

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1.3. 変異原性

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒-18)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、サルモネラについては 0.5~5000 µg/プレートの範囲の 8 濃度で、また大腸菌については 200~5000 µg/プレートの 5 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁以降に示す。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量である 5000 µg/プレートにおいても、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、陽性対照として用いた AF-2、SA、9-AA 及び 2-AA では全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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

試験結果：

サルモネラ（試験 1）

（数値は 3 反復の平均値）

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照	DMSO	—	106	8	20	14	
検体	0.5	—	92	10	21	19	
	1	—	99	7	18	12	
	2	—	87	9	12	14	
	5	—	95	4	15	8	
	10	—	75	3	6	8	
	20	—	69	2	0	6	
	200	—	25	0	0	0	
	5000	—	*	0	*	0	
対照	DMSO	+	117	9	19	18	
検体	0.5	+	106	8	27	17	
	1	+	96	8	19	17	
	2	+	100	7	22	14	
	5	+	93	5	8	12	
	10	+	66	4	1	4	
	20	+	15	0	0	2	
	200	+	0	0	0	0	
	5000	+	*	0	*	0	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	481	-	-	-
		0.1	—	-	-	518	-
	SA	0.5	—	-	675	-	-
	9-AA	80	—	-	-	-	2164
	2-AA	0.5	+	617	-	636	-
		2	+	-	376	-	202

陽性対照：AF-2；2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

SA；アジ化ナトリウム

9-AA；9-アミノアクリジン

2-AA；2-アミノアントラセン

*：菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

サルモネラ (試験 2)

(数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	119	9	19	5
検体	0.5	-	111	6	22	8
	1	-	102	8	20	5
	2	-	112	5	25	3
	5	-	96	4	15	3
	10	-	84	2	5	3
	20	-	73	1	1	4
	200	-	26	0	0	0
	5000	-	*	0	*	0
対照	DMSO	+	122	8	29	10
検体	0.5	+	106	8	19	6
	1	+	108	8	26	6
	2	+	111	6	29	2
	5	+	70	4	11	1
	10	+	44	3	1	1
	20	+	15	2	1	1
	200	+	2	0	0	0
	5000	+	*	0	*	0
陽性 対照	AF-2	0.01	-	468	-	-
		0.1	-	-	-	578
	SA	0.5	-	-	733	-
	9-AA	80	-	-	-	1998
	2-AA	0.5	+	634	-	406
		2	+	-	389	-

陽性対照 : AF-2 ; 2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

SA ; アジ化ナトリウム

9-AA ; 9-アミノアクリジン

2-AA ; 2-アミノアントラセン

* : 菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

大腸菌（試験 1 及び 2）

（数値は 3 反復の平均値）

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	復帰変異コロニー数/プレート				
		塩基対置換型				
		試験 1		試験 2		
		S9 Mix (-)	S9 Mix (+)	S9 Mix (-)	S9 Mix (+)	
対照	DMSO	20	19	18	20	
検体	200	12	21	16	22	
	500	12	16	16	17	
	1000	18	13	18	23	
	2000	18	17	15	17	
	5000	13	17	21	19	
陽性 対照	0.04	AF-2	502	-	501	-
	40	2-AA	-	966	-	1051

陽性対照：AF-2；2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

2-AA；2-アミノアントラセン

*：菌株の生育阻害を認める

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) ヒトのリンパ球細胞 (HLC) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒-19)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: [GLP 対応]

検体純度: %

試験方法: ヒト由来の初代培養リンパ球 (HLC) を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は、DMSO に溶解して用いた。観察は 1 濃度当たり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次頁に示す。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドでは、染色体異常を示す分裂中期細胞の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

染色体異常試験（まとめ）

S9 Mixの有無	濃度 (mg/mL)	観察細胞数 ^a	標本作製時間 ^b (hr.)	細胞1個当りの異常数	異常細胞率 (%)	2個以上の異常を有する細胞率 (%)	有糸分裂指数 (%)	
-	(未処理)	100/100	20/19	0.00/0.01	0.0/1.0	0.0/0.0	6.9/4.1	
	1%DMSO	100/100	20/19	0.01/0.00	1.0/0.0	0.0/0.0	5.2/2.1	
	検体	0.25	100/100	20/19	0.00/0.00	0.0/0.0	0.0/0.0	5.0/2.7
		1.0	100/100	20/19	0.02/0.11	2.0/2.0	0.0/1.0	6.5/3.6
		2.0	100/100	20/19	0.01/0.00	1.0/0.0	0.0/0.0	6.6/3.0
		2.8 ^e	100/100	20/19	0.01/0.02	1.0/1.0	0.0/1.0	6.2/2.8
	MMC、0.25 (μg/mL)	100/100	20/19	0.26/0.04	20.0 ^{***} /4.0 [*]	3.0 [*] /0.0	6.5/3.6	
+	(未処理)	100/100	19/19	0.01/0.01	1.0/1.0	0.0/0.0	7.6/4.9	
	1%DMSO	100/100	19/19	0.03/0.03	3.0/3.0	0.0/0.0	5.6/3.8	
	検体	0.25	100/100	19/19	0.00/0.00	0.0/0.0	0.0/0.0	6.0/2.7
		1.0	100/100	19/19	0.03/0.01	3.0/1.0	0.0/0.0	6.2/4.5
		2.0	100/100	19/19	0.01/0.00	1.0/0.0	0.0/0.0	8.3/3.5
		2.8 ^e	100/100	19/19	0.01/0.00	1.0/0.0	0.0/0.0	5.6/2.4
	CP、10 (μg/mL)	100/100	19/19	0.34/0.07	18.0 ^{***} /5.0	9.0 ^{***} /2.0	5.8/3.5	
100/88 ^c		24/23 ^d	0.93/0.33	37.0 ^{***} /23.9 ^{***}	20.0 ^{***} /5.7 ^{**}	3.3/1.3		

MMC：マイトマイシンC、CP：シクロホスファミド

Fisherの直接確立法 *：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

a：試験Ⅰの結果/試験Ⅱの結果、b：3時間処理終了後の時間

c：本濃度で僅かな析出が認められた。d：試験ⅡでCPの陽性反応が認められなかったが、これは細胞周期の遅延が原因と考えられ、標本作製時間を延長したデータを補足した。

e：女性由来は38個のみ観察

染色体異常試験 (S9 Mix の非存在下)

試験	濃度 (mg/mL)	処理時間	標本作製時間 ^a	観察細胞数 ^b	ギャップ		異常細胞数及び異常の種類															異常を有する細胞数		有糸分裂指数 (%)	
							染色分体型					染色体型					その他								
							切 断			交 換		切 断			交 換										
							tg	ig	tb	ib	f	tr	qr	int	af	dm	r	t	d	≥10	pu				pc
I	未処理	3	20	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	6.4/7.4	
	1%DMSO	3	20	50/50	3/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	5.2/5.2	
	検体	0.25	3	20	50/50	2/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4.4/5.6
		1.0	3	20	50/50	2/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	6.2/6.8
		2.0	3	20	50/50	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	6.0/7.2
		2.8	3	20	50/50	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	4.8/7.6
MMC 0.25 (μg/mL)	3	20	50/50	2/3	0/0	1/7	0/1	1/2	1/5	1/5	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/1 6	0/3	4.6/8.4		
II	未処理	3	20	50/50	3/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	4.6/3.6	
	1%DMSO	3	20	50/50	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1.6/2.6	
	検体	0.25	3	20	50/50	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2.6/2.8
		1.0	3	20	50/50	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/2	0/1	4.0/3.2	
		2.0	3	20	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3.2/2.8
		2.8	3	20	50/50	1/1	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	2.8/2.8
MMC 0.25 (μg/mL)	3	20	50/50	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/1	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1	0/0	4.0/3.2		

a : 3 時間処理終了後の時間、b : 男性由来のリンパ球細胞数/女性由来のリンパ球細胞数

MMC : マイトマイシン C

tg : 染色分体ギャップ、ig : 同位染色分体ギャップ、tb : 染色分体切断、ib : 同位染色分体切断、f : 断片、tr : 三放射状、qr : 四放射状、int : 交換

af : 無動原体断片、dm : 二重マイニユート、r : 環状、t : 転座、d : 二動原体、pu : 細粉化染色体、pc : 細粉化細胞、≥10 : 10 以上の異常を有する細胞数

染色体異常試験 (S9 Mix の存在下)

試験	薬物・濃度 (mg/mL)	処理時間	標本作製時間 ^a	観察細胞数 ^b	ギャップ		異常細胞数及び異常の種類															異常を有する細胞数		有糸分裂指数 (%)		
							染色分体型						染色体型						その他							
							切 断			交 換			切 断			交 換										
							tg	ig	tb	ib	f	tr	qr	int	af	dm	r	t	d	≥10	pu				pc	≥1
I	未処理	3	19	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	7.2/8.0	
	1%DMSO	3	19	50/50	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	4.4/6.8	
	検体	0.25	3	19	50/50	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7.6/4.4
		1.0	3	19	50/50	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	5.4/7.0
		2.0	3	19	50/50	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	9.2/7.4	
		2.8	3	19	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	4.8/6.4	
	CP 10 (μg/mL)	3	19	50/50	1/12	0/1	6/13	0/1	0/0	1/5	0/3	0/0	0/2	0/1	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/13	1/8	6.8/4.8	
3		24	50/50	1/12	0/1	8/29	0/2	1/1	5/13	0/12	0/0	7/1	0/0	0/2	0/0	1/0	1/0	1/0	0/0	0/0	14/23	8/12	3.4/3.2			
II	未処理	3	19	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	4.8/5.0		
	1%DMSO	3	19	50/50	1/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1	0/0	4.8/2.8		
	検体	0.25	3	19	50/50	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2.2/3.2	
		1.0	3	19	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	5.4/3.6	
		2.0	3	19	50/50	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4.2/2.8	
		2.8	3	19	50/50	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2.0/2.8	
	CP 10 (μg/mL)	3	19	50/50	0/1	0/0	1/2	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/3	0/2	3.6/3.4	
3		23	50/38	1/1	0/0	9/9	0/0	2/0	0/2	2/1	0/0	1/2	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	10/11	2/3	1.0/1.6			

a: 3時間処理後の時間、b: 男性由来のリンパ球細胞数/女性由来のリンパ球細胞数

CP: シクロホスファミド

tg: 染色分体ギャップ、ig: 同位染色分体ギャップ、tb: 染色分体切断、ib: 同位染色分体切断、f: 断片、tr: 三放射状、qr: 四放射状、int: 交換

af: 無動原体断片、dm: 二重マイニユート、r: 環状、t: 転座、d: 二動原体、pu: 細粉化染色体、pc: 細粉化細胞、≥10: 10以上の異常を有する細胞数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) マウスを用いた小核試験

(資料 毒-20)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD-1 系マウス、試験開始時 7 週齢、平均体重 雄 26~32 g、雌 20~26 g
1 群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体をコーン油に懸濁して、5000 mg/kg の用量で単回経口投与した。陰性対照群にはコーン油 20 mL/kg を同様に投与した。なお、陽性対照群にはトリエチレンメラミン (TEM) を 0.9%生理食塩液に溶解して、0.5 mg/kg の用量で腹腔内に単回投与した。

検体投与群は投与 24、48 及び 72 時間後に、陰性対照群は投与 48 時間後に、陽性対照群は投与 24 時間後に屠殺し、各動物の大腿骨髄を採取して塗抹標本作製し、スライドガラス上に固定した後、ギムザ染色して骨髄標本作製した。動物当たり 1000 個の多染性赤血球中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。また、動物当たり 1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比を求めた。

用量設定根拠：

結果： 骨髄標本の観察結果を次頁に示した。

投与群で検体投与 4 時間以内に一般状態の変化が認められた。中毒症状として、振戦、眼瞼下垂、躯体緊張、活動低下及び異常歩行等が認められ、雌雄合わせて 5/30 例が死亡した。生存例には異常症状は認められなかった。

検体投与群では、陰性対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な上昇は認められなかった。また、正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比にも有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が有意に上昇し、また正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比が有意に低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE % 平均値±SD	PCE/ (PCE+NCE) % 平均値±SD
24	検体	5000	雄	3	0.38±0.52	1.48±0.56
			雌	5		
	陽性対照 (TEM)	0.5	雄	5	↑ 32.80±15.04	↓ 0.72±0.27
			雌	5		
48	陰性対照 (コーン油)	20	雄	5	0.50±0.71	1.38±0.50
			雌	5		
	検体	5000	雄	4	0.88±0.83	1.00±0.52
			雌	4		
72	検体	5000	雄	5	0.89±0.60	1.53±0.38
			雌	4		

t-検定 : ↑↓ p≤0.01

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(4) 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 毒-21)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17、Rec+) と欠損株 (M-45、Rec-) を用い、代謝活性化及び非活性化によって DNA 損傷誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し、各用量 2 枚のプレートを用いた。

用量設定根拠：

結果： 結果を次表に示した。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	S9 (-)			S9 (+)		
		阻止帯の径 (mm) *		差 (mm)	阻止帯の径 (mm) *		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
検体	100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	200	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	400	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	1000	0 1	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0
	2000	1 1	0 0	1 1	1 1	1 0	0 1
	4000	1 2	1 1	0 1	2 3	3 2	1 1
陰性対照 (カナマイシン)	0.2	10 10	8 8	2 2	—	—	—
陽性対照 (マイマイシン C)	0.01	15 16	0 0	15 16	—	—	—
陽性対照 (2-アミノアントラセン)	20	—	—	—	9 10	0 0	9 10

*：生育阻止帯の直径からディスクの直径 (8mm) を引いた値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

