

## 製剤の毒性

### 1-(1) ラットにおける急性経口毒性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-1

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: Hsd/01a: SD(CD)系ラット、6週齢

体重: 雄133~147 g、雌120~131 g 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を粉砕し、1%メチルセルロースを用いて25%懸濁液を調製し、20mL/kgの容量で、強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は毎週測定した。供試全例について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	5分以内 4日まで
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく、立毛、円背位、よろめき歩行、嗜眠、呼吸数減少、半閉眼、体肢蒼白化、肢趾歩行が、また、雌にのみ眼球突出、体温低下、虚脱、流涙も認められた。剖検所見では、肉眼的異常は認められなかった。

1-(2) マウスにおける急性経口毒性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-2

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: Hsd/01a: ICR系マウス、5週齢

体重: 雄24~25 g、雌21~22 g 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を粉砕し、1%メチルセルロースを用いて25%懸濁液を調製し、20mL/kgの容量で、強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。体重は毎週測定した。供試全例について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	12分以内 4日まで
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく、立毛、円背位、よろめき歩行、嗜眠、呼吸数減少、半閉眼が認められた。

剖検所見では、肉眼的異常は認められなかった。

1-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-3

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: Hsd/01a: SD(CD)系ラット、8週齢

体重: 雄 278~300 g、雌 247~264 g 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を粉砕後、2000mg/kgを蒸留水で懸濁させ、投与1日前に刈毛した背腰部に適用し、ガーゼ、包帯で被った。適用24時間後に被覆を除去し、適用部位を温水で洗浄した。

観察: 中毒症状、皮膚反応及び生死を毎日観察した。体重は毎週測定した。試験終了時の全生存動物について屠殺後、剖検し肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

中毒症状、死亡例は認められなかった。適用部位の皮膚に紅斑、浮腫が雌雄各1/5例に認められたが、すべて5日までに消失した。また、剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

1-(4) ラットにおける急性吸入毒性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-4

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット、雄 8週齢、体重 325~359 g  
雌 10週齢 体重 219~241 g 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: ボールミルで粉碎後、63  $\mu\text{m}$  で篩過した検体をライト粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4時間全身暴露させた。なお、2100mg/m<sup>3</sup> はダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度: 20200mg/m<sup>3</sup>

実際濃度: 2100mg/m<sup>3</sup>

暴露空気をガラスファイバーフィルターを用いて5回捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20200
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2100
粒子径分布 (%) *	
> 10.0 $\mu\text{m}$	10.9
10.0~6.0	29.2
6.0~3.5	40.8
3.5~2.0	12.2
2.0~0.9	4.1
0.9~0.5	2.2
0.5>	0.6
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ )	5.0
吸入可能な粒子 (<7 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	65.5
チャンバー容積 (ℓ)	120
チャンバー内通気量 (ℓ / 分)	25
暴露条件	ダスト4時間全身暴露

\* Marple cascade impactorにより2回測定の平均

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。  
体重は毎日、摂餌量及び飲水量はケージ毎に毎日測定した。  
試験終了時の全生存動物を対象として肉眼的病理検査を行った。また、  
肺重量を測定し、対体重比を算出した。

結果：

投与方法	吸入
投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄 2100
LC <sub>50</sub> (mg/ m <sup>3</sup> )	雌雄 > 2100
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露直後 暴露後2日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/ m <sup>3</sup> )	雌雄 2100

中毒症状は雌雄とも呼吸粗大、半閉眼、被毛の検体による汚染が暴露中に、さらに暴露後眼から透明分泌物、粗毛、鼻口周囲の汚染が認められた。粗毛が暴露後2日に消失した以外すべての症状は暴露当日に消失した。

体重、摂餌量及び飲水量（雄のみ）とも暴露後1日に対照群に比し雌雄とも若干減少したが、それ以降は対照群との差は認められなかった。肝の対体重比は雌で対照群及び投与群に若干高い例が1例ずつあったが、その他は正常の範囲内であった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

1-(5) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-5

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：NZW 種ウサギ 雄、11～13週齢、体重2.5～3.1kg、合計6羽

観察期間：塗布後72時間

方法：検体を粉砕した後、検体0.5gを蒸留水0.5mLを用いて湿らせ、約24時間前に刈毛した背腰部無擦過皮膚に4時間半閉栓貼布した。塗布後、被覆を除去し温水で適用部位を洗浄した。

試験項目：被覆除去直後（約60分）、24、48及び72時間後に、塗布部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察し、日本国農林水産省のガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の平均評点は次表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間（時間）			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

刺激性変化は全例の動物とも全く認められなかった。

以上の結果から、メトミノストロピン6%粒剤のウサギの皮膚に対する刺激性は認められなかった。

1-(6) ウサギを用いた眼刺激性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-6

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: NZW種ウサギ 雄、11~15週齢、体重2.6~3.7kg、合計7羽

試験期間: 7日間観察

方法: 検体を投与前に粉碎し、100mgを右眼に投与した。  
刺激性の程度を確認するため、まず1羽を用い投与後30秒後に蒸留水で30秒間洗浄した。その結果、刺激性は陰性であったので、さらに、他の1羽に投与し非洗眼とした結果、結膜の明瞭な浮腫が認められた。以上のように刺激性が重篤ではなかったため、5羽を用い同様に投与後非洗眼とした。無処置の左眼を対照とした。

観察項目: 投与後1時間及び1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し日本国農林水産省のガイドラインに従って採点した。

結果: 観察した眼の刺激性変化を次頁に示した。

角膜のくもりが6例全例に、投与1時間後に認められた。このうち2例には角膜の混濁が認められたが、投与後3日までに消失した。虹彩に異常は認められなかった。結膜の明瞭な発赤が3/6例に、また浮腫が2/6例に認められたが、すべての症状は投与後7日までに消失した。分泌物が投与1時間後に一時的に6例全例に認められた。このうち1例は1日目も認められた。

以上の結果から、メトミノストロビン6%粒剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと考えられた。

眼の観察結果

動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間 (時間)					
				1	24	48	72	96	7H
1	角膜	混濁	4	0*	1	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0
		分泌物	3	3	2	0	0	0	0
2	角膜	混濁	4	0*	1	1	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0
		浮腫	4	0	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0
3	角膜	混濁	4	0*	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0
4	角膜	混濁	4	0*	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0
5	角膜	混濁	4	0*	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0
		浮腫	4	2	2	1	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0
6	角膜	混濁	4	0*	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0
合計			96	27	17	6	1	1	0
平均			16	4.5	2.8	1.0	0.2	0.2	0.0

\*:角膜のくもりを認めた。



1-(7) モルモットを用いた皮膚感作性試験/ 6%粒剤

毒性資料No. 製剤-7

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: Dunkin/Hartley系モルモット雄 4~5週齢、体重341~402 g  
1群各20匹、陽性対照群は1群各10匹

試験期間: 25日間観察

方法: [Maximization法]

各投与当日の投与前に検体を溶媒(皮内注射の場合は注射用水、塗布の場合は蒸留水)に加え、攪拌し、懸濁液を調製した。

投与量設定根拠:

感作: 背部肩甲部を刈毛し、検体の1%懸濁液を0.1mL皮内注射した。注射6日後に、刈毛した肩甲間部に10%ラウリル硫酸ナトリウムパラフィン溶液0.5%を塗り、24時間後に検体の60%懸濁液0.4mLを塗布したろ紙を48時間閉塞貼布した。

一方、陽性対照群にはホルマリンを用い、皮内注射には0.1%溶液を、塗布には10%溶液を同様に処置した。但し、ラウリル硫酸ナトリウムパラフィン溶液の前処置は実施しなかった。

また、対照群にも、検体を含まない溶媒のみを用いて同様に皮内注射及び塗布処理を実施した。

惹起: 感作処理2週間後に、左側腹部を刈毛し、検体の60%及び30%懸濁液の0.2mLをろ紙に塗布し、60%懸濁液は前部に、30%懸濁液は後部に24時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群には、ホルマリンの5%及び1%溶液を同様に処置した。

観察項目: 惹起貼付終了後、24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を次の判定基準に従って肉眼的に観察した。

## 紅斑及び痂皮形成

評 点

紅斑なし	0
軽度紅斑	1
明瞭に識別し得る紅斑	2
中程度紅斑	3
高度紅斑（深紅色）から軽度痂皮形成（深層にの損傷）	4

## 浮 腫

浮腫なし	0
軽度浮腫	1
明瞭に識別し得る浮腫（境界が膨隆により明瞭に識別可能）	2
中程度浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上膨隆し、適用部位を越えて広がる）	4

結 果：感作段階における皮膚刺激性反応は、検体及び陽性対照動物ともに、同様の皮膚反応を示した。巻起後の皮膚反応を表に示した。

	群			供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数											陽性率		
	適用濃度					24時間						48時間							
	感 作		巻 起			皮膚反応評点					皮膚反応評点								
	皮内注射	貼付	貼付			0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	壊死	計	24時間
検 体	1%	60%	60%	20	紅斑	20					0/20	20					0/20	0	0
			浮腫		20					0/20	20						0/20	0	0
	蒸留水	蒸留水	60%	20	紅斑	20					0/20	20					0/20	0	0
			浮腫		20					0/20	20					0/20	0	0	
陽性対照	0.1%	10%	5%	10	紅斑		1	9			10/10		2	7		1	10/10	100	100
			浮腫			3	7			10/10		3	5	2		10/10	100	100	
	蒸留水	蒸留水	1%	10	紅斑	5	6	4			10/10	2	7	1			8/10	100	80
			浮腫		5	4	1			10/10	6	3	1			8/10	100	80	
蒸留水	蒸留水	5%	10	紅斑	9	1				1/10	9	1				1/10	10	10	
		浮腫		9					1/10	9	1				1/10	10	10		
蒸留水	蒸留水	1%	10	紅斑	10					0/10	10					0/10	0	0	
		浮腫		10					0/10	10					0/10	0	0		

検体投与群において、感作皮膚反応は全く認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑、浮腫が認められた。

以上の結果から、メトミノストロピン6%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

## 2-(1) ラットにおける急性経口毒性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-8

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系(CD)ラット、約5～7週齢

体重：雄 136～150g 雌 130～145g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体は蒸留水で懸濁し、10mL/kgの容量で強制経口投与した。  
投与前一晩及び投与後4時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は毎週測定した。  
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 1638、2048、2560、3200、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	投与後18分 投与後30分
症状発現及び消失時間	投与後 2分 投与後 2日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 < 1638 雌 2560

中毒症状としては、雌雄に関係なく、立毛、円背位、よろめき/不安定歩行、異常呼吸、嗜眠及びつまさき歩行が全投与群に認められた。さらに衰弱及び半眼瞼閉鎖、流涙増加、流涎増加と接触過敏、眼球突出、青色低温四肢及び間代性痙攣が時おり数例の動物に認められた。生存動物の中毒症状は全例とも2日目までに回復した。剖検所見では、死亡例において、うっ血性と考えられる変化が、全てのあるいは多くの臓器及び組織に認められた。生存例では異常は認められなかった。

2-(2) マウスにおける急性経口毒性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-9

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

検体の純度:

試験動物: ICRマウス[Hsd: ICR]、約5~7週齢

体重: 雄 17~22g 雌 17~20g、1群 雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体は蒸留水で懸濁し、10mg/kgの容量で強制経口投与した。  
投与前一晚及び投与後約3時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は毎週測定した。  
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 1638、2048、2560、3200、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4838 (3391~6279) 雌 4901 (3390~7125)
死亡開始時間及び終了時間	投与後44分 投与後1時間
症状発現及び消失時間	投与後 3分 投与後 3日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2048

中毒症状としては、雌雄に関係なく、立毛、蒼白四肢、円背位、よろめき/不安定歩行、嗜眠、異常呼吸、半眼瞼閉鎖及びつまさき歩行が全投与群に認められた。さらに青色低温四肢、体部振せん、間代性痙攣及び衰弱が高用量群に認められた。生存動物の中毒症状は全例とも3日目までに回復した。

剖検所見では、多くの死亡例において、肺及び肝臓に広汎性のうっ血が認められ、また胃内に液状貯留物が認められた。

生存例では異常は認められなかった。

2-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-10

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系(CD)ラット、約8~10週齢

体重: 雄 276~293g 雌 237~255g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 細かく粉砕し、蒸留水で懸濁した検体を2000mg/kgの用量で、刈毛した背腰部に単回局所塗布した。24時間後に処置部位の皮膚を温水で洗浄した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。処置部位の皮膚刺激反応を観察した。体重は毎週測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

中毒症状、死亡例は認められなかった。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

また、適用部位の皮膚に非常に軽度の浮腫を伴ったあるいは伴わない一過性の非常に軽度の紅斑が認められたが、すべて3日目までに消失した。

2-(4) ラットにおける急性吸入毒性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-11

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

検体の純度:

試験動物: アルビノラット(Sprague-Dawley)、約8~10週齢

体重: 雄 230~251g 雌 192~225g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をボールミルで粉碎後、63 $\mu$ mで篩過した検体をライトダスト発生装置を用いてダストを発生させ、4時間全身暴露させた。  
なお、2.02mg/l はダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度: 21.3mg/l

実際濃度: 2.02mg/l

ガラスファイバーフィルターを用いて暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/l)	21.3
実際濃度 (mg/l)	2.02
粒子径分布 (累計%)	
< 9.8 ( $\mu$ m)	92.5
< 6.0	47.1
< 3.5	18.6
< 1.55	7.0
< 0.93	2.8
< 0.52	2.1
空気力学的質量中位径 ( $\mu$ m)	4.9
吸入可能な粒子 (<7 $\mu$ m) の割合 (%)	65
チャンバー容積 (l)	120
チャンパー内通気量 (l /分)	25
暴露条件	ダスト4時間全身暴露

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

試験開始前(動物搬入時)から観察期間終了時まで、毎日体重、摂餌量及び飲水量を測定した。

試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。また、肺重

量を測定し、対体重比を算出した。

結 果：

投与方法	吸 入
投与量 (mg/l)	雌雄 2.02
LC <sub>50</sub> (mg/l)	雌雄 > 2.02
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露中から 暴露後1日

中毒症状としては、暴露期間中に雌雄ラットにおいて呼吸運動の亢進が認められた。また、暴露期間中及び暴露直後に検体が被毛に付着していた。肉眼的病理検査では特記すべき変化は認められなかった。肺の対体重比は、雌ラットでは対照群と同等であったが、雄ラットでは対照群より若干高かった。

2-(5) ウサギを用いた皮膚刺激性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-12

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ 雄、9～12週齢、  
体重2.1～2.7kg 1群6匹

観察期間：4日間観察

方法：検体を粉砕した後、検体0.5gを蒸留水で湿らせ、刈毛した背腰部無擦過皮膚に適用し、25×25mmのガーゼパットで被覆した。処理時間は4時間とし、半閉栓貼布した。適用後、皮膚に残った検体は温水で洗浄した。

試験項目：パッチ除去後1時間、2、3及び4日目に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農林水産省のガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の平均評点は次表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間（時間）			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

刺激性変化は全例の動物とも全く認められなかった。

以上の結果から、メトミノストロピン15%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかった。



2-(6) ウサギを用いた眼刺激性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-13

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

検体の純度:

試験動物: NZW 種ウサギ、約10~12週齢、体重2.2~2.9kg  
非洗眼群 雄6匹、洗眼群 雄3匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体は0.1mgを1回点眼した。6匹は洗眼を行わず、3匹については点眼2分後に洗眼を行った。

観察項目: 投与後1時間、1、2及び3日後に、さらに数匹においては投与後4~14日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省のガイドラインに従って採点した。さらに得られた評点により、Kay及びCalandraの分類変法に従って刺激性の程度の分類を行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次頁の表に示した。

角膜及び虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜のわずかな刺激性変化(発赤)が洗眼群、非洗眼群ともに認められ、点眼後3、4あるいは14日目までに消失した。非洗眼群の最大平均評点は4.7であった。また、洗眼効果は認められなかった。

以上の結果から、メトミノストロビン15%粒剤はウサギの眼粘膜に対して軽度刺激物と分類される。

眼の観察結果

項目		最高 評点	投与後時間 (時間)								
			1	24	48	72	96	7日	14日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	-	-
			面積	4	0	0	0	0	0	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	-	-
			浮腫	4	0	0	0	0	0	-	-
			分泌物	3	1	0	0	0	0	-	-
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	-	-
			面積	4	0	0	0	0	0	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	-	-
			浮腫	4	0	0	0	0	0	-	-
			分泌物	3	1	0	0	0	0	-	-
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	-	-	-
			面積	4	0	0	0	0	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	-	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	-	-	-
			浮腫	4	0	0	0	0	-	-	-
			分泌物	3	1	0	0	0	-	-	-
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	-	-	-
			面積	4	0	0	0	0	-	-	-
		虹彩		2	0	0	0	0	-	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	-	-	-
			浮腫	4	0	0	0	0	-	-	-
			分泌物	3	1	0	0	0	-	-	-
動物 番号 5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	-	-	-	
		面積	4	0	0	0	0	-	-	-	
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-	-	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	-	-	-	
		浮腫	4	0	0	0	0	-	-	-	
		分泌物	3	2	1	0	0	-	-	-	
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0	
合計*			660	28	16	12	6	2	2	0	
平均			110	4.7	2.7	2.0	1.0	0.7	2.0	0	
洗 眼 群	3匹 平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1.3	0.67	0.67	0.3	0	0	
		浮腫	4	0.67	0.3	0.3	0.3	0	0	0	
		分泌物	3	3	1.67	0.3	0	0	0	0	
	合計*			110	6.7	4	2	2	0.7	0	0

\*Kay&Calandraによる評価点 (最高110点/匹)

-は観察終了

2-(7) モルモットを用いた皮膚感作性試験/ 15%粒剤

毒性資料No. 製剤-14

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：Dunkin/Hartley系アルビノモルモット雄 約5～8週齢、体重376～458 g  
検体処置群及びその対照群：各20匹  
陽性対照の処置群及びその対照群：各10匹

試験期間：25日間観察

方法：[Maximization法]

投与量設定根拠；

感作：背部を刈毛し、検体の1%フロイント完全アジュバンド溶液（注射用蒸留水／フロイント完全アジュバンド=1：1で調製）、検体の1%水溶液及びフロイントの完全アジュバンドのみ（注射用蒸留水／フロイント完全アジュバンド=1：1で調製）を皮内注射した。

陽性対照群にはHCAの10%フロイント完全アジュバンド溶液（注射用蒸留水／フロイント完全アジュバンド=1：1で調製）、HCA10%アレンビコールD溶液及びフロイント完全アジュバンドのみ（アレンビコールD／フロイント完全アジュバンド=1：1で調製）を同様に皮内注射した。

皮内感作の6日後、皮内感作と同じ皮膚部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウムワセリン溶液を塗布し、24時間後に検体80%水溶液約0.4mLをろ紙（20×40mm）に塗布して皮膚に貼付し、包帯とテープで固定した。

陽性対照群の動物には検体の代わりにHCA100%アレンビコールD溶液を同様に適用した。貼付時間は48時間とした。

対照群には、溶媒のみを同様に皮内注射及び貼付して感作操作をした。

惹起：貼付感作の2週間後に予め左側腹部を毛刈りした動物に、検体処理群には検体の80%及び40%水溶液0.2mLを、陽性対照処置群にはHCAの100%及び50%アレンビコールD溶液をそれぞれ左側腹部前部及び後部に24時間貼り付けし、惹起処置を行った。

