

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑦ チャイニーズ ハムスターを用いた小核試験

(資料No. 28)

実施機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : %

供試動物 : 交雑系チャイニーズ ハムスター、
開始時週齢 ; 雄 4~9 週齢、雌 6~10 週齢、
開始時体重 ; 雄 20~35g、雌 20~31g、1 群雌雄各 8 匹

試験方法 : 投与量設定のために予備試験を実施し、最大耐量と考えられた 5000mg/kg を本試験の最高用量とした。

第 I 試験 ; 検体をピーナツオイルに懸濁し、0、5000mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。
投与 16、24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。

第 II 試験 ; 検体をピーナツオイルに懸濁し、0、1250、2500 及び 5000mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。投与 24 時間後に動物を屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。各試験とも陽性対照群としてシクロフォスファミド投与群を設けた。

用量設定根拠 ;

試験項目 : 各試験、各群とも雌雄各 5 匹について検査標本を作製し、鏡検した。各動物につき 1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球 (NCE) に対する多染性赤血球数 (PCE) の割合を算出した。また、同様に 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する細胞の出現数を算出した。

結 果 : 結果を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

	薬物	投与後時間	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	PCE/NCE比 (%)	PCE1000個中の有小核細胞数
試験 I	ジメタメトリン	16	0	雄	5	0.901±0.181	0.7
				雌	5		
		5000	雄	5	0.823±0.350	0.8	
			雌	5			
		24	0	雄	5	0.911±0.224	0.8
				雌	5		
	5000	雄	5	0.815±0.104	0.6		
		雌	5				
	48	0	雄	5	0.820±0.215	1.0	
			雌	5			
5000	雄	5	0.617±0.157	0.7			
	雌	5					
シクロホスファミド	24	0	雄	5	0.911±0.224	0.8	
			雌	5			
	64	雄	5	0.842±0.159	6.2		
		雌	5				
試験 II	ジメタメトリン	24	0	雄	5	0.963±0.196	0.6
				雌	5		
		1250	雄	5	1.157±0.192	0.8	
			雌	5			
		2500	雄	5	1.060±0.236	1.1	
			雌	5			
	5000	雄	5	1.046±0.369	1.1		
		雌	5				
シクロホスファミド		64	雄	5	0.863±0.170	23.1	
		雌	5				

表中の数値は平均値

検体投与群では、5000mg/kg 投与により雌雄各 1 匹の死亡が認められたが、いずれの投与用量、また、いずれの観察時においても小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

一方、陽性対照であるシクロホスファミド投与群では明らかな有小核多染性赤血球の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は最大耐量を投与した本試験条件下において、骨髄多染性赤血球に小核を誘起せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

(12) 生体機能影響

ジメタメトリンの薬理試験

(資料 No. 29)

試験機関 :

報告書作成年 : 1990 年

検体の純度 : %

1 中枢神経系に対する作用

<筋弛緩作用、運動協調性及びヘキソバルピタール睡眠に及ぼす影響>

供試動物 : ICR 系マウス、開始時週齢 : 5~6 週齢、開始時体重 ; 21.9~27.6g、
1 群雄 10~12 匹

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、経口投与した。

試験方法 :

1.1 筋弛緩作用、運動協調性に及ぼす影響試験 ;

Rota-rod 法—検体を 0、300、1000 及び 3000mg/kg にて経口投与し、30、60、120 及び 180 分後にマウスを直径 3cm の回転棒上に乗せ、1 分間以内に落下する動物数を観察し、計数した。なお、無影響量を確認するために、検体を 100 及び 300mg/kg の用量にて同様に投与して追加試験を実施した。

陽性対照物質として diazepam 10mg/kg を用いた。

斜板法—検体を 0、300、1000 及び 3000mg/kg にて経口投与し、30、60、120 及び 180 分後にマウスを 35 度に傾けたスリガラス板上にのせ、10 秒間以内に落下する動物数を観察し、計数した。陽性対照物質として diazepam 10mg/kg を用いた。

1.2 ヘキソバルピタール睡眠に及ぼす影響試験 ;

コーンオイルに溶解させた検体を 0、100、300 及び 1000mg/kg にて経口投与し、投与 30 分後にヘキソバルピタール 75mg/kg を腹腔内投与して、正向反射の消失から回復までの時間を測定した。陽性対照物質として chlorpromazine 10mg/kg を用いた。

用量設定根拠 ;

結 果 : 結果を次表に示す。

試験項目		薬物：投与量(mg/kg)	結果	
筋弛緩作用及び運動協調性に及ぼす影響	Rota-rod法	ジメタメトリン	100	落下例*なし
			300	30及び60分後に有意な落下例の増加
			1000	30から120分後に有意な落下例の増加
			3000	30から180分後に有意な落下例の増加
	斜板法	ジメタメトリン	10	30から180分後に有意な落下例の増加
			300	落下例**なし
			1000	有意な落下例の増加なし
			3000	30分後に有意な落下例の増加
ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	ジメタメトリン	10	60から120分後に有意な落下例の増加	
		0	20.2分：睡眠時間	
		100	25.8分：影響なし	
		300	26.9分：影響なし	
		1000	58.5分：睡眠時間の延長(2.9倍)	
	chlorpromaine	10	148.2分：睡眠時間の延長(7.3倍)	

*回転棒上に乗せて1分間以内に落下する動物数

**斜板上に乗せて10秒間以内に落下する動物数

2 呼吸・循環器系に対する作用

〈呼吸、血圧、心電図、心拍数及び血流量に及ぼす影響〉

供試動物：雑種イヌ、開始時体重；8.0～14.0kg、1群雌雄各4匹

投与方法：検体をコーンオイルに溶解させ、0及び3000mg/kgをペントバルビタール麻酔下のイヌに腹腔内投与した。

試験方法：ペントバルビタール30mg/kgの静脈内投与により麻酔したイヌを背位に固定して、検体投与3時間後まで呼吸、血圧、心電図及び血流量を記録した。また、検体の前投与がアセチルコリン(Ach)の降圧作用及びノルエピネフリン(NE)の昇圧作用に及ぼす影響についても併せて検討した。

用量設定根拠；

結果：結果を次表に示す。

検査項目	検体投与前 (測定値)	検体投与後時間(分)				
		30	60	120	180	
呼吸数(回/分)	6.4	▲145	161	241	263	
心電図 (msec)	P-Q波間	77.3	99	96	96	99
	QRS波間	81.0	92	93	100	100
	Q-T波間	226.4	86	88	90	98
心拍数(回/分)	159.0	▲122	▲128	▲124	▲118	
血圧 大腿動脈 (mmHg)	収縮期	173	98	95	87	75
	拡張期	109	97	93	81	65
	平均	136	97	94	83	71
	Ach (%) *	100	83	82	85	74
	Norep (%) **	100	74	61	60	52
血流量(mL/分)	39.8	58	64	55	59	

Student t-検定 ▲▼: p<0.01

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。

*: アドレナリン投与による血圧の変化、**: ノルエピネフィリン投与による血圧の変化

試験結果の要約を次表に示す。

観察項目	結 果
呼 吸 数	投与30分後より増加し、180分後には投与前に比して163%の増加
心 拍 数	投与30分後より増加し、60分後をピークに180分後まで投与前に比して18~28%の増加
血 圧	投与60分後より下降傾向を示し、180分後には投与前に比して29%の下降(平均血圧)
心 電 図	影響なし
AChの降圧作用 に及ぼす影響	投与30から180分後まで15~26%の抑制傾向を示した
NEの昇圧作用に 及ぼす影響	投与30分後から抑制傾向を示し、180分後には投与前に比して49%抑制
血 流 量	投与30から180分後まで36~45%の減少傾向を示した

3 自律神経系に対する作用

<摘出回腸及び摘出子宮に及ぼす影響>

供試動物 : Hartley系モルモット、開始時週齢; 5週齢、開始時体重; 302~396g、

1群雄4匹、Wistar系ラット、

開始時週齢; 10週齢、開始時体重; 181~184g、1群雌4匹

試験方法 : モルモットから回腸を摘出、ラットから子宮を摘出し、各々をMagnus槽内に懸垂した。検体をTween80含有の生理食塩水に乳濁させ、槽内の最終検体濃度が 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 及び $1 \times 10^{-3}M$ となるよう処理し、反応を5分間観察した。次に、検体 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び $1 \times 10^{-4}M$ を前処理し、モルモット回腸を用いてアセチルコリン(Ach)及びヒスタミン(His)の腸管収縮作用に及ぼす影響を、ラット子宮を用いてオキシトシンの子宮収縮作用に及ぼす影響を検討した。

用量設定根拠；

結 果 ：結果を次表に示す。

摘出臓器	観察項目	結 果
回腸	検体単独作用	影響なし
	AChの収縮作用に及ぼす影響	検体の 1×10^{-4} M処理はAChの作用を軽度抑制
	Hisの収縮作用に及ぼす影響	検体の 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} M処理はHisの作用を有意に抑制
子宮	検体単独作用	影響なし
	オキシトシンの収縮作用に及ぼす影響	検体の 1×10^{-4} M処理はオキシトシンの作用を有意に抑制

4 消化器系に対する作用

<腸管輸送能に及ぼす影響>

供試動物 ： ICR系マウス、開始時週齢；5~6週齢、開始時体重；24.8~31.2g、
1群雄10匹

投与方法 ： 検体をコーンオイルに溶解させ、0、100、300及び1000mg/kgにて経口投与した。
陽性対照物質としてアトロピン100mg/kgを経口投与した。

試験方法 ： 検体投与群では検体投与30分後に、また、陽性対照群ではアトロピン投与10分後に10%アラビアゴム溶液に懸濁させた5%炭末液を経口投与して、その20分後にマウスを屠殺し、摘出した小腸における炭末移動率(小腸全長に対する炭末移動距離の割合)を測定した。

用量設定根拠；

結 果：すべての検体投与群で腸管の輸送能に影響は認められなかった。一方、陽性対照群では有意な輸送能の低下がみられた。結果を次表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	供試動物数	炭末移動距離 (%)
対照群	0	10	30.9
ジメタメトリン	100	10	28.8
	300	10	32.6
	1000	10	36.9
アトロピン	100	10	16.3

以上の結果より、本剤は本試験条件下において中枢神経系の抑制により運動協調性を低下させ、ヘキソバルピタール睡眠を延長させること、呼吸・循環器系に対して呼吸数及び心拍数を増加させることが確認された。また、自律神経系に対し単独作用は示さず、腸管輸送能に影響を与えないが、アゴニストによる腸管及び子宮の収縮に対し抑制作用が認められた。

「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結 果	
中枢神経系	筋運動 弛緩協 作調 用性	Rota-rod法 (マウス)	経口 (コーンオイル)	0, 100, 300, 1000, 3000	♂10 ~11	100	300	有意な落下例の増加
		斜板法 (マウス)	経口 (コーンオイル)	0, 300, 1000, 3000	♂12	1000	3000	有意な落下例の増加
	ヘキサフルビタル睡眠 (マウス)	経口 (コーンオイル)	経口 (コーンオイル)	0, 100, 300, 1000	♂10	300	1000	睡眠時間の延長
呼吸・循環器系	呼吸数 心拍数 血圧 心電図 血流量 アセチルコリンの 降圧作用 ルビネリンの 昇圧作用 (イヌ) 麻酔下		腹腔内 (コーンオイル)	0, 3000 <予備試験> 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 5000	♂♀4 ♂♀2		30* 100*	呼吸数及び心拍数の増加、血圧及び血流量の減少 アセチルコリン及びルビネリンによる降圧及び昇圧の抑制
	自律神経系	摘出回腸 (モルモット) 単独作用 アセチルコリンの 収縮作用 ヒスタミンの 収縮作用	in vitro	 $1 \times 10^{-6} M$, $1 \times 10^{-5} M$, $1 \times 10^{-4} M$, $1 \times 10^{-3} M$	♂4	$1 \times 10^{-6} M$	$1 \times 10^{-5} M$	影響なし 検体の $1 \times 10^{-4} M$ アセチルコリンの作用を 軽度に抑制 検体の $1 \times 10^{-5} M$ 及び $1 \times 10^{-4} M$ で ヒスタミンの作用を 有意に抑制
自律神経系	摘出子宮 (ラット) 単独作用 オキシトシンの 収縮作用	in vitro	 $1 \times 10^{-6} M$, $1 \times 10^{-5} M$, $1 \times 10^{-4} M$, $1 \times 10^{-3} M$	♀4	$1 \times 10^{-5} M$	$1 \times 10^{-4} M$	影響なし 検体の $1 \times 10^{-4} M$ で オキシトシンの作用を 有意に抑制	
	消化器系	腸管輸送能 (マウス)	経口 (コーンオイル)	0, 100, 300, 1000	♂10	1000	—	影響なし

*: 予備試験の結果から引用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(13) その他

①

(資料No. 39)

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 40)

(

(

③

(資料No. 41)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④

(資料No. 42)

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤

(資料No. 44)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(

(

2. 製剤

2-1. 2% 混合粒剤

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 47)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 2% 混合粒剤

(組成) オキサジクロメホン 2.7%
ジメタメトリン 2.0%
ピラゾスルフロニエチル 1.0%
ベンゾピシクロン 6.7%

供試動物 : SD 系ラット、開始時週齢 ; 8 週齢、開始時体重 ; 194~201g、雌 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 急性毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し単回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg とした。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日 (投与直前)、投与 1、3、7 及び 14 日後に測定した。試験終了時に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
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 48)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 2%混合粒剤

(組成) オキサジクロメホン 2.7%
ジメタメトリン 2.0%
ピラゾスルフロンエチル 1.0%
ベンゾピシクロン 6.7%

供試動物 : SD 系ラット、開始時週齢 ; 8 週齢、開始時体重 ; 雄 276~291g 雌 206~214g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を 4×5cm のリント布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日 (投与直前)、投与 3、7 及び 14 日後に測定した。試験終了時に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 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 49)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 2%混合粒剤

(組成)	オキサジクロメホン	2.7%
	ジメタメトリン	2.0%
	ピラゾスルフロンエチル	1.0%
	ベンゾピシクロン	6.7%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時週齢 ; 18 週齢、開始時体重 ; 2.89~3.31kg、雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5g を 2.5×2.5cm のリント布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。貼付終了後にリント布を除去し、皮膚に残った検体を洗浄した。

観察・検査項目 : リント布除去 1、24、48 及び 72 時間後に、投与部位の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。得られた評点から皮膚一次刺激指数 (Primary Irritation Index, P. I. I.) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察期間中にすべてのウサギの皮膚に刺激性変化 (評点はすべて 0 点) は認められなかった。また、一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体、2%混合粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断した。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 50)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 2%混合粒剤

(組成)	オキサジクロメホン	2.7%
	ジメタメトリン	2.0%
	ピラゾスルフロンエチル	1.0%
	ベンゾピシクロン	6.7%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、開始時週齢 ; 15 週齢、開始時体重 ; 2.34~2.63kg、
非洗眼群 雌 3 匹、洗眼群 雌 3 匹

観察期間 : 8 日間

投与方法 : 粉碎した検体 0.1g を左眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群は適用 30 秒後に注射用水で洗眼した。左眼は無処理対照眼とした。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後、8 日までは毎日、刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。刺激性強度は、Kay & Calandra の方法に従って分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

刺激性変化 ; 非洗眼群は適用 1 時間後から角膜、虹彩及び結膜に刺激性変化が認められ、適用 24 時間後での刺激性変化が最も強かった。適用 48 時間後以降、刺激性変化は回復傾向を示し、適用 8 日後で全ての刺激性変化が消失した。

洗眼群は適用 1 時間後から結膜に刺激性変化が認められ、適用 24 時間後では角膜の刺激性変化が加わったが、適用 1 時間後での刺激性変化が最も強かった。適用 4 日後には全の刺激性変化が消失した。

