膏 含浸フィルター) 貼付		感作性なし		RCC (1984)	T-20	
T-07 (省略)	急性神経毒性	反復経口投与神経毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									T-23
T-08 (省略)	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									T-24

RCC : Research & Consulting Company AG (スイス)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み



資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当たり 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-09</u>	90日間反復 経口投与毒性	ラット	各 15		混餌	0、2500、7000、20000 ppm		<2500 ppm		CH (1971)	T-25
<u>T-10</u>	90日間反復 経口投与毒性	ラット	各 15		混餌	0、100、500 ppm		500 ppm		CH (1971)	T-31
<u>T-11</u>	90日間反復 経口投与毒性	ラット	各 10		混餌	0、10、100、1000		10		薬効 開発 (1979)	T-34
T-12 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	各 10		混餌	0、20000 ppm		<20000 ppm		IRIL (1989)	T-41
T-13 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性/ 神経毒性併合	ラット	各 15		混餌	0、200、2000、20000 ppm		一般毒性 200 ppm		化安研 (2007)	T-44
								神経毒性 20000 ppm			
								神経毒性なし			
<u>T-14</u>	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	各 4		混餌	0、100、600、3500 ppm		100 ppm		ハンブ ルグ (1971)	T-54
T-15 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	マウス	各 10		混餌	0、7000 ppm		<7000 ppm		IRIL (1989)	T-59

CH : CH ベーリンガー薬理学生物学研究所 (ドイツ)

薬効開発 : 薬効開発研究会研究所

IRIL : Inveresk Research International Limited. (英国)

化安研 : 化合物安全性研究所

ハンブルグ : ハンブルグ薬学毒性学研究所 (ドイツ)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・期間	供試生物	1群当たり供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (略称)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-16 (GLP)	21日間反復経皮毒性	ラット	各7		経皮	0、110、350、1100		350	110	SRC (1992)	T-62
T-17 (省略)	90日間反復吸入投与毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									T-68
T-18 (省略)	28日間反復経口投与遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略									T-69
T-19 (GLP)	反復経口投与毒性 (104週投与)	イヌ	各4		混餌	0、10、40、100、1000 ppm		100 ppm		IRIL (1994)	T-70
T-20	反復経口投与毒性/発がん性併合 (104週投与)	ラット	各50 (中間投与群) 各35		混餌	0、25、125、625、3125 ppm		625 ppm		グーテンベルグ (1974)	T-78
								発がん性なし			
T-21 (GLP)	反復経口投与毒性/発がん性併合 (104週投与)	ラット	慢性毒性群 各20 発がん性群 各50		混餌	0、200、2000、20000 ppm		200 ppm		IRIL (1992)	T-100
								発がん性なし			
T-22	発がん性試験 (81週投与)	マウス	各40		混餌	0、30、150、750 ppm		750 ppm		Eメルク、CH (1975)	T-125
								発がん性なし			

SRC : Sittingbourne Reserach Centre (英国)

IRIL : Inveresk Research International Limited. (英国)

グーテンベルグ : ヨハネス・グーテンベルグ大学 (ドイツ)

Eメルク : メルク毒性研究所 (ドイツ)

CH : CH ベーリンガー薬理学生物学研究所 (ドイツ)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当たり 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-23 (GLP)	発がん性試験 (105週投与)	マウス	各50		混餌	0、70、700、7000 ppm		70 ppm		IRIL (1992)	T-139
								発がん性 なし			
T-24	繁殖毒性 3世代	ラット	10	20	混餌	0、100、500、2500 ppm		2500 ppm		マイン ツ大学 CH (1974)	T-159
								繁殖に対する影 響なし			
T-25 (GLP)	繁殖毒性 2世代	ラット	(P世代) 各28 (F <sub>1</sub> 世代) 各24		混餌	0、500、3000、20000 ppm		500 ppm		IRIL (1990)	T-169
								繁殖に対する影 響なし			
T-26	催奇形性	ラット	♀20		経口			母動物：800 児動物：1600 催奇形性なし		ハンブ ルグ (1972)	T-181
T-27 (GLP)	催奇形性	ラット	♀30		経口			1000 催奇形性なし		Hazleton (1993)	T-185

IRIL : Inveresk Research International Limited. (英国)

CH : CH ベーリンガー薬理学生物学研究所 (ドイツ)

ハンブルグ : ハンブルグ薬学毒性学研究所 (ドイツ)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群 当たり供 試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値 または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-28</u>	催奇形性	ウサギ	♀15		経口	0、		母動物：5 児動物：125 催奇形性なし		Eメルク (1981)	T-190
T-29 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀18		経口	0、		母動物：30 児動物：150 催奇形性なし		Hazleton (1989) (1995改訂)	T-195
T-30 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀18		経口	0、1000		<1000 催奇形性なし		Hazleton (1993)	T-200
T-31 (GLP)	変異原性： 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)		<i>in vitro</i>	-S9 mix および+S9 mix： 0、 5000 μg/プレート		S9 mix 存在下お よび非存在下で 陰性		Eメルク (1985)	T-206	
<u>T-32-1</u>	変異原性： 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr)		<i>in vitro</i>	-S9 mix および+S9 mix： 0、 1000 μg/プレート		S9 mix 存在下お よび非存在下で 陰性		IET (1976)	T-210	
<u>T-33-1</u>	変異原性： 復帰突然 変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr)		<i>in vitro</i>	-S9 mix および+S9 mix： 0、 25000 μg/プレート		S9 mix 存在下お よび非存在下で 陰性		IET (1982)	T-212	

