

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。

#### 4. 製 剤

##### (1) 40%顆粒水和剤 (ファンタジスタ顆粒水和剤)

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法)

(資料 ファンタジスタ-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: KIF-7767 顆粒水和剤

【組成】   ピリベンカルブ                   40.0%  
          界面活性剤、鉱物質微粉等       60.0%  
(ロット番号 030220)

試験動物: SD系ラット (雌1群3匹、週齢8~12週、体重192~249g)

観察期間: 14日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 一晩絶食させたラットに、被験物質 2000 mg/蒸留水 10 mL/kg 体重を強制経口投与した。

試験項目: 死亡及び一般状態を投与直後、投与30分後、1, 2, 4時間後に観察した。その後投与14日後まで、1日1回観察した。

体重は投与直前、投与7日後及び14日後に測定した。

全動物が投与14日後まで生存したため、投与14日後に全動物について剖検を行い、体外表並びに臓器の肉眼的観察を行なった。

#### 結 果:

| 投与方法                           | 経口                   |
|--------------------------------|----------------------|
| 投与量 (mg/kg)                    | 2000                 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)       | > 2000               |
| 死亡開始時間および終了時間                  | 死亡例無し                |
| 症状発現時間および消失時間                  | 投与7日後~14日後<br>(体重減少) |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | < 2000               |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)  | 2000                 |

死亡例はなかった。

投与7日後~投与14日後の7日間で体重減少が1例認められたが、それ以外に一般状態の異常は見られなかった。

剖検では、全例に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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(資料 ファングスタ-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: KUF-1204 顆粒水和剤

|      |                  |       |
|------|------------------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ          | 40.0% |
|      | 界面活性剤、鉱物質微粉等     | 60.0% |
|      | (ロット番号 G2006-06) |       |

試験動物: SD 系ラット

試験群: 雌雄各 5 匹、週齢 8 週、体重 286.5~308.5 g (雄)、199.1~244.6 g (雌)

対照群: 雌雄各 5 匹、週齢 8 週、体重 277.5~310.7 g (雄)、200.4~236.8 g (雌)

観察期間: 14 日間

投与方法: 注射用水で湿らせた被験物質をリント布にのせ、剪毛した部分に貼付し、24 時間後に温水及びガーゼを用いて被験物質を除去した。対照群には注射用水のみを貼付した。

試験項目: 死亡及び毒性徴候を投与直後、投与 30 分後までは連続して、その後は投与後 1, 2, 4 及び 6 時間後に、さらに投与 14 日後まで 1 日 1 回、塗布部位を含む体外表、一般状態を観察した。

また、投与直前、投与 3, 7, 14 日後に体重を測定した。投与 14 日後の観察期間終了時に、剖検を行った。

結果:

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

死亡例は無かった。

塗布部位に皮膚刺激性は認められなかった。

対照群の雌 2 例および試験群の雌 1 例において投与 3 日後までに体重減少が認められたが、投与 7 日後には順調な増加を示した。これらの体重減少は貼付によるストレスと考えられた。

剖検において、全例に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) 急性吸入毒性試験

(資料 ファンジスタ-3)

本剤は気化して施用する農薬ではないため、13 生産第 3986 号記 3 (2) ③イの記載に基づき、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。

4) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 ファンドシ'スタ-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: KUF-1204 顆粒水和剤

[組成]   ピリベンカルブ                   40.0%  
          界面活性剤、鉱物質微粉等       60.0%  
          (ロット番号 G2006-06)

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ (雄 3羽、週齢 17週、体重 1.90~2.25 kg)

観察期間: 被験物質除去後 14 日間

投与方法: 粉碎した被験物質 0.5 g を注射用水で湿らせ、2.5 cm 四方大のリント布を用いて剪毛したウサギの背部皮膚に貼付した。貼付 4 時間後にリント布を除去し、被験物質を水道水で除去した。

試験項目: 被験物質除去 1, 24, 48, 72 時間後、その後は 1 日 1 回、投与部位の紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について観察を行い、Draize の基準に基づき採点した。

被験物質除去 14 日後まで 1 日 1 回一般状態を観察し、投与日、被験物質除去 3 日後及び 14 日後に体重を測定した。

結 果:

| 動物番号 | 項目    | 最高評点 | 被験物質除去後の経過時間における評点 |      |      |      |     |     |     |       |        |     |
|------|-------|------|--------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-------|--------|-----|
|      |       |      | 1時間                | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 4日  | 5日  | 6日  | 7-11日 | 12-13日 | 14日 |
| 1101 | 紅斑・痂皮 | 4    | 2                  | 2    | 2    | 1*   | 1*  | 0*  | 0*  | 0*    | 0      | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 1                  | 1    | 1    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0     | 0      | 0   |
| 1102 | 紅斑・痂皮 | 4    | 2                  | 2    | 2    | 1*   | 1*  | 0*  | 0*  | 0     | 0      | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 1                  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0     | 0      | 0   |
| 1103 | 紅斑・痂皮 | 4    | 2                  | 2    | 2    | 1*   | 1*  | 1*  | 0*  | 0*    | 0*     | 0   |
|      | 浮腫    | 4    | 1                  | 1    | 0    | 0    | 0   | 0   | 0   | 0     | 0      | 0   |
| 合計   |       | 24   | 9                  | 8    | 7    | 3    | 3   | 1   | 0   | 0     | 0      | 0   |
| 平均   |       | 8    | 3.0                | 2.7  | 2.3  | 1.0  | 1.0 | 0.3 | 0.0 | 0.0   | 0.0    | 0.0 |

\*落屑が確認された。

被験物質除去 1 時間後にスコア 2 の紅斑及びスコア 1 の浮腫が全例に確認された。浮腫は被験物質除去 72 時間後に、紅斑は被験物質除去 6 日後に見られなくなったが、落屑が被験物質除去 13 日後まで認められた。一般状態および体重については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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上から、被験物質除去 1, 24, 48, 72 時間後までの平均スコアの総和が 9 点、これらの平均が 2.3 点であることから、本被験物質はウサギ皮膚に対して中等度の刺激性があると考えられる。

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。

5) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 ファンドジスタ-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: KUF-1204 顆粒水和剤

|      |                  |       |
|------|------------------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ          | 40.0% |
|      | 界面活性剤、鋳物質微粉等     | 60.0% |
|      | (ロット番号 G2006-06) |       |

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ (雄、非洗眼群 3 羽・洗眼群 3 羽、週齢 17 週、体重 2.00~2.23 kg)

観察期間: 被験物質適用後 72 時間

試験方法: 粉砕した被験物質 0.1 g をウサギの右眼に適用した。投与直後約 1 秒間瞼を緩やかに合わせ、保持した。洗眼群では、被験物質適用 30 秒後より右眼を注射用水で 30 秒間洗い流した。各ウサギの左眼は、非洗眼群においては無処理対照、洗眼群は洗眼処理のみの対照とした。

試験項目: 被験物質適用 1, 24, 48, 72 時間後まで角膜、虹彩、結膜について観察し、Draize の基準に基づいて採点した。試験期間中 1 日 1 回、一般状態を観察した。適用日および適用 3 日後に体重を測定した。

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マイ化学工業株式会社にある。

結 果：

| 項目   |              |      |     | 最高評点 | 適用後経過時間における評点 |       |       |       |
|------|--------------|------|-----|------|---------------|-------|-------|-------|
|      |              |      |     |      | 1 時間          | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 非洗眼群 | 動物番号<br>1101 | 角膜混濁 | 程度  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              |      | 面積  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 虹 彩  |     | 2    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 結膜   | 発赤  | 3    | 1             | 1     | 1     | 0     |
|      |              |      | 浮腫  | 4    | 2             | 1     | 0     | 0     |
|      |              |      | 分泌物 | 3    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      | 動物番号<br>1102 | 角膜混濁 | 程度  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              |      | 面積  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 虹 彩  |     | 2    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 結膜   | 発赤  | 3    | 1             | 1     | 1     | 0     |
|      |              |      | 浮腫  | 4    | 2             | 2     | 1     | 0     |
|      |              |      | 分泌物 | 3    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      | 動物番号<br>1103 | 角膜混濁 | 程度  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              |      | 面積  | 4    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 虹 彩  |     | 2    | 0             | 0     | 0     | 0     |
|      |              | 結膜   | 発赤  | 3    | 1             | 1     | 1     | 0     |
|      |              |      | 浮腫  | 4    | 2             | 2     | 1     | 0     |
|      |              |      | 分泌物 | 3    | 0             | 0     | 0     | 0     |
| 合 計* |              |      |     | 330  | 18            | 16    | 10    | 0     |
| 平 均  |              |      |     | 110  | 6.0           | 5.3   | 3.3   | 0.0   |

\*各ウサギにおける角膜評価の積×5 の総和+虹彩評価×5 の総和+結膜評価×2 の総和

| 項目               |      |     |   | 最高評点   | 適用後経過時間における評点<br>(カッコ内は最高点) |        |       |       |
|------------------|------|-----|---|--------|-----------------------------|--------|-------|-------|
|                  |      |     |   |        | 1 時間                        | 24 時間  | 48 時間 | 72 時間 |
| 洗眼群<br>(3 例の平均値) | 角膜混濁 | 程度  | 4 | 0.0    | 0.0                         | 0.0    | 0.0   |       |
|                  |      | 面積  | 4 | 0.0    | 0.0                         | 0.0    | 0.0   |       |
|                  | 虹 彩  |     | 2 | 0.0    | 0.0                         | 0.0    | 0.0   |       |
|                  | 結膜   | 発赤  | 3 | 1.0(1) | 1.0(1)                      | 0.7(1) | 0.0   |       |
|                  |      | 浮腫  | 4 | 2.0(2) | 1.7(2)                      | 0.3(1) | 0.0   |       |
|                  |      | 分泌物 | 3 | 0.0    | 0.0                         | 0.0    | 0.0   |       |
| 合計**             |      |     |   | 110    | 6.0                         | 5.3    | 2.0   | 0.0   |

\*\*各ウサギにおける角膜評価の積×5 の総和+虹彩評価×5 の総和+結膜評価×2 の総和

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。

非洗眼群では被験物質適用 1 時間後に結膜の発赤、浮腫が全例にみとめられた。経時的にこれらの症状は軽くなり、72 時間後にすべての症状が消失した。

洗眼群では被験物質適用 1 時間後に結膜の発赤、浮腫が全例に認められた。経時的にこれらの症状は軽くなり、72 時間後にすべての症状が消失した。その傾向は非洗眼群とほぼ変わらなかった。

観察期間を通じ、一般状態の異常、体重変化の異常は認められなかった。

以上から、非洗眼群の被験物質適用 24 時間後の評点 6.0、48 時間後の評点 3.3 より、Kay&Calandra の判定基準を用いて、本被験物質はウサギの眼に対し、軽度の刺激性があると考えられる。また、洗眼効果は無かった。



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。

6) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 ファングジスタ-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: KUF-1204 顆粒水和剤

|      |                  |       |
|------|------------------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ          | 40.0% |
|      | 界面活性剤、鉱物質微粉等     | 60.0% |
|      | (ロット番号 G2006-06) |       |

試験動物: ハートレー系白色モルモット (雄 30 匹 (試験群 20 匹、対照群 10 匹)、週齢 5 週、体重 338~411 g)

観察期間: 30 日間 (惹起暴露後 2 日間)

用量設定: 3 匹のモルモットを用いて、感作暴露用量設定試験を実施した。

各モルモットの皮膚 2 箇所、注射用水を用いて 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13% (w/v) に希釈した被験物質懸濁物 (液) 0.2 mL を 6 時間貼付し、除去後 24、48 時間後に皮膚の観察を行い、皮膚刺激のない最高濃度 (100%) を感作・惹起暴露試験濃度とした。

感作暴露: 30 匹のモルモットを用意し、20 匹を感作群、10 匹を非感作群とした。

剪毛したモルモットの左側腹部に注射用水で湿らせた被験物質 (100% (w/v)) 0.4 mL を 2 cm 四方のパッチを用いて貼付した。6 時間後に被験物質を除去した。

同様の操作を 7 日後、14 日後にも行った。対照群には注射用水を貼付した。

惹起暴露: 試験群および対照群いずれも、初回感作 27 日後にモルモットの腹部を剪毛し、被験物質 (100% (w/v)) および注射用水を貼付した。6 時間後に被験物質または注射用水を除去した。

試験項目: 惹起暴露の被験物質除去 24 時間後及び 48 時間後に皮膚の状態を観察し、皮膚反応を採点した。

試験期間中、1 日 1 回、動物の一般状態を観察した。

感作開始日及び観察終了日に動物の体重を測定した。

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マイ化学工業株式会社にある。

結果：

| 群   | 暴露     |      | 供試動物数 | 24時間    |   |     |         | 48時間 |     |   |   | 陽性率 |   |      |
|-----|--------|------|-------|---------|---|-----|---------|------|-----|---|---|-----|---|------|
|     |        |      |       | 感作反応動物数 |   | 重症度 | 感作反応動物数 |      | 重症度 |   |   |     |   |      |
|     | 皮膚反応評点 |      |       | 皮膚反応評点  |   |     |         |      |     |   |   |     |   |      |
|     | 感作     | 惹起   |       | 0       | 1 | 2   | 3       | 0    | 1   | 2 | 3 |     |   |      |
| 試験群 | 被験物質   | 被験物質 | 20    | 20      |   |     |         | 0    | 20  |   |   |     | 0 | 0/20 |
|     |        | 注射用水 | 20    | 20      |   |     |         | 0    | 20  |   |   |     | 0 | 0/20 |
| 対照群 | 注射用水   | 被験物質 | 10    | 10      |   |     |         | 0    | 10  |   |   |     | 0 | 0/10 |
|     |        | 注射用水 | 10    | 10      |   |     |         | 0    | 10  |   |   |     | 0 | 0/10 |

感作群および非感作群いずれにおいても、全例に皮膚反応は認められなかった。

観察期間を通じ、一般状態に異常は認められず、体重増加も順調であった。

尚、本試験機関における陽性対照物質（1-chloro-2,4-dinitrobenzen（以下、CDNB）、溶媒：オリーブオイル）による背景データを以下に示す。（実施期間；2006年6月2日～7月15日）

| 群    | 暴露        |           | 供試動物数 | 24時間    |   |         |   | 重症度 | 48時間 |   |   |   | 発生率 |       |
|------|-----------|-----------|-------|---------|---|---------|---|-----|------|---|---|---|-----|-------|
|      |           |           |       | 感作反応動物数 |   | 感作反応動物数 |   |     |      |   |   |   |     |       |
|      | 皮膚反応評点    |           |       | 皮膚反応評点  |   |         |   |     |      |   |   |   |     |       |
|      | 感作        | 惹起        |       | 0       | 1 | 2       | 3 | 0   | 1    | 2 | 3 |   |     |       |
| 対照   | オリーブオイル   | オリーブオイル   | 10    | 10      |   |         |   | 0   | 10   |   |   |   | 0   | 0/10  |
|      |           | CDNB 0.1% | 10    | 10      |   |         |   | 0   | 10   |   |   |   | 0   | 0/10  |
| 陽性対照 | CDNB 1.0% | オリーブオイル   | 10    | 10      |   |         |   | 0   | 10   |   |   |   | 0   | 0/10  |
|      |           | CDNB 0.1% | 10    | 0       | 0 | 7       | 3 | 2.3 | 0    | 0 | 7 | 3 | 2.3 | 10/10 |