観 察 項 目：一般状態を毎日観察した。体重を試験1日目及び観察終了時に測定した。

皮膚への惹起貼付終了後、24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を次の判定基準に従って肉眼的に観察した。

紅斑及び痂皮形成		評 点
紅斑なし		0
軽度紅斑		1
明瞭に識別し得る紅斑		2
中程度紅斑		3
高度紅斑（深紅色）から軽度痂皮形成（深層にの損傷）		4
浮 腫		
浮腫なし		0
軽度浮腫		1
明瞭に識別し得る浮腫（境界が膨隆により明瞭に識別可能）		2
中程度浮腫（約1mmの膨隆）		3
高度浮腫（1mm以上膨隆し、適用部位を越えて拡がる）		4

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。  
 検体処置群において、20例すべての動物に皮膚感作性は認められなかった。  
 一方、陽性対照群において、10例すべての動物に皮膚感作性が認められた。

群	適用濃度			供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率			
	感 作		惹 起			24時間					48時間								
	皮内注射	貼付				皮膚反応評点					皮膚反応評点								
			0			1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	24時間	48時間	
検 体	1%	80%	80%	20	紅斑 浮腫	20 20					0/20	20 20					0/20	0	0
			40%		紅斑 浮腫	20 20					0/20	20 20					0/20	0	0
	蒸留水	蒸留水	80%	20	紅斑 浮腫	20 20					0/20	20 20					0/20	0	0
			40%		紅斑 浮腫	20 20					0/20	20 20					0/20	0	0
陽性対照	10%	100%	100%	10	紅斑 浮腫		1 7	8 3	1		10/10		3 9	9 7	1		10/10	100	100
			50%		紅斑 浮腫		6 10	4			10/10		6 9	4 1			10/10	100	100
	溶媒*	溶媒*	100%	10	紅斑 浮腫	10 10					0/10	10 10					0/10	0	0
			50%		紅斑 浮腫	10 10					0/10	10 10					0/10	0	0

\*アレンピコールド：ココヤシ油製品

以上の結果から、メトミノストロピン15%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

3-(1) ラットを用いた急性経口毒性試験/ オリブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-15

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、試験開始時 8 週齢、体重：雄 230.5～248.9g 雌 157.7～169.2g  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：投与口に検体を秤量し、注射用水を加えて懸濁液を調製した。  
投与前日より絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて強制的に経口投与した。  
投与容量は体重 kg 当たり 10mL とした。

観察・検査項目：一般症状及び生死を検体投与直後、投与後 30 分、1、2、及び 4 時間後に、翌日からは毎日 1 回、14 日間にわたって注意深く臨床観察を行った。体重測定は、検体投与直前、投与後 1、3、7、10 及び 14 日に行った。死亡例は発見後速やかに剖検した。生存例は観察期間終了日に動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検してその所見を記録した。死亡例の肺は肉眼的に変化が見られたため、10% 中性緩衝ホルマリン液に固定し保存した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：361, 510, 714, 1000, 1400
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雄：1700 雌：900
死亡開始時間及び終了時間	雄：開始 1-2 時間後 終了 4-6 時間後 雌：開始 1-2 時間後 終了 6-24 時間後
症状発現時間及び消失時間	雌雄：発現 30 分後 消失 1 日後
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：361 雌：-
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：510 雌：-

一般症状及び体重：

364mg/kg 群の雄では変化が見られなかった。雌では 4 例に投与 2 時間後から翌日にかけて自発運動減少が認められたが 2 日目には回復した。

510 mg/kg 群の雌全例と雄 2 例に投与 2 時間後から翌日にかけて自発運動減少が認められたが 2 日目には回復した。また、雄の 3 例に投与 2 時間後から軟便が見られたが 2 日目には回復した。

714 mg/kg群では雌雄全例に投与後1時間頃から自発運動減少が認められた。さらに、2～6時間後には雌雄各1～2例に流涙、軟便又は下痢、腹臥位、呼吸緩徐及び体温低下が認められた。死亡は雄では4および6時間後に各1例、雌では2および6時間後に各1例で認められた。生存例の雄2例に自発運動減少が翌日も見られたが2日目には回復した。

1000 mg/kg群の雌雄全例で投与2時間頃から自発運動減少が認められた。さらに2～6時間後には軟便が雌1例、腹臥位、呼吸緩徐及び体温低下が雌雄各1例に認められた。死亡は6時間後に雌雄各1例、翌日に雌1例で認められた。生存例では雄1例に翌日に軟便が見られたが2日目には回復した。

1400 mg/kg群では雌雄全例に投与1時間頃から自発運動減少が認められた。また、1～6時間後には軟便又は下痢が雌雄各1例に、腹臥位、呼吸緩徐が雄3例雌4例に、体温低下が雄2例雌4例に認められた。死亡は雄では2及び6時間後に各1例、雌では2、4及び6時間後に各1例、さらに翌日に残りの2例がすべて死亡した。生存例では雄1例に翌日に自発運動減少及び下痢が見られたが2日目には回復した。

平均体重の推移において、雌雄共に順調な体重増加を示していた。

#### 剖検；

死亡例の剖検では全例に肺のうっ血が認められた。生存例では雌雄共に肉眼的異常所見は認められなかった。

3-(2) ラットを用いた急性経皮毒性試験/ オリブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-16

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：SD 系ラット、試験開始時；雄 8/雌 10 週齢、1 群雌雄各 5 匹  
体重 雄 281.5～287.1g 雌 209.8～220.8g、

試験期間：14 日間

試験方法：投与日に検体を秤量し、少量の注射用水を加えて懸濁液を調製した。

投与の約 24 時間前に塗布部位の背中中央を約 4×5cm の広さで剪毛したラットに経皮投与を実施した。検体適用後、ガーゼ包帯で覆い、外科用テープで固定した。その後は動物が検体を経口的に摂取することのないように、塩化ビニール製の円盤状首輪を装着した。

適用時間は 24 時間とし、その間動物を個別に収容した。適用時間終了後、検体を水で洗浄して取り除いた。

観察・検査項目：一般症状及び生死を検体投与直後、投与後 30 分、1、2、4 及び 6 時間後に、翌日からは毎日 1 回、14 日間にわたって注意深く臨床観察を行った。体重測定は、検体投与直前、投与後 1、3、7、10 及び 14 日に行った。観察終了日に動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検してその所見を記録した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例を認めなかった
症状発現時間及び消失時間	発症例を認めなかった
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

本検体投与による中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。また、投与部位において刺激性を示唆する所見も認められなかった。

平均体重の推移において、雌雄共に検体投与に起因した変化は認められなかった。

観察終了時の剖検において、雌雄共に肉眼的異常所見は認められなかった。

3-(3) ラットを用いた急性吸入毒性試験/ オリブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-17

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。



3-(4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験/ オリーブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-18

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 17 週齢、試験開始時；2.94~3.02kg、1 群 3 匹

観察期間：72 時間観察

投与方法：投与 1 日前に動物の背部を刈毛した。刈毛した背部を 2 つの部分にわけ、検体適用部位（一ヶ所）には検体 0.5 g を少量の注射用蒸留水で湿らせたものを塗布した 2.5×2.5 cm のリント布をのせ、外科用テープで固定した。反対側は無処理部位とし、リント布を貼布した。貼付後半閉塞包帯により固定し、さらにその上から保護衣をつけた。暴露時間は 4 時間とした。暴露後はリント布を取り除き、微温湯で清拭し除去した。

観察項目：検体除去後 30 分、24、48 及び 72 時間に紅斑、浮腫形成及び痂皮形成について行い、皮膚の反応の評価法（農林水産省ガイドライン）に従って採点し評価した。

結果：観察した刺激性変化の平均評点は次表のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間（時間）			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

検体除去後 30 分、24、48 及び 72 時間後の観察ではいずれの動物にも対照部位及び検体貼付部位に紅斑、浮腫形成及び痂皮形成は認められなかった。

以上のことから、本剤をウサギの皮膚に 1 回適用した場合、皮膚刺激性はないものと考えられた。

3-(5) ウサギを用いた眼刺激性試験/ オリブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-19

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 11 週齢、体重 2.16～2.38kg、各群 3 匹

観察期間：72 時間観察

投与方法：6 匹の動物の右側の下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、乳鉢で粉碎した検体 0.1g をそのまま結膜嚢内に投与し、約 1 秒間両眼瞼を緩やかに合わせ保持した。そのうちの 3 匹の動物を、検体投与 2～3 分後に微温湯で洗眼して洗眼群とし、残りの 3 匹の動物は洗眼を行わず、非洗眼群とした。いずれの群も反対側眼を対照とし、非洗眼群では無処置、洗眼群では洗眼のみを実施した。

観察項目：投与 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜及び分泌物について、刺激性変化を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果：検体適用後の眼の反応の結果を次頁の表に示した。

非洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、結膜発赤(評点 2)が全例に、結膜の浮腫(評点 1)が 1/3 例に認められた。適用後 24 時間後の観察で結膜発赤(評点 1～2)が全例に、結膜の浮腫(評点 1)が全例に認められた。適用後 48 時間後の観察で結膜発赤(評点 1)が 1/3 例に認められた。いずれの変化も 72 時間後には消失した。角膜及び虹彩に変化は見られなかった。

洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、結膜発赤(評点 1～2)が全例に認められた。適用後 24 時間後の観察で結膜発赤(評点 1)が 2/3 例に認められた。この変化は適用後 48 時間後には消失した。角膜及び虹彩に変化は見られなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、軽度な眼刺激性を有するものと判断した。

---

申請者注：

非洗眼群に比して洗眼群では眼刺激性の平均評価点が低く、発赤の消失も早かったことから、検体投与後の洗眼が刺激性を軽減したと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 眼の観察結果

項目			最高 評点	投与後時間 (時間)					
				1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	0	1	0	0	
		動物 番号 2	角膜	混濁	1	0	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0	
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	0	1	0	0	
	動物 番号 3		角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積		4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
		合計*			51	7	7	1	0
	平均			17	2.3	2.3	0.3	0	
	洗 眼 群	3匹 平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0
面積				4	0	0	0	0	
虹彩			2	0	0	0	0		
結膜			発赤	3	1.3	0.7	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
合計*			51	4	2	0	0		

\*評価点の合計 (最高 17 点/匹)

3-(6)モルモットを用いた皮膚感作性試験/ オリーブライト 250G

毒性資料 No. 製剤-20

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物： ハートレー系モルモット、6 週齢、体重 338.2～393.3g、雌 1 群 20 匹、

観察期間： 約 5 週間

試験操作： [Buehler 法]により行った。

試験濃度設定根拠：

検体を粉砕し、少量の注射用水で湿らせた。無感作群には注射用水を感作用試料として用いた。

陽性対照群には DNCB<sup>#</sup>を感作時には 1%、惹起時には 0.1%及び 0.25%となるようオリーブ油に溶解して用いた。

<sup>#</sup>： 2,4-dinitrochlorobenzene

感作開始前日、左側胸部を刈毛した皮膚に、感作試料 0.2 g を 6 時間ずつ 7 日間隔で 3 回閉塞貼付した。

最終感作の 14 日後に全動物の右側胸部を毛刈りし、惹起試料 0.2 g を 6 時間貼付した。貼付時間終了後は注射用水で投与部位を清拭した。

観察項目：皮膚反応評価の観察は、惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、農林水産省ガイドラインによる以下の評価表に従って判定した。皮膚反応の程度を個体別に点数化し、観察時間ごとに各試験群の平均評点を算出すると共に陽性率を求め、感作群と無感作群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

皮膚反応の評価法

0	肉眼的変化なし
1	散在性又は斑状の紅斑
2	中等度びまん性紅斑
3	強い紅斑と浮腫

結果：各観察時間における皮膚反応の判定結果を以下の表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
	適用濃度			24時間					48時間					24時間	48時間
	感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	100%	100%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水	100%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	1%	0.1%	10	2	7	0	1	8/10	4	5	1	0	6/10	80	60
		0.25%		0	7	2	1	10/10	0	9	1	0	10/10	100	100

表に示した様に、検体 100%で惹起したとき、皮膚反応は全く認められず、陽性率は0%であった。

既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性及び試験方法の信頼性が確認された。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

4-(1) ラットを用いた急性経口毒性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-21

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、8週齢、体重 雄 231.9～244.9g 雌 154.8～162.0g  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間

投与方法：検体は投与日に秤量し、注射用水を加えて懸濁液を調製した。  
投与前日より絶食させたラットに、胃ゾンデを用いて強制的に経口投与した。  
投与容量は体重kg当たり10mLとした。

観察・検査項目：検体投与直後、投与後30分、1、2、4及び6時間後に、翌日からは毎日1回、14日間にわたって注意深く臨床観察を行った。  
体重測定は、検体投与直前、投与後1、3、7、10及び14日に行った。  
死亡例は発見後速やかに剖検した。生存例は観察期間終了日に動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検してその所見を記録した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄：死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄：発症例なし 雌：発現1時間 消失1日目
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

雄においては所見を認めなかった。雌では2例に投与1～2時間より自発運動減少が認められたが翌日までには回復した。

平均体重の推移において、雌雄共に順調な体重増加を示していた。

剖検においては、いずれの動物にも肉眼的異常所見は認められなかった。

4-(2) ラットを用いた急性経皮毒性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-22

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、雄 8 週齢 雌 10 週齢、1 群雌雄各 5 匹  
体重 雄 271.5~283.9g 雌 211.8~220.2g

観察期間：14 日間

投与方法：検体は投与日に秤量し、少量の注射用水を加えて懸濁液を調製した。

投与の約 24 時間前に塗布部位の背中中央を約 4×5cm の広さで剪毛したラットに経皮投与を実施した。体幹部を適用部位をガーゼ包帯で覆い、外科用テープで固定した。その後は動物が検体を経口的に摂取することのないように、塩化ビニール製の円盤状首輪を装着した。

適用時間は 24 時間とし、その間動物を個別に収容した。適用時間終了後、検体を水で洗浄して取り除いた。

観察・検査項目：検体投与直後、投与後 30 分、1、2、4 及び 6 時間後に、翌日からは毎日 1 回、14 日間にわたって注意深く臨床観察を行った。

体重測定は、検体投与直前、投与後 1、3、7、10 及び 14 日に行った。

観察終了日に動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検してその所見を記録した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄：死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄：発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：2000

本検体投与による中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。また、投与部位において刺激性を示唆する所見も認められなかった。

平均体重の推移において、雌雄共に検体投与に起因した変化は認められなかった。観察終了時の剖検において、雌雄共に肉眼的異常所見は認められなかった。

4-(3) ラットを用いた急性吸入毒性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-23

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。



4-(4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-24

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 17 週齢、体重 2.90～3.06kg、1 群 3 匹

観察期間：72 時間観察

投与方法：投与前日に動物の背部を刈毛した。刈毛した背部を 2 つの部分にわけ、検体適用部位（一ヶ所）には検体 0.5 g を少量の注射用蒸留水で湿らせて塗布したリント布（2.5×2.5 cm）を貼付し、外科用テープで固定した。反対側は無処理部位とし、リント布を貼付した。貼付後半閉塞包帯により固定し、さらにその上から保護衣をつけた。暴露時間は 4 時間とした。暴露時間終了後はリント布を取り除き、微温湯で清拭し検体を除去した。

観察項目：検体除去後 30 分、24、48 及び 72 時間に観察し、紅斑、浮腫形成及び痂皮形成について、皮膚の反応の評価法（農林水産省ガイドライン）に従って採点し評価した。

結果：観察した刺激性変化の平均評点は次表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間（時間）			
			0.5	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

検体除去後 30 分、24、48 及び 72 時間後の観察で、いずれの動物にも対照部位及び検体貼付部位に紅斑、浮腫形成及び痂皮形成は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギに対して、皮膚刺激性はないものと考えられた。

4-(5) ウサギを用いた眼刺激性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-25

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 11 週齢、体重 2.06～2.20 kg、1 群 3 匹

観察期間：72 時間観察

投与方法：6 匹の動物の右側の下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、乳鉢で粉碎した検体 0.1 g をそのまま結膜嚢内に投与し、約 1 秒間両眼瞼を緩やかに合わせ保持した。そのうちの 3 匹の動物を、検体投与 2～3 分後に微温湯で洗眼して洗眼群とし、残りの 3 匹の動物は洗眼を行わず、非洗眼群とした。いずれの群も反対側眼を対照とし、非洗眼群では無処置、洗眼群では洗眼のみを実施した。

観察項目：投与 1、24、48 及び 72 時間に観察し、角膜、虹彩、結膜及び分泌物について、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果：検体適用後の眼の反応の結果を次頁の表に示した。

非洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、結膜発赤(評点 1～2)が全例に認められた。適用後 24 時間後の観察でも結膜発赤(評点 1)が全例に認められた。この変化は 48 時間後には消失した。角膜及び虹彩に変化は見られなかった。

洗眼群では、適用後 1 時間の観察において、結膜発赤(評点 1)が全例に認められた。この変化は適用後 24 時間後には消失した。角膜及び虹彩に変化は見られなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対して、軽度な眼刺激性を有するものと判断した。

---

申請者注：投与 24 時間後の観察で、非洗眼群では全例に軽度な発赤が見られたことに比して、洗眼群においては所見が消失している。このことから検体投与後の洗眼により、刺激性が軽減されたことが示唆される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 眼の観察結果

項目			最高 評点	投与後時間 (時間)					
				1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
		動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0	
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
	動物 番号 3		角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積		4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
		合計*			51	4	3	0	0
	平均			17	1.3	1.0	0	0	
	非 洗 眼 群	3匹 平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0
面積				4	0	0	0	0	
虹彩			2	0	0	0	0		
結膜			発赤	3	1.0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
合計*			51	3	0	0	0		

\*評価点の合計 (最高 17 点/匹)

4-(6) モルモットを用いた皮膚感作性試験/ 4%粒剤

毒性資料 No. 製剤-26

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

供試動物： ハートレー系モルモット、5 週齢 雌、体重 327.3~385.9 g、1 群 20 匹、

試験期間： 約 5 週間

試験操作：Buehler 法により行った。

投与量設定根拠；予備試験において、注射用水に 2.5、5、10、20%の濃度に希釈、及び 100% (検体を粉砕し少量の注射用水で湿らせた) の検体を、3 匹のモルモットに 6 時間閉塞貼付したとき、各濃度共に皮膚反応は認められなかったことから、感作濃度及び惹起濃度は 100%とした。

感 作；感作開始前日左側胴部を刈毛した。粉砕した検体 0.2 g を少量の注射用水で湿らせてリント布 (2×2cm) に塗布し、皮膚に閉塞貼付して 6 時間適用した。陰性対照には注射用水のみを適用した。これを、7 日間隔で 3 回実施した。陽性対照群には DNCB<sup>#</sup> 1%オリーブ油溶液を同様に適用した。

<sup>#</sup>：2,4-dinitrochlorobenzene

惹 起；最終感作の 14 日後に全動物の右側胴部を毛刈りし、粉砕した検体 0.2 g を

6 時間貼付した。陽性対照群には DNCB 0.1%及び 0.25%オリーブ油溶液を同様に適用した。

観察項目：皮膚反応評価の観察は、惹起貼付除去後 24 及び 48 時間に行い、農林水産省ガイドラインによる以下の評価表に従って判定し、皮膚反応の程度を個体別に点数化し、観察時間ごとに各試験群の平均評点を算出すると共に陽性率を求め、感作群と無感作群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