Eメルク：メルク毒性研究所（ドイツ）

IET：残留農薬研究所

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群 当たり供試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値 または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-32-2</u>	変異原性： DNA 修復 試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 rec <sup>+</sup> 、 M-45 rec <sup>-</sup> )			<i>in vitro</i>	0、 2000 µg/ディスク		陰性	IET (1976)	T-214	
<u>T-33-2</u>	変異原性： DNA 修復 試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 rec <sup>+</sup> 、 M-45 rec <sup>-</sup> )			<i>in vitro</i>	0、 5000 µg/ディスク		陰性	IET (1982)	T-215	
<u>T-32-3</u>	変異原性： 宿主経由試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (G46)			<i>in vitro</i>	0、 3000		陰性	IET (1976)	T-217	
<u>T-34</u> (GLP)	変異原性： 染色体異常	V79 細胞			<i>in vitro</i>	分裂中期像解析 (1 回目) -S9 mix : µg/mL +S9 mix : µg/mL (2 回目) -S9 mix : 0、 µg/mL + S9 mix : 0、 µg/mL	S9 mix 存在 下および非存 在下で陰性	LMP (1985)	T-219		
<u>T-35</u> (GLP)	変異原性： 染色体異常	肺線維芽細胞株 (CHL)			<i>in vitro</i>	分裂中期像解析 (1 回目) -S9 mix および+S9 mix : 0、 µg/mL (2 回目) -S9 mix : 0、 µg/mL	非代謝活性化 において、倍 数性細胞の誘 発性を有する	安評セ ンター (1992)	T-222		

IET：残留農薬研究所

LMP：LMP 変異原性試験研究所（ドイツ）

安評センター：食品医薬品安全性評価センター

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当たり 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (創設年)	記載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-36 (GLP)	変異原性： 染色体異常	卵巣細胞株 (CHO-K1)			<i>in vitro</i>	分裂中期像解析 (1回目) -S9 mix : 0、 μg/mL +S9 mix : 0、 μg/mL (2回目) -S9 mix : 0、 μg/mL +S9 mix : 0、 μg/mL		代謝活性化の 存在下で、染色 体異常誘発性 を有する	SRC (1994)	T-226	
T-37	変異原性： 染色体異常	マウス	各 5		<i>in vivo</i>	溶媒対照および 5000		陰性	FIP (1986)	T-230	
T-38 (GLP)	変異原性： 小核試験	マウス骨髄細胞			<i>in vivo</i>	溶媒対照および 5000		—	RCC (1984)	T-233	
T-39 (GLP)	変異原性： 小核試験	マウス骨髄細胞			<i>in vivo</i>	溶媒対照および 5000		陰性	RCC (1984)	T-235	
T-40	変異原性： 小核試験	マウス骨髄細胞			<i>in vivo</i>	溶媒対照および 16400		陰性	IET (1984)	T-237	
T-41 (GLP)	変異原性： HGPRT 遺伝子 変異試験	V79 細胞			<i>in vitro</i>	溶媒対照および μg/mL		S9 mix 存在下 および非存在 下で陰性	LMP (1984)	T-241	
T-42 (GLP)	変異原性： HGPRT 遺伝子 変異試験	CHO 細胞			<i>in vitro</i>	溶媒対照および μg/mL		S9 mix 存在下 および非存在 下で陰性	HRC (1993)	T-245	
T-43 (GLP)	変異原性： 不定期 DNA 合 成試験	初代培養肝細胞			<i>in vitro</i>	溶媒対照および μg/mL		陰性	LMP (1985)	T-249	
T-44 (GLP)	変異原性： 不定期 DNA 合 成試験	初代培養肝細胞			<i>in vitro</i>	溶媒対照および μg/mL		陰性	HRC (1993)	T-251	

SRC : Sittingbourne Research Centre (英国)

FIP : Fredrick Institute of Plant Protection and Toxicology (インド)

RCC : Research & Consulting Company AG (スイス)

IET : 残留農薬研究所

LMP : LMP 変異原性試験研究所 (ドイツ)

HRC : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

資料 No. *	試験の種類・ 期間		供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量(mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量(mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
				♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-45 (GLP)	中枢神 経系	一般状態 [Irwin 法]	ラット	♂4		経口	0、	1000	<100		HRC (1990)	T-254
T-46 (GLP)		ヘキソバル ピタル 睡眠時間	マウス	♂6		経口	0、100、300、1000		100			T-255
T-47 (GLP)		筋弛緩作用 (傾斜板法)	ラット	各5		経口	0、	1000	>1000			T-256
T-48 (GLP)		運動協調性 (回転棒法)	マウス	♀10		経口	0、	1000	>1000			T-257
T-49 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	循環器・呼吸器系 血圧 心拍数 心電図 呼吸 大腿部血流 量 末梢血管抵 抗	イヌ (麻酔下)	♂1、♀2		腹腔内 投与	0、	1000	>1000		T-258	
T-50 (GLP)		自律神経系 血圧 心拍数 瞬膜収縮 ノルアドレ ナリン誘発 性	ネコ (麻酔下)	♂1、♀2		腹腔内 投与	0、	1000	>1000		T-259	
T-51 (GLP)		消化器系	胃液分泌	ラット	♂10		経口	0、	1000	>1000		T-260
T-52 (GLP)			胃腸管運動	マウス	♂10		経口	0、	1000	>1000		T-261
T-53 (GLP)		腎機能	尿量 尿中電解質 排泄	ラット	♂10		経口	0、100、300、1000		<100		T-262
T-54 (GLP)		血液系	血液凝固	ラット	♂10		経口	0、	1000	>1000		T-264
T-55 (GLP)			赤血球分画	ヒト 血液	—		<i>in vitro</i>	mg/mL		>1.0 mg/mL		T-265

HRC : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

2. 原体混在物および代謝物

資料 No.*	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-56 (GLP)	代謝物Ⅲ (W1069 (F)) 急性経口毒性 14日間観察	ラット	各5		経口			2024	1918	臨床 医化学 (1986)	T-268
T-57 (GLP)	代謝物Ⅲ (W1069 (F)) 変異原性： 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	-S9 mix および+S9 mix : 5000 μg/プレート		S9 mix 存在下 および非存在下 で陰性		化学品 検査協会 (1987)	T-269

