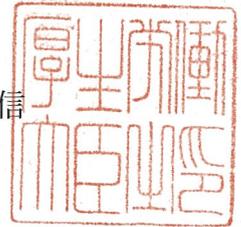


厚生労働省発生食 0605 第 2 号
平成 30 年 6 月 5 日

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

動物用医薬品ベタメタゾン
農薬及び動物用医薬品エトキサゾール
農薬及び動物用医薬品ジフルベンズロン
農薬アクリナトリン
農薬キノメチオナート
農薬ランコトリオンナトリウム塩

以上

平成 30 年 9 月 10 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 穂山 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 6 月 5 日付け厚生労働省発生食 0605 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 項の規定に基づくランコトリオンナトリウム塩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。

ランコトリオンナトリウム塩

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録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：ランコトリオンナトリウム塩 [Lancotrione sodium (ISO)]

(2) 用途：除草剤

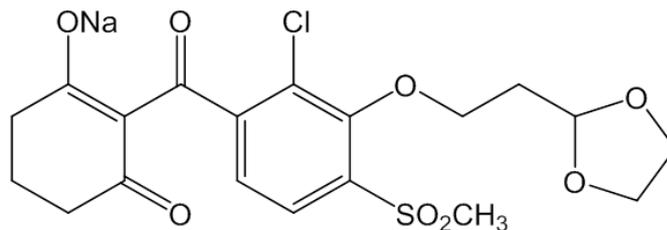
トリケトン系除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与する *p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により、殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Sodium 2-{3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]-2-chloro-4-(methylsulfonyl)benzoyl}-3-oxocyclohex-1-en-1-olate (IUPAC)

2-Cyclohexen-1-one, 2-[2-chloro-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-3-hydroxy-, sodium salt (1:1)
(CAS : No. 1486617-22-4)

(4) 構造式及び物性



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。

(1) 国内での使用方法

① 2.1%ランコトリオンナトリウム塩粒剤

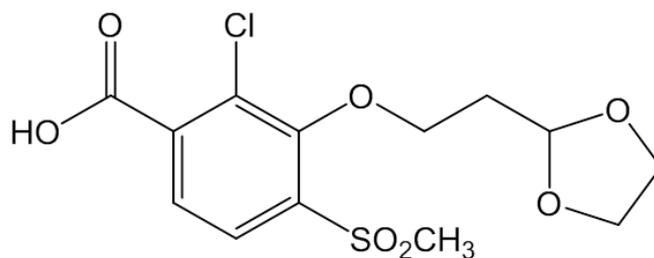
作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ランコトリオンナトリウム塩を含む農薬の総使用回数
移植水稻	水田一年生雑草 (イネ科を除く) マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ	1 kg/10 a	移植後 20~30日	1回	湛水散布	1回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・ランコトリオンナトリウム塩
- ・3-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エトキシ]-2-クロロ-4-メシル安息香酸 (以下、代謝物Cという)



代謝物C

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水・酢酸 (80 : 20 : 1) 混液で抽出し、SAX カラムを用いて精製した後、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。

なお、代謝物Cの分析値は、換算係数 1.33 を用いてランコトリオンナトリウム塩濃度に換算した値として示した。

定量限界：ランコトリオンナトリウム塩 0.01 mg/kg

代謝物C

0.02 mg/kg (ランコトリオンナトリウム塩換算濃度)

(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. 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ランコトリオンナトリウム塩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：0.1 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

（期間） 妊娠6～27日

安全係数：100

ADI：0.001 mg/kg 体重/day

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

(参考)

ランコトリオンナトリウム塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は全て陰性であったことから、ランコトリオンナトリウム塩に遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR による毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ランコトリオンナトリウム塩とする。

作物残留試験において、代謝物 C の分析が行われているが、定量限界未満であることから、残留の規制対象には代謝物 C を含めず、ランコトリオンナトリウム塩のみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質としてランコトリオンナトリウム塩（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)	3.0
幼小児 (1~6 歳)	5.2
妊婦	1.8
高齢者 (65 歳以上)	3.2

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) 作物残留試験における中央値 (STMR) 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。

ランコトリオンナトリウム塩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)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数(移植後日数) ^{注2)}	【ランコトリオンナトリウム塩/代謝物C】
水稻	7	2.1% 粒剤	1 kg/10 a 湛水散布	1	103 (30), 60 (73), 45 (88)	圃場A : <0.01/<0.02
					93 (30), 60 (63), 45 (78)	圃場B : <0.01/<0.02
					105 (30), 60 (75), 45 (90)	圃場C : <0.01/<0.02
					103 (30), 60 (73), 45 (88)	圃場D : <0.01/<0.02
					97 (30), 60 (67), 45 (82)	圃場E : <0.01/<0.02
					96 (30), 61 (65), 46 (80)	圃場F : <0.01/<0.02
					91 (30), 60 (61), 45 (76)	圃場G : <0.01/<0.02

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量の最大値を示した。

代謝物Cの残留濃度は、ランコトリオンナトリウム塩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。

注2) 適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.01		申		⋮	<0.01 (n=7)

「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。

ランコトリオンナトリウム塩推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

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
米 (玄米をいう。)	0.01	1.6	0.9	1.1	1.8
計		1.6	0.9	1.1	1.8
ADI比 (%)		3.0	5.2	1.8	3.2

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

ランコトリオンナトリウム塩推定摂取量（短期）：国民全体(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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
米(玄米)	米	0.01	○ 0.01	0.1	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。

○：作物残留試験における中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

ランコトリオンナトリウム塩推定摂取量（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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
米(玄米)	米	0.01	○ 0.01	0.1	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。

○：作物残留試験における中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

(参考)

これまでの経緯

平成29年	8月	8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（新規：移植水稻）
平成29年	9月	27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	4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30年	6月	5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年	6月	7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]

○ 穂山 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)

ランコトリオンナトリウム塩

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.01



府食第252号
平成30年4月17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29年9月27日付け厚生労働省発食0927第6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ランコトリオンナトリウム塩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

ランコトリオンナトリウム塩の一日摂取許容量を0.001 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.1 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

ランコトリオン ナトリウム塩

2018年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収.....	8
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	8
(4) 排泄.....	8
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	18
(3) 土壌吸脱着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	21
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	22
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25
10. 亜急性毒性試験.....	25

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	25
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	27
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	28
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	31
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	32
1 2. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
1 3. 遺伝毒性試験	37
1 4. その他の試験	38
(1) 血漿中チロシン濃度の推移に関する試験 (ラット、マウス、ウサギ)	38
Ⅲ. 食品健康影響評価	40
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙 2: 検査値等略称	46
・別紙 3: 作物残留試験成績	47
・参照	49

<審議の経緯>

- 2017年 8月 8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（新規：移植水稻）
- 2017年 9月 27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 0927 第6号）、関係書類の接受（参照 1～38）
- 2017年 10月 3日 第668回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 1月 11日 第71回農薬専門調査会評価第二部会
- 2018年 2月 22日 第157回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 3月 6日 第687回食品安全委員会（報告）
- 2018年 3月 7日 から4月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 4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
- 2018年 4月 17日 第693回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

・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）	桑形麻樹子	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	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
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	代田真理子	吉田 充

* : 2017年9月30日まで

<第 71 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清	本間正充	松本清司
------	------	------

<第 157 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	本間正充	

要 約

トリケトン系の除草剤「ランコトリオンナトリウム塩」(CAS No.1486617-22-4)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ランコトリオンナトリウム塩投与による影響は主に眼(角膜炎等)、神経(小脳分子層空胞化等:ラット)、皮膚(皮膚炎等)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び胆嚢(結石:マウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をランコトリオンナトリウム塩(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、ウサギを用いた発生毒性試験の0.1 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0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ランコトリオンナトリウム塩の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ランコトリオンナトリウム塩

英名：lancotrione sodium

3. 化学名

IUPAC

和名：ナトリウム=2-〔2-クロロ-3-〔2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エトキシ〕-4-メシルベンゾイル〕-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-オラート
ナトリウム

英名：sodium 2-〔2-chloro-3-〔2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy〕-4-mesybenzoyl〕-3-oxocyclohex-1-en-1-olate

CAS (No.1486617-22-4)

和名：2-〔2-クロロ-3-〔2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エトキシ〕-4-(メチルスルホニル)ベンゾイル〕-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン
ナトリウム塩 (1:1)

英名：2-〔2-chloro-3-〔2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy〕-4-(methylsulfonyl)benzoyl〕-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-one
sodium salt (1:1)

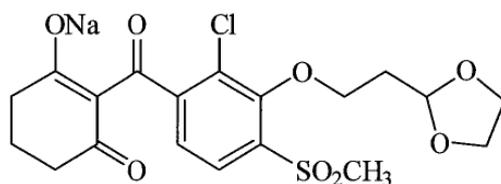
4. 分子式

$C_{19}H_{20}ClNaO_8S$

5. 分子量

466.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

ランコトリオンナトリウム塩は、石原産業株式会社によって開発されたトリケトン

系除草剤で、プラストキノン生合成経路に関与する **p**-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することにより除草効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：移植水稻）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ランコトリオンナトリウム塩のフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの(以下「[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩」という。)、シクロヘキセン環の1位及び3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩」という。)並びにジオキソラン環の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩」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)からランコトリオンナトリウム塩の濃度(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) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を2 mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は200 mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

高用量投与群におけるC_{max}及びAUC_tは、低用量投与群に比べていずれも用量差(100倍)以上の高値を示した。また、AUC_tは、雌雄とも血漿に比べて全血で低値であったことから、投与放射能の血球への移行は少ないと考えられた。T_{max}及びT_{1/2}は、血漿と全血で明らかな差がなかった。(参照2、3)

