厚生労働省発生食1002第2号
平 成 30 年 10 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋 田　充　殿

厚生労働大臣　　加 藤　勝 信

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品フェニトロチオン
農薬ジフェノコナゾール
農薬スピロテトラマト
農薬テトラコナゾール
農薬トリホリン
農薬フルトリアホール
農薬フルピリミン

以上

平成 30 年 11 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
　農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

　平成 30 年 10 月 2 日付け厚生労働省発生食 1002 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくトリホリンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トリホリン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：トリホリン[Triforine（ISO）]

（２）用　途：殺菌剤

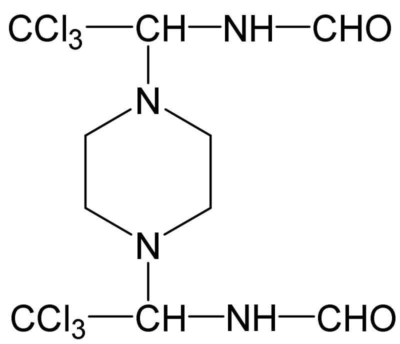
ピペラジン系の殺菌剤である。菌の原形質膜の成分であるエルゴステロールの生合成においてステロール前駆体のC14位脱メチル化を阻害して抗菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

N,N'-[Piperazine-1,4-diylbis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl)]diformamide（IUPAC）

Formamide, *N,N'*-[1,4-piperazinediylbis(2,2,2-trichloroethylidene)]bis-（CAS：No. 26644-46-2）

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{10}H_{14}Cl_6N_4O_2$
分 子 量	434.95
水溶解度	12.5×10^{-3} g/L（20 ± 1℃）
分配係数	$\log_{10}Pow = 1.7$

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

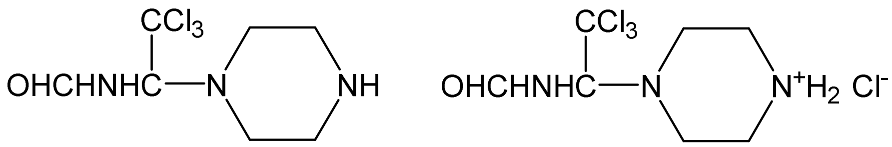
作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（１）国内での使用方法

① 18.0%トリホリン乳剤

<table>
<tr><th>作 物 名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>トリホリン
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td>かき</td><td>うどんこ病</td><td>1000倍</td><td rowspan="2">200～700 L/10 a</td><td>収穫14日前まで</td><td>4回以内</td><td rowspan="11">散布</td><td>4回以内</td></tr>
<tr><td>もも</td><td>灰星病</td><td>800～1000倍</td><td rowspan="8">収穫前日まで</td><td rowspan="2">5回以内</td><td rowspan="2">5回以内</td></tr>
<tr><td>いちご</td><td rowspan="4">うどんこ病</td><td rowspan="2">2000倍</td><td rowspan="9">100～300 L/10 a</td></tr>
<tr><td>メロン</td><td>6回以内</td><td>6回以内</td></tr>
<tr><td>きゅうり
なす</td><td>1000～2000倍</td><td>5回以内</td><td>5回以内</td></tr>
<tr><td>ピーマン</td><td rowspan="2">1000倍</td><td rowspan="3">3回以内</td><td rowspan="3">3回以内</td></tr>
<tr><td>トマト</td><td>葉かび病</td></tr>
<tr><td>さやえんどう</td><td>うどんこ病</td><td>1500倍</td></tr>
<tr><td>ねぎ</td><td>さび病</td><td>800～1000倍</td><td rowspan="2">5回以内</td><td rowspan="2">5回以内</td></tr>
<tr><td>食用ぎく</td><td>白さび病</td><td rowspan="2">1000倍</td><td>収穫14日前まで</td></tr>
<tr><td>しそ</td><td>さび病</td><td>収穫3日前まで</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
</table>

３．作物残留試験
（１）分析の概要
① 分析対象物質
・トリホリン
・1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)ピペラジン及びその塩酸塩（以下、代謝物Fという）



代謝物F

② 分析法の概要
i）トリホリン
試料からアセトンで抽出し、グラファイトカーボンカラム、C_{18}カラム及びシリカゲルカラム又はC_{18}カラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。
または、試料からアセトンで抽出し、ベンゼンに転溶する。必要に応じてアセトニトリル/ヘキサン分配後ベンゼンに転溶し、活性炭・セルロース（1：9）混合物カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。
または、試料からアセトニトリルで抽出し、塩化ナトリウムを加えて塩析により水を除いた後、C_{18}カラム及びグラファイトカーボン/PSA積層カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界：0.005～0.02 mg/kg

ii）代謝物F
試料からメタノールで抽出し、抽出液を濃縮した後、塩化ナトリウムを加え、ベンゼンで洗浄後、酢酸メチルに転溶する。硫酸酸性下で抱水クロラールに変換し、蒸留する。留出液からギ酸エチルに転溶した後、GC-ECDで定量する。

定量限界：0.007～0.02 mg/kg

（２）作物残留試験結果
国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

４．畜産物における推定残留濃度

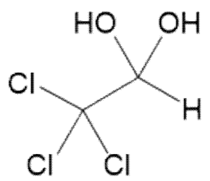
本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・トリホリン

・酸性条件下で抱水クロラールに変換される代謝物



抱水クロラール

②　分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、硫酸酸性下で抱水クロラールに変換し、蒸留する。留出液からギ酸エチルに転溶した後、GC-ECDで定量する。

定量限界：0.001～0.003 mg/kg

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

①　泌乳ヤギにおける残留試験

泌乳ヤギに対して 5、15及び50 ppmのトリホリンを含む飼料を30日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるトリホリン及び酸性条件下で抱水クロラールに変換される代謝物の濃度の合量をGC-ECDで測定した。また、乳については、投与開始 3、5、8、11、15、22、29及び31日後に採取した乳に含まれるトリホリン及び酸性条件下で抱水クロラールに変換される代謝物の濃度の合量をGC-ECDで測定した。結果は表1を参照。

表1. 泌乳ヤギの組織中の残留濃度(mg/kg)

	5 ppm投与群	15 ppm投与群	50 ppm投与群
筋肉	<0.003（最大） <0.003（平均）	0.005（最大） 0.004（平均）	0.005（最大） 0.005（平均）
脂肪	<0.003（最大） <0.003（平均）	<0.003（最大） <0.003（平均）	<0.003（最大） <0.003（平均）
肝臓	<0.003（最大） <0.003（平均）	0.004（最大） 0.003（平均）	0.012（最大） 0.007（平均）
腎臓	<0.003（最大） <0.003（平均）	0.006（最大） 0.004（平均）	0.009（最大） 0.006（平均）
乳	<0.001（平均）	0.001（平均）	0.005（平均）

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓 0.003 mg/kg、乳 0.001 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPRは、乳牛及び肉牛におけるMDB注1) 及びSTMR dietary burden注2) を0.027 ppmと評価している。

注1) 最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2) 平均的飼料由来負荷（STMR dietary burden又はmean dietary burden）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

（３）推定残留濃度

JMPRにおいては、MDBと投与試験結果より、トリホリンは畜産物中には定量下限である0.01 mg/kg を超えて残留しないとしており、分析法の定量下限値を国際基準として採用している。

５．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリホリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：2.39 mg/kg 体重/day
　(動物種)　雄イヌ
　(投与方法)　混餌
　(試験の種類)　慢性毒性試験
　(期間)　2年間
安全係数：100
ADI：0.023 mg/kg 体重/day

マウスを用いた105週間発がん性試験において、雌で細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（参考）

CHL細胞あるいはCHO-K1細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験では、それぞれ数的異常（代謝活性化系非存在下のみ）あるいは数的異常及び構造異常（代謝活性化系存在下のみ）の誘発が認められた。しかしながら、異なる細胞ではあるが同様の濃度・時間で処理されたにもかかわらず、これらの試験結果には一貫性が認められず、さらに、複数回実施されたマウスを用いた小核試験及び染色体異常試験を含む他の試験の結果は全て陰性であったことから、トリホリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

（２）ARfD

無毒性量：150 mg/kg 体重/day

（動物種）　　ウサギ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）発生毒性試験

安全係数：100

<u>ARfD：1.5 mg/kg 体重</u>

６．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2014年にADI及びARfDが設定されている。国際基準はトマト、ブルーベリー等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてブルーベリー、トマト等に、豪州においてりんご、もも等に、ニュージーランドにおいてキャベツ、もも等に基準値が設定されている。

７．基準値案

（１）残留の規制対象

農産物にあってはトリホリンのみとし、畜産物にあってはトリホリン及び酸性条件下で抱水クロラールに変換される代謝物とする。

作物残留試験の結果より、一部の作物において代謝物Fがトリホリンと比較して同程度以上の残留が認められるが、ほぼすべての作物で親化合物の残留を確認できることから代謝物Fを農産物の規制対象として含めないこととした。

国際基準においても農産物の規制対象をトリホリン（親化合物のみ）としている。

また、畜産物においては国際基準を参照することから、規制対象を国際基準に合致させることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリホリン（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

（３）暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI／ADI(%)注)
国民全体（1歳以上）	16.4
幼小児（1～6歳）	28.2
妊婦	12.7
高齢者（65歳以上）	19.7

注）各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、国民全体（1歳以上）及び幼小児(1～6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注）基準値案又は最高残留濃度(HR)を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

（別紙1）

トリホリンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）注1) 【トリホリン／代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
食用ぎく (花)	2	18.0%乳剤	1000倍散布 200,300 L/10 a	3,5	*7*,14,21	圃場A:0.141/-注2)(3回,14日)
						圃場B:0.052/-
ねぎ (茎葉)	6	18.0%乳剤	800,1000倍散布 200 L/10 a	1	1,3,7,14	圃場A:0.98/-(1回,1日)
						圃場B:2.88/-(1回,1日)
			800倍散布 200,300 L/10 a	5	1,4,7	圃場C:0.22/-
					1,3,7	圃場D:0.06/-
				3,5	1,3,7,14	圃場E:0.64/-(3回,1日)
						圃場F:2.15/-
トマト (果実)	5	18.0%乳剤	1000倍散布 300 L/10 a	1,3	1,3,7,14	圃場A:0.30/-(3回,3日)
						圃場B:0.67/-(3回,3日)
				3	1	圃場C:0.166/0.16
						圃場D:0.282/0.19
						圃場E:0.138/0.12
	2		800倍散布 200,300 L/10 a	*5*	3,5,7,9	圃場A:0.122/-(5回,3日)(#)注3)
					3,5,7,10	圃場B:1.030/-(5回,5日)(#)
	1		800倍散布 *500* L/10 a		3,5,7,10	圃場A:0.764/-(5回,5日)(#)
ピーマン (果実)	8	18.0%乳剤	1000倍散布 150～300 L/10 a	3	1,3	圃場A:0.786/0.20
						圃場B:1.200/0.26
					1	圃場C:0.496/0.23
						圃場D:1.120/0.55
						圃場E:0.542/0.38
						圃場F:1.160/0.23
					1,3,14	圃場G:1.22/-
						圃場H:0.68/-
	2		*2000倍*散布 150,200 L/10 a	3	1	圃場A:0.42/0.12(3回,1日)(#)
						圃場B:0.627/0.18(3回,1日)(#)
	2		*1500*倍散布 250,300 L/10 a	1	1,3,14	圃場A:0.52/-(1回,1日)(#)
						圃場B:0.36/-(1回,1日)(#)
なす (果実)	5	18.0%乳剤	1000倍散布 250～300 L/10 a	5	1,3,7,14	圃場A:0.40/-
						圃場B:0.38/-
					1	圃場C:0.393/0.29
						圃場D:0.286/0.28
						圃場E:0.246/0.25
きゅうり (果実)	2	18.0%乳剤	1000倍散布 250,80～300 L/10 a	5	1,7,14	圃場A:0.244/-
						圃場B:0.315/-
メロン (果肉)	2	18.0%乳剤	2000倍散布 200,200～300 L/10 a	6	1,7,14	圃場A:<0.005/-
						圃場B:<0.005/-
	2		*800,800～1000*倍 250～300 L/10 a	6	1,3,5,7	圃場A:0.085/-(6回,3日)(#)
						圃場B:0.145/-(6回,5日)(#)
さやえんどう (さや)	2	18.0%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	1,3	1,3,14	圃場A:0.45/-
						圃場B:0.28/-(1回,3日)

（別紙1）

トリホリンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）注1)【トリホリン／代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
もも（果肉）	4	18.0%乳剤	800倍散布 300～600 L/10 a	5	1,3,7,14	圃場A:0.07/-(5回,3日)
						圃場B:0.14/-
				3,5	1,3,5	圃場C:0.520/-(5回,5日)
						圃場D:0.050/-
もも（果皮）	4	18.0%乳剤	800倍散布 300～600 L/10 a	5	1,3,7,14	圃場A:5.28/-
						圃場B:8.90/-
				3,5	1,3,5	圃場C:18.6/-(5回,5日)
						圃場D:1.61/-(3回,1日)
いちご（果実）	8	18.0%乳剤	2000倍散布 150,200 L/10 a	5	1,3,7	圃場A:0.780/-
						圃場B:0.794/-
					1,3	圃場C:*0.22/0.23(*5回,3日)
						圃場D:0.67/1.11
					1	圃場E:0.189/0.53
						圃場F:0.271/0.54
						圃場G:0.633/0.93
						圃場H:0.220/0.53
かき（果実）	4	18.0%乳剤	1000倍散布 450,500,400 L/10 a	4	14	圃場A:0.163/0.18
					14,21,28	圃場B:0.36/-
						圃場C:0.17/-
					15	圃場D:0.060/0.18(4回,15日)
しそ（茎葉）	2	18.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	2	3,7,14	圃場A:19.1/-
						圃場B:10.8/-