刺激性強度 ; 非洗眼群では「中等度刺激物」に分類され、また、洗眼群では「軽度刺激物」に分類されて、洗眼効果が認められた。

一般状態 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体、2%混合粒剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性を有すると考えられる。また、洗眼により刺激性の明らかな軽減が認められた。

《非洗眼群》

項目		最高 評点	適用後時間										
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日		
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0
			面積	4	1	3	2	2	2	2	1	1	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0
			面積	4	1	3	3	2	2	1	0	0	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
動物 番号 1103	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
		面積	4	1	3	2	1	1	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
合計**		330	50	86	53	31	31	15	5	5	0		
平均**		110	16.7	28.7	17.7	10.3	10.3	5.0	1.7	1.7	0		

*: 農林水産省の指針では要求されていない

** : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

《洗眼群》

項目		最高 評点	適用後時間***									
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	8日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.7	0.3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	1.3	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0
	合計**		110	7.3	6.7	3.7	0.7	0	0	0	0	0

*: 農林水産省の指針では要求されていない

** : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

*** : 適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 51)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : 2%混合粒剤

(組成)	オキサジクロメホン	2.7%
	ジメタメトリン	2.0%
	ピラゾスルフロンエチル	1.0%
	ベンゾビシクロン	6.7%

供試動物 : ハートレー系白色モルモット、開始時週齢 ; 6 週齢、開始時体重 ; 298~378g、
検体感作群 : 雌 20 匹、検体非感作群 : 雌 10 匹

観察期間 : 感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間

試験操作 : Buehler 法に従った。

投与量設定根拠 ;

処理物質 ; 感作及び惹起物質を次表に示す。

群	感 作	惹 起
検体感作群	50%検体注射用水懸濁液	50%検体注射用水懸濁液
検体非感作群	注射用水	50%検体注射用水懸濁液

処理方法 ; 感作は、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の左腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリント布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。同様の処理を 7 日間隔で合計 3 回行った。惹起は、最終感作後 14 日目に、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の右腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリント布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 以下に示した項目について観察及び測定を行った。

一般状態 ; 感作開始日 (0 日) から惹起後の皮膚の観察終了日 (30 日後) まで毎日、動物の一般状態を観察した。

体重測定 ; 感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日後)、惹起日 (28 日後) 及び観察終了日 (30 日後) に全動物の体重を測定した。

皮膚反応 ; 皮膚反応の観察は惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、次表に示す Magnusson & Kligman の基準に従って評点した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

評価；評点1以上を陽性とする陽性率(%)を算出し、感作群と非感作群の反応の程度及び陽性率を比較して感作性を評価した。

結果：各観察時間における結果を下表に示す。

群	供試動物数	観察時間 (時間)	感作反応動物数				平均 評点	陽性反応 動物数	陽性率 (%)
			皮膚反応評点						
			0	1	2	3			
検体 感作群	20	24	20	0	0	0	0	0	
		48	20	0	0	0	0	0	
検体 非感作群	10	24	10	0	0	0	0	0	
		48	10	0	0	0	0	0	

検体感作群及び検体非感作群とも皮膚反応は認められなかった。なお、直近に実施したモルモットの陽性対照物質(DNCB:2,4-ジニトロクロロベンゼン)に対する感受性の確認試験(2005年06月16日~2005年09月30日)では、陽性率は100%であった。

一般状態及び体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体、2%混合粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

2-2. 0.6% 混合粒剤

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 52)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

検 体 : 0.6% 混合粒剤

(組成) オキサジクロメホン 0.8%
ジメタメトリン 0.6%
ピラゾスルフロンエチル 0.3%
ベンゾピシクロン 2.0%

試験動物 : Crj:CD(SD) IGS ラット、投与時 8 週齢、雌 6 匹、投与時体重範囲 183~186g

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 毒性等級法

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg とした。動物は投与前に約 16 時間絶食した。

試験項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与当日 (投与直前)、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時に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
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし
無毒性量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 53)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2004 年

検 体 : 0.6% 混合粒剤
(組成) オキサジクロメホン 0.8%
ジメタメトリン 0.6%
ピラゾスルフロンエチル 0.3%
ベンゾピシクロン 2.0%

試験動物 : Crj:CD(SD) IGS ラット、投与時 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹
投与時体重範囲 雄 ; 279~282g 雌 ; 210~222g

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を 4×5cm のリント布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与当日 (投与直前)、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時に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 皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
無毒性量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

症状 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 54)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

検 体 : 0.6% 混合粒剤

(組成)	オキサジクロメホン	0.8%
	ジメタメトリン	0.6%
	ピラゾスルフロンエチル	0.3%
	ベンゾピシクロン	2.0%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、雌、投与時 17 週齢、3 匹、投与時体重範囲 3.16~3.28kg

試験期間 : 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5g を 2.5×2.5cm のリント布に載せた後、剪毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。貼付終了後にリント布を除去し、皮膚に残った検体を洗浄した。

試験項目 : リント布除去後 1、24、48 及び 72 時間に、投与部位の刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。得られた評点から皮膚一次刺激指数 (Primary Irritation Index, P. I. I.) を算出し、刺激性強度を分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結 果 : 観察期間中にすべてのウサギの皮膚に刺激性変化 (評点はすべて 0 点) は認められなかった。また、一般状態及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断した。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 55)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2004 年

検 体 : 0.6% 混合粒剤
(組成) オキサジクロメホン 0.8%
ジメタメトリン 0.6%
ピラゾスルフロニエチル 0.3%
ベンゾピシクロン 2.0%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、雌、投与時 15 週齢、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹、
投与時体重範囲 2.46~2.65kg

試験期間 : 7 日間観察

方 法 : 検体 0.1g を左眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群は、投与後 30 秒に注射用水で洗眼した。左眼は無処理対照眼とした。

試験項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間、4 から 7 日までは毎日、刺激性変化を観察し、Draize の基準に従って採点した。刺激性強度は、Kay & Calandra の方法に従って分類した。また、一般状態及び体重も観察した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

刺激性変化 ; 非洗眼群は、投与後 1 時間から角膜及び結膜に刺激性変化が認められ、投与後 1 時間での刺激性変化が最も強かった。投与後 24 時間に虹彩の異常が新たに認められた。投与後 48 時間以降刺激性変化は回復傾向を示し、投与後 7 日で全て消失した。洗眼群の刺激性変化は、投与後 1 時間に結膜に刺激性変化が認められたが、投与後 24 時間には全て消失した。

刺激性強度 ; 非洗眼群 軽度刺激物、洗眼群 極軽度刺激物、洗眼効果はあり。

一般状態 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重 ; 検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると判断した。また、洗眼による刺激性の明らかな軽減が認められた。

《非洗眼群》

項目		最高 評点	適用後時間									
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日		
非洗眼群	動物 番号 1101	角膜	程度	4	1	1	0	0	0	0	0	0
			面積	4	1	1	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	1	1	0
			面積	4	1	2	2	1	1	1	1	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 1103	角膜	程度	4	1	1	1	0	0	0	0	0	
		面積	4	1	1	1	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	2	0	0	0	0	0	0	0	
合計**		330	39	33	23	5	5	5	5	0		
平均**		110	13.0	11.0	7.0	1.7	1.7	1.7	1.7	0		

*：農林水産省の指針では要求されていない

**：Draize 法による評価点（最高 110 点）

《洗眼群》

項目		最高 評点	適用後時間***								
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	0.7	0	0	0	0	0	0	0
	合計**		110	2.7	0	0	0	0	0	0	0

*：農林水産省の指針では要求されていない

**：Draize 法による評価点（最高 110 点）

***：適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 56)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 2004 年

検 体 : 0.6% 混合粒剤
(組成) オキサジクロメホン 0.8%
ジメタメトリン 0.6%
ピラゾスルフロニエチル 0.3%
ベンゾピシクロン 2.0%

試験動物 : ハートレー系白色モルモット、雌、投与時 6 週齢
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹、投与時体重範囲 328~384g
試験期間 : 感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間
方 法 : Buehler 法
投与量設定根拠 ;

処理物質 ; 感作及び惹起物質を下表に示す。

群	感 作	惹 起
検体感作群	50%検体注射用水懸濁液	50%検体注射用水懸濁液
検体非感作群	注射用水	50%検体注射用水懸濁液

処理方法 ; 感作は、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の左腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリント布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。同様の処理を 7 日間隔で合計 3 回行った。惹起は、最終感作後 14 日目に、約 5×5cm の広さに剪毛した動物の右腹側部に、処理物質の 0.2mL を直径 2.5cm のリント布に塗布し 6 時間閉塞貼付した。

試験項目 ; 以下に示した項目について観察及び測定を行った。

一般状態 ; 感作開始日 (0 日) から惹起後の皮膚の観察終了日 (30 日後) まで毎日、動物の一般状態を観察した。

体重測定 ; 感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日後)、惹起日 (28 日後) 及び観察終了日 (30 日後) に全動物の体重を測定した。

皮膚反応 ; 皮膚反応の観察は惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、次に示す Magnusson & Kligman の基準に従って評点した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

評価；評点1以上を陽性とする感作率（%）を算出し、感作群と非感作群の反応の程度及び感作率を比較して感作性を評価した。

結 果 ：各観察時間における結果を下表に示す。

群	供試動物数	観察時間 (時間)	感作反応動物数				平均 評点	陽性反応 動物数	感作率 (%)
			皮膚反応評点						
			0	1	2	3			
検体 感作群	20	24	20	0	0	0	0	0	
		48	20	0	0	0	0	0	
検体 非感作群	10	24	10	0	0	0	0	0	
		48	10	0	0	0	0	0	

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

なお、直近に実施したモルモットの陽性対照物質（DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）に対する感受性の確認試験（2004年01月28日～2004年04月16日）では、感作率は100%であった。

一般状態及び体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

2-3. 50% 乳剤

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. 10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1983 年

[申請者注] 本試験は原体の吸入毒性試験成績の代替として提出

検 体 : 50% 乳剤

供試動物 : Tif:RALf 系ラット、開始時平均体重 ; 雄 213g、雌 195g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : パーフューザーIV型シリンジシステムを用い、噴射ノズル中に 30、120 及び 180mL/時間の割合で検体 (50%乳剤) を注入し、噴射ノズルへは濾過した加圧空気 (2 気圧、10L/分) を通気してエアロゾルを発生させ、吸入チャンパー内へ噴射させた。暴露方法は 4 時間鼻部暴露とし、対照群には発生させた濾過空気のみを同一条件で暴露させた。チャンパー内のエアロゾルの測定は直径 50mm、穴径 0.2 μ m のセレクトロンフィルターで捕集し、重量測定法により濃度を測定した。なお、エアロゾル粒子の粒度分布は上記フィルター付きカスケードインパクターを用いて測定した。

暴露条件 :

設定濃度* (g/m ³)		49.5	198.0	297.0
実際濃度* (mg/m ³)		2204	3000	3450
粒 子 径 分 布 (%)	0~1 μ m	7	3	3
	1~3 μ m	20	22	25
	3~7 μ m	46	37	47
	>7 μ m	27	38	25
空気力学的質量中位径 (μ m)		3~7	3~7	3~7
吸入可能な粒子 (<4 μ m) の割合 (%)		27以上	25以上	28以上
チャンパー容積 (L)		約100		
チャンパー内通気量 (L/分)		10		
加 圧 空 気 圧		2		
暴 露 条 件		ミスト 4時間 鼻部暴露		

*: ジメタメトリン乳剤としての濃度

実際濃度は、暴露 30 分、1、2、3 及び 4 時間後にチャンパー内のエアロゾルを 10L/分の流量でフィルターに捕集し、その重量測定により求めた。

[申請者注] 粒子径分布 (%) は報告書中の図表から計算した値である。

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間中毒症状及び生死を観察し、体重を暴露直前、暴露 7 日後及び 14 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、特に呼吸気道に注意して肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	2204、3000、3450
LC ₅₀ * (mg/m ³) (95%信頼限界)	♂ : 2736 (2260~3092) ♀ : 3226 (2554~上限不明)
死亡開始時間及び 終了時間	暴露4時間後 暴露7日後
症状発現時間及び 消失時間	暴露4時間後 暴露12日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	♂♀ : <2204
死亡例の認められなかった 最高投与量* (mg/m ³)	♂♀ : 2204

* : ジメタメトリン乳剤としての濃度

中毒症状としては雌雄ともに、鎮静、呼吸困難、鼻汁、鼻出血、立毛及び異常姿勢がみられ、また、中用量群雌に軽度の眼球突出が認められた。
 体重変化では、暴露7日後に高用量群雌に軽度の体重増加抑制が認められた以外、対照群と比較して差異は認められなかった。
 剖検所見では、死亡例の数匹に肺の斑点、浮腫及び胃の拡張がみられ、試験終了時まで生存した低用量群1匹と高用量群2匹の肺には斑点が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

3. 参考

①

(資料No. 5)

②

(資料No. 6)

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③

(資料No. 7)

④

(資料No. 1)

(

(

⑤

(資料No. 2)

⑥

(資料No. 8)

⑦

(資料No. 9)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑧

(資料No. 7)

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動物植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																																																					
M05 GLP	動物体内運命に関する試験 1) 尿糞中排泄 2) 血中濃度推移 3) 組織中濃度 4) 胆汁中排泄	SD系 雌雄ラット	標識体 0.5 mg/kg (低用量) 100 mg/kg (高用量) 単回経口投与	1) 排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-168h)： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">低用量</th> <th colspan="2">高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>27</td> <td>34</td> <td>24</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>71</td> <td>60</td> <td>71</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>98</td> <td>95</td> <td>94</td> <td>94</td> </tr> </tbody> </table> ・組織残留性なし(168h後の総残留率：2%未満) 2) 血液中濃度推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメーター</th> <th colspan="2">低用量</th> <th colspan="2">高用量</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ppm)</td> <td>0.10</td> <td>0.14</td> <td>17.8</td> <td>26.1</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₁₆₈ (µg+h/g)</td> <td>12</td> <td>19</td> <td>2084</td> <td>3285</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>229</td> <td>187</td> <td>179</td> <td>154</td> </tr> </tbody> </table> 3) 組織中濃度推移 ・Cmax 時の組織中放射能濃度が最も高く、以後経時的な減衰が認められた。 4) 胆汁中排泄 ・胆汁中排泄率(0-48h)：低用量31%、高用量6.2% ・吸収率：低用量87%、高用量81%		低用量		高用量		雄	雌	雄	雌	尿	27	34	24	31	糞	71	60	71	64	合計	98	95	94	94	パラメーター	低用量		高用量		雄	雌	雄	雌	Cmax (ppm)	0.10	0.14	17.8	26.1	Tmax (h)	8	8	12	12	AUC ₀₋₁₆₈ (µg+h/g)	12	19	2084	3285	T _{1/2} (h)	229	187	179	154	1993年	IX-8
	低用量		高用量																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	27	34	24	31																																																							
糞	71	60	71	64																																																							
合計	98	95	94	94																																																							
パラメーター	低用量		高用量																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax (ppm)	0.10	0.14	17.8	26.1																																																							
Tmax (h)	8	8	12	12																																																							
AUC ₀₋₁₆₈ (µg+h/g)	12	19	2084	3285																																																							
T _{1/2} (h)	229	187	179	154																																																							
M01	動物体内運命に関する試験 尿糞中排泄	Tif-RAIf系 雌雄ラット	標識体 0.6 mg/kg 26 mg/kg 単回経口投与	排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-144h)： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.6 mg/kg</th> <th colspan="2">26 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>35</td> <td>30</td> <td>36</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>99</td> <td>94</td> <td>92</td> <td>93</td> </tr> </tbody> </table> ・血液中放射能濃度より低く、組織残留性なし		0.6 mg/kg		26 mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	35	30	36	37	糞	64	64	56	57	合計	99	94	92	93	1977年	IX-16																													
	0.6 mg/kg		26 mg/kg																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	35	30	36	37																																																							
糞	64	64	56	57																																																							
合計	99	94	92	93																																																							
M06 GLP	動物体内運命に関する試験 尿・糞・胆汁中代謝物	SD系 雌雄ラット	M05で調製した尿、糞及び胆汁を用いた保存安定性及び代謝物プロファイル検討	尿中代謝物の約5ヵ月間の安定性を確認。 尿：最大14の代謝物画分を確認。性差は認められず、親化合物(記号A)は検出されず。 糞：12の代謝物画分を確認。約70%が極性代謝物。親化合物(記号A)及びを同定。 胆汁：18の代謝物画分を確認。親化合物(記号A)は検出されず。	1993年	IX-19																																																					
M02	動物体内運命に関する試験 尿糞中排泄 尿中代謝物	Tif-RAIf系 雄ラット	標識体 25 mg/kg 単回経口投与	排泄 ・尿糞中排泄は48hまでにほぼ終了 ・尿糞中排泄率(%、0-72h)： <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>25 mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>94</td> </tr> </tbody> </table> 尿中代謝物		25 mg/kg	尿	38	糞	57	合計	94	1978年	IX-24																																													
	25 mg/kg																																																										
尿	38																																																										
糞	57																																																										
合計	94																																																										