以上から、本被験物質は、モルモットに対して感作性がないと考えられる。

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。

(2) 18.7%フロアブル (ファンタジスタフロアブル)

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(資料 ファンタジスタ-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の種類・名称: ファンタジスタフロアブル (Lot No. G2014-13)

|      |          |       |
|------|----------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ  | 18.7% |
|      | 水、界面活性剤等 | 81.3% |

試験動物: SD 系ラット (雌 1 匹及び雌 5 匹×1 群、週齢 8~9 週、体重 182~201 g)

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 固定用量法

投与方法: 一晩絶食させた 1 匹のラットに、被験物質を注射用水で希釈し、2000 mg/10 mL/kg 体重を強制経口投与した。投与 3 時間後に死亡が確認されたため、一晩絶食させた 1 匹のラットに、被験物質を注射用水で希釈し、300 mg/10 mL/kg 体重を強制経口投与した。

死亡が認められなかったため、別の 4 匹のラットに、同様に 300 mg/10 mL/kg 体重を強制経口投与した。

用量設定根拠: 本被験物質の有効成分の急性経口毒性 LD<sub>50</sub> が 300~2000 mg/kg であったため、初回の見当付け用量は 2000 mg/kg 体重を選択した。

試験項目: 死亡及び一般状態等について、投与 15, 30 分後、その後投与 1, 3, 6 時間後に各 1 回観察した。その後 14 日間は 1 日 1 回観察した。体重は投与直前、投与 1, 2, 3, 7, 14 日後に測定した。観察終了時に剖検を行い、体外表並びに臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果:

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| 投与方法                           | 経口   |
| 投与量 (mg/kg)                    | ♀: 300, 2000   |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)       | ♀: 300~2000  |
| 毒性徴候開始及び終了時間                   | 2000 mg/kg 群: 投与 3 時間後まで<br>300 mg/kg 群: 投与 3 時間後~投与翌日 |
| 死亡開始及び終了時間                     | 2000 mg/kg 群: 投与 3 時間後                                 |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | ♀: <300  |
| 死亡例の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)  | ♀: 300   |

見当付け試験として 1 匹のラットに 2000 mg/kg を投与したところ、投与 1 時間後から粘

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。

液便と肛門周囲の汚れが認められ、投与 3 時間後に、歩行異常、痙攣、死戦期呼吸が認められ死亡した。次の見当付け試験として 1 匹のラットに 300 mg/kg を投与したところ、投与 3~6 時間後に粘液便が、投与 1 時間後に肛門周囲の汚れが認められたが、翌日には回復し、以降、異常は見られなかった。他の 4 例のラット (300 mg/kg) には観察期間を通じて異常はなかった。

300 mg/kg 群の各動物の体重は順調な増加をしめした。剖検では、2000 mg/kg 投与のラットは、鼻や食道から淡黄色泡沫状液体が認められ、各消化管にも黄白色内容物が認められた。また、胸腺に暗赤色点、肺の暗赤色化が認められた。300 mg/kg 群では全例に剖検での異常は見られなかった。

以上から、本被験物質をラットに急性経口投与した際の LD<sub>50</sub> は 300~2000 mg/kg 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。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(資料 ファンタジスタ-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の種類・名称: ファンタジスタフロアブル (Lot No. G2014-13)

|      |          |       |
|------|----------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ  | 18.7% |
|      | 水、界面活性剤等 | 81.3% |

試験動物: SD 系ラット/雌雄各 5 匹 (週齢; 雄 7.5 週間、雌 8 週間)

群構成; 被験物質処理群 (雌雄各 5 匹)

体重: 雄 275~297 g/動物、雌 215~229 g/動物

試験期間: 15 日間観察

試験方法: 被験物質をリント布に載せ、剪毛した背部に閉塞貼付した。24 時間後にリント布を除去し注射用水で被験物質を除去した。

用量設定根拠: 有効成分の経皮毒性の知見から、2000 mg/kg 投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

試験項目: 死亡及び一般状態について、投与 15, 30 分後、投与 1, 3, 6 時間後に各 1 回観察した。その後 15 日間、1 日 1 回観察した。

体重は投与直前、投与 2, 3, 4, 8, 15 日後に測定した。

観察終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果:

| 投与方法                      | 経皮        |
|---------------------------|-----------|
| 塗布量 (mg/kg)               | ♀♂: 2000  |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | ♀♂: >2000 |
| 死亡開始及び終了時間                | 死亡例無し     |
| 死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) | ♀♂: 2000  |

死亡例は無かった。すべての動物に一般状態の異常は見られなかった。

体重変化では、被験物質による影響は見られなかった。

剖検では、投与に関連した所見はなかった。

以上から、本被験物質をラットへ急性経皮投与した際の LD<sub>50</sub> は、2000 mg/kg を超える値であった。

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。

3) 急性吸入毒性試験

(資料 ファンジスタ-12)

本剤は気化して施用する農薬ではないため、13 生産第 3986 号記 3 (2) ③イの記載に基づき、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ミアイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 ファントジスタ-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の種類・名称：ファンタジスタフロアブル (Lot No. G2014-13)

|      |          |       |
|------|----------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ  | 18.7% |
|      | 水、界面活性剤等 | 81.3% |

試験動物：日本白色ウサギ (雄 3 羽)、体重：2.31~2.34 kg/動物、週齢 11 週

試験期間：72 時間観察

試験方法：被験物質 0.5 mL を剪毛したウサギの皮膚に乗せ、リント布で閉塞貼付した。

4 時間後にリント布および被験物質を除去した。

試験項目：投与日及び観察終了時に体重を測定した。皮膚反応について、被験物質除去後 1、24、48、72 時間後に Draize の方法に従い紅斑、痂皮、及び浮腫の程度を評価した。

結果：

| 動物<br>番号 | 項目    | 最高<br>値 | 被験物質除去後の経過時間毎の評点 |       |       |       |
|----------|-------|---------|------------------|-------|-------|-------|
|          |       |         | 1 時間             | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1        | 紅斑・痂皮 | 4       | 1                | 0     | 0     | 0     |
|          | 浮腫    | 4       | 0                | 0     | 0     | 0     |
| 2        | 紅斑・痂皮 | 4       | 0                | 0     | 0     | 0     |
|          | 浮腫    | 4       | 0                | 0     | 0     | 0     |
| 3        | 紅斑・痂皮 | 4       | 1                | 1     | 0     | 0     |
|          | 浮腫    | 4       | 0                | 0     | 0     | 0     |
| 合計       | 紅斑・痂皮 | 12      | 2                | 1     | 0     | 0     |
|          | 浮腫    | 12      | 0                | 0     | 0     | 0     |
| 平均       |       | 8       | 0.7              | 0.3   | 0     | 0     |

被験物質除去後 1 時間後に、2 例で紅斑・痂皮が認められ、24 時間後に 1 例で紅斑・痂皮が認められた。

24 時間後~72 時間後の紅斑と浮腫の評点を合算し、9 で除した値は 0.1 であったため、A.F.N.O.R.の皮膚刺激性の判定で、本被験物質はウサギの皮膚に対し無刺激性となった。

なお、一般状態及び体重変化では異常は見られなかった。

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マイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 ファンタジスタ-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の種類・名称：ファンタジスタフロアブル (Lot No. G2014-13)

|      |          |       |
|------|----------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ  | 18.7% |
|      | 水、界面活性剤等 | 81.3% |

試験動物：日本白色ウサギ (雄 3 羽)、週齢 11 週間

体重：2.14~2.30 kg/動物

試験期間：72 時間観察

試験方法：被験物質 0.1 mL を 3 匹のウサギの右眼に投与した。投与直後約 1 秒間被験物質がこぼれないように瞼を閉じさせた。左眼は無処理対照とした。

試験項目：投与後 1, 24, 48, 72 時間後に角膜、虹彩、結膜について観察した。各動物の一般状態は毎日観察した。また、投与日及び 72 時間後に体重を測定した。

結果：非洗眼群の評点は以下の通り。

| 項目                |          |     | 最高<br>評点 | 投与後経過時間における評点 |       |       |       |
|-------------------|----------|-----|----------|---------------|-------|-------|-------|
|                   |          |     |          | 1 hr          | 24 hr | 48 hr | 72 hr |
| 動物<br>番号<br>01M01 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 面積  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 虹彩       |     | 2        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 結膜       | 発赤  | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 浮腫  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 分泌物 | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
| 動物<br>番号<br>01M02 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 面積  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 虹彩       |     | 2        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 結膜       | 発赤  | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 浮腫  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 分泌物 | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
| 動物<br>番号<br>01M03 | 角膜<br>混濁 | 程度  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 面積  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 虹彩       |     | 2        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   | 結膜       | 発赤  | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 浮腫  | 4        | 0             | 0     | 0     | 0     |
|                   |          | 分泌物 | 3        | 0             | 0     | 0     | 0     |
| 合計                |          |     | 330      | 0             | 0     | 0     | 0     |
| 平均 (MTS)          |          |     | 110      | 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。

試験期間を通じて、眼刺激性は認められなかったため、本被験物質はウサギ眼に対し刺激性が無いと考えられた。なお、各動物の一般状態及び体重に異常は見られなかった。

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。

6) モルモットにおける皮膚感作性試験 (ビューラー法)

(資料 ファンタジスタ-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の種類・名称: ファンタジスタフロアブル (Lot No. G2014-13)

|      |          |       |
|------|----------|-------|
| [組成] | ピリベンカルブ  | 18.7% |
|      | 水、界面活性剤等 | 81.3% |

試験動物: ハートレー系モルモット (雌 30 匹)、体重: 323~385 g/動物、週齢 5 週

被験物質群: 20 匹、陰性対照群: 10 匹

試験方法: ビューラー法

試験期間: 30 日間

用量設定: 別途モルモット 2 匹を用意し、これらの動物の皮膚に、被験物質原液及び、50, 25, 12.5% 注射用水希釈液を 0.2 mL 貼付した。6 時間後にパッチを除去し、さらに 24 時間後の皮膚反応を観察した結果、被験物質原液において皮膚反応が見られなかったことから、感作暴露濃度、惹起暴露濃度ともに未希釈とした。

感作暴露: 30 匹のモルモットを用意し、20 匹を被験物質群、10 匹を陰性対照群とした。

剪毛したモルモットの左腹部に被験物質を 2.5 cm 四方のパッチを用いて貼付した。

6 時間後に被験物質を除去した。同様の操作を 7 日後、14 日後にも行った。陰性対照群には注射用水 0.2 mL を同様に処理した。

惹起暴露: 被験物質群及び陰性対照群について、3 回目の感作暴露の 2 週間後に、モルモットの右腹部を剪毛し、被験物質 0.2 mL を貼付した。6 時間後にパッチ及び被験物質を除去し、除去後 24 時間後及び 48 時間後にそれぞれの皮膚の状態を観察した。

他観察事項: 一般状態を毎日 1 回観察した。体重は、初回感作日、惹起暴露観察後に測定した。

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マイ化学工業株式会社にある。

結果：惹起暴露の試験結果は以下の通り。  
両群いずれにも皮膚反応は認められなかった。

| 試験群   |           |           | 供試動物数 | 皮膚反応           | 24時間    |   |   |   |     | 48時間    |   |   |   |     | 陽性率 |
|-------|-----------|-----------|-------|----------------|---------|---|---|---|-----|---------|---|---|---|-----|-----|
| 処理物質  |           |           |       |                | 感作反応動物数 |   |   |   | 重症度 | 感作反応動物数 |   |   |   | 重症度 |     |
| 感作    |           |           |       |                | 皮膚反応評点  |   |   |   |     | 皮膚反応評点  |   |   |   |     |     |
| 感作    | 惹起        |           |       |                | 0       | 1 | 2 | 3 |     | 0       | 1 | 2 | 3 |     |     |
| 被験物質群 | 被験物質 100% | 被験物質 100% | 20    | 紅斑<br>又は<br>浮腫 | 20      |   |   |   | 0.0 | 20      |   |   |   | 0.0 | 0%  |
| 陰性対照群 | 注射用水      |           | 10    |                | 10      |   |   |   | 0.0 | 10      |   |   |   | 0.0 | 0%  |

全動物について体重推移及び一般状態の異常はなかった。

同試験施設では、陽性対照物質による背景試験を定期的に行っている。

直近の背景データを以下に示す。(2014年2月19日～3月20日)

対照物質：DNCB

感作時の溶媒：アセトン、惹起時の溶媒：80%エタノール

| 試験群   |         |           | 供試動物数 | 皮膚反応           | 24時間    |   |   |   |     | 48時間    |   |   |     |       | 陽性率 |
|-------|---------|-----------|-------|----------------|---------|---|---|---|-----|---------|---|---|-----|-------|-----|
| 処理物質  |         |           |       |                | 感作反応動物数 |   |   |   | 重症度 | 感作反応動物数 |   |   |     | 重症度   |     |
| 感作    |         |           |       |                | 皮膚反応評点  |   |   |   |     | 皮膚反応評点  |   |   |     |       |     |
| 感作    | 惹起      |           |       |                | 0       | 1 | 2 | 3 |     | 0       | 1 | 2 | 3   |       |     |
| 陽性物質群 | 1% DNCB | 0.1% DNCB | 10    | 紅斑<br>又は<br>浮腫 | 3       | 7 |   |   | 1.7 | 6       | 4 |   | 1.4 | 10/10 |     |

