

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成: ジノテフラン原体 10.62%
補助成分 25.40%
増量剤 63.98%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.40~2.82kg、
非洗眼群; 1 群 3 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.1ml を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100ml の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目※			最高評点※※	投 与 後 時 間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌 F	3	0.7	0	0	0
	合 計*			110	3.3	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌 F	3	0	0	0	0
	合 計*			110	0	0	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

*合計は Draize 法による評価点(個体値((A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]))の平均点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では、投与1時間後に結膜発赤及び分泌物が認められたが、これらの反応は投与24時間後に全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に全例で観察された。平均値の最大値は3.3であった。

一方、洗眼群では、観察期間を通じて眼刺激反応は全く認められなかった。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に1例で観察された。平均値の最大値は0であり、明らかな刺激性の軽減が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン10%液剤はウサギの眼に対し「極く軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-6)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成: ジノテフラン原末 3.45%
補助成分 0.20%
増量剤 96.35%

試験動物: 日本白色種ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.48~2.70kg、
非洗眼群;1 群雌 3 匹、洗眼群;1 群雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目※			最高評点※※	投 与 後 時 間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	1.3	0	0
		浮腫 E	4	1.0	0	0	0
		分泌 F	3	2.0	0	0	0
	合 計*		110	8.0	2.7	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0.7	0	0	0
		浮腫 E	4	0.3	0	0	0
		分泌 F	3	1.0	0	0	0
	合 計*		110	4.0	0	0	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

*合計は Draize 法による評価点(個体値 $[(A \times B \times 5) + (C \times 5) + \{(D + E + F) \times 2\}]$)の平均点
(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与 48 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が観察された。平均値の最大値は 8.0 であった。

一方、洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与 24 時間後に全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が 1 例のみに観察された。平均値の最大値は 4.0 であり、洗眼効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し「極く軽度の刺激性あり」と結論され、洗眼により明らかな刺激性の軽減が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-10)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 51.00%
補助成分 9.00%
増量剤 40.00%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 15 週齢、体重 2.44~2.56kg、
非洗眼群;1 群 3 匹、洗眼群;1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目※		最高評点※※	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0.7	0.3	0
		面積 B	4	0	1.0	0.3	0
	虹 彩 C	2	0	0.3	0	0	
	結膜	発赤 D	3	1.0	1.0	1.0	0
		浮腫 E	4	1.7	0.7	0	0
		分泌 F	3	1.7	1.0	0	0
	合 計*		110	8.7	12.0	3.7	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤 D	3	1.0	0.7	0.3	0
		浮腫 E	4	0.7	0	0	0
		分泌 F	3	0.7	0	0	0
	合 計*		110	4.7	1.3	0.7	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

*合計は Draize 法による評価点(個体値 $((A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2])$)の平均点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応は投与 72 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が観察された。平均値の最大値は 12.0 であった。

洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応は投与 72 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化はいずれの動物にも観察されなかった。平均値の最大値は 4.7 であり、洗眼による効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は見られなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し「軽度の刺激性あり」と結論された。また、洗眼により明らかに刺激性の軽減が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)のウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関:SRD 生物センター
(GLP 対応)
報告書作成年:2008 年

検体純度:12%剤
検体組成:ジノテフラン 12.0%
 鉍物質微粉等 88.0%

試験動物:日本白色系ウサギ(雄6羽)、週齢8週、体重:1.58~1.74 kg/動物
観察期間:21 日間

試験方法:粉碎した被験物質0.1 gを3匹のウサギの右眼に投与した。投与直後約1秒間瞼を閉じさせてから自由にさせた。左眼は無処理対照とした。
洗眼群は投与後30秒後に右眼を注射用水で30秒間洗い流した。

観察項目:投与後1, 24, 48, 72時間後、その後は投与21日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜について観察した。各動物の一般状態は毎日観察した。また、投与日、投与21日後に体重を測定した。

結果:

項目			最高 評点	投与後時間における評価点										
				1hr	24hr	48hr	72hr	4 day	7 day	10 day	14 day	18 day	21 day	
非 洗 眼 群	動物 番号 01M01	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 01M02	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0
			面積	4	0	4	3	1	1	1	1	1	0	0
		虹彩		2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 01M03	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
合計点			330	34	86	64	26	13	11	5	5	0	0	
平均点			110	11.3	28.7	21.3	8.7	4.3	3.7	1.7	1.7	0.0	0.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

項目				最高 評点	投与後時間における評価点							
					1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	4 day	7 day	10 day	
洗 眼 群	動物 番号 02M01	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	0	
			面積	4	0	3	2	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0	
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0	
	動物 番号 02M02	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	0	0	
			面積	4	0	3	2	1	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0	
動物 番号 02M03	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0	0		
		面積	4	0	2	1	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0		
		浮腫	4	2	1	1	1	0	0	0		
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	0		
合計点				330	24	64	49	22	6	2	0	
平均点				110	8.0	21.3	16.3	7.3	2.0	0.7	0.0	

非洗眼群の全例に、投与後 1 時間後に結膜の発赤・浮腫・分泌物が見られ、24 時間後以降には角膜の混濁も認められた。1 例では 24 時間後～72 時間後の間、虹彩の変化もみられた。結膜の症状は全例とも 10 日後に消失し、角膜も 3 例中 2 例は 72 時間後に消失したが、残り 1 例の角膜混濁は投与 14 日後まで持続した。この 1 例では、投与 10 日後から投与 18 日後まで血管新生が見られた。

投与 24 時間後のスコア 28.7 が MMTS となり、投与後 7 日後の合計スコアが 3.7、個別スコアが 2～7 であることから、Kay & Calandra の判定により中等度刺激性と分類された。

洗眼群においても同様の傾向で推移したが、非洗眼群より回復は早い傾向にあり、10 日後に全ての症状が消失した。

以上の結果から、本被験物質はウサギの眼に対し中等度の刺激性があると判定された。また、洗眼効果はあるものと思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 40%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-1-7)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 40%水和剤

検体組成:	ジノテフラン原末	45.3%
	補助性分	27.0%
	増量剤	27.7%

供試動物: 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重: 2.48~2.72kg、
非洗眼群; 1 群雌 3 匹、洗眼群; 1 群雌 3 匹

観察期間: 21 日間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.1 g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹の左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼又は洗眼対照眼とした。

観察項目: 適用後 1、24、48、72 及び 96 時間、その後は適用後 21 日まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。一般状態は適用直後及び適用後 6 時間までは 1 時間ごとに、その後は適用後 21 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は適用日、投与後 7、14 日後及び観察終了日に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

項 目			最高評点※	適 用 後 時 間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	1	1
			面 積 B	4	3	4	4	4
		虹 彩 C		2	1	1	1	1
		結膜	発 赤 D	3	1	2	2	2
			浮 腫 E	4	1	2	2	1
			分泌物 F	3	2	2	2	1
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	1	1
			面 積 B	4	4	4	4	4
		虹 彩 C		2	1	1	1	0
		結膜	発 赤 D	3	1	1	1	1
			浮 腫 E	4	1	1	1	0
			分泌物 F	3	2	1	1	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	1	1
			面 積 B	4	4	4	4	4
		虹 彩 C		2	0	1	1	0
		結膜	発 赤 D	3	1	2	1	1
			浮 腫 E	4	1	1	1	0
			分泌物 F	3	2	2	2	0
	平均	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	1.0	1.0	1.0
			面 積 B	4	3.7	4.0	4.0	4.0
		虹 彩 C		2	0.7	1.0	1.0	0.3
		結膜	発 赤 D	3	1.0	1.7	1.3	1.3
			浮 腫 E	4	1.0	1.3	1.3	0.3
			分泌物 F	3	2.0	1.7	1.7	0.3
合 計*			110	29.7	34.3	33.7	25.7	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	1.0	1.0	1.0	
		面 積 B	4	1.7	2.3	2.0	1.7	
	虹 彩 C		2	0.0	1.0	0.3	0.0	
	結膜	発 赤 D	3	1.0	2.0	1.7	1.3	
		浮 腫 E	4	1.3	1.3	0.7	0.0	
		分泌物 F	3	2.0	1.7	1.7	0.7	
合 計*			110	17.0	26.7	19.7	12.3	

※判定基準の最高評点

*合計は Draize 法による評価点(個体値 $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$)の平均点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

項 目		最高評点※	適 用 後 時 間					
			96時間	7日	14日	21日		
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	0	0
			面 積 B	4	4	1	0	0
		虹 彩 C		2	1	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	2	1	0	0
			浮 腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	1	1	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	1	1
			面 積 B	4	3	2	1	1
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	0	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程 度 A	4	1	1	0	0
			面 積 B	4	4	2	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	1.0	0.3	0.3
			面 積 B	4	3.7	1.7	0.3	0.3
		虹 彩 C		2	0.3	0.0	0.0	0.0
結膜		発 赤 D	3	1.0	0.3	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	0.3	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.3	0.3	0.0	0.0	
合 計*			110	23.3	9.7	1.7	1.7	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	1.0	0.7	0.3	0.3	
		面 積 B	4	1.7	0.7	0.3	0.3	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.3	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.3	0.0	0.0	0.0	
合 計*			110	11.0	4.0	1.7	1.7	

※判定基準の最高評点

*合計は Draize 法による評価点(個体値 $((A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2])$)の平均点(最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応のうち、1例の角膜混濁のみ適用後21日まで消失することなく継続して認められた。眼のその他の変化として閉眼が観察され、1例では血管新生も認められた。平均値の最大値は34.3であった。

一方、洗眼群では、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応のうち、1例の角膜混濁のみ適用後21日まで消失することなく継続して認められた。眼のその他の変化として閉眼が観察され、1例では血管新生も認められた。平均値の最大値は26.7であり、わずかに洗顔による効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し「中等度の刺激性があり」と結論された。また、洗眼によりわずかに刺激性の軽減が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%粒剤 (MIE-1006 粒剤) のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-11)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2011 年

被検物質: ジノテフラン 12%粒剤

被検組成: ジノテフラン 12.63%

鋳物質微粉等 残

供試動物: ニューゼーランド白色種ウサギ、16 週齢、体重: 2.67~3.13kg、1 群雄 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 微粉碎した被検物質 0.1g を、3 匹の右眼に適用した。左眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48、72 時間後に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は 1 日 1 回観察した。体重は適用日及び観察終了日 (適用 3 日後) に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は次の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

項 目			最高評点※	適 用 後 時 間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	1	0	0
			浮 腫 E	4	1	1	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	1	0	0
			浮 腫 E	4	1	1	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
			面 積 B	4	0	0	0	0
		虹 彩 C		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤 D	3	1	1	0	0
			浮 腫 E	4	1	1	0	0
			分泌物 F	3	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0
			面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0
		結膜	発 赤 D	3	1.0	1.0	0.0	0.0
			浮 腫 E	4	1.0	1.0	0.0	0.0
			分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*			110	4.0	4.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩 C		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤 D	3	1.0	1.0	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	1.0	1.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*			110	4.0	4.0	0.0	0.0

※:判定基準の最高評点

*:合計は Draize 法による評価点(個体値{(A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]})の平均点(最高 110 点)

非洗眼群では、適用後 24 時間の観察で評点 1 の結膜発赤及び結膜浮腫が観察された。48 時間後までに全ての変化は消失した。平均値の最大値は 4.0 であった。洗眼群においても、適用後 24 時間の観察で評点 1 の結膜発赤及び結膜浮腫が観察され、48 時間後までに全ての変化は消失し、平均値の最大値は 4.0 であった。よって、洗眼効果は認められなかった。各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、ジノテフラン 12%粒剤は、Kay and Calandra の分類に従って、「極く軽度の刺激性があり」と分類され、ウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われる。

また、洗眼効果は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 8%液剤(KW-09 液剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-12)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2013 年

被験物質: KW-09 液剤

Lot No. BE-077F

供試動物: ウサギ、NZW (Yac: NZW(KBL))、SPF、11 週齢

雄 3 匹

試験開始時体重範囲 2.12~2.30kg

試験期間: 72 時間

投与方法: 投与前日に剪毛したウサギの背部正中線を対称軸として左右各 1ヶ所 (2.5×2.5cm) を投与部位とした。

被験物質原液 0.5mL を 1mL 容量のディスポーザブルシリンジを 2.5×2.5cm に裁断したリント布に均一に塗布し、投与部位に 1 回適用した。無処置対象部位にはリント布のみ適用した。さらに投与部位全体をガーゼで覆い、半閉塞条件で固定し、4 時間貼付した。4 時間経過後に全ての被覆物を取り除き、微温等で被験物質の残留物を除去した。

観察項目: 一般状態の観察を毎日 1 回観察した。

体重は投与日、観察終了日 (投与 3 日後) に測定した。

皮膚刺激性の観察をパッチ除去後、1, 24, 48 及び 72 時間後に皮膚反応を Draize 法に従って評点し、皮膚刺激性を分類した。なお、パッチ除去後 72 時間に皮膚刺激性が認められなかったため、実験を終了した。

結 果:

項目	最高値*				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

* 判定基準の最高値

皮膚反応は観察期間を通して、紅斑、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

一般状態の異常は認められず、観察期間を通して体重は全例で増加した。

結 論: 以上の結果より、KW-09 液剤の皮膚一次刺激指数 (P.I.I.) は「0」であり、Draize の基準に従って「刺激性なし」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2)皮膚刺激性

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 2-2-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 1.07%
 バインダー 3.00%
 界面活性剤 0.20%
 鉍物性担体 95.73%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.62~2.86kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリント布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した 6 動物の背中の皮膚に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数: 0					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 1%粒剤 は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 2-2-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 2.33%

ワックス 18.00%

鉱物性担体 79.67%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.69~2.95kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリント布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した6動物の背中の皮膚に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 2%粒剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-4)

試験機関: ポリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:	ジノテフラン原体	21.43%
	界面活性剤	7.00%
	水溶性高分子	2.90%
	色素	0.10%
	水溶性担体	68.57%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.64~2.89kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリント布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した6動物の背中の皮膚に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 20%水溶剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-5)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成: ジノテフラン原体 0.61%
溶剤 3.50%
凝集剤/酸化防止剤 0.60%
鉱物性担体 95.29%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.90~3.27kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ等量の注射用水で湿らせてから、刈毛した 6 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.5%粉剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-8)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成: ジノテフラン原末 0.42%
補助成分 6.42%
増量剤 93.16%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.96~3.00kg、1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5g を 2.5cm 四方の lint 布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.35%粉剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-9)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成: ジノテフラン原体 10.62%

補助成分 25.40%

増量剤 63.98%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.70~3.43kg、1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5ml を 2.5cm 四方のリント布に均一に塗布してから、刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数: 0					

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 10%液剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験(資料 2-2-6)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成: ジノテフラン原末 3.45%
補助成分 0.20%
増量剤 96.35%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 3.14~3.20kg、
1 群雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方の lint 布にのせ、0.5mL の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数: 0

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-10)

試験機関:ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 51.00%

補助成分 9.00%

増量剤 40.00%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17~18 週齢、体重 3.00~3.14kg、
1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方の lint 布にのせ、0.5mL の注射用水で均一に湿らせた後、刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は認められなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は見られなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)のウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関:SRD 生物センター
(GLP 対応)
報告書作成年:2008 年