皮膚反応の評価法

0	肉眼的変化なし
1	散在性又は斑状の紅斑
2	中等度びまん性紅斑
3	強い紅斑と浮腫

結果：各観察時間における皮膚反応の判定結果を次の表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
	適用濃度			24時間					48時間						
	感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24時間	48時間
検体	100%	100%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水	100%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	1%	0.1%	10	3	5	2	0	7/10	4	6	0	0	6/10	70	60
		0.25%	10	0	5	4	1	10/10	1	7	2	0	9/10	100	90

表に示した様に、検体 100%で惹起したとき、皮膚反応は全く認められず、陽性率は 0%であった。

既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性及び試験方法の信頼性が確認された。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

5-(1) ラットにおける急性経口毒性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-27

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系SPFラット、7週齢 1群 雌雄各5匹

体重: 雄 189~208g、雌 144~160g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を微粉末とした後、蒸留水で懸濁し、20mL/kgの投与容量で1回強制経口投与した。

投与前一夜(約16時間)及び投与後6時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。

体重を投与日、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、1300、1800、2500、3500、5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雄 2960 (2361~3744) 雌 2261 (1799~2853)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間 投与後1日
症状発現時間及び消失時間	投与後15分 (発現) 投与後1日 (消失)
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 1800 雌 1300

中毒症状としては、1800mg/kg以上の投与群の雌雄に、自発運動の低下、腹臥、呼吸数の減少が認められ、また、3500mg/kg以上の投与群の雌雄に間代性痙攣が認められた。生存動物の症状は雌雄共に投与翌日までにすべて消失した。

体重は、投与翌日に体重増加抑制を示す動物が認められたが、その後はほぼ順調な体重増加であった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

5-(2) マウスにおける急性経口毒性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-28

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: ICR系SPFマウス、7週齢 1群 雌雄各5匹  
体重: 雄 30.5~33.2g、雌 21.7~25.2g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を微粉末とした後、蒸留水で懸濁し、20mL/kgの投与容量で1回強制経口投与した。  
投与前3~4時間及び投与後6時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。  
体重を投与日、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。  
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、2500、5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	投与後2時間 投与後2日
症状発現時間及び消失時間	投与後5分 (発現) 投与後1日 (消失)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2500

死亡動物は、5000mg/kg投与群で雌雄各1例認められた。

中毒症状としては、各投与群の雌雄に自発運動の低下が認められ、また、5000mg/kg投与群の雌雄に腹臥位及び呼吸数の減少が認められた。生存動物の症状は雌雄共に投与翌日までにすべて消失した。

体重は、投与翌日に体重増加抑制を示す動物が認められたが、その後はほぼ順調な体重増加であった。

剖検所見では、死亡動物において肺に一部暗赤色化が認められたが、死亡に伴ったうっ血性の変化と考えられた。その他には死亡及び生存動物とも異常は認められなかった。

5-(3) ラットにおける急性経皮毒性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-29

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系 SPFラット、7週齢 1群 雌雄各5匹

体重: 雄 240~252g、雌 174~196g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を粉末とした後、蒸留水で湿らせ、2000mg/kgの用量をリント布にのせ、刈毛した背部皮膚に貼付し、サージカルテープで固定した。塗布後24時間にテープとリント布を除去し、塗布部位の皮膚を温水及びガーゼを用いて清拭した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。

体重を投与日、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。

試験終了後に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

中毒症状、死亡例ともに認められなかった。また、適用部位の皮膚に刺激性の変化は認められなかった。

体重は、対照群を含む各群の雌雄で投与翌日に減少あるいは増加抑制が認められたが、テープ固定によるストレス性の変化と判断された。また、投与後7日の被験物質投与群の雌の平均体重に対照群と比べて有意差が認められたが、通常ラットにみられる程度の差であり、被験物質投与の影響はないと考えられた。

剖検所見では、いずれの動物にも異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。



5-(4) ラットを用いた急性吸入毒性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料 No. 製剤-30

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2) ③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

5-(5) ウサギを用いた皮膚刺激性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-31

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: 日本白色種ウサギ 雌 14週齢、体重 2.52~2.70kg、1群6匹

試験期間: 72時間観察

方法: リント布に微粉末とした検体0.5gを等量の注射用水で湿らせ、刈毛した動物の背部の皮膚に4時間貼付した。適用4時間後にリント布を取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で適用部位を清拭した。

観察項目: 検体除去1、24、48及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。  
また、一般状態を毎日観察し、体重を適用日及び観察終了時に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

刺激性変化はいずれの部位にも認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性は認められないと判断される。

5-(6) ウサギを用いた眼刺激性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-32

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: 日本白色種ウサギ 雌 14週齢、体重 2.25~2.61kg  
非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹

観察期間: 17日間観察

投与方法: 非洗眼群は微粉末とした検体0.1gを左眼の結膜嚢内に適用し、右眼は無処置対照眼とした。洗眼群については右眼に検体適用2~3分後に200mLの微温湯で1分間洗眼を行った。右眼は同様に洗眼のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目: 適用1、24、48及び72時間後、その後は17日後まで1日1回肉眼及び検眼鏡を用いて角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。得られた評点により、Kay and Calandraの方法に従って刺激性の程度を評価した。また、一般症状を毎日観察し、体重を適用日及び観察終了時に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果を次頁の表に示した。

非洗眼群では、全例に結膜の発赤、浮腫及び眼脂分泌、4/6例に虹彩の異常、2/6例に角膜混濁が認められ、反応の消失は5/6例が適用6~9日後であったが、残りの1/6例では新生血管を伴う角膜混濁が持続して観察され、その消失は適用17日後であった。刺激性の各観察時期別合計評点の平均値の最大値(MMTS)は適用48時間後における15.8であり、最終評価は「中等度の刺激性あり」とみなされた。その他の変化としては、全例に適用直後から適用24時間後または4日後までの間に閉眼が認められた。

洗眼群では、全例に結膜の発赤、浮腫及び眼脂分泌、1/3例に虹彩の異常がみられたが、反応の消失は適用5日後であり、MMTSは適用1時間後の10.3であった。その他の変化としては、2/3例で適用4~6時間の間に閉眼が認められた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと判断された。また、洗眼効果が認められた。

眼の観察結果

項目		最高 評点	投与後時間 (時間)									
			1	24	48	72	96	5日	6日			
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	1	1	1	1	1	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	3	2	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	2	1	1	1	0	0	
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	1	1	
			浮腫	4	2	1	1	1	1	0	0	
			分泌物	3	2	2	2	2	2	1	1	
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	0	0	
			面積	4	1	1	1	1	1	0	0	
		虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	2	1	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	1	1	
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	1	1	1	0	0	
動物 番号 5	角膜	混濁	4	0	0	2	2	2	2	2		
		面積	4	0	0	3	4	4	4	4		
	虹彩		2	1	1	1	1	1	1	1		
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	2	2		
		浮腫	4	2	2	2	1	1	0	0		
		分泌物	3	2	2	2	3	2	1	1		
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	1	1		
		浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0		
		分泌物	3	2	1	1	1	1	0	0		
合計*			660	87	85	95	91	89	63	59		
平均			110	14.5	14.2	15.8	15.2	14.8	10.5	9.8		
洗 眼 群	3匹 平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0		
			面積	4	0	0	0	0	0	0		
		虹彩		2	0.33	0	0	0	0	0		
		結膜	発赤	3	1.33	1	1	0.33	0.33	0	0	
			浮腫	4	1	0.67	0.33	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	0.33	0	0	0	0	
		合計*			110	10.3	5.3	3.3	0.7	0.7	0	0

\*Draize法による評価点 (最高110点/匹)

眼の観察結果（続き）

項目		最高 評点	投与後時間（時間）							
			7日	8日	9日	10-13日	14-16日	17日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜	混濁	4	2	1a	1a	1a	1a	0	
		面積	4	4	3	3	2	1	0	
	虹彩		2	1	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	
合計*		660	55	26	22	12	5	0		
平均		110	9.2	4.3	3.7	2.0	0.8	0		
洗 眼 群	3匹 平均	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	合計*		110	0	0	0	0	0		

\* Draize法による評価点（最高110点/匹）

a 新生血管

5-(7) モルモットを用いた皮膚感作性試験/ 15%粒剤パック

毒性資料No. 製剤-33

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: ハートレー系白色モルモット (SPF)、雌 約6~7週齢、体重 347~462g  
感作群; 20匹 非感作群; 10匹

試験期間: 30日間観察

方法: [Buehler法]

投与量設定根拠:

感作; モルモットの左側胴部を刈毛及び剃毛し、50%検体溶液0.2mLをパッチに塗布して、投与部位に6時間閉塞貼付した。投与6時間後にパッチを取り除き、注射用水で投与部位を清拭した。閉塞貼付は7日ごとに3回行った。非感作群には同様の方法で、注射用水のみを塗布したパッチを用いて処置した。

惹起; 最終感作13日後に感作群及び非感作群の右側胴部を刈毛及び剃毛した。翌日、パッチに50%検体溶液0.2mLを塗布して、投与部位に6時間閉塞貼付した。投与6時間後にパッチを取り除き、注射用水で投与部位を清拭した。

観察項目: 一般状態を毎日観察し、体重を感作誘導開始日(0日)、最終感作日(14日)、惹起日(28日)及び観察終了日(30日)に測定した。

惹起処置24及び48時間後に、検体適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察し、以下の評価基準に従い判定した。

皮膚反応の評価基準 (Magnusson & Kligman, 1969)

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中程度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果：各観察時間における皮膚の観察結果を下表に示す。

群		感作	惹起	動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
					除去後24時間					除去後48時間						
					評点					評点					24h	48h
					0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	感作群	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非感作群	注射用水	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
# 陽性 対照	感作群	1% DNCB*	0.25% DNCB*	10	0	3	7	0	10/10	0	6	4	0	10/10	100	100
	非感作群	エタノール	0.25% DNCB*	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

# 陽性対照データは試験施設で定期的を実施した結果（1998年11月5日～12月12日に実施）

\* 陽性対照物質 DNCBをエタノールで調製

検体処置群では、非感作群と同様に惹起24及び48時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

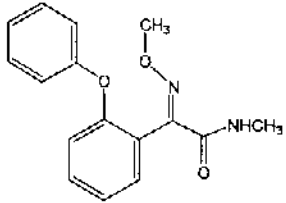
以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解  
 <代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
代-1	動物代謝	ラット (雌雄)	排泄試験： 経口 5mg/kg 単回 100mg/kg 単回 5mg/kg/日 14日間連続 静脈内 2.5mg/kg単回  胆汁排泄試験： 経口 5mg/kg 単回 100mg/kg 単回  血漿/血中動態試験： 経口 5mg/kg 単回 100mg/kg 単回 5mg/kg/日 14日間連続  組織内分布試験 経口 5mg/kg 単回 100mg/kg 単回 5mg/kg/日 14日間連続	経口投与後の吸収率は95%より高かった。排泄は早く、投与量と投与経路に関係なく投与後48時間までに大部分が排泄された。経口及び静脈内投与後の尿中排泄は雄に比べて雌が顕著に多かった。糞中排泄率は逆に雄が多かった。 胆汁排泄率は雌雄の差が少なかった。雄に比べて雌の方が組織内の放射能濃度が高く、血漿中への放射能の分布と排泄も遅いことから雌では腸肝循環による再吸収率が高いと考えられた。 14日間の連続投与で、若干の蓄積があった。 主代謝物は	(1996年)	代-5
代-2	植物代謝	水 稻	施用量：240g a.i./10a 処理方法：水面施用 処理時期：出穂5日前 (播種後86日目) 試料採取時期： 施用後14日および60日 (登熟期)	登熟期の玄米とシラへの移行量は、それぞれ施用量の0.3%と12.9%、トリスチロン換算濃度で0.568ppmと15.7ppmであった。玄米中の放射能の大部分はぬかの部分にあり、白米中の放射能は極めて低かった。主残留物はトリスチロン(1)で、	(1994年)	代-27
代-3	土壌代謝	水田土壌 畑土壌	処理：2.4ppm混和 土壌条件： 三重土壌； 好氣的湛水条件 嫌菌好氣的湛水条件 嫌氣的湛水条件 好氣的条件 茨城土壌； 好氣的湛水条件	土壌の種類による分解速度の差はなかった。湛水条件で分解が遅く、好氣的条件で早かった。三重土壌の推定半減期は好氣的湛水条件で349日、好氣的条件で98日であった。投与後約12ヶ月で親化合物と	(1995年)	代-39
代-4	加水分解	緩衝液	濃度 50 ppm pH 4、7、9 暗条件 (5日間)、50℃	加水分解はほとんどおこらなかった。	(1993年)	代-45
代-5	水中光分解	蒸留水 自然水	濃度 10 ppm キンフライト (50時間) 265W/m <sup>2</sup> (>290nm) 25℃	トリスチロンの水中光分解半減期は、蒸留水中で約46時間、自然水中で約39時間であった。 同定された。	(1995年)	代-46
代-6	水中光分解経路	20%アセトン溶液	濃度 2 ppm 太陽光 (75時間)	各光分解生成物の光分解経路が推定された。		代-48
代-7	水中光分解	蒸留水 自然水	濃度 5 µg/mL キンフライト (9日間) 35.53W/m <sup>2</sup> (300~400nm) 25℃	トリスチロンの水中光分解半減期は、蒸留水中で6.5日(北緯35° 春期太陽光換算で29.69日)、自然水中で1.29日(同5.89日)であった。	(2005年)	代-52
代-8	土壌吸着 / 脱着	水田土壌	0.5、1、2、5 ppm 埴塚土 1種 軽埴土 3種	4土壌のK <sub>FOC</sub> は62~86 (平均77)であった。	(1995年)	代-57



<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
1	親化合物	メトミノストロピン (SSF-126)	<i>(E)</i> -2-メキシイミノ- <i>N</i> - チル-2-(2-フェキシフェニル) アトアミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> [続]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝分解物一覧表> [続]

(資料 No. 代-1)

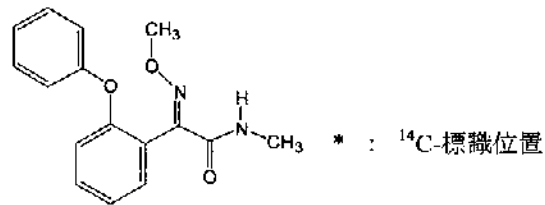
## 1. 動物体内運命試験

試験機関：

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

供試標識化合物：<sup>14</sup>C-メトミノストロビン

構造式：



標識位置設定根拠：

化学名：<sup>14</sup>C-(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer系ラット雌雄 約6～10週齢、体重159～225g

試験方法：

投与量設定根拠：

投与方法：経口投与では、<sup>14</sup>C-メトミノストロビンは1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、強制投与した。静脈内投与では、<sup>14</sup>C-メトミノストロビンを0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解し、尾静脈内に投与した。

試験設計：

<排泄試験>

### A. 低用量及び高用量単回経口投与

両投与量において雌雄各5匹のラットに<sup>14</sup>C-メトミノストロビンを投与後、一匹ずつ代謝ケージに収容し、投与後0-6、6-24、24-48、48-72、72-96及び96-120時間目に尿と糞を採取し分析した。なお、予備試験の結果、呼気には投与後72時間までに投与量の0.3%未満しか検出されなかったため、呼気の採取は行なわなかった。投与後120時間目の屠殺直前に心臓穿刺によって血液を採取し、遠心分画後血漿を分析した。

120 時間目の屠殺後、以下の組織を採取した。

副腎、骨、骨髓 (大腿骨)、脳、盲腸、眼、脂肪 (腹部)、ハーダー腺、心、大腸、小腸、腎、肝、肺、腸間膜リンパ節、骨格筋、卵巣、脾、下垂体、包皮腺、陰核腺、精囊、皮膚、脾、胃、舌下腺、顎下腺、精巣、胸腺、上皮小体及び甲状腺、膀胱、子宮及び残留カーカス

#### B. 低用量連続経口投与

雌雄各 3 匹のラットに低用量の<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを 14 日間連続投与後、尿、糞、血液、組織及びカーカスを A.低用量及び高用量単回経口投与と同様に採取、分析した。ただし、14 日間の投与期間中、24 時間ごとに尿と糞を採取した。

#### C. 静脈内投与

雌雄各 5 匹に<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを静脈内に単回投与後、尿、糞、血液、組織及びカーカスを A.低用量及び高用量単回経口投与と同様に採取、分析した。

### <胆汁排泄試験>

#### A. 低用量及び高用量単回投与

両投与量において胆管カニュレーションを施した雌雄各 3 匹のラットに<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを単回経口投与後、胆汁を 0-1、1-2、2-4、4-6、6-12、12-24、24-48 時間に採取、分析した。尿は投与後 0-6、6-12、12-24、24-48 時間に、糞は 0-24、24-48 時間に採取、分析した。48 時間目に動物を屠殺し、カーカスを分析に供した。

### <血液/血漿中動態試験>

#### A. 低用量及び高用量単回経口投与

両投与量において雌雄各 9 匹を 3 匹ずつ 3 グループに分けて<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを投与し、以下の時間に血液を尾静脈から採取、分析した。

グループ 1: 投与前、1、4、24、96 時間目

グループ 2: 0.25、2、6、48、120 時間目

グループ 3: 0.5、3、12、72、168 時間目

#### B. 低用量連続経口投与

雌雄各 9 匹を 3 匹ずつ 3 グループに分けて<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを 14 日間連続投与した。以下の時間に血液を尾静脈から採取、分析した。

グループ 1: 14 日目の投与前、最終投与後 1、4、24、96 時間目

グループ 2: 6 日目の投与前、最終投与後 0.25、2、6、48、120 時間目

グループ 3: 11 日目の投与前、最終投与後 0.5、3、12、72、168 時間目

#### C. 静脈内投与

雌雄各 9 匹を 3 匹ずつ 3 グループに分けて<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを静脈内に単回投与後、以下の時間に血液を尾静脈から採取、分析した。

グループ 1: 投与前、0.5、3、12、72 時間目

グループ 2: 5 分、1、4、24、96 時間目

グループ 3: 0.25、2、6、48、120 時間目

#### <組織内分布試験>

##### A. 低用量及び高用量単回経口投与

それぞれの用量において、1群雌雄各3匹に<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを単回投与後、血液／血漿中動態試験の結果に基づき、以下の時間に動物を屠殺、組織を採取、分析した。ただし、最終屠殺時間の試料は、排泄試験 A.低用量及び高用量単回経口投与の120時間目の試料を用いた。採取した組織の種類は排泄試験 A. 低用量及び高用量単回経口投与に記載した通りである。

	最高血漿中濃度	約 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> 最高血漿中濃度	最終屠殺
低用量	0.5	4	120
高用量	4	24	120

数値は<sup>14</sup>C-メトミノストロピン投与後の時間

各群の屠殺直前に心臓穿刺によって血液を採取、分析した。

##### B. 低用量連続投与

1群雌雄各3匹に<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを14日間連続経口投与後、最高血漿中濃度到達時間(最終投与1時間後)と約<sup>1</sup>/<sub>2</sub>最高血漿中濃度到達時間(最終投与24時間後)に屠殺、組織を採取、分析した。

最終屠殺時間の試料は排泄試験 B.低用量連続経口投与の120時間目の試料を用いた。

各屠殺時間の直前に心臓穿刺によって血液を採取、分析した。

#### 分 析；

##### <放射性成分の定量>

尿、胆汁は直接、糞、血漿はメタノール抽出物、肝はプロテアーゼ処理メタノール抽出物をHPLCとTLCに供し、放射性成分を分離、放射能を測定した。各組織中の放射能成分はHPLCの移動度の大きさの順に従って番号を付けた。