この試験結果から、本試験は妥当と考えられた。

以上から、本被験物質は、モルモットに対し皮膚感作性が無いと考えられた。

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>

| 資料番号          | 試験の種類 | 供試動物等 | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要  | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁   |
|---------------|-------|-------|--|--|---------------|-------|
| 運命-1<br>[GLP] | 動物代謝  | ラット   | <p>①排泄バランス：単回経口投与<br/>ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>高用量 150 mg/kg<br/>ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>7 日間にわたり排泄量を測定、<br/>雌雄各 4 匹</p> <p>②薬物動態：単回経口投与<br/>ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>高用量 150 mg/kg<br/>ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>高用量 150 mg/kg<br/>全血試料を尾静脈から採取し、<br/>96 時間にわたり全血・血漿中の<br/>放射能濃度を測定した。<br/>雌雄各 4 匹</p> <p>③胆汁排泄：単回経口投与<br/>ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>胆管カニューラ挿入ラットか<br/>ら 48 時間にわたり胆汁、尿、<br/>糞を採取し放射能濃度を測<br/>定、雌雄各 4 匹</p> <p>④組織内分布：単回経口投与<br/>ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>高用量 150 mg/kg<br/>ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識；<br/>低用量 5 mg/kg<br/>投与後 72 時間までに 3 時点ご<br/>とに雌雄各 3 匹をと殺して、全<br/>血、血漿および臓器・組織中の<br/>放射能濃度を測定した。</p> | <p>①<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生は最大で 0.6%。<br/>両標識体の 168 時間までの排泄<br/>量(%TAR)：糞中 59~73<br/>尿中 23~37<br/>72 時間以内に殆どが排泄された。<br/>投与用量、雌雄間、標識体による<br/>排泄速度・経路に大差なかった。<br/>放射能の回収率;96.5~99.8%</p> <p>②ベンゼン環標識、血漿中濃度<br/>Cmax µg /g Tmax hr<br/>低用量 ♂3.864 ♂0.75<br/>♀3.977 ♀0.75<br/>高用量 ♂41.149 ♂4.67<br/>♀32.176 ♀6.00<br/>ピリジン環標識、血漿中濃度<br/>Cmax µg /g Tmax hr<br/>低用量 ♂3.442 ♂1.38<br/>♀4.196 ♀0.88<br/>高用量 ♂36.575 ♂1.750<br/>♀48.109 ♀1.750<br/>血漿、全血中薬物動態パラメータ<br/>に標識体・雌雄間で大きな差はな<br/>かった。</p> <p>③48 時間の排泄割合 (%AR)<br/>胆汁 ♂78.999 ♀68.950<br/>尿 ♂10.650 ♀20.016<br/>糞 ♂ 3.202 ♀ 4.272<br/>主な排泄経路は胆汁中で、糞中排<br/>泄は少なく薬物がほとんど完全に<br/>吸収されたことを示した。</p> <p>④放射能の分布は速やかで、低用<br/>量投与 1 時間後までに分布し<br/>た。蓄積性はなく、放射能濃度<br/>は速やかに減少し、低用量群で<br/>血液中 1 半減期以内に 1/10~<br/>1/170 に、高用量群では 1/4~<br/>1/80 に減少した。<br/>胃腸管、膀胱以外での最高放射<br/>能濃度は肝臓中で、組織中放射能<br/>濃度に雌雄差はなかった。</p> |               | IX-10 |

| 資料番号          | 試験の種類         | 供試動植物等 | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要  | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁   |
|---------------|---------------|--------|--|--|---------------|-------|
| (つづき)         | (つづき)         | ラット    | ⑤代謝物の同定：尿、糞、胆汁試料につき、HPLC分析、酵素処理による脱抱合化、およびLC-MS測定によって代謝物の同定を行った。   | ⑤両標識体の代謝は類似。   |               | IX-10 |
| 運命-2<br>[GLP] | 植物代謝          | トマト    | ベンゼン環- $^{14}\text{C}$ 標識、<br>ピリジン環- $^{14}\text{C}$ 標識：<br>40%顆粒水和剤相当の白試料と混合、有効成分 600 g/ha を7日間隔で3回茎葉散布した。<br>トマトの採取：最終散布 1、3、7日後に果実および葉を採取し、さらに7日後にはベンゼン環標識処理区の茎部分も採取して放射能濃度、代謝物を分析した。 | 放射性残留(%TRR)：<br>ベンゼン環標識、1日後<br><u>部位</u> <u>洗浄液</u> <u>溶媒抽出</u> <u>残渣</u><br>果実 81.2 17.8 1.0<br>葉 93.7 6.2 0.1<br>洗浄液+溶媒抽出中代謝物(%TRR)：<br><u>部位</u> <u>親化合物</u> <u>KIE-9749</u><br>果実 92.1 3.0<br>葉 92.4 4.1 |               | IX-21 |
| 運命-3<br>[GLP] | 植物代謝<br>(移行性) | トマト    | ベンゼン環- $^{14}\text{C}$ 標識：<br>顆粒水和剤の白試料と混合、果実または葉部に1回塗布した。<br>トマトの採取：塗布 1日および7日後に非塗布果実および葉を、7日後に塗布果実および葉を採取して、放射能を測定した。  | 非塗布果実および葉中の $^{14}\text{C}$ 量は総回収放射能の 2%で、塗布放射能の 98%が塗布部位に回収された。<br>果実または葉へ処理されたピリベンカルブは、トマト植物体中で吸収移行することは殆どなく植物体表面に残留した。  |               | IX-28 |

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。

| 資料番号           | 試験の種類 | 供試動植物等 | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要  | 試験機関(報告年) | 記載頁   |
|----------------|-------|--------|--|--|-----------|-------|
| 運命-4<br>[GLP]  | 植物代謝  | レタス    | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識：<br>40%顆粒水和剤相当の白試料と混合、有効成分 600 g/ha を7日間隔で3回茎葉散布した。<br>レタスの採取：最終散布後1日、7日に葉部を採取し、放射能濃度、代謝物を分析した。  | 放射性残留(%TRR)：<br><u>日数</u> <u>洗浄液</u> <u>溶媒抽出</u> <u>残渣</u><br>1日 91.2 8.6 0.2<br>7日 83.8 15.6 0.6<br>洗浄液+溶媒抽出中代謝物(%TRR)：<br><u>日数</u> <u>親化合物</u> <u>KIE-9749</u><br>1日 83.0 13.7<br>7日 82.9 11.8  |           | IX-30 |
| 運命-6<br>[GLP]  | 植物代謝  | いんげんまめ | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識：<br>顆粒水和剤の白試料と混合、有効成分 600 g/ha を7日間隔で3回茎葉散布した。<br>試料の採取：1回目散布1日後および最終散布7日後に[子実+さや]と[葉+莖]の部位を採取し、放射能濃度、代謝物を分析した。  | 放射性残留(%TRR)：<br><u>日数</u> <u>洗浄液</u> <u>溶媒抽出</u> <u>残渣</u><br>1日：子実+さや<br>93.2 6.4 0.3<br>7日：さや<br>58.0 36.7 5.3<br>7日：子実 89.4 10.6<br>洗浄液+溶媒抽出中代謝物(%TRR)：<br><u>日数</u> <u>親化合物</u> <u>KIE-9749</u><br>1日：子実+さや<br>77.2 20.6<br>7日：さや 35.2 27.5<br>7日：子実 47.9 26.1 |           | IX-34 |
| 運命-14<br>[GLP] | 植物代謝  | イネ     | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識、<br>ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> C 標識：<br>40%顆粒水和剤相当の白試料と混合、有効成分 400 g/ha を目標葉量(実際の散布葉量)；ベンゼン環標識体：273 g/ha、ピリジン環標識体：365 g/ha)として茎葉散布した。<br>イネの採取：散布7日後に稲穂及び稲わらを採取し、稲穂は玄米と籾穀に分けた。採取した試料の放射能濃度、代謝物を分析した。 | ベンゼン環標識体<br>放射性残留(%TRR)：<br><u>試料</u> <u>洗浄液</u> <u>溶媒抽出</u> <u>残渣</u><br>玄米 - 96.4 3.6<br>籾穀 87.4 11.3 1.3<br>稲わら 78.0 19.0 3.0<br>洗浄液+溶媒抽出中代謝物(%TRR)：<br><u>試料</u> <u>親化合物</u> <u>KIE-9749</u><br>玄米 57.7 29.7<br>籾穀 65.2 31.2<br>稲わら 66.6 27.4                  |           | IX-39 |

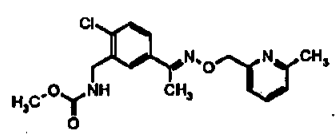
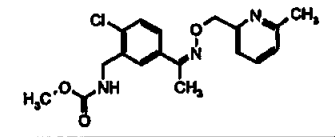
| 資料番号           | 試験の種類 | 供試動植物等            | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要   | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁   |
|----------------|-------|-------------------|--|---|---------------|-------|
| (つづき)          | (つづき) | イネ                | (つづき)  | ビリジン環標識体<br>放射性残留(%TRR):<br>試料 洗淨液 溶媒抽出 残渣<br>玄米 - 95.7 4.8<br>籾殻 86.2 12.2 1.6<br>稲わら 78.8 17.8 3.5<br>洗淨液+溶媒抽出中代謝物(%TRR):<br>試料 親化合物 KIE-9749<br>玄米 53.8 34.8<br>籾殻 60.3 34.9<br>稲わら 63.3 31.0                  |               | IX-39 |
| 運命-15<br>[GLP] | 植物代謝  | イネ                | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識:<br>40%懸粒水和剤相当の白試料と混合、有効成分 400 g/ha を茎葉散布した。<br>イネの採取: 散布 7 日後に稲藪及び稲わらを採取し、稲藪は玄米と籾殻に分けた。採取した試料の放射能濃度、代謝物を分析した。   | 放射性残留(%TRR):<br>試料 洗淨液 溶媒抽出 残渣<br>玄米 - 93.7 6.3<br>籾殻 83.8 14.8 1.4<br>稲わら 55.4 40.5 4.1<br>洗淨液+溶媒抽出中代謝物(%TRR):<br>試料 親化合物 KIE-9749<br>玄米 42.5 35.8<br>籾殻 60.1 31.4<br>稲わら 62.9 25.4                              |               | IX-44 |
| 運命-6<br>[GLP]  | 土壌中動態 | 好気的土壌<br>(シルト質壤土) | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識、ビリジン環-2,6- <sup>14</sup> C 標識:<br>600g/ha = 0.6 ppm/乾土、25℃の暗所で 180 日培養し、この間揮発性物質を捕集した。放射能濃度を LSC で測定し、HPLC/TLC で代謝物を同定、抽出残渣中放射能の特徴付けを行った。                | 親化合物の半減期: 211-252 日。<br>抽出残渣および <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> : 経時的に増加し 180 日後でそれぞれ 21.0-22.5% TAR および 4.1-7.6% TAR。<br><br>未変化体: 180 日後で 54-60% TAR 抽出残渣の分画: フミン画分に 9-10% TAR、フミン酸画分に 8-9% TAR、フルボ酸画分に 4-5% TAR。 |               | IX-49 |
| 運命-7<br>[GLP]  | 土壌中動態 | 嫌氣的土壌<br>(シルト質壤土) | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識: 600 g/ha = 0.6 ppm/乾土、脱イオン水で水層を >1cm に保ち、窒素・グルコース水溶液を加えて嫌気条件を保った。pH、溶存酸素量、酸化還元電位を測定。25℃で 180 日培養し、揮発性物質を捕集した。放射能濃度測定、HPLC/TLC で代謝物を同定、抽出残渣中放射能の特徴付けをした。 | 親化合物の半減期: 70.2 日。180 日後の抽出残渣は 12% TAR、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> は 0.1% TAR。180 日後の代謝物生成量:  |               | IX-54 |

| 資料番号           | 試験の種類                       | 供試動植物等                            | 試験項目・試験方法等   | 試験結果の概要   | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁   |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|---|---------------|-------|
| 運命-8<br>[GLP]  | 土壌中<br>動態                   | 好氣的溢水<br>土壌<br>(軽塩土)              | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識、ピ<br>リジン環-2,6- <sup>14</sup> C 標識：<br>400g/ha = 0.4 ppm/乾土、<br>25℃の暗所で 180 日培養<br>し、この間揮発性物質を捕<br>集した。放射能濃度を LSC<br>で測定し、HPLC/TLC で代<br>謝物を同定、抽出残渣中放<br>射能の特徴付けを行った。 | 親化合物の半減期：139-173<br>日。<br>抽出残渣および <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> ：経時<br>的に増加し 180 日後でそれぞ<br>れ 29.9-35.4% TAR および<br>7.8-11.2% TAR。 |               | IX-59 |
| 運命-9<br>[GLP]  | 加水分<br>解動態                  | pH 4, 7, 9<br>緩衝液<br>(一部で蒸留<br>水) | 25 ℃, 31 日間培養。ベン<br>ゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識は pH<br>4, 7, 9 の緩衝液で、ピリ<br>ジン環-2,6- <sup>14</sup> C 標識は pH<br>4 の緩衝液で培養。7 時点<br>で反復試料を採取し分析<br>した。   | pH 7, 9 で分解なし。pH 4 で<br>分解し、僅かに異性化あり。<br>半減期(日)：<br>ベンゼン環標識体 96.3 日<br>ピリジン環標識体 169 日   |               | IX-66 |
| 運命-10<br>[GLP] | 水中光<br>分解動<br>態             | 滅菌蒸留水、<br>滅菌河川水                   | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C 標識、<br>ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> C 標識：<br>水中濃度 3 mg/L, 25℃下<br>で 120 時間キセノン光を<br>照射した。照射後経時的に<br>9 時点の試料を採取し、<br>LSC 測定、分解物の HPLC<br>分析、揮発性物質を捕集し<br>LSC 分析を行った。         | 物質収支：94~102%<br>太陽光換算半減期 (hr)：<br>標識体 蒸留水 自然水<br>ベンゼン環 5.8 12.7<br>ピリジン環 5.8 5.8  |               | IX-70 |
| 運命-11          | 代謝物<br>の<br>水中光<br>分解動<br>態 | 滅菌蒸留水                             |  |   |               | IX-76 |



| 資料番号           | 試験の種類           | 供試動植物等   | 試験項目・試験方法等  | 試験結果の概要   | 試験機関<br>(報告年) | 記載頁   |
|----------------|-----------------|--|---|---|---------------|-------|
| 運命-12          | 代謝物の<br>水中光分解動態 | 滅菌蒸留水  |   |   |               | IX-78 |
| 運命-13<br>[GLP] | 土壌表面光分解動態       | 土壌   | ベンゼン環-U-14C 標識、<br>ピリジン環-2,6-14C 標識：土壌薄層への処理量<br>6 ppm、25℃下で 143 時間<br>キセノン光を照射した。照射後経時的に 6 時点の試料を採取し、LSC 測定、<br>分解物の HPLC 分析、揮発性物質を捕集し LSC 分析を行った。抽出残渣中放射性の特徴付けを行った。       | 物質収支：93~95%<br>太陽光換算半減期 (日)：<br>ベンゼン環標識 ピリジン環標識<br>27.1            29.3   |               | IX-80 |
| 物化-13<br>[GLP] | 土壌吸脱着           | 4 種土壌<br>I：埼玉岡部黒ボク土<br>II：栃木灰色低地土<br>III：福島褐色森林土<br>IV：埼玉白岡灰色低地土 | ベンゼン環-U-14C 標識：<br>0.01M-CaCl <sub>2</sub> 水溶液試料<br>設定濃度；0.2, 0.1, 0.05,<br>0.02, 0.008 mg/L<br>25℃で 48 時間振とう、遠心分離後、上澄み液の放射性濃度を LSC 測定した。<br>脱着試験も振とう時間を 24 時間とする以外は同様に行った。 | 物質収支：92~102%<br>吸着平衡化時間：48 時間<br>脱着平衡化時間：24 時間<br>等温吸着・脱着試験：<br>土壌 $K_{ads}$ $K_{des}$<br>I    55.5    76.7<br>II    48.0    82.9<br>III    158    207<br>IV    95.3    169         |               | IX-86 |
| 物化-12<br>[GLP] | 生物濃縮性           | コイ   | 非標識体(純度 99.7%)：流水式装置を用いて 28 日間暴露した。<br>高濃度区 10.0 µg/L<br>低濃度区 1.00 µg/L<br>試験水中および魚体中の濃度分析を LC-MS 法で行った。  | 高濃度区 14, 21, 28 日目の濃縮係数の変動；最大 11%、この期間が定常状態<br>BCF <sub>ss</sub> = 20<br>低濃度区の魚体中濃度：すべて定量下限値未満であったため、外挿法で算出した<br>BCF <sub>ss</sub> は 14~17<br>コイの死亡率：全体で 0.4%<br>魚体中脂質含量；5.84~5.94% |               | IX-90 |