注１）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
代謝物Fの残留濃度は、トリホリン濃度に換算した値で示した。
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

注２）－：分析せず

注３）(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注４）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

農薬名　トリホリン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
その他のきく科野菜	0.5	0.5	○			0.052,0.141($)(食用ぎく)
ねぎ(リーキを含む。)	5	5	○			0.06～2.88($)(n=6)
トマト	2	2	○	0.7		0.138～0.67($)(n=5)
ピーマン	3	3	○			0.496～1.22(n=8)
なす	1	1	○	1		
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	1	○			0.244,0.315($)
メロン類果実	0.02	0.02	○			<0.005,<0.005
未成熟えんどう	1	1	○			0.28,0.45
もも	1	1	○			0.050～0.520($)(n=4)
いちご	2	2	○			0.189～0.794(n=8)
ブルーベリー	0.03	0.03		0.03		
ハックルベリー	0.03	0.03		0.03		
かき	0.7	0.7	○			0.060～0.36($)(n=4)
その他のハーブ	25		申			10.8,19.1($)(しそ)
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01		
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01		0.01		
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01		
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01		
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01		
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01		
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01		
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01		
乳	0.01	0.01		0.01		

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

トリホリンの推定摂取量　（単位：μg／人／day)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他のきく科野菜	0.5	0.8	0.1	0.3	1.3
ねぎ（リーキを含む。）	5	47.0	18.5	34.0	53.5
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
ピーマン	3	14.4	6.6	22.8	14.7
なす	1	12.0	2.1	10.0	17.1
きゅうり（ガーキンを含む。）	1	20.7	9.6	14.2	25.6
メロン類果実	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
未成熟えんどう	1	1.6	0.5	0.2	2.4
もも	1	3.4	3.7	5.3	4.4
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
ブルーベリー	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
ハックルベリー	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
かき	0.7	6.9	1.2	2.7	12.7
その他のハーブ	25	22.5	7.5	2.5	35.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		207.6	107.2	170.9	254.4
ADI比（%）		16.4	28.2	12.7	19.7

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

トリホリンの推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)		評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	5	○	2.88	11.0	1
トマト	トマト	2	○	0.67	7.3	0
ピーマン	ピーマン	3	○	1.22	3.1	0
なす	なす	1	○	0.39	2.5	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1		1	6.3	0
メロン類果実	メロン	0.02		0.02	0.3	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	1		1	1.6	0
	未成熟えんどう（豆）	1		1	1.7	0
もも	もも	1	○	0.52	7.1	0
いちご	いちご	2	○	0.794	3.0	0
ブルーベリー	ブルーベリー	0.03	○	0.018	0.0	0
かき	かき	0.7	○	0.36	5.1	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量を推計した。

トリホリンの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	5	○	2.88	18.7	1
トマト	トマト	2	○	0.67	18.2	1
ピーマン	ピーマン	3	○	1.22	8.0	1
なす	なす	1	○	0.39	6.1	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1		1	14.6	1
メロン類果実	メロン	0.02		0.02	0.6	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	1		1	1.2	0
	未成熟えんどう（豆）	1		1	1.8	0
もも	もも	1	○	0.52	22.1	1
いちご	いちご	2	○	0.794	8.6	1
かき	かき	0.7	○	0.36	7.5	1

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量を推計した。

（参考）

これまでの経緯

昭和５２年　４月２５日	初回農薬登録
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成２４年　７月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１２月１６日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（適用拡大：ねぎ、ピーマン）
平成２８年　３月２２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成２９年　１月１７日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年　６月１６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年　６月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成３０年　２月２８日	残留農薬基準告示
平成３０年　３月　６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しそ）
平成３０年　４月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成３０年　５月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年１０月　２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年１０月　５日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
［委員］

○穐山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

トリホリン

食品名	残留基準値 ppm
その他のきく科野菜注1)	0.5
ねぎ（リーキを含む。）	5
トマト	2
ピーマン	3
なす	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	1
メロン類果実	0.02
未成熟えんどう	1
もも	1
いちご	2
ブルーベリー	0.03
ハックルベリー	0.03
かき	0.7
その他のハーブ注2)	25
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物注3)の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分注4)	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.01

今回基準値を設定するトリホリンとは、農産物にあってはトリホリンとし、畜産物にあってはトリホリン及び酸性条件下で抱水クロラールに変換される代謝物をトリホリンに換算したものの和をいう。

注1）「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注2）「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注3）「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注4）「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府　食　第　３３５　号
平 成 30 年 5 月 22 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 27 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリホリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリホリンの一日摂取許容量を 0.023 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.5 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

トリホリン
（第２版）

２０１８年5月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

1977 年　4 月　25 日	初回農薬登録
2005 年　11 月　29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2012 年　7 月　18 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 12 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2012 年　7 月　23 日	第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　12 月　16 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ねぎ、ピーマン）
2016 年　3 月　22 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0322 第 2 号）、関係書類の接受（参照 5～10）
2016 年　3 月　29 日	第 600 回食品安全委員会（要請事項説明）
2016 年　5 月　20 日	第 54 回農薬専門調査会評価第一部会
2016 年　10 月　31 日	第 141 回農薬専門調査会幹事会
2016 年　11 月　15 日	第 629 回食品安全委員会（報告）
2016 年　11 月　16 日	から 12 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　1 月　11 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　1 月　17 日	第 635 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 11）
2018 年　2 月　28 日	残留基準値告示（参照 12）

－第２版関係－

2018 年　3 月　6 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しそ）
2018 年　4 月　18 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0418 第 27 号）、関係書類の接受（参照 13～15）
2018 年　4 月　24 日	第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年　5 月　22 日	第 697 回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 1 月 7 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進	吉田　緑

三森国敏（委員長代理）	吉田　緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史

浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桒形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桒形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫

石井雄二　　　　　　篠原厚子　　　　　　増村健一
太田敏博　　　　　　代田眞理子　　　　　吉田　充
*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 54 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　　　　　藤本成明

＜第 141 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　　　　　永田　清　　　　　　松本清司
上路雅子

要　約

ピペラジン系の殺菌剤である「トリホリン」（CAS No. 26644-46-2）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（しそ）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（トマト、りんご等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性毒性/神経毒性併合（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、免疫毒性（ラット及びマウス）等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリホリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた 105 週間発がん性試験において、雌で細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリホリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.39 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トリホリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の総合評価による無毒性量 150 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：トリホリン

英名：triforine（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

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

CAS（No.26644-46-2）

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]

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

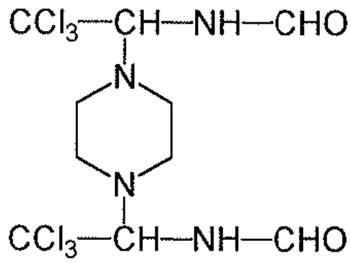
４．分子式

$C_{10}H_{14}Cl_6N_4O_2$

５．分子量

435.0

６．構造式



７．開発の経緯

トリホリンは C.H.ベーリンガー社及びセラメルク社により開発されたピペラジ

ン系の殺菌剤であり、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 14 位の炭素の脱メチル化を阻害し、エルゴステロールの生成を抑制することにより作用すると考えられている。国内では、1977 年に初回農薬登録されており、海外では 25 か国において登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：しそ）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、トリホリンのピペラジン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[pip-^{14}C]トリホリンという。）、ピペラジン環の水素を ^{3}H で均一に標識したもの（以下[pip-^{3}H]トリホリンという。）及びピペラジン側鎖のトリクロルエチル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[tri-^{14}C]トリホリンという。）並びに代謝物 N の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下 ^{14}C-代謝物 N という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からトリホリンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 2～4 匹）に、[pip-^{14}C]トリホリンを 10 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態パラメータは表 1 に示されている。（参照 6）

表 1　全血中薬物動態パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	3.5	2.0	5.5	5.5
C_{max} (μg/g)	0.78	0.67	8.10	7.62
$T_{1/2}$ (hr)	125	95.7	98.8	112
$AUC_{0\text{-}\infty}$（hr・μg/g)	52.8	17.7	583	299

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験［1. (1) ④a］で得られた尿、ケージ洗浄液、$^{14}CO_2$ 及びカーカス[1]中の放射能の合計から、単回経口投与後 168 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 86.0%、高用量投与群で少なくとも 12.0%と算出された。（参照 6）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～9 匹）に、[pip-^{14}C]トリホリン若しくは[tri-^{14}C]ト

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

リホリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で 14 日間非標識体を投与後、15 日目に[tri-^{14}C]トリホリンを単回経口投与（以下［1. (1)］において「反復経口投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回経口投与群の T_{max} 付近における残留放射能濃度は、低用量投与群では消化管、肝臓、腎臓、肺、膵臓、副腎及び下垂体で比較的高く、高用量投与群ではほかに、カーカス、骨髄及び骨で高かった。投与 168 時間後では、両標識体投与群とも肝臓、赤血球及び全血、[tri-^{14}C]トリホリン投与群では、皮膚においても比較的高い残留が認められた。

反復経口投与による蓄積性は認められなかった。（参照 6）

表 2　臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与方法	投与量	性別	T_{max} 付近 [a]	168 時間後
[pip-^{14}C]トリホリン	単回経口	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(7.22)、消化管(4.97)、腎臓(3.67)、肺(2.36)、膵臓(2.08)、副腎(1.70)、甲状腺(1.67)、下垂体(1.65)、脾臓(1.26)、骨髄(1.06)、精巣(0.747)	肝臓(0.229)、赤血球(0.213)、甲状腺(0.175)、下垂体(0.168)、腎臓(0.144)、肺(0.106)、膵臓(0.094)、カーカス(0.091)、心臓(0.086)
			雌	消化管(11.5)、副腎(9.73)、肝臓(9.46)、肺(7.32)、腎臓(3.73)、下垂体(3.25)、膵臓(3.24)、脾臓(2.45)、卵巣(2.26)、骨髄(2.11)、甲状腺(2.07)、心臓(1.94)、カーカス(1.62)	肝臓(0.084)、甲状腺(0.079)、膵臓(0.068)、赤血球(0.059)、腎臓(0.047)、肺(0.039)、カーカス(0.038)、副腎(0.036)
		1,000 mg/kg 体重	雄	消化管(237)、肝臓(38.5)、カーカス(21.5)、肺(21.2)、腎臓(20.9)、副腎(20.5)、甲状腺(18.6)、骨髄(16.6)、膵臓(15.3)、下垂体(14.5)、骨(13.0)、脾臓(11.1)、精巣(9.15)、心臓(8.02)、血漿(7.86)、赤血球(7.69)、筋肉(7.01)	赤血球(3.17)、甲状腺(2.98)、肝臓(2.78)、下垂体(1.98)、腎臓(1.89)、副腎(1.33)、肺(1.29)、カーカス(1.18)、膵臓(1.18)、心臓(1.15)、脾臓(1.11)、骨(0.921)、筋肉(0.909)
			雌	消化管(327)、カーカス(108)、副腎(39.2)、腎臓(33.7)、肺(32.0)、肝臓(26.8)、膵臓(23.7)、骨髄(21.5)、骨(20.5)、甲状腺(19.5)、下垂体(18.5)、脾臓(13.0)、卵巣(12.6)、心臓(12.4)、血漿(10.6)	肝臓(1.10)、下垂体(0.983)、赤血球(0.808)、甲状腺(0.703)、腎臓(0.692)、カーカス(0.618)

[tri-^{14}C]トリホリン		10 mg/kg 体重	雄	/	皮膚(0.641)、肝臓(0.552)、全血(0.505)、骨(0.362)、腎臓(0.357)、甲状腺(0.354)、副腎(0.254)、肺(0.253)、心臓(0.246)、脾臓(0.242)、膵臓(0.215)、筋肉(0.181)
			雌	/	肝臓(0.568)、全血(0.411)、胃(0.361)、腎臓(0.349)、脾臓(0.266)、皮膚(0.261)、副腎(0.258)、骨(0.246)、心臓(0.246)、甲状腺(0.243)
		1,000 mg/kg 体重	雄	/	皮膚(10.6)、肝臓(10.0)、全血(7.21)、腎臓(6.51)、肺(5.46)、骨(5.40)、脾臓(4.41)、心臓(4.02)、副腎(3.92)
			雌	/	肝臓(19.2)、腎臓(12.0)、全血(11.0)、皮膚(10.4)、胃(10.2)、脾臓(8.71)、副腎(8.55)、骨(7.90)、肺(7.66)、骨髄(7.51)、膵臓(7.04)
	反復経口	10 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(0.618)、全血(0.547)、皮膚(0.541)、腎臓(0.435)、甲状腺(0.357)、胃(0.352)、骨(0.341)、副腎(0.294)、肺(0.286)、脾臓(0.285)、心臓(0.264)、膵臓(0.213)、筋肉(0.213)
			雌	/	皮膚(0.655)、肝臓(0.593)、全血(0.504)、胃(0.425)、腎臓(0.419)、脾臓(0.358)、甲状腺(0.349)、副腎(0.302)、骨(0.274)

注）カーカス：[pip-^{14}C]トリホリン投与群では皮膚を含む。[tri-^{14}C]トリホリン投与群では皮膚は別に採取。

a：低用量投与群の雄で投与 4 時間後、同投与群の雌で投与 2 時間後、高用量投与群の雌雄で 6 時間後。

/：データなし

③ 代謝

排泄試験[1. (1) ④a] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

低用量投与群の尿及び糞中においては、未変化のトリホリンは最大 1.5%TAR と僅かであったが、高用量投与群の糞中には 71.0%TAR～78.8%TAR 認められた。

