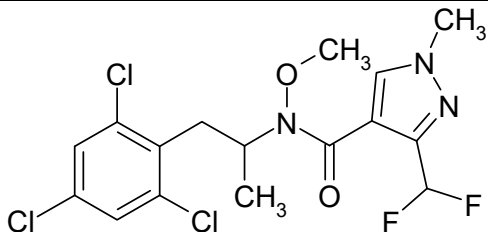


# ピジフルメトフェン

## I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

| 有効成分      |                                                                                   |                                                                                    |             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 一般名       | 化学名                                                                               | 構造式                                                                                | 含有濃度        |
| ピジフルメトフェン | 3-(ジフルオロメチル)-N-メチル-1-メチル-N-[(RS)-1-メチル-2-(2,4,6-トリクロロフェニル)エチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド |  | 980 g/kg 以上 |

## 農薬原体中のピジフルメトフェンの分析法

ピジフルメトフェンの農薬原体をアセトニトリルで溶解し、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) によりアセトニトリル及び 0.1 %リン酸水溶液の濃度勾配で分離し、紫外吸収 (UV) 検出器 (検出波長 : 230 nm) によりピジフルメトフェンを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

## II. ピジフルメトフェンの農薬原体の組成に係る評価概要

### 1. 申請者

シンジェンタジャパン株式会社

### 2. 有効成分の基本情報

#### 2.1 登録名

ピジフルメトフェン

3-(ジフルオロメチル)-*N*-メトキシ-1-メチル-*N*-[(*RS*)-1-メチル-2-(2,4,6-トリクロロフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

#### 2.2 一般名

pydiflumetofen (ISO)

#### 2.3 化学名

IUPAC 名 : 3-(difluoromethyl)-*N*-methoxy-1-methyl-*N*-[(*RS*)-1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

CAS 名 : 3-(difluoromethyl)-*N*-methoxy-1-methyl-*N*-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)ethyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide  
(CAS No. 1228284-64-7)

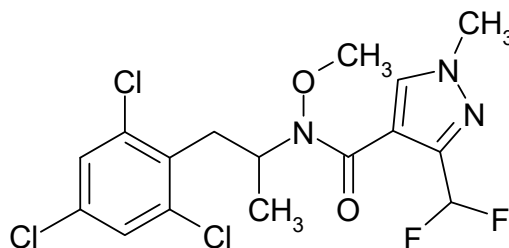
#### 2.4 コード番号

SYN545974

#### 2.5 分子式、構造式、分子量

分子式  $C_{16}H_{16}Cl_3F_2N_3O_2$

構造式



分子量 426.67

### 3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

| 試験項目                                     |      |          | 純度<br>(%)            | 試験方法                                                      | 試験結果                                                                     | 資料    |       |
|------------------------------------------|------|----------|----------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| 蒸気圧                                      |      |          | 99.5                 | OECD 104<br>ガス飽和法                                         | 1.84 × 10 <sup>-8</sup> Pa (20 °C)<br>5.30 × 10 <sup>-8</sup> Pa (25 °C) | 3-1   |       |
| 融点                                       |      |          | 99.5                 | OECD 102<br>DSC                                           | 112.0～113.9 °C                                                           | 3-2   |       |
| 沸点                                       |      |          | 99.5                 | OECD 103<br>DSC                                           | 測定不能<br>(約283 °Cから熱分解)                                                   | 3-3   |       |
| 熱安定性                                     |      |          | 98.5                 | OECD 113<br>DSC/TGA法                                      | 200 °Cまで安定                                                               | 3-4   |       |
| 溶<br>解<br>度                              | 水    |          | 99.5                 | OECD 105<br>カラム溶出法                                        | 1.5 mg/L (25 °C)                                                         | 3-5   |       |
|                                          | 有機溶媒 | n-ヘキサン   | 98.5                 | CIPAC MT157.3<br>フラスコ法                                    | 0.27 g/L (25 °C)                                                         | 3-6   |       |
|                                          |      | トルエン     |                      |                                                           | 67 g/L (25 °C)                                                           |       |       |
|                                          |      | アセトン     |                      |                                                           | 220 g/L (25 °C)                                                          |       |       |
|                                          |      | メタノール    |                      |                                                           | 26 g/L (25 °C)                                                           |       |       |
|                                          |      | 1-オクタノール |                      |                                                           | 7.2 g/L (25 °C)                                                          |       |       |
|                                          |      | ジクロロメタン  |                      |                                                           | >500 g/L (25 °C)                                                         |       |       |
|                                          |      | 酢酸エチル    |                      |                                                           | 130 g/L (25 °C)                                                          |       |       |
|                                          | 解離定数 |          | 99.5                 | OECD 112<br>分光光度法                                         | 解離せず                                                                     | 3-7   |       |
| 1-オクタノール／水分配係数<br>(log P <sub>ow</sub> ) |      | 99.5     | OECD 107<br>フラスコ振とう法 | 3.8 (25 °C)                                               | 3-8                                                                      |       |       |
| 加水分解性                                    |      | 97.8     | OECD 111             | 安定<br>(pH 4、pH 7、pH 9、50 °C、5日間)                          | 3-9                                                                      |       |       |
| 水中光分解性                                   |      | 97.8     | OECD 316             | 半減期 75 日<br>(pH 7、25 °C、26 W/m <sup>2</sup> 、300～400 nm)  | 3-10                                                                     |       |       |
|                                          |      | 99.2     |                      | 半減期 128 日<br>(pH 7、25 °C、26 W/m <sup>2</sup> 、300～400 nm) |                                                                          |       |       |
| 紫外可視吸収<br>(UV/VIS)<br>スペクトル              |      |          | 99.5                 | 極大吸収波長<br>(nm)                                            |                                                                          | 3-11  |       |
|                                          |      |          |                      | 吸光度                                                       |                                                                          |       |       |
|                                          |      |          |                      | モル吸光係数<br>(L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )         |                                                                          |       |       |
|                                          |      |          |                      | 中性 (pH 7)                                                 |                                                                          |       |       |
|                                          |      |          |                      | 230                                                       | 0.6081                                                                   |       | 17736 |
|                                          |      |          |                      | 酸性 (pH 1)                                                 |                                                                          |       |       |
|                                          |      |          |                      | 230                                                       | 0.6263                                                                   |       | 18267 |
|                                          |      |          |                      | アルカリ性 (pH 13)                                             |                                                                          |       |       |
|                                          |      |          |                      | 230                                                       | 0.6120                                                                   | 17850 |       |