<代謝分解物一覧表>

| 由来               | 名称 (略称)             | 化学名  | 構造式   |
|------------------|---------------------|--|---|
| 親化合物             | ピリベンカルブ<br>KIF-7767 | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate (註) |  |
| 植物<br>水中光<br>土壌光 | KIE-9749            | methyl (Z)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate (註) |  |

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。

| 由来 | 名称 (略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|---------|-----|-----|
|----|---------|-----|-----|

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。

| 由来 | 名称 (略称) | 化学名 | 構造式 |
|----|---------|-----|-----|
|----|---------|-----|-----|

(申請者註)：ピリベンカルブの ISO IUPAC 名は以下のとおりであるが、各試験実施時点では ISO 申請時の上表中の化学名を用いた。これ以降の概要書には、各試験報告書に記載された化学名を採用した。

ピリベンカルブの ISO IUPAC 名：

CN(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100

同様に KIE-9749 の IUPAC 名は以下のとおりとなる。

CN(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)OCC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100

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. 動物代謝に関する試験

(1) ラット体内における代謝試験

(資料 運命-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

供試標識化合物: ベンゼン環-U-またはピリジン環-2,6位を<sup>14</sup>Cで標識した。

| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ  | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ   |
|---------|--|---|
| 化学構造    | <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p>  | <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p>   |
| 化学名     | methyl (E)-N-(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate (ring-U- <sup>14</sup> C) | methyl (E)-N-(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate |
| ロット番号   |  |   |
| 比放射能    |  |   |
| 放射化学的純度 |  |   |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由:

供試動物: Sprague Dawley (CrI:CD® (SD)) 系ラット、1群雄雌各4または9匹、投与時の体重 159-257g

供給者 Charles River, UK

飼育環境: 動物には市販の固型飼料および水道水を自由に摂取させ、下記環境で飼育した。

馴化期間: 3日以上

温度: 18~25°C

相対湿度: 47~67%

照明: 12時間の明暗サイクル (6:00~18:00 明期)

換気回数: 最低 15 回/時間

ケージ: プロピレン製、性別群飼育 (最大5匹/ケージ)、チップ交換で衛生状態を維持した。

代謝ケージ: ガラス製代謝ケージで投与の前に馴化させ、個体別に飼育した。

試験方法:

1) 投与用量および投与液

用量: 低用量群 5 mg/kg、高用量群 150 mg/kg

投与方法: 単回経口投与

投与液量: 5 ml/kg

用量設定: ラットを用いた3週間または90日間反復投与毒性試験における無毒性量あるいは影響量から設定し

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。

た。

投与液の調製：<sup>14</sup>C 標識ピリベンカルブを非放射性標品（純度 99.9%）で希釈し、少量の Tween80 を加えた 0.5% カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁し投与液とした。

投与前に放射化学的純度を測定し、24 時間の安定を調べた。

## 2) 試験群の構成

| 群 | 標識位置  | 用量群 | 試験項目 | 投与レベル |        | 動物数 |   |
|---|-------|-----|------|-------|--------|-----|---|
|   |       |     |      | mg/kg | MBq/kg | 雄   | 雌 |
| A | ベンゼン環 | 低用量 | 排泄   | 5     | 10     | 4   | 4 |
| B | ベンゼン環 | 高用量 | 排泄   | 150   | 10     | 4   | 4 |
| C | ピリジン環 | 低用量 | 排泄   | 5     | 10     | 4   | 4 |
| D | ベンゼン環 | 低用量 | 薬物動態 | 5     | 10     | 4   | 4 |
| E | ベンゼン環 | 高用量 | 薬物動態 | 150   | 10     | 4   | 4 |
| F | ピリジン環 | 低用量 | 薬物動態 | 5     | 10     | 4   | 4 |
| G | ピリジン環 | 高用量 | 薬物動態 | 150   | 10     | 4   | 4 |
| H | ベンゼン環 | 低用量 | 胆汁排泄 | 5     | 5      | 4   | 4 |
| I | ベンゼン環 | 低用量 | 組織分布 | 5     | 5      | 9   | 9 |
| J | ベンゼン環 | 高用量 | 組織分布 | 150   | 5      | 9   | 9 |
| K | ピリジン環 | 低用量 | 組織分布 | 5     | 5      | 9   | 9 |

排泄-排泄バランス試験

薬物動態-薬物動態試験

胆汁排泄-胆汁排泄試験

組織分布-組織内分布試験

## 3) 試料の採取と測定

### ①排泄バランス試験 (A-C 群)

各標識体の投与後、ラットを個体別にガラス製代謝ケージに入れた。

採取時間：尿試料を投与後 12、24 時間、その後は 168 時間まで 24 時間間隔で採取した。

糞試料は投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取した。

呼気中の放射能ガスは 24 時間にわたって採取した。

ケージ洗浄液；排泄物の採取時に少量の水で洗浄し、最後にメタノール洗浄を行い、最終水洗液と合した。

組織の採取；投与 168 時間後にイソフルラン麻酔下に心臓穿刺により採血し、全血・血漿を調製した。臓器・組織も採取した。

放射能の測定；全血、血漿、尿、糞、ケージ中固形物、ケージ洗浄液、呼気捕集物、組織、残存屍体について測定を行った。

### ②薬物動態試験 (D-G 群)

全血試料を尾静脈からヘパリン処理したマイクロヘマトクリット管に採取した。

採取時間；投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 15, 24, 30, 48, 72 および 96 時間

全血および血漿中の放射能濃度を測定した。

### ③胆汁排泄試験 (H 群)

投与 48 時間前に胆汁用カニューラを挿入しベンゼン環標識体を投与した後、動物をガラス製代謝ケージに入れた。

各動物から胆汁を毎日採取し、胆汁排出量を計算した。

胆汁の採取時間；投与前、および投与後 2, 4, 6, 12, 24, 48 時間

尿および糞の採取時間；投与後 24 および 48 時間

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。

放射能の測定；尿、糞、胆汁、ケージ中固形物、ケージ洗浄液および屍体について測定した。

#### ④組織内分布試験 (I-K 群)

雌雄各 9 匹のラットに経口投与後、3 時点ごとに雌雄各 3 匹をと殺した。

と殺時点；低用量群-投与後 0.75、24.75 および 72 時間

高用量群-投与後 5、36 および 72 時間

心臓穿刺により採血して全血・血漿を調製し、また臓器・組織を採取した。

放射能の測定；全血、血漿および臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

#### 4) 試料の分析・代謝物の同定

試料重量・容積を測定し、消化、溶解、燃焼分析、LSC 分析、HPLC 分析、酵素処理による脱抱合化、および LC-MS 測定による代謝物の同定、などを進めた。

試験結果：

##### 1) 投与液中の安定性

| 標識体   | 投与液調製後の HPLC %Peaks |       |        |
|-------|---------------------|-------|--------|
|       | 2 時間後               | 3 時間後 | 24 時間後 |
| ベンゼン標 | 97.63               | 該当なし  | 97.74  |
| ピリジン標 | 該当なし                | 98.56 | 98.38  |

いずれの標識体も 24 時間までの安定性は確認された。

##### 14 日間の放射化学的純度変化

| A 群および D 群 | 投与液調製後の HPLC %Peaks |       |       |
|------------|---------------------|-------|-------|
|            | 投与前                 | 投与後   | 14 日後 |
| ベンゼン標標識体   | 97.25               | 96.96 | 95.43 |

14 日間で放射化学的純度の低下がみられた。

##### 2) 排泄バランス試験

炭酸ガストラップの放射能は無視できるレベルであったので、24 時間後にこの捕集容器を取り除いた。

投与した放射能は尿糞中に速やかに排泄され、いずれの標識体とも 72 時間以内に殆どが排泄された。投与 168 時間までの排泄量は、糞中で 59%~73% TAR、尿中で 23%~37% TAR を示し、主な排泄経路は糞中であった。投与用量や標識体による排泄の違い、あるいは雌雄間での排出速度および経路に関して大きな差はなかった。

放射能の回収率は、96.5%~99.8% TAR と良好であった。排泄バランスの要約を次ページに表示した。

投与 168 時間後の解剖時の組織中放射能濃度は、殆どが定量下限未満であり、肝臓および腎臓に高濃度を示し、そのほか卵巣、皮膚、腹部脂肪、副腎に残留した。全血および血漿中放射能濃度は、定量下限未満~0.096  $\mu\text{g/g}$  の範囲にあった。

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。

排泄バランス

| 試料                | 経過時間 (hr) | 放射能の排泄割合 (平均%TAR) |        |                |        |              |        |
|-------------------|-----------|-------------------|--------|----------------|--------|--------------|--------|
|                   |           | ベンゼン標標識体          |        |                |        | ピリジン標標識体     |        |
|                   |           | 5 mg/kg (A群)      |        | 150 mg/kg (B群) |        | 5 mg/kg (C群) |        |
|                   |           | 雄                 | 雌      | 雄              | 雌      | 雄            | 雌      |
| 尿                 | 12        | 20.017            | 24.092 | 13.127         | 13.784 | 15.238       | 16.954 |
|                   | 24        | 3.953             | 9.188  | 6.962          | 7.445  | 5.663        | 5.142  |
|                   | 48        | 1.000             | 3.498  | 2.027          | 1.201  | 4.496        | 1.700  |
|                   | 72        | 0.136             | 0.307  | 0.452          | 0.195  | 1.273        | 0.269  |
|                   | 96        | 0.043             | 0.070  | 0.086          | 0.069  | 0.231        | 0.158  |
|                   | 120       | 0.035             | 0.065  | 0.024          | 0.034  | 0.069        | 0.046  |
|                   | 144       | 0.014             | 0.033  | 0.014          | 0.019  | 0.030        | 0.017  |
|                   | 168       | 0.011             | 0.018  | 0.010          | 0.024  | 0.017        | 0.011  |
|                   | 小計        | 25.210            | 37.271 | 22.701         | 22.772 | 27.016       | 24.298 |
| 糞                 | 24        | 61.107            | 38.008 | 51.387         | 58.767 | 15.703       | 55.837 |
|                   | 48        | 8.249             | 18.796 | 17.622         | 7.483  | 41.675       | 11.487 |
|                   | 72        | 0.527             | 1.660  | 3.099          | 0.641  | 9.889        | 2.330  |
|                   | 96        | 0.144             | 0.212  | 0.628          | 0.146  | 1.544        | 0.299  |
|                   | 120       | 0.053             | 0.098  | 0.102          | 0.049  | 0.187        | 0.080  |
|                   | 144       | 0.036             | 0.055  | 0.027          | 0.035  | 0.042        | 0.046  |
|                   | 168       | 0.019             | 0.033  | 0.016          | 0.024  | 0.022        | 0.022  |
|                   |           | 小計                | 70.135 | 58.863         | 72.883 | 67.144       | 69.062 |
| ケージ洗淨液            | 24        | 1.112             | 1.193  | 1.009          | 5.529  | 1.539        | 1.375  |
|                   | 48        | 0.162             | 0.285  | 0.258          | 0.266  | 0.945        | 0.246  |
|                   | 72        | 0.043             | 0.059  | 0.053          | 0.155  | 0.149        | 0.088  |
|                   | 96        | 0.026             | 0.036  | 0.072          | 0.127  | 0.047        | 0.033  |
|                   | 120       | 0.017             | 0.071  | 0.012          | 0.038  | 0.019        | 0.014  |
|                   | 144       | 0.008             | 0.013  | 0.015          | 0.213  | 0.006        | 0.007  |
|                   |           | 小計                | 1.968  | 1.657          | 1.420  | 6.321        | 2.706  |
| CO <sub>2</sub> 1 | 24        | BLQ               | BLQ    | BLQ            | BLQ    | 0.282        | 0.290  |
| CO <sub>2</sub> 2 | 24        | BLQ               | BLQ    | BLQ            | BLQ    | 0.324        | 0.263  |
| ケージ中固形物           | 168       | 0.023             | 0.057  | 0.006          | 0.008  | 0.029        | 0.012  |
| 最終ケージ洗淨液          | 168       | 0.057             | 0.055  | 0.028          | 0.053  | 0.023        | 0.020  |
| 摘出組織              | 168       | 0.038             | 0.306  | 0.123          | 0.162  | 0.330        | 0.281  |
| 合計                |           | 96.828            | 98.209 | 97.159         | 96.459 | 99.771       | 97.029 |

BLQ : 定量下限未満

168時間後の組織中放射能濃度 (一部を抜粋、平均 µg 相当/g)

| 試料 | ベンゼン標標識体     |       |                |       | ピリジン標標識体     |       |
|----|--------------|-------|----------------|-------|--------------|-------|
|    | 5 mg/kg (A群) |       | 150 mg/kg (B群) |       | 5 mg/kg (C群) |       |
|    | 雄            | 雌     | 雄              | 雌     | 雄            | 雌     |
| 血漿 | BLQ          | 0.007 | 0.051          | 0.092 | 0.005        | 0.008 |
| 全血 | 0.003        | 0.007 | 0.065          | 0.096 | 0.013        | 0.014 |
| 肝臓 | 0.028        | 0.033 | 0.654          | 0.477 | 0.048        | 0.039 |
| 腎臓 | 0.014        | 0.018 | 0.402          | 0.357 | 0.043        | 0.030 |
| 皮膚 | 0.008        | 0.025 | 0.157          | 0.751 | 0.014        | 0.020 |
| 副腎 | BLQ          | BLQ   | BLQ            | BLQ   | 0.020        | 0.028 |
| 卵巣 | --           | 0.021 | --             | BLQ   | --           | 0.017 |

BLQ : 定量下限未満



3) 薬物動態試験

①低用量 5 mg/kg 群における血中放射能濃度の変化 (平均 µg 相当/g)

| 採取時間<br>hr | ベンゼン標識薬体 |       |       |        | ピリジン標識薬体 |       |       |       |
|------------|----------|-------|-------|--------|----------|-------|-------|-------|
|            | 雄        |       | 雌     |        | 雄        |       | 雌     |       |
|            | 血漿       | 全血    | 血漿    | 全血     | 血漿       | 全血    | 血漿    | 全血    |
| 0.5        | 3.503    | 1.969 | 3.257 | 1.845  | 2.363    | 1.402 | 3.679 | 2.154 |
| 1          | 3.709    | 2.041 | 3.484 | 2.000  | 2.295    | 1.396 | 3.814 | 2.287 |
| 2          | 2.723    | 1.599 | 2.664 | 1.612* | 2.741    | 1.634 | 2.276 | 1.376 |
| 3          | 1.815    | 1.066 | 2.106 | 1.237  | 1.773    | 1.083 | 1.684 | 1.032 |
| 4          | 1.338    | 0.839 | 2.035 | 1.192  | 1.481    | 0.906 | 1.370 | 0.836 |
| 6          | 0.839    | 0.578 | 1.114 | 0.686  | 1.143    | 0.713 | 1.131 | 0.703 |
| 9          | 0.436    | 0.297 | 0.623 | 0.398  | 0.559    | 0.364 | 0.928 | 0.613 |
| 15         | 0.180    | 0.117 | 0.225 | 0.148  | 0.178    | 0.127 | 0.348 | 0.248 |
| 24         | 0.086    | 0.058 | 0.113 | 0.079  | 0.084    | 0.068 | 0.135 | 0.103 |
| 30         | 0.056    | 0.041 | 0.090 | 0.062  | 0.066    | 0.056 | 0.104 | 0.083 |
| 48         | 0.028    | 0.023 | 0.085 | 0.048  | 0.030    | 0.032 | 0.059 | 0.051 |
| 72         | 0.014    | 0.011 | 0.024 | 0.018  | 0.017    | 0.021 | 0.033 | 0.033 |
| 96         | 0.011    | 0.009 | 0.014 | 0.012  | 0.010    | 0.014 | 0.019 | 0.022 |