尿中には代謝物 F、U、V 及び W、糞中には代謝物 F 及び U が認められた。（参照 6）

表 3　各投与群における尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与方法	投与量	性別	試料(採取時間)(hr)	トリホリン	代謝物
単回経口	10 mg/kg 体重	雄	尿(0～24)	ND	F(25.5)、W(18.6)、V(12.9)、U(2.0)
			糞(0～24)	ND	F(1.2)、U(0.6)
		雌	尿(0～24)	1.3	F(26.8)、W(16.5)、V(14.5)、U(1.8)
			糞(0～48)	0.3	F(3.6)、U(1.3)
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿(6～48)	0.1	F(2.4)、W(1.8)、V(1.2)、U(0.6)
			糞(0～72)	78.8	ND
		雌	尿(6～48)	0.7	F(4.1)、W(2.6)、V(1.8)、U(0.6)
			糞(0～96)	71.0	ND
反復経口	10 mg/kg 体重	雄	尿(0～24)	1.5	F(21.2)、W(17.4)、V(13.6)、U(1.9)
			糞(0～24)	ND	F(2.8)、U(1.2)
		雌	尿(0～24)	0.8	F(23.9)、W(14.4)、V(13.9)、U(3.0)
			糞(0～48)	ND	F(3.4)、U(0.2)

ND：検出されず

④　排泄

a.　尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[tri-^{14}C]トリホリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気への排泄率は雄で 90.8%TAR～92.3%TAR、雌で 69.8%TAR～95.8%TAR であり、投与後 168 時間にはいずれの投与群でも尿（ケージ洗浄液を含む）、糞及び呼気中へ 95%TAR 以上が排泄された。放射能は低用量の経口投与群では主に尿中に、高用量の単回経口投与群では主に糞中にそれぞれ排泄された。（参照 6）

表 4　尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

採取時間(hr)	投与方法	単回経口投与				反復経口投与	
	投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0～48	尿	76.6	77.4	9.8	13.9	69.7	71.9
	糞	11.2	13.0	80.3	55.0	16.5	12.0
	$^{14}CO_2$	4.5	5.4	0.7	0.9	5.6	5.9
0～168	尿	78.3	79.0	10.7	19.1	71.3	74.1
	糞	12.3	14.3	84.5	77.2	17.5	15.1
	$^{14}CO_2$	5.2	6.0	0.9	1.6	6.3	6.8
	カーカス	2.5	1.8	0.4	0.5	2.2	1.9
	ケージ洗浄液	ND	0.1	ND	0.1	0.2	0.1

ND：検出されず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雌雄各 4 匹）に、[pip-^{14}C]を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の排泄率は表 5 に示されている。（参照 6）

表 5　投与後 48 時間の排泄率（%TAR）

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	13.4	8.69	3.73	2.28
糞	19.6	14.0	30.9	55.9
消化管	0.17	0.35	1.25	0.51
消化管内容物	1.02	7.01	39.1	19.3

（２）ラット②

①　吸収

Wistar ラット（雄 9 匹）に[pip-^{3}H]トリホリンを 11.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中放射能は投与 4 時間後に C_{max}（1.3%TAR）に達したのち減少し、投与 96 時間後には 0.3%TAR となった。（参照 6）

②　代謝

排泄試験[1. (2) ③]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

主要成分として、尿及び胆汁中には代謝物 F、糞中には未変化のトリホリンが認められた。（参照 6）

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雄各 2～10 匹）に、[pip-^{3}H]トリホリンを 11.5、25、50、100 及び 200 mg/kg 体重又は[tri-^{14}C]トリホリンを 15.0、50 及び 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。（参照 6）

表 6　尿及び糞中排泄率（%TAR）

採取時間(hr)	標識体	[pip-^{3}H]トリホリン					[tri-^{14}C]トリホリン		
	投与量(mg/kg 体重)	11.5	25	50	100	200	15.0	50	100
0～24	尿	74.3	66.8	69.2	72.9	71.4	52.5	50.8	48.7
	糞	16.5	－	－	－	－	39.5	－	－
0～120/48	尿	77.5	71.9[a]	70.5 [a]	75.1 [a]	73.2 [a]	54.9	57.4 [a]	51.6 [a]
	糞	17.7	－	－	－	－	40.5	－	－

－：試料なし
[a]：採取時間：投与後 48 時間

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄各 2～4 匹）に、[pip-^{3}H]トリホリン又は[tri-^{14}C]トリホリンをそれぞれ 9.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 30 時間で[pip-^{3}H]トリホリン及び[tri-^{14}C]トリホリン投与群でそれぞれ 19.1%TAR 及び 14.8%TAR が胆汁中に排泄された。（参照 6）

トリホリンのラットにおける主な代謝経路は、ピペラジン側鎖の脱離による代謝物 F の生成及び脱離した側鎖の加水分解による代謝物 U の生成とその後のグルクロン酸抱合による代謝物 W の生成又は脱離した側鎖のグルタチオン抱合に由来する ***N***-アセチルシステイン抱合体である代謝物 V の生成が考えられた。

（３）ヤギ①

泌乳期ヤギ（系統不明、一群雌 1 匹）に、24.4、96.7 及び 98.0 mg/kg 体重/日（それぞれ 250、1,000 及び 1,000 mg/kg 飼料に相当）で 7 日間非標識体を強制経口投与後、8～10 日目に[pip-^{14}C]トリホリンを同用量で 1 日 1 回 3 日間同様に経口投与した。乳汁は[pip-^{14}C]トリホリン初回投与前、投与期間中は 1 日 2 回（各回投与 8、24 時間後）及び投与終了後 1 日 1 回それぞれ採取した。また、尿及び糞は 1 日 1 回採取し、最終投与 4 時間後（96.7 mg/kg 体重/日投与動物）又

は6日後（24.4及び98.0 mg/kg体重/日投与動物）にと殺し、臓器及び組織（脂肪、筋肉、心臓、肝臓、乳腺、腎臓、脳及び血液）を採取して、動物体内運命試験が実施された。（参照8）

① 排泄及び放射能分布

臓器及び組織における残留放射能濃度は表7に、乳汁中における残留放射能濃度は表8に示されている。

24.4 及び 98.0 mg/kg 体重/日投与動物において、最終投与後 24 時間に46.6%TAR及び71.5%TAR、最終投与後5日間に62.5%TAR及び85.5%TARが尿及び糞中に排泄された。（参照8）

表7 臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量（mg/kg体重/日）	採取時間	臓器及び組織
24.4	6日後	肝臓(11.8)、腎臓(7.93)、心臓(3.54)、乳腺(3.47)、筋肉(2.35)、血液(2.07)、脳(1.42)、脂肪(0.03)
98.0	6日後	肝臓(32.7)、腎臓(23.1)、心臓(12.1)、乳腺(12.0)、筋肉(8.14)、脳(6.65)、血液(5.23)、脂肪(1.27)
96.7	4時間後	肝臓(201)、腎臓(101)、乳腺(39.0)、心臓(35.9)、脳(26.1)、筋肉(24.9)、血液(20.8)、脂肪(20.1)

表8 乳汁中における残留放射能濃度（μg/g）

投与量（mg/kg体重/日）	採取時期（[pip-^{14}C]トリホリン初回投与時からの経過時間[a]：hr）										
	0~8	8~24	24~32	32~48	48~52/56	56~72	72~96	96~120	120~144	144~168	168~192
24.4	5.23	4.93	8.84	9.65	11.6[b]	12.3	4.82	1.99	1.19	0.69	0.59
98.0	17.9	17.1	38.4	26.6	70.9[b]	43.0	9.00	3.98	2.66	2.23	1.54
96.7	18.8	17.4	32.1	24.9	34.4[c]	－	－	－	－	－	－

[a]：0、24及び48時間に[pip-^{14}C]トリホリン投与　[b]：採取時期48～56 hr　[c]：採取時期48～52 hr
－：試料なし

② 代謝

各試料中の代謝物は表9に示されている。

肝臓、腎臓及び筋肉中に未変化のトリホリンのほかに代謝物C及びFが認められた。乳汁中ではこれらの成分は認められなかった。

尿及び糞中で未変化のトリホリンは 0.4%TAR～2.6%TAR であった。24.4%TAR 及び98.0 mg/kg体重/日投与群の尿中に代謝物Fが7.1%TAR及び12.6%TAR、糞中では1%TAR未満認められた。（参照8）

表 9　各試料中の代謝物（%TRR）

投与量 (mg/kg 体重/日)	採取時期	試料	抽出性画分		
				トリホリン	代謝物
98.0	6 日後	肝臓	14.1 [4.61]	1.3	C(1.6)、F(1.0)
		腎臓	17.9 [4.13]	3.6	C(3.6)、F(<0.1)
		筋肉	NA	NA	NA
		乳汁	62.3 [30.9]	ND	ND
96.7	4 時間後	肝臓	68.4 [137]	15.2	C(14.7)、F(12.5)
		腎臓	78.2 [79.3]	19.3	F(18.5)、C(8.4)
		筋肉	78.7 [19.6]	40.6	C(13.0)、F(9.5)
		乳汁	NA	NA	NA

NA：分析せず　ND：検出されず　[ ]：μg/g

（４）ヤギ②

泌乳期ヤギ（系統不明、雌 1 匹）に 67 mg/頭/日（49 mg/kg 飼料に相当）で [pip-^{14}C]トリホリンを 5 日間反復経口投与した。各回投与前に乳汁、尿及び糞を採取し、最終投与 6 時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は尿及び糞中にそれぞれ 39.8%TAR 及び 19.2%TAR 排泄された。残留放射能は消化管（内容物を含む。）で 9.54%TAR と最も高く、ケージ洗浄液、乳汁、組織及びカーカスにおいてはそれぞれ 1.21%TAR、0.87%TAR、0.82%TAR 及び 0.88%TAR であった。

乳汁中には投与放射能は 0.314～0.501 μg/g 認められ、初回投与後 72～96 時間に採取された乳汁中では、クリーム及びスキムミルク中に 32%TRR 及び 76%TRR（カード：7%TRR、乳清：64%TRR）分布していた。主に肝臓（2.60 μg/g）及び腎臓（1.46 μg/g）で比較的高い残留が認められ、筋肉及び脂肪では 0.271 及び 0.016 μg/g であった。

肝臓、腎臓及び尿中（初回投与後 96～102 時間）に代謝物 N が 5%TRR、6%TRR 及び 14%TRR 認められた。尿中ではほかに代謝物 F が 8%TRR 認められた。（参照 8）

（５）ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン、一群雌 1 羽）に、23.4、96.8 又は 96.9 mg/kg 体重/日（それぞれ 500、2,000 及び 2,000 mg/kg 飼料相当）で 7 日間非標識体を投与後、8～10 日目に 1 日 1 回[pip-^{14}C]トリホリンを同用量で経口投与した。[pip-^{14}C]トリホリン投与後及び投与終了後 1 日 1 回、卵及び排泄物を経時的に採取し、最終投与 4 時間後（96.9 mg/kg 体重/日投与群）又は 7 日後（23.4 及び 96.8 mg/kg 体重/日投与群）にと殺し、臓器及び組織（肝臓、心臓、筋肉、脂肪及び血液）を

採取して、動物体内運命試験が実施された。

臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 10 に、卵中における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

初回投与後 56 時間で 53.7%TAR～83.6%TAR、最終投与 7 日後までに 75.7%TAR～93.8%TAR が排泄された。卵中における残留放射能は、投与 4～5 日後に最大 8.53 μg/g 認められた。

排泄物中の主な代謝物として F が認められた。（参照 8）

表 10　臓器及び組織中における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重/日)	採取時間	臓器及び組織
23.4	7 日後	肝臓(1.80)、血液(1.25)、心臓(1.22)、前胃筋(0.74)、筋肉(0.58)、脂肪(<0.05)
96.8	7 日後	肝臓(5.89)、心臓(4.37)、血液(4.30)、前胃筋(3.10)、筋肉(1.86)、脂肪(0.25)
96.9	4 時間後	肝臓(140)、心臓(28.7)、血液(23.5)、前胃筋(21.4)、筋肉(14.1)、脂肪(2.26)

表 11　卵中における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重/日)	採取時期（[pip-14C]トリホリン初回投与時からの経過時間 [a]：hr）											
	0~8	8~ 24	24~ 32	32~ 48	48~ 52/56	56~ 72	72~ 96	96~ 120	120~ 144	144~ 168	168~ 192	192~ 216
23.4	0.04	－	0.54	0.91	1.88[b]	－	3.11	3.41	2.07	－	2.47	0.84
96.8	0.17	1.02	1.52	－	5.87[b]	－	4.28	8.53	6.09	－	4.34	3.99
96.9	0.02	－	2.71	－	6.39[c]	－	－	－	－	－	－	－

[a]：0、24 及び 48 時間に[pip-^{14}C]トリホリン投与　[b]：採取時期 48～56 hr　[c]：採取時期 48～52 hr
－：試料なし

（６）ニワトリ②

産卵鶏（系統不明、雌 5 羽）に、[tri-^{14}C]トリホリンを 3.5 mg/羽/日（32 mg/kg 飼料に相当）で 10 日間カプセル投与し、投与 24 時間前からと殺時まで排泄物を 1 日 1 回、卵を各回投与前にそれぞれ採取し、最終投与 6 時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