#### 4. 農薬原体の組成分析

ピジフルメトフェンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ピジフルメトフェン及び1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は993～996 g/kg であった。

#### 5. 有効成分の毒性

ピジフルメトフェンの  $^{14}\text{C}$  標識体及び農薬原体を用いた動物代謝試験並びにピジフルメトフェンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験、神経毒性試験、生体機能への影響試験及びメカニズム等その他の試験の結果概要を表 5-1 に示す。

表 5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 実験動物代謝<br>GLP（資料 5-1～5-5）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>（1）ラット</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、168 時間後までに、300 mg/kg 体重（雄）及び 100 mg/kg 体重（雌）投与（高用量）では総投与と放射性物質（TAR）の 84～92 %が糞中に、6.7～15 %TAR が尿中に排泄された。5 mg/kg 体重投与（低用量）では 67～76 %TAR が糞中に、18～27 %TAR が尿中に排泄された。</p> <p>単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、72 時間後までに、高用量の雄では 76～80 %TAR が糞中に、2.4～4.3 %TAR が尿中に、15～19 %TAR が胆汁中に排泄され、雌では 43～49 %TAR が糞中に、7.1～15 %TAR が尿中に、36～41 %TAR が胆汁中に排泄された。低用量では、10～15 %TAR が糞中に、6.4～13 %TAR が尿中に、66～81 %TAR が胆汁中に排泄された。</p> <p>胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の放射性物質の合計から、ピジフルメトフェンを経口投与した場合の吸収率は、高用量の雄では 18～25 %、雌では 49～56 %、低用量では 81～88 %と推定された。</p> <p>単回経口投与ラットにおける臓器及び組織中の放射性物質濃度は、<math>T_{\max}</math> 付近（高用量：8 時間後、低用量：0.5～2 時間後）では、肝臓（高用量：40～81 mg/kg、低用量：8.6～13 mg/kg）、腎臓（高用量：14～29 mg/kg、低用量：2.3～3.5 mg/kg）、副腎（高用量：16～22 mg/kg、低用量：0.91～5.3 mg/kg）、で高かった。</p> <p>単回経口投与ラットにおいては、糞中のピジフルメトフェンは、高用量では 31～48 %TAR、低用量では 2.2～3.9 %TAR であり、主要な代謝物は、代謝物 Ah2（高用量：3.9～11 %TAR、低用量：3.0～8.2 %TAR）、代謝物 Uh（高用量：2.1～2.9 %TAR、低用量：2.1～8.1 %TAR）、代謝物 Ad（高用量：3.0～4.6 %TAR、低用量：1.4～6.0 %TAR）、代謝物 D（高用量：1.1～5.3 %TAR、低用量：2.3～5.9 %TAR）、代謝物 L（高用量：1.4～5.8 %TAR、低用量：5.1 %TAR）、代謝物 P（高用量：1.0～2.5 %TAR、低用量：1.4～6.3 %TAR）であった。</p> <p>尿中のピジフルメトフェンは、高用量では ND～0.1 %TAR であり、低用量では検出されなかった。主要な代謝物は、代謝物 H-sul（高用量：2.5～4.6 %TAR、低用量：7.8～15 %TAR）、代謝物 L（高用量：2.1～2.9 %TAR、低用量：4.3～8.9 %TAR）であった。</p> <p>胆汁中のピジフルメトフェンは、高用量では ND～0.2 %TAR であり、低用量では検出されなかった。主要な代謝物は、代謝物 Ah-glu（高用量：4.9～12 %TAR、低用量：11～22 %TAR）、代謝物 C-glu（高用量：1.0～5.7 %TAR、低用量：4.6～14 %TAR）、代謝物 Ch-glu（高用量：1.7～3.8 %TAR、低用量：1.4～9.9 %TAR）、代謝物 R-glu（高用量：0.6 %TAR、低用量：9.9 %TAR）であった。</p> <p>血漿中のピジフルメトフェンは、高用量では 1.9～4.9 %AUC、低用量では 0.5～5.2 % AUC であり、主要な代謝物は、代謝物 H-sul（高用量：32～44 %AUC、低用量：41 %AUC）、代謝物 F（高用量：13～15 %AUC、低用量：9.5～15 %AUC）、代謝物 I-sul（高用量：4.8～9.2 %AUC、低用量：6.1～9.3 %AUC）、代謝物 L（高用量：4.8～9.2 %AUC、低用量：7.7～8.1 %AUC）であった。</p> <p>ラットに経口投与されたピジフルメトフェンの主要代謝経路は、水酸化による代謝物 Ah1 及び代謝物 Ah2 の生成、脱メチル化による代謝物 C 及び代謝物 D の生成、ベンジル位メチレン基の開裂による代謝物 H 及び代</p> |

