

2) 酵母を用いた遺伝子突然変異試験

(資料No.T-33)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

[FIFRA の GLP]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

方法：酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の二倍体 D7 株を用いて、ラット肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で遺伝子突然変異性の有無を検討した。検体を DMSO に溶解した。

溶媒対照には DMSO のみを添加した。陽性対照には S-9 mix 存在下でシクロホスファミド (60 µg/mL)、S-9 mix 非存在下で 4-ニトロキノリン-N-オキシド (0.075 µg/mL) を用いた。試験は同一用量で 2 回実施した。

結果：結果を次頁の表に示した。

1 回目の試験において、代謝活性化系の存在下で 375 µg/mL および 750 µg/mL で組換え (convertant) コロニー数の有意な増加がみられた ( $p < 0.01$ ) が、傾向検定では有意差はみられなかった。3000 µg/mL で復帰変異 (revertant) コロニー数の有意な増加がみられ、傾向検定でも有意であった。

2 回目の試験ではいずれの用量でも検体処理による突然変異コロニー数の増加はみられなかった。

1 回目にみられた復帰変異 (revertant) コロニー数の増加は、2 回目にはみられなかったことから、再現性のない偶発的な所見と判断され、検体処理の影響ではないとみなされた。

1 回目および 2 回目の試験において、代謝活性化系の存在下で 3000 µg/mL で酵母の生長抑制がみられた。

陽性対照のシクロホスファミドおよび 4-ニトロキノリン-N-オキシド処理では、1 回目および 2 回目の試験でアデニン要求 (recombinant) コロニー数、組換え (convertant) コロニー数および復帰変異 (revertant) コロニー数の顕著な増加がみられた。

以上の結果から、シロマジン本試験条件下において、遺伝子突然変異を誘発しないと判断される。

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

1回目および2回目の試験結果

S-9 mixの有無	薬剤	濃度 (µg/mL)	1回目				2回目			
			生存細胞数 (×10 <sup>6</sup> /mL)	突然変異コロニー数			生存細胞数 (×10 <sup>6</sup> /mL)	突然変異コロニー数		
				アデニン要求体 <sup>a)</sup> (×10 <sup>3</sup> /mL)	組換え体 <sup>b)</sup> (×10 <sup>3</sup> /mL)	復帰変異体 <sup>c)</sup> (×10 <sup>2</sup> /mL)		アデニン要求体 <sup>a)</sup> (×10 <sup>3</sup> /mL)	組換え体 <sup>b)</sup> (×10 <sup>2</sup> /mL)	復帰変異体 <sup>c)</sup> (×10 <sup>2</sup> /mL)
-	溶媒対照 (DMSO)	—	13.0	0.1	3	0.1	13.3	0.2	3	0.6
	シロマジン	375	13.1	0.2	3	0.1	15.4	0.0	2	0.5
		750	13.9	0.1	0	0.2	13.0	0.1	2	0.4
		1500	13.8	0.1	2	0.1	13.9	0.1	2	0.3
		3000	13.4	0.1	2	0.1	16.3	0.2	2	0.7
	陽性対照 (4-ニトロキノリン-N-オキソド)	0.075	10.2	0.3	14	0.9	12.2	1.0	17	0.9
+	溶媒対照 (DMSO)	—	16.8	0.0	2	0.0	16.3	0.2	4	0.6
	シロマジン	375	17.9	0.1	5	0.1	15.4	0.1	2	0.8
		750	15.7	0.0	3	0.1	12.3	0.0	3	0.7
		1500	19.4	0.3	3	0.1	10.7	0.0	2	0.7
		3000	14.0	0.1	2	0.4	6.2	0.0	1	0.8
	陽性対照 (シクロホスファミド)	60	14.8	1.5	29	4.1	7.5	1.1	40	8.7

a) recombinant  
b) revertant  
c) revertant

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。

マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

(資料 No.T-45)

試験機関：セントラルトキシコロジー ラボラトリー (英国)

報告書作成年：2006 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：マウスリンホーマ L5178Y TK<sup>+</sup>細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における 5-トリフルオロチミジン (5-TFT) 耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に懸濁して用いた。

検体の処理時間は S-9 mix 存在下では 4 時間、S-9 mix 非存在下では、4 時間および 24 時間処理した。発現時間は 48 時間とした。培養温度は 37°C とした。

[用量設定根拠]：

陽性対照として、S-9 mix 非存在下ではメタンスルホン酸エチル (EMS)、S-9 mix 存在下ではベンゾ [a] ピレン (BP) 処理群を、溶媒対照として DMSO 処理群を設けた。

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度でも溶媒対照と比較して突然変異コロニーの発現頻度に増加は認められなかった。

一方、陽性対照では突然変異コロニーの顕著な増加が認められた。

以上の結果より、シロマジン本試験条件下においてマウスリンホーマ L5178Y TK<sup>+</sup>細胞に対する突然変異誘発性はないものと判断された。

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。

表 1. 第 1 回目の試験 (2 連平均値/濃度)

S9 mix	検体 処理 時間	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	相対増殖率 <sup>a</sup> (%)	突然変異発現頻度 <sup>b</sup> ( $\times 10^{-4}$ )
-	4 時間	溶媒対 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	100	1.2
		シロマジン	1662	59	1.4
			1000	91	1.6
			500	61	0.8
			250	79	1.0
			125	57	1.4
		62.5	62	1.1	
陽性対照 (EMS)	500	43	5.8		
+	4 時間	溶媒対 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	100	1.3
		シロマジン	1662	146	1.2
			1000	150	1.4
			500	157	1.3
			250	101	1.2
			125	200	1.3
		62.5	81	1.4	
陽性対照 (BP)	1	64	6.4		

EMS : メタンスルホン酸エチル、BP : ベンツ [a] ピレン

a : 突然変異発現時間中の相対浮遊細胞増殖率とコロニー形成率から算出した

b : 5-TFT 添加培地のコロニー形成率 / 5-TFT 添加培地のコロニー形成率

表 2. 第 2 回目の試験 (2 連平均値/濃度)

S9 mix	検体 処理 時間	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	相対増殖率 <sup>a</sup> (%)	突然変異発現頻度 <sup>b</sup> ( $\times 10^{-4}$ )
-	24 時間	溶媒対 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	100	1.5
		シロマジン	1662	16	2.2
			1000	35	0.9
			500	52	1.6
			250	68	0.9
			125	82	1.3
		62.5	94	1.4	
陽性対照 (EMS)	500	40	13.3		
+	4 時間	溶媒対 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	100	1.3
		シロマジン	1662	74	1.7
			1000	70	1.4
			500	74	1.3
			250	83	1.5
			125	88	1.1
		62.5	77	1.2	
陽性対照 (BP)	1	34	11.5		

EMS : エチルメタンスホネート、BP : ベンツ [a] ピレン

a : 突然変異発現時間中の相対浮遊細胞増殖率とコロニー形成率から算出した

b : 5-TFT 添加培地のコロニー形成率 / 5-TFT 添加培地のコロニー形成率

- 3) マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料No.T-34[参考])  
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)  
報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：マウスの継代培養 L5178Y TK<sup>+</sup>リンホーマ細胞を用い、代謝活性化系および非活性化系における 5-トリフルオロチミジン (5-TFT) 耐性株への突然変異誘発性を検定した。検体は Fisher 培地に溶解して用いた。

各濃度ともに 4 時間暴露し、発現した TK-細胞を計数した。

なお、陽性対照として代謝活性化系非存在下ではエチルメタンスルホネート (EMS)、存在下では N-ニトロソ-ジメチルアミン (DMN) 処理群を、溶媒対照として Fisher 培地処理群を設けた。

試験結果：結果を次頁の表に示す。

検体は代謝活性化系の有無に関係なく、いずれの濃度でも溶媒対照と比較し突然変異発現頻度に増加は認められなかった。

一方、陽性対照では突然変異発現率に顕著な増加がみられた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系存在下および非存在下において、マウスのリンホーマ細胞の tk 座に対して突然変異誘発性を有しないと判断された。

表. 試験結果

S9-mixの有無	薬物	濃度 (ug/mL)	コロニー形成率 a (%)	生育率 b (%)	突然変異発現頻度 c ( $\times 10^{-6}$ )	変異係数
-	溶媒対照	-	100.0	100.0	50.0	-
	シロマジン	50	117.2	98.2	49.7	0.99
		100	122.3	113.1	55.4	1.11
		200	118.5	122.3	40.6	0.81
		300	117.2	89.9	66.4	1.33
		400	132.2	103.2	49.8	1.00
		450	56.7	46.3	168.5	3.37
		500	125.6	92.6	46.4	0.93
	陽性対照 (EMS)	0.75 $\mu$ L/mL	29.8	3.9	610.7	13.0
陰性対照	-	103.5	76.2	47.1	-	
-	溶媒対照	-	100.0	100.0	41.2	-
	シロマジン	50	60.0	38.6	73.2	1.78
		100	71.3	60.2	60.8	1.48
		200	69.8	63.7	68.3	1.66
		300	91.2	85.1	44.6	1.08
		400	84.6	65.9	46.8	1.14
		450	72.8	48.7	64.0	1.55
		500	49.9	25.4	42.9	1.04
	陽性対照 (EMS)	0.75 $\mu$ L/mL	10.1	1.9	2468.8	40.0
陰性対照	-	67.7	64.2	61.7	-	
+	溶媒対照	-	100.0	100.0	35.1	-
	シロマジン	50	120.0	144.1	32.6	0.93
		100	86.9	73.0	39.8	1.13
		200	80.4	78.6	25.8	0.73
		300	128.1	114.4	30.1	0.86
		400	86.6	83.9	43.2	1.23
		450	86.4	69.7	49.3	1.40
		500	98.4	72.1	18.1	0.52
	陽性対照 (DMN)	2 $\mu$ L/mL	43.9	52.1	142.3	3.98
陰性対照	-	104.8	78.5	35.7	-	

溶媒：Fisher 培地

EMS：エチルメタンサルフォネート

DMN：N-ニトロソ-ジメチルアミン

a：溶媒対照に対する割合

b：(浮遊細胞生育率 $\times$ コロニー形成率) / 100

c：(変異コロニー数 $\times$ 800 / 生存コロニー数) / 3.2

- 4) チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料No.T-35)  
試験機関：チバガイギー社 (スイス国)  
報告書作成年：1986 年 [GLP 対応]

検体の純度：

方法：継代培養したチャイニーズハムスターV-79 細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下でウアバイン耐性 (試験 1) および 6-チオグアニン耐性 (試験 2) 突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

[試験 1]：ウアバイン耐性アッセイ

検体の処理時間は代謝活性化系存在下では 5 時間、非存在下では 21 時間とした。発現時間を 2 日間とし、細胞を選抜培養液(ウアバイン添加)で培養し、ウアバイン耐性コロニーを計数した。

[試験 2]：6-チオグアニン耐性アッセイ

最高濃度は代謝活性化系存在下では 4000 $\mu$ g/mL、非存在下では 1000 $\mu$ g/mL とした。検体の処理時間は代謝活性化系存在下では 5 時間、非存在下では 21 時間とした。発現時間を 7~8 日間とし、細胞を選抜培養液(6-チオグアニン添加)で培養し、6 チオグアニン耐性コロニーを計数した。

突然変異発現頻度に統計学的有意な増加傾向や用量相関性が認められた場合に陽性と判断した。

結果：結果の表は次頁に示す。

細胞毒性試験：

代謝活性化系存在下では 4000 $\mu$ g/mL でも成長阻害はみられなかったが、非存在下では 2000 $\mu$ g/mL 以上の濃度で成長阻害が認められた。

変異原性試験：

ウアバイン耐性アッセイおよび 6-チオグアニン耐性アッセイとも、検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの濃度においても突然変異の発現頻度

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。

に溶媒対照群との差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたN-ニトロソジメチルアミン(DMN)およびエチルメタン  
スルフォネート(EMS)には溶媒対照と比較して明らかな突然変異発現頻度の増加が  
認められた。

以上の結果より、本剤はウアバイン耐性アッセイおよび6-チオグアニン耐性アッセイの代謝活性  
化系存在下および非存在下で、チャイニーズハムスターV79細胞に対して突然変異誘発性を有さ  
ないものと判断された。



表1 試験1 (ウアバイン耐性アッセイ) の結果

S9-mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	突然変異発現頻度 ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異率*
+	溶媒対照(DMSO)	—	<4	0
	シロマジン	100	<4	0
		200	<4	0
		400	<4	0
		800	<4	0
		1600	<4	0.55
		2400	<4	0
		3200	<4	0
	4000	<4	0.54	
陽性対照 (DMN)	1.0( $\mu\text{L/mL}$ )	32.5	8.12	
-	溶媒対照(DMSO)	—	<4	0
	シロマジン	25	<4	0
		50	<4	0
		100	<4	0
		200	<4	0
		400	<4	0
		600	<4	0
		800	<4	0.48
		1000	<4	0
	陽性対照(EMS)	0.3( $\mu\text{L/mL}$ )	84.7	21.18

\* : それぞれの溶媒対照に対する比

DMN : N-ニトロソジメチルアミン、EMS : エチルメタンサルホネート

表2 試験2 (6チオグアニン耐性アッセイ) の結果

S9-mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	突然変異発現頻度 ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異率*
+	溶媒対照(DMSO)	—	5.0	1.24
	シロマジン	100	8.2	2.05
		200	<4	0.36
		400	4.4	1.09
		800	6.1	1.53
		1600	15.4	3.86
		2400	9.5	2.37
		3200	14.7	3.68
	4000	17.3	4.31	
陽性対照 (DMN)	1.0( $\mu\text{L/mL}$ )	373.6	93.40	
-	溶媒対照(DMSO)	—	<4	0
	シロマジン	25	13.4	3.36
		50	8.6	2.16
		100	7.6	1.89
		200	<4	0.95
		400	<4	0
		600	6.2	1.56
		800	11.6	2.89
	1000	8.5	2.12	
陽性対照(EMS)	0.3 ( $\mu\text{L/mL}$ )	2258.8	564.71	

\* : それぞれの溶媒対照に対する比

DMN : N-ニトロソジメチルアミン、EMS : エチルメタンサルホネート

5) マウス スポットテスト

(資料No.T-36)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：マウス (雄；T系、雌；C57B1/6系)

交配時の群構成：1群雄 48匹雌 96匹 (雌の体重 19~30g)

投与時の群構成：1群雌 71匹

試験方法：雄 1匹および雌 2匹を 4夜同居させ、膣栓によって交尾を確認した雌を投与群に割り当てた。妊娠 10日に、検体をごま油に溶解し 150、300または 600mg/kg を 10mL/kg の容量で 1回腹腔内投与した。溶媒対照群には、ごま油を同様に投与した。陽性対照として、同一試験機関の背景データを使用した。

児の観察を生後 12~14日齢に開始し、以後週 2回の割合で生後 35日まで実施した。児の観察では、被毛上のランダムな有色あるいは白色斑 (RS) および腹部正中線上の 5mm 以内の白色斑 (WMVS) の出現頻度を記録した。

[用量設定根拠]

試験結果：結果を次頁の表に示した。

600mg/kg 投与群で妊娠動物数および平均児動物数が顕著に減少し、150mg/kg および 600mg/kg 投与群で児の出生から観察開始時 (およそ生後 12日) までの生存数が顕著に減少した。

体細胞突然変異については、RS を示した動物の増加が 150mg/kg および 600mg/kg 投与群でみられ、その発現率 (%) を陰性対照群と比較した場合、有意差がみられた (カイ二乗検定； $p=0.0077$ 、傾向検定； $p=0.0027$ )。しかし、陰性対照群の値が 0 であること、および 600mg/kg 投与群の平均児動物数が極端に少ないことを考慮し、背景データの陰性対照 ( ) との間で Fisher の正確確率検定を行った結果、150mg/kg および 600mg/kg 投与群ともに有意差はみられなかった。

一方、背景データの陽性対照では、同一溶媒を用いた陰性対照との間で有意差がみられた (Fisher の正確確率検定、 $P=0.013$ )。

以上の結果から、本試験条件下において、シロマジンには突然変異誘発作用がないと判断される。

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

表 1. 試験結果

薬剤	親			検査動物数 (生後12日)	児		WMVS	
	1群動物数	出産動物数 (%)	平均児動物数 (総出生児数*)		RS 発現動物数	%	発現動物数	%
陰性対照 (ごま油)	71	54 (76.1)	6.61 (357)	354	0	0	4	1.13
150mg/kg	71	48 (67.6)	7.52 (361)	354	0	0	5	1.41
300mg/kg	71	56 (78.9)	6.88 (385)	357	4	1.12	9	2.52
600mg/kg	71	24 (33.8)	4.33 (104)	93	2	2.15	5	5.38