臓器及び組織並びに卵における残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

投与後 10 日で約 85%TAR が排泄され、と殺後の消化管には 1.5%TAR が残留していた。卵中の残留放射能は投与 10 日間で増加し、卵黄で最大 1.6 μg/g、卵白で最大 0.19 μg/g 認められた。

臓器・組織において、未変化のトリホリンは最大 17.5%TRR 認められた。主要代謝物は U の硫酸抱合体及び F であり、それぞれ最大 55.7%TRR 及び

21.5%TRR 認められた。（参照 8）

表 12　臓器及び組織並びに卵における残留放射能濃度及び代謝物

試料		総残留放射能 (μg/g)	抽出性放射能（%TRR）		
				トリホリン	代謝物
脂肪		0.09	94.6	17.5	U 硫酸抱合体(35.9)、U(<1.0)
肝臓		1.7	48.9	2.9	U 硫酸抱合体(9.3)、F(2.1)、U(<1.0)
肝臓 [a]		1.7	94.6	＜1.0	U 硫酸抱合体(15.0)、U(<1.0)
筋肉 (胸及び大腿)		0.24	87.7	8.4	U 硫酸抱合体(22.0)、F(21.5)、U(<1.0)
皮膚		0.24	75.6	5.4	U 硫酸抱合体(55.7)、F(1.7)、U(<1.0)
卵 [a]	卵白	0.16	72.6	13.2	U 硫酸抱合体(6.1)
	卵黄	1.0	85.5	2.1	U 硫酸抱合体(24.6)、F(10.2)

[a]：プロテアーゼ処理後の抽出、投与 7～9 日後の試料を混合した。

２．植物体内運命試験

（１）大麦①

播種 4 週後（草丈 35 cm）の大麦（品種：Hebe）に、乳剤に調製した[pip-^{3}H]トリホリンを 30 mg/ポットの用量で土壌灌注し、処理 30 日後までの茎葉部を経時的に採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 15 及び 30 日後の各試料中における代謝物は表 13 に示されている。

抽出画分中の主成分は未変化のトリホリンであり、処理 15 日後に 57.5%TRR、処理 30 日後に 43.2%TRR 認められた。主要代謝物として F が最大 12.9%TRR 認められたほか、代謝物 N が最大 4.0%TRR 認められた。（参照 6、8）

表 13　各試料中における代謝物(%TRR)

試料採取時期	抽出画分				抽出残渣
		トリホリン	F	N	
処理 15 日後	76.9	57.5	12.9	0.3	23.1
処理 30 日後	61.8	43.2	8.4	4.0	38.2

（２）大麦②

大麦（品種不明）の根に[pip-^{3}H]トリホリンを土壌処理（用量不明）し、30 日後に茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

メタノール抽出画分中の主成分として、未変化のトリホリンが 45%TRR 認められた。主要代謝物として F が 10%TRR 認められたほか、代謝物 N が 5%TRR 認められた。抽出残渣中には 33%TRR の放射能が認められた。また、塩酸酸性下のメタノールにより、さらに 18%TRR の結合性放射能が抽出され、代謝物 F 及び N がそれぞれ 8%TRR 及び 10%TRR 認められた。（参照 8）

（３）大麦③

節間成長期の大麦（品種：Hebe）に乳剤に調製した[pip-^{3}H]トリホリンを 250 g ai/ha の用量で散布し、成熟期のわら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は穀粒に比べてわらで 20 倍高かった。

メタノール抽出物でトリホリンはわら及び穀粒でそれぞれ 18%TRR（0.034 mg/kg）及び 13%TRR（0.0018 mg/kg）認められた。わら及び穀粒における代謝物として、S が 33%TRR（0.043 mg/kg）及び 34%TRR（0.0033 mg/kg）、R が 17%TRR（0.021 mg/kg）及び 11%TRR（0.001 mg/kg）認められた。ほかに、代謝物 F がそれぞれ 7%TRR（0.009 mg/kg）及び 7%TRR（0.0006 mg/kg）認められた。

また、抽出残渣について検討が行われ、セルロース、リグニン及びデンプン画分等への結合放射能が認められた。（参照 8）

（４）トマト

トマト（品種：Moneymaker）の果実又は葉表面に、乳剤に調製した[tri-^{14}C]トリホリンを 120 μg/果実又は 240 μg/葉の用量で 8～10 日間隔で 4 回滴下処理し、1 回目処理 2 時間後並びに最終処理 2 時間後及び 3 日後に処理果実及び処理葉、並びに最終処理 3 日後に葉表面処理果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中における代謝物は表 14 に示されている。

葉表面処理果実中の残留放射能は 0.004 mg/kg であり、処理部位からの放射能の移行は僅かであると考えられた。

いずれの試料においても残留放射能の主成分は未変化のトリホリンであり、最終処理 3 日後に 90.9%TRR～91.9%TRR 認められた。ほかに代謝物 F、J 及び K が認められたが、いずれも 1%TRR 未満であった。（参照 6）

表 14　各試料中における代謝物(%TRR)

処理方法	処理量	採取時期	採取部位	総残留放射能(mg/kg)	表面洗浄液+抽出液				
						トリホリン	F	J	K
果実表面処理	120 μg/果実	1回目処理2時間後	果実	6.2	99.3	97.0	0.22	0.30	0.11
		最終処理2時間後		15.6	97.7	92.6	0.57	0.21	0.30
		最終処理3日後		9.7	97.1	91.9	0.92	0.35	0.28
葉表面処理	240 μg/葉	1回目処理2時間後	葉	16.9	97.0	95.8	<1.0	<1.0	<1.0
		最終処理3日後		88.5	96.3	90.9	0.74	0.35	0.35

（5）きゅうり

ポット栽培のきゅうり（品種：Brunex F_1）に[tri-^{14}C]トリホリン製剤（1.2 mg/mL）を、果実表面には1回目は240 μg/果実及び2回目以降は360 μg/果実 、葉表面には各回とも240 μg/葉の用量で、7日間隔で4回滴下処理し、1回目処理2時間後及び最終処理3日後に果実及び葉、並びに最終処理3日後に葉表面処理果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

1回目処理2時間後に採取された果実及び葉において、残留放射能は92.0%TAR～96.8%TAR 認められ、このうち表面洗浄液、皮/葉、果肉及び抽出残渣中の残留放射能は 95.8%TRR～99.0%TRR、0.7%TRR～1.7%TRR、1.4%TRR 及び 0.4%TRR～1.1%TRR であった。最終処理3日後では、残留放射能は 81.6%TAR～91.6%TAR 認められ、このうち表面洗浄液、皮/葉、果肉及び抽出残渣中の残留放射能は 84.5%TRR～93.4%TRR、5.6%TRR～7.5%TRR、1.4%TRR 及び 1.1%TRR～6.7%TRR であった。

葉表面処理果実中の残留放射能は 0.0044 mg/kg であり、処理部位からの放射能の移行は僅かであると考えられた。

最終処理3日後の果実における代謝物は表15に示されている。

果実における主要成分は未変化のトリホリンであり、最終処理 3 日後に 86.9%TRR～87.5%TRR（いずれも 1.9 mg/kg）認められた。そのほか代謝物 F、J 及び K が認められたが、いずれも 1%TRR 未満（0.006～0.02 mg/kg）であった。（参照 8）

表 15　最終処理 3 日後の果実における代謝物(%TRR)

試料[a]	抽出画分（表面洗浄液を含む）				非抽出画分
	トリホリン	F	J	K	
1	87.5 (1.9)	0.83 (0.02)	0.46 (0.010)	0.34 (0.007)	6.0 (0.13)
2	86.9 (1.9)	0.79 (0.02)	0.44 (0.010)	0.27 (0.006)	7.4 (0.16)

a：処理果実 12 個をランダムに 2 つにプールし、それぞれを試料 1、2 とした。
( )：mg/kg

（６）りんご

2～3 年生のりんご（品種：Lord Lambourne）の果実又は葉表面に、乳剤に調製した[tri-^{14}C]トリホリンを 120 μg/果実又は葉の用量で 8 日間隔で 5 回滴下処理し、1 回目処理 2 時間後及び最終処理 14 日後に処理果実及び処理葉、並びに最終処理 14 日後に葉表面処理果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中における代謝物は表 16 に示されている。

葉表面処理果実中の残留放射能は 0.0009 mg/kg であり、処理部位からの放射能の移行は僅かであると考えられた。

いずれの試料においても残留放射能の主成分は未変化のトリホリンであり、最終処理 14 日後に 76.0%TRR～85.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 F、J 及び K が認められたが、いずれも 1.5%TRR 未満であった。（参照 6）

表 16　各試料中における代謝物(%TRR)

処理方法	処理量	採取時期	採取部位	総残留放射能(mg/kg)	表面洗浄液+抽出液				
						トリホリン	F	J	K
果実表面処理	120 μg/果実	1 回目処理 2 時間後	果実	1.59	99.4	94.6	<1.0	<1.0	<1.0
		最終処理 14 日後		1.36	84.7	76.0	1.4	1.2	1.2
葉表面処理	120 μg/葉	1 回目処理 2 時間後	葉	92.4	96.6	92.6	<0.9	<0.9	<0.9
		最終処理 14 日後		122	92.1	85.0	0.90	0.6	<0.65

トリホリンの植物体における主な代謝経路として、ピペラジン側鎖の切断による代謝物 J 及び K の生成並びにピペラジン窒素の脱アルキル化による代謝物 F 及び N の生成が考えられた。

（７）大麦（代謝物 N）

播種 4 週後（草丈 35 cm）の大麦（品種：Hebe）に、^{14}C-代謝物 N を 30 mg/

ポットで土壌灌注し、処理 30 日後の茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 30 日後の抽出画分（68.1%TRR）中に未変化の代謝物 N が 16.8%TRR 認められた。ほかに、代謝物 S、R 及び T がそれぞれ 15.4%TRR、8.6%TRR 及び 7.2%TRR 認められた。（参照 6）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験 ①

砂壌土（米国）の土壌水分をほ場容水量の 75%に調整し、[tri-^{14}C]トリホリンを 0.51 mg ai/kg 乾土（380 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃の暗所条件下で最大 365 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の放射能分布及び分解物は表 17 に示されている。

トリホリンは処理直後の 100%TAR から、処理 84 日後には 8.3%TAR、処理 365 日後には 1.5%TAR となった。好気的土壌におけるトリホリンの推定半減期は約 14.0 日と算出された。

分解物として、C 及び F が最大 3.5%TAR 及び 15.6%TAR 認められた。CO_2 及び抽出残渣は経時的に増加し、最大 44.7%TAR 及び 38.2%TAR 認められた。（参照 6）

表 17　土壌中の放射能分布及び分解物（%TAR）

処理後日数（日）	直後	7	14	28	56	84	147	238	365
抽出液	101	90.0	80.3	63.6	49.4	39.2	23.3	15.5	13.2
トリホリン	100	67.8	52.2	31.0	14.1	8.3	3.0	1.5	1.5
C	NA	3.5	2.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
F	NA	4.8	4.2	8.7	15.6	14.0	10.7	7.2	5.0
CO_2	NA	1.3	6.4	12.1	21.7	28.5	33.3	38.2	44.7
抽出残渣	4.6	11.1	17.6	26.3	25.6	27.9	36.2	38.2	35.0

NA：分析せず　ND：検出されず

（２）好気的及び好気的/嫌気的土壌中運命試験 ②

砂壌土及びシルト質壌土（いずれも米国）に、[pip-^{3}H]トリホリン又は[tri-^{14}C]トリホリンを 2 及び 20 mg/kg 乾土となるように土壌表面に滴下処理し、土壌水分をほ場容水量の 70%に調整後、好気的条件下、25～30℃で最大 90 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。また、シルト質壌土（米国）に、[pip-^{3}H]トリホリンを同様の条件で処理後、30 日間好気的条件下でインキュベートし、その後最大 60 日間窒素ガス存在下でインキュベートして、好気的/嫌気的土壌中運命試験が実施された。なお、 [pip-^{3}H]トリホリン処理区（2 mg/kg 乾土）の好気的条件について滅菌処理区が設定された。

好気的条件下における土壌中放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

好気的条件下、非滅菌土壌において処理 60 又は 90 日後に分解物 C、F、H 及び O がそれぞれ最大 0.9%TRR、7.3%TRR、0.3%TRR 及び 1.3%TRR 認められた。また、滅菌土壌においては、有機相画分中にトリホリンが 87.0%TRR～87.6%TRR、分解物 C が 6.7%TRR～8.5%TRR、嫌気的条件下においては有機相画分中にトリホリンが 90.2%TRR～90.8%TRR 認められた。（参照 6）

表 18　好気的条件下における土壌中放射能分布及び分解物（%TRR）

非滅菌土壌（20 mg/kg 乾土）			
標識体	[pip-^{3}H]トリホリン		[tri-^{14}C]トリホリン
土壌	砂壌土	シルト質壌土	砂壌土
処理後日数(日)	60		90
有機相抽出画分	34.3	12.2	21.5
トリホリン	31.9	11.1	16.9
C	0.3	0.3	0.9
H	0.3	0	/
O	/	/	0.7
水相画分	22.0	18.3	6.3
F	7.3	4.0	0.5
O	/	/	0.6
抽出残渣	43.7	69.5	34.3
$^{14}CO_2$	NA	NA	37.9

NA : 分析せず　/ : 該当なし

トリホリンの土壌における主な分解経路は、ピペラジン側鎖の脱離及び酸化による分解物 C、F 及び H の生成、並びに F の側鎖の脱離と分解による分解物 O の生成と考えられた。