検体処理群では代謝活性化の有無にかかわらず、溶解限度である 4000 µg/ディスクまでのいずれの濃度においても組換修復機構保持株と欠損株との間に生育阻止帯の差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンでは両株の間に明らかな生育阻止帯の差が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において DNA 損傷の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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1.4. 生体機能影響

チフェンスルフロンメチルにおける薬理試験

(資料 毒-22)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： %

(1) マウスの中樞神経系に対する作用

1) マウスにおける一般状態

供試動物： Slc：ICR系マウス（5週齢）、体重22.0～29.7g、1群雄11または12匹

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ0、300、1000及び3000 mg/kgの用量で経口投与し、投与前及び投与30、60、120、180、240、300及び360分後の一般症状をIrwin法により観察した。また、1群雄10匹（体重：24.8～28.9g）として同様の条件下で瞳孔径への影響を観察した。

結果： 3000 mg/kg投与群で投与30分後から受動性の低下及び握力の低下が認められ、60分後からは身づくろい回数の減少、反応性の低下、眼瞼下垂、呼吸数の増加及び有意な体温下降（360分後で投与前値と比べ3.7°Cの下降）が認められた。投与180分後には受動性の低下も軽減し、身づくろい回数の減少及び反応性の低下も消失したが、その他の症状は360分後においても残存した。3000 mg/kg投与群で投与60分後までに12例中2例が死亡したが、その他の投与群で死亡は認められなかった。瞳孔径に関しては対照群と投与群との間で差は認められなかった。1000 mg/kg投与群で投与60分後に身づくろいの回数の減少及び呼吸数の増加が認められたが、120分後には消失した。投与120分後には新たに受動性の低下が認められたが、240分後にはほぼ回復した。

2) マウスの運動協調性に及ぼす影響並びに筋弛緩作用

i) ロータ・ロッド法

供試動物： Slc：ICR系マウス（5週齢）、体重22.6～28.9g
1群雄12匹（回転棒上で1分以上落下しなかった動物を選抜）

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ0、300、1000及び3000 mg/kgの用量で経口投与し、投与30、60、120、180、240、300並びに360分後に動物を直径3cmの回転棒（14回転/分、Roda-rod treadmill、UGO BASILE）上に乗せ、1分以内に落下する動物数を観察した。
また、陽性対照としてジアゼパム10 mg/kgを経口投与し、検体投与群と同様に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

結果： 3000 mg/kg 投与群で投与 30 分後に 12 例中 2 例の落下が認められ、この 2 例は 60 分後までに死亡した。また 60 分後には 10 例中 4 例の統計学的な有意落下が認められた。この 4 例の落下のうち、2 例は 120 分後までに死亡した。それ以後 120、240、300 及び 360 分後にも 8 例中 1 もしくは 2 例の落下が認められた。一方、陽性対象では、投与 30～300 分後まで落下動物数の有意な増加が認められた。

ii) 斜板法

供試動物： Slc : ICR 系マウス (5 週齢)、体重 23.6～31.3 g
1 群雄 11 匹 (ガラス斜板上で 10 秒以上落下しなかった動物を選抜)

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ 0、300、1000 及び 3000 mg/kg の用量で経口投与し、投与 30、60、120、180、240、300 及び 360 分後に動物を 33 度に傾斜させたスリガラス板上に乗せ、10 秒以内に落下する動物数を観察した。
また、陽性対照としてジアゼパム 10 mg/kg を経口投与し、検体投与群と同様に観察した。

結果： 3000 mg/kg 投与群で投与 30 分後に 11 匹中 1 匹の落下が認められ、この動物を含む 3 匹が 60 分後までに死亡した。その後 240、300 及び 360 分後には、8 匹中 1 または 2 匹の落下が認められた。
一方、陽性対照群では、投与 30 分後から 120 分後まで落下動物数の有意な増加が認められた。

iii) マウスにおける睡眠延長作用

供試動物： Slc : ICR 系マウス (5 週齢)、体重 24.3～30.8 g、1 群雄 5～15 匹

試験方法： 検体をコーン油に懸濁させ 0、300、1000 及び 3000 mg/kg の用量で経口投与した。投与 120 分後にヘキソバルビタール 75 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。
また、陽性対象としてクロルプロマジン 10 mg/kg を経口投与し、検体投与群と同様に観察した。

結果： 1000 及び 3000 mg/kg 投与群で、対照群と比較して、それぞれ 1.3 及び 2.7 倍の睡眠時間の延長が認められ、対照群と 3000 mg/kg 投与群との間では有意差が認められた。
一方、陽性対照では対照群と比較して 5.3 倍の有意な睡眠時間の延長が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) イヌの呼吸・循環器系に対する作用

供試動物： ビーグル犬、体重 9.0~12.0 kg、1 群雌雄計 3~4 匹

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ 0 及び 3000 mg/kg の濃度で腹腔内投与し、投与 180 分後までに呼吸、血圧、心拍数、心電図並びに血流量を測定した。

また、アセチルコリン (Ach) 投与及びノルエピネフリン (NE) により惹起される血液反応への影響も観察した。試験は麻酔下で行った。

結果： 結果を次表に示す。

3000mg/kg 投与群で投与 60 分後から血流量の減少が認められ、180 分後には検体投与前の値と比較して 62%の減少となり、対照群と比較して有意な差が認められた。

また、投与 60 分後から Ach 及び NE による血圧の降圧または昇圧反応の抑制傾向が認められ、Ach による降圧反応は検体投与前の値と比べて、180 分後には 58% に抑制された。5000 mg/kg 投与群 (予備試験群) では、3000 mg/kg 投与群とほぼ同様の変化に加え、投与直後より心拍数の増加が認められ、120 分以降は過呼吸の増加及び脈圧の上昇も認められた。その後、血圧下降と共に呼吸が停止し、160 分後に死亡した。

イヌの呼吸・循環器系に対する作用

投与量 (mg/kg)	投与後時間 (分)	血圧-収縮期 (mmHg)	血圧-拡張期 (mmHg)	血流量 (mL/分)	Ach による血圧反応 (%) *	NE による血圧反応 (%) *	心拍数/分	呼吸数/分
対照 (コーン油) 20	投与前	185.1	122.4	57.8	100.0	100.0	155.5	6.0
	30	175.4	116.7	49.3	88.4	100.8	150.5	6.3
	60	175.5	117.7	50.9	77.7	96.2	145.6	6.6
	120	176.6	120.6	44.3	73.3	104.2	143.6	6.5
	180	184.8	128.0	55.2	86.5	98.5	142.9	7.6
検体 3000	投与前	179.3	118.7	68.0	100.0	100.0	162.3	8.7
	30	180.6	117.3	64.3	81.9	79.1	150.0	6.2
	60	172.7	116.0	49.7	66.8	71.8	142.7	6.4
	120	170.0	116.8	29.0	56.7	73.6	150.2	6.3
	180	178.0	114.2	↓26.0	↓↓41.8	63.0	153.3	7.2

↓: p<0.05、投与前と比較して有意差あり

↓↓: p<0.001、投与前と比較して有意差あり

* 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) モルモットの自律神経系に対する作用

供試動物： Hartley系モルモット、体重 321～359 g、1 群雄 4 匹

投与方法： 検体を tween 80 に懸濁させた後、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL の濃度の試験液を生理食塩水を用いて調製し、マグヌス管に入れた。これに摘出回腸を懸垂して、回腸の収縮に対する影響を 5 分間観察した。
また、摘出腸管をマグヌス管に懸垂した 5 分後に Ach 及びヒスタミン (His) を添加し、惹起される回腸の収縮に対する影響を併せて観察した。

結果： いずれの検体投与群においても摘出回腸への直接作用は認められず、また、Ach 及び His の添加による回腸の収縮反応への影響も認められなかった。

(4) マウスの消化器系に対する作用

供試動物： Slc : ICR 系マウス、5 週齢、体重 24.8～31.6 g、1 群雄 7～17 匹

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ 0、300、1000 及び 3000mg/kg の用量で経口投与し、投与 120 分後に 10%アラビアゴム水溶液に懸濁させた 5%炭素末懸濁液を一匹につき 0.2 mL 経口投与した。その 30 分後に動物を屠殺し、胃幽門部から炭素末到達先端までの小腸の長さを測定、小腸全長に対する炭素末の移動率を求めた。
また、陽性対照として、アトロピン 300mg/kg を経口投与し、検体投与群と同様に炭素末の移動率を求めた。

結果： いずれの検体投与群においても腸管輸送能に影響は認められなかった。
一方、陽性対照では、対照群と比較して 36%の有意な腸管輸送能の抑制が認められた。

(5) ラットの骨格筋に対する作用

供試動物： Slc : Wistar/ST 系ラット (6～8 週齢)、体重 227～291 g、1 群雄 6 または 7 匹

投与方法： 検体をコーン油に懸濁し 0 及び 5000 mg/kg の用量で腹腔内投与し、左側坐骨神経-腓腹筋標本を作製した。切断した坐骨神経の末梢側より電気刺激を行い、これにより誘発される腓腹筋の攣縮を投与 30、60、120 及び 180 分後まで観察した。
また、陽性対照として観察終了後の対照群の動物 1 匹に d-ツボクラリン 50 mg/kg を静脈内投与し、その影響を観察した。試験は麻酔下で行った。

結果： 検体投与群では、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮への影響は認められなかった投与 60～120 分後に 6 匹中 2 匹の動物が死亡した。
一方、陽性対照を投与した対照群の動物 1 匹では、投与 1 分後より腓腹筋の収縮が抑制され、3 分後で最大となり、10 分後には投与前のレベルに回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(6) ラットの血液に対する作用

供試動物： Slc : Wistar/ST 系ラット (6~8 週齢)、体重 158~182 g、1 群雄 9 匹

投与方法： 検体をコーン油に懸濁させ 0、1000、3000 及び 10000 mg/kg の用量で経口投与し、120 分後に腹大動脈より血液を採取した。その血液より得た血漿について、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。また採取した血液の一部を用いて、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値を測定した。

結果： いずれの検体投与群においてもプロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値への影響は認められなかった。

以上の試験結果より、本剤の急性中毒症状として、中枢神経に由来すると考えられる体温下降、ヘキソバルビタール睡眠の増強等の症状及び末梢循環器系における血流量の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

チフェンスルフロンメチルの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 ●一般症状 Irwin 法	マウス	経口 (コーン油)	300、 1000、 3000	雄： 11～ 12	1000	300	300 mg/kg： 影響なし 1000 mg/kg：身づくろいの回数の減少、呼吸数の増加、受動性の低下 3000 mg/kg：握力の低下、受動性の低下、身づくろいの回数減少、反応性の低下、眼瞼下垂、呼吸数の増加及び有意な体温下降、2/12 死亡例
●運動協調性 ロータ・ロッド法	マウス	経口 (コーン油)	300、 1000、 3000	雄：12	3000	1000	1000 mg/kg 以下：影響なし 3000 mg/kg：落下例の有意な増加、4/12 死亡例
●筋弛緩作用 斜板法	マウス	経口 (コーン油)	300、 1000、 3000	雄：11	3000	1000	300 mg/kg：影響なし 10000 mg/kg：影響なし 3000 mg/kg：落下例の散見、3/11 死亡例
●ヘキサバルビタール睡眠	マウス	経口 (コーン油)	300、 1000、 3000	雄： 5～15	1000	300	300 mg/kg：影響なし 10000 mg/kg：睡眠時間の延長傾向 3000 mg/kg：睡眠時間の有意な延長
呼吸・循環器系 呼吸数・血圧・心電図・心拍数・血流量	イヌ (麻酔下)	腹腔内 (コーン油)	3000	3～4	3000	—	血流量の有意な減少、Ach による血圧反応の有意な抑制及び NE による血圧反応の抑制傾向
自律神経系 回腸の収縮	モルモット	<i>in vitro</i> (tween 80 添加生理食塩液)	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3}	雄：4	—	1×10^{-3}	$1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$ mg/kg 直接作用：作用なし 抗 Ach 作用：作用なし 抗 His 作用：作用なし
消化器系 腸管輸送能	マウス	経口 (コーン油)	300、 1000、 3000	雄： 7～17	—	3000	3000 mg/kg 以下： 影響なし
骨格筋 腓腹筋	ラット (麻酔下)	腹腔内 (コーン油)	5000	雄： 6～7	—	5000	影響なし、 2/6 死亡例
血液 血液凝固、 ヘモグロビン及び ヘマトクリット値	ラット	経口 (コーン油)	1000、 3000、 10000	雄：9	—	10000	10000 mg/kg 以下： 影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2) 製剤

1. 急性毒性

(1) 急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒-23)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年:

検体純度: 75%水和剤

[組成] チフェンスルフロンメチル原体 ; 75%
鉍物質微粉等 ; 25%

供試動物: Crl:CD 系ラット、1群雌雄各5匹、7週齢、体重: 雄 220~230 g 雌 287~320 g

観察期間: 14日間

投与方法: 検体をコーン油に懸濁させて経口投与した。投与前に約24時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を毎日測定し、試験終了時に全動物の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発時間現及び消失時間	投与日に発現 消失日記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

中毒症状として、雌雄ラット各1例で下痢が認められた。また雌ラットでは会陰部の汚れ及び散発的な体重減少が認められた。

肉眼的病理検査では、雌雄とも投与に関連した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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒-24)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 75%水和剤

[組成] チフェンスルフロンメチル原体 ; 75%
 鉍物質微粉等 ; 25%

供試動物： ICR 系 SPF マウス、1 群雌雄各 10 匹

7 週齢、体重：雄 31.1~37.3 g 雌 21.6~27.5 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を微粉末化した後、1% Tween 80 水溶液に均質に懸濁させて経口投与した。
投与前に 2~3 時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状として、投与 1~6 時間後に雌雄で自発運動量の減少、立毛及び呼吸困難が認められたが投与 1 日後には完全に消失した。また、投与 1 時間~1 日後に、白色もしくは黄白色尿が観察された。投与群雌雄の全例で検体投与前と比較して体重の増加が認められた。投与 1 日後に雄 2 例が死亡した。
肉眼的病理検査では、途中死亡動物を含め、全動物の主要な組織器官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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) 急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒-25)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： 75%水和剤