\*申請者が算出した (出産動物数×平均児動物数)。

6) ヒトリンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料No.T-37)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

検体の純度：

方法：健康な人から採血した血液からリンパ球を分離し、薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の非存在下および存在下において、染色体異常誘発性を検討した。検体を含む培地で3時間処理後、細胞を洗浄し、検体を含まない培地に換えて43.5時間培養した。培養終了後、細胞をスライドガラスに塗抹し、各濃度で100個の分裂中期像を観察した。染色体の異常 (切断、欠損、交換、断片、微小断片)、変異 (ギャップ、細粉) および、染色体数異常を計測した。

陽性対照として、非代謝活性化法ではマイトマイシン C (0.8 µg/mL)、代謝活性化法ではシクロホスファミド (10 µg/mL) を用い、また溶媒対照群 (DMSO) を設け、それぞれ同様に試験した。

結果：結果は次頁の表に示した。

非代謝活性化試験では500 µg/mL でギャップ1例、代謝活性化試験では500 µg/mL で微小断片1例、1000 µg/mL でギャップ1例が認められたが、いずれも溶媒対照で、しばしば認められる程度のもので、検体に起因したものとは考えられなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C、シクロホスファミドは、いずれも高頻度 (42%、48%) で異常が認められた。

以上の結果から、ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験において、シロマジン は染色体異常誘発性を示さないと判断される。



7) チャイニーズハムスターを用いた核異常試験

(資料No.T-38)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1980年

検体の純度：

試験動物：チャイニーズ・ハムスター、1群雌雄各6匹

開始時体重；雄 22～30 g、雌 20～29g

試験期間：3日間

試験方法：0.7%CMC 溶液に懸濁した検体を 2000、4000 および 8000mg/kg の用量で1日1回2日連続で強制経口投与した。投与終了 24 時間後に動物を屠殺し、両大腿骨から骨髓を採取し、骨髓塗抹標本を作製した。これらの塗抹標本を用い、1動物当り 1000 個の骨髓細胞中の単一ジョリー小体、赤血球の核片、赤芽球の小核、白血球芽球の小核および倍数体細胞数を調べた。

陽性対照として、シクロホスファミドを、溶媒対照として 0.7%CMC 溶液を投与した。

なお、投与容量はいずれも 20mL/kg とし、各群雌雄各 3 匹の塗抹標本を調べた。

試験結果：結果を下表に示す。

本試験条件下では、核異常細胞発現率に関し、検体投与群と溶媒対照群との間に有意差は認められなかった。

一方、陽性対照群では核異常細胞発現率が増加し、有意差が認められた。

表. 試験結果

薬物	投与量 (mg/kg)	核異常発現率 (%)					総核異常
		単一 ジョリー小体	赤血球の 核片	赤芽球の 小核	白血球芽球 の小核	倍数体細胞	
溶媒対照 (0.7%CMC 溶液)	-	0.10	0	0	0	0	0.1
シロマジン	2000	0.10	0	0.02	0.03	0	0.15
	4000	0.08	0	0	0.02	0	0.10
	8000	0.18	0	0.02	0.02	0	0.22
陽性対照 (シクロホスファミド)	128	6.45	1.30	1.02	0.33	0.07	9.17

表中の数値は雌雄各 3 匹の平均値

以上の結果から、本試験条件下ではチャイニーズ・ハムスターの体細胞に対する核異常誘起性がないものと判断された。

8) マウスを用いた小核試験

(資料No.T-39)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1987年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：NMRI由来の Tif : MAGF (SPF)

マウス 1 群雌雄各 24 匹 (陽性対照群のみ雌雄各 8 匹)

雄 26~36 g (4~9 週齢)、雌 22~29 g (6~10 週齢)

方法：0.5% CMC に懸濁した検体を 0 (陰性対照)、360 および 1080 mg/kg となるようにマウスに 1 回強制経口投与し、24、48 および 72 時間後に雌雄各 8 匹ずつ屠殺し、骨髓の塗抹標本を作製した。

陽性対照群には 0.5% CMC に懸濁したシクロホスファミド (64 mg/kg) を 1 回強制経口投与し、24 時間後に同様に塗抹標本を作製した。

作製した各塗抹標本については、ギムザ染色後、各群雌雄 5 匹のスライドを選び、各動物について 1000 個の赤血球を観察して、正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合を計数し、さらに各動物 1000 個の多染性赤血球を観察して、小核を有する多染性赤血球の割合を計数した。

結果：測定結果は次頁の表に示した。

検体 360 mg/kg および 1080 mg/kg を投与された動物から得た骨髓塗抹標本では、24、48 および 72 時間後のいずれのサンプルにおいても、陰性対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球数の統計学的に有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照物質として用いたシクロホスファミド (64 mg/kg) を投与した群では、平均して 1.99% の小核を有する多染性赤血球がみられ、陰性 (溶媒) 対照の 0.10% に比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。

以上の結果から、シロマジン本試験条件下では突然変異誘発性を示さないと判断される。

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

表 1. 小核試験の結果

採取時期	薬 剤	濃 度 (mg/kg)	性別	多染性赤血球数/ 正染性赤血球数	小核を有する赤血 球/多染性赤血球 (%)
24 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	1.3	0.04
			雄	1.0	0.02
	シロマジン	360	雌	0.2	0.02
			雄	0.8	0.08
		1080	雌	0.9	0.16
			雄	1.0	0.04
	シクロホスファミド	64	雌	0.6	1.72
			雄	0.6	2.26
48 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	1.1	0.08
			雄	1.2	0.10
	シロマジン	360	雌	1.6	0.04
			雄	1.0	0.06
		1080	雌	1.0	0.08
			雄	0.9	0.08
72 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	1.2	0.10
			雄	1.2	0.10
	シロマジン	360	雌	1.2	0.12
			雄	1.4	0.06
		1080	雌	1.4	0.12
			雄	1.3	0.16



9) マウスを用いた優性致死試験

(資料No.T-40)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1981年

試験動物： Tif:MAG f系マウス(SPF) (雄6か月齢、雌2か月齢)

1群 雄20匹、雌40匹

試験期間： 6週間 (交配期間)

試験方法： 検体をポリエチレングリコール400に懸濁し、226mg/kgまたは678mg/kgの用量で雄に1回強制経口投与した。対照群にはポリエチレングリコール400のみを投与し、雌は無処理とした。

交配は、投与8時間後から雄1匹に対し雌2匹を同居させ、1週間ごとに新しい雌と入れ替えて6週間行った。

交尾は、毎日膣栓の有無によって確認し、膣栓の認められた日を妊娠0日とした。

試験項目： 雄についてのみ投与後1週間、一般状態および中毒症状を観察した。

雌については、妊娠14日に開腹し、妊娠の有無、着床数、生存胚数および死亡胚数を検査した。

試験結果： 結果を次表に示す。

交尾率、妊娠率、着床数、生存胚率、死亡胚率のいずれにも検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果より、シロマジンを雄マウスに経口投与した場合、優性致死誘発性は認められず、本試験条件下では変異原性を有しないと判断された。

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。

表 1. 試験結果

投与量 (mg/kg)	交配週	交尾率 (%)	妊娠率 (%)	平均着床数	生存胚率 (%)	死亡胚率 (%)
0	1	95.0	94.7	9.6	89.3	10.7
	2	87.5	88.6	10.4	91.9	8.1
	3	90.0	77.8	9.6	90.7	9.3
	4	92.5	81.1	10.6	89.9	10.1
	5	85.0	88.2	11.4	93.8	6.2
	6	85.0	88.2	11.1	93.4	6.6
226	1	92.5	91.9	10.0	94.1	5.9
	2	92.5	94.6	11.5	93.1	6.9
	3	97.5	87.2	10.9	91.9	8.1
	4	85.0	100.0	10.9	94.6	5.4
	5	97.5	92.3	10.2	92.9	7.1
	6	95.0	92.1	10.7	94.4	5.6
678	1	91.2	87.1	9.9	92.5	7.5
	2	91.2	83.9	10.9	91.2	8.8
	3	88.2	83.3	11.3	91.1	8.9
	4	88.2	83.3	11.1	91.7	8.3
	5	79.4	85.2	10.4	95.0	5.0
	6	88.2	93.3	10.7	92.3	7.7

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。

10) 枯草菌を用いた DNA 修復試験

(資料No.T-41)

試験機関：(株)日本バイオリサーチセンター

羽島研究所 [GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の野生株 H17 Rec+ と組み換え修復欠損株である M45 Rec- を用いて、DNA 損傷誘発性の有無を検討した。

ま

た溶媒の DMSO のみを添加した溶媒対照を設けた。

陽性対照にはマイトマイシン C (0.3 µg/disk)、陰性対照には硫酸カナマイシン (80 µg/disk) を用い、いずれも蒸留水に溶解して使用した。

なお、判定基準は、M45 Rec- と H17 Rec+ の生育阻止帯の差が 3 mm 以上ある場合を陽性とした。

結果：測定結果を次頁の表に示した。

シロマジンは、H17 と M45 の両菌株に対して、いずれの濃度でも生育阻害作用が認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C は、両菌株に対する生育阻止帯の差が 4.6 mm と明らかな陽性反応を示し、陰性対照の硫酸カナマイシンは両菌株に対して同程度の生育阻止帯を示した。

以上の結果から、シロマジンは本試験条件下において、DNA 損傷誘発性を示さないものと判断される。

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

表 1. 結果

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	生育阻止帯の長さ (mm)		
		H17 Rec+	M45 Rec-	差
溶媒対照 (DMSO)	-	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
シロマジン	1	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	5	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	10	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	50	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	100	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	500	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	1000	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
	5000	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0	0 0 (0) 0
マイトマイシン C	0.3	4.6 4.8 (4.8) 4.9	9.4 9.4 (9.4) 9.3	4.8 4.6 (4.6) 4.4
硫酸カナマイシン	80	6.5 7.2 (7.3) 8.2	7.2 8.5 (8.2) 9.0	0.7 1.3 (0.9) 0.8

( ) : 3 回の平均値

11) ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験 / DNA 不定期合成試験 (資料No.T-42)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験方法：F344 系雄ラットから分離した肝細胞の初代培養細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィ法 (Williams 法) で検定した。WEM 培地で培養した肝細胞に、DMSO に溶解した検体溶液あるいは溶媒、<sup>3</sup>H-チミジンを順次添加して 12~18 時間培養した。その後培地を除去し、細胞を WEM 培地で 3 回洗浄、1%クエン酸ナトリウムで核を膨張させた後、エタノール:酢酸(3:1)液で細胞を固定し、オートラジオグラフ用とした。1 群 3 枚のスライド (各 5~20 個の細胞) を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (<sup>3</sup>H-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。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。陽性対照として 7,12-DMBA ( $1 \times 10^{-5}M$ ) を、陰性対照として Anthracen ( $1 \times 10^{-5}M$ ) を用いた。

試験結果：結果を表 1 に示した。

検体を添加したいずれの用量とも核あたりの正味銀粒子数に増加はみられなかった。一方、陽性対照では、核あたりの正味銀粒子数に顕著な増加がみられた。

表 1. 試験の結果

薬物	濃度 (µg/mL)	正味銀粒子数/核
溶媒対照(DMSO)	—	0.6 ± 1.0
シロマジン	0.1	0.6 ± 0.4
	1	0.2 ± 0.3
	5	0 ± 0
	10	0.3 ± 0.3
	50	0.2 ± 0.3
	100	1.1 ± 1.6
	500	0.3 ± 0.4
	1000	2.4 ± 0.8#
陰性対照(Anthracen)	$1 \times 10^{-5}M$	0.3 ± 0.3
陽性対照(7, 12-DMBA)	$1 \times 10^{-5}M$	60.2 ± 19.1
培養肝細胞 (無処理)	—	1.9 ± 1.6

# : 1/3 スライドで細胞毒性がみられた

DMSO:ジメチルスルホキシド

7,12-DMBA : 7,12-ジメチルベナアントラセン

以上の結果から、本剤はラット肝細胞に対して DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

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

12) マウス肝初代培養細胞を用いた UDS 試験 / DNA 不定期合成試験 (資料No.T-43)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験方法：CD-1 系雄マウスから分離した肝細胞の初代培養細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィ法 (Williams 法) で検定した。WEM 培地で培養した肝細胞に、DMSO に溶解した検体溶液あるいは溶媒、 $^3\text{H}$ -チミジンを順次添加して 18 時間培養した。その後培地を除去し、細胞を WEM 培地で 3 回洗浄、1%クエン酸ナトリウムで核を膨張させた後、エタノール:酢酸(3:1)液で細胞を固定し、オートラジオグラフ用とした。1群3枚のスライド (各 5~20 個の細胞) を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 ( $^3\text{H}$ -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。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。陽性対照として 7,12-DMBA ( $1 \times 10^{-5}\text{M}$ ) を、陰性対照として Anthracen ( $1 \times 10^{-5}\text{M}$ ) を用いた。

試験結果：結果を表 1 に示した。

検体の最高濃度 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$  群でも細胞毒性はみられなかった。核あたりの正味銀粒子数の増加は、いずれの検体用量群にも認められなかった。

一方、陽性対照では、核あたりの正味銀粒子数に顕著な増加がみられた。

表 1. 試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	正味銀粒子数/核
溶媒対照(DMSO)	—	$2.5 \pm 3.6$
シロマジン	0.1	$3.3 \pm 2.1$
	0.5	$2.5 \pm 1.3$
	1	$0.6 \pm 0.4$
	5	$4.3 \pm 3.9$
	10	$1.0 \pm 0.8$
	50	$1.5 \pm 0.9$
	100	$1.0 \pm 0.5$
	500	$0.1 \pm 0.1$
	1000	$1.7 \pm 1.1$
陰性対照(pyrene)	$1 \times 10^{-4}\text{M}$	$2.4 \pm 3.6$
陽性対照(B(a)P)	$1 \times 10^{-4}\text{M}$	$86.0 \pm 22.9$
培養肝細胞 (無処理)	—	$2.4 \pm 1.5$

DMSO:ジメチルスルホキシド

B(a)P:ベンゾピレン

以上の結果から、本剤はラット肝細胞に対して DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

(10) 生体の機能に及ぼす影響

一般薬理

(資料No.T-44)

試験機関：RCC社（スイス国）

報告書作成年：1987年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおける一般症状：

試験動物：NMRI系マウス

1群雄3匹（4週齢、体重19～25g）

方法：検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

マウスでは、0（溶媒）、1000、2000 mg/kgの検体を投与後、180分間および24時間後に一般症状を観察した。

ラットにおける一般症状：

試験動物：ウイスター系ラット

1群雄3匹（8週齢、体重202～219g）

方法：検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

0（溶媒）、2500、3500 mg/kgの検体を投与後、180分および24時間後に一般症状を観察した。

結果：マウスおよびラットにおける一般症状の結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結果
一般症状	マウス	1000 2000	受動性、呼吸困難、鎮静、眼瞼下垂（用量依存） 上記の他に、耳介反射消失
	ラット	2500 3500	受動性、呼吸困難、鎮静、流涎、紅涙、立毛 上記の他に、下痢、死亡（1/3）

ヘキソバルビタール誘発睡眠延長作用：

試験動物：NMRI系マウス

1群雄6匹（4週齢、体重18～24g）

方法：検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

検体を0（溶媒）、1000、2000 mg/kg また、陽性対照群には5 mg/kg のジアゼパムを投与し、60分後にヘキソバルビタール（70 mg/kg）を腹腔内投与し、正向反射の消失と回復を指標として睡眠持続時間を測定した。

結 果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
ヘキソバルピタール 誘発睡眠の時間延長	マウス	1000	70%延長
		2000	113%延長
		5 (ジアゼパム)	196%延長

ペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用；

試験動物： NMRI系マウス

1群雄6匹 (4週齢、体重18~24g)

