

(9) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-19)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

〈用量設定根拠〉

以下の基準のいずれかあるいは両方を満たしている場合、陽性と判断した。

- (1) サルモネラ菌 TA98、TA1535、TA1537 あるいは大腸菌 WP2uvrA のいずれかの株で、いずれかの濃度におけるプレート当りの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の 1.5 倍以上で、再現性も認められた場合
- (2) サルモネラ菌 TA100 について、いずれかの濃度におけるプレート当りの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の 1.5 倍以上で、再現性も認められた場合

結果：結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株においても、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1. 本試験

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数(コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	17 15(20) 27	121 120(116) 108	9 11(10) 11	21 17(19) 20	5 6(5) 4	
	ピロトジン	312.5	21 15(19) 20	108 140(128) 137	8 9(10) 12	25 16(20) 20	8 2(7) 12	
		625	17 12(15) 15	135 124(137) 153	11 13(11) 10	13 14(14) 16	9 10(9) 8	
		1250	11 15(14) 15	116 128(124) 128	13 9(9) 6	21 21(20) 19	4 12(7) 6	
		2500	15 9(12) 11	110 103(118) 141	8 9(8) 7	19 17(18) 19	7 6(6) 4	
		5000	12 16(14) 15	120 110(116) 117	6 7(5) 1	8 16(13) 14	8 7(7) 6	
		陽性対照	名称 濃度 (μg /プレート)	4-NQO 2	NaN_3 5	NaN_3 5	2-NF 20	9-AA 150
		コロニー数/プレート	712 457(558) 505	1005 913(981) 1024	1512 1470(1476) 1445	1324 806(1090) 1141	2077 1744(1894) 1862	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	15 24(18) 16	136 138(137) 137	10 11(11) 13	36 42(40) 42	15 9(13) 15
		ピロトジン	312.5	12 16(13) 12	129 120(116) 99	7 15(13) 16	46 26(35) 34	20 8(14) 14
			625	15 25(18) 14	134 136(136) 139	11 10(9) 7	30 39(30) 21	18 13(17) 19
			1250	14 14(15) 18	113 129(114) 99	13 11(11) 10	28 32(30) 31	13 18(15) 14
2500			15 18(13) 7	134 144(133) 120	12 8(9) 6	27 21(31) 45	10 10(10) 9	
5000			17 16(15) 12	116 103(114) 122	7 9(8) 9	24 28(27) 28	15 7(10) 9	
陽性対照			名称 濃度 (μg /プレート)	2-AA 50	2-AA 2.5	CPA 400	2-AA 2.5	2-AA 2.5
		コロニー数/プレート	975 756(855) 833	1717 1037(1272) 1062	332 277(297) 281	777 595(663) 618	213 193(196) 181	

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN_3 : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

表 2. 確認試験

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数(コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照(DMSO)	-	28 30(32) 38	96 102(96) 91	16 7(11) 9	48 26(35) 32	17 14(15) 15	
	ピメロジン	312.5	27 26(27) 27	112 93(109) 121	15 15(15) 14	27 24(26) 26	7 14(12) 16	
			625	31 14(21) 18	89 115(103) 105	6 9(9) 12	19 18(21) 26	13 13(14) 15
				1250	27 14(18) 13	115 98(105) 103	12 8(11) 12	21 24(24) 28
		2500	18 5(13) 15		105 127(112) 105	12 12(12) 11	25 21(25) 29	19 14(14) 9
			5000	3 8(7) 9	118 113(116) 118	13 7(9) 7	19 15(18) 19	13 4(9) 9
		陽性対照		名称	4-NQO	NaN ₃	NaN ₃	2-NF
	濃度 (μ g/プレート)		2	5	5	20	150	
	コロニー数/プレート		1429 1171(1272) 1216	1465 1329(1353) 1265	1639 1556(1557) 1536	1850 1665(1729) 1673	2241 1957(2041) 1925	
	+	溶媒対照(DMSO)	-	20 24(24) 28	98 99(101) 106	14 15(12) 7	40 50(43) 40	11 13(12) 13
		ピメロジン	312.5	28 32(30) 29	116 115(108) 92	9 17(13) 12	54 36(50) 60	17 17(13) 5
				625	27 24(23) 19	117 102(110) 110	20 14(17) 18	40 44(48) 61
1250					26 24(22) 16	124 122(113) 92	12 14(15) 18	44 43(41) 37
			2500	16 15(18) 24	128 126(117) 97	15 21(16) 11	41 44(42) 40	8 14(12) 13
5000				17 24(19) 16	112 115(114) 114	11 7(8) 7	38 32(33) 28	13 15(14) 14
			陽性対照	名称	2-AA	2-AA	CPA	2-AA
濃度 (μ g/プレート)		50		2.5	400	2.5	2.5	
コロニー数/プレート		1053 1135(1067) 1014		1987 1286(1545) 1361	282 253(272) 281	2334 2346(2150) 1771	180 194(187) -	

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

2) チャイニーズハムスターの卵巣培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.T-20)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方法：チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞（CCL61）を用い、検体を溶解するためにジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。

濃度設定のために細胞毒性試験を実施した。検体の溶解度の最高限度は 33.3mg/mL であったので、その 100 倍希釈液を最高濃度として培地に加えた。

〈用量設定根拠〉

観察：検体処理群及び溶媒処理群については 200 個、陽性対照群については 50 個あるいは 100 個の分裂中期像を観察した。

以下の基準に従い、陽性の判定を行った。

(1) 溶媒処理群と比較して、特異的染色体異常数が 6.0%以上に増加したり、統計学的に有意に増加した場合。

(2) 染色体異常を有する細胞数の増加に、用量依存性がみられた場合。

結果：結果を次表に示す。染色体異常試験の本試験では、S-9mix 非存在下で 18 時間処理した場合及び存在下で 3 時間処理した場合のいずれにおいても異常細胞数の増加はみられなかった。

確認試験において、S-9mix 非存在下で 42 時間処理した場合、特異的染色体異常数が統計学的に有意に増加した(165µg/mL で 2%、330µg/mL で 3.5%)。しかしながら、増加は軽度であり、かつ陽性判定の基準(特異的染色体異常数が 6.0%以上に増加)に該当しなかった。S-9mix 非存在下での 18 時間処理、存在下での 3 時間処理には異常細胞数の増加はみられ

なかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S-9mix 非存在下) 及びシクロフォスファミド (S-9mix 存在下) での異常細胞数は第 1 回目試験でそれぞれ 44%及び 43%、第 2 回目試験で 40%及び 38%であり、統計学的に有意に増加した。

以上の結果より、本試験条件下において本剤は染色体異常誘発能はないものと判断された。

S-9 mix	処理時間	薬物	濃度 (µg/mL)	染色体異常																
				特異的異常						常						非特異的異常				
				a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	異常を有する細胞率 (%)		k	l	m	異常を有する細胞率 (%)	
		溶媒対照 (DMSO)	—	1					1						1	2	1		1.5	
	18 ¹⁾	ピメトロジン	82.5												0				0	
			165					1								0.5	2			1
			330			1				3				1		2	1			
		陽性対照 [#] (マイトマイシンC)	0.2	20	1			24	3	3		3	5	44**	3	3			3	
		溶媒対照 (DMSO)	—	1											1.5	2			1	
	18 ²⁾	ピメトロジン	82.5	2									2		1.5	2			1	
			165						1						0.5	1				0.5
			330											1		0.5	6			
		陽性対照 [#] (マイトマイシンC)	0.2	12	1			7	3			3	2	40**	2	2	1		6	
		溶媒対照 (DMSO)	—												0	6			3	
	42 ³⁾	ピメトロジン	82.5						1				1		1	1	1		1	
			165											3	2*	5				2.5
			330			1	2						2	2	3.5**	5				

a : 染色分体型切断
 b : 同位染色分体型切断
 c : 染色分体型欠失
 d : 同位染色分体型欠失
 e : 染色分体型交換
 f : 二動原体/多動原体
 g : 動原体をもたない環状染色体
 h : 環状断片
 i : 染色分体型フラグメント
 j : 同位染色分体型フラグメント
 k : 染色分体型ギャップ
 l : 同位染色分体型ギャップ
 m : 細粉化
 1) : 第1回目の本試験
 2) : 第1回目の確認試験
 3) : 第3回目の確認試験
 # : 観察細胞 100 個
 ## : 観察細胞 50 個
 * : 0.01 < p ≤ 0.05
 ** : P ≤ 0.01

S-9 mix	処理時間 (回復時間)	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	染色体異常													
				特定型異常						非常定型異常						非特定型異常	
				a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	異常を有する細胞率 (%)
		溶媒対照 (DMSO)	—	3								1	1	2			2.5
	3 ¹⁾ (15)	ピメトロジン	82.5										1	1			0.5
165														1			0
330			2												1		
		陽性対照 [#] (シクロフオスファミド)	40	24				18	12			2	8	1			43**
		溶媒対照 (DMSO)	—										1	2			0.5
	3 ²⁾ (15)	ピメトロジン	82.5														0
165								1						2			0.5
330															2		
		陽性対照 ^{##} (シクロフオスファミド)	40	9	2			7	2			3	4	3	2		38**
		溶媒対照 (DMSO)	—										2				1
	3 ³⁾ (42)	ピメトロジン	82.5														0
165			1	1								1	1	3			2
330			1											3			

a : 染色分体型切断
 b : 同位染色分体型切断
 c : 染色分体型欠失
 d : 同位染色分体型欠失
 e : 染色分体型交換
 f : 二動原体/多動原体
 g : 動原体をもたない環状染色体
 h : 環状断片
 i : 染色分体型フラグメント
 j : 同位染色分体型フラグメント
 k : 染色分体型ギャップ
 l : 同位染色分体型ギャップ
 m : 細粉化
 # : 観察細胞 100 個
 ## : 観察細胞 50 個
 1) : 第 2 回目の本試験
 2) : 第 2 回目の確認試験
 3) : 第 4 回目の確認試験
 * : $0.01 < p \leq 0.05$
 ** : $P \leq 0.01$

3) マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-21)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： マウス Tif : MAGf(SPF)

用量設定試験 : 1 群雌雄各 1 匹 (体重 雄 28~34g、雌 26~32g)

小核試験① : 1 群雌雄各 8 匹 (体重 雄 27~38g、雌 23~33g)

小核試験② : 1 群雌雄各 8 匹 (体重 雄 30~36g、雌 21~27g)

試験方法： 検体をピーナツ油に懸濁して、マウスに強制経口投与し、小核試験を実施した。

1 回目の小核試験では、4000mg/kg の用量を動物に投与後、16、24 及び 48 時間に骨髄細胞を採取して標本作製した。その結果、いずれの標本作製時期においても、小核をもつ多染性赤血球の出現頻度に有意差が認められなかったため、2 回目の小核試験の標本作製時期を投与後 24 時間とした。

2 回目の小核試験では、1000、2000 及び 4000mg/kg の 3 用量を用量あたり 8 匹の動物に投与し、その内 5 匹のマウスから骨髄塗抹標本作製した。各動物あたり 1000 個の多染性赤血球について小核の有無を観察したほか、多染性赤血球と正染性赤血球の比率を 1000 個の赤血球について計測した。

試験結果の評価については、被験物質投与群の小核をもつ多染性赤血球の出現頻度が、陰性対照値の許容範囲 (0.2%) を越えており、かつ陰性対照値に比較して統計学的有意差が認められた場合に、陽性と判定した。

なお、陰性対照として溶媒のピーナツ油を用い、陽性対照としてシクロホスファミド (64mg/kg) を用いた。

<用量設定根拠>

結果：結果の概要を表1および表2に示す。

小核をもつ多染性赤血球の出現頻度は、1回目及び2回目の試験のいずれの検体投与群においても、陰性対照に比較して統計学的に有意差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドでは、小核をもつ多染性赤血球の出現頻度は明らかに増加し、陰性対照に比較して統計学的に有意差が認められた。

以上の結果より、本剤はマウスを用いた *in vivo* 小核試験において小核を誘発せず、染色体異常誘発性はないものと判断された。

表1. 1回目小核試験

処理時間 (時間)	処 理 性 別	赤血球 1000 個あたりの 多染性赤血球数 (平均値、n=5)	多染性赤血球数/ 正染性赤血球数 (平均値、n=5)	多染性赤血球 5000 個あたりの 小核をもつ 多染性赤血球	小核をもつ 多染性赤血球 出現頻度 (%)
16	陰性対照：ピーナツ油				
	雌	477	0.9	1	0.02
	雄	433	0.8	0	0.00
16	ピメトロジン、4000mg/kg				
	雌	376	0.6	0	0.00
	雄	412	0.7	0	0.00
24	陰性対照：ピーナツ油				
	雌	556	1.3	1	0.02
	雄	552	1.2	1	0.02
24	ピメトロジン、4000mg/kg				
	雌	518	1.1	1	0.02
	雄	475	0.9	1	0.02
48	陰性対照：ピーナツ油				
	雌	593	1.5	2	0.04
	雄	510	1.0	1	0.02
48	ピメトロジン、4000mg/kg				
	雌	467	0.9	6	0.12
	雄	354	0.5	3	0.06
24	陽性対照：シクロホスファミド、64mg/kg				
	雌	522	1.1	20	0.40
	雄	495	1.0	18	0.36

表 2. 2 回目小核試験

処理 時間 (時間)	処 理 性 別	赤血球 1000 個 あたりの 多染性赤血球数 (平均値、n=5)	多染性赤血球数/ 正染性赤血球数 (平均値、n=5)	多染性赤血球 5000 個あたり の小核をもつ 多染性赤血球	小核をもつ 多染性赤血球 出現頻度 (%)
24	<u>陰性対照：ピーナツ油</u>				
	雌	453	0.8	1	0.02
	雄	403	0.7	0	0.00
24	<u>ピメトロジン、1000mg/kg</u>				
	雌	432	0.8	2	0.04
	雄	362	0.6	1	0.02
24	<u>ピメトロジン、2000mg/kg</u>				
	雌	375	0.6	1	0.02
	雄	372	0.6	0	0.00
24	<u>ピメトロジン、4000mg/kg</u>				
	雌	382	0.6	4	0.08
	雄	389	0.6	2	0.04
24	<u>陽性対照：シクロホスファミド、64mg/kg</u>				
	雌	317	0.5	28	0.56
	雄	401	0.7	26	0.52

4) ラット肝初代培養細胞を用いた DNA 不定期合成試験

(資料 No.T-22)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1991 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方法：SD 系雄ラット（Tif：RAIf、SPF）から分離した肝細胞の初代培養細胞を用い、オートラジオグラフィ法により試験を実施した。

DMSO に溶解した所定濃度の検体を培養肝細胞に処理し、その 1 時間後に ^3H -チミジンを添加した。検体は 16~18 時間処理した。1 群 3 枚のスライド標本から合計 150 個の細胞を調べ、DNA 損傷による不定期 DNA 合成（ ^3H -チミジンの取込み）の誘導を核あたりの銀粒子数で評価した。

陽性対照として、2-アセトアミノフルオレン（2-AAF）を用いた。以下の条件のうち少なくとも 1 つを満たし、再現性が認められた場合に陽性とした。

- ・核あたりの平均銀粒子数及び真の銀粒子数が、溶媒対照と比較していずれかの濃度で統計的に有意であり、かつ、真の銀粒子数が 2.0 以上である場合。
- ・核あたりの平均銀粒子数及び真の銀細粒子数から修復が起っていたと判断される核の割合が、溶媒対照と比較して、いずれかの濃度で統計的に有意である場合。

<用量設定根拠>

結果：結果を次表に示す。

[本試験]

核あたりの平均銀粒子数では、25、150 及び 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で溶媒対照に比較して統計学的にわずかに有意であった。また、修復が起った核の割合では、75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で溶媒対照に比して統計学的にわずかな有意差が認められた。真の銀粒子数には差は認められなかったが、修復が起った核の割合では 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のみで有意差が認められた。

陽性対照の 2-AAF では、核あたりの平均銀粒子数及び真の銀粒子数とも顕著な増加が認められた。

[確認試験]

核あたりの平均銀粒子数では、8.33 及び 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で溶媒対照に比較して統計学的にわずかに有意であった。修復が起った核の割合には有意差は認められなかった。真の銀粒子数では、溶媒対照と比較して有意差は認められなかった。

陽性対照の 2-AAF では、核あたりの平均銀粒子数及び真の銀粒子数とも顕著な増加が認められた。

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

統計学的有意差が認められたのは、核あたりの平均銀粒子数についてのみであり、真の銀粒子数については差はみられなかった。修復が起った核の割合については再現性がみられなかった。

以上より、本剤はラット肝細胞に対して DNA 損傷の誘発性がないものと判断された。

[本試験]

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均銀粒子数 /核	修復が起った 核の割合(%)	平均銀粒子数 /細胞質	真の銀粒子数	修復が起った 核の割合(%)
溶媒対照 (DMSO)	—	2.00	0.23	1.74	0.26	0.23
ピロトロン	2.78	2.26	0.372	1.97	0.29	0.292
	8.33	2.46	0.410	2.10	0.36	0.270
	25	2.49*	0.437	2.41	0.08	0.336
	75	2.44	0.496*	2.10	0.34	0.353
	150	2.50*	0.486*	2.05	0.45	0.368
300	2.61*	0.525*	2.06	0.55	0.420*	
陽性対照 (2-AAF)	45 μM	16.41		3.86	12.55	

* : $p < 0.001$ (Dunnett の t 検定)

2-AAF : 2-アセトアミノフェン

[確認試験]

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均銀粒子数 /核	修復が起った 核の割合(%)	平均銀粒子数 /細胞質	真の銀粒子数	修復が起った 核の割合(%)
溶媒対照 (DMSO)	—	1.82	0.298	1.21	0.61	0.308
ピロトロン	2.78	2.11	0.344	1.52	0.58	0.267
	8.33	2.27*	0.399	1.80	0.46	0.361
	25	2.12	0.429	1.79	0.33	0.310
	75	2.40*	0.480	2.19	0.21	0.341
	150	2.41*	0.462	2.08	0.33	0.351
300	2.34*	0.424	1.88	0.46	0.274	
陽性対照 (2-AAF)	45 μM	16.31		3.40	12.90	

* : $p < 0.01$ (Dunnett の t 検定)

2-AAF : 2-アセトアミノフェン

(10) 生体機能への影響に関する試験

一般薬理試験

(資料 No.T-23)

試験機関：三菱化学安全科学研究所

報告書作成年：1995年

検体の純度： %

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

供試動物： ICR系マウス、5週齢、体重27.7～31.8g、1群雄3匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、50、150、500、1500 および 5000mg/kg を経口投与した。投与0.5、1、2、4 および 6時間後に Irwin の多次元観察法に準じて一般症状を観察した。なお、投与1、2、3、6 および 7日後には毒性症状及び死亡の有無を観察した。観察にあたっては溶媒を投与した動物(3匹)と比較した。また、追加試験を150、300 および 500mg/kg 投与で同様に行った。但し、毒性症状及び死亡の有無の観察は投与1、2、5、6ならびに7日後に行った。