<代謝分解試験一覧表(2)>

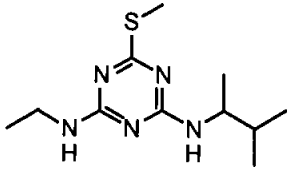
資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁														
M04	動物体内運命に関する試験 糞中代謝物	Tif-RAIf系雄マウス	標識体 25 mg/kg 単回経口投与	糞中代謝物	1989年	IX-28														
M07	動物体内運命に関する試験 胆汁中代謝物	SD系雄マウス	M05で調製した胆汁を用いた代謝物同定	胆汁中代謝物	1994年	IX-31														
M03	植物体内運命に関する試験	水稻(豊年早生)	標識体水溶液 400 g ai/haとなるように移植 2週間後の表面水と置換(田面水処理) 処理66日後に茎葉部、根部、田面水及び土壌を採取 処理129日後に玄米、籾殻、茎葉部、根部及び土壌を採取	処理129日後の総放射能残留物濃度(TRR)及び放射能分布(%TRR): <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td rowspan="3">玄米</td> <td>TRR</td> <td>0.088ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>40%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>60%TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">茎葉部</td> <td>TRR</td> <td>1.37ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>79%TRR</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>21%TRR</td> </tr> </table> 処理129日後の代謝物 茎葉部(記号): A (全て<10%TRR) 玄米: 有機画分及び水面分中濃度が0.02ppm以下であり分析せず	玄米	TRR	0.088ppm	抽出液	40%TRR	残渣	60%TRR	茎葉部	TRR	1.37ppm	抽出液	79%TRR	残渣	21%TRR	1978年	IX-35
玄米	TRR	0.088ppm																		
	抽出液	40%TRR																		
	残渣	60%TRR																		
茎葉部	TRR	1.37ppm																		
	抽出液	79%TRR																		
	残渣	21%TRR																		
M09 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壌中運命試験)	福岡土壌(埴壤土)	標識体 1 mg/kg 処理 水深: 5 cm 温度: 25℃	水相中半減期: 1.7日 全試験系半減期: 545日 分解生成物最大比率: 土壌抽出残渣: 33%/180日 土壌残渣のヒューミン/フルボ酸/アミン酸比: 66%/33%/1%	2005年	IX-40														
M11 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	福島土壌(砂壤土)	標識体 1 mg/kg 処理 含水量: 最大容水量の55% 温度: 25℃	半減期: 28日 分解生成物最大比率: 土壌抽出残渣: 41%/181日 土壌残渣のヒューミン/フルボ酸/アミン酸比: 56%/33%/11%	2006年	IX-45														
F02 M08	水中運命に関する試験 (加水分解試験)	フタル酸緩衝液(pH5) リン酸緩衝液(pH7) 酢酸緩衝液(pH9)	非標識体 濃度: 10 mg/L 温度: 30, 50, 70℃ 試験期間: 28日	どの条件下においても92%以上の回収が得られており安定 強酸性(pH1)及び強アルカリ性(pH13)で分解	1975年	IX-49														

<代謝分解試験一覧表(3)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																									
M10 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	滅菌蒸留水及び滅菌自然水	標識体 濃度：1 mg/L 温度：25℃ 光源：キノンランプ (432 W/m ² , 300-800 nm)	半減期： <table border="1"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> </tr> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>89日</td> <td>496日</td> </tr> <tr> <td>滅菌自然水</td> <td>19日</td> <td>104日</td> </tr> </table> 光分解物及び最大生成量：		人工光	太陽光	滅菌蒸留水	89日	496日	滅菌自然水	19日	104日	2005年	IX-50																
	人工光	太陽光																													
滅菌蒸留水	89日	496日																													
滅菌自然水	19日	104日																													
F03 参考資料	水中運命に関する試験 (水中光分解試験)	滅菌蒸留水及び自然水	非標識体 濃度：1 mg/L 温度：25℃ 光源：キノンランプ (50 W/m ² , 300-400 nm)	半減期： <table border="1"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> </tr> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>20日</td> </tr> <tr> <td>自然水</td> <td>27日</td> </tr> </table>		人工光	滅菌蒸留水	20日	自然水	27日	1995年	IX-54																			
	人工光																														
滅菌蒸留水	20日																														
自然水	27日																														
F01	土壌吸着試験	軽埴土(2) 軽埴土(3) 埴埴土(3) 砂埴土(5)	非標識体 土壌/水=1/25 濃度：0.07581-4.787 µg/mL 温度：25℃	吸着平衡化時間：16h 吸着パラメータ： <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌名</th> <th>1/n</th> <th>OC%</th> <th>K</th> <th>Kfoc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>古川</td> <td>0.963</td> <td>3.37</td> <td>271</td> <td>8040</td> </tr> <tr> <td>新潟</td> <td>0.862</td> <td>1.23</td> <td>30.5</td> <td>2478</td> </tr> <tr> <td>高知</td> <td>0.911</td> <td>1.21</td> <td>7.76</td> <td>641</td> </tr> <tr> <td>宮崎</td> <td>0.877</td> <td>1.49</td> <td>14.4</td> <td>963</td> </tr> </tbody> </table> 移動性の区分：低移動性～非移動性	土壌名	1/n	OC%	K	Kfoc	古川	0.963	3.37	271	8040	新潟	0.862	1.23	30.5	2478	高知	0.911	1.21	7.76	641	宮崎	0.877	1.49	14.4	963	1991年	IX-55
土壌名	1/n	OC%	K	Kfoc																											
古川	0.963	3.37	271	8040																											
新潟	0.862	1.23	30.5	2478																											
高知	0.911	1.21	7.76	641																											
宮崎	0.877	1.49	14.4	963																											

資料 No. の網掛けは平成 12 年残留農業安全性評価委員会で評価済み。

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	略称	化学名 (IUPAC)	構造式
A	親化合物 ジメトリン	C18898	2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine 2-メチルチオ-4-エチルアミノ-6-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)-s-トリアジン 親化合物は慣用名	

代謝分解物一覧表 (2)

記号	由来	略称	化学名	構造式

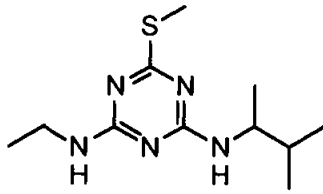
代謝分解物一覧表 (3)

記号	由来	略称	化学名	構造式

ジメトリンの代謝・分解試験に使用した被験物質について

1. 標識化合物

代謝・分解試験に供試するため、 ^{14}C 標識ジメトリンを合成した。



2. 標識位置設定理由

3. ^{14}C 標識化合物の名称

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の名称を以下のように表記した。

^{14}C 標識ジメトリン → 標識体あるいは ^{14}C -ジメトリン

4. 比放射能の表示

本抄録中では、 ^{14}C 標識化合物の比放射能は、MBq/mg 単位にて表記した。

1. 動物体内運命に関する試験

①ラットにおける代謝試験（吸収、分布及び排泄）

資料No.M05

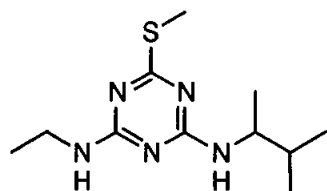
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

非標識体純度； %

供試動物：SD系ラット、雄；50及び60日齢（190-248 g）、雌；65日齢（174-206 g）

試験方法：

飼育管理；2日間の馴化期間中、ラットを2-3匹ずつケージに入れ、14-25℃、湿度26-70%、12時間間隔の明暗周期の照明下で飼育した。投与後個体別にガラスの代謝ケージあるいはポリカーボネートとステンレス製のケージに入れ、上記と同条件で飼育した。投与前一晩の絶食期間を除き餌は自由に摂取させた。水は常時与えた。

投与；非標識体で適当に希釈した標識体をエタノール/PEG 200/水=3/2/5 (v/v/v)に溶解し、投与液とした。低用量は0.5 mg/kg、高用量は100 mg/kgとし、約1 ml/個体の割合で単回強制経口投与した。

用量設定根拠；

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
B1	低用量	単回経口	雌雄各5	排泄/組織分布	尿：8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 糞：24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 呼気：24, 48, 72、各組織：168
D1	高用量	単回経口	雌雄各5		
E1	低用量	単回経口	雄3	血中濃度推移	血液：0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168
E2	低用量	単回経口	雌3		
E3	高用量	単回経口	雄3		
E4	高用量	単回経口	雌3		
F1	低用量	単回経口	雄12	組織分布	各組織：8, 72, 144, 336 各組織：12, 84, 168, 336
F2	高用量	単回経口	雄12		
G1	低用量	単回経口	雄4	胆汁排泄	胆汁：1, 2, 4, 8, 18, 24, 42, 48 尿/糞：24, 48、消化管/内容物/屍体：48
G2	高用量	単回経口	雄4		

試験項目；

排泄/組織分布：投与後、尿は72時間まで冷却受器の中に採取し凍結した。それ以降は室温で採取した。糞は室温で採取した。呼気はイソノール/2-エトキシイソノール=1/2 (v/v) を入れた捕集容器中を通過させた。投与168時間後に二酸化炭素を用いて屠殺し、臓器及び組織（副腎、骨、脳、脂肪、精巣/卵巣、心臓、腎臓、肝臓、肺、血漿、赤血球、屍体、骨格筋、脾臓、子宮、血液）を分析に供した。血液は H_2O 処理した試験管に採取し、一部を血液用、残りは遠心分離して血漿と赤血球中放射能測定用とした。

血中濃度推移：血液をラット尾静脈から H_2O 処理した試験管中に採取した。

組織分布：排泄/組織分布の項と同様に組織/臓器を採取した。

胆汁排泄：麻酔下で胆管にカニューレを挿入し、胆管カニューレラットを作製した。回復後少なくとも1時間の観察により適切な胆汁の流れを確認した。被験物質を投与後、尿、胆汁、糞を経時的に採取し、投与48時間後に屠殺してケージ洗浄液及び消化管/内容物/屍体を採取した。

放射能測定法；

液体試料：尿、胆汁、血漿、呼気のトラップ混合液及びケージ洗浄液は一部を2連で液体シンチレーションカウンター (LSC) にて放射能を測定した。

糞：最低量の水を加え均一化し、一部を2連で燃焼用に供した。

血液：一部を2連で燃焼用に供した。

屍体：肉挽き器で磨碎し、水を加えて均一化後一部を2連で燃焼用に供した。

組織/臓器：副腎及び卵巣は全体を燃焼用に供し、それ以外は細断後、一部を2連で燃焼用に供した。赤血球は一部を燃焼用に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) :

自動燃焼装置 :

結 果：

排泄/組織分布；168時間までの尿糞中排泄率及び組織残留を表1に、尿糞中の累積排泄率のグラフを図1にそれぞれ示した。また、168時間における組織分布を表2にまとめた（投与群B1及びD1）。

表1. 雌雄ラットにおける尿糞中排泄率（原報告書Table 8.13-8.16）

試料	時間 (h)	低用量 (0.5 mg/kg)		高用量 (100 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-8	17.63	21.95	5.65	5.32
	8-24	8.26 (25.89)	10.39 (32.34)	15.70 (21.35)	21.31 (26.63)
	24-48	0.96 (26.85)	1.10 (33.44)	1.73 (23.08)	3.42 (30.05)
	48-168	0.62 (27.47)	0.68 (34.12)	0.48 (23.56)	0.68 (30.73)
	尿合計	27.47	34.13	23.56	30.74
糞	0-24	66.71	54.80	60.85	47.25
	24-48	3.30 (70.01)	5.10 (59.90)	9.24 (70.09)	15.51 (62.76)
	48-168	0.74 (70.75)	0.49 (60.39)	0.84 (70.93)	0.93 (63.69)
	糞合計	70.75	60.39	70.93	63.69
呼気	0-24	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	24-48	0.05	<0.01	0.01	<0.01
	呼気合計	0.05	<0.01	0.02	0.01
ケージ洗淨	0-24	0.67	1.69	1.49	1.61
	24-48	0.47	0.23	0.16	0.25
	洗淨合計	1.14	1.92	1.65	1.86
総排泄	0-48	97.54	94.03	94.67	94.42
	0-168	99.37	96.44	96.15	96.29
体内残留	組織残留, 168	0.81	0.75	0.22	0.86
	屍体, 168	0.57	0.76	0.57	0.61
	残留合計	1.38	1.51	1.25	1.47
合計		100.75	97.95	97.40	97.76

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

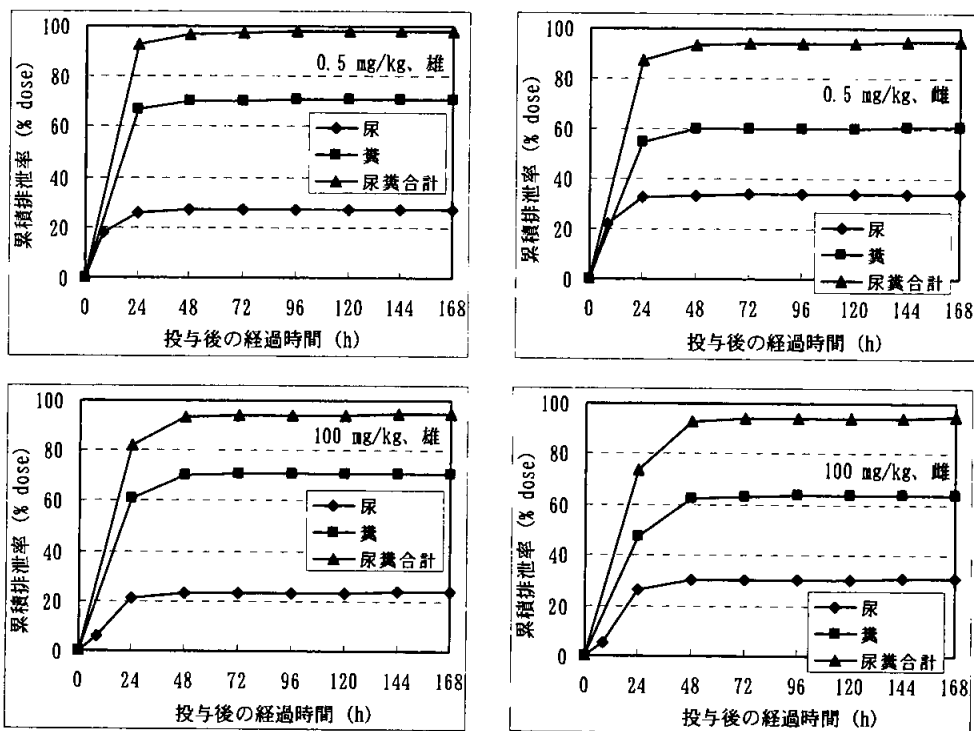


図1. ラット尿糞中の放射能累積排泄率

低用量で投与したときの168時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能はそれぞれ27%及び34%であり、糞中に排泄された放射能は71%及び60%であった。高用量で投与したときの168時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能はそれぞれ24%及び31%であり、糞中に排泄された放射能は71%及び64%であった。尿糞中の排泄率は投与量に依存しなかったが、性別にわずかな差が認められた。一方、総排泄率は投与48時間までに全て94%以上となっており、投与量及び性別に関係なく速やかな排泄が認められた。投与48時間までの呼気中比率は0.05%以下であり、投与168時間での全体の回収は97%以上であった。