臨床医科学：臨床医科学研究所

化学品検査協会：(株) 化学品検査協会 化学品安全センター日田研究所

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	18%乳剤 急性経口毒性 15日間観察	ラット	各5		経口		5000	3868	3017	RCC (1990)	F-1
F-02 (GLP)	18%乳剤 急性経皮毒性 15日間観察	ラット	各5		経皮	2000		>2000		RCC (1990)	F-3
F-03 (GLP)	18%乳剤 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	各3		適用	0.5 mL		軽度の刺激性		RCC (1990)	F-4
F-04 (GLP)	18%乳剤 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	各3		適用	0.1 mL/眼		強度の刺激性		RCC (1990)	F-6
F-05 (GLP)	18%乳剤 (800倍希釈液) 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3		適用	0.1 mL/眼		刺激性なし		実医研 (2002)	F-9
F-06 (GLP)	18%乳剤 皮膚感作性 48時間観察 (Maximization 法)	モルモット	♂ 30 感作群 20 対照群 10		感作 ・皮内 ・貼付 惹起 ・貼付	感作： ・皮内；0.1 mL(5%) ・貼付；0.1 mL (25%) 惹起： ・貼付；0.1 mL、 2回(20%)		感作性なし		RCC (1990)	F-11

RCC：Research & Consulting Company AG (スイス)





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群 当たり 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値 または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (番号)	記載頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(製剤)

資料 No. *	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)		試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-参考 1 (GLP)	18%乳剤 急性経口毒性 14日間観察	ラット	各5		経口	8000		5400		HRC (1989)	FR-1
F-参考 2 (GLP)	18%乳剤 急性経口毒性 14日間観察	マウス	各5		経口	5000		>5000		HRC (1989)	FR-2
F-参考 3 (GLP)	18%乳剤 急性経皮毒性 14日間観察	ラット	各5		経皮	2000		>2000		HRC (1989)	FR-3
F-参考 4 (GLP)	15%乳剤 皮膚感作性 25日間観察 (Maximization 法)	モルモ ット	各10		感作 ・皮内 ・貼付 惹起 ・貼付	感作： ・皮内；0.1 mL(0.5%) ・貼付；0.5 mL(0.5%) 惹起： ・貼付；0.5 mL(2.5%)		感作性なし		Hazleton (1989)	FR-4

HRC : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)

Hazleton : Hazleton France (フランス)

\*下線付きの資料は残留農薬安全性評価委員会に提出済み

1. 原体

(1) 急性毒性

1) トリホリン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. T-01)

試験機関：RCC社（スイス）

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

検体の純度：トリホリン原体 ( )

供試動物：KFM-Han, Wistar(非近交系 SPF)ラット、9～11 週齢、1 群雌雄各 5 匹、  
試験開始時体重；雄 215～235 g、雌 180～189 g

観察期間：15 日間（投与日を試験 1 日とする）

投与方法：OECD ガイドライン 401 準拠

投与方法：検体を CMC 4%水溶液に懸濁し、12～18 時間絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を試験 1 日には 4 回、試験 2～15 日は毎日 1 回観察した。  
体重は投与直前、試験 8 および 15 日に測定した。試験終了時に全例について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 ( mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> ( mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時間	症状発現：1 時間後 症状消失：24 時間後	
死亡例の認められなかった 最高投与量 ( mg/kg)	5000	

雌雄とも 5000 mg/kg 群で動物死亡は認められなかった。雌雄ともに投与後 1 時間から 5 時間までに軽度の沈静化が、また投与 3 および 5 時間後に粗毛が認められたが、いずれも 24 時間目の観察では正常に回復していた。

体重については、各投与群雌雄でほぼ順調な増加を示した。

肉眼的病理所見では、雌の一部で肺に一部暗赤色化が観察されたが毒性を示す所見ではなく、その他には雌雄とも異常は認められなかった。

2) トリホリン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T-02)

試験機関：RCC社 (スイス)

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検体の純度：トリホリン原体 ( )

供試動物：Hanlbm: WIST (SPF)ラット、9～11週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 224～232 g、雌 176～189 g

観察期間：15日間 (投与日を試験1日とする)

投与方法：投与の前日に背部を剃毛し (総体表面積の10%相当)、検体をポリエチレングリコール(PE G400)に懸濁させ、2000 mg/kgの用量 (4 mL/kg 体重の液量) を均一に適用し、腹部に包帯を巻き、粘着絆創膏で固定し、24時間におわり半閉塞貼付した。包帯除去後、微温湯で洗浄、紙タオルで水分を拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状、皮膚刺激性の有無および生死を試験1日は4回、試験2～15日は毎日1回観察した。体重は試験1日 (投与前)、8および15日に測定した。試験終了時に全例について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時間	症状発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

全ての動物について、中毒症状および皮膚反応は認められなかった。  
体重変化および肉眼的病理検査では、検体投与に関連する異常はみられなかった。

3) トリホリン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：RCC社 (スイス)

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

検体の純度：トリホリン原体 ( )

供試動物：Wistar系ラット、11～13週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 262～299 g、雌 200～219 g

観察期間：15日間 (投与日を試験1日とする)

暴露方法：検体は希釈せずに供試した。

暴露は100Lの塩化ポリビニル製の鼻部暴露型チャンバーを用いて、エアロゾルはノズルから発生させ、4時間鼻部を暴露させた。

空気圧3気圧、空気流量1000L/時間の条件で行った。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5490
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5120 mg/m <sup>3</sup>
粒子径分布 (%)	
空気力学的質量中位径 (μm)	試験成績に記載なし
呼吸可能な粒子 (<2.5 μm) の割合 (%)	< 1.2
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/時間)	1000
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

試験項目：中毒症状および生死を試験1日は4回、試験2日～15日は毎日1回観察した。体重は、試験1日、8日および15日に測定した。試験終了時に全例について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5120
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 >5120
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	暴露後 4 時間から発現 暴露後 24 時間で消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5120

死亡はみられなかった。

中毒症状としては、雌雄に関係なく、鎮静、呼吸困難が観察されたが試験 2 日目までに回復した。

体重変化および肉眼的病理検査では、検体投与に関連する異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(2) 皮膚および眼に関する刺激性

1) トリホリン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. T-04)

試験機関：RCC社（スイス）

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：トリホリン原体（ ）

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、KFM（SPF級）雌雄各3匹、14～15週齢

試験開始時体重；2.2～3.0 kg

観察期間：72時間観察

投与方法：投与前日に背部（10×10 cm）を刈毛し、加湿した検体0.5 gを適用した。適用部位をガーゼパッチ（3×3 cm）で覆い、腹部に包帯を巻き、粘着絆創膏で固定し、4時間にわたり半閉塞貼付した。ガーゼパッチを除去し、微温湯で洗浄した。