方 法： 検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

検体を0 (溶媒)、1000、2000 mg/kg また、陽性対照群には5 mg/kg のジアゼパムを投与し、60分後にペンテトラゾール (150 mg/kg) を腹腔内投与し、その後120分間観察して、痙攣が発現するまでの時間を測定した。

結 果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
ペンテトラゾール 誘発痙攣	マウス	1000	開始時間 206%遅延
		2000	開始時間 184%遅延
		5 (ジアゼパム)	3匹で開始時間 335%遅延 3匹では発現せず、代りに振せん、挙尾

ストリキニーネ誘発痙攣に対する作用；

試験動物： NMRI系マウス

1群雄6匹 (4週齢、体重18~23g)

方 法： 検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

検体を0 (溶媒)、1000、2000 mg/kg また、陽性対照群には25 mg/kg のジアゼパムを投与し、60分後にストリキニーネ (2 mg/kg) を腹腔内投与し、その後120分間観察して、痙攣が発現するまでの時間を測定した。

結 果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
ストリキニーネ 誘発痙攣	マウス	1000	影響を与えず
		2000	影響を与えず
		5 (ジアゼパム)	開始時間 84%遅延



自発運動量に対する作用；

試験動物： NMRI系マウス

1群雄4匹（4週齢、体重21～26g）

方法： 検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

検体を0（溶媒）、1000、2000 mg/kg また、陽性対照群には25mg/kgのジアゼパムを投与し、45～60分後、105～120分後、165～180分後の計3回、各15分間、運動量を測定した。

結果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結果
自発運動量	マウス	1000	46～57%減少
		2000	68～95%減少
		5（ジアゼパム）	87～94%減少

体温に対する作用；

試験動物： ウィスター系ラット

1群雄6匹（8週齢、体重197～226g）

方法： 検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

0（溶媒）、2000、3500 mg/kgの検体を投与後、1時間毎に6回、動物の直腸体温を測定した。また、投与前の値は投与30分前に測定した。

体温に対する作用；

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ

1群雄5匹（16週齢、体重2.62～2.79kg）

方法： 検体は4% CMCに調製し、強制経口投与した。

1500 mg/kgの検体を投与後、1時間毎に6回、動物の直腸体温を測定した。また、投与前の値は投与30分前に測定した。

結果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結果
体温	マウス	2000	0.5～1.0℃低下
		3500	1.2～2.1℃低下
	ウサギ	1500	1.4～1.8℃低下

2) 呼吸、循環器系に対する作用

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ

1 群雄 3 匹 (16~18 週齢、体重 2.84~2.93 kg)

方 法： 検体を、Tween 80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中に希釈調製後、500 mg/kg まで麻酔したウサギの腹腔内に投与して、血圧、心拍数、呼吸数に及ぼす影響を投与前 40 分、投与後 130 分間観察した。

また、検体投与後、ヒスタミン、アセチルコリン、ノルエピネフリンの各作動薬を各 2.5 µg/kg 静脈内投与し、検体前投与の影響を観察した。

結 果： 結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
血 圧	ウサギ	500	10 分以内に 10%、50 分以内に 20% 低下した。
心 拍 数			投与直後僅かに増加したが、その後徐々に減少し、130 分後までに 11.5% 減少した。
呼 吸 数			投与後、徐々に増加し、130 分後には 43.8% 増加した。
作動薬に対する影響 (血圧)			
ヒスタミン作用	ウサギ	500	経時的に低下し、10~30 分で 40%、110~130 分では 85% 減少した。
ノルエピネフリン作用			10~30 分で上昇 (+25%) 後、正常値に戻った。
アセチルコリン作用			経時的に低下し、10~30 分で 23%、110~130 分では 49% 減少した。

3) 自律神経系に対する作用

試験動物： 摘出回腸； モルモット、雄 2 匹 (6 週齢、体重 266~281 g)

摘出輸精管； モルモット、雄 4 匹 (7~9 週齢、体重 312~428 g)

摘出気管； モルモット、雄 8 匹 (8~9 週齢、体重 391~483 g)

方 法：

摘出回腸に対する作用；

各モルモットより摘出した回腸 (切片) を Tyrode 液を満たした 37.5°C のマグヌス管に懸垂し、検体を  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL の最終濃度となる様に添加した。

検体の単独作用および前処理によるヒスタミン ( $10^{-11}$ ~ $10^{-5}$  g/mL) およびアセチルコリン ( $10^{-11}$ ~ $10^{-6}$  g/mL) の収縮作用に及ぼす影響も検討した。

摘出輸精管に対する作用；

各モルモットより摘出した輸精管 (両側) を Tyrode 液を満たした 32°C のマグヌス管に懸垂し、検体を  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g の最終濃度となる様に添加した。

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

検体の単独作用および前処理によるアセチルコリン ( $10^{-8}$ ~ $5 \times 10^{-4}$  g/mL) およびエピネフリン ( $10^{-9}$ ~ $10^{-5}$  g/mL) の収縮作用に及ぼす影響も検討した。

#### 摘出気管に対する作用；

各モルモットより摘出した気管を Krebs-Henseleit 液を満たした 37.5°C のマグヌス管に懸垂し、検体を  $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$  g/mL の最終濃度となる様に添加した。検体の単独作用および前処理によるアセチルコリン ( $10^{-10}$ ~ $10^{-3}$  g/mL)、ヒスタミン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-3}$  g/mL) およびエピネフリン ( $10^{-9}$ ~ $10^{-5}$  g/mL) の収縮作用に及ぼす影響も検討した。

結 果：結果を以下に示す。

試験項目	供試動物	投 与 量 (g/kg)	結 果
摘出回腸	モルモット	$10^{-5}$ ~ $10^{-3}$	直接作用なし $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ g/mL でアセチルコリン収縮抑制 $10^{-3}$ g/mL でヒスタミン収縮抑制
摘出輸精管	モルモット	$10^{-5}$ ~ $10^{-3}$	直接作用なし アセチルコリン収縮抑制 (濃度依存的) エピネフリン収縮抑制 (濃度依存的)
摘出気管	モルモット	$10^{-5}$ ~ $10^{-3}$	強い弛緩作用あり ( $\beta_1$ 遮断薬で抑制されない) $10^{-3}$ g/mL でアセチルコリン収縮をやや抑制 $10^{-4}$ g/mL 以上でヒスタミン収縮抑制 ( $10^{-3}$ g/mL で完全抑制) $10^{-4}$ g/mL 以上でエピネフリン収縮抑制 ( $10^{-3}$ g/mL で完全抑制)

#### 4) 消化器系に対する作用

##### 腸管運動に対する作用 (活性炭移動能)；

試 験 動 物： NMRI 系マウス

1 群雄 10 匹 (9 週齢、体重 27~30 g)

方 法： 検体を、Tween 80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中に希釈調製後、0 (溶媒)、1000 mg/kg を皮下投与した。なお、抑制対照群には、アトロピン 20 mg/kg を皮下投与した。45 分後に活性炭・アラビアゴム懸濁液を経口投与し、90 分後に屠殺して腸管運動能の抑制の有無を観察した (盲腸にまで到達しているかどうかで判定)。

##### 胃液分泌に対する作用；

試 験 動 物： ウィスター系ラット

1 群雄 5 匹 (8 週齢、体重 180~196 g)

方 法： 幽門結紮は、エーテル麻酔下で十二指腸を幽門括約筋の 0.5 cm 下部で結紮し、手術後 4 mL の温生理食塩水 (37°C) を腹腔内投与した。麻酔から醒めてから直ちに

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。

幽門結紮したラットに、4% CMC に懸濁した検体を 0 (溶媒)、2000、3500 mg/kg また、抑制対照には 20 mg/kg のアトロピンを強制経口投与し、6 時間後に再び麻酔し胃を摘出して、胃液分泌量、pH を測定した。

結 果： 以下に結果を示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
腸管運動 (活性炭移動能)	マウス	1000	100%抑制 (抑制の認められた動物数の割合)
		20 (アトロピン)	70%抑制
胃液分泌	ラット	2000	5%抑制 pH 上昇 (3.95)
		3500	36%抑制 pH 上昇 (5.83)
		20 (アトロピン)	83%抑制 pH 上昇 (4.58)

#### 5) 呼吸、骨格筋に対する作用

試験動物： ウィスター系ラット雄 4 匹 (8 週齢、体重 219~235 g)

方 法： 検体を、Tween 80 を 0.2%含む 0.9%生理食塩水中に希釈調製後、1000 mg/kg を腹腔内投与した。ウレタンの腹腔内投与により麻酔し、投与 10 分前、投与時および投与後 10 分間隔で 120 分間、坐骨神経を刺激して後足の骨格筋の収縮反応を測定した。

結 果： 検体投与の影響はみられなかった。

#### 6) 血液に対する作用

血液凝固に対する作用：

試験動物： ウィスター系ラット

1 群雄 7 匹 (8 週齢、体重 197~220 g)

方 法： 4% CMC に懸濁した検体を 0 (溶媒)、2000、3500 mg/kg 経口投与し、3 時間後に麻酔して眼窩静脈叢より採血し、凝固時間 (トロンボプラスチン時間、部分トロンボプラスチン時間およびトロンビン時間) を測定した。

in vitro における溶血作用の検討；

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ

雄 2 匹 (17 週齢、体重 2.78~2.90 kg)

方 法： 眼窩静脈叢から血液を採取し、赤血球を集め生理食塩水の 10%浮遊液とした。検体を 0.4%の Tween 20 を含む生理食塩水中に 0.1、1 および 10% (W/V) 希釈とし、赤血球を添加した。添加直後および 1、2 時間後に溶血程度を観察した。

結 果： 以下に結果を示す。

試験項目	供試動物	投与量 (mg/kg)	結 果
血液凝固	ウサギ	2000 3500	影響なし 影響なし
溶血作用 ( <i>in vitro</i> )	ウサギ	0.1 % 1 % 10 %	2 時間後に僅かに溶血 (溶媒対照と同等) 1 時間後に僅か、2 時間後に中程度溶血 1 時間後に中程度、2 時間後に完全溶血

以上のことから、シロマジン、本試験条件下で、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系および消化器系に対し薬理作用を有することが示された。

尚、中枢神経系に対する作用については、ストリキニーネ誘発痙攣にほとんど影響を及ぼさないことから延髄の呼吸中枢や心臓血管中枢に対しての直接的毒性作用はないものと考えられ、また、心臓血管系に対する作用は、主として代償的な調節機構による平均血圧の低下と考えられる。さらに、モルモットの摘出気管にみられた強い弛緩は、気管を高濃度の検体溶液に直接暴露したことにより、筋肉に直接的な毒性作用が発生したものであり、特異的な機序によるものではないと考えられた。

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。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

	試験名 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結 果
中 枢 神 経 系	一般症状 (マウス)	経口 (CMC 水溶液)	0 1000 2000	♂3	—	1000	低用量で、受動性、呼吸困難、鎮静、眼瞼下垂、高用量でさらに耳介反射消失
	一般症状 (ラット)	経口 (CMC 水溶液)	0 2500 3500	♂3	—	2500	低用量で、受動性、呼吸困難、鎮静、流涎、紅涙、立毛、高用量でさらに下痢、死亡 (1/3 例)
	ヘキソバルビタール睡眠 (マウス)	経口 (CMC 水溶液)	0 1000 2000	♂6	—	1000	睡眠時間延長
	ペンテトラゾール痙攣 (マウス)	経口 (CMC 水溶液)	0 1000 2000	♂6	—	1000	中程度の抗痙攣作用を示し、痙攣開始時間が遅延された
	ストリキニーネ痙攣 (マウス)	経口 (CMC 水溶液)	0 1000 2000	♂6	2000	—	影響なし
	自発運動 (マウス)	経口 (CMC 水溶液)	0 1000 2000	♂4	—	1000	自発運動量抑制
	体温 (ラット)	経口 (CMC 水溶液)	0 2000 3500	♂6	—	2000	体温下降
	体温 (ウサギ)	経口 (CMC 水溶液)	1500	♂5	—	1500	体温下降
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸数 (ウサギ)	腹腔内 (生食液)	500	♂3	—	500	血圧：低下 心拍数：(僅か増加後) 減少 呼吸数：増加 作働薬への影響 (血圧)： ヒスタミン反応；低下 ノルエピネフリン反応；上昇 アセチルコリン反応；低下
自律神経系	摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i> (Tyrode 液)	$10^{-5}$ $10^{-4}$ $10^{-3}$ g/mL	♂2	$10^{-3}$	—	直接作用を示さず、アセチルコリンとヒスタミンによる収縮を抑制
	摘出輪精管 (モルモット)	<i>in vitro</i> (Tyrode 液)	$10^{-5}$ $10^{-4}$ $10^{-3}$ g/mL	♂4	$10^{-3}$	—	直接作用を示さず、アセチルコリンとヒスタミンによる収縮を抑制
	摘出気管 (モルモット)	<i>in vitro</i> (Krebs-Henseleit) 液	$10^{-5}$ $10^{-4}$ $10^{-3}$ g/mL	♂8	—	$10^{-5}$	強い弛緩作用あり アセチルコリン収縮をやや抑制 ヒスタミンおよびエピネフリン収縮を抑制
消化器系	腸管運動 (マウス)	皮下 (生食液)	0 1000	♂10	—	1000	腸管輸送能を抑制
	胃液分泌 麻酔下 (ラット)	経口 (CMC 水溶液)	0 2000 3500	♂5	—	2000	胃液分泌を抑制 pH は上昇
骨格筋	骨格筋 麻酔下 (ラット)	腹腔内 (生食液)	1000	♂4	1000	—	影響なし
血 液	血液凝固 麻酔下 (ラット)	経口 (CMC 水溶液)	0 2000 3500	♂7	3500	—	影響なし
	溶血作用 (ウサギ)	<i>in vitro</i> (生食液)	0.1 1 10% (w/v)	♂2	0.1% (溶媒同等)	1%	高用量では、2 時間後に完全溶血

## 2. 製剤

### (1) 製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-1)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
〔組成〕

試験動物： CrI：CD BR 系ラット (Sprague-Dawley 由来) (約 8~12 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 218~247g、雌 223~240g)

試験期間： 14 日間観察

方 法： 検体を希釈せずに、一夜絶食させた動物に 1 回そのまま強制投与した。  
対照群には、0.5% CMC 水溶液を同容量投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。  
体重は投与直前、投与後 7 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、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし	
無毒性量 (mg/kg)	>5000	>5000

中毒症状は認められず、体重変化に投与に関連した変化は認められなかった。  
また、剖検所見でも異常は認められなかった。

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

(2) 製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-2)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
〔組成〕

試験動物： CrI：CD-1 (ICR)BR 系マウス (ICR 由来) (約 6~8 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 24~27g、雌 22~24g)

試験期間： 14 日間観察

方 法： 検体を蒸留水で希釈し、投与前 3~4 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、0.5% CMC 水溶液を同容量投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。  
体重を投与直前、投与後 7 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、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし	
無毒性量 (mg/kg)	>5000	>5000

中毒症状は認められず、体重変化に投与に関連した変化は認められなかった。  
また、剖検所見でも異常は認められなかった。



(3) 製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-3)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
〔組成〕

試験動物： Crl:CD BR 系ラット (Sprague-Dawley 由来) (8~12 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 205~219g、雌 201~219g)

試験期間： 14 日間観察

方 法： 剃毛した背部皮膚に、検体を希釈せずに塗布し、24 時間閉塞状態に保った。  
適用 24 時間後、蒸留水を含む脱脂綿で検体を取除いた。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 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：

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし	
無毒性量 (mg/kg)	>2000	>2000

中毒症状は認められず、体重変化に投与に関連した変化は認められなかった。  
また、剖検所見でも異常は認められなかった。

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

(4) 製剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料No.F-4)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
〔組成〕

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ (12~16 週齢)  
非洗眼群 6 匹 (体重 2350~2760 kg)

試験期間： 72 時間観察

方 法： 検体 0.1 mL をウサギの右眼に適用した。左眼は対照とした。  
なお、洗眼群は設けなかった。

試験項目： 検体投与後 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。  
刺激性変化の評価は、Draize の方法に準拠して行った。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

観察群	観察項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁程度	4	1時間	24時間	48時間	72時間
		混濁範囲	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計		20	0.7	0	0	0

適用後 1 時間の観察で、結膜に軽微な発赤が認められたが、24 時間後の観察ではすべて消失した。

以上の結果から、Kay and Calandra の分類によると本剤はウサギの眼粘膜に対して非刺激性物質に分類された。

(5) 製剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-5)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
[組成]

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ (12～16 週齢)  
1 群 6 匹 (体重 2380～2650 g)

試験期間： 72 時間観察

方 法： 検体 0.5 mL を 2.5×2.5 cm のガーゼパッチに塗布し、剃毛した皮膚に 4 時間貼付した。

試験項目： パッチ除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) について観察した。刺激性変化の評価は、Draize らの方法に準拠して行った。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した (6 匹の平均値)。

観察項目	最高 評点	適用後時間			
		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

いずれの観察時においても異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

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。

(6) 製剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.F-6)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検 体： 8.3%液剤  
[組成]

試験動物： Dunkin-Hartley 系ホワイト種モルモット (8~12 週齢) 体重 305~438 g  
感作群 20 匹、非感作群 10 匹 (陽性対照は、感作群、非感作群共に 10 匹)

観察期間： 48 時間観察

方 法： Buehler 法

投与量設定根拠；

感 作；

動物の剃毛した左腹部に、未希釈の検体 0.5 mL を塗布したリント布 (20×20 mm) を、7 日間隔で計 3 回、各 6 時間閉塞貼付した。  
陽性対照試験では、0.5%ジニトロクロルベンゼン (DNCB) ・エタノール溶液を検体と同様に 7 日置きに計 3 回閉塞貼付した。

惹 起；

最終感作の 2 週間後に、感作時と同様に、未希釈の検体および 75%蒸留水希釈液 0.5 mL を剃毛した右腹側部に 6 時間貼付した。  
陽性対照試験では、0.05%および 0.025%ジニトロクロルベンゼン (DNCB) ・エタノール溶液を同様に貼付した。

試験項目： 惹起暴露の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結果：観察した皮膚感作率は、表1の通りであった。

表1.

