

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(11). メカニズム試験

1)ラットを用いた肝薬物代謝能および甲状腺機能の検討

(資料 No.T-26)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) マウスを用いた肝薬物代謝能の検討

(資料 No.T-27)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2001年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジエンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3)肝細胞増殖能の検討

(資料 No.T-28)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2001年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジエンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4)マウス発がん性試験の肝における細胞増殖能の検討 (PCNA 染色) (資料 No.T-29)

試験機関 : シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年 : 2001 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2.代謝物

代謝物を用いた試験成績

以下の代謝物について、ラットにおける急性経口毒性試験および復帰変異試験を行った。

記号	一般名または 略称	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(1) 急性経口毒性

1) (ピリフタリドの代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-42)

試験機関：バルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検 体： 代謝物

純 度： %

試験動物： Hanlbm:WIST アルビノラット、1 群雌雄各 5 匹、試験開始時体重 156～195g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体を 0.5% (w/v) メチルセルロースと 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 の混合水溶液に懸濁し、一晚絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与前、投与後 7 および 14 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現：5 時間後 症状消失：1 日後	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

すべての動物について軽度の活動低下、雄 3 例および雌 4 例にうずくまり姿勢、雌 3 例に運動失調および雌 1 例に軽度の立毛がそれぞれ投与日に認められたが、投与 1 日後までに回復した。体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジュンタジャパン株式会社にある。

2) (ピリフタリドの代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-42-1)

試験機関: CIT (フランス国)

報告書作成年: 2002年 [GLP 対応]

検体: 代謝物

純度: %

試験動物: Wistar ICO: WI(IOPS AF/Han) ラット、1群雌雄各5匹、
試験開始時体重 雄 165~175 g、雌 124~144 g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を0.5% メチルセルロースに懸濁し、一晚絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目: 一般状態および生死を14日間観察した。

体重は投与前、投与後7および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1500、1750、2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	1895	2364
死亡開始時間 および終了時間	投与後4時間から開始 投与後2日に終了	
症状発現および 消失時期	投与後30分から発現 投与後2日に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—

一般状態の変化として、活動低下または鎮静化、立毛、横臥、呼吸困難、振戦および強直性間代性痙攣が認められたが、投与後2日にはすべての動物で完全に回復した。

体重変化および剖検所見に投与に関連した影響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シンジェンタジャパン株式会社にある。

3) (ピリフタリドの代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-42-2)

試験機関:シンジェンタ グループ プロダクション社(スイス国)

報告書作成年:2001年 [GLP 対応]

検 体: 代謝物

純 度: %

試験動物: HanBrl:WIST (SPF)ラット、1群雌雄各5匹、
試験開始時体重 雄 228.0~244.0 g、雌 153.7~168.8g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースと0.1% (w/v) ポリソルベート80の混合水溶液に懸濁し、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。

試験項目: 一般状態および生死を14日間観察した。
体重は投与前、投与後7および14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	症状発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

一般状態、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 復帰変異試験

1) (ピリフタリドの代謝物) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No.T-43)

試験機関: シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年: 2001 年 [GLP 対応]

検 体: 代謝物

純 度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA) を用いラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。

第1回目 (S-9 mix 存在下、非存在下とも)と第2回目の S-9 mix 非存在下での試験はプレート法で、第2回目の S-9 mix 存在下での試験はブレインキュベーション法で実施した。

試験は3連制で行った。

<用量設定根拠>

試験結果: 結果を表1および表2に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 本試験 (1 回目)

S-9 mix	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型						フレームシフト型					
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537	
S-9 mix (-)	溶媒対照	35	35	101	119	16	23	358	326	20	28	16	14
		35	(35)	113	(111)	11	(17)	307	(330)	20	(23)	14	(15)
	312.5	29	23	132	112	19	20	328	302	17	31	17	13
		41	(31)	103	(116)	24	(21)	349	(326)	29	(26)	17	(16)
	625.0	30	32	128	118	18	20	344	334	20	19	17	13
		31	(31)	122	(123)	14	(17)	355	(344)	18	(19)	18	(16)
	1250	35	31	102	124	13	25	312	374	25	25	17	23
		22	(29)	120	(115)	12	(17)	329	(338)	17	(22)	19	(20)
	2500	17	26	104	107	23	16	314	390	29	23	16	17
		28	(24)	127	(113)	18	(19)	274	(326)	28	(27)	20	(18)
	5000	18	24	109	88	14	16	361	397	20	26	14	17
		24	(22)	108	(102)	19	(16)	314	(357)	26	(24)	23	(18)
S-9 mix (+)	溶媒対照	28	20	114	145	20	11	341	377	44	35	16	17
		34	(27)	131	(130)	23	(18)	320	(346)	35	(38)	22	(18)
	312.5	37	17	145	140	14	14	332	251	20	34	14	23
		29	(28)	122	(136)	22	(17)	304	(296)	40	(31)	13	(17)
	625.0	31	30	140	127	18	26	326	362	29	37	16	14
		34	(32)	132	(133)	14	(19)	289	(326)	46	(37)	22	(17)
	1250	24	28	116	119	16	17	290	293	35	36	11	12
		28	(27)	112	(116)	26	(20)	301	(295)	48	(40)	11	(11)
	2500	18	29	115	116	12	13	306	373	26	36	19	14
		25	(24)	119	(117)	12	(12)	372	(350)	41	(34)	12	(15)
	5000	22	28	110	109	10	11	384	313	25	29	11	16
		24	(25)	114	111	14	(12)	318	(338)	26	(27)	14	(14)
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	4-NQO		NaN ₃		NaN ₃		Mito-C		2-NF		9-AA	
	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0	
	コロニー数 /プレート	522	660	781	775	636	582	938	1082	474	522	1034	1154
		656	(613)	836	(797)	600	(606)	960	(993)	452	(483)	1292	(1160)
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		2AA		CPA		2AA		2AA		2AA	
	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		1.5		200.0		4.0		1.5		1.5	
	コロニー数 /プレート	725	731	1849	1715	373	-	1268	1076	1181	1079	290	376
		755	(737)	1999	(1854)	341	(357)	1469	(1271)	1314	(1191)	368	(345)

() 内の数値は平均値

NaN₃ : アジ化ナトリウム
 4-NQO : 4-ニトロキノリン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 Mito-C : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン
 2AA : 2-アミノアントラセン
 CPA : シクロホスファミド
 - : データなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 確認試験 (2 回目)