観察項目：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を観察し、OECDの基準に従って採点した。体重は、試験1日および試験終了時に測定した。中毒症状および生死は毎日1回観察した。

結果：観察した刺激性の評点は以下のとおりである。

項目	最高値	適用後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑/痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値

適用後1、24、48 および72時間の観察において、いずれの動物にも刺激反応は認められなかった。

死亡はみられなかった。

中毒症状および体重変化では、検体投与に関連する異常はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

2) トリホリン原体のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No. T-05)

試験機関：RCC社（スイス）

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体の純度：トリホリン原体（ ）

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、KFM（SPF）雌雄各3匹、14～15週齢  
試験開始時体重；2.5～2.9 kg

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.1 gを左眼結膜囊に入れ、投与後検体の漏出防止のため約1秒間閉眼させた。  
右眼は無処置、対照とした。

観察項目：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を観察し、EEC  
評議会指令83/467/EEC（1983年）の基準に従い採点した。体重は、試験1日（投与  
前）および試験終了時に測定した。中毒症状および生死は毎日1回観察した。  
刺激性の判定は、OECDの基準に従って評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点を表1に示した。

投与後1時間に結膜発赤、浮腫および分泌物が全例で、投与後24時間に結膜発赤が  
1例で認められたが、投与後48時間に全例の刺激性反応が消失した。

眼一次刺激スコア\*は、0.83であった。

死亡は認められなかった。

中毒症状および体重変化では、検体投与に関連する異常はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、刺激性はないものと判断した。

\*：一次眼刺激性スコア＝6匹の平均値±総合評点（3.17+0.17）÷計測回数（4）＝0.83

表1 刺激性変化の評点結果

項目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間後	48 時間後	72 時間後		
雄	動物 番号 25	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	
	動物 番号 26	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	2	0	0	0	
	動物 番号 27	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
	分泌物	3	1	0	0	0		
雌	動物 番号 28	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	
	動物 番号 29	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	
	動物 番号 30	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
	分泌物	3	1	0	0	0		
6 匹の合計			96	19	1	0	0	
6 匹の平均			16	3.17	0.17	0	0	

(3) 皮膚感作性

トリホリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T-06)

試験機関：RCC社 (スイス)

報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体の純度：トリホリン原体 ( )

供試動物：ハートレー系白色モルモット (DUHA KFMT)、約8~9週齢 (感作開始時)、  
1群雌雄各12匹 (陽性対照群は、1群雌雄各10匹)  
試験開始時体重426~525 g

観察期間：惹起時経皮投与後48時間

試験操作：Maurerらの Optimization test法

(1) 感作 (皮内投与)

①感作第1週目

各群とも2日毎に計3回、下記①、②、③の各溶液を刈毛した脇腹および/あるいは背部に0.1mLずつ皮内投与。

検体投与群：①0.1%検体溶液

[溶媒；ポリエチレングリコール：生理食塩水(1:1)の溶液]

溶媒対照群：②ポリエチレングリコール：生理食塩水(1:1)の溶液

陽性対照群：③0.1% *p*-フェニレンジアミン (溶媒：生理食塩水溶液)

(註)陽性対照群は、1984年5月28日~7月20日同試験施設内で実施された

②感作第2週目~3週目

各群とも2日毎に計6回、背頸部に前述の溶液①、②および③とフロイントのアジュバントとをそれぞれ等量混合した溶液を0.1 mLずつ投与。

(2) 惹起

①惹起1 (皮内投与)

最終感作日から13日後、各群感作第1週目に用いた溶液を脇腹の未投与部位に0.1 mLずつ皮内投与。

②惹起2 (経皮投与)

惹起1の投与日から13日後、検体投与群および溶媒対照群は30%検体溶液 (溶媒：ワセリン) を、陽性対照群は30% *p*-フェニレンジアミン (溶媒：生理食塩水溶液) をフィルターパッチ (2×2 cm) に含浸させ、未投与の刈毛部位に適用し、24時間閉塞貼付した。

観察項目：

(1) 症状および生死観察

毎日1回観察した。

(2) 体重

馴化時、試験1日(感作開始日)および試験終了時に測定した。

(3) 皮膚反応観察

①感作第1週目より、各投与24時間後(金曜日投与の場合は、投与6時間後)に投与部位の観察を行った。皮膚反応が見られた場合、紅斑反応(最大直径および皮脂厚)を測定し、「皮膚反応量( $\mu$ L単位)」を算出した。

②惹起1の皮内投与24時間後に投与部位を観察し、紅斑反応を測定し、「皮膚反応量( $\mu$ L単位)」を算出した。

③惹起2の経皮投与48時間後(フィルターパッチ除去24時間後)に皮膚反応をDraize法に従い、次の判定基準で採点した。

皮膚反応 評点	判定基準
0	紅斑なし
1	非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)
2	明瞭な紅斑
3	中程度ないし強度の紅斑
4	強度の紅斑(深紅色)ないしわずかな痂皮(深部損傷)

結果：皮膚反応結果を次表に示す。

惹起1の皮内投与後に皮膚反応を示した動物は、検体投与群で3/24例、溶媒対照群で2/24例で、陽性対照群で0/20例であった。

惹起2の経皮投与後に陽性反応を示した動物は、検体投与群および溶媒対照群では0/24例であり、陽性対照群で18/20例で陽性率は90%であった。

なお、死亡は認められず、症状および体重変化では、検体投与に関連する異常はみられなかった。

以上の結果から、トリホリン原体はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断した。

群	感作	惹起	供試動物数	感作時の皮内投与後				惹起1の皮内投与後	
				皮膚反応量(平均値: $\mu$ L単位)					皮膚反応例数 a)
				1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	
検体投与	皮内投与; 0.05~0.1% トリホリン	皮内投与; 0.1%トリホリン 経皮投与; 30%トリホリン	♂♀ 各12	289	223	242	145	261	3/24
溶媒対照	皮内投与; 溶媒	皮内投与; 溶媒 経皮投与; 30%トリホリン	♂♀ 各12	311	233	275	167	252	2/24
陽性対照	皮内投与; 0.1% p-フェニレンジアミン	皮内投与; 0.1%p-フェニレンジアミン 経皮投与; 30%p-フェニレンジアミン	♂♀ 各10	22	13	17	34	3.65	0/20