[組成] チフェンスルフロンメチル原体 ; 75%
鉍物質微粉等 ; 25%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ (成獣)、体重：雄 2027~2250g 雌 2070~2191g
1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を約3mLの水道水と混合してペースト状にし、背部の擦過皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。肉眼的病理検査は実施しなかった。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後1日目から発現 投与後7日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

検体投与に関連すると思われる中毒症状は認められなかった。

投与部位の皮膚では、投与1日後に全例で明瞭な紅斑及び極軽度の浮腫が認められ、投与3日後には雌雄各1例で極軽度の紅斑が認められた。また、検体の皮膚への付着及び上皮の剥離が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) 急性吸入毒性

〈試験成績提出除外〉

75%水和剤の急性吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-③-イ

具体的理由：

当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒-26)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： 75% 水和剤

[組成] チフェンスルフロンメチル原体 ; 75%
 鉱物質微粉等 ; 25%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雄 6 匹

観察期間： 48 時間

投与方法： 検体 0.5 g を、刈毛した動物の健常皮膚（非擦過）2 ヲ所及び擦過皮膚 2 ヲ所に塗布し、閉塞貼付した。暴露時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は乾いたタオルを用いて拭き取った。

観察項目： 検体暴露 24 及び 48 時間後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法（1959）に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の評点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高 評点	健常皮膚		擦過皮膚	
			暴露後時間		暴露後時間	
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
35215	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
35216	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
35217	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
35218	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
35219	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
35220	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	1	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.17	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

以上の結果から、チフェンスルフロンメチル 75%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性を有さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

ないものと思われる。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒-27)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

[GLP 対応]

検体純度： 75%水和剤

[組成] チフェンスルフロンメチル原体 ; 75%
鋳物質微粉等 ; 25%

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雌 3 匹 (洗眼群)、6 匹 (非洗眼群)

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 48 mg を左眼に投与し、約 1 秒間軽く眼を閉じさせた。その後 3 匹については 10 秒後に微温水で 1 分間よく洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。右眼は処理せず陰性対照とした。

観察項目： 投与 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 法に従って採点した後、EEC Commission Directive 83/467 の評価方法に準じて分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。
非洗眼群の 2 匹で中等度の虹彩炎、4 匹で散在性の角膜混濁、6 匹で軽度から中等度の結膜の刺激性がみられた。洗眼群では刺激性はみられなかった。

以上の結果から、チフェンスルフロンメチル 75%水和剤はウサギの眼に対して、中等度の刺激性があるものと思われる。なお、EEC の Commission Directive 83/467 の評価方法では「刺激性なし」と分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

項目				最高 評点	投与後時間		
					24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群	動物番号 35258	角膜 混濁	程度	4	0	0	0
			面積	4	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0
	動物番号 35259	角膜 混濁	程度	4	1	0	0
			面積	4	1	0	0
		虹彩		2	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0
	動物番号 35260	角膜 混濁	程度	4	1	1	0
			面積	4	1	1	0
		虹彩		2	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0
			浮腫	4	1	0	0
			分泌物	3	1	0	0
	動物番号 35261	角膜 混濁	程度	4	1	0	0
			面積	4	1	0	0
		虹彩		2	1	0	0
結膜		発赤	3	2	1	0	
		浮腫	4	1	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	
動物番号 35262	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	
		浮腫	4	1	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	
動物番号 35263	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	
		面積	4	1	1	0	
	虹彩		2	1	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	0	
		浮腫	4	1	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	
合計				660	66	18	0
平均				110	11	3	0
洗眼群 (3 匹合計)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	
	合計				110	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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

③ モルモットを用いた皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験

(資料 毒-28)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： 75% 水和剤

[組成] チフェンスルフロメチル原体 ; 75%
鉍物質微粉等 ; 25%

供試動物： Hartley 系アルビノモルモット、各群雄 10 匹、若齢

観察期間： 48 時間観察

試験操作：

用量設定根拠：

刺激性； 検体の 5%及び 50%蒸留水懸濁液 0.5mL を、背部の剃毛した健常皮膚（直径約 25 mm）に塗布した。

感作； 検体の 1.0%蒸留水懸濁液を週 1 回 0.1mL ずつ、計 4 回皮内注射した。対照群には、蒸留水 0.1mL を 1 回皮内注射した。

惹起； 最終感作処理 13 日後に、検体の 5%及び 50%懸濁液 0.05mL を剃毛した背部皮膚（それぞれ直径約 25 mm）に塗布した。対照群 10 匹に、検体の懸濁液を処理群と同様に塗布した。

観察項目： 皮膚刺激性試験及び惹起試験ともそれぞれ適用後 24 及び 48 時間目に適用部位の紅斑及び壊死の有無を Draize 法に従って肉眼的に観察した。

結果： 皮膚刺激性試験では、処理 24 時間後に処理群 6 例の 50%検液処理群で軽微な紅斑が認められたが、48 時間目には完全に消失した。
各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

皮膚感作性試験では、惹起 24 時間後に処理群及び対照群各 1 例で、軽微な紅斑が認められたが、48 時間目までには完全に消失した。

以上の結果より、チフェンスルフロメチル 75%水和剤には皮膚刺激性があり、皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

群		供試動物数		感作反応動物数												陽性率 (%)		
				24 時間						48 時間								
感作	惹起	皮膚反応評点						皮膚反応評点						24 時間	48 時間			
		0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計					
検体	1% 検体	5% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	
		50% 検体	10	9	1	0	0	0	1/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	
	溶媒	5% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	
		50% 検体	10	9	1	0	0	0	1/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	
陽性対照	1% INR-8260-2*	3% INR-8260-2*	惹起 1	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		惹起 2	10	6	4	0	0	0	4/10	10	0	0	0	0	0/10	40	0	
	1% INR-8260-2*	30% INR-8260-2*	惹起 1	10	6	3	0	1	0	4/10	9	0	1	0	0	1/10	40	10
			惹起 2	10	1	8	1	0	0	9/10	7	1	2	0	0	3/10	90	30
	-	3% INR-8260-2*	惹起 1	10	8	2	0	0	0	2/10	9	1	0	0	0	1/10	20	10
			惹起 2	10	7	3	0	0	0	3/10	8	2	0	0	0	2/10	30	20
	-	30% INR-8260-2*	惹起 1	10	5	2	3	0	0	5/10	5	4	1	0	0	5/10	50	50
			惹起 2	10	4	6	0	0	0	6/10	8	2	0	0	0	2/10	60	20
	1% INR-9521-1**	1.5% INR-9521-1**	惹起 1	10	8	2	0	0	0	2/10	9	1	0	0	0	1/10	20	10
			惹起 2	10	7	3	0	0	0	3/10	8	2	0	0	0	2/10	30	20
	1% INR-9521-1**	15% INR-9521-1**	惹起 1	10	0	6	3	1	0	10/10	3	1	3	0	3	7/10	100	70
			惹起 2	10	0	7	0	2	1	10/10	0	8	0	1	1	10/10	100	100
	-	1.5% INR-9521-1**	惹起 1	10	8	2	0	0	0	2/10	7	3	0	0	0	3/10	20	30
			惹起 2	10	7	3	0	0	0	3/10	9	1	0	0	0	1/10	30	10
	-	15% INR-9521-1**	惹起 1	10	4	6	0	0	0	6/10	5	5	0	0	0	5/10	60	50
			惹起 2	10	0	6	3	1	0	10/10	3	5	2	0	0	7/10	100	70

注) 陽性対照の結果は で行われた追加試験の結果による。
 (*: , **: に実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

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. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物 等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
A2 GLP []	動物体内動態	ラット (CD系)	<p>標識体</p> <p>単回強制 経口投与</p> <p>低用量群: 20mg/kg ♂♀各2匹 前処理低用量 群: 20mg/kg (非標識体 100ppm 混合 飼料を21日 間給餌後) ♂♀:各2匹 高用量群: 2000mg/kg ♂♀:各2匹</p>	<p>吸収: 吸収率は低用量群で71~76%、高 用量群で51~66%と推定される (申請者による計算)。</p> <p>排泄: 主要排泄経路は尿中排泄であつ た。低用量群及び混餌投与+低用 量群では投与24時間後までに投与 量の50%以上が、また48時間まで に90%以上が排泄された。</p> <p>分布: 96時間後の組織中残留放射能は全 群において、消化管(内容物を含む) を除くすべての組織で投与量の 0.01%未満であった。</p> <p>代謝: 尿中の放射能の60~96%(6、24及 び48時間に採取)は未変化の親化 合物であった。</p> <p style="text-align: right;">検 出された。</p>		IX-11
A2 GLP []	動物体内動態	ラット (SD系)	<p>標識体</p> <p>単回強制 経口投与</p> <p>2000mg/kg</p> <p>♂♀:各5匹</p>	<p>排泄: 主要排泄経路は尿で、各尿試料中 に、雄は42.4~85.9%、雌は56.5 ~86.6%の放射能が排泄された。雌 雄とも投与48時間後までに投与量 の50%以上が排泄され、72時間ま でにほとんど完了した。</p> <p>分布: 心臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、脳、 大腿骨の骨髄及び脂肪中の放射能 は投与量の0.001%以下であり、ほ とんどの組織で放射能は 標識体換算量/g以下 であった。また特定の組織への選 択的な蓄積は認められないと推察 された。</p> <p>代謝: すべての尿試料中で、未変化の親 化合物が92.4%以上を占め、</p> <p style="text-align: right;">検出された。</p>		IX-17

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
	動物体内動態	ラット (SD系)	<p>標識体</p> <p>単回強制 経口投与</p> <p>低用量群: 20mg/kg ♂♀:各3匹</p> <p>高用量群: 2000mg/kg ♂♀:各3匹</p>	<p>血中薬物動態:</p> <p><低用量群> 雌雄ともに投与1時間後以内に Cmaxに達し、吸収速度は極めて 速かった。また、最高値に達し た後、約5~6時間の半減期で速 やかに消失した。</p> <p><高用量群> 雌雄ともに投与1~2時間後で Cmaxに達し、この値が約30時 間持続した後、急速に低下した (半減期:約1時間)。</p> <p>吸収: 吸収率は、低用量群では85~ 88%以上、高用量群では90~ 95%以上と推定された。</p> <p>排泄: 主要排泄経路は腎臓経路であ り、各投与群において投与量の 約83~93%が尿中に排泄され た。用量及び性別に関わらず、 投与放射能の約91~100%が48 時間で尿及び糞を通して体外に 排泄され、48時間後の体内に残 留した放射能は投与量の約1% 以下であった。</p> <p>分布: 用量及び雌雄による差は認めら れず、消化管を除き、すべての 時点において最高濃度の放射能 が分布したのは腎臓であった。 体内からの消失は速やかであ り、顕著に貯留する組織は認め られなかった。</p> <p>代謝: 尿中の大部分は未変化の親 化合物であった。</p>		IX-22

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
	植物体内動態	小麦 (Arthur 71)	標識体及び 標識体 茎葉散布 7.5g a.i./10a 0,4,8,21,28,63 日 : 茎葉 (63 日: 穀粒、藁)	<p>残留： 総放射能残留量は急速に減少した。 <茎葉> 処理 28 日後までに、処理直後の 10%以下に減少。 <藁> 63 日後における 標識体及び 標識体処理試料中の放射能はそれぞれ 0.816 及び 0.454 ppm(親換算量)。 <穀粒> 63 日後における 標識体及び 標識体処理試料中の放射能はそれぞれ 0.036 及び 0.016 ppm(処理 0 日後の 0.65%及び 0.4%に相当)。 各抽出相残渣は 0.01ppm 以下であり、同定は行わなかった。</p> <p>代謝： 植物体及び藁においてチフェンスルフロロンメチル濃度は急速に減少した。約 2 日後で 0 日後のわずか 50%になり、処理後 63 日後では 1%以下であった。</p> <p>同定： <茎葉/藁> 主な代謝物は、チフェンスルフロロンメチル[A] (5~85%)、</p> <p>であった。非抽出性放射能の一部は天然の植物体成分で構成されていることが推察された。</p>		IX-30

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代-5 GLP []	植物体内動態	とうもろこし (Pioneer 3378)	標識体及び 標識体 茎葉散布 3.5 g a.i./10a 0, 3, 10, 30, 72, 113 日 ; 茎葉 (113 日 : 穀粒、 茎葉)	<p>残留 :</p> <p><茎葉> 両標識体において処理 0.5 時間後の残留放射能濃度は 2 ppm 未満(親換算)であった。半減期は約 5 日であった。30 日後には 0.01 ppm 未満へと急速に低下した。113 日後における残留量は 標識体及び 標識体処理試料において であった。</p> <p><穀粒> 処理 113 日後の残留放射能濃度は 標識体処理試料 で 0.0043 ppm、 標識体処理資料で 0.0006 ppm と非常に低かった。</p> <p>代謝、同定 : 10 日後までの主な代謝物は、チフェンスルフロロンメチル[A] (≥ 45%、0.08ppm)、</p> <p>アセトン : 水で非抽出性であった放射性残留物は、植物中の糖類に取り込まれたと推察された。</p>		IX-42