S-9 mix	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
		塩基置換型						フレームシフト型						
		WP2 uvrA		TA100		TA1535		TA102		TA98		TA1537		
S-9 mix (-)	溶媒対照	25	23	132	109	22	25	342	374	29	24	14	19	
		23	(24)	103	(115)	16	(21)	349	(355)	25	(26)	14	(16)	
	312.5	22	18	120	109	14	24	190	318	19	26	20	20	
		23	(21)	122	(117)	12	(17)	330	(279)	29	(25)	26	(22)	
	625	18	12	121	104	16	18	323	318	19	26	13	12	
		29	(20)	114	(113)	12	(15)	299	(313)	23	(23)	11	(12)	
	1250	26	17	112	106	14	18	362	319	25	19	18	14	
		18	(20)	109	(109)	18	(17)	281	(321)	22	(22)	24	(19)	
	2500	34	18	120	125	19	14	419	305	35	30	16	17	
		16	(23)	136	(127)	20	(18)	450	(391)	17	(27)	11	(15)	
	5000	19	28	144	137	17	18	278	301	22	28	17	16	
		12	(20)	119	(133)	19	(18)	296	(292)	24	(25)	12	(15)	
S-9 mix (+)	溶媒対照	29	28	116	155	11	12	218	276	35	48	18	16	
		30	(29)	138	(136)	11	(11)	256	(250)	34	(39)	22	(19)	
	312.5	38	10	148	130	16	13	245	239	35	42	11	23	
		19	(22)	140	(139)	20	(16)	277	(254)	54	(44)	25	(20)	
	625	25	23	139	125	14	12	188	197	48	47	13	17	
		22	(23)	125	(130)	11	(12)	208	(198)	36	(44)	17	(16)	
	1250	23	30	125	146	17	16	228	204	30	49	8	10	
		31	(28)	128	(133)	13	(15)	224	(219)	34	(38)	13	(10)	
	2500	34	24	146	144	16	18	205	209	31	44	14	11	
		23	(27)	146	(145)	17	(17)	192	(202)	30	(35)	12	(12)	
	5000	14	22	138	152	16	17	265	221	28	23	11	10	
		16	(17)	130	(140)	13	(15)	211	(232)	34	(28)	8	(10)	
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	4-NQO		NaN_3		NaN_3		Mito-C		2-NF		9-AA		
	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0		
	コロニー数 /プレート	605	910	1007	898	601	602	887	883	433	454	1595	828	
			684	(733)	889	(931)	558	(587)	844	(871)	437	(441)	1238	(1220)
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		2AA		CPA		2AA		2AA		2AA		
	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		1.5		200.0		4.0		1.5		1.5		
	コロニー数 /プレート	500	407	1466	1447	440	426	1459	1441	1098	974	288	289	
			508	(472)	1646	(1520)	494	(453)	1250	(1383)	930	(1001)	284	(287)

() 内の数値は平均値

NaN_3 : アジ化ナトリウム

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

Mito-C : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) (ピリフタリドの代謝物) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No.T-43-1)

試験機関：シンジェンタ セントラル トキソロジー ラボラトリー (英国)

報告書作成年：2002 年 [GLP 対応]

検体：代謝物

純度：%

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P、WP2P uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験濃度は第 1 回目の試験および第 2 回目の試験共に、100～5000µg/プレートの範囲で 6 濃度とした。

試験は 3 連制で行った (溶媒対照は 5 連制)。

第 1 回目 (S-9 mix 存在下、非存在下とも) と第 2 回目の S-9 mix 非存在下での試験はプレート法で、第 2 回目の S-9 mix 存在下での試験はブレインキューベーション法で実施した。

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 1 回日試験

S-9 mix	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型						フレームシフト型					
		WP2P		WP2PuvrA		TA100		TA1535		TA98		TA1537	
S-9 mix (-)	溶媒対照	47	52	136	114	119	83	22	24	16	20	10	13
		49	35	132	140	100	113	10	24	11	20	12	7
		22	(41)	141	(133)	81	(99)	13	(19)	13	(16)	15	(11)
	100	62	52	102	122	102	92	29	29	17	16	18	9
		46	(53)	146	(123)	114	(103)	18	(25)	10	(14)	13	(13)
	200	54	51	108	114	106	100	17	26	27	13	15	10
		49	(51)	157	(126)	103	(103)	10	(18)	25	(22)	13	(13)
	500	38	34	84	112	76	99	17	22	23	25	14	24
		27	(33)	108	(101)	104	(93)	18	(19)	15	(21)	7	(15)
	1000	48	38	99	123	91	106	17	31	13	15	8	6
		35	(41)	128	(117)	121	(106)	21	(23)	27	(18)	6	(7)
	2500	37	49	130	123	90	89	12	23	27	18	12	14
		52	(46)	118	(124)	101	(93)	20	(18)	14	(20)	8	(11)
	5000	44	43	64	76	107	98	14	15	18	15	8	10
42		(43)	133	(91)	108	(104)	8	(12)	22	(18)	5	(8)	
S-9 mix (+)	溶媒対照	57	64	168	164	119	116	36	31	39	34	19	11
		67	68	186	162	135	112	37	27	36	36	16	11
		66	(64)	182	(172)	89	(114)	23	(31)	28	(35)	9	(13)
	100	65	64	189	183	107	128	33	30	41	15	14	16
		65	(65)	176	(183)	124	(120)	36	(33)	11	(22)	16	(15)
	200	75	68	142	152	117	134	33	25	14	14	26	16
		62	(68)	154	(149)	131	(127)	22	(27)	20	(16)	23	(22)
	500	46	61	150	136	104	113	21	30	12	28	11	18
		54	(54)	145	(144)	114	(110)	30	(27)	17	(19)	18	(16)
	1000	47	64	144	144	106	125	20	29	48	39	24	19
		62	(58)	154	(147)	108	(113)	20	(23)	26	(38)	12	(18)
	2500	52	58	108	136	85	100	24	16	37	50	8	9
		59	(56)	140	(128)	128	(104)	24	(21)	36	(41)	16	(11)
	5000	32	51	151	141	101	114	14	14	19	16	16	12
58		(47)	126	(139)	107	(107)	9	(12)	25	(20)	14	(14)	
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	Mito-C		ENNG		NaN_3		NaN_3		DR		ICR	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	1.0		1.0		2.0		2.0		1.0		2.0	
	コロニー数 /プレート	258	282	464	602	511	511	191	191	283	303	331	343
		270	(270)	588	(551)	484	(502)	169	(184)	611	(399)	61	(245)
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		BP		2AA		2AA		2AA		2AA	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		5.0		1.0		2.0		1.0		2.0	
	コロニー数 /プレート	86	146	3041	2852	647	641	119	121	1102	1351	172	146
		159	(130)	3004	(2966)	612	(633)	156	(132)	1760	(1404)	151	(156)

() 内の数値は平均値

ICR: アクリジン変異原 ICR191, BP: ベンゾ[a]ピレン, 2AA: 2-アミノアントラセン,
DR: ダウンマイシン HCl, ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, Mito-C: マイトマイシン-C,
 NaN_3 : アジ化ナトリウム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2. 2回目試験