溶媒: ホリエレンガ<sup>®</sup>リコール: 生理食塩水(1:1)の溶液

a): 皮膚反応例数; 各動物の惹起時の経皮投与後の皮膚反応量が、4回の感作時の皮内投与後の皮膚反応量の平均値+標準偏差の値(個体別毎の値)を超えた場合、皮膚反応があったとみなした。

群	感作	惹起	供試動物数	惹起2の経皮投与48時間後					計	陽性率(%)
				皮膚反応評点 b)						
				0	1	2	3	4		
検体投与	皮内投与; 0.05~0.1% トリホリン	皮内投与; 0.1%トリホリン 経皮投与; 30%トリホリン	♂♀ 各12	0	0	0	0	0	0/24	0
溶媒対照	皮内投与; 溶媒	皮内投与; 溶媒 経皮投与; 30%トリホリン	♂♀ 各12	0	0	0	0	0	0/24	0
陽性対照	皮内投与; 0.1% p-フェニレンジアミン	皮内投与; 0.1%p-フェニレンジアミン 経皮投与; 30%p-フェニレンジアミン	♂♀ 各10	2	18	0	0	0	18/20	90

溶媒: ホリエレンガ<sup>®</sup>リコール: 生理食塩水(1:1)の溶液

b): 皮膚反応評点 0: 紅斑なし 1: 非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)  
2: 明瞭な紅斑 3: 中程度ないし強度の紅斑  
4: 強度の紅斑(深紅色)ないしわずかな痂皮(深部損傷)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(4)急性神経毒性

(資料 No. T-07)

試験省略

試験省略理由:反復経口投与神経毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 No. T-08)

試験省略

試験省略理由: 遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関性からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) トリホリン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-09)

試験機関：CH ベーリンガー薬理学生物学研究所（ドイツ）

報告書作成年：1971 年

検体の純度：

供試動物：FW 49 系ラット、1 群雌雄各 15 匹、但し、最高用量の回復群は雌雄各 10 匹

投与開始時日齢；雌雄約 62 日齢、試験開始時平均体重；雄 約 245 g、雌 約 190 g

試験期間：投与期間；13 週間（1970 年 2 月 12 日～5 月 13 日）、

回復期間；6 週間（1970 年 5 月 14 日～6 月 25 日）

投与方法：検体を 0、2500、7000 および 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。20000 ppm を投与した動物のうち、雌雄各 10 匹については 13 週間混餌投与後、6 週間基礎飼料で飼育する回復群を設けた。

申請者註；本試験の最高用量の 20000 ppm は、反復経口投与毒性試験において一般的に容認されている最大量 1000 mg/kg/日を超える濃度である。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態は毎日観察し、死亡動物を記録した。

20000 ppm 投与群の 1 例が、47 日目に死亡したが、自己融解のため死因は特定できなかった。

一般状態観察では、検体投与の影響はみられなかった。

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定し、剖検前にも測定した。

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）は以下の通りである。

投与量 (ppm)		2500	7000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

申請者の算出による。



飲水量；投与12週に全群の飲水量を測定した。

20000 ppm 投与群の雄で飲水量のわずかな低値がみられたが、いずれの投与群においても有意差はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後6週および投与終了時に各群雌雄各10匹および回復6週に回復群の雌雄各10匹を対象とし、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、血液凝固時間

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		2500	7000	20000	2500	7000	20000
検査項目	測定週						
赤血球数	6				<96>	↓94	↓90
	13				↓92	↓92	↓91
ヘマトクリット値	6				<96>	<95>	↓94
	13				↓94	↓94	↓93
ヘモグロビン濃度	6			↓96	<97>	<97>	↓95
	13	↓96			↓95	↓96	↓93
MCH	6						↑106
	13					↑104	
網状赤血球数	6	↑165	↑167	<123>	↑176	↑171	↑149
	13			↑121			↑153
血小板数	6			↓87			
血液凝固時間	13						↑111

統計学的有意差 ↓↑ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す

<> : 統計学的有意差はないが参考値として提示

投与後6週の検査；

雌では7000 ppm以上の投与群で赤血球数の低値、20000 ppm投与群でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の低値が認められ、全投与群においては網状赤血球数の高値が観察された。

雄では、統計検定では有意差はないが、全投与群で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度のわずかな低値がみられ、特に20000 ppm投与群ではヘモグ

ロビン濃度の有意な低値が認められた。網状赤血球数の高値が 2500 および 7000 ppm 投与群にみられたが、20000 ppm 投与群ではその変化は明確ではなかった。

投与後 13 週の検査；

全投与群の雌において、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の低値が認められ、20000 ppm 投与群の雌雄において網状赤血球数の高値が認められた。これらは検体投与によるものと考えられた。また、20000 ppm 投与群の雌では血液凝固時間の有意な延長もみられた。

なお、回復群の検査では、測定値は正常と考えられ、投与中にみられた変化は回復性の変化であると考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時に採取した血液から得られた試料を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、カリウム、コレステロール

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		2500	7000	20000	2500	7000	20000
検査項目	測定週						
グルコース	6					↓92	
ALT	6		↑228			↑176	
尿素窒素	6	↓85	↓85	<90>		↓80	↓84
	13	↓89	↓86	<98>			
ALP	6						<85>
	13			↓79		↓72	↓71
コレステロール	13				<120>	↑127	↑126

統計学的有意差 ↓↑ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

<> : 統計学的有意差はないが参考値として提示

投与後 6 週の検査；

7000 ppm 以上の投与群の雌で尿素窒素の低値がみられた。その他、20000 ppm 投与群では有意差のある変動はなかった。

[申請者註]

その他、有意差のある変動が認められたが、最高用量である 20000 ppm 投与群に影響はみられなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