表2. 投与後168時間後における各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 8.19-8.26)

試料	低用量 (0.5 mg/kg)				高用量 (100 mg/kg)			
	雄		雌		雄		雌	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
心臓	0.011	0.01	0.016	0.01	1.88	0.01	2.33	0.01
肺	0.012	0.02	0.021	0.03	2.55	0.02	3.50	0.02
肝臓	0.011	0.15	0.014	0.15	2.46	0.15	2.86	0.16
腎臓	0.006	0.01	0.008	0.02	1.57	0.02	1.91	0.02
脾臓	0.012	0.01	0.016	0.01	2.64	0.01	4.01	0.01
精巣	0.001	<0.01	-	-	0.14	<0.01	-	-
卵巣	-	-	0.008	<0.01	-	-	0.88	<0.01
副腎	0.016	<0.01	0.011	<0.01	1.15	<0.01	1.73	<0.01
子宮	-	-	0.002	<0.01	-	-	0.59	<0.01
脳	0.002	<0.01	0.002	<0.01	0.35	<0.01	0.43	<0.01
筋肉	0.002	0.01	0.003	0.01	0.41	0.01	0.54	0.01
脂肪	0.006	<0.01	0.003	<0.01	0.34	<0.01	0.49	<0.01
骨	0.004	<0.01	0.002	<0.01	0.48	<0.01	0.67	<0.01
全血	0.084	0.59	0.105	0.53	14.67	0.58	19.32	0.78
血球	0.103	-	0.162	-	23.74	-	29.80	-
血漿	<0.001	-	0.001	-	0.09	-	0.12	-
総組織/器官	-	0.81	-	0.75	-	0.22	-	0.86
屍体	0.003	0.57	0.004	0.76	0.54	0.57	0.65	0.61
総残留率	-	1.38	-	1.51	-	1.25	-	1.47

濃度はppm (親化合物換算)、分布率は投与放射能に対する比率 (%) を示す。- : 該当試料なし

投与168時間後の各組織中放射能濃度は血球が最も高く、低用量で0.103-0.162 ppm、高用量で23.7-29.8 ppmであった。各組織中の放射能濃度は雄よりも雌の方が若干高かったが、総残留率は投与放射能に対して、1.3-1.5%と低比率であった。

血中濃度推移；血中放射能濃度推移を表3及び図2に示した（投与群E1-E4）。

表3. 血中濃度推移（原報告書Table 8.27-8.30）

採取時間 (h)	ppm (親化合物換算)			
	低用量 (0.5 mg/kg)		高用量 (100 mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.03	0.06	1.18	0.95
0.5	0.03*	0.10	1.86	1.64
1	0.09*	0.15*	2.58	2.62
2	0.09*	0.15*	3.87	4.90
4	0.09	0.13	7.11	9.43
8	0.10	0.14	14.20	16.44
12	0.10	0.14	17.84	26.10
24	0.09	0.14	16.12	25.00
32	0.08	0.12	14.92	22.68
48	0.08	0.12	15.32	24.60
72	0.07	0.13	12.82	19.46
96	0.07	0.10	11.93	21.76
120	0.06	0.09	10.41	16.37
144	0.06	0.09	11.43	18.64
168	0.05	0.06	8.34	10.69

*：再現性が悪く、薬物動態パラメータの計算には採用しなかった。

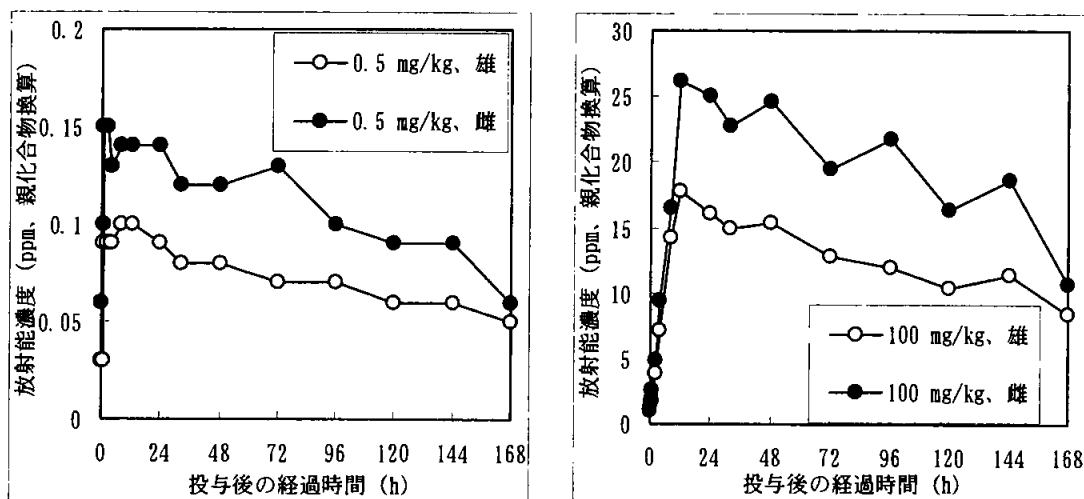


図2. 血液中濃度推移（原報告書Figure 5.2.1及び5.2.2）

上記の結果を基に血液中の放射能濃度推移に関する各パラメータを表4にまとめた。

表4. 血液における薬物動態パラメータ

用量	性	Cmax	Tmax	T _{1/2}	AUC ₁₆₈
低用量 (0.5 mg/kg)	雄	0.10	8	229	12
	雌	0.14	8	187	19
高用量 (100 mg/kg)	雄	17.84	12	179	2084
	雌	26.10	12	154	3285

各パラメータの単位は、Cmax：ppm（親化合物換算）、Tmax：h、T_{1/2}：h、AUC₁₆₈：μg親化合物換算・h/g。

低用量投与したときの血中薬物動態は、投与約8時間後に最高血中濃度（Cmax：0.10-0.14 ppm（親化合物換算））に達し、放射能消失半減期（T_{1/2}）は、187-229

時間であった。AUC₁₆₈は12-19 µg 親化合物換算* h/gであった。高用量投与したときは、12時間後に最高血中濃度 (C_{max}: 18-26 ppm、親化合物換算) に達し、放射能消失半減期 (T_{1/2}) は154-179時間であった。また、AUC₁₆₈は2084-3285 µg 親化合物換算* h/gであった。血液中の放射能濃度は両用量ともに雌の方が高く、その結果としてAUC₁₆₈も雌の方が高かった。

組織分布；雄に標識体を投与（低用量及び高用量）した時の各組織中濃度及び分布率を表5（投与群F1）及び表6（投与群F2）に示した。

表5. 標識体0.5 mg/kg投与した時の各組織中濃度及び分布率（原報告書Table 8.31-8.34及び8.39-8.42）

試料	8h		72h		144h		336h	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
心臓	0.020	0.01	0.008	0.01	0.009	0.01	0.004	<0.01
肺	0.033	0.04	0.015	0.02	0.012	0.01	0.010	0.02
肝臓	0.104	0.97	0.021	0.25	0.012	0.15	0.004	0.07
腎臓	0.102	0.20	0.010	0.02	0.007	0.02	0.003	0.01
脾臓	0.031	0.02	0.012	0.01	0.010	0.01	0.007	0.01
精巣	0.008	0.02	0.001	<0.01	0.001	<0.01	<0.001	<0.01
副腎	0.024	<0.01	0.004	<0.01	0.004	<0.01	0.002	<0.01
脳	0.005	0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01	0.001	<0.01
筋肉	0.011	0.94	0.003	0.29	0.002	0.22	0.001	0.14
脂肪	0.030	0.65	0.004	0.10	0.002	0.06	0.002	0.05
骨	0.010	0.22	0.002	0.06	0.001	0.04	0.001	0.02
全血	0.111	1.32	0.077	1.08	0.074	1.11	0.044	0.72
血球	0.165	0.78	0.113	0.63	0.093	0.55	0.057	0.44
血漿	0.015	0.11	0.001	0.01	<0.001	<0.01	<0.001	<0.01
組織合計	-	4.39	-	1.84	-	1.63	-	1.04
屍体	0.201		0.006		0.004		0.002	

濃度はppm（親化合物換算）、分布率は投与放射能に対する比率(%)を示す。

血中濃度が最高となる投与8時間後の組織中放射能濃度が最高となり、特に肝臓、腎臓、全血、血球で高い濃度を示した。時間の経過にともない各組織中濃度は減少し、336時間後には血球と全血以外は全て0.01 ppm以下であった。組織からの放射能の消失は血球を除き二相性を示した。一次速度式を仮定し、72-336時間において算出した消失半減期は112-490時間の範囲にあった。全血及び血球における放射能の半減期はそれぞれ309時間及び268時間であった。消失相における血漿中放射能濃度は定量限界未満を示したため、半減期の算出はできなかった。

表6. 標識体100 mg/kg投与した時の各組織中濃度及び分布率 (原報告書Table 8. 35-8. 38及び8. 43-8. 46)

試料	12h		84h		168h		336h	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
心臓	3. 21	0. 01	1. 75	0. 01	1. 31	0. 01	1. 11	0. 01
肺	5. 19	0. 03	3. 38	0. 02	2. 59	0. 02	1. 67	0. 01
肝臓	15. 31	0. 86	3. 79	0. 25	1. 89	0. 14	0. 91	0. 06
腎臓	16. 42	0. 18	1. 94	0. 02	1. 26	0. 02	0. 63	0. 01
脾臓	4. 51	0. 01	2. 11	0. 01	1. 73	0. 01	1. 50	0. 01
精巣	1. 26	0. 01	0. 17	<0. 01	0. 09	<0. 01	0. 07	<0. 01
副腎	7. 21	<0. 01	3. 11	<0. 01	1. 49	<0. 01	0. 41	<0. 01
脳	0. 92	0. 01	0. 50	<0. 01	0. 40	<0. 01	0. 25	<0. 01
筋肉	1. 76	0. 80	0. 50	0. 27	0. 37	0. 23	0. 20	0. 07
脂肪	8. 45	0. 97	0. 75	0. 10	0. 34	0. 05	0. 25	0. 02
骨	1. 38	0. 16	0. 44	0. 06	0. 30	0. 04	0. 32	0. 03
全血	14. 28	0. 91	15. 20	1. 15	13. 22	1. 13	11. 06	0. 58
血球	18. 56	0. 47	25. 90	0. 79	19. 59	0. 67	15. 69	0. 34
血漿	2. 76	0. 11	0. 16	0. 01	0. 12	0. 01	0. 06	<0. 01
組織合計	-	3. 96	-	1. 91	-	1. 65	-	0. 77
屍体	59. 95		0. 72		0. 49		0. 37	

濃度はppm (親化合物換算)、分布率は投与放射能に対する比率 (%) を示す。

血中濃度が最高となる投与12時間後の組織中放射能濃度が最高となり、低用量と同様に肝臓、腎臓、全血、血球で比較的高い濃度を示した。時間の経過にともない各組織中濃度は減少した。組織からの放射能の消失は血球を除き二相性を示した。一次速度式を仮定し、84-336時間において算出した消失半減期は87-674時間の範囲にあった。全血、血球及び血漿における放射能の半減期はそれぞれ562時間、336時間及び177時間であった。

(申請者注) 高用量投与における血漿中半減期は、投与量の0. 01%以下のレベルに達した消失相 (投与84時間以降) から求めており、Cmaxとなる12時間から分布相での半減期を算出すると、半減期は、18時間となる (消失パターンは低用量も類似)。血液及び血漿中の放射能濃度推移から、放射能の血球への結合が示唆された。

胆汁排泄; カユレ雄ラットを用いて標識体を投与 (低用量及び高用量) した時の胆汁、尿及び糞中の排泄率を表7に示した (投与群G1及びG2)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表7. 標識体を投与した雄ラットの胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残留（原報告書Table 8.17及び8.18）

試料	時間 (h)	0.5 mg/kg	100 mg/kg
胆汁	0-1	0.51	0.20
	1-2	1.56	0.45
	2-4	3.59	1.13
	4-8	5.30	1.54
	8-18	9.91	2.14
	18-24	8.89	0.58
	24-42	1.72	0.13
	42-48	0.01	<0.01
	胆汁合計	31.48	6.16
尿	0-24	42.84	58.58
	24-48	4.75	13.65
	尿合計	47.60	72.23
糞	0-24	8.13	6.33
	24-48	6.93	4.87
	糞合計	15.06	11.20
ケージ洗浄	0-48	2.97	7.86
総排泄	0-48	97.11	97.45
体内残留	内容物含む消化管, 48	0.14	0.24
	屍体, 48	8.34	2.22
	残留合計	8.48	2.45
合計		105.59	99.91
吸収率*		87.42	80.61

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

*: 吸収率=胆汁+尿+屍体

低用量における胆汁中への排泄率は31%であった。胆汁、尿及び屍体中の放射能を基に計算した吸収率は、87%であった。残りの放射能は糞中に検出され(15%)、全体の回収率は106%であった。

高用量における胆汁中への排泄率は低用量よりも低く6.2%であった。吸収率は81%であった。残りの放射能は糞中に検出され(11%)、全体の回収率は100%であった。

両用量ともに尿中排泄率が非胆管キュレットと比較して増加した原因はわからなかったが、胆汁排泄が主要排泄経路あると考えられた。

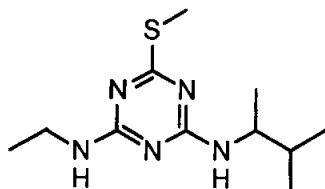
②ラットにおける代謝試験（排泄及び組織残留）

資料No. M01

試験機関：
報告書作成年：1977年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試動物：Tif-RAIf系ラット、雄；平均211 g、雌；平均204 g

試験方法：

飼育管理；投与前20時間絶食させた。投与後個体別にガラスの代謝ケージに入れ、餌及び水は自由に摂取させた。

投与；標識体をイソノール/PEG 200/水=3/2/5 (v/v/v) に溶解し、5.5 mg/mL及び0.122 mg/mLの投与液を調製した。1 mL/個体の割合で単回強制経口投与することで0.6 mg/kg及び26 mg/kgの用量を設定した。

試験設計；以下の表に試験設計をまとめた。

投与群	用量	回数・経路	動物数	検討項目	試料採取時間 (h)
1	0.6 mg/kg	単回経口	雌雄各2	排泄/組織分布	尿：24, 48, 72, 144 糞：24, 48, 72, 144
2	26 mg/kg	単回経口	雌雄各2		呼気：48, 144, 各組織：144

試験項目；

排泄；投与後、尿、糞及び呼気中CO₂は24時間間隔でそれぞれ別個に採取した。尿は一部をそのまま分析に供し、糞は凍結乾燥後均一化し、一部を分析に供した。呼気中CO₂はイソノール/アミン/エチレングリコール/ナトリウム=1/2 (v/v) を入れた捕集容器中を通過させ、そのトラップ混合液を分析に供した。

組織分布；投与144時間後に屠殺し、臓器及び組織（肝臓、脂肪、腎臓、筋肉、精巣/卵巣、血液、眼球、脾臓、肺、心臓、脳）及び屍体を分析に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) ；