S-9 mix	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型								フレームシフト型			
		WP2P		WP2PuvrA		TA100		TA1535		TA98		TA1537	
S-9 mix (-)	溶媒対照	42	40	101	101	89	106	21	13	26	26	16	4
		48	62	103	139	101	99	31	31	13	29	10	5
		49	(48)	112	(111)	97	(98)	23	(24)	14	(22)	8	(9)
	100	47	48	87	144	72	76	34	33	28	13	15	11
		52	(49)	137	(123)	90	(79)	27	(31)	17	(19)	17	(14)
	200	45	43	95	121	88	85	30	33	23	31	9	9
		61	(50)	155	(124)	80	(84)	25	(29)	55	(36)	14	(11)
	500	41	36	83	105	78	95	16	21	32	26	15	7
		47	(41)	164	(117)	69	(81)	23	(20)	23	(27)	16	(13)
	1000	41	45	117	118	85	80	22	26	20	28	13	12
		58	(48)	115	(117)	74	(80)	21	(23)	31	(26)	12	(12)
	2500	32	35	64	101	82	78	25	15	34	42	8	12
		62	(43)	135	(100)	74	(78)	20	(20)	19	(32)	12	(11)
	5000	26	37	103	114	82	87	13	6	27	18	7	5
37		(33)	114	(110)	76	(82)	24	(14)	17	(21)	11	(8)	
S-9 mix (+)	溶媒対照	34	40	168	161	144	108	10	8	16	27	10	14
		38	32	167	175	120	103	10	6	18	38	7	13
		39	(37)	139	(162)	121	(119)	3	(7)	16	(23)	16	(12)
	100	52	49	187	207	92	114	9	18	25	29	13	9
		53	(51)	182	(192)	90	(99)	5	(11)	18	(24)	11	(11)
	200	48	66	195	196	112	100	6	9	20	16	5	4
		44	(53)	181	(191)	101	(104)	9	(8)	14	(17)	9	(6)
	500	49	47	184	204	99	84	10	14	19	30	13	20
		36	(44)	172	(187)	96	(93)	11	(12)	11	(20)	9	(14)
	1000	33	41	203	194	91	96	13	6	20	17	13	9
		45	(40)	175	(191)	100	(96)	8	(9)	22	(20)	10	(11)
	2500	44	37	90	108	115	93	10	10	30	22	13	11
		43	(41)	126	(108)	111	(106)	9	(10)	14	(22)	12	(12)
	5000	20	23	82	93	94	88	14	8	15	28	10	11
20		(21)	102	(92)	108	(97)	8	(10)	21	(21)	12	(11)	
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	Mito-C		ENNG		NaN_3		NaN_3		DR		ICR	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	1.0		1.0		2.0		2.0		1.0		2.0	
	コロニー数 /プレート	241	231	540	572	533	769	250	320	147	195	51	69
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2AA		BP		2AA		2AA		2AA		2AA	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	20.0		5.0		1.0		2.0		1.0		2.0	
	コロニー数 /プレート	127	150	613	505	937	655	231	181	1553	2114	190	185
		155	(144)	393	(504)	646	(764)	169	(194)	2008	(1892)	153	(176)

() 内の数値は平均値

ICR: アクリジン変異原 ICR191, BP: ベンゾ[a]ピレン, 2AA: 2-アミノアントラセン,
DR: ダウンマイシン HCl, ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, Mito-C: マイトマイシン-C,
 NaN_3 : アジ化ナトリウム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) (ピリフタリドの代謝物) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No.T-43-2)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年：2001 年 [GLP 対応]

検 体： 代謝物

純 度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解した。第 1 回目 (S-9 mix 存在下、非存在下とも) と第 2 回目の S-9 mix 非存在下での試験はプレート法で、第 2 回目の S-9 mix 存在下での試験はプレインキュベーション法で実施した。試験は 3 連制で行った。

<用量設定根拠>

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 1 回目試験 (本試験)

S-9 mix	濃 度 (μ g/plate)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
		塩基置換型						フレームシフト型						
		TA 100		TA 1535		WP2 uvrA		TA 102		TA 98		TA 1537		
S-9 mix (-)	溶媒対照	151	133	23	24	40	30	328	302	30	23	18	7	
		150	(145)	23	(23)	35	(35)	329	(320)	36	(30)	16	(14)	
	312.5	114	114	24	28	40	35	320	287	30	22	18	11	
		151	(126)	18	(23)	26	(34)	318	(308)	32	(28)	10	(13)	
	625.0	138	112	28	17	26	38	335	358	30	25	10	16	
		125	(125)	23	(23)	31	(32)	353	(349)	36	(30)	12	(13)	
	1250.0	176	131	29	13	28	28	325	325	26	25	11	11	
		158	(155)	28	(23)	22	(26)	306	(319)	41	(34)	19	(14)	
	2500.0	162	137	13	13	37	40	287	300	36	32	13	11	
		140	(146)	24	(17)	41	(39)	310	(299)	23	(30)	16	(13)	
	5000.0	121	174	23	38	29	32	325	311	31	47	10	14	
		101	(132)	17	(26)	36	(32)	283	(306)	43	(40)	11	(12)	
	S-9 mix (+)	溶媒対照	161	163	22	17	31	23	313	277	41	53	18	17
			116	(147)	14	(18)	32	(29)	296	(295)	54	(49)	10	(15)
312.5		131	158	25	19	30	37	289	331	49	32	16	19	
		144	(144)	19	(21)	34	(34)	274	(298)	40	(40)	17	(17)	
625.0		143	127	19	25	41	22	335	317	31	41	17	14	
		120	(130)	23	(22)	30	(31)	330	(327)	38	(37)	22	(18)	
1250.0		122	142	24	16	25	38	281	301	38	43	17	14	
		133	(132)	16	(19)	36	(33)	337	(306)	41	(41)	12	(14)	
2500.0		139	138	30	29	32	28	320	365	32	43	8	7	
		134	(137)	14	(24)	37	(32)	306	(330)	36	(37)	10	(8)	
5000.0		134	125	25	14	30	22	286	314	38	52	11	11	
		126	(128)	14	(18)	26	(26)	301	(300)	41	(44)	16	(13)	
陽性対照 S-9 mix (-)		化合物名	NaN ₃		NaN ₃		4-NQO		Mito-C		2-NF		9-AA	
		濃 度 (μ g/plate)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0	
	コロニー数 /プレート	1114	1550	601	637	656	853	1412	1442	239	287	799	655	
		696	(1120)	576	(605)	892	(800)	1470	(1441)	224	(250)	528	(661)	
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2-AA		CPA		2-AA		2-AA		2-AA		2-AA		
	濃 度 (μ g/plate)	1.5		200.0		20.0		4.0		1.5		1.5		
	コロニー数 /プレート	1727	1643	469	413	1039	1145	1339	1055	691	1114	266	229	
		1856	(1742)	491	(458)	1212	(1132)	1422	(1272)	1225	(1010)	340	(278)	

() 内の数値は平均値

NaN₃ : アジ化ナトリウム

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

Mito-C : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 2 回目試験 (確認試験)