\* 3匹の平均

②低用量 5 mg/kg 群における薬物動態パラメータ (平均値)

| パラメータ                      | ベンゼン標識薬体 |       |       |       | ピリジン標識薬体 |       |       |       |
|----------------------------|----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|
|                            | 雄        |       | 雌     |       | 雄        |       | 雌     |       |
|                            | 血漿       | 全血    | 血漿    | 全血    | 血漿       | 全血    | 血漿    | 全血    |
| C <sub>max</sub> µg相当/g    | 3.864    | 2.122 | 3.977 | 2.251 | 3.442    | 2.047 | 4.196 | 2.474 |
| T <sub>max</sub> 時間        | 0.75     | 0.75  | 0.75  | 0.75  | 1.38     | 1.38  | 0.88  | 0.88  |
| T <sub>1/2 elim</sub> 時間   | 24.76    | 25.27 | 22.32 | 25.82 | 23.56    | 32.55 | 25.11 | 32.25 |
| AUC <sub>0-t</sub> µg相当h/g | 18.35    | 11.55 | 22.95 | 14.26 | 18.38    | 12.40 | 24.16 | 16.32 |
| AUC <sub>0-∞</sub> µg相当h/g | 18.82    | 11.87 | 23.43 | 14.70 | 18.72    | 13.07 | 24.87 | 17.33 |

T<sub>1/2</sub>、AUCの値は、申請者が四捨五入して小数点以下第2位に丸めた。

③高用量 150 mg/kg 群における血中放射能濃度の変化 (平均 µg 相当/g)

| 採取時間<br>hr | ベンゼン標識薬体 |        |        |        | ピリジン標識薬体 |        |          |        |
|------------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|----------|--------|
|            | 雄        |        | 雌*     |        | 雄        |        | 雌        |        |
|            | 血漿       | 全血     | 血漿     | 全血     | 血漿       | 全血     | 血漿       | 全血     |
| 0.5        | 24.505   | 19.987 | 20.355 | 11.920 | 23.750   | 13.798 | 17.155** | 11.605 |
| 1          | 31.322   | 17.917 | 28.656 | 15.874 | 34.696   | 20.142 | 40.524   | 23.060 |
| 2          | 28.413   | 16.484 | 28.251 | 17.118 | 36.127   | 21.609 | 47.387   | 27.814 |
| 3          | 21.707   | 12.630 | 23.543 | 13.823 | 19.582   | 12.100 | 30.516   | 17.705 |
| 4          | 28.597   | 16.918 | 22.365 | 13.503 | 21.782   | 13.007 | 27.350   | 16.994 |
| 6          | 21.174   | 13.322 | 27.517 | 17.046 | 22.247   | 14.296 | 27.448   | 17.345 |
| 9          | 21.516   | 13.929 | 24.460 | 15.597 | 21.822   | 14.648 | 27.548   | 17.317 |
| 15         | 12.397   | 8.040  | 22.744 | 15.278 | 10.432   | 7.605  | 16.472   | 11.818 |
| 24         | 4.559    | 2.974  | 5.441  | 3.696  | 2.784    | 2.329  | 5.245    | 3.990  |
| 30         | 4.871    | 3.182  | 2.470  | 1.787  | 1.885    | 1.840  | 2.920    | 2.426  |
| 48         | 1.685    | 1.160  | 1.460  | 1.043  | 0.997    | 1.032  | 1.276    | 1.286  |
| 72         | 1.218    | 0.817  | 0.428  | 0.361  | 0.583**  | 0.666  | 1.249    | 1.150  |
| 96         | 0.908    | 0.715  | 0.550  | 0.418  | 0.377    | 0.537  | 0.485*   | 0.643  |

\* 30分以外の試料は3匹の平均 \*\*3匹の平均

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高用量 150 mg/kg 群における薬物動態パラメータ (平均値)

$T_{1/2}$  および AUC の値は、申請者が四捨五入して小数点以下第 2 位に丸めた。

| パラメータ                     | ベンゼン標識織体 |        |        |        | ピリジン標識織体 |        |        |        |
|---------------------------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|
|                           | 雄        |        | 雌      |        | 雄        |        | 雌      |        |
|                           | 血漿       | 全血     | 血漿     | 全血     | 血漿       | 全血     | 血漿     | 全血     |
| C <sub>max</sub> µg/g     | 41.149   | 25.160 | 32.176 | 19.443 | 36.575   | 22.058 | 48.109 | 27.904 |
| T <sub>max</sub> 時間       | 4.67     | 4.67   | 6.00   | 6.00   | 1.750    | 1.750  | 1.750  | 1.750  |
| T <sub>1/2 elim</sub> 時間  | 34.50    | 30.56  | 27.08  | 26.48  | 26.51    | 34.50  | 22.98  | 32.97  |
| AUC <sub>0-t</sub> µg h/g | 529.43   | 386.37 | 557.50 | 364.01 | 422.84   | 306.04 | 568.72 | 402.23 |
| AUC <sub>0-∞</sub> µg h/g | 567.25   | 363.29 | 581.65 | 378.13 | 437.46   | 332.85 | 585.78 | 432.73 |

申請者注：ベンゼン標識織体の雄雌各 1 例の T<sub>max</sub> が、血漿、全血ともそれぞれ 9 時間および 15 時間と顕著な高値を示したため、他の個体の T<sub>max</sub> は 1~4 時間であったが平均値は上記高値となった。この 1 例を除くと両標識織体の T<sub>max</sub> に殆ど差がなかった。血漿および全血とも両標識織体または雄雌間で最高血中濃度時間 T<sub>max</sub> および排出半減期 T<sub>1/2 elim</sub> に差はなかった。低用量群での T<sub>max</sub> はほぼ 1 時間、T<sub>1/2 elim</sub> は 22~33 時間、高用量群では血中からの排出速度は低用量群と同等であったが、T<sub>max</sub> は 1.7~6 時間と遅くなった。血中濃度/時間曲線下面積 AUC<sub>0-t</sub> は、いずれの用量群でも血漿および全血で AUC<sub>0-∞</sub> の 91% を超えており、投与後 96 時間までに放射能がほぼ完全に排出されたことが示された。低用量群の AUC<sub>0-∞</sub> は、高用量群との用量比以上に大きく、吸収がこの用量範囲で飽和することが示唆された。

4) 胆汁排泄試験

主な排泄経路は胆汁中であった (雄で 79% TAR、雌で 69% TAR)。糞中排泄は 5% TAR 未満であり、薬物がほとんど完全に吸収されたことを示した。

ベンゼン標識織体 5 mg/kg 投与後の胆汁排泄バランス

| 試料       | 採取時間<br>hr | 放射能の排泄割合 (平均% TAR) |          |
|----------|------------|--------------------|----------|
|          |            | 雄                  | 雌        |
| 胆汁       | 2          | 31.306             | 16.610   |
|          | 4          | 14.086             | 23.204   |
|          | 6          | 11.858             | 11.064   |
|          | 12         | 13.080             | 15.122   |
|          | 24         | 7.587              | 2.416    |
|          | 48         | 1.083              | 0.535    |
|          | 小計         | 78.999             | 68.950   |
| 尿        | 24         | 10.174             | 19.017   |
|          | 48         | 0.477              | 0.998    |
|          | 小計         | 10.650             | 20.016   |
| 糞        | 24         | 2.845              | 4.106    |
|          | 48         | 0.366              | 0.167    |
|          | 小計         | 3.202              | 4.272    |
| ケージ中固形物  | 48         | 0.005              | 1.234    |
| ケージ洗浄液   | 24         | 0.896              | 2.564    |
|          | 48         | 0.363              | [試料採取なし] |
|          | 小計         | 1.259              | 2.564    |
| 最終ケージ洗浄液 | 48         | 0.081              | 1.072    |
| 屍体       | 48         | 0.296              | 0.711    |
| 合計       |            | 94.493             | 97.845   |
| 吸収率 *    |            | 91.287             | 92.956   |

\*: 吸収率は放射能の排泄割合の合計から糞の排泄割合を差し引いた値。

5) 組織内分布試験

①ベンゼン環標識体の低用量 5 mg/kg 群における経時的組織内濃度 (µg 相当/g)

| 組織       | 0.75 時間 |         | 24.75 時間 |       | 72 時間 |       |
|----------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|
|          | 雄       | 雌       | 雄        | 雌     | 雄     | 雌     |
| 血漿       | 2.928   | 4.533   | 0.049    | 0.046 | 0.049 | 0.059 |
| 全血       | 1.753   | 2.777   | 0.034    | 0.035 | 0.034 | 0.041 |
| 副腎       | 2.985   | 4.068   | 0.018    | 0.024 | 0.021 | 0.024 |
| 骨        | 0.375   | 0.454   | 0.007    | 0.009 | 0.006 | 0.005 |
| 脳        | 0.264   | 0.394   | BLQ      | BLQ   | BLQ   | BLQ   |
| 眼        | 0.220   | 0.645   | 0.006    | 0.007 | 0.006 | 0.003 |
| 脂肪 (腹部)  | 1.994   | 2.984   | 0.018    | 0.017 | 0.010 | 0.010 |
| 心臓       | 1.215   | 1.854   | 0.014    | 0.013 | 0.015 | 0.016 |
| 腎臓       | 4.109   | 6.888   | 0.169    | 0.123 | 0.125 | 0.079 |
| 肝臓       | 17.510  | 26.089  | 0.450    | 0.370 | 0.341 | 0.223 |
| 肺        | 1.247   | 2.127   | 0.022    | 0.021 | 0.018 | 0.021 |
| 筋肉 (大腿筋) | 0.390   | 0.578   | BLQ      | BLQ   | BLQ   | BLQ   |
| 卵巣       | --      | 2.548   | --       | 0.016 | --    | 0.024 |
| 脾臓       | 1.507   | 2.960   | 0.027    | 0.018 | 0.010 | 0.008 |
| 脳下垂体     | 0.603   | 0.961   | BLQ      | BLQ   | BLQ   | BLQ   |
| 前立腺      | 1.529   | --      | 0.028    | --    | 0.031 | --    |
| 皮膚       | 0.872   | 1.343   | 0.028    | 0.032 | 0.032 | 0.029 |
| 脾臓       | 0.772   | 1.103   | 0.013    | 0.012 | 0.012 | 0.012 |
| 精巣       | 0.414   | --      | 0.010    | --    | 0.007 | --    |
| 胸腺       | 0.569   | 1.050   | 0.011    | 0.009 | 0.007 | 0.004 |
| 甲状腺      | 1.479   | 1.965   | BLQ      | BLQ   | BLQ   | BLQ   |
| 膀胱       | 7.355   | 8.027   | 0.071    | 0.134 | 0.315 | 0.039 |
| 子宮       | --      | 2.264   | --       | 0.018 | --    | 0.020 |
| 屍体       | 0.598   | 0.950   | 0.023    | 0.041 | 0.022 | 0.013 |
| 十二指腸     | 6.453   | 8.473   | 0.060    | 0.030 | 0.044 | 0.033 |
| 十二指腸内容物  | 34.329  | 41.999  | 0.397    | 0.232 | 0.390 | 0.146 |
| 大腸       | 0.823   | 1.932   | 0.391    | 0.435 | 0.309 | 0.265 |
| 大腸内容物    | 0.269   | 0.441   | 1.827    | 2.142 | 2.235 | 1.763 |
| 小腸       | 10.537  | 19.158  | 0.181    | 0.142 | 0.112 | 0.106 |
| 小腸内容物    | 53.091  | 73.208  | 1.418    | 0.838 | 1.380 | 0.603 |
| 胃        | 149.070 | 89.912  | 0.043    | 0.054 | 0.366 | 0.046 |
| 胃内容物     | 282.120 | 223.910 | 0.161    | 0.141 | 0.993 | 0.054 |

BLQ: 定量下限未満

組織中放射能濃度を全体的に見ると、0.75 時間後では有意差はないが雌の方が雄よりやや高い傾向にあったが、24.75 時間後以降では雌雄差はなかった。24.75 時間後の濃度は 0.75 時間後のそれより 1/30~1/170 に減少したが、72 時間後の濃度は概ね 24.75 時間後のそれと同等であった。

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。

②ベンゼン環標識体の高用量 150 mg/kg 群における経時的組織内濃度 (µg 相当/g)

| 組織       | 5 時間     |          | 36 時間   |         | 72 時間  |       |
|----------|----------|----------|---------|---------|--------|-------|
|          | 雄        | 雌        | 雄       | 雌       | 雄      | 雌     |
| 血漿       | 30.277   | 27.632   | 3.615   | 2.868   | 0.491  | 0.376 |
| 全血       | 18.039   | 17.039   | 2.297   | 1.902   | 0.391  | 0.357 |
| 副腎       | 28.746   | 24.018   | 1.119   | 0.946   | BLQ    | 0.081 |
| 骨        | 3.784    | 2.914    | 0.391   | 0.236   | 0.087  | 0.111 |
| 脳        | 4.406    | 3.291    | 0.171   | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 眼        | 3.219    | 3.052    | 0.325   | 0.266   | BLQ    | BLQ   |
| 脂肪 (腹部)  | 39.891   | 28.521   | 0.543   | 0.396   | BLQ    | BLQ   |
| 心臓       | 12.862   | 10.932   | 1.011   | 1.024   | BLQ    | BLQ   |
| 腎臓       | 33.907   | 31.054   | 6.536   | 3.923   | 1.349  | 0.673 |
| 肝臓       | 91.865   | 93.501   | 21.542  | 14.130  | 3.731  | 2.096 |
| 肺        | 13.488   | 11.868   | 1.062   | 1.079   | BLQ    | BLQ   |
| 筋肉 (大腿筋) | 5.993    | 4.358    | BLQ     | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 卵巣       | ..       | 17.801   | ..      | 0.836   | ..     | 0.116 |
| 脾臓       | 16.179   | 12.744   | BLQ     | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 脳下垂体     | 15.037   | 12.076   | BLQ     | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 前立腺      | 58.488   | ..       | 1.646   | ..      | 0.199  | ..    |
| 皮膚       | 12.510   | 8.517    | 1.351   | 1.191   | 0.203  | 0.496 |
| 脾臓       | 6.467    | 5.787    | BLQ     | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 精巣       | 10.848   | ..       | 0.639   | ..      | 0.133  | ..    |
| 胸腺       | 7.578    | 6.464    | BLQ     | BLQ     | BLQ    | BLQ   |
| 甲状腺      | 16.831   | 21.539   | 0.554   | 0.486   | BLQ    | BLQ   |
| 膀胱       | 240.190  | 35.536   | 8.472   | 8.098   | 0.848  | 0.157 |
| 子宮       | ..       | 15.587   | ..      | 1.108   | ..     | 0.149 |
| 屍体       | 10.948   | 7.612    | 1.213   | 2.787   | BLQ    | 0.189 |
| 十二指腸     | 113.250  | 71.099   | 5.354   | 2.521   | 0.911  | BLQ   |
| 十二指腸内容物  | 416.170  | 285.920  | 33.525  | 11.872  | 3.383  | BLQ   |
| 大腸       | 249.940  | 100.780  | 25.747  | 22.123  | 2.623  | 0.721 |
| 大腸内容物    | 1168.700 | 432.460  | 143.170 | 147.060 | 8.269  | 2.037 |
| 小腸       | 128.400  | 164.380  | 20.613  | 7.492   | 2.137  | 0.156 |
| 小腸内容物    | 702.640  | 563.540  | 145.830 | 39.742  | 11.721 | 1.050 |
| 腎        | 383.740  | 1812.800 | 4.152   | 2.514   | 1.385  | BLQ   |
| 胃内容物     | 2654.100 | 3544.300 | 37.694  | 3.207   | 12.077 | BLQ   |

