

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(5) メパニピリムのブドウにおける代謝試験 (ピリミジン環標識体)

(資料 B-9)

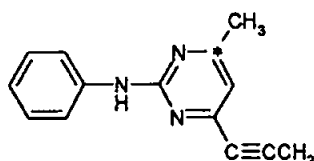
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

供試標識化合物:

ピリミジン環標識体



比放射能:

放射化学的純度:

標識位置設定理由: ベンゼン環標識体をブドウに処理した場合、アミン部分で開裂した代謝物が検出されなかった (資料 B-8)。このことを再確認するため、ピリミジン環標識体を用いて同様の試験を行った。

供試植物: ブドウ (トンプソン種、1964 年に 3.50 m × 2.43 m 間隔で植栽された) 各試験区 2 樹

試験方法及び試験結果:

1) 薬剤処理

ピリミジン環標識体を、水和剤白試料と混合して水に希釈し、開花期 (収穫 107 日前)、収穫 60 日前、及び収穫 30 日前に各 1 回、合計 3 回の処理を行った。1 回あたりの処理量は 500g ai/ha とした。

2) 試料採取

薬剤第 3 回目処理直後 (収穫 30 日前) 及び収穫期に果実及び葉を採取し、各部位における放射性成分濃度を測定した。また、収穫期の果実について放射性成分の同定/特徴付けを行った。

3) 放射性成分の測定

葉については、液体窒素で凍結後にフード粉砕機で粉砕・均質化し、燃焼させて液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射性成分の量を測定した。

収穫 30 日前の果実については、ホモジナイザーで均質化し、燃焼後に LSC で放射性成分の量を測定した。

最終期の果実については、液体窒素で凍結させた後ドライアイスとともに粉砕し、燃焼させて液体シンチレーションカウンターにより放射性成分の量を測定した。

結果を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 1. 葉及び果実中の放射性成分濃度

試験区	試料	放射性成分濃度 (ppm, メパニピリム換算値)	
		3回目処理直後 (収穫30日前)	収穫期
ピリミジン環 標識体処理区	茎葉	189.338	151.811
		211.679	130.875
	果実	10.451	7.081
		3.133	5.937

注：数値はそれぞれ供試樹あたり（2反復）

3回目散布直後の葉の放射性成分濃度は189.3~211.7 ppm、また果実のそれは3.13~10.5 ppmであった。収穫期における放射成分濃度は、葉で130.9~151.8 ppm、果実で5.94~7.08 ppmであった。

4) 果実中の放射性成分の分析

分析の手順および収穫期ブドウ果実中の分析結果を図1に示した。

収穫期の果実は、
を加え均質化・抽出した後、
で分配した。
の放射性成分はそれぞれ53.6% (3.18 ppm)、28.2% (1.67 ppm) 及び18.6% (1.10 ppm) であった。
はTLCおよびHPLCにより分析した。放射性成分の37.0% (2.20 ppm) はメパニピリムであり、他に3.8% (0.223 ppm) が、0.4% (0.0223 ppm) が、0.5% (0.0286 ppm) がであった。TLCにおける原点物質については、
処理を行った。加水分解された
で分配し、
画分をTLCで分析した。放射性成分の3.9% (0.231 ppm) は、0.2% (0.00943 ppm) は、0.1% (0.00656 ppm) はメパニピリムと同定された。
水可溶性画分は、
による加水分解処理をした後HPLCで分析した。また、加水分解処理をした後、分配し得られたジクロロメタン画分についてTLC及びHPLCで分析した。
による処理では (1.5%、0.0867ppm)、 (0.7%、0.0428ppm) 及び (11.9%、0.703ppm) が同定された。水溶性画分の
処理ではさらにメパニピリム (0.6%、0.0326ppm) が検出された。
抽出残渣は、
抽出後、
で抽出した。総残留放射性成分の5.4% (0.321ppm) が
により、<0.1% (<0.00594ppm) が
により抽出され、11.9% (0.707ppm) が残渣中に留まった。
抽出画分からはTLCによりメパニピリム (1.7%、0.103ppm) が検出された。TLCの原点物質の
処理により低レベルのメパニピリム (<0.1%、<0.00205ppm)、 (0.6%、0.0386ppm) 及び (<0.1%、0.00517ppm) が同定された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. ブドウ果実におけるピリミジン環標識メバニピリムの分布

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1. ブドウ果実におけるピリミジン環標識メパニピリム分布 (つづき)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ブドウ果実中のメパニピリムの代謝を表2にまとめた。

ブドウ果実中の総残留放射性成分のうち、主要な代謝物はメパニピリム (39.4%) および (20.2%) であった。他に (0.1%) が同定された。なお、 については酸加水分解の操作の際に生成するメパニピリムの分解物 (資料 B-8) であることから代謝物とは考えなかった。

以上の結果より、メパニピリムの主要なブドウの代謝経路として などに変化することが示唆された。また、 により同定されたことから、これらカ として存在したことが示唆された。

以上の結果から、次ページ図2のように、ブドウにおけるメパニピリムの代謝経路を推定した。

表2. ブドウ果実中のピリミジン環標識メパニピリムの代謝のまとめ

	放射性成分	
	割合 (%TRR)	濃度 (ppm)
		5.937
	53.6	3.18
	28.2	1.67
	18.6	1.10
	8.7	0.512
	2.1	0.123
	0.5	0.0286
	0.7	0.0428
	20.2	1.20
	0.3	0.0150
	0.1	0.00812
	39.4	2.34
	5.7	0.335
	2.2	0.137
	5.8	0.3443
	3.4	0.202
	7.3	0.433
合計	96.4	5.72082

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

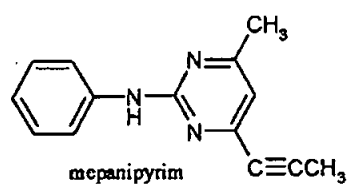


図2. ブドウにおけるメパニピリムの想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(6) インゲンマメにおけるメパニピリムの代謝試験

(資料 No. B-13)

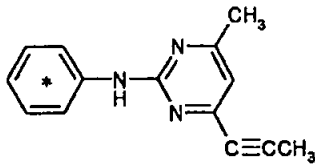
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物:

ベンゼン環標識体



*: 標識位置

比放射能:

放射化学的純度:

化学名 (IUPAC):

標識位置設定理由: 先に実施したトマト、リンゴ及びブドウにおける運命試験において、メパニピリムのアミン部分での開裂は認められなかったことから、ベンゼン環標識体のみで十分な知見が得られると判断した。

供試植物: インゲンマメ (*Phaseolus vulgaris* L.) 品種 Red Hawk

試験方法:

- 1) 供試土壌及び生育条件; 種子を英国 Chatteris に在る PRS 社から購入して、市販の培養土 (John Innes No. 3) を用いて生育させた。土壌は、pH6.7 の壤質砂土 (loamy sand) で、有機物含量が 12.2% からなっている。英国/ドイツの基準による粒径分布及び pH を次表に示す。

英国/ドイツ基準		割合 (%)
による粒径分布		
砂	(2000~63 μm)	81
シルト	(63~2 μm)	9
粘土	(2 μm)	10
pH	(水)	6.7
	(1M 塩化カリウム)	6.6

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

培養土を入れた育苗用トレイに24粒のインゲンマメ種子を深度1 cmとなるように播き、加温した温室内で発芽させた。発芽した苗を、培養土を入れたプラスチック製容器(0.275 x 0.340 m、面積 0.094 m²)に3個体ずつ移植し、容器の下には砂礫と培養土を敷いたプラスチック製トレイを置いた。移植したインゲンマメは、正常な生育を保持するような条件の温室に静置した。適宜散水し、また、温室内の最高及び最低温度を定期的に監視した。なお、日照不足を補うため、人工照明を行った。

- 2) 処理法；ベンゼン環標識体を非標識メパニピリム及び白試料と混合して製剤し、これを水で希釈して約1.8 MBq/mgの比放射能を有する約0.1 mg/mLの濃度の散布処理溶液を調製した。これを手動式散布器で、28 mL処理した。慣行施用量は、13~60 g a. i. /10 aであるが、本試験では、60 g a. i. /10a相当量を処理した。散布間隔を原則2週間(ただし第5回目の散布は、第4回目散布の1週間後)として、収穫期までに5回散布した。
- 3) 試料の採取及び調製；中間採取試料は第2回目散布1週間後に、収穫期試料は第5回目の最終散布2週間後に採取した。中間採取試料は、試料採取後、莢+子実及び茎葉+根部に分けた。収穫期試料では、子実、茎葉+莢及び根部に分けた。根部以外の中間採取及び収穫期試料は、アセトニトリルを用いて洗浄し表面の放射性成分を回収した。
- 4) 試料別放射能抽出；中間採取及び収穫期試料の各試料を次頁以降に示すスキームに従って抽出操作し、HPLC及びTLC分析を行った。更に、必要に応じて、LC/MS解析を実施した。なお、抽出操作前に、各試料をドライアイスと共にブレンダーで磨砕した後、ドライアスを蒸散させ、各粉末状試料を使用前凍結保存した。
- 5) 放射能の測定；試料から抽出した画分中の放射能量は液体シンチレーションカウンター(LSC)で計測した。抽出残渣は風乾後燃焼させ、LSCで分析した。燃焼効率及び捕集効率は99%であり、補正しなかった。各試料の総放射性残留物(Total Radioactive Residue: TRR)は全抽出液及び洗浄液、並びに未抽出残渣中放射能を加算して計算した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図1 中間採取試料—莢+子実/茎葉+根部—における抽出スキーム

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

収穫期試料の内、根部試料における抽出スキームでは、地上部（子実、莢および茎葉部）で実施したアセトニトリル 洗浄を実施しなかった。また、根部の『残渣』部分については、10%TRRを超える放射性成分が認められたことから次図のように酸・アルカリによる抽出により特徴付けを行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図4 未成熟試料-莢+子実/茎葉+根部-における酵素/酸分解スキーム

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

図5 成熟試料—子実／茎葉＋莢／根部—における酵素／酸分解スキーム

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

なお、LC/MS を行う場合には、下記の精製操作を行い、試料とした。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) 総放射性残留物及び分布；各収穫期における部位別結果を次表に示す。

表 1. 中間採取試料からの放射性成分の抽出

抽出画分	放射性成分の割合；%TRR (濃度；ppm)			
	子実+莢		茎葉+根部	
全体	100	(0.811)	100	(7.682)
	34.6	(0.280)	56.4	(4.330)
	58.8	(0.477)	39.8	(3.052)
	0.9	(0.007)	0.8	(0.058)
	0.2	(0.001)	0.2	(0.014)
	0.7	(0.006)	0.5	(0.039)
	4.8	(0.039)	2.5	(0.189)

表 2. 収穫期採取試料からの放射性成分の抽出

抽出画分	放射性成分の割合；%TRR (濃度；ppm)					
	子実		莢+茎葉		根部	
全体	100	(0.262)	100	(9.442)	100	(0.214)
	19.0	(0.050)	32.3	(3.054)	ns	
	63.0	(0.165)	62.1	(5.860)	66.5	(0.142)
	4.4	(0.011)	1.1	(0.105)	0	(0.000)
	2.3	(0.006)	0.6	(0.055)	0	(0.000)
	3.9	(0.010)	0.7	(0.068)	7.6	(0.016)
	0.9	(0.002)	0.3	(0.026)	2.1	(0.005)
	6.4	(0.017)	2.9	(0.275)	23.7	(0.051)
	ns		ns		4.4	(0.009)
	ns		ns		13.7	(0.029)
	ns		ns		5.6	(0.012)

ns：試料なし

中間採取試料の“子実+莢”中の総放射性残留物(TRR)は、0.81 ppmで、35%は洗浄液から回収され、による抽出では59%が回収された。残渣中のTRRは5%程度であった。

中間採取試料の“茎葉+根部”中のTRRは7.68 ppmで、その内56%が洗浄液から回収され、による抽出では40%が回収された。残渣中のTRRは3%程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

収穫期試料の“子実”中の TRR は、0.26 ppm で、その内 19%は 洗浄液から回収され、 による抽出では 63%が回収された。残渣中の TRR は 6%程度であった。
“茎葉+莢”中の TRR は、9.44 ppm で、その内 32%は 洗浄液から回収され、 による抽出では 62%が回収された。残渣中の TRR は 3%程度であった。

“根部”中の TRR は、0.21 ppm で、その内、 による抽出では 67%が回収された。残渣中の TRR は 24%であった。

2) 部位別残留放射能の成分及び同定/特徴付け；

各収穫期及び部位別の放射能を、図 1 及び 2 に従って抽出及び精製して、HPLC あるいは TLC、更に必要に応じて LC/MS を用いて、同定/特徴付けを行った。各収穫期及び部位別の放射能成分の結果を以下の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 3. 中間採取試料の抽出画分中の HPLC による代謝物分析結果

画分/ 代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)			
	子実+莢		茎葉+根部	
	34.6	(0.280)	56.4	(4.330)
	34.5	(0.279)	55.2	(4.241)
	nd		nd	
	nd		nd	
	nd		0.5	(0.035)
	nd		0.3	(0.019)
	0.1	(0.001)	0.5	(0.035)
	18.0	(0.146)	15.9	(1.221)
	16.8	(0.136)	15.4	(1.181)
	0.3	(0.003)	0.1	(0.010)
	0.4	(0.003)	nd	
	0.3	(0.002)	0.3	(0.026)
	0.2	(0.002)	nd	
	0.1	(0.000)	0.1	(0.004)

表 4. 中間採取試料の水溶性画分中の HPLC による代謝物分析結果

画分/ 代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)			
	子実+莢		茎葉+根部	
	40.8	(0.331)	23.8	(1.831)
	1.2	(0.009)	0.2	(0.013)
	3.3	(0.027)	1.0	(0.075)
	8.3	(0.067)	0.2	(0.017)
	0.8	(0.007)	0.6	(0.049)
	3.8	(0.031)	3.5	(0.270)
	2.7	(0.022)	1.6	(0.121)
	1.9	(0.015)	nd	
	8.3	(0.067)	10.2	(0.778)
	3.7	(0.030)	4.6	(0.350)
	2.7	(0.022)	0.5	(0.041)
	0.6	(0.005)	nd	
	3.0	(0.025)	1.4	(0.108)
	0.6	(0.005)	0.1	(0.010)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表 5. 収穫期採取試料の抽出画分中の HPLC による代謝物分析結果