S-9 mix	濃度 (μ g/plate)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
		塩基置換型								フレームシフト型			
		TA 100		TA 1535		WP2 uvrA		TA 102		TA 98		TA 1537	
S-9 mix (-)	溶媒対照	162	151	15	20	33	38	242	343	36	43	13	14
		160	(158)	27	(21)	27	(33)	290	(292)	42	(40)	17	(15)
	312.5	138	147	16	33	31	27	316	291	26	43	24	7
		170	(152)	25	(25)	33	(30)	280	(296)	45	(38)	13	(15)
	625.0	139	136	20	28	33	26	369	281	28	36	15	12
		138	(138)	21	(23)	26	(28)	337	(329)	39	(34)	4	(10)
	1250.0	170	147	29	28	28	45	260	255	41	38	8	14
		139	(152)	24	(27)	28	(34)	288	(268)	41	(40)	9	(10)
	2500.0	171	173	26	21	22	29	321	273	36	40	18	15
		136	(160)	26	(24)	25	(25)	271	(288)	39	(38)	12	(15)
	5000.0	150	152	31	24	27	31	289	255	42	29	8	8
		153	(152)	36	(30)	29	(29)	205	(250)	45	(39)	19	(12)
S-9 mix (+)	溶媒対照	138	140	25	36	35	39	225	308	42	49	27	12
		128	(135)	24	(28)	37	(37)	328	(287)	43	(45)	13	(17)
	312.5	125	125	25	27	30	51	310	306	42	50	16	19
		112	(121)	27	(26)	36	(39)	315	(310)	60	(51)	16	(17)
	625.0	153	128	14	24	49	49	267	264	56	74	19	18
		113	(131)	18	(19)	48	(49)	303	(278)	44	(58)	15	(17)
	1250.0	115	109	17	29	50	30	313	247	55	37	18	24
		125	(116)	25	(24)	44	(41)	244	(268)	55	(49)	16	(19)
	2500.0	126	125	20	29	40	41	313	277	50	59	24	17
		126	(126)	29	(26)	36	(39)	224	(271)	39	(49)	20	(20)
	5000.0	137	141	16	17	36	37	229	220	29	52	15	16
		110	(129)	25	(19)	33	(35)	305	(251)	31	(37)	28	(20)
陽性対照 S-9 mix (-)	化合物名	NaN ₃		NaN ₃		4-NQO		Mito-C		2-NF		9-AA	
	濃度 (μ g/plate)	2.0		2.0		2.0		0.5		5.0		80.0	
	コロニー数 /プレート	1001	906	585	650	556	532	1566	1492	256	258	1027	823
		900	(936)	595	(610)	449	(512)	1677	(1578)	242	(252)	875	(908)
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	2-AA		CPA		2-AA		2-AA		2-AA		2-AA	
	濃度 (μ g/plate)	1.5		200.0		20.0		4.0		1.5		1.5	
	コロニー数 /プレート	1449	1625	324	365	692	603	1470	1297	1311	1588	315	322
		1249	(1441)	341	(343)	668	(654)	1482	(1416)	864	(1254)	328	(322)

() 内の数値は平均値

NaN₃ : アジ化ナトリウム

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

Mito-C : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3.製剤

(1) ピリフタリド・プレチラクロール・ピラゾスルフロネチル粒剤

1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-01)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	:	1.8%
	プレチラクロール	:	1.8%
	ピラゾスルフロネチル	:	0.3%
	賦物質微粉等	:	96.1%

試験動物：Sprague-Dawley ラット[Crj:CD(SD)IGS]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 204～213g、雌 154～164g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をすりつぶした後、蒸留水で懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	発現例なし	

一般症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-02)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	: 1.8%
	プレチラクロール	: 1.8%
	ピラゾスルフロンエチル	: 0.3%
	賦物質微粉等	: 96.1%

試験動物：ICR マウス[Crlj:CD-1(ICR)]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 31.2～33.0g、雌 24.1～26.2g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をすりつぶした後、蒸留水で懸濁し、3～4時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	発現例なし	

一般症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-03)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	：	1.8%
	プレチラクロール	：	1.8%
	ピラゾスルフロンエチル	：	0.3%
	鋳物質微粉等	：	96.1%

試験動物：Sprague-Dawley ラット[Crl:CD(SD)IGS]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 224～241g、雌 168～190g

試験期間：14日間観察

試験方法：剃毛したラットの背部皮膚に、蒸留水で湿らせた検体を24時間貼付した。貼付除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	発現例なし	

一般症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2) 皮膚および眼に対する刺激性

①ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-05)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	： 1.8%
	プレチラクロール	： 1.8%
	ピラゾスルフロニエチル	： 0.3%
	鉱物質微粉等	： 96.1%

試験動物：日本白色種ウサギ、17週齢、6匹

試験開始時体重；3.06～3.35 kg

試験期間：72時間観察

試験方法：剃毛したウサギの背部皮膚に、微粉末とした検体 0.5g を等量の注射用水で湿らせた状態でリント布を用いて4時間閉塞貼付した。リント布除去後に適用部位を清拭した。

試験項目：皮膚刺激性の観察と採点；検体除去1、24、48 および72時間後に、Draize 法を参考として紅斑と痂皮形成および浮腫の徴候を観察した。

一般症状；適用6時間後までは1時間ごとに、その後は1日1回、皮膚の観察時に一般症状の観察を行った。

体重；適用日および観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	パッチ除去後時間			
		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

注) 表の点数は6匹の平均値

各観察時期において、皮膚の刺激反応は認められず、皮膚一次刺激指数は0であった。一般症状および体重について特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激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シンジェンタジャパン株式会社にある。

②ウサギを用いた皮膚 一次刺激性試験

(資料 No.FT-05-1)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	：	1.8%
	プレチラクロール	：	1.8%
	ピラゾスルフロニエチル	：	0.3%
	鋳物質微粉等	：	96.1%

試験動物：日本白色種ウサギ、18週齢、雌6匹

試験開始時体重；2.95～3.25 kg

試験期間：72時間観察

試験方法：剃毛したウサギの背部皮膚に、微粉末とした検体0.5gを等量の注射用水で湿らせた状態でリント布を用いて4時間閉塞貼付した。リント布除去後に適用部位を清拭した。

試験項目：皮膚刺激性の観察と採点；検体除去1、24、48および72時間後に、紅斑と痂皮形成および浮腫の形成についてを観察し、Draizeの基準に従い採点した。

一般症状；投与日は投与直後、投与1、4および5時間後に、その後は投与3日後まで1日1回、一般症状の観察を行った。

体重；投与日および観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	パッチ除去後時間			
		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

注) 表の点数は6匹の平均値

各観察時期において、皮膚の刺激反応は認められず、皮膚一次刺激指数は0であった。一般症状および体重について特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激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シンジェンタジャパン株式会社にある。

③ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-04)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成]	ピリフタリド	： 1.8%
	プレチラクロール	： 1.8%
	ピラゾスルフロンエチル	： 0.3%
	鉍物質微粉等	： 96.1%

試験動物：日本白色種ウサギ、雌、14週齢、非洗眼群6匹、洗眼群3匹

試験開始時体重 2.40～2.66 kg

試験期間：7日間観察

試験方法：微粉末とした検体 0.1g を左眼に適用した。洗眼群については適用 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗眼した。右眼も同様に洗眼し、洗眼対照とした。

観察項目：眼一次刺激性の観察と採点；適用 1、24、48 および 72 時間後と、その後は適用 7 日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜の変化を肉眼ならびに検眼鏡を用いて観察し、Draize 法に従い採点し Kay and Calandra の方法で判定した。

一般症状；適用 6 時間後までは 1 時間毎に、その後は適用 7 日後まで 1 日 1 回、検眼時に観察を行なった。

体重；適用日および観察終了日体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高 採点	投与後時間および採点								
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁程度	4	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.3	0.0
		混濁範囲	4	1.0	3.7	2.8	2.3	1.8	1.2	0.3	0.0
	虹彩異常	2	0.2	1.0	0.7	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	1.8	1.7	1.2	0.8	0.3	0.0
		浮腫	4	1.2	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.8	1.8	1.5	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合採点*	110	13.8	33.0	26.2	17.5	12.3	7.5	2.3	0.0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		混濁範囲	4	0.7	1.3	0.7	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	虹彩異常	2	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.0	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.7	1.3	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合採点*	110	10.7	17.3	8.0	5.0	2.3	0.0	0.0	0.0	