（３）土壌吸着試験

トリホリンは処理液（塩化カルシウム溶液）中で不安定であったため、土壌吸着係数は算出できなかった。（参照 6）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5.0（クエン酸緩衝液）、pH 7.0（トリス緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液中に[pip-^{14}C]トリホリン又は[tri-^{14}C]トリホリンを 5.0 mg/L となるように添加し、25±1℃で 31 日間、暗所条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。

いずれの緩衝液中においてもトリホリンは容易に分解された。主要分解物はC及びDであり、ほかに分解物F、H、J、K、M及びNが認められた。（参照6）

表19 推定半減期（日）

標識体	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
[pip-^{14}C]トリホリン	2.6	2.8	2.6
[tri-^{14}C]トリホリン	2.9	3.1	3.1

（２）加水分解試験＜参考資料[2]＞

pH 4.7（酢酸緩衝液）、pH 6.8（リン酸緩衝液）及びpH 9.2（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液中に[pip-^{14}C]トリホリン若しくは[tri-^{14}C]トリホリンを30 mg ai/L又は非標識トリホリンを25 mg ai/Lとなるように添加し、21 ℃で13週間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中でもトリホリンの分解は速やかであり、処理2日後には約50%TARに減少し、分解物C、H、I及びNが生成した。（参照6）

（３）水中光分解試験

トリス緩衝液（pH 7.0）に、[pip-^{14}C]トリホリン又は[tri-^{14}C]トリホリンを5 mg/Lとなるように添加し、25±1 ℃でキセノン光（光強度：536 W/m^2、波長範囲：290 nm未満をフィルターでカット）を5日間照射して（12時間ごとに明暗を切り替え）、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

推定半減期は表20に示されている。

トリホリンは処理当日では光照射区及び暗所対照区とも85.1%TAR～94.6%TAR認められたが、処理5日後には光照射区で6.29%TAR～9.84%TAR、暗所対照区で19.2%TAR～21.9%TARとなった。光照射区及び暗所対照区とも主要分解物はCであり、光照射区で最大15.0%TAR～16.2%TAR、暗所対照区で最大10.2%TAR～22.2%TAR認められた。ほかに分解物Jが認められたが1%TAR未満であった。（参照6）

表20　推定半減期（日）

標識体	試験区	キセノン光	自然太陽光(北緯35度、春)
[pip-^{14}C]トリホリン	光照射区	1.60	10.6
	暗所対照区	2.36	NA
[tri-^{14}C]トリホリン	光照射区	1.40	6.55
	暗所対照区	2.56	NA

NA：該当なし

[2] 詳細が不明であるため参考資料とした。

（４）水中光分解試験

滅菌自然水（pH 8.07）に、[pip-^{14}C]トリホリンを 5.04 mg/L となるように添加し、23±2 ℃で 15 日間キセノン光（光強度：約 30 W/m^2、波長範囲：290 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

トリホリンは、光照射区及び暗所対照区とも速やかに分解し、照射 15 日後に 8.21%TAR 及び 5.19%TAR まで減少した。光照射区及び暗所対照区とも主要分解物は E であり、処理 15 日後ではそれぞれ 31.8%TAR 及び 64.6%TAR 認められた。そのほか分解物 F 及び L が、光照射区では最大 7.10%TAR 及び 4.85%TAR、暗所対照区では最大 5.86%TAR 及び 12.0%TAR 認められた。トリホリンの半減期は、光照射区及び暗所対照区で 4.1 及び 3.5 日であった。

トリホリンの自然水中における主な分解経路は、脱塩素化及びホルムアミドの脱離による分解物 C、D 及び E の生成、さらなる脱アルキル化、脱塩素化、ホルムアミド脱離による分解物 F、H、K、L、M 及び N の生成とそれに続く無機化が考えられた。（参照 6）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土（秋田及び茨城）、沖積土・砂壌土（岡山）並びに火山灰土・埴壌土（東京）を用いて、トリホリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 6）

表 21　土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌(採取場所)	推定半減期
容器内試験 (畑地状態)	1.5 mg/kg	火山灰土・壌土(秋田)	約 8 日
		火山灰土・壌土(茨城)	
	1 mg/kg	沖積土・砂壌土(岡山)	
ほ場試験 (畑地)	5 g ai/樹	火山灰土・壌土(秋田)	5～7 日
	1,200 g ai/ha	火山灰土・壌土(茨城)	
	900 g ai/ha	沖積土・砂壌土(岡山)	
		火山灰土・埴壌土(東京)	

容器内試験：原体を使用　　ほ場試験：乳剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

野菜及び果実を用い、トリホリン及び代謝物 F を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

トリホリンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したしそ（茎葉）の 19.1 mg/kg であった。代謝物 F の最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したいちご（果実）の 1.15 mg/kg であった。（参照 6、7、14、15）

（２）畜産物残留試験

泌乳ヤギ（品種不明、頭数不明）に、トリホリンを飼料中濃度 5、15 及び 50 mg/kg で 30 日間混餌投与して、トリホリンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁中においては、5 mg/kg 投与群では投与 29 日後の最大 0.003 μg/mL を除きいずれも定量限界（0.001 μg/mL）未満であった。50 mg/kg 投与群では投与 3 日後に 0.002～0.010 μg/mL となり、定常状態となった。

脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉においては、5 mg/kg 投与群ではいずれも定量限界未満であり、15 mg/kg 投与群ではいくつかの試料で残留が認められた。50 mg/kg 投与群では脂肪及び 1 頭の筋肉を除いて残留が認められ、最大残留値は肝臓及び腎臓で 0.012 及び 0.009 μg/g であった。（参照 8）

（３）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び畜産物残留試験結果を用いて、トリホリンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 22 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請又は登録された使用方法から、トリホリンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大残留値を用いた。

表 22　食品中から摂取されるトリホリンの推定摂取量

	国民平均 （体重：55.1 kg）	小児（1～6 歳） （体重：16.5 kg）	妊婦 （体重：58.5 kg）	高齢者（65 歳以上） （体重：56.1 kg）
摂取量 （μg/人/日）	96.8	48.5	73.6	120

注)畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうちの最大残留値を用いたため、過大評価となっている可能性がある。

７．一般薬理試験

トリホリンのラット、マウス、イヌ、ネコ及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。（参照 6）

表 23　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量(mg/kg 体重)(投与経路)	最大無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態(Irwin 法)	SD ラット	雄 4	0、100、300、1,000(経口[a]、24 時間おきに 2 回)	－	100	全投与群で異常姿勢及び歩行異常
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 6	0、100、300、1,000(経口[a])	100	300	300 mg/kg 体重以上投与群で軽度～中等度の睡眠時間短縮
	筋弛緩作用(傾斜板法)	SD ラット	雌雄各 5	0、100、300、1,000(経口[a])	1,000	－	影響なし
	運動協調性(回転棒法)	ICR マウス	雌 10	0、100、300、1,000(経口[a])	1,000	－	影響なし
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、心電図、呼吸、大腿部血流量、末梢血管抵抗	ビーグル犬	雄 1 雌 2	0、100、300、1,000(腹腔内累積投与[a])	1,000	－	影響なし
自律神経系	血圧、心拍数、両側総頸動脈閉塞、ノルアドレナリン応答性及び瞬膜収縮	ネコ(系統不明)	雄 1 雌 2	0、100、300、1,000(腹腔内累積投与[a])	1,000	－	影響なし
消化器系	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、1,000(経口[a])	1,000	－	影響なし
	胃腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、100、300、1,000(経口[a])	1,000	－	影響なし

腎機能	尿検査	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、1,000 (経口[a])	−	100	300 mg/kg 体重以上投与群で中等度の尿量抑制、100、300 mg/kg 体重投与群で中等度の Na^+排泄抑制
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、1,000 (経口[a])	1,000	−	影響なし
	溶血作用 (*in vitro*)	ヒト赤血球	性別不明、3	0.03、0.1、0.3、1.0 mg/mL (*in vitro*[b])	1.0 mg/mL	−	影響なし

[a]：検体を 0.5%CMC に懸濁
[b]：検体を生理食塩水に溶解
—：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

８．急性毒性試験

トリホリン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 6）

表 24　急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口[a]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	＞5,000	＞5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：5,000 mg/kg 体重投与で軽度の鎮静化、粗毛 死亡例なし
経皮[b]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	＞2,000	＞2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
吸入 (鼻部)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC50 (mg/L)		暴露濃度：5.12 mg/L 雌雄：軽度の鎮静及び呼吸困難 死亡例なし
		＞5.12	＞5.12	

[a]：検体を 4%CMC 水溶液に懸濁
[b]：検体を PEG400 に懸濁

代謝物 F のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 6）

表 25　急性経口毒性試験概要（代謝物 F）

動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,020	1,920	投与量：1,365、1,775、2,308、3,000 mg/kg 体重 雌雄：自発運動低下、流涎、呼吸困難及び痙攣 雌雄：1,775 mg/kg 体重投与以上で死亡例(投与 30 分～5 時間後)

検体は蒸留水に溶解した。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に関しては、検体投与 1～24 時間後に結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、48 時間までに回復した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Optimization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6）

１０．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 12,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	49.7	238	1,230
	雌	48.5	233	1,180

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で脾ヘモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（49.7 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm 未満（48.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 9）

表 27　28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・体重増加抑制 ・Ret 及び多染性赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量[3]増加 ・TP 増加	・MCHC 及び MCV 減少 ・Ret 及び多染性赤血球数増加 ・PT 短縮 ・Chol 及び TP 増加 ・尿量増加 ・肝、脾絶対及び比重量増加
2,500 ppm 以上	・幼若赤血球増加 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]	
500 ppm 以上	毒性所見なし	・脾ヘモジデリン沈着 [a]

[a]：鉄染色で確認

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

FW49 ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、2,500、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、20,000 ppm 投与群においては、回復群（一群雌雄各 10 匹、期間：6 週間）が設定された。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	163	454	1,320
	雌	174	491	1,450

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄の肝及び脾ヘモジデリン沈着、同投与群の雌の脾ヘモジデリン沈着は回復期間においても回復が認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌でヘモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 7,000 ppm（454 mg/kg 体重/日）、雌で 2,500 ppm 未満（174 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 6、9）

[3] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 29　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・甲状腺絶対重量増加 ・肝及び脾ヘモジデリン沈着[a]	・血液凝固時間の延長 ・甲状腺絶対重量増加
7,000 ppm 以上	7,000 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対重量増加 ・Chol 増加
2,500 ppm 以上		・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Ret 増加 ・脾ヘモジデリン沈着[a]

[a]：鉄染色で確認

（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

90 日間亜急性毒性試験（ラット）①［10.（2）］において雌の無毒性量が設定できなかったため、より低用量の投与群で追加試験が実施された。

FW49 ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	6.0	30.4
	雌	6.9	34.0

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の 500 ppm（雄：30.4 mg/kg 体重/日、雌：34.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 7,000 ppm、雌で 500 ppm（雄：454 mg/kg 体重/日、雌：34.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31　90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		10 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	9.74	97.6	994
	雌	9.72	96.5	1,000

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Hb 減少等、同投与群の雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日（雄：9.74 mg/kg 体重/日、雌：9.72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、9）

表 32　90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・Ht 減少 ・TP 及び Alb 増加 ・骨髄塗抹検査[a]で好中性前骨髄球及び骨髄球減少並びに好中性分葉核球増加	・Hb 減少 ・TP 及び Alb 増加 ・骨髄塗抹検査[a]で前赤芽球増加 ・腎、心、脳、胸腺絶対及び比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・Hb 減少 ・骨髄塗抹検査[a]で好中性後骨髄球減少及び骨髄巨核球増加 ・肝絶対及び比重量増加	・RBC 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：脛骨から採材、ギムザ染色

（５）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 33　90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	13	133	1,330
	雌	15	150	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雄で T.Chol 増加等、同投与群の雌で Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：13 mg/kg 体重/日、雌：15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 6、9）

表 34　90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 日以降) ・TP、Alb 及び GGT 増加 ・BUN 増加	・RBC 及び Hb 減少 ・Ret 増加 ・α_1-Glob 及び GGT 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・T.Chol 増加 ・近位尿細管上皮の硝子滴及び好酸性小体	・Ht 減少 ・TP 増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（６）90 日間亜急性毒性試験（ラット）④＜参考資料[4]＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35　90 日間亜急性毒性試験（ラット）④の平均検体摂取量

投与群		20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,630
	雌	1,950

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄において、肝及び脾絶対及び比重量の増加が認められた。（参照 6）

（７）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.0	196	982
	雌	45.2	237	1,280

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、Ret 増加及び WBC 減少が認められ、同投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、多染性赤血球数増加並びに脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：196 mg/kg 体重/日、雌：237 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参考 9、10）

[4] 1 用量の試験であり、用量設定がガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

（８）90 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料[5]>

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は雄：1,350 mg/kg 体重/日、雌：2,240 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与群の雄で MCHC 減少、同投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少並びに脾、肝絶対及び比重量増加が認められた。（参考 6、10）

（９）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、3,500、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、30,000 ppm 投与群については回復群（一群雌雄各 4 匹、期間：6 週間）が設定された。

表 37　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		3,500 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	83	230	690
	雌	85	240	730

本試験において、3,500 ppm 以上投与群雌雄で RBC 減少、10,000 ppm 以上投与群雌雄で Hb 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,500 ppm 未満（雄：83 mg/kg 体重/日未満、雌：85 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。いずれの所見も回復期間終了時に回復傾向が認められた。（参照 4、9）

（１０）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	22.6	121
	雌	3.4	21.3	121