	群		供試動物数	皮膚反応評点		陽性動物数	陽性率 (%)
	感作	誘発		24時間後	48時間後		
検体	100%検体	100%検体	20	0	0	0 / 20	0
		75%検体	20	0	0	0 / 20	0
	溶媒 (蒸留水)	100%検体	10	0	0	0 / 10	0
		75%検体	10	0	0	0 / 10	0
陽性対照	0.5% DCNB	0.05% DCNB	10	1.6	1.0	10 / 10	100
		0.025% DCNB	10	0.9	0.4	7 / 10	70
	溶媒 (エタノール)	0.05% DCNB	10	0.4	0.1	3 / 10	30
		0.025% DCNB	10	0.1	0	1 / 10	10

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。

以上の結果から、本剤は、モルモットに対して皮膚感作性がないと判断された。

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。

(7) 製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-7)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体： 14.0%水和剤  
[組成]

試験動物： Crl:CD BR 系ラット (Sprague-Dawley 由来) (5~8 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 171~187 g、雌 145~175 g)

試験期間： 15 日間観察

方 法： 検体を蒸留水に懸濁し、一夜絶食した動物に胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 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、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中、中毒症状は認められず、体重変化や剖検所見でも異常は全く認められなかった。

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

(8) 製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-8)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体： 14.0%水和剤  
〔組成〕

試験動物： CrI:CD-1(ICR)BR 系マウス (6~8 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 22~24 g、雌 20~24 g)

試験期間： 15 日間観察

方 法： 検体を蒸留水に懸濁し、一夜絶食した動物に胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 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、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共 >5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	5000

観察期間中、中毒症状は認められず、体重変化や剖検所見でも異常は全く認められなかった。

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

(9) 製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-9)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体： 14.0%水和剤  
[組成]

試験動物： Crl:CD BR 系ラット (Sprague-Dawley 由来) (10~14 週齢)  
1 群雌雄各 5 匹 (雄 240~254 g、雌 223~251 g)

試験期間： 15 日間観察

方 法： あらかじめ蒸留水で湿らせた体表総面積の約 10%にあたる背部剃毛部位に秤量した検体を均一に塗布し、24 時間閉塞状態に保った。24 時間後に蒸留水で湿らせた脱脂綿で検体を取り除いた。

試験項目： 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 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、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共 >2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	2000

観察期間中、中毒症状や皮膚刺激は認められず、体重変化や剖検所見でも異常は全く認められなかった。



(10) 製剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料No.F-10)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体： 14.0%水和剤  
〔組成〕

試験動物： ニュージーランドホワイ種ウサギ (12~16 週齢) (体重 2.30~2.78 kg)  
非洗眼群 6 匹 (雄 3、雌 3)、洗眼群 3 匹 (雌 3)

試験期間： 7 日間観察

方 法： 検体 0.1 mL (約 56 mg) を 9 匹のウサギの右眼に適用し、うち 3 匹は、投与 2~3 分後に 100 mL の微温蒸留水で洗眼した。

試験項目： 検体投与後 1、24、48、72 時間および 7 日目に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。  
刺激性変化の評価は、Draize 等の方法に準拠して行った。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示した。  
非洗眼群では総ての動物で、び慢性角膜混濁、虹彩炎症、中程度の結膜刺激が認められ、72 時間あるいは 7 日後には消失した (回復した)。  
洗眼群では、1 例でび慢性角膜混濁、2 例で虹彩炎症、全例で極軽度~中程度の結膜刺激が認められ、48 あるいは 72 時間後には回復した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中程度の刺激性が認められたが、洗眼により刺激性が軽減された。

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。

項 目			最高 評点	投与後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.5	1.0	1.0	0.5	0.0
		範囲	4	3.3	1.8	1.8	0.5	0.0
	虹 彩		2	1.0	1.0	0.5	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.5	0.7	0.0
		浮腫	4	2.0	1.8	0.8	0.2	0.0
		分泌	3	2.2	0.8	0.3	0.0	0.0
	総合評点*		110	24.0	23.5	17.0	4.2	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	0	0.0	0.3	0.0	0.0	-
		範囲	0	0.0	0.3	0.0	0.0	-
	虹 彩		2	0.7	0.0	0.0	0.0	-
	結膜	発赤	3	1.7	1.3	0.3	0.0	-
		浮腫	4	1.7	0.7	0.0	0.0	-
		分泌	3	1.0	0.0	0.0	0.0	-
	総合評点*		110	12.0	5.7	0.7	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

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) 製剤 1000 倍希釈液のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.F-11)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：14.0%水和剤の 1000 倍希釈液  
〔組成〕

試験動物： ニューランドホワイト種ウサギ (12~16 週齢) (体重、2.68~3.11 kg)  
非洗眼群 6 匹 (雄 3、雌 3)

試験期間： 72 時間観察

方 法： 検体の 1000 倍 (w/v) 蒸留水希釈液 0.1 mL を 6 匹のウサギの右眼に適用した。左眼は無処置として対照とした。

試験項目： 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。  
刺激性変化の評価は、Draize の方法に準拠して行った。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

項 目*		最高 評点	投与後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	混濁	範囲	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	総合評点*		110	0.0	0.0	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

眼の刺激性は全く認められなかった。

以上の結果から、本剤の 1000 倍希釈液は、ウサギの眼に対して刺激性がないものと判断された。

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。

(12) 製剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-12)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：14.0%水和剤  
〔組成〕

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ (12~16 週齢) (体重、2.02~2.47 kg)  
1 群雌 6 匹

試験期間： 72 時間観察

方 法： 0.5 mL の蒸留水で湿らせた 0.5g の被験物質を 2.5×2.5 cm のガーゼパッチに塗布し、  
剃毛した皮膚に 4 時間閉塞貼付した。4 時間後蒸留水を浸した脱脂綿で被験物質を取  
り除いた。

試験項目： パッチ除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)  
について観察した。  
刺激性変化の評価は、Draize 等の方法に準拠して行った。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した (6 匹の平均)。

観 察 項 目	最 高 評 点	適 用 後 時 間			
		1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間
紅 斑 ・ 痂 皮	4	1.0	0.5	0.3	0
浮 腫	4	0.7	0	0	0
合 計	8	1.7	0.5	0.3	0

適用 1 時間後の観察で全例に軽度の紅斑、および 3 例で軽度の浮腫が認められたが、  
72 時間後には全て消失した。

以上の結果から、本剤は、ウサギの皮膚に対して極軽度の刺激性があるものと判断される。

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

(13) 製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.F-13)

試験機関：セーフファーム ラボラトリー社  
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：14.0%水和剤  
[組成]

試験動物：Dunkin-Hartley 系ホワイト種モルモット (8~12 週齢、雌)  
体重 332~435 g  
感作群 20 匹、非感作群 10 匹  
(陽性対照は、感作群、非感作群共に 10 匹)

観察期間：48 時間

方 法：Buchler 法

投与量設定根拠；

感 作；

動物の剃毛した左腹部に、被験物質 50%蒸留水希釈液 0.5 mL を塗布したリント布 (15 × 35 mm<sup>2</sup>) を、7 日間隔で計 3 回、各 6 時間閉塞貼付した。

陽性対照試験では、0.5%ジニトロクロロベンゼン (DNCB) ・エチルアルコール溶液を検体と同様に 7 日置きに計 3 回閉塞貼付した。

惹 起；

最終感作の 2 週間後に、感作時と同様に、被験物質 50%および 25%蒸留水希釈液 0.5 mL を剃毛した右腹側部に 6 時間貼付した。

陽性対照試験では、0.05%ジニトロクロロベンゼン (DNCB) ・エチルアルコール溶液を同様に貼付した。

試験項目：惹起暴露の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結 果： 観察した皮膚感作率を次表に示す。

被験物質の 50 および 25%蒸留水希釈液処理群では、感作群、非感作群共に皮膚反応は全く認められなかった。

一方陽性対照では、皮膚感作率（溶媒対照と同等以上の反応を示す例数の割合）は 90%であった。

以上の結果から、本剤は、モルモットに対して皮膚感作性がないものと判断される。

群	感 作		誘 発	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							
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点					計	
					0	1	2	3		0	1	2				3
試験群	50%検体	25%検体	19*	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0/19	0	
		50%検体	19*	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0/19	0	
	溶媒 (蒸留水)	25%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0/10	0	
		50%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0/10	0	
※陽性対照	0.5% DCNB	0.05% DCNB	10	0	1	9	0	** 9/10	1	9	0	0	9/10	10/10	90	
	溶媒 エタノール	0.05% DCNB	10	9	1	0	0	1/10	10	0	0	0	0/10	1/10	10	

\*： 偶発死亡例（1例）を除く。

\*\*： 溶媒対照と同等以上の反応を示す例数。

※： セーフファームラボラトリーズでは、陽性対照試験を定期的に行っている。

ここでは本試験の試験期間に最も近い1993年2月9日～3月11日に行われた試験結果を記載した。

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

(14) 製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.F-14)

試験機関：Centre International de  
Toxicologie (フランス国)  
[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検 体： 14.0%水和剤  
〔組成〕

試験動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、体重 306~387g  
感作群 20 匹 (雌雄各 10 匹)、非感作群 10 匹 (雌雄各 5 匹)  
陽性対照群 20 匹 (雌 20 匹) (定期陽性対照試験)

観察期間： 48 時間

方 法： Maximization 法

投与量設定根拠：

感 作；

背部を剃毛し、肩甲骨部位の皮内各 2 ヶ所に 1%検体 0.1 mL、FCA + 1%検体 0.1 mL を計 6 ヶ所に注射した。7 日後に注射部位に 500 mg の検体を原形のまま 48 時間閉塞的に適用した。対照群には検体溶液あるいは検体の代わりに溶媒 (等張食塩水) で同様に処理した。

陽性対照群は、0.1% DNCB を注入、5% DNCB を塗布し、同様に処理した。

惹 起；

最終感作の 12 日後 (試験第 22 日)、試験群と対照群の全動物の腹後部左側に無処理ガーゼ、右側に 500 mg の検体を原形のまま 24 時間、閉塞的に接触させた。

陽性対照群は、腹後部右側に 1% DNCB を、左側にパラフィンオイルを同様に処理した。

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

試験項目：惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

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表に示す。

感作群および非感作群とも、皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照試験では、95%の感作率であった。

以上の結果から、シロマジン 14%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

群	感作	惹起	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				
				紅斑・痂皮	浮腫	計	紅斑・痂皮	浮腫	計		
試験群	1%検体皮内*	100%検体貼付	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	100%検体貼付										
※陽性対照	溶媒皮内*	100%検体貼付	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	溶媒貼付										
※陽性対照	0.1%DNCB皮内	1%DNBC貼付	20	20	12	20	20	3	20	19**	95
	5%DNBC貼付										
※陽性対照	0.1%DNCB皮内	パラフィンオイル貼付	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	5%DNBC貼付										

\* : ±FCA 対照として FCA のみの計 3 種

\*\* : 1 例は、極軽度の皮膚反応しか認められなかった為、陽性動物数から除外した。

※ : 陽性対照試験は、定期的実施している値を記載した。



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	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																																																																															
M-1 [GLP]	吸収および分布	ラット 血液： 1群雌各3匹 組織： 1群雄12匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回経口投与 (3 mg/kg、300 mg/kg)	IRI社 (英国) (1994年)	223																																																																															
	<p>【結果】</p> <p>血中濃度</p> <p>Tcmax : 3 mg/kg 群で雌雄共 0.5 時間、300 mg/kg 群で雄 8 時間、雌 2 時間                      Cmax : 3 mg/kg 群で 1.059~1.151 ppm、300 mg/kg 群で 34.8~45.4 ppm                      Tcmax/2 : 3 mg/kg 群で雌雄共 3.5 時間、300 mg/kg 群で雌雄共 21 時間                      0~24 時間の AUC : 3 mg/kg 群で 4 μg·hr/g、300 mg/kg 群で 640 μg·hr/g</p> <p>組織中濃度</p> <p>3 mg/kg、300 mg/kg 群共に、膀胱、腎、肝が高濃度であった。</p>																																																																																			
M-2 [GLP]	排泄および分布	ラット 1群雌各5匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回静脈内投与 (3 mg/kg) 1回経口投与 (3 mg/kg、300mg/kg) 15日間反復経口投与 (3 mg/kg)	ヘーゼルトン社 (米国) (1989年)	230																																																																															
	<p>【結果】</p> <p>0~7 日間の排泄率 (%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">3 mg/kg 静脈内</th> <th colspan="2">3 mg/kg 単回経口</th> <th colspan="2">3 mg/kg 反復経口</th> <th colspan="2">300 mg/kg 単回経口</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>86.5</td> <td>86.5</td> <td>82.4</td> <td>86.4</td> <td>91.9</td> <td>90.1</td> <td>83.5</td> <td>86.4</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>5.16</td> <td>6.43</td> <td>4.07</td> <td>3.77</td> <td>3.31</td> <td>2.69</td> <td>7.52</td> <td>6.36</td> </tr> <tr> <td>赤血球</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>組織</td> <td>&lt;0.01</td> <td>0.02</td> <td>0.03</td> <td>0.02</td> <td>0.01</td> <td>0.02</td> <td>0.01</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>カーカス</td> <td>0.15</td> <td>0.11</td> <td>0.16</td> <td>0.13</td> <td>0.17</td> <td>0.58</td> <td>0.30</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>91.81</td> <td>93.06</td> <td>86.66</td> <td>90.32</td> <td>95.39</td> <td>93.39</td> <td>91.33</td> <td>92.96</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : 検出限界未満</p> <p>7 日後の組織中濃度 :</p> <p>赤血球 (&lt;0.01%)、カーカス (0.1~0.6%) および肝 (&lt;0.01~0.03%) 以外の臓器・組織からは放射能が検出されなかった。</p>						3 mg/kg 静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 反復経口		300 mg/kg 単回経口		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	尿	86.5	86.5	82.4	86.4	91.9	90.1	83.5	86.4	糞	5.16	6.43	4.07	3.77	3.31	2.69	7.52	6.36	赤血球	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	組織	<0.01	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.01	<0.01	カーカス	0.15	0.11	0.16	0.13	0.17	0.58	0.30	0.20	計	91.81	93.06	86.66	90.32	95.39	93.39	91.33
	3 mg/kg 静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 反復経口		300 mg/kg 単回経口																																																																													
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																																																												
尿	86.5	86.5	82.4	86.4	91.9	90.1	83.5	86.4																																																																												
糞	5.16	6.43	4.07	3.77	3.31	2.69	7.52	6.36																																																																												
赤血球	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01																																																																												
血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND																																																																												
組織	<0.01	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.01	<0.01																																																																												
カーカス	0.15	0.11	0.16	0.13	0.17	0.58	0.30	0.20																																																																												
計	91.81	93.06	86.66	90.32	95.39	93.39	91.33	92.96																																																																												
M-3 [GLP]	代謝物の同定	M-3 の試料を用いた。		チバガイギー社 (米国) (1990年)	234																																																																															
	<p>【結果】</p> <p>尿・糞中主要代謝物は[A] (親化合物) で                      が認められた。</p>																																																																																			