自動燃焼装置；

薄層クロマトグラフィー (TLC) ；

結果：

排泄；144時間までの排泄結果を表1に、尿糞中の累積排泄率のグラフを図1にそれぞれ示した。

表1. 144時間までに排出された尿、糞及び呼気中放射能（原報告書Table II）

試料	時間 (h)	0.6 mg/kg		26 mg/kg	
		雄 ¹⁾	雌	雄	雌
尿	0-24	32.20	26.02	32.43	33.53
	24-48	1.96 (34.16)	3.15 (29.17)	2.66 (35.09)	2.23 (35.76)
	48-72	0.41 (34.57)	0.49 (29.66)	0.50 (35.59)	0.44 (36.20)
	72-144	0.31 (34.88)	0.44 (30.10)	0.51 (36.10)	0.55 (36.75)
	尿合計	34.88	30.10	36.10	36.75
糞	0-24	49.12	38.43	36.83	45.80
	24-48	8.64 (57.76)	22.64 (61.07)	17.93 (54.76)	9.50 (55.30)
	48-72	4.99 (62.75)	0.29 (61.36)	0.27 (55.03)	0.05 (55.35)
	72-144	1.15 (63.90)	2.20 (63.56)	1.22 (56.25)	1.16 (56.51)
	糞合計	63.90	63.56	56.25	56.51
呼気	0-48	0.10	0.06 ¹⁾	0.03	0.03
	48-144	0.10	0.06	0.00	0.00
	呼気合計	0.20	0.12	0.03	0.03
ケージ洗浄		0.30	0.52	0.31	0.37
総排泄		99.28	94.30	92.69	93.66
組織残留 ²⁾		2.24	2.89	1.96	3.13
合計		101.52	97.19	94.65	96.74

数値は投与放射能に対する比率(%)として示す。()内は累積排泄率を示す。

1)：1連の結果、2)：体重を基に各組織中放射能から算出した値

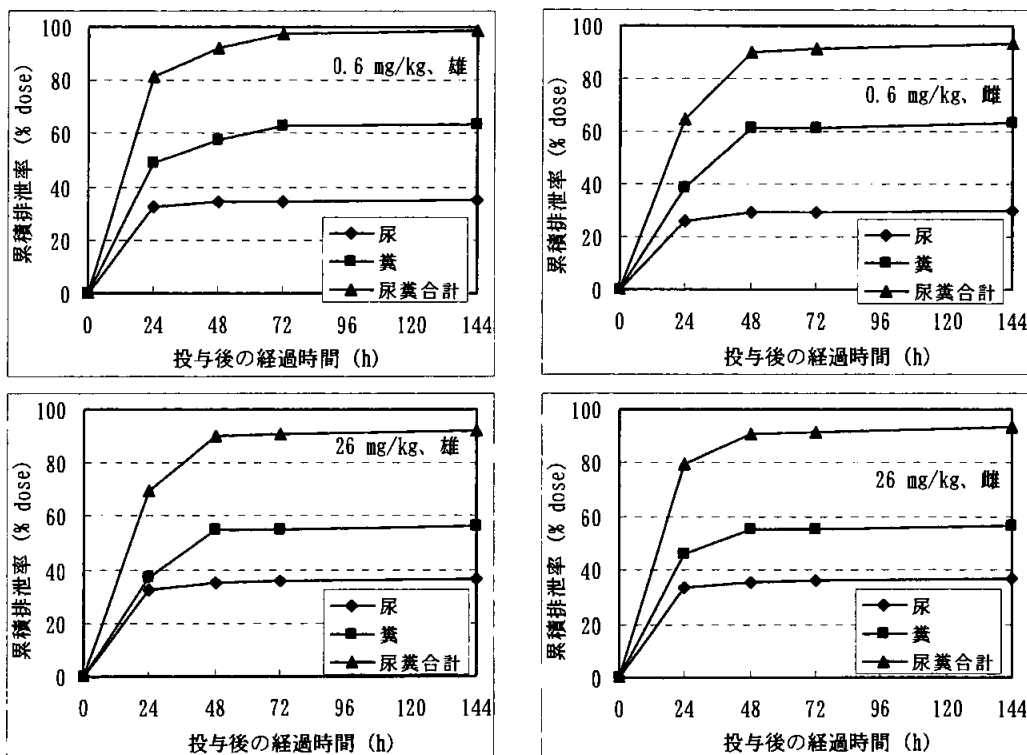


図1. ラット尿糞中の放射能累積排泄率

申請者注) 図1は表1を基に申請者が作成した。

0.6 mg/kgで投与したときの144時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能はそ

れぞれ35%及び30%であり、糞中に排泄された放射能は雌雄ともに64%であった。26 mg/kgで投与したときの144時間までに雄及び雌の尿中に排泄された放射能はそれぞれ36%及び37%であり、糞中に排泄された放射能は56%及び57%であった。尿糞中の排泄率は性別及び投与量に依存せず、総排泄率は投与48時間までに90%以上となっており、速やかな排泄が認められた。投与144時間までの呼気中比率は0.2%以下であり、投与放射能の回収は95%以上であった。

組織残留；投与144時間後の組織及び屍体中放射能濃度を表2に示した。

表2. 投与144時間後の組織中放射能濃度（原報告書Table III）

組織	2連の平均濃度 (ppm)				定量限界 ¹⁾ (ppm)
	0.6 mg/kg		26 mg/kg		
	雄 ²⁾	雌	雄	雌	
脾臓	0.019	0.043	1.261	2.147	0.009
肝臓	0.024	0.030	0.942	1.323	0.003
脂肪	<0.001	0.003	0.092	0.040	0.003
腎臓	0.012	0.014	0.575	0.712	0.005
筋肉	<0.004, >0.001	0.004	0.109	0.160	0.004
血液	0.105	0.171	4.706	8.794	0.003
脳	0.007	<0.007, >0.002	0.142	0.244	0.007
心臓	0.026	0.034	0.847	1.449	0.009
肺	0.025	0.045	0.991	1.744	0.006
精巣	<0.001	-	0.048	-	0.003
卵巣	-	<0.011	-	0.408	0.034
眼球	<0.017, >0.005	0.017	0.135	0.034	0.017
屍体	0.012	0.007	0.346	0.297	0.004

1)：定量限界は検出限界の3倍として設定、2)：1連の結果

0.6 mg/kg投与群では血液中濃度が最も高く、0.1-0.2 ppmであった。また、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及び屍体には定量限界以上の残留が認められ、0.007-0.045 ppmの範囲であった。脂肪、筋肉、脳、精巣、卵巣及び眼球における残留濃度はいずれも定量限界以下であった。26 mg/kg投与群の場合でも血液中の濃度が他のいずれの組織中濃度よりも高く、5-9 ppmを示した。血液含有量の多い脾臓、肝臓、肺、腎臓及び心臓中の残留濃度は0.6-2.1 ppmであり、屍体、卵巣、筋肉、脳、精巣及び眼球は0.03-0.4 ppmであった。脂肪中濃度は0.04-0.09 ppmであった。

尿中代謝物；投与24時間までに排泄された尿をTLC分析に供したが、代謝物パターンは性別及び用量間で差がなく、約18種類の代謝物が確認された。尿中代謝物のほとんどが極性が高く、高用量においてのみ未変化の親化合物が投与量の約1%検出された。

③ラットにおける代謝試験（尿・糞・胆汁中代謝物）

資料No. M06

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

①ラットにおける代謝試験（吸収、分布及び排泄）で調製した尿、糞及び胆汁を用いて保存安定性及び代謝物プロファイルの検討を行なった。

試験方法：

供試試料；本試験で分析に供した試料を以下の表にまとめた。

投与群	投与量	性及び匹数	試料	試料採取時間 (h)	% dose
B1	0.5 mg/kg	雄5	尿	0-48	26.9
			糞	0-48	70.0
		雌5	尿	0-48	33.4
			糞	0-48	59.9
D1	100 mg/kg	雄5	尿	0-48	23.1
			糞	0-48	70.1
		雌5	尿	0-48	30.1
			糞	0-48	62.8
G1	0.5 mg/kg	雄4	尿	0-48	47.6
			糞	0-48	15.1
			胆汁	0-42	31.5
G2	100 mg/kg	雄4	尿	0-48	72.2
			糞	0-48	11.2
			胆汁	0-42	6.2

分 析 法；

尿：

胆汁：

糞：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) ；

試料燃焼装置；

薄層クロマトグラフィー (TLC) ；

高圧電気泳動 (HVE) ；

結果；

尿中代謝物；各投与群から投与48時間までに採取した尿試料中の代謝物を表1に示した。

表1. 投与0-48時間に採取した尿中代謝物 (原報告書Table 2)

代謝物画分	非胆管キュレーションラット				胆管キュレーションラット	
	B1		D1		G1	G2
	0.5 mg/kg		100 mg/kg		0.5 mg/kg	100 mg/kg
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
合計						

B1及びD1の尿には最大14の代謝物画分が認められた。放射能はほとんどの画分にほぼ同量に分布し、投与放射能の0.3-2.6%であった。の比率は高く、

であった。胆管キュレーションラット (G1及びG2) の尿には主に4つの画分

に放射能が認められ、投与放射能の であった。また、

の比率は高く、 であった。全投与群の尿中代謝物パターンは非常に類似しており、雌雄間で有意な差は認められなかった。尿中には親化合物は検出されなかった。1993年1月18日及び同年6月14日の分析の結果、尿中代謝物パターンは有意に変化しておらず、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

約5ヶ月間の安定性が確認された。

糞中代謝物；各投与群から投与 48 時間までに採取した糞試料の分析操作による放射能分布を表 2 に、メノール振とう抽出液を NH₂ 固相カラムで分画した結果を表 3 に、メノール振とう抽出液の TLC 分析結果を表 4 に示した。

表 2. 糞試料中の放射能分布 (原報告書Table 3)

画分	非胆管回収ラット				胆管回収ラット	
	B1		D1		G1	G2
	0.5 mg/kg		100 mg/kg		0.5 mg/kg	100 mg/kg
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
メノール振とう抽出	44.3(63)	37.0(62)	52.5(75)	44.5(71)	13.1(87)	9.3(83)
ソックスレ抽出	6.9(10)	6.3(11)	3.7(5)	3.8(6)	0.5(4)	0.5(4)
抽出合計	51.2(73)	43.3(72)	56.2(80)	48.4(77)	13.7(91)	9.8(87)
抽出残渣	18.8(27)	16.6(28)	13.9(20)	14.4(23)	1.4(10)	1.4(13)
合計	70.0	59.9	70.2	62.8	15.1	11.2

数値は投与放射能に対する比率(%), ()内は糞中放射能に対する比率(%)

表 3. 糞のメノール振とう抽出画分のNH₂固相カラムによる特徴付け (原報告書Table 4)

画分	非胆管回収ラット			
	B1		D1	
	0.5 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
クロロホルム/メノール=2/1	14.4	10.7	18.2	15.2
0.25M酢酸アンモニウム水溶液	16.6	20.0	21.8	12.8
0.5M酢酸アンモニウム水溶液	8.6	1.6	3.2	2.7
溶出合計	39.6	32.3	43.2	30.6
固相中残渣	4.7	4.7	9.3	13.9
合計	44.3	37.0	52.5	44.5

数値は投与放射能に対する比率(%)

表 4. 糞のメノール振とう抽出画分中代謝物 (原報告書Table 5)

代謝物画分	非胆管回収ラット				胆管回収ラット	
	B1		D1		G1	G2
	0.5 mg/kg		100 mg/kg		0.5 mg/kg	100 mg/kg
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
合計						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

各試料中の代謝物比較；尿、糞及び胆汁中の代謝物を参照物質とのコマトグラフによって比較した結果を表6に示した。

表6. 尿、糞及び胆汁中代謝物比較（原報告書Table 7）

画分			同定代謝物	非胆管カニュレ-ションラット								胆管カニュレ-ションラット					
				B1				D1				G1			G2		
				0.5 mg/kg				100 mg/kg				0.5 mg/kg			100 mg/kg		
				雄		雌		雄		雌		雄			雌		
尿	糞	胆汁		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁		
-	F9	-	A	ND	0.4	ND	0.4	ND	2.9	ND	2.5	ND	9.9	ND	ND	5.7	ND
合 計				3.1	3.4	6.5	2.6	1.7	6.9	3.4	5.8	10.9	9.9	4.3	20.3	5.7	1.4

数値は投与放射能に対する比率(%)、ND: Not detected

尿中代謝物 は胆汁中代謝物 とそれぞれ一致した。

糞中F9は親化合物（記号A）と一致した。尿中及び胆汁中には親化合物（記号A）は検出されなかった。ラットにおける親化合物の主要な代謝経路は性差及び投与量には依存しないことが示された。

④ラットにおける代謝試験（尿・糞中代謝物同定）

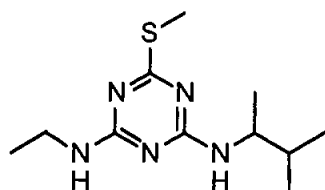
資料No. M02

試験機関：

報告書作成年：1978年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試動物：Tif-RAIf系ラット、雄18匹；平均195 g

試験方法：

飼育管理；投与前24時間絶食させた。投与後2匹ずつ代謝ケージに入れ、餌及び水は自由に摂取させた。

投与；標識体をエタノール/PEG 200/水=3/2/5 (v/v/v)に溶解し、4.75 mg/mLの投与液を調製した。1 mL/個体の割合で単回強制経口投与することで25 mg/kgの用量とした。

試料採取；24時間間隔で投与72時間後まで尿及び糞を採取した。尿は一部を放射能測定に、投与24時間までの試料を以下の分析フローに従って代謝物同定に供した。糞は凍結乾燥後均一化し、一部を燃焼法にて放射能測定、投与24時間までの試料を以下の分析フローに従って分画し、有機画分をTLCに供した。

分析法；

分析機器；

液体シンプレクションカウンター (LSC) :

試料燃焼装置 :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

高圧電気泳動 (HVE) :

質量分析 (MS及びGC-MS) :

核磁気共鳴 (H-NMR) :

結 果 :

排 泄 ; 72時間までの排泄結果を表1に、尿糞中の累積排泄率のグラフを図1にそれぞれ示した。

表1. 72時間までに排出された雄ラットの尿及び糞中放射能 (原報告書Table III)

試料	時間 (h)	25 mg/kg投与
尿	0-24	29.9
	24-48	7.0 (36.9)
	48-72	1.0 (37.9)
	尿合計	37.9
糞	0-24	32.9
	24-48	20.9 (53.8)
	48-72	2.7 (56.5)
	糞合計	56.5
排泄合計	0-24	62.8
	24-48	27.9 (90.7)
	48-72	3.7 (94.4)
	合計	94.4

数値は投与放射能に対する比率 (%) として示す。()内は累積排泄率を示す。

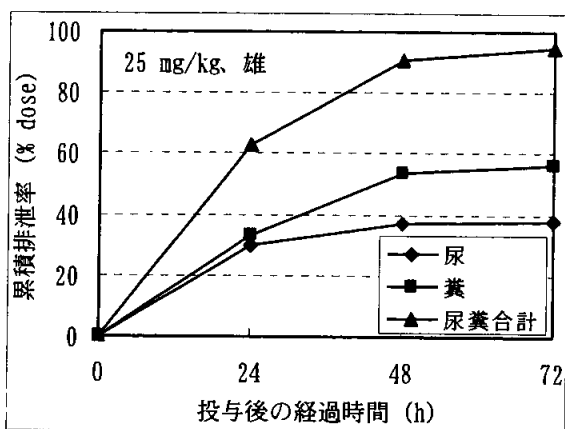


図1. ラット尿糞中の放射能累積排泄率

25 mg/kgで投与したときの72時間までに雄の尿糞中に排泄された放射能はそれぞれ38%及び57%であり、他の試験でみられた排泄パターンと類似していた。

尿中代謝物 ; シリカゲルカラムを用いて分画した各画分を精製し、HVE、MS及びNMRによって代謝物の特徴付けした結果を表2にまとめた。

表 2. 尿中代謝物分析結果

画分 (記号)	精製、分析及び% dose	構造式

糞中代謝物；ジクロロメタン画分を2次元TLCに供したところ、展開パターンは尿のものと類似していた。
尿には検出されなかった親化合物が約1%検出された。

⑤ラットにおける代謝試験（糞中代謝物同定）

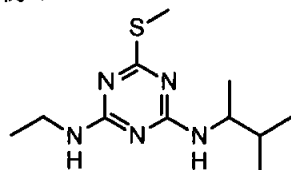
資料No. M04

試験機関：

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試動物；Tif-RAIf系ラット、雄18匹；平均195 g