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で肝、脾及び骨髄へモジデリン沈

[5] １用量の試験であり、用量設定がガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、9）

表 39　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・RBC 及び Hb 減少 ・Alb 減少	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP 及びβ-Glob 減少
600 ppm 以上	・肝（クッパー細胞）、脾臓（赤脾髄）及び骨髄ヘモジデリン沈着[a]	・肝（クッパー細胞）、脾臓（赤脾髄）及び骨髄ヘモジデリン沈着[a]
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：鉄染色で確認

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（１１）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）を用いた経皮（原体：0、110、350 及び 1,100 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、1,100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 350 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 350 mg/kg 体重/日、雌で 110 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、6）

表 40　21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,100 mg/kg 体重/日	・TP 及び Alb 増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加	
350 mg/kg 体重/日以上	350 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・Chol 及び TG 増加 ・肝及び脾絶対及び比重量増加
110 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）2 年間慢性毒性試験　（ラット）

Wistar（Chbb：THOM）ラット（対照群及び 3,130 ppm 投与群：一群雌雄各 50 匹、25、125 及び 625 ppm 投与群：一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（原体：0、25、125、625 及び 3,130 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41　2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	125 ppm	625 ppm	3,130 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	6.2	31.2	159
	雌	1.5	7.8	38.6	195

本試験において、3,130 ppm 投与群雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 625 ppm（雄 : 31.2 mg/kg 体重/日、雌 : 38.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、9）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 （ラット）

SD ラット［主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（52 週）：一群雌雄各 20 匹］を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 42　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.3	101	1,040
	雌	13.1	136	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：10.3 mg/kg 体重/日、雌：13.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、9）

表 43-1　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・TP 増加	・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・RBC 減少 ・MCV 増加 ・Chol 増加
2,000 ppm 以上	・Hb 減少 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]	・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：鉄染色で確認

表 43-2　52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降)	・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・RBC 減少 ・MCV 増加
2,000 ppm 以上	・Hb 減少 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]	・肝及び脾絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：鉄染色で確認

（３）2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 44　2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.23	0.93	2.39	22.5
(mg/kg 体重/日)	雌	0.25	0.99	2.56	23.6

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.39 mg/kg 体重/日、雌：2.56 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、9）

表 45　2 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・T.Bil 及び ALP 増加	・T.Bil 増加 ・骨髄塗抹検査で総赤血球数増加 [a]
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：骨髄球/赤血球比減少、赤芽球系細胞有糸分裂像増加（1 例）

（４）105 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、70、700 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 105 週間発がん性試験が実施された。

表 46　105 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量	雄	11.4	117	1,200
(mg/kg 体重/日)	雌	15.9	161	1,570

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に、肝細胞腫瘍の発生頻度及び背景データは表 48、肺腫瘍の発生頻度は表 49 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雌で細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。

また、7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、肝細胞腺腫及び肝細胞癌それぞれの発生頻度（22%及び 18%）は背景データ（肝細胞腺腫：0%～32%、肝細胞癌：0%～21%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雄で死亡動物数の増加等、7,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 70 ppm（11.4 mg/kg 体重/日）、雌で 700 ppm（161 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参考 6、9）

表 47 105 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm		・肝絶対及び比重量増加
700 ppm 以上	・死亡動物数の増加 ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・大腸壁肥厚及び腫大	700 ppm 以下毒性所見なし
70 ppm	毒性所見なし	

表 48-1 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群(ppm)	0	70	700	7,000	0	70	700	7,000
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
肝細胞腺腫	6	9	5	11	2	1	1	2
肝細胞癌	4	7	$8^{\#}$	9	1	0	0	0
肝細胞腺腫 +肝細胞癌	10	16	13	$20^{\#\#}$	3	1	1	2

Fisher 直接確率検定 *：$p<0.05$、**：$p<0.01$

動物の生存率を考慮した検定 $^{\#}$：$p<0.05$、$^{\#\#}$：$p<0.01$

表 48-2　肝細胞腫瘍の背景データ

所見	雄					雌				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
肝細胞腫瘍	22/99 (22)	16/50 (32)	10/50 (20)	0/50 (0)	10/48 (21)	2/99 (2)	4/50 (8)	1/50 (2)	0/50 (0)	1/49 (2)
肝細胞癌	21/99 (21)	7/50 (14)	3/50 (6)	0/50 (0)	4/48 (8)	1/99 (1)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/49 (0)

注）・試験実施時期：A＝1986-1988 年、B＝1984-1986 年、C＝1984-1986 年、D＝1988-1990 年、E＝1988-1990 年
・括弧内の数値は発現頻度（%）を示す。

表 49　肺腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群(ppm)	0	70	700	7,000	0	70	700	7,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
細気管支肺胞上皮腺腫	17	13	8	18	5	7	7	22***###
細気管支肺胞上皮癌	5	2	4	7	1	2	1	6#
細気管支肺胞上皮腺腫 ＋細気管支肺胞上皮癌 [a]	19	15	12	24#	6	8	8	27***###

Fisher 直接確率検定　*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001
動物の生存率を考慮した検定　#：p<0.05、##：p<0.01、###：p<0.001
[a]：担肺腫瘍動物数

（５）81 週間発がん性試験（マウス）＜参考資料[6]＞

NMRI-EMD マウス（一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 81 週間発がん性試験が実施された。

表 50　81 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.7	24.4	124
	雌	5.6	27.9	142

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められず、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。（参照 6、9）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F_1 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた

---

[6] 最高投与群においても検体投与の影響が認められず、発がん性について判断できないため、参考資料とした。

混餌（原体：0、500、3,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 51　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	3,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	38.4	226	1,530
		雌	48.4	288	1,920
	F_1 世代	雄	40.3	279	2,010
		雌	60.8	359	2,490

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では P 世代及び F_1 世代の 3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 20,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 500 ppm（P 雄：38.4 mg/kg 体重/日、P 雌：48.4 mg/kg 体重/日、F_1 雄：40.3 mg/kg 体重/日、F_1 雌：60.8 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄とも 3,000 ppm（P 雄：226 mg/kg 体重/日、P 雌：288 mg/kg 体重/日、F_1 雄：279 mg/kg 体重/日、F_1 雌：359 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、6）

表 52　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	・摂餌量減少(投与 1～2 週) ・腎盂拡張	・甲状腺比重量増加 ・脾髄外造血 ・腎盂鉱質沈着 ・甲状腺機能亢進像	・脾比重量増加 ・腎症増加	・甲状腺機能亢進像
	3,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～1 週以降)[a] ・脾ヘモジデリン沈着	・体重増加抑制(投与 0～10 週)及び摂餌量減少(投与 1～2 週以降) ・腎及び脾比重量増加 ・脾ヘモジデリン沈着 ・腎鉱質沈着	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脾ヘモジデリン沈着及び髄外造血	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脾比重量増加 ・脾ヘモジデリン沈着及び髄外造血 ・腎鉱質沈着
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：3,000 ppm は投与 0～1 週以降、20,000 ppm は投与 0～1 週

（２）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/日、溶媒：1% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,600 mg/kg 体重/日投与群で早期及び後期吸収胚数増加並びに着床後胚損失率増加が認められ、胎児では 1,600 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数の減少、800 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延（胸骨分節）が認められたので、本試験における無毒性量は母動物で 800 mg/kg 体重/日、胎児で 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、9）

（３）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、6、9、10）

（４）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（Chbb：HM、一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 10 及び 11 日）及び摂餌量減少（妊娠 7～10 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群も検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、9、10）

（５）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、6、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、9、10）

（６）発生毒性試験（ウサギ）③

発生毒性試験（ウサギ）②［12.(5)］で母動物に毒性所見が認められなかった

ことから、より高用量投与による追加試験が実施された。

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 6～9 日）、体重増加抑制（妊娠 9～12 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）、胎児では低体重及び骨化遅延（恥骨不完全骨化及び距骨不完全骨化）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、6、9、10）

ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の総合評価として、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。

１３．遺伝毒性試験

トリホリン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経由復帰突然変異試験、*in vivo* 染色体異常試験及び小核試験が実施された。

結果は表 53 に示されている。

CHL 細胞あるいは CHO-K1 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、それぞれ数的異常（代謝活性化系非存在下のみ）あるいは数的異常及び構造異常（代謝活性化系存在下のみ）の誘発が認められた。しかしながら、異なる細胞ではあるが同様の濃度・時間で処理されたにもかかわらず、これらの試験結果には一貫性が認められず、さらに、複数回実施されたマウスを用いた小核試験及び染色体異常試験を含む他の試験の結果は全て陰性であったことから、トリホリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 6）

表 53　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	20～2,000 μg/ディスク	陰性
	DNA 修復試験	*B. subtilis* (H17、M45 株)	20～5,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1 回目、2 回目ともに 10～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	10～1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	50～25,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.50～50.0 µg/mL	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1 回目、2 回目ともに 0.063～63 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (*Hgprt* 遺伝子座)	1 回目、2 回目ともに 5.0～50 µg/mL(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (*Hgprt* 遺伝子座)	1 回目、2 回目ともに 25～200 µg/mL[a](+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	①5～50 µg/mL(-S9) (処理時間 4 時間、処理後 14 時間培養) ②50 µg/mL(-S9) (処理時間 4 時間、処理後 3 又は 24 時間培養) ③4～40 µg/mL(+S9) (処理時間 4 時間、処理後 14 時間培養) ④40 µg/mL(+S9) (処理時間 4 時間、処理後 3 又は 24 時間培養)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	①65.0～260 µg/mL(-S9) (処理時間 24 時間) ②65.0～260 µg/mL(-S9) (処理時間 48 時間) ③65.0～260 µg/mL(+S9) (処理時間 6 時間、処理後 18 時間培養) ④51.8～240.0 µg/mL(-S9) (処理時間 24 時間)	陽性[b]

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1)	①23.4～188 μg/mL(-S9) (処理時間 24 時間) ②37.5～300 μg/mL(-S9) (処理時間 24 時間) ③75.0 及び 150 μg/mL(-S9) (処理時間 48 時間) ④18.8～200 μg/mL(+S9) (処理時間 3 時間、処理後 21 時間培養) ⑤18.8～150 μg/mL(+S9) (処理時間 3 時間、処理後 21 時間培養) ⑥200 μg/mL(+S9) (処理時間 3 時間、処理後 45 時間培養)	陽性[c] (+S9)
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) ***S. typhimurium*** (G46 株)	1,000 及び 3,000 mg/kg 体重 (2 日間強制経口投与)	陰性
in vivo	染色体異常試験	スイスマウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日 (単回又は 5 日間強制経口投与、24 時間後又は最終投与 6 時間後採取)	陰性
	小核試験	NMRI KFM マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24、48 及び 72 時間後採取)	疑陽性[d]
	小核試験 (確認試験)	NMRI KFM マウス (骨髄細胞) (一群雌 5 匹)	200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重(単回強制経口投与、48 時間後採取)	陰性
	小核試験	B6D2F1(BDF1)マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	4,100、8,200、16,400 mg/kg 体重(単回又は 4 日間強制経口投与、16、24、48 及び 72 時間後採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：-S9 では 200 μg/mL、+S9 では 150 μg/mL 以上で検体の沈殿が認められた。
[b]：染色体構造異常は示さないが、-S9 条件下で数的異常の誘発が認められた（①、②、④）。
[c]：染色体の構造異常が認められた（⑤）。染色体の構造異常及び数的異常が認められた（⑥）。
[d]：検体投与群の雌の 48 時間後に採取された標本において、小核を有する多染性赤血球の軽微な出現頻度増加が認められた。しかしながら、確認試験において、陰性が示された。

代謝物 F（動物、植物及び環境由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 54 に示されているとおり陰性であった。（参照 6）

表 54　遺伝毒性試験（代謝物 F）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000μg/プレート (+/-S9)	陰性

１４．その他の試験

（１）28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、560、2,800 及び 14,000 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを投与 24 日から 28 日まで腹腔内（10 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

表 55　28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		560 ppm	2,800 ppm	14,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	46	231	1,150

抗 SRBC-IgM 活性は、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

本試験において、2,800 ppm 以上投与群で体重増加抑制並びに脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は 560 ppm（46 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下においてトリホリンに免疫毒性は認められなかった。（参照 9）

（２）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、280、1,400 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを投与 25 日から 28 日まで腹腔内（20 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

表 56　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		280 ppm	1,400 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	44	211	1,120

いずれの投与群においても、抗 SRBC-IgM 活性並びに脾臓及び胸腺の重量増

加を含め、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 7,000 ppm（1,120 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下においてトリホリンに免疫毒性は認められなかった。（参照 9）

（３）肝薬物代謝酵素に対する影響試験（ラット及びマウス）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）又は ICR マウス（一群雌雄各 8 匹）に、トリホリンを 28 日間混餌（原体、ラット：0、20,000 ppm、マウス：0、7,000 ppm：平均検体摂取量は表 57、58 参照）投与し、肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。陽性対照群として PB（500 ppm）を混餌投与する群が設定された。

表 57　ラットを用いた肝代謝酵素活性誘導試験における平均検体摂取量

投与群		20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,960
	雌	2,090

表 58　マウスを用いた肝代謝酵素活性誘導試験における平均検体摂取量

投与群		7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,560
	雌	2,000

トリホリン投与において、ラット雌雄では体重増加抑制及び肝比重量増加が認められ、マウスでは肝比重量増加が認められた。

P450 濃度はラット雌雄で 13%～14%減少したが、マウス雄では 28%増加した。EROD はラット雌雄で 54%～60%減少、エリスロマイシン ***N***-デメチラーゼはラット雄で 52%増加、マウス雄で 51%増加した。ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼはラット雌で 36%減少し、マウス雄で 30%増加した。