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.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																	
M-4 [GLP]	吸収、排泄および分布	ラット 1群雄4匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回経口投与 (3mg/kg) 14日間反復経口投与 (3mg/kg/day)	シンジェンタ クロップ プロテクション社 (スイス国) (2003年)	238																	
	<p>【結果】</p> <p>血中濃度 (14日間反復投与後5日間観察):            定常状態 (約0.016ppm); 投与開始後約9日以内            最大値 (約0.018ppm); 投与開始後14日            半減期: 投与期間終了後約6.5日</p> <p>0~18日間の排泄率 (%) (14日間反復投与後5日間観察): 尿中; 約90%、糞中; 約4%</p> <p>組織中濃度: 組織中最大濃度は肝 (0.0798ppm) および腎 (0.0241ppm)。            半減期: 2~3日 (全血のみ6.4日)</p> <p>代謝物パターン:            尿中に [A] (親化合物) が約83% 2% 見られ、糞中に [A] が約2% 見られた。</p>																					
M-5	排泄および分布	ラット 1群雄2雌1匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回経口投与 (0.5 mg/kg)	チバガイギー社 (米国) (1978年)	244																	
	<p>【結果】</p> <p>0~3日間の排泄率 (%): 尿中; 95.0%、糞中; 2.8%            3日後の組織中濃度: 肝&lt;0.007ppm (定量限界未満)</p>																					
M-6	動物代謝	ラット 1群雌雄各1匹	シロマジン 10日間飼料混入投与 (3000ppm)	チバガイギー社 (米国) (1983年)	247																	
	<p>【結果】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">&lt;分析項目&gt;</th> <th>シロマジン [A] (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">飼料</td> <td>投与開始日</td> <td>2585</td> </tr> <tr> <td>投与終了日</td> <td>2933</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">肝</td> <td>雄</td> <td>31.3</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>13.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">腎</td> <td>雄</td> <td>62.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>22.2</td> </tr> </tbody> </table>					<分析項目>		シロマジン [A] (ppm)	飼料	投与開始日	2585	投与終了日	2933	肝	雄	31.3	雌	13.2	腎	雄	62.4	雌
<分析項目>		シロマジン [A] (ppm)																				
飼料	投与開始日	2585																				
	投与終了日	2933																				
肝	雄	31.3																				
	雌	13.2																				
腎	雄	62.4																				
	雌	22.2																				

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																																											
M-7-A	動物代謝	サル 1群雌雄各2匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回経口投与(0.05および0.5 mg/kg)	チバガイギー社 (米国) (1986年)	248																																											
	<p>【結果】</p> <p>0～4日間の排泄率(%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">0.05 mg/kg</th> <th colspan="4">0.5 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>65.46</td> <td>80.46</td> <td>96.89</td> <td>67.42</td> <td>53.04</td> <td>58.63</td> <td>84.51</td> <td>75.38</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.31</td> <td>1.14</td> <td>1.31</td> <td>1.27</td> <td>1.42</td> <td>1.53</td> <td>1.57</td> <td>1.92</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>66.77</td> <td>81.60</td> <td>98.20</td> <td>68.69</td> <td>54.46</td> <td>60.16</td> <td>86.08</td> <td>77.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>尿中代謝物の同定： 24時間後に【A】(親化合物)が93%以上 投与量や性別による代謝の差は認められなかった。 <span style="float: right;">みられた。</span></p>						0.05 mg/kg				0.5 mg/kg				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	尿	65.46	80.46	96.89	67.42	53.04	58.63	84.51	75.38	糞	1.31	1.14	1.31	1.27	1.42	1.53	1.57	1.92	計	66.77	81.60	98.20	68.69	54.46	60.16	86.08
	0.05 mg/kg				0.5 mg/kg																																											
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌																																								
尿	65.46	80.46	96.89	67.42	53.04	58.63	84.51	75.38																																								
糞	1.31	1.14	1.31	1.27	1.42	1.53	1.57	1.92																																								
計	66.77	81.60	98.20	68.69	54.46	60.16	86.08	77.30																																								
M-7-B	動物代謝	サル 1群雌雄各1匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 1回経口投与(0.05および0.5 mg/kg)	チバガイギー社 (米国) (1986年)	250																																											
	<p>【試験目的】</p> <p>資料No.M-7-Aの試験では、尿中放射能回収率が低いために総放射能回収率が低くなった。これは、尿の採取手技に起因すると考えられたので、この試験ではケージ洗浄液の分析を実施した。</p> <p>【結果】</p> <p>0～48時間の排泄率(%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.05 mg/kg</th> <th colspan="2">0.5mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>34.10</td> <td>49.62</td> <td>65.38</td> <td>51.43</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>13.22</td> <td>14.92</td> <td>0.31</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>ケージ 洗浄液</td> <td>9.84</td> <td>15.02</td> <td>11.44</td> <td>8.03</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>57.16</td> <td>79.56</td> <td>77.13</td> <td>59.51</td> </tr> </tbody> </table> <p>総放射能回収率は改善されなかったが、放射能の大部分は尿中に排泄され(32%～65%)、糞中への排泄は僅かであった(&lt;15%)から、資料No.M-7-Bと同様の結果が得られた。</p> <p>尿中代謝物の同定： 24時間後に【A】(親化合物)が94%以上 投与量や性別による代謝の差は認められなかった。 <span style="float: right;">みられた。</span></p>						0.05 mg/kg		0.5mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	34.10	49.62	65.38	51.43	糞	13.22	14.92	0.31	0.05	ケージ 洗浄液	9.84	15.02	11.44	8.03	計	57.16	79.56	77.13	59.51														
	0.05 mg/kg		0.5mg/kg																																													
	雄	雌	雄	雌																																												
尿	34.10	49.62	65.38	51.43																																												
糞	13.22	14.92	0.31	0.05																																												
ケージ 洗浄液	9.84	15.02	11.44	8.03																																												
計	57.16	79.56	77.13	59.51																																												

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁
M- 参考 1	経皮吸収	雄ラット 1群 3匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 10時間経皮投与 (0.01mg/cm <sup>2</sup> , 0.1mg/cm <sup>2</sup> , 10mg/cm <sup>2</sup> )	チバガイギー社 (米国) 1985年	252
	<p>【結果】 投与開始後8時間における計算上の<sup>14</sup>C吸収率(%)： 0.01mg/cm<sup>2</sup>; 9.6, 0.1mg/cm<sup>2</sup>; 9.8, 10mg/cm<sup>2</sup>; 5.8</p>				
M- 参考 2	経皮吸収	雄ラット 1群 4匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 24時間経皮投与 (0.01mg/cm <sup>2</sup> , 0.1mg/cm <sup>2</sup> , 1.0mg/cm <sup>2</sup> )	チバガイギー社 (米国) 1987年	254
	<p>【結果】 処理後48時間の経皮吸収率： 体内吸収量(%)：0.01mg/cm<sup>2</sup>; 14.44, 0.1mg/cm<sup>2</sup>; 9.81, 1.0mg/cm<sup>2</sup>; 8.5 未吸収量(%)：0.01mg/cm<sup>2</sup>; 79.89, 0.1mg/cm<sup>2</sup>; 81.97, 1.0mg/cm<sup>2</sup>; 85.72 主要排泄経路：尿中</p>				
M- 参考 3	動物代謝	ヒツジ 1群雌；匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 9日間経口投与 (0.15 mg/kg/日)	チバガイギー社 (米国) (1981年)	256
	<p>【結果】 血中濃度：投与開始3日後に定常状態(約0.02ppm)。 0~9日間の排泄率(%)：尿中；89.30、糞中；3.65、CO<sub>2</sub>；&lt;0.001、揮発物；&lt;0.001 組織中濃度(ppm)：肝；0.174、腎；0.048、消化管；0.164、その他の臓器・組織；&lt;0.01 代謝物の同定：尿中；[A] (親化合物) 84%、 糞中；[A] 44%、 肝；[A] 11.6%、</p>				
M- 参考 4	動物代謝	雌ヤギ 1群 1匹	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 10時間連続経口投与 (5mg/kg/日、50mg/kg/日)	チバガイギー社 (米国) 1984年	258
	<p>【結果】 血中および乳汁中濃度：投与開始3日後に定常状態(血中；0.012ppm、乳汁中；0.017ppm) 0~240時間の排泄率(%)：5mg/kg：尿中；90.43、糞中；7.48、血液；0.36、乳汁；0.3 50mg/kg：尿中；82.08、糞中；5.71、血液；0.3、乳汁；0.38 組織中濃度：5mg/kg：肝；0.791、腎；0.043、消化管；0.097、脚筋肉；0.01、腰部筋肉；0.009 (ppm) 50mg/kg：肝；1.522、腎；0.437、消化管；0.825、脚筋肉；0.142、腰部筋肉；0.104 代謝物の同定： 5mg/kg：尿中；[A] (親化合物) 43.7%、糞中；[A] 35.9%、 肝；[A] 0.2%、乳汁；[A] 32.5%、 50mg/kg：尿中；[A] 78.8%、糞中；[A] 58.7%、肝；[A] 1.9%、 乳汁；[A] 41.0%、</p>				

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.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																				
M- 参考 5	動物代謝	ニワトリ 1群 2羽	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 7日間連続経口投与 (0.5mg/kg/日)	チバガイギー社 (米国) (1979年)	261																				
	<p>【結果】</p> <p>排泄率 (%) : 排泄物中 ; 99.1、卵白 ; 0.4、卵黄 ; 0.2、組織 ; 0.1</p> <p>卵の定常状態の濃度 (ppm) : 0.12 および 0.15</p> <p>組織中濃度 (ppm) : &lt;0.04 (生殖器官)</p> <p>代謝物の同定 (卵) : [A] (親化合物) ; 約 60~70%、</p>																								
M- 参考 6	動物代謝	ニワトリ 1群 2羽	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 7日間連続経口投与 (飼料中濃度換算値 : 7.7ppm、32.9ppm、84.3ppm)	チバガイギー社 (米国) (1981年)	264																				
	<p>【結果】</p> <p>卵および肝の放射能濃度 : 投与量に比例して上昇 (約 5:25:50)。</p> <p>代謝物の同定 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th colspan="2">&lt;卵白&gt;</th> <th colspan="2">&lt;卵黄&gt;</th> <th colspan="2">&lt;肝&gt;</th> </tr> <tr> <th>投与量</th> <th>7.7ppm</th> <th>84.3ppm</th> <th>7.7ppm</th> <th>84.3ppm</th> <th>7.7ppm</th> <th>84.3ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シロマジン [A]</td> <td>18.4</td> <td>79.5</td> <td>69.3</td> <td>86.3</td> <td>61.7</td> <td>84.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記の数字は、投与量に対する割合%を示す。</p>					試料	<卵白>		<卵黄>		<肝>		投与量	7.7ppm	84.3ppm	7.7ppm	84.3ppm	7.7ppm	84.3ppm	シロマジン [A]	18.4	79.5	69.3	86.3	61.7
試料	<卵白>		<卵黄>		<肝>																				
投与量	7.7ppm	84.3ppm	7.7ppm	84.3ppm	7.7ppm	84.3ppm																			
シロマジン [A]	18.4	79.5	69.3	86.3	61.7	84.2																			
M- 参考 7	食用部位における 残留	ニワトリ 120羽	56日間飼料混入投与 (5ppm) 14日間の休薬期間	チバガイギー社 (米国) (1985年)	266																				
	<p>【結果】</p> <p>食用部位 (肉、肝、脂肪、皮および卵) から</p> <p>卵の定常状態の濃度 : 0.11ppm (3日後)</p> <p>休薬期間中、食肉部位では1日目、卵では2日目以後、シロマジンが検出されなくなった。</p>																								

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.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁
M-8	植物代謝	トマト	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 0.25 lbs a.i./A (28.02 g a.i./10a) で 6回茎葉散布	チバガイギー社 (米国) (1984年)	267
	【結果】		総放射能 (ppm)	シロマジン[A] (%)	
4回散布		0日後 果実	0.19	76.4	
		7日後 果実	0.08	41.2	
		14日後 果実	0.12	38.9	
6回散布		0日後 果実	0.15	—	
		7日後 果実	0.44	—	
		14日後 果実	0.37	37.1	
		14日後 茎部	36.6	29.3	
M-9	植物代謝	レタス セルリー	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) レタス：4回茎葉散布 合計 1.0 lbs a.i./A (112.1 g a.i./10a) セルリー：6回茎葉散布 合計 1.5 lbs a.i./A (168.1 g a.i./10a)	チバガイギー社 (米国) (1983年)	272
	【結果】		総放射能 (ppm)	シロマジン[A] (%)	
レタス					
2回散布		7日後 結球部	4.05	73.5	
4回散布		7日後 結球部	3.69	74.0	
セルリー					
3回散布		7日後 茎葉部	5.84	63.9	
6回散布		7日後 茎葉部	1.55	48.2	
M- 参考 8	植物代謝 (後作物)	とうもろこし だいこん	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) 土壌散布 0.9 lbs a.i./A (100.9 g a.i./10a)	チバガイギー社 (米国) (1983年)	278
	【結果】		とうもろこし	だいこん	
定植後日数 (週)			11	7	
作物部位		茎部	穂軸 穀粒	葉部 根部	
総放射能 (ppm)		0.02	0.02 0.02	0.02 0.01	

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁	
M- 参考9	植物代謝 (後作物)	レタス てんさい 小麦 大豆 にんじん	<sup>14</sup> C-シロマジン( ) トマト6回茎葉散布後土壌 1.5 lbs ai./A (168.1 g ai./10a)	チバガイギー社 (米国) (1985年)	281	
						【結果】
	【結果】	採取時期	分析部位	総放射 (ppm)		シロマジン[A] (%)
	レタス	未成熟	葉部	0.03		—
		収穫期	葉部	<0.01		—
	てんさい	未成熟	葉部	0.02		—
		収穫期	根部	<0.01		—
			葉部 根部	0.01 <0.01		—
	小麦	未成熟	茎部	0.01		—
		収穫期	茎部	0.04		—
			穀粒 もみ殻	<0.01 0.01		—
	大豆	60日	茎部	0.02		—
収穫期		茎部	0.04	—		
		さや 豆	0.05 0.03	—		
にんじん	未成熟	葉部	0.19	14.3		
	収穫期	根部	0.03	—		
		葉部 根部	0.05 <0.02	—		

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁
M-10	土壌代謝	土 壤	<sup>14</sup> C-シロマジン ( ) 1 回処理 10.7 ppm	バイオスフェリクス (米国) (1986年)	285
	<p>【結果】</p> <p>好気条件 砂 土 ; 367 日後、[A]5.3%、 半減期は 33 日 砂壤土 ; 367 日後、[A]10.8%、 半減期は 49 日</p> <p>滅菌好気条件 [A] の分解は非滅菌条件と比較して小。</p> <p>嫌気条件 砂 土 ; 92 日 (嫌気条件 61 日) 後、[A] 10.4%、 土壌抽出残渣 78.6%、 半減期 43 日 砂壤土 ; 92 日 (嫌気条件 61 日) 後、[A] 9.1%、 土壌抽出 52.4%、 半減期 31 日</p>				
M-11 [GLP]	土壌代謝	土 壤	<sup>14</sup> C-シロマジン ( ) 1 回処理 0.44mg/kg	シンジェンタ ク ロップ プロテク ション社(スイス 国) (2003年)	289
	<p>【結果】</p> <p>好気条件 微砂質埴壤土 ; 120 日後、[A]13.9%、 半減期は 38.2 日 砂質埴壤土 ; 120 日後、[A]23.0%、 半減期は 49.6 日</p>				
M-12 [GLP]	土壌代謝	土 壤	<sup>14</sup> C-シロマジン ( ) 1 回処理 9.5ppm	PTRL-West 社 (米国) (1994年)	292
	<p>【結果】</p> <p>嫌気条件 砂壤土 ; 90 日 (嫌気条件 60 日) 後、[A]49.5%、 半減期は 97.6 日</p>				
M- 参考 10	土壌代謝	土 壤	<sup>14</sup> C-シロマジン ( ) 1 回処理 2.07 ppm	スイス連邦農業 環境衛生研究所 (1986年)	294
	<p>【結果】</p> <p>好気条件 砂 壤 土 ; 203 日後、[A]検出限界以下、 半減期は 2.65 日 微砂質埴壤土 ; 203 日後、[A]検出限界以下、 半減期は 3.43 日</p>				