投与後 13 週の検査；

20000 ppm 投与群の雄、7000 ppm 以上の投与群の雌で ALP の低値がみられ、7000

ppm 以上の雌の投与群でコレステロールの高値が認められた。

なお、回復群の検査では、測定値は正常と考えられ、投与中にみられた変化は回復性の変化であると考えられた。

[申請者註]

2500 ppm および 7000 ppm 投与群の雄で尿素窒素の低値がみられたが、最高用量である 20000 ppm 投与群の雄に影響はみられなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

20000 ppm 投与群の雄、7000 ppm 以上の投与群の雌において ALP の低値が認められたが、当該パラメータの低値については、毒性学的意義は小さいと考えられ、有害な影響ではないと思われた。

尿検査；投与開始前および投与期間終了時に対照群と最高用量群の雌雄各 10 匹を対象として以下の項目を検査した。

比重、アセトン値、ビリルビン、pH、蛋白、グルコース、尿沈渣

検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了後および回復期間終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量(絶対重量)を測定した。

心臓、肺、胸腺、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、生殖器、副腎、下垂体、脳、唾液腺

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		2500	7000	20000	2500	7000	20000
肝臓	絶対重量	<102>	<105>	<107>	<107>	↑114	↑120
脾臓	絶対重量	↑131	↑120	<112>			
精巣	絶対重量	↑108					
甲状腺	絶対重量			↑121			↑123

統計学的有意差 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

<> : 統計学的有意差はないが参考値として提示

2500 ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓重量(絶対)の高値傾向がみられ、7000 ppm 以上の投与群の雌で有意な高値を示した。この変化は回復群ではみられなかった。

また、20000 ppm 投与群の雌雄において、甲状腺重量(絶対)の高値が認められた。

[申請者註]

雄 2500 ppm、7000 ppm 投与群において、脾臓重量(絶対)の高値がみられたが、20000 ppm 投与群では高値傾向ではあるが、有意差はなく一貫した変化はなかった。

雄 2500 ppm 投与群で精巣重量(絶対)の高値がみられたが、20000 ppm 投与群では同変化がみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査； 死亡動物、投与および回復期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

投与期間終了時に、全生存動物をペントバルビタールの腹腔内注射で麻酔し、放血殺した。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について常法に従って病理標本を作成し、対照群および投与群については各群雌雄各 10 匹、回復群については全動物について鏡検した。さらに、心臓、腎臓、肝臓、肺および脾臓は、MASSON trichrome 染色の変法およびベルリンブルー染色（鉄染色）し、心臓、肝臓、腎臓および副腎は脂肪染色した。

心臓、肺、胸腺、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、生殖器、副腎、下垂体、脳、唾液腺、膵臓、胃、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、子宮、大動脈、気管、食道、骨格筋（腰筋）、坐骨神経、眼球（視神経を含む）

2500 ppm 投与群では、雌で脾臓のヘモジデリン沈着が僅かに増大した。

7000 ppm 投与群でも同様に雌で脾臓のヘモジデリン沈着の増大および肝臓でクッパー細胞のヘモジデリン沈着の発生頻度の増加がみられた。雌雄の腎臓でヘモジデリンあるいはカルシウム沈着がみられ、雌では肺実質および心筋線維のヘモジデリン沈着がそれぞれ 1 例にみられた。

[申請者註]：7000 ppm 投与群の雌雄における腎臓での変化については、統計的な有意差は認められなかった。

20000 ppm 投与群では、さらに肝臓でクッパー細胞および実質細胞のヘモジデリン沈着の発生頻度の増加がみられ、脾臓のヘモジデリン沈着増加も観察された。また、雌雄計 10 匹に腎臓のヘモジデリンあるいはカルシウム沈着、2 匹に肺の実質内ヘモジデリン沈着がみられた。

[申請者註]：20000 ppm 投与群の雌雄における腎臓、肺での変化については、統計的な有意差は認められなかった。

回復群においても肝臓および脾臓のヘモジデリン沈着が投与群と同程度に認められた。その他、腎臓のヘモジデリンあるいはカルシウム沈着、肺実質および心筋線

維のヘモジデリン沈着がみられた。

[申請者註]: 回復群の雌における肝臓、腎臓での変化については、統計的な有意差は認められなかった。

肝臓および脾臓に認められたヘモジデリン沈着の増加はすべて、検体投与の影響と考えられた。また、腎臓、肺実質および心筋線維のヘモジデリン沈着は、検体投与の影響かどうか明確ではなかった。ヘモジデリン沈着は、回復群の動物にも認められた。これらの所見を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	2500	7000	20000		0	2500	7000	20000	
					投与	回復				投与	回復
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	ヘモジデリン沈着	1	1	0	↑7	↑8	3	3	↑10	7	6
脾臓	ヘモジデリン沈着	軽度	2	5	4	↓1	↓0	2	↓0	↓0	↓0
		中等度	7	3	4	↑2	↑2	6	↑3	↑0	↑1
		重度	1	2	1	↓7	↓8	2	↓7	↓10	↓9
		合計	10	10	9	10	10	10	10	10	10
腎臓	ヘモジデリン沈着	0	0	1	3	↑8	2	3	6	6	6
	カルシウム沈着	0	0	1	1	0	7	4	8	6	4
	カルシウム/ヘモジデリン沈着	0	0	1	3	↑8	7	5	9	7	6
肺	実質内ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	↑7	1	0	1	2	0
心臓	心筋線維ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	↑5	0	0	1	0	0

申請者註: 統計検定は申請者が実施した。

Fisherの正確確率法による対照群との有意差検定を、程度のある病変についてはWilcoxon検定(両側)を実施した(↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01)。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、2500 ppm以上の投与群の雌雄で貧血傾向(雄;ヘモグロビン濃度の低値、網状赤血球数の高値、雌;赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低値、網状赤血球数の高値)がみられ、7000 ppm以上の投与群の雌でコレステロールの高値、肝臓重量の高値、20000 ppm投与群の雌雄で甲状腺重量の高値ならびに20000 ppm投与群の雄で肝臓、脾臓のヘモジデリン沈着の増加、2500 ppm以上の投与群の雌で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、7000 ppm投与群の雌で肝臓のヘモジデリン沈着の増加がみられたため、無毒性量(NOAEL)は、雌雄とも2500 ppm(雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日)未満と判断された。