ラット雌雄の肝臓で滑面小胞体が増加した。ラット及びマウスとも小葉中心性肝細胞肥大は認められなかった。

PB 投与群では、いずれの動物においても肝重量増加、ミクロソームタンパク及び P450 濃度増加、ラウリル酸 12-ヒドロキシラーゼ減少、ラウリル酸 11-ヒドロキシラーゼ（ラット雄のみ）、PROD、EROD 及びエリスロマイシン ***N***-デメチラーゼ（マウス雌を除く。）増加、小葉中心性肝細胞肥大及び滑面小胞体増加が認められた。（参照 9）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「トリホリン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（しそ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したトリホリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに単回経口投与後 168 時間のトリホリンの体内吸収率は、低用量投与群で少なくとも 86.0%、高用量投与群で少なくとも 12.0%と算出された。投与放射能は、低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中にそれぞれ排泄された。尿及び糞中には代謝物 F、U、V 及び W、胆汁中には代謝物 F が認められた。

^{14}C で標識したトリホリンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは C 及び F が、ニワトリでは F 及び U 硫酸抱合体が認められた。

^{14}C で標識したトリホリンの植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として F、R 及び S が認められた。

トリホリン及び代謝物 F を分析対象とした作物残留試験の結果、トリホリンの最大残留値は、しそ（茎葉）の 19.1 mg/kg、代謝物 F の最大残留値は、いちご（果実）の 1.15 mg/kg であった。

トリホリンを分析対象とした泌乳ヤギを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値は乳汁で最大 0.010 μg/mL、肝臓及び腎臓で 0.012 及び 0.009 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、トリホリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた 105 週間発がん性試験において、雌で細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部において 10%を超えて認められた代謝物は C、F、R、S 及び U 硫酸抱合体であった。このうち、代謝物 F 及び U はラットにおいても認められる代謝物であること、代謝物 R は可食部（大麦：穀粒）においては 0.001 mg/kg と微量であり、極性が高いと考えられたこと、代謝物 S は生体構成成分であり毒性が低いと考えられたこと、また、代謝物 C はラットで認められていないが、畜産物残留試験の結果を勘案すると、残留量が僅かであると考えられたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリホリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 59 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 60 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.39 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トリホリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の総合評価による無毒性量 150 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。なお、ラットを用いた一般薬理試験において最小作用量 100 mg/kg 体重で異常姿勢及び歩行異常が認められたが、雄 4 例のみを用いた結果であること、また、ラットを用いて、より高用量まで実施されたほかの各種毒性試験において同様な所見は認められなかったことから、食品安全委員会はこれを根拠とした ARfD の設定は適切でないと判断した。

ADI	0.023 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.39 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	1.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験②及び③
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	150 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜参考＞
＜JMPR、2014 年＞

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	90 日間及び 2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験①
（動物種）	ウサギ

（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	25 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 59　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	EPA	食品安全委員会	参考（農薬抄録）
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,500、12,500 ppm 雄：0、49.7、238、1,230 雌：0、48.5、233、1,180	－ 脾ヘモジデリン沈着		雄：49.7 雌：－ 雄：幼若赤血球増加等 雌：脾ヘモジデリン沈着	
	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、2,500、7,000、20,000 ppm 雄：0、163、454、1,320 雌：0、174、491、1,450	－ 貧血所見及び脾ヘモジデリン沈着		雄：454 雌：－ 雄：肝及び脾ヘモジデリン沈着等 雌：RBC、Ht 及び Hb 減少等	雄：－ 雌：－ 雄：Hb 減少及び Ret 増加 雌：RBC、Ht 及び Hb 減少等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、100、500 ppm 雄：0、6.0、30.4 雌：0、6.9、34.0		500 ppm	雄：30.4 雌：34.0 雌雄：毒性所見なし	雄：30.4 雌：34.0 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験①及び②の総合評価				雄：454 雌：34.0	
	90 日間 亜急性 毒性試験③	0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日 雄：0、9.74、97.6、994 雌：0、9.72、96.5、1,000	10 mg/kg 体重 RBC、Hb 及び Ht 減少並びに肝重量増加		雄：9.74 雌：9.72 雄：Hb 減少等 雌：RBC 減少等	雄：9.74 雌：9.72 雄：Hb 減少等 雌：RBC 減少等

	90 日間 亜急性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、13、133、1,330 雌：0、15、150、1,540	13 貧血並びに腎及び肝への病理組織学的及び臨床学的影響		雄：13 雌：15 雄：T.Chol 増加等 雌：Ht 減少等 (亜急性神経毒性は認められない)	雄：13 雌：15 雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少又は減少傾向 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、25、125、625、3,130 ppm 雄：0、1.2、6.2、31.2、159 雌：0、1.5、7.8、38.6、195	31.2 RBC、Hb、Ht 減少等		雄：31.2 雌：38.6 雌雄：RBC、Hb、Ht 減少	雄：31.2 雌：38.6 雌雄：RBC、Hb、Ht 減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、10.3、101、1,040 雌：0、13.1、136、1,440	10.3 軽微な貧血、脾重量増加及び脾ヘモジデリン沈着 (発がん性は認められない)	雄：101 雌：136 雄：脾ヘモジデリン沈着 雌雄：脾ヘモジデリン沈着、副腎・腎・肝・脾重量増加	雄：10.3 雌：13.1 雌雄：脾ヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)	雄：10.3 雌：13.1 雌雄：脾ヘモジデリン沈着等 (発がん性は認められない)

	2 世代 繁殖試験	0、500、3,000、20,000 ppm P 雄：0、38.4、226、1,530 P 雌：0、48.4、288、1,920 F_1 雄：0、40.3、279、2,010 F_1 雌：0、60.8、359、2,490		親動物 雄：38 雌：48 繁殖毒性 雄：226 雌：288 胎児 雄：226 雌；288 親動物：体重増加抑制及び肝、腎、甲状腺及び脾重量増加 (軽微な精巣重量減少及び受胎率減少)	親動物及び児動物 P 雄：38.4 P 雌：48.4 F_1 雄：40.3 F_1 雌：60.8 親動物：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：38.4 P 雌：48.4 F_1 雄：40.3 F_1 雌：60.8 繁殖 P 雄：1,530 P 雌：1,920 F_1 雄：2,010 F_1 雌：2,490 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 児動物：体重低値 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、100、400、800、1,600	母動物：800 胎児：400 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異		母動物：800 胎児：400 母動物：早期及び後期吸収胚数増加等 胎児：骨化遅延(胸骨分節) (催奇形性は認められない)	母動物：800 胎児：400 母動物：胚/胎児吸収増加等 胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)

	発生毒性試験②	0、200、500、1,000	母動物及び 発生毒性：1,000 毒性所見は認められない	母動物：1,000 発生毒性：1,000 母動物及び発生毒性：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	28 日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、39.0、196、982 雌：0、45.2、237、1,280	195.8 血液学的影響等		雄：196 雌：237 雄：Ret 増加等 雌：RBC 減少等	
	105 週間 発がん性 試験	0、70、700、7,000 ppm 雄：0、11.4、117、1,200 雌：0、15.9、161、1,570	11.4 体重増加抑制及び大腸の変化 発がん性：161(雌) 発がん性：肺腫瘍(腺腫が中心、雌)	雄：11.4 雌：15.9 雄：死亡動物数増加等 (雄：肝細胞腺腫、癌及びそれらの合計の発生頻度増加) (雌：細気管支肺胞上皮腺腫、癌及びそれらの合計の発生頻度増加)	雄：11.4 雌：161 雄：死亡動物数増加等 雌：肝絶対及び比重量増加 (雌：細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び細気管支肺胞上皮癌の合計の発生頻度増加)	雄：11.4 雌：15.9 雄：死亡率の高値等 雌：肝絶対及び比重量増加 (雌：細気管支肺胞上皮腺腫、癌及びそれらの合計の発生頻度増加)

ウサギ	発生毒性試験①	0、5、25、125	母動物：25 胎児：125 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：25 胎児：125 母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：125 母動物：体重低値及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、6、30、150	母動物：30 胎児：150 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：150	母動物及び胎児：150 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：150 母動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	0、1,000	母動物及び胎児：－ 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：－ 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重	母動物及び胎児：－ 母動物：体重減少及び摂餌量減少等 胎児：低体重及び骨化遅延(恥骨不完全骨化及び距骨不完全骨化) (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：－ 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②及び③の総合評価				母動物及び胎児：150	

イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、3,500、10,000、30,000 ppm 雄：0、83、230、690 雌：0、85、240、730	ー 貧血所見		ー RBC、Ht 減少等	雌雄：ー 雌雄：RBC 減少	
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、100、600、3,500 ppm 雄：0、3.6、22.6、121 雌：0、3.4、21.3、121	3.4 肝、脾及び骨髄へモジデリン沈着	2 年間慢性毒性試験との総合評価:3.4	600 ppm 肝、脾及び骨髄へモジデリン沈着等	雄：3.6 雌：3.4 雌雄：肝、脾及び骨髄へモジデリン沈着	雄：3.6 雌：3.4 雌雄：肝、脾及び骨髄へモジデリン沈着
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価					雄：3.6 雌：3.4	
	2 年間慢性 毒性試験	0、10、40、100、1,000 雄：0、0.23、0.93、2.39、22.5 雌：0、0.25、0.99、2.56、23.6	2.39 血液学的変化並びに肝及び骨髄へモジデリン沈着等	90 日間亜急性毒性試験②との総合評価:3.4	雄：22.5 雌：23.6	雄：2.39 雌：2.56 雌雄：T.Bil 増加等	雄：2.39 雌：2.56 雄：肝へモジデリン沈着等 雌：T.Bil 増加等
ADI			NOAEL：3.4 SF：100 ADI：0.03		cRfD：—	NOAEL：2.39 SF：100 ADI：0.023	NOAEL：2.39 SF：100 ADI：0.023
ADI 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験の総合評価		—	イヌ 2 年間慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　—：設定できず　／：データなし
NOAEL：無毒性量

表 60　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 鎮静化、粗毛
	発生毒性試験①	0、100、400、800、1,600	母動物：800 胎児：400 母動物：早期及び後期吸収胚数増加 胎児：骨化遅延
ウサギ	発生毒性試験②	0、6、30、150	母動物：150 母動物：毒性所見なし
	発生毒性試験③	0、1,000	母動物：－ 母動物：体重減少（妊娠 6～9 日）及び体重増加抑制（妊娠 9～12 日以降）
	発生毒性試験②及び③の総合評価		母動物：150
ARfD			NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②及び③の 総合評価

[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない。

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	化　　学　　名
B	1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)-4-(ホルムアミジルカルボキシメチル)ピペラジン
C	1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)-4-(1,2 ジオキソエチル)ピペラジン
D	分解物 C の水和物
E	分解物 C のケト-エノール互変異性体
F	1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)ピペラジン
	1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)ピペラジンの塩酸塩
G	1-(2,2-ジヒドロキシアセチル)-4-ホルミルピペラジン
H	1,4-ビス-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン
I	1-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン
J	1-(2,2,2-トリクロロ-1-ホルムアミドエチル)-4-ホルミルピペラジン
K	1,4-ジホルミル ピペラジン
L	1,4-ビス-(1,1-ホルムアミドエチル)ピペラジン
M	***N***-ホルミルピペラジン
N	ピペラジン
O	***N***-(2,2-ジクロロビニル)ホルムアミド
Q	2,2,2-トリクロロエタン-1,1-ジオール
R	イミノジ酢酸
S	グリシン
T	シュウ酸
U	トリクロロエタノール
V	トリクロロエチルアミンの ***N***-アセチルシステイン抱合体
W	トリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
M/E 比	顆粒系細胞/赤芽球系細胞比
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質