<用量設定>

結果：

投与量 (mg/kg)	結 果
50	影響なし
150	影響なし
300	投与0.5時間後から自発運動の軽度な低下、体姿勢の軽度な異常及び軽度な立毛、投与2時間後には瞳孔の軽度な散大が認められたが、投与6時間後までには全ての症状が回復した。
500	300 mg/kgで認められた症状に加えて反応性及び体温の低下、四肢緊張度の軽度な低下、軽度なよろめき歩行及び眼瞼裂の軽度な狭小などが投与1～2時間後をピークとして認められたが、投与1日後には全て回復した。1例の死亡がみられた。
1500	投与0.5～6時間後に反応性、自発運動及び体温の低下、体姿勢の軽度な異常、瞳孔の軽度散大、軽度立毛がみられ、さらに軽度のよろめき歩行、疼痛反応、四肢緊張度の軽度低下、眼瞼裂の軽度狭小が認められた。2例の死亡がみられ、生存した1例の症状は投与1日後には全て回復した。
5000	1500 mg/kgで認められた症状がより顕著になり、さらに、受動性の増加、握力の軽度低下が認められた。回復徴候のないまま投与1日後までに、全例が死亡した。

② ラットにおける一般症状

供試動物： Wistar 系ラット、4 週齢、体重 126～137g、1 群雄 3 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、50、150、500、1500 および 5000mg/kg を経口投与した。投与 0.5、1、2、4 および 6 時間後に Irwin の多次元観察法に準じて一般症状を観察した。なお、投与 1、2、3、4、7、8、9 および 10 日後に毒性症状ならびに死亡の有無を観察した。観察にあたっては溶媒を投与した動物（3 匹）と比較した。

<用量設定>

結果：

投与量 (mg/kg)	結 果
50	影響なし
150	影響なし
500	1/3 例に投与 1～2 時間後に自発運動の軽度な低下、2 時間後には反応性の軽度な低下が認められたが、4 時間後には全て回復した。
1500	500 mg/kg で認められた症状に加えて軽度なよろめき歩行、眼瞼裂の軽度な狭小及び軽度な立毛が認められたが 1 日後には全て回復した。
5000	投与後 0.5～6 時間後に自発運動及び体温の軽度低下、反応性の低下、眼瞼裂の軽度な狭小、軽度なよろめき歩行、瞳孔の軽度散大、軽度立毛が認められ、さらに体姿勢の軽度な異常、握力及び体温の軽度な低下ならびに瞳孔の散大が認められ、1 例が死亡した。 生存動物のうち 1 例の症状は投与 1 日後には全て回復したが、残りの 1 例は投与 1 日後に一旦回復後、7 日後に自発運動の低下、眼瞼裂の軽度な狭小及び削瘦を示した。しかしこの症状も投与 10 日後には回復した。

③ マウスにおける睡眠延長作用

試験動物： ICR 系マウス、5 週齢、体重 25.7～33.2g、1 群雄 8 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、30、100 および 300mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にヘキソバルビタール 80mg/kg を腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

<用量設定>

結果：

投与量 (mg/kg)	結 果
30	影響なし
100	影響なし
300	対照群と比較して 1.9 倍の有意な睡眠時間の延長

④ マウスにおける痙攣誘発作用（電撃痙攣）

試験動物： ICR 系マウス、5 週齢、体重 26.2～31.9g、1 群雄 10 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、30、100 および 300mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後に角膜に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展及び間代性の各痙攣ならびに昏睡の発現の有無を観察した。陽性対照群には電気刺激を与える 15 分前にペンチレンテトラゾール 40mg/kg を皮下投与した。

<用量設定>

結果：

投与量 (mg/kg)	結果
ピ・メロジン	30 影響なし
	100 影響なし
	300 影響なし
ペンチレン テトラゾール	40 7/10 例に強直性屈曲、強直性伸展及び間代性の各痙攣並びに昏睡の発現。

⑤ ラットの正常体温に対する作用

試験動物： Wistar 系ラット、5 週齢、体重 129～238g、1 群雄 6 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、150、500 および 1500mg/kg を経口投与した。投与前、投与 0.5、1、2 および 4 時間後に直腸温を測定した。その結果、500mg/kg 以上の用量で体温の低下が認められたが、作用の消失時間を明確ではなかったことから上記の条件に投与 6 ならびに 24 時間後測定を加えた追加試験を行った。

<用量設定>

結果：

投与量 (mg/kg)	結果
150	影響なし
500	投与 0.5～2 時間後に体温低下が認められたが投与 4 時間後にはほぼ回復した。
1500	投与 0.5～4 時間後に体温低下が認められたが投与 24 時間後には回復した。

2) 循環器系に対する作用

無麻酔ラットの血圧及び心拍数に対する作用

試験動物： Wistar 系ラット、8 週齢、体重 289～326g、1 群雄 6 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、150、500 および 1500mg/kg を経口投与した。投与前、投与 1、2 および 4 時間後に無麻酔状態における収縮期血圧及び心拍数を測定した。

<用量設定>

結果： いずれの用量においても血圧、心拍数に対する影響は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

モルモットの摘出回腸に対する作用

試験動物： Hartley 系モルモット、8 週齢、体重 510～604g、1 群雄 4 例

方法： モルモットの回腸を摘出し、栄養液中に 0.5g の負荷をかけ懸垂し、等張性に記録した。収縮薬としてアセチルコリン ($3 \times 10^{-6}M$)、ヒスタミン ($3 \times 10^{-6}M$) 及び塩化バリウム ($3 \times 10^{-3}M$) を用い、各収縮反応に対する検体の影響を検討した。検体は Dimethylsulfoxide に溶解させ、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} および $10^{-4}g/mL$ の 4 濃度を適用した。

<用量設定>

結果： いずれの適用濃度においてもアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムにより惹起される収縮に対する作用は認められなかった。

4) 消化器系に対する作用

マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物： ICR 系マウス、5 週齢、体重 22.5～25.9g、1 群雄 8 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、30、100 および 300 mg/kg を一晩絶食させたマウスに経口投与した。投与 1 時間後に 5%アラビアゴム水溶液に 5%となるよう懸濁した炭末液 0.2mL/匹を経口投与した。その 30 分後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、全胃腸管を摘出した。

十二指腸起始部からの小腸全長と、炭末到達先端までの長さを測定し、小腸全長に対する炭末最先端部の移行率を腸管輸送能とした。

<用量設定>

結果： いずれの用量においても腸管輸送能に対する作用は認められなかった。

5) 骨格筋に対する作用

ラットの懸垂動作に対する作用

供試動物： Wistar 系ラット、8 週齢、体重 314～363g、1 群雄 4 例

方法： Buelbring の方法に準じて横隔膜神経筋を摘出し、栄養液中に 1g の静止張力をかけ懸垂し、等尺性に記録した。神経及び筋肉を交互に電気刺激することにより惹起される収縮に対する検体の作用を検討した。検体はジメチルスルホキシドに溶解させ、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mL の 4 濃度を適用した。最後に d-ツボクラリン (10^{-5} M) を適用し、標本の収縮能を確認した。

<用量設定>

結果： いずれの適用濃度においても神経及び筋直接刺激によって惹起される収縮力に対する作

用は認められなかった。一方、d-ツボクラリンは神経刺激による収縮をほぼ完全に抑制したが筋直接刺激による収縮はほとんど抑制しなかった。

6) 血液に対する作用

① 血液凝固に対する作用

供試動物： Wistar 系ラット、6 週齢、体重 215～257g、1 群雄 6 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、150、500 および 1500 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペトンバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血液から血漿を得、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

<用量設定>

結果： いずれの用量においても血液凝固能に対する作用は認められなかった。

② 溶血作用

供試動物： Wistar 系ラット、6 週齢、体重 215～257g、1 群雄 6 匹

方法： 検体を精製水に懸濁して、0、150、500 および 1500 mg/kg を経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血漿を用いて、波長 540nm における吸光度を測定した。

<用量設定>

結果： いずれの用量においても溶血作用は認められなかった。

以上、無麻酔動物を用いた生体機能試験における本剤の薬理作用発現用量はマウスでは 300 mg/kg、ラットでは 500 mg/kg であった。また、*in vitro* 試験では最高適用濃度である 10^{-4} g/mL でも作用を示さなかった。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般	Irwinの多次元 観察法 (マウス)	経口 (精製水)	0、50、 150、500、 1500、5000	♂3	150	≥300	反応性及び自発運動 低下、体姿勢及び歩 行異常、瞳孔散大、眼 瞼裂狭小、立毛、体温 低下
	症 状	Irwinの多次元 観察法 (ラット)	経口 (精製水)	0、50、 150、500、 1500、5000	♂3	150	≥500	死亡： マウス 500 1例 1500 2例 5000 3例 ラット 5000 1例
	睡眠誘発作用 (マウス)	経口 (精製水)	0、30、 100、300	♂8	100	≥300	睡眠時間の延長	
	痙攣誘発作用 (電撃) (マウス)	経口 (精製水)	0、30、 100、300	♂10	300	—	作用なし	
	正常体温 (ラット)	経口 (精製水)	0、150、 500、1500	♂6	150	≥500	体温低下作用あり	
循環器系	血圧、心拍数 (ラット)	経口 (精製水)	0、150、 500、1500	♂6	1500	—	作用なし	
自律神経系	摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i> (DMSO)	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	♂4	10^{-4} g/mL	—	作用なし	
消化器系	腸管輸送能 (マウス)	経口 (精製水)	0、30、 100、300	♂8	300	—	作用なし	
骨格筋	摘出横隔膜 (ラット)	<i>in vitro</i> (DMSO)	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/ml	♂4	10^{-4} g/mL	—	作用なし	
血液	血液凝固能 (ラット)	経口 (精製水)	0、150、 500、1500	♂6	1500	—	作用なし	
	溶血性 (ラット)	経口 (精製水)	0、150、 500、1500	♂6	1500	—	作用なし	