BLQ: 定量下限未満

組織中放射能濃度は、いずれの経過時間でも雌雄間の差はなかった。36 時間後の濃度は 5 時間後のそれより 1/4~1/30 に減少し、72 時間後では 36 時間後のそれよりさらに 1/4~1/10 に減少した。

③ピリジン環標識体の低用量5 mg/kg 群における経時的組織内濃度 (µg 相当/g)

| 組織       | 0.75 時間 |         | 24.75 時間 |       | 72 時間 |       |
|----------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|
|          | 雄       | 雌       | 雄        | 雌     | 雄     | 雌     |
| 血漿       | 2.859   | 3.259   | 0.083    | 0.091 | 0.015 | 0.026 |
| 全血       | 1.740   | 1.936   | 0.059    | 0.067 | 0.019 | 0.027 |
| 副腎       | 4.605   | 5.528   | 0.071    | 0.110 | 0.029 | 0.048 |
| 骨        | 0.244   | 0.317   | 0.022    | 0.025 | 0.010 | 0.012 |
| 脳        | 0.257   | 0.301   | 0.011    | 0.014 | BLQ   | 0.005 |
| 眼        | 0.225   | 0.241   | 0.013    | 0.014 | 0.003 | 0.004 |
| 脂肪 (腹部)  | 1.745   | 1.791   | 0.055    | 0.054 | 0.046 | 0.053 |
| 心臓       | 1.177   | 1.303   | 0.031    | 0.030 | 0.012 | 0.013 |
| 腎臓       | 3.794   | 4.590   | 0.226    | 0.188 | 0.069 | 0.065 |
| 肝臓       | 12.022  | 18.760  | 0.467    | 0.471 | 0.160 | 0.156 |
| 肺        | 1.223   | 1.479   | 0.048    | 0.058 | 0.018 | 0.025 |
| 筋肉 (大腿筋) | 0.393   | 0.433   | 0.020    | 0.022 | 0.011 | 0.012 |
| 卵巣       | --      | 1.592   | --       | 0.061 | --    | 0.035 |
| 脾臓       | 0.934   | 1.212   | 0.030    | 0.039 | 0.010 | 0.019 |
| 脳下垂体     | 1.332   | 1.880   | BLQ      | 0.023 | BLQ   | BLQ   |
| 前立腺      | 1.552   | --      | 0.045    | --    | 0.023 | --    |
| 皮膚       | 0.647   | 0.741   | 0.041    | 0.054 | 0.027 | 0.026 |
| 脾臓       | 0.670   | 0.836   | 0.030    | 0.035 | 0.014 | 0.017 |
| 精巣       | 0.412   | --      | 0.022    | --    | 0.009 | --    |
| 胸腺       | 0.695   | 0.693   | 0.033    | 0.036 | 0.019 | 0.022 |
| 甲状腺      | 7.247   | 2.017   | 0.099    | 0.107 | 0.010 | 0.017 |
| 膀胱       | 8.698   | 5.809   | 0.117    | 0.329 | 0.045 | 0.026 |
| 子宮       | --      | 1.130   | --       | 0.050 | --    | 0.031 |
| 屍体       | 0.743   | 0.681   | 0.058    | 0.090 | 0.014 | 0.013 |
| 十二指腸     | 8.122   | 7.892   | 0.102    | 0.080 | 0.016 | 0.019 |
| 十二指腸内容物  | 36.331  | 39.628  | 0.516    | 0.483 | 0.046 | 0.024 |
| 大腸       | 1.654   | 2.308   | 0.705    | 0.828 | 0.031 | 0.050 |
| 大腸内容物    | 0.269   | 0.718   | 4.509    | 4.885 | 0.167 | 0.182 |
| 小腸       | 6.946   | 7.489   | 0.148    | 0.230 | 0.025 | 0.036 |
| 小腸内容物    | 42.000  | 32.510  | 1.373    | 1.052 | 0.179 | 0.142 |
| 胃        | 65.855  | 79.823  | 0.106    | 0.052 | 0.026 | 0.033 |
| 胃内容物     | 306.500 | 474.730 | 0.446    | 0.047 | 0.056 | 0.069 |

BLQ: 定量下限未満

申請者注: 0.75 時間の雄の甲状腺で 1 例が 18.375 µg/g と投与直後に一過性の顕著な高値を示したため、平均値±SD が 7.247 ±9.650 となった。他の 2 例は 1.189、2.177 µg/g とほかの個体と同等であり、標識位置による違いや性差はないと考えられた。組織中の放射能濃度は、0.75 時間後で雌の方が雄よりやや高い傾向にあったが有意差はなかった。24.75 時間後以降では雌雄差はなかった。24.75 時間後の濃度は 0.75 時間後のそれより 1/10~1/80 に減少し、72 時間後では 24.75 時間後のそれより 1/1.5~1/10 となった。

④全血: 血漿中放射能濃度比率の変化

| 用量群<br>mg/kg | 時間<br>(h) | ベンゼン環標識体 |      | ピリジン環標識体 |      |
|--------------|-----------|----------|------|----------|------|
|              |           | 雄        | 雌    | 雄        | 雌    |
| 5            | 0.75      | 0.60     | 0.61 | 0.61     | 0.59 |
|              | 24.75     | 0.69     | 0.76 | 0.71     | 0.74 |
|              | 72        | 0.69     | 0.69 | 1.3      | 1.0  |
| 150          | 5         | 0.60     | 0.62 | (該当なし)   |      |
|              | 36        | 0.64     | 0.66 |          |      |
|              | 72        | 0.80     | 0.95 |          |      |

<sup>14</sup>C 標識ピリベンカルブをラットに単回経口投与した場合、ラット体内への放射能の分布は速やかで、低用量投与 1

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グミアイ化学工業株式会社にある。

時間後 (T<sub>max</sub>) までに多くの組織に分布した。蓄積性はなく、放射能濃度は速やかに減少し、低用量群で半減期以内に 1/10~1/170 に、高用量群 150 mg/kg では 1/4~1/30 に減少した。胃腸管および膀胱の例外があるものの、最高放射能濃度は肝臓中であり、これはピリベンカルブの代謝および排泄の特徴と良く一致した結果であった。組織中の放射能濃度に雌雄差はなかった。

6) 代謝物の同定・定量

①尿中の主な代謝物：投与量に対する割合 (%TAR)

| 代謝物 | ベンゼン標標識体 |   |           |   | ピリジン標標識体 |   |
|-----|----------|---|-----------|---|----------|---|
|     | 5 mg/kg  |   | 150 mg/kg |   | 5 mg/kg  |   |
|     | 雄        | 雌 | 雄         | 雌 | 雄        | 雌 |
| 合計  |          |   |           |   |          |   |

尿中には： 個の代謝物が検出され上記が同定されたが 10%TAR を超えるものはなかった。

②糞中の主な代謝物：投与量に対する割合 (%TAR)

| 代謝物 | ベンゼン標標識体 |   |           |   | ピリジン標標識体 |   |
|-----|----------|---|-----------|---|----------|---|
|     | 5 mg/kg  |   | 150 mg/kg |   | 5 mg/kg  |   |
|     | 雄        | 雌 | 雄         | 雌 | 雄        | 雌 |
| 合計  |          |   |           |   |          |   |

糞中には 個の代謝物が存在し上記が同定され、  
多く生成した。また、

が

③胆汁中の主な代謝物：投与量に対する割合 (%TAR)

| 代謝物 | ベンゼン標標識体, 5 mg/kg |   |
|-----|-------------------|---|
|     | 雄                 | 雌 |
| 合計  |                   |   |

胆汁中でも が最も多い代謝物で、 %TAR を占めた。

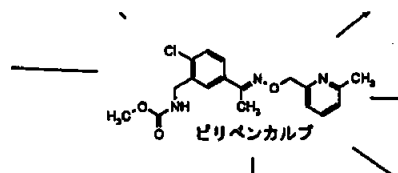
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ピリベンカルブのラット体内における代謝は、2種類の標識体間で本質的に類似していた。  
尿中に排泄された主要な代謝物は、

いずれも 10%TAR 未満であった。

以上のことから、ピリベンカルブの代謝は次の経路により進行すると考えられた。

ラット体内におけるピリベンカルブの想定代謝経路を以下に示した。



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

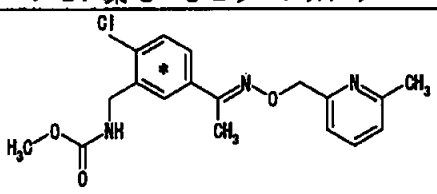
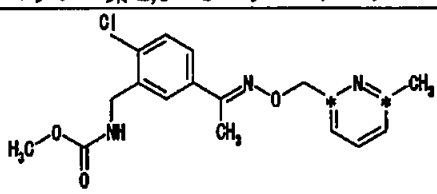
2. 植物代謝に関する試験

(1) トマトにおける代謝試験

(資料 運命-2)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-またはピリジン環-2,6位を<sup>14</sup>Cで標識した。

| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ   | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ  |
|---------|---|--|
| 化学構造    |  <p>* <sup>14</sup>C 標識の位置</p>                 |  <p>* <sup>14</sup>C 標識の位置</p>             |
| 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> {2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate (ring-U- <sup>14</sup> C) | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> {2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate |
| ロット番号   |   |  |
| 比放射能    |   |  |
| 放射化学的純度 |   |  |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：トマト (*Lycopersicon esculentum*、品種 Celebrity)

試験系：試験区は温室に設置した。試験場所は、米国カリフォルニア州 Porterville にある Research for Hire で、1区は対照区、2区は薬剤処理区(標識体ごとに1区)とした。1ポット当たり1植物体を植えた。必要に応じて施肥や病害虫防除の薬剤処理を行い、通常の灌漑条件でトマトを栽培管理した。

供試土壌は、pH6.9、有機物含量は1.0%の砂壤土であった。

移植日 2005年1月11日、第1回薬剤処理日 2005年4月12日、第1回収穫日 2005年4月27日

方法：

- 1) 白試料製剤：40%顆粒水和剤に相当する白試料(ロット番号 G200511)を使用した。
- 2) 散布薬量：登録申請上の最大使用量である2000倍希釈液、散布液量3000 L/ha、にもとづき有効成分量600 g/haを散布目標薬量とした。
- 3) 調製方法：各<sup>14</sup>C標識体のトルエン溶液の一定量を、溶媒を蒸発させたのちアセトニトリルに溶解し白試料と混合して水に懸濁させ散布液を調製した。この散布液中の放射化学的純度を、散布前と散布後に測定した。
- 4) 薬剤処理：茎葉散布。手動式噴霧器を用いて7日間隔で計3回散布した。
- 5) 採取時期：3回目の散布1、3および7日後にトマト果実および葉部を採取した。さらに茎部分をベンゼン環標識体処理の7日後のみ採取した。採取当日に試料に保冷剤を入れて分析機関に送付した。

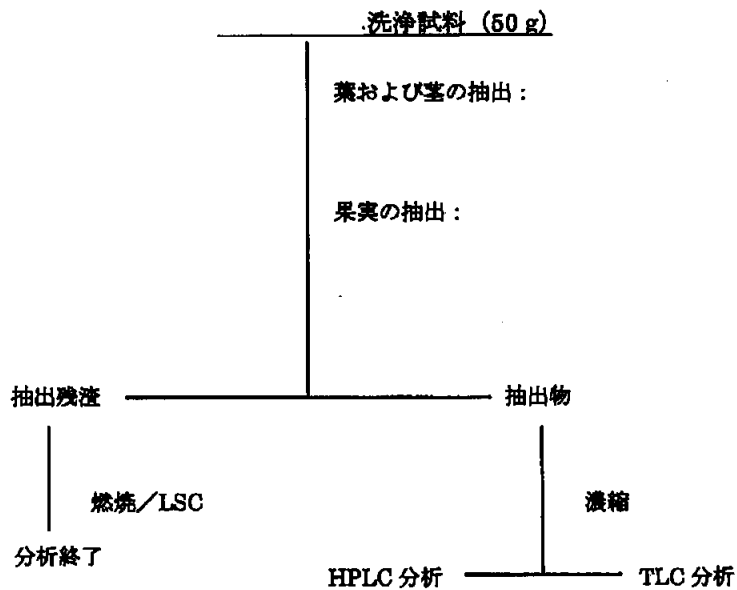


本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) 分析方法

- (1) 採取した試料をはじめに 2回洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。
- (2) 洗浄後の試料を磨砕・均質化したのち、燃焼法/LSCにより放射能を測定した。
- (3) 均質化試料を で抽出し、抽出液を併せて濃縮したのち LSCにより放射能を測定した。
- (4) 抽出後の残渣を燃焼法により放射能を測定した。
- (5) 上記 1)+3)+4)によりトマト試料中の全放射能残留量 (TRR) を求めた。
- (6) 代謝物の確認:逆相 HPLCで溶媒グラジエントを用いて行った。測定波長 254 nm、UV 検出器。HPLCにより検出した成分は参照標準品とのクロマトグラフィーにより決定し、さらに TLC分析で確認した。TLC法は、順相シリカゲル板で展開溶媒としてを用いた。

洗浄試料の抽出フロースキーム



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。

結果:

1) 散布薬量の確認

各標識体の実際の散布薬量は以下のとおりであった。(単位 mg/m<sup>2</sup> [ ]内は目標量に対する割合%)

| 試験区      | 第1回散布       | 第2回散布        | 第3回散布        | 平均           |
|----------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| ベンゼン環標識体 | 59.2 [98.7] | 61.5 [102.5] | 60.8 [101.3] | 60.5 [100.8] |
| ピリジン環標識体 | 59.3 [98.8] | 53.8 [89.7]  | 49.7 [82.8]  | 54.3 [90.5]  |