画分 /代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)					
	子実		莢+茎葉		根部	
	19.0	(0.050)	32.3	(3.054)	ns	
	18.8	(0.050)	30.2	(2.855)		
	nd		nd			
	nd		nd			
	nd		1.8	(0.171)		
	nd		nd			
	0.2	(<0.001)	0.3	(0.028)		
	35.8	(0.094)	25.5	(2.405)	28.8	(0.062)
	35.3	(0.093)	23.4	(2.209)	28.8	(0.062)
	nd		0.1	(0.010)	nd	
	nd		nd		nd	
	nd		1.9	(0.177)	nd	
	nd		nd		nd	
	0.5	(0.001)	0.1	(0.009)	nd	

ns 試料なし

表 6. 収穫期採取試料の水溶性画分画分中の HPLC による代謝物分析結果

画分 /代謝物	放射性成分の割合 ; %TRR (濃度 ; ppm)					
	子実		莢+茎葉		根部	
	27.2	(0.071)	36.6	(3.453)	37.7	(0.081)
	1.6	(0.004)	0.5	(0.047)	1.2	(0.003)
	nd		1.3	(0.122)	nd	
	8.4	(0.022)	1.7	(0.162)	2.6	(0.005)
	0.8	(0.002)	1.2	(0.112)	nd	
	3.0	(0.008)	7.1	(0.667)	3.6	(0.008)
	nd		3.8	(0.359)	7.8	(0.017)
	nd		0.8	(0.071)	nd	
	0.8	(0.002)	10.4	(0.984)	5.4	(0.011)
	1.3	(0.003)	3.8	(0.359)	5.8	(0.012)
	nd		0.9	(0.081)	3.1	(0.007)
	nd		0.2	(0.022)	nd	
	nd		0.4	(0.040)	0.2	(<0.001)
	11.1	(0.029)	4.2	(0.393)	7.3	(0.015)
	0.4	(0.001)	0.4	(0.034)	0.7	(0.002)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

中間採取試料では、の大部分がメパニピリムであり、子実+莢及び茎葉+根部における割合は各々51%TRR及び71%TRRであった。水溶性画分中には子実+莢及び茎葉+根部中に各々41%TRR及び24%TRRが分布し、子実+莢では、が主要な成分であった。が、茎葉+根部では、のメパニピリムの割合は、子実、茎葉+莢及び根部で、各々54%TRR、54%TRR及び29%TRRであった。子実、茎葉+莢及び根部からの水溶性画分中の残留放射能は、各々27%TRR、37%TRR及び38%TRRであった。収穫期の子実における主要な成分は、であった。であった。茎葉+莢では、で、各々7%TRR、4%TRR、10%TRR及び4%TRRであった。根部での最も多い未同定成分は、で、8%TRRであった。その他の成分量は、茎葉+莢によく類似していた。

また、有機溶媒による抽出液中における代謝物を二次元 TLC 展開した結果、成分として以下の代謝物が検出された。

表 7. 有機溶媒抽出画分の TLC による代謝物の同定

採取時期	試料	検出された代謝物
中間採取	子実+莢	メパニピリム,
収穫期	子実	メパニピリム,
	莢+茎葉	メパニピリム,
	根部	メパニピリム,

3) 酵素/酸による加水分解処理 ;

中間採取試料及び収穫期試料の水抽出液を用いて、図 4 及び図 5 に示すように酵素/酸によって分解し、その分解生成物(アグリコン)について HPLC 及び TLC で同定/特徴付けを行った。次表に酵素及び酸加水分解処理により遊離した放射性成分の割合及びその同定構成成分を示す。

表 8. 水溶性画分の加水分解処理後の TLC による代謝物の同定

採取時期	試料部位	放射性成分の割合(%TRR)	遊離した放射性成分の割合(%TRR)		同定構成成分(%TRR)
			酵素処理	酸加水分解	
中間採取	茎葉+根部	24	3	7	
	豆+莢	41	5	15	
収穫期	豆	27	3	8	
	茎葉+莢	37	4	8	
	根部	37	8	29	

* : Unk-1 は精製段階で M-31 が脱水して生成したものと推定

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) LC-MSによる未同定代謝物の推定；

水溶性画分中の主要な未同定成分についてLC-MSによる特徴付けを行い、各未同定成分の構造を次表のように推定した。

未同定成分	分子量	推定化合物名	推定化学構造

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

まとめ ¹⁴C 標識メバニピリムを処理したインゲンマメにおける主要な代謝物一覧

代謝物	中間採取				収穫期採取					
	子実+莢		茎葉+根部		子実		莢+茎葉		根部	
	%TRR	(ppm)	%TRR	(ppm)	%TRR	(ppm)	%TRR	(ppm)	%TRR	(ppm)
メバニピリム	51.2	(0.415)	72.3	(5.551)	54.1	(0.144)	53.6	(5.064)	28.8	(0.062)
	18.8	(0.160)	20.5	(1.570)	5.1	(0.013)	26.1	(2.460)	25.7	(0.055)
	0.3	(0.003)	0.1	(0.010)	-		0.1	(0.010)	-	
	6.6	(0.053)	6.1	(0.391)	3.0	(0.008)	10.9	(1.026)	11.4	(0.025)
	12.0	(0.082)	14.8	(1.128)	2.1	(0.005)	14.2	(1.343)	11.2	(0.023)
	2.7	(0.022)	0.5	(0.041)	-		0.9	(0.081)	3.1	(0.007)
	0.4	(0.003)	-		-		-		-	
	8.3	(0.067)	0.2	(0.017)	8.4	(0.022)	1.7	(0.162)	2.6	(0.005)
	1.2	(0.009)	0.2	(0.013)	1.6	(0.004)	0.5	(0.047)	1.2	(0.003)
	3.3	(0.027)	1.0	(0.075)	-		1.3	(0.122)	-	
	0.8	(0.007)	0.6	(0.049)	0.8	(0.002)	1.2	(0.112)	-	
	1.9	(0.015)	-		-		0.8	(0.071)	-	
	0.6	(0.005)	-		-		0.2	(0.022)	-	
	-		-		-		0.4	(0.040)	0.2	(<0.001)
	8.7	(0.064)	2.7	(0.218)	23.6	(0.060)	11.3	(1.067)	35.9	(0.077)
	4.8	(0.039)	2.5	(0.189)	6.4	(0.017)	2.9	(0.275)	5.6	(0.012)
100	(0.811)	100	(7.682)	100	(0.262)	100	(9.442)	100	(0.214)	

*未同定代謝物中、単一の成分における最大値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

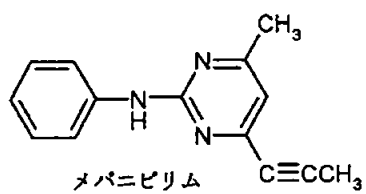
以上、中間採取時の“子実+莢”及び“茎葉+根部”中の総放射性残留物(TRR)は、0.81 ppm 及び 7.68 ppm であった。収穫期の“子実”、“茎葉+莢”及び“根部”中の TRR は、0.26、9.44 及び 0.21 ppm であった。

メパニピリムをインゲンマメに散布した場合の可食部の子実における主要な代謝物は、メパニピリム (54.1%TRR) および であった。他に水溶性画分の加水分解処理により が検出された。中間採取の子実+莢、茎葉+根部および収穫期採取の莢+茎葉部における代謝物の生成割合は収穫期採取の子実と概ね同様であった。

インゲンマメにおけるメパニピリムの想定代謝経路を次頁に示した。メパニピリムは が生成する。

また、TLC 分析により少量の が植物体中で生成することが確認された。インゲンマメにおける想定代謝経路は、トマト、リンゴ及びブドウにおける代謝経路とほぼ同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。



メパニピリムのインゲンマメにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験・好氣的湛水土壌中運命試験

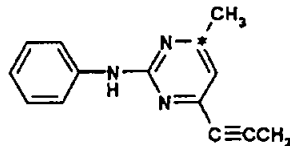
(資料 B-10)

試験機関：

報告書作成年：1993 年

供試化合物：

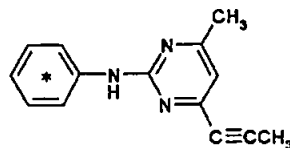
ピリミジン環-¹⁴C-標識メパニピリム (ピリミジン環標識体)



比放射能：

放射化学的純度：

ベンゼン環-¹⁴C-標識メパニピリム (ベンゼン環標識体)



比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌：菊川（沖積埴壤土）および牛久（火山灰砂質埴壤土）の2種類の土壌を2 mmの篩を通して用いた。土壌の特性値を以下に示す。

菊川及び牛久土壌の物理化学的特性

土壌	最大容水量 (%)	全炭素 (%)	全窒素 (%)	陽イオン交換容量 (me/100 g)	pH(H ₂ O) 1:2.5	土性
菊川 (沖積埴壤土)	59.0	1.15	0.089	13.6	5.72	CL
牛久 (火山灰砂質埴壤土)	118.3	5.63	0.521	22.9	4.69	SCL

試験方法：

1) 土壌の調製

・畑地条件：100 mL 三角フラスコに土壌 30 g (乾土重量) を、200 mL 三角フラスコに土壌 60 g (乾土重量) を秤りとり、水分含量を最大容水量の 50% に調整し、28℃ の暗温室で 7 日間培養した。

・湛水条件：100 mL 三角フラスコに土壌 30 g (乾土重量) を、200 mL 三角フラスコに土壌 60 g (乾土重量) を秤りとり、それぞれ水深 1.2 cm と 1.5 cm になるように水を加えて 28℃ の暗温室で 7 日間培養した。

なお、滅菌土壌の調製は、上記と同様にして調製した土壌を、120℃・1 kg/cm² で 30 分間加圧加熱滅菌し、更に 2 日後に同様にして滅菌した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 薬剤処理

ピリミジン環標識体処理とベンゼン環標識体処理は、それぞれ標識体のアセトン溶液を土壤に添加し、軽く混合した。処理の詳細は下表の通りである。

なお、揮発性物質 ($^{14}\text{C}\text{O}_2$) を捕集するために水酸化ナトリウム水溶液 (3N) 5 mL を入れたバイアルを三角フラスコ内に設置した。

試験区	処理量		処理液量	土壌量 (乾土)	濃度
	重量	放射能			
ピリミジン環 標識体処理	12.17 μg	40 kBq	0.4 mL	30 g	0.41 ppm
ベンゼン環 標識体処理	158.21 μg	0.4 MBq	0.7 mL	60 g	2.637 ppm

処理区	試験目的	土壌種類		処理後時間 (日) ごとの処理区設定						
				5	10	20	40	60	120	
ピリミジン環 標識体 処理区	<ul style="list-style-type: none"> ・非滅菌土壌での消長調査 ・分解物の同定 ・畑地/湛水条件の比較 ・非滅菌/滅菌条件での比較 	菊川	非滅菌	畑地	○	○	○	◎	○	○
				湛水	○	○	○	◎	○	○
		牛久		畑地	○	○	○	◎	○	○
				湛水	○	○	○	◎	○	○
		菊川	滅菌	畑地	—	—	—	◎	—	○
				湛水	—	—	—	◎	—	○

処理区	試験目的	土壌種類		処理後時間 (日) ごとの処理区設定			
				21	60	140	
ベンゼン環 標識体 処理区	<ul style="list-style-type: none"> ・分解物のより詳細な同定 ・畑地/湛水条件の比較 	菊川	非滅菌	畑地	◎	○	—
				湛水	—	○	○
		牛久		畑地	—	○	○
				湛水	—	○	○

○ : ジクロロメタン抽出画分、水面分、 $^{14}\text{C}\text{O}_2$ 、土壌抽出残渣の放射能測定
及びジクロロメタン抽出画分中の分解物の特定
◎ : ○に加えて、土壌抽出残渣中の放射能を分画
— : 区を設定していない。

3) 抽出、放射能の測定及び代謝物の分析方法 :

抽出溶媒 () を加え、75°C で1時間加温抽出し、ろ過した。ろ液は で分配し、抽出画分、水面分及び土壌抽出残渣とに分画した。処理40日後の土壌抽出残渣は更に次ページのように分画した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

それぞれの分画は一定量を取り、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能を測定した。また、土壌抽出残渣はサンプルオキシダイザーにより放射能を測定した。

抽出画分及び水面分は濃縮し、シリカゲル薄層板を用いて二次元 TLC 展開を行い、分解物の分離を試みた。展開後の薄層板は X-ray フィルムに密着しオートラジオグラフィを行い放射能の位置を特定し、分解物標準品とスポット位置の等しい放射能についてはシリカゲルをかき取り、LSC で放射能を測定し定量した。

試験結果：

1) ピリミジン環標識体処理区

ピリミジン環標識体を処理した際の、畑条件または灌水条件で培養した結果を示す。

メパニピリムの分解速度は培養条件及び土壌の違いにより異なった。非滅菌土壌における畑地条件での半減期は菊川土壌で約 2 週間、牛久土壌で約 3 ヶ月であった。灌水条件では両土壌ともに約 2 週間であり、畑地条件に比べて灌水条件で分解が速かった。

メパニピリムは土壌中で多数の化合物に分解され、そのうち 7 化合物が同定された。主な分解物は であったが培養期間中の生成量は 2~7% であった。その他は 2% 以下であった。

滅菌土壌では処理 120 日後のメパニピリムの回収量は畑条件で 51.4%、灌水条件で 53.3% であり、半減期は何れも 3 ヶ月以上であると推測された。

土壌抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、畑及び灌水条件の処理 120 日後には処理量の 40~63% に達した。処理 40 日後の土壌抽出残渣を検討した結果、ほとんどがフミン酸及びフミンとして土壌に吸着し、 可溶画分中の主成分はメパニピリムであった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

メパニピリム及び代謝物の生成量 (畑地条件)

面分及び分解物	菊川沖積壇壤土 (非滅菌)						牛久火山灰砂質壇壤土 (非滅菌)						菊川沖積壇壤土 (滅菌)	
	処理後の経過日数 (日)													
	5	10	20	40	60	120	5	10	20	40	60	120	40	120
	86.5	62.4	43.0	27.0	22.9	19.6	83.8	56.8	64.8	51.1	55.6	45.6	94.42	82.68
	85.0	54.0	34.8	19.5	16.2	12.9	82.3	55.1	62.1	48.3	51.8	41.6	93.31	81.41
	<0.1	0.2	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.16	0
	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	<0.1	<0.1	0	0.07
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.11	0.15
	0.4	3.9	4.3	3.1	2.9	2.1	0.5	0.9	1.6	1.6	2.2	2.0	0.10	0.18
	0.8	2.9	4.3	4.9	4.1	5.6	0.6	0.7	1.0	1.0	1.4	1.6	0.35	0.56
	0.2	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.6	0.39	0.28
	1.7	2.6	3.6	4.3	4.1	2.9	1.3	1.2	7.5	3.6	0.9	0.8	5.81	10.47
	0.2	0.6	1.7	3.7	5.6	8.0	0.1	0.3	0.6	0.8	1.6	2.3	—	—
	10.4	31.0	35.1	36.8	39.6	56.1	9.3	27.8	21.0	26.0	33.5	40.7	4.51	7.13
				0.9						1.0				
				6.3						2.9				
				18.6						7.4				
				11.0						14.8				
総量	98.8	96.6	83.6	71.8	72.2	86.7	94.4	86.1	93.8	81.4	91.6	89.4	104.7	100.3