2) トリホリン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-10)

試験機関：CH ベーリンガー薬理学生物学研究所（ドイツ）

報告書作成年：1971 年

検体の純度：

供試動物：FW 49 系ラット、1 群雌雄各 15 匹、投与開始時日齢；雌雄約 73 日齢

試験開始時平均体重；雄約 275 g、雌約 200 g

投与期間：14 週間（1970 年 9 月 30 日～1971 年 1 月 6 日）

投与方法：検体を 0、100 および 500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；2500、7000 および 20000 ppm の濃度で実施した 13 週間反復経口投与毒性試験

（資料 No. T-09）において、NOAEL を確定することができなかつたため、本試験は NOAEL を設定するための追加試験として 0、100 および 500 ppm を設定した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態は毎日観察し、死亡動物を記録した。

死亡および検体投与による一般症状は認められなかつた。

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定し、剖検前にも測定した。

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかつた。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかつた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りである。

投与量 (ppm)		100	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄		
	雌		

申請者の算出による。

飲水量；投与 13 週に全群の飲水量を測定した。

いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

血液学的検査； 投与開始前、投与後6週および投与終了時に各群雌雄各10匹を対象とし、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、血液凝固時間

検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、カリウム (13週のみ)、コレステロール (13週のみ)

500 ppm 投与群の雌の1~2例にグルコースおよびアルカリホスファターゼ活性の低下が認められたが、いずれも有意差は認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

臓器重量； 投与期間終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

心臓、肺、胸腺、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、生殖器、副腎、下垂体、脳、唾液腺

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 死亡動物および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

投与期間終了時に、全生存動物をペントバルビタールの腹腔内注射で麻酔し、放血致死させた。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について常法に従って病理標本を作成し、各群雌雄各10匹について鏡検した。さらに、心臓、腎臓、肝臓、肺および脾臓は、MASSON trichrome 染色の変法およびベルリンブルー染色 (鉄染色) し、心臓、肝臓、腎臓および副腎は脂肪染色 (Fat Red 7B) した。

心臓、肺、胸腺、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、前立腺、生殖器、副腎、下垂体、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

脳、唾液腺、膵臓、胃、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、子宮、大動脈、気管、食道、骨格筋（腰筋）、坐骨神経、眼球（視神経を含む）

検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットにおける飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験について、いずれの投与群においても影響は認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）は500 ppm（雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日）と判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全農グリーンリソース株式会社にある

3) トリホリン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-11)

試験機関：薬効開発研究会研究所

報告書作成年：1979 年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時週齢；雌雄 5 週齢

試験開始時平均体重；雄 130.7±6.2 g、雌 112.5±5.3 g

投与期間：3 ヶ月間（1970 年 9 月 30 日～1971 年 1 月 6 日）

投与方法：検体を 0、10、100 および 1000 mg/kg/日となる様に、前週の摂餌量、体重および検体摂取量より計算して飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死は毎日観察した。

一般状態において、顕著な変化はみられなかった。

対照群の雄で投与 3 週に先天性腎疾患によると思われる死亡が 1 例に認められた。

体重変化；投与期間中、週 1 回体重を測定した。

1000 mg/kg 投与群の雄で若干の体重増加抑制が認められたが、対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、投与後 4 週、8 週および 13 週時に食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率ともに検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日)は以下の通りである。

投与量 (mg/kg)		10	100	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.74	97.6	994
	雌	9.72	96.5	1000

検体は設定濃度通り摂取されていたと判断される。

血液学的検査； 試験終了時の全生存動物を対象としてペントバルビタール麻酔下で頸動脈より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球型別百分率、赤血球恒数；平均赤血球血色素濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
赤血球数			<102>	<96>		↓94	↓93
ヘモグロビン濃度			↓96	↓94		<97>	↓95
ヘマトクリット値			<97>	↓96		<101>	<97>
白血球 型別 百分率	好中球分葉核球	↓49	↓35	↓41	↓58	<89>	↓59
	リンパ球	↑124	↑130	↑125	↑111	<104>	↑111
	単球	↓29	↓36	↓50			

統計学的有意差 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

<> : 統計学的有意差はないが参考値として提示

1000 mg/kg 投与群において、雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低値、雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度の低値がみられた。

100 mg/kg 投与群においては、雄でヘモグロビン濃度の低値、雌で赤血球数の低値がみられた。

白血球型別百分率では雄の全群に好中球分葉核球および単球の低値およびリンパ球の高値がみられ、雌では 10 および 1000 mg/kg 投与群に好中球分葉核球の低値およびリンパ球の高値がみられた。

[申請者註]

報告書では、貧血を示唆するパラメータおよび白血球型別百分率の変動については、正常値範囲内と考察されているが、正常値の具体的な数値が記載されておらず、試験機関からの入手はできない状況である。

100 mg/kg 以上の投与群でみとめられた貧血を示唆するパラメータ変動については、他の 90 日間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験においても認められている所見であることから、検体投与による影響と考えた。白血球型別百分率に関する変動については、ラットを用いて実施した 90 日間反復経口投与毒性/神経毒性併合試験（資料 No.T-13）でみられていないことから、特段有害な影響ではないものと考えられた。

骨髄検査； 試験終了時の、全生存動物を対象として、下腿骨より採取した骨髄を用いて塗抹標本を作成し、ギムザ染色後骨髄内細胞百分率を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別		雄			雌			
投与量 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000	
赤血球	前赤芽球			↓0			↑600	
	正染性正赤芽球				↓61	<77>	↓61	
白血球	好中性	前骨髄球			↓70			
		骨髄球			↓60			
		後骨髄球		↓49	↓54			
		分葉核球			↑136			
	好酸性	骨髄球				↓53		
		杆状核球				↓50		
	好塩基球					↑-		↑-
	単球					↓48	<78>	↓44
	巨核球			↑682	↑500			