*総合採点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁程度} \times \text{混濁範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

非洗眼群では、刺激反応として角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫および眼脂分泌が認められた。これらの刺激反応は適用 7 日後までに全て消失した。眼のその他の変化として閉眼が全例で観察された。総合評点の最大値は適用 24 時間後の 33.0 であった。洗眼群では、非洗眼群と同様の症状が認められたものの、適用 5 日後までには全て消失し、総合評点の最大値は適用 24 時間後の 17.3 であり、明らかな洗眼効果が認められた。

一般症状および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対し、中等度の刺激性ありと判断され、明らかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

④ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-04-1)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2003年

[GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

〔組成〕	ピリフタリド	： 1.8%
	プレチラクロール	： 1.8%
	ピラゾスルフロニエチル	： 0.3%
	鉱物質微粉等	： 96.1%

試験動物：日本白色種ウサギ、雌、15週齢、非洗眼群3匹、洗眼群3匹

試験開始時体重 2.48～2.68 kg

観察期間：8日間

試験方法：微粉末とした検体 0.1g を左眼に投与した。右眼は無処置対照とした。洗眼群については投与 30 秒後に注射用水で 30 秒間洗眼した。右眼も同様に洗眼し、洗眼対照とした。

観察項目：眼一次刺激性の観察と採点；投与 1、24、48、72 及び 96 時間後と、その後は投与 8 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の変化を肉眼ならびに検眼鏡を用いて観察し、Draize の基準に従い採点し Kay and Calandra の方法で判定した。

一般症状；投与 6 時間後までは 1 時間毎に、その後は投与 8 日後まで 1 日 1 回、観察した。

体重；投与日、投与 7 日後および観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高 採点	投与後時間および採点									
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	0.7	0.7	0.3	0.0
		範囲	4	2.3	3.0	2.7	2.0	2.0	1.3	0.7	0.3	0.0
	虹彩	異常	2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	2.0	2.0	1.7	1.7	1.0	0.3	0.0	0.0
		浮腫	4	1.7	1.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合採点*		110	24.3	27.7	23.3	23.7	22.3	8.7	4.0	1.7	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.3	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		範囲	4	0.3	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	異常	2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0.7	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.7	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.7	0.7	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合採点*		110	12.0	11.0	5.7	2.0	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0

*総合採点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁程度} \times \text{混濁範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

非洗眼群では、刺激反応として角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および分泌物、虹彩の異常が認められた。これらの刺激反応は投与 8 日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。平均総合評点の最大値は投与 24 時間後の 27.7 であった。

洗眼群では、非洗眼群と同様の症状が認められたものの、その程度は非洗眼群と比べて軽度であり、投与 6 日後までには全て消失した。平均総合評点の最大値は投与 1 時間後の 12.0 であり、明らかな洗眼効果が認められた。

一般症状および体重に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対し中等度の刺激性ありと判断され、明らかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 皮膚感作性試験

①モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.FT-06)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成] ピリフタリド	：	1.8%
プレチラクロール	：	1.8%
ピラゾスルフロニエチル	：	0.3%
鋳物質微粉等	：	96.1%

試験動物：ハートレー白色モルモット、雌、7週齢、1群20匹

試験開始時体重；312～487g

観察期間：惹起貼付除去後48時間

試験方法：Buehler法を用いた。

投与量設定根拠；

感作誘導；前日に剃毛した左側胴部に、50%の検体水溶液（陽性対照は1%DNCB エタノール溶液）0.2 mLをパッチに塗布して投与部位にあて閉塞貼付した。貼付6時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。この閉塞貼付はさらに7および14日後にも行い、計3回実施した。なお、非感作群には感作群と同様の方法で注射用水のみ（陽性対照はエタノール溶液）を塗布したパッチを用いて処置した。

惹起；最終感作の13日後に右側胴部の毛を剃毛し、最終感作の14日後に50%の検体水溶液（陽性対照は0.25%DNCB エタノール溶液）0.2 mLをパッチに塗布して投与部位にあて、閉塞貼付で惹起を行った。貼付6時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。

試験項目；

皮膚反応の観察；惹起の24時間および48時間後に行い Draize 法に従って皮膚反応を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

一般症状；感作誘導開始日から惹起後の皮膚の観察終了日（惹起2日後）まで、毎日1回観察した。

体重；感作誘導開始日(0日)、最終感作日(14日)、惹起日(28日)および観察終了日(30日)に測定した。

結 果：

試験群	動物数	陽性反応動物数	項目	平均皮膚反応評点		陽性率 (%)	
				24時間	48時間		
検 体	感作群	20	16	紅斑・痂皮	0.9	0.9	80
				浮腫	0	0	
	非感作群	20	0	紅斑・痂皮	0	0	0
				浮腫	0	0	
陽性対照*	感作群	10	10	紅斑・痂皮	2.0	1.2	100
				浮腫	0.9	0	
	非感作群	5	0	紅斑・痂皮	0	0	0
				浮腫	0	0	

* 陽性対照群（DNFB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）のデータは、試験施設が定期的に行なっている試験で得られた結果

検体感作群において、惹起後に評点1または2の紅斑が20例中計16例に認められ、陽性率は80%であった。一方、非感作群においては皮膚反応は認められなかった。一般症状および体重について、検体による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において検体はモルモットの皮膚に対して皮膚感作性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

②モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.FT-06-1)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2003 年 [GLP 対応]

検体の純度：1.8%粒剤

[組成] ピリフタリド	：	1.8%
プレチラクロール	：	1.8%
ピラゾスルフロンエチル	：	0.3%
鉍物質微粉等	：	96.1%

試験動物：ハートレー白色モルモット、雌、6週齢、感作群 20 匹、非感作群 10 匹

試験開始時体重：318～401 g

観察期間：惹起貼付除去後 48 時間

試験方法：Buehler 法を用いた。

投与量設定根拠：

感作誘導：前日に剃毛した左側胴部に、50%の検体水溶液（陽性対照は 1%DNCB エタノール溶液）0.2 mL をパッチに塗布して投与部位にあて閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。この閉塞貼付はさらに 7 および 14 日後にも行い、計 3 回実施した。なお、非感作群には感作群と同様の方法で注射用水のみ（陽性対照はエタノール溶液）を塗布したパッチを用いて処置した。

惹起：感作 27 日後に右側胴部を剃毛し、翌日 50%の検体水溶液（陽性対照は 0.25%DNCB エタノール溶液又はエタノール）0.2 mL をパッチに塗布して投与部位にあて、閉塞貼付で惹起を行った。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。

試験項目：

皮膚反応の観察；惹起貼付除去の 24 時間および 48 時間後に行い Magnusson&Kligman の基準に従って皮膚反応を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