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代⑥	植物体内動態	大豆 (Miami)	標識体 茎葉散布 1.6 g/10a 0.8 g/10a(界面活性剤添加) 0, 7, 30, 100 日 : 未成熟植物体 (0~30 日) 成熟大豆(種子、 さや) (100 日)	残留 : <植物体> 処理 30 日後における放射能濃度は 16 g/ha 及び 8 g/ha 処理試料でそれぞれ 0.098 ppm 及び 0.141 ppm であり、0 日後の 11% 及び 22% の濃度にまで低下した。 <成熟大豆種子> 処理 100 日後の放射能濃度は、16 g/ha 及び 8 g/ha 処理の植物体においてそれぞれ 0.0016 及び 0.0015 ppm であり、0 日後の 0.19% 及び 0.23% の濃度にまで低下した。 代謝 : 植物体内で急速に代謝され、16 g/ha 及び 8 g/ha 処理大豆において、処理 30 日後にはそれぞれ処理 0 日後の濃度の 16%(0.015 ppm) 及び 2%(0.007 ppm) に低下した。 同定 : 主要代謝物は が検出された。		IX-48

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代7	植物体内代謝	大豆 (Miami)	標識体 茎葉散布 1.6 g/10a 0.8 g/10a(界面活性剤添加) 0, 7, 30, 100 日 : 未成熟植物体 (0~30 日) 成熟大豆(種子、 さや) (100 日)	残留 : <植物体> 処理 30 日後における放射能濃度は 16 g/ha 及び 8 g/ha 処理試料でそれぞれ 0.066 ppm、0.174 ppm であり、0 日後の 11% 及び 26% の濃度に低下した。 <成熟大豆種子> 処理 100 日後における放射能濃度はいずれの処理群においても 0.001 ppm 以下であり、0 日後の濃度の 1% 以下であった。 代謝、同定 : 未変化の親化合物は 30 日後において 1.6 g/10a、0.8 g/10a 処理の植物体でそれぞれ 0 日後の 5.6%(0.03ppm) 及び 4%(0.02ppm) であった。主要代謝物として が検出された。		IX -53
代8	好氣的土壤中動態	シルト質 壤土	標識体 8g a.i./10a 相当	半減期は Keyport 土壌で約 24 日、Flanagan 土壌で約 32 日であった。すべての土壌試料における分解物として、 が生成された。		IX -58
代9	好氣的土壤中動態	シルト質 壤土	標識 処理 0.12ppm	Keyport の非滅菌土壌を用いた。半減期は約 8 ヶ月(約 34 週)であった。親化合物は処理後 15 ヶ月(約 65 週)において処理放射能の 28.1% だけしか検出されなかった。 が処理放射能の 37.6% を占め、土壌結合残留化合物は約 10.4% であった。 であった。		IX -65
	好氣的 土壤中 動態 潜水			水田において利用されないため、試験成績提出除外。		

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代-10	土壌表面光分解	微砂質 壤土	標識体 及び 標識体 15µg/スライド 83g a.i./ha 相当	Flanagan の非滅菌壤土を用いた。 半減期は太陽光の下では 14~18 日 であったのに対し、暗所では 21~26 日であった。 標識体を処理した場 合、光照射及び暗所対照試料におけ る主な分解物として が検出された。 標識体を処理した場 合の主な分解物として が生成された。 が検出された。 では認められ なかった。		IX-68
代-11	加水分解動態	滅菌 緩衝液	標識体 0.5 及び 5.0ppm (pH5, 7 及び 9)	初期濃度 0.5ppm、5ppm、25°C pH5 4.8 日、3.8 日 pH7 193.8 日、170.5 日 pH9 191.0 日、165.3 日 加水分解速度は pH 5 の緩衝液中で 最も速く、pH 7 及び 9 の緩衝液中で は 30 日間のインキュベーション後 でも 82~92%が親化合物のまま 存在した。各試料における主な加水 分解物は であった。		IX-74
代-12	水中光分解動態	滅菌 緩衝液	標識体 及び 標識体 10ppm (pH5, 7 及び 9)	半減期は、太陽光照射下における各 pH の試料で 97~125 時間であった。 標識体処理、pH7 の試 料において が検出さ れた。 標識体、pH7 の試料に おいて暴露 336 時間後で、 が 生成された。		IX-80
代-13	水中光分解 動態	滅菌水 自然水	チフェンスル フロンメチル 純品 5ppm	滅菌蒸留水 DT ₅₀ : 7.2 時間 (東京春換算値 : 21.1 時間) 自然水 DT ₅₀ : 10.4 時間 (東京春換算値 : 30.5 時間)		IX-87

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表> (続き)

資料 No. [報告書 番号]	試験の 種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
代-14 GLP []	水中光分解動態	滅菌水 自然水	標識体及び 標識体 5ppm(pH7)	光照射下における半減期は、滅菌緩衝液及び自然水ともに1日以内であった。暗所対照区の滅菌緩衝液においては126日であった。主な光分解生成物として が検出され、他に が検出された。		IX-89
代-15	土壌吸着性	4 土壌 25±1℃	チフェンスルフロ ンメチル純品 水田土壌 軽埴土、砂埴土 畑地土壌 砂質埴埴土 シルト質埴埴土	平衡化時間は16時間であった。土壌への吸着率は4~17%であった。吸着平衡定数は0.54~1.95、その相関係数は0.97214~0.99639であり、高い相関が認められた。土壌吸着平衡定数は9、土壌の有機炭素含有率と吸着平衡定数との相関係数は0.69488と低かった。物質収支は89.0~95.5%であった。供試土壌ブランクにチフェンスルフロ ンメチルは検出されず、試薬のみのブランクでの回収率は96%であった。		IX-96

網掛けの試験成績は

の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

<供試標識化合物>

標識及び

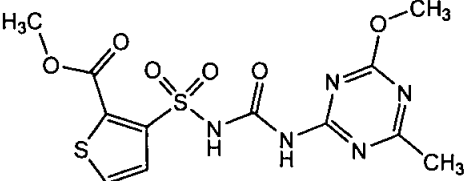
標識チフェンスルフロ
ンメチル

構造式:

標識位置選定理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

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	チフェンスル フロンメチル DPX-M6316	メチル=3-(4-メトキシ-6- メチル-1,3,5-トリアジン -2-イルカルバモイルス ルファモイル)-2-テノア ート		親化合物

*動物：動物代謝物、植物：植物代謝物、土壌：土壌分解物、水：加水分解物、光：光分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

代謝分解物一覧表（続き）

記号	一般名 または略称	化学名	構造式	由来*

*動物：動物代謝物、植物：植物代謝物、土壌：土壌分解物、水：加水分解物、光：光分解物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

1. 動物体内動態に関する試験

(1) 標識チフェンスルフロロンメチルを用いたラット体内における代謝試験 (資料 代-1)

試験機関：)
 報告書番号：
 報告書作成年：

供試標識化合物： 標識チフェンスルフロロンメチル
 構造式：

*： 標識位置

化学名；メチル 3-[[[[[4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート (以下 標識体)

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

放射化学的純度； %

供試動物：CD 系ラット

試験方法：

投与； 標識体をアセトン：コーン油 (2：8、v/v) に懸濁し、投与液を調製した。試験の概略を次表に示す。

用量設定根拠；

試験群	用量 (mg/kg)	投与回数及び投与経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
低用量	20	単回経口投与	雌雄 各 2 匹	排泄 分布 代謝	尿及び糞：6、24、 48、72、96 呼気(各群雄 1 匹)： 6、24、48、 72、96 組織**：96
混餌投与 + 低用量	20	放射能非標識チフェンスルフロロンメチルを 100 ppm の濃度で混合した飼料を 21 日間給餌後、 標識体を単回経口投与			
高用量*	2000	単回経口投与			

*：初回試験時に尿中沈殿物を測定対象にしなかったため、回収率が予想された値より低かった。

そのため再試験を実施し、尿中沈殿物をメタノール：炭酸アンモニウム飽和水溶液 (3：1、v/v) で可溶化した。結果には再試験で得られた数値を用いた。

**：血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、精巣、卵巣、脳、皮膚、筋肉、脂肪、骨髄(大腿骨)及びカーカス

結 果：

吸 収；〔申請者注〕吸収率については原報告書に記載されていない。胆汁排泄試験が行われていないので、尿中に排泄された放射能のみを腸管から吸収された放射能と考えるならば、吸収率は低用量群で 71~76%、高用量群で 51~66%と推定される。

排 泄；結果を表 1-1 に示す。主たる排泄経路は尿であり、尿中排泄は高用量群（51.3~65.9%）と比較して、低用量群及び混餌投与+低用量群（71.0~92.0%）で顕著であった。低用量群及び混餌投与+低用量群では投与 24 時間後までに投与量の 50%以上が、また 48 時間までに 90%以上が排泄された。これら 2 群に比較して、高用量群では約 24 時間の遅れが認められたが、投与開始 24 時間後の尿及び糞排泄量の減少が原因と考えられた。呼気中にバックグラウンドを上回る放射能は検出されなかった。組織及びカーカス中の放射能は投与量の 1%未満であった。

表 1-1. 標識体 投与後のラットにおける放射能の排泄¹⁾

試験群		低用量群		混餌投与+低用量群		高用量群	
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (時間)	6	16.6	10.2	3.7	11.1	4.2	2.8
	24	46.4	51.6	68.3	60.2	16.4	24.4
	48	9.2	8.9	8.2	19.8	29.5	37.5
	72	0.9	1.5	1.1	2.8	1.1	1.2
	96	0.4	0.8	0.4	0.9	0.8	0.5
	小計	73.5	72.9	79.8	89.2	51.8	64.9
糞 (時間)	6	-- ²⁾	--	0.2	<0.1 ³⁾	0.1	<0.1
	24	6.4	5.8	9.8	4.7	5.1	2.5
	48	7.3	4.6	5.9	10.0	23.5	21.0
	72	0.3	0.4	0.5	1.5	1.7	1.8
	96	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
	小計	14.1	10.8	16.4	16.4	30.4	25.4
ケージ洗浄液		1.3	1.1	0.6	1.2	2.5	3.0
組織+カーカス		0.1	0.3	0.2	0.5	0.1	0.2
合 計		88.9	85.0	96.9	107.5	84.8	93.4

¹⁾ 投与量に対する割合(%)

²⁾ -- は、2 動物いずれもこの時点で糞が排泄されなかったことを示す。

³⁾ (<)で示された値は、検出されたが投与量に対する割合が 0.1%未満であることを示す。
申請者注：表中の数値は、報告書に記載された雌雄動物個体別の数値に基づき 申請者が計算した平均値。但し、1 動物において投与量に対する割合が「0.1%」未満と報告された場合は「0.1」として計算した。

分 布；結果を表 1-2 に示す。全ての群で 96 時間後の組織内に残留している放射能は、消化管（内容物を含む）を除く全ての組織で投与量の 0.01%未満であった。高用量群の組織中の濃度（ μg 親化合物換算量/g）は、用量の差（20 mg/kg 対 2000 mg/kg）を反映して、低用量群及び混餌投与+低用量群の各組織と比較して、約 100 倍高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-2 標識体 投与 96 時間後のラット組織内放射能濃度(μg/mL) 及び投与量に対する割合(%TAR)

組 織		低用量群		混餌投与+低用量群		高用量群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	濃度	0.009	0.011	0.002	0.007	0.41	0.91
	%TAR	0.002	0.002	<0.001	0.001	0.001	0.002
心臓	濃度 ¹⁾	0.021	0.002	0.020	0.008	0.21	0.32
	%TAR	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肺	濃度	0.008	0.004	0.010	0.011	0.29	0.54
	%TAR	<0.001 ³⁾	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝臓	濃度	0.034	0.011	0.014	0.015	0.87	1.05
	%TAR	0.007	0.002	0.005	0.002	0.003	0.002
脾臓	濃度	0.006	0.004	0.021	0.011	0.23	0.21
	%TAR	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎臓	濃度	0.023	0.023	0.019	0.029	1.32	2.14
	%TAR	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
消化管	濃度	0.028	0.074	0.038	0.068	1.89	11.89
	%TAR	0.021	0.039	0.025	0.029	0.016	0.069
精巢	濃度	0.002		0.003		0.06	
	%TAR	<0.001		<0.001		<0.001	
卵巣	濃度		0.002		0.007		0.71
	%TAR		<0.001		<0.001		<0.001
脳	濃度	0.005	0.001	0.003	0.003	0.06	0.06
	%TAR	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
脂肪	濃度	0.057	0.017	0.042	0.021	0.41	0.51
	%TAR	- ²⁾	-	-	-	-	-
皮膚	濃度	0.085	0.060	0.037	0.044	5.53	4.97
	%TAR	-	-	-	-	-	-
筋肉	濃度	0.005	0.001	0.006	0.007	0.25	0.27
	%TAR	-	-	-	-	-	-
骨髄	濃度	0.005	<0.001	0.025	0.087	ND ⁴⁾	ND
	%TAR	-	-	-	-	-	-

1) μg/g 組織、親化合物換算値

2) - : 脂肪、皮膚、筋肉及び骨髄については、投与量に対する割合を求めなかった。

3) (<)で示された値は、検出されたが投与量に対する割合が0.001%未満であることを示す。

4) ND : バックグラウンド値を上回る放射能は検出されなかった。

申請者注 : 表中の数値は、報告書に記載された雌雄動物個体別の数値に基づき申請者が計算した平均値。但し、1動物において投与量に対する割合が「0.001%」未満と報告された場合は「0.001」、1動物がNDの場合は「0」として計算した。

代謝 ; 尿及び糞中における代謝物の分布を、それぞれ表 1-3 及び表 1-4 に示す。尿中の放射能のほとんどは未変化のチフェンスルフロンメチル [A] に由来し、6、24 及び 48 時間に採取した低用量群及び混餌投与+低用量群の尿の 80~96%、高用量群の尿の 60~89%を占めていた。代謝物のうち最も多量に検出された