略称	名称
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙3：作物残留試験成績＞

トリホリン

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
根深ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1	450[a]	5 5 5 5	1 3 7 14	0.47 0.29 0.10 0.04	0.46 0.28 0.10 0.04	0.62 0.33 0.10 0.06	0.62 0.32 0.10 0.06
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1	450	5 5 5 5	1 3 7 14	1.89 1.32 0.45 0.11	1.87 1.30 0.43 0.11	2.16 1.16 0.58 0.08	2.15 1.14 0.58 0.08
トマト (施設) (果実) 平成21年度	1	450	3 3 3 3	1 3 7 14	0.27 0.30 0.28 0.25	0.26 0.30 0.28 0.24	0.26 0.31 0.30 0.17	0.26 0.30 0.30 0.17
	1		3 3 3 3	1 3 7 14	0.43 0.38 0.34 0.36	0.42 0.38 0.34 0.36	0.56 0.70 0.42 0.30	0.56 0.67 0.42 0.29
ピーマン (施設) (果実) 平成20年度	1	375[a]	3 3 3	1 3 14	1.23 1.08 0.27	1.22 1.08 0.26	1.24 1.04 0.22	1.22 1.04 0.22
	1	450	3 3 3	1 3 14	0.69 0.64 0.08	0.68 0.62 0.08	0.59 0.56 0.06	0.59 0.56 0.06
なす (施設) (果実) 平成20年度	1	450	5 5 5 5	1 3 7 14	0.42 0.19 0.05 <0.01	0.40 0.19 0.05 <0.01	0.28 0.25 0.07 <0.01	0.28 0.24 0.06 <0.01
	1		5 5 5 5	1 3 7 14	0.37 0.29 0.09 0.01	0.37 0.28 0.09 0.01	0.38 0.25 0.12 0.03	0.38 0.25 0.12 0.02
きゅうり (施設) (果実) 平成7年度	1	120～450	5 5 5	1 7 14	0.250 0.022 0.008	0.244 0.021 0.008	0.245 0.038 0.011	0.240 0.038 0.011
	1	375	5 5 5	1 7 14	0.325 0.021 0.005	0.315 0.020 0.005	0.233 0.029 0.006	0.230 0.028 0.006
メロン (施設)	1	150	6 6 6	1 7 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値　(mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 平成 8 年度	1	150～225	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
さやえんどう (施設) (さや) 平成 21 年度	1	200	3	1			0.47	0.45
			3	3			0.22	0.22
			3	14			<0.01	<0.01
	1		3	1			0.26	0.26
			3	3			0.22	0.21
			3	14			0.08	0.08
もも (露地) (果肉) 平成 22 年度	1	798	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
	1	900	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
もも (露地) (果皮) 平成 22 年度	1	798	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
	1	900	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
いちご (施設) (果実) 昭和 57 年度	1	150	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
	1	113	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	1	113	5	1	0.17	0.17	0.203	0.195
			5	3	0.22	0.22	0.125	0.120
	1		5	1	0.67	0.67	0.419	0.394
			5	3	0.43	0.42	0.247	0.246
かき (露地) (果実) 平成 21 年度	1	600	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
	1	750	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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
食用ぎく (花) 昭和63年度	1	300	5	7[a]	0.712	0.697		
			5	14	0.141	0.138		
			5	21	0.035	0.032		
	1	450	5	7[a]	0.245	0.216		
			5	14	0.055	0.052		
			5	21	0.025	0.022		
しそ (茎葉) 平成28年度	1	360	2	3			19.1	19.1
			2	7			7.48	7.28
			2	14			1.29	1.27
	1		2	3			10.8	10.8
			2	7			2.59	2.57
			2	14			0.41	0.40
根深ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1	360	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
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1		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
根深ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1	450	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
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1		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 (露地) (茎葉) 平成22年度	1	450	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
			3	14	0.05	0.04	0.06	0.06
葉ねぎ (露地) (茎葉) 平成22年度	1		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
ねぎ (露地) (茎葉) 昭和56年度	1	563	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
	1	375	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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 平成 21 年度	1	450	1 1 1 1	1 3 7 14	0.10 0.11 0.11 0.08	0.10 0.11 0.11 0.08	0.09 0.09 0.11 0.10	0.09 0.09 0.11 0.10
	1		1 1 1 1	1 3 7 14	0.16 0.19 0.21 0.13	0.16 0.18 0.20 0.12	0.16 0.17 0.19 0.15	0.16 0.16 0.18 0.14
トマト (施設) (果実) 昭和 55 年度	1	375	5[a] 5[a] 5[a] 5[a]	3 5 7 9	0.060 0.087 0.038 0.052	0.056 0.086 0.038 0.046	0.124 0.069 0.101 0.067	0.122 0.068 0.100 0.065
	1	938[a]	5[a] 5[a] 5[a] 5[a]	3 5 7 10	0.613 0.809 0.433 0.390	0.605 0.764 0.410 0.372	0.372 0.327 0.202 0.353	0.372 0.326 0.200 0.330
	1	567[a]	5[a] 5[a] 5[a] 5[a]	3 5 7 10	1.02 1.06 0.724 0.475	1.02 1.03 0.696 0.466	0.906 0.102 0.380 0.698	0.906 1.02 0.370 0.690
トマト (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	450	3	1			0.168	0.166
	1		3	1			0.296	0.282
	1		3	1			0.142	0.138
ピーマン (施設) (果実) 平成 20 年度	1	250	1 1 1	1 3 14	0.53 0.42 0.07	0.52 0.41 0.06	0.53 0.45 0.08	0.52 0.44 0.08
	1	300	1 1 1	1 3 14	0.36 0.26 0.06	0.36 0.26 0.06	0.36 0.28 0.06	0.36 0.28 0.06
ピーマン (施設) (果実) 昭和 58 年度	1	225	3 3	1 3	0.81 0.56	0.78 0.56	0.787 0.563	0.786 0.535
	1	300	3 3	1 3	0.81 0.70	0.80 0.68	1.24 1.19	1.20 1.18
	1	113[a]	3	1	0.42	0.42	0.418	0.408
	1	150[a]	3	1	0.52	0.56	0.632	0.627
ピーマン (施設) (果実) 平成元年	1	300	3	1			0.499	0.496
	1		3	1			1.13	1.12
	1		3	1			0.546	0.542
	1		3	1			1.16	1.16
なす (施設)	1	450	5	1			0.398	0.393
	1	375	5	1			0.291	0.286

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 昭和 62 年度	1	390	5	1			0.253	0.246
きゅうり (施設) (果実) 昭和 51 年度	1	625[a]	5	1	0.300	0.294	0.287	0.280
			5	3	0.271	0.260	0.151	0.138
			5	7	0.060	0.050	0.092	0.090
	1	375[a]	5	1	0.332	0.331	0.176	0.170
			5	3	0.277	0.260	0.164	0.144
			5	5	0.031	0.031	0.077	0.076
きゅうり (施設) (果実) 昭和 52 年度	1	600[a]	5	1	0.289	0.280	0.422	0.410
			5	3	0.010	0.008	0.085	0.082
			5	5	0.018	0.018	0.087	0.085
			5	7	0.057	0.049	0.157	0.150
	1	750[a]	5	1	0.334	0.316	0.448	0.442
			5	3	0.295	0.260	0.149	0.148
			5	5	0.140	0.130	0.132	0.129
			5	7	0.066	0.061	0.097	0.094
いちご (施設) (果実) 平成元年度	1	113	5	1			0.195	0.189
	1		5	1			0.278	0.271
	1		5	1			0.639	0.633
	1		5	1			0.222	0.220
メロン (施設) (果実) 昭和 52 年度	1	469[a]	6	1	0.032	0.031	0.006	0.006
			6	3	0.086	0.085	0.008	0.007
			6	5	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			6	7	0.009	0.008	<0.005	<0.005
	1	450[a]～ 563[a]	6	1	0.026	0.025	<0.005	<0.005
			6	3	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			6	5	0.166	0.145	<0.005	<0.005
			6	7	0.107	0.105	<0.005	<0.005
さやえんどう (施設) (さや) 平成 21 年度	1	200	1	1			0.18	0.18
			1	3			0.19	0.18
			1	14			<0.01	<0.01
	1		1	1			0.17	0.17
			1	3			0.28	0.28
			1	14			0.08	0.08
さやえんどう (施設) (子実) 平成元年度	1	300	5[a]	1	1.18	1.14	1.54	1.48
	1	225	5[a]	1	1.08	1.07	1.91	1.86
もも (露地)	1	563	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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) 公的分析機関 最高値	 公的分析機関 平均値	 私的分析機関 最高値	 私的分析機関 平均値
(果肉) 昭和 48 年度			5	1	0.299	0.299	0.432	0.416
			5	3	0.290	0.284	0.332	0.302
			5	5	0.434	0.430	0.588	0.520
	1	1,130	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	1	563	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
			5	5	6.17	6.12	19.0	18.6
	1	282[a]	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
かき (露地) (果実) 昭和 62 年度	1	675	4	15	/	/	0.063	0.060
	1	750	4	14	/	/	0.164	0.163
食用ぎく (花) 昭和 63 年度	1	300	3	7[a]	0.864	0.794	/	/
			3	14	0.141	0.141		
			3	21	0.043	0.035		
	1	450	3	7[a]	0.116	0.116	/	/
			3	14	0.041	0.040		
			3	21	0.014	0.014		

/ : 該当なし
・試験には乳剤が使用された。
・農薬の使用量、使用回数及び使用時期（PHI）が、登録または申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数または PHI に [a] を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に＜を付して記載した。

代謝物 F

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					代謝物 F			
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	450	3	1	/	/	0.16	0.16
	1		3	1	/	/	0.19	0.19
	1		3	1	/	/	0.12	0.12
ピーマン (施設) (果実) 昭和 58 年度	1	225	3 3	1 3	0.13 0.13	0.12 0.12	0.20 0.18	0.20 0.18
	1	300	3 3	1 3	0.16 0.20	0.15 0.20	0.28 0.25	0.26 0.25
	1	225	3	1	0.09	0.09	0.12	0.12
	1	300	3	1	0.15	0.15	0.19	0.18
ピーマン (施設) (果実) 平成元年	1	300	3	1	/	/	0.25	0.23
	1		3	1	/	/	0.55	0.55
	1		3	1	/	/	0.38	0.38
	1		3	1	/	/	0.23	0.23
なす (施設) (果実) 昭和 62 年度	1	450	5	1	/	/	0.29	0.29
	1	375	5	1	/	/	0.28	0.28
	1	390	5	1	/	/	0.25	0.25
さやえんどう (施設) (子実) 平成元年度	1	300	5[a]	1	0.445	0.438	0.452	0.436
	1	225	5[a]	1	0.544	0.529	0.523	0.499
いちご (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	112	5 5	1 3	0.13 0.13	0.13 0.13	0.23 0.16	0.23 0.15
	1		5 5	1 3	0.74 0.73	0.73 0.70	1.15 0.88	1.11 0.86
いちご (施設) (果実) 平成元年度	1	112	5	1	/	/	0.55	0.53
	1		5	1	/	/	0.54	0.54
	1		5	1	/	/	0.95	0.93
	1		5	1	/	/	0.54	0.53
かき (露地) (果実) 昭和 62 年度	1	675	4	15	/	/	0.18	0.18
	1	750	4	14	/	/	0.19	0.18

/ : 該当なし

・試験には乳剤が使用された。

・農薬の使用回数が、登録または申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数に [a] を付した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児（1～6 歳） (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他のきく科野菜	0.141	1.5	0.21	0.1	0.01	0.6	0.08	2.6	0.37
ねぎ	2.88	9.4	27.1	3.7	10.7	6.8	19.6	10.7	30.8
トマト	0.67	32.1	21.5	19.0	12.7	32.0	21.4	36.6	24.5
ピーマン	1.22	4.8	5.86	2.2	2.68	7.6	9.27	4.9	5.98
なす	0.393	12.0	4.72	2.1	0.83	10.0	3.93	17.1	6.72
きゅうり	0.315	20.7	6.52	9.6	3.02	14.2	4.47	25.6	8.06
未成熟えんどう	0.45	1.6	0.72	0.5	0.23	0.2	0.09	2.4	1.08
もも	0.52	3.4	1.17	3.7	1.92	5.3	2.76	4.4	2.29
いちご	0.794	5.4	4.29	7.8	6.19	5.2	4.13	5.9	4.68
かき	0.36	9.9	3.56	1.7	0.61	3.9	1.40	18.2	6.55
その他のハーブ	19.1	0.9	17.2	0.3	5.73	0.1	1.91	1.4	26.7
牛・筋肉と脂肪	0.012	15.3	0.18	9.7	0.12	20.9	0.25	9.9	0.12
牛・肝臓	0.012	0.1	0.00	0.0	0.00	1.4	0.02	0.0	0.00
牛・腎臓	0.009	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
牛・その他の食用部分	0.012	0.5	0.01	0.0	0.00	3.4	0.04	0.4	0.00
豚・筋肉と脂肪	0.012	42	0.50	33.4	0.40	43.2	0.52	30.6	0.37
豚・肝臓	0.012	0.1	0.00	0.5	0.01	0.0	0.00	0.1	0.00
豚・腎臓	0.009	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・その他の食用部分	0.012	0.4	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00	0.4	0.00
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.012	0.4	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00	0.4	0.00
乳	0.010	264	2.64	332	3.32	365	3.65	216	2.16
合　計			96.8		48.5		73.6		120

・作物残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区の平均値のうち、トリホリンの最大値を用いた（参照　別紙 3）。
・畜産物の残留値は、泌乳ヤギの値を用いた。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 16）の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)。
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたトリホリンの推定摂取量（μg/人/日)。
・『その他のきく科野菜』については、食用ぎく（花）の値を用いた。
・『その他のハーブ』については、しそ（茎葉）の値を用いた。
・『牛・筋肉と脂肪』、『牛・その他の食用部分』、『豚・筋肉と脂肪』、『豚・その他の食用部分』及び『その他の陸生哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、泌乳ヤギの肝臓及び腎臓のうち、残留値の高い肝臓の値を用いた。
・メロンのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

＜参照＞
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 12 号）
3. 農薬抄録　トリホリン（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 2 日改訂）：全農グリーンリソース株式会社、一部公表
4. EPA：Triforine：Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document(RED), 1-54, March 11 (2008)
5. 食品健康影響評価について（平成 28 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第 2 号）
6. 農薬抄録　トリホリン（殺菌剤）（平成 27 年 4 月 21 日改訂）：全農グリーンリソース株式会社、一部公表
7. トリホリン作物残留試験成績（ねぎ、ピーマン）：全農グリーンリソース株式会社、2008 及び 2009 年、未公表
8. JMPR①：Pesticide residues in food 2014, Evaluations Part I - Residues. TRIFORINE(116)、1857-1953 (2014)
9. JMPR②：Pesticide residues in food 2014, Evaluations Part II - Toxicological evaluations. Triforine、451-514(2014)
10. JMPR③：Pesticide residues in food 2014, Report, Triforine(116)、365-385 (2014)
11. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 1 月 17 日付け府食第 7 号）
12. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 30 年 2 月 28 日付け厚生労働省告示第 38 号）
13. 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 27 号）
14. 農薬抄録　トリホリン（殺菌剤）（平成 30 年 2 月 1 日改訂）：全農グリーンリソース株式会社、一部公表
15. トリホリン作物残留試験成績（しそ）：全農グリーンリソース株式会社、2016 年、未公表
16. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）