2) 散布液中の放射化学的純度 (単位%)

| 試験区      | 第1回散布 |      |      | 第2回散布 |      |      | 第3回散布 |      |      | 全平均  |
|----------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|------|
|          | 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   |      |
| ベンゼン環標識体 | 96.5  | 97.6 | 97.1 | 96.8  | 98.6 | 97.7 | 97.0  | 98.4 | 97.7 | 97.5 |
| ピリジン環標識体 | 97.3  | 97.6 | 97.5 | 96.3  | 98.9 | 97.6 | 95.8  | 98.7 | 97.3 | 97.5 |

上記散布液中の異性体 KIE-9749 含有量 (%)

| 試験区      | 第1回散布 |     | 第2回散布 |     | 第3回散布 |     |
|----------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
|          | 前     | 後   | 前     | 後   | 前     | 後   |
| ベンゼン環標識体 | 2.3   | 0.5 | 2.2   | 0.6 | 2.0   | 0.6 |
| ピリジン環標識体 | 2.0   | 0.6 | 2.7   | 0.6 | 3.0   | 1.0 |

3) 対照区試料中の放射能濃度

3 回目の収穫時に採取した対照区試料の放射能は検出されなかった。

洗浄液中には、バックグランドレベルを超える

4)

洗浄後の均質化植物試料中の放射性残留物の濃度

(燃焼法、少なくとも5サンプル分析)

| 収穫           | 試験区      | 試料 | 残留量 (平均 ppm) |
|--------------|----------|----|--------------|
| 第1回<br>(1日後) | ベンゼン環標識体 | 果実 | 0.088        |
|              |          | 葉  | 0.938        |
|              | ピリジン環標識体 | 果実 | 0.044        |
|              |          | 葉  | 1.392        |
| 第2回<br>(3日後) | ベンゼン環標識体 | 果実 | 0.071        |
|              |          | 葉  | 0.880        |
| 第3回<br>(7日後) | ベンゼン環標識体 | 果実 | 0.041        |
|              |          | 葉  | 2.755        |
|              |          | 茎  | 0.305        |
|              | ピリジン環標識体 | 果実 | 0.075        |
|              |          | 葉  | 2.621        |
|              |          |    |              |

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) 各試料中の放射性残留物の分布

| 収穫           | 試験区          | 試料 | クロロホルム洗浄液 |      | 溶媒抽出物* |      | 抽出残渣  |      | TRR**  |
|--------------|--------------|----|-----------|------|--------|------|-------|------|--------|
|              |              |    | ppm       | %TRR | ppm    | %TRR | ppm   | %TRR |        |
| 第1回<br>(1日後) | ベンゼン<br>環標識体 | 果実 | 0.164     | 81.2 | 0.036  | 17.8 | 0.002 | 1.0  | 0.202  |
|              |              | 葉  | 11.736    | 93.7 | 0.770  | 6.2  | 0.013 | 0.1  | 12.519 |
|              | ピリジン<br>環標識体 | 果実 | 0.176     | 73.9 | 0.055  | 23.1 | 0.007 | 2.9  | 0.238  |
|              |              | 葉  | 11.850    | 90.1 | 1.246  | 9.5  | 0.058 | 0.4  | 13.154 |
| 第2回<br>(3日後) | ベンゼン<br>環標識体 | 果実 | 0.145     | 69.0 | 0.064  | 30.5 | 0.001 | 0.5  | 0.210  |
|              |              | 葉  | 13.226    | 92.5 | 1.011  | 7.1  | 0.064 | 0.4  | 14.301 |
| 第3回<br>(7日後) | ベンゼン<br>環標識体 | 果実 | 0.077     | 61.6 | 0.047  | 37.6 | 0.001 | 0.8  | 0.125  |
|              |              | 葉  | 7.320     | 71.8 | 2.764  | 27.1 | 0.118 | 1.2  | 10.202 |
|              |              | 茎  | 0.587     | 65.1 | 0.301  | 33.4 | 0.013 | 1.4  | 0.901  |
|              | ピリジン<br>環標識体 | 果実 | 0.099     | 56.6 | 0.073  | 41.7 | 0.003 | 1.7  | 0.175  |
|              |              | 葉  | 6.925     | 74.1 | 2.309  | 24.7 | 0.116 | 1.2  | 9.350  |

\* アセトニトリル/水 (1:1) およびアセトニトリル抽出

\*\* 総放射性残留量 (=洗浄液+溶媒抽出+残渣)

果実中の%TRRは葉のそれより低値であったが、果実の表面積/重量の比が小さいことによる。いずれの試料も 洗浄液中%TRRが56%を超え、洗浄後の試料では残留量の大部分がの溶媒で抽出された。

6) 洗浄液および抽出試料中のHPLC分析

①ベンゼン環標識体試験区のピリベンカルブおよびKIE-9749の濃度

| 収穫           | 試料 | 画分    | ピリベンカルブ |      | KIE-9749 |      | 合計     |      |
|--------------|----|-------|---------|------|----------|------|--------|------|
|              |    |       | ppm     | %TRR | ppm      | %TRR | ppm    | %TRR |
| 第1回<br>(1日後) | 果実 | 洗浄液   | 0.158   | 78.2 | 0.003    | 1.5  | 0.192  | 95.1 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.028   | 13.9 | 0.003    | 1.5  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.186   | 92.1 | 0.006    | 3.0  |        |      |
|              | 葉  | 洗浄液   | 11.102  | 88.7 | 0.422    | 3.4  | 12.074 | 96.5 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.460   | 3.7  | 0.090    | 0.7  |        |      |
|              |    | 合計    | 11.562  | 92.4 | 0.512    | 4.1  |        |      |
| 第2回<br>(3日後) | 果実 | 洗浄液   | 0.140   | 66.7 | 0.004    | 1.9  | 0.195  | 92.9 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.046   | 21.9 | 0.005    | 2.4  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.186   | 88.6 | 0.009    | 4.3  |        |      |
|              | 葉  | 洗浄液   | 12.631  | 88.3 | 0.450    | 3.1  | 13.762 | 96.2 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.542   | 3.8  | 0.139    | 1.0  |        |      |
|              |    | 合計    | 13.173  | 92.1 | 0.589    | 4.1  |        |      |
| 第3回<br>(7日後) | 果実 | 洗浄液   | 0.075   | 60.0 | 0.002    | 1.6  | 0.112  | 89.6 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.030   | 24.0 | 0.005    | 4.0  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.105   | 84.0 | 0.007    | 5.6  |        |      |
|              | 葉  | 洗浄液   | 6.939   | 68.0 | 0.293    | 2.9  | 9.512  | 93.2 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 2.045   | 20.0 | 0.235    | 2.3  |        |      |
|              |    | 合計    | 8.984   | 88.0 | 0.528    | 5.2  |        |      |
|              | 茎  | 洗浄液   | 0.569   | 63.2 | 0.015    | 1.7  | 0.824  | 91.5 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.222   | 24.6 | 0.018    | 2.0  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.791   | 87.8 | 0.033    | 3.7  |        |      |

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ピリジン環標識体試験区のピリベンカルブおよび KIE-9749 の濃度

| 収穫           | 試料 | 面分    | ピリベンカルブ |      | KIE-9749 |      | 合計     |      |
|--------------|----|-------|---------|------|----------|------|--------|------|
|              |    |       | ppm     | %TRR | ppm      | %TRR | ppm    | %TRR |
| 第1回<br>(1日後) | 果実 | 洗浄液   | 0.162   | 68.1 | 0.006    | 2.5  | 0.218  | 91.6 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.046   | 19.3 | 0.004    | 1.7  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.208   | 87.4 | 0.010    | 4.2  |        |      |
|              | 葉  | 洗浄液   | 11.103  | 84.4 | 0.628    | 4.8  | 12.680 | 96.4 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.765   | 5.8  | 0.184    | 1.4  |        |      |
|              |    | 合計    | 11.868  | 90.2 | 0.812    | 6.2  |        |      |
| 第3回<br>(7日後) | 果実 | 洗浄液   | 0.095   | 54.3 | 0.004    | 2.3  | 0.156  | 89.2 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 0.050   | 28.6 | 0.007    | 4.0  |        |      |
|              |    | 合計    | 0.145   | 82.9 | 0.011    | 6.3  |        |      |
|              | 葉  | 洗浄液   | 6.503   | 69.6 | 0.374    | 4.0  | 8.673  | 92.8 |
|              |    | 溶媒抽出物 | 1.542   | 16.5 | 0.254    | 2.7  |        |      |
|              |    | 合計    | 8.045   | 86.1 | 0.628    | 6.7  |        |      |

③ベンゼン環標識体試験区のその他代謝物の濃度、ppm[%TRR]

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。

④ピリジン環標識体試験区のその他代謝物の濃度、ppm[%TRR]

nd: 不検出

⑤その他構造未知成分の分布：各試料の洗浄液+溶媒抽出物の合計 ppm[%TRR]で示した。

すべての試料で親化合物が最も多い残留成分（1%TRR以上）であり、KIE-9749は... %TRRの範囲でこの両者の合計量は89%TRR以上を示した。それ以外の同定された代謝物はいずれも1%TRR未満であった。

7) 代謝物のTLCによる確認

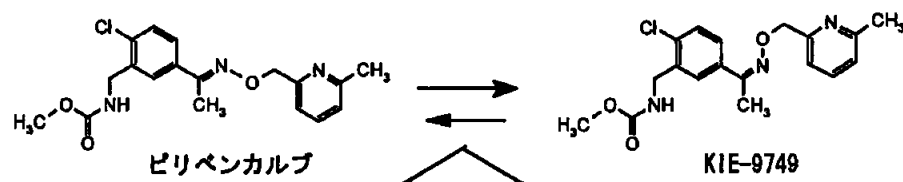
TLC分析では、ピリベンカルブが主要成分としてすべての試料で確認され、ほかに多くの試料でKIE-9749を確認した。は、一部の洗浄液および抽出物中に存在することが確認された。もまた第3回目収穫の葉の抽出物中に存在することが確認された。

8) 代謝経路

ピリベンカルブのトマトにおける代謝は、

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。

ピリベンカルブのトマトにおける代謝は、後述するいんげんまめおよびレタス中のそれと一致した。想定代謝経路を以下に示した。



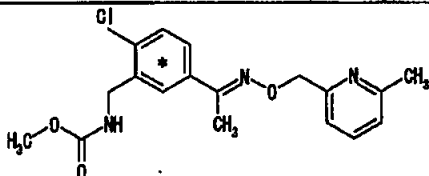
トマトにおけるピリベンカルブの想定代謝経路

(2) トマトにおける吸収移行性・代謝試験

(資料 運命-3)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環を  $^{14}\text{C}$  でユニフォーム標識した。

|         |   |
|---------|---|
| 名称      | ベンゼン環- $^{14}\text{C}$ ピリベンカルブ  |
| 化学構造    |  <p style="text-align: center;">* <math>^{14}\text{C}</math> 標識の位置</p> |
| 化学名     | methyl (E)-N-(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl])benzylcarbamate (ring- $^{14}\text{C}$ )   |
| ロット番号   |   |
| 比放射能    |   |
| 放射化学的純度 |   |

[以下、ベンゼン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：トマト (*Lycopersicon esculentum*、品種 Celebrity)

試験系：試験区は温室に設置した。試験場所は米国カリフォルニア州 Porterville にある Research for Hire で、1区は果実への処理群、2区は葉への処理群としそれぞれ2植物体を栽培した。

通常の施肥を行い、灌漑条件下でトマトを栽培管理した。

供試土壌は、pH6.9、有機物含量1.0%の砂壤土であった。

移植日 2005年1月11日、薬剤処理日 2005年4月26日、第1回収穫日 2005年4月27日、

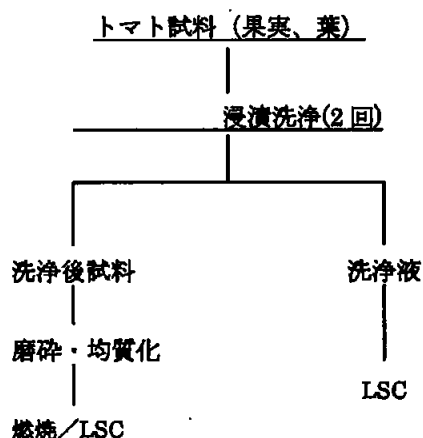
第2回収穫日 2005年5月3日

方法：

- 1) 白試料製剤：40%顆粒水和剤に相当する白試料 (ロット番号 G200511) を使用した。
- 2) 調製方法：標識体の酢酸エチル溶液を白試料と混合して溶媒を除去したのち、に溶解し、  
水に懸濁後超音波処理した。この調製液中の放射化学的純度を処理前後に測定した。
- 3) 薬剤処理：塗布用ブラシを用いて、トマト果実または葉部にそれぞれ調製液全量を塗布した。
- 4) 採取時期：各試験区から、塗布1日後に塗布しなかった果実および葉を、ならびに7日後には塗布しなかった果実および葉と塗布した果実および葉を採取した。採取当日に試料に保冷剤を入れて分析機関に送付した。
- 5) 分析方法
  - (1) 採取した試料の重量を測定したのち、2回浸漬洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。LSCにより放射能を測定した。
  - (2) 洗浄後の試料を磨砕・均質化したのち、燃焼法/LSCにより放射能を測定した。

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。

分析操作フロースキーム



結果:

1) 放射化学的純度の確認

調製液における塗布前後の放射化学的純度は、次のとおりであった。

| 塗布前   | 塗布後   | 平均    |
|-------|-------|-------|
| 96.3% | 98.9% | 97.6% |

2) 各試験区における試料中回収放射能濃度と回収割合

| 処理部位                      | 収穫                 | 試料    | 面分、放射能濃度、ppm |         |                | 回収総量 $\mu\text{g}$<br>( )内は残存割合 |
|---------------------------|--------------------|-------|--------------|---------|----------------|---------------------------------|
|                           |                    |       | 洗浄液          | 均質化     | 合計             |                                 |
| 果実                        | 1回目                | 非処理果実 | 0.001        | 0       | 0.001          | 0.58                            |
|                           |                    | 非処理葉  | 0.017        | 0.001   | 0.018          | 0.89                            |
|                           | 2回目                | 非処理果実 | 0            | 0       | 0              | 0                               |
|                           |                    | 非処理葉  | 0.002        | 0.002   | 0.004          | 5.50                            |
|                           | 非処理部位のピリベンカルブ換算合計量 |       |              |         |                | 6.97 (2.1%)                     |
|                           | 2回目                | 処理果実  |              | 0.280   | 0.114          | 0.394                           |
| 上記非処理および処理部位のピリベンカルブ換算合計量 |                    |       |              |         | 332.34 (100%)  |                                 |
| 葉                         | 1回目                | 非処理果実 | 0.001        | 0.001   | 0.002          | 1.12                            |
|                           |                    | 非処理葉  | 0.020        | 0.002   | 0.022          | 1.22                            |
|                           | 2回目                | 非処理果実 | 0            | 0       | 0              | 0                               |
|                           |                    | 非処理葉  | 0.018        | 0.004   | 0.022          | 28.0                            |
|                           | 非処理部位のピリベンカルブ換算合計量 |       |              |         |                | 30.34 (1.1%)                    |
|                           | 2回目                | 処理葉   |              | 114.639 | 9.371          | 124.010                         |
| 上記非処理および処理部位のピリベンカルブ換算合計量 |                    |       |              |         | 2770.96 (100%) |                                 |