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

(11) メカニズム試験

(資料 No.T-24a)

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

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

以上の結果、

100ppm（約 8mg/kg/day）であると判断された。

本試験における無毒性量は

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

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

(資料 No.T-24b)

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

以上の結果、本剤を雌ラットに混餌投与した場合、甲状腺に対してきわめて軽微な刺激作用が認められた。

100ppm ではいずれの検査項目にも影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は100ppm (約 8mg/kg/day) であると判断された。

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

(資料 No.T-25)

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

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

以上の結果、

500ppm (83.5mg/kg/day) であると判断された。

本試験における無毒性量は

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

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

(資料 No.T-26)

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

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

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

以上の結果から、

発がん促進作用を有すると考えられる。

甲状腺に対しては、弱い

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

(資料 No.T-27)

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

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

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

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

以上の結果より、

精巢に対する無毒性量は 3000 ppm (162.8mg/kg/day) と判断された。

[申請者注]

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

(資料 No.T-28)

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

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

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

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

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

以上の結果より、

精巢および甲状腺に対する無毒性量はそれぞれ 500 ppm (15.36mg/kg/day) および 2000 ppm (61.0 mg/kg/day) と判断された。

[申請者注]

2. 代謝物を用いた試験

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

分析対象 化合物	化学名	分子式	分子量	代謝経路 図中での 記号

(1) 急性毒性

1) のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 No.T-29)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Wistar Han 系ラット、1群雌雄各5匹
開始時体重範囲 163~203g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁させ、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。

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

結果： 結果を下表に示す。

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化及び剖検所見のいずれについても異常は認められなかった。

(2) 変異原性

- 2) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No.T-30)
試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で Ames の方法を用いて変異原性を検定した。ただし、代謝活性化系存在下の確認試験はプレインキュベーション法で行った。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。
(用量設定根拠)

以下の基準のいずれかあるいは両方を満たしている場合、陽性と判断した。

- (1) サルモネラ菌 TA98、TA1535、TA1537 あるいは大腸菌 WP2uvrA のいずれかの株で、いずれかの濃度におけるプレート当りの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の 2 倍以上で、再現性も認められた場合
- (2) サルモネラ菌 TA100 あるいは TA102 について、いずれかの濃度におけるプレート当りの復帰変異コロニー数の平均値が陰性対照の 1.5 倍以上で、再現性も認められた場合

結果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株においても、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。
一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下において代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1 本試験

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型				フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	32 33(28) 18	73 69(71) 71	284 282(276) 261	18 17(16) 12	24 16(20) 20	8 16(12) 13	
		312.5	20 26(25) 28	87 72(76) 68	280 303(297) 307	26 14(19) 18	24 18(19) 14	9 14(11) 11	
		625	36 15(29) 37	68 65(75) 93	318 280(285) 256	18 17(17) 15	20 18(18) 17	14 9(11) 10	
		1250	30 26(29) 30	78 72(71) 63	302 285(300) 314	14 21(18) 18	28 27(23) 14	13 13(13) 12	
		2500	21 21(25) 32	77 79(77) 76	289 276(282) 282	24 25(22) 18	17 16(16) 14	18 11(14) 12	
		5000	26 37(30) 28	74 65(76) 88	320 315(309) 291	19 8(13) 13	26 20(21) 17	16 8(12) 11	
	陽性対照	名称	4-NQO	NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF	9-AA	
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2	2	0.5	2	5	80	
		コロニー数/ プレート	676 712(688) 677	1166 1205(1184) 1180	1416 1370(1365) 1309	667 686(685) 702	263 247(260) 269	1416 1635(1492) 1424	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	33 29(31) 30	78 78(75) 69	273 249(263) 267	17 11(14) 14	28 43(33) 28	15 16(15) 15
			312.5	20 30(25) 25	63 69(65) 64	257 264(258) 254	10 12(13) 16	38 39(36) 32	9 15(13) 14
			625	27 32(32) 36	69 65(65) 62	264 295(275) 267	17 20(19) 20	41 21(34) 39	9 10(10) 12
1250			38 32(33) 30	45 75(62) 65	265 267(257) 240	21 25(19) 11	26 32(32) 38	11 17(14) 15	
2500			23 22(24) 27	64 64(67) 72	242 255(260) 282	15 21(20) 23	42 28(34) 32	16 19(18) 18	
5000			22 29(25) 24	73 79(77) 78	267 282(273) 270	24 26(26) 28	42 40(39) 36	24 20(18) 11	
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA	
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	20	1.5	4	200	1.5	1.5	
		コロニー数/ プレート	960 933(948) 951	1345 1500(1323) 1123	745 819(754) 698	210 258(232) 229	1026 1267(1035) 811	193 223(211) 218	

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

表2 確認試験

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			WP2uvrA	TA100	TA102	TA1535	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	20 30(26) 29	120 132(118) 101	361 376(366) 361	21 32(24) 20	38 28(30) 24	6 12(13) 21
		312.5	25 27(27) 29	114 128(121) 122	345 345(339) 328	25 21(24) 25	25 39(31) 28	16 16(15) 14
		625	31 30(29) 26	147 117(133) 134	344 364(345) 327	29 24(27) 29	25 19(25) 30	13 16(15) 17
		1250	31 20(28) 33	128 133(125) 113	342 367(346) 329	25 15(20) 21	18 25(25) 31	15 13(14) 15
		2500	32 31(29) 24	111 133(122) 123	321 312(308) 292	31 40(36) 36	27 48(35) 29	17 25(19) 15
		5000	41 48(46) 50	125 111(125) 138	348 360(354) 353	27 30(32) 38	29 37(32) 29	16 5(11) 13
	陽性対照	名称	4-NQO	NaN ₃	MC	NaN ₃	2-NF	9-AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2	2	0.5	2	5	80
		コロニー数/ プレート	916 1034(934) 853	1248 1202(1247) 1291	1983 1915(1928) 1886	661 673(675) 690	458 509(482) 478	1229 1461(1553) 1968
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	33 25(26) 20	134 91(102) 80	393 332(375) 400	17 25(22) 24	49 52(50) 49
		312.5	25 42(32) 28	112 109(102) 84	318 344(333) 337	24 24(24) 24	30 60(46) 49	16 8(14) 18
		625	30 31(32) 36	108 93(95) 85	363 374(383) 411	30 32(30) 28	38 33(38) 43	16 12(14) 14
		1250	25 32(24) 16	76 123(97) 91	303 393(344) 337	20 27(23) 21	40 40(41) 43	16 18(19) 24
		2500	33 38(36) 37	81 87(91) 105	381 360(372) 376	28 24(26) 27	33 57(43) 40	16 28(19) 13
		5000	38 40(35) 26	116 80(100) 104	302 332(320) 327	38 38(38) 39	42 54(48) 48	17 41(27) 24
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	20	1.5	4	200	1.5	1.5
		コロニー数/ プレート	775 681(698) 639	978 945(931) 871	907 864(913) 969	159 185(163) 145	945 684(745) 607	127 105(128) 152

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

MC : マイトマイシン-C

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

3. 製剤

(1) 25%水和剤

1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-01)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成]	ピメトロジン原体	；	25.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤 等	；	75.0%

試験動物： Crj：CD (SD) 系ラット (7週齢)、1群雌雄各5匹

開始時体重；雄 191~200g、雌 151~162g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定した。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： 結果を下表に示す。

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状は観察されなかった。

体重変化では、雌雄で投与翌日に減少が認められたが、その後は順調な推移を示した。

剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.F-02)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 25.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 75.0 %

試験動物： Crj : CD-1 (ICR) 系マウス (7 週齢)、1 群雌雄各 5 匹
開始時体重 ; 雄 27.9~33.2g、雌 21.9~24.9g

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。
体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 および 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： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、2000、2600、3200、 4000、5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	投与後 30 分から開始 投与後 4 時間後に終了	
症状発現時期 および消失時期	投与後 15 分から発現 投与翌日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2600	4000

中毒症状としては、雌雄で自発運動の減少、腹臥、呼吸数の減少及び、チアノーゼが、雄で振戦、間代性痙攣が観察された。

体重変化では、雄で投与翌日に増加抑制あるいは減少が認められた。

剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

③ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.F-03)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 25.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 75.0 %

試験動物： Crj：CD (SD) 系ラット (7週齢)，1群雌雄各5匹
開始時体重；雄 289～320g，雌 175～193g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を蒸留水と混合してペースト状とし、剃毛した背部皮膚に24時間塗布した。対照群には蒸留水のみを同様に塗布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

2) 皮膚およ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.F-04)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 25.0 %
 鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 75.0 %

試験動物：日本白色種ウサギ、14～15 週齢、体重 2.75～3.16kg、雌 6 匹

試験期間：72 時間観察

方法 : 検体 0.5g を注射用水で湿らせ、剃毛した動物の背部皮膚 (2.5cm 四方) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用い拭き取った。

観察項目：投与後 1、24、48 および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (虹彩、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

項目	最高 評点 ※	塗布終了後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点。

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-05)