一般症状；感作誘導開始日（0日）から惹起後の皮膚の観察終了日（30日後）まで、毎日1回観察した。

体重；感作誘導開始日（0日）、最終感作日（14日後）、惹起日（28日後）および観察終了日（30日後）に測定した。

結 果：

試験群		動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点		陽性率 (%)
				24時間	48時間	
検 体	感作群	20	5	0.3	0.2	25
	非感作群	10	0	0	0	0
陽性対照*	感作群	10 ¹⁾	10	2.7	2.3	100
		10 ²⁾	0	0	0	0
	非感作群	5 ¹⁾	0	0	0	0
		5 ²⁾	0	0	0	0

* 陽性対照群（DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）のデータは、試験施設が定期的に行っている試験で得られた結果 [1) 0.25% DNCB エタノール溶液で惹起、2) エタノールで惹起]。

検体感作群において、惹起貼付除去後に評点1または2の紅斑が20例中計5例に認められた。平均評点は惹起貼付除去24および48時間後で、0.3および0.2であり、陽性率は25%であった。一方、非感作群において皮膚反応は認められなかった。一般症状および体重について、検体による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において検体はモルモットの皮膚に対して弱い皮膚感作性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) ピリフタリド・プレチラクロール・ピラゾスルフロンエチル水和剤

1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 FT-01)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成] ピリフタリド	: 18%
プレチラクロール	: 18%
ピラゾスルフロンエチル	: 2.1%
賦物質微粉、界面活性剤等	: 61.9%

試験動物：Sprague-Dawley ラット[Crlj:CD(SD)IGS]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 225～246g、雌 164～171g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をすりつぶした後、蒸留水で懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	発現：30分後 消失：2時間後	発現：30分後 消失：2時間後

中毒症状として下痢が認められた。また、投与群の雌雄で、投与翌日に体重の増加抑制が認められたが、その後はほぼ順調な増加を示した。剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 FT-02)

試験機関：(株)ポリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成] ピリフタリド : 18%
プレチラクロール : 18%
ピラゾスルフロンエチル : 2.1%
鉱物質微粉、界面活性剤等 : 61.9%

試験動物：ICR マウス[Cri:CD-1(ICR)]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 28.7~31.2g、雌 21.9~25.3g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をすりつぶした後、蒸留水で懸濁し、投与前に絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	発現例なし	

一般症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

③ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 FT-03)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成]	ピリフタリド	: 18%
	プレチラクロール	: 18%
	ピラゾスルフロニエチル	: 2.1%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	: 61.9%

試験動物：Sprague-Dawley ラット[Crlj:CD(SD)IGS]、7週齢、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 261～276g、雌 161～193g

試験期間：14日間観察

試験方法：剃毛したラットの背部皮膚に、蒸留水で湿らせた検体を24時間貼付した。貼付除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：一般症状および生死の観察；投与直後、5、15、30分後、1、2、4、6時間後および14日後まで1日1回観察

体重；投与1、2、3、7、10および14日後に測定

病理学的検査；全動物について14日間の観察終了後に肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	発現例なし	

一般症状、体重変化および剖検所見に特記すべき変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2) 皮膚および眼に対する刺激性

①ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.FT-05)

試験機関：(株)ポリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成]	ビリフタリド	： 18%
	プレチラクロール	： 18%
	ピラソスルフロンエチル	： 2.1%
	鉍物質等微粉、界面活性剤等	： 61.9%

試験動物：日本白色種ウサギ、17週齢、6匹

試験開始時体重；3.03～3.41 kg

試験期間：72時間観察

試験方法：剃毛したウサギの背部皮膚に、微粉末とした検体 0.5g を等量の注射用水で湿らせた状態でリント布を用いて4時間閉塞貼付した。リント布除去後に適用部位を清拭した。

試験項目：皮膚刺激性の観察と採点；検体除去1、24、48 および72時間後に、Draize 法を参考として紅斑と痂皮形成および浮腫の徴候を観察した。

一般症状；適用6時間後までは1時間ごとに、その後は1日1回、皮膚の観察時に一般症状の観察を行った。

体重；適用日および観察終了日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	パッチ除去後時間			
		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

注) 表の点数は6匹の平均値

各観察時期において、皮膚の刺激反応は認められず、皮膚一次刺激指数は0であった。一般症状および体重について特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激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シンジェンタジャパン株式会社にある。

②ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.FT-04)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成] ピリフタリド : 18%
 プレチラクロール : 18%
 ビラソスルフロニエチル : 2.1%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 : 61.9%

試験動物：日本白色種ウサギの雌、14週齢、非洗眼群6匹、洗眼群3匹

試験開始時体重 2.43~2.81 kg

試験期間：21日間観察

試験方法：微粉末とした検体 0.1g を左眼に適用した。洗眼群については適用 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗眼した。右眼も同様に洗眼し、洗眼対照とした。

観察項目：眼一次刺激性の観察と採点；適用 1、24、48 および 72 時間後と、その後は適用 21 日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜の変化を肉眼ならびに検眼鏡を用いて観察し、Draize 法に従い採点し Kay and Calandra の方法で判定した。

一般症状；適用 6 時間後までは 1 時間毎に、その後は適用 21 日後まで 1 日 1 回、検眼時に観察を行った。

体重；適用日、適用 7、14 および 21 日後に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高 採点	投与後時間および採点										
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	14日	21日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.8	2.0	1.7	1.3	1.0	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
		混濁範囲	4	1.2	2.8	2.8	2.3	1.3	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2
		虹彩異常	2	0.5	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	1.7	0.8	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.7	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	1.3	1.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		総合採点*	110	17.7	40.2	30.7	19.8	10.5	3.2	1.7	0.8	0.8	0.8
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		混濁範囲	4	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		虹彩異常	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		総合採点*	110	9.7	6.3	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*総合採点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

個体値 = 角膜混濁程度 × 混濁範囲 × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

非洗眼群では、刺激反応として角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫および眼脂分泌が認められた。これらの刺激反応は、6例中5例では適用6日後までに全て消失したものの、他の1例においては角膜の混濁が適用21日後まで継続して認められた。眼のその他の変化として閉眼が全例で観察された。総合評点の最大値は適用24時間後の40.2であった。洗眼群では、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および眼脂分泌が認められたものの、適用72時間後までには全て消失し、総合評点の最大値は適用1時間後の9.7であり、明らかな洗眼効果が認められた。

一般症状および体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性ありと判断され、明らかな洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.FT-06)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度：18%顆粒水和剤

[組成]	ピリフタリド	：	18%
	プレチラクロール	：	18%
	ピラゾスルフロニエチル	：	2.1%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	：	61.9%

試験動物：ハートレー白色モルモット、雌、6～7週齢、1群20匹

試験開始時体重；308～475g

観察期間：惹起貼付除去後48時間

試験方法：Buehler法を用いた。

投与量設定根拠；

感作誘導；前日に剃毛した左側胴部に、50%の検体水溶液（陽性対照は1%DNCBエタノール溶液）0.2 mLをパッチに塗布して投与部位にあて閉塞貼付した。貼付6時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。この閉塞貼付はさらに7および14日後にも行い、計3回実施した。なお、非感作群には感作群と同様の方法で注射用水のみ（陽性対照はエタノール溶液）を塗布したパッチを用いて処置した。