代謝物 L の生成、アミド結合の開裂による代謝物 F の生成と、それらに引き続くグルクロン酸又は硫酸抱合と考えられた。

（2）マウス

単回経口投与マウスにおいては、168 時間後までに、300 mg/kg 体重投与（高用量）では 76～95 % TAR が糞中に、7.2～15 %TAR が尿中に排泄された。10 mg/kg 体重投与（低用量）では 63～78 %TAR が糞中に、15～30 %TAR が尿中に排泄された。

単回経口投与マウスにおいては、糞中のピジフルメトフェンは、高用量では 37～49 % TAR、低用量では 0.6～4.4 %TAR であり、主要な代謝物は、代謝物 Uh（高用量：4.9～16 %TAR、低用量：11～14 %TAR）、代謝物 Ah2（高用量：2.9～6.7 %TAR、低用量：5.4～11 %TAR）、代謝物 Sh（高用量：1.7～5.8 %TAR、低用量：4.1～9.3 %TAR）、代謝物 D（高用量：1.9～6.0 %TAR、低用量：2.0～6.0 %TAR）、代謝物 Ad（高用量：0.8～4.7 %TAR、低用量：3.8～5.8 %TAR）であった。

尿中にピジフルメトフェンは検出されず、主要な代謝物は、代謝物 L（高用量：2.2～3.9 %TAR、低用量：6.2～9.4 %TAR）、代謝物 H-sul（高用量：2.3～3.6 %TAR、低用量：5.3～6.4 %TAR）であった。

マウスに経口投与されたピジフルメトフェンの主要代謝経路は、水酸化による代謝物 Ah2 の生成、脱メチル化による代謝物 D、代謝物 S 及び代謝物 U の生成、ベンジル位メチレン基の開裂による代謝物 H 及び代謝物 L の生成と、それらに引き続くグルクロン酸及び硫酸抱合と考えられた。

急性毒性

| 試験                                                                        | LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub>      | 観察された症状                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 急性経口毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-6）        | LD <sub>50</sub><br>雌<br>>5000 mg/kg 体重   | 5000 mg/kg 体重<br>活動低下<br>死亡なし                             |
| 急性経皮毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-7）        | LD <sub>50</sub><br>雌雄<br>>5000 mg/kg 体重  | 5000 mg/kg 体重<br>活動低下<br>死亡なし                             |
| 急性吸入毒性（エアロゾル）<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-8） | 4 時間 LC <sub>50</sub><br>雌雄<br>>5.11 mg/L | 5.11 mg/L<br>死亡（雌 1 例）、努力性呼吸、喘ぎ呼吸、喘鳴呼吸、くしゃみ、活動低下、不活発、運動失調 |

| 試験                                                                         | 結果                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 皮膚刺激性<br>ウサギ<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-9）          | 刺激性は認められなかった                                  |
| 眼刺激性<br>ウサギ<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-10）          | 投与 1 時間後に結膜の軽度の発赤（全例）及び結膜分泌物が認められたが、72 時間後に消失 |
| 皮膚感作性（LLNA 法）<br>マウス<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-11） | 陰性                                            |