試験機関：ボゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 25.0 %
 鉱物質微粉、界面活性剤 等 ; 75.0 %

試験動物：日本白色種ウサギ、14～15 週齢、体重 2.72～2.95 kg、雌 9 匹

試験期間：3 日間観察

方法 : 検体 0.1g を左眼に投与し、3 匹は 2～3 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に従って採点した。

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。

項 目		最高	投 与 後 時 間			
		評点				
		※	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 匹の平均)	角 膜 混 濁	4	0.8	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0
	結 膜 発 赤	3	1.0	1.0	0.3	0
	浮 腫	4	1.0	0.3	0	0
合 計		13	2.8	1.3	0.3	0
洗眼群 (3 匹の平均)	角 膜 混 濁	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	1.0	0	0	0
合 計		13	2.0	0	0	0

※判定基準の最高評点。

非洗眼群では適用後 1 時間に、角膜の混濁、結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、いずれも評点 1 の反応であり、適用後 72 時間までに消失した。洗眼群では適用後 1 時間に評点 1 の結膜発赤および結膜浮腫がみられたが、適用後 24 時間には消失していた。

以上の結果、本剤はウサギの眼に対してわずかな刺激性を誘発したが、適用後 72 時間に消失し、眼に対する刺激性はないものと判断された*。

申請者注 * :

3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.F-06)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：25%水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 25.0 %
 鉱物質微粉、界面活性剤 等 ; 75.0 %

試験動物： ハートレー系雌モルモット、6週齢、体重 248~292g、
 1群 20匹 (但し、陽性対照群は 1群 10匹)

観察期間： 48時間

方法： Maximization 法

投与量設定根拠；

感作； 1%検体水溶液およびアジュバント (FCA) を 0.1mL 皮内投与することにより皮内感作 (一次感作) を行った。皮内感作の 1週間後、50%検体水溶液 0.2mL を経皮投与することにより経皮感作 (二次感作) を行った。陽性対照として、一次感作には 0.1%2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) オリーブ油溶液 0.1mL を用い、また、二次感作として 1% DNCB オリーブ油溶液 0.2mL を用い、同様の方法で調べた。

誘発； 皮内感作の 21 日後に、検体の 50%水溶液および 0.01%DNCB オリーブ油溶液 0.1mL 直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胸部に貼付し、24 時間後に除去した。

観察項目； 貼付除去後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を Maximization の基準により肉眼的に観察した。

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次頁に示す。

群		供試動物数	検体濃度(%)			感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)
			皮内感作	経皮感作	誘発	24時間				48時間				24時間	48時間		
						皮膚反応評点											
						0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	感作群	20	1	50	50	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	20	0	0	50	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照(DNCB)	感作群	10	0.1	1	0.01	0	3	7	0	0	0	10	0	1.7	2.0	10	100
	非感作群	10	0	0	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で紅斑および浮腫が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下でモルモットに対して皮膚感作性がないものと判断された。

(2) 3%粒剤

1) 急性毒性試験

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-01)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ； 3.0 %
 鉍物質微粉等 ； 97.0 %

試験動物： Crj：CD (SD) 系ラット (7週齢)、1群雌雄各5匹
 開始時体重；雄 195～216g、雌 152～161g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。
 対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。
 体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定した。試験終了時の全動物
 について、肉眼的病理検査を行った。

結果 ： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状、体重変化及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.F-02)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ； 3.0 %
 鉍物質微粉等 ； 97.0 %

試験動物： Crj：CD-1 (ICR) 系マウス (7週齢)、1群雌雄各5匹
開始時体重；雄 27.5～31.2g、雌 21.5～23.5g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に1回強制経口投与した。
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定した。試験終了時の全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状、体重変化及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

③ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.F-03)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 3.0 %
 鉱物質微粉等 ; 97.0 %

試験動物： Crj：CD (SD) 系ラット (7週齢)、1群雌雄各5匹
 開始時体重；雄 294～306g、雌 174～189g

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を蒸留水と混合してペースト状とし、剃毛した背部皮膚に24時間塗布した。対照群には蒸留水のみを同様に塗布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。
 体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10および14日に測定した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

2) 皮膚およ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.F-04)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ； 3.0 %
 鉍物質微粉等 ； 97.0 %

試験動物：日本白色種ウサギ、14～15週齢、体重2.62～2.91kg、雌6匹

試験期間：72時間観察

方法 ：検体0.5gを注射用水で湿らせ、剃毛した動物の背部皮膚(2.5cm四方)に塗布した。
 塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用い拭き取った。

観察項目：投与後1、24、48および72時間後に塗布部位の刺激性変化(虹彩、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドライン(59農蚕第4200号)に従って採点した。

結果 ：観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

項目	最高 評点 ※	塗布終了後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

※判定基準の最高評点。

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判断された。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-05)

試験機関：ボゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 3.0 %
鉍物質微粉等 ; 97.0 %

試験動物： 日本白色種ウサギ、14～15 週齢、体重 2.55～2.96 kg、雌 9 匹

試験期間： 3 日間観察

方法： 検体 0.1g を左眼に投与し、3 匹は 2～3 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目： 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン (59 農蚕第 4200 号) に従って採点した。

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。

項 目		最高 評点 ※	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日
非洗眼群 (6 匹の平均)	角 膜 混 濁	4	0.7	0.5	0	0	0
	虹 彩	2	0	0.2	0	0	0
	結 膜 発 赤 浮 腫	3	1.8	1.7	1.2	0.2	0
		4	1.2	0.8	0	0	0
	合 計	13	3.7	3.2	1.2	0.2	0
洗眼群 (3 匹の平均)	角 膜 混 濁	4	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0
	結 膜 発 赤 浮 腫	3	1.0	0	0	0	0
		4	1.0	0	0	0	0
	合 計	13	2.0	0	0	0	0

※判定基準の最高評点。

非洗眼群では適用後 1 あるいは 24 時間に、角膜の混濁、虹彩に異常、結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、適用後 4 日までに消失した。洗眼群では適用後 1 時間に評点 1 の結膜発赤および結膜や浮腫がみられたが、適用後 24 時間には消失していた。

以上の結果、本剤はウサギの眼に対して軽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。

3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.F-06)

試験機関：ボゾリサーチセンター
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：3%粒剤

[組成] ピメトロジン原体 ； 3.0%
 鉍物質微粉等 ； 97.0%

試験動物： ハートレー系雌モルモット、6週齢、体重282～341g、
 1群20匹（但し、陽性対照群は1群10匹）

観察期間： 48時間

方法： Maximization 法

投与量設定根拠；

感作； 2%検体水溶液およびアジュバント (FCA) を 0.1mL 皮内投与することにより皮内感作 (一次感作) を行った。皮内感作の1週間後、50%検体水溶液 0.2mL を経皮投与することにより経皮感作 (二次感作) を行った。陽性対照として、一次感作には 0.1%2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) オリーブ油溶液 0.1mL を用い、また、二次感作として 1% DNCB オリーブ油溶液 0.2mL を用い、同様の方法で調べた。

誘発； 皮内感作の21日後に、検体の50%水溶液および0.01%DNCB オリーブ油溶液 0.1mL 直径 2.5 cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、24時間後に除去した。

観察項目； 貼付除去後24および48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を Maximization の基準により肉眼的に観察した。

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次頁に示す。

群		供試動物数	検体濃度(%)			感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)
			皮内感作	経皮感作	誘発	24時間				48時間				24時間	48時間		
						皮膚反応評点											
					0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	20	2	50	50	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	20	0	0	50	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照(DNCB)	感作群	10	0.1	1	0.01	0	3	6	1	0	0	9	1	1.8	2.1	10	100
	非感作群	10	0	0	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で紅斑および浮腫が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下でモルモットに対して皮膚感作性がないものと判断された。

(3) 50%顆粒水和剤

1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-01)

試験機関：コーバンス社（米国）

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：50%顆粒水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 50.0 %
 鉱物質微粉、界面活性剤 等 ; 50.0 %

試験動物： Crl:CD (SD) BR 系ラット、1群雌雄各5匹
 開始時体重範囲 雄 276～290g、雌 233～242g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を蒸留水に懸濁させ、絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与容量は20mL/kgとした。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、投与前ならびに投与後7および14日に体重を測定した。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： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	2.5時間発現 9日消失	1日発現 2日消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

臨床症状として、雄1例で赤色液体の排尿、泌尿生殖器周囲の赤色の汚れおよび削瘦、他の雄2例で軟便または顔面の赤色の汚れ、雌1例で顔面の赤色の汚れがみられた。

体重変化では、全例で試験期間を通じて体重増加がみられたが、雄1例では投与後7日に僅かな体重低下がみられた。

剖検所見では、雌雄ともに異常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.F-02)

試験機関：コーバンス社（米国）

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：50%顆粒水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 50.0 %
 鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 50.0 %

試験動物： Crl:CD (SD)BR 系ラット、1群雌雄各5匹
 開始時体重範囲 雄 256~281g、雌 215~223g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 蒸留水 0.6mL で湿らせた検体を剃毛した動物の皮膚に 24 時間閉塞貼付したのち、水道水で洗淨した。

試験項目： 中毒症状及び生死を検体適用 1、2、5 及び 4 時間後並びにその後は 14 日間毎日観察し、体重を投与直前並びに投与後 7 及び 14 日に測定した。
 試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	

中毒症状、体重変化及び剖検所見のいずれについても異常は認められなかった。

2) 皮膚およ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.F-03)

試験機関：コーバンス社（米国）

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：50%顆粒水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 50.0%

鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 50.0%

試験動物： ニュージーランドホワイトウサギ Hra:(NZW)SPF

雄4匹、雌2匹

開始時体重範囲 2263~2800g

試験期間： 4日間観察

試験方法： 検体 0.5g を蒸留水で湿らせてガーゼ（2.5cm×2.5cm）に塗布し、剃毛した動物の背部皮膚に4時間、閉塞貼付した。

観察項目： 検体除去後 0.5、24、48、72 および 96 時間に、Draize 法に従って貼付部位の刺激性変化（紅斑及び浮腫）の有無を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示す（6匹の平均値）。

観察項目	最高値	検体除去後時間				
		0.5時間	24時間	48時間	72時間	96時間
紅斑	4	1.17	1.0	0.83	0.17	0.0
浮腫	4	0.83	0.5	0.33	0.16	0.0
合計	8	2.0	1.5	1.2	0.3	0.0

検体除去後 0.5 時間に 1 例ではっきりした紅斑がみられ、他の 5 例でごく軽度の紅斑がみられた。また、同観察時点で 5 例でごく軽度の浮腫がみられた。これらの皮膚反応は、96 時間までに全て消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽微な刺激性があると判断された。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-04)

試験機関：コーバンス社（米国）

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：50%顆粒水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 50.0 %
 鉱物質微粉、界面活性剤 等 ; 50.0 %

試験動物： ニュージーランドホワイトウサギ、Hra：(NZW)SPF

非洗眼群；雄1匹、雌5匹、洗眼群；雄3匹

開始時体重範囲 2351～2701g

試験期間： 72時間観察

方法： 検体 17 mg を右眼に投与し、左眼を対照とした。

6匹は洗眼せず、3匹は適用30秒後に洗眼した。

観察項目： 投与後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。

また、適用24時間後にフルオレセイン検査により角膜の変化を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目		最高値	投与後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹の平均)	角膜混濁領域	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	1.7	0.7	0.3	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0
	結膜分泌物	3	0.2	0.0	0.0	0.0
	総合評点*	110	5.7	2.0	0.7	0.0
洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁領域	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	1.3	0.7	0.0	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0
	結膜分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合評点*	110	4.7	1.3	0.0	0.0

*Draize 法による評価点

= 角膜混濁×面積×5 + 虹彩×5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌) ×2

非洗眼群では1時間後に全例で軽度の結膜発赤（評点1～2）が認められた。反応の程度は徐々に軽減し、72時間後には全例の反応が消失した。なお、1時間後に全例で軽微な結膜浮腫（評点1）、1例で軽微な結膜分泌物（評点1）が認められたが、いずれも48時間までに完全に消失した。

洗眼群では1時間後に全例で軽度の結膜発赤（評点1～2）が認められたが、48時間までに全て消失した。全例で1時間後のみに軽微な結膜浮腫（評点1）がみられた。

フルオレセイン検査では非洗眼群および洗眼群ともに角膜の異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があると判断された。また、洗眼効果が認められた。

3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.F-05)

試験機関：コーバンス社 (米国)

報告書作成年：1997 年 [GLP 対応]

検体の純度：50%顆粒水和剤

[組成] ピメトロジン原体 ; 50.0 %
 鉍物質微粉、界面活性剤 等 ; 50.0 %

試験動物： Crl:(HA)BR 系雄モルモット (約 4~8 週齢)、開始時体重 388~473g
 感作群 20 匹、非感作群 10 匹

観察期間： 48 時間観察

方 法： Buehler 法

感 作； 予備検討試験の結果に基づき、未希釈の検体 0.4 g を滅菌水 0.5 mL で湿らせて閉塞パッチ (Hill Top Chamber) に塗布し、動物の剃毛した左腹部に 1 回 6 時間、7 日間隔で計 3 回閉塞貼付した。

誘 発； 最終感作の 2 週間後に、検体 0.4g を、感作時と同様に、剃毛した右腹側部に 6 時間閉塞貼付した。非感作群の動物も同様に検体を閉塞貼付した。

試験項目： 感作および誘発暴露の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

 一般状態観察は毎日、体重測定は検体適用前および試験期間終了時に行った。

結 果：観察した皮膚反応率は、次表の通りであった。

 検体の感作群、非感作群では、いずれの観察時においても皮膚反応は全く認められず、陽性率は 0%であった。

 一方、陽性対照群では、明らかな皮膚反応が認められた。

 一般状態および体重に特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下でモルモットに対して皮膚感作性がないと判断された。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性動物数	感作陽性率 (%)	
				24 時間 後					48 時間 後							
	感 作	誘 発		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
				0.5	1	2	3		0.5	1	2	3				
試験群	100% 検体	100% 検体	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/20	0
	無処理	100% 検体	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10	0
* 陽性対照	0.5% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	4	6	10	0	0	5	5	10	10/10	100	
		0.05% DNCB	10	0	0	5	5	10	0	1	7	2	10	10/10	100	
	無処理	0.1% DNCB	5	2	0	0	0	2	4	1	0	0	5	5/5	100	
		0.05% DNCB	5	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1/5	20	

* : 陽性対照試験の結果を示す。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-01 (GLP)	動物代謝 (吸収分布、分解および排泄)	ラット	<p>[供試動物数]</p> <p>吸収排泄：雌雄各 5 匹</p> <p>血中濃度：雄 4 匹</p> <p>体内分布：雄 4 匹</p> <p>代謝物分布：雌雄各 5 匹</p> <p>[投与方法]</p> <p>— 標識体</p> <p>— 標識体</p> <p>0.5mg/kg、100 mg/kg</p> <p>単回経口投与</p> <p>—非標識ピメトロジン</p> <p>0.5 mg/kg/日 14 日間連続経口投与後、</p> <p>標識体 0.5 mg/kg を 1 回経口投与</p> <p>— 標識体</p> <p>0.5 mg/kg 単回静脈内投与</p>	<p>[血中濃度]</p> <p>Tmax: 0.25 時間(低用量)、4 時間(高用量)</p> <p>T_{1/2} : 標識体 1.7 時間(低用量)、1.1 時間(高用量)</p> <p>標識体 3.5 時間(低用量)、4.6 時間(高用量)</p> <p>[組織内分布]</p> <p>消長；消失半減期は低用量群で両標識とも 1~2 時間であった。高用量群では 標識で 3~6 時間、標識で 2~11 時間であった。</p> <p>分布；7 日後、低用量群では両標識とも全ての臓器および組織で 0.038ppm 以下であった。投与量にかかわらず、心、腎および肝の残留放射能が高かった。 標識の総残留放射能は約 1%、 標識では 3~4%であった。雌雄間で差は認められなかった。</p> <p>[排泄]</p> <p>排泄は速やかで、主に、尿中から排泄され、投与後 24 時間以内に投与量の 80~90%、投与後 7 日以内に投与量の 87~99%が排泄された。</p> <p>投与量、標識部位および雌雄間で差は認められなかった。</p> <p>[代謝]</p> <p>代謝物のパターンについて投与量、標識部位および雌雄間で差は認められなかった。主要代謝物として、 が認められた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、1993、1994 年)	m-20

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-02	動物代謝 (吸収分布 および排泄)	ラット	<p>[供試動物数]</p> <p>血中濃度：雌 3 匹</p> <p>体内分布：雌 12 匹</p> <p>胆汁排泄：雄 4 匹</p> <p>[投与方法]</p> <p>— 標識体</p> <p>— 標識体</p> <p>0.5mg/kg、100 mg/kg</p> <p>単回経口投与</p>	<p>[血中濃度]</p> <p>Tmax: 標識体、 標識体、1 時間(低用量)、8 時間 (高用量)</p> <p>T_{1/2}: 標識体 3.7 時間(低用量)、3.0 時間 (高用量)</p> <p>標識体 6.7 時間 (低用量)、4.3 時間 (高用量)</p> <p>[組織内分布]</p> <p>低用量群における Tmax (投与 1 時間後) での各臓器・組織での分布は、腎(標識体 ; 0.565ppm、 標識体 ; 0.552ppm)および肝(標識体 ;0.389ppm、 標識体 ; 0.547ppm)で高かった。 高用量群においても、Tmax (投与 8 時間後) での分布は両標識とも腎 (74.77 ~ 101.03ppm) および肝 (58.53 ~ 176.24ppm) が最も高かった。高用量における消失半減期は、 標識体で 3.5 時間以内、 標識体で 14 時間以内であった。</p> <p>[胆汁排泄]</p> <p>排泄は速やかで、尿中から排泄され、投与後 48 時間までに投与量の 50~60%、胆汁には、低用量で投与量の 25~30%、高用量で 12~18%排泄された。</p>	Inveresk Research International 社 (英国、1995 年)	m-35

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	頁
M-03	動物代謝 (吸収、分布 および 代謝)	ラット	<p>[供試動物数]</p> <p>血中濃度：雌雄各 3 匹 体内分布：雌雄各 3 匹</p> <p>[投与方法]</p> <p>— 標識体 — 標識体 100 mg/kg、単回経口 投与</p>	<p>[血中濃度]</p> <p>Tmax: 標識体、2.7 時間 (雄)、2.3 時間(雌) 標識体、3.3 時間(雄)、5.3 時間(雌)</p> <p>T_{1/2} : 標識体、3.4 時間 (雄)、3.6 時間(雌) 標識体、6.9 時間(雄)、5.2 時間(雌)</p> <p>[組織内分布]</p> <p>Tmax (投与 4 時間後) での各臓器・ 組織での分布は、腎および肝で高か った。投与 24、48 時間の 標識体の濃度低下は、 標識体よりも緩慢であった。</p> <p>[代謝]</p> <p>主要代謝物として、 が認め られた。</p>	三菱化学 安全科学 研究所 (1998 年)	m-46