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.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁																						
M-13	加水分解試験		試験温度：30、50、70℃ 試験濃度：約100ppm 試験期間：28日間	チバガイギー社 (スイス国) (1979年)	296																						
	<p>【結果】</p> <p>半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>30℃</th> <th>50℃</th> <th>70℃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1N HCl</td> <td>—</td> <td>106日</td> <td>7.7日</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>0.1N NaOH</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>80日</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：28日間の試験で、有意な加水分解は起きなかった。</p>						30℃	50℃	70℃	0.1N HCl	—	106日	7.7日	pH 5.0	—	—	—	pH 7.0	—	—	—	pH 9.0	—	—	—	0.1N NaOH	—
	30℃	50℃	70℃																								
0.1N HCl	—	106日	7.7日																								
pH 5.0	—	—	—																								
pH 7.0	—	—	—																								
pH 9.0	—	—	—																								
0.1N NaOH	—	—	80日																								
M-14	水中光分解試験		光源：キセノン光 照度：300~400 mm 40.2 W/m <sup>2</sup> 試験濃度：約30ppm 試験期間：蒸留水(滅菌)、河川水(滅菌)；14日間 フミン酸溶液(滅菌)；48時間 試験温度：20±1℃	(財)残留農薬研究所 (1994年)	299																						
	<p>【結果】</p> <p>半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験水</th> <th>照射区</th> <th>対照区</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>蒸留水(滅菌)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>河川水(滅菌)</td> <td>24.2日</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>フミン酸溶液(滅菌)</td> <td>13.6時間</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：試験期間中、有意な分解は認められなかった。</p>					試験水	照射区	対照区	蒸留水(滅菌)	—	—	河川水(滅菌)	24.2日	—	フミン酸溶液(滅菌)	13.6時間	—										
試験水	照射区	対照区																									
蒸留水(滅菌)	—	—																									
河川水(滅菌)	24.2日	—																									
フミン酸溶液(滅菌)	13.6時間	—																									
M-15 [GLP]	水中光分解試験		光源：キセノン光 照度：300~400mm 44.6W/m <sup>2</sup> 試験濃度：1.761mg/L 試験期間：15日間 試験温度：26±0.6℃	RCC社 (スイス国) (2003年)	302																						
	<p>【結果】</p> <p>半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>池水(滅菌)</th> <th>照射区</th> <th>対照区</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>—：試験期間中、有意な分解は認められなかった。</p>					池水(滅菌)	照射区	対照区		—	—																
池水(滅菌)	照射区	対照区																									
	—	—																									
M-16	土壌吸着試験	供試土壌(畑地土壌)： 福島農業試験場 日植防研牛久園場 愛知農業総合試験場 和歌山農業試験場	細粒黄色土 褐色火山灰土壌 灰色台地土 洪積植壤土	(財)残留農薬研究所 (1993年)	304																						
	<p>【結果】</p> <p>K = 5.85、13.5、5.06、7.55 Koc' = 542、374、666、431 (25℃)</p>																										

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・条件等	試験機関 (報告年)	頁				
M- 参考 11	リーチング試験	供試土壌：Collombey、Les Evouettes、Vetroz (スイス国)、Lakeland (米国)	施用量：630µg/カラム 対照剤：モニユロン 人工降雨量：200mm/2日間	チバガイギー社 (スイス国) (1980年)	306				
	<b>【結果】</b> Collombey (pH7.8)：浸出距離 >30cm、 Les Evouettes (pH6.1)：浸出距離 14cm Vetroz (pH6.7)：浸出距離 18cm、 Lakeland (pH6.3)：浸出距離 16cm								
M- 参考 12	リーチング試験 (エージング土壌)	供試土壌：Collombey、Les Evouettes (スイス国)	施用量：約 5ppm エージング：28日間、暗所 25±1℃ 人工降雨量：12.5mm/日×16日間	チバガイギー社 (スイス国) (1986年)	309				
	<b>【結果】</b> エージング後の変化： <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">シロマジン[A]</td> </tr> <tr> <td>Collombey 土壌 (pH7.3)</td> <td style="text-align: center;">1.4%</td> </tr> <tr> <td>Evouettes 土壌 (pH6.8)</td> <td style="text-align: center;">1.1%</td> </tr> </table> リーチング： Collombey 土壌、Evouettes 土壌 (各 30cm) からの浸出液には、0.37%および 0.06%の微量の照射能が検出された。						シロマジン[A]	Collombey 土壌 (pH7.3)	1.4%
	シロマジン[A]								
Collombey 土壌 (pH7.3)	1.4%								
Evouettes 土壌 (pH6.8)	1.1%								



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。

## 代謝試験における標識位置

...

## 1. 動物体内運命に関する試験

### (1) ラットにおける代謝試験 (吸収および分布)

(資料No.M-1)

試験機関：IRI (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

供試標識化合物： 標識した  
を用いた。

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (6~10 週齢)

血液分析用：1 群雌雄各 3 匹 (体重 雄 238~254 g、雌 216~224 g)

組織分析用：1 群雄 12 匹 (体重 196~220 g)

方法：

投与；溶媒 (エタノール/ポリエチレングリコール 200/水 = 2 : 5 : 3) に懸濁調製した検体を  
3 mg/kg あるいは 300 mg/kg、胃ゾンデを用いて 1 回経口投与した。

[用量設定根拠]

試料採取；

試験群の構成を次頁に示す；

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

試験群	投与量(mg/kg)	測定項目	試料採取時点 (時間)
♂3匹	3	血中濃度	血液 (尾静脈採血) : 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、32、48、72、 96 および 120
♀3匹	3		
♂3匹	300		
♀3匹	300		
♂12匹	3	組織中濃度	組織*・カーカス : 0.5(Tcmax)、3.5(Tcmax/2)、 5.5(Tcmax/4)および 24
♂12匹	300	組織中濃度	組織*・カーカス : 8(Tcmax)、21(Tcmax/2)、 27(Tcmax/4)、および 48

\* 脳、心、腎、膀胱、肝、肺、脾、精巣、腹部脂肪、骨格筋、骨、消化管 (内容物を含む)、赤血球、血漿。

放射能の測定 ; 採取した試料は、そのまま、あるいは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。

結 果 :

血中濃度 ; 結果の概要を下表および図 1 に示す。

経過時間 (時間)	血 中 濃 度 (ppm*)			
	3 mg/kg		300 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.743 ± 0.289	0.967 ± 0.560	20.4 ± 5.9	31.0 ± 4.1
0.5	1.151 ± 0.408	1.059 ± 0.654	23.5 ± 7.2	35.9 ± 7.3
1	1.025 ± 0.381	0.897 ± 0.317	21.3 ± 7.5	38.5 ± 11.4
2	0.775 ± 0.227	0.757 ± 0.062	19.1 ± 19.0	45.4 ± 9.5
4	0.469 ± 0.105	0.373 ± 0.157	27.3 ± 1.5	42.7 ± 5.7
8	0.040 ± 0.012	0.057 ± 0.022	34.8 ± 6.8	34.0 ± 8.4
12	0.007 ± 0.001	0.015 ± ***	28.4 ± 3.4	31.7 ± 7.1
24	0.005 ± 0.002	0.008 ± 0.003	13.9 ± 12.8	10.5 ± ***
32	0.005 ± 0.004	0.004 ± 0.001	0.5 ± ***	1.0 ± 0.8
48	0.004 ± 0.002	0.005 ± 0.002	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2
72	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.4 ± ***	0.2 ± ***
96	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.004	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0
120	0.002 ± ***	0.002 ± 0.001	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0
AUC (0~24)**	4.2 ± 0.03	3.9 ± 0.1	590 ± 30	697 ± 18

\* : シロマジンに概算した 3 匹の平均値 ± 標準偏差

\*\* : 単位 :  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$

\*\*\* : 1~2 匹の測定値しか得られず、偏差を求められない

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。

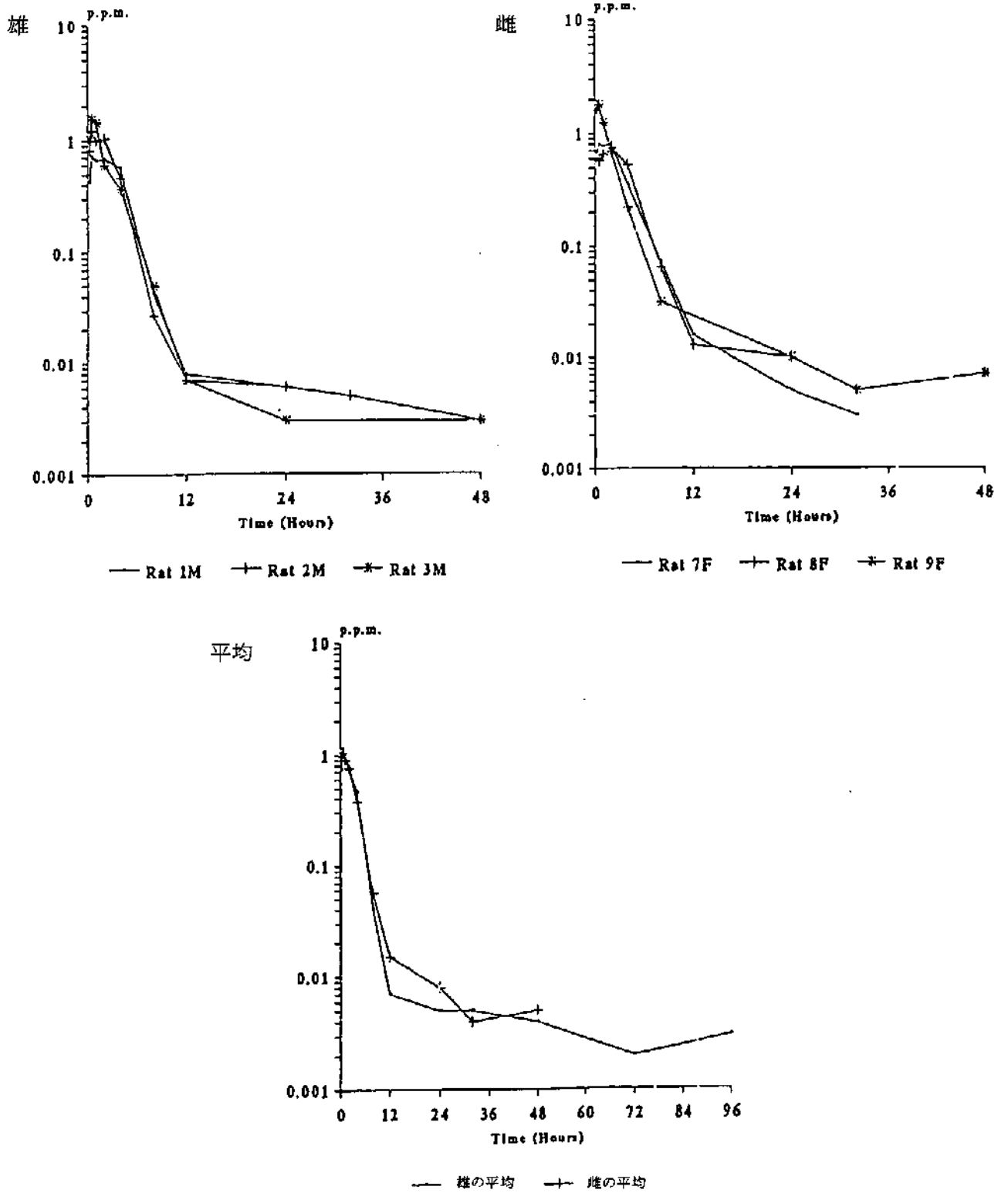
3 mg/kg 投与群における  $C_{max}$  ( $T_{cmax}$ ) は、雄で 1.151 ppm (0.5 時間)、雌で 1.059 ppm (0.5 時間) で、放射能は投与 4 時間後までは高かった。その後、濃度は急速に低下し、12 時間には雄で 0.007 ppm、雌で 0.015 ppm に減少し、 $T_{cmax}/2$  は雌雄共 3.5 時間であった。その後は緩やかに減少し、24 時間にはバックグランド値に近づいた。AUC は雄で  $4.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ 、雌で  $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$  で血中濃度に性差は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では個体間差がかなり認められたが、平均値での  $C_{max}$  ( $T_{cmax}$ ) は、雄で 34.8 ppm (8 時間)、雌で 45.4 ppm (2 時間) で、12 時間以降は急速に減少し、 $T_{cmax}/2$  は雌雄共 21 時間であった。雌雄平均値で 24 時間には 12 ppm、32 時間で 0.8 ppm となった。血中からの活性減少は 3mg/kg 投与群と同様二相性を示し、32 時間後は緩やかに減少した。

AUC は雄で  $590 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ 、雌で  $697 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$  で血中濃度は雌の方が僅かに高かった。投与量を 100 倍にすると AUC が約 150 倍に増加したことは、分布・排泄速度よりも吸収速度の方が早いと考えられた。