単位は処理放射能に対する割合%

— : 測定未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

メパニピリム及び代謝物の生成量 (湛水条件)

画分及び分解物	菊川沖積壇壤土 (非滅菌)						牛久火山灰砂質壇壤土 (非滅菌)						菊川沖積壇壤土 (滅菌)	
	処理後の経過日数 (日)													
	5	10	20	40	60	120	5	10	20	40	60	120	40	120
	71.1	52.2	28.8	18.6	18.6	11.5	63.1	45.4	64.0	25.7	21.7	24.6	73.19	54.54
	69.7	49.7	25.2	13.4	12.6	7.0	62.4	44.8	62.8	24.0	15.3	12.2	71.81	53.32
	0.3	0.4	0.3	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.24	0.10
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		0.08
	<0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.3	0.7		
	0.2	0.4	0.9	0.3	0.4	0.6	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.5	2.2		
	<0.1	0.4	1.0	2.9	3.8	2.4	<0.1	<0.1	0.1	0.4	3.2	6.8		0.06
													0.18	0.21
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1		0.08
	0.6	0.6	0.5	0.7	0.9	0.8	0.4	0.4	0.5	0.4	1.4	2.2	0.56	0.40
	0.2	0.7	0.6	0.8	0.6	0.5	<0.1	<0.1	0.2	0.5	1.1	0.6	0.40	0.29
	0.3	0.7	1.4	1.0	1.9	0.8	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	2.31	7.87
	<0.1	<0.1	0.2	0.4	0.6	1.8	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.2	0.6	—	—
	22.4	41.2	57.4	43.8	48.8	59.2	29.7	37.0	25.9	57.9	47.6	63.4	14.31	32.94
	/	/	/	1.0	/	/	/	/	/	1.3	/	/	/	/
				3.1						1.2				
				17.1						13.4				
				22.6						42.0				
総量	91.9	94.2	87.8	63.8	69.9	73.4	93.2	82.7	90.4	84.0	69.9	88.9	89.81	95.35

単位は処理放射能に対する割合%

— : 測定未実施

2) ベンゼン環標識体処理区

ベンゼン環標識体の高濃度を処理し TLC コクロマトグラフィーにより放射性成分の同定・特徴づけを行ったところ、畑地条件では が、
 湛水条件では が分解物として同定された。また未
 同定分解物が、ジクロロメタン画分から最大で 18 種、水可溶性画分から 2 種が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

メパニピリム及び代謝物の生成量（畑地および湛水条件）

面分及び分解物	畑地				湛水			
	菊川		牛久		菊川		牛久	
	処理後の経過日数（日）							
	21	60	60	140	60	140	60	140
	68.25	40.46	75.98	64.09	39.04	20.29	44.29	31.20
	61.59	31.37	74.27	61.78	29.93	14.43	31.74	12.84
					0.73	0.42	0.35	0.24
	0.54	0.21	0.08	0.06			0.36	0.20
	0.14	0.20	0.08	0.12	0.16	0.28	0.43	0.77
	0.12	0.12	0.06	0.06	1.21	0.99	2.59	3.78
					0.10	0.13	0.22	
	0.52	0.83						
	0.72	0.73						
	0.27	0.07	0.04	0.06	3.46	1.78	2.52	7.60
	0.41	0.44	0.09	0.08	0.27	0.15	0.10	
	2.77	3.32	0.83	1.29	0.93	1.00	1.46	1.81
	0.08	0.47	0.22	0.33	1.57	1.16	3.25	2.62
	1.06	2.72	0.31	0.31	0.68	0.58	1.27	1.34
	7.07	3.03	0.32	0.56	1.40	1.19	0.25	0.32
	5.29	1.72	0.14	0.22	0.14	0.20	0.01	0.05
	0.91	0.98	0.16	0.30	0.91	0.73	0.21	0.22
	0.87	0.33	0.02	0.04	0.35	0.26	0.03	0.05
	0.29	1.61	0.16	0.38	0.17	0.89	0.08	0.16
	20.16	36.96	20.68	20.66	39.73	36.91	44.81	36.69
	1.96							
	0.42							
	0.06							
	0.02							
	0.2							
	0.04							
	1.39							
	6.19							
	2.16							
	5.04							
総量	95.77	87.8	97.14	85.69	80.34	59.91	89.43	68.37

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) 想定代謝経路

両土壌とも、畑条件ではアミノ結合が開裂した の生成が比較的多く、湛水条件では が多く生成したことより、2つの主要な分解経路が想定された。これら分解物は更に 種々の化合物に変換され、最終的に二酸化炭素まで分解されることが推定された。

想定される代謝経路を以下に示す。

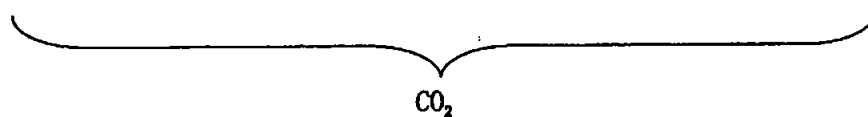
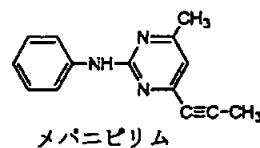


図1 メバニピリムの畑地土壌中での推定分解経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

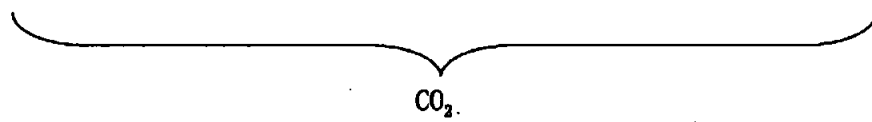
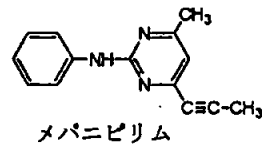


図2 メパニピリムの湛水土壤中での推定分解経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 土壌中運命試験

(2) 好氣的土壌中運命試験

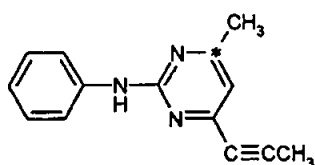
(資料 B-11)

試験機関：

報告書作成年：1992 年

供試化合物：

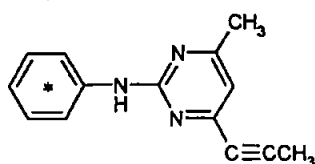
ピリミジン環-¹⁴C-標識メパニピリム (ピリミジン環標識体)



比放射能：

放射化学的純度：

ベンゼン環-¹⁴C-標識メパニピリム (ベンゼン環標識体)



比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌：土壌の特性値を以下に示す。

福島、菊川及び牛久土壌の特性

土壌	最大容 水量 (%)	全炭素 (%)	リン酸 吸収係数	陽イオン交換 容量 (me/100g)	pH		土性
					H ₂ O	KCl	
福島	40.2	1.08	540	13.5	7.6	6.7	CL
牛久	93.8	3.61	2000	21.4	7.7	6.9	SiCL
菊川	50.9	1.48	476	11.2	5.5	4.5	CL

試験方法：

1) 土壌の調製

- ・非滅菌土壌：2 mm の篩を通した土壌 30 g (乾土重) を内径 4 cm のガラス容器に入れ、水分を最大容水量の 50% に調製し、アルミホイルで覆い暗所で 30°C、2 週間培養した。
- ・滅菌土壌：上記操作で調製した土壌を、1 日 1 回 3 日間、120°C でオートクレーブで滅菌し、試験に供した。

2) 薬剤処理

両標識体をそれぞれアセトンに溶解し (50 μg/mL)、その 300 μL を土壌 30 g に処理した (=15 μg/30 g=0.5 ppm)。土壌水分は薬剤を処理後、最大容水量の 50% になるよう調整した。非滅菌土壌には 2 つの標識体を、滅菌土壌にはベンゼン環標識体を処理した。標識体処理後、所定日数 (0, 3, 7, 14, 28, 56, 91, 126, 182 日) 培養した各土壌について、後

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

述する方法に従い分析を行った。尚、揮発性¹⁴C化合物、¹⁴CO₂については、N₂/O₂ = 80/20の混合ガスを通気し、
のトラップに捕集した。

3) 分析方法

薬剤処理後の土壌は以下のフローチャートに従い抽出した。尚、
で加温抽出 (75℃) 後の土壌抽出残渣の放射能が処理量の10%以上だった場合は、腐食の抽出を行い放射能を分画した。有機層1, 2及び3、水層1及び2は一定量を液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。また土壌抽出残渣は、サンプルオキシダイザーにより燃焼させ放射能を測定した。有機層1 (抽出液) は、無水硫酸ナトリウムで脱水して濃縮後、少量の
を添加し、シリカゲルプレートによる分解物参照物質との二次元TLCコクロマトグラフィーを行った。展開後の薄層板はX-rayフィルムに密着しオートラジオグラフィーを行った。分解物の参照物質とスポットが一致する放射性成分についてはシリカゲルを削り取り、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) 半減期

各土壌における¹⁴C-標識メパニピリムの半減期を以下に示す。

処理薬剤	非滅菌土壌			滅菌土壌		
	福島土壌	牛久土壌	菊川土壌	福島土壌	牛久土壌	菊川土壌
ベンゼン環標識体	65.6日	131日	51.2日	390日	340日	310日
ピリミジン環標識体	54.2日	121日	56.5日	—	—	—

—：試験を実施せず

2) メパニピリム及び分解物の消長および分解物

メパニピリム及び分解物の消長を次ページ以降の表1～9に示す。

いずれの土壌においても、各フラクションの放射能量と、同定された代謝物の生成割合は類似していた。

滅菌土壌におけるメパニピリムの回収率は処理後56日において78.8～85.6%を保持しており、メパニピリムが経時的に土壌に吸着されるのではなく、土壌吸着性の強い物質に分解されたものがフルボ酸画分、フミン酸画分及びフミン画分として得られたことが示唆された。

また、¹⁴CO₂が経時的に増加し、ベンゼン環標識体およびピリミジン環標識体でそれぞれ6.8～13.0%、4.2～11.1%が検出されたことから、ベンゼン環およびピリミジン環が開裂することが考えられた。ピリミジン環標識体の有機層1画分では、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ が主分解物であり、

$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ が主要分解経路であることが推定された。他に
及び $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ が検出され、

$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ が推定されたが、いずれの分解物も生成量は0.3%以下であった。

想定された分解経路を図1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表1 メパニピリム及び代謝物の生成量 (福島・非滅菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

面分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	55	91	126	182
	95.7	85.1	78.6	66.9	52.9	42.6	43.9	18.5	21.4
	94.0	83.2	75.7	63.0	48.1	37.3	39.0	13.4	15.7
	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	0.2	0.2	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.4	1.3	2.1	2.5	2.8	2.9	2.2	3.2	3.0
	0.3	0.5	0.6	1.1	1.4	1.9	2.0	1.8	2.4
	0.3	0.7	0.7	1.2	1.8	1.2	1.6	1.3	1.9
	0.0	0.3	0.7	2.1	4.2	6.5	5.9	11.4	13.0
	0.5	6.6	11.4	19.5	27.5	37.0	38.0	46.1	44.9
		1.6	3.1	5.2	7.5	9.8	9.8	10.7	8.6
		—	—	—	—	4.3	4.2	2.6	3.3
		—	—	—	—	0.2	0.2	0.1	0.1
		—	—	—	—	4.2	4.1	6.8	4.8
		1.5	2.2	4.1	5.9	8.0	8.0	12.0	11.1
		3.2	6.8	9.6	12.4	16.5	17.3	22.8	20.6
総量	96.4	94.2	92.3	89.5	86.2	87.2	89.3	77.3	81.1

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

— : 分面未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 メパニピリム及び代謝物の生成量 (牛久・非滅菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	90.0	90.2	81.2	77.7	65.7	57.6	50.7	39.9	39.3
	88.7	88.4	79.0	75.5	63.8	55.3	48.2	36.7	36.3
	<0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1
	<0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1
	<0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	0.1	0.2	<0.1	0.2
	<0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.0	1.2	1.6	1.6	1.6	1.9	1.8	2.6	2.3
	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
	0.5	0.4	0.2	1.9	1.3	0.5	0.8	0.7	1.2
	0.0	0.2	0.3	0.5	1.8	3.0	4.0	5.2	6.8
	1.4	6.9	12.7	18.2	24.2	31.4	35.4	43.2	42.2
		0.5	0.8	1.3	1.9	2.4	3.1	3.6	4.0
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		0.7	1.1	1.8	2.5	4.4	4.9	6.0	5.8
		4.5	8.8	14.0	14.6	22.1	26.1	29.8	29.9
総量	91.9	97.6	94.3	98.3	93.0	92.4	91.1	88.9	89.4

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

— : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表3 メパニピリム及び代謝物の生成量 (菊川・非滅菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	90.7	86.5	71.8	57.2	38.5	22.9	18.1	15.9	11.8
	88.8	81.7	68.6	52.5	33.8	17.6	13.6	12.0	8.0
	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.1	0.3	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	0.2	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2
	0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	0.2	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.3	3.1	2.2	3.1	3.3	3.2	2.6	2.5	2.6
	0.3	0.8	0.8	1.2	1.1	1.5	1.4	1.4	1.1
	1.5	2.8	0.7	0.4	2.0	1.3	1.3	1.6	1.3
	0.0	0.6	2.1	3.1	4.2	8.4	10.0	12.4	12.9
	0.7	8.2	20.7	33.3	42.4	55.3	53.5	58.1	52.9
		1.0	2.9	4.4	6.0	7.2	7.3	7.5	7.1
		-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-
		2.3	5.8	8.0	11.8	14.8	14.9	14.7	13.3
		4.1	10.3	16.3	23.2	30.2	28.7	27.5	31.2
総量	91.9	97.5	95.2	93.8	87.1	87.8	82.8	88.7	78.9