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-04	動物代謝 (吸収、分布、代謝および排泄)	イヌ	<p>[供試動物数]</p> <p>血中濃度：雄 2 匹 体内分布：雄 4 匹</p> <p>[投与方法]</p> <p>— 標識体 — 標識体 100 mg/kg、単回経口投与</p>	<p>[血中濃度]</p> <p>Tmax: 標識体 1~4 時間、 標識体 4~6 時間 T_{1/2}: 標識体 8.5 時間、 標識体、8.0 時間</p> <p>[組織内分布]</p> <p>各臓器・組織での分布は、腎および肝で高かった。標識体の濃度低下は、標識体よりも緩慢であった。投与 24 時間後の分布率は、肝臓 3.6~5.1%、胆汁 1~2%、投与 168 時間後の分布率は肝臓 0.17~0.9%、その他の組織では 1% 以下であった。</p> <p>[排泄]</p> <p>排泄はやや遅い傾向にあった。投与 168 時間後の累積排泄率は、 標識体で、尿中 31.6%および糞中 53.9%、 標識体で、尿中 48.7%および糞中 39.8%であった。</p> <p>[代謝]</p> <p>ラットでの体内動態と差は認められなかった。主要代謝物として、 が認められた。</p>	三菱化学安全科学研究所 (1998 年)	m-56

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-05 (GLP)	動物代謝 (吸収、分布、分解および排泄)	ラット	<p>[供試動物数] 静脈内投与：雌雄各5匹 単回経口投与：雌雄各5匹 反復経口投与：雌雄各5匹</p> <p>[投与方法] ー 標識体 0.5 mg/kg/日、 静脈内単回投与、 単回経口投与、 非標識体を14日間連続投与後、単回経口投与</p>	<p>[組織内分布] 各臓器・組織での分布は、腎、心、筋および肝で高かった。その他の組織では0.02ppm以下であった。 雌雄間、投与方法および投与量における組織内残留量に差は認められなかった。</p> <p>[排泄] 排泄は速やかで、主に、尿中から排泄され、雌では、雄と比較して尿中への排泄率がやや高かった。投与後24時間以内に投与量の80%以上が尿および糞中に排泄され、投与後7日以内に投与量の91%~97%が排泄された。呼気中への排泄は、投与量の1%以下であった。</p> <p>[代謝] 代謝物のパターンについて投与量、標識部位および雌雄間で差は認められなかった。主要代謝物として、が認められた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、1996年)	m-67
M-06 (GLP)	植物代謝 (吸収、移行および分布)	トマト	<p>標識体を 約250 g a.i./ha 茎葉に2回散布</p>	<p>組織内に浸透したピメトロジンは急速に代謝分解され、非抽出性の結合残留放射能が形成されると考えられる。 収穫時(最終処理49日後)における総残留放射能は、下部および上部の果実で0.229ppm および0.053ppmであった。下部および上部の葉では6.369ppm および1.352ppmであった。</p>	チバガイギー社 (スイス国、1992年)	m-77

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)	頁
M-07 (GLP)	植物代謝 (代謝物の 同定)	トマト	標識体を 約 250 g a.i./ha 茎葉に 2 回散布	<p>総回収放射能は、2 回散布後 26 日後の果実（下部）および葉（下部）では、それぞれ約 35% および約 22%、49 日後では、それぞれ約 30% および約 16% が同定された。代謝の過程は、</p> <p style="text-align: center;">と考えられた。</p> <p>収穫時（最終処理 49 日後）の下部果実に、未分解のピメトロジンが 9.8% 認められた。主要代謝物として、</p> <p style="text-align: right;">が認められた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、 1993 年)	m-82
M-08 (GLP)	植物代謝 (吸収、移行、 分布および 同定)	トマト	標識体を 約 250 g a.i./ha 茎葉に 2 回散布	<p>1 回散布および 2 回散布とも総残留量は果実に比較して葉で高かった。散布直後には果実における総残留放射能の 80% 以上が表面に存在していたが、散布後の時間の経過とともに減少し、それともなって組織内の放射能が増加した。果実表面残留放射能の減少は、放射能の組織内への浸透、移行だけでなく、果実表面で生成した</p> <p style="text-align: right;">の揮散によるものと考えられた。</p> <p>収穫時(最終処理 27 日後)における総残留放射能は、果実で 0.173ppm、葉で 2.433ppm であった。</p> <p>収穫時の果実に、未分解のピメトロジンが 6.8% 認められた。主要代謝物として、</p> <p style="text-align: right;">が認められた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、 1994 年)	m-87

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)	頁
M-09 (GLP)	植物代謝 (吸収、移行、 分布および 同定)	ばれいしょ	標識体を 200 g a.i./ha 茎葉に 2 回 散布	<p>塊茎を含む新たに生長した植物部位 への移行が認められた。収穫時の塊 茎における未分解のピメトロジンは 検出限界以下であり、葉においても 散布後の時間の経過とともに急速に 減少し、非抽出性放射能の割合が増 加した。ばれいしょの代謝経路は、</p> <p>と考えられる。</p> <p>収穫時(最終処理 55 日後)における総 残留放射能は、塊茎で 0.051ppm、葉 で 1.821ppm であった。</p> <p>収穫時の塊茎に未分解のピメトロジ ンが 0.3%認められた。主要代謝物と して、 が認め られた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、 1994 年)	m-95
M-10 (GLP)	植物代謝 (吸収、移行、 分布および 同定)	ばれいしょ	標識体を 200 g a.i./ha 茎葉に 2 回 散布	<p>塊茎を含む新たに生長した植物部位 への移行が認められた。収穫時の塊 茎における未分解のピメトロジンは 検出限界以下であり、葉においても 散布後の時間の経過とともに急速に 減少し、非抽出性放射能の割合が増 加した。</p> <p>ばれいしょの代謝経路は、</p> <p>と想定 される。</p> <p>収穫時(最終処理 55 日後)における総 残留放射能は、塊茎で 0.072ppm、葉 で 1.287ppm であった。</p> <p>収穫時の塊茎に未分解のピメトロジ ンが 0.2%認められた。主要代謝物と して、 が認め られた。</p>	チバガイギー社 (スイス国、 1994 年)	m-105

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)	頁
M-11 (GLP)	植物代謝 (分布 および同定)	水稻 (茎葉 散布)	標識体を 約 250 g a.i./ha 茎葉に 1 回散布	収穫時の総残留放射能は大部分が藁に分布していた。ついで籾殻で多く、玄米からもわずかに検出された。収穫時の藁からは未分解のピメトロジンが比較的多く検出された。玄米からはわずかのピメトロジンが検出され、残留放射能のほとんど大部分は非抽出性であった。 収穫時(最終処理 45 日後)における総残留放射能は玄米で 0.137ppm、わらで 6.341ppm であった。 収穫時の玄米に未分解のピメトロジンが 2.3%認められた。主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1994 年)	m-112
M-12 (GLP)	植物代謝 (分布 および同定)	水稻 (茎葉 散布)	標識体を 約 240 g a.i./ha 茎葉 1 回散布	収穫時の総残留放射能は大部分が藁に分布していた。ついで籾殻で多く、玄米からもわずかに検出された。収穫時の藁からは未分解のピメトロジンが比較的多く検出された。玄米からはわずかのピメトロジンが検出され、残留放射能の大部分は非抽出性であった。 収穫時(最終処理 45 日後)における総残留放射能は、玄米で 0.243ppm、わらで 5.310ppm であった。 収穫時の玄米に未分解のピメトロジンが 0.8%認められた。主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1994 年)	m-118

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)	頁
M-13 (GLP)	植物代謝 (吸収、分布 および 同定)	水稻 (箱処理)	標識体を 600 g a.i./ha 1 回苗箱処理	収穫時の総残留放射能は大部分が藁に分布していた。ついで籾殻で多く、玄米からもわずかに検出された。収穫時の藁からは未分解のピメトロジンが比較的多く検出された。玄米からピメトロジンは検出されなかった。残留放射能の大部分は非抽出性であった。苗箱に処理した代謝経路は、 と 考えられた。 収穫時(最終処理 116 日後)における総残留放射能は、玄米で 0.205ppm、わらで 2.591ppm であった。 収穫時の玄米に未分解のピメトロジンが 0.2%認められた。主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1995 年)	m-123
M-14 (GLP)	植物代謝 (吸収、分布 および 同定)	水稻 (箱処理)	標識体を 600 g a.i./ha 1 回苗箱処理	収穫時の総残留放射能は大部分が藁に分布していた。ついで籾殻で多く、玄米からもわずかに検出された。収穫時の藁からは未分解のピメトロジンが比較的多く検出された。玄米および籾殻からピメトロジンは検出されなかった。苗箱に処理した代謝経路は、 と 考えられた。 収穫時(最終処理 116 日後)における総残留放射能は、玄米で 0.523ppm、わらで 2.631ppm であった。 収穫時の玄米に未分解のピメトロジンは認められなかった。主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1995 年)	m-132
M- 参考 1	代謝 の植物代謝 (後作物残留)	はくさい だいこん	25%水和剤 (2000 倍) 300L/10a を処理 30 日前にハウス内土 壌散布	はくさいおよびだいこんに代謝 は検出されなかった。	化学分析 コンサルタント (1998 年)	m-140