さらに、上記の試料の一部はβ-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理後分析した。

##### <代謝物の同定>

尿と胆汁をβ-グルクロニダーゼ処理後、代謝物を有機溶媒で抽出し、TLCとHPLCで分離、マススペクトロメトリーで分析した。

##### <放射能の分析>

固体試料は、可溶化剤を用いて可溶化後、またはサンプルオキシダイザーで燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。液体試料は、直接液体シンチレーションカウンターで測定した。

結 果：

排泄試験；

結果の概要を表1に示した。

尿及び糞中への排泄は、雌雄で大きく異なった。単回経口投与では、低用量(5mg/kg)と高用量(100mg/kg)は同様の排泄パターンを示し、尿中への排泄は雄(120時間目で投与量の39~45%)が雌(66~70%)に比べて著しく少なかった。これに対応して、糞中への排泄は雄(49~57%)が雌(27~28%)よりも多かった。

静脈内投与では、尿中への排泄は経口投与に比べて雌雄とも僅かに増加したが、経口投与と同様に雄(52%)が雌(78%)よりも少なかった。

低用量(5mg/kg)14日連続投与後の尿と糞中への排泄は低用量単回投与とほとんど同じであった。

雌雄、投与量、投与経路に関係なく、投与後48時間までに投与量の大部分が排泄された。

表1 総放射能排泄率及び回収率(%)

試料/時間 (時間)	総放射能累積排泄率(投与量に対する割合、%)							
	5mg/kg 単回経口		100mg/kg 単回経口		5mg/kg/日 連続経口		0.25mg/kg 単回静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿								
0-6	10.0	15.5	4.1	1.8	30.4	57.7	11.6	17.3
6-24	28.4	47.6	31.9	45.4	32.3	59.9	42.8	64.9
24-48	35.9	60.9	41.0	63.6	32.9	61.3	49.1	75.5
48-72	37.9	64.7	43.3	68.0	33.0	61.7	50.8	77.4
72-96	38.5	65.8	44.2	69.3	33.1	61.8	51.4	78.0
96-120	38.8	66.2	44.6	69.7	33.1	61.9	51.6	78.3
糞								
0-24	31.6	11.0	22.1	9.7	52.1	25.4	24.7	15.0
24-48	51.6	23.8	43.1	23.2	53.5	26.5	37.0	22.6
48-72	56.0	27.1	47.1	26.6	53.7	26.8	39.5	24.1
72-96	56.9	28.1	48.4	27.2	53.7	26.8	40.1	24.5
96-120	57.2	28.3	48.7	27.4	53.8	26.9	40.3	24.7
ケージ洗浄液	0.6	0.6	1.2	0.7	2.2	1.6	0.7	0.7
組 織	0.3	0.5	0.5	0.4	0.1	0.1	0.4	0.3
総回収率	96.9	95.6	95.0	98.3	89.1	90.4	93.0	104.0

胆汁排泄試験；

結果の概要を表2に示した。

低用量単回経口投与後48時間で、胆汁への排泄は雄で投与量の79%、雌で75%に達した。胆汁への排泄速度は雌の方が雄に比べて早く、雌が投与後0～1時間に最大量(35%)を排泄したのに対して、雄では遅れて2～4時間に最大量(37.4-14.2=23%)を排泄した。

高用量単回経口投与群では、胆汁への排泄は投与後48時間で雄は74%、雌は61%に達した。胆汁への排泄速度は雌雄で非常によく似ており、投与直後から24時間後にわたって排泄された。

胆管カニューレションを施したラットの低用量及び高用量単回経口投与の両群において、糞中への排泄が非常に少なかったことは(投与量の0.2-1.0%)、経口投与された<sup>14</sup>C-メトミノストロピンの吸収率 ( $\frac{48\text{時間累積排泄率 (胆汁+尿)} + \text{カーカス}}{\text{総回収率}} \times 100$ ) は雌雄とも95%より高く、胆管カニューレションを施していないラットにおける糞中排泄は胆汁を介して起こることを示した。

表2 胆汁排泄率 (%)

試料/時間 (時間)	総放射能累積排泄率 (投与量に対する割合、%)			
	5mg/kg		100mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
胆汁				
0-1	5.2	35.4	7.3	2.4
1-2	14.2	51.8	15.1	5.6
2-4	37.4	62.1	30.5	12.2
4-6	44.3	67.2	42.5	18.9
6-12	61.4	73.2	56.7	37.2
12-24	73.2	74.5	71.2	54.3
24-48	78.8	74.6	74.4	61.1
尿				
0-6	6.8	12.1	6.6	5.6
6-12	11.1	15.1	8.4	8.1
12-24	13.2	15.9	12.9	21.2
24-48	14.2	16.2	13.9	26.9
糞				
0-24	0.1	0.4	0.1	0.6
24-48	0.2	0.4	0.3	1.0
カーカス	0.6	0.8	0.7	1.3
ケージ洗浄液	0.1	1.4	0.4	0.3
総回収率	94.0	93.3	89.7	90.6



血漿/血中動態試験；

経口投与後の血漿中動態は、雌雄で顕著な差を示した。低用量単回経口投与後、最高血漿中濃度に雄では 0.5 時間(0.547 $\mu$ g/mL)、雌では 1 時間(1.11 $\mu$ g/mL)で達し、メトミノストロピンが消化管系によって急速に吸収されることが示された。血漿中の放射能は、おそらく胆汁を介して排泄された放射能の再吸収により 2 番目のピークが 4 時間目に現れ、減少は多相的に起こった。血漿中の放射能は雄では 96 時間目まで、雌では 168 時間目まで検出された(表 3)。血漿中濃度曲線下面積(AUC<sub>168</sub>) は、雄は 10.251 $\mu$ g.h/mL、雌は 20.814 $\mu$ g.h/mLであった(表 4)。高用量単回経口投与によって<sup>14</sup>C-メトミノストロピンの吸収は遅れ、雄では 3 時間後(16.4 $\mu$ g/mL)、雌では 12 時間後(17.0 $\mu$ g/mL)に低用量よりも遅く最高血漿中濃度に達し、その後雌雄において急速に減少した(表 3)。AUC<sub>168</sub>は低用量投与の結果と同様に、雌が雄に比べて約 2 倍高かった(表 4)。

表 3 <sup>14</sup>C-メトミノストロピン経口投与後の血漿及び全血中濃度

採血 時間 (時間)	5mg/kg 単回経口				100mg/kg 単回経口				5mg/kg/日 連続経口			
	血漿 <sup>a)</sup>		全血 <sup>b)</sup>		血漿 <sup>a)</sup>		全血 <sup>b)</sup>		血漿 <sup>a)</sup>		全血 <sup>b)</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.25	0.307	1.08	0.346	0.957	5.74	9.49	5.19	11.0	0.577	1.58	0.560	1.34
0.5	0.547	1.03	0.524	0.832	11.5	12.2	12.0	15.2	0.652	1.93	0.720	1.63
1	0.427	1.11	0.361	0.959	14.9	14.0	18.0	17.2	0.777	1.09	0.726	0.972
2	0.243	0.502	0.288	0.597	12.6	12.8	14.5	14.9	0.527	0.780	0.539	0.657
3	0.175	0.337	0.145	0.286	16.4	13.8	18.3	15.8	0.424	0.625	0.439	0.510
4	0.320	0.540	0.241	0.364	16.0	14.0	18.1	16.1	0.527 <sup>c)</sup>	0.725	0.517 <sup>c)</sup>	0.581
6	0.293	0.369	0.211	0.261	11.9	15.7	10.1	16.2	0.453	0.677	0.467	0.581
12	0.335	0.361	0.176	0.185	7.53	17.0	5.54	15.5	0.500	0.591	0.504	0.499
24	0.156	0.247	0.116	0.160	2.92	6.27	1.83	4.13	0.296	0.410	0.381	0.371
48	0.032	0.121	0.038	0.100	1.10	1.85	1.18	1.78	0.108	0.235	0.201	0.307
72	0.024	0.069	0.031	0.055	0.540	3.53	<0.669	2.35	0.074	0.200	0.183	0.228
96	0.016	0.059	0.029	0.050	0.292	1.03	<0.673	0.971	0.060	0.108	0.177	0.163
120	<0.016	0.046	0.024	0.046	<0.272	0.558	<0.657	0.918	0.041	0.089	0.159	0.135
168	<0.016	0.036	0.020	0.036	<0.272	0.735	1.11	0.882	0.029	0.098	0.134	0.126

a : <sup>14</sup>C-メトミノストロピン換算  $\mu$ g/mL

b : <sup>14</sup>C-メトミノストロピン換算  $\mu$ g/g

c : 4.5 時間に採血

表4 ファーマコキネテックスパラメータ

試料	パラメータ	5mg/kg 単回経口		100mg/kg 単回経口		5mg/kg/日 連続経口		0.25mg/kg 静脈内	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	Cmax (µg/mL)	0.547	1.11	16.4	17.0	0.777	1.93	0.120	0.156
	Tmax (h)	0.5	1	3	12	1	0.5	0.083	0.083
	AUC <sub>24</sub> (µg.h/mL)	6.623	9.352			10.831	14.959		
	AUC <sub>168</sub> (µg.h/mL)	10.251	20.814	284.221	585.276	22.363	38.417	0.4952	0.6296
	ターミナル速度定数(h <sup>-1</sup> )	—	—	0.0317	—	—	—	0.0335	0.0384
	半減期 (h)	—	—	21.8	—	—	—	20.7	18.1
全血	Cmax (µg/mL)	0.524	0.959	18.3	17.2	0.726	1.634	0.127	0.156
	Tmax (h)	0.5	1.0	3.0	1.0	1.0	0.5	0.08	0.08
	AUC <sub>24</sub> (µg.h/mL)	4.472	6.369			11.441	12.802		
	AUC <sub>168</sub> (µg.h/mL)	9.560	15.729	354.608	531.480	38.417	41.890	0.4637	0.6193
	ターミナル速度定数(h <sup>-1</sup> )	—	—	—	—	—	—	—	—
	半減期 (h)	—	—	—	—	—	—	—	—

— : 算出できず                      空欄は計算せず

高用量と低用量の投与用量の比は20:1であるが、雄のCmaxの両用量間の比は血漿中で30:1、全血中で34.9:1と用量比よりも著しく大きかったが、雌では血漿中で15.3:1、全血中で17.9:1と用量比よりも小さく、メトミノストロピンの経口投与後の血中への分布と消失に顕著な雌雄差があることを示した。AUC<sub>168</sub>で比較した場合、雄では血漿中で27.7:1、全血中で37.1:1、雌では血漿中で28.1:1、全血中で33.8:1と雌雄間の差は少なかった。さらに、雄の全血と血漿のAUC<sub>168</sub>の放射能比は低用量と高用量でそれぞれ0.933と1.248で、高用量投与によって赤血球への放射能の分布が増加していることを示したが、雌ではそれぞれ0.756と0.908と差が少なかった。

14日間の低用量連続経口投与後の最高血漿中濃度は雄で0.777µg/mLで最終投与の1時間後に、雌では1.93µg/mLで0.5時間後に観察された。その後は、単回投与と同様に雌雄とも約4時間後に第二のピークを生じた後、双指数関数的に減少した(表3)。

単回及び14日間の連続経口投与後の24時間のAUCの比較によって連続投与後若干の蓄積が起こっていることが示された(蓄積係数、AUC<sub>24</sub>連続/AUC<sub>24</sub>単回=1.6)。また、連続経口投与後のAUC<sub>168</sub>全血/血漿中放射能比は雄で1.72、雌で1.09であり、連続投与によって赤血球への放射能分布の増加が起こっていることを示した(低用量単回経口投与では雄:0.933、雌:0.756)。

0.25mg/kgの静脈内投与群の血漿中濃度は、5分後の最高濃度0.120µg/mL(雄)と0.156µg/mL(雌)から1時間後の0.035µg/mL(雌雄)に急速に減少した(表5)。その後は半減期20.7時間(雄)と18.1時間(雌)でややゆっくりと減少した(表4)。

全血中における放射能濃度は、雌雄、投与量、投与経路にかかわらず血漿中濃度とほぼ同じ推移を示した。

表5  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピン静脈内投与後の血漿及び全血中濃度

採血時間 (時間)	血漿 <sup>a)</sup>		全血 <sup>b)</sup>	
	雄	雌	雄	雌
0.083	0.120	0.156	0.127	0.156
0.25	0.094	0.116	0.086	0.098
0.5	0.059	0.065	0.052	0.058
1	0.035	0.035	0.033	0.032
2	0.030	0.029	0.019	0.020
3	0.015	0.025	0.011	0.017
4	0.019	0.017	0.013	0.011
6	0.018	0.019	0.012	0.016
12	0.011	0.012	0.008	0.008
24	0.005	0.006	0.003	0.004
48	0.002	0.004	0.005	0.006
72	0.001	0.001	0.003	0.002
96	<0.001	0.001	<0.002	0.002
120	<0.001	0.001	<0.002	0.002

a:  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピン換算  $\mu\text{g/mL}$

b:  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピン換算  $\mu\text{g/g}$

組織内分布試験；

結果の概要を表6-1と表6-2に示した。

組織への放射能の分布は低用量と高用量投与のいずれの投与量においても、全体的に雄よりも雌の方が高かった。

低用量単回経口投与後 0.5、4 及び 120 時間後において、最も高い放射能濃度が消化管系に関係する組織と肝に検出された。放射能濃度はほぼ時間と共に減少し、120 時間後の最終屠殺時間には、消化管系以外では肝(雄: 0.098 $\mu\text{g/g}$ ; 雌: 0.114 $\mu\text{g/g}$ )、腎(雄: 0.032 $\mu\text{g/g}$ ; 雌: 0.026 $\mu\text{g/g}$ )及び雄の包皮腺(0.035 $\mu\text{g/g}$ )または雌の陰核腺(0.193 $\mu\text{g/g}$ )だけに顕著な濃度の放射能が残った。この時、血漿中の濃度は雌雄とも 0.005 $\mu\text{g/g}$ であった。

高用量単回経口投与においても、同様に投与後 4、24 及び 120 時間の屠殺時間において高放射能濃度は消化管系と肝及び包皮腺あるいは陰核腺に検出された。

消化管系組織を除いて低用量と高用量単回経口投与における組織中の放射能濃度を比較した場合、濃度は投与量の割合に比例して約 20 倍の差があった。

低用量の 14 日間連続経口投与後 1、24 及び 120 時間に屠殺したラットの各組織の放射能濃度は、低用量及び高用量単回経口投与後の組織と同様の分布を示した。連続投与後 120 時間日に屠殺したラットの組織中の放射能濃度は、単回投与後 120 時間後の組織中よりも 2~5 倍高かったことから若干の放射能の蓄積があることを示した。

表6-1 組織内分布 (雄)

組 織	残 留 量 [ 上段：メトミノストロビン換算濃度(μg/g) 下段：投与量に対する割合(%) ]								
	5mg/kg単回経口			100mg/kg単回経口			5mg/kg/日連続経口		
	0.5時間	4時間	120時間	4時間	24時間	120時間	1時間	24時間	120時間
副 腎	0.787	1.04	<0.024	41.8	2.11	<0.611	1.08	0.229	0.092
	0.002	0.002	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
骨	0.102	0.074	0.005	5.33	0.606	0.147	0.156	0.065	0.017
	0.112	0.081	0.006	0.321	0.033	0.008	0.013	0.006	0.001
骨 髄	0.424	1.31	<0.023	22.0	1.37	<0.726	0.474	0.104	0.052
	0.030	0.090	<0.001	0.084	0.005	<0.002	0.003	0.001	<0.001
脳	0.134	0.050	<0.005	11.1	0.281	<0.115	0.162	0.020	0.006
	0.021	0.008	<0.001	0.093	0.002	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
盲 腸	4.10	58.6	0.072	473	458	5.63	63.5	29.4	0.139
	0.247	4.53	0.005	2.46	1.75	0.017	0.304	0.199	0.001
盲 腸 内容物	1.19	81.0	0.073	708	594	3.68	83.5	48.3	0.184
	0.368	27.5	0.024	12.2	10.0	0.051	1.47	0.833	0.004
眼	0.119	0.103	<0.003	5.78	0.764	0.075	0.154	0.051	0.010
	0.002	0.002	<0.001	0.007	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
脂 肪	0.294	0.152	<0.005	53.2	1.28	<0.115	0.293	0.080	0.007
	0.418	0.216	<0.007	4.17	0.089	<0.008	0.032	0.009	0.001
ハーパー腺	0.503	0.223	0.004	30.6	1.30	0.086	0.612	0.112	0.018
	0.010	0.005	<0.001	0.032	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
心	0.404	0.182	0.006	16.7	0.983	<0.118	0.428	0.090	0.034
	0.023	0.011	<0.001	0.057	0.003	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
大 腸	4.10	19.5	0.052	290	333	4.22	70.4	26.9	0.085
	0.329	1.19	0.004	0.885	1.09	0.019	0.308	0.123	0.001
大 腸 内容物	0.983	5.55	0.048	101	315	1.95	32.6	28.3	0.080
	0.224	1.53	0.020	1.32	3.23	0.027	0.558	0.574	0.002
小 腸	33.9	40.1	0.044	627	263	4.21	90.4	27.2	0.066
	10.9	12.1	0.015	10.1	4.19	0.058	1.60	0.468	0.001
小 腸 内容物	41.3	66.0	0.037	792	373	1.91	68.2	19.3	0.054
	16.0	20.1	0.022	11.3	5.77	0.039	1.42	0.366	0.002
腎	2.92	1.74	0.032	123	7.18	0.629	4.15	0.710	0.196
	0.379	0.218	0.004	0.818	0.043	0.004	0.039	0.007	0.002
肝	7.71	3.04	0.098	69.6	13.4	1.75	7.13	2.07	0.419
	6.27	2.21	0.085	3.07	0.541	0.072	0.419	0.128	0.027
肺	0.445	0.226	0.009	16.5	1.79	0.309	0.612	0.185	0.072
	0.034	0.019	0.001	0.070	0.007	0.001	0.004	0.001	<0.001
腸間膜 リンパ節	0.461	0.623	<0.007	28.5	1.67	<0.188	0.501	0.303	0.021
	0.092	0.124	<0.001	0.314	0.016	<0.002	0.007	0.005	<0.001

表 6-1 組織内分布 (雄続き)