検体純度:12%剤

検体組成:ジノテフラン 12.0%

鉱物質微粉等 88.0%

試験動物:日本白色系ウサギ(雄 3 羽)、体重:1.53~1.65 kg/動物、週齢 8 週

観察期間:72 時間

試験方法:パッチ(2.5 cm 四方)に粉碎した被験物質 0.5 g を乗せ、剪毛したウサギ皮膚に閉塞貼付した。4 時間後にガーゼパッチおよび被験物質を除去した。

試験項目:一般状態について毎日観察した。投与日及び投与 72 時間後に体重を測定した。
皮膚反応について、被験物質除去後 1、24、48、72 時間後に Draize の方法に従い紅斑、痂皮、及び浮腫の程度を評価した。

結 果:

動物番号	項目	最高値	被験物質除去後の経過時間毎の評点			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	3	1	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.3	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

被験物質除去後 1 時間後において、すべての動物に皮膚反応が見られた。これらは 72 時間後に消失した。

また、一般状態および体重推移の点では異常は認められなかった。

以上から、被験物質除去後 72 時間後までの皮膚刺激性の総和(7)÷(動物数(3)×検査点数(4))が 0.6 であり、A.F.N.O.R.の基準から、本被験物質はウサギ皮膚に対し軽度の刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 40%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-2-7)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 40%水和剤

検体組成: ジノテフラン原末 45.3%
補助性分 27.0%
増量剤 27.7%

供試動物: 日本白色種ウサギ、18 週齢、体重: 3.05~3.25kg、
1 群雌 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 微粉末とした検体 0.5 g を 2.5cm 四方のリント布にのせ、0.5mL の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の背部皮膚に貼付けた。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去後 1、24、48 及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は適用直後、適用後 1、4 及び 5 時間に、その後は適用後 3 日まで 1 日 1 回観察した。また、体重は適用日及び観察終了日 (適用後 3 日) に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果及び発現した他の皮膚反応は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点 ※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数: 0						

※判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

観察期間を通じ皮膚変化は認められなかった。

一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%粒剤(MIE-1006 粒剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-2-11)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2011 年

被検物質: ジノテフラン 12%粒剤
 被検組成: ジノテフラン 12.63%
 鋳物質微粉等 残

供試動物: ニュージーランド白色種ウサギ、16 週齢、体重:2.69~3.12kg、1 群雄 3 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 剪毛した 3 匹の背部皮膚に 2.5cm 四方の穴を開けた粘着剤付きフォームパッドを接着し、微粉碎した検体 0.5g を投与部位に適用した。その後、検体を 0.5mL の注射用水で湿らせてリント布で覆った。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑及び痂皮、浮腫の形成)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

一般状態は 1 日 1 回観察した。体重は適用日及び観察終了日(適用 3 日後)に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果及び発現した他の皮膚反応は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数: 0						

※: 判定基準の最高評点

-: 著変なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

皮膚変化、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 12%粒剤は、Draize の分類法により、「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 8%液剤(KW-09 液剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-12)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2013 年

被験物質: KW-09 液剤

Lot No. BE-077F

供試動物: ウサギ、NZW (Yac: NZW(KBL))、SPF、11 週齢

雄 6 匹、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹

試験開始時体重範囲 2.09~2.60kg

試験期間: 8 日間

投与方法: ウサギの右眼の下目瞼を眼球より、穏やかに引き離し、その結膜のう内に被験物質原液 0.1mL を投与し、流失を防ぐため、約 1 秒間閉眼させた。なお左眼は無処置対照とした。洗眼群では非洗眼群と同様に投与し、投与 30 秒後に注射用水を用いて 30 秒間洗眼処理を行った。なお、左眼は 30 秒間の洗眼のみを行い、洗眼対照とした。

観察項目: 一般状態は観察終了日まで毎日観察し、体重は投与日及び観察終了日(3日後)に測定した。

投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後に角膜、虹彩及び結膜について肉眼及びスリットランプで観察し、眼反応を評価表(Draize の基準)に従って評点し、眼刺激性を評価した。ならびに投与 24 時間後に角膜異常の有無について観察した。

非洗眼群及び洗眼群とも投与 72 時間に眼刺激性が認められなかったことから、実験を終了した。

結 果:

観察部位	最高 評点	非洗眼群				洗眼群			
		投与期間				投与期間			
		1hr	24hr	48hr	72hr	1hr	24hr	48hr	72hr
角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0	0	0	0
虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
合計(MTS)		110	0	0	0	0	0	0	0

*合計値は下記の式により計算した。

スコアー: 角膜⇒混濁(最高評点 4)×面積(最高評点 4)×5=80

虹彩⇒最高評点 2×5=10

結膜⇒[発赤(最高評点 3)+浮腫(最高評点 4)+分泌物(最高評点 3)]

×2=20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

なお、数値は3匹の平均値で申請者が計算した。

一般状態の異常は認められず、観察期間を通して体重は全例で増加した。

非洗眼群および洗眼群では、投与後 1、24、48 および 72 時間において、3 例全例の角膜、虹彩および結膜等に刺激性は認められなかった。

MMTS はそれぞれ「0」であった。

結 論：以上の結果より、被験物質はウサギの眼に対して暫定的評価は「刺激性なし」と分類され、最終評価においても投与後 24 時間目の MTS が 0 であることから、同様に「刺激性なし」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3)皮膚感作性

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-2)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:	ジノテフラン原体	1.07%
	バインダー	3.00%
	界面活性剤	0.20%
	鉱物性担体	95.73%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6~7 週齢、体重 277~337g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹、陽性対照感作群 10 匹、
陽性対照非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠:

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 1、5、10 及び 25%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 25%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。一方、陽性対照感作群には 2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1w/v%エタノール溶液を、また、各非感作群には溶媒である注射用水又はエタノールを同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群及び非感作群には 0.25w/v%DNCB エタノール溶液を同様に投与した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)				
				皮膚反応	24 時間					48 時間					24 時間			48 時間			
					皮膚反応評点																
										0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検 体	感作群	19	25%検体	25%検体	紅斑	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0						
	非感作群	20	注射用水	25%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
陽性 対 照	感作群	10	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100		
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0						
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0						

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。一方、陽性対照感作群では明確な皮膚反応が認められた。

検体感作群の 1 例が、感作誘導開始 6 日後に死亡した。しかし、検体投与との関係は不明であり、一般状態の異常もみられなかったため、偶発的なものと判断された。その他の動物では一般状態に異常は認められなかった。

なお、体重については、各試験群とも検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 1%粒剤に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-3)

試験機関: ボンリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:	ジノテフラン原体	2.33%
	ワックス	18.00%
	鉱物性担体	79.67%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 269~330g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠;

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 1、5、10 及び 25%(w/w)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 25%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には溶媒である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 当試験機関で同時期に実施したジノテフラン 1%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-2)の結果を併用した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)				
				皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間			
					皮膚反応評点																
										0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	感作群	20	25%検体	25%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
	非感作群	20	注射用水	25%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
陽性対照	感作群	10	1 w/v% DNCB	0.25 w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100		
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0						
	非感作群	10	エタノール	0.25 w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0						

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。なお、各試験群とも一般状態及び体重に被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 2%粒剤に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:	ジノテフラン原体	21.43%
	界面活性剤	7.00%
	水溶性高分子	2.90%
	色素	0.10%
	水溶性担体	68.57%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5 週齢、体重 251~305g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠:

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 5、10、25 及び 50%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には溶媒である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 当試験機関で同時期に実施したジノテフラン 1%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-2)の結果を併用した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)		
				皮膚反応	24 時間					48 時間					24 時間			48 時間	
					皮膚反応評点														
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
検 体	感作群	20	50%検体	50%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
	非感作群	20	注射用水	50%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
陽性 対 照	感作群	10	1 w/v% DNCB	0.25 w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0				
	非感作群	10	エタノール	0.25 w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0% であつた。なお、各試験群とも一般状態及び体重に被験物質投与による異常は認められなかつた。

以上の結果から、ジノテフラン 20%水溶剤に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-5)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:	ジノテフラン原体	0.61%
	溶剤	3.50%
	凝集剤/酸化防止剤	0.60%
	鉱物性担体	95.29%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5~6 週齢、体重 310~374g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹、陽性対照感作群 10 匹(1 例偶発的な死亡動物がみられた)、陽性対照非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠;

検体を注射用水を用いて希釈した 5、10、25 及び 50%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。一方、陽性対照感作群には 2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1w/v% エタノール溶液を、また、各非感作群には溶媒である注射用水又はエタノールを同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群及び非感作群には 0.25w/v%DNCB エタノール溶液を同様に投与した。

観察項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により採点した。また、中毒症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)		
				皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間	
					皮膚反応評点														
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
検体	感作群	20	50%検体	50%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
	非感作群	20	注射用水	50%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
陽性対照	感作群	9	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	3	6	0	0	0	4	5	0	0	1.8	1.7	9	100
					浮腫	8	1	0	0	0	8	1	0	0	0				
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。一方、陽性対照感作群では明確な皮膚反応が認められた。

陽性対照感作群の 1 例が感作誘導開始 5 日後に死亡した。しかし、剖検、一般症状の異常が見られなかったため偶発的なものと判断された。その他の動物では、一般状態の異常は認められなかった。

なお、体重については各試験群とも検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.5%粉剤に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-8)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:	ジノテフラン原末	0.42%
	補助成分	6.42%
	増量剤	93.16%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 313~370g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点												
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	感作群	20	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
陽性対照*	感作群	10	1w/v%DNCB	0.25w/v%DNCB	0	0	0	10	0	0	0	10	3.0	3.0	10	100
	非感作群	5	エタノール	0.25w/v%DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

* 陽性対照試験は本試験とは別に試験実施機関で定期的に行っている最新のデータを用いた。

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.35%粉剤に皮膚感作性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-9)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成: ジノテフラン原体 10.62%

補助成分 25.10%

増量剤 64.28%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5~6 週齢、体重 305~386g、

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

検体原液(100%)及び注射用水を用いて 50、25 並びに 10%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に 6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、100 及び 50%では評点 1 の紅斑が見られたが、25%以下の濃度では刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導は軽度な刺激性を示す最大濃度の 100%、惹起濃度は最大無刺激濃度の 25%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 100%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は、試験期間中 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				24時間				48時間				24時間	48時間			
				皮膚反応評点												
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	感作群	20	100%検体	25%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	
	非感作群	10	注射用水	25%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
陽性対照*	感作群	10	1w/v%DNCB	0.25w/v%DNCB	0	0	3	7	0	1	5	4	2.7	2.3	10	100
	非感作群	5	エタノール	0.25w/v%DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

*陽性対照試験は本試験とは別に試験実施機関で定期的に行っている最新のデータを用いた。

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン10%液剤に皮膚感作性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-6)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2003 年

検体組成: 3.0%粒剤

検体組成:	ジノテフラン原末	3.45%
	補助成分	0.20%
	増量剤	96.35%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 354~401g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果:各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数				平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)										
				24時間		48時間		24時間	48時間												
				皮膚反応評点																	
0	1	2	3	0	1	2	3														
検体	感作群	20	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体に皮膚感作性はないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-10)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 51.00%

補助成分 9.00%

増量剤 40.00%

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 307~385g、

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には注射用水を同様に投与した。

一方、陽性対照試験は本試験とは別に本試験実施機関で定期的に実施している最新のデータ(2003 年 7 月 2 日~2003 年 12 月 18 日実施)を用いた。

陽性対照物質として DNCB(2,4-Dinitrochlorobenzene)1%エタノール溶液 0.2mL を直径 2.5cm のパッチに塗布し、検体感作と同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照試験では、DNCB0.25%エタノール溶液 0.2mL を投与した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	DNCB 1%の エタノール溶液	DNCB 0.25%の エタノール溶 液	0	0	2	8	0	0	2	8	2.8	2.8	10	100
		10		エタノール	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	5	エタノール	DNCB 0.25%の エタノール溶 液	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
		5		エタノール	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体に皮膚感作性はないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

試験機関:SRD 生物センター

(GLP 対応)

報告書作成年:2008 年

検体純度:12%剤

検体組成:ジノテフラン 12.0%

鋳物質微粉等 88.0%

試験動物:ハートレー系モルモット(雄 30 匹)、体重:353~389 g/動物、週齢 5 週

被験物質群:20 匹、陰性対照群:10 匹

試験方法:ビューラー法

試験期間:30 日間

用量設定根拠:4 匹のモルモットを用いて、被験物質 70 及び 60, 50, 40, 30, 20 及び 10%注射用水希釈液を 6 時間貼付し、30%の貼付部位において皮膚反応がなく、40~70%の貼付部位では同程度の軽度の刺激性があることから、感作暴露濃度を 70%、惹起暴露濃度を 30%とした。

感作暴露:30 匹のモルモットを用意し、20 匹を被験物質群、10 匹を陰性対照群とした。剪毛したモルモットの肩部に被験物質希釈液 0.2 mL を 2 cm 四方のリント布を用いて貼付した。6 時間後に被験物質を除去した。同様の操作を 7 日後、14 日後にも行った。陰性対照群には注射用水 0.2 mL を同様に貼付した。

惹起暴露:被験物質群及び陰性対照群については、3 回目の感作暴露の 2 週間後に、モルモットの腹部を剪毛し、被験物質希釈液をそれぞれ貼付した。6 時間後に被験物質を除去し、除去後 24 時間後及び 48 時間後にそれぞれの皮膚の状態を観察した。

他観察事項:一般状態を毎日 1 回観察した。体重は、初回感作日、試験最終日に測定した。

結 果:

惹起暴露の試験結果は以下の通り

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間				48時間				発生率
					感作反応動物数		重症度	感作反応動物数		重症度			
	感作	惹起			皮膚反応評点				皮膚反応評点				
					0	1	2	3	0	1	2	3	
被験物質群	被験物質 100%	被験物質 100%	20	紅斑又は浮腫	20				0				0/20
陰性対照群	注射用水		10		10				0				0/10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

被験物質群、陰性対照群ともに皮膚反応は認められなかった。

各動物の体重推移に異常は認められず、一般状態にも異常はなかった。

同一試験機関で定期的に行っている背景データは以下のとおり。

(2007年9月25日～12月7日)

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					発生率
					感作反応動物数				重症度	感作反応動物数				重症度	
	感作				惹起		皮膚反応評点				皮膚反応評点				
	0	1			2	3	0	1	2	3					
陽性物質群	DNCB 1.0%	DNCB 0.1%	10	紅斑 又は 浮腫	0	0	7	3	2.3	0	2	7	1	1.9	10/10

以上から、本被験物質は、モルモットに対し皮膚感作性が無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 40%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-7)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 40%水和剤

検体組成: ジノテフラン原末 45.3%

補助性分 27.0%

増量剤 27.7%

供試動物: ハートレー系モルモット、6 週齢、体重: 342~418g、

検体感作群; 1 群雌 20 匹、検体非感作群; 1 群雌 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5% (W/V%) に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去後 24 及び 48 時間に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作及び惹起濃度を 50% とした。

感作; 試験開始日 (0 日) にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50% 濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には注射用水を同様に処置した。

惹起; 最終感作の 14 日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50% 濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 同研究所で定期的に行っている DNCB を用いた背景データ収集試験 (最近時: 2002 年 6 月 27 日~2002 年 9 月 27 日) の結果を引用した。

観察項目: 惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の評価基準により採点した。また、一般状態は感作後 30 日まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に測定した。