資料 No.	試験の種類	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-15 (GLP)	好氣的、自然水底質 土壌代謝試験	標識体を 還元状態確認後、底質 土壌 205～251g (河川 系) および 218～256g (池水系) に 90g a.i./10a および 900g a.i./10a を処理。 試験温度：20±2℃ 遮光条件 土壌：シルト質埴土、 シルト質壤土	水相からの消失は非常に早く、水相 中半減期は、河川系および池水系に おいて 4.2 日および 4.6 日であっ た。しかし、系全体としてみるとそ れぞれ 93.3 日および 40.7 日と逆転 していた。は、池およ び河川系で および %に達 していた。これらは、施用 14 日お よび 28 日にピークに達していた。 主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1996 年)	m-142
M-16 (GLP)	好氣的土壌代謝	標識体を 乾土 200 g に 0.3ppm および 3.0ppm (代謝 物同定用) 処理。 試験温度：20℃ 遮光条件 土壌：シルト質壤土、 砂質壤土	好氣的条件下のシルト質壤土および 砂質壤土で、それぞれ 4 日および 2 日の半減期で急速に分解した。分解 経路および分解生成物は、両土壌に おいて同じであった。主要代謝物と して、 が認 められた。CO ₂ 以外の揮発性放射能 は認められなかった。	チバガイギー社 (スイス国、 1996 年)	m-150
M-17 (GLP)	好氣的、好氣的/嫌氣的 および好氣的滅菌 土壌代謝	標識体を 乾土 200 g に 0.3ppm および 1.5ppm (代謝 物同定用) 処理。 試験温度：20℃ 遮光条件 土壌：シルト質壤土、 砂質壤土	土壌中で急速に分解され、好氣的条 件下では、半減期は 1 週間以内であ った。好氣的/滅菌条件下では、半減 期は約 1 ヶ月であり、ピメトロジン は非生物的にも分解されると思われ る。嫌氣的条件下では、ピメトロジ ンの分解はほとんど認められなかつ た。抽出性分解物は、いずれも一過 性であった。1 年間のインキューベ ーションの後、CO ₂ の生成 は、時間の経過とともに を示唆している。CO ₂ 以外の揮発性放射能は認められなかつ た。 主要代謝物として、 が認められた。	チバガイギー社 (スイス国、 1996 年)	m-160

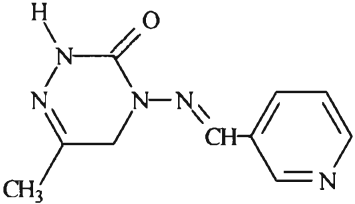
資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	頁
M-18 (GLP)	加水分解試験 (pH 1、5、7、9)	<p>標識体</p> <p>処理濃度：5mg/L 試験温度：25°C、 50°C、70°C 試験期間：30 日間</p>	<p>標識は、試験液の pH および温度に依存した速度で加水分解した。加水分解の速度は、温度と共に加速し、各温度 (25°C、50°Cおよび70°C) において、pH7<pH5<pH1 の順で加速した。25°Cでは、pH7 および pH9 で基本的に安定であった。pH5、25°Cでインキュベーションした試験液から、主な として、 が同定された。</p>		ハンティンドン リサーチセンター (英国、 1995 年)	m-172
				半減期 (25°C)		
			pH1 pH5 pH7 pH9	2.7 時間 9.7 日間 >30 日間 >30 日間		
M-19 (GLP)	加水分解試験 (pH 1、5、7、9)	<p>標識体</p> <p>処理濃度：5mg/L 試験温度：25°C 試験期間：30 日間</p>	<p>標識は、25°Cの試験液において、pH に依存した速度で加水分解した。加水分解の速度は、pH7=pH9<pH5<pH1 の順で加速した。pH7 および pH9 で基本的に安定であった。インキュベーションした試験液から、 として、 が同定された。</p>		ハンティンドン リサーチセンター (英国、 1995 年)	m-178
				半減期 (25°C)		
			pH1 pH5 pH7 pH9	2.8 時間 5.0 日間 >30 日間 >30 日間		

資料 No.	試験の種類	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要		試験機関 (報告年)	頁
M-20	滅菌蒸留水および 自然水（田面水） 水中光分解試験	処理濃度：5mg/mL 試験温度：27.6℃ 試験期間：4日間 光源強度： 34.4W/m ² (300～400 nm) 27.5W/m ² (300～800 nm)	蒸留水および自然水（田面水）の照射区において、ピメトロジンは徐々に分解し、蒸留水では240分後に8.04%、自然水（田面水）では96時間後に10.6%残存しているだけだった。一方、暗所対照区において、蒸留水では240分後に98.2%、自然水（田面水）では96時間後に100%残存し、安定であった。		(財) 残留農薬 研究所 (1995年)	m-184
			推定半減期			
			滅菌蒸留水 自然水(田面水)	1.2時間 33.8時間		
M-21	滅菌蒸留水および 自然水（河川水） 水中光分解試験	処理濃度：約3mg/L 試験温度：約25℃ 試験期間：14日間 光源強度： 26.8W/m ² (300～400 nm)	蒸留水照射区：ピメトロジンは速やかに分解され、 として が検出された。 は処理放射能の %を最高値とし、試験終了時まで であった。 は、 処理放射能の %を最高値として試験終了後、 処理放射能の %まで徐々に減少する傾向にあった。 自然水照射区：ピメトロジンの光分解は蒸留水中よりもやや緩慢になり、 が検出された。 は処理放射能の %に達し、試験終了時まで であった。 は処理放射能の %に達した後、 し、試験終了時は になった。 は1.5時間後から2日後まで検出されたが、その濃度は低かった。 暗所対照区：試験期間中ピメトロジンは安定であった。		(株) 化学分析 コンサルタント (1998年)	m-186
			推定半減期			
			滅菌蒸留水 自然水(河川水)	3時間 14時間		

資料 No.	試験の種類	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁	
M-22 (GLP)	滅菌蒸留水 水中光分解試験	<p>標識体</p> <p>処理濃度：10mg/L</p> <p>試験温度：24.2～25.5°C</p> <p>試験期間：357.86 時間 (実照射期間)</p> <p>光源強度： 32.61W/m² (290～400 nm)</p>	<p>ピメトロジンは、pH7、25°Cの緩衝液中で急速に分解され、</p> <p>が、照射 後に、処理放射能の %を占めていた。さらに、</p> <p>が、照射 後に、処理放射能の %を占めた。CO₂を含む揮発性物質の生成は、きわめて僅かだった。暗所対照区においてピメトロジンは、分解がほとんど認められなかった。</p>	ハンティンドン リサーチセンター (英国、 1995 年)	m-191	
						<p>推定半減期</p>
			<p>滅菌蒸留水</p>			<p>8.43 時間 (東京春)</p>
M-23 (GLP)	滅菌蒸留水 水中光分解試験	<p>標識体</p> <p>処理濃度：10mg/L</p> <p>試験温度： 19.8～25.7°C (照射区) 23.5～27.0°C (暗所対照区)</p> <p>試験期間：347.69 時間 (実照射期間)</p> <p>光源強度： 19.35W/m² (290～400 nm)</p>	<p>ピメトロジンは、pH7、25°Cの緩衝液中で急速に分解され、主要</p> <p>が、照射 後、処理放射能の %まで生成した。さらに、</p> <p>に相当する は、処理放射能の %まで認められた。CO₂を含む揮発性物質の生成は、きわめて僅かだった。</p> <p>暗所対照区においてピメトロジンは、わずかに分解した。</p>	ハンティンドン リサーチセンター (英国、 1995 年)	m-196	
						<p>推定半減期</p>
			<p>滅菌蒸留水</p>			<p>2.74 日 (東京春)</p>
M-24 (GLP)	滅菌自然水 水中光分解試験	<p>標識体</p> <p>処理濃度：5mg/L</p> <p>試験温度：24.8±0.9°C</p> <p>試験期間：29 日間 (東京春 82.4 日相当)</p> <p>光源強度： 44.2W/m²(300～400 nm)</p>	<p>ピメトロジンは、直接的な光分解作用により、半減した。</p> <p>が、照射 後、処理放射能の %まで生成した。その後の推移については、本試験では不明であった。暗所対照区において、ピメトロジンの分解は認められなかった。</p>	RCC 社 (スイス、 2004 年)	m-201	
						<p>推定半減期</p>
			<p>滅菌自然水</p>			<p>42.9 日 (東京春)</p>

資料 No.	試験の種類	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-25	土壌吸着試験	<p>ピメトロジン原体</p> <p>供試土壌： 水田土壌（軽埴土、 シルト壤土） 畑作土壌（シルト壤土 （火山灰土壌）、壤質 砂土）</p> <p>試験温度：25±1℃ 試験期間： 2時間および16時間</p>	<p>上澄液中におけるピメトロジンの経時的濃度変化は、水田土壌では、2～4時間の振とう時間で検出限界値以下であった。畑地土壌では、時間の経過に伴って減衰し、16時間を経過しても平衡に達しなかった。よって、吸着平衡時間は16時間以上と推定した。吸着平衡試験における物質収率は、2時間後において58～80%であり、16時間後において、40～68%であった。著しい分解等は確認されず、上澄液における濃度減少は、主に吸着によるものと考えられる。吸着性が強いことが分かった。</p>	<p>(財) 残留農薬 研究所 (1995年)</p>	m-206

<代謝分解物の名称および構造式一覧表>

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来
[A]	ピメトロジン (CGA 215944)	(E)-4,5-ジヒドロ-6-メチル- 4-(3-ピリジルメチレン アミノ)-1,2,4-トリアジン- 3(2H)-オン		親化合物

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

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

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

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

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

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

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

<各代謝試験で用いた供試標識化合物>

供試標識化合物：

【 標識ピメトロジン】

標識位置の設定理由：