組 織	残 留 量 [ 上段：メトミノストロビン換算濃度(μg/g) 下段：投与量に対する割合(%) ]								
	5mg/kg単回経口			100mg/kg単回経口			5mg/kg/日連続経口		
	0.5時間	4時間	120時間	4時間	24時間	120時間	1時間	24時間	120時間
骨格筋	0.206	0.086	<0.005	10.2	0.646	<0.114	0.241	0.038	0.010
	1.87	0.782	<0.043	5.10	0.291	<0.050	0.167	0.026	0.007
腺	1.03	0.328	<0.005	33.4	2.23	<0.115	0.919	0.231	0.014
	0.062	0.017	<0.001	0.105	0.006	<0.001	0.005	0.001	<0.001
下垂体	0.906	2.59	<0.252	59.9	<6.90	<8.84	0.800	<0.417	0.826
	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血 漿	0.712	0.452	0.005	12.4	3.01	0.123	0.798	0.250	0.016
	0.570	0.361	0.004	0.546	0.119	0.005	0.049	0.015	0.001
包皮腺	0.902	0.971	0.035	224	44.8	12.7	2.91	1.89	0.882
	0.010	0.015	0.001	0.124	0.024	0.010	0.004	0.002	0.002
精 囊	0.397	0.284	<0.005	20.6	2.76	0.178	0.275	0.297	0.020
	0.015	0.013	<0.001	0.039	0.005	<0.001	0.001	0.001	<0.001
皮 膚	0.227	0.156	0.015	9.18	2.08	0.452	0.419	0.285	0.079
	0.818	0.563	0.054	1.82	0.370	0.080	0.114	0.079	0.022
脾	0.391	0.145	0.008	13.7	1.17	0.207	0.421	0.171	0.080
	0.016	0.006	<0.001	0.031	0.002	<0.001	0.001	0.001	<0.001
胃	63.6	18.2	0.023	1030	112	1.90	88.2	16.0	0.050
	5.97	1.69	0.002	5.75	0.492	0.012	0.616	0.110	<0.001
胃内容物	170	74.2	0.007	5120	25.2	0.238	121	7.98	0.010
	49.6	7.16	0.003	20.6	0.125	0.002	1.66	0.135	<0.001
舌下腺	0.392	0.232	<0.012	17.6	1.17	<0.284	0.500	0.177	0.025
	0.002	0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
顎下腺	0.362	0.155	0.003	15.9	1.01	0.072	0.405	0.082	0.013
	0.009	0.004	<0.001	0.023	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
精 巢	0.148	0.122	<0.005	12.4	0.796	<0.118	0.254	0.055	0.009
	0.033	0.028	<0.001	0.152	0.009	<0.001	0.005	0.001	<0.001
胸 腺	0.262	0.118	<0.005	11.4	0.760	<0.121	0.306	0.068	0.017
	0.006	0.003	<0.001	0.016	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
上皮小体 及び甲状腺	0.829	12.4	0.083	38.4	5.99	1.75	2.06	0.871	0.449
	0.001	0.007	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
膀 胱	5.57	7.62	<0.015	400	24.4	<0.331	13.7	1.63	0.082
	0.030	0.035	<0.001	0.109	0.007	<0.001	0.005	0.001	<0.001
全血液	0.497	0.318	0.014	12.0	1.96	0.276	0.713	0.288	0.180
	0.697	0.444	0.019	0.924	0.135	0.019	0.076	0.031	0.019
カーカス	0.250	0.159	0.009	12.3	4.90	0.245	0.617	0.397	0.055
	3.52	2.23	0.188	10.1	3.57	0.171	0.716	0.444	0.062

表6-2 組織内分布 (雌)

組 織	残 留 量 [ 上段：メトミノストロピン換算濃度(μg/g) 下段：投与量に対する割合(%) ]						5mg/kg/日連続経口		
	5mg/kg単回経口			100mg/kg単回経口			5mg/kg/日連続経口		
	0.5時間	4時間	120時間	4時間	24時間	120時間	1時間	24時間	120時間
副 腎	4.00	0.676	<0.017	51.7	4.16	<0.598	1.75	0.129	0.025
	0.016	0.003	<0.001	0.011	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
骨	0.406	0.305	<0.006	10.0	1.19	0.153	0.108	0.076	0.021
	0.416	0.325	<0.006	0.567	0.061	0.007	0.008	0.006	0.002
骨 髄	2.85	0.837	<0.270	87.3	3.43	<3.11	1.05	0.120	<0.058
	0.186	0.057	<0.016	0.318	0.011	<0.009	0.005	0.001	<0.001
脳	0.906	0.100	<0.005	18.0	0.735	<0.120	0.524	0.024	0.004
	0.162	0.018	<0.001	0.188	0.007	<0.001	0.007	<0.001	<0.001
盲 腸	3.41	59.9	0.125	351	546	2.43	33.8	29.0	0.406
	0.308	6.52	0.008	1.58	2.57	0.009	0.190	0.191	0.003
盲 腸 内容物	2.18	91.9	0.083	410	885	3.72	65.7	61.5	0.295
	0.624	23.5	0.038	6.48	12.0	0.047	1.17	1.12	0.007
眼	0.451	0.169	<0.003	8.99	1.66	0.088	0.347	0.057	0.008
	0.010	0.004	<0.001	0.013	0.003	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
脂 肪	1.07	0.659	<0.005	111	4.32	<0.123	1.30	0.047	0.006
	1.42	0.887	<0.006	8.20	0.286	<0.007	0.131	0.005	0.001
ハ-ダ-腺	2.65	0.331	<0.004	84.5	2.96	<0.105	1.52	0.100	0.010
	0.052	0.007	<0.001	0.057	0.003	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
心	1.60	0.262	<0.005	24.5	2.02	0.125	0.992	0.094	0.016
	0.085	0.014	<0.001	0.079	0.006	<0.001	0.004	0.001	<0.001
大 腸	7.42	16.5	0.092	191	489	1.37	45.5	34.0	0.540
	0.505	0.800	0.006	0.655	1.57	0.004	0.175	0.119	0.002
大 腸 内容物	1.13	4.27	0.073	95.7	276	0.940	23.7	33.7	0.170
	0.363	1.30	0.028	1.11	4.15	0.016	0.449	0.580	0.004
小 腸	39.8	35.7	0.093	351	492	1.82	86.4	24.5	0.668
	13.0	10.2	0.023	5.01	6.59	0.018	1.33	0.422	0.011
小 腸 内容物	34.2	53.8	0.066	307	477	1.03	120	32.5	0.176
	10.9	19.6	0.031	4.58	6.87	0.020	2.12	0.560	0.003
腎	4.09	1.06	0.026	31.8	8.78	0.636	2.80	0.617	0.163
	0.462	0.128	0.003	0.216	0.055	0.003	0.025	0.005	0.002
肝	9.73	2.98	0.114	56.7	24.2	2.72	7.98	2.46	0.534
	5.97	2.05	0.070	1.89	0.833	0.071	0.338	0.106	0.024
肺	1.70	0.335	0.011	22.2	3.31	0.378	1.16	0.227	0.063
	0.129	0.027	0.001	0.106	0.014	0.001	0.006	0.001	<0.001
腸間膜 リンパ節	1.74	0.690	<0.012	46.0	2.75	0.220	1.06	0.110	0.017
	0.329	0.129	<0.002	0.478	0.026	<0.001	0.015	0.002	<0.001

表6-2 組織内分布 (雌続き)

残 留 量 [ 上段：メトミノストロピン換算濃度(µg/g) 下段：投与量に対する割合(%) ]									
組 織	5mg/kg単回経口			100mg/kg単回経口			5mg/kg/日連続経口		
	0.5時間	4時間	120時間	4時間	24時間	120時間	1時間	24時間	120時間
骨格筋	0.842	0.167	<0.005	14.6	1.18	<0.120	0.541	0.059	0.007
	7.19	1.45	<0.040	6.90	0.505	<0.045	0.350	0.038	0.004
卵 巢	1.57	0.643	0.009	37.3	3.71	0.471	1.01	0.151	0.016
	0.010	0.005	<0.001	0.017	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
脾	2.84	0.603	<0.005	41.2	3.04	0.156	1.36	0.154	0.010
	0.185	0.036	<0.001	0.147	0.011	0.001	0.006	0.001	<0.001
下垂体	3.30	3.40	<0.208	49.2	3.49	<6.79	0.811	0.110	<0.085
	0.001	0.023	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血 漿	1.54	0.483	0.005	12.9	4.79	0.173	1.32	0.278	0.012
	1.17	0.366	0.003	0.536	0.182	0.006	0.075	0.016	0.001
陰核腺	7.49	4.71	0.193	299	103	12.2	14.0	1.92	0.491
	0.065	0.045	0.002	0.134	0.033	0.005	0.006	0.001	<0.001
皮 膚	0.819	0.214	<0.038	7.41	4.61	0.366	1.79	1.51	0.057
	2.76	0.731	<0.127	1.38	0.779	0.054	0.049	0.044	0.001
脾	1.37	0.278	0.010	17.2	1.88	0.305	0.800	0.181	0.085
	0.057	0.012	<0.001	0.038	0.004	0.001	0.003	0.001	<0.001
胃	98.2	26.6	0.062	730	188	0.846	61.0	7.94	0.340
	8.97	2.22	0.005	3.80	0.847	0.003	0.445	0.045	0.002
胃内容物	253	70.4	0.020	3240	72.3	0.881	101	3.94	0.064
	34.3	4.07	0.010	37.7	0.347	0.002	1.55	0.012	<0.001
舌下腺	1.81	0.362	<0.014	25.8	3.37	<0.463	0.882	0.087	0.009
	0.008	0.002	<0.001	0.008	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
顎下腺	1.63	0.254	<0.003	23.0	2.26	0.100	0.939	0.087	0.007
	0.040	0.006	<0.001	0.035	0.003	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
胸 腺	1.32	0.186	<0.007	21.6	1.55	<0.192	0.803	0.068	0.012
	0.035	0.005	<0.001	0.041	0.002	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
上皮小体 及び甲状腺	5.17	4.72	<0.165	59.1	7.82	<2.87	1.64	0.572	0.217
	0.003	0.003	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
膀 胱	2.75	2.65	<0.019	21.9	6.95	<0.440	1.18	0.333	0.023
	0.011	0.013	<0.001	0.007	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
子 宮	1.13	0.482	<0.006	16.9	3.08	<0.158	0.719	0.146	0.012
	0.033	0.014	<0.001	0.031	0.004	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
全血液	1.35	0.358	0.010	14.3	3.52	0.321	1.07	0.280	0.082
	1.77	0.474	0.013	1.04	0.233	0.019	0.106	0.028	0.008
カーカス	0.730	0.316	0.020	19.8	5.21	0.420	1.73	0.942	0.064
	9.95	4.33	0.282	15.4	3.67	0.255	1.89	1.02	0.070

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代 謝；尿、胆汁、糞、肝及び血漿中の放射性成分を HPLC と TLC で分析した。HPLC による分析結果を表 7-14 に示した。

尿 中：低用量及び高用量単回経口投与、静脈内投与ラットの投与後 48 時間までに採取した尿について分析した。尿中の放射性成分の

検出された(表 7)。



表 7 尿中の放射性成分の割合(0-48 時間)  
無処理

コードNo.	対 照 化 合 物	経口単回		経口単回		静脈内	
		5mg/kg		100mg/kg		0.25mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌

β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理

コードNo.	対 照 化 合 物	経口単回		経口単回		静脈内	
		5mg/kg		100mg/kg		0.25mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌

成分は HPLC で分析、結果は投与量に対する割合(%)で表示。

低用量連続経口投与ラットの尿中では、単回投与と異なり、

(表 8)。

表 8 低用量(5mg/kg/日)14日間連続経口投与ラット尿中の放射性成分の割合

無処理

コードNo.	対 照 化 合 物	14日目 (0-6時間)		14日目 (6-24時間)		15日目 (24-48時間)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌

$\beta$ -グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理

コードNo.	対 照 化 合 物	14日目 (0-6時間)		14日目 (6-24時間)		15日目 (24-48時間)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌

成分はHPLCで分析、結果はクロマトグラム上の割合(%)で表示

胆汁中：低用量及び高用量単回経口投与ラットの胆汁中の放射性成分の

であつ

た(表9)。

表9 胆汁中の放射性成分の割合

無処理

コードNo.	対 照 化 合 物	経 口		経 口	
		5mg/kg <sup>a)</sup>		100mg/kg <sup>b)</sup>	
		雄	雌	雄	雌
	オキシプロピオン(1)	1.8	3.1	0.8	3.7

β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理

コードNo.	対 照 化 合 物	経 口		経 口	
		5mg/kg <sup>a)</sup>		100mg/kg <sup>b)</sup>	
		雄	雌	雄	雌
	オキシプロピオン(1)	nd	nd	0.4	1.6

成分はHPLCで分析、結果は投与量に対する割合(%)で表示

nd：検出されず

a：0-24時間 b：0-48時間

糞抽出物中：低用量及び高用量単回経口投与、静脈内投与ラットの糞抽出物中の放射性成分は、

検出された(表10)。

表 10 糞抽出物中の放射性成分の割合  
無処理 (0-48 時間)

コードNo.	対 照 化 合 物	経口単回		経口単回		静脈内	
		5mg/kg		100mg/kg		0.25mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌

β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理 (0-24 時間)

コードNo.	対 照 化 合 物	経口単回		経口単回		静脈内	
		5mg/kg		100mg/kg		0.25mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
	メシ/サロピソ(1)	0.7	0.2	0.3	1.0	0.1	0.1

成分は HPLC で分析、結果は投与量に対する割合(%)で表示

低用量連続経口投与ラットの放射性成分の割合は、  
(表 11)。

表 11 低用量(5mg/kg/日)14日間連続経口投与ラットの糞抽出物中の放射性成分の割合

コードNo.	対 照 化 合 物	(0-24h)	
		雄	雌

成分は HPLC で分析、結果はクロマトグラム上の割合(%)で表示

肝抽出物：低用量及び高用量単回経口投与、低用量連続経口投与ラットの血漿中放射能最高濃度到達時間における肝中の放射性成分としては、未代謝のネミスタピロン(1)が主であり、代謝物としては

検出された(表

12)。

表 12 肝抽出物中の放射性成分の割合

コードNo.	対 照 化 合 物	経口単回		経口単回		連続経口	
		5mg/kg <sup>a)</sup>		100mg/kg <sup>b)</sup>		5mg/kg/日 <sup>c)</sup>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
	ネミスタピロン(1)	11.6	16.1	8.9	20.5	4.8	4.6

成分は HPLC で分析、結果は肝中総放射能に対する割合(%)で表示

a：投与後 0.5 時間に屠殺

b：投与後 4 時間に屠殺

c：14 日間連続投与後 1 時間に屠殺

血漿中：低用量及び高用量単回経口投与ラットの血漿中放射能最高濃度及び1/2最高濃度到達時間における血漿中の放射性成分は 非極性成分として未変化のネミスタピロン(1)、

検出された(表13)。

表 13 血漿抽出物中の放射性成分の割合

低用量単回経口投与

コードNo.	対 照 化 合 物	性 (屠殺時間)							
		雄 (0.5h)		雌 (0.5h)		雄 (4h)		雌 (4h)	
		% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g
	カミゾサビリン(1)	7.0	0.05	20.6	0.32	13.7	0.06	24.2	0.12

高用量単回経口投与

コードNo.	対 照 化 合 物	性 (屠殺時間)							
		雄 (4h)		雌 (4h)		雄 (24h)		雌 (24h)	
		% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g
	カミゾサビリン(1)	19.9	2.5	16.0	2.1	21.5	0.65	12.5	0.60

HPLC で分析、血漿中総放射能に対する割合(% P)とカミゾサビリン換算濃度(µg/g)で表示

低用量連続経口投与ラットの血漿中の放射性成分も

(表 14)。

表 14 低用量(5mg/kg/日)14日間連続経口投与ラットの血漿抽出物中の放射性成分の割合

コードNo.	対照化合物	性 (屠殺時間)							
		雄 (1h)		雌 (1h)		雄 (24h)		雌 (24h)	
		% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g	% P	µg/g
	メミノストロピン(1)	4.7	0.04	14.1	0.19	32.0	0.08	4.1	0.01

HPLC で分析、血漿中総放射能に対する割合(% P)とメミノストロピン換算濃度(µg/g)で表示

代謝物の同定: HPLC と TLC コクロマトグラフィー及び GC-MS によって主代謝物として

が同定された。

メミノストロピンのラット体内における推定代謝経路を次頁に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## ラットにおけるメトミノストロピンの推定代謝経路

(資料 No. 代-2)

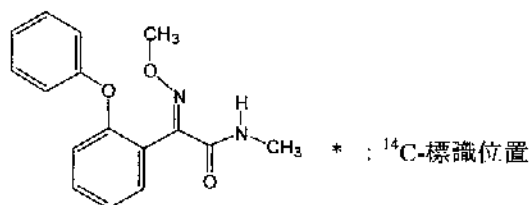
## 2. 植物体内運命試験

試験機関：

報告書作成年：1994年

供試標識化合物： $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピン

構造式；



標識位置設定根拠；

化学名； $^{14}\text{C}$ -(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

比放射能；

濃度；31.20 MBq/mL (エタノール溶液)

放射化学的純度；

供試植物：水稻 (品種；キヌヒカリ)

種子を育苗用培土に播種し、グロースチャンパー内 [温度：照明期は 25°C 前後、暗期は 20°C 前後、湿度：70% 前後、明暗 12 時間サイクル(照明期 6~18 時)。照度：30000Lux] で発芽させ、播種後 23 日間 3~4 葉期まで生育させた。

これを 1/5000 a のワグネルポットにポット当たり 2 本ずつ移植し、屋外温室に移して栽培し、試験に供した。温室の屋根部のガラスはフロート板ガラス(厚さ 5mm)を使用し、温度は昼 25~30°C、夜 20~25°C に調節した。

方法：

### (1) 施用液の調製

$^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンのエタノール溶液に非標識のメトミノストロピン(純度 )とエタノールを加え、2.40mg/8.75MBq/mLのエタノール溶液を調製し、施用液とした。調製した施用液中の  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンの放射化学的純度は %であった。

### (2) 処理の部位と方法

屋外温室に移して 63 日目(出穂 5 日前)に、施用液をガラス製ピペットを用いて秤量しポット内の田面水に 240g a.i./10a 相当量(10a 当り 6%粒剤、4kg に相当)になるように添加した。

(3) 試料の採取

薬剤施用後 14 日目及び 60 日目(成熟期)に採取した。施用後 14 日目の試料では、穂、茎葉、根及び田面水を、60 日目ではもみがら、玄米、葉、茎(脱穀後の穂軸を含む)、根及び土壌を分析試料とした。根と茎葉は地際から 1 cm の部分で分割した。

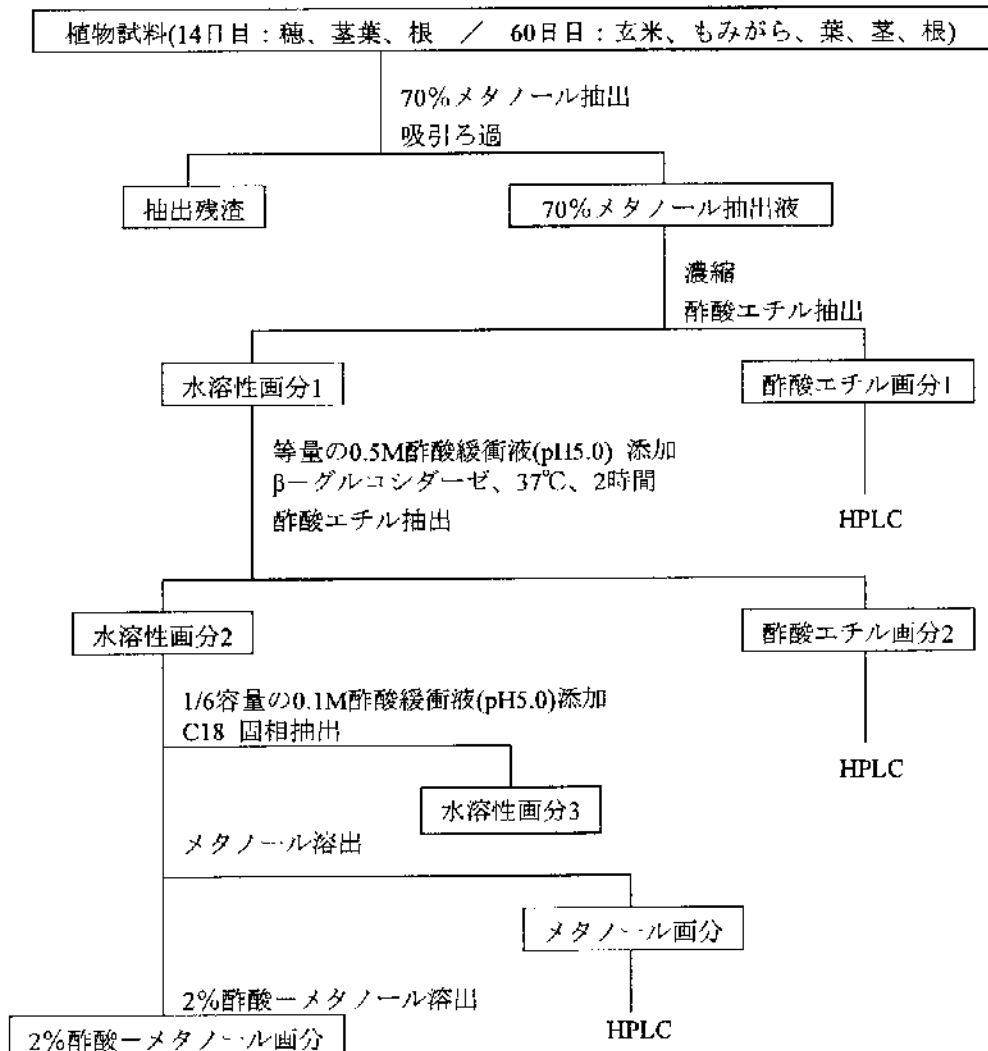
(4) 放射能の分画

① 田面水(施用後 14 日目)