惹起；最終感作誘導の13日後に右側胴部の毛を剃毛し、最終感作の14日後に50%の検体水溶液（陽性対照は0.25%DNCBエタノール溶液）0.2 mLをパッチに塗布して投与部位にあて、閉塞貼付で惹起を行った。貼付6時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。

試験項目；

皮膚反応の観察；惹起の24時間および48時間後に行い Draize 法に従って皮膚反応を評価した。

一般症状；感作誘導開始日から惹起後の皮膚の観察終了日（惹起2日後）まで、毎日1回観察した。

体重；感作誘導開始日(0日)、最終感作日(14日)、惹起日(28日)および観察終了日(30日)に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果：

試験群		動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点		陽性率 (%)
				24時間	48時間	
検体	感作群	20	0	0.0	0.0	0
	非感作群	20	0	0.0	0.0	0
陽性対照*	感作群	10	10	2.9	1.2	100
	非感作群	5	0	0.0	0.0	0

* 陽性対照群 (DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン) のデータは、試験施設が定期的に行っている試験で得られた結果

検体処理群において、感作群および非感作群とも惹起後に皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

一般症状および体重について、検体による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において検体はモルモットの皮膚に対して皮膚感作性はないと判断された。

IX. 動植物及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	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁																																																																																																																		
M44 (GLP)	吸収、分布、排泄	ラット	①糞尿排泄、組織内分布：雌雄各4匹 ②血中濃度：雌雄各4匹 ③組織内分布：雌雄各24または12匹 ④胆汁/尿/糞排泄、消化管/カーカスへの分布：雄3匹	¹⁴ C- または ¹⁴ C- 標識化合物を0.5もしくは100mg/kgで単回経口投与(①、②、③、④)、または非標識化合物100mg/kgを14日間反復投与後、標識化合物を単回投与(①)	ハルティス クロップ プロダクション社 (スイス国、1999年)	301																																																																																																																		
			<p>[結果]</p> <p>・血中濃度：</p> <p style="text-align: center;">標識；</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg、単回</th> <th colspan="2">100mg/kg、単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} [ppm]</td> <td>0.42</td> <td>0.68</td> <td>9.0</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>t_{max} [h]</td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} 第一相 [h]</td> <td>4±1</td> <td>4±1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} 第二相 [h]</td> <td>14±4</td> <td>25±6</td> <td>4±1</td> <td>3±1</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-48h} [μg·h/g]</td> <td>3.5</td> <td>6.0</td> <td>340</td> <td>224</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">標識；</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg、単回</th> <th colspan="2">100mg/kg、単回</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} [ppm]</td> <td>0.25</td> <td>0.24</td> <td>5.0</td> <td>5.8</td> </tr> <tr> <td>t_{max} [h]</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.25</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} 第一相 [h]</td> <td>4±1</td> <td>3±1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} 第二相 [h]</td> <td>64±13</td> <td>67±8</td> <td>51±11</td> <td>61±15</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-48h} [μg·h/g]</td> <td>6.1</td> <td>4.7</td> <td>328</td> <td>376</td> </tr> </tbody> </table> <p>・排泄：排泄率(%)は、以下の通りであった。</p> <p style="text-align: center;">標識；</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg、単回</th> <th colspan="2">100mg/kg、単回</th> <th colspan="2">0.5mg/kg、単回^{a)}</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿 (0~168h)</td> <td>70.5</td> <td>76.5</td> <td>27.2</td> <td>28.2</td> <td colspan="2">54.9</td> </tr> <tr> <td>胆汁 (0~48h)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td colspan="2">17.1</td> </tr> <tr> <td>糞 (0~168h)</td> <td>31.6</td> <td>18.3</td> <td>69.2</td> <td>63.9</td> <td colspan="2">1.9</td> </tr> <tr> <td>ケージ洗浄液</td> <td>0.8</td> <td>2.3</td> <td>1.5</td> <td>1.0</td> <td colspan="2">1.4</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>97.40</td> <td>100.64</td> <td>91.77</td> <td>94.05</td> <td colspan="2">75.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">a) 胆管カニューレ挿入</p>						0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回		雄	雌	雄	雌	C _{max} [ppm]	0.42	0.68	9.0	5.5	t _{max} [h]	0.5	1	0.5	0.5	t _{1/2} 第一相 [h]	4±1	4±1	-	-	t _{1/2} 第二相 [h]	14±4	25±6	4±1	3±1	AUC _{0-48h} [μg·h/g]	3.5	6.0	340	224		0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回		雄	雌	雄	雌	C _{max} [ppm]	0.25	0.24	5.0	5.8	t _{max} [h]	0.5	0.5	0.25	0.5	t _{1/2} 第一相 [h]	4±1	3±1	-	-	t _{1/2} 第二相 [h]	64±13	67±8	51±11	61±15	AUC _{0-48h} [μg·h/g]	6.1	4.7	328	376		0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回		0.5mg/kg、単回 ^{a)}		雄	雌	雄	雌	雄	雌	尿 (0~168h)	70.5	76.5	27.2	28.2	54.9		胆汁 (0~48h)	-	-	-	-	17.1		糞 (0~168h)	31.6	18.3	69.2	63.9	1.9		ケージ洗浄液	0.8	2.3	1.5	1.0	1.4		合計	97.40	100.64	91.77
	0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回																																																																																																																					
	雄	雌	雄	雌																																																																																																																				
C _{max} [ppm]	0.42	0.68	9.0	5.5																																																																																																																				
t _{max} [h]	0.5	1	0.5	0.5																																																																																																																				
t _{1/2} 第一相 [h]	4±1	4±1	-	-																																																																																																																				
t _{1/2} 第二相 [h]	14±4	25±6	4±1	3±1																																																																																																																				
AUC _{0-48h} [μg·h/g]	3.5	6.0	340	224																																																																																																																				
	0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回																																																																																																																					
	雄	雌	雄	雌																																																																																																																				
C _{max} [ppm]	0.25	0.24	5.0	5.8																																																																																																																				
t _{max} [h]	0.5	0.5	0.25	0.5																																																																																																																				
t _{1/2} 第一相 [h]	4±1	3±1	-	-																																																																																																																				
t _{1/2} 第二相 [h]	64±13	67±8	51±11	61±15																																																																																																																				
AUC _{0-48h} [μg·h/g]	6.1	4.7	328	376																																																																																																																				
	0.5mg/kg、単回		100mg/kg、単回		0.5mg/kg、単回 ^{a)}																																																																																																																			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																																																																																																		
尿 (0~168h)	70.5	76.5	27.2	28.2	54.9																																																																																																																			
胆汁 (0~48h)	-	-	-	-	17.1																																																																																																																			
糞 (0~168h)	31.6	18.3	69.2	63.9	1.9																																																																																																																			
ケージ洗浄液	0.8	2.3	1.5	1.0	1.4																																																																																																																			
合計	97.40	100.64	91.77	94.05	75.4																																																																																																																			