| 短期毒性                                                                       |                                                                                                                                     |                        |                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験                                                                         | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                 | NOAEL<br>(mg/kg 体重/日)  | 所見                                                                                                                                |
| 90 日間反復経口投与毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. 2637-BA/110<br>純度 99.5 %<br>GLP（資料 5-12） | 0、250、1500、8000、<br>16000 ppm<br><br>雄：0、18.6、111、578、1190<br>雌：0、21.6、127、727、1330                                                 | 雄：18.6<br>雌：127        | 8000 ppm 以上<br>雌雄：体重増加抑制、肝絶対及び補正重量増加、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 等<br><br>1500 ppm<br>雄：肝絶対及び補正重量増加、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<br>雌：毒性所見なし           |
| 90 日間反復経口投与毒性<br>マウス<br>農薬原体、Lot. 2637-BA/110<br>純度 99.5 %<br>GLP（資料 5-13） | 0、100、500、<br>4000、7000 ppm<br><br>雄：0、17.5、81.6、630、1160<br>雌：0、20.4、106、846、1480                                                  | 雄：81.6<br>雌：846        | 7000 ppm<br>雌雄：Chol 及び TG 増加、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大<br><br>4000 ppm<br>雄：Chol 増加、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大<br>雌：毒性所見なし               |
| 90日間反復経口投与毒性<br>イス<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-14）   | 0、30、300、1000                                                                                                                       | 雄：30<br>雌：30           | 1000 mg/kg 体重/日<br>雌雄：体重減少/増加抑制、ALP 増加、肝絶対、比及び補正重量増加、肝細胞肥大 等<br><br>300 mg/kg 体重/日<br>雄：ALP 及び TG 増加、肝絶対、比及び補正重量増加<br>雌：体重減少/増加抑制 |
| 1 年間反復経口投与毒性<br>イス<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-15）   | 0、30、100、300                                                                                                                        | 雄：100<br>雌：100         | 300 mg/kg 体重/日<br>雄：ALP、GGT 及び TG 増加、肝及び甲状腺絶対、比及び補正重量増加<br>雌：ALP 増加、肝絶対、比及び補正重量増加                                                 |
| 28日間反復経皮投与毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料5-16）   | 0、100、300、1000<br>(6 時間/日、5 日間/週)                                                                                                   | 雄：1000<br>雌：1000       | 毒性所見なし                                                                                                                            |
| 遺伝毒性                                                                       |                                                                                                                                     |                        |                                                                                                                                   |
| 試験                                                                         | 試験系                                                                                                                                 | 試験濃度                   | 結果                                                                                                                                |
| 復帰突然変異（Ames）<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-17）         | <i>Salmonella typhimurium</i><br>TA98、TA100、TA1535、TA1537 株<br><i>Escherichia coli</i><br>WP2(pKM101)、<br>WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株 | 3～5000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性                                                                                                                                |
| 復帰突然変異（Ames）<br>農薬原体、Lot. SMU4FL762<br>純度 96.5 %<br>GLP（資料 5-18）           | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、TA1535、TA1537 株<br><i>E. coli</i><br>WP2(pKM101)、<br>WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)株                  | 3～5000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性                                                                                                                                |

| 遺伝子突然変異<br>農薬原体<br>Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-19）                     | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )                                                   | ①7.5～60.0 µg/mL(+/-S9)<br>(4 時間処理)<br>②7.5～90.0 µg/mL(+S9)<br>7.5～60.0 µg/mL(-S9)<br>(4 時間処理)<br>③40.0～110 µg/mL(+S9)<br>(4 時間処理)                                                                          | 陰性                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 染色体異常<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-20）                          | ヒトリンパ球                                                                                     | ①16.1～49.2 µg/mL(+S9)<br>(4 時間処理、18 時間培養)<br>16.1～151 µg/mL(-S9)<br>(4 時間処理、18 時間培養)<br>②9.2～4,330 µg/mL(+S9)<br>(4 時間処理、18 時間培養)<br>5.3～16.1 µg/mL(-S9)<br>(22 時間処理)<br>③3.0～40.0 µg/mL(-S9)<br>(22 時間処理) | 陽性 <sup>1</sup>                                                                                                                     |
| 小核<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-21）                             | マウス（骨髄細胞）<br>(一群雄 7 匹)                                                                     | 500、1000、2000 mg/kg 体重<br>(500、1000 mg/kg 体重投与群)<br>単回経口投与 24 時間後に採取<br>(2000 mg/kg 体重投与群)<br>単回経口投与 24 及び 48 時間後に採取                                                                                       | 陰性                                                                                                                                  |
| 小核<br>農薬原体、Lot. SMU4FL762<br>純度 96.5 %<br>GLP（資料 5-22）                               | マウス（骨髄細胞）<br>(一群雄 7 匹)                                                                     | 500、1000、2000 mg/kg 体重<br>(500、1000 mg/kg 体重投与群)<br>単回経口投与 24 時間後に採取<br>(2000 mg/kg 体重投与群)<br>単回経口投与 24 及び 48 時間後に採取                                                                                       | 陰性                                                                                                                                  |
| 長期毒性及び発がん性                                                                           |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                     |
| 試験                                                                                   | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                        | NOAEL<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                                                                      | 所見                                                                                                                                  |
| 2 年間反復経口投与毒性／<br>発がん性併合<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-23） | 雄：0、200、1000、6000 ppm<br>雌：0、150、450、1500 ppm<br><br>雄：0、9.9、51.0、319<br>雌：0、10.2、31.0、102 | 雄：9.9<br>雌：10.2                                                                                                                                                                                            | 雄<br>6000 ppm<br>体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及<br>び補正重量増加、肝細胞肥大 等<br>1000 ppm<br>体重増加抑制、摂餌量減少<br>雌<br>450 ppm 以上<br>体重増加抑制、摂餌量減少<br>発がん性は認められない |