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	2				200			
	試料	血漿		全血		血漿		全血	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	T _{max} (hr)	0.25	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.5	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.572	0.890	0.478	0.610	264	284	162	166
	T _{1/2} (hr)	5.5	4.7	4.6	4.7	10.9	13.8	(3.2)	13.2
	AUC _t (hr・µg/g)	2.33	2.48	2.11	2.22	1,070	695	596	390
[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	T _{max} (hr)	0.5	0.25	0.5	0.25	1	1	1	1
	C _{max} (µg/g)	0.489	0.802	0.478	0.588	241	209	149	127
	T _{1/2} (hr)	4.2	5.8	(4.2)	6.5	(18.9)	5.3	(19.4)	7.4
	AUC _t (hr・µg/g)	2.36	2.88	1.69	2.40	1,130	712	709	437
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	T _{max} (hr)	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.25	1	0.25
	C _{max} (µg/g)	0.444	0.665	0.403	0.555	265	235	166	144
	T _{1/2} (hr)	(34.8)	22.6	(13.9)	(27.2)	(45.1)	(13.2)	(30.4)	(16.3)
	AUC _t (hr・µg/g)	1.73	1.88	2.09	2.26	1,030	559	659	356

AUC_t: 定量された時点までの値

()内の数値は、血漿及び全血中 TRR の最終消失相における適切な速度定数が得られなかったため、参考値とした。

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁、肝臓、ケージ洗浄液及びカーカス¹中の放射能から、ランコトリオンナトリウム塩の吸収率は低用量投与群では 87.6%~95.1%、高用量投与群では 92.3%~95.5%と算出された。(参照 2、3)

(2) 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

T_{max} 付近における残留放射能の分布パターンに標識体、用量及び性別の違いによる差は認められなかった。血漿中より高い濃度が認められた臓器及び組織は、低用量投与群では肝臓及び腎臓、高用量投与群では肝臓のみであった。

投与 168 時間後において、いずれの標識体とも肝臓及び腎臓を除く全ての臓器及び組織で低用量投与群では 0.01 µg/g 未満、高用量投与群では 0.5 µg/g 未満であった。(参照 2、3)

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。)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	肝臓(6.69)、腎臓(4.46)、血漿(0.526)、 甲状腺(0.482)、全血(0.403)、血球 (0.244)、肺(0.237)、膵臓(0.227)、心臓 (0.179)、骨髄(0.159)、カーカス(0.133)、 脾臓(0.124)、皮膚(0.119)、副腎(0.109)、 精巣上体(0.084)、胸腺(0.079)、骨 (0.061)、骨格筋(0.057)、脂肪(0.052)、 眼球(0.042)、精巣(0.041)、脳(0.021)	肝臓(2.24)、腎臓(0.455)、肺(0.002)、 脾臓(0.002)
		雌	肝臓(9.36)、腎臓(6.30)、血漿(0.915)、 全血(0.635)、卵巣(0.607)、甲状腺 (0.606)、膵臓(0.426)、子宮(0.337)、肺 (0.308)、心臓(0.262)、血球(0.261)、副 腎(0.241)、脂肪(0.216)、骨髄(0.210)、 脾臓(0.204)、皮膚(0.197)、カーカス (0.179)、胸腺(0.148)、骨格筋(0.087)、 骨(0.060)、眼球(0.058)、脳(0.027)、	肝臓(2.43)、腎臓(1.05)、膵臓(0.005)、 脾臓(0.003)、心臓(0.002)、肺(0.002)、 胸腺(0.001)
	200	雄	肝臓(340)、血漿(335)、甲状腺(267)、 腎臓(266)、全血(217)、副腎(130)、皮 膚(119)、肺(115)、心臓(114)、膵臓 (109)、カーカス(103)、脾臓(91.6)、骨 髄(81.9)、精巣上体(79.2)、胸腺(67.0)、 血球(64.5)、骨格筋(62.9)、精巣(51.2)、 脂肪(42.8)、眼球(41.3)、骨(27.2)、脳 (10.4)	肝臓(3.54)、腎臓(1.20)、血漿(0.147)
		雌	肝臓(295)、血漿(246)、腎臓(195)、全 血(155)、甲状腺(125)、子宮(102)、肺 (92.3)、卵巣(90.4)、心臓(79.4)、皮膚 (71.8)、副腎(64.0)、膵臓(58.7)、カー カス(54.7)、骨髄(53.9)、脾臓(42.4)、 胸腺(42.2)、骨格筋(36.4)、血球(34.7)、 眼球(28.0)、脂肪(23.2)、骨(13.5)、脳 (7.61)	肝臓(5.20)、腎臓(2.11)
[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	/	肝臓(2.38)、腎臓(0.585)
		雌		肝臓(2.91)、腎臓(1.11)、副腎(0.006)、 血漿(0.002)、膵臓(0.002)、全血(0.001)
	200	雄		肝臓(4.11)、腎臓(1.24)、皮膚(0.12)
		雌		肝臓(5.61)、腎臓(2.43)

[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	肝臓(6.96)、腎臓(4.64)、血漿(0.579)、全血(0.474)、血球(0.338)、肺(0.287)、甲状腺(0.269)、膵臓(0.268)、心臓(0.248)、副腎(0.215)、骨髄(0.208)、脾臓(0.197)、皮膚(0.152)、カーカス(0.136)、精巣上体(0.094)、胸腺(0.094)、骨(0.075)、骨格筋(0.071)、脂肪(0.067)、眼球(0.045)、精巣(0.041)、脳(0.024)	肝臓(1.59)、腎臓(0.414)、膵臓(0.005)、皮膚(0.005)、脾臓(0.004)、血球(0.003)、心臓(0.003)、肺(0.003)、胸腺(0.003)、精巣上体(0.003)、骨(0.003)、カーカス(0.003)、全血(0.002)、精巣(0.002)、脂肪(0.002)、骨格筋(0.001)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(10.1)、腎臓(6.85)、血漿(0.913)、甲状腺(0.710)、全血(0.700)、肺(0.428)、血球(0.417)、子宮(0.369)、卵巣(0.362)、心臓(0.343)、膵臓(0.320)、骨髄(0.319)、副腎(0.312)、脾臓(0.238)、皮膚(0.212)、胸腺(0.178)、カーカス(0.162)、骨格筋(0.106)、脂肪(0.085)、眼球(0.078)、骨(0.063)、脳(0.038)	肝臓(2.91)、腎臓(1.11)、膵臓(0.007)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、副腎(0.005)、胸腺(0.005)、卵巣(0.005)、皮膚(0.005)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、血球(0.003)、心臓(0.003)、血漿(0.002)、全血(0.002)、脂肪(0.002)、骨格筋(0.002)
	200	雄	肝臓(256)、血漿(246)、全血(172)、腎臓(169)、甲状腺(96.6)、肺(87.8)、心臓(77.8)、皮膚(76.3)、血球(75.5)、カーカス(57.5)、精巣上体(54.9)、副腎(54.5)、膵臓(54.2)、骨髄(49.3)、胸腺(43.1)、骨格筋(43.1)、脾臓(42.8)、精巣(36.4)、眼球(27.7)、骨(21.8)、脂肪(18.8)、脳(6.56)	肝臓(4.51)、腎臓(1.81)、肺(0.467)、血球(0.360)、皮膚(0.304)、脾臓(0.286)、心臓(0.266)、全血(0.264)、精巣上体(0.203)、血漿(0.189)、胸腺(0.186)、脂肪(0.177)、カーカス(0.169)
		雌	肝臓(237)、血漿(162)、腎臓(145)、全血(102)、甲状腺(62.8)、肺(55.9)、子宮(53.7)、卵巣(49.9)、心臓(47.0)、膵臓(44.3)、皮膚(41.1)、副腎(35.9)、脾臓(29.1)、骨髄(27.1)、カーカス(26.8)、胸腺(24.1)、血球(22.5)、骨格筋(19.4)、脂肪(16.0)、眼球(14.1)、骨(7.11)、脳(4.69)	肝臓(5.74)、腎臓(2.85)、皮膚(0.283)、肺(0.229)、カーカス(0.206)、膵臓(0.166)、全血(0.103)、血漿(0.069)

a: 低用量投与群では投与 0.25 時間後、高用量投与群では投与 1 時間後
脂肪は全て腹腔内脂肪を用いた。

/: 試料採取せず

(3) 代謝

分布試験 [1. (2)]、尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] 並びに胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] において採取された尿、糞、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料の主要代謝物は表 3~5 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の代謝物に、標識体の違いによる顕著な差は認められなかった。未変化のランコトリオンナトリウム塩は、尿中で 2.8% TAR~56.5% TAR、糞中で 0.9% TAR~7.8% TAR 及び胆汁中で 0.2% TAR~18.1% TAR 認められた。主要代謝

物は、A/水酸化ランコトリオンナトリウム塩及び B で、その生成量に性差が認められた。ほかに尿及び糞中で C、D 及び E、胆汁中で C 及び D が認められた。

血漿及び臓器中では、未変化のランコトリオンナトリウム塩が主な成分で、代謝物として A/水酸化ランコトリオンナトリウム塩、B、C、D 及び E が認められた。高用量投与群では、低用量投与群に比べて血漿及び臓器中に占める未変化のランコトリオンナトリウム塩の割合が高かった。

ランコトリオンナトリウム塩のラット体内における主要代謝経路は、1,3-ジオキソラン環の酸化による代謝物 A 及び B の生成並びにカルボニル部位の加水分解による代謝物 C の生成であると推定された。（参照 2、3）