統計学的有意差 ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す。

-: 対照群の値が"0"であるため、数値の算出ができない場合を示す。

<>: 統計学的有意差はないが参考値として提示

100 mg/kg 投与群の雄で好中性後骨髄球の低値、巨核球の高値、1000 mg/kg 投与群の雄で好中性前骨髄球、骨髄球、好中性後骨髄球の低値、好中性分葉核球、巨核球の高値が認められた。

10 mg/kg 投与群の雌で好酸性骨髄球、杆状核球、単球および正染性正赤芽球の低値、好塩基球の高値、1000 mg/kg 投与群の雌で好塩基球および前赤芽球の高値、単球および正染性正赤芽球の低値が認められた。

なお、骨髄芽球には変動が認められず、雌で認められた正染性正赤芽球の変化は用量反応性のあるものではなかった。

[申請者註] 雌において認められた変化は、散発的で、用量反応性がなかったことから、検体投与による有害な変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同時に採取した血液から得られた試料を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、総コレステロール

ル、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量 (mg/kg)						
AST			↓76		↓84	↓79
ALT			↓75			
ALP		↑160			↓68	↓72
総ビリルビン	↓48					
総コレステロール					↑121	↑125
総蛋白			↑108			↑106
アルブミン			↑111			↑106
ナトリウム					↓95	
塩素	↓98		↓98			

Dunnnett の検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

1000 mg/kg 投与群において、雌雄で総蛋白およびアルブミンの高値、AST の低値がみられ、雄で ALT および塩素の低値、雌で ALP の低値および総コレステロールの高値がみられた。

100 mg/kg 投与群においては、雄で ALP の高値、雌で AST、ALP、ナトリウムの低値および総コレステロールの高値がみられた。

10 mg/kg 投与群においては、雄のみに総ビリルビンおよび塩素の低値がみられたが、いずれも 100 mg/kg 投与群にはみられなかったことから、偶発的なものと考えられた。

これらの変化は、用量相関性のある変化はみられず、いずれも正常値の範囲内の変動であった。

#### [申請者註]

1000 mg/kg 投与群の雄、100 mg/kg 以上の投与群の雌で AST の低値、1000 mg/kg 投与群の雄で ALT の低値および 100 mg/kg 以上の投与群の雌で ALP の低値が認められた。しかしながら、当該パラメータの低値については、毒性学的意義は小さいと考えられており、また、病理組織学的検査において特に所見は認められなかったことから、有害な影響ではないと考えられた。

また、総ビリルビン、ナトリウム、塩素の変動については、散発的であり、用量反応性がないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールの高値については、報告書では、正常値の範囲内の変動と考察されているが、正常値の具体的な数値が

記載されておらず、試験機関からの入手はできない状況であり、他の 90 日間反復経口投与毒性試験、1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験においても同様の変動がみられていることから、検体投与による影響と考えた。

尿検査；剖検前日に全生存動物を対象として採尿シラプスティックスを用いて以下の項目を検査した。

pH、蛋白、グルコース、潜血、ケトン体

各投与群と対照群との間に差異はみられず、異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量(絶対重量および相対重量)を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、脳、下垂体、胸腺、甲状腺、生殖器

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
肝臓	絶対		↑120	↑138		↑113	↑127
	相対		↑118	↑140		↑117	↑130
腎臓	右	絶対					↑111
		左					↑111
	左	絶対					↑114
		相対					↑114
脾臓	相対				↑115		
副腎	左	絶対					↑113
	右	相対					↑116
心臓	絶対						↑118
	相対						↑120
脳	絶対		↑104				↑108
	相対					↑110	↑110
胸腺	絶対						↑136
	相対						↑138

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01  
 表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

1000 mg/kg 投与群において、雌雄で肝臓の絶対および相対重量の高値がみられ、

雌では、さらに左右の腎臓、心臓、脳、胸腺および左副腎の絶対および相対重量の高値も観察された。腎臓重量の高値については、病理組織学的異常所見が認められなかったことから、検体投与による特異性のある変化ではないと考えられた。100 mg/kg 投与群においては、雌雄で肝臓の絶対および相対重量の高値、雄で脳の絶対重量の高値、雌で脾臓および脳の相対重量の高値が認められた。10 mg/kg 投与群においては有意差のある変化はみられなかった。

[申請者註]

1000 mg/kg 投与群の雌で認められた副腎、心臓、脳および胸腺重量の高値については、同群の病理組織学的検査で異常所見は認められなかった。また、その他の90日間反復経口投与毒性試験、1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験においても当該臓器の影響を示唆する所見は観察されなかった。従って、当該変動は、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

1000 mg/kg 投与群の雌でみられた腎臓重量の高値については、変動が軽微であり、尿検査、病理組織学的検査でも異常所見も認められていないことから、有害な影響とは考えなかった。

100 mg/kg 投与群の雌の脾臓相対重量の低値、100 mg/kg 投与群の雄の脳重量の高値は散発的であり、検体投与による影響ではないと思われた。

肉眼的病理検査； 死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

認められた所見は、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について常法に従って病理標本を作成し、鏡検した。

肝臓、腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、脳、下垂体、胸腺、甲状腺、生殖器、膀胱、胃、小腸、大腸、リンパ節、骨髄

認められた所見は、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、100 mg/kg 以上の投与群において、雌雄で貧血所見(雄：ヘモグロビン濃度の低値、雌：赤血球数の低値)、肝重量の高値がみられ、雌で総コレステロールの高値が認められた。また、1000 mg/kg 投与群の雌雄において、総蛋白、アルブミンの高値が認められた。従って、本試験の無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも10 mg/kg/日であると判断された。

[申請者註] 無毒性量について

報告書では、100 mg/kg 投与群で認められた貧血（雌雄）、総コレステロールの高値(雌)は、正常値の範囲内として、検体投与による影響を否定し、無毒性量は 100 mg/kg/日と考察されている。しかしながら、正常値が報告書では記載されておらず、試験機関からの入手もできない状況であるため、当該変化は検体投与による影響と考えた。また、100 mg/kg 投与群で認められた肝重量の高値(雌雄)は、病理組織学的所見が認められていないため、有害な影響ではないとも考えられるが、総コレステロールの高値もみられていることから、当該変化についても検体投与による影響と考えた。

従って、本試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 10 mg/kg と考えた。