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

- : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表4 メパニピリム及び代謝物の生成量 (福島・非滅菌土壌・ピリミジン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)									
	0	3	7	14	28	56	91	126	182	
	95.3	91.2	85.3	66.9	38.4	38.4	21.3	22.3	18.1	
	94.4	89.7	82.0	59.7	27.4	28.4	13.1	13.6	11.0	
	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	<0.1	0.2	0.2	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	0.2	0.2	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.3	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	<0.1	0.1	<0.1	
	<0.1	0.2	0.5	2.6	4.3	2.9	2.2	2.5	2.7	
	0.7	1.0	1.7	2.9	4.7	4.8	4.2	4.1	2.7	
	0.2	0.4	0.6	1.4	1.5	2.0	1.7	1.8	1.8	
		0.1	1.3	2.1	3.2	3.2	3.2	2.9	3.2	2.9
		0.0	0.1	0.1	0.9	2.8	4.2	6.7	8.6	11.1
		0.4	5.1	9.3	22.5	43.8	40.6	51.2	50.1	49.3
		1.0	2.2	5.8	11.6	11.4	13.2	13.5	13.2	
		-	-	-	-	4.0	3.2	3.3	2.9	
		-	-	-	-	1.3	1.5	1.1	0.9	
		-	-	-	-	6.7	9.5	10.2	9.5	
		0.6	1.5	3.9	8.0	7.4	8.5	8.8	7.9	
		3.5	6.3	11.9	21.8	21.3	27.7	21.5	21.7	
総量	95.7	97.6	96.8	93.4	86.6	86.4	82.0	84.1	81.4	

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

- : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表5 メパニピリム及び代謝物の生成量 (牛久・非滅菌土壌・ピリミジン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	94.7	90.2	77.0	79.1	69.1	52.5	46.0	42.8	40.3
	93.3	88.6	75.2	76.1	64.0	46.2	39.9	35.9	34.6
	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.2	0.2
	<0.1	<0.1	0.2	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.2	0.2
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.3	0.2	0.3	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	0.1	0.3	0.8	2.0	3.1	3.0	3.0	2.9
	1.0	1.3	0.7	1.4	2.0	2.7	2.6	2.8	2.8
	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.6	0.5	0.5	0.5
	0.3	0.2	6.6	1.4	0.6	1.1	2.5	0.8	0.7
	0.0	0.0	0.1	0.2	0.5	1.6	2.4	3.7	4.2
	1.2	7.8	13.0	17.9	27.6	54.4	42.5	42.0	47.5
		0.4	0.8	1.5	2.6	5.3	6.2	6.9	6.8
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		1.1	2.0	3.3	5.4	7.6	7.8	9.2	9.5
		7.1	9.9	12.3	16.8	23.8	26.4	26.4	27.2
総量	96.1	98.2	96.7	98.5	97.5	109.6	93.3	89.1	93.6

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

— : 分面未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表6 メパニピリム及び代謝物の生成量 (菊川・非滅菌土壌・ピリミジン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	96.1	91.5	78.6	52.2	25.1	20.7	14.6	13.7	21.3
	94.6	89.0	74.1	43.7	17.1	13.6	8.8	8.0	14.6
	<0.1	<0.1	0.2	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1
	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2
	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.5	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.2	0.2	0.3	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	0.3	0.9	2.7	2.4	1.3	1.0	0.7	1.6
	0.9	1.5	2.2	3.8	4.2	4.5	3.1	3.4	3.0
	0.2	0.4	0.6	1.3	1.3	1.4	1.7	1.0	2.2
	0.2	4.0	6.0	5.0	3.8	2.8	1.9	1.9	2.4
	0.0	0.1	0.3	1.5	3.5	5.3	6.3	8.4	7.6
	0.6	5.7	15.2	35.9	60.5	50.2	63.8	66.9	57.7
		0.6	1.8	5.5	8.0	8.9	8.5	8.7	8.2
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
		1.3	3.5	9.7	14.7	15.8	15.8	15.4	13.7
		3.6	7.2	18.5	28.1	32.9	35.3	30.9	22.9
総量	96.8	101.1	100.0	94.7	92.8	78.9	86.7	90.8	89.0

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

— : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表7 メパニピリム及び代謝物の生成量 (福島・滅菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	94.3	91.7	90.9	90.0	88.0	83.3	73.5	78.1	75.0
	92.6	90.3	89.4	88.9	86.9	81.9	71.9	76.6	73.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1
	0.2	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	0.2
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.2	1.0	1.1	0.7	0.9	0.8	1.1	0.9	0.9
	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.4
	0.2	1.2	0.9	0.4	1.8	0.3	1.4	1.9	0.5
	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2	0.2	0.3
	0.4	3.1	5.1	7.1	8.9	13.5	16.0	17.5	20.7
							2.1		2.7
							-		-
							-		-
							1.9		2.9
							8.8		13.6
総量	94.9	96.0	96.9	97.5	98.7	97.1	91.0	97.6	96.4

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

- : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表8 メパニピリム及び代謝物の生成量 (牛久・滅菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

画分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	92.5	90.3	88.9	89.4	84.8	79.8	76.5	71.8	68.5
	90.8	89.0	87.1	88.5	83.1	78.8	76.3	70.3	67.4
	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	0.2
	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	<0.1	0.2	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.3	0.9	1.4	0.7	1.0	0.6	1.0	0.9	0.9
	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	<0.1
	0.6	1.4	0.2	0.2	0.8	0.2	1.6	1.5	0.4
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
	1.5	4.4	7.1	10.3	12.8	20.7	19.4	25.3	25.8
							0.7		0.9
							-		-
							-		-
							-		-
							1.6		2.2
							14.3		21.4
総量	94.5	96.1	96.1	99.8	98.4	100.7	98.6	98.7	94.8

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

- : 分面未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表9 メパニピリム及び代謝物の生成量 (菊川・減菌土壌・ベンゼン環標識体処理)

面分及び分解物	処理放射能に対する割合 (%)								
	0	3	7	14	28	56	91	126	182
	100.2	95.2	94.1	95.0	91.3	87.2	95.7	79.0	69.7
	96.1	93.5	92.8	93.5	90.5	85.6	83.2	77.5	66.8
	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.1	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.3
	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.2	<0.1	<0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	<0.1	0.2
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1.2	1.2	1.0	0.9	0.6	1.0	1.7	1.0	1.8
	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4	0.4	0.4	0.7
	0.3	0.3	0.4	0.3	2.8	0.4	1.4	4.2	3.0
	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
	0.4	2.5	4.0	4.9	7.1	10.3	12.5	14.3	23.7
							0.6		1.4
							-		-
							-		-
							2.1		5.0
							9.2		15.9
総量	100.9	97.9	98.5	100.2	101.2	98.0	99.5	97.6	96.6

各数値は n=2 の平均値

単位は処理放射能に対する割合%

- : 分画未実施

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

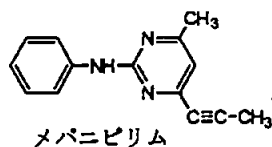


図1 メバニピリムの土壌での推定分解経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

好氣的土壤中運命試験において半減期が全体として100日を超えないため、本試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

参考) 代謝物の作物中への吸収移行性に関する試験

(資料: 参考2)

試験機関:

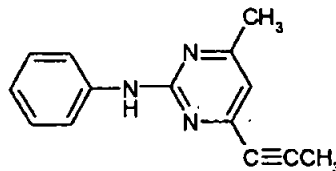
報告書作成年: 1995年

試験の目的: 土壌中運命試験および土壌残留試験において、一部の土壌から、対処理1%以下の微量ではあるが、復帰突然変異試験で陽性結果の得られた α が検出されている。これら化合物の、土壌から植物果実への吸収移行性を調べるため、きゅうりおよびトマトが栽培されている土壌表面に α およびメパニピリム(親化合物)を処理し、1週間後及び2週間後(一部は19日後)に果実および土壌の分析を行った。

供試化合物: 代謝物 (純度:)

代謝物 (純度: 報告書に記載が無い)

非標識メパニピリム (純度: 報告書に記載が無い)



N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline

試験条件:

供試土壌: 試験機関付近の畑土壌に土壌改良剤(パーライト)を5:1(v:v)の比率で混合したもの。

供試作物: きゅうり(試験区あたり1株/コンテナ)、トマト(試験区あたり2株/コンテナ)

栽培条件: ビニールハウス内のコンテナで栽培。コンテナ規模は54×34×20 cm。

処理条件: きゅうりは定植約2ヶ月後に、トマトは定植約3ヶ月後に、メパニピリムを混和した砂を処理した。

処理量は、メパニピリム40%フロアブルの果樹の適用を参考に設定した。すなわち、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

こ

試料採取：薬剤処理7日、および14日後または19日後に果実と土壌の採取を行った。

土壌は各コンテナ毎に4ヶ所から、内径5 cm、高さ5 cmの円筒で採取し、よく混和した。

分析：きゅうり及びトマトは均一処理して で抽出、 に転溶、アルミナカラムで精製後、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量した。尚、各化合物の検出限界は0.001 ppm、0.05ppm 添加時の平均回収率 (n=3) は97%以上であった。

土壌は均一処理後、約30 gを で抽出、以降、作物と同様の操作で定量した。

尚、各化合物の検出限界は0.2 ppm、5 ppm 添加時の平均回収率 (n=3) は97%以上であった。

結果：試験結果を以下に示す。

薬剤処理後7日および14日（一部は19日）におけるきゅうり及びトマト中の は検出限界 (0.001 ppm) 未満であり、メパニピリムは検出限界付近 (0.001 ppm 未満~0.001 ppm) であった。一方、土壌中からは、3化合物がほぼ設定した濃度 (2 ppm 及び 20 ppm 前後) で検出された。以上から、土壌中の はきゅうりとトマトいずれにおいてもほとんど吸収されないことが示された。

試料	処理量	処理後日数		検出量 (ppm)		
				メパニピリム		
きゅうり	2 ppm	7日	試験区 1	0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	0.001	<0.001	<0.001
		19日	試験区 1	<0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	<0.001	<0.001	<0.001
	20 ppm	7日	試験区 1	0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	0.001	<0.001	<0.001
		14日	試験区 1	0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	0.001	<0.001	<0.001
トマト	2 ppm	7日	試験区 1	<0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	<0.001	<0.001	<0.001
		14日	試験区 1	<0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	<0.001	<0.001	<0.001
	20 ppm	7日	試験区 1	<0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	<0.001	<0.001	<0.001
		14日	試験区 1	<0.001	<0.001	<0.001
			試験区 2	<0.001	<0.001	<0.001

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試料	作物	処理量	処理後日数		検出量 (ppm)		
					メパニピリム		
土 壌	きゅうり	2 ppm	7 日	試験区 1	2.27	2.32	2.35
				試験区 2	2.52	2.84	2.97
			19 日	試験区 1	1.98	2.52	2.52
				試験区 2	2.60	3.05	3.18
		20 ppm	7 日	試験区 1	14.4	14.6	15.7
				試験区 2	18.6	18.4	19.4
	14 日	試験区 1	15.6	17.2	17.5		
		試験区 2	18.6	19.4	19.8		
	トマ ト	2 ppm	7 日	試験区 1	1.95	1.73	1.80
				試験区 2	1.39	1.12	1.27
			14 日	試験区 1	2.81	2.62	2.66
				試験区 2	2.55	2.56	2.68
		20 ppm	7 日	試験区 1	33.8	35.0	36.8
				試験区 2	18.0	18.3	19.2
14 日			試験区 1	20.3	21.8	22.2	
			試験区 2	27.2	29.2	30.5	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解運命

1) 加水分解性試験

(物化-12)

試験機関:

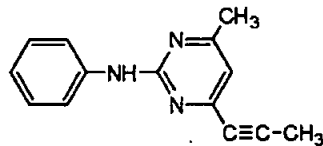
報告書作成年: 1988年

供試化合物: メパニピリム純品

化学名: *N*-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)-aniline

[申請者注: 報告書中では、2-anilino-4-methyl-6-(1-propynyl)pyrimidine]

構造式:



試験方法: OECD ガイドライン 111 に準拠して実施した。

MILL-Q システムによる純水を用いて、供試化合物の飽和水溶液を調製した。これにそれぞれ pH 4, 7, 9 の緩衝液を等量加えて試験溶液とした。これらの試験溶液を 50°C の恒温槽に収容し 5 日後に濃度測定を行った。尚、各 pH における緩衝液の調製法は以下のとおりである。

pH4 緩衝溶液: 0.1M フタル酸水素カリウム水溶液 500 ml に 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液 4ml を加えて純水で 1L に定容したもの。

pH7 緩衝溶液: 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液 296.3 ml に、0.1M リン酸カリウム 500 ml を加えて純水で 1L に定容したもの。

pH9 緩衝溶液: 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液 213 ml に、0.1M 塩化カリウム+0.1M ホウ酸水溶液 500 ml を加えて純水で 1L に定容したもの。

試験結果:

各試験溶液の pH (初期値)	分析結果	反復			平均値
		1	2	3	
4.07	初期濃度 (mg/L)	2.82	2.82	2.82	2.82
	50°C・5 日後の濃度 (mg/L)	2.89	2.87	2.87	2.88
	分解率 (%)	0	0	0	0
7.13	初期濃度 (mg/L)	2.83	2.83	2.83	2.83
	50°C・5 日後の濃度 (mg/L)	2.89	2.83	2.85	2.86
	分解率 (%)	0	0	0	0
9.11	初期濃度 (mg/L)	2.84	2.84	2.84	2.84
	50°C・5 日後の濃度 (mg/L)	2.87	2.89	2.84	2.87
	分解率 (%)	0	0	0	0

以上のように、メパニピリムは pH4, 7, 9 いずれの緩衝溶液中においても 50°C、5 日間で分解が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) 加水分解運命試験

(資料 C-5)

試験機関 :

[GLP 対応]

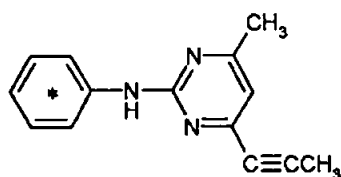
報告書作成年 : 1992 年

供試化合物 : ベンゼン環 ¹⁴C 標識メパニピリム

化学名 : *N*-(4-methyl-6-prop-1ynylpyrimidin-2-yl)aniline

※報告書では、2-anilino-4-methyl-6-(1-propynyl)pyrimidine

構造式 :