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間 (hr)	ランコトリ オンナトリ ウム塩	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	尿	0~24	2.8	B(14.4)、D(6.8)、A(4.3)、E(1.3)
			糞	0~48	2.5	B(40.0)、D(7.5)、A(4.2)、C(1.6)
		雌	尿	0~48	11.6	A(10.4)、B(10.2)、D(6.7)、E(0.9)
			糞	0~48	4.2	B(27.9)、D(5.5)、A(4.7)、C(1.6)
	200	雄	尿	0~48	29.2	B(7.4)、A(4.4)、D(2.0)
			糞	0~72	7.8	B(21.6)、A(13.9)、D(2.1)
		雌	尿	0~48	51.7	A(6.1)、B(3.6)、D(2.1)
			糞	0~72	3.3	A(11.8)、B(9.0)、D(0.7)
[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	尿	0~48	14.2	B(8.8)、A(8.0)、D(6.0)
			糞	0~48	0.9	B(37.1)、D(4.2)、A(1.8)
		雌	尿	0~48	40.9	A(5.5)、B(3.6)
			糞	0~48	1.5	B(20.7)、D(4.1)、A(3.1)
	200	雄	尿	0~48	30.3	B(8.2)、A(4.9)、D(2.4)
			糞	0~72	4.6	B(22.1)、A(13.7)、D(2.5)
		雌	尿	0~48	56.5	A(6.0)、B(3.9)、D(2.2)
			糞	0~72	1.7	B(8.8)、A(7.4)、D(1.8)
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	尿	0~48	3.6	B(14.2)、A(6.2)
			糞	0~48	1.8	B(41.8)、A(2.4)
		雌	尿	0~48	13.5	B(13.7)、A(11.2)
			糞	0~72	1.8	B(25.5)、A(3.6)
	200	雄	尿	0~48	31.0	B(7.5)、A(4.9)
			糞	0~48	5.3	B(21.1)、A(12.8)、C(0.6)
		雌	尿	0~48	56.2	A(7.2)、B(2.7)
			糞	0~48	1.7	A(10.2)、B(9.4)、C(0.8)

代謝物 A と水酸化ランコトリオンナトリウム塩が分離しなかったため、それらの含量値を代謝物 A として示した。

表 4 胆汁及び尿中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採 取時間 (hr)	ランコトリ オンナトリ ウム塩	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	胆汁	0~9	0.4	B(10.1)、D(0.7)
			尿	0~24	7.5	B(43.1)、A(12.5)、D(8.5)、E(0.7)
		雌	胆汁	0~6	0.4	B(12.5)、D(1.6)、A(0.4)
			尿	0~24	16.4	B(25.3)、A(8.5)、D(8.1)、E(1.4)
	200	雄	胆汁	0~9	18.1	B(8.7)、A(3.5)、D(1.3)、C(0.4)
			尿	0~24	38.2	B(10.1)、A(1.7)、D(1.4)、E(0.8)
		雌	胆汁	0~6	8.7	B(4.8)、A(1.6)、D(0.9)
			尿	0~24	52.3	B(8.7)、A(2.6)、D(2.1)、E(0.7)
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	胆汁	0~9	0.7	B(29.6)、A(0.7)
			尿	0~24	7.1	B(28.5)、A(7.5)、E(0.9)
		雌	胆汁	0~9	0.2	B(9.6)、A(0.4)
			尿	0~24	19.5	B(36.4)、A(8.8)、E(0.9)
	200	雄	胆汁	0~9	12.6	B(11.5)、A(4.1)
			尿	0~24	41.7	B(7.0)、A(1.8)
		雌	胆汁	0~9	9.4	B(7.0)、A(2.8)
			尿	0~24	47.1	B(10.9)、A(3.0)

代謝物 A と水酸化ランコトリオンナトリウム塩が分離しなかったため、それらの合量値を代謝物 A として示した。

表 5 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採 取時間 (hr)	ランコトリ オンナトリ ウム塩	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	血漿	0.25	39.3	A(19.5)、B(15.8)、D(13.3)
			肝臓		57.8	B(23.8)、D(8.2)、A(5.2)
			腎臓		11.8	B(58.1)、A(16.9)、D(7.3)、E(1.8)
		雌	血漿		55.4	D(16.5)、B(5.5)、A(5.3)
			肝臓		57.9	B(17.8)、A(11.0)、D(9.9)
			腎臓		27.7	A(28.1)、B(25.8)、D(12.0)、E(1.2)
	200	雄	血漿	1	92.1	A(0.8)、B(0.8)
			肝臓		68.0	B(14.4)、D(4.8)
			腎臓		63.4	B(21.6)、D(4.4)、A(3.8)
		雌	血漿		90.8	E(3.0)
			肝臓		75.7	B(5.7)、D(3.3)、A(2.2)
			腎臓		78.8	B(8.3)、A(5.3)
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	2	雄	血漿	0.25	65.1	B(25.6)
			肝臓		55.2	B(26.2)、A(5.2)
			腎臓		16.6	B(51.4)、A(18.2)、E(1.5)
		雌	血漿		83.4	B(7.2)、A(1.8)
			肝臓		62.5	B(17.1)、A(8.2)、C(0.6)
			腎臓		35.1	A(25.4)、B(24.4)、C(1.0)
	200	雄	血漿	1	95.8	ND
			肝臓		75.0	B(8.9)、C(0.7)
			腎臓		57.8	B(23.2)、A(3.8)
		雌	血漿		87.2	C(3.1)、E(1.2)
			肝臓		74.0	B(6.5)、A(2.5)
			腎臓		74.1	B(7.4)、A(3.2)

代謝物 A と水酸化ランコトリオンナトリウム塩が分離しなかったため、それらの含量値を代謝物 A として示した。

ND：検出せず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

いずれの投与群で、投与放射能は投与後 168 時間で 82.4%TAR~96.4%TAR が尿及び糞中に排泄された。高用量投与群では低用量投与群に比べて、糞中よりも尿中への排泄率が高く、また、雄では尿中よりも糞中、雌では糞中よりも尿中への排泄率が高かった。（参照 2、3）

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]ランコトリオン ナトリウム塩				[cyc- ¹⁴ C]ランコトリオン ナトリウム塩				[dio- ¹⁴ C]ランコトリオン ナトリウム塩			
	2		200		2		200		2		200	
投与量 (mg/kg 体重)												
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	31.2	42.7	45.4	65.9	38.4	53.8	47.2	71.3	30.3	48.1	48.7	67.6
ケージ洗浄液	0.74	1.11	3.50	2.47	1.13	0.84	1.34	1.68	6.04	1.72	2.61	2.81
糞	59.7	47.3	49.8	29.0	51.1	35.7	49.2	24.9	52.1	35.9	45.9	27.6
呼気	NS	NS	NS	NS	0.13	0.10	0.11	0.09	1.24	1.44	0.48	0.51
肝臓	5.43	4.76	0.10	0.11	5.84	5.41	0.11	0.12	4.30	5.33	0.11	0.11
消化管(内容物 を含む)	0.04	0.05	ND	0.01	0.04	0.05	ND	ND	0.03	0.03	ND	ND
カーカス	ND	0.04	ND	0.04	0.04	ND	ND	ND	0.10	0.15	0.07	0.07
合計	97.1	96.0	98.8	97.5	96.7	95.9	98.0	98.1	94.1	92.7	97.9	98.7

NS : 試料採取せず、ND : 検出せず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 6 匹）に [phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩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 時間の胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与後 48 時間で胆汁中に 12.4%TAR～36.2%TAR、尿中に 50.0%TAR～76.6%TAR 及び糞中に 3.47%TAR～7.51%TAR が排泄された。（参照 2、3）

表 7 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩				[dio- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩			
	2		200		2		200	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	13.0	16.8	36.2	17.5	35.6	12.4	33.6	22.3
尿	76.6	63.7	57.5	73.9	50.0	73.2	56.7	68.3
ケージ洗浄液	0.64	1.33	1.19	0.78	1.11	0.48	1.83	2.44
糞	5.02	7.51	4.13	3.47	4.95	4.53	5.32	6.77
肝臓	4.42	4.93	0.15	0.09	4.54	4.63	0.12	0.13
消化管(内容物 を含む)	0.22	0.23	1.71	0.11	0.12	2.53	0.08	0.64
カーカス	0.43	0.84	0.44	0.05	0.45	0.71	0.17	0.67
合計	100	95.3	101	95.9	96.8	98.5	97.8	101

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

約 3 cm に湛水したポットに水稲（品種：コシヒカリ）の幼苗（約第 2 葉期）を移植し、温湿度を制御したファイトトロン（光源：太陽光）内で栽培した。移植 7 日後及び最終収穫 43 日前に 2 回、粒剤に調製した [phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は [dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を各回 210 g ai/ha の用量で湛水面に処理した。最終処理 21 日後に茎葉部を、43 日後（最終収穫期）に根部、稲わら（枝梗を含む茎葉部）、玄米及びもみ殻を採取して、植物体内運命試験が実施された。

水稲試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

各試料中の放射能分布に標識体の違いによる差は認められなかった。最終処理 21 日後に採取した茎葉部では、0.127～0.190 mg/kg の残留放射能が検出された。最終処理 43 日後に採取した水稲における残留放射能濃度は根部で最も高く（2.32～2.60 mg/kg）、稲わら、もみ殻及び玄米ではそれぞれ 0.175～0.317 mg/kg、0.0526～0.0951 mg/kg 及び 0.0282～0.121 mg/kg であった。