結果: 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)	
				24時間				48時間				24時間	48時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	50% 検体	50% 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	100% 検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	1% DNCB	0.25% DNCB	0	0	0	10	0	0	0	10	3.0	3.0	10	100
				エタノール	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	5	エタノール	0.25% DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
				エタノール	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数 / 供試動物数 × 100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。なお、各試験群とも一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体に皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 12%粒剤(MIE-1006 粒剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-11)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2011 年

被検物質: ジノテフラン 12%粒剤

被検組成: ジノテフラン 12.63%
 鉱物質微粉等 残

供 試 動 物: ハートレー系モルモット、5 週齢、体重:338~410g、
 検体感作群;1 群雄 20 匹、検体非感作群;1 群雄 10 匹

観 察 期 間: 48 時間観察

試 験 操 作: Buehler 法

投与量設定根拠;

被検物質(100%)並びに注射用水で希釈した 5 濃度の検体希釈液(50、25、12.5、6.25 及び 3.13w/v%)を 6 時間閉塞貼付し、検体除去後 24 及び 48 時間に観察を行った結果、いずれも刺激性変化は認められなかった。

したがって、100%検体有感作及び惹起濃度とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、2×2cm のパッチに被検物質 0.2g を広げ、0.2mL の注射用水で湿潤し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、検体感作群及び非感作群に対して、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、2×2cm のパッチに検体 0.2g を広げ、0.2mL の注射用水で湿潤し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 同研究所で定期的に行っている DNCB を用いた背景データ収集試験(最近時: 2010 年 6 月 11 日~2010 年 7 月 11 日)の結果を引用した。

観 察 項 目: 惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の評価基準により採点した。

一般状態は毎日、体重は感作開始日及び観察終了日に測定した。

結 果: 各観察時期において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	100% 検体	100% 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	100% 検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	1.0% CDNB	0.1% DNCB	0	0	3	7	0	0	3	7	2.7	2.7	10	100
				オリーブ油	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	オリーブ油	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
				オリーブ油	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 12%粒剤に皮膚感作性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフラン 8%液剤 (KW-09 液剤) のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-12)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2013 年

被験物質: KW-09 液剤

Lot No. BE-077F

供試験動物: モルモット、Slc:Hartley、SPF、5 週齢

雄 30 匹、被験物質処置群 20 匹、陰性対照群 10 匹

試験開始時体重範囲: 328~389g

試験期間: 惹起終了後 48 時間

投与方法: Buehler 法

投与量設定根拠

モルモット 2 匹の左右腹側部被毛を剪毛後、左右各 3 カ所、計 6 カ所を投与部位とした。被験物質に注射用水を加え、ボルテックスミキサーを用いて攪拌後、注射用水で希釈し 50, 25, 12.5, 6.25 及び 3.13% (w/v) に調製した。

100%被験物質 0.2mL、希釈した各被験物質 0.2mL を各々パッチに均一に塗布して、6 時間閉塞貼付した。パッチ除去後 24 及び 48 時間目の観察において、全濃度で皮膚反応は認められなかった。したがって、本試験における感作投与濃度は最高濃度である 100%被験物質に設定した。

初回感作

前日に一方の肩部位を剪毛し、2×2cm の区画を設け感作部位とした。

100%被験物質 0.2mL を 2×2cm のパッチに広げ、感作部位に適用し、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、投与部位を微温等で十分湿らせた脱脂綿で清拭した。

陰性対照群は注射用水 0.2mL を用いて同様の操作を行った。

再感作

初回感作後 7 及び 14 日に、初回感作と同一の適用部位に同様の処置を行った。

惹起

最終感作後 14 日目に左右腹側部を剃毛し、2×2cm の区画を設け惹起部位とした。

左腹側惹起部位に 100%被験物質 0.2mL を 2×2cm のパッチに広げ適用し、右腹側惹起部位には注射用水 0.2mL を同様に適用し、6 時間閉塞貼付した。6 時間経過後、パッチを除去し、投与部位を微温等で十分湿らせた脱脂綿で清拭した。

陰性対照群は注射用水 0.2mL を用いて同様の操作を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

観察項目：一般状態は毎日1回観察し、体重は初回感作日及び観察終了日(投与30日後)に測定した。

惹起パッチ除去後24及び48時間目に皮膚反応を観察した。

皮膚反応はMagnussonらの判定基準に従って評点し、皮膚感作性を分類した。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性動物数			
				24時間				48時間							
				皮膚反応評価				計	皮膚反応評価					計	
感作	惹起		0	1	2	3		0	1	2	3		24時間	48時間	
被験物質処置群	12.5% 被験物質	6.0% 被験物質	20	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20	0	0
		注射用水	20	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20	0	0
陰性対照群	注射用水	6.0% 被験物質	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	0	0
		注射用水	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	0	0
陽性対照群	CDNB* (1.0%)	CDNB* (1.0%)	10	0	0	1	9	10	0	0	1	9	10	10	10
		オリーブ油	10	1 0	0	0	0	10	1 0	0	0	0	10	0	0

* CDNB (1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene)を1.0%液として使用

観察期間を通して、一般状態の異常は認められず、体重は全例で増加した。

皮膚反応は惹起パッチ除去後24及び48時間において、全例で皮膚反応は認められなかった。

Magnussonらの判定基準で被験物質は陰性と分類された。

なお、陽性対照物質であるCDNBは試験機関の保有データに示すとおり、感作グレード「V」極度の反応を示すことから本試験の妥当性は保証できた。

結論：以上の結果より、モルモットの皮膚に対する皮膚感作性は陰性であると結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1-1 [GLP]	ラット体内における代謝試験-1	ラット	単回経口投与 50、1000mg/kg 反復経口投与 7回、15回 単回静脈内注射 50mg/kg	・吸収、排泄ともに速かった。主な排泄経路は尿であった。 ・各種の代謝物が検出された。 ・吸収、排泄、代謝において標識位置、投与方法、投与量、雌雄による差は見られなかった。	Covance Laboratories Inc. (2000年)	558
10-1-2	ラット体内における代謝試験-2	ラット	単回経口投与 200mg/kg	・吸収、排泄ともに速かった。主な排泄経路は尿であった。 ・吸収・排泄において標識位置による差は見られなかった。	三井化学㈱ (2000年)	591
11-1-1 [GLP]	水稲における代謝試験-1	水稲	処理量: 400 g a.i./ha 処理時期: 出穂5、20日後 処理方法: 土壌、散布	・土壌処理: 玄米 0.05~0.06ppm わら 1~2ppm ・散布処理: 玄米 0.3~0.6ppm わら 8ppm ・両処理ともに玄米、わらの主成分はジノテフラン ・主要代謝物: ・抽出残渣中の放射能は主に生体成分であった。	Ricerca Inc. (2000年)	595
11-1-2	水稲における代謝試験-2	水稲	処理量: 50、100 μg 処理方法: 葉面、田面水 試験期間: 21日	・葉面処理では約20%が他の地上部に移行した。 ・田面水処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物:	三井化学㈱ (2000年)	603
11-1-3	ナスにおける代謝試験	ナス	処理量: 50、150 μg 0.1mg (+10mg 非標識) 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 (結実期) 土壌(結実期) 試験期間: 15~24日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。果実への移行は少なかった。 ・二酸化炭素が生成。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	609

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1-4	キャベツにおける代謝試験	キャベツ	処理量: 50 μ g 処理方法: 葉面、土壌 試験期間: 19~43日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物:	三井化学㈱ (2000年)	618
11-1-5	キュウリにおける代謝試験	キュウリ	処理量: 20, 50 μ g 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 試験期間: 7~20日	・葉面処理では3~6%が他の地上部に移行した。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: ・果実(塗布処理)での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	624
11-1-6	インゲンにおける代謝試験	インゲン	処理量: 5, 10, 50 μ g 処理方法: 葉面、土壌 未熟果実 茎部注入 試験期間: 11~55日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。果実部への移行は少なかった。 ・土壌処理、地上部での主要代謝物: ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	632
11-1-7	イチゴにおける代謝試験	イチゴ	処理量: 20, 50 μ g 処理方法: 葉面、未熟果実 試験期間: 14~29日	・葉面および果実処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉には多量、少量の代謝物が見られた。 ・主要代謝物:	三井化学㈱ (2000年)	642
11-1-8	カブにおける代謝試験	カブ	処理量: 50 μ g 処理方法: 葉面、土壌 試験期間: 20~30日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・土壌処理では吸収後、主に地上部に分布した。 ・処理葉、地上部での主要代謝物: PHP(抱合体含む)、MG、DN ・主根部での主要代謝物:	三井化学㈱ (2000年)	649
11-1-9	ミカンにおける代謝試験	ミカン	処理量: 20, 50 μ g 処理方法: 葉面、未熟果実 試験期間: 60日~16週	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉では多量、少量の代謝物が見られた。 ・果実での主成分: ジノテフラン	三井化学㈱ (2000年)	656
11-1-10	ナシにおける代謝試験	ナシ	処理量: 20 μ g 処理方法: 未熟果実 試験期間: 12週	・果実での主要代謝物:	三井化学㈱ (2000年)	662

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1-11	リンゴにおける代謝試験	リンゴ	処理量: 50 μ g 処理方法: 葉面 試験期間: 55 日	・葉面処理での他の部位への移行は少なかった。 ・処理葉では多種類、少量の代謝物が見られた。	三井化学㈱ (2000 年)	666
11-1-12 [GLP]	リンゴにおける代謝試験	リンゴ (果実)	処理量: 200, 2000g a.i./ha 処理方法: 散布 処理時期: 収穫 21 日前	・両処理量区とも親化合物の減衰及び代謝物の生成に量的、質的な差は認められなかった。 ・主要代謝物として認められた。	Ricerca, LLC (2002 年)	670
11-1-13 [GLP]	レタスにおける代謝試験	レタス	処理量: 150, 1500g a.i./ha 処理方法: 散布 処理時期: 収穫 14 日前	・両処理量区とも親化合物の減衰及び代謝物の生成に量的、質的な差は認められなかった。 ・代謝物として認められた。	Ricerca, LLC (2002 年)	676
11-1-14 [GLP]	ばれいしょにおける代謝試験	ばれいしょ	処理量: 100, 200, 2000g a.i./ha 処理方法: 散布 処理時期: 植付 50 日後	・各処理量区とも親化合物の減衰及び代謝物の生成に量的、質的な大きな差異は認められなかった。 ・代謝物として が認められた。	RCC Ltd. (2002 年)	680
11-1-15 [GLP]	なたねにおける代謝試験	なたね	処理量: 100, 200, 1000g a.i./ha 処理方法: 散布 処理時期: 収穫 70(65)日前	・各処理量区とも親化合物の減衰及び代謝物の生成に量的、質的な大きな差異は認められなかった。 ・代謝物として が認められた。	RCC Ltd. (2002 年)	686

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
12-1-1	好氣的土壤代謝試験	畑土壤	処理量: 50 μ g /乾土 50g 相当 試験期間: 16~20 週	・半減期: 5~11 週 ・主要代謝物: ・二酸化炭素が生成 ・抽出残渣中の放射能量が経時的に増加 ・滅菌条件下では代謝されなかった。	三井化学㈱ (2000 年)	703
12-1-2	好氣的湛水土壤代謝試験	水田土壤	処理量: 20 μ g /乾土 50g 相当 試験期間: 16 週	・半減期: 4~5 週 ・主要代謝物: ・二酸化炭素が生成 ・滅菌条件下では代謝されなかった。	三井化学㈱ (2000 年)	708
12-1-3	嫌氣的土壤代謝試験	畑土壤	処理量: 20 μ g /乾土 50g 相当 試験期間: 26 週	・半減期: 9 週 ・主要代謝物: ・二酸化炭素が生成	三井化学㈱ (2000 年)	713
17-1-1 [GLP]	土壤吸着係数試験	水田土壤 畑土壤 各 2 種	濃度: 1ppm 温度: 25°C	・土壤吸着割合: 7.0~18.0% ・フロイントリックの K'_{oc} : 測定不能 (参考 K' 0.38~1.12)	㈱化学分析 コンサルタント (2000 年)	731

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁
19-1-1 [GLP]	加水分解性 試験	緩衝液	濃度: 5ppm pH: 4, 7, 9 予備試験: 50°C、5日 本試験: 25, 40°C、60日	・推定半減期: pH4, 7, 9; 1年以上(25°C) pH4, 7; 1年以上(40°C) pH9; 170日(40°C) ・分解物:	㈱化学分析 コンサルタント (2000年)	737
19-1-2 [GLP]	加水分解性 試験(強アル カリ性を含 む)	緩衝液	濃度: 0.01M pH: 4, 7, 9, 11, 13 条件: 50°C、5日	・推定半減期: pH4, 7, 9; 1年以上(室温相当) pH11; 45時間(50°C) pH13; 4.5時間(50°C) ・分解物:	Huntingdon Life Sciences Ltd. (1998年)	739
18-1-1 [GLP]	水中光分解 性試験	河川水 精製水	濃度: 5ppm 光源: キセノンランプ	・半減期: 3.8時間 (河川水・精製水) ・分解物:	㈱化学分析 コンサルタント (2000年)	743
14-1-2	水中光分解 試験	田面水 蒸留水	濃度: 2ppm 光源: メタルハライドラン プ、キセノンランプ	・半減期: 5~6日(メタルハライド ランプ)、3~4時間(キセノンラン プ) ・主要分解物:	三井化学㈱ (2000年)	752

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物 等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁

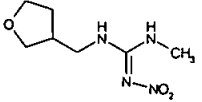
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物 等	試験項目 試験方法等	試験結果の概略	試験機関 (報告年)	記載頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

標準化合物と一致する代謝物

化合物 No.	由来	略称	構造	化学名	
				上段/下段	IUPAC/CA(9CI)
	親化合物	MTI-446		1-methyl-2-nitro-3-(tetrahydro-3-furylmethyl)guanidine	Guanidine, N'-methyl-N'-nitro-N'-[(tetrahydro-3-furanyl)methyl]-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

<供試標識化合物一覧>

以下にジノテフラン(MTI-446)の代謝試験に用いた標識化合物を示した。

標識化合物の合成については次頁に記載した。

各抄録には化学名、略称および各試験における使用時の放射化学的純度を記載した。

化学構造:

*は ^{14}C による標識位置を示す

化学名:

略称: [F- ^{14}C]ジノテフラン

比放射能:

化学構造:

化学名:

略称: [G- ^{14}C]ジノテフラン

比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:

略称:

比放射能:

標識位置の選定理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

化学構造:

化学名:

略称:

比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:

略称:

比放射能:

標識位置の選定理由:

化学構造:

化学名:

略称:

比放射能:

標識位置の選定理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

〈標識化合物の合成方法〉

以下に合成方法の図を示す。図中の星印は ^{14}C による標識位置を示す。

1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) の合成方法

3) の合成方法

4) 合成方法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) の合成方法

〈供試土壌一覧〉

以下にジノテフラン(MTI-446)の代謝試験に用いた土壌の採取地、土性および各種の特性を示した。

各抄録には土壌名のみを記載した。

供試土壌	採取地	土性	粒径組成(%)				透水係数 cm/sec	有効水分 L/m ³
			粗砂	細砂	シルト	粘土		
茨城畑 土壌	茨城県牛久市 日本植物防疫協会 研究所	洪積火山灰 淡色黒ホク土壌 埴埴土	3.2	52.6	27.2	17.0	1.3×10^{-3}	115
大阪畑 土壌	大阪府堺市	灰色台地土壌 埴埴土	20.3	27.2	25.3	27.2	2.5×10^{-7}	23
高知畑 土壌	高知県香美郡野市町 日本植物防疫協会 研究所 高知試験場	沖積鈹質土壌 埴埴土	8.6	40.1	26.7	24.5	-	-
千葉畑 土壌	千葉県茂原市	砂質黒泥土 砂質埴土	19.4	61.5	7.2	11.9	6.0×10^{-4}	146
青森水田 土壌	青森県黒石市 青森県農業試験場	灰色低地土壌 埴埴土	8.2	37.3	26.0	28.5	2.7×10^{-4}	162
千葉水田 土壌	千葉県茂原市	砂質黒泥土 砂質埴土	20.6	62.2	8.1	9.1	2.2×10^{-5}	151
三重水田 土壌	三重県一志郡嬉野町 三重県農業技術 センター	灰色低地土壌 埴土	1.9	60.8	28.5	8.8	1.4×10^{-5}	86

-: 分析せず

供試土壌	容積重 g/ml	最大容水量 g/100g	pH H ₂ O	pH KCl	全炭素 (%)	全窒素 (%)	塩基交換 容量	磷酸吸収 係数
茨城畑 土壌	76.0	84.89	6.0	5.4	3.2	0.50	21.4	2240
大阪畑 土壌	153.8	27.1	7.5	6.8	2.2	0.19	16.1	-
高知畑 土壌	-	62	5.48	4.97	1.69	0.18	10.7	889
千葉畑 土壌	123.5	42.7	5.6	4.7	2.0	0.17	10.8	-
青森水田 土壌	79.6	84.0	4.8	4.0	3.8	0.43	20.3	-
千葉水田 土壌	126.0	43.1	5.7	4.7	1.6	0.18	8.5	-
三重水田 土壌	117.5	46.13	6.8	6.0	2.0	0.48	17.9	790

-: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

(1) ^{14}C 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-1 (資料 10-1-1)

試験機関 : Covance Laboratories Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: $[\text{F-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン 放射化学的純度:

略称: $[\text{G-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン 放射化学的純度:

供試動物: CrI:CD(SD)BR 系ラット(4~10 週齢、妊娠期、泌乳期)、
1 群雌雄各 3~9 匹(体重 70~330g)、合計: 雄 97 匹、雌 115 匹

試験方法: 急性毒性試験の結果から、低用量は毒性影響が認められない 50mg/kg、高用量はある程度の毒性影響または薬理的影響が認められると予想された 1000mg/kg とした。強制経口投与には 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液、静脈注射には 0.9%生理食塩水を用いて投与液を調製し、投与容量は 10ml/kg とした。試験設計のまとめを表 1 に示した。予備試験において、ジノテフランの排泄速度および経路には標識位置の違いによる差が認められなかったことから、本試験では両標識化合物の個別処理は実施しなかった。しかしながら、ジノテフラン由来の全ての代謝物の構造解析および挙動を解明するため、両標識化合物の等量混合物を用いて試験を実施した。

1) 予備試験

標識位置の異なる 2 つの標識化合物間での代謝の差異を比較し、呼気中放射能の有無を調べる目的で、ラット雌雄各 3 匹からなる 2 群に、それぞれ $[\text{F-}^{14}\text{C}]$ ジノテフランまたは $[\text{G-}^{14}\text{C}]$ ジノテフランを 50mg/kg の用量で単回経口投与した。

投与後に、ラットは代謝ケージに収容した。尿および糞は投与 6、12、24 時間後、それ以後は 24 時間毎に 7 日後まで、呼気は 24 時間毎に 7 日後まで採取した。ラットは投与 7 日後に屠殺し、各試料を採取後、分析に供した。

2) 吸収排泄試験

- ① 単回静脈内注射: ラット雌雄各 5 匹×1 群、標識ジノテフラン 50mg/kg
- ② 単回経口投与: ラット雌雄各 5 匹×2 群、標識ジノテフラン 50mg/kg または 1000mg/kg
- ③ 15 日間反復経口投与: ラット雌雄各 5 匹×1 群、非標識ジノテフラン 50mg/kg を 1 日 1 回、14 日間投与後(15 日後)に標識ジノテフラン 50mg/kg を単回投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ④ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、標識ジノテフラン 50mg/kgを1日1回、7日間反復して投与

各試験において、投与6、12、24時間後、それ以後は24時間毎に7日後まで、尿及び糞を採取した。また、試験④については、最終投与後の同じ時間に加え、反復投与中も1日1回採取した。各試験において投与7日後(試験③、④では最終投与7日後)にラットを屠殺して各臓器、消化管の内容物、血液を採取し、遺骸(遺体から組織を採取した残り)、ケージの洗浄液、尿および糞の試料と共に分析に供した。

3) 血中濃度試験

- ① 単回経口投与：ラット雌雄各5匹×2群、標識ジノテフラン 50mg/kg または 1000mg/kg

- ② 15日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、非標識ジノテフラン 50mg/kgを1日1回、14日間投与後(15日後)に標識ジノテフラン 50mg/kgを単回投与

- ③ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各5匹×1群、標識ジノテフラン 50mg/kgを1日1回、7日間反復して投与

各試験において、投与後のあらかじめ決められた時期に血液を採取し、血漿部分を分析に供した。

4) 組織内分布試験

- ① 単回経口投与：ラット雌雄各9匹×2群、標識ジノテフラン 50mg/kg または 1000mg/kg

- ② 15日間反復経口投与：ラット雌雄各9匹×1群、非標識ジノテフラン 50mg/kgを1日1回14日間投与後(15日後)に標識ジノテフラン 50mg/kgを単回投与

- ③ 7日間反復経口投与：ラット雌雄各9匹×1群、標識ジノテフラン 50mg/kgを1日1回7日間反復して投与

各試験において、投与後のあらかじめ決められた時期にラットを屠殺し、各臓器、筋肉、脂肪組織、血液、(妊娠ラットでは胎子の組織や、胎盤など)、その他を採取して、分析に供した。

5) 胆汁排泄試験

カニューレを施した雌雄各3匹からなる2群にそれぞれ50mg/kg または 1000mg/kgの用量で、2種の標識化合物の当量混合物を単回経口投与した。

胆汁は投与24時間前および投与6、12、24、48時間後に、尿および糞は投与6、12、24、48時間後に採取した。また、投与48時間後にラットを屠殺した後、各臓器、消化管の内容物を採取し、遺骸、ケージ洗浄液、尿、糞および胆汁と共に分析に供した。

6) 胎盤移行試験

妊娠18日の雌ラット9匹からなる1群に、標識ジノテフランを50mg/kgの用量で単回経口投与した。0.5、1.5 および4時間後にラットを屠殺し、母動物については各臓器、血液、胎盤などを、胎子については各臓器、血液を採取し、分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

7) 乳汁移行試験

出産後 12 日の雌ラット 9 匹からなる 1 群に標識ジノテフランを 50mg/kg の用量で単回経口投与し、0.5、1.5、4 時間後に乳汁と血液を採取して、分析に供した。

8) 全身オートラジオグラフィ

定性的な組織内分布の測定のために、ラット雌雄各 4 匹からなる 2 群にそれぞれ標識ジノテフランを 50mg/kg または 1000mg/kg の用量で単回経口投与し、組織内分布試験と同じ時期に屠殺して、全身オートラジオグラムを作成した。

9) 代謝物の解析と定量

尿、糞および胃の試料について、抽出後、固相抽出カラムなどを用いて精製、分画し、LC/MS で分析した。LC/MS の分析結果を標準化合物の保持時間および MS スペクトラムと比較して、代謝物の同定を行った。また、標準化合物のない代謝物については、LC/MS により得られた MS スペクトラムより構造を推定した。尿、糞、胆汁、血漿、乳汁、肝、胃、腸管、腸管内容物、および前立腺について代謝物の定量分析を行った。尿および胆汁試料を除き抽出を行った。一部の試料については固相抽出カラムを用いて精製後に HPLC 分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 試験設計

試験名		投与 標識化合物	投与量 (mg/kg)	動物数		投与方法
				♂	♀	
予備試験		[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	50	3	3	単回経口投与
		[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	50	3	3	単回経口投与
吸収 排泄 試験	単回静脈内注射		50	5	5	単回静脈内注射
	単回経口投与		50	5	5	単回経口投与
	15日間反復経口投与		50	5	5	非標識化合物を14日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
	7日間反復経口投与		50	5	5	標識化合物を7日間反復投与
	単回経口投与		1000	5	5	単回経口投与
血中 濃度 試験	単回経口投与		50	5	5	単回経口投与
	15日間反復経口投与		50	5	5	非標識化合物を14日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
	7日間反復経口投与		50	5	5	標識化合物を7日間反復投与
	単回経口投与		1000	5	5	単回経口投与
組織 内分 布試 験	単回経口投与		50	9	9	単回経口投与
	15日間反復経口投与		50	9	9	非標識化合物を14日間反復投与後、標識化合物を単回経口投与
	7日間反復経口投与		50	9	9	標識化合物を7日間反復投与
	単回経口投与		1000	9	9	単回経口投与
胆汁排泄試験			50	4	4	単回経口投与
			1000	4	4	単回経口投与
胎盤移行試験			50	0	9	単回経口投与
乳汁移行試験			50	0	9	単回経口投与
全身オートラジオグラフィー			50	4	4	単回経口投与
			1000	4	4	単回経口投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験結果:

1) 予備試験

表 2 尿および糞における放射能分布(吸収排泄予備試験;単回経口投与)
(投与量に対する割合(%),積算値)

投与量	供試化合物	分析対象	性別	投与後時間(時間)									
				6	12	24	48	72	96	120	144	168	
50mg/kg	[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	尿	♂	80.0	86.5	89.9	90.2	90.2	90.3	90.3	90.3	90.3	
			♀	58.8	72.8	78.7	81.0	81.3	81.5	81.7	81.9	82.0	
		糞	♂	<0.005	0.35	1.24	1.38	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39
			♀	0.28	4.95	6.22	6.84	6.98	7.03	7.06	7.10	7.32	
	[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	尿	♂	75.1	86.3	89.6	90.3	90.4	90.5	90.6	90.6	90.6	
			♀	84.1	89.9	92.3	93.0	93.2	93.3	93.4	93.4	93.5	
		糞	♂	1.28	2.57	3.56	3.91	3.95	3.97	3.99	4.01	4.02	
			♀	0.39	0.81	0.93	1.12	1.17	1.20	1.20	1.21	1.22	

2) 吸収排泄試験

結果の概要を表 3~7 に示した。単回投与では 24 時間後までに 84~99%が尿中に排泄された。168 時間後には投与量の 88~100%が尿中に排泄され、糞へは 1~3%が排泄された。各臓器と遺骸への残存放射能の合計は 0.06~0.2%と僅かであった。糞、尿および遺骸以外の放射能のほとんどは、ケージの洗浄液から回収された。7 日間および 15 日間反復経口投与でも同様の結果が得られた。これらの結果より、ジノテフランの吸収および排泄は非常に速やかであり、主な排泄経路は尿であることが判明した。投与方法や投与量による排泄速度および経路に顕著な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 3 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験; 静脈内注射)

(投与量に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	84.1	94.0	95.4	96.3	96.4	96.5	96.6	96.6	96.7
		♀	66.0	93.0	95.4	96.3	96.4	96.5	96.5	96.6	96.6
	糞	♂	<0.005	0.32	0.96	1.02	1.02	1.03	1.06	1.06	1.06
		♀	NA	0.31	1.00	1.18	1.20	1.21	1.21	1.26	1.26

NA: 分析せず

表 4 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験; 単回経口投与、低用量)

(投与量に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	88.1	94.9	97.6	98.3	98.5	98.7	98.8	98.9	98.9
		♀	87.6	97.4	98.9	99.3	99.6	99.6	99.7	99.8	99.8
	糞	♂	0.23	0.61	1.50	1.58	1.61	1.63	1.65	1.66	1.66
		♀	NA	0.35	1.11	1.14	1.17	1.18	1.18	1.19	1.19

NA: 分析せず

表 5 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験; 15日間反復経口投与)

(投与量に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	87.8	93.9	95.0	96.4	96.5	96.6	96.7	96.8	96.8
		♀	75.7	83.0	86.1	88.0	88.6	89.2	89.4	89.6	89.7
	糞	♂	0.20	0.29	1.26	1.51	1.52	1.52	1.53	1.54	1.54
		♀	0.11	0.13	1.96	2.67	2.97	3.05	3.09	3.14	3.16

表 6 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験; 7日間反復経口投与)

(投与量の合計に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	連続投与日数(日)						最終投与後時間(時間)								
			1	2	3	4	5	6	6	12	24	48	72	96	120	144	168
50mg/kg	尿	♂	13.8	27.8	41.5	55.1	68.9	83.0	95.2	96.3	97.4	97.9	98.1	98.2	98.2	98.3	98.3
		♀	13.7	28.5	42.4	56.0	69.3	82.4	90.5	93.5	94.5	95.4	95.5	95.6	95.7	95.7	95.8
	糞	♂	0.26	0.52	0.79	1.06	1.40	1.60	1.61	1.72	1.81	1.83	1.84	1.84	1.85	1.85	1.85
		♀	0.20	0.39	0.67	0.90	1.17	1.34	1.34	1.37	1.48	1.51	1.52	1.53	1.53	1.53	1.53

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 7 尿および糞における放射能分布(吸収排泄試験;単回経口投与、高用量)
(投与量に対する割合(%),積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)								
			6	12	24	48	72	96	120	144	168
1000mg/ kg	尿	♂	45.9	71.3	87.8	89.3	89.7	89.8	90.0	90.0	90.1
		♀	36.1	65.0	84.3	86.9	87.2	87.5	87.6	87.7	87.7
	糞	♂	0.12	0.73	1.80	2.01	2.05	2.09	2.12	2.13	2.15
		♀	0.37	0.77	1.93	2.22	2.26	2.31	2.35	2.38	2.39

3) 血中濃度試験

結果の概要を表 8~10 に、各パラメータを表 11 に示した。低用量の単回投与試験での C_{max} は、41~46 $\mu\text{g/g}$ であり、投与方法および雌雄による差は認められなかった。 t_{max} は 0.3~0.6 時間、 $t_{1/2}$ は 4~8 時間であり、短時間で C_{max} に達した後に速やかに減衰した。高用量の単回投与試験での C_{max} は 471~566 $\mu\text{g/g}$ で、雌雄による差は認められなかった。 t_{max} は 2 時間、 $t_{1/2}$ は 14~15 時間であった。AUC(血中薬物濃度下面積)と投与量の比を、2 つの用量の単回投与試験で比較すると、低用量試験が 1.7~2.2、高用量試験が 2.4~2.7 と大きな差が認められなかった(AUC_{0-∞}/投与量の数値は申請者注)。この結果から、50~1000mg/kg の投与量において、薬物動態と投与薬量の関係はほぼ直線的であると考えられた。また、単回投与と連続投与で、血中濃度の各パラメータについて顕著な差は認められなかった。