試験方法：

飼育管理；投与前24時間絶食させ、投与後代謝ケージに入れ、餌及び水は自由に摂取させた。

投与；標識体をイソノール/PEG 200/水=3/2/5 (v/v/v)に溶解し、4.97 mg/mLの投与液を調製した。1 mL/個体の割合で単回強制経口投与することで約25 mg/kgの用量とした。

試料採取；投与24時間までの尿及び糞を採取した。尿は一部を放射能測定に、糞は凍結乾燥後均一化し、一部を燃焼法にて放射能測定に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC) :

自動燃焼装置 :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

高圧電気泳動 (HVE) :

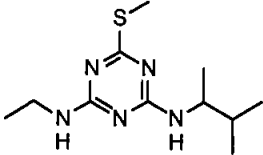
質量分析 (MS及びGC-MS) :

結果；

排泄； 約25 mg/kgで投与したときの24時間までに雄の尿糞中に排泄された放射能はそれぞれ27.1%及び55.5%であり、他の試験でみられた排泄パターンと類似していた。

糞中代謝物； TLC及びHPLCを用いて分画精製した各画分をHVE、MS及びTLCクロマトグラフィーによって代謝物の特徴付けした結果を表1にまとめた。

表1. 糞中代謝物分析結果

画分 (記号)	分析及び% dose	構造式
E1 (A)	参照物質との2次元TLCにより確認。0.9%。	

⑥ラットにおける代謝試験（胆汁中代謝物同定）

資料No. M07

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

①ラットにおける代謝試験（吸収、分布及び排泄）で調製した胆汁（投与群G2：100 mg/kg投与、0-42時間）を用いて代謝物の同定を行なった。

試験方法：

分析法：

分析機器：

液体シンチレーションカウンター（LSC）：

薄層クロマトグラフィー（TLC）：

高圧電気泳動（HVE）：

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）：

質量分析（MS）：

核磁気共鳴（¹H-NMR）：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結 果：

代謝物同定；各画分から精製して単離した胆汁中代謝物の分析結果を以下の表1にまとめた。

表1. 胆汁中代謝物分析結果

代謝物 (記号)	精製、分析及び% dose	構造式

胆汁試料と代謝物とのコマトグラフ；

表2. GAIと代謝物のコマトグラフィーによる結果 (原報告書Table 1)

画分	G1 (0.5 mg/kg) ¹⁾	G2 (100 mg/kg)	代謝物 (記号)
	雄	雄	

数値は投与放射能に対する比率 (%)
 1) : 資料No. 代謝6から引用、2) : 分解物または鏡像異性体と推定、3) : 分解物と推定

推定代謝経路 ;

2. 植物体内運命に関する試験

水稻における代謝試験

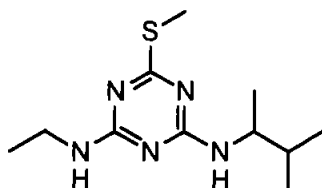
資料No. M03

試験機関：

報告書作成年：1978年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試植物；籾（品種：豊年早生）

栽培条件；ガラス製ポット（30cm×50.8cm×28cm高）に土壌（有機物3.4%，砂36.6%，シルト28.2%，粘土35.2%，pH7.5，陽イオン交換能23.5meq/100g）約25Lを入れ、水深5cmとなるよう湛水した。播種4週間後の苗を移植し、10000ル/sで日照14時間、相対湿度60%、気温20-25℃で、水田水は1L/日の割合でポットの底から土壌表面へ循環させた（循環させない対照区も設置）。

方法：

処理方法；移植2週間後に、表面水を¹⁴C-ジメトリン5.5mg（0.4kg/ha相当）及び非標識ビヘンズ22.4mg（1.6kg/ha相当）を含む水と入れ替えた。また、代謝物同定のために播種約50日後の稲に¹⁴C-ジメトリンあるいはその標識代謝物をグリセロール：エタノール（2：8）混合液または水に溶解し、籾体の水面上約4cmの茎部に注入した。

試料採取；処理66日後（生育中期）に、1ポットから籾体（茎葉部、根部）、田面水及び土壌（表層0-5cm、下層5-15cm）を採取し、また、129日後（成熟期）には、稲体（玄米、籾殻、茎葉部、根部）及び土壌（表層0-5cm、下層5-15cm）を採取した。代謝物同定用試料は注入後3-9日後に注入部位の約3cm上部で切断採取し、分析に供した。

分析法；分析用試料は、以下の分析フロー（原報告書Figure 1）に従って各画分に分け、放射能を測定後、TLC分析に供した。

分析機器；

液体シンチレーションカウンター (LSC)：

試料燃焼装置：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

質量分析 (MS) :

結 果 :

土壌-イネ体系の放射能分布

¹⁴C-ジメトリンを田面水に処理し、ポット内の田面水を循環させた場合、処理12日後の田面水中放射能は処理時の約1%まで減衰した。一方、循環させない場合、処理2、9及び28日後の田面水中放射能はそれぞれ80%、50%及び28%であった。田面水を循環させた処理66日及び129日後の土壌及びイネ中放射能分布を表1に示した。

表1. 土壌-イネ体系の放射能分布 (原報告書Table 2及び3)

試料名	処理66日後		処理129日後	
	%AR	ppm	%AR	ppm
玄米	-	-	0.05	0.088
籾殻	-	-	0.04	0.30
茎葉部	2.4	0.60	5.2	1.37
根部	0.64	0.39	0.63	0.51
田面水	0.48	0.007	-	-
土壌0-5cm	37.3	0.23	39.4	0.27
土壌5-15cm	50.1	0.18	52.5	0.18
回収	90.9	-	97.8	-

%AR : 処理放射能に対する比率 (%) を示す。ppm : 親化合物換算濃度を示す。- : 該当せず。

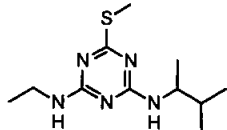
処理放射能の大部分は土壌中に残存しており、処理60日及び129日後ともに約90%を占めた。イネに吸収された放射能は主に茎葉部に偏在し、玄米への移行性は低かった (イネ中放射能の1%未満、親化合物換算で0.1ppm未満)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

放射能画分分析

分析70-に従って分画した各画分を誘導体化及び加水分解によって機器分析に供した結果を表2にまとめた。

表2. 各画分の分析結果

画分(記号)	分析内容	構造式
画分A (A)	数種の展開溶媒を用いて参照物質とTLCクロマトグラフにより確認。イ体、土壌、田面水中で検出。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝物分布

田面水及び土壌における代謝物分布については表3に、植物体については表4にまとめた。

表3. 田面水及び土壌における代謝物分布 (原報告書Table 4)

画分 (記号)	処理66日後				処理129日後		
	田面水	土壌0-5cm	土壌5-15cm	合計	土壌0-5cm	土壌5-15cm	合計
画分 A (A)	0.35	37.2	49.5	87.05	34.6	50.5	85.1
合計	0.6	42.5	56.9	100.0	42.8	57.2	100.0

数値は各ポット中の田面水及び土壌に含まれる総放射能を100とした比率 (%) で示した。

表4. 体内代謝物分布 (原報告書Table 5)

画分 (記号)	処理66日後			処理129日後				
	茎葉部	根部	合計	茎葉部	根部	籾殻	玄米	合計
画分 A (A)	13.5	4.5	18.0	8.3	0.14	0.04	有機画分 0.14 (0.015)	8.48
合計	79.1	20.9	100.0	87.8	10.7	0.67	0.83	100.0

数値は各体内中の総放射能を100とした比率 (%) で示した。()内は親化合物換算濃度 (ppm)。

申請者注) ()内の濃度は表1の玄米中濃度を基に申請者が算出した。

処理66日後の田面水及び土壌中には87%のジメトリンが残存しており、2%を超える代謝物は検出されず、残りは抽出残渣から検出された。この傾向は処理129日後の土壌も同様であり、ジメトリンは湛水条件下の土壌中で比較的安定であることが確認された。一方、体内では最も極性の高い画分VIの比率が最も高く、土壌に比べて代謝能が高いことが示された。玄米中放射能の大部分は抽出残渣であり、抽出された放射能は有機画分と水画分に同程度の割合で分配され、親化合物換算で約0.02ppmと低いレベルであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検出された代謝物を基に体中の推定代謝経路を以下に示した。

3. 土壌中運命に関する試験

①好氣的湛水土壌中運命試験

資料No. M09

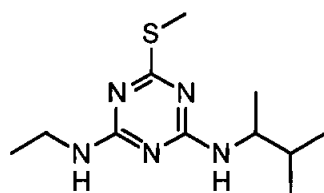
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌：日本植物調節剤研究協会福岡試験地で採取された埴壤土を使用した。USDA法に基づく土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
26	39	35	2.2	5.4	21.3

方法：農林水産省試験ガイドライン2-5-1に準拠

試験溶液の調製；原液中の溶媒（メタノール）を窒素風乾後、アセトニトリルに再溶解し試験溶液とした。

試験系；500 mL容のガラス容器に5 cm深となるように2 mm目の篩にかけた土壌を入れ（乾土換算で100 g）、その上から水深が約5 cmになるように蒸留水を加えた。25 ± 2℃、暗所下で16日間予備培養（土壌中の酸化還元電位が200 mV付近で平衡状態であることを確認）後、乾土に対して1 mg/kgになるように試験溶液を添加した。ポリウレタンフォーム、イソジゴール、フェノールタレイン含有1M水酸化カルシウム溶液の各トラップを設置し、処理直後の試料を除き、被験物質が均一になるようにガラス棒で攪拌した。予備培養と同条件でインキュベートしながら処理3、7、14、32、60、119及び180日後に分析に供した。被験物質処理後、水中の酸化還元電位、pH及び溶存酸素濃度及び土壌中の酸化還元電位を試料採取時に測定した。また、インキュベートの最初と最終時点における微生物バイオマスも測定した。

処理量の設定根拠；

分析法；各トラップ溶液は採取時に容量を測定し、放射能を測定した。ポリウレタンフォームはメタノール：水（40：1）で抽出し、定容後放射能を測定した。各試料のサンプリング時に傾

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

斜法によって水相と土壌を分離した。水試料は一部を固相抽出法 (C18) により濃縮し、TLC/HPLC分析に供した。土壌サンプルは以下の分析フローに従って抽出し、TLC/HPLC分析に供した。

分 析 機 器 ; 液体シンレーションカウンター (LSC) :

自動燃焼装置 :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

分解速度算出法 ; 水中及び全試験系中の親化合物の消失速度 (DT_{50} 及び DT_{90}) をModelMakerを用いて算出した。

結果：各サンプル中の放射能分布及び分析結果を表1に、全試験系のまとめを表2にそれぞれ示した。

表1. 各サンプル中の放射能分布及び分析結果（原報告書Table 2及び4）

代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)							
	0	3	7	14	32	60	119	180
CO ₂ トラップ	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.3
有機トラップ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
水相	89.5	20.8	22.2	16.2	14.9	7.2	3.0	2.0
ジメトリン (A)	85.8	18.4	18.7	12.8	9.3	5.2	2.4	1.1
	0.572	0.123	0.125	0.085	0.062	0.035	0.016	0.007
土壌抽出液	3.4	62.6	60.3	62.5	63.6	68.4	75.5	64.1
ジメトリン (A)	3.3	60.7	58.9	60.8	59.8	64.2	72.0	60.6
	0.033	0.607	0.589	0.608	0.598	0.642	0.720	0.606
土壌残渣	3.2	14.5	17.9	20.6	22.0	23.5	21.9	33.4
合計	96.1	97.9	100.4	99.3	100.5	99.1	100.5	99.8

上段は処理放射能に対する比率(%)、下段は濃度(mg/kg)を示す。トラップ、水相、土壌抽出液、土壌残渣及び合計は処理放射能に対する比率(%)のみを示す。濃度は全ての容器に被験物質を100 µg処理したと仮定し、申請者が水150 mLあるいは土壌100 gで除して算出した。

- : 分析せず、ND : 検出せず

合計 = 各トラップ + 水相 + 土壌抽出液 + 残渣

放射能の平均回収率は96~101%の範囲であった。水相中のジメトリン(記号A)は処理直後で86%、処理14日後で13%、処理180日後には1%と経時的に減衰した。土壌中のジメトリンは処理直後の3%から処理3日後の61%まで増加後、処理180日後まで大きな変化はなかった。一方、土壌残渣中の放射能比率が経時的に増加し、処理180日後で最大33%となった。水相及び土壌中で10%を超える分解物は検出されず、マイナー代謝物として同定された。その他の未知代謝物を含めても各々の代謝物比率は3.4%以下であった(表2)。

表2. 分析結果のまとめ (原報告書Table 4)

代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)							
	0	3	7	14	32	60	119	180
トラップ 合計	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.3
ジメトリン (A)	89.1	79.1	77.6	73.6	69.1	69.4	74.4	61.7
土壌残渣	3.2	14.5	17.9	20.6	22.0	23.5	21.9	33.4
合計	96.1	97.9	100.4	99.3	100.5	99.1	100.5	99.8

数値は処理放射能に対する平均比率 (%) を示す。

20%を超えた土壌残渣試料の中で、処理14、60及び180日後の試料を用いて特徴付けを行った。その結果を表3に示した。

表3. 土壌残渣の特徴付け (原報告書Table 3)

画分	処理後の日数		
	14	60	180
ヒューミン	14.8	14.8	22.1
カルボ酸	5.7	8.5	10.9
フミン酸	0.1	0.3	0.4
土壌残渣	20.6	23.5	33.4

土壌残渣の特徴付けの結果、放射能の大部分はヒューミン画分に検出されたことからジメトリンを含む土壌中分解物と土壌粒子との結合は強固であることが示唆された。

表1及び2を基に水相及び水相+土壌中のジメトリンのDT₅₀及びDT₉₀を算出した。図1に消失曲線、表4に各画分におけるDT₅₀及びDT₉₀をまとめた。

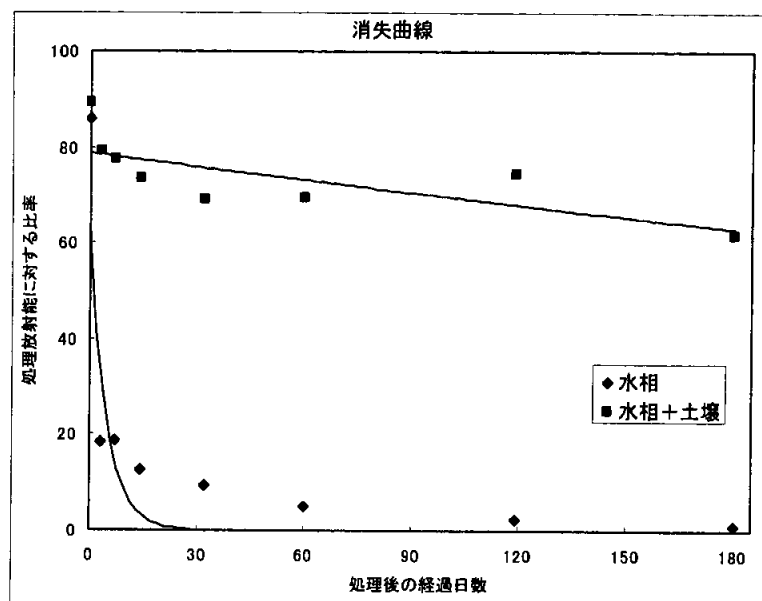


図1. ジメトリンの消失曲線 (原報告書Figure 11)