茎葉部及び稲わらにおける残留放射能の主な成分は未変化のランコトリオンナトリウム塩であり、ほかに稲わらで代謝物 C が 10%TRR を超えて認められた。

玄米試料における放射能濃度は、抽出液中では低く（0.01 mg/kg 以下）、抽出残渣中で 0.023～0.111 mg/kg（79.7%TRR～93.2%TRR）であった。抽出残渣における放射能は、 α -アミラーゼ処理により 0.007～0.035 mg/kg（25.5%TRR～31.5%TRR）、6N 硫酸加熱還流処理により 0.011～0.059 mg/kg（39.2%TRR～49.1%TRR）が検出されたことから、投与放射能は玄米中のでんぷん等の構成成分に取り込まれたことが示唆された。

ランコトリオンナトリウム塩の水稲体内における主要代謝経路は、1,3-ジオキソラン環の開裂による代謝物 A 及び B の生成並びにカルボニル部位の加水分解による代謝物 C の生成であると推定された。（参照 2、4）

表 8 水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料採取日	試料部位	総残留放射能 (mg/kg)	ランコトリオンナトリウム塩	A/B	C	抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	最終処理 21 日後	茎葉部	0.144	11.6	5.0	3.9	25.9
	最終処理 43 日後	玄米	0.028	NA	NA	NA	79.7
		もみ殻	0.053	NA	NA	NA	63.0
		稲わら	0.302	13.2	5.8	10.0	23.4
	根部	2.60	NA	NA	NA	NA	
[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	最終処理 21 日後	茎葉部	0.127	16.9	5.5	ND	44.6
	最終処理 43 日後	玄米	0.121	NA	NA	NA	92.1
		もみ殻	0.095	NA	NA	NA	81.2
		稲わら	0.175	21.0	9.0	ND	31.9
	根部	2.32	NA	NA	NA	NA	
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオン ナトリウム塩	最終処理 21 日後	茎葉部	0.190	21.5	4.3	4.9	30.5
	最終処理 43 日後	玄米	0.085	NA	NA	NA	93.2
		もみ殻	0.082	NA	NA	NA	76.0
		稲わら	0.317	17.6	5.7	11.7	24.7
	根部	2.51	NA	NA	NA	NA	

NA : 分析せず、ND : 検出せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂質埴壤土（茨城）の水分量を最大容水量の 50%に調製し、25±2℃の暗所条件下で 19～21 日間プレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を 0.21 mg/kg 乾土（210 g ai/ha 相当）の用量で処理し、120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が設けられた。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 9 に示されている。

非滅菌区における土壌抽出画分の放射能は、処理当日には 93.0%TAR～95.8%TAR であったが、処理 120 日後には 12.7%TAR～17.4%TAR に減少した。抽出残渣中の放射能は、主としてフルボ酸及びヒューミン画分に分布していた。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が処理 120 日後に 50.2%TAR～73.8%TAR 生成した。抽出画分中の主要成分は未変化のランコトリオンナトリウム塩で、ほかに分解物 C、D 及び F が検出された。

滅菌区における土壌抽出画分の放射能は、処理 90 日後には 57.0%TAR～89.2%TAR に減少し、抽出残渣では 90 日後には 11.7%TAR～14.2%TAR に増加した。¹⁴CO₂ は、0.2%TAR～15.3%TAR 生成した。処理 90 日後の土壌抽出画分における主要成分は未変化のランコトリオンナトリウム塩で、ほかに分解物 D 及び F

が検出された。

好氣的土壤におけるランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は、11.0 日と算出された。（参照 2、5）

表 9 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験区	標識体	処理後日数(日)	抽出性画分					気体相		抽出残渣	
			ランコトリオンナトリウム塩	C	D	F	その他 ^a	有機揮発性物質	¹⁴ CO ₂		
非滅菌区	[phe- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	93.6	89.2	ND	ND	ND	1.6	<0.1	NS	4.9
		7	76.3	56.6	8.8	2.7	3.7	4.4	<0.1	4.8	9.3
		30	50.7	33.3	2.9	5.9	1.9	6.8	<0.1	20.8	23.2
		90	22.8	12.8	3.0	1.0	ND	1.6	<0.1	44.8	28.4
		120	17.4	8.6	3.2	0.7	ND	1.9	<0.1	50.2	26.0
	[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	95.8	93.5	ND	ND	ND	0.7	<0.1	NS	4.7
		7	70.8	57.0	ND	1.3	5.2	7.3	<0.1	16.0	9.6
		30	31.6	19.3	ND	1.6	3.0	3.4	<0.1	48.6	10.4
		90	13.8	10.9	ND	0.3	ND	0.9	0.3	69.1	14.7
		120	12.7	8.2	ND	0.9	ND	1.7	<0.1	73.8	13.1
	[dio- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	93.0	88.9	ND	ND	ND	0.7	<0.1	NS	5.0
		7	80.5	62.8	8.1	ND	2.5	7.1	<0.1	7.5	6.2
		30	38.7	20.2	5.2	ND	6.9	6.4	<0.1	41.1	10.4
		90	15.9	10.5	2.2	ND	ND	1.5	<0.1	67.2	9.0
		120	15.9	8.4	2.0	ND	ND	3.0	<0.1	66.8	8.3
滅菌区	[phe- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	99.2	91.5	ND	0.4	5.6	1.6	NS	NS	2.4
		30	88.5	67.9	1.9	16.7	ND	2.1	<0.1	0.4	6.4
		90	82.9	48.1	ND	29.6	1.2	3.9	<0.1	0.3	14.2
	[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	105	103	ND	ND	ND	0.4	NS	NS	2.3
		30	92.2	74.9	ND	13.5	2.6	1.2	<0.1	0.1	6.9
		90	89.2	54.5	ND	32.2	ND	2.5	<0.1	0.2	14.1
	[dio- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	96.2	94.8	ND	ND	ND	ND	NS	NS	2.1
		30	74.0	66.8	ND	ND	4.2	3.0	0.7	4.5	11.8
		90	57.0	52.2	ND	ND	ND	0.4	0.7	15.3	11.7

NS：試料採取せず、ND：不明確又は検出限界未満

a：複数の成分を含み、各成分は 3.3%TAR 以下

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験

砂質埴壤土（茨城）を湛水深約 2 cm（溶存酸素：飽和溶存酸素の 40%～80%）、25±2℃の暗所条件下で 41～43 日間プレインキュベートした後、[phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコ

リオンナトリウム塩を 0.21 mg/kg 乾土 (210 g ai/ha 相当) の用量で処理し、182 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、滅菌処理区が設けられた。

好氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物は表 10 に示されている。

非滅菌区における放射能は、処理当日に比べて処理 182 日後に水層では減少、土壌層抽出画分では明らかな変化を示さず、土壌層抽出残渣では増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は、処理 182 日後に 1.1% TAR ~ 5.2% TAR 生成した。主要成分は、未変化のランコトリオンナトリウム塩で、水層では処理当日の 12.3% TAR ~ 14.0% TAR から処理 182 日後には 2.0% TAR ~ 3.4% TAR に、土壌層抽出画分では処理当日の 73.0% TAR ~ 78.9% TAR から処理 182 日後には 54.3% TAR ~ 61.4% TAR に減少した。ほかに分解物 C、D 及び F が検出された。

滅菌区における投与放射能は、水層では処理当日の 10.1% TAR ~ 13.8% TAR から処理 182 日後には 3.6% TAR ~ 5.4% TAR に減少し、土壌層抽出画分では処理当日の 84.9% TAR ~ 89.5% TAR から処理 182 日後には 60.7% TAR ~ 82.9% TAR となった。処理 182 日後の水層及び土壌層抽出画分における主要成分は未変化のランコトリオンナトリウム塩で、ほかに分解物 C、D 及び F が検出された。

好氣的湛水土壤中におけるランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は、332 日と算出された。(参照 2、6)

表 10 好氣的湛水土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験区	標識体	処理後日数(日)	水層		土壤層抽出性画分					¹⁴ CO ₂	抽出残渣		
			ランコトリオンナトリウム塩	その他	ランコトリオンナトリウム塩	C	D	F	その他 ^a				
非滅菌区	[phe- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	12.8	12.3	0.5	83.4	73.3	4.0	1.3	1.9	2.9	NS	1.3
		7	13.6	12.6	1.0	80.1 ^b	58.2 ^b	ND	4.9 ^b	15.0 ^b	1.9 ^b	ND	2.6
		28	8.3	6.7	1.6	83.9	67.8	3.4	4.4	1.9	6.2	<0.1	3.5
		90	7.3	5.7	1.6	85.3	68.1	5.0	4.8	ND	7.2	0.4	3.1
		182	5.7	3.4	2.4	86.4	57.2	4.3	6.0	2.7	16.1	1.1	5.4
	[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	13.3	12.9	0.4	80.7	73.0	ND	1.4	1.5	4.7	NS	3.1
		7	13.9	13.7	0.2	78.7	69.1	ND	2.8	4.5	2.2	1.0	3.7
		28	10.5	9.8	0.7	81.0	67.2	ND	3.8	1.2	8.7	1.8	3.8
		90	6.3	5.8	0.5	83.5	66.7	ND	6.3	4.8	5.9	2.7	3.2
		182	4.8	3.3	1.5	82.5	61.4	ND	5.7	4.3	11.0	5.2	6.1
	[dio- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	14.5	14.0	0.5	84.3	78.9	0.9	ND	1.1	3.3	NS	2.0
		7	18.3	17.2	1.2	76.0	68.3	1.3	ND	1.2	5.2	0.2	2.1
		28	11.4	9.6	1.8	82.2	70.9	3.4	ND	1.2	6.7	1.1	1.4
		90	7.1	5.1	2.1	83.3 ^b	43.8 ^b	2.7 ^b	ND	21.6 ^b	15.3 ^b	3.1	2.3
		182	7.9	2.0	6.0	80.4	54.3	3.4	ND	5.4	17.2	4.9	4.5
	滅菌区	[phe- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩	0	10.1	10.0	0.1	85.9	80.7	ND	0.5	1.5	3.2	NS
182			5.4	1.9	3.4	82.9	43.1	2.0	27.9	2.5	7.5	<0.1	9.5
[cyc- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩		0	11.0	10.5	0.5	89.5	81.2	ND	1.0	2.0	5.4	NS	1.6
		182	4.0	1.4	2.5	82.2	36.5	ND	33.4	2.9	9.4	3.4	10.8
[dio- ¹⁴ C] ランコトリオンナトリウム塩		0	13.8	13.3	0.5	84.9	81.3	ND	ND	2.1	1.5	NS	1.7
		182	3.6	2.6	1.0	60.7	43.3	1.9	ND	2.1	13.5	15.9	15.7

