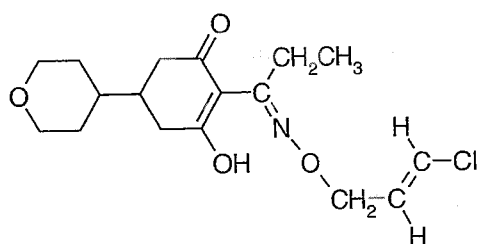


テプラロキシジム

1. 品目名：テプラロキシジム (tepraloxydim)

2. 用途：除草剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_{17}H_{24}ClO_4$

分子量 : 341.8

水溶解度 : 433mg/L (pH6.5, 20°C)

分配係数 : $\log P_{ow}=5.9$ (20°C)

蒸気圧 : 1.1×10^{-5} Pa (20°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

Wistarラットを用いた経口 (30mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は0.5~1時間、 C_{max} は67.1~78.6 μ g eq./g、 $T_{1/2}$ は4時間程度と考えられる。投与0.75時間の組織内濃度は腎及び肝で高く、それぞれ29.6~36.3及び39.0~53.0 μ g eq./gである。投与120時間後の組織内濃度は、血球、腎及び肝で高く、それぞれ0.3~0.7、0.6~0.7及び0.4 μ geq./gであり、その他の組織では、同程度又はそれ以下である。排泄は速やかで投与24時間以内に糞中に13~14%、尿中に68~74%排泄される。主要な代謝反応はピラン環の酸化及びエーテル側鎖の切断、それに続くオキサゾール体の生成と考えられる。

(2) 植物

大豆を用いた代謝試験において、散布処理 (100~300g a.i./ha) 60日後の豆及びさや部の残留放射能はそれぞれ0.44~1.62及び0.54~1.57ppmである。主要な代謝反応は、ピラン環の水酸化及びピラン環の開環と考えられる。

なたねを用いた代謝試験において、散布処理 (100~300g a.i./ha) 61日後の種子の残留放射能は0.29~1.02ppmである。主要な代謝経路は、ピラン環の水酸化と考えられる。

てんさいを用いた代謝試験において、散布処理 (50~200g a.i./ha) 123~124日後の根部の残留放射能は、0.05~0.06ppmである。主要な代謝反応は加水分解及びピラン環の開環と考えられる。

(3) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウス及びラットで>5000mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

C57BL/6NCr1BR 系マウスを用いた混餌 (200、1800、5000 ppm) 投与による 18 ヶ月間の発がん性試験において、5000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、好酸性変異巢の増加、雌で肝比重量の増加、肝細胞肥大、1800ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は、200 ppm (37 mg/kg/day)と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (100、600、3000(雄)/4000(雌)ppm) 投与による 24 ヶ月間の反復投与試験において、3000/4000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、雄で血清γ-GTP の増加、雌で肝細胞の多形性(巨核または多核化)、600 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異巢、雌で血中総蛋白、アルブミン及び T.Chol の増加並びにトリグリセリドの減少等が認められる。本試験の無毒性量は 100 ppm (5 mg/kg/day)と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (100、600 及び 3000(雄)/4000(雌)ppm) 投与による 24 ヶ月間の発がん性試験において、3000/4000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝の好酸性変異細胞巢、肝細胞の多形性(巨核または多核化)、肝細胞腺腫及び肝細胞がんが、雌で好塩基細胞変異巢が、600ppm 以上投与群の雌雄で肝の好酸性変異細胞巢が、雄で肝細胞がんが認められる。本試験の無毒性量は 100 ppm (5 mg/kg/day)と考えられる。

本試験で認められる肝細胞がんについて、ラットを用いたイニシエーション試験ではイニシエーション作用は認められず、中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験においては、本薬は高用量投与条件でプロモーション作用を示す。また S 期における Brd-U 染色細胞は、本薬の高用量投与により増加したものの可逆性の変化である。遺伝毒性試験の結果も勘案すると、本薬の発がんメカニズムは、プロモーション作用を有する非遺伝毒性メカニズムと考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (100、400、2000 ppm) 投与による 12 ヶ月間の反復投与試験において、2000 ppm 投与群の雌雄で肝及び甲状腺重量の増加が、雄で血中トリグリセリド及び T.Chol の増加、精巣上体重量の減少並びに膀胱上皮細胞の過形成が、雌で血中グルコースの減少が認められる。本試験の無