表 8 血中濃度(血中濃度試験;単回経口投与)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/ kg	血漿	♂	35.5	40.8	36.7	31.6	21.4	15.3	3.46	0.343	0.143	0.027	ND	ND
		♀	45.6	41.0	33.3	27.6	20.0	13.5	6.42	2.98	1.19	0.074	0.014	0.004
1000m g/kg	血漿	♂	250	356	435	486	529	513	333	48.5	11.1	1.22	0.177	0.095
		♀	233	324	361	410	444	462	326	26.4	8.63	1.23	0.298	0.133

ND: 検出限界以下

表 9 血中濃度(血中濃度試験;15日間反復経口投与)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/ kg	血漿	♂	42.0	47.1	42.0	36.5	24.2	16.5	3.04	0.295	0.262	0.026	0.004	0.005
		♀	39.3	39.8	33.6	28.2	18.6	11.4	2.84	0.214	0.141	0.027	0.003	ND

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 10 血中濃度(血中濃度試験;7日間反復経口投与)
(ジノテフラン換算濃度(μ g/g))

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)											
			0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24	48	72
50mg/kg	血漿	♂	36.6	41.0	38.3	35.1	24.8	18.2	4.05	0.437	0.154	0.031	0.006	0.004
		♀	43.8	37.9	30.2	25.3	16.4	10.7	2.36	0.246	0.103	0.032	0.012	0.002

表 11 血中濃度試験のまとめ

投与方法	投与量	性別	$t_{1/2}$ (時間)	t_{max} (時間)	C_{max} (ppm)	AUC_{0-t} (ppm・時間)	$AUC_{0-\infty}$ (ppm・時間)	$AUC_{0-\infty}$ /投与量 *1
単回投与	50 mg/kg	♂	3.64	0.500	40.8	83.3	83.3	1.67
		♀	7.86	0.250	45.6	110	110	2.20
	1000 mg/kg	♂	13.8	2.10	566	2,660	2,660	2.66
		♀	15.2	2.00	471	2,360	2,370	2.37
15日間反復投与	50 mg/kg	♂	5.65	0.450	47.4	92.1	92.1	1.84
		♀	6.89	0.375	42.2	76.0	76.0	1.52
7日間反復投与	50 mg/kg	♂	6.28	0.625	41.5	91.2	91.2	1.82
		♀	16.1	0.313	43.8	69.0	69.2	1.38

*1: 申請者注

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4)組織内分布試験

結果の概要を表 12～19 に示した。単回投与の低用量試験においては、ほとんどの組織で投与 0.5～1.5 時間後に最高濃度となり、以後急速に減衰して、168 時間後までに腎、皮膚、乳腺を除いた組織や試料で検出限界以下となった。また、ほとんどの組織において、放射能濃度は血漿中濃度以下であったが、腸管、腎、胃、膀胱、腸内容物、前立腺および精巣では上回っていた。また、脳や脂肪の濃度は低かった。反復投与による組織分布や減衰速度の差は単回投与と同様であった。高用量試験においても傾向は低用量試験と同様であった。高用量試験と低用量試験での最高濃度の比は、殆どの組織で用量の比(20 倍)以内であったが、胃および胃内容物では上回っていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 12 組織内濃度(組織内分布試験;単回経口投与、低用量)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	30.9	12.7	2.04	ND	29.9	12.9	1.81	ND
全血	34.8	13.5	1.92	ND	35.0	12.5	1.40	ND
骨(腿)	16.2	6.19	1.51	ND	11.9	4.98	1.06	ND
骨髓(腿)	29.9	10.3	1.82	ND	28.6	9.96	1.18	ND
脳	2.92	2.06	0.322	ND	2.24	1.90	0.406	ND
眼	14.8	8.88	2.16	ND	13.0	8.75	1.49	ND
脂肪	7.88	2.36	0.443	ND	5.31	1.97	0.300	ND
心	29.6	11.4	1.71	ND	26.0	11.0	1.24	ND
腸管	34.3	24.5	4.10	ND	47.5	18.2	4.15	ND
腸内容物	8.28	7.26	4.12	ND	9.78	5.48	4.00	ND
腎	79.4	33.5	3.98	0.006	72.4	28.9	3.90	ND
肝	36.3	13.9	2.11	ND	37.6	12.0	1.54	ND
肺	32.9	12.4	1.99	ND	34.5	12.3	1.40	ND
リンパ腺	29.2	10.4	1.73	ND	28.1	9.61	1.35	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	26.7	10.9	1.23	0.021
筋(腿)	31.4	12.4	2.13	ND	29.5	13.0	1.61	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	28.0	10.6	1.16	ND
膵	28.1	10.7	1.83	ND	29.0	10.1	1.50	ND
下垂体	31.3	12.0	1.83	ND	32.6	11.7	1.19	ND
血漿	40.6	15.9	2.24	ND	41.4	14.6	1.64	ND
前立腺	32.3	21.8	4.41	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	33.9	15.1	2.27	0.052	29.8	11.6	1.50	ND
脾	28.1	10.4	1.30	ND	28.1	9.83	1.07	ND
胃	67.3	27.5	2.39	ND	171	15.5	5.20	ND
胃内容物	14.9	5.00	0.083	ND	28.9	1.46	0.667	ND
精巣	18.5	15.8	3.03	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	32.6	12.3	1.95	ND	32.6	12.0	1.37	ND
甲状腺	24.5	9.99	1.56	ND	27.7	10.7	1.24	ND
膀胱	45.8	95.3	5.90	ND	32.4	19.0	6.31	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	33.5	13.1	1.87	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 13 組織内分布(組織内分布試験;単回経口投与、低用量)
(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	0.01	0.01	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
全血	2.70	1.07	0.13	ND	2.69	0.88	0.09	ND
骨(腿)	0.08	0.03	0.01	ND	0.07	0.03	0.01	ND
骨髓(腿)	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005	ND
脳	0.05	0.04	0.01	ND	0.04	0.03	0.01	ND
眼	0.04	0.02	0.01	ND	0.04	0.02	<0.005	ND
脂肪	0.07	0.02	<0.005	ND	0.05	0.02	<0.005	ND
心	0.24	0.009	0.01	ND	0.20	0.09	0.01	ND
腸管	3.05	1.99	0.34	ND	3.07	1.11	0.26	ND
腸内容物	4.57	2.49	2.41	ND	5.17	2.75	1.91	ND
腎	1.55	0.65	0.08	<0.005	1.21	0.46	0.06	ND
肝	2.98	1.10	0.17	ND	2.41	0.79	0.10	ND
肺	0.33	0.13	0.02	ND	0.31	0.12	0.02	ND
リンパ腺	0.05	0.02	<0.005	ND	0.06	0.01	<0.005	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.50	0.23	0.04	ND	0.58	0.38	0.03	ND
卵巢	NA	NA	NA	NA	0.03	0.01	<0.005	ND
脾	0.24	0.09	0.01	ND	0.26	0.10	0.01	ND
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.05	0.02	0.01	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.85	0.48	0.05	<0.005	0.72	0.31	0.03	ND
脾	0.16	0.06	0.01	ND	0.14	0.04	0.01	ND
胃	0.88	0.34	0.03	ND	1.88	0.16	0.05	ND
胃内容物	2.41	0.64	0.02	ND	4.24	0.19	0.14	ND
精巣	0.44	0.35	0.07	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.22	0.07	0.01	ND	0.14	0.04	0.01	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
膀胱	0.06	0.08	<0.005	ND	0.03	0.02	<0.005	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	0.10	0.05	0.01	ND
合計	21.5	10.0	3.44	-	23.5	7.63	2.76	-

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 14 組織内濃度(組織内分布試験;15 日間反復経口投与、低用量)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	35.4	14.8	1.46	ND	37.1	15.5	2.59	ND
全血	38.6	14.6	1.33	ND	38.4	14.0	2.19	ND
骨(腿)	19.9	8.62	1.15	ND	16.6	7.45	1.38	0.004
骨髓(腿)	30.3	12.1	1.07	ND	31.8	12.0	1.83	ND
脳	4.35	3.32	0.389	ND	5.14	3.03	0.472	ND
眼	15.5	10.5	1.66	ND	15.3	10.1	2.17	ND
脂肪	4.73	3.2	0.493	ND	6.20	3.97	0.637	ND
心	33.1	12.9	0.960	ND	32.5	12.5	1.80	ND
腸管	41.4	18.3	3.31	ND	38.8	16.5	6.41	0.003
腸内容物	6.58	7.8	2.52	ND	5.41	5.27	2.19	ND
腎	99.3	41.7	4.13	ND	90.7	36.1	5.71	ND
肝	39.6	15.1	1.64	ND	39.0	14.1	3.10	ND
肺	31.1	13.4	1.25	ND	30.6	12.1	1.76	ND
リンパ腺	31.3	12.6	1.33	ND	32.3	11.7	1.84	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	31.3	14.3	4.68	0.018
筋(腿)	32.1	14.5	1.26	ND	34.4	14.1	2.23	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	34.0	12.8	1.84	ND
膵臓	30.2	13.0	1.27	ND	30.6	11.9	2.16	ND
下垂体	31.7	9.82	1.09	ND	30.1	13.3	1.83	ND
血漿	46.2	17.5	1.59	ND	45.5	16.8	2.63	ND
前立腺	30.3	22.3	2.01	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	30.1	13.0	2.11	0.007	33.8	13.4	1.91	0.014
脾臓	30.0	11.7	0.976	ND	30.7	11.0	1.66	ND
胃	102	25.6	3.84	ND	83.4	15.9	10.8	ND
胃内容物	28.1	9.17	0.527	ND	23.6	1.74	2.66	ND
精巣	17.8	17.2	2.14	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	33.1	14.0	1.26	ND	35.9	13.9	1.93	ND
甲状腺	28.9	10.2	1.22	ND	32.4	13.2	2.29	ND
膀胱	45.1	34.3	2.59	ND	36.9	24.7	3.45	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	36.2	14.6	1.95	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 15 組織内濃度(組織内分布試験;15日間反復経口投与、低用量)
(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後経過時間							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
全血	3.24	1.00	0.11	ND	2.95	1.02	0.15	ND
骨(腿)	0.11	0.03	0.01	ND	0.08	0.03	0.01	<0.005
骨髓(腿)	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005	ND
脳	0.07	0.05	0.01	ND	0.10	0.06	0.01	ND
眼	0.04	0.02	<0.005	ND	0.04	0.02	0.01	ND
脂肪	0.06	0.05	<0.005	ND	0.08	0.05	0.01	ND
心	0.28	0.10	0.01	ND	0.24	0.09	0.01	ND
腸管	3.39	1.23	0.28	ND	2.65	0.99	0.39	<0.005
腸内容物	4.17	2.79	1.57	ND	3.88	2.70	1.64	ND
腎	2.02	0.81	0.08	ND	1.44	0.62	0.10	ND
肝	3.25	1.19	0.13	ND	2.68	0.96	0.21	ND
肺	0.29	0.17	0.01	ND	0.28	0.12	0.02	ND
リンパ腺	0.04	0.02	<0.005	ND	0.05	0.02	<0.005	ND
乳腺	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.68	0.43	0.02	ND	0.93	0.58	0.07	ND
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.04	0.02	<0.005	ND
膵臓	0.29	0.11	0.01	ND	0.27	0.11	0.02	ND
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.05	0.05	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.44	0.46	0.04	<0.005	1.01	0.55	0.04	<0.005
脾臓	0.17	0.07	<0.005	ND	0.14	0.06	0.01	ND
胃	1.37	0.29	0.05	ND	0.96	0.17	0.13	ND
胃内容物	6.29	0.68	0.08	ND	4.05	0.22	0.42	ND
精巣	0.40	0.35	0.05	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.23	0.09	0.01	ND	0.22	0.08	0.01	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
膀胱	0.05	0.03	<0.005	ND	0.03	0.02	<0.005	ND
子宮	NA	NA	NA	NA	0.12	0.07	0.01	ND
合計	27.1	10.1	2.48	-	22.5	8.65	3.26	-

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 16 組織内濃度(組織内分布試験;7日間反復経口投与)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	30.2	14.5	1.60	0.020	28.9	11.7	1.27	0.046
全血	34.6	14.9	1.57	0.036	32.9	11.9	1.06	0.038
骨(腿)	16.7	8.34	1.20	0.031	14.9	7.10	0.575	0.030
骨髓(腿)	25.7	11.9	1.33	0.023	23.5	9.89	0.865	ND
脳	3.52	2.85	0.483	ND	4.97	2.55	0.398	ND
眼	14.6	9.63	1.80	0.021	14.0	8.10	1.30	0.016
脂肪	5.44	3.71	0.969	0.075	7.75	4.54	0.215	0.045
心	19.9	12.8	1.38	ND	30.2	10.5	0.925	ND
腸管	42.7	19.2	3.81	ND	34.9	17.1	3.72	ND
腸内容物	8.43	7.88	3.95	ND	5.12	7.13	3.88	ND
腎	89.5	62.3	12.9	0.032	86.5	39.9	2.92	0.039
肝	37.5	15.3	1.94	0.035	32.1	12.4	1.22	0.035
肺	29.4	12.6	1.56	0.024	28.8	10.8	0.977	0.040
リンパ腺	28.1	12.5	1.34	0.025	24.9	10.6	0.879	0.024
乳腺	NA	NA	NA	NA	31.2	12.1	1.74	0.324
筋(腿)	26.5	13.2	1.57	0.006	29.3	11.8	1.19	0.020
卵巢	NA	NA	NA	NA	27.7	10.4	0.874	0.025
腓	26.0	12.1	1.46	0.020	26.8	11.1	1.09	0.008
下垂体	26.0	12.8	1.37	ND	25.6	10.8	0.966	ND
血漿	40.9	17.6	1.82	0.002	38.5	14.2	1.17	0.003
前立腺	25.7	36.1	7.10	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	30.8	16.7	2.92	0.193	27.5	11.1	1.20	0.054
脾	27.1	11.7	1.26	ND	26.1	9.19	0.801	ND
胃	109	14.0	2.98	0.022	42.6	17.8	1.95	0.007
胃内容物	31.9	1.23	0.176	ND	2.18	4.91	1.11	ND
精巣	17.9	16.3	2.56	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	30.1	13.4	1.54	ND	29.2	11.1	1.00	ND
甲状腺	26.1	12.7	1.42	ND	23.6	11.2	0.985	0.039
膀胱	32.5	35.8	5.64	0.049	45.2	52.5	2.60	0.045
子宮	NA	NA	NA	NA	28.5	11.6	1.12	ND

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 17 組織内分布(組織内分布試験;7日間反復経口投与)
(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	0.5	1.5	4.0	168	0.5	1.5	4.0	168
副腎	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
全血	0.43	0.18	<0.005	<0.005	0.37	0.14	0.01	<0.005
骨(腿)	0.01	0.01	0.02	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
骨髄(腿)	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	ND
脳	0.01	0.01	<0.005	ND	0.01	0.01	<0.005	ND
眼	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
心	0.02	0.01	<0.005	ND	0.03	0.01	<0.005	ND
腸管	0.58	0.19	0.05	ND	0.37	0.18	0.03	ND
腸内容物	0.88	0.54	0.44	ND	0.67	0.56	0.33	ND
腎	0.26	0.18	0.04	<0.005	0.23	0.10	0.01	<0.005
肝	0.45	0.17	0.02	<0.005	0.35	0.12	0.01	<0.005
肺	0.04	0.02	<0.005	<0.005	0.04	0.01	<0.005	<0.005
リンパ腺	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
乳腺	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.05	0.06	<0.005	<0.005	0.06	0.05	<0.005	<0.005
卵巣	NA	NA	NA	NA	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膵	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.04	0.01	<0.005	<0.005
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.01	0.01	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.11	0.08	0.01	<0.005	0.07	0.05	<0.005	<0.005
脾	0.02	0.01	<0.005	ND	0.02	0.01	<0.005	ND
胃	0.19	0.02	0.01	<0.005	0.07	0.03	<0.005	<0.005
胃内容物	0.91	0.03	0.01	ND	0.05	0.16	0.11	ND
精巣	0.06	0.06	0.01	ND	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.04	0.01	<0.005	ND	0.03	0.01	<0.005	ND
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膀胱	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
子宮	NA	NA	NA	NA	0.02	0.01	<0.005	ND
合計	4.13	1.61	0.62	-	2.48	1.48	0.42	-