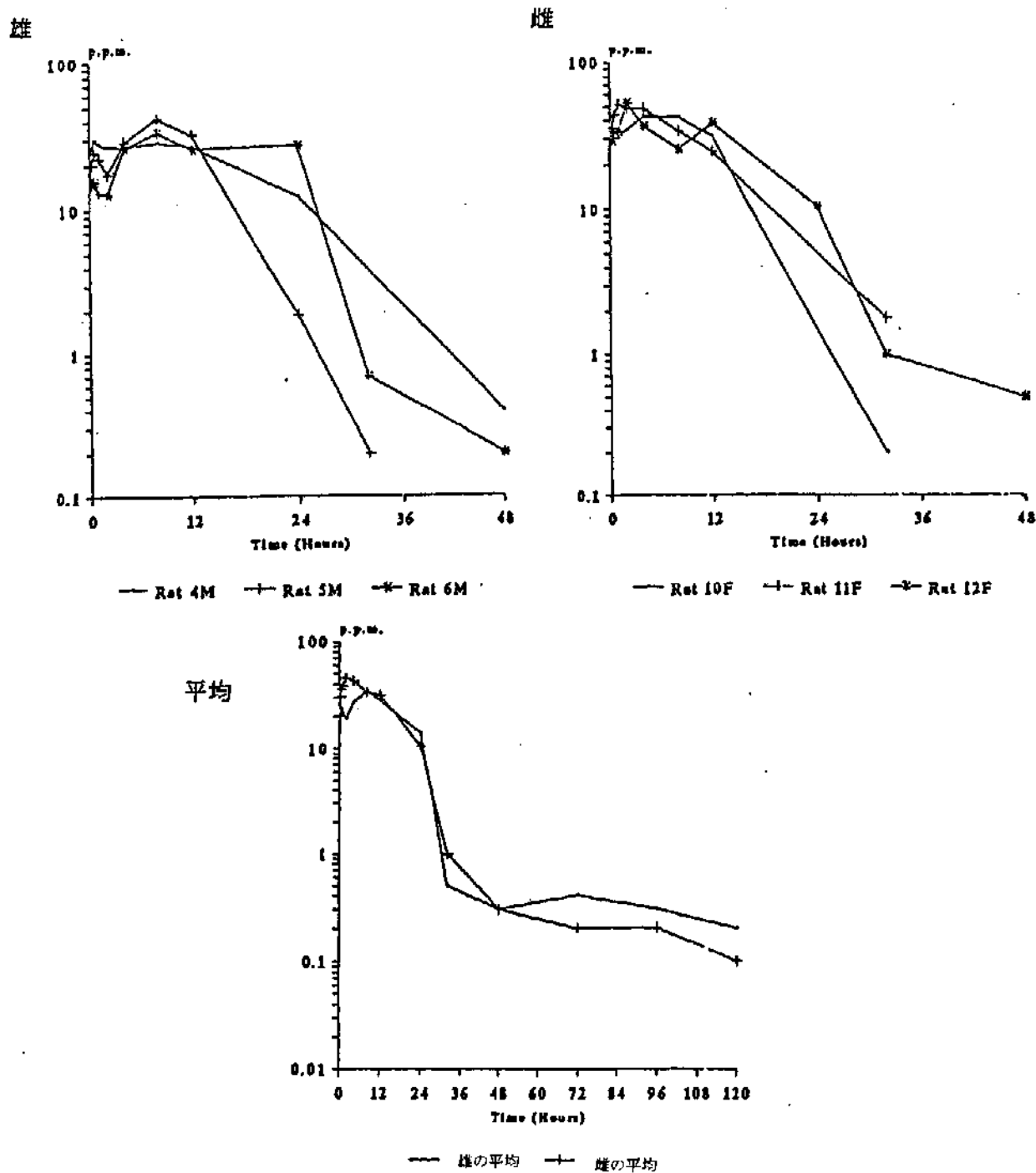
図 1. 血中濃度推移

1) 3mg/kg 群





2) 300mg/kg 群



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。

組織中分布率；結果の概要を表 1 および 2 に示す。

表 1. 低用量群における組織中濃度（3 匹の平均値）

組織名	3 mg/kg 投与群における組織分布量 <sup>a)</sup> および割合 <sup>b)</sup>								** 半減期 (時間)
	0.5 時間後 [T <sub>max</sub> ]		3.5 時間後 [T <sub>max</sub> /2]		5.5 時間後 [T <sub>max</sub> /4]		24 時間後		
	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	
心	0.659	0.07	0.680	0.07	0.257	0.03	0.001	<0.01	2
肺	0.797	0.13	0.691	0.10	0.261	0.05	0.001	<0.01	2
脾	0.848	0.07	0.726	0.05	0.273	0.03	0.001	<0.01	2
肝	0.859	1.07	0.913	1.02	0.409	0.55	0.061	0.11	6
腹部脂肪***	0.306	1.07	0.407	1.36	0.177	0.60	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	NC
骨格筋***	0.576	7.88	0.755	9.76	0.288	3.81	0.001	— <sup>c)</sup>	2
脳	0.252	0.06	0.428	0.11	0.201	0.06	<0.001	<0.01	2
骨***	0.249	0.87	0.421	1.38	0.224	0.76	0.001	— <sup>c)</sup>	2
精 巢	0.292	0.10	0.686	0.24	0.344	0.13	0.001	<0.01	2
腎	1.955	0.56	2.090	0.53	0.790	0.24	0.002	<0.01	2
膀 胱	2.468	— <sup>c)</sup>	3.523	0.04	2.359	0.03	0.001	<0.01	2
血 漿***	0.642	0.74	0.665	0.72	0.263	0.29	0.001	<0.01	2
赤 血 球***	0.668	0.51	0.678	0.49	0.262	0.19	0.005	<0.01	3
消化管 (内容物含む)	21.352	68.98	5.379	19.72	0.962	3.66	0.010	0.03	NA
カーカス	0.589	NA	0.723	NA	0.332	NA	0.006	NA	NA
合 計 (投与量に対する%)*	NA	82.11 (13.13)	NA	35.59 (15.87)	NA	10.43 (6.77)	NA	0.03 (NA)	NA

a) : シロマジン換算値 (ppm)      b) : 投与量に対する割合 (%)

c) : 平均値算出不可 (1 例の値が<0.01%または<0.001ppm)

NA : 該当しない

NC : 算出不可

\* : ( )内は消化管 (内容物を含む) の分を除いた割合

\*\* : 3.5~24 時間後の全放射能の半減期

\*\*\* : 投与量に対する割合は、臓器の総重量を体重に対する割合で換算して求めた：腹部脂肪 (11%)、骨格筋 (43%)、骨 (11%)、血漿 (3.6%) および赤血球 (2.4%)。

低投与量 (3 mg/kg) 群では、各組織は 0.5 あるいは 3.5 時間後に最高濃度を示し、いずれの時点でも、膀胱、腎、肝での分布が多く、また、肝での消失速度は他の組織・臓器に比べて遅かった。

表 2. 高用量群における組織中濃度

組織名	300 mg/kg 投与群における組織中分布量 <sup>a)</sup> および割合 <sup>b)</sup>								** 半減期 (時間)
	8 時間後 [Tcmax]		21 時間後 [Tcmax/2]		27 時間後 [Tcmax/4]		48 時間後		
	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	
心	40.09	0.05	15.37	0.02	5.64	— <sup>c)</sup>	0.07	<0.01	3
肺	41.53	0.07	16.21	0.03	5.95	— <sup>c)</sup>	0.13	<0.01	4
脾	43.23	0.04	17.79	0.01	6.08	— <sup>c)</sup>	0.08	<0.01	3
肝	49.34	0.66	23.52	0.41	9.76	0.15	2.23	0.04	8
腹部脂肪***	21.46	0.72	10.89	0.37	2.21	0.07	0.21	— <sup>c)</sup>	5
骨格筋***	41.67	5.49	16.57	2.21	3.57	0.46	0.15	0.02	4
脳	29.29	0.08	12.06	0.03	3.85	— <sup>c)</sup>	— <sup>c)</sup>	<0.01	NC
骨***	24.13	0.81	9.37	0.32	4.28	0.14	0.19	— <sup>c)</sup>	5
精 巣	40.28	0.13	19.85	0.07	7.37	— <sup>c)</sup>	0.10	<0.01	3
腎	83.47	0.23	50.68	0.16	15.55	— <sup>c)</sup>	0.26	<0.01	4
膀 胱	195.72	0.02	223.18	— <sup>c)</sup>	22.65	<0.01	0.20	<0.01	3
血 漿***	41.43	0.46	16.49	0.18	5.92	— <sup>c)</sup>	0.10	<0.01	4
赤 血 球***	42.05	0.31	16.27	0.12	6.11	— <sup>c)</sup>	0.27	<0.01	5
消化管 (内容物含む)	1233.12	53.81	128.22	4.75	22.07	0.72	0.66	0.03	NA
カーカス	38.89	NA	16.87	NA	7.67	NA	1.48	NA	NA
合 計 (投与量に対する%) <sup>*</sup>	NA	62.88 (9.07)	NA	8.68 (3.93)	NA	1.54 (0.82)	NA	0.03 (NA)	NA

<sup>a)</sup>: シロマジン換算値 (ppm)      <sup>b)</sup>: 投与量に対する割合 (%)

<sup>c)</sup>: 平均値算出不可 (1例の値が<0.01%または<0.001ppm)

NA: 該当しない

NC: 算出不可

\* : ( )内は消化管 (内容物を含む) の分を除いた割合

\*\* : 21~48 時間後の全放射能の半減期

\*\*\*: 投与量に対する割合は、臓器の総重量を体重に対する割合で換算して求めた: 腹部脂肪 (11%)、骨格筋 (43%)、骨 (11%)、血漿 (3.6%) および赤血球 (2.4%)。

高投与量 (300 mg/kg) 群では、(膀胱を除いて) いずれの組織も 8 時間後に最高濃度を示し、いずれの時点でも、膀胱、腎、肝での分布が多く、また、肝での消失速度は他の組織・臓器に比べて遅かった。

両投与群で、膀胱、腎での分布が多かったが、これはシロマジンの排泄の主経路が尿である (資料No.M-3、M-4 参照) 事と一致していた。

結 論: 本剤は、経口投与後、速やかに吸収循環され、しばらく高濃度で維持された後、血液や組織中から速やかに消失した。

高投与群で、個体間差がかなり認められたが、これは、血中放射能濃度の急速な変化によるものと考えられた。また、血中高濃度状態がしばらく継続維持されることから、吸収の方が分布や排泄より早いものと考えられた。

(2) ラットにおける代謝試験（排泄および分布）

(資料No.M-2)

試験機関：ヘーゼルトン社（米国）

〔GLP 対応〕

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： 標識した  
を用いた。

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物： CrI : CD® (SD)BR 系ラット  
1群雌雄各5匹（体重 雄 182～276 g、雌 164～216 g）

方法：

投与；①脱イオン水に溶解した被験物質を 3 mg/kg の用量で 1 回静脈内投与した。

②Hi Sil（シリカ）添加 CMC 溶液に懸濁調製した被験物質を

1) 3 mg/kg の用量で 1 回経口投与、

2) 非標識化合物 3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与後、放射化合物 3 mg/kg を  
1 回経口投与、

3) 300 mg/kg を 1 回経口投与した。

[用量設定根拠]

試料の採取；

試験群の構成を以下に示す：

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

試験群	投与方法	測定項目	試料採取時点 (時間)	屠殺時点
♂5♀5	3mg/kg 単回静脈内	排泄	尿・糞：0～4、4～8、8～12、	投与後7日
♂5♀5	3mg/kg 単回経口	組織中濃度	12～24、24～36、36～48、	投与後7日
♂5♀5	3mg/kg 15日間反復経口		48～72、72～96、96～120、	投与後7日
♂5♀5	3mg/kg 15日間反復経口		120～144、144～168。	投与後7日
♂5♀5	300mg/kg 単回経口		ケージ洗浄液：24 および 168 組織*・カーカス：168	投与後7日

\*脳、心、腎、肝、肺、脾、精巣、卵巣、子宮、脂肪、大腿筋、大腿骨。

放射能の測定および分析；採取した試料は、そのまま、あるいは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放射能を測定した。

結果：第1～7日目に排泄された残留放射能の投与量に対する割合(%)を表1、組織中濃度を表2に示す(各群平均値)。

回収率はいずれの投与群も90%以上であった。

投与量、投与経路にかかわらず大部分は24時間以内に尿中へ排泄され、7日目までの尿中排泄は78～90%、糞中排泄は3～8%であった。

赤血球中(7日後)から0.01%以下、カーカスからは0.1～0.6%、肝中から<0.01～0.03%が検出されたが、血漿やその他の臓器・組織からは放射能は検出されなかった。

表 1. 排泄；投与放射能に対する回収率 (%)

項 目	3 mg/kg 単回静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 15 日間反復経口		300 mg/kg 単回経口		
	雄	雌 <sup>1)</sup>	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
尿	0~4 時間	41.1	16.8	28.4	25.2	61.1	27.2	5.51	7.92
	4~8 時間	22.3	38.9	28.9	15.5	10.0	21.7	12.1	11.1
	8~12 時間	9.83	9.55	4.79	9.59	3.47	4.09	8.40	8.22
	12~24 時間	4.91	7.13	3.13	6.58	3.25	5.56	25.8	28.4
	24~36 時間	0.99	0.33	0.74	1.18	0.35	1.86	8.09	8.34
	36~48 時間	0.59	0.57	0.48	1.30	0.45	0.67	2.01	1.41
	48~72 時間	0.34	0.45	0.62	0.80	0.83	0.83	1.57	1.16
	72~96 時間	0.29	0.21	0.44	0.70	0.32	0.46	0.94	0.53
	96~120 時間	0.24	0.26	0.28	0.98	0.38	0.37	0.64	0.41
	120~144 時間	0.12	0.42	0.19	0.74	0.40	0.25	0.42	0.24
	144~168 時間	0.10	0.16	0.17	0.31	0.27	0.22	0.25	0.18
	24 時間後ケージ洗 浄液	1.71	8.79	8.38	14.8	9.36	24.9	15.2	14.6
	168 時間後ケージ洗 浄液	4.04	2.92	5.85	8.74	1.70	1.98	2.58	3.93
	小 計	86.5	86.5	82.4	86.4	91.9	90.1	83.5	86.4
糞	0~4 時間	0.78	3.10	<0.01	0.03	0.01	0.08	0.01	0.11
	4~8 時間	0.09	NS	0.19	NS	0.03	NS	<0.01	0.03
	8~12 時間	0.22	NS	0.75	0.75	0.22	0.19	0.07	0.13
	12~24 時間	1.53	1.70	2.29	1.26	1.14	1.07	3.87	2.46
	24~36 時間	0.15	0.34	0.30	0.33	0.16	0.25	1.68	1.21
	36~48 時間	1.01	0.34	0.05	0.46	0.17	0.09	0.52	0.48
	48~72 時間	0.32	0.45	0.11	0.11	0.54	0.48	0.46	0.60
	72~96 時間	0.43	0.05	0.20	0.29	0.22	0.18	0.28	0.51
	96~120 時間	0.13	0.16	0.07	0.34	0.39	0.11	0.29	0.22
	120~144 時間	0.38	0.17	0.05	0.07	0.26	0.12	0.19	0.35
	144~168 時間	0.13	0.13	0.04	0.11	0.16	0.13	0.14	0.25
小 計	5.16	6.43	4.07	3.77	3.31	2.69	7.52	6.36	
赤血球 <sup>2)</sup>	ND (ND)	ND (ND)	<0.01 (<0.001)	<0.01 (0.001)	<0.01 (0.001)	<0.01 (<0.001)	<0.01 (0.164)	<0.01 (0.153)	
血漿 <sup>3)</sup>	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	
組織	<0.01 (0.004)	0.02 (0.014)	0.03 (0.011)	0.02 (0.011)	0.01 (0.009)	0.02 (0.011)	0.01 (0.601)	<0.01 (0.455)	
カーカス	0.15 (0.005)	0.11 (0.004)	0.16 (0.004)	0.13 (0.004)	0.17 (0.005)	0.58 (0.017)	0.30 (0.782)	0.20 (0.565)	
合 計 (回収率)	91.81	93.06	86.66	90.32	95.39	93.39	91.33	92.96	

<sup>1)</sup> : 4 匹の平均値 (被験物質不足のため 1 匹には投与しなかった)。  
<sup>2)</sup> : 投与量に対する割合は、総重量を体重の 2.35% で換算して求めた。  
<sup>3)</sup> : 投与量に対する割合は、総重量を体重の 4.04% で換算して求めた。

NS : 糞の排泄なし。

ND : 検出限界未満。

( ) 内の数字はシロマジン換算値 (ppm) を示す。

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

表 2. 組織中濃度 (ppm)

項 目	3 mg/kg 単回静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 15 日間反復経口		300 mg/kg 単回経口	
	雄	雌 <sup>a)</sup>	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳	—	—	—	—	—	—	—	—
心	—	—	—	—	—	—	—	—
腎	—	—	—	—	—	—	—	—
肝	0.004	0.014	0.011	0.011	0.009	0.011	0.601	0.455
肺	—	—	—	—	—	—	—	—
脾	—	—	—	—	—	—	—	<0.001
精巢	—	NA	—	NA	—	NA	—	NA
卵巣	NA	—	NA	—	NA	—	NA	—
子宮	NA	—	NA	—	NA	—	NA	—
脂肪	—	—	—	—	—	—	—	—
大腿筋	—	—	—	—	—	—	—	—
大腿骨	—	—	—	—	—	—	—	—
赤血球	—	—	<0.001	0.001	0.001	<0.001	0.164	0.153
血漿	—	—	—	—	—	—	—	—
カーカス	0.005	0.004	0.004	0.004	0.005	0.017	0.782	0.565

<sup>a)</sup> : 4 匹の平均値 (被験物質不足のため 1 匹には投与しなかった)。

— : 検出限界未満の値。

NA : 該当しない。

結 論 : 本剤は投与後 24 時間以内に速やかに尿中 (一部糞中) に排泄され、肝中に極僅かにみられた。

(3) ラットにおける代謝試験 (代謝物の同定)

(資料No.M-3)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

供試標識化合物： 標識した  
を用いた。

比放射能：

放射化学的純度：

供試動物：CrI : CD® (SD)BR 系ラット

1群雌雄各5匹 (体重 雄 182~276 g、雌 164~216 g)

試験方法： この試験では、「ラットにおける代謝試験」(資料No.M-2) で得られた尿および糞中の代謝物同定を行った。「ラットにおける代謝試験」(資料No.M-2) の方法の概要を以下に示す。

試験群の構成：

試験群	投与方法	測定項目	試料採取時点 (時間)	屠殺時点
♂5♀5	3mg/kg 単回静脈内	排泄 組織中濃度	尿・糞：0~4、4~8、8~12、	投与後7日
♂5♀5	3mg/kg 単回経口		12~24、24~36、36~48、	投与後7日
♂5♀5	3mg/kg 15日間反復経口		48~72、72~96、96~120、	投与後7日
♂5♀5	300mg/kg 単回経口		120~144、144~168。*	投与後7日
			ケージ洗浄液：24 および 168	
			組織**・カーカス：168	