少
量代謝物として、
が
検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

糞中でも未変化のチフェンスルフロメチル [A] が、検出された放射能の大部分を占めた。

確認された代謝経路は

の生成である。推定代謝経路を図 1 に示す。

表 1-3 標識体投与ラット尿中の代謝物の分布率¹⁾(%)及び投与放射能に対する割合(%TAR)

試料採取時間	試験群		低用量群		混餌投与+低用量群		高用量群		高用量群尿沈殿物	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6 ～ 24 時間	チフェンスルフロメチル [A]	分布率	91.0	90.3	95.8	95.8	89.7	86.5	89.8	44
		%TAR	40.3	45.5	65.3	57.5	11.2	18.8	2.8	1.2
24 ～ 48 時間	チフェンスルフロメチル [A]	分布率	92.5	75.7	95.9	95.2	66.3	80.1	91.0	80.0
		%TAR	8.1	7.0	7.9	18.5	13.9	23.9	5.5	4.9

¹⁾ 各試料の TLC 上の放射能の分布率 (%)。各個体の各時点の試料につき個別に測定しているが、ここには放射能の量が多い 24 時間及び 48 時間時点で採取した試料の結果のみをまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-4 標識体 投与ラット糞中の代謝物の分布率¹⁾

試料採取時間	試験群		低用量群		混餌投与+低用量群		高用量群		
	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
6 ～ 24 時間	チフェンスルフロメチル[A]		分布率	80.2	71.6	78.8	66.1	91.7	87.2
			%TAR	4.9	4.1	7.7	4.1	4.6	2.1
	代謝物								
24 ～ 48 時間	チフェンスルフロメチル[A]		分布率	69.1	57.4	65.1	71.6	88.3	96.1
			%TAR	4.8	2.6	3.8	6.9	20.2	19.9
	代謝物								

¹⁾ 各試料の TLC 上の放射能の分布率 (%)。各個体の各時点の試料につき個別に測定しているが、ここには放射能の量が多い 24 時間及び 48 時間時点で採取した試料の結果のみをまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図1 チフェンスルフロメチルのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) 標識チフェンスルフロメチルを用いたラット体内における代謝試験
(資料 代-2)

試験機関：
報告書番号：
報告書作成年： [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識体
構造式：

+： 標識位置

化学名；メチル 3-[[[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート (以下 標識体)
比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)
放射化学的純度； %

供試動物：Cri:CD (SD) 系ラット、6～8 週齢、体重：雄 240～245 g、雌 221～248 g

試験方法：

投 与； 標識体をアセトン：コーン油 (2：8、v/v) に懸濁し、投与液を調製した。試験の概略を以下の表に示す。

用量設定根拠；

表 1. 試験設計

用量	投与回数・投与経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
2000 mg/kg	単回経口	雌雄各 5 匹	排泄代謝	尿及び糞：6、24、48、72、96 呼気 (雌雄各 1 匹のみ)：6、24、48、72、96
			分布	組織*：96

*：血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、精巣、卵巣、脳、皮膚、筋肉、脂肪、骨髄 (大腿骨) 及びカーカス

結 果：

排 泄；結果を表 2-1 に示す。主たる排泄経路は尿で、雄は 42.4～85.9%、雌は 56.5～86.6%が尿から排泄された。一方、糞には雄で 13.8～31.0%、雌で 12.6～20.9%が排泄された。尿中への排泄率は糞に比較して変動が大きかったが、これは尿中に排泄された放射能の一部が採尿管及びケージ洗浄液中に回収されたことが原因と考えられた。呼気中の放射能は雄で投与量の 0.1%、雌では 0.3%に相当した。いずれの動物でも、投与後 48 時間までに投与量の 50%以上が排泄され、排泄は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

投与後 72 時間までにほとんど完了した。回収率は 91.0%以上であった。

表 2-1. 標識体投与後のラットにおける放射能の排泄
(2000mg/kg、単回経口投与、投与放射能に対する割合%)

性別		雄	雌
尿	6 時間	10.9	7.4
	24 時間	16.6	26.4
	48 時間	22.3	26.9
	72 時間	5.5	12.0
	96 時間	3.4	4.3
	小計	58.6	76.9
糞	6 時間	0.3	1.0
	24 時間	6.7	2.5
	48 時間	11.8	7.6
	72 時間	1.9	4.8
	96 時間	0.5	0.8
	小計	21.2	16.7
ケージ洗浄液		4.2	4.6
採尿管洗浄液		17.4	9.0
残餌		<0.1	<0.1
CO ₂ 捕集液 ²⁾		0.1	0.3
組織+カーカス		0.4	0.4
合 計		101.9	108.0

¹⁾ 可溶性画分及び不溶性画分(沈殿物)を合計した値

²⁾ 呼気は各群 1 匹のみで採集

申請者注：表中の数値は、報告書に記載された雌雄動物個体別の数値に基づき申請者が計算した平均値。但し、投与量に対する割合が「0.1%」未満と報告された動物については「0.1」として計算した。

分 布；結果を表 2-2 に示す。心臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、脳、大腿骨の骨髄及び脂肪中の放射能は投与量の 0.001%以下であった。雌#5 の消化管（内容物を含む）を除き、分析したいずれの組織でも放射能は 10.0 µg 親化合物換算量/g 以下であった。また、血液中と組織中で放射能の親化合物換算値がほとんど等しかったことから、特定の組織への選択的な蓄積は認められないと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-2. 標識体投与 96 時間後のラット組織内放射能濃度
及び投与放射能に対する割合¹⁾ (2000mg/kg、単回経口投与)

組織		低用量群	
		雄	雌
血液	濃度 (µg/mL)	1.45	1.53
	割合 (%)	0.003	0.003
心臓	濃度 (µg/g)	0.72	0.87
	割合 (%)	<0.001 ²⁾	<0.001
肺	濃度 (µg/g)	0.71	0.89
	割合 (%)	<0.001	<0.001
肝臓	濃度 (µg/g)	1.02	0.94
	割合 (%)	0.003	0.002
脾臓	濃度 (µg/g)	0.55	1.20
	割合 (%)	<0.001	<0.001
腎臓	濃度 (µg/g)	2.04	1.93
	割合 (%)	0.001	0.001
消化管	濃度 (µg/g)	4.24	6.89
	割合 (%)	0.032	0.042
精巣	濃度 (µg/g)	0.33	
	割合 (%)	<0.001	
卵巣	濃度 (µg/g)		0.68
	割合 (%)		<0.001
脳	濃度 (µg/g)	0.21	0.35
	割合 (%)	<0.001	<0.001
脂肪	濃度 (µg/g)	0.57	0.40
	割合 (%)	<0.001	<0.001
皮膚	濃度	4.40	2.11
	割合 (%)	0.004	0.005
筋肉	濃度 (µg/g)	0.39	0.60
	割合 (%)	<0.001	<0.001
骨髄	濃度 (µg/g)	1.73	4.36
	割合 (%)	<0.001	<0.001
カーカス	濃度 (µg/g)	4.09	4.52
	割合 (%)	0.360	0.380

¹⁾ 親化合物換算値

²⁾ (<)で示された値は、検出されたが投与量に対する割合が0.1%未満であることを示す。
申請者注：表中の数値は、報告書に記載された雌雄動物個体別の数値に基づき申請者が計算した平均値。但し、投与量に対する割合が「0.001%」未満と報告された動物は「0.001」、NDの動物は「0」として計算した。

代謝；尿及び糞中における代謝物の分布を、それぞれ表 2-3 及び表 2-4 に示す。いずれの尿試料においても、検出された放射能の92.4%以上が未変化のチフェンスルフロンメチル [A] であり、これは投与量に対し雄のプール尿で55.4%、雌で72.0%に相当した。少量代謝物として、
が検出された。

であった。糞中では未変化の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

チフェンスルフロンメチル [A] は検出された放射能の、雄で 84.0%、雌で 77.8%を占め、それぞれ投与量の 17.8%及び 12.3%に相当した。さらに、少量代謝物として
 が検出された。

表 2-3. 標識体投与ラット尿中の代謝物の分布率¹⁾ (2000mg/kg 単回経口投与)

性別		雄						雌					
試料採取時間		(6)	(24)	(48)	(72)	(96)	% ²⁾	(6)	(24)	(48)	(72)	(96)	% ²⁾
代謝物													

¹⁾ 採取時点ごとにプールした尿の分析結果。TLC 上での分布率 (%) を示す。

²⁾ 投与量に対する%

³⁾ 放射能は検出されなかった。

表 2-4. 標識体投与ラット糞中の代謝物の分布率¹⁾ (2000 mg/kg 単回経口投与)

性別		雄						雌					
試料採取時間		(6)	(24)	(48)	(72)	(96)	% ²⁾	(6)	(24)	(48)	(72)	(96)	% ²⁾
代謝物													

¹⁾ 採取時点ごとにプールした尿の分析結果。TLC 上での分布率 (%) を示す。

²⁾ 投与量に対する%

³⁾ 放射能は検出されなかった。

推定代謝経路を図 1 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デューポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図1 チフェンスルフロメチルのラットにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) 標識チフェンスルフロンメチルを用いたラット体内における代謝試験
(補足試験)

(資料 代-3)

試験機関：
報告書番号：
報告書作成年：

試験目的：先行して実施されたラットを用いた代謝試験（資料 代-1 及び代-2）の補足試験として、血漿中濃度と体内分布の経時的推移を明らかにすることを目的として実施した。

供試標識化合物： 標識体チフェンスルフロンメチル
構造式；

*： 標識位置

化学名；メチル 3-[[[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート (以下 標識体)
比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)
放射化学的純度； %

供試動物：Crj/CD (SD) 系ラット、8 週齢、体重 (投与時)：雄 238~253 g、雌 216~239 g
試験方法：

投与； 標識体をアセトン：コーン油 (2：8、v/v) に懸濁し、投与液を調製した。低用量は 20 mg/kg、高用量は 2000 mg/kg とし、単回強制経口投与した。既存の代謝動態試験で用いられた用量と同量に設定し、表 1 の試験群を設けた。

表 1. 試験群の概要

試験群	用量(mg/kg)	動物数	検討項目	試料採取時間 (時間)
I	20	雌雄各 3 匹	排泄、分布、 尿中代謝物	尿及び糞：24、48
II	2000	雌雄各 3 匹		組織*：48
III	20	雌雄各 3 匹	血中濃度推移	血液：1、2、3、4.5、6、7.5、9、24
IV	2000	雌雄各 3 匹	血中濃度推移	血液： (雄) 1、2、3、4.5、6、7、8、9、10、 24、26、28、30、31、32、33、34 (雌) 1、2、3、4.5、6、7、8、9、24、 26、28、29、30、31、32
V	20	雌雄各 3 匹	分布	組織*：1
VI	2000	雌雄各 3 匹	分布	組織*：2
VII	20	雌雄各 3 匹	分布	組織*：24
VIII	2000	雌雄各 3 匹	分布	

*：脂肪、骨髄、骨、骨格筋、脳、甲状腺、肺、心筋、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣 (輸卵管を含む)、消化管 (内容物を含む) 及びカーカス (48 時間後のみ)

結 果：

血中濃度推移；血中放射能濃度の経時変化を表 2 及び図 1 に、薬物動態パラメーターを表 3 に示す。低用量群では、雌雄ともに投与 1 時間後以内に C_{max} に達し、吸収速度は極めて速かった。また、最高値に達した後、約 5~6 時間の半減期で速やかに消失し、反復投与による蓄積性は低いと考えられた。 AUC_{inf} に雌雄間の差は認められなかった。一方、高用量群では雌雄ともに投与 1~2 時間後で C_{max} に達し、この値が約 30 時間持続した後、急速に低下した（半減期：約 1 時間）。 AUC_{inf} に雌雄間の差は認められず、 AUC_{inf} の増加率は用量増加率とほぼ同程度であった。 C_{max} 付近の濃度が長時間持続されるため、反復投与した場合は顕著な蓄積が起ると推定された。

表 2. 血中の 濃度推移

試験群	低用量群		高用量群	
	雄	雌	雄	雌
測定時点	µg/mL 血漿：親化合物換算値			
投与後時間				
1.0	3.78	3.10	79.03	200.60
2.0	2.97	2.14	137.48	123.67
3.0	1.70	2.07	131.12	98.28
4.5	1.56	1.42	72.40	114.24
6.0	1.55	1.51	88.44	96.48
7.0	-	-	59.49	112.04
7.5	1.54	1.83	-	-
8.0	-	-	114.33	115.71
9.0	1.40	2.37	170.86	108.43
10.0	-	-	145.45	-
24.0	0.13	0.18	154.17	225.21
26.0	-	-	169.33	353.29
28.0	-	-	228.13	250.67
29.0	-	-	-	218.20
30.0	-	-	55.92	154.90
31.0	-	-	69.17	19.16*
32.0	-	-	34.58	-
33.0	-	-	18.71*	-
34.0	-	-	15.63**	-

数値は、3 匹の平均値

*：2 匹の平均値、**：1 匹の数値、-：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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