<sup>1</sup> 代謝活性化系非存在下、22 時間処理において、構造異常が認められた。

食品安全委員会の評価において、「マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、ピジフルメトフェンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」とされている。

| 18 か月間発がん性<br>マウス<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-24） | 0、75、375、2250 ppm<br>雄：0、9.2、45.4、288<br>雌：0、9.7、48.4、306                                                                                                           | 雄：45.4<br>雌：48.4                                                                                                                                         | 2250 ppm <sup>2</sup><br>雄：肝細胞腺腫及び癌の増加、体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等<br>雌：体重増加抑制、摂餌量減少                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 生殖・発生毒性                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |
| 試験                                                                      | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                                 | NOAEL<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                    | 所見                                                                                                                                                                                                  |
| 2世代繁殖毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料5-25）     | 雄：0、150、750、4500 ppm<br>雌：0、150、450、1500 ppm<br><br>P雄：0、9.1、46.1、277<br>P雌：0、11.9、36.1、116<br>F <sub>1</sub> 雄：0、11.9、59.1、364<br>F <sub>1</sub> 雌：0、14.1、42.4、141 | 親動物<br>P雄：46.1<br>P雌：116<br>F <sub>1</sub> 雄：59.1<br>F <sub>1</sub> 雌：141<br>児動物<br>P雄：46.1<br>P雌：36.1<br>F <sub>1</sub> 雄：59.1<br>F <sub>1</sub> 雌：42.4 | 親動物<br>雄4500 ppm<br>体重増加抑制、摂餌量減少、肝及び<br>甲<br>状腺絶対及び補正重量増加、び慢性<br>肝<br>細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<br>雌1500 ppm<br>毒性所見なし<br>児動物<br>雄4500 ppm<br>体重増加抑制、包皮分離遅延<br>雌1500 ppm<br>体重増加抑制、膈開口遅延<br>繁殖能に対する影響は認められない |
| 発生毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料5-26）        | 0、10、30、100<br>(妊娠6～19日投与)                                                                                                                                          | 母動物：30<br>胎児：100                                                                                                                                         | 母動物<br>体重増加抑制<br>胎児<br>毒性所見なし<br>催奇形性は認められない                                                                                                                                                        |
| 発生毒性<br>ウサギ<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度98.5 %<br>GLP（資料5-27）         | 0、10、100、500<br>(妊娠6～27日投与)                                                                                                                                         | 母動物：500<br>胎児：500                                                                                                                                        | 母動物及び胎児<br>毒性所見なし<br>催奇形性は認められない                                                                                                                                                                    |
| 神経毒性                                                                    |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |
| 試験                                                                      | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                                 | NOAEL<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                    | 所見                                                                                                                                                                                                  |
| 急性神経毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度98.5 %<br>GLP（資料 5-28）      | 雄：0、300、1000、2000<br>雌：0、100、1000、2000                                                                                                                              | 雄：300<br>雌：100                                                                                                                                           | 2000 mg/kg 体重<br>雄：体重減少/増加抑制<br>雌：円背位、立毛、体温低下、自発運動量減少等<br>1000 mg/kg 体重<br>雄：体重減少/増加抑制<br>雌：立毛、自発運動量減少等<br>急性神経毒性は認められない                                                                            |

<sup>2</sup> 食品安全委員会の評価において、「雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、メカニズム試験の結果から、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。」とされている。