放射化学的純度 :

比放射能

* : 標識位置

試験方法 : 供試化合物のアセトン溶液 (0.27 mg/mL) を調製し、下記のように調製した緩衝溶液に供試化合物溶液 500 μ L を添加した (緩衝溶液中の供試化合物の最終濃度 : 2.7 mg/L)。これらを 22, 50, 70 $^{\circ}$ C の恒温槽に収容し、0, 1, 5, 10, 20 および 30 日後に分析を行った。尚、各 pH における緩衝液の調製方法は以下の通りである。

pH5 緩衝溶液 : 0.02M 酢酸ナトリウム水溶液に 0.01M 酢酸を加えて pH を調整し、22 $^{\circ}$ C の恒温槽内で無菌処理したもの。

pH7 緩衝溶液 : 0.025M リン酸二水素カリウム水溶液に 0.025M リン酸一水素ナトリウム水溶液を加えて pH を調整し、22 $^{\circ}$ C の恒温槽内で無菌処理したもの。

pH9 緩衝溶液 : 0.1M 水酸化ナトリウム水溶液に、0.1M 塩化カリウム + 0.1M ホウ酸水溶液を加えて pH を調整し、22 $^{\circ}$ C の恒温槽内で無菌処理したもの。

なお、これらに用いる水は MILL-Q システムで作成した純水を用いた。

濃度測定法 : 所定日数後に採取したサンプル (500 μ L) にアセトンを添加し 25 mL に定容した。この溶液の一部をシンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。また、メパニピリム標準溶液、代謝物標準品溶液を添加して二次元 TLC を行い、メパニピリムに相当するスポットの放射エネルギーを測定し、メパニピリムの回収率 (残存率) を求めた。

半減期の推定 : 時間に対し親化合物の百分率の対数をプロットし、回帰分析により回帰直線の傾き *m* を求め、次式により半減期を推定した。

$$\text{半減期} = \frac{0.693}{m \times 2.303}$$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：結果を次頁の表に示す。

表 メパニピリムの加水分解安定性

温度	pH	TLC 分析によるメパニピリムの緩衝液中濃度 (処理放射能に対する%)					
		0 日	1 日	5 日	10 日	20 日	30 日
22°C	5	97.3	94.9	95.0	94.0	94.5	95.2
	7	97.6	96.3	94.0	96.0	97.8	96.3
	9	97.5	95.4	95.1	93.1	94.6	96.2
50°C	5	96.1	93.4	92.3	92.4	94.3	92.9
	7	97.7	95.7	94.4	96.0	94.8	93.6
	9	97.1	96.4	95.2	94.2	93.3	93.5
70°C	5	97.3	95.6	91.2	93.0	92.3	91.1
	7	96.0	95.3	90.2	89.1	90.7	91.4
	9	96.9	95.0	92.8	88.9	74.3	68.2

以上のように、22°Cおよび50°Cではいずれの pH 条件においてもメパニピリムの濃度は30日後で90%以上であり安定であった。70°C、pH 5およびpH 7でのメパニピリムの濃度は30日後で90%以上であり安定であった。70°C、pH9の条件ではメパニピリムの分解が認められ、その半減期は56.98日と算出された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 水中光分解運命試験

1) 水中光分解運命試験

(資料 C-6)

試験機関:

[GLP 対応]

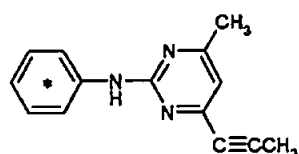
報告書作成年: 1997 年

供試化合物: ベンゼン環 ^{14}C 標識メパニピリム 及び ピリミジン環 ^{14}C 標識メパニピリム
([phenyl- ^{14}C] KIF-3535 及び [pyrimidinyl- ^{14}C] KIF-3535)

化学名: *N*-(4-methyl-6-prop-1ynylpyrimidin-2-yl) aniline

(1) ベンゼン環 ^{14}C 標識メパニピリム ([phenyl- ^{14}C] KIF-3535)

構造式



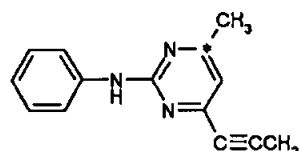
放射化学的純度:

比放射能

*: 標識位置

(2) ピリミジン環 ^{14}C 標識メパニピリム ([pyrimidinyl- ^{14}C] KIF-3535)

構造式



放射化学的純度:

比放射能

*: 標識位置

試験方法: 滅菌したリン酸緩衝液 (0.01M, pH 7.0) に供試化合物を溶解させ、キセノン光を照射して所定日数後の放射性物質の濃度及び揮発性物質の量を調べた。また、暗所に保管した対照区を設けた。

試験条件: 濃度	両供試化合物ともに 2.01 mg/L
溶液量	20 mL
試験温度	20±0.9 °C
暴露期間	7日間 (北緯 30 度の夏季 13.65 日に相当)
試験容器	石英製容器 (光路長 1 cm)
人工光源 (機種: 光促進試験機 Suntest Accelerated Exposure Unit)	
光源	キセノンアークランプ
波長領域	280 nm~800 nm
光強度	32.97 W/m ² (290~400 nm) [申請者による計算値]

なお、7日間照射したサンプルについて、揮発性物質の調査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

を用いた一連の捕集装置を用いた。

放射能の測定 シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

分解物の分析 フラクションコレクターを接続した HPLC により溶出液を分画し放射能を測定し、メパニピリムおよびその分解物の放射性成分の割合を求めた。

半減期算出法 一次反応速度式を用いてコンピューターにより算出

試験結果：

・照射した試験溶液中の ¹⁴C 標識メパニピリムの回収率を次表に示す。

照射時間(日)	放射能回収率(処理放射能に対する%)	
	ベンゼン環標識体	ピリミジン環標識体
1	100.2	100.1
3	100.4	99.9
5	100.8	105.9
6	99.2	97.4
7	99.8*	99.7#
7 (暗所)	100.5	99.8

* 0.6%の揮発性放射性物質を含む

ピリミジン環標識体からは揮発性放射性物質は検出されなかった。

・照射した試験溶液中のメパニピリムおよび分解物の分析結果を次表に示す。

[ベンゼン環標識体]

放射性成分の保持時間 (min)	化合物	照射期間 (日)					
		0	1	3	5	6	7
2 - 4	-	nd	nd	2.3	4.9	6.1	1.0
6 - 8	-	nd	nd	nd	nd	nd	2.0
8 - 10	-	nd	nd	nd	nd	nd	1.3
27 - 29	-	nd	nd	nd	nd	nd	1.5
31 - 33	-	nd	nd	nd	nd	nd	1.5
36 - 40	メパニピリム	98.6	99.0	94.9	92.2	90.2	85.8
Others	-	1.4	1.0	2.8	2.9	3.0	5.9

数値は処理放射能に対する%で示した。

nd: Not detected

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

[ピリミジン環標識体]

放射性成分の保持時間 (min)	化合物	照射期間 (日)					
		0	1	3	5	6	7
2 - 4	-	nd	nd	nd	2.2	1.1	9.8
36 - 40	メパニピリム	99.5	97.8	94.7	89.7	89.8	86.0
Others	-	0.5	2.2	5.2	8.1	6.4	4.0

数値は処理放射能に対する%で示した。

nd : Not detected

以上から、ベンゼン環標識体およびピリミジン環標識体試験溶液ともに、照射7日後においてメパニピリムが85.8~86.0%検出された。

暗所対照試料ではメパニピリムの分解は認められなかった。揮発性放射成分の生成量は0~0.6%であった。

その他、未知の放射性成分が検出されたが、処理放射能の10%を超えるものはなかった。

両標識体のメパニピリムの実測濃度から計算したメパニピリムの半減期は、キセノン光照射期間で846.15時間であり、北緯30度の夏季太陽光に換算すると、63.41日であった。

[申請者注：北緯35度の春季太陽光に換算すると、半減期は149.45日と計算される。]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) 自然水における水中光分解運命試験

(資料 C-7)

試験機関:

[GLP 対応]

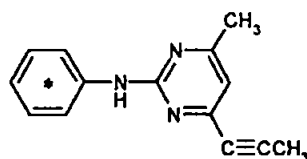
報告書作成年: 2007 年

供試化合物:

化学名 N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline

(1) ベンゼン環 ^{14}C 標識体 (^{14}C -(Bz)-KIA-3535) 以降、ベンゼン環標識体と略す)

化学構造式:

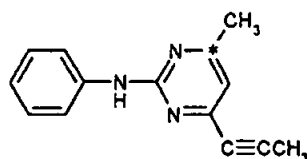


ロット番号: 比放射能:

放射化学的純度:

(2) ピリミジン環 ^{14}C 標識体 (^{14}C -(Py)-KIA-3535) 以降、ピリミジン環標識体と略す)

化学構造式:



ロット番号: 比放射能:

放射化学的純度:

供試水: 下記の河川水を採水し、使用時まで 5℃ の保冷庫内に保存した試料を試験に供した。

採水場所 静岡県掛川市成滝、逆川

採水日 2006 年 10 月 24 日

以下に供試水の物理化学的特性を次表に示す。

水質項目	分析値
pH	8.5 (15℃)
溶存酸素量	8.4 mg/L
懸濁物質	1 mg/L 未満
全蒸発残留物量	280 mg/L
電気伝導度	44.3 mS/m

なお、使用直前に滅菌フィルターで濾過して供した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験方法：

光源及び装置：1.5kWのキセノンアークランプを光源(300～400 nmでの平均放射照度：5.065 mW/cm²)として、290 nm以下の波長をカットする石英ガラスフィルターを装着した装置を用いた。

試験溶液の調製：メパニピリムの水溶解度(3.1 mg/L)の約1/2である1.5 mg/Lの濃度になるように、各¹⁴C標識体を滅菌自然水に加え、超音波を処理して溶解した。

照射及び試料採取：試料溶液を石英ガラス製試験容器に入れ、25℃(±2℃)に温度制御した分解装置に設置後照射した。試料は照射後5、10、20、30、50及び75時間に採取した。照射中の揮発性物質の捕集には、
を用いた。対照の暗所区は同様に調製した試料溶液をパイレックスガラス製容器に入れ、アルミフイルドで覆い、25℃(±2℃)に温度制御した恒温庫内に保管した。なお、対照暗所区の試料は75分後の試料を分析に供した。

分解物同定のための標準品及び同定並びに特徴付け：生成する分解物を同定するため、以下の化合物を用いた。(1)メパニピリム、
同定のための分離法として、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)及び薄層クロマトグラフィ(TLC)を用い、液体シンチレーションカウンター(LSC)で定量を行った。必要に応じて、質量分析計(MS)を用いた。なお、分解物の同定及び特徴付けに当たり、照射後75分の試料を用いて、以下の操作を行った。即ち、中性によるi
こより、
前者を..... 画分、後者を水面分とした。これとは別に、酢酸を加えて酸性とした上で酢
により、同様に分配を行い、 画分及び を調製した。これらによって得られた各画分をTLC及びHPLCあるいはMSによって同定あるいは特徴付けを行った。

推定半減期：採取時間及び残存濃度を一次回帰式に適用し、分解速度定数を算出し、半減期を求めた。なお、指針に示された計算法に基づいて、太陽光下(北緯35°：東京春4～6月相当)での半減期を換算した。

試験結果：

試験条件の確認：試料溶液中検体濃度は、ベンゼン環標識体では1.49 mg/L、ピリミジン環標識体では1.47 mg/Lであった。試験期間を通して試験溶液の平均水温は25±2℃の範囲内であった。また、試験期間を通しての平均放射照度は5.065 mW/cm²で、1日当たりの積算放射照度は4.38 MJ/m²/日であり、試験における75時間の積算放射照度(13.69 MJ/m²)は太陽光(東京、春)の20.4日間に相当した。なお、試験期間を通して滅菌状態が維持されたことが確認された。

放射能の回収率：ベンゼン環及びピリミジン環標識体各処理区における¹⁴C回収率は、各々88.6%及び98.0%であった。ベンゼン環標識体試験区で揮発性物質の生成を調べたところ、処理放射能の約1.5%であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

における放射能の回収率及び分布；ベンゼン環標識体及びピリミジン環標識体各々の照射後 75 時間における試料中の中性あるいは酸性条件下における 分配後の放射能の回収率及び分布を以下の表に示す。

画 分		ベンゼン環標識体		ピリミジン環標識体	
		回収率(%)	分布割合(%)	回収率(%)	分布割合(%)
中性条件		25.0	27	31.1	32
	水	66.6	73	65.1	68
	合計	91.6	(100)	96.2	(100)
酸性条件		38.9	48	47.9	53
	水	42.7	52	42.9	47
	合計	81.6	(100)	90.8	(100)

各画分の割合は両標識体とも

となり、酸性条件下での放射能の への分配率が高くなり、生成した分解物の一部は酸性基を有するものと推定された

次いで、 を HPLC で展開し、分解物を同定もしくは特徴付けを行った。その結果、酸性基を有すると推定される物質群が HPLC 上にいくつかのピークを示したが、多くの場合同定には至らなかったが、HPLC 及び TLC で分析した結果、 が同定された。また、 の化合物が検出されたが、MS 及び MS/MS 解析から、それぞれ、

であろうと推定された。

メバニピリム及びその分解物の消長；ベンゼン環標識体及びピリミジン環標識体各処理区における親化合物及び分解物の消長を次頁以降の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ベンゼン環標識体における親化合物及び分解物の消長 処理放射能の%(平均、n=2)

HPLC 面分	HPLC上の ピーク番号	化合物	照射後経過時間(時間)							
			0	5	10	20	30	50	75	75 (暗所区)
1			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2			0.0	0.7	2.0	4.4	8.4	13.8	21.5	0.3
3			0.0	0.0	0.0	0.3	1.3	1.0	1.3	0.0
4			0.0	0.0	0.7	1.0	2.0	3.0	4.4	0.0
5			0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.3	2.0	0.0
6			0.0	0.7	0.7	1.7	2.7	3.7	4.7	0.0
7			0.0	0.7	1.3	2.7	4.0	4.4	7.1	0.0
8			0.0	0.7	1.3	1.7	2.4	3.7	3.4	0.0
9			0.0	0.7	1.3	2.4	2.4	4.0	5.0	0.0
10			0.0	1.7	3.4	5.0	7.4	10.1	9.4	0.7
11			0.0	1.7	3.0	5.4	6.0	9.1	8.7	0.0
12			0.0	2.4	3.4	4.7	5.4	5.4	5.4	0.0
13			0.7	1.3	1.7	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0
14			0.7	0.7	0.7	0.7	1.3	1.3	1.3	0.0
15			<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	<0.1
			97.3	86.9	79.2	63.3	48.8	26.0	9.9	97.7
16			0.7	0.7	0.7	0.7	1.3	1.7	2.0	0.0
17			0.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