毒性量は 400 ppm (11.5 mg/kg/day) と考えられる。

なお、ビーグル犬を用いた混餌 (8000 ppm) 投与による 12 ヶ月の反復投与試験において、Ht 及び Hb の減少、血中 AST、ALP、総蛋白、グロブリン、トリグリセリド及び T.Chol の増加、肝、腎及び甲状腺重量の増加、精巣及び精巣上体重量の減少、肝細胞肥大、胆汁鬱滞、大腿骨骨髓及び胸骨骨髓での赤芽球増生、脾でのヘモジデリン沈着並びに精細管上皮変性・萎縮、膀胱粘膜上皮の過形成が認められる。

(3) 繁殖試験

Wistar ラットを用いた混餌 (100、500、2500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 2500 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下、血中アルブミン及び T.Chol の増加、トリグリセリドの減少が、500 ppm 以上投与群の雌で白血球数の増加が認められる。児動物では 2500 ppm 投与群で体重増加抑制及び開眼の遅延が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験の無毒性量は 100 ppm(10mg/kg/day)と考えられる。

(4) 催奇形性試験

Wistar ラットを用いた強制経口 (40、120、360mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 360 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少及び子宮重量の減少が認められる。胎児動物では 360 mg/kg 投与群で吸収胚と着床後の胚死亡率の増加、胎児生存率の低下、胎盤及び胎児重量の低下、120 mg/kg 以上投与群で体重の低下と化骨遅延が認められる。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量は母動物で 120 mg/kg/day、胎児で 40mg/kg と考えられる。

Wistar ラットを用いた強制経口 (10、20、40mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物及び胎児動物とも本薬投与による影響は認められない。

ヒマラヤンウサギの強制経口 (20、60、180mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 180mg/kg 投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められる。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量は母動物で 60 mg/kg/day、胎児で 180 mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL) を用いたコメットアッセイ試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用

いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が行われている。Rec-assay試験の結果は陽性であったが、他の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。以上を総合的に判断すると特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	5mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	100ppm/混餌
試験期間	24ヵ月間
試験の種類	反復投与試験、発がん性試験
安全係数	100
ADI	0.05mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比率は26.3%以下である。

(別添1)

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	464, 2,000, 5,000	♂約5,000 ♀約5,000	BASF 毒性 研究所(1993)
2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	2,000, 5,000	♂>5,000 ♀>5,000	三菱化学 安全科学 研究所(1997)
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2,000	♂>2,000 ♀>2,000	BASF 毒性 研究所(1993)
4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	5,100 (mg/m ³)	♂>5,100 ♀>5,100	BASF 毒性 研究所(1992)
5 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2,000, 2,515, 3,162, 3,976, 5,000	♂ 5,607 ♀ 4,259	Safepharma (1997)
6 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	5,000	♂>5,000 ♀>5,000	Safepharma (1997)
7 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2,000	♂>2,000 ♀>2,000	Safepharma (1997)
8 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	5,070(mg/m ³)	♂>5,070 ♀>5,070	Safepharma (1997)
9 (GLP)	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂2 ♀4	点眼	38 mg/眼	刺激性なし	BASF 毒性 研究所(1993)
10 (GLP)	眼刺激性 10%乳剤 (最大7日間 観察)	ウサギ	非洗浄群6 洗浄群 3	点眼	0.1ml	非洗浄群では 中程度の 刺激性あり 洗浄群では 軽度の刺激 性あり	Safepharma (1997)
11 (GLP)	眼刺激性 10%乳剤 500倍 希釈液 (3日間観察)	ウサギ	非洗浄群6 洗浄群 3	点眼	0.1ml	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (1998)
12 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂2 ♀4	皮膚に塗布	0.5g	刺激性なし	BASF 毒性 研究所(1993)
13 (GLP)	皮膚刺激性 10%乳剤 (14日間観察)	ウサギ	♂6	皮膚に塗布	0.5ml	中程度の 刺激性あり	Safepharma (1997)
14 (GLP)	皮膚刺激性 10%乳剤 500倍 希釈液 (3日間観察)	ウサギ	♂6	皮膚に塗布	0.5ml	刺激性なし	ボゾリサーチ センター (1998)
15 (GLP)	皮膚感作性 (2日間観察)	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性 なし	BASF 毒性 研究所(1993)
16 (GLP)	皮膚感作性 10%乳剤 (2日間観察)	モルモット	♀20	Buehler 法		弱い皮膚 感作性あり	Safepharma (1997)