資料 No.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁
M44 (GLP)	標識 ; 単回 ^{a)} 0.5mg/kg, 単回 0.5mg/kg, 反復 100mg/kg, 単回 0.5mg/kg 100mg/kg 雄 雌 雄 雌 雄 雌 雄 雌					301
	尿 (0~168h) 62.3 71.2 54.2 71.4 24.0 34.2 56.5 34.2 胆汁 (0~48h) - - - - - - 29.7 7.0 糞 (0~168h) 33.0 21.3 41.9 22.9 72.2 59.9 2.5 23.4 ケツ洗浄液 1.2 2.0 0.4 0.9 0.2 0.6 1.1 0.7 合計 96.5 94.5 96.4 95.2 96.8 95.0 89.8 43.0 ^{b)}					
			a) 胆管カニューレ挿入 b) 消化管中に47%が残存した			
			<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸排泄：0~168時間の呼吸への排泄は、0.5%以下であった。 ・組織内分布：低用量投与では、投与7日後の組織中の残留放射能は 標識では0.05ppm以下、 標識では0.005ppmと差がみられたが、性差及び反復投与の影響は認められなかった。高用量投与でも同様に、標識位置による残留放射能レベルに差がみられたが、性差は認められなかった。残留放射能は肝、腎、血液並びに血漿で高かった。 			
M45 (GLP)	代謝物の同定	ラット	- 糞尿排泄 : 雌雄各4匹 - 胆汁/尿/糞排泄 : 雄3匹	¹⁴ C- 及び 標識化合物を0.5もしくは100mg/kgで単回経口投与 糞尿排泄試験は、非標識化合物100mg/kgを14日間反復投与後、標識化合物を単回投与	ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年)	326
			[結果] ・代謝物パターン：・尿中に投与量の5%以上含まれる6種(、 、 、 、)の主要な代謝物が認められた。 ・糞中に投与量の5%以上含まれる代謝物は、未変化の親化合物[A]のみであった。 ・胆汁中での主要代謝物は3種(、)であったが、いずれの代謝物も投与量の5%以下であった。 ・代謝物：主要代謝物は であった。			
M46 (GLP)	吸収、分布、分解	水稻	-	¹⁴ C- 標識化合物を以下の量で茎葉処理 - 328g a.i./ha - 475g a.i./ha (代謝物同定用)	ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1999年)	335
				[結果] ・328g a.i./ha 処理における成熟期の総残留放射能は、玄米で0.013ppm、稲わらで0.971ppm、籾殻で0.143ppmであった。 成熟期の植物体から19~22種の代謝画分が検出された。 7種類の代謝物 、 、 、 、 、 、 および が同定された。なお、 は玄米で10%以上検出された。 は、 、 、 、 、 、 などに取り込まれていた。 ・475g a.i./ha 処理でも同様な傾向であった。		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁
M47 (GLP)	吸収、分布、分解	水稻	—	¹⁴ C- 標識化合物を以下の量で茎葉処理 - 346g a.i./ha - 543g a.i./ha (代謝物同定用)	バルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1999年)	343
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 346g a.i./ha 処理における成熟期の総残留放射能は、玄米で 0.062ppm、稲わらで 0.801ppm、籾殻で 0.124ppm であった。 成熟期の植物体から 18~22 種の代謝画分が検出された。 4 種類の代謝物 および が同定された。 は、 などに取り込まれていた。 ・ 543g a.i./ha 処理でも同様な傾向であった。 					
M48 (GLP)	代謝分解 (好気湛水)	水田 土壌	—	¹⁴ C- 標識化合物を土壌に 0.5ppm (650g/ha) で処理 - 30℃でインキュベーション	バルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1999年)	350
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 親化合物 の DT50 (半減期) は、5.4 日であった。 ・ 主要代謝物は 及び であった。 CO₂ 以外の揮発性物質は認められなかった。 					
M49 (GLP)	代謝分解 (好気湛水)	水田 土壌	—	¹⁴ C- 標識化合物を土壌に 0.5ppm (670g/ha) で処理 - 30℃でインキュベーション	バルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、1999年)	356
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ の DT50 (半減期) は、6.8 日であった。 ・ 主要代謝物は であった。 ・ CO₂ 以外の揮発性物質は認められなかった。 					

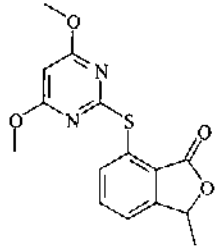
資料 No.	試験の種類	試験場所 (報告年)	試験条件等	頁	
M51 (GLP)	加水分解運命試験 :	ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年)	試験温度 : 25、 50、 60℃ 試験濃度 : 約 0.5ppm 試験期間 : 最長 30 日間	362	
	[結果]				
	・半減期 (実測値)				
	pH	温度 (℃)			半減期 (日)
	4	50			安定
	5	50			安定
M52 (GLP)	水中光分解試験	(株)化学分析コンサルタント (2000年)	光源 : キセノン光 (UV フィルター付) (300~400 nm) : 36.7W/m ² 試験濃度 : 0.5 ppm 試験期間 : 7 日間	366	
	[結果]				
	推定半減期 (25℃)				
	明条件	河川水			4.7 時間
		滅菌精製水			5.2 時間
	暗条件	河川水			分解せず
M53 (GLP)	水中光分解運命試験 : 標識、緩衝液	ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年)	光源 : キセノンランプ (UV フィルター付) 照度 (300~400 nm) : 44.5 W/m ² 試験濃度 : 2.5 ppm 試験期間 : 15 日間	368	
	[結果]				
	推定半減期 (25℃、pH 7)				
	明条件				27.4 時間
	暗条件				安定
	M54 (GLP)	水中光分解運命試験 : 標識、緩衝液			ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス国、2000年)
[結果]					
推定半減期 (25℃、pH 7)					
明条件			28 時間		
暗条件			安定		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	試験場所 (報告年)	試験条件等	頁
M55 (GLP)	水中光分解運命試験： 標識、自然水	シンジェンタ クロップ プロテクション社 (スイス国、2001年)	光源：キセノンランプ (UVフィルター付) 照度 (300~400 nm) : 63.9 W/m ² 試験濃度：約 0.8ppm 試験期間：30 日間 (12 時間明暗サイクル)	377
	[結果] 明条件 暗条件	推定半減期 (25°C、pH 7.36) 19 時間(連続照射に換算) 安定		
M50 (GLP)	土壌吸着性試験	(株)化学分析コンサルタント (2000年)	水田土壌 ・ 植調新潟 (軽埴土) ・ 石川農試 (軽埴土) ・ 植防高知 (軽埴土) ・ 植調鹿児島 (埴壤土)	382
	[結果] 吸着係数 $K=230^{1)}$ 、 $195^{1)}$ 、 $10.6^{2)}$ 、 $17.1^{2)}$ 有機炭素吸着係数 $K_{oc}=14000^{1)}$ 、 $16000^{1)}$ 、 $822^{2)}$ 、 $803^{2)}$ 1):1 濃度区から求めた分配係数 2):吸着等温線から求めた いずれの土壌でもピリフタリドは高い吸着率を示した。スクリーニング試験の結果、吸着率が90%以上であった新潟土壌および石川土壌は、以降の試験を行わなかった為、4土壌における K_{oc} は求めなかった。			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
[A]	ピリフタリド (CGA279233)	(RS)-7-(4,6-ジメトキシピ リミジン-2-イルチオ)-3- メチル-2-ベンゾフラン -1(3H)-オン		親化合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
----	----------	-----	-----	----

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
----	----------	-----	-----	----

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
----	----------	-----	-----	----

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
----	----------	-----	-----	----