|                                                                      |                             |                                                                                                                                    |                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性神経毒性<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度98.5 %<br>GLP（資料 5-29）   | 雌：0、100、300、1000            | 雌：100                                                                                                                              | 1000 mg/kg 体重<br>振戦、体温低下、自発運動量減少<br>300 mg/kg 体重以上<br>体温低下、自発運動量減少等<br>急性神経毒性は認められない                 |
| 生体機能への影響                                                             |                             |                                                                                                                                    |                                                                                                      |
| 試験の種類                                                                | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | NOEL<br>(mg/kg 体重)                                                                                                                 | 結果                                                                                                   |
| 一般状態（Irwin 法）<br>ラット                                                 | 雌：0、100、300、2000<br>（経口）    | 100                                                                                                                                | 300 mg/kg 体重以上<br>切迫と殺（300、1000 mg/kg 体重で各 1 例）、無気力、警戒性低下、驚愕反応低下、正面反射消失、異常呼吸、異常姿勢、異常歩行、立毛、体幹筋緊張低下、散瞳 |
| 自発運動量<br>ラット                                                         |                             | —                                                                                                                                  | 100 mg/kg 体重以上<br>自発運動量減少（投与 1～6 時間後）                                                                |
| 体温<br>ラット<br><br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-30）  |                             | 100                                                                                                                                | 300 mg/kg 体重以上<br>体温低下（投与 1～6 時間後）                                                                   |
| 呼吸数、換気量<br>ラット                                                       | 雌：0、100、200<br>（経口）         | 200                                                                                                                                | 影響なし                                                                                                 |
| 心電図、血圧、心拍数<br>ラット                                                    |                             | 100                                                                                                                                | 200 mg/kg 体重<br>QT 間隔延長（投与 30 分～6 時間後）<br>心拍数減少（投与 3～4 時間後）<br>血圧上昇（投与 30 分～5 時間後）                   |
| 体温<br>ラット<br><br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>GLP（資料 5-31）  |                             | 100                                                                                                                                | 300 mg/kg 体重以上<br>体温低下（投与 2 時間以降）                                                                    |
| その他（メカニズム等）                                                          |                             |                                                                                                                                    |                                                                                                      |
| 試験                                                                   | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)         | 結果                                                                                                                                 |                                                                                                      |
| 発がん性作用機序検討<br>マウス<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>（資料 5-32） | 雄：0、75、2250 ppm<br>28 日間混餌  | 2250 ppm 投与群では、投与 2 日後から小葉中心性肝細胞肥大を伴った肝絶対及比重量増加、BrdU 標識率増加、総 P450 量増加及び PROD 活性増加が認められた。<br>BrdU 標識率増加は投与 7 日以降 75 ppm 投与群でも認められた。 |                                                                                                      |

|                                                                               |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発がん性作用機序検討<br>マウス培養肝細胞<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>(資料 5-33)     | 0、5、10、25、35 µmol/L                 | ピジフルメトフェン投与群において、ATP 含有量の減少、BrdU 標識率の増加並びに PROD 活性及び BROD 活性の増加が認められ、陽性対照の PB 投与群と同様の結果が得られた。<br>ピジフルメトフェンの高用量処理群（25 µmol/L 以上）では PROD 活性及び BROD 活性の減少がみられ、ピジフルメトフェンが PROD 活性及び BROD 活性を阻害したためと考えられた。                         |
| 発がん性作用機序検討<br>ヒト培養肝細胞<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>(資料 5-34)      | 0、5、10、25、35 µmol/L                 | ピジフルメトフェンは、10 µmol/L まで PB と同様に PROD 活性及び BROD 活性を誘導した。高濃度においては、細胞毒性のため酵素活性の増加は軽度であった。BrdU 標識率の増加は認められず、細胞増殖は認められなかった。                                                                                                        |
| CAR3（ヒト、マウス及びラット）レポーターアッセイ<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>(資料 5-35) | 0、1、3、10、30 mol/L                   | ピジフルメトフェンの添加により、ヒト、マウス及びラットの CAR3 の直接的活性化を介した CYP2B6 プロモーター活性化による転写活性の上昇が認められ、ピジフルメトフェンはヒト、マウス及びラット由来 CAR の直接活性化物質であることが示唆された。                                                                                                |
| 肝薬物酵素発現影響検討<br>マウス<br>農薬原体、Lot. 2491-DC/110<br>純度 98.6 %<br>(資料 5-36)         | 0、500、1500、4000、7000 ppm<br>28 日間混餌 | ピジフルメトフェン投与群において、P450 量並びに PROD 活性及び BQ 活性の増加が認められ、PROD 活性の増加が顕著であった。一方で、PCO 活性、EROD 活性及び LAH 活性の明確な増加は認められなかった。また、P450 量並びに EROD 活性、PROD 活性及び BQ 活性においては雌雄とも経時的な増加が認められた。<br>以上の結果から、ピジフルメトフェンは PB 様誘導物質と共通する特性を示していると考えられた。 |
| 肝ミクロソーム UDPGT 影響<br>ラット<br>農薬原体、Lot. 2637-BA/110<br>純度 99.5 %<br>GLP（資料 5-37） |                                     | 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 9-12）の雄の肝臓サンプルを用いて、チロキシンを基質とした肝ミクロソーム UDPGT 活性への影響を検討結果、250 ppm 以上投与群において、UDPGT 活性の増加が認められた。                                                                                                               |
| 甲状腺ペルオキシダーゼ活性<br>測定<br>ラット<br>農薬原体、Lot. SMU2EP12007<br>純度 98.5 %<br>(資料 5-38) | 0、0.007、0.1、1.5、10 □mol/L           | TPO 活性に対する影響は認められなかった                                                                                                                                                                                                         |