ピリミジン環標識体における親化合物及び分解物の消長 処理放射能の% (平均、n=2)

HPLC 画分	HPLC 上の ピーク番号	化合物	照射後経過時間 (時間)							
			0	5	10	20	30	50	75	75 (暗所区)
1			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2			0.0	0.7	1.3	3.7	6.0	12.1	22.2	0.0
3			0.0	0.0	0.7	0.7	1.3	3.0	5.0	0.0
4			0.0	0.0	0.7	0.7	2.0	3.4	5.0	0.0
5			0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.3	2.0	0.0
6			0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.7	1.3	0.0
7			0.0	0.7	0.7	1.7	2.0	4.0	6.0	0.0
8			0.0	0.7	1.3	2.0	2.7	4.4	5.7	0.0
9			0.0	1.0	1.7	3.0	4.7	5.7	7.4	0.0
10			0.0	0.7	1.0	2.0	3.0	4.0	4.0	0.0
11			0.0	0.7	2.7	3.0	3.0	4.4	6.0	0.0
12			0.0	2.4	3.0	7.7	11.1	13.1	13.1	0.0
13			0.0	2.0	3.0	4.0	5.0	5.7	4.4	0.0
14			0.0	0.7	0.7	1.3	1.3	2.0	1.7	0.0
15			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1
			97.3	88.3	80.5	64.4	50.9	28.4	10.0	94.0
16			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
17			0.0	0.0	0.7	0.7	1.3	2.0	2.7	0.0
18			0.0	0.7	0.7	0.0	0.7	0.7	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

推定半減期；次いで、一次回帰式を用いて本試験における推定半減期及び、これに基づいて太陽光下（北緯 35° 東京、4～6月相当）における半減期を求めた。その結果を次表に示す。

標 識 体	推定半減期	
	人工光	太陽光
ベンゼン環標識体	23.2 時間	6.5 日
ピリミジン環標識体	23.7 時間	

推定分解経路；

検出された化合物、あるいは構造が推定された化合物から、代謝経路は下図のように推定した。

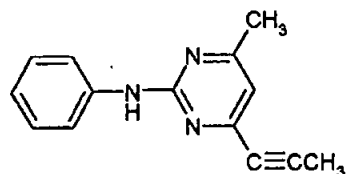


図 自然水中メパニピリムにおける推定光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

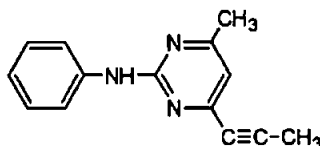
(参考) 水銀灯および太陽光照射による水中光分解試験

(資料 C-2)

試験機関：

報告書作成年：1993年

供試化合物：メパニピリム非標識体



化学名：N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline

試験方法：

1) 人工光による水中光分解試験

①分解速度の測定：供試化合物に蒸留水を加えて攪拌し、2.1, 4.2及び6.3 ppm水溶液を調製した。これらの水溶液に高圧水銀灯を照射し、所定時間後にサンプリングしてHPLCによりメパニピリムの濃度を測定した。

②分解物の検出：供試化合物に蒸留水を加えて攪拌し、6.3 ppm水溶液を調製した。この水溶液に高圧水銀灯を照射し、68時間後にHPLCによりメパニピリムの濃度を測定した。また、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層および水層をそれぞれGC-MSにより分解物の検出を行った。なお、水層はGC-MSに注入する前に無水トリフルオロ酢酸によりトリフルオロ化反応を行った。

2) 太陽光による水中光分解試験

供試化合物に蒸留水を加えて攪拌し、1.0, 2.0, 3.0, 4.0及び7.0 ppm水溶液を調製した。

これらの水溶液を共栓付三角フラスコに入れて50日間、試験機関付近の屋外に設置した。

所定日数後にサンプリングしHPLCによりメパニピリムの濃度を測定した。

また、比較として、アルミホイルで遮光したもの、代謝物M-41を0.2 ppm添加したもの（供試化合物の濃度：4.0 ppm）についても同様の操作を行った。

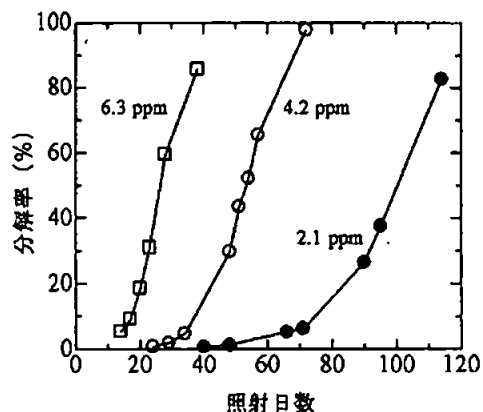
試験結果：

1) 人工光における水中光分解試験

いずれの濃度においても照射開始時点では非常に減衰が遅く、その後速やかとなる傾向を示した。照射開始時点での減衰が遅い期間は、濃度が低くなるに従って長くなり、その後の分解も遅い傾向を示した。このことから、本試験におけるメパニピリムの分解は、照射により生成したある分解物が光分解を促進する可能性が考えられた。

初濃度の半減期は、2.1 ppmで100時間、4.2 ppmで53時間、及び6.3 ppmで26時間と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。



分解物としては、
同定したが、そのほか未同定の分解物を4種確認した。
した水層から検出した分解物として、
を同定したが、そのほか
の分解物は未同定であった。68時間後のメバニピリムの残存量は7.4%であり、分解物として
を検出した。

2) 太陽光による水中光分解試験

いずれの濃度においても露光開始時点では減衰が遅く、その後速やかになり、メバニピリムの残存量が少なくなることで再度遅くなる傾向を示した。それぞれの半減期は、約25日(1.0 ppm)、25日(2.0 ppm)、21日(3.0 ppm)、18日(4.0 ppm)、7日(7.0 ppm)、及び14日(4.0 ppm)であり、濃度が高くなるにつれ半減期が短くなる傾向にあった。また、
を加えることで分解が速まる傾向から、
やそのほかの光分解物が、触媒作用や光増感作用を有するものと推察された。また遮光により供試化合物の分解は妨げられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

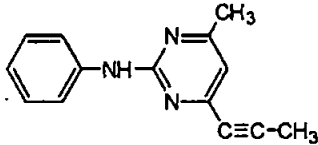
(参考) ブラックライト照射による水中光分解試験

(資料 C-3)

試験機関：

報告書作成年：1993年

供試化合物：メパニピリム標準品（純度 97.4% の原体を再結晶したもの）



化学名：N-(4-methyl-6-prop-1-ynylpyrimidin-2-yl)aniline

試験方法：

自然水（大井川より採取）及び滅菌蒸留水にメパニピリムを加えて約 1.1 ppm とした調製液に、石英の蓋を通してブラックライト（20 W）を水面上 7 cm（0.824 mW/cm²）の距離から照射し、経時的（0, 3, 9, 17 及び 29 日後）にメパニピリムの濃度を測定した。また、対照区として、試験容器をアルミホイルで遮光し同様の操作を行った。

試験結果：

対照区では試験終了時の 29 日後においてもメパニピリムは全く分解しなかったが、試験区の自然水及び滅菌蒸留水ではメパニピリム濃度は減衰し分解が認められた。その減衰をプロットした曲線から、減衰は 2 つの部分に分かれた。即ち、滅菌蒸留水では照射 9 日後まで、また自然水では 17 日後まで緩やかな減衰であったが、それ以降は急速に減衰した。

単位：ppm n=2 のデータ

照射期間（日）	滅菌蒸留水		自然水	
	試験区	対照区	試験区	対照区
0	1.06	1.04	1.08	1.10
3	0.94	1.06	0.95	1.06
9	1.02	1.20	0.99	1.19
17	0.26	1.04	0.81	1.10
29	0.02, <0.01	1.14	0.06	1.15

その半減期は滅菌蒸留水の試験区で 12.9 日、自然水の試験区で 18.8 日であった。

高圧水銀灯及び太陽光による分解試験（資料 C-2）においても、照射開始初期は緩やかに、それ以降は速やかに減衰する傾向であることが示されており、メパニピリムは光照射により生成した分解物が触媒となり分解が促進されることが推測された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5. 土壌吸着性

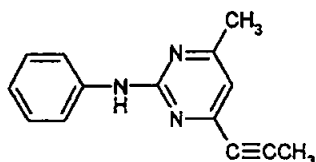
(資料 C-4)

試験機関：

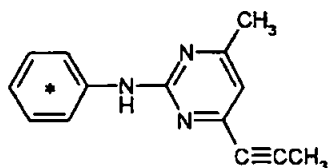
報告書作成年：1993 年

供試化合物：

メバニピリム標準品（純度： ）



ベンゼン環 ¹⁴C 標識体



比放射能；

放射化学的純度（シリカゲル TLC による）；

供試土壌：Ⅰ 長野土壌；長野県野菜花卉試験場内畑土壌

Ⅱ 静岡土壌；クミアイ化学工業㈱ 生物科学研究所内畑土壌

Ⅲ 茨城土壌；日本植物防疫協会研究所内畑土壌

Ⅳ 福島土壌；福島県農業試験場内畑土壌

Ⅴ 岡山土壌；岡山県農業試験場内畑土壌

使用した 5 種の土壌の性質を表-1 に示す。

表-1 5 種土壌の性質

項目	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
土壌群名	表層多腐植質 黒ボク土	沖積埴壤土	淡色黒ボク土	細粒黄色土	中粗粒黄色土
土性	L	LC	L i C	CL	SCL
砂%	57.2	49.5	36.1	53.4	60.5
シルト%	37.4	29.2	26.4	22.8	17.5
粘土%	10.4	21.4	21.7	23.8	22
有機炭素含有率%	12.50	0.43	3.26	1.08	0.79
pH (H ₂ O)	4.7	5.1	7.2	7.6	5.2
(KCl)	4.2	3.9	6.2	6.7	3.7
陽イオン交換容量 (me/100g)	47.5	9.6	25.1	13.5	6.3
りん酸吸収係数	2290	470	1920	540	290
粘土鉱物の種類	ハ-キョライト カオリン鉱物	カオリン鉱物 イライト	アロフェン	カオリン鉱物 ハ-キョライト	ハロイサイト

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験方法および結果：

OECD 試験指針を参考に実施した。

①平衡化時間の検討

5種類の土壌（湿重）それぞれ5gに標準溶液（0.01 M塩化カルシウム水溶液に、メパニピリム標準品及びベンゼン環¹⁴C標識体を添加し、1.02 μg/mL（0.708 kBq/mL）としたもの）を20 mL加えて、25℃で振盪した。振盪開始4, 24, 48, 72, 96時間後に遠心分離により得られた上澄み液中の放射能を、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

その結果、すべての土壌において振盪開始72時間と96時間後における上澄み液中の放射能値にほとんど差がないことから、以降の操作における平衡化時間は72時間とした。

②平衡状態における上澄み液および土壌中の放射能の測定

5種類の土壌（湿重）それぞれ5gに標準溶液（0.01 M塩化カルシウム水溶液に、メパニピリム標準品及びベンゼン環¹⁴C標識体を添加し、1.02 μg/mL（0.708 kBq/mL）としたもの）を20 mL加えて、25℃で72時間振盪した。遠心分離により得られる上澄み液をジクロロメタンにより2回振盪抽出し、濃縮後、シンチレーションカウンターによる放射能測定と二次元TLC操作を行った。

二次元TLCはメパニピリム標準溶液を加えた状態で実施し、オートラジオグラム及びシンチレーションカウンターにより、放射能が検出された各スポットの放射能量の測定、およびメパニピリムに相当するスポットの調査を行った。

③平衡状態における土壌中の放射能の測定

上記操作における上澄み液採取後の土壌試料について、以下のチャートに示す操作を行った。二次元TLC操作は前述の上澄み液における操作と同様に行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

上澄み、土壌抽出液 (☆) 及び土壌抽出残渣 (★) における放射能の分布は以下のとおり。

土壌種類	¹⁴ C放射能分布 処理放射能に対する%			
	上澄み液	土壌抽出液☆	土壌抽出残渣★	合計
I 長野	0.3	90.0	10.4	100.7
II 静岡	4.9	91.3	4.0	100.2
III 茨城	4.6	83.3	7.4	95.3
IV 福島	9.9	78.4	14.9	103.2
V 岡山	9.4	84.7	5.5	99.6

さらに、上澄み液及び土壌抽出液 (※) に対し二次元 TLC を行った結果から、各画分の ¹⁴Cメバニピリムの量は以下のとおりとなり、以降の操作では、上澄み及び土壌抽出液中の放射能は、¹⁴Cメバニピリムであるとみなして差し支えないと判断した。

土壌種類	¹⁴ C放射能分布 処理放射能に対する%				¹⁴ Cメバニピリム回収率%
	カッコ内は、各画分中の ¹⁴ Cメバニピリムが占める割合				
	上澄み液	土壌抽出液 ☆※	土壌抽出残渣 ★	放射能 合計	
I 長野	0.3 (66.7)	90.0 (96.7)	10.4	100.7	87.2
II 静岡	4.9 (91.8)	91.3 (97.3)	4.0	100.2	93.3
III 茨城	4.6 (93.5)	83.3 (97.8)	7.4	95.3	85.8
IV 福島	9.9 (87.9)	78.4 (96.6)	14.9	103.2	84.4
V 岡山	9.4 (89.4)	84.7 (96.3)	5.5	99.6	90.0

④平衡係数の測定

土壌 (湿重) 5 g に、3種類の標準溶液 (0.01 M 塩化カルシウム水溶液に、メバニピリム標準品及びベンゼン環 ¹⁴C 標識体を添加し、0.0402 μg/mL (0.146 kBq/mL)、0.201 μg/mL (0.728 kBq/mL)、1.02 μg/mL (0.708 kBq/mL) に調製したもの) を 20 mL 加えて、25°C で 72 時間振盪した。遠心分離により上澄み液を採取し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。ここから、上澄み中の濃度 (μg/mL) 及び土壌中の濃度 (μg/g) を求め、添加量との相関を以下にまとめた。いずれの土壌も添加量と濃度の間に直線的な相関が見られた。