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 18 組織内濃度(組織内分布試験;単回経口投与、高用量)

(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.5	4.0	8.0	168	1.5	4.0	8.0	168
副腎	252	178	25.6	0.061	438	244	35.3	0.218
全血	261	189	19.0	0.126	450	228	29.9	0.121
骨(腿)	134	90.0	14.5	0.159	185	93.1	14.8	0.084
骨髄(腿)	196	132	15.5	ND	337	157	25.8	ND
脳	55.8	46.4	5.59	0.057	91.2	64.1	6.44	0.062
眼	150	130	27.1	0.045	233	164	29.9	0.037
脂肪	28.8	43.6	6.77	0.183	52.5	25.9	3.24	0.111
心	199	140	16.0	ND	356	167	23.8	ND
腸管	423	328	37.6	0.052	867	342	55.1	0.055
腸内容物	131	129	58.0	ND	129	129	66.1	ND
腎	470	467	44.0	0.147	673	447	71.5	0.154
肝	244	192	23.4	0.393	436	219	31.7	0.292
肺	147	135	21.8	0.090	278	143	23.2	0.102
リンパ腺	214	183	20.5	0.080	338	183	20.8	0.079
乳腺	NA	NA	NA	NA	332	167	22.8	0.703
筋(腿)	204	153	15.6	0.064	364	185	23.7	0.063
卵巣	NA	NA	NA	NA	344	181	23.3	0.082
膵	186	317	31.5	0.096	326	166	24.1	0.080
下垂体	223	148	14.7	ND	400	180	26.9	ND
血漿	287	211	16.1	0.025	492	252	33.0	0.028
前立腺	253	550	62.7	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	217	151	25.6	0.692	318	176	26.9	0.123
脾	198	138	20.9	0.065	338	158	21.9	ND
胃	3850	2170	119	0.140	3340	1250	232	0.133
胃内容物	3540	2890	768	ND	3630	1750	686	ND
精巣	168	151	22.6	0.032	NA	NA	NA	NA
胸腺	211	142	15.6	0.035	336	175	21.2	0.041
甲状腺	205	149	15.1	ND	369	187	20.8	0.069
膀胱	368	594	333	0.118	998	263	52.7	0.127
子宮	NA	NA	NA	NA	326	170	20.8	0.081

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 19 組織内分布(組織内分布試験;単回経口投与、高用量)

(投与量に対する割合(%))

分析対象	投与後時間(時間)							
	♂				♀			
	1.5	4.0	8.0	168	1.5	4.0	8.0	168
副腎	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.02	0.01	<0.005	<0.005
全血	1.00	0.83	0.08	<0.005	1.83	0.84	0.10	<0.005
骨(腿)	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.05	0.02	<0.005	<0.005
骨髓(腿)	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
脳	0.05	0.04	<0.005	<0.005	0.08	0.06	0.01	<0.005
眼	0.02	0.01	<0.005	<0.005	0.03	0.02	<0.005	<0.005
脂肪	0.01	0.02	<0.005	<0.005	0.03	0.01	<0.005	<0.005
心	0.08	0.06	0.01	ND	0.15	0.06	0.01	ND
腸管	1.77	1.35	0.14	<0.005	3.10	1.04	0.16	<0.005
腸内容物	4.25	2.02	1.57	ND	4.32	1.97	1.29	ND
腎	0.43	0.47	0.04	<0.005	0.52	0.35	0.06	<0.005
肝	0.86	0.75	0.10	<0.005	1.54	0.69	0.12	<0.005
肺	0.07	0.07	0.01	<0.005	0.13	0.06	0.01	<0.005
リンパ腺	0.02	0.02	<0.005	<0.005	0.03	0.02	<0.005	<0.005
乳腺	NA	NA	NA	NA	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
筋(腿)	0.14	0.15	0.02	<0.005	0.28	0.25	0.03	<0.005
卵巣	NA	NA	NA	NA	0.02	0.01	<0.005	<0.005
膵	0.07	0.08	0.01	<0.005	0.12	0.06	0.01	<0.005
下垂体	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
前立腺	0.02	0.05	<0.005	ND	NA	NA	NA	NA
皮膚	0.27	0.27	0.05	<0.005	0.43	0.26	0.05	<0.005
脾	0.06	0.05	0.01	<0.005	0.07	0.03	<0.005	ND
胃	2.29	1.36	0.06	<0.005	1.92	0.68	0.11	<0.005
胃内容物	46.2	14.7	8.21	ND	33.0	16.8	5.44	ND
精巣	0.18	0.17	0.03	<0.005	NA	NA	NA	NA
胸腺	0.08	0.04	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.005	<0.005
甲状腺	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
膀胱	0.01	0.03	0.01	<0.005	0.03	0.01	<0.005	<0.005
子宮	NA	NA	NA	NA	0.05	0.03	<0.005	<0.005
合計	57.9	22.6	10.4	-	47.8	23.3	7.42	-

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 胆汁排泄試験

結果の概要を表 20、21 に示した。胆汁への排泄は、投与量、雌雄によらず、投与量の 0.6～1%であり、排泄における胆汁経路の関与は僅かであると考えられた。同様に、尿への排泄は 83～95%、糞への排泄は 1%、遺体には 0.4～2%であった。これらは、吸収排泄試験の結果と同様であった。これらの結果から計算された吸収率を表 22 に示した。吸収率は 99%であり、殆どの放射能が消化管から吸収されると考えられた。
(吸収率は申請者注)

表 20 胆汁、尿および糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、低用量)
(投与量に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)				
			投与前	6	12	24	48
50mg/kg	胆汁	♂	ND	0.58	0.60	0.61	0.62
		♀	ND	0.55	0.57	0.58	0.58
	尿	♂	NA	84.6	92.8	94.2	94.7
		♀	NA	74.7	87.0	89.4	90.9
	糞	♂	NA	<0.005	<0.005	0.96	1.08
		♀	NA	0.05	0.32	0.90	1.21

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

表 21 胆汁、尿および糞における放射能分布(胆汁排泄試験;単回経口投与、高用量)
(投与量に対する割合(%), 積算値)

投与量	分析対象	性別	投与後時間(時間)				
			投与前	6	12	24	48
1000mg/kg	胆汁	♂	ND	0.65	0.73	0.77	0.78
		♀	ND	0.69	0.81	0.85	0.88
	尿	♂	NA	66.0	77.8	82.8	85.2
		♀	NA	55.4	76.6	82.7	90.3
	糞	♂	NA	0.14	0.21	1.18	1.33
		♀	NA	0.04	0.04	0.56	1.34

NA: 分析せず

ND: 検出限界以下のため計算せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 22 胆汁排泄試験結果を基にした吸収率(%) (申請者注)

投与量	性別	放射能分布 (投与量に対する割合(%))				吸収率 *2
		尿 *1	糞 *1	胆汁 *1	遺体	
50mg/kg	♂	94.7	1.08	0.62	0.39	98.9
	♀	90.9	1.21	0.58	0.51	98.7
1000 mg/kg	♂	85.2	1.33	0.78	0.38	98.5
	♀	90.3	1.34	0.88	2.43	98.6

*1: 積算値

*2: 吸収率の計算方法

吸収率 A(%)は、胆汁排泄試験の結果から、以下の計算式に従って求めた。

$$A=(U+B+C)/(U+B+C+F) \times 100$$

ここで、U: 尿への放射能分布

B: 胆汁への放射能分布

C: 遺体への放射能分布

F: 糞への放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

6) 胎盤移行試験

結果の概要を表 23 および 24 に示した。投与された放射能は速やかに吸収され、胎仔組織に分布した。母動物と胎仔ともに、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度となり、以後速やかに減衰した。母動物と胎仔の間で全血試料の放射能濃度に差が認められず、各組織における濃度や分布は両者間で同様と考えられた。胎仔への移行量は、投与量に対する割合で 0.02~0.13%であった。消化管を遺骸中に残したため遺骸の放射エネルギーが多くなった。

表 23 組織内濃度(胎盤移行試験;単回経口投与)
(シノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

分析対象		投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
母動物	副腎	37.9	18.9	4.67
	羊水	8.76	13.3	7.32
	全血	38.1	18.5	3.99
	脳	4.10	3.39	0.868
	遺骸	39.8	20.7	6.21
	心	34.8	16.9	3.40
	腎	78.8	56.1	12.2
	肝	45.5	18.8	4.49
	肺	37.4	17.6	3.74
	乳腺	173	15.5	2.72
	卵巣	32.2	15.6	3.31
	胎盤	28.5	19.4	4.37
	血漿	44.3	21.3	4.65
子宮	36.8	18.0	4.33	
胎仔全体		23.5	17.2	3.90
胎仔	全血	23.9	17.3	3.63
	脳	16.6	17.8	4.21
	心	27.1	18.2	3.74
	腎	25.8	15.0	3.90
	肝	18.9	11.8	2.62
	肺	23.1	16.7	3.41

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 24 組織内分布(胎盤移行試験;単回経口投与)
(投与量に対する割合(%))

分析対象		投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
母動物	副腎	0.02	0.01	<0.005
	羊水	0.30	0.37	0.27
	全血	2.19	1.21	0.22
	脳	0.05	0.04	0.01
	遺骸	66.1	33.2	10.1
	心	0.18	0.10	0.02
	腎	1.07	0.78	0.16
	肝	3.44	1.59	0.35
	肺	0.28	0.13	0.03
	乳腺	0.05	0.02	0.01
	卵巣	0.03	0.02	<0.005
	胎盤	1.17	0.92	0.18
	子宮	0.93	0.47	0.12
胎仔1		0.13	0.11	0.02
胎仔2		0.13	0.10	0.02
合計		76.1	39.1	11.5

7) 乳汁移行試験

結果の概要を表 25 に示した。投与放射能は速やかに吸収され、母動物より乳汁に移行した。全試験期間を通じて、乳汁での濃度は血漿中の濃度とほぼ同様に推移した。

表 25 全血、血漿、乳汁における濃度(乳汁移行試験)
(ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$))

投与量	分析対象	投与後時間(時間)		
		0.5	1.5	4.0
50mg/kg	全血	24.8	14.3	2.87
	血漿	29.3	17.2	3.48
	乳汁	34.8	28.1	6.51

8) 全身オートラジオグラフィ

定性的なオートラジオグラフィは、定量的な組織内分布試験の結果と同様であった。これらは、消化管からの速やかな吸収、全身への分布、さらには腎臓を経由した速やかな膀胱への排泄を示した。中枢神経系における分布は極めて少なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

9) 代謝物の解析と定量

単回経口投与(低用量、高用量)および反復投与の各試験の尿、糞、肝臓および腸管試料の代謝物組成を表 26 および 27 にまとめて示した。これ以外の、腎、胆汁、血漿および乳汁試料における主成分はジノテフランであった。各試験毎の各試料における代謝物組成を表 28～35 に示した。

また、尿、糞および胃の試料において、同定あるいは推定された代謝物を以下に示した。

同定された代謝物：

推定された代謝物：

表 26 各試料における代謝物組成のまとめ-1
(単回経口投与試験(低用量、高用量)、反復投与試験(7日間、15日間);雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象			
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腸管 *2
ジノテフラン				

*1: 吸収排泄試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、0～24時間)の試料

*2: 組織内分布試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、1.5時間後)の試料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 27 各試料における代謝物組成のまとめ-2
 (単回経口投与試験(低用量、高用量)、反復投与試験(7日間、15日間);雌)
 (投与量に対する割合(%))

略称	分析対象			
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腸管 *2
ジノテフラン	74~93	0.3~3	<0.005~1	<0.005~0.7

*1: 吸収排泄試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、0~24時間)の試料
 *2: 組織内分布試験(単回投与(低用量、高用量)、反復投与、1.5時間後)の試料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 28 各試料における代謝物組成(低用量、単回経口投与;雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁*2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ジノテフラン	87.8	0.36	0.46	0.16	0.52	<0.005	(6.04)
合計							
放射能分布							

- *1: 吸収排泄試験(単回経口投与、低用量、0~24 時間)の試料
- *2: 胆汁排泄試験(単回経口投与、低用量、0~6 時間)の試料
- *3: 組織内分布試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料
- *4: ()は、ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 29 各試料における代謝物組成(低用量、単回経口投与;雌)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象							
	尿 *1	糞 *1	胆汁*2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	乳汁*4	血漿 *3 *5
ジノテフラン	92.8	0.29	0.52	0.02	0.35	<0.005	0.61	(12.5)
合計								
放射能分布								

- *1: 吸収排泄試験(単回経口投与、低用量、0~24 時間)の試料
- *2: 胆汁排泄試験(単回経口投与、低用量、0~6 時間)の試料
- *3: 組織内分布試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料
- *4: 乳汁移行試験(単回経口投与、低用量、1.5 時間後)の試料
- *5: ()は、ジノテフラン換算濃度(μ g/g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 30 各試料における代謝物組成(高用量、単回経口投与;雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁 *2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ジノテフラン	81.5	0.76	0.59	0.47	0.39	0.24	(183)
合計							
放射能分布							

- *1: 吸収排泄試験(単回経口投与、高用量、0~24 時間)の試料
- *2: 胆汁排泄試験(単回経口投与、高用量、0~6 時間)の試料
- *3: 組織内分布試験(単回経口投与、高用量、4 時間後)の試料
- *4: ()は、ジノテフラン換算濃度(μ g/g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 31 各試料における代謝物組成(高用量、単回経口投与;雌)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象						
	尿 *1	糞 *1	胆汁 *2	肝 *3	腎 *3	腸管 *3	血漿 *3 *4
ジノテフラン	75.6	2.69	0.77	0.53	0.29	0.23	(239)
合計							
放射能分布							

- *1: 吸収排泄試験(単回経口投与、高用量、0~24 時間)の試料
- *2: 胆汁排泄試験(単回経口投与、高用量、0~6 時間)の試料
- *3: 組織内分布試験(単回経口投与、高用量、4 時間後)の試料
- *4: ()は、ジノテフラン換算濃度(μ g/g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 32 各試料における代謝物組成(15 日間反復経口投与、雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	74.7	0.72	0.36	0.64	0.12	(14.9)
合計						
放射能分布						

- *1: 吸収排泄試験(15 日間反復経口投与、0~24 時間)の試料
- *2: 組織内分布試験(15 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料
- *3: ()は、ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 33 各試料における代謝物組成(15 日間反復経口投与、雌)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	79.1	1.06	0.12	0.52	<0.005	(14.7)
合計						
放射能分布						