表3. ジメトリンのDT₅₀及びDT₉₀ (原報告書Table 5)

画分	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)	相関係数 (r ²)
水相	1.7	5.8	0.905
全試験系	545	1813	0.521

ジメトリンの水相からの消失は速やかで、DT₅₀及びDT₉₀はそれぞれ1.7及び5.8日であった。一方、水相と土壌中のジメトリンの半減期は545日であり、湛水土壌中ではジメトリンの分解は緩慢であった。

好氣的湛水土壌中におけるジメトリンの推定分解経路を以下に示した。

②好氣的土壤中運命試験

資料No. M11

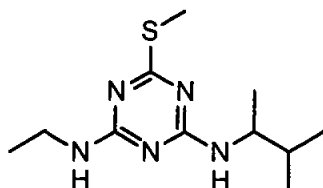
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

供試標識化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試土壌：日本植物調節剤研究協会福島試験地で採取された砂壤土を使用した。USDA法に基づく土壌特性を以下の表にまとめた。

粒径組成 (%)			有機炭素 (%)	pH (H ₂ O)	陽イオン交換容量 (mEq/100g)
砂	シルト	粘土			
71	19	10	0.7	7.1	11.1

方法：農林水産省試験ガイドライン2-5-2に準拠

試験溶液の調製；原液中の溶媒（エタノール）を窒素風乾後、アセトニトリル/水=4/1 (v/v) に再溶解し、試験溶液とした。

試験系；250 mL容のガラス容器に4-5 cm深となるように2 mm目の篩にかけた土壌を入れ（乾土換算で100 g）、蒸留水を加えて最大容水量の55%の水分含有量とした。25±2℃、暗所下で14日間予備培養後、乾土に対して1 mg/kgになるように試験溶液を添加した。ポリウレタンフォーム、エチルゼリー、フェノールフタレイン含有1M水酸化カリウム溶液の各トラップを設置し、予備培養と同条件でインキュベートしながら処理直後、1、3、7、14、29、59、90及び181日後に分析に供した。また、インキュベートの最初と最終時点における微生物バイオマスも測定した。

処理量の設定根拠；

分析法；各トラップ溶液は採取時に容量を測定し、放射能を測定した。ポリウレタンフォームはメタノール：水（40：1）で抽出し、定容後放射能を測定した。各試料のサンプリング時に土壌サンプルは以下の分析手順に従って抽出し、TLC分析に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

分 析 機 器；液体シンレーションカウンター (LSC)：

自動燃焼装置：

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)：

薄層クロマトグラフィー (TLC)：

分解速度算出法；親化合物の消失速度 (DT_{50} 及び DT_{90}) をModelMakerを用いて算出した。

結果：各サンプル中の放射能分布及び分析結果を表1に示した。

表1. 各サンプル中の放射能分布及び分析結果（原報告書Table 2及び4）

代謝物 (記号)	採取時期 (処理後の日数)								
	0	1	3	7	14	29	59	90	181
CO ₂ トラップ	-	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.5	1.6	2.8	6.8
有機トラップ	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2
土壤抽出液	95.1	99.6	98.7	95.4	89.0	76.2	60.8	57.2	48.7
ジメタトリン (A)	94.3	95.1	92.9	86.4	70.4	49.0	19.2	8.4	1.3
	0.943	0.951	0.929	0.864	0.704	0.490	0.192	0.084	0.013
土壤残渣	6.0	1.6	4.0	4.5	14.3	29.4	37.0	40.5	41.1
合計	101.1	101.2	102.7	99.9	103.4	106.1	99.5	100.5	96.8

上段は処理放射能に対する比率(%)、下段は濃度(mg/kg)を示す。トラップ、土壤抽出液、土壤残渣及び合計は処理放射能に対する比率(%)のみを示す。濃度は処理濃度を1 mg/kgとし、申請者が比率を基に算出した。-: 分析せず、*: 最大4.1%の代謝物の合計値、合計=各トラップ+土壤抽出液+残渣

放射能の平均回収率は97~106%の範囲であった。ジメタトリン(記号A)は処理1日後で95%、処理29日後で49%、処理181日後には1%と経時的に減衰した。一方、二酸化炭素の増加とともに土壤残渣中の放射能比率が経時的に増加し、処理181日後でそれぞれ最大7%及び41%となった。10%を超える分解物として が検出され、処理181日後で最大29%となった。マイナ代謝物として が検出された。その他は未知代謝物を含めても各々の代謝物比率は4.1%以下であった。

20%を超えた土壤残渣試料の中で、処理29及び181日後の試料を用いて特徴付けを行った。その結果を表2に示した。

表2. 土壤残渣の特徴付け（原報告書Table 3）

画分	処理後の日数	
	29	181
ヒューミン	14.7	23.0
フルボ酸	12.6	13.6
フミン酸	2.1	4.5
土壤残渣	29.4	41.1

土壤残渣の特徴付けの結果、放射能の大部分はヒューミン画分(15~23%)及びフルボ酸画分(13~14%)に検出された。

表1を基に土壌中のジメトリンの DT_{50} 及び DT_{90} を算出した。図1に消失曲線及び DT_{50} 及び DT_{90} を示した。

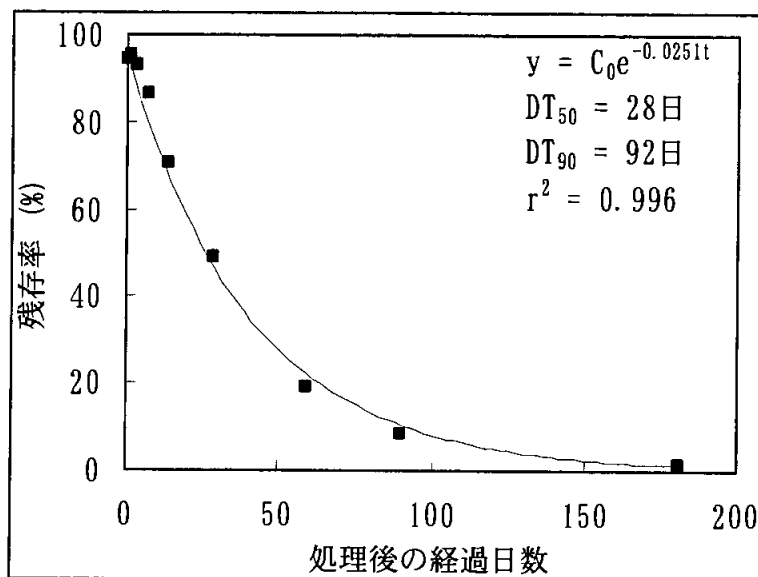


図1. ジメトリンの消失曲線 (原報告書Figure 9)

ジメトリンの消失は湛水土壤と比較すると速やかで、 DT_{50} 及び DT_{90} はそれぞれ28及び92日であった。

好氣的土壌中におけるジメトリンの推定分解経路を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

① 加水分解試験

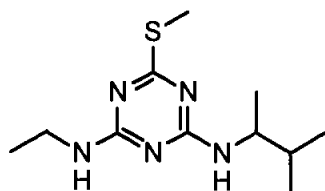
資料No. F02/M08

試験機関:

報告書作成年: 1975年

供試化合物:

構造式:



化学名; 2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

純度; %

供試水溶液: pH 5 緩衝液; 0.1M 酢酸水素カリウムに 0.05M 水酸化ナトリウムを加え、pH を 5.0 に調整。
pH 7 緩衝液; 0.041M リン酸水素ナトリウムに 0.028M リン酸二水素カリウムを加え、pH を 7.0 に調整。
pH 9 緩衝液; 0.043M 酢酸に 0.017M リン酸二水素カリウムを加え、pH を 9.0 に調整。
上記に加え、0.1N 塩酸 (pH1) 及び 0.1N 水酸化ナトリウム (pH13) 水溶液を調製した。

試験方法: 試験濃度は 10 mg/L (被験物質の水溶解度の 1/2 未満) とし、各 30 mL の試験溶液 (7 センは 1%) を褐色三角フラスコに注入、ガラス栓をして 30、50 及び 70 °C 下でインキュベートした。定期的に試料を採取、分析に供し、最大処理 28 日後までの試料を採取した。

分析法: 各水溶液中のジメトリンをジクロロメタンで抽出し (回収率: 92-104%)、パックドガラスカラムを装着した NPD 検出器付ガスクロマトグラフ (GC) により定量した。

結果: pH5、7 及び 9 における各温度のジメトリン残存率を表 1 に示した。

表 1. pH5、7 及び 9 におけるジメトリン残存率 (原報告書 Table 1)

温度	pH	処理後の日数				
		0	7	15	21	28
30 °C	5	100	100	96	95	96
	7	100	100	100	95	96
	9	100	98	99	100	97
50 °C	5	100	96	100	100	100
	7	100	97	93	98	100
	9	100	95	102	102	97
70 °C	5	100	103	99	104	99
	7	100	100	100	100	98
	9	100	92	102	103	92

各温度及び各 pH において処理 28 日後のジメトリン残存率は初期濃度に対して 92% 以上であり、水中で安定であることが確認された。一方、pH1 の 30、50 及び 70 °C 及び pH13 の 50 及び 70 °C では分解が確認され、それぞれの半減期は、305、46 及び 11 時間及び 1860 及び 370 時間であった。

②水中光分解運命試験

資料No. M10

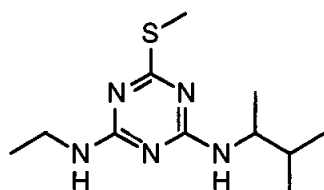
試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

供試標識化合物：

構造式；



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

比放射能； MBq/mg

放射化学的純度； %

供試水：蒸留水；逆浸透純化システムで処理した高純度水を蒸留したものをオートクレーブ滅菌して使用した。滅菌蒸留水の pH は 7.7 であった。

自然水；英国 Cambridgeshire にある Ouse 川より入手し、0.2 μm の滅菌フィルターに通して使用した。自然水は 2005 年 1 月 24 日に採取した。滅菌自然水の pH は 7.2 であった。

光源：セノンアークランプ（波長範囲 300nm～800nm、UV 特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置 Heraeus Suntest を使用した。

光強度：平均 432 W/m²（測定波長範囲 300～800 nm）

試験方法：試験濃度は 1 mg/L（被験物質の水溶解度は 20 °C で 20.2 mg/L）とし、滅菌供試水に被験物質のアセトリル溶液を添加した（アセトリルは約 0.5 %）。石英ガラス製試験容器に分注し、Suntest 内の水冷金属ブロックのワットに設置した。試験容器には揮発性有機物用ジエチレングリコールモノメチルエーテルトラップ及び二酸化炭素用 1 モルの水酸化カルウム水溶液トラップ（フェノール含有、2 連）を連結した。25±2°C に設定し、光照射または暗所下でインキュベートした。下表に示す処理後時間に試料を採取した。

供試水	光条件	処理後時間 (h)						
		0	1	2	4	5	6	7
滅菌蒸留水 及び自然水	照射区	○	○	○	○	○	○	○
	暗所区	—	○	○	○	○	○	○

○：試験水を採取、—：未実施

各容器は重量を測定後、一部を液体シンチレーションカウンター（LSC）にて放射能を測定し、回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

収率を算出した。試験水は、直接高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析に供した。各試料採取時にトラップ内の捕集用溶液を放射能測定に供し、新しい捕集用溶液に取り替えた。

分析機器；液体シンチレーションカウンター (LSC) :

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) :

薄層クロマトグラフィー (TLC) :

分解速度；ジメトリンの処理放射能に対する比率%をインキュベーション日数に対してプロットし、一次反応モデルとして解析し、 DT_{50} 及び DT_{90} を算出した。自然太陽光下における DT_{50} 及び DT_{90} は人工光照射の 300~400 nm の測定値と東京における春季太陽光の代表値を基に算出した。

結 果：滅菌蒸留水及び滅菌自然水の ^{14}C 分布をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

表 1. 滅菌蒸留水中の ^{14}C 分布 (原報告書 Table 1 及び 3)

	処理後の経過日数								
	照射区							暗所区	
	0	1	2	4	5	6	7	4	7
有機トラップ	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CO ₂ トラップ	-	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水試料画分	98.1 (0.979)	96.2 (0.961)	97.6 (0.975)	97.4 (0.973)	96.9 (0.968)	98.3 (0.982)	98.3 (0.981)	98.0 (0.979)	97.2 (0.971)
ジメトリン (A)	98.3 (0.982)	97.3 (0.972)	96.1 (0.960)	95.3 (0.952)	94.7 (0.946)	93.6 (0.935)	92.7 (0.926)	98.1 (0.980)	98.8 (0.987)
合計 (回収)	98.1 (0.979)	96.2 (0.961)	97.7 (0.976)	97.5 (0.974)	97.0 (0.969)	98.4 (0.983)	98.4 (0.982)	98.1 (0.980)	97.3 (0.972)

数値は処理放射能に対する比率 (%), () 内の数値は濃度 (mg/L) を示した。-: 未実施, ND: 検出せず

その他: 1.6 %以下の未知分解物の合計, 合計=トラップ+水試料画分

申請者注) 暗所区の各試料分析結果は類似していたため, 代表試料として処理 4 及び 7 日後を記載した。

滅菌蒸留水における物質収率は 96~99 %であり、揮発性放射物質は 0.1 %のみであった。光照射によってジメトリン (記号 A) は処理直後の 98 %から処理 7 日後の 93 %まで経時的に減少した。10 %以上の主要な分解物は検出されず、

の4種類の分解物が同定された。その他の未知分解物を含むこれらの個々の分解物の比率は2%未満であった。暗所区では処理直後のプロファイルとほとんど類似しており、実質的な分解はみられなかった。

表2. 滅菌自然水中の¹⁴C分布 (原報告書 Table 2 及び 4)

	処理後の経過日数									
	照射区							暗所区		
	0	1	2	4	5	6	7	4	7	
有機トラップ ^a	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CO ₂ トラップ ^a	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水試料画分	98.1 (0.972)	101.3 (1.005)	97.3 (0.965)	96.6 (0.958)	98.4 (0.976)	95.8 (0.950)	99.6 (0.988)	99.1 (0.983)	99.6 (0.988)	
ジメタリン (A)	98.7 (0.979)	94.5 (0.937)	90.7 (0.900)	86.7 (0.860)	84.8 (0.841)	78.0 (0.774)	74.9 (0.743)	98.1 (0.973)	97.1 (0.963)	
その他	1.0 (0.010)	1.1 (0.011)	1.2 (0.012)	1.5 (0.015)	2.4 (0.024)	5.3 (0.053)	6.0 (0.060)	1.2 (0.012)	1.9 (0.019)	
合計 (回収)	98.1 (0.972)	101.3 (1.005)	97.3 (0.965)	96.6 (0.958)	98.4 (0.976)	95.8 (0.950)	99.6 (0.988)	99.1 (0.983)	99.6 (0.988)	

数値は処理放射能に対する比率(%), () 内の数値は濃度(mg/L)を示した。-: 未実施, ND: 検出せず

その他: 2.4%以下の未知分解物の合計、合計=トラップ+水試料画分

申請者注) 暗所区の各試料分析結果は類似していたため、代表試料として処理4及び7日後を記載した。

滅菌自然水における物質収支は96~102%であり、揮発性放射物質は検出されなかった。光照射によってジメタリン(記号A)は処理直後の99%から処理7日後の75%まで経時的に減少した。10%以上の主要な分解物は検出されず、滅菌蒸留水で検出された

の4種類の分解物が同定された。は を超えて検出され、処理7日後でそれぞれ最大 及び 検出された。その他の未知分解物の比率は 未満であった。暗所区では処理直後のプロファイルとほとんど類似しており、実質的な分解はみられなかった。