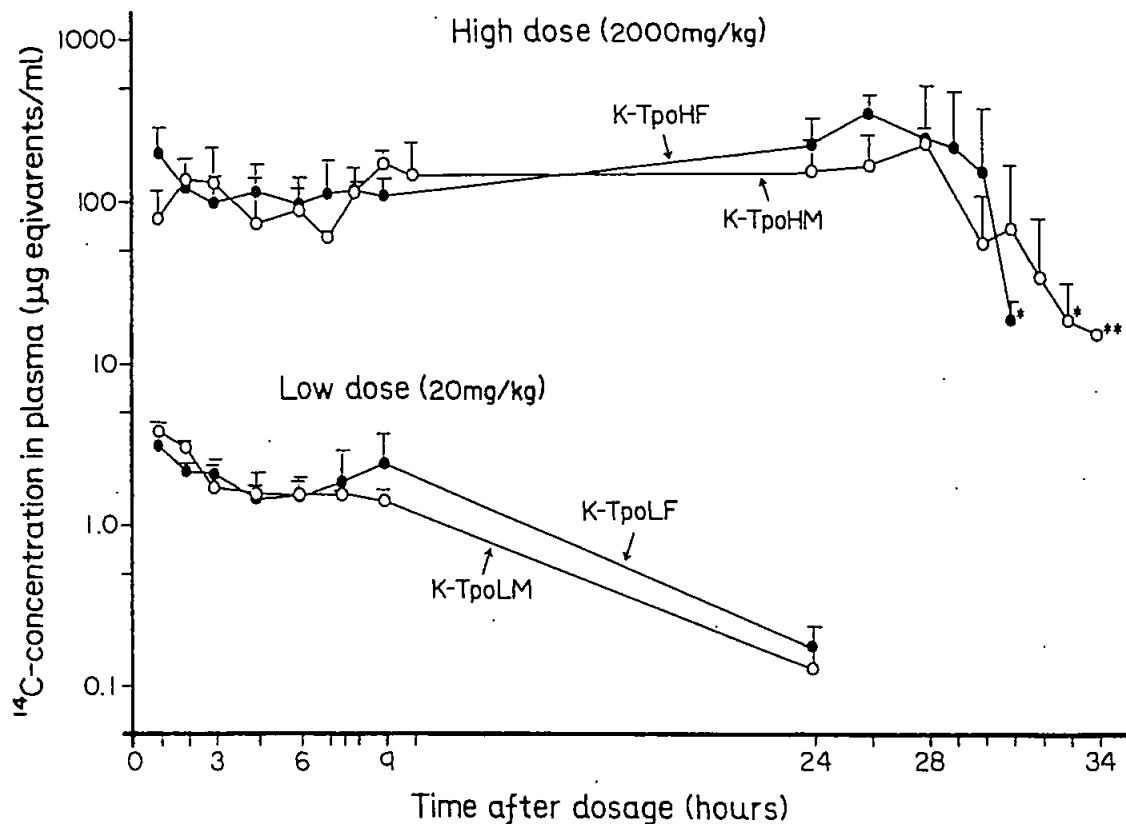


図1 血中濃度の推移

○：雄 ●：雌 各点は3匹の平均値+標準偏差

表3. 血中の薬物動態パラメーター

試験群 パラメーター	低用量群		高用量群*	
	雄	雌	雄	雌**
K (時間 ⁻¹)	0.14	0.11	0.83	0.57
T _{1/2} (時間)	5.15	6.16	0.84	1.25
AUC _{inf} (µg 換算値・時間/mL)	29.43	37.50	4274.22	4239.60
C _{max} (µg 換算値/mL 血漿)	3.78	3.10	228.13	353.29

数値は、3匹の平均値

*：データは投与28~31時間後の血漿濃度に基づく回帰式により算出した。

**：2匹の平均値

K：消失速度定数

排泄；結果を表4に示す。用量及び性別に関わらず、投与された放射能の約91~100%が48時間で尿及び糞を通して体外に排泄され、48時間後の体内に残留した放射能は投与量の約1%以下であった。主たる排泄経路は腎臓経路であり、投与量の約83~93%が尿中に排泄された。吸収率は、投与後48時間で尿中に排泄された放射能、ケージ洗浄液中及び体組織中（消化管を除く）の放射能の和から、雌雄それぞれ、低用量群では85%及び88%以上、高用量群では90%及び95%以上と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 4. 排泄バランス (投与量に対する%)

試験群		低用量群		高用量群	
試料	時間	雄	雌	雄	雌
尿	0~24	82.8	77.41	70.82	67.01
	24~48	4.34	5.59	22.56	16.88
	0~48	87.14	82.99	93.39	83.89
糞	0~24	6.18	4.93	2.48	2.42
	24~48	7.3	6.68	4.75	4.39
	0~48	13.49	11.61	7.23	6.81
尿+糞	0~24	88.99	82.34	73.3	69.44
	0~48	100.63	94.61	100.62	90.7
ケージ洗浄液		0.33	1.51	1.17	4.99
総排泄率		100.95	96.11	101.78	95.7
体内残留率		0.38	0.78	0.41	1.2
回収率		101.33	96.89	102.2	96.9
吸収率*		87.85	85.28	94.97	90.08

*: 吸収率=尿排泄率 (ケージ洗浄液を含む) + 体内残留率

分布; 投与 1 時間 (低用量) または 2 時間 (高用量)、24 時間及び 48 時間後における放射能の体内分布を、それぞれ表 5、6、7 及び 8 に示す。用量及び雌雄による差は認められなかった。消化管を除き、いずれの時点においても最も高い濃度で放射能が分布したのは腎臓であり、血漿、肝臓がこれに続いた。すなわち、主として全身循環系及び排泄臓器に高濃度で分布した。体内からの消失は速やかであり、顕著に貯留する組織は認められなかった。

表 5. 低用量群雄における体内分布

組織	投与後測定時間					
	1 時間後		24 時間後		48 時間後	
全血	1.295	(0.428)	0.070	(0.024)	<0.026	(<0.009)
赤血球	0.322	(0.044)	0.039	(0.005)	<0.025	(<0.004)
血漿	2.239	(0.434)	0.101	(0.020)	<0.025	(<0.005)
脂肪	<0.094	(<0.023)	<0.094	(<0.024)	<0.091	(<0.023)
副腎	0.312	(<0.001)	<0.104	(<0.001)	<0.117	(<0.001)
骨	0.144	(0.080)	0.053	(0.030)	0.027	(0.015)
骨髓	0.304	NA	0.033	NA	<0.023	NA
脳	0.040	(<0.002)	<0.024	(<0.001)	<0.020	(<0.001)
心筋	0.437	(<0.008)	<0.024	(<0.001)	<0.020	(<0.001)
腎臓	6.697	(0.306)	0.229	(0.010)	0.049	(0.002)
肝臓	1.286	(0.296)	0.101	(0.024)	0.040	(0.010)
肺	0.513	(0.011)	0.027	(<0.001)	<0.021	(<0.001)
骨格筋	0.183	(0.373)	<0.024	(<0.047)	<0.020	(<0.042)
脾臓	0.193	(<0.002)	<0.018	(<0.001)	<0.015	(<0.001)
甲状腺	<0.375	(<0.001)	<0.334	(<0.001)	<0.322	(<0.001)
精巣	0.260	(0.012)	<0.024	(<0.001)	<0.022	(<0.001)
消化管	NA	(75.043)	NA	(4.371)	NA	(0.263)
カーカス	-		-		0.026	(<0.101)

表中の数値は 3 匹の平均値: $\mu\text{g/g}$ 組織 (親化合物換算値)、カッコ内の数値: 投与量に対する割合 (%)

-: 分析せず、NA: 記載なし

(<) で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 6. 低用量群雌における体内分布

組織	投与後測定時間					
	1 時間後		24 時間後		48 時間後	
全血	1.415	(0.471)	0.164	(0.054)	0.026	(0.009)
赤血球	0.378	(0.055)	0.131	(0.019)	0.028	(0.004)
血漿	4.706	(0.879)	0.252	(0.046)	0.025	(0.005)
脂肪	0.107	(0.027)	<0.090	(<0.022)	<0.087	(<0.022)
副腎	0.374	(<0.001)	<0.071	(<0.001)	<0.068	(<0.001)
骨	0.154	(0.086)	0.063	(0.035)	0.036	(0.020)
骨髄	0.377	NA	<0.060	NA	<0.038	NA
脳	<0.028	(<0.001)	<0.022	(<0.001)	<0.018	(<0.001)
心筋	0.427	(<0.007)	0.046	(<0.001)	<0.019	(<0.001)
腎臓	6.914	(0.276)	0.707	(0.028)	0.055	(0.002)
肝臓	1.287	(0.275)	0.167	(0.033)	0.024	(0.005)
肺	0.585	(0.013)	0.065	(0.001)	<0.018	(<0.001)
骨格筋	0.153	(0.314)	<0.022	(<0.043)	<0.021	(<0.044)
脾臓	0.218	(<0.002)	0.026	(<0.001)	<0.017	(<0.001)
甲状腺	<0.410	(<0.001)	<0.385	(<0.001)	<0.338	(<0.001)
卵巣	0.568	(<0.002)	<0.080	(<0.001)	<0.073	(<0.001)
子宮	0.599	(<0.005)	0.062	(<0.001)	<0.021	(<0.001)
消化管	NA	(81.445)	NA	(12.194)	NA	(0.455)
カーカス	—		—		0.077	(0.309)

表中の数値は 3 匹の平均値：μg/g 組織（親化合物換算値）、カッコ内の数値：投与量に対する割合（%）

—：分析せず NA：記載なし

(<)で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

表 7. 高用量群雌における体内分布

組織	投与後測定時間					
	2 時間後		24 時間後		48 時間後	
全血	107.882	(0.354)	37.631	(0.123)	2.511	(<0.009)
赤血球	34.469	(0.042)	10.648	(0.013)	<2.558	(<0.003)
血漿	170.436	(0.348)	62.605	(0.127)	<2.398	(<0.005)
脂肪	<8.651	(<0.022)	<8.845	(<0.023)	<9.423	(<0.024)
副腎	47.600	(<0.001)	<10.063	(<0.001)	<11.232	(<0.001)
骨	17.434	(0.096)	7.404	(0.041)	5.388	(0.031)
骨髄	39.737	NA	12.197	NA	3.935	NA
脳	3.954	(0.002)	<2.153	(<0.001)	<2.110	(<0.001)
心筋	55.653	(0.009)	11.905	(0.002)	<2.182	(<0.001)
腎臓	242.818	(0.114)	134.373	(0.060)	4.001	(0.002)
肝臓	107.136	(0.254)	39.980	(0.090)	3.888	(0.010)
肺	58.330	(0.012)	14.692	(0.003)	<2.320	(<0.001)
骨格筋	31.363	(0.632)	4.694	(0.095)	<2.252	(<0.047)
脾臓	34.118	(0.004)	6.093	(<0.001)	<1.698	(<0.001)
甲状腺	40.057	(<0.001)	<34.200	(<0.001)	<30.745	(<0.001)
精巣	23.603	(0.011)	7.343	(0.003)	<2.157	(<0.001)
消化管	NA	(75.241)	NA	(14.727)	NA	(0.206)
カーカス	—		—		4.778	(0.189)

表中の数値は 3 匹の平均値：μg/g 組織（親化合物換算値）、カッコ内の数値：投与量に対する割合（%）

—：分析せず、NA：記載なし

(<)で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 8. 高用量群雌における体内分布

組織	投与後測定時間					
	2 時間後		24 時間後		48 時間後	
全血	112.346	(0.370)	179.196	(0.582)	3.326	(0.011)
赤血球	35.315	(0.050)	78.475	(0.114)	2.761	(0.004)
血漿	195.996	(0.365)	299.396	(0.536)	2.854	(0.005)
脂肪	<8.553	(<0.022)	10.061	(0.025)	<8.193	(<0.021)
副腎	31.771	(<0.001)	55.584	(0.001)	<6.433	(<0.001)
骨	13.395	(0.074)	17.918	(0.098)	3.971	(0.022)
骨髄	32.423	NA	59.392	NA	<4.640	NA
脳	3.051	(0.001)	4.980	(0.002)	<1.874	(<0.001)
心筋	40.834	(0.007)	75.858	(0.013)	<1.991	(<0.001)
腎臓	314.473	(0.118)	402.248	(0.152)	6.314	(0.003)
肝臓	95.030	(0.196)	172.390	(0.333)	2.745	(0.006)
肺	62.082	(0.014)	87.081	(0.018)	<1.184	(<0.001)
骨格筋	16.338	(0.330)	28.571	(0.568)	<1.914	(<0.039)
脾臓	22.169	(0.002)	46.348	(0.005)	<1.693	(<0.001)
甲状腺	<34.383	(<0.001)	33.883	(<0.001)	<31.533	(<0.001)
卵巣	45.988	(<0.001)	74.425	(0.002)	<6.514	(<0.001)
子宮	52.831	(0.004)	85.524	(0.007)	<1.865	(<0.001)
消化管	NA	(76.657)	NA	(31.648)	NA	(0.749)
カーカス	—		—		10.990	(0.436)

表中の数値は 3 匹の平均値：μg/g 組織（親化合物換算値）、カッコ内の数値：投与量に対する割合（%）

—：分析せず、NA：記載なし

(<)で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

代 謝；尿中代謝物の分布を表 9 及び 10 に示す。尿中放射能の大部分は未変化のチフェンスルフロメチル [A] によるものであり、尿中放射能に対する割合は、用量及び性別に関わらず、投与後 0～24 時間、24～48 時間のいずれにおいても約 91～97%であった。また投与量に対する割合は低用量群では雌雄ともに 78%、高用量群においては雌雄で 81%及び 90%であった。未変化体以外の代謝物もであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 9. 低用量群における尿中 代謝物の分布