*1: 吸収排泄試験(15 日間反復経口投与、0~24 時間)の試料
 *2: 組織内分布試験(15 日間反復経口投与、1.5 時間後)の試料
 *3: ()は、ジノテフラン換算濃度(μ g/g)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 34 各試料における代謝物組成(7日間反復経口投与、雄)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	88.4	0.51	0.04	0.14	<0.005	(15.2)
合計						
放射能分布						

- *1: 吸収排泄試験(7日間反復経口投与、0~24時間)の試料
- *2: 組織内分布試験(7日間反復経口投与、1.5時間後)の試料
- *3: ()は、ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 35 各試料における代謝物組成(7日間反復経口投与、雌)
(投与量に対する割合(%))

略称	分析対象					
	尿 *1	糞 *1	肝 *2	腎 *2	腸管 *2	血漿 *2 *3
ジノテフラン	74.4	0.33	<0.005	0.08	0.02	(12.1)
合計						
放射能分布						

*1: 吸収排泄試験(7日間反復経口投与、0~24時間)の試料

*2: 組織内分布試験(7日間反復経口投与、1.5時間後)の試料

*3: ()は、ジノテフラン換算濃度($\mu\text{g/g}$)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

10) 想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフランの動物における
想定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) ^{14}C 標識ジノテフラン(MTI-446)を用いたラット体内における代謝試験-2 (資料 10-1-2)

試験機関 : 三井化学(株)

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: $[\text{F-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン 放射化学的純度:

略称: $[\text{G-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン 放射化学的純度:

供試動物: Crl:CD 系ラット(8 週齢、1 群雄各 1~3 匹(体重 250~282g))、合計: 雄 8 匹

試験方法: 投与量は、急性毒性試験の結果から、毒性影響が認められない 200mg/kg とした。

1) 吸収排泄試験

ラット雄 1 匹からなる 2 群に $[\text{F-}^{14}\text{C}]$ ジノテフランまたは $[\text{G-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン水溶液を 200mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。実投与用量は 234~257mg/kg であった(申請者注: 実投与容量は 4.6~5ml/kg)。投与後、ラットを代謝ケージに収容し、8、24、48、72、96、および 120 時間後、尿および糞を採集し、放射エネルギーを測定した。投与 120 時間後にラットを屠殺し、遺体は廃棄した。

2) 胆汁排泄試験

カニューレを施した雄 3 匹よりなる 2 群に $[\text{F-}^{14}\text{C}]$ ジノテフランまたは $[\text{G-}^{14}\text{C}]$ ジノテフラン水溶液を 200mg/kg の設定用量で単回強制経口投与した。実投与用量は 231~240mg/kg であった(申請者注: 実投与容量は 5~5.2ml/kg)。投与 1、3、5、8、24、48 時間後に胆汁を、8、24、48 時間後に尿及び糞を採集して放射エネルギーを測定した。また、投与 48 時間後にラットを屠殺し、遺体は廃棄した。

試験結果: 吸収排泄試験における放射能分布を表 1 に、胆汁排泄試験における放射能分布を表 2 に示した。

1) 吸収排泄試験

放射能は吸収された後、大部分は尿を通じて排泄された。8 時間以内に投与量の 90% 以上が、120 時間後までに 93%以上が尿中に排泄された。糞への排泄は 5%であった。標識位置による差は認められなかった。

2) 胆汁排泄試験

排泄における胆汁経路の関与は僅かであると考えられた。48 時間後までの胆汁への放射能の排泄は、投与量の 0.6~0.8%であった。尿への排泄は 98~100%、糞へは 3%であった。この結果は、吸収排泄試験の結果と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 吸収排泄試験における放射能分布(投与量に対する割合(%), 積算値)

供試化合物	用量	分析対象	投与後時間(時間)					
			8	24	48	72	96	120
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	200mg/kg	尿	90.45	92.67	93.01	93.08	93.14	93.17
		糞	0.78	4.57	4.97	5.00	5.07	5.19
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	200mg/kg	尿	95.93	97.92	98.29	98.42	98.51	98.58
		糞	0.50	4.38	4.79	4.91	4.93	4.99

表 2 胆汁排泄試験における放射能分布(投与量に対する割合(%), 積算値)

供試化合物	用量	分析対象	投与後時間(時間)					
			1	3	5	8	24	48
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	200mg/kg	尿	NA	NA	NA	93.66	97.23	97.86
		糞	NA	NA	NA	0.24	2.62	3.10
		胆汁	0.36	0.67	0.75	0.78	0.81	0.82
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	200mg/kg	尿	NA	NA	NA	94.99	99.35	99.89
		糞	NA	NA	NA	0.40	3.23	3.46
		胆汁	0.23	0.52	0.58	0.60	0.62	0.63

NA: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

(1) 水稻における代謝試験-1

(資料 11-1-1)

試験機関 : Ricerca, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: [F-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

略称: [G-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

供試植物: 水稻(日本晴)

試験方法:

1) 予備試験

デシケーター内に土壌を入れ、水稻苗を移植し、400g a.i./ha(実圃場で施用した場合の想定処理量)の薬量で散布処理または土壌処理を行った。非標識ジノテフランで希釈した[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフランの水溶液をそれぞれ調製し、処理液とした。散布処理においては、水溶液に界面活性剤を添加して散布した。また、トラップ(二酸化炭素捕集用: 1N 水酸化カリウム水溶液、その他の揮発性成分捕集用: エチレングリコール)を接続して揮発性成分の捕集を行った。処理後は人工気象室内で栽培した。14 日後に地上部、根部、田面水および土壌を採取した。

2) 本試験

① 薬剤処理 樹脂製ポットに水稻苗 4~6 本を移植し、温室で生育させた。出穂 5 日後および 20 日後に、400g a.i./ha(実圃場で施用した場合の想定処理量)の薬量で散布処理または土壌処理を行った。非標識ジノテフランで希釈した[F-¹⁴C]ジノテフランおよび[G-¹⁴C]ジノテフランの水溶液を調製し、処理液とした。散布処理においては、水溶液に界面活性剤を添加し、手動ポンプ噴霧器を用いて散布した。処理後は温室で栽培した。

② 試料の採取 出穂 5 日後処理区では処理 20 日後および収穫時(62 日後)に、試料を採取した。出穂 20 日後処理区では収穫時(47 日後)に、試料を採取した。試料は、もみ(または未熟稲穂)、わら、根部、および土壌を採取した。出穂 5 日後処理区では処理 20 日後の田面水も採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ③ 分析方法 試料は抽出後、分析した。わら試料の一部については水で洗浄後、抽出し、分析した。代謝物の解析は LC/MS、共溶出、酵素的または化学的な分解などにて行った。代謝物の定量分析は HPLC にて行った。抽出残渣中の放射能は蛋白質の可溶化および分解、デンプンの硫酸加水分解などにより、蛋白質、炭水化物およびリグニンの画分に分離し、放射エネルギーを測定することで解析同定した。

試験結果：本試験の収穫時における放射能分布を表 1 に、残留量を表 2 に、代謝物組成を表 3 および 4 に示した。本試験は実際の栽培を模した試験であるため、放射能分布の測定を目的とした表 1 以外は残留量(ppm)および試料中の残存放射エネルギーに対する割合で結果を示した。

申請者注：本文中の回収率、残留量等については、表中の数値を四捨五入して記載した。

1) 予備試験

放射能分布に標識位置による差は認められなかった。各部位の主要残留物はジノテフランであった。地上部の残存放射エネルギーに対するジノテフランの割合は、土壌処理において 87～90%、散布処理において 90～92%であり、標識位置による差は認められなかった。また、二酸化炭素は土壌処理において 0.02～0.03%、散布処理において 0.1%検出された。その他の揮発性成分は微量検出された。予備試験の結果より、本試験は両標識化合物の等量混合物にて実施した。また、揮発性成分の捕集は行わなかった。

2) 本試験

① 放射能分布

[土壌処理] 出穂 5 日後処理区における 62 日後の放射能回収率は 98%であり、もみで 2%、わらで 21%、根部で 3%、土壌で 73%が検出された。

[散布処理] 出穂 20 日後処理区における 47 日後の放射能回収率は 74%であり、もみで 11%、わらで 58%、根部で 0.3%、土壌で 5%が検出された。

② 各試料中の放射能残留量

[土壌処理]

出穂 5 日後処理区における残留量：

もみ 0.3ppm、玄米 0.06ppm、精米 0.03ppm であった。放射能は主にもみ殻に残留していた。わらにおける残留量は 2ppm であった。根部と土壌の残留量は同程度であり、0.1ppm であった。

出穂 20 日後処理区における残留量：

もみで 0.4ppm、玄米 0.05ppm、精米 0.04ppm であった。放射能は主にもみ殻に残留していた。わらにおける残留量は 1ppm であった。根部と土壌の残留量は同程度であり、0.1～0.2ppm であった。

各試料中の放射能残留量には、処理時期の差による違いは認められなかった。抽

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

出残渣中の放射エネルギーは、残存放射エネルギーに対して玄米で 35～39%、わらで 19～35%であった。

[散布処理]

出穂 5 日後処理区における残留量:

もみ 6ppm、玄米 0.6ppm、精米 0.3ppm であった。放射能は主にもみ殻に残留していた。わらにおける残留量は 8ppm であった。根部と土壌の残留量は同程度であり、0.01～0.02ppm であった。

出穂 20 日後処理区における残留量:

もみ 5ppm、玄米 0.3ppm、精米 0.2ppm であった。放射能は主にもみ殻に残留していた。わらにおける残留量は 8ppm であった。根部と土壌の残留量は同程度であり、0.01～0.02ppm であった。

各試料中の放射能残留量に、処理時期の差による違いは認められなかった。抽出残渣中の放射エネルギーは、残存放射エネルギーに対して玄米で 7～10%、わらで 5～6%であった。

③ 各試料中のジノテフランの残留量

[土壌処理] もみ 0.2ppm、玄米 0.01～0.02ppm、精米 0.008～0.01ppm であり、玄米および精米中の残留量は少なかった。わら中のジノテフラン残留量は 0.7～1.0ppm であった。

[散布処理] もみ 2～3ppm、玄米 0.2ppm、精米 0.07～0.1ppm であり、玄米および精米中の残留量は少なかった。わら中のジノテフラン残留量は 4～6ppm であった。

④ 代謝物

各処理における主な代謝物を以下に示した。

[土壌処理]

玄米(出穂 20 日後処理区)

わら(出穂 20 日後処理区)

[散布処理]

玄米(出穂 20 日後処理区)

わら(出穂 20 日後処理区)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ⑤ 抽出残渣中の放射能解析　　玄米、もみ殻およびわらの抽出残渣中放射能の大部分は炭水化物、タンパク質およびリグニンなどの生体成分であった。
出穂 5 日後処理区、散布処理の玄米においては、残存放射エネルギーの 2.06%が炭水化物、1.47%がタンパク質、4.39%がリグニンであった。
- ⑥ 代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 収穫時における放射能分布(処理量に対する割合(%))

分析対象	出穂 5 日後 処理区 土壌処理	出穂 20 日後 処理区 散布処理
もみ	1.58	11.23
抽出部	1.25	9.14
抽出残渣	0.33	2.09
わら	20.90	58.29
抽出部	17.03	55.65
抽出残渣	3.87	2.64
根部	2.50	0.30
土壌	73.39	4.56
放射能回収率	98.37	74.38

表 2 放射能の残留量(ジノテフラン換算濃度(ppm))

分析部位	出穂 5 日後 処理区 土壌処理	出穂 20 日後 処理区 土壌処理	出穂 5 日後 処理区 散布処理	出穂 20 日後 処理区 散布処理
もみ	0.345	0.396	5.845	5.096
玄米	0.055	0.052	0.611	0.338
もみ殻	1.126	1.061	33.831	19.012
精米	0.033	0.039	0.335	0.151
ぬか	0.196	0.120	4.037	1.730
わら	1.822	1.347	7.570	8.146
根部	0.107	0.126	0.015	0.022
土壌	0.138	0.213	0.010	0.014

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 3 収穫時(土壌処理試験)における代謝物組成
(残存放射エネルギーに対する割合(%)、括弧内はジノテフラン換算濃度(ppm))

出穂 5 日後処理区(処理 62 日後)

分析対象	もみ	玄米	もみ殻	精米	ぬか	わら	根	土壌
ジノテフラン	65.97 (0.228)	26.30 (0.015)	50.87 (0.537)	29.94 (0.010)	27.74 (0.054)	52.98 (0.965)	20.12 (0.021)	41.24 (0.057)
代謝物組成								
抽出残渣								
合計								

出穂 20 日後処理区(処理 47 日後)

分析対象	もみ	玄米	もみ殻	精米	ぬか	わら	根	土壌
ジノテフラン	60.50 (0.240)	26.15 (0.014)	53.04 (0.563)	21.19 (0.008)	26.94 (0.032)	51.58 (0.695)	30.85 (0.039)	30.39 (0.065)
代謝物組成								
抽出残渣								
合計								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 4 収穫時(散布処理試験)における代謝物組成

(残存放射エネルギーに対する割合(%)、括弧内はジノテフラン換算濃度(ppm))

出穂 5 日後処理区(処理 62 日後)

分析対象	もみ	玄米	もみ殻	精米	ぬか	わら	
代謝物組成	ジノテフラン	35.89 (2.098)	33.40 (0.204)	41.00 (13.872)	41.74 (0.140)	27.66 (1.117)	53.33 (4.037)
抽出残渣							
合計							

出穂 20 日後処理区(処理 47 日後)

分析対象	もみ	玄米	もみ殻	精米	ぬか	わら	
代謝物組成	ジノテフラン	52.72 (2.687)	53.55 (0.181)	59.04 (11.225)	48.43 (0.073)	51.54 (0.892)	68.96 (5.617)
抽出残渣							
合計							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフランの水稻における
想定代謝経路図
(水稻における代謝試験-1 に基づく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 水稲における代謝試験-2

(資料 11-1-2)

試験機関 : 三井化学(株)

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: [F-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

略称: [G-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

供試植物: 水稲(コシヒカリ)

試験方法:

1)葉面処理代謝試験

ガラス製ビーカーに土壌を入れ、水稲苗 1 本を移植した。4 葉期に、[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフラン 50 μg(実圃場で散布した場合の想定付着量)をアセトン溶液で第 3 葉の葉面に処理した。その後人工気象室内で栽培した。処理葉、その他の地上部および根部を 21 日後まで経時的に採取した。

2)田面水処理代謝試験

ガラス製ビーカーに土壌を入れ、水稲苗 1 本を移植した。4 葉期に、[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフラン 100 μg(実圃場で施用した場合の想定処理量)をアセトン溶液で、田面水に処理した。その後人工気象室内で栽培した。地上部、根部および土壌を 21 日後まで経時的に採取した。

3)分析方法

各部位は、抽出後に放射エネルギーの測定と成分の解析、定量を行った。葉面処理代謝試験における処理葉については溶媒によるリンスを行った後に抽出した。代謝物の解析は LC/MS により、定量は HPLC および TLC により行った。