田面水はガラス製ピペットを用いてポットより全量を採取し、蒸留水を加えて定容後その一部を取り放射能を測定した。

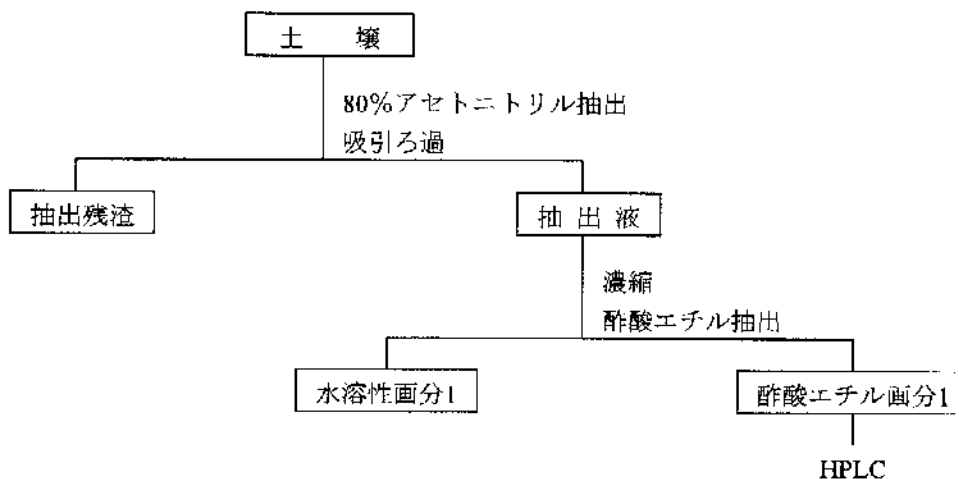
② 植物試料

植物試料は、70%メタノール中でホモジナイザーを用いて粉碎し、以下のスキームに従って分画した。



### ③ 土 壤

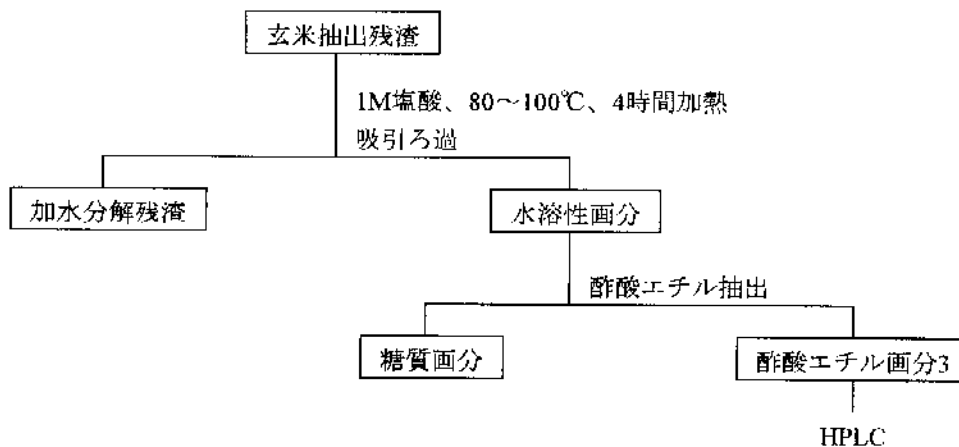
土壌はポット内の3ヶ所を内径2cmのボーラーを用いてポットの最下部まで採取し、これを合わせて以下のスキームに従って放射能の分画を行った。



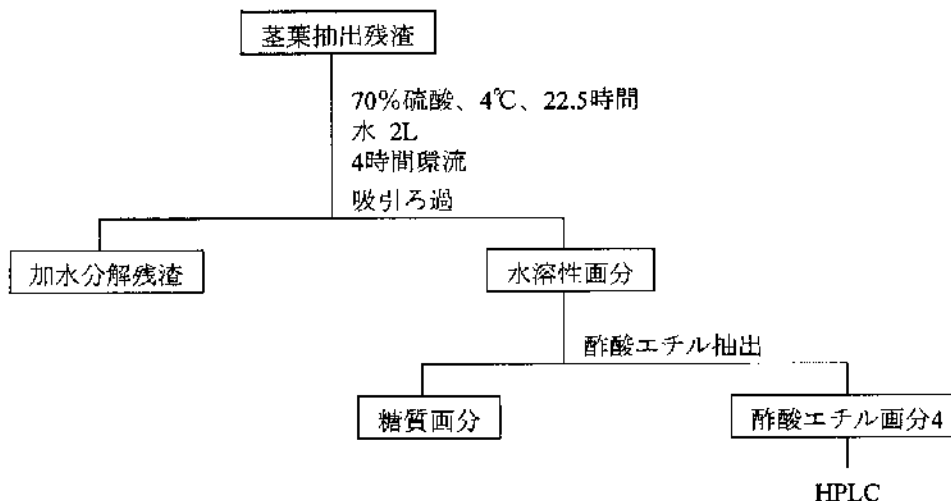
### ④ 残渣の分析

玄米と茎葉の抽出残渣は、以下のスキームに従って分画した。糖質画分中のグルコースは、フェニルヒドラジンとの反応によってグルコサゾンに変換したのち、2回の再結晶を行ない比放射能が一定であることを確認し、澱粉とセルロース中の放射能を算出した。

玄 米：



茎 葉：



(5) 代謝物の定量及び同定

放射能の分画で得られた酢酸エチル画分及びメタノール画分中の代謝物の定量分析はフローセル型放射能検出器を装備した HPLC で行った。

代謝物の同定は、代謝物と標準化合物との TLC 及び HPLC コクロマトグラフィー、HPLC の保持時間の比較さらに代謝物と標準化合物の TMS(トリメチルシリル)誘導体の GC/MS での保持時間及びマススペクトルの比較で行なった。

(6) オートラジオグラフィーによる玄米の分析

60 日目の玄米を 5%カルボキシメチルセルロースに包埋し、凍結切片を作製後、常法に従ってオートラジオグラムを得た。オートラジオグラムから画像処理システムを用いて放射能分布を調べた。

(7) 放射能の測定

直接又は燃焼後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

結 果：

(1) 吸 収

田面水に施用後 14 日目において施用放射能の 11.4%が水稻中に、0.8%が田面水に検出された。登熟期にあたる施用後 60 日目では、施用放射能の 15.1%が水稻中に、37.1%が土壌中に検出され、合計 52.2%が回収された(表 1)。未回収の 47.8%は葉からの蒸散によって大気中に消失したと推定された。

表1 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後の放射能分布

施用後日数	施用放射能に対する割合(%)						
	穂	茎葉		根	田面水	合計	
14日	0.6(2.803)	9.3(5.439)		1.5(6.440)	0.8	12.2	
60日	0.3(0.568)	1.1(12.778)	11.5(78.562)	1.4(2.112)	0.8(1.300)	37.1(0.721)	52.2
	ワラ 12.9(15.696)						

( )内：メトミノストロピン換算濃度(ppm)

(2) 移行・分布・代謝

1) 施用後 14 日日

茎葉に施用放射能の 9.3%が、根と穂にそれぞれ 1.5%と 0.6%が移行した(表 1)。

1. 穂

穂中総放射能の 83.8%が 70%メタノール抽出液に、16.2%が抽出残渣に分画された。70%メタノール抽出液をさらに分画したところ、穂中総放射能の 79.5%は酢酸エチル抽出性の遊離型残留物であり、2.9%が抱合型残留物、1.9%が水溶性残留物であった(表 2)。

2. 茎葉

茎葉中総放射能の 91.1%が 70%メタノール抽出液に、8.9%が抽出残渣に分画された。茎葉中総放射能の 81.0%は酢酸エチル抽出性の遊離型残留物であり 3.9%が抱合型残留物、4.0%が水溶性残留物であった(表 2)。

表 2 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 14 日の放射能分布

画 分	試料中総放射能に対する割合 (%)		
	穂	茎 葉	根
70%メタノール抽出液	83.8 (2.349)	91.1 (4.961)	60.5 (3.888)
酢酸エチル画分1	79.5 (2.234)	81.0 (4.409)	57.4 (3.682)
水溶性画分1	4.8 (0.134)	8.3 (0.448)	3.1 (0.200)
酵素加水分解			
酢酸エチル画分2 (抱合体画分)	2.9 (0.080)	3.9 (0.212)	1.4 (0.089)
水溶性画分2	1.9 (0.054)	4.0 (0.218)	1.6 (0.105)
C18固相抽出液			
メタノール画分	1.4 (0.039)	2.4 (0.132)	1.0 (0.066)
2%酢酸メタノール画分	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (0.001)
水溶性画分3	0.4 (0.012)	1.2 (0.065)	0.5 (0.031)
抽出残渣	16.2 (0.454)	8.9 (0.478)	39.5 (2.552)
合 計	100.0 (2.803)	100.0 (5.439)	100.0 (6.440)

( )内：メトミノストロピン換算濃度(ppm)

穂、茎葉、根とも酢酸エチル画分 1、2 及びメタノール画分(以下有機溶媒画分と記す)の放射能の大部分は親化合物のメトミノストロピン(1)であった。代謝物としては

(表 3)。

表 3  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンを田面水に施用後 14 日の有機溶媒画分の組成

代謝物	試料中総放射能に対する割合 (%)		
	穂	茎 葉	根
メトミノストロピン(1)	66.8 (1.879)	59.2 (3.222)	53.3 (3.415)

( )内：メトミノストロピン換算濃度(ppm)

—：検出されず

## 2) 施用後 60 日目

$^{14}\text{C}$ -メトミノストロピンは可食部である玄米に施用放射能の 0.3%、家畜の飼料となる葉と茎に 11.5%と 1.4%それぞれ移行した(葉と茎を合わせたワラとして 12.9%)。メトミノストロピン換算濃度では玄米が 0.568ppm、葉が 78.562ppm、茎が 2.112ppm、ワラとしては 15.696ppmであった(表 1)。

### 1. 玄米

玄米中の放射能は、70%メタノール抽出液に 58.4%、抽出残渣に 41.6%分画され、さらに 70%メタノール抽出液は、遊離型残留物(酢酸エチル画分)に 42.2%、抱合型残留物に 1.5%及び水溶性残留物に 12.6%分画された(表 4-2)。

表 4-1 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 60 日(登熟期) の放射能分布

画 分	施用放射能に対する割合 (%)						
	玄米	もみがら	葉	茎	ワラ*	根	土壌**
70%メタノール抽出液	0.2	0.7	9.9	1.2	11.0	0.5	30.2
酢酸エチル画分1	0.1	0.7	9.0	1.0	10.0	0.5	29.7
水溶性画分1	<0.1	<0.1	0.9	0.1	1.0	<0.1	0.2
酵素加水分解							
酢酸エチル画分2 (抱合体画分)	<0.1	<0.1	0.3	<0.1		<0.1	
水溶性画分2	<0.1	<0.1	0.5	0.1		<0.1	
C18固相抽出液							
メタノール画分	<0.1	<0.1	0.3	<0.1		<0.1	
2%酢酸メタノール画分	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		<0.1	
水溶性画分3	<0.1	<0.1	0.2	<0.1		<0.1	
抽出残渣	0.1	0.4	1.7	0.2	1.9	0.3	7.0
合 計	0.3	1.1	11.5	1.4	12.9	0.8	37.1

\* : 葉と茎のデータから算出

\*\* : 80%アセトニトリル抽出

表 4-2 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 60 日(登熟期) の放射能分布

画 分	各試料中総放射能に対する割合 (%)						
	玄米	もみがら	葉	茎	ワラ*	根	土壌**
70%メタノール抽出液	58.4	64.2	85.5	82.3	85.2	62.7	81.3
酢酸エチル画分1	42.2	60.5	78.0	74.0	77.6	57.8	80.1
水溶性画分1	16.1	4.0	8.0	9.3	8.1	4.1	0.5
酵素加水分解							
酢酸エチル画分2 (抱合体画分)	1.5	1.3	2.8	3.0		1.1	
水溶性画分2	12.6	2.2	4.7	5.2		2.8	
C18固相抽出液							
メタノール画分	11.1	1.4	2.9	2.9		1.3	
2%酢酸メタノール画分	0.5	0.1	<0.1	<0.1		<0.1	
水溶性画分3	0.6	0.3	1.8	2.1		0.8	
抽出残渣	41.6	35.8	14.5	17.7	14.8	37.3	18.7
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

\* : 葉と茎のデータから算出

\*\* : 80%アセトニトリル抽出



表 4-3 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 60 日(登熟期) の放射能分布

画 分	メトミノストロピン換算濃度 (ppm)						
	玄米	もみがら	葉	茎	ワラ*	根	土壌**
70%メタノール抽出液	0.332	8.213	67.097	1.751	13.363	0.817	0.585
酢酸エチル画分1	0.240	7.746	61.176	1.593	12.180	0.753	0.577
水溶性画分1	0.091	0.502	6.262	0.185	1.266	0.053	0.004
酵素加水分解							
酢酸エチル画分2 (抱合体画分)	0.009	0.161	2.186	0.059		0.014	
水溶性画分2	0.072	0.273	3.661	0.104		0.037	
C18固相抽出液							
メタノール画分	0.063	0.180	2.251	0.058		0.017	
2%酢酸メタノール画分	0.003	0.007	0.022	<0.001		<0.001	
水溶性画分3	0.003	0.036	1.385	0.043		0.010	
抽出残渣	0.236	4.564	11.465	0.361	2.333	0.484	0.135
合 計	0.568	12.778	78.562	2.112	15.696	1.300	0.721

\* : 葉と茎のデータから算出

\*\* : 80%アセトニトリル抽出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

有機溶媒画分の主残留物はメトミノストロピン(1)で玄米中総放射能の30.0%であった。代謝物としては、

であった(表5)。

表5 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後60日(登熟期)の有機溶媒画分の組成

代謝物*	試料総放射能に対する割合(%)					
	玄米	もみがら	葉	茎	根	土壌
メトミノストロピン(1)	30.0 (0.170)	42.3 (5.415)	44.8 (35.029)	45.7 (1.017)	47.2 (0.616)	74.4 (0.537)

( )内：メトミノストロピン換算濃度(ppm)

—：検出されず

玄米の 70%メタノール抽出残渣を塩酸加水分解後分析した結果、酢酸エチル画分(玄米中総放射能の 17.7%)、糖質画分(12.1%)及び加水分解残渣(7.2%)に分画された(表 6)。

表 6 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 60 日(登熟期)の玄米とワラの抽出残渣中の放射能分布

画 分	玄 米	ワラ(茎と葉)
	施用放射能に対する %	
抽出残渣	0.1	1.9
加水分解後の水溶性画分	0.1	0.5
酢酸エチル画分3又は4	<0.1	0.4
水溶性画分(糖質画分)	<0.1	0.1
加水分解残渣	<0.1	1.4
	試料中総放射能に対する%	
抽出残渣	41.6	14.8
加水分解後の水溶性画分	31.3	4.2
酢酸エチル画分3又は4	17.7	3.3
水溶性画分(糖質画分)	12.1	0.9
加水分解残渣	7.2	10.6
	メトミノストロピン換算濃度 (ppm)	
抽出残渣	0.236	2.333
加水分解後の水溶性画分	0.175	0.666
酢酸エチル画分3又は4	0.099	0.519
水溶性画分(糖質画分)	0.068	0.148
加水分解残渣	0.040	1.667

玄米抽出残渣を塩酸加水分解した後に得られた酢酸エチル画分の主放射性化合物は、

。この他にメトミノストロピン

(1)が 0.2%、  
された(表 7)。

検出

表 7 <sup>14</sup>C-メトミノストロピンを田面水に施用後 60 日(登熟期)の玄米とワラの抽出残渣加水分解物の酢酸エチル画分 3 又は 4 に含まれる組成

代 謝 物 *	施用量比(%)		試料中総放射能比(%)		濃度*(ppm)	
	玄 米	ワ ラ	玄 米	ワ ラ	玄 米	ワ ラ
メトミノストロピン(1)	<0.1	—	0.2	—	0.001	—

\* : メトミノストロピン換算濃度      — : 検出されず

糖質画分の放射能の大部分、玄米中総放射能の約9%は澱粉として存在した。

玄米中のメトミノストロピンの残留濃度は0.170ppmであったが(表5)、玄米のオートラジオグラムは、玄米中の放射能濃度はぬかの部分が高く、白米の部分は極めて低いことを示しており、実際に摂取される量はこれよりも低いと推察された。

## 2. 葉

葉中総放射能の85.5%が70%メタノール抽出液に、14.5%が抽出残渣に分画され、さらに70%メタノール抽出液は、酢酸エチル抽出性の遊離型残留物に78.0%、抱合型残留物へ2.8%、水溶性残留物へ4.7%が分画された(表4-2)。

葉の有機溶媒画分中の主残留物もメトミノストロピン(1)であり、葉中総放射能の44.8%であった。代謝物としては、

が検出された(表5)。

## 3. 茎

茎中総放射能の82.3%が70%メタノール抽出液に、17.7%が抽出残渣に分画され、さらにメタノール抽出液は、酢酸エチル抽出性の遊離型残留物に74.0%、抱合型残留物に3.0%、水溶性残留物に5.2%分画された(表4-2)。

茎の有機溶媒画分中の主残留物はメトミノストロピン(1)であり、茎中総放射能の45.7%であった。代謝物としては、

が検出された(表5)。

## 4. ワラ

ワラ(茎葉)中総放射能の14.8%が70%メタノール抽出残渣に検出された。この内4.2%が硫酸加水分解によって可溶化され、10.6%が加水分解残渣として検出された。加水分解物を酢酸エチルで抽出したところ、3.3%が酢酸エチル抽出画分に0.9%が水溶性の糖質画分に分離された(表6)。酢酸エチル画分には

(表7)。糖質画分の一部は

### (3) 代謝経路

メトミノストロピンの水稲中における主代謝経路は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 水稻におけるメトミノストロピンの推定代謝経路

(資料No. 代-3)