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
17 (GLP)	亜急性毒性 (3ヶ月間 投与)	ラット	♂♀各10	飼料中混入	0, 300, 3,000, 5,000 ppm	300 ppm	BASF 毒性 研究所(1996)
					♂ : 0, 22, 223, 383 ♀ : 0, 26, 257, 440	♂ : 22 ♀ : 26	
18 (GLP)	亜急性毒性 (3ヶ月間 投与)	マウス	♂♀各10	飼料中混入	0, 300, 1,200, 5,000 ppm	300 ppm	BASF 毒性 研究所(1996)
					♂ : 0, 82, 310, 1,484 ♀ : 0, 107, 424, 1,912	♂ : 82 ♀ : 107	
19 (GLP)	亜急性毒性 (3ヶ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 400, 2,000, 10,000 ppm	400 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 12.9, 63.3, 325.0 ♀ : 0, 14.3, 68.0, 357.7	♂ : 12.9 ♀ : 14.3	
20 (GLP)	慢性毒性 (12ヶ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 100, 400, 2,000 ppm	400 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 3.0, 11.5, 56.0 ♀ : 0, 3.1, 12.5, 60.6	♂ : 11.5 ♀ : 12.5	
21 (GLP)	慢性毒性 (12ヶ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 8,000 ppm		BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 248 ♀ : 0, 265		
	慢性毒性 (12ヶ月間 投与)	イヌ			資料 No. 20 及び 21 の総合考察		BASF 毒性 研究所(1997)
追加-3	甲状腺、 内分泌系へ の影響 (3ヶ月間 投与)	イヌ	♂各5	飼料中混入	0, 1,000, 10,000 ppm	1,000 ppm	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)
					♂ : 0, 34.4, 326.3	♂ : 34.4	
追加-4	エストロゲン 作用	MCF7 細胞		In vitro	0.0016 ~ 1600 μM	作用なし	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)
22 (GLP)	慢性毒性 (24ヶ月間 投与)	ラット	♂♀各20	飼料中混入	0, 100, 600, 3,000 (♂), 4,000 (♀) ppm	100 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 5, 29, 154 ♀ : 0, 6, 38, 273	♂ : 5 ♀ : 6	
23 (GLP)	血清に対す る影響 (2週間投与)	ラット	♂♀各5	飼料中混入	0, 10,000 ppm		BASF 毒性 研究所(1997)
24 (GLP)	発ガン性 (24ヶ月間 投与)	ラット	♂♀各50	飼料中混入	0, 100, 600, 3,000 (♂), 4,000 (♀) ppm	100 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 5, 30, 155 ♀ : 0, 6, 38, 272	♂ : 5 ♀ : 6	
25 (GLP)	発ガン性 (18ヶ月間 投与)	マウス	♂♀各50	飼料中混入	0, 200, 1,800, 5,000 ppm	200 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 37, 332, 1,035 ♀ : 0, 52, 490, 1,456	♂ : 37 ♀ : 52	
26 (GLP)	インヒビション 試験 (2.5ヶ月間 投与)	ラット	♀各15	経口投与	2,000	インヒビション性 なし	BASF 毒性 研究所(1997)
27 (GLP)	7ヶ月間 試験(S期反応) (最大13 週間投与)	ラット	♂♀各5	飼料中混入	0, 100, 600, 3,000 (♂), 4,000 (♀) ppm	100 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					♂ : 0, 6-7, 34-40, 170-193 ♀ : 0, 7-8, 43-47, 284-312	♂ : 6-7 ♀ : 7-8 7ヶ月間性 あり	
28 (GLP)	肝酵素誘導 (7又は28 日間投与)	ラット	♀各5	飼料中混入	0, 100, 4,000 ppm	10.4/11.2 肝酵素誘導 能あり	日本曹達(株) 小田原研究所 (1998)
					0, 10.4/11.2, 393.2/396.4		
29 (GLP)	中期7ヶ月 間試験 (6週間投与)	ラット	♀各15	飼料中混入	0, 2,000, 4,000 ppm	7ヶ月間性 あり	BASF 毒性 研究所(1997)
					0, 187, 380		