NS：試料採取せず、ND：不明確又は検出限界未満

a：複数の成分を含み、各成分は 8.0%TAR 以下

b：分解物 F は、分析操作中にランコトリオンナトリウム塩の酸加水分解により生成されたものと判断されたため、この試料（水層及び土壤層抽出画分）は半減期の算出には用いられなかった。

(3) 土壤吸脱着試験

1 種類の国内土壤 [火山灰土・砂壤土 (埼玉)] 及び 4 種類の海外土壤 [砂土、砂壤土及び砂質埴壤土 (いずれも英国)、シルト質埴壤土 (米国)] を用いた [cyc-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩の土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 11 に示されている。
(参照 2、7)

表 11 Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$	K_{des}	$K_{des_{oc}}$
火山灰土・砂壤土	1.48	51.0	2.10	72.4
砂土	4.33	541	7.99	999
砂壤土	2.82	80.6	5.88	168
砂質埴壤土	0.446	11.4	0.473	12.1
シルト質埴壤土	2.14	89.2	4.71	196

K_{ads} : Freundlich の吸着係数、 $K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数、 $K_{des_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

滅菌した酢酸緩衝液 (pH 4) に [phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を 2 mg/L の濃度となるように添加し、10、25 又は 50±0.5℃の暗所条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。25 及び 50℃の条件下では、緩衝液に窒素ガスを通気した。なお、予備試験において、pH 7 及び 9 の条件下でランコトリオンナトリウム塩は処理 5 日後にそれぞれ 100%TAR～103%TAR 及び 99.9%TAR～102%TAR と安定であったため、本試験を実施しなかった。

未変化のランコトリオンナトリウム塩は、10、25 及び 50℃の処理 30 日後にはそれぞれ 94.6%TAR～96.9%TAR、74.7%TAR～78.4%TAR 及び 2.1%TAR～2.5%TAR 認められた。

分解物として D 及び F が検出された。10℃では、いずれの分解物も 5%TAR 未満であった。25℃では、処理 30 日後に分解物 D が最大 10.7%TAR、分解物 F が最大 11.4%TAR となった。50℃では、分解物 D は処理 30 日後に最大 85.2%TAR となったが、分解物 F は処理 3 日後に最大 12.0%TAR となった後減少した。

10、25 及び 50℃におけるランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は、それぞれ 553、89.1 及び 5.4 日と算出された。(参照 2、8)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

滅菌したリン酸緩衝液 (pH 7) に [phe-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩又は[dio-¹⁴C]ランコトリオンナトリウム塩を 2 mg/L の濃度となるように添加し、25±2℃でキセノン光 (光強度 : 33.3～35.5 W/m²、波長 : 290 nm 未満をフィルターでカット) を最長 14 日間連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

標識体の違いにかかわらず、光照射区ではランコトリオンナトリウム塩は照射 14 日後に 29.5%TAR～38.8%TAR に減少した。分解物として G が最大 13.7%TAR (照射 5 日後)、H が最大 47.9%TAR (照射 14 日後) 認められた。また、¹⁴CO₂ が最大 15.5%TAR (照射 14 日後) 認められたほかに、10%TAR を超える未同定分

解物として P1 (最大 28.7% TAR)、D1 (最大 12.4% TAR) 及び D2 (最大 31.2% TAR) が検出された。暗所対照区では、ランコトリオンナトリウム塩の分解は認められなかった。

ランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は 8.9 日、東京 (北緯 35 度) の春季自然太陽光換算では 39.5 日とそれぞれ算出された。(参照 2、9)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌自然水 (河川水²、英国) に [phe-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩、[cyc-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩又は [dio-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩を 2 mg/L の濃度となるように添加し、25 ± 2°C でキセノン光 (光強度: 34.2 ~ 35.5 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を最長 7 日間連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区ではランコトリオンナトリウム塩は照射 7 日後に 27.5% TAR ~ 54.3% TAR まで減少した。分解物として G が最大 9.3% TAR (照射 7 日後)、H が最大 35.7% TAR (照射 7 日後) 認められた。また、¹⁴CO₂ が最大 7.1% TAR (照射 7 日後) 認められたほかに、10% TAR を超える未同定分解物として P1 (最大 27.9% TAR)、P6 (最大 14.7% TAR) 及び D3 (最大 39.7% TAR) が検出された。暗所対照区では、ランコトリオンナトリウム塩の分解は認められなかった。

ランコトリオンナトリウム塩の推定半減期は 5.5 日、東京 (北緯 35 度) の春季自然太陽光換算では 24.7 日とそれぞれ算出された。(参照 2、9)

5. 土壌残留試験

沖積土・軽埴土 (宮城) 及び火山灰土・軽埴土 (茨城) を用いて、ランコトリオンナトリウム塩並びに分解物 C、D、F 及び G を分析対象化合物とした土壌残留試験 (ほ場) が実施された。

結果は表 12 に示されている。(参照 2、10)

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a (処理回数)	土壌	推定半減期 ^b (日)
ほ場試験 (水田状態)	210 g ai/ha (1 回)	沖積土・軽埴土	24.3
		火山灰土・軽埴土	22.4

^a: 2.1% 粒剤を使用

^b: ランコトリオンナトリウム塩並びに分解物 C、D、F 及び G の合算値における推定半減期

² 試験開始時における滅菌自然水の pH は、[phe-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩処理区では 7.4、[cyc-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩処理区及び [dio-¹⁴C] ランコトリオンナトリウム塩処理区では不明であった。

6. 作物残留試験

水稻を用いてランコトリオンナトリウム塩及び代謝物 C 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。

ランコトリオンナトリウム塩の最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫したもみ米及び最終散布 46 日後に収穫した稲わらの 0.03 mg/kg であった。代謝物 C は全て定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。なお、可食部ではいずれの試料においてもランコトリオンナトリウム塩は定量限界未満であったため、推定摂取量は算出しなかった。(参照 2、11、12)

7. 一般薬理試験

ランコトリオンナトリウム塩のラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 2、13)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 (匹/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	一般状態観察 (多次元 観察法)	SD ラット	雌雄 各 6	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	雄： 2,000 mg/kg 体重：受動性低下、 自発運動低下及び眼裂狭小 雌： 2,000 mg/kg 体重：受動性低下、 自発運動低下、正向反射低下及 び眼裂狭小、歩行及び体姿勢の 異常、縮瞳並びに流涎
	一般状態観察 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 4	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	雄： 影響なし 雌： 2,000 mg/kg 体重：毛づくろい 減少、いらだちの低下、自発運 動低下、正向反射低下及び眼裂 狭小
	自発運動量	ICR マウス	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重：自発運動量 減少(1例で自発運動が全く認め られない)
呼吸・ 循環器系	呼吸数	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重：呼吸数減少
	血圧、心拍数	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重：心拍数減少
腎機能	尿量、尿 pH・ 比重・電解質	SD ラット	雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

全ての試験において、溶媒として精製水が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

ランコトリオンナトリウム塩(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 14 に示されている。(参照 2、14~16)

表 14 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 a、b	SD ラット 雌 6 匹	/		>2,000 投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2	>2	

a：溶媒として蒸留水が用いられた。

b：毒性等級法で評価

/：実施せず

代謝物 C のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 2、17）

表 15 急性毒性試験概要（代謝物 C）

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

a：毒性等級法で評価。溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

/：実施せず

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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、眼粘膜に対して強度の刺激性が、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性が認められた。（参照 2、18～20）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.07	0.68	67.9	348
	雌	0.08	0.79	84.9	424

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

尿検査において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でケトン体の増加及び pH の低下が認められたが、検体投与により尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大並びに 10 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³増加がみられたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.68 mg/kg 体重/日、雌：0.79 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、21）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 脱毛(投与 2 週以降) 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 毛包萎縮^a、毛包周囲炎^a、肉芽種^a及び皮膚炎^a 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^a 膵腺房細胞単細胞壊死^a 毛包萎縮^a
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 眼球混濁^{b、c}(一般状態観察) 角膜混濁^b及び血管新生^b(眼科学的検査) 瞳孔反射低下^b(眼科学的検査) 胸腺絶対及び比重量減少^e 角膜炎^b 膵腺房細胞単細胞壊死^a 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^b 	<ul style="list-style-type: none"> 脱毛^d 眼球混濁^c(一般状態観察) 角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) 瞳孔反射低下^b(眼科学的検査) 胸腺絶対及び比重量減少^e 角膜炎 毛包周囲炎^a、肉芽種^a及び皮膚炎^a
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b：5,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

c：5,000 ppm 投与群では雌雄とも投与 5 週以降、1,000 ppm 投与群の雄で投与 4 週以降、雌で投与 5 週以降

d：5,000 ppm 投与群では投与 2 週以降、1,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

e：5,000 ppm 投与群の雌、1,000 ppm 以上投与群の雄において、比重量に統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、140、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	140 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.95	21.0	148	1,050
	雌	3.36	23.3	168	1,130