\*この試験で分析した試料：尿；0~24時間 (高用量は0~36時間)、糞：0~72時間

\*\*脳、心、腎、肝、肺、脾、精巣、卵巣、子宮、脂肪、大腿筋、大腿骨。

代謝物の分析：

尿および糞を陰イオン交換カラムを用いて TLC 分析用に調製した。糞はさらに陽イオン交換カラムを用いて水/メタノール (3:1) で抽出した。これらの試料を TLC および HPLC で分離し、質量分析計および LC/MS で代謝物を同定した。



放射能の測定；

放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果： 各群の尿中あるいは糞中の各代謝物の割合（%）は、表1、表2に示すとおりである。HPLCおよびTLCによる尿、糞抽出物中の代謝物パターンは、いずれもほぼ等しかった。これを投与放射能に対する割合で見ると、尿中約70%（低投与群の約60%～高投与群の約80%）が親化合物のシロマジン[A]

が認められた。また、糞中でもシロマジン[A]が約71%

が認めら

れ、尿中とほぼ同等であった。

表1. HPLC分析による尿中での各代謝化合物の割合（投与放射能に対する%）

代謝物	3 mg/kg 単回静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 反復経口		300 mg/kg 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
シロマジン[A]	58.9	59.3	54.4	50.8	63.8	61.6	67.6	68.6
計	78.2	81.2	83.6	75.3	87.4	84.1	78.6	77.5

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。

表 2. TLC 分析による尿・糞中での各代謝化合物の割合 (投与放射能に対する%)

画 分		3 mg/kg 単回静脈内		3 mg/kg 単回経口		3 mg/kg 反復経口		300 mg/kg 単回経口	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	画分 5(シロマジン[A])	55.2	57.0	48.0	46.3	60.4	62.3	65.3	67.3
	計	82.4	83.7	86.1	77.7	90.4	88.3	80.9	82.4
糞	画分 5(シロマジン[A])	3.8	4.8	2.8	2.6	2.3	1.8	5.8	5.0
	計	5.1	6.4	4.5	3.8	3.3	2.7	7.5	6.4

結 論 :

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。

[ラット体内での代謝分解]

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。

(4) ラットにおける代謝試験（反復投与による吸収、排泄および分布） (資料No.M-4)

試験機関：シンジェンタ クロップ  
プロテクション社  
(スイス国) [GLP 対応]  
報告書作成年：2003 年

供試標識化合物： 標識した  
を用いた。

比放射能：  
放射化学的純度：

供試動物： Hanlbm:WIST 系ラット、開始時約 7 週齢、体重範囲 175～203g  
1 群雄 4 匹  
申請者注)

試験方法：

投与： [<sup>14</sup>C]シロマジンを溶媒（エタノール：ポリエチレングリコール：水=2.5:3 の混合液）  
に溶解して 0.9mL 容量に調製し、①3mg/kg を 1 回強制経口投与、②3mg/kg を 1 日 1  
回 7 日間連日強制経口投与、③3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連日強制経口投与した。

試料採取：

試験群の構成を次頁に示す。

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

試験群	投与期間	測定項目	試料採取時点	屠殺時点*
JIT1	単回	組織中濃度	組織**・カーカス：投与後 24 時間	1 日後
JIT2	7 日間	組織中濃度	組織**・カーカス：最終投与後 24 時間	7 日後
JIT3	14 日間	組織中濃度	組織**・カーカス：最終投与後 24 時間	14 日後
JIT4	14 日間	排泄 血中濃度 組織中濃度	尿・糞：投与開始後 1～18 日(24 時間間隔) ケージ洗浄液：投与開始後 18 日間 血液：投与開始後 1～18 日間(24 時間間隔) 組織**・カーカス：最終投与後 120 時間	18 日後

\* 最初の投与日を 0 日とした。

\*\* 脳、心、腎、副腎、肝、肺、脾、精巣、胸腺、甲状腺、腹部脂肪、骨格筋、骨および骨髄、全血、血漿

放射能の測定および分析；

採取した試料は、そのまま、あるいは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放射能を測定した。

代謝物の分析；

糞は、アセトニトリル、アセトニトリル/水 (8:2) で抽出した。

尿および糞の抽出液を非標識シロマジンと共に 2 次元 TLC で分離し、代謝物パターンを調べた。

試験結果：血中濃度；測定結果を次頁の表に示す。

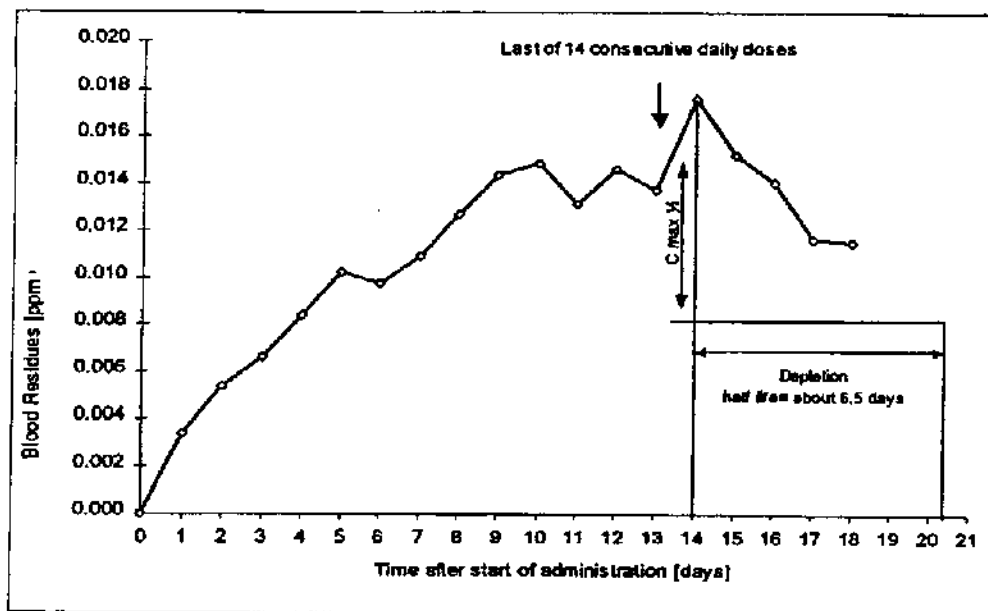
投与群：JIT4

投与開始後時間 (日)	血中濃度 (ppm)				
	平均値	個別別値			
1日平均投与量 (mg/kg)	2.69 <sup>a)</sup>	2.76	2.79	2.75	2.47
1	0.0046	0.0052	<0.0028 <sup>b)</sup>	0.0039	<0.0028 <sup>b)</sup>
2	0.0054	0.0047	0.0046	0.0085	0.0036
3	0.0066	0.0057	0.0064	0.0100	0.0044
4	0.0084	0.0058	0.0072	0.0146	0.0058
5	0.0102	0.0084	0.0099	0.0157	0.0069
6	0.0097	0.0076	0.0102	0.0145	0.0065
7	0.0109	0.0091	0.0120	0.0160	0.0064
8	0.0127	0.0085	0.0143	0.0206	0.0073
9	0.0143	0.0117	0.0162	0.0218	0.0076
10	0.0149	0.0163	0.0146	0.0192	0.0093
11	0.0131	0.0115	0.0130	0.0196	0.0084
12	0.0146	0.0109	0.0185	0.0205	0.0083
13	0.0137	0.0106	0.0134	0.0214	0.0095
14	0.0176	0.0170	0.0169	0.0260	0.0106
15	0.0152	0.0126	0.0174	0.0226	0.0083
16	0.0141	0.0123	0.0148	0.0204	0.0087
17	0.0116	0.0091	0.0119	0.0180	0.0074
18	0.0115	0.0079	0.0121	0.0184	0.0074

a) : 申請者が個別別値をもとに算出した。

b) : 数字は定量限界値を示す。

血中濃度は投与開始後約9日以内に定常状態となり(約0.016ppm)、14日後に最大の値(約0.018ppm)となった後、低下した。半減期は投与期間の終了後約6.5日と推定された。血中濃度の推移を下图に示す。



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

排泄；結果の概要を下表に示す。

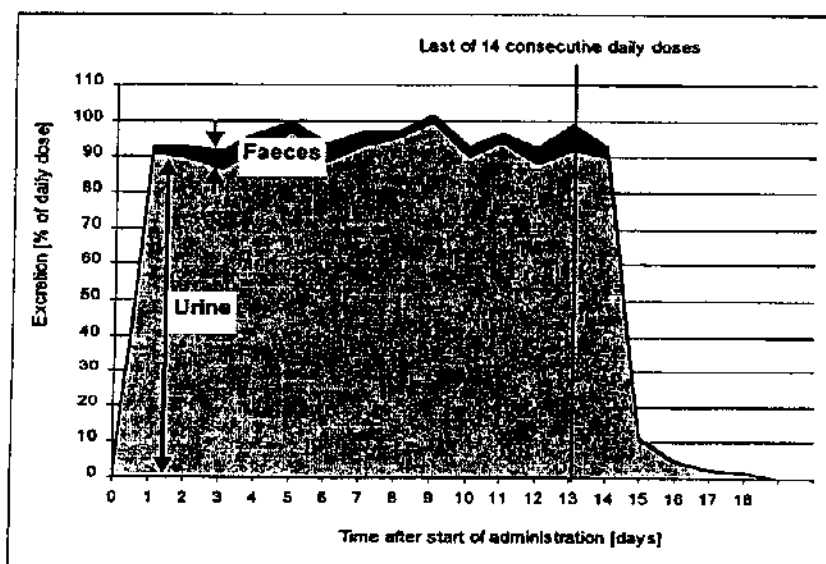
投与群：J1T4

排泄（投与量に対する％を4例の平均値で示す）

採取時点	尿		糞		ケージ洗浄液	組織・カーカス
	総投与量	1日投与量	総投与量	1日投与量		
0～1日	6.44	90.94	0.14	1.91	-	-
1～2日	6.39	89.31	0.26	3.64	-	-
2～3日	6.16	86.14	0.42	5.91	-	-
3～4日	6.53	91.56	0.37	5.22	-	-
4～5日	6.91	96.77	0.23	3.18	-	-
5～6日	6.27	88.15	0.39	5.49	-	-
6～7日	6.63	92.66	0.31	4.30	-	-
7～8日	6.75	94.82	0.15	2.13	-	-
8～9日	7.08	99.05	0.18	2.47	-	-
9～10日	6.43	89.66	0.25	3.46	-	-
10～11日	6.74	93.58	0.21	2.87	-	-
11～12日	6.27	87.48	0.36	5.08	-	-
12～13日	6.53	91.63	0.53	7.43	-	-
13～14日	6.40	89.73	0.22	3.11	-	-
0～14日	91.53	NA	4.02	NA	-	-
14～15日	0.76	10.60	0.08	1.14	-	-
15～16日	0.32	4.44	0.05	0.65	-	-
16～17日	0.15	2.14	0.02	0.35	-	-
17～18日	0.10	1.36	0.02	0.28	-	-
0～18日	92.86	NA	4.19	NA	0.16	0.17
総回収率	97.39					

NA：該当しない。

シロマジン<sup>®</sup>は速やかに消化管から吸収されて血中に入り、投与後24時間以内に大部分が尿中（約90％）に排泄され、一部が糞中（約4％）に排泄された。また、投与開始後18日間の放射能回収率は尿中約92.9％、糞中約4.2％であった。投与開始後18日間の排泄推移を下図に示す。



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

組織中濃度；測定結果を下表に示す（各採取時点の4例の平均値）。

投与群	JIT1		JIT2		JIT3		JIT4		半減期 (日)
投与期間	単回		7日間		14日間		14日間		
組織採取時点	1日後		7日後		14日後		18日後		
1日平均 投与量(mg/kg)	3.18		3.03		2.83		2.69		
組織	ppm <sup>a)</sup>	% <sup>b)</sup>	ppm <sup>a)</sup>	% <sup>b)</sup>	ppm <sup>a)</sup>	% <sup>b)</sup>	ppm <sup>a)</sup>	% <sup>b)</sup>	
脳	0.0009	<0.01	0.0013	<0.01	0.0033	<0.01	0.0010	<0.01	2.2
心	0.0018	<0.01	0.0032	<0.01	0.0069	<0.01	0.0024	<0.01	2.6
腎	0.0057	<0.01	0.0099	<0.01	0.0241	<0.01	0.0067	<0.01	2.2
副腎	0.0045	<0.01	0.0078	<0.01	0.0149	<0.01	0.0046	<0.01	2.3
肝	0.0388	0.06	0.0749	0.02	0.0798	0.01	0.0314	<0.01	3.0
肺	0.0021	<0.01	0.0039	<0.01	0.0079	<0.01	0.0035	<0.01	3.4
脾	<0.0023 <sup>c)</sup>	<0.01	<0.0032 <sup>c)</sup>	<0.01	0.0071	<0.01	<0.0021 <sup>c)</sup>	<0.01	NA <sup>e)</sup>
脾	0.0024	<0.01	0.0049	<0.01	0.0078	<0.01	0.0034	<0.01	3.3
精巣	0.0017	<0.01	0.0024	<0.01	0.0055	<0.01	0.0013	<0.01	2.0
胸腺	0.0015	<0.01	0.0019	<0.01	0.0066	<0.01	0.0017	<0.01	2.0
甲状腺	<0.0126 <sup>d)</sup>	<0.01	<0.0106 <sup>c)</sup>	<0.01	0.0141	<0.01	<0.0096 <sup>c)</sup>	<0.01	NA <sup>e)</sup>
腹部脂肪	<0.0006 <sup>c)</sup>	<0.01	<0.0006 <sup>c)</sup>	<0.01	0.0007	<0.01	<0.0006 <sup>c)</sup>	<0.01	NA <sup>e)</sup>
骨格筋	0.0017	0.02	0.0036	0.01	0.0069	0.01	0.0024	<0.01	2.7
骨および骨髄	0.0012	<0.01	0.0032	<0.01	0.0069	<0.01	0.0022	<0.01	2.4
全血	0.0031	0.01	0.0097	<0.01	0.0149	<0.01	0.0097	<0.01	6.4
血漿	0.0015	-	0.0023	-	0.0051	-	0.0011	-	1.9

<sup>a)</sup>シロマジン換算値。

<sup>b)</sup>投与量に対する割合。

<sup>c)</sup>数字は定量限界値を示す。

<sup>d)</sup>数字は検出限界値を示す。

<sup>e)</sup>定量限界を下回る値があるため、算出不可。

連続投与により組織中濃度が増加した。濃度が最も高い組織は肝(0.0798ppm)および腎(0.0241ppm)で、それ以外の組織では0.015ppm未満であった。肝の濃度は7日後に0.0749ppm、14日後に0.0798ppmであり、投与期間中のある時点で定常状態になったとみられる。組織中濃度の半減期は概ね2~3日、全血のみで6.4日であった。18日後の組織中放射能残存率は、投与放射能の0.01%のみであった。



代謝物パターン；分析結果を下表に示す。

尿中代謝物パターン（投与量に対する％で示す）

代謝物	採取時期		
	0～1 日後	6～7 日後	13～14 日後
画分 9 (シロマジン)	82.1	85.1	83.2
合 計	90.9	92.7	89.7

糞中代謝物パターン（投与量に対する％で示す）

代謝物	採取時期		
	0～1 日後	6～7 日後	13～14 日後
画分 8 (シロマジン)	1.27	3.36	2.41
小 計	1.70	3.93	2.91
未抽出残渣	0.20	0.37	0.19
合 計	1.90	4.30	3.10

投与放射能の約 85%が未変化体のシロマジンとして尿中（約 83%）および糞中（約 2%）に認められた。尿中および糞中の代謝物パターンはいずれの採取時期でも同じであり、反復投与による影響はみられなかった。

結 論： シロマジンは投与期間中を通じて投与後速やかに吸収循環され、24 時間以内にはほぼ全量が尿中および糞中に排泄された。組織中半減期は概ね 2～3 日であった。尿中および糞中の代謝物パターンは投与期間を通じて同じであった。

以上より、反復経口投与した場合のシロマジンの体内動態は、単回経口投与のそれと同様であり、蓄積性はみられなかった。