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
30 (GLP)	中期アロペーション試験 (6週間投与)	ラット	♀各15	飼料中混入	100, 400 ppm	400 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					9, 37	37	
追加-1 (GLP)	中期アロペーション試験 (6週間投与)	ラット	♀各15	飼料中混入	0, 4,000 ppm	アロペーション性 あり	BASF 毒性 研究所(1998)
					0, 352		
31 (GLP)	繁殖性 (2世代投与)	ラット	♂♀各25	飼料中混入	0, 100, 500, 2,500 ppm	親動物： ♂500ppm ♀100 ppm	BASF 毒性 研究所(1997)
					FO世代 ♂：0, 10.2, 50.9, 253.1 ♀：0, 11.2, 54.7, 273.8(交配前) 0, 9.0, 44.1, 227.4(F1a 妊娠 期間中) 0, 15.2, 76.1, 397.0(F1a 哺乳 期間中) 0, 8.1, 39.3, 203.9(F1b 妊娠 期間中) 0, 14.3, 72.7, 390.1(F1b 哺乳 期間中) F1世代 ♂：0, 10.0, 50.3, 266.9 ♀：0, 11.0, 55.3, 278.0(交配前) 0, 8.4, 42.1, 216.5(F2 妊娠期 間中) 0, 14.3, 72.3, 346.4(F2 哺乳 期間中)	♂：50 ♀：11 児動物： 500 ppm 繁殖： 2,500 ppm	
32 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から15日目まで10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 40, 120, 360	母動物： 120 胎児：40	BASF 毒性 研究所(1995)
33 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から15日目まで10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 10, 20, 40	母動物、 胎児共 40	BASF 毒性 研究所(1997)
	催奇形性 (妊娠6日から15日目まで10日間投与)	ラット			資料 No. 32 及び 33 の総合考察		BASF 毒性 研究所(1997)
追加-2 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から15日目まで10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 40, 120, 360	母動物： 120 胎児：40	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)
34 (GLP)	催奇形性 (妊娠7日から19日目まで13日間投与)	ウサギ	♀15	経口	0, 20, 60, 180	母動物：60 胎児：180 催奇形性 なし	BASF 毒性 研究所(1995)
35 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サチ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537		In vitro	標準プレート法：20~5,000 μg/プレート 7-メチルメソキシ法：4~2,500 μg/プレート	陰性	BASF 毒性 研究所(1993)

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)			
36 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames試験)	大腸菌 WP2 uvrA		In vitro	標準プレート法, プラズミド法 共: 20~5,000 µg/プレート	陰性	BASF 毒性 研究所(1997)			
37 (GLP)	変異原性 前進変異性 (HPRT試験)	ハイニース M17-卵巣 (CHO) 細胞		In vitro	187.5~3,000 µg/ml	陰性	BASF 毒性 研究所(1993)			
38 (GLP)	変異原性 染色体異常	ハイニース M17-卵巣 (CHO)細胞		In vitro	1回目: 62.5~1,000 µg/ml 2回目: 250~1,000 µg/ml	陰性	CIT (1993)			
39 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各5	腹腔内	0, 125, 250, 500	陰性	BASF 毒性 研究所(1993)			
40 (GLP)	変異原性 DNA損傷 (Rec-Assey)	枯草菌 H-17 rec+, M-45 rec-		In vitro	156~2,500 µg/プレート	陽性	三菱化学 安全科学 研究所 (1997)			
41 (GLP)	変異原性 DNA損傷 (SCGE試験)	ハイニース M17-肺線維芽 (CHL) 細胞		In vitro	39.1~5,000 µg/プレート	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (1997)			
42 (GLP)	変異原性 DNA損傷 (UDS試験)	ラット初 代培養肝 細胞		In vitro	1回目: 0.1~500 µg/ml 2回目: 5~500 µg/ml	陰性	BASF 毒性 研究所(1996)			
43	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状	マウス	♂6	経口	500, 1,000, 2,000	500 弱い中枢 神経系抑制 作用	三菱化学 安全科学 研究所 (1997)	
		中枢神経系	自発運動量	マウス	♂18	経口	500, 1,000, 2,000	500 自発運動の 低下		
		循環器系		ラット	♂6	経口	500, 1,000, 2,000	2,000 影響なし		
		自律神経系		ラット	♂6	経口	500, 1,000, 2,000			
		骨格筋		マウス	♂8	経口	500, 1,000, 2,000	2000 弱い筋弛緩 作用		
		呼吸・循環器系		ウサギ	♂4	十二指腸	500, 1,000, 2,000	2000 心拍数・呼吸数・ 換気量・血圧の 低下傾向あり		三菱化学 安全科学 研究所 (1998)
		消化器系		マウス	♂8	経口	500, 1,000, 2,000	2000 腸管輸送低下		
		血液凝固系		ラット	♂6	経口	500, 1,000, 2,000	2,000 影響なし		
44 (GLP)	関連物質 (OI-1-OX) 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	300, 1,000, 2,000	♂ 1,227 ♀ 813	三菱化学 安全科学 研究所 (1997)			
45 (GLP)	関連物質 (620H-Z) 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2,000, 5,000	♂ >5,000 ♀ >5,000	三菱化学 安全科学 研究所 (1997)			