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、同投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、1,000 ppm 以上投与群の雌で Glu 減少が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (148 mg/kg 体重/日)、雌で 140 ppm (23.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、22）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ^a	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・副腎 X 帯の退縮
1,000 ppm 以上 140 ppm 以下	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・Glu 減少 毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.086	0.290	29.4	312
	雌	0.092	0.308	32.3	337

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

尿検査において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で角膜上皮細胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 0.290 mg/kg 体重/日、雌 : 0.308 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、23)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a(投与 1~13 週の増加量) ・ Hb、MCHC 及び Lym 減少 ・ Ret 増加^a ・ T.Bil 増加 ・ 尿色の黄色化増強 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加^b ・ 骨髓(胸骨及び大腿骨)造血亢進^a ・ 脾うっ血^a、褐色色素沈着^a及び髓外造血^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁(一般状態観察)(投与 10 週以降) ・ 体重増加抑制^a(投与 1~13 週の増加量) ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ PLT 及び Ret 増加 ・ T.Bil 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加^b ・ 骨髓(胸骨)造血亢進^a ・ 脾うっ血及び髓外造血^a
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ 角膜混濁^{a、c}及び結膜充血^{a、c}(眼科学的検査) ・ 角膜上皮細胞変性^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 角膜混濁(眼科学的検査)^d ・ 骨髓(大腿骨)造血亢進^a ・ 角膜上皮細胞変性^a
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 絶対重量に統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

c : 1,000 ppm 投与群のみで認められた。

d : 1,000 及び 10,000 ppm 投与群の各 1 例で認められた。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、3、300 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.047	0.139	14.4	150
	雌	0.060	0.178	19.3	198

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

尿検査において、300 ppm 以上投与群の雌雄で pH の低下及び 300 ppm 投与群

の雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.139 mg/kg 体重/日、雌 : 0.178 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、24)

表 23 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Glu 減少 • T.Chol 増加 • 小脳プルキンエ細胞壊死^a • 毛包萎縮^a及び表皮嚢胞^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 摂餌量減少(投与 3~7 週) • 接近反応低下 • 瞳孔反射減弱^a • Glu 減少
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 眼球混濁^b(一般状態観察) • 胼胝^{c、d} • 脱毛(被毛^e及び触毛^{a、f}) • 体重増加抑制^h • 角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) • 瞳孔反射減弱及び消失^d(眼科学的検査) • 血清ナトリウム及び塩素減少 • 肝及び腎絶対^d及び比重量増加 • 毛包周囲炎^a • 角膜炎 • 小葉中心性肝細胞脂肪化及び肥大^a • 慢性腎症 • 膵腺房細胞単細胞壊死 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^d • 小脳分子層空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> • 眼球混濁^b(一般状態観察) • 脱毛(被毛^e及び触毛^f) • 外陰部被毛の汚れ^g • 体重増加抑制^h • 角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) • 肝比重量増加 • 角膜炎 • 胆管増生 • 膵腺房細胞単細胞壊死^d • 小脳分子層空胞化^d • 小脳プルキンエ細胞壊死^{a、i}
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 6 週以降、雌では投与 10 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 3 週以降、雌では投与 6 週以降

c : 3,000 ppm 投与群では投与 38 週以降、300 ppm 投与群では投与 40 週以降

d : 3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

e : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 2 週以降、雌では投与 3 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 6 週以降、雌では投与 4 週以降

f : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 1 週以降、雌では投与 4 週以降、300 ppm 投与群の雌雄では投与 7 週以降

g : 3,000 ppm 投与群では投与 10 週以降、300 ppm 投与群では投与 19 週以降

h : 3,000 ppm 投与群では雌雄とも投与 1 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 24 週以降、雌では投与 7~10 週

i : 300 ppm 投与群のみで認められた。

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、5、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	5 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.092	0.142	15.4	161
	雌	0.088	0.145	14.6	163

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

尿検査において、5,000 ppm 投与群の雄で pH の低下及び 500 ppm 以上投与群の雌雄でケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で角膜上皮細胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.142 mg/kg 体重/日、雌: 0.145 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、25)

表 25 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁^a(一般状態観察)(投与 17 週以降) ・ 体重増加抑制^a(投与 1~52 週の増加量) ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 角膜混濁^a(眼科学的検査) ・ 骨髓幼若赤芽球数増加 ・ 骨髓(胸骨及び大腿骨)造血亢進^a ・ 脾うつ血^a ・ 角膜炎^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 結膜及び口腔粘膜退色^a(一般状態観察)(投与 26 週以降) ・ 体重増加抑制(投与 32 週以降) ・ Ht 及び Hb 減少 ・ PLT 増加 ・ 骨髓幼若赤芽球数増加^a ・ ME 比低下 ・ 結膜退色^a(眼科学的検査) ・ 腎絶対及び比重増加 ・ 骨髓(胸骨及び大腿骨)線維化^a及び造血低下^a ・ 脾うつ血^a及び髓外造血^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚(指間)の腫脹^b(一般状態観察) ・ MCV 及び MCH 減少 ・ PLT 増加 ・ 角膜上皮細胞変性^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚(指間)の腫脹^b(一般状態観察) ・ 眼球混濁^{a、c}(一般状態観察) ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 角膜混濁^a(眼科学的検査) ・ 角膜上皮細胞変性^a及び角膜炎^a
5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b: 5,000 ppm 投与群の雄では投与 10 週以降、雌では投与 6 週以降、500 ppm 投与群の雄では投与 13 週以降、雌では投与 11 週以降

^c: 5,000 ppm 投与群では投与 14 週以降、500 ppm 投与群では投与 6 週以降

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.040	0.119	12.7	130
	雌	0.053	0.160	16.7	173

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

300 ppm 投与群の雄で角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が各 1 例に認められた。これらの病変はチロシン血症に起因する角膜の慢性炎症の持続により発生したものと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で角膜上皮細胞の過形成を伴った角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.119 mg/kg 体重/日、雌：0.160 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、26）

表 27 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ WBC、Lym 及び Neu 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 表皮嚢胞^a ・ 心臓動脈炎 ・ 下腿三頭筋線維萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Lym 及び Neu^a 増加 ・ 脱毛(触毛)^d ・ 肝比重量増加 ・ 肝胆管嚢胞 ・ 脊髄(腰部)神経根神経症
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁^b(一般状態観察) ・ 脱毛(被毛^c及び触毛^d) ・ 外陰部被毛の汚れ^e ・ 皮膚(後肢)腫脹^{f, g} ・ 体重増加抑制^h及び摂餌量減少ⁱ ・ 腎比重量増加 ・ 角膜炎 ・ 角膜上皮細胞の過形成 ・ 小脳分子層空胞化 ・ 甲状腺コロイド変性 ・ 膵腺房細胞萎縮及び脂肪浸潤 ・ 慢性腎症 ・ 坐骨神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁^b(一般状態観察) ・ 脱毛^c ・ 外陰部被毛の汚れ^e ・ 体重増加抑制^h及び摂餌量減少ⁱ ・ 腎比重量増加 ・ 角膜炎 ・ 小脳分子層空胞化 ・ 甲状腺コロイド変性 ・ 膵腺房細胞萎縮^g ・ 慢性腎症 ・ 近位尿細管上皮褐色色素(リポフスチン)沈着^j ・ 坐骨神経線維変性
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 3,000 ppm 投与群では雌雄とも投与 4 週以降、300 ppm 投与群では雌雄とも投与 3 週以降

c : 3,000 ppm 投与群では雌雄とも投与 2 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 2 週以降、雌では投与 4 週以降

d : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 3 週以降、雌では投与 4 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 2 週以降

e : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 6 週以降、雌では投与 14 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 19 週以降、雌では投与 9 週以降、

f : 3,000 ppm 投与群では投与 69 週以降、300 ppm 投与群では投与 60 週以降

g : 3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

h : 3,000 ppm 投与群では雌雄とも投与 1 週以降、300 ppm 投与群の雄では投与 7 週以降、雌では投与 2 週以降

i : 3,000 ppm 投与群の雄では投与 1 週、雌では投与 1~8 週、300 ppm 投与群の雄では投与 88 週、雌では投与 84 及び 92 週

j : シュモール反応により確認

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、70、700、7,000/5,000（雌のみ）及び 7,000（雄のみ）ppm⁴：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

⁴ 雌における最高用量群は 7,000 ppm の用量で開始したが、体重増加抑制が著しかったため、投与 24 週から 5,000 ppm に変更された。

表 28 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000/5,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.04	84.5	/	907
	雌	7.61	77.7	739	/

／：実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 29 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、700 ppm 以上投与群の雄で心臓、十二指腸、回腸、甲状腺及び外涙腺アミロイド症等が、70 ppm 以上投与群の雌で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雄で 70 ppm (8.04 mg/kg 体重/日)、雌で 70 ppm 未満 (7.61 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、27)