初期 添加量 μg	土壌番号									
	土壌 I 長野		土壌 II 静岡		土壌 III 茨城		土壌 IV 福島		土壌 V 岡山	
	上澄み 中濃度 μg/ml	土壌中 濃度 μg/g	上澄み 中濃度 μg/ml	土壌中 濃度 μg/g	上澄み 中濃度 μg/ml	土壌中 濃度 μg/g	上澄み 中濃度 μg/ml	土壌中 濃度 μg/g	上澄み 中濃度 μg/ml	土壌中 濃度 μg/g
0.804	0.000166	0.189	0.00153	0.173	0.00190	0.21	0.00439	0.156	0.00324	0.168
4.02	0.000988	0.943	0.0118	0.846	0.0126	1.03	0.0286	0.749	0.00245	0.801
20.4	0.0635	4.76	0.104	4.07	0.0924	5.05	0.189	3.58	0.194	3.71

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

Freundlich の吸着等温式により求めた吸着係数は下表の通りであった。

土壌 No.	吸着係数 K_f^{ads}	吸着指数 1/n	相関係数 r	有機炭素 含有率 0C%	有機炭素 吸着係数 $K_f^{ads_{0C}}$
I 長野	427	0.887	1.00	12.5	3420
II 静岡	22.4	0.747	1.00	0.43	5210
III 茨城	35.5	0.817	1.00	3.26	1090
IV 福島	14.5	0.832	1.00	1.08	1340
V 岡山	12.9	0.756	1.00	0.79	1630

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6. 生物濃縮性

1) ブルーギルにおける濃縮性試験

(資料：物化16)

試験機関：

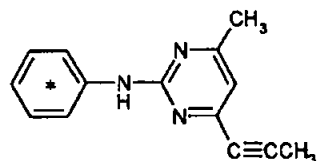
[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

供試化合物：

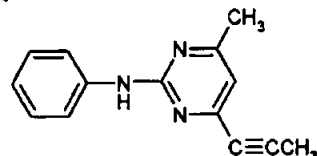
(1) ベンゼン環 ^{14}C 標識メパニピリム (^{14}C -KIA-3535)

放射化学的純度；



(2) 非標識メパニピリム

純度：



供試動物：ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

各試験区 120 頭×1 反復

体長：57±3.7 mm、体重：4.68±0.92 g

試験方法：暴露条件：流水式 (1日に7.7回 (0.10 mg/L 区) 及び7.4回 (0.010 mg/L 区) 試験水を交換)

試験期間：28日取り込み期間+14日排泄期間

試験濃度：0.10 mg/L および0.010 mg/L

〔用量設定根拠〕8日間流水式条件で非標識メパニピリムを暴露させる試験を行い、毒性が見られなかった濃度 (1.0 mg/L) の1/10及び1/100を設定した。

試験液の調製：DMFにて1970 mg a. i. /L および189 mg a. i. /L の試験原液を調製し、これらの原液が0.10 mg a. i. /L および0.010 mg a. i. /L となり水槽に供給されるよう希釈装置を調整した。

環境条件：水温：20~22℃ 溶存酸素濃度：6.7~8.3 mg/L pH：7.9~8.2

観察項目：魚の生死や症状は1日に2回観察した。

試験水および魚の採取は、取込 (暴露) 開始から0, 0.17, 1, 3, 7, 14, 21, 28日後および、排泄期間開始から1, 3, 7, 10, 14日後に行った。

採取した魚は、一部は魚肉・内臓に分け、魚肉 (魚肉、皮膚、骨)、内臓 (鰓を含む)、魚全体それぞれを燃焼して液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定し、メパニピリムの量として算出した。採取した水は直接液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定し、メパニピリムの量として算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

試験区における魚に、試験期間を通じて死亡及び毒性症状は見られなかった。

魚および水の測定結果を以下に示す。

(1) 魚におけるメパニピリム換算濃度

・魚全体 (単位は mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)							排泄期間 (日)				
	0.17	1	3	7	14	21	28	1	3	7	10	14
0.10	8.6	18	23	16	25	35	20	7.7	1.3	0.74	0.51	0.67
0.010	0.95	2.7	2.9	2.8	2.8	4.6	3.3	1.7	0.27	0.15	0.13	0.12

・魚肉 (単位は mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)							排泄期間 (日)				
	0.17	1	3	7	14	21	28	1	3	7	10	14
0.10	1.1	1.4	4.6	1.9	2.5	2.5	2.4	0.81	0.40	0.31	0.27	0.21
0.010	0.089	0.18	0.31	0.15	0.17	0.33	0.36	0.084	0.062	<0.0335	0.035	<0.0335

・内臓 (単位は mg/kg)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)							排泄期間 (日)				
	0.17	1	3	7	14	21	28	1	3	7	10	14
0.10	14	31	40	25	46	67	32	18	1.5	1.1	0.91	0.64
0.010	1.6	3.3	3.8	4.0	4.2	6.0	5.4	3.0	0.36	0.19	0.18	0.15

魚全体のサンプルにおける、取込期間における平衡状態の90%に達する時間、及び排泄期間における50%まで減衰する時間は以下のとおり。

試験区 (mg/L)	平衡状態の90%に達する時間	50%まで減衰する時間
0.10	2.2 日	0.68 日
0.010	2.5 日	0.75 日

(2) 水におけるメパニピリム換算濃度 (mg/L)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)								平均 濃度
	0	0.17	1	3	7	14	21	28	
0.10	0.11	0.076	0.11	0.11	0.13	0.10	0.11	0.12	0.11
0.010	0.012	0.0079	0.011	0.012	0.013	0.010	0.012	0.015	0.012

試験区 (mg/L)	排泄期間 (日)				
	1	3	7	10	14
0.10	0.0060	0.00083	<0.000738	<0.000738	<0.000738
0.010	0.0010	<0.000738	<0.000738	<0.000738	<0.000738

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(1) (2) の結果から、BCF_{ss}、BCF_k は以下のとおり。

(3) 濃縮係数 (BCF_{ss})

試験区 (mg/L)	取込期間における 魚体中濃度 (mg/kg)	試験期間における 水中濃度 (mg/L)	BCF _{ss}
0.10	20	0.11	180
0.010	3.3	0.012	280

(申請者註；本報告書では、算出結果は有効数字 2 桁としている)

(4) 濃縮係数 (BCF_k)

試験区 (mg/L)	取り込み係数 K1	排出係数 K2	BCF _k
0.10	270	1.0	260
0.010	290	0.92	310

(5) 重量分布

28 日目に対照区の魚について、魚肉部位は全体の 46%、内臓 (鰓を含む) は 54%であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

18. 代謝・分解のまとめ

メパニピリムの動物、植物、土壌中における代謝・分解及び環境に関する試験の要約は次のとおりである。又、代謝経路及び各試験結果の概要をそれぞれ図及び表に示した。

(1) 動物

・吸収、排泄、分布

100 mg/kg 経口投与試験(資料 B-1)におけるラット全血中の最高濃度時間は雌雄とも投与6時間後であった。最高血中濃度、半減期についても雌雄に差は認められなかった。

5 および 500 mg/kg を経口投与した試験(資料 B-3)では、全血及び血漿中の最高濃度時間は 5 mg/kg 投与群の雄で投与1時間後、雌で8時間後であった。また 500 mg/kg 投与群の雄で8時間後、雌で12時間後であった。本試験においては雌雄で最高濃度時間に違いが認められた。全血中の半減期は 5 mg/kg 投与群の雄で 67.8 時間、雌で 70.5 時間、500 mg/kg 投与群の雄で 50.4 時間、雌で 77.9 時間であった。血漿中と全血中での半減期を比較すると、全血中でわずかに長い半減期を示した。時間曲線面積(AUC)は雌雄ほぼ同様な値であった。

放射能の大部分は、単回、連続投与いずれも糞を介して排泄され、120 時間までに雄で 61.0-73.5%，雌で 57.6-73.3%が排泄された。一方尿からもそれぞれ雄で 20.4-29.4%，雌で 19.3-25.9%が排泄された。

胆汁中への排泄率は 5 mg/kg 投与群の雄で 47.7%，雌で 72.4%であった。その時の糞中への排泄割合は低下(雄で 3.4%，雌で 4.3%)しており、糞を介しての排泄量のほぼ全量が胆汁排泄によると考えられた。

組織中への放射能の取り込みでは、最初の屠殺時(投与後5時間あるいは8時間)に消化管内容物中に大部分の放射能が認められたが、24 時間後にはほとんどが排泄され、120 時間後には極めて低い値であった。放射能の認められた主な組織は、消化管内容物の他、消化管、肝臓、脂肪、腎臓であった。

体内残留放射能も速やかに減少し、連続投与群でも体内蓄積性は認められなかった。

・代謝

高用量(500mg/kg)投与群では糞中にメパニピリムが未変化で多く認められた。検出された代謝物は尿、糞いずれにも共通にみられた。

尿糞中の有機抽出層で 13 種、水層で 3 種の代謝物が認められたがいずれも量的に少なく、酵素処理を含め、
が主要な代謝物であった。肝中の主な代謝物は
であった。

以上はベンゼン環標識メパニピリム投与での結果であるが、ピリミジン環標識メパニピリム投与においても吸収、分布、排泄パターンはほぼ同様であり、検出された代謝物も同様であったことから芳香環間結合の開裂は起こっていないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

又、 ^{14}C -標識、重水素標識メパニピリム投与試験及びラット肝ホモジネート S9 での分解試験から、メパニピリムは

代謝されると考えられた。

(2) 植物

・トマト

ベンゼン環 ^{14}C 標識およびピリミジン環 ^{14}C 標識メパニピリムをそれぞれ 500 g a. i. /ha でトマトの開花期の初期、その 7 日及び 14 日後（いずれも開花期）に散布した。3 回目散布処理 26 日後（中間採取）および 3 回目散布処理の 62 日後（収穫期）に果実を採取した。中間採取における果実全体の放射性成分濃度はベンゼン標識体で 1.65 ppm、ピリミジン標識体で 1.43 ppm であった。収穫期での果実の放射性成分濃度は、ベンゼン環標識体で 0.350 ppm、ピリミジン標識体で 0.150 ppm であった。果実中の放射性成分のうち、中間採取時で 69.7~89.3%、最終収穫期で 22.7~37.8% がメパニピリムであった。その他の代謝物として、

の 4 化合物を同定した。トマトに処理されたメパニピリムは、

などに変化することが示唆された。また、
ことから、これらがグルコース抱合体として存在していることが示唆された。

・リンゴ

ベンゼン環 ^{14}C 標識およびピリミジン環 ^{14}C 標識メパニピリムをそれぞれ 500 g ai/ha の割合で、開花直前、落花後 30 日目および収穫前 31 日に 3 回茎葉散布を行った。収穫期の ^{14}C 濃度は葉で 43.6~66.4 ppm、果実で 0.767~1.39 ppm であった。果実中の放射性成分の 53~71% がメタノール洗液に、23~41% が果皮に、6% が果肉に分布した。果実中の全放射性成分 (TRR) の 56~70% (0.429~0.967 ppm) がメパニピリムであった。代謝物として

検出された。

が示唆された。

・ブドウ

ベンゼン環 ^{14}C 標識およびピリミジン環 ^{14}C 標識メパニピリムをそれぞれ 500 g ai/ha の割合で、開花期、収穫前約 60 日および収穫前約 30 日に 3 回茎葉散布を行った。収穫期の ^{14}C 濃度は葉で 77.9~151.8 ppm、果実で 3.09~7.08 ppm であった。果実中の全放射性残留物 (TRR) の 39.4~44.3% (1.53~2.34 ppm) がメパニピリムであった。主要な代謝物は (20.2~30.1%) であり、他に

・インゲンマメ

ベンゼン環 ^{14}C 標識メパニピリムを 600 g ai/ha の割合で、散布間隔を 2 週間として収穫 2 週間前までに 5 回茎葉散布を行った。収穫期（最終散布後 14 日）の ^{14}C 濃度は子実で 0.262 ppm、莢+茎葉部で 9.442 ppm であった。子実中の全放射性残留物 (TRR) の 54.1% (0.144 ppm) がメパニピリムであった。代謝物として およびその抱合体が 5.1%、

(3) 土壌

菊川、牛久及び福島の3土壌で¹⁴C標識メパニピリムの消長を検討し、畑地条件での半減期は菊川土壌で約2週間～2カ月、牛久土壌で約3～4カ月及び福島土壌で約3カ月であった。また湛水条件では菊川、牛久の両土壌とも約2カ月であった。¹⁴C標識メパニピリムは畑地条件の処理3日後の88.2-90.5%から処理180日後14.5-20.0%に減衰し、湛水条件では5日後62.4-69.7%から120日後の7.0-12.2%に減少した。土壌抽出残渣は漸次増加し、畑地条件で46.8-54.7%、湛水条件で59.2-63.4%に達した。これらの土壌抽出残渣は、畑地3土壌の検討の結果、フミン(20.3-27.1%)として土壌に留まっていた。畑地条件では(1.2-3.3%)が、湛水条件下では(2.4-6.8%)が主要な分解物であった。その他、検出・同定した。また¹⁴CO₂が漸増したことより、それぞれの代謝物は最終的にCO₂まで分解されることが示唆された。

(4) 加水分解

添加濃度2.82ppmを、pH4、7及び9の緩衝液中で50℃、5日間密栓保存し分析した結果、分解は認められなかった。

(5) 水中光分解

・緩衝液

ベンゼン環¹⁴C標識体およびピリミジン環¹⁴C標識体をpH7のリン酸緩衝液にそれぞれ2mg/Lの濃度で溶解し、キセノン光を7日間照射した。自然太陽光下(北緯30度、夏季)での推定光分解半減期は63.4日と算出された。処理放射エネルギーの10%を超える代謝物はなかった。

・自然水

ベンゼン環¹⁴C標識体およびピリミジン環¹⁴C標識体を滅菌した河川水にそれぞれ1.5mg/Lの濃度で溶解し、キセノン光を75時間照射した。自然太陽光下(北緯35度、春)での推定半減期は6.5日と算出された。分解物としてが2.0～2.3%、が0.1～0.2%検出された。また分子量225および243の未分解物が合計で最大9.1～13.1%検出された。

(6) 土壌吸着

5種土壌で72時間後平衡に達し、K_{oc}=3510より土壌の有機炭素含量とメパニピリムの土壌吸着係数の間に正の相関が示唆された。

(7) 魚類における生物濃縮性

ベンゼン環¹⁴C標識体を用いた生物濃縮性試験におけるブルーギルでの生物濃縮係数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(BCF_{1,2}) は低濃度区 (0.01 ppm) で 280、高濃度区 (0.1 ppm) で 180 であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