試験結果: 放射能分布の経時変化を表 1 および 2 に、ジノテフランの経時変化を表 3 および 4 に、代謝物組成を表 5 および表 6 に示した。

申請者注: 本文中の回収率、残留量等については、表中の数値を四捨五入して記載した。

1)放射能分布

① 葉面処理代謝試験 21 日後の放射能回収率は 84~86% ([F-¹⁴C]~[G-¹⁴C])であった。処理葉で 63~73% ([F-¹⁴C]~[G-¹⁴C])、その他地上部で 13~20% ([G-¹⁴C]~[F-¹⁴C])、根部で 0.4~1% ([G-¹⁴C]~[F-¹⁴C])が検出された。放射能回収率が低下したことから、二酸化炭素などの揮発性成分が生成していると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ② 田面水処理代謝試験 21 日後の放射能回収率は 93～95% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)であった。田面水に処理した放射能は 38～48% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)が植物体に吸収され、地上部で 35～45% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)、根部で 3～4% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)、土壌で 45～57% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)が検出された。

2) ジノテフランの経時変化

- ① 葉面処理代謝試験 処理葉のジノテフランは経時的に減衰し、21 日後に残存放射エネルギーの 26～35% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)となった。イネ体における半減期は $[F-^{14}C]$ で 8.9 日、 $[G-^{14}C]$ で 7.5 日であった。
- ② 田面水処理代謝試験 地上部残存放射能中のジノテフランは経時的に減衰し、21 日後に残存放射エネルギーの 32～35% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)となった。

3)代謝物

各試験における主な代謝物を以下に示した。

① 葉面処理代謝試験

処理葉(9 日後)

処理葉(9 日後)における残存放射エネルギーの 81～89% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)について、同定または化学的特徴付けが可能であった。

② 田面水処理代謝試験

地上部(21 日後)

地上部(21 日後)における残存放射エネルギーの 80～85% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)について、同定または化学的特徴付けが可能であった。

4)代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 葉面処理代謝試験における放射能分布の経時変化(処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	6	9	21
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	99.16	71.91	66.98	62.75
	リンス部	90.72	21.41	19.74	8.84
	抽出部	8.43	47.98	43.42	46.29
	抽出残渣	0.01	2.52	3.83	7.62
	その他地上部	<0.005	15.30	18.64	20.36
	根部	<0.005	0.74	0.80	1.17
	放射能回収率	99.16	87.95	86.42	84.28
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	103.22	70.88	57.25	72.87
	リンス部	89.86	24.49	16.81	8.79
	抽出部	13.31	42.47	35.69	55.20
	抽出残渣	0.05	3.92	4.75	8.88
	その他地上部	<0.005	16.02	21.47	12.60
	根部	<0.005	0.39	0.91	0.39
	放射能回収率	103.22	87.29	79.63	85.86

表 2 田面水処理代謝試験における放射能分布の経時変化(処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	5	14	21
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	<0.005	2.33	20.54	35.13
	根部	<0.005	0.03	1.88	2.92
	土壌	98.86	91.94	67.89	57.27
	放射能回収率	98.86	94.31	90.31	95.32
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	<0.005	4.40	30.11	44.54
	根部	<0.005	0.27	2.70	3.81
	土壌	98.65	92.40	60.43	44.70
	放射能回収率	98.65	97.07	93.24	93.05

表 3 葉面処理代謝試験におけるジノテフランの経時変化(残存放射エネルギーに対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	6	14	21
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	99.11	58.30	47.11	35.32
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	98.98	55.20	32.95	26.15

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 4 田面水処理代謝試験におけるジノテフランの経時変化(残存放射エネルギーに対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	5	14	21
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	NA	68.39	50.02	32.03
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	NA	52.14	45.73	34.54

NA: 分析せず

表 5 葉面処理代謝試験における代謝物組成(残存放射エネルギーに対する割合(%))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		9日	14日	21日
分析対象		処理葉	処理葉	処理葉
代謝物組成	ジノテフラン	54.71	47.11	35.32
合計				

供試化合物		[G- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		9日	14日	21日
分析対象		処理葉	処理葉	処理葉
代謝物組成	ジノテフラン	42.05	32.95	26.15
合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 6 田面水処理代謝試験における代謝物組成(残存放射エネルギーに対する割合(%))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		5 日	14 日	21 日
分析対象		地上部	地上部	地上部
代謝物組成	ジノテフラン	68.39	50.02	32.03
合計				

供試化合物		[G- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		5 日	14 日	21 日
分析対象		地上部	地上部	地上部
代謝物組成	ジノテフラン	52.14	45.73	34.54
合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフランの水稻における
想定代謝経路図
(水稻における代謝試験-2 に基づく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) ナスにおける代謝試験

(資料 11-1-3)

試験機関 : 三井化学(株)

報告書作成年 : 2000 年

供試標識化合物:

略称: [F-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

略称: [G-¹⁴C]ジノテフラン 放射化学的純度:

供試植物: ナス(千両 2 号)

試験方法:

1) 葉面処理代謝試験

ガラス製ビーカーに土壌を入れ、ナス苗 1 本を移植した。4 葉期に、[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフラン 50 μg(実圃場で散布した場合の想定付着量)をアセトン溶液で、第 3 葉の葉面に処理し、その後は人工気象室内で栽培した。処理葉、その他地上部および根部を 24 日後まで、経時的に採取した。

2) 土壌処理代謝試験

ガラス製ビーカーに土壌を入れ、ナス苗 1 本を移植した。2~3 葉期に、[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフラン 50 μg(実圃場で施用した場合の想定処理量)をアセトン溶液で、土壌に処理し、その後は人工気象室内で栽培した。地上部、根部および土壌を 15 日後まで、経時的に採取した。

3) 揮発性成分の捕集試験

ガラス製ビーカーに土壌を入れ、ナス苗 1 本を移植した。3 葉期に、[F-¹⁴C]ジノテフランまたは[G-¹⁴C]ジノテフラン 150 μg(揮発性成分の捕集を目的としたため、実圃場で散布した場合の想定付着量の 3 倍とした)を第 2 および 3 葉の葉面に処理した。処理後はガラス製デシケーターに入れ、人工気象室内で栽培した。デシケーターにはトラップ(二酸化炭素捕集用: 2N 水酸化カリウム水溶液、その他の揮発性成分捕集用: エチレングリコール)を接続して揮発性成分を捕集した。15 日後に地上部を採取した。

4) 代謝試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

5) 可食部代謝試験(土壌処理)

1/5000aワグネルポットに土壌を入れ、ナス苗1本を移植した。結実期に、非標識ジノテフラン 10mg(実圃場で植え穴処理した場合の想定処理量)と $[F-^{14}C]$ ジノテフランまたは $[G-^{14}C]$ ジノテフラン 0.1mg を水溶液またはアセトン溶液で、土壌に処理した。その後は人工気象室内で栽培した。果実部、地上部、根部および土壌を21日後に採取した。

6) 分析方法

各部位は、抽出後に放射エネルギーの測定と成分の解析、定量を行った。葉面処理代謝試験における処理葉および可食部代謝試験(塗布処理)における果実部については溶媒によるリンスを行った後に抽出した。代謝物の解析はLC/MSにより、定量はHPLCおよびTLCにより行った。

試験結果：放射能分布の経時変化を表1～5に、ジノテフランの経時変化を表6～8に、代謝物組成を表9～12に示した。

申請者注：本文中の回収率、残留量等については、表中の数値を四捨五入して記載した。

1) 放射能分布

- ① 葉面処理代謝試験 15日後における放射能回収率は88～92% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)であった。処理葉で87～91% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)、その他地上部で1～2% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)、根部で0.1～0.2% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)が検出された。
- ② 土壌処理試験 15日後の放射能回収率は93～95% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)であった。土壌に処理した放射能は60%が植物体に吸収され、地上部で58%、根部で1%、土壌で33～35% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)が検出された。
- ③ 揮発性成分の捕集試験 15日後における、放射能回収率は99%であり、二酸化炭素が0.2～0.6% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)、その他の揮発性成分が<0.005～0.01% ($[G-^{14}C]$ ～ $[F-^{14}C]$)検出された。
- ④
- ⑤ 可食部代謝試験(土壌処理) 21日後の放射能回収率は87～88% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)であった。土壌に処理した放射能は39～40% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)が植物体に吸収され、果実部で1～2% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)、地上部で37%、根部で2%、土壌で48%が検出された。

2) ジノテフランの経時変化

- ① 葉面処理代謝試験 処理葉のジノテフランは経時的に減衰し、15日後に残存放射エネルギーの37～50% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)となった。処理葉における半減期は $[F-^{14}C]$ で8.6日、 $[G-^{14}C]$ で13.1日であった。
- ② 土壌処理代謝試験 地上部残存放射エネルギー中のジノテフランは経時的に減衰し、15日後に残存放射エネルギーの25～30% ($[F-^{14}C]$ ～ $[G-^{14}C]$)となった。
- ③

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- ④ 可食部代謝試験(土壌処理) 果実部のジノテフランは、21 日後に残存放射エネルギーの 55%(1ppm)～63%(1ppm)([G-¹⁴C]～[F-¹⁴C])であった。また、21 日後の地上部において、ジノテフランは残存放射エネルギーの 39～50% ([G-¹⁴C]～[F-¹⁴C])であった。

3) 代謝物

各試験における主な代謝物を以下に示した。

① 葉面処理代謝試験

処理葉(15 日後)

処理葉(15 日後)における残存放射エネルギーの 92～96% ([F-¹⁴C]～[G-¹⁴C])について、同定または化学的特徴付けが可能であった。

② 土壌処理代謝試験

地上部(15 日後)

地上部(15 日後)における残存放射エネルギーの 91%([F-¹⁴C]および[G-¹⁴C])について、同定または化学的特徴付けが可能であった。

③

④ 可食部代謝試験(土壌処理)

果実部(21 日後)

地上部(21 日後)

果実部(21 日後)における残存放射エネルギーの 67～69% ([G-¹⁴C]～[F-¹⁴C])について、地上部(21 日後)における残存放射エネルギーの 82～84% ([G-¹⁴C]～[F-¹⁴C])について、同定または化学的特徴付けが可能であった。

果実部(21 日後)において検出された代謝物の濃度は、すべて 0.08ppm 以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4) 代謝経路

表 1 葉面処理代謝試験における放射能分布(処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	6	9	15
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	102.53	91.57	87.14	86.63
	リンス部	92.86	45.85	40.09	33.74
	抽出部	9.64	43.60	44.86	51.04
	ヘキサン部	0.02	0.48	0.37	0.33
	抽出残渣	0.01	1.64	1.82	1.52
	その他地上部	NA	0.77	0.82	1.70
	根部	NA	0.11	0.12	0.22
	放射能回収率	102.53	92.45	88.08	88.55
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	処理葉	97.70	96.07	94.52	91.45
	リンス部	93.88	72.62	53.46	45.08
	抽出部	3.82	22.84	40.27	45.27
	ヘキサン部	<0.005	0.15	0.22	0.23
	抽出残渣	<0.005	0.46	0.57	0.87
	その他地上部	NA	0.26	0.39	0.61
	根部	NA	0.05	0.10	0.11
	放射能回収率	97.70	96.38	95.01	92.17

NA: 分析せず

表 2 土壌処理代謝試験における放射能分布(処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	3	9	15
[F- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	NA	39.78	40.98	58.41
	根部	NA	2.51	1.21	1.32
	土壌	101.19	54.67	53.19	33.25
	放射能回収率	101.19	96.96	95.38	92.98
[G- ¹⁴ C] ジノテフラン	地上部	NA	43.18	64.50	58.22
	根部	NA	1.35	1.12	1.32
	土壌	99.73	52.86	29.81	35.03
	放射能回収率	99.73	97.39	95.43	94.57

NA: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 3 揮発性成分の捕集試験における放射能分布(処理 15 日後、処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象						放射能回収率
	地上部	根部	土壌	二酸化炭素	その他の揮発性成分	容器	
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン	95.30	0.34	0.75	0.55	0.01	2.42	99.37
[G- ¹⁴ C]ジノテフラン	89.75	0.21	0.32	0.22	<0.005	8.82	99.32

表 4

供試化合物			
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン + [G- ¹⁴ C]ジノテフラン			

表 5 可食部代謝試験(土壌処理)における放射能分布(処理 21 日後、処理量に対する割合(%))

供試化合物	分析対象				放射能回収率
	果実部	地上部	根部	土壌	
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン	1.32	36.63	1.53	47.60	87.08
[G- ¹⁴ C]ジノテフラン	1.59	36.84	1.61	47.50	87.54

表 6 葉面処理代謝試験におけるジノテフランの経時変化

(残存放射能に対する割合(%)、()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	6	9	15
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン	処理葉	99.71 (134.48)	62.66 (51.23)	53.70 (36.56)	36.93 (19.27)
[G- ¹⁴ C]ジノテフラン	処理葉	100.00 (78.78)	70.55 (36.44)	58.02 (23.24)	49.73 (19.60)

表 7 土壌処理代謝試験におけるジノテフランの経時変化

(残存放射能に対する割合(%)、()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)			
		0	3	9	15
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン	地上部	NA	87.61 (2.04)	41.49 (1.50)	24.95 (1.09)
[G- ¹⁴ C]ジノテフラン	地上部	NA	68.92 (2.80)	40.94 (2.20)	29.62 (1.48)

NA: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 8 可食部代謝試験(塗布処理)におけるジノテフランの経時変化
(残存放射エネルギーに対する割合(%), ()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物	分析対象	処理後時間(日)		
		0	10	15
[F- ¹⁴ C]ジノテフラン + [G- ¹⁴ C]ジノテフラン	果実部	NA	93.71 (0.45)	87.33 (0.69)

NA: 分析せず

表 9 葉面処理代謝試験における代謝物組成
(残存放射エネルギーに対する割合(%), ()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		6 日	9 日	15 日
分析対象		処理葉	処理葉	処理葉
代謝物組成	ジノテフラン	62.66(51.23)	53.70(36.56)	36.93(19.27)
合計				

供試化合物		[G- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		6 日	9 日	15 日
分析対象		処理葉	処理葉	処理葉
代謝物組成	ジノテフラン	70.55(36.44)	58.02(23.24)	49.73(19.60)
合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 10 土壌処理代謝試験における代謝物組成

(残存放射エネルギーに対する割合(%))、()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		3 日	9 日	15 日
分析対象		地上部	地上部	地上部
代謝物組成	ジノテフラン	87.61(2.04)	41.49(1.50)	24.95(1.09)
合計				

供試化合物		[G- ¹⁴ C]ジノテフラン		
処理後時間		3 日	9 日	15 日
分析対象		地上部	地上部	地上部
代謝物組成	ジノテフラン	68.92(2.80)	40.94(2.20)	29.62(1.48)
合計				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 11 可食部代謝試験(塗布処理)における代謝物組成
(残存放射エネルギーに対する割合(%)、()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン + [G- ¹⁴ C]ジノテフラン	
処理後時間		10 日	15 日
分析対象		果実部	果実部
代謝物組成	ジノテフラン	93.71(0.45)	87.33(0.69)
合計			

表 12 可食部代謝試験(土壌処理)における代謝物組成
(残存放射エネルギーに対する割合(%)、()内はジノテフラン換算濃度(ppm))

供試化合物		[F- ¹⁴ C]ジノテフラン		[G- ¹⁴ C]ジノテフラン	
処理後時間		21 日		21 日	
分析対象		地上部	果実部	地上部	果実部
代謝物組成	ジノテフラン	49.55(22.95)	63.47(1.26)	39.47(18.48)	55.35(0.95)
合計					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ジノテフランのナスにおける
想定代謝経路図