表 29 18 か月間発がん性試験（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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週) ・ WBC、Lym 及び Neu 減少 ・ 肝比重量増加 ・ リンパ節(腸間膜)、腺胃、盲腸及び上皮小体アミロイド症 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝クッパー細胞褐色色素(リポフスチン)沈着^a ・ 胆嚢結石 	
7,000/5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 肝及び腎比重量増加 ・ リンパ節(腸管膜)、心臓、腺胃、十二指腸、空腸、回腸、肝、脾、膵、腎糸球体、卵巣、子宮角、甲状腺、上皮小体、副腎及び外涙腺アミロイド症 ・ 乳腺腔拡張及び腺上皮過形成 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝クッパー細胞褐色色素(リポフスチン)沈着^a ・ 肝炎症細胞浸潤 ・ 肝細胞単細胞壊死 ・ 胆嚢硝子様物質 ・ 腎髄質外帯外層尿細管空胞化
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^b ・ 心臓、十二指腸、回腸、甲状腺及び外涙腺アミロイド症 ・ 脾リンパ球過形成 ・ 肝炎症細胞浸潤 	
70 ppm 以上	70 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胆嚢結石

／：実施せず

a：シュモール反応により確認

b：7,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、700 ppm 投与群では投与 8～44 週

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.066	0.198	6.76	68.3
		雌	0.086	0.255	8.67	86.8
	F ₁ 世代	雄	0.077	0.233	8.05	82.3
		雌	0.093	0.276	9.37	94.0

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物ともに 100 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3 ppm (P 雄 : 0.198 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.225 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.233 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 0.276 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、28)

表 31 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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎硝子円柱 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(妊娠期間) 摂餌量減少(哺育期間) 	<ul style="list-style-type: none"> 眼球混濁^a 肝及び腎絶対及び比重量増加 水晶体破裂^a 腎近位尿細管上皮細胞好塩基性化 腎硝子円柱 腎髄質線維化 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少
	100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁^{b、c} 体重増加抑制^d 肝及び腎絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎近位尿細管上皮細胞好塩基性化 角膜炎^b 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁(哺育期間) 腎絶対及び比重量増加 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁 体重増加抑制 摂餌量減少 小葉中心性肝細胞肥大 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁 体重増加抑制 角膜炎
	3 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
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 角膜及び眼球混濁^a 体重増加抑制 水晶体破裂^a 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜及び眼球混濁^a 体重増加抑制 水晶体破裂^a 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率増加 眼球混濁^a 体重増加抑制 水晶体破裂^a 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡率増加 眼球混濁^a 体重増加抑制 水晶体破裂^a
	100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁^a 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁^a 角膜炎
	3 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：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

c：1,000 ppm 投与群では投与 44 日以降、100 ppm 投与群では投与 56 日以降

d：1,000 及び 100 ppm 投与群とも投与 1 週

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.1、10 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。

本試験に先立ち実施された予備試験（0、0.1、1、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）が認められたことから、この結果を基に本試験の用量が設定された。

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）/増加抑制（妊娠 6～20 日）、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）及び妊娠子宮重

量減少が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重並びに腎盂拡張、肋軟骨不連続及び過剰肋骨が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、29）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.1、10 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。

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、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27 増加が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、30）

表 32 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例、妊娠 17 日)及び切迫と殺(1 例、妊娠 19 日) ・体重減少(妊娠 6～9 日)/体重増加抑制(妊娠 6～15 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日及び 9～12 日) ・胃の斑点及び盲腸水溶性内容物 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重(雄) ・第 1 第 2 頸椎間過剰骨化片 ・第 1 頸椎体未骨化
10 mg/kg 体重/日 以上	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・過剰肋骨及び仙椎前椎骨数 27 増加
0.1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

1 3. 遺伝毒性試験

ランコトリオンナトリウム塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 33 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ランコトリオンナトリウム塩に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、31～34）

表 33 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(CHL/IU)	584～4,670 µg/mL (+/-S9、6 時間 処理、18 時間培養後標本作製) 889～3,000 µg/mL (-S9、24 時間処 理後標本作製) 593～2,000 µg/mL (-S9、48 時間処 理後標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 /回 (24 時間間隔で 2 回強制経口投 与、最終投与 24 時間後に採取)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

動物、植物及び土壌由来の代謝物 C 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 34 に示されているとおり、陰性であった。（参照 2、35）

表 34 遺伝毒性試験概要（代謝物 C）

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

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 血漿中チロシン濃度の推移に関する試験（ラット、マウス、ウサギ）

SD ラット（一群雌 5 匹）、ICR マウス（一群雌 5 匹）及び日本白色種ウサギ（一
群雌 5 匹）にランコトリオンナトリウム塩を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口
投与して、血漿中チロシン濃度の経時的推移が検討された。

結果は表 35 に示されている。

血漿中チロシン濃度は、ランコトリオンナトリウム塩の投与後速やかに上昇し、

投与 24 又は 48 時間後に対照群に対して最大 (ラット: 23.0 倍、ウサギ: 17.2 倍、マウス: 7.9 倍) となった。また、ラット及びウサギの血漿中チロシン濃度は、マウスに比べて高濃度で推移しており、顕著な種差が認められた。(参照 2、36~38)

表 35 ラット、マウス及びウサギにおける血漿中チロシン濃度 ($\mu\text{mol/L}$) の推移

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	投与前	投与後時間 (hr)							
			1	2	4	6	8	24	48	72
ラット	0	67.8 ± 11.2	61.6 ± 12.1	69.0 ± 7.0	73.6 ± 5.1	79.4 ± 9.5	63.4 ± 8.6	88.4 ± 11.1	77.2 ± 11.3	72.2 ± 4.0
	1,000	81.0 ± 21.2	219 ± 31.5	436 ± 25.5	648 ± 138	749 ± 56.8	915 ± 57.4	2,030 ± 97.0	2,020 ± 171	1,170 ± 214
マウス	0	105 ± 20.3	100 ± 11.7	111 ± 28.2	126 ± 17.6	126 ± 19.4	76.8 ± 18.3	102 ± 10.7	103 ± 14.2	107 ± 16.1
	1,000	119 ± 24.9	524 ± 99.0	844 ± 46.7	748 ± 67.1	735 ± 61.6	670 ± 69.5	768 ± 168	818 ± 76.5	694 ± 104
ウサギ	0	116 ± 18.8	104 ± 18.1	90.6 ± 18.4	76.0 ± 14.6	59.2 ± 9.5	71.2 ± 8.6	100 ± 20.7	109 ± 14.5	108 ± 13.5
	1,000	134 ± 29.3	278 ± 75.2	401 ± 70.6	636 ± 70.8	800 ± 95.3	956 ± 225	1,860 ± 287	1,870 ± 384	1,020 ± 251

注) データは平均値 \pm SD
統計学的検定は実施されていない。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ランコトリオンナトリウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したランコトリオンナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後48時間の吸収率は少なくとも87.6%と算出された。投与放射能は投与後168時間で82.4%¹⁴C-TAR~96.4%¹⁴C-TARが尿及び糞中へ排泄された。高用量投与群では低用量投与群に比べて糞中よりも尿中への排泄率が高く、また、雄では尿中よりも糞中、雌では糞中よりも尿中への排泄率が高かった。主な成分として、尿、糞及び胆汁中では未変化のランコトリオンナトリウム塩並びに代謝物A/水酸化ランコトリオンナトリウム塩及びBが認められ、ほかに尿及び糞中で代謝物C、D及びE、胆汁中で代謝物C及びDが認められた。排泄経路及び代謝には性差が認められた。

¹⁴Cで標識したランコトリオンナトリウム塩の水稲を用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主な成分として未変化のランコトリオンナトリウム塩が認められたほか、稲わらで代謝物Cが10%¹⁴C-TRRを超えて認められた。

水稲を用いてランコトリオンナトリウム塩及び代謝物Cを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ランコトリオンナトリウム塩の最大残留値は、もみ米及び稲わらの0.03 mg/kgであり、可食部では全て定量限界未満であった。代謝物Cは全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ランコトリオンナトリウム塩投与による影響は主に眼（角膜炎等）、神経（小脳分子層空胞化等：ラット）、皮膚（皮膚炎等）、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）及び胆嚢（結石：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

植物体内運命試験の結果、10%¹⁴C-TRRを超える代謝物としてCが認められたが、代謝物Cはラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をランコトリオンナトリウム塩（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36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37にそれぞれ示されている。

マウスを用いた18か月間発がん性試験において雌で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで実施された2年間発がん性試験において無毒性量が得られている。

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、ウサギを用いた発生毒性試験の0.1 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0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ランコトリオンナトリウム塩の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影