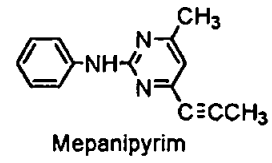


図. メパニピリムのラット、植物、土壌及び水中における推定代謝分解経路
R: ラット、P: 植物、S: 土壌、W: 水 [CJ: 抱合体]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系 代謝分解物	動物							
	ラット (資料 B-2)							
	投与量に対する割合 (%)							
	単回 100 mg/kg							
	ベンゼン環				ピリミジン環			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
	0~24 時間		0~24 時間		0~24 時間		0~24 時間	
	メバニピリム	0.11	19.85	0.19	21.9	0.02	15.87	0.02
	0.02 (3.55)	0.35	0.04 (7.44)	0.71	0.02 (3.53)	0.14	0.03 (3.07)	0.55
	0.08 (0.13)	0.98	0.13 (0.36)	0.47	0.21 (0.31)	0.93	0.91 (0.45)	3.4
	0.01 (0.14)	0.15	0.03 (0.28)	0.12	0.09 (0.30)		0.15 (0.40)	
	0.01 (0.14)	0.09	0.02 (0.49)	0.06	0.09 (0.10)	0.16	0.17 (0.12)	0.16
	0.01 (0.05)	0.21	0.02 (0.06)	0.18	0.02 (0.05)	0.23	0.05 (0.16)	0.22
	0.01 (0.03)	0.14	0.07 (0.06)	0.12	0.08 (0.57)		0.09 (<0.01)	
	0.85 (0.38)	1.1	0.84 (5.52)	0.7	1.26 (4.35)	0.87	1.48 (4.58)	0.73
	0.2		0.27		0.47		0.39	
	(0.20)	0.72	(0.49)	0.71	0.06 (0.21)	0.42	0.21 (0.31)	0.46
	(0.20)		(0.27)		(1.61)	0.26	(2.37)	0.39
	0.05 (0.86)	0.29	0.11 (1.50)	0.47	0.12 (0.73)	0.11	1.33 (1.07)	0.14
	0.95 (3.32)	3.49	1.90 (7.45)	3.25	3.05 (1.96)	2.47	1.35 (4.23)	3.11
合計	2.30 (8.99)	23.37	3.57 (23.92)	28.7	5.49 (13.72)	21.46	6.18 (16.76)	27.18

() : 酵素処理後の検出量

その他 : 分離不十分の [M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

* : *in vivo* 試験では検出されなかったが、*in vitro* (S9 mix) 試験で検出された。M-31 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	動物									
	ラット (資料 B-3)									
	投与量に対する割合 (%)									
	単回 5 mg/kg									
	ベンゼン環									
	代謝分解物	雄					雌			
尿		糞		肝	尿		糞		肝	
0~24 時間		24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	5時間	0~24 時間	24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	5時間
メバニピリム	0.01 (0.06)		2.11	0.21	0.11	0.02 (0.05)		1.53	<0.01	0.06
	0.23 (0.98)		0.22	0.05		0.04 (0.56)		0.31	0.03	
	0.01 (0.03)	<0.01				0.03		0.36	0.01	
	0.05 (0.27)	(0.02)				0.07 (0.19)		0.2	0.02	
		(0.01)	0.27	0.03	0.02	0.01		0.61	0.01	0.01
	0.02 (0.06)		0.27	0.02	0.02	0.06 (0.04)		0.25		
	(0.03)		0.27					0.1		
					0.01			0.1		<0.01
	0.03 (0.12)	0.01	0.11	0.02	0.07	0.04 (0.04)		0.41	<0.01	0.03
	0.05 (0.30)	(0.01)	2.17	0.02		0.12 (0.18)	<0.01 (0.01)	0.15	0.02	
	2.69 (0.10)					2.48				
	0.84					0.79	(0.11)			
	0.20 (0.20)							0.41		
						(0.36)				
	20.01 (15.99)	2.18 (1.55)	13.87	1.11	0.68	21.23 (11.89)	1.94 (1.55)	13.18	0.91	0.41
合計	24.14 (18.14)	2.19 (1.59)	19.29	1.46	0.91	24.89 (13.31)	1.94 (1.67)	17.61	1.00	0.51

() : 酵素処理後の検出量

その他 : 分離不十分の [M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

* : in vivo 試験では検出されなかったが、in vitro (S9 mix) 試験で検出された。M-31 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	動物									
	ラット (資料 B-3)									
	投与量に対する割合 (%)									
	単回 500 mg/kg									
	ベンゼン環									
	代謝分解物	雄					雌			
尿		糞		肝	尿		糞		肝	
0~24 時間		24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	8 時間	0~24 時間	24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	8 時間
メパニピリム			14.72	0.01				47.79	0.55	0.09
	(2.43)		0.07	0.07		0.03 (2.52)	0.01 (0.67)	0.26	0.18	
	0.38		0.4			0.92	0.02	0.13	0.13	
						0.06			<0.01	
						0.05				
	0.07			<0.01		0.2				
				<0.01			0.01		0.02	
	(0.86)	(0.06)		0.02		0.12 (0.23)	0.01 (0.11)		0.07	
	3.97	0.72 (0.05)				2.55	0.91			
	1.62	0.23 (0.09)				0.35 (0.24)	0.19			
		(0.09)				0.74 (0.78)	0.06			
	13.25 (9.05)	2.35 (1.95)	3.41	1.21	0.36	10.16 (3.74)	3.18 (2.50)	3.59	0.75	0.2
合計	19.29 (12.34)	3.30 (2.24)	18.6	1.81	0.36	15.18 (7.51)	4.34 (3.28)	51.77	1.7	0.29

() : 酵素処理後の検出量

その他 : 分離不十分の[M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

* : in vivo 試験では検出されなかったが、in vitro (S9 mix)試験で検出された。M-91 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	動物									
	ラット (資料 B-3)									
	投与量に対する割合 (%)									
	16日間反復 5 mg/kg/day									
	ベンゼン環									
	代謝分解物	雄					雌			
尿		糞		肝	尿		糞		肝	
0~24時間		24~120時間	0~24時間	24~120時間	5時間	0~24時間	24~120時間	0~24時間	24~120時間	5時間
メバニピリム	0.08		2.19	0.03	0.1			1.18	<0.01	0.11
	(3.14)	(0.17)	0.21	0.07		(2.78)	(0.15)	0.37	0.03	
	(0.14)									0.02
	(0.08)	(0.01)				(0.12)	(0.03)			
									0.01	0.02
	0.03								<0.01	
			0.47			0.05		0.48	<0.01	
						(0.59)				
	(0.68)	(0.02)				(0.40)	(0.02)			
	5.45	0.26 (0.06)		0.07		4.98	0.66		0.09	
	1.06					0.51				
						0.23		1.61		
	18.22 (16.34)	2.05 (1.71)	10.14	1.1	0.62	23.37 (12.86)	1.92 (1.99)	9.74	0.62	0.72
合計	24.79 (20.38)	2.31 (1.97)	13.01	1.27	0.72	29.14 (16.75)	2.58 (2.19)	13.38	0.75	0.87

(): 酵素処理後の検出量

その他: 分離不十分の[M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

*: *in vivo* 試験では検出されなかったが、*in vitro* (S9 mix) 試験で検出された。M-31 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	動物						
	ラット (資料 B-4)						
	投与量に対する割合 (%)						
	単回 5 mg/kg						
	ピリミジン環						
	雄						
	代謝分解物	尿		糞		肝	血液
0~24 時間		24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	5時間	5時間	0~48 時間
メバニピリム			2.07	0.35	0.06		
	(0.09)	(0.01)	0.1				(3.49)
			0.15				
	0.08		0.1				
	0.15		0.15				
	(0.09)						
	1.05	0.02					1.85
	1.25						
	0.20 (0.47)		0.4				
	31.52 (17.66)	1.43 (1.17)	34.82	3.83	0.59	0.06	71.20 (11.75)
合計	34.20 (18.31)	1.45 (1.18)	37.79	4.18	0.65	0.06	73.05 (15.24)

() : 酵素処理後の検出量

その他 : 分離不十分の [M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

* : in vivo 試験では検出されなかったが、in vitro (S9 mix) 試験で検出された。M-31 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	動物						
	ラット (資料 B-4)						
	投与量に対する割合 (%)						
	単回 5 mg/kg						
	ピリミジン環						
	雌						
	代謝分解物	尿		糞		肝	血液
0~24 時間		24~120 時間	0~24 時間	24~120 時間	5時間	5時間	0~48 時間
メバニピリム		0.01	2.1	0.02	0.01		
		<0.01 (0.01)	0.16				(7.56)
	0.3	<0.01	0.11				(0.93)
	0.06	0.01 (0.01)	0.05				
		0.01					
	0.12	<0.01	0.05				
		<0.01					
	0.24	0.01	0.11				
		0.02	0.11				
	0.83						1.19
	1.21						
	0.33 (0.15)		0.79				
	32.43 (17.48)	1.67 (1.41)	27.93	2.93	0.53	0.06	66.30 (13.79)
合計	35.52 (17.63)	1.73 (1.42)	31.41	2.95	0.54	0.06	67.49 (22.28)

() : 酵素処理後の検出量

その他 : 分離不十分の[M-36、M-42、M-10]、[M-11、M-25、M-42 不純物]、未同定代謝物及び原点部分を含む。

* : in vivo 試験では検出されなかったが、in vitro (S9 mix)試験で検出された。M-31 は M-36、M-45 及び M-5 の前駆体と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系 代謝分解物	植 物							
	トマト (資料 B-6)		リンゴ (資料 B-7)		ブドウ (資料 B-8、B-9)		インゲン (資料 B-13)	
	Bz 環	Pm 環	Bz 環	Pm 環	Bz 環	Pm 環	Bz 環	
	散布(500 g ai/ha、3回)		散布(500 g ai/ha、3回)		散布(500 g ai/ha、3回)		散布(600 g ai/ha、5回)	
	最終散布 82 日後		最終散布 31 日後		最終散布 32、30 日後		最終散布 14 日後	
果実	果実	果実	果実	果実	果実	子実	莢+茎葉	
メバニピリム	37.8 (0.132)	22.7 (0.034)	69.6 (0.967)	55.9 (0.429)	44.3 (1.53)	39.4 (2.34)	54.1 (0.144)	53.6 (5.06)
	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
	0.4 (0.001)	0.2 (0.0003)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
	0.7 (0.003)	0.7 (0.001)	0.9 (0.012)	1.0 (0.008)	30.1 (1.04)	20.2 (1.20)	5.1 (0.013)	26.1 (2.38)
	- (-)	- (-)	- (-)	<0.1 (0.0002)	- (-)	0.7 (0.043)	- (-)	- (-)
	- (-)	- (-)	<0.1 (0.0005)	<0.1 (0.0005)	- (-)	0.1 (0.008)	- (-)	- (-)
	1.4 (0.005)	2.9 (0.004)	0.5 (0.007)	0.8 (0.006)	2.6 (0.093)	2.1 (0.123)	8.4 (0.022)	1.7 (0.162)
	0.9 (0.003)	0.4 (0.001)	0.1 (0.002)	0.4 (0.003)	- (-)	0.5 (0.029)		
	-	-	-	-	-	-	-	-
	46.2	51.3	13.7	21.2	24.3	26.1	25.0	15.7
	8.9	10.1	8.2	12.0	5.5	7.3	6.4	2.9
総回収率	96.3 (0.337)	88.3 (0.133)	92.9 (1.29)	91.3 (0.703)	106.8 (3.71)	96.4 (5.72)	100 (0.262)	100 (9.44)

Bz 環：ベンゼン環標識体、Pm 環：ピリミジン環標識体

数値は%TRR。 “-” は未検出または未測定。カッコ内の数値は濃度(mg/kg、親換算値)。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系	土壌中運命							
	好氣的土壌 (資料 B-10)				好氣的土壌 (資料 B-11)			
	沖積埴壤土	火山灰砂質埴壤土	沖積埴壤土	火山灰砂質埴壤土	沖積埴壤土	火山灰砂質埴壤土	沖積埴壤土	火山灰砂質埴壤土
	ベンゼン環		ピリミジン環		ベンゼン環		ピリミジン環	
	60 日後	60 日後	60 日後	60 日後	182 日後	182 日後	182 日後	182 日後
メバニピリム	31.37	74.27	19.5	48.3	8.0	86.3	20.0	35.4
	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1
	0.21	0.08	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1
	0.20	0.08	ND	ND	0.2	0.2	0.2	0.2
	0.12	0.06	ND	ND	<0.1	0.1	<0.1	0.2
	<0.02	<0.02	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.83	ND	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	0.71	ND	ND	ND	<0.1	0.1	<0.1	0.1
	0.07	0.04	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
	0.44	0.09	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	0.1
			3.1	1.6			1.2	3.3
	2.72	0.31	0.9	0.2	1.1	0.4	3.0	0.5
	3.79	1.05	4.9	0.9	2.6	2.3	2.5	3.1
	3.03	0.82	4.3	3.6	1.3	1.2	2.8	0.8
	36.96	20.68	36.8	26.0	52.9	42.2	54.7	47.1
			(0.9)	(1.0)	(ND)	(ND)	(ND)	(ND)
			(6.3)	(2.9)	(7.1)	(4.0)	(7.5)	(6.2)
			(18.5)	(7.4)	(13.3)	(6.8)	(13.9)	(10.1)
			(11.0)	(14.8)	(31.2)	(29.9)	(20.3)	(27.1)
	1.61	0.16	3.7	0.8	12.9	6.8	6.1	3.7
合計	82.06	97.14	71.8	81.4	78.9	89.4	90.5	94.5

括弧内は抽出残渣をアルカリまたは酸処理して得られた値。

ND: 検出されず。空欄: 追跡せず。*: 未同定物質+その他

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝・分解の概要

試験系 代謝分解物	水中運命			
	水中光分解 (資料 C-6)		水中光分解 (資料 C-7)	
	緩衝液 (2 ppm)		自然水 (1.5 ppm)	
	照射 5 日	照射 7 日	照射 76 時間	
	Bz 環	Pm 環	Bz 環	Pm 環
メバニピリム	90.2	86.0	9.9	10.0
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	0.2	0.1
	ND	ND	2.0	2.7
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
	6.1	9.8	21.5	22.2
			8.7	13.1
			1.5	-
	3.0	4.0	53.7	48.5
合計	100.8	105.9	90.1	98.0

ND：検出されず。空欄：追跡せず。