試験群		雄			雌		
投与後測定時間		24	48	0-48	24	48	0-48
HPLC 画分	1	<0.21 (<0.16)	<0.56 (<0.04)	(N.D.)	<0.37 (<0.28)	<0.63 (<0.05)	(N.D.)
	2	0.73 (0.56)	3.01 (0.23)	(0.79)	0.42 (0.32)	3.61 (0.30)	(0.62)
	3	3.30 (2.52)	1.11 (0.08)	(2.60)	3.77 (2.85)	1.19 (0.10)	(2.95)
	4	1.66 (1.27)	2.22 (0.17)	(1.44)	2.32 (1.75)	2.32 (0.20)	(1.95)
	5	1.30 (0.99)	0.60 (0.05)	(1.04)	0.58 (0.44)	<0.63 (<0.05)	(0.44)
	6 チフェンスル ロソチル	92.73 (70.77)	93.07 (7.04)	(77.81)	92.44 (69.88)	91.43 (7.71)	(77.59)
	7	0.27 (0.21)	<0.56 (<0.04)	(0.21)	0.47 (0.36)	1.45 (0.12)	(0.48)
	8	<0.21 (<0.16)	<0.56 (<0.04)	(N.D.)	<0.37 (<0.28)	<0.63 (<0.05)	(N.D.)
	9	<0.21 (<0.16)	<0.56 (<0.04)	(N.D.)	<0.37 (<0.28)	<0.63 (<0.05)	(N.D.)
合計		100.00 (76.32)	100.00 (7.56)	(83.88)	100.00 (75.59)	100.00 (8.43)	(84.02)

数値は HPLC/LSC 分析により求めた尿中放射能に対する割合 (%)

カッコ内の数値：投与量に対する割合 (%)

N.D.：検出せず (<)で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

表 10. 高用量群における尿中 代謝物の分布

試験群		雄			雌		
投与後測定時間		24	48	0-48	24	48	0-48
HPLC 画分	1	<0.29 (<0.19)	<0.27 (<0.07)	(N.D.)	<0.48 (<0.33)	<0.50 (<0.10)	(N.D.)
	2	0.44 (0.30)	1.51 (0.39)	(0.69)	<0.48 (<0.33)	1.20 (0.23)	(0.23)
	3	1.20 (0.80)	0.67 (0.17)	(0.97)	1.55 (1.05)	1.71 (0.33)	(1.38)
	4	1.09 (0.73)	1.83 (0.48)	(1.21)	3.72 (2.51)	2.39 (0.46)	(2.97)
	5	0.55 (0.37)	0.69 (0.18)	(0.55)	0.80 (0.54)	0.81 (0.16)	(0.70)
	6 チフェンスル ロソチル	96.73 (64.82)	95.30 (24.74)	(89.57)	93.38 (63.03)	93.36 (18.10)	(81.13)
	7	<0.29 (<0.19)	<0.27 (<0.07)	(N.D.)	0.54 (0.36)	0.54 (0.10)	(0.47)
	8	<0.29 (<0.19)	<0.27 (<0.07)	(N.D.)	<0.48 (<0.33)	<0.50 (<0.10)	(N.D.)
	9	<0.29 (<0.19)	<0.27 (<0.07)	(N.D.)	<0.48 (<0.33)	<0.50 (<0.10)	(N.D.)
合計		100.00 (67.02)	100.00 (25.96)	(92.98)	100.00 (67.50)	100.00 (19.39)	(86.88)

数値は HPLC/LSC 分析により求めた尿中放射能に対する割合 (%)

カッコ内の数値：投与量に対する割合 (%)

N.D.：検出せず (<)で示された値は検出限界(バックグラウンド値)未満であることを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

[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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

2. 植物体内動態に関する試験

(1)小麦における代謝試験

(資料 代-4)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

[申請者注] 本概要書は 4 本の試験を纏めたものであり、それぞれの試験では 2 種の標識体各々を茎葉処理し、さらに茎葉と穀粒とで放射能分布及び代謝物の探索について別々に報告されている。

供試標識化合物： 標識または 標識チフェンスルフロンメチ
ル(以下、 標識体または 標識体)
構造式；

化学名；メチル=3-[[[[[4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート

比放射能及び放射化学的純度；

供試化合物		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物：小麦(品種：Arthur 71)

Keyport シルト

ローム土壌の圃場に 20 ft²の区画を設けて栽培した。

処理方法；小麦が 5 葉期となった時点で、水：アセトン：Surfactant WK(193：7：0.26、v/v/v)で希釈した被験物質を手動式噴霧器で茎葉散布した。処理量は親化合物換算量として 標識体では 74.2 g a.i./ha、 標識体では 75 g a.i./ha であり、最大推奨使用量の 2 倍であった。

採取時期；処理 0、4、8、21、28 及び 63 日後に試料を採取した (63 日後採取試料は穀粒と藁に分けた)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

方 法：

放射能の測定；液体試料は一部を取り、直接液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。固形試料は燃焼処理後に同様に測定した。

抽出及び代謝物の分析法；

標識体で処理した小麦の 0、4、8、21、28 日後の茎葉及び 63 日後の藁における抽出手順を図 1 に、
標識体で処理した小麦の 0、4、8、21、28 日後の茎葉における抽出手順を図 2 に、63 日後の藁における抽出手順を図 3 に、また
標識体で処理した穀粒における抽出手順を図 4 に、
標識体で処理した穀粒における抽出手順を図 5 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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 1 小麦の抽出手順(標識体)(茎葉、藁)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 2 小麦の抽出手順(標識体)(茎葉)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 3 小麦の抽出手順(標識体)(藁)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 4 小麦の抽出手順(標識体)(穀粒)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 5 小麦の抽出手順(標識体)(穀粒)

結果：

総放射能残留量の推移；結果を表 1 に示す。総放射能残留量は急速に減少した。茎葉の放射能残留量は、処理 28 日後までに処理直後の 10%以下に減少した。藁中の放射能は、親化合物換算量で 標識体処理及び 標識体処理小麦において であった。穀粒中の放射能は 標識体及び 標識体処理小麦で であり、これは処理 0 日後の茎葉中の残留放射能(ppm)の に相当した。

表 1. 放射能標識チフェンスルフロメチル処理小麦植物体中の総放射能残留量
(燃焼分析による結果。数値は親化合物換算した生重量当りの濃度 ppm)

処理後日数			
0			
4			
8			
21			
28			
63(藁)			
63(穀粒)			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

残留放射能の抽出性；

総残留放射能に対する非抽出性放射能の割合は、処理 28 日後まで 処理で 10%未満、 処理で 14%未満であった。藁では非抽出性残留放射能は総残留放射能の 27~35%を占めた。

表 2. 小麦茎葉及び藁からの 抽出率

総残留放射能に対する割合%TRR、 ()内の数値は親化合物換算した残留濃度 ppm

処理標識体	画分	処理後日数					

穀粒における抽出結果を表 3 に示す。各抽出液中の残留放射能は 標識体処理で 標識体処理で であり、非抽出性残留放射能はそれぞれ 0.003 ppm 及び 0.007 ppm であった。穀粒の抽出液中では放射能残留量が少なく、各化合物を同定することはできなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 3. 放射能標識チフェンスルフロメチル処理成熟小麦穀粒中の抽出率

画分	標識体		標識体	
	親化合物換算濃度(ppm)	%TRR	親化合物換算濃度(ppm)	%TRR

空欄は報告書に記載なし

代謝：茎葉及び藁における NaHCO_3 抽出液中の放射能組成を 標識体処理試料に関しては表 4 に、 標識体処理試料に関しては表 5 にそれぞれ示す。主要な代謝物は であつた。

チフェンスルフロメチル濃度は急速に減少した。約 2 日で 0 日後のわずか 50% になり、処理 63 日後では 1% 以下であつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 4. 小麦における代謝物(標識)
 総残留放射能に対する割合%TRR、 ()内の数値は親化合物換算した残留濃度 ppm

画分	処理後日数					
	0	4	8	21	28	63
チフェンスルフロンメチル[A]	84.9 (4.64)	39.7 (1.19)	32.4 (0.596)	18.9 (0.141)	13.5 (0.077)	4.6 (0.038)

ND : 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 5. 小麦における代謝物(標識)
 総残留放射能に対する割合%TRR、 ()内の数値は親化合物換算した残留濃度 ppm

画分	処理後日数					
	0	4	8	21	28	63(藁)
チフェンスルフロンメチル[A]	85.0 (6.273)	21.8 (1.194)	21.2 (0.400)	12.2 (0.085)	11.1 (0.073)	8.9 (0.040)

ND : 検出限界未満

推定代謝経路 ; 図 6 に推定代謝経路図を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 6. チフェンスルフロンメチルの小麦における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2)とうもろこしにおける代謝試験

(資料 代-5)

試験機関：
報告書番号：
報告書作成年： [GLP 対応]

供試化合物： 標識及び 標識チフェンスルフロンメチル(以下、
標識体及び 標識体)
構造式；

化学名；メチル=3-[[[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート

比放射能及び放射化学的純度；

供試化合物		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物：とうもろこし(品種：Pioneer 3378)

の Keyport シルト

ローム土壌の圃場で、36本0.9 m²区画として栽培した。

処理方法；供試植物の4葉期に、水に懸濁した被験物質を35 g a.i./haの処理量で葉面に散布した。この処理量は本化合物の最大推奨使用量と同量である。

採取時期；処理0(0.5時間)、3、10、30、72及び113日後に採取した。113日後の試料は穀粒とそれ以外の部位に分けた。

方法：

放射能の測定、代謝物同定；放射能は直接または燃焼処理後に液体シンチレーションカウンターで測定した。試料からの抽出手順及び抽出物の分析法を図1、代謝物の同定法を図2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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図 1. 抽出手順及び抽出物の分析法

図 2. 代謝物の同定法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

結 果：

放射能分布；結果を表1及び表2に示す。いずれの標識体においても、処理0.5時間後のとうもろこし茎葉で検出された残留放射能濃度は2 ppm未満(親化合物換算)であった。その後、この値は30日後の0.01 ppm未満へと減少した。標識体残留量は72日後まで引き続いて減少し、最終収穫時には増加が認められたものの、0.002 ppm未満に留まった。標識体で処理したとうもろこしの放射能は、根からの取り込みのため最後2回の収穫時点では明らかに増加したが、チフェンスルフロンメチルに換算した残留放射能濃度は最終収穫時でわずか0.017 ppmであった。処理113日後で収穫したとうもろこしの穀粒における残留放射能濃度は標識体処理試料で0.0043 ppm、標識対処理試料で0.0006 ppmと非常に低かった。

表1. 標識体処理後のとうもろこし茎葉における総残留放射能(燃焼分析による結果)

処理後日数	標識体		標識体	
	%	ppm	%	ppm
0	100	1.468	100	1.880
3	76	0.8357	56	0.8506
10	49	0.1665	41	0.1728
30	36	0.0084	13	0.0026
72	126	0.0096	4	0.0005
113*	192	0.0174	13	0.0016

%：0日後のdpm/植物に対する割合(洗浄液中残留物を含む)、申請者による算出。

ppm：親化合物換算した残留濃度

*：穀粒は含まない

表2. 標識体処理後のとうもろこし穀粒における総残留放射能(燃焼分析による結果)

処理後日数	標識体		標識体	
	%	ppm	%	ppm
113	19	0.0043	2	0.0006

%：0日後のdpm/植物に対する割合(洗浄液中残留物を含む)、申請者による算出。

ppm：親化合物換算した残留濃度

残留放射能の抽出性；

最終的に結合

物のまま留まった放射能残留物は15%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デュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 3-1. 標識体処理後の残留放射能の抽出性 [()内の数値は総 dpm に対する%]

化合物	標識体濃度(親化合物換算、ppm)					
	0 日後	3 日後	10 日後	30 日後	72 日後	113 日後*

表 3-2. 標識体処理後の残留放射能の抽出性 [()内の数値は総 dpm に対する%]

化合物	標識体濃度(親化合物換算、ppm)					
	0 日後	3 日後	10 日後	30 日後	72 日後	113 日後*

放射能の消失；結果を表 4 に示す。2つの標識体の平均半減期は約 5 日であった。

表 4. 標識チフェンスルフロメチルの茎葉試料からの消失

処理後 日数	標識体処理		標識体処理	
	総残留放射能、ppm (親化合物換算)	チフェンスルフロメチル濃度 ppm	総残留放射能、ppm (親化合物換算)	チフェンスルフロメチル濃度 ppm
0	1.468	1.467	1.880	1.875
3	0.836	0.735	0.896	0.736
10	0.167	0.109	0.173	0.078
30	0.008	ND	0.003	ND
72	0.010	ND	0.001	ND
113*	0.022	ND	0.002	ND

*：穀粒を含む。

総残留放射能は、燃焼分析により得られた数値。

ND：検出せず(試験報告書では 0.000 と記載)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

代謝物の組成；

表 5-1. 標識体処理とうもろこしにおける残留放射能組成

残留成分	標識体濃度 [親化合物当量 ppm。()内は%TRR]					
	0日後	3日後	10日後	30日後	72日後	113日後
非抽出性*	0.0040 (0.3)	0.0789 (9.4)	0.0242 (14.5)	0.0016 (19.0)	0.0004 (4.2)	0.0071 (40.8)

*：アセトン/水で非抽出 ND：検出せず(試験報告書では0.0000と記載)

申請者注：総残留放射能に対する割合は申請者による算出。未同定代謝物については算出しなかった。

表 5-2. 標識体処理とうもろこしにおける残留放射能組成

残留成分	標識体濃度 [親化合物当量 ppm。()内は%TRR]					
	0日後	3日後	10日後	30日後	72日後	113日後
チフェンスルフロンメチル[A]	1.875 (99.7)	0.736 (86.5)	0.0778 (45.0)	ND	ND	ND
非抽出性*	0.0049 (0.3)	0.0501 (5.9)	0.0342 (19.8)	0.0005 (19.2)	<0.0001 (<20.0)	0.0008 (50.0)

*：アセトン/水で非抽出 ND：検出せず(試験報告書では0.0000と記載)

申請者注：総残留放射能に対する割合は申請者による算出。未同定代謝物については算出しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路；以上の結果から推定された、とうもろこしにおけるチフェンスルフロンメチルの代謝経路を図3に示す。