響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 36 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0、1、10、1,000、 5,000 ppm	雄：0.68 雌：0.79	雄：67.9 雌：84.9	雌雄：角膜炎等
		雄：0、0.07、0.68、 67.9、348 雌：0、0.08、0.79、 84.9、424			
	1 年間慢性毒性 試験	0、1、3、300、3,000 ppm	雄：0.139 雌：0.178	雄：14.4 雌：19.3	雌雄：角膜炎等
		雄：0、0.047、0.139、 14.4、150 雌：0、0.060、0.178、 19.3、198			
	2 年間発がん性 試験	0、1、3、300、3,000 ppm	雄：0.119 雌：0.160	雄：12.7 雌：16.7	雌雄：角膜炎等
雄：0、0.040、0.119、 12.7、130 雌：0、0.053、0.160、 16.7、173				(雄：角膜の扁平上 皮乳頭腫及び扁平 上皮癌)	
2 世代繁殖試験	0、1、3、100、1,000 ppm	P 雄：0.198 P 雌：0.225 F ₁ 雄：0.233 F ₁ 雌：0.276	P 雄：6.76 P 雌：8.67 F ₁ 雄：8.05 F ₁ 雌：9.37	親動物及び児動物 雌雄：角膜炎等	
	P 雄：0、0.066、 0.198、6.76、68.3 P 雌：0、0.086、 0.255、8.67、86.8 F ₁ 雄：0、0.077、 0.233、8.05、82.3 F ₁ 雌：0、0.093、 0.276、9.37、94.0			(繁殖能に対する 影響は認められな い)	
	発生毒性試験	0、0.1、10、1,000	母動物及び胎児： 10	母動物及び胎児： 1,000	母動物：体重減少/ 増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認め られない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	0、20、140、1,000、 7,000 ppm	雄：148 雌：23.3	雄：1,050 雌：168	雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大 雌：Glu 減少
		雄：0、2.95、21.0、 148、1,050 雌：0、3.36、23.3、 168、1,130			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	18 か月間 発がん性試験	雄：0、70、700、7,000 ppm 雌：0、70、700、 7,000/5,000 ppm 雄：0、8.04、84.5、 907 雌：0、7.61、77.7、 739	雄：8.04 雌：－	雄：84.5 雌：7.61	雄：心臓、十二指腸、回腸、甲状腺及び外涙腺アミロイド症等 雌：胆嚢結石 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、0.1、10、1,000	母動物：10 胎児：0.1	母動物：1,000 胎児：10	母動物：体重減少/増加抑制等 胎児：過剰肋骨及び仙椎前椎骨数27増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、3、10、1,000、 10,000 ppm 雄：0、0.086、0.290、 29.4、312 雌：0、0.092、0.308、 32.3、337	雄：0.290 雌：0.308	雄：29.4 雌：32.3	雌雄：角膜上皮細胞変性等
	1年間慢性毒性 試験	0、3、5、500、5,000 ppm 雄：0、0.092、0.142、 15.4、161 雌：0、0.088、0.145、 14.6、163	雄：0.142 雌：0.145	雄：15.4 雌：14.6	雌雄：角膜上皮細胞変性等
ADI			NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001		
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

表 37 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 ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態観察)	0、200、600、2,000	雌雄：600 雌雄：受動性、自発運動低下等
	一般薬理試験 (呼吸数)	雌：0、200、600、2,000	600 呼吸数減少
	一般薬理試験 (血圧、心拍数)	雌：0、200、600、2,000	600 心拍数減少
	発生毒性試験	0、0.1、10、1,000	母動物：10 母動物：体重減少、摂餌量減少等 ^b
マウス	一般薬理試験 (一般状態観察)	0、200、600、2,000	雌：600 雌：自発運動、正向反射低下等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、200、600、2,000	600 自発運動量減少
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

^a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

^b：強制経口投与された検体の局所刺激による影響の可能性が考えられたが、解剖時の肉眼的病理検査で胃に変化が認められなかったことから、全身影響による所見であると判断し、ARfD のエンドポイントとした。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	YN-6449	2-[2-chloro-3-(3-hydroxypropoxy)-4-mesylbenzoyl]cyclohexane-1,3-dione
B	UT-1978	3-[2-chloro-3-(2,6-dioxocyclohexanecarbonyl)-6-mesylphenoxy]propanoic acid
C	MSBA	3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]-2-chloro-4-mesylbenzoic acid
D	YN-6440	2-[2-chloro-3-hydroxy-4-mesylbenzoyl]cyclohexane-1,3-dione
E	YN-6466	3-(2-carboxyethoxy)-2-chloro-4-mesylbenzoic acid
F	EVD-006	3-[2-chloro-3-(2,6-dioxocyclohexanecarbonyl)-6-mesylphenoxy]propanal
G	EVD-011	5-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethoxy]-6-methanesulfonyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -xanthene-1,9-dione
H	グルタル酸	1,5-pentanedioic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC·Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Eos	好酸球数
Glu	グルコース (血糖)
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
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
ME 比	骨髄顆粒球系/赤芽球系比
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
Ret	網状赤血球数
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名(品種) [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)		
					ランコトリオン ナトリウム塩	代謝物 C ^a	含量値
水稻(まなむすめ) [移植栽培] (玄米) 2013年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(コシヒカリ) [移植栽培] (玄米) 2013年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(まなむすめ) [移植栽培] (玄米) 2014年	1	210	1	45 60 105	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(ひとめぼれ) [移植栽培] (玄米) 2014年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(コシヒカリ) [移植栽培] (玄米) 2014年	1	210	1	45 60 97	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(朝日) [移植栽培] (玄米) 2013年	1	210	1	46 61 96	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(ヒノヒカリ) [移植栽培] (玄米) 2014年	1	210	1	45 60 91	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(まなむすめ) [移植栽培] (もみ米) 2013年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(コシヒカリ) [移植栽培] (もみ米) 2013年	1	210	1	45 60 93	0.03 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	0.05 <0.03 <0.03
水稻(まなむすめ) [移植栽培] (もみ米) 2014年	1	210	1	45 60 105	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(ひとめぼれ) [移植栽培] (もみ米) 2014年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稻(コシヒカリ) [移植栽培] (もみ米)	1	210	1	45 60 97	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03

作物名(品種) [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)		
					ランコトリオン ナトリウム塩	代謝物 C ^a	含量値
2013年							
水稲(朝日) [移植栽培] (もみ米) 2013年	1	210	1	46 61 96	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(ヒノヒカリ) [移植栽培] (もみ米) 2014年	1	210	1	45 60 91	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(まなむすめ) [移植栽培] (稲わら) 2013年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(コシヒカリ) [移植栽培] (稲わら) 2013年	1	210	1	45 60 103	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(まなむすめ) [移植栽培] (稲わら) 2014年	1	210	1	45 60 105	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(ひとめぼれ) [移植栽培] (稲わら) 2014年	1	210	1	45 60 105	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(コシヒカリ) [移植栽培] (稲わら) 2014年	1	210	1	45 60 97	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03
水稲(朝日) [移植栽培] (稲わら) 2013年	1	210	1	46 61 96	0.03 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	0.05 <0.03 <0.03
水稲(ヒノヒカリ) [移植栽培] (稲わら) 2014年	1	210	1	45 60 91	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01(<0.02) <0.01(<0.02) <0.01(<0.02)	<0.03 <0.03 <0.03

ランコトリオンナトリウム塩は全て 2.1%粒剤を使用した。

a : ()内はランコトリオンナトリウム塩換算値 : 換算係数 1.33

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 29 年 9 月 27 日付け厚生労働省発生食 0927 第 6 号）
2. 試験成績の概要及び考察 ランコトリオンナトリウム塩（除草剤）：石原産業株式会社、2017 年、一部公表
3. SL-261: Metabolism in Rtas（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2016 年、未公表
4. [¹⁴C]SL-261: Metabolic Fate in Rice（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
5. SL-261: Aerobic Soil Degradation（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、2015 年、未公表
6. SL-261: Metabolic Fate in Flooded Aerobic Soil（Paddy soil）（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2015 年、未公表
7. SL-261: Adsorption/Desorption in Soil（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2016 年、未公表
8. SL-261: Hydrolysis in Water（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2015 年、未公表
9. SL-261: Photodegradation in Water and Determination of the Quantum Yield（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2016 年、未公表
10. 農薬の土壌残留試験-SL-261 1 kg 粒剤 水田状態の圃場試験-：石原産業株式会社、2016 年、未公表
11. SL-261 の水稲への作物残留試験（13C-G036）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2016 年、未公表
12. SL-261 の水稲への作物残留試験（14C-G014）（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2016 年、未公表
13. SL-261 TGAI の生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2015 年、未公表
14. SL-261 原体のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
15. SL-261 原体のラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
16. SL-261 TGAI: Acute Inhalation Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
17. MSBA のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
18. SL-261 原体のウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2015 年、未公表
19. SL-261 原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサ

- ーチセンター、2015年、未公表
20. SL-261 原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization Test法)(GLP対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター、2015年、未公表
 21. SL-261 TGAI: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013年、未公表
 22. SL-261 TGAI: マウスにおける90日間反復経口投与毒性試験(GLP対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
 23. SL-261 TGAI: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2016年、未公表
 24. SL-261 TGAI: ラットにおける1年間反復経口投与毒性試験(GLP対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2016年、未公表
 25. SL-261 TGAI: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2016年、未公表
 26. SL-261 TGAI: ラットにおける発がん性試験(GLP対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2016年、未公表
 27. SL-261 TGAI: Carcinogenicity Study in Mice (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2016年、未公表
 28. Two-Generation Reproductive Toxicity Study of SL-261 TGAI in Rats (GLP対応) : Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.、2016年、未公表
 29. SL-261 TGAI: Teratogenicity Study in Rats (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 30. SL-261 TGAI: Teratogenicity Study in Rabbits (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 31. YN-5261 の微生物を用いる変異原性試験(GLP対応) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2012年、未公表
 32. SL-261 TGAI: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2016年、未公表
 33. SL-261 TGAI: ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(GLP対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
 34. SL-261 TGAI: マウスを用いる小核試験(GLP対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2015年、未公表
 35. MSBA の微生物を用いる変異原性試験(GLP対応) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2012年、未公表
 36. SL-261 TGAI のラットにおける単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験、株式会社化合物安全性研究所、2015年、未公表
 37. SL-261 TGAI のマウスにおける単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験、株式会社化合物安全性研究所、2015年、未公表

38. SL-261 TGAI のウサギにおける単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験、株式会社化合物安全性研究所、2015年、未公表