ピジフルメトフェンは、食品安全委員会において評価がなされており、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の体重増加抑制及び摂餌量減少に対する NOAEL 9.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.099 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量（ADI）として設定されている。また、ラットを用いた発生毒性試験の体重増加抑制に対する NOAEL 30 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重が急性参照用量（ARfD）として設定されている。

食品安全委員会による評価

(URL : <https://www.fsc.go.jp/fscii/evaluationDocument/show/kya20190417076>)

## 6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるピジフルメトフェンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

## 7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるピジフルメトフェンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

## 評価資料

| 資料<br>番号 | 報告年  | 表題、出典（試験施設以外の場合）<br>試験施設、報告書番号<br>GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無                                                                                                                                    | 提出者               |
|----------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|          | 2020 | 農薬原体の組成に係る審査報告書 ピジフルメトフェン<br>農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術<br>センター<br>未公表                                                                                                            | —                 |
|          | 2019 | 農薬評価書 ピジフルメトフェン 食品安全委員会<br>公表                                                                                                                                                              | —                 |
| 3-1      | 2016 | SYN545974 Vapour Pressure Amendment No. 2 to Final Report<br>Syngenta Biosciences Pvt.Ltd Study No.: SMG11739<br>GLP、未公表                                                                   | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-2      | 2012 | SYN545974 Determination of Melting Temperature Final Report<br>Harlan Laboratories Ltd. Report No.: 41203898<br>GLP、未公表                                                                    | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-3      | 2012 | SYN545974 Determination of Boiling Temperature Final Report<br>Harlan Laboratories Ltd. Report No.: 41203899<br>GLP、未公表                                                                    | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-4      | 2012 | SYN545974 Thermal Stability / Stability in Air Final Report<br>Syngenta Technology & Engineering Report No.: 10514986<br>GLP、未公表                                                           | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-5      | 2012 | SYN545974 Solubility in water Final Report<br>Syngenta Biosciences Pvt.Ltd Study No.: SMG11737<br>GLP、未公表                                                                                  | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-6      | 2012 | SYN545974 Solubility in Organic Solvents Final Report<br>Syngenta Biosciences Pvt.Ltd Study No.: SMG11891<br>GLP、未公表                                                                       | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-7      | 2013 | SYN545974 Determination of Dissociation Constants in Water Final Report<br>Harlan Laboratories Ltd. Report No.: 41206681<br>GLP、未公表                                                        | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-8      | 2012 | SYN545974 Octanol / Water Partition Coefficient Final Report<br>Syngenta Biosciences Pvt.Ltd Study No.: SMG11738<br>GLP、未公表                                                                | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-9      | 2015 | <sup>14</sup> C-SYN545974: Hydrolysis in Sterile Buffer at pH 4, 7 and 9<br>Smithers Viscient Ltd、3200053<br>GLP、未公表                                                                       | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-10     | 2015 | SYN545974 - Aqueous Photolysis of [ <sup>14</sup> C] SYN545974<br>Smithers Viscient Ltd、3200127<br>GLP、未公表                                                                                 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 3-11     | 2015 | SYN545974 – Spectra Amendment No.2 to Final Report<br>Syngenta Crop Protection Munchwilen AG Report No.: CHMU140550<br>GLP、未公表                                                             | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 4-1      | 2015 | SYN545974 – Analysis of Five Representative Batches<br>Syngenta Crop Protection Munchwilen AG Report No.: CHMU150224<br>GLP、未公表                                                            | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-1      | 2015 | SYN545974 - Pharmacokinetics of [Phenyl-U- <sup>14</sup> C] and<br>[Pyrazole-5- <sup>14</sup> C]- SYN545974 Following Single Oral and Intravenous<br>Administration in the Rat.<br>GLP、未公表 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-2      | 2015 | SYN545974 - The Absorption and Excretion of [Phenyl-U- <sup>14</sup> C] and<br>[Pyrazole-5- <sup>14</sup> C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Rat.<br>GLP、未公表         | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |

| 資料<br>番号 | 報告年  | 表題、出典（試験施設以外の場合）<br>試験施設、報告書番号<br>GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無                                                                                                        | 提出者               |
|----------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 5-3      | 2015 | SYN545974 - Tissue Depletion of [Phenyl-U-14C] and [Pyrazole-5-14C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Rat.<br>GLP、未公表                      | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-4      | 2015 | SYN545974 - Biotransformation of [14C]-SYN545974 in Rat.<br>Final Report Amendment 1<br>GLP、未公表                                                                | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-5      | 2015 | SYN545974 - The Excretion and Biotransformation of [Phenyl-U-14C] and [Pyrazole-5-14C]-SYN545974 Following Single Oral Administration in the Mouse.<br>GLP、未公表 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-6      | 2012 | SYN545974 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure).<br>GLP、未公表                                                                           | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-7      | 2013 | SYN545974 - Acute Dermal Toxicity Study in Rats.<br>GLP、未公表                                                                                                    | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-8      | 2013 | SYN545974 - Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat.<br>GLP、未公表                                                                                 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-9      | 2012 | SYN545974 - Primary Skin Irritation Study in Rabbits.<br>GLP、未公表                                                                                               | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-10     | 2012 | SYN545974 - Acute Eye Irritation Study in Rabbits.<br>GLP、未公表                                                                                                  | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-11     | 2013 | SYN545974 - Local Lymph Node Assay in the Mouse.<br>GLP、未公表                                                                                                    | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-12     | 2015 | SYN545974 - A 13 Week Toxicity Study of SYN545974 by Oral (Dietary) Administration in Rats. (Final Report Amendment 2)<br>GLP、未公表                              | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-13     | 2015 | SYN545974 - A 13 Week Toxicity Study of SYN545974 by Oral (Dietary) Administration in Mice. (Final Report Amendment 2)<br>GLP、未公表                              | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-14     | 2015 | SYN545974 - 90 Day Oral (Capsule) Study in the Dog.<br>GLP、未公表                                                                                                 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-15     | 2015 | SYN545974 - 52 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog.<br>GLP、未公表                                                                                       | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-16     | 2013 | SYN545974 - 28-Day Dermal Toxicity Study in the Wistar Rat.<br>(Final Report Amendment 1)<br>GLP、未公表                                                           | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-17     | 2012 | SYN545974 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay.<br>GLP、未公表                                                                     | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-18     | 2014 | SYN545974 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay.<br>GLP、未公表                                                                     | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-19     | 2013 | SYN545974 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK+/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells.<br>GLP、未公表                                               | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-20     | 2013 | SYN545974 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro.<br>(Final Report Amendment 2)<br>GLP、未公表                                                 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-21     | 2012 | SYN545974 - Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse.<br>GLP、未公表                                                                                   | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-22     | 2014 | SYN545974 - Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse.<br>GLP、未公表                                                                                   | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |

| 資料<br>番号 | 報告年  | 表題、出典（試験施設以外の場合）<br>試験施設、報告書番号<br>GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無                                                                                                                                        | 提出者               |
|----------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 5-23     | 2015 | SYN545974 - 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study. (Final Report Amendment 1)<br>GLP、未公表                                                           | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-24     | 2015 | SYN545974 - 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study.<br>(Final Report Amendment 3)<br>GLP、未公表                                                                                              | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-25     | 2015 | SYN545974 - Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat.<br>GLP、未公表                                                                                                   | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-26     | 2015 | SYN545974 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat.<br>GLP、未公表                                                                                                         | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-27     | 2015 | SYN545974 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit.<br>GLP、未公表                                                                                                      | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-28     | 2015 | SYN545974 - Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Wistar Rat.<br>GLP、未公表                                                                                                              | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-29     | 2015 | SYN545974 - An Abbreviated Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Female Wistar Rat.<br>GLP、未公表                                                                                        | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-30     | 2016 | SYN545974 - Modified Irwin Study in Female Rats (Single Oral Administration).<br>GLP、未公表                                                                                                       | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-31     | 2016 | SYN545974 - Evaluation of the Cardiovascular System and Respiratory Parameters in the Conscious Rat using Telemetry and Whole Body Bias Flow Plethysmography (Oral Administration).<br>GLP、未公表 | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-32     | 2015 | SYN545974 - A 28-Day Dietary Liver Mode of Action Study in Male CD-1 Mice.<br>未公表                                                                                                              | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-33     | 2015 | SYN545974 - In Vitro Hepatocyte Proliferation Index and Enzyme Activity Measurements in Male CD-1 Mouse Hepatocyte Cultures.<br>未公表                                                            | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-34     | 2015 | YN545974 - In Vitro Hepatocyte Proliferation Index and Enzyme Activity Measurements in Male Human Hepatocyte Cultures.<br>未公表                                                                  | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-35     | 2014 | SYN545974 - CAR3 Transactivation Assay with Mouse, Rat and Human CAR.<br>未公表                                                                                                                   | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-36     | 2012 | EX-vivo Enzyme Analysis of Liver Samples Taken at Termination of a 28 Day Dietary Study of SYN545974 and SYN546022 in the Mouse.<br>未公表                                                        | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-37     | 2014 | SYN545974 - Effect on Hepatic UDPglucuronosyltransferase Activity Towards Thyroxine as Substrate After Dietary Administration for 90 Days to Male Rats. (Final Report Amendment 1)<br>GLP、未公表  | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |
| 5-38     | 2014 | SYN545974 - Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity In Vitro.<br>(Final Report Amendment 1)<br>未公表                                                                                           | シンジェンタ<br>ジャパン(株) |