図3. とうもろこしにおけるチフェンスルフロンメチルの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3)大豆における代謝試験(1)

(資料 代-6)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

供試標識化合物： 標識チフェンスルフロンメチル(以下、 標識体)
構造式；

化学名；メチル=3-[[[(4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]
アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

放射化学的純度； %

供試植物：大豆(品種：Miami)

本試験機関の温室で、Sassafras 砂壤土を詰めた 8 インチのプラスチック製ポットで栽培した。30 個のポットに大豆種子を播種し、発芽後及び生育中にポットあたり 3 ~4 本に間引きした。

栽培管理；生育期間中は、手動または 1 日 3 回各ポットに約 225 mL の水道水を供給するように設定した自動滴下灌水システムにより灌水した。発芽中の種子には、2 日に 1 回 500 mL を灌水した。1 週間に 1 回、NPK 肥料(20-20-20)を 3 g/L の割合で灌漑水に添加した。

方 法：

処理液の調製； 標識体の散布原液を水で調製し、16 g/ha 処理に使用した。
この一部を水で 1:1 に希釈し、農業用界面活性剤(非イオン系展着剤)X[®]-77 を 0.25%になるように添加し、得られた溶液を 8 g/ha(+X[®]-77)処理に用いた。

処理部位と方法；植物が 1~3 葉期に達した時に、処理量がそれぞれ 16 g/ha または 8 g/ha(+0.25%X[®]-77)となるよう、Preval[®]小型噴霧器を用いて茎葉表面全体に散布した。ポットあたりの散布量は 65 gal/A(608 L/ha)相当とし、圃場における最高処理量以上で、温室栽培条件下で大豆の生育に影響のない、できるだけ多い量に設定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

採取時期；処理 0、7、30 日後に茎葉を、100 日後に成熟大豆の種子及びさやを採取した。

分析方法；

茎葉 分析手順を下図に示す。

成熟大豆 種子及びさやから得られた乾燥粉末の一部をとり、燃焼して液体シンチレーションカウンター(LSC)で総残留放射能を測定した。

結果：

吸収及び移行；結果を表 1 に示す。標識体のみを 16 g/ha の割合で処理した茎葉の総残留放射能は、処理 30 日後において 0.098 ppm であり、処理 0 日後の 0.860 ppm と比較し 11%の濃度にまで減少した。標識体の 8 g/ha(+0.25% X[®]-77)で処理した茎葉は処理 0 日後から 30 日後にかけて、0.648 ppm から 0.141 ppm に減少し、その濃度は 0 日後の濃度の 22%であった。処理 100 日後に収穫した成熟大豆種子における放射能濃度は、標識体を 16 g/ha 処理及び 8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理の大豆においてそれぞれ 0.0016 及び 0.0015 ppm であり、それぞれ 0 日後の 0.19%及び 0.23%の濃度にまで減少した。残留が少ないことから、残留成分の同定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 標識体で処理した大豆における総残留放射能[残留濃度 ppm は親化合物換算値]

処理量	処理後日数	放射能(ppm)			0日後の値に対する割合(%)	
		洗浄液	植物体	合計		
16 g/ha	0	0.747	0.113	0.860	100	
	7	0.374	0.110	0.484	56	
	30	0.053	0.045	0.098	11	
	100	(種子)			0.0016	0.19
		(さや)			0.0089	1.0
8 g/ha (+0.25% X [®] -77)	0	0.222	0.421	0.648	100	
	7	0.138	0.441	0.583	90	
	30	0.024	0.116	0.141	22	
	100	(種子)			0.0015	0.23
		(さや)			0.010	1.5

分布；洗浄液中の放射能、生育中の茎葉からアセトンで抽出された放射能(抽出性放射能)及び結合性放射能を表 2 に示す。8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理大豆では、抽出性及び結合性放射能濃度が 16 g/ha 処理大豆と比較して高かったが、界面活性剤の添加により供試化合物の取り込みが促進されたことを反映していると推察された。また、葉害が認められた。両処理量において、処理 0 日後から 7 日後までの間に結合性放射能の増加が認められたが、その後顕著に減少し、処理 30 日後の残留放射能は 16 g/ha 処理及び 8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理の茎葉においてそれぞれの 0.008 ppm 及び 0.018 ppm であった。

表 2. 標識体で処理した大豆茎葉における放射能分布[残留濃度 ppm は親化合物換算値]

処理量	処理後日数	残留放射能						%**	
		洗浄液		茎葉		結合性残留物			合計 ppm
		ppm	%*	ppm	%*	ppm	%*		
16 g/ha	0	0.747	85.6	0.123	14.1	0.002	0.2	0.872	101
	7	0.374	78.2	0.088	18.1	0.016	3.3	0.478	99
	30	0.053	56.5	0.032	34.8	0.008	8.7	0.092	94
8 g/ha (+0.25% X [®] -77)	0	0.222	38.7	0.348	60.6	0.004	0.7	0.574	89
	7	0.138	25.1	0.371	67.5	0.041	7.4	0.550	94
	30	0.024	18.5	0.088	67.7	0.018	13.8	0.130	92

*：残留物合計に対する%

**：燃焼で得られた値に対する%

代謝；結果を表 3 に示す。チフェンスルフロメチルは植物体内で急速に代謝され、16 g/ha 及び 8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理大豆において、処理 30 日後にはそれぞれ処理 0 日後の濃度の 16% (茎葉 0.015、洗浄液 0.046 ppm)及び 2%(茎葉 0.007、洗浄液 0.019 ppm)に減少した。主要代謝物は

であった。少量代謝物として
が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 3. 標識体で処理した大豆における残留成分の分布(親化合物換算濃度[ppm])
 ([%]は、アセトンで抽出された放射能または洗浄液中の放射能に対する割合)

処理量	処理後 日数	試料		残留成分		合計
				チフェンスル フロンメチル [A]		
16g/ha	0	茎葉	ppm	0.092		
			%	74.8		
		洗浄液	ppm	0.657		
			%	88.0		
	7	茎葉	ppm	0.055		
			%	62.5		
		洗浄液	ppm	0.339		
			%	90.6		
	30	茎葉	ppm	0.015		
			%	46.8		
		洗浄液	ppm	0.046		
			%	88.5		
8g/ha (+0.25% X [®] -77)	0	茎葉	ppm	0.332		
			%	95.4		
		洗浄液	ppm	0.209		
			%	94.1		
	7	茎葉	ppm	0.092		
			%	24.8		
		洗浄液	ppm	0.132		
			%	95.7		
	30	茎葉	ppm	0.007		
			%	8.0		
		洗浄液	ppm	0.019		
			%	79.2		

ND : 検出せず

大豆茎葉における推定代謝経路を図 1 に示す。チフェンスルフロンメチルは

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図1 大豆におけるチフェンスルフロメチルの推定代謝経

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(4)大豆における代謝試験(2)

(資料 代-7)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

供試標識化合物： 標識チフェンスルフロンメチル(以下 標識体)
構造式：

化学名；メチル=3-[[[[[4-メトキシ-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-2-チオフェンカルボキシレート

比放射能； $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

放射化学的純度； %

供試植物：大豆(品種：Miami)

本試験期間の温室で、Sassafras 砂壤土を充填したプラスチック製ポット(直径 8 インチ)で栽培した。30 個のポットに、ポットあたり 5 粒の大豆種子を播種した。

生育期間中は、手動または 1 日 3 回各ポットに約 225 mL の水道水を供給するように設定した自動滴下灌水システムにより灌水した。発芽中の種子には、2 日に 1 回 500 mL を灌水した。1 週間に 1 回、NPK 肥料(20-20-20)を 3 g/L の割合で灌漑水に添加した。

方法：

散布液の調製； 標識体の製剤原液を水で調製し、16 g/ha 処理に使用した。この一部を水で 1 : 1 に希釈し、農業用界面活性剤 X[®]-77(非イオン系展着剤)を 0.25% となるように添加し、得られた溶液を 8 g/ha(+X[®]-77)処理に用いた。

処理方法；植物が 3 葉期に達した時に、処理量がそれぞれ 16 g/ha または 8 g/ha(+0.25%X[®]-77)となるよう、Preval[®]小型噴霧器を用いて茎葉表面全体に散布した。ポットあたりの散布量は 2 mL とし、圃場における最高処理量以上で、温室栽培条件下で大豆の生育に影響のない、できるだけ多い量に設定した。

採取時期；処理 0、7、30 日後に茎葉(各処理溶液につき 3 ポットずつ)を、100 日後に種子及び莢(各処理溶液につき 6 ポット)を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

分析方法；分析手順を下図に示す。

結 果：

吸収及び移行；結果を表 1 に示す。界面活性剤 X[®]-77 の添加により、植物組織内への放射能の浸透がかなり増加し、生育の障害が認められた。茎葉の残留放射能濃度は処理後徐々に減少した。標識体のみを 16 g/ha の割合で処理した大豆における放射能は、処理 30 日後において 0.066 ppm であり、処理 0 日後の 0.582 ppm と比較し 11%の濃度にまで減少した。標識体を 8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理した茎葉における放射能は、処理 0 日後から 30 日後にかけて、0.629 ppm から 0.174 ppm に減少し、その濃度は 0 日後の濃度の 27.7%であった。処理 100 日後に収穫した成熟大豆種子における放射能濃度は 0.001 ppm 以下であり、処理後 0 日後の濃度の 1%以下であった。残留が小さかったことから、種子における残留成分の同定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 標識体処理大豆における残留放射能(親化合物換算、ppm)

処理量	処理後日数	放射能濃度(ppm)			0日後の値 に対する%
		洗浄液	植物体	合計	
16g/ha	0	0.4976	0.0840	0.5816	100.0
	7	0.3967	0.1098	0.5065	87.0
	30	0.0400	0.0262	0.0662	11.4
	100(種子)			0.0004	0.1
	100(莢)			0.0018	0.3
8g/ha (+0.25% X [®] -77)	0	0.2952	0.3336	0.6288	100.0
	7	0.1903	0.4219	0.6122	97.4
	30	0.0307	0.1436	0.1743	27.7
	100(種子)			0.0010	0.2
	100(莢)			0.0042	0.7

数値は燃焼分析により得られた放射能濃度。

分布；洗浄液中の放射能、生育中の茎葉からアセトンで抽出された放射能及び結合性放射能を表 2 に示す。処理後 7 日間で、結合性放射能の蓄積がわずかに認められたが、これは放射能が植物の内在代謝経路に取り込まれ、その後植物の生育により希釈されたためと推察された。いずれの試料においても、結合性放射能は総残留量の 9%以下であった。

表 2. 標識体処理大豆茎葉における放射能分布

[表中の数値は残留物合計に対する割合(%TRR)または燃焼で得られた値(表 1)に対する割合(%)]

処理量	処理後 日数	残留放射能						%*	
		洗浄液		茎葉		結合性残留物			合計 ppm
		ppm	%TRR*	ppm	%TRR	ppm	%TRR		
16g/ha	0	0.4976	84.6	0.0876	14.9	0.0031	0.5	0.5863	101
	7	0.3967	75.6	0.1088	20.7	0.0191	3.6	0.5246	104
	30	0.0400	58.4	0.0239	34.9	0.0046	6.7	0.0685	103
8g/ha (+0.25% X [®] - 77)	0	0.2952	42.9	0.3763	54.8	0.0155	2.3	0.6870	109
	7	0.1903	29.8	0.3903	61.2	0.0572	9.0	0.6378	104
	30	0.0307	16.8	0.1360	74.3	0.0164	8.9	0.1831	105

茎葉の残留放射能は、アセトン抽出液を分析して得られた数値。

結合性残留物の残留放射能は、アセトン抽出後の抽出残渣を燃焼分析して得られた数値。

代謝；結果を表 3 に示す。

標識体のみを 16 g/ha の割合で処理した植物では、処理 30 日後で 0.0299ppm(茎葉 0.0044ppm、洗浄液 0.0255ppm、合計で処理 0 日後の 5.6%)が未変化のチフェンスルフロメチル[A]であった。8 g/ha(+0.25% X[®]-77)処理植物における未変化チフェンスルフロメチル[A]の残留濃度は処理 30 日後で 0.0181 ppm(茎葉 0.0074ppm、洗浄液 0.0107ppm、合計で処理 0 日後の 4%)であった。主要代謝物として

が検出された。これらの代謝物が生成される推定経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 3. 標識体処理大豆における代謝物分布(親化合物換算濃度、ppm)
 ([%])は、アセトンで抽出された放射能または洗浄液中の放射能に対する割合)

処理量	処理後 日数	試料		残留成分		同定成分計
				チフェンスメフロ ンチル[A]		
16 g/ha	0	植物体	ppm	0.0534		
			%	61.0		
	洗浄液	ppm	0.4750			
		%	95.5			
	7	植物体	ppm	0.0493		
			%	45.3		
洗浄液	ppm	0.3079				
	%	77.6				
30	植物体	ppm	0.0044			
		%	45.3			
洗浄液	ppm	0.0255				
	%	63.8				
8g/ha (+ 0.25% X [®] -77)	0	植物体	ppm	0.2160		
			%	57.4		
	洗浄液	ppm	0.2207			
		%	74.8			
	7	植物体	ppm	0.0867		
			%	22.2		
洗浄液	ppm	0.1334				
	%	70.1				
30	植物体	ppm	0.0074			
		%	5.4			
洗浄液	ppm	0.0107				
	%	34.9				

ND¹ : 検出せず(試験報告書では 0.0 と記載)

ND² : 検出せず(試験報告書では 0.00 と記載)

ND³ : 検出せず(試験報告書では 0.000 と記載)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

図1. 大豆におけるチフェンスルフロロンメチルの推定代謝経路