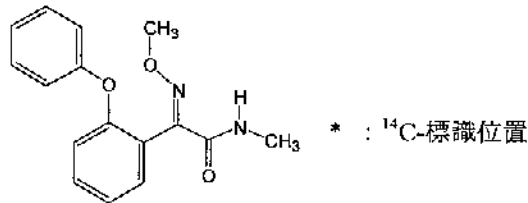
3. 土壌中運命試験

試験機関:

報告書作成年: 1995年 [GLP 対応]

供試標識化合物:  $^{14}\text{C}$ -メトミノストロビン

構造式:



標識位置設定根拠:

化学名:  $^{14}\text{C}$ -(E)-2-メトキシミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

比放射能:

濃度: 31.20 MBq/mL (エタノール溶液)

放射化学的純度:

供試土壌: 三重土壌(鈣質軽埴土、三重県農業技術センターから入手)及び茨城土壌(火山灰軽埴土、日本植物防疫協会研究所から入手)を使用した。土性を下表に示す。

	最大容水量 (%) <sup>a)</sup>	有機炭素含量 (%) <sup>a)</sup>	全窒素含量 (%) <sup>a)</sup>	陽イオン交換容量 me/100g <sup>a)</sup>	pH(H <sub>2</sub> O) 1:2.5	リン酸吸収係数
三重土壌	88	3.75	0.26	23.4	6.4	800
茨城土壌	139	7.52	0.58	32.4	5.8	1650

	粒径組成 (%) <sup>a)</sup>			
	粗砂 2.0~0.2mm	細砂 0.2~0.02mm	シルト 0.02~0.002mm	粘土 0.002mm以下
三重土壌	13.0	30.0	25.2	31.8
茨城土壌	6.3	33.7	23.8	36.2

a : 乾土重量当り

方 法：

(1) 試験土壌の調製；

- ① 好氣的湛水条件土壌：土壌 30g(乾土換算)を内径 4 cmの土壌試験用フラスコに入れ湛水深 1 cm になるように蒸留水を加え、アルミホイルで覆って 25℃暗所で 1 週間ブレインキュベーションした。容器内土壌層の厚さは約 4cm であった。
- ② 嫌氣的湛水条件土壌：湛水深を 5cm とした以外は、好氣的湛水条件と同じ条件で 1 カ月間ブレインキュベーションした。
- ③ 好氣的条件土壌：土壌 30g(乾土換算)を内径 4cm の土壌試験用フラスコに入れ、土壌水分が最大容水量の 50%となるように蒸留水を加え、アルミホイルで覆って 25℃暗所で、2 週間ブレインキュベーションした。容器内土壌層の厚さは約 4cm であった。
- ④ 滅菌好氣的湛水条件土壌：好氣的湛水条件土壌と同様に調製した土壌を薬剤添加直前の 3 日間に 1 日 1 回、計 3 回オートクレーブ(120℃、20 分)で滅菌した。滅菌期間を含めたブレインキュベーション期間は 3 週間、薬剤添加は最終滅菌日に実施した。

(2) 処理、インキュベーション及び試料採取；

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンをエタノールで希釈し、0.72mg/mLに調製した。240g a.i./10 a (10 a 当たり 6%粒剤、4kgに相当)に相当する 2.4ppm(乾土当り)となるように、土壌 30g (乾土換算)に対して 100μL添加し、混和した。

<sup>14</sup>C-メトミノストロピン添加後の各土壌は、ブレインキュベーションと同じ条件でインキュベーションし、試料採取を下記の時点で実施した。

	試料採取時間(日)
三重土壌	
好氣的湛水条件	0 <sup>a</sup> 、3、7、14、21、28、63、126、182、273、357
嫌氣的湛水条件	0 <sup>a</sup> 、3、7、14、21、28、63、126、182、273、364
好氣的条件	0 <sup>a</sup> 、3、7、14、21、28、63、126、182、273、364
滅菌好氣的湛水条件	0 <sup>a</sup> 、7、14、28
茨城土壌	
好氣的湛水条件	0 <sup>a</sup> 、3、7、14、21、28、63、126、182、273、364

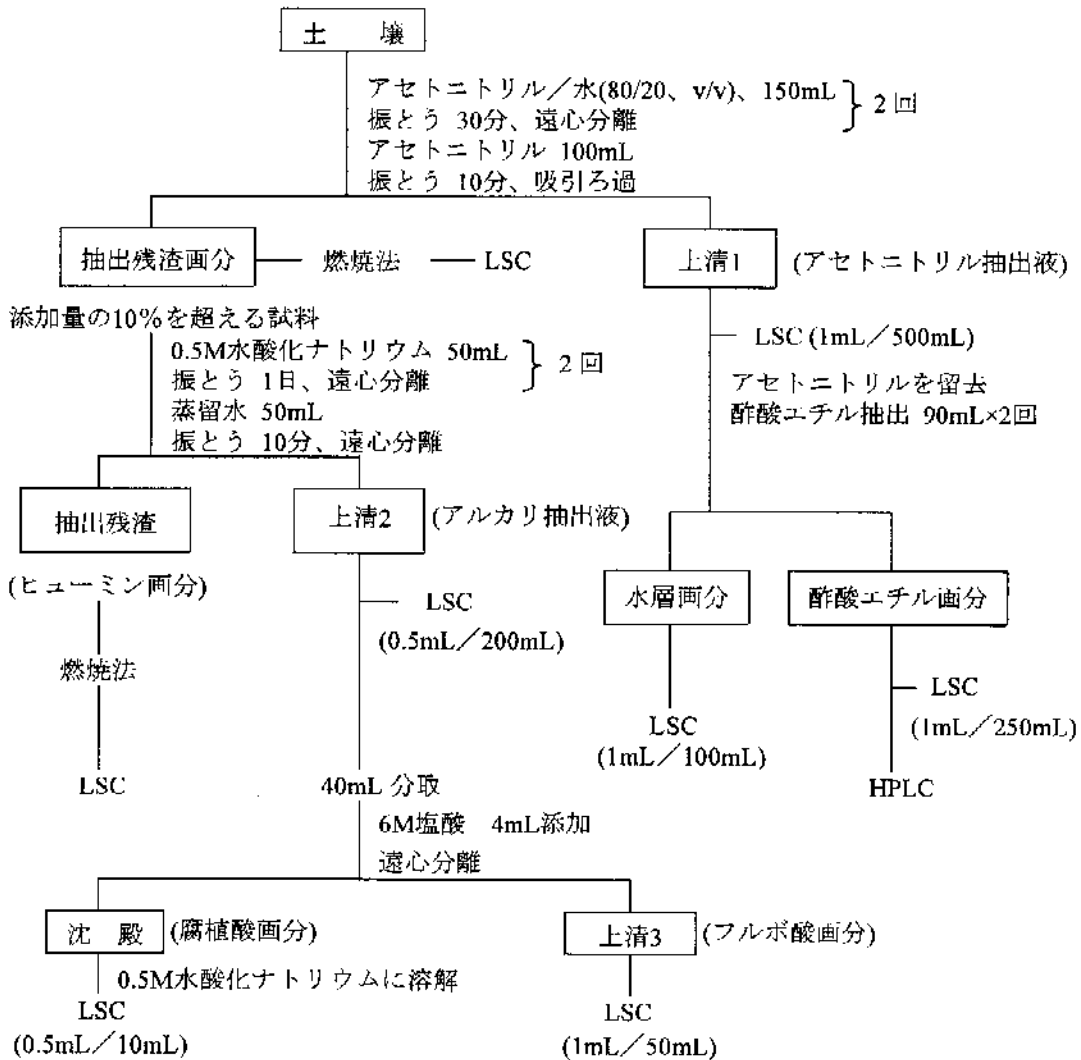
a：0 日(添加回収)は、<sup>14</sup>C-メトミノストロピン添加後 30 分以内に抽出を開始

土壌中残留放射能分布試験には、土壌試験用フラスコ 3 個を供し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>と<sup>14</sup>C揮発性物質の採取用として 20%モノエタノールアミン 100mLのトラップ 2 本とポリウレタンフォーム約 0.2gをフラスコ毎に設置した。

土壌中<sup>14</sup>C分解物の抽出及び定量では、土壌中残留放射能分布試験とは別に、土壌試験用フラスコ 2 個(最終採取時点は 3 個)を試験に供した。

(3) 土壤中<sup>14</sup>C分解物の抽出及び定量：

土壤中の<sup>14</sup>C分解物の抽出及び定量は以下のスキームによって行った。各分画の放射能は、抽出残渣についてはサンプルオキシダイザーによる燃焼後、液体画分については直接液体シンチレーションカウンターで測定した。酢酸エチル画分の<sup>14</sup>C分解物はフローセル型放射能検出器付きの高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いて分離・定量した。



LSC : 液体シンチレーションカウンター  
(YmL/XmL): Xは定容量、Yは測定量を示す



(4)  $^{14}\text{C}$ 分解物の同定

$^{14}\text{C}$ 分解物の同定は、参照物質とのTLC及びHPLCクロマトグラフィー、HPLCの保持時間の比較、さらにHPLCで分離後GC/MSでの保持時間とマススペクトルの比較によって行った。

結 果：

- (1) 土壌中残留放射能の分布；土壌中の残留放射能は時間の経過と共に減少した。消失した放射能は主に $^{14}\text{CO}_2$ として系外に揮散したものと推定される。最終分析時点(滅菌好氣的湛水条件は4週間、他は12カ月)における各画分の放射能分布を下表に示す。80%アセトニトリルに抽出された放射能の大部分は酢酸エチル画分に分配された。土壌結合性の物質の生成量(抽出残渣)が多いほど $^{14}\text{CO}_2$ の発生量が多く、好氣的条件>好氣的湛水条件>嫌氣的湛水条件の順に多かった。

画 分	最終時点における添加量に対する割合(%)				
	三 重 土 壤				茨城土壌
	好氣的 湛水条件	嫌氣的 湛水条件	好氣的条件	滅菌好氣的 湛水条件	好氣的 湛水条件
$^{14}\text{CO}_2$	17.6	5.3	30.3	<0.1	13.0
その他の $^{14}\text{C}$ 揮発性物質	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
酢酸エチル画分	36.0	69.0	11.3	94.7	49.4
水溶性画分	1.6	3.5	0.4	0.2	0.7
抽出残渣	33.5	18.6	44.7	4.2	31.0
合 計	88.7	96.4	86.8	99.0	94.1

- (2) 分解物と分解速度；各試料採取時点の酢酸エチル画分の放射能の大部分はメトミノストロピン(1)であった。分解物としては、

。次頁に最終分析時点における添加量に対する分解物の割合とメトミノストロピンの半減期を示す。メトミノストロピンの分解速度は土壌の種類による顕著な差は認められなかったが、土壌のインキュベーション条件により差が認められた。湛水条件では分解が遅く、好氣的条件では分解は速いことから、水稲収穫後翌年の田植え前まで乾田状態(好氣的条件)となることを考慮すると圃場における半減期は早まるものと考えられる。

	最終時点 <sup>a)</sup> における添加量に対する割合(%)				
	三重土壤				茨城土壤
	好氣的 湛水条件	嫌氣的 湛水条件	好氣的条件	滅菌好氣的 湛水条件	好氣的 湛水条件
メトミノストロビン(I)	42.1	41.6	7.7	86.6	43.0
半減期	349日	346日	98日	—	339日

a：滅菌好氣的湛水条件については4週間、それ以外は12カ月

また、滅菌土壤ではメトミノストロビンの分解が遅いことから、その分解には土壤微生物が関与していると考えられた。

試料採取 時 間 (日)	添加量に対するメトミノストロビンの残留量(%)	
	三重土壤 (好氣的湛水条件)	
	無処理	滅菌処理
0	93.6	94.8
7	89.6	91.7
14	79.4	91.0
28	76.4	86.6

- (3) 抽出残渣中の放射能；最終分析時点における抽出残渣中の放射能の分布を次表に示す。抽出残渣中の放射能が添加量の10%を超えた試料を腐植酸分析の方法で分画したところ、フルボ酸画分、腐植酸画分、ヒューミン画分の放射能はいずれも、時間の経過とともに増加する傾向を示した。ヒューミン画分の放射能の割合は好氣的あるいは嫌氣的ないずれの湛水条件及び好氣的条件においても大差はなかったが、フルボ酸及び腐植酸画分の放射能の割合は好氣的条件で他条件より多かった。

	最終時点 <sup>a)</sup> における添加量に対する割合(%)				
	三重土壤				茨城土壤
	好氣的 湛水条件	嫌氣的 湛水条件	好氣的条件	滅菌好氣的 湛水条件	好氣的 湛水条件
抽出残渣計	27.6	24.3	45.6	4.0	30.5
フルボ酸画分	12.3	11.0	20.7	分析せず	12.0
腐植酸画分	4.9	5.4	13.4		5.6
ヒューミン画分	10.4	8.0	11.5		12.9

a：滅菌好氣的湛水条件については4週間、それ以外は12カ月

- (4) 推定分解経路；土壤に処理されたメトミノストロビン(I)は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 土壌におけるメトミノストロピンの推定代謝経路

(資料 No. 代-4)

4. メトミノストロピンの水中運命に関する試験

4. 1. 加水分解運命試験

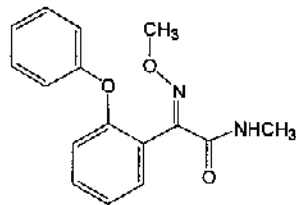
試験機関：

報告書作成年：1993年

供試化合物：メトミノストロピン %

化学名；(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

構造式；



供試水：pH 4.0、7.0 及び 9.0 の緩衝液。下記方法により調製し、pH メーターにより確認した。

pH 4.0； 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 0.40mL 及び 0.1N フタル酸水素カリウム溶液 50mL を混合し、滅菌蒸留水で 100mL とする。

pH 7.0； 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 29.63mL 及び 0.1N リン酸一カリウム溶液 50mL を混合し、滅菌蒸留水で 100mL とする。

pH 9.0； 0.1N 塩化カリウムで調製した 0.1N ホウ酸溶液 50mL 及び 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 21.30mL を混合し、滅菌蒸留水で 100mL とする。

試験方法：OECD テストガイドライン-111 に準拠して実施した。

pH を 4、7、9 に調製した供試水に、アセトニトリルに溶解した検体を加え、検体の濃度が 50ppm となるように調製した。この溶液を 5mL 容アンプルに 5mL 封入し、50±0.5℃ に 5 日間保った後、その 2mL を分取し、蒸留水で 10mL に希釈後、HPLC 法で測定した。

試験結果：メトミノストロピンは蒸留水中で 5 日後でもほとんど分解が認められなかった。

	メトミノストロピン濃度 (ppm)		
	pH		
	4.26	7.01	8.79
C <sub>0</sub> (初期濃度)	10.49	9.87	9.87
C <sub>5</sub> (5 日後の最終濃度)	10.42	9.71	9.63
$\frac{C_0 - C_5}{C_0} \times 100$ (%) [分解率]	0.67	1.62	2.43

(資料 No. 代-5)

4. 2. 水中光分解運命試験-1

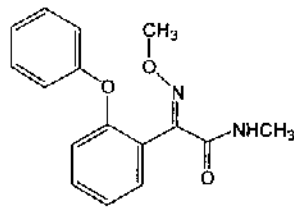
試験機関：

報告書作成年：1995年

供試化合物：メトミノストロビン %

化学名；(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

構造式；

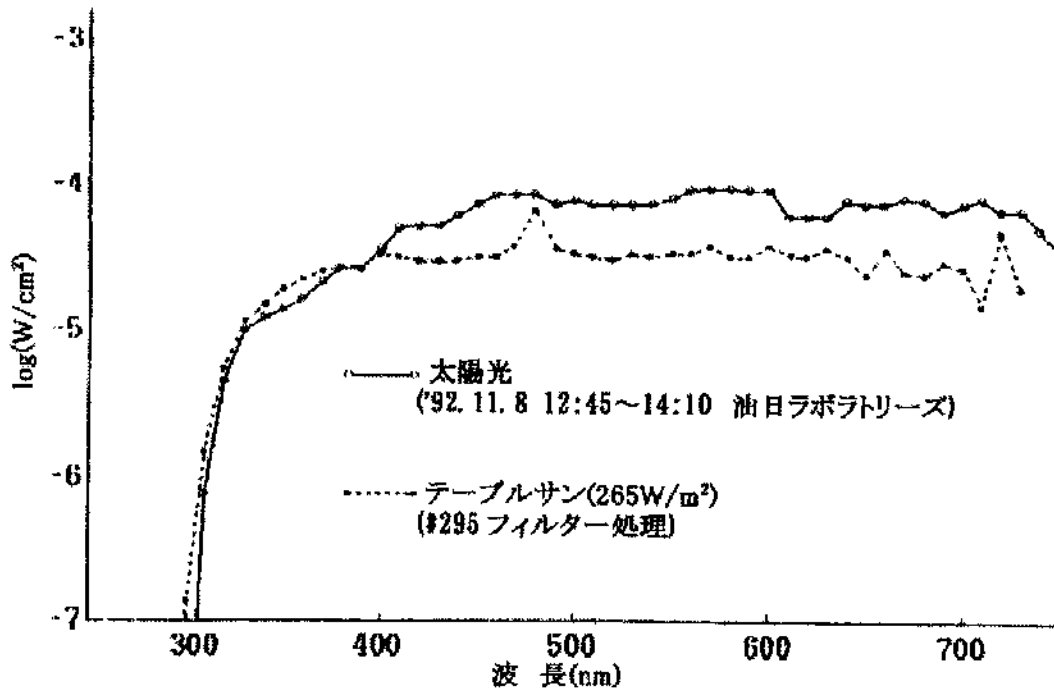


供試水：滅菌蒸留水及び自然水（1995年9月12日に滋賀県水口町野洲川で採取し、ろ紙で自然ろ過したpH6.7の無滅菌水）

光源：光源にはキセノンアーク灯(1.5kW)を用い、光学フィルター#295を通して照射した。

光量：265W/m<sup>2</sup> (>290nm)

分光分布：光学フィルターを通して照射したエネルギー及び太陽光のエネルギー分布を下图に示す。



試験方法：検体 10mg/mLを含むアセトニトリル溶液を調製し、この溶液 0.5mLを蒸留水または自然水(河川水)で 500mLに希釈して 10 mg/Lの水溶液を調製した。従って、この溶液中にはアセトニトリルを 0.1%含有する。この溶液 5mLを石英共栓付試験管に封入した。この試験管を試料回転台に並べ、25℃±1℃で光を連続照射した。比較対照の供試溶液は石英共栓付試験管をアルミホイルで包み光を遮断した。光照射開始後 10、20、30、40 及び 50 時間日に試料を採取しHPLCで分析した。

なお、本試験に用いたキセノンアーク灯の光度は北緯 30 度、冬季における自然の太陽光の光度に相当する。

半減期は一次反応速度式を用いて算出した。

結果：

推定半減期 (時間)

	暗所対照区	光照射区
滅菌蒸留水	> 500	46.0
自然水	> 500	39.0

分解物の経時変化：光分解物の経時的分析値 (mg/L) を次表に示す。

試験系	照射時間 (時)	光分解物 (代謝物 一覧表中の記号)	
		(1)	
滅菌蒸留水	0	9.62	
	10	8.33	
	20	7.06	
	30	6.20	
	40	5.27	
	50	4.50	
自然水	0	10.42	
	10	8.81	
	20	7.30	
	30	6.08	
	40	5.01	
	50	4.38	

メトミノストロピン(1) は経時的に漸減し、

(資料 No. 代-6)