ジメタリンの分解速度を以下のグラフより算出し(図1)、太陽光換算値を含めたDT₅₀及びDT₉₀を表3に示した。

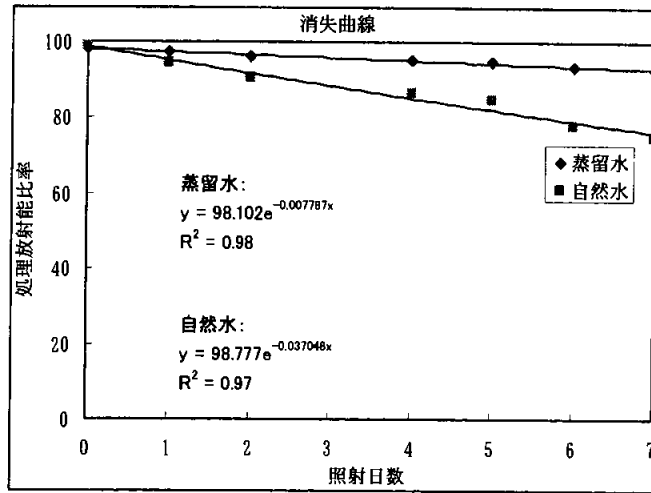


図1. 人工光照射におけるジマトリンの滅菌蒸留水及び自然水中の消失曲線
(原報告書 Figure 24)

表3. 回帰分析により算出したDT₅₀及びDT₉₀(日)

		人工光	北緯 35° 春の 太陽光換算値
滅菌蒸留水	DT ₅₀	89	496
	DT ₉₀	296	1646
滅菌自然水	DT ₅₀	19	104
	DT ₉₀	62	346

ジマトリンの蒸留水と自然水との光分解速度の差は自然水に存在する光増感物質による影響であることが考えられた。

ジマトリンの推定分解経路を以下に示した。

水中光分解試験（参考資料）

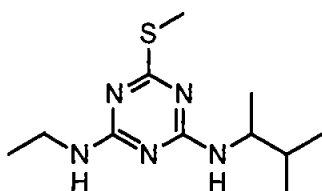
資料No. F03

試験機関：

報告書作成年：1995年

供試化合物：

構造式；



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

純度； %

供試水：蒸留水は脱付水を蒸留し加熱加圧滅菌して使用した（pH5.0）。自然水は神奈川県秦野市大倉水無川上流で採取したものを使用した（pH7.2）。

光源：キノンランプ（波長範囲 290nm-800nm、UV 特殊ガラスフィルター付）を設置した人工光照射装置サンテラ XF-180 を使用した。

光強度：50 W/m²（測定波長範囲 300nm-400nm）

試験方法：試験濃度は 1 mg/L とし、供試水 100 mL に被験物質のイソール溶液を添加した。光照射区用としてウォータージャケット付ビーカー（光入射面：石英ガラス製）、暗所区用として共栓付三角フラスコ（アルミ箔で遮光）を使用し、25±1℃、光照射又は暗所下でインキュベートした。下表に示す処理後時間に試料を採取し、アセトニトリルで定容後 HPLC にて定量し、残存率を算出した。

供試水	光条件	採取時間（処理後時間）				
		0h	24h	72h	168h	336h
滅菌蒸留水	光照射区	○	○	○	○	○
	暗所区	—	—	—	○	○
自然水	光照射区	○	○	○	○	○
	暗所区	—	—	—	○	○

○：試料を採取、—：未実施

結果：各分析時点における試料中のジメトリン残存率及び半減期を表にまとめた。

表 ジメトリンの水中残存率及び半減期（原報告書表-2 及び表-6）

供試水	光条件	残存率 (%)					半減期 (日)
		0h	24h	72h	168h	336h	
滅菌蒸留水	光照射区	100	98.3	90.1	80.3	61.8	20.0
	暗所区	—	—	—	98.5	96.3	—
自然水	光照射区	100	100	93.1	84.3	71.0	27.4
	暗所区	—	—	—	99.1	97.4	—

両水中においてジメトリンの光照射による分解が確認された。自然水よりも滅菌蒸留水の方が分解が速やかであったのは試験水の pH が要因と考えられた。

5. 土壌吸着性試験

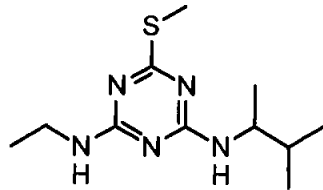
資料 No. F01

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試化合物：

構造式：



化学名；2-methylthio-4-ethylamino-6-(1,2-dimethylpropylamino)-s-triazine

純度； %

供試土壌：本試験で使用した水田土壌の特性（日本植物防疫協会資料）を以下に示した。

採取場所	植調古川試験地	新潟第一試験地	日植防高知試験農場	日植防宮崎試験農場
土壌群名	細粒グライ土			
OECD 土壌タイプ*	2	3	3	5
土性	軽埴土	軽埴土	埴壤土	砂壤土
砂 (%)	14.0	24.4	42.2	73.2
シルト (%)	44.1	44.5	31.9	13.5
粘土 (%)	41.9	31.1	25.9	13.3
有機炭素含有率 (%)	3.37	1.23	1.21	1.49
pH (KCl)	4.9	5.4	6.5	5.5
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	21.5	11.3	8.3
リン酸吸収係数	830	790	390	490
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物モンモリロナイト	カオリン鉱物モンモリロナイト	イライトクローイト	カオリン鉱物パーミキュライト
水分 (%) [†]	2.6	2.6	4.0	1.4

*：(財)日本食品分析センター測定値

申請者注) OECD 土壌タイプは有機炭素含有率、粘土含有率及び pH を参考に申請者が付与した。

試験方法：①吸着平衡化試験

試験溶液：被験物質を 0.01M 塩化カルシウム水溶液に溶解し、1.213 µg/mL 溶液を調製した。

試験操作：各土壌 5 g を遠沈管に量り取り、純水 5 mL を加え、24 時間放置した。試験溶液 20 mL を加え、密栓後、25℃、ほとんど遮光下で 4、8 及び 16 時間かくはんした。かくはん終了後、遠心分離 (3000rpm、20 分間) により上澄液 18 mL あるいは 20 mL を分析に供し、水相濃度を求めた。全ての試験は 2 連で行い、平均値を評価した。

分析操作：

回収試験：遠沈管に試験溶液 20 mL を加え、25℃で 16 時間かくはん後、上記の操作によって水相濃度を測定し、回収率を求めた。

②吸着等温試験

試験溶液：被験物質を 0.01M 塩化カルシウム水溶液に溶解し、4.787、1.213、0.30325 及び 0.07581 µg/mL の溶液を調製した。

試験操作：①と同様に 24 時間平衡化した各試料に各試験溶液 20 mL を加え、密栓後、

25℃で16時間かくはんした。かくはん終了後、遠心分離(3000rpm、20分間)により上澄液を分析に供し、水相濃度を求めた。水相濃度と水分量から水相中の被験物質量を算出し、添加量からこれを減じて土壌吸着量を算出した。全ての試験は2連で行った。

分析操作：

物質収支：吸着等温試験で上澄液採取後に残った土壌画分中のジメトリン量を分析によって算出し、水相中ジメトリン量と合わせて添加量に対する回収率を求めた。

結果：①吸着平衡化試験：平衡化の判断は変化率が10%以内の場合とし、各土壌とも振盪16時間を平衡化時間とした。また、土壌なしのコントロール試験では平均回収率が100%であった。吸着平衡化試験の結果を表1に示した。

表1. 吸着平衡化試験結果(原報告書表1)

供試土壌 (OECDタイプ)	振盪時間(h)	振盪後の水相中濃度(μg/mL)		変化率(%)	
		実測値	平均値		
古川(2)	4	0.024	0.024	0.024	-
	8	0.020	0.019	0.020	-19
	16	0.017	0.019	0.018	-8
新潟(3)	4	0.166	0.161	0.164	-
	8	0.140	0.138	0.139	-15
	16	0.135	0.133	0.134	-4
高知(3)	4	0.321	0.326	0.324	-
	8	0.336	0.325	0.331	2
	16	0.278	0.328	0.303	-8
宮崎(5)	4	0.196	0.194	0.195	-
	8	0.169	0.159	0.164	-16
	16	0.177	0.154	0.166	1

②吸着等温試験：各土壌の16時間振盪後の水相濃度及び固相濃度より吸着係数(K)は7.76~270.9、相関係数は0.984~0.994であった。Kを有機炭素含有率で割り求めた有機炭素吸着係数(K_{foc})は641~8040であった。高次試験結果を表2に示した。また、初期添加量が24.26 μgの試料における物質収支は85.0~92.0%であった。

表2. 吸着等温試験結果 (原報告書表 2-1, 2-2, 及び 3)

土壌名 (OECD)	初期添加量 (μg)	水相濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	固相濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	吸着係数 (K)	吸着指数 (1/n)	相関係数 (r)	有機炭素 含有率 (%)	有機炭素 吸着係数 (K _{foc})
古川 (2)	95.74	0.058	18.86	270.9	0.963	0.99386	3.37	8040
		0.073	18.79					
	24.26	0.017	4.77					
		0.018	4.76					
	6.065	0.003	1.20					
		0.004	1.20					
1.512	0.001	0.30						
	0.001	0.30						
新潟 (3)	95.74	0.399	17.16	30.48	0.862	0.99207	1.23	2478
		0.332	17.49					
	24.26	0.135	4.18					
		0.131	4.20					
	6.065	0.020	1.11					
		0.026	1.08					
1.512	0.004	0.28						
	0.004	0.28						
高知 (3)	95.74	1.414	12.12	7.76	0.911	0.99253	1.21	641
		1.423	12.09					
	24.26	0.436	2.69					
		0.373	3.00					
	6.065	0.086	0.79					
		0.094	0.75					
1.512	0.018	0.21						
	0.015	0.23						
宮崎 (5)	95.74	0.929	14.54	14.35	0.877	0.98417	1.49	963
		0.740	15.53					
	24.26	0.249	3.62					
		0.232	3.70					
	6.065	0.068	0.87					
		0.069	0.87					
1.512	0.007	0.27						
	0.008	0.26						

以上の結果、ジメトリンは4種類の土壌において低移動性～非移動性と判断された。

代謝分解のまとめ

動物 (資料 No. M01、M02、M04、M05、M06、M07)

吸収 (資料 No. M05)

ジマトリンを雌雄ラットに0.5 mg/kgで単回投与したときの血中薬物動態は、投与約8時間後に最高血中濃度 (Cmax : 0.10-0.14 ppm、親化合物換算) に達し、放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は、187-229時間であった。AUC₁₆₈は12-19 μg 親化合物換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。100 mg/kg投与したときは、投与12時間後に最高血中濃度 (Cmax : 18-26 ppm、親化合物換算) に達し、放射能消失半減期 ($T_{1/2}$) は154-179時間であった。また、AUC₁₆₈は2084-3285 μg 親化合物換算 $\cdot\text{h/g}$ であった。放射能の血球への結合が示唆され、血漿中放射能の減衰は血中に比べると速やかであることが推測された。雄の胆汁、尿及び屍体中の放射能を基に計算された吸収率は0.5 mg/kg投与で87%、100 mg/kg投与で81%であり、投与量間での大きな差は認められなかった。

分布 (資料 No. M01、M05)

ジマトリンを雌雄ラットに単回経口投与したとき、組織中の放射能濃度は、いずれの性及びいずれの用量でも概して血液中 (特に血球) 濃度が最も高く、次いで肝臓と腎臓が高かった。全体的に組織残留性は低く、投与168時間後の総残留率は2%未満であった。

代謝 (資料 No. M02、M04、M06、M07)

ジマトリンはラット体内において、
を受けた。また、糞中には少量の未変化体 (ジマトリン、記号A) が検出された。

排泄 (資料 No. M01、M02、M04、M05)

ジマトリンを雌雄ラットに低用量で単回経口投与したとき、処理放射能の94%以上は48時間までに排泄され (尿 : 27-33%、糞 : 60-70%)、主たる排泄経路は糞中であつた。48時間までの胆汁中への排泄率は、31%であつた。高用量で単回経口投与したとき、処理放射能の94%以上は48時間までに排泄され (尿 : 23-30%、糞 : 63-70%)、主たる排泄経路は糞中であつた。48時間までの胆汁中への排泄率は、6.2%であつた。単回投与における排泄率は投与量に依存しなかつたが雌雄間で差が認められた。また、雌雄ラットに0.6 mg/kgあるいは25-26 mg/kgで単回経口投与したとき、同様に速やかな排泄が認められ、雌雄間での大きな差は認められなかった。

植物 (資料 No. M03)

ジマトリンを400 g ai/haの割合でイネに湛水処理したとき、処理129日後の玄米中には親化合物換算で0.088 ppmの放射能が検出された。玄米中の放射能は、抽出残渣が半分を占め、抽出画分は有機画分と水面分がそれぞれ0.02 ppm以下であつた。一方、茎葉部の分析の結果、親化合物を含む種類 (記号A) の代謝物が同定された。これらの濃度は非常に低く、全て10% TRR 未満であつた。

土壌 (資料 No. M09、M11) :

ジマトリンを用いて、好気湛水条件下 (資料 No. M09) 及び好気条件下 (資料 No. M11) におけ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

る土壌様式について検討した。

好気湛水条件下でジメトリンの水相中消失は半減期 1.7 日と速やかであったが、土壌中では分解が遅く、水相と土壌をあわせた半減期は 545 日であった。処理放射能の 10%を超える分解物は検出されず、マイナー代謝物として が のレベルで検出された。

好気条件下でのジメトリンの半減期は、28 日であった。

加水分解 (資料 No. F02/M08) :

pH 5、7、9 における加水分解物は 70°C、28 日間の苛酷条件下でさえも検出されず、ジメトリンは安定であることが確認された。

水中光分解運命 (資料 No. M10) :

ジメトリンは滅菌蒸留水中で半減期 496 日、滅菌自然水中で半減期 104 日 (いずれも太陽光換算) で減衰した。主要分解物は検出されず、光に対して安定であると考えられた。

土壌吸脱着 (資料 No. F01) :

日本の 4 土壌 (軽埴土、埴壤土及び砂壤土) における有機炭素吸着係数 $K_{p,oc}$ は、641-8040 であり、低移動性～非移動性の区分であった。

代謝分解の概要 (2) 土壌代謝

代謝分解物		親化合物 A							
土壌	好気性水	処理直後水相	85.8 (0.572)						
	条件	処理直後土壌	3.3 (0.033)						
埋土	1 mg/kg	32日後水相	9.3 (0.062)						
		32日後土壌	59.8 (0.598)						
M09	1 mg/kg	180日後水相	1.1 (0.007)						
		180日後土壌	60.6 (0.606)						
好気性条件	砂土	処理直後	94.3 (0.943)						
		14日後	70.4 (0.704)						
M11	1 mg/kg	90日後	8.4 (0.084)						
		181日後	1.3 (0.013)						

1) 数値は処理放射能に対する%, カッコ内の数値は濃度 (mg/kg 乾土) を示す。 2) ND: 検出せず。 3) NA: 測定せず。

代謝分解の概要 (3) 水中光分解

代謝分解物		親化合物 A							
水中	滅菌	人工光 照射	処理直後	98.1 (0.979)					
			2日後	96.1 (0.960)					
M10	滅菌	暗所	7日後	92.7 (0.926)					
			7日後	98.8 (0.987)					
M10	滅菌	人工光 照射	処理直後	98.7 (0.979)					
			2日後	90.7 (0.900)					
M10	滅菌	暗所	7日後	74.9 (0.743)					
			7日後	97.1 (0.963)					

1) 数値は処理放射能に対する%, カッコ内の数値は濃度 (mg/L) を示す。 2) ND: 検出されず。 3) NA: 測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ジメタメトリンの開発年表