4. 3. 水中光分解運命試験-2

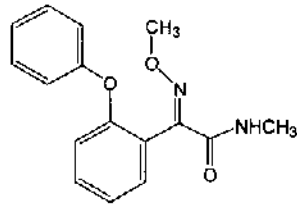
試験機関：

報告書作成年：1995年

供試化合物：メトミノストロピン %

化学名；(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

構造式；



試験方法：検体 3gを含む 20%アセトン水溶液 2.5Lを調製し、この溶液に高圧水銀灯(400W)の光を6時間照射した。照射後生成した光分解物を単離精製し、合成及び市販標準品とのHPLC、NMR並びにGC/MSの測定結果を照合することにより構造を同定した。次に同定した各光分解生成物をさらに光分解し、生成物及び生成量を経時的に調べることにより、人工光源における光分解経路を推定した。さらに、検体の2ppm水溶液10mLを石英栓付試験管に入れ屋外で太陽光を75時間照射し、経時的に光分解生成物を定量し、太陽光による光分解経路を確認した。

試験結果：高圧水銀灯照射により生成した光分解生成物を単離・精製し、次表に示すの光分解生成物の構造を同定した。

光分解生成物

--	--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

各光分解生成物の標品を、さらに高圧水銀灯照射により光分解した場合に生成された光分解生成物を次表に示した。

標 品	光分解生成物



太陽光による光分解生成物の経時的残存率を次表に示した。

太陽光による光分解生成物の残存率 (%)

照射時間 (時)	光分解物 (代謝物一覧表中の記号)	
	(1)	
0	100.0	
15	62.7	
30	57.9	
45	18.5	
60	14.8	
75	8.4	

光分解物

の標品を用いて、光分解生成物を確認した

結果、

太陽光による水中における想定光分解経路を次頁の図に示す。

## 太陽光による想定光分解経路

(資料 No. 代-7)

#### 4. 4. 水中光分解運命試験—3

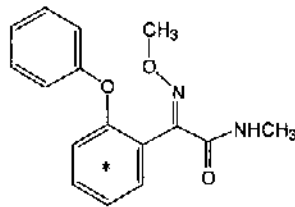
試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

供試化合物：

化学名：(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

構造式：



\*<sup>14</sup>C 標識位置

放射化学的純度；

比放射能；

供試水： 滅菌自然水及び滅菌蒸留水

自然水； pH 7.3、アメリカ オハイオ州 マディソンの池から採取

蒸留水； pH 6.2

光照射条件：

光源； キセノンランプ

290 nm 未満の波長をカットするフィルターを装着

自然太陽光に近似した分光分布

光強度； 35.53 W/m<sup>2</sup> (300~400 nm)

試験方法：

供試化合物濃度約 5µg/mL の各供試水溶液に、温度 25±2°C でキセノンランプを最長 9 日間にわたり連続照射した。湿らせた空気流を試験容器に通した後、エチレングリコールを含むトラップ及び 1N 水酸化ナトリウムを含むトラップを通して揮発性物質を捕集した。

同濃度の暗対照試料も各供試水について調製し、温度 25±2°C の暗所で最長 9 日間にわたりインキュベートした。暗対照試料には揮発性物質トラップは用いなかった。

供試水溶液の調製；

供試化合物をアセトニトリルに溶解し、濃度 1.4µg/µL の溶液を調製した。照射試料は、この溶液 351µL と供試水 100mL を石英容器に添加して混合し、濃度約 5µg/mL に調製した。暗対照試料は、この溶液 14µL と供試水 4mL をガラスバイアルに添加して混合し、濃度約 5µg/mL に調製した。

試料採取；

試験開始時 (0 日目) に各供試水について 2 点の試料を採取した。次いで、処理後 0.08、0.17、0.25、1、3、7 及び 9 日目に照射試料及び暗対照試料を各供試水について 2 点ずつ採取した。照射試料の揮発性物質捕集液は 1、3、7 及び 9 日目に交換した。

分析方法；

供試水溶液及び捕集液は一部を LSC で放射能測定した。水酸化ナトリウム捕集液は一部を塩化バリウムで処理し、炭酸バリウムの沈殿前後の捕集液中の放射能を LSC で測定し、二酸化炭素の生成を確認した。供試水溶液中の成分は HPLC 分析により標準物質と比較して定量及び同定し、LC/MS 及び GC/MS 分析により構造を確認した。

半減期の算定方法；

①実験条件下での半減期 ( $DT_{50}$ ) は、供試水溶液中のメトミノストロピンの濃度に基づき、Microsoft™ Excelを用いて以下の式より算出した。

$$\ln (C/C_0) = -k * t \quad \text{又は} \quad \ln (C) = -k * t + \ln (C_0)$$

$$DT_{50} = \ln(2)/k$$

ここで、k = 分解速度定数

C(t) = 測定時 (時間 t) のメトミノストロピン濃度

C<sub>0</sub> = 開始時のメトミノストロピン濃度

t = 時間 (日)

②東京 (北緯 35°) の春 (4~6 月) の自然太陽光下での半減期を、13 生産第 3986 号、水中光分解運命試験 (2-6-2) の方法により算出した。

分析結果；

自然水試料；

照射試料では

供試水溶液においてメトミノストロピン(1)は経時的に減少し、9 日目には検出されなくなった。

暗対照試料ではメトミノストロピンは安定であり、代謝分解物は検出されなかった。

表 1 照射自然水試料の分析結果 (処理放射能に対する%)

	0 日	0.08 日	0.17 日	0.25 日	1 日	3 日	7 日	9 日
メトミノストロビン(1)	98.1	91.5	87.1	86.2	54.7	28.7	1.8	nd

表 2 暗対照自然水試料の分析結果 (処理放射能に対する%)

	0 日	0.08 日	0.17 日	0.25 日	1 日	3 日	7 日	9 日
試験液	98.1	104.1	101.1	102.0	101.0	101.8	102.3	93.9
メトミノストロビン	98.1	104.1	101.1	102.0	101.0	101.8	102.3	93.9

蒸留水試料：

照射試料では

。供試水溶液においてメトミノストロビン(1)は経時的に減少し、9 日目に 37.8% 残存した。

暗対照試料ではメトミノストロビンは安定であり、代謝分解物は検出されなかった。

表3 照射蒸留水試料の分析結果（処理放射能に対する％）

	0日	0.08日	0.17日	0.25日	1日	3日	7日	9日
メトミノストロビン (1)	101.9	96.7	98.8	98.4	91.7	74.8	47.6	37.8

表4 暗対照蒸留水試料の分析結果（処理放射能に対する％）

	0日	0.08日	0.17日	0.25日	1日	3日	7日	9日
試験液	101.9	106.1	101.7	101.1	99.6	100.7	98.2	101.7
メトミノストロビン (1)	101.9	106.1	101.7	101.1	99.6	100.7	98.2	101.7

推定半減期；

光照射自然水試料については7日目まで、それ以外については9日目までの結果から、メトミノストロビンの半減期は下表のとおり算出された。

供試水	推定半減期		
	光照射区		暗所対照区
	人工光	太陽光換算 (北緯35°、春季)	
自然水	1.29日	5.89日	139日
蒸留水	6.5日	29.69日	267日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定分解経路：

(資料 No. 代-8)

5. 土壌吸着／脱着性試験

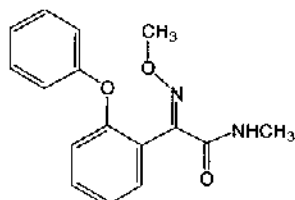
試験機関：

報告書作成年：1995年

供試化合物：メトミノストロピン %

化学名：(E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

構造式：



供試土壌：下記の4種類の土壌を用いた。

土壌番号	No.1	No.5	No.8	No.10
採取場所 *1	北海道	植調研	高知	鹿児島
土性 *2	軽埴土	軽埴土	軽埴土	埴壤土
砂 (%)	44.0	39.8	42.2	71.7
シルト (%)	30.4	24.0	31.9	13.6
粘土 (%)	25.6	36.2	25.9	14.7
有機炭素含有率 (%) *2	4.92	2.83	1.29	2.13
pH (水) *2	5.5	6.4	6.3	5.3
陽イオン置換容量 (me/100g)*2	22.0	22.9	11.3	8.9
リン酸吸収係数 *2	1140	920	390	430
粘土鉱物の種類 *2	モンモリロナイト カオリン鉱物 クォーツ	アロフェン ハロイイト	クォーツ イライト	アロフェン ハロイイト
土壌含水比 (%) *3	6.81	4.79	1.46	2.57

\*1：北海道；北海道立上川農試内 植調研；植調研究所圃場  
高知；日植防高知試験農場内 鹿児島；植調鹿児島試験地

\*2：試験土壌のデータは社団法人日本植物防疫協会から入手した。

\*3：土壌含水比の測定；土壌 5g を秤量瓶に採り、重量を測定した。120℃の乾燥器で 5 時間加熱乾燥した後、再び重量を測定し、次式により土壌含水比を求めた。

$$\text{土壌含水比 (\%)} = \frac{\text{生土重量(g)} - \text{乾燥後の土壌重量(g)}}{\text{乾燥後の土壌重量(g)}} \times 100$$



(1) 吸着試験

試験方法：吸着平衡試験を行い、検体の水相中の濃度の平衡化時間は4時間であることを確認した。次いで、吸着等温試験を以下の要領で実施した。

50mL 容共栓付遠沈管に乾土 5g 相当量の土壌を秤り取り、水 5mL を加え密栓して、室温で24時間放置し平衡化した。各土壌に5、2、1及び0.5ppmの検体を含む塩化カルシウム溶液(0.01M)をそれぞれ20mL加え密栓して25±1℃で4時間振とうし、吸着平衡化させた。この操作の終了後、懸濁液を1160gで5分間遠心分離し、水相を10mL分取し、ガスクロマトグラフ法によって検体の濃度を測定し、検体量を求めた。

試験結果：下表に結果を示した。

供 試 土 壤	1/n <sup>1)</sup>	K <sub>F</sub> <sup>1)</sup>	r <sup>1)</sup>	OC% <sup>2)</sup>	K <sub>Foc</sub> <sup>3)</sup>
No. 1	1.088	3.876	0.9968	4.92	78.780
No. 5	1.170	2.421	0.9963	2.83	85.548
No. 8	1.314	1.029	0.9882	1.29	79.767
No.10	1.238	1.328	0.9935	2.13	62.347

1) フロイドドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

2) 土壌中の有機炭素含有率(%)

3) K<sub>F</sub>を各土壌のOC%で除して求めた有機炭素吸着係数

K<sub>F</sub>値と有機炭素含有量(OC%)の1次相関をとり、その勾配をKocとするとKoc=82であった。

Koc=82	a=(切片)=-0.12	r(相関係数)=0.9851
--------	--------------	----------------

(2) 脱着試験

試験方法：吸着試験終了後、1160gで5分間遠心分離し、水相(上澄み液)20mLを分取した。その後新たに20mLの0.01M塩化カルシウム溶液を加え、密栓して25±1℃の恒温水槽で4時間振とうし、第一回目脱着試験を行った。

再度遠心分離し、水相20mLを分取した後、新たに20mLの0.01M塩化カルシウム溶液を加え、密栓して25±1℃の恒温水槽で4時間振とうし、第二回目の脱着試験を行った。

このそれぞれの脱着操作での水相中の検体濃度をガスクロマトグラフ法によって測定した。吸着した検体の脱着割合を算出した。

試験結果：結果は下表に示すとおりで、吸着した検体の脱着割合は、32.4～41.9%であった。

土壌番号	試験土壌	脱着割合 (%)
No. 1	北海道	32.4
No. 5	植調研	41.9
No. 8	高知	39.4
No.10	鹿児島	38.8

## 代謝分解のまとめ

メトミノストロピンの動物、植物、土壌、水中における代謝、分解、残留、及び土壌吸着性の要約は下記のとおりである。推定代謝分解経路を次図(代-62 頁)に、結果の概要を次表(代-63～代-64 頁)に示した。

### [動物体内運命]

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンをラット(雌雄)に(1) 5mg/kg (低用量)の単回経口、(2) 100mg/kg (高用量)の単回経口、(3) 5mg/kg/日の 14 日間連続経口及び(4) 0.25mg/kgの単回静脈内の 4 種類の方法で投与し、メトミノストロピン投与後の吸収、排泄、血中動態、胆汁排泄、組織分布及び代謝について試験した。

### 吸収

メトミノストロピンは速やかに吸収され、低用量単回経口投与では最高血漿中濃度に雄で投与後 0.5 時間、雌で 1 時間で到達した。メトミノストロピンの経口投与後の吸収率は 95%より高かった。経口投与後の血中への分布と消失には顕著な雌雄差があり雄に比べて雌の方が血中への分布が遅く、血中からの消失も遅かった。

### 排泄

メトミノストロピンの排泄は速く、投与量と投与経路に関係なく投与後 48 時間までに大部分が排泄された。糞尿中の排泄は雌雄において顕著な差があり、尿中への排泄率は雄が低く雌で高く、これに対応して糞中への排泄率は雄が高く雌で低かった。

胆汁への排泄率は雌雄とも高く(投与量の 60～75%)、雌雄の差は少なかった。

糞尿中の排泄率、血中動態における雌雄差は、胆汁を介して排泄されたメトミノストロピン代謝物の腸管内における再吸収が、雌で大きいことに起因していると考えられた。

### 分布

組織への放射能の分布は、低用量と高用量投与のいずれにおいても全体的に雄よりも雌の方が高かった。放射能の分布は消化管系、肝及び腎で高く他の組織では包皮腺(陰核腺)だけに顕著な濃度の残留があった。低用量 14 日間連続投与の 120 時間目に屠殺したラットの組織中の放射能濃度は、単回投与の同時間の値に比べて大体 2～5 倍高く、若干の蓄積がみられた。

### 代謝

主代謝物は

#### [植物体内運命]

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを播種後 86 日目(出穂 5 日前)の水稻に 240g a.i./10a相当量(10 a 当り 6% 粒剤、4 kgに相当)となるように田面水に施用し、施用後 14 日と 60 日目(登熟期)に試料を採取した。

#### 分布

メトミノストロピンは登熟期の玄米に施用放射能の 0.3%、葉と茎にそれぞれ 11.5%及び 1.4%移行した(葉と茎をワラとして 12.9%)。

メトミノストロピン換算濃度では、玄米が 0.568ppm、葉が 78.6ppm、茎が 2.11ppm、ワラとして 15.7ppm であった。玄米中の放射能の大部分はぬかの部分にあり、白米中の放射能は極微量であった。

#### 代謝

水稻中における主代謝経路は

#### [土壌運命]

メトミノストロピンの土壌中における分解性を三重鈳質土壌と茨城火山灰土壌の 2 種類の土壌で試験した。<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを 2.4ppm(10 a 当り 6%粒剤、4 kgに相当)の割合で好氣的湛水条件、嫌氣的湛水条件、好氣的条件及び滅菌好氣的湛水条件に調製した三重土壌と好氣的湛水条件に調製した茨城土壌に添加し、25°C暗所で 12 カ月間インキュベートした。ただし、滅菌条件におけるインキュベーションは 4 週間とした。

土壌中の残留放射能は主に

メトミノストロピンの分解速度に土壌の種類による差は認められなかったが、湛水条件で分解が遅く、好氣的条件で速かった。滅菌土壌では分解が遅いことから、その分解には土壌微生物が関与していると考えられた。

土壌結合性物質中の放射能は、

メトミノストロピンは土壌中で

#### [加水分解]

蒸留水中でのメトミノストロピンの加水分解性を pH4、7 及び 9 で試験した。

いずれの pH においてもメトミノストロピンは 50±0.5°C、5 日間でほとんど分解は認められなかった。

[水中光分解]

<sup>14</sup>C-メトミノストロピンを約 5 $\mu$ g/mL含む滅菌自然水及び滅菌水溶液にキセノンランプ (35.53W/m<sup>2</sup>、300~400nm) を最長 9 日間連続照射した。メトミノストロピンの半減期は、北緯 35° の春期太陽光換算で自然水中 5.89 日、蒸留水中 29.69 日であり、環境中でのメトミノストロピンの分解には光分解が大きく寄与していることが示唆された。分解物としては、

。

[土壌吸着性]

4 種の土壌を用いてメトミノストロピンの土壌吸着/脱着試験を実施した。フロインドリッヒの吸着等温式から求まる $K_F$ を各土壌の有機炭素含有率で除した吸着係数 $K_{Foc}$ は、62~86 であった。吸着したメトミノストロピンの脱着割合は 32~42%であった。

以上のようにメトミノストロピンは、動物体内では

。

植物体内では

。

土壌中では、

。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップライエンス株式会社にある。

メトミノストロピンの動植物等における代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロックアップサイエンス株式会社にある。

代謝分解の概要

試験系	試料	代謝分解物量 (処理量に対する%) <sup>a</sup>	
		親化合物	代謝物
ラ	5mg/kg 単回経口	尿 雄 0~48時間	ND
		尿 雌 0~24時間	ND
	胆汁	雄 0~24時間	ND
		雌 0~24時間	0.7
	糞	雄 0~24時間	0.2
		雌 0~24時間	11.6
	肝	雄 0~24時間	16.1
		雌 0~24時間	7.0
	血漿	雄 0~24時間	20.6
		雌 0~24時間	ND
ク	100mg/kg 単回経口	尿 雄 0~48時間	ND
		尿 雌 0~48時間	0.4
	胆汁	雄 0~24時間	1.6
		雌 0~24時間	0.3
	糞	雄 0~24時間	1.0
		雌 0~24時間	8.9
	肝	雄 4時間	20.5
		雌 4時間	19.9
	血漿	雄 4時間	16.0
		雌 4時間	ND
ト	0.25mg/kg 静脈内	尿 雄 0~48時間	ND
		尿 雌 0~48時間	0.1
	糞	雄 0~24時間	0.1
		雌 0~24時間	ND
	尿	雄 5~24時間	ND
		雌 0~24時間	ND
	糞	雄 0~24時間	ND
		雌 0~24時間	4.8
	肝	雄 1時間	4.6
		雌 1時間	4.7
血漿	雄 1時間	14.1	
	雌 1時間	14.1	

a: 経口投与の肝と血漿では組織中の総放射能に対する%で、14日間連続投与の尿と糞ではHPLCクロマトグラム上の割合(%)で表示

ND: 検出限界未満

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

代謝分解の概要

試験系	試験料	代謝分解物量 (処理量に対する%) <sup>a</sup>				
		イ	化合物			
植	水稲	穂	%	66.8		
			ppm	1,879		
		茎葉	%	59.2		
			ppm	3,222		
		根	%	53.3		
			ppm	3,415		
		玄米	%	30.0		
			ppm	0,170		
		もみ	%	42.3		
			ppm	5,415		
		籾	%	44.8		
			ppm	35,029		
		葉	%	45.7		
			ppm	1,017		
根	%	47.2				
	ppm	0,616				
土壌	%	74.4				
	ppm	0,537				
土	好氣的 浸水	火山灰 軽壤土	%	43.0		
			ppm	42.1		
		腐質 軽壤土	%	41.6		
			ppm	7.7		
		滅菌好氣 的浸水	%	86.6		
			ppm			
		加水	50ppm	緩衝液	5日	pH 4.7及びpH9で加水分解はほとんど起こらなかった。
			5µg/mL	蒸留水	9日	37.8
		光分解 <sup>i</sup>		前川水	9日	ND

a: 植物では試験料中総放射能に対する%、及びメトミノストロピン換算濃度を表示

i: 実施した複数の試験のうち、12 農産 8147 号に基づいた試験の結果

ND: 検出限界未満

[附] メトミノストロピンの開発年表