処理していない果実および葉中の放射能量は非常に少量であった。処理した果実および葉中に、処理放射能量の大部分が残存し、その多くが、洗浄液中に回収された。

以上のとおり、果実または葉へ処理されたピリベンカルブおよびそれに由来する放射性成分は、トマト植物体中で移行せず、散布の結果生ずる残留物はその殆どが植物体表面に残存すると考えられた。



(3) レタスにおける代謝試験

(資料 運命-4)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環を  $^{14}\text{C}$  でユニフォーム標識した。

| 名称      | ベンゼン環- $^{14}\text{C}$ ピリベンカルブ   |
|---------|--|
| 化学構造    | <p style="text-align: center;">* <math>^{14}\text{C}</math> 標識の位置</p>  |
| 化学名     | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]} (ring- $^{14}\text{C}$ ) benzyl} carbamate |
| ロット番号   |  |
| 比放射能    |  |
| 放射化学的純度 |  |

[以下、ベンゼン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：リーフレタス (*Lactuca sativa*, 品種 Buttercrunch)

試験系：試験区は温室内に設置した。試験場所は、米国カリフォルニア州にある Research for Hire で、温室 1 に処理区 8 ポット、温室 2 に対照区 4 ポットを設けた。1 ポットに 1 植物体を植えた。植物は通常の施肥・灌漑条件で栽培管理した。

供試土壌は、pH6.6、有機物含量は 2.2% の砂壤土であった。

第 1 回薬剤処理日 2006 年 1 月 24 日、第 1 回収穫日 2006 年 2 月 8 日

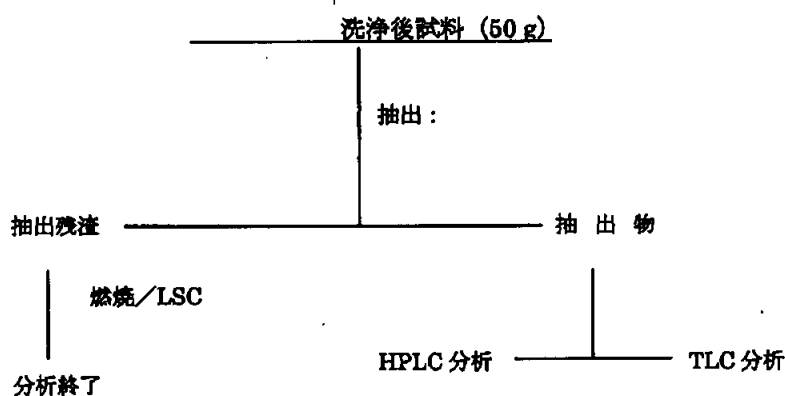
方法：

- 1) 白試料製剤：40% 顆粒水和剤に相当する白試料 (ロット番号 G2005-11) を使用した。
- 2) 散布薬量：登録申請上の最大使用量である 2000 倍希釈液、散布液量 3000 L/ha、にもとづき有効成分量 600 g/ha を散布目標薬量とした。
- 3) 調製方法：同位体希釈したベンゼン環標識体を \_\_\_\_\_ に溶解して白試料と混合した。これを水に懸濁混合して製剤を調製した。
- 4) 薬剤処理：茎葉散布。手動式プラスチック製噴霧器を用いて 7 日間隔で計 3 回散布した。各散布後に噴霧器中の残存液を \_\_\_\_\_ で洗い出し、HPLC で分析して放射化学的純度を求めた。
- 5) 採取時期：3 回目の散布 1 日後および 7 日後に植物体試料を採取した。対照区からは処理区の 7 日後と同時に採取した。試料に保冷剤を入れて分析機関に送付した。
- 6) 分析方法
  - (1) 試料を： \_\_\_\_\_ で各 2 回浸漬洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。LSC により放射能を測定した。

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マイ化学工業株式会社にある。

- (2) 洗浄後の試料を磨砕・均質化したのち、燃焼法/LSCにより放射能を測定した。
- (3) 均質化試料を \_\_\_\_\_ および \_\_\_\_\_ で振とう抽出し、抽出液を併せ LSCにより放射能を測定した。
- (4) 抽出後の残渣を燃焼法により放射能を測定した。
- (5) 上記(1)+(3)+(4)により試料中の全放射能残留量 (TRR) を求めた。
- (6) 代謝物の確認: 逆相 HPLC で溶媒グラジエントを用いて行った。測定波長 254 nm、UV 検出器。HPLC により検出した成分は 7 種類の参照標準品とのクロマトグラフィーにより決定した。さらに TLC 分析で確認した。TLC 法は、順相シリカゲル板で展開溶媒として \_\_\_\_\_ を用いた。

洗浄後試料の分析フロースキーム



結果:

1) 比放射能および散布薬量の確認

非標識体で希釈した後の比放射能は、2.34 MBq/mg であった。

標識体の実際の散布薬量は以下のとおりであった。(目標量に対する割合)

| 第1回散布  | 第2回散布 | 第3回散布  | 平均    |
|--------|-------|--------|-------|
| 105.0% | 93.0% | 100.3% | 99.5% |

2) 散布液中の放射化学的純度 (単位%)

| 第1回散布 |      |      | 第2回散布 |      |      | 第3回散布 |      |      | 全平均  |
|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|------|
| 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   |      |
| 99.9  | 99.6 | 99.8 | 99.7  | 99.7 | 99.7 | 99.2  | 99.6 | 99.4 | 99.6 |

上記散布液中の KIE-9749 含有量 (%)

| 第1回散布 |     | 第2回散布 |     | 第3回散布 |     |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| 前     | 後   | 前     | 後   | 前     | 後   |
| 0     | 0.4 | 0     | 0.2 | 0.1   | 0.4 |

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) 対照区試料中の放射能濃度

第 2 回収穫時に採取した対照区試料の 洗浄液中には、バックグランドレベルを超える放射能は検出されなかった。

4) 洗浄後試料中の放射性残留物濃度 (5 サンプル分析の平均)

|             |           |             |           |
|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 第 1 回(1 日後) | 4.424 ppm | 第 2 回(7 日後) | 4.893 ppm |
|-------------|-----------|-------------|-----------|

5) 各試料中の放射性残留物の分布 [ピリベンカルブ換算濃度]

| 収 穫         | 洗浄液(1) |      | 溶媒抽出物*(2) |      | 抽出残渣(3) |      | (1)+(2)+(3)合計 |      |
|-------------|--------|------|-----------|------|---------|------|---------------|------|
|             | ppm    | %TRR | ppm       | %TRR | ppm     | %TRR | ppm           | %TRR |
| 第 1 回(1 日後) | 34.629 | 91.2 | 3.275     | 8.6  | 0.086   | 0.2  | 37.990        | 100  |
| 第 2 回(7 日後) | 18.477 | 83.8 | 3.440     | 15.6 | 0.122   | 0.6  | 22.039        | 100  |

洗浄液中 TRR は第 1 回収穫試料で 91% を超え、第 2 回試料でも 83% 以上であった。さらに均質化試料中残留物の大部分は で抽出され、非抽出画分は 0.6% 以下であった。

6) 洗浄液および抽出物試料の HPLC 分析

①ピリベンカルブおよび KIE-9749 の濃度

| 収 穫             | 画 分   | ピリベンカルブ |      | KIE-9749 |      | 合 計    |      |
|-----------------|-------|---------|------|----------|------|--------|------|
|                 |       | ppm     | %TRR | ppm      | %TRR | ppm    | %TRR |
| 第 1 回<br>(1 日後) | 洗浄液   | 29.677  | 78.1 | 4.640    | 12.2 | 36.760 | 96.7 |
|                 | 溶媒抽出物 | 1.863   | 4.9  | 0.580    | 1.5  |        |      |
|                 | 合 計   | 31.540  | 83.0 | 5.220    | 13.7 |        |      |
| 第 2 回<br>(7 日後) | 洗浄液   | 16.315  | 74.0 | 2.088    | 9.5  | 20.869 | 94.7 |
|                 | 溶媒抽出物 | 1.950   | 8.8  | 0.516    | 2.3  |        |      |
|                 | 合 計   | 18.265  | 82.9 | 2.604    | 11.8 |        |      |

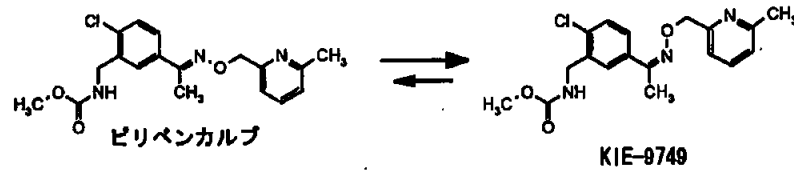
②その他構造未知成分の HPLC 分析

以上のとおり、残留成分の殆どが親化合物と KIE-9749 であり、この両者で約 95%TRR を占めた。

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。

### 7) 代謝経路

レタスにおけるピリベンカルブの想定代謝経路を次に示した。代謝は、オキシムエーテル結合の光異性化反応であった。



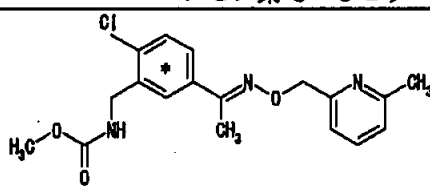
レタスにおけるピリベンカルブの想定代謝経路

(4) いんげんまめにおける代謝試験

(資料 運命-5)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環を  $^{14}\text{C}$  でユニフォーム標識した。

| 名称      | ベンゼン環- $^{14}\text{C}$ ビリベンカルブ   |
|---------|--|
| 化学構造    |  <p style="text-align: center;">* <math>^{14}\text{C}</math> 標識の位置</p> |
| 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl] (ring- $^{14}\text{C}$ ) benzyl)carbamate                         |
| ロット番号   |  |
| 比放射能    |  |
| 放射化学的純度 |  |

[以下、ベンゼン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：インゲンマメ (*Phaseolus vulgaris*, 品種 light red)

試験系：試験区は野外に設置した。試験場所は、米国カリフォルニア州にある Excel Research Services Inc. の試験圃場で、A 区は対照区、B 区は標識体処理区とした。1 区  $1\text{m}^2$  とし植物体を 1 列に植えた。必要に応じて施肥や病害虫防除の薬剤処理を行い、通常の灌漑条件で栽培管理した。  
供試土壌は、pH8.4、有機物含量 0.5% の砂壌土であった。

播種日 2005 年 6 月 10 日、第 1 回薬剤処理日 2005 年 9 月 1 日、第 1 回収穫日 2005 年 9 月 2 日

方法：

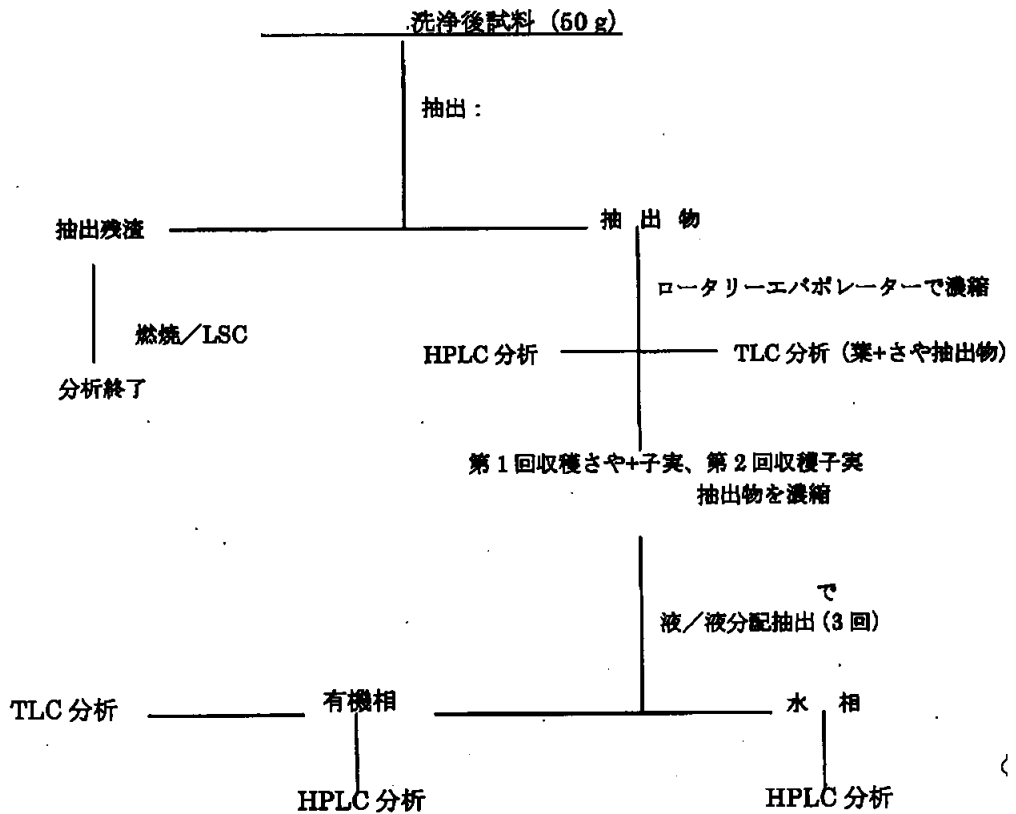
- 1) 白試料製剤：40% 顆粒水和剤に相当する白試料 (ロット番号 G2005-11) を使用した。
- 2) 散布薬量：登録申請上の最大使用量である 2000 倍希釈液、散布液量  $3000\text{ L/ha}$ 、にもとづき有効成分量  $600\text{ g/ha}$  を散布目標薬量とした。
- 3) 調製方法：ベンゼン環標識体の一定量を \_\_\_\_\_ に溶かし、非標識体で希釈してから白試料と混合後、水に懸濁混合して製剤を調製した。この調製液を HPLC で分析して散布前の放射化学的純度を求めた。
- 4) 薬剤処理：茎葉散布。手動式プラスチック製噴霧器を用いて 7 日間隔で計 3 回散布した。各散布後に噴霧器中の残存液を \_\_\_\_\_ で洗い出し、HPLC で分析して放射化学的純度を求めた。
- 5) 採取時期：1 回目の散布 1 日後および 3 回目の散布 7 日後に植物体の各部位を採取した (子実+さや、および葉+茎)。対照区からも同じ試料を採取した。試料に保冷剤を入れて分析機関に送付した。

6) 分析方法

- (1) 試料を \_\_\_\_\_ で各 2 回浸漬洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。LSC により放射能を測定した。
- (2) 洗浄後の試料を磨砕・均質化したのち、燃焼法/LSC により放射能を測定した。
- (3) 均質化試料を \_\_\_\_\_ で振とう抽出し、抽出液を併せ LSC により放射能を測定した。
- (4) 抽出後の残渣を燃焼法により放射能を測定した。
- (5) 上記 1)+3)+4)により試料中の全放射能残留量 (TRR) を求めた。
- (6) 代謝物の確認:逆相 HPLC で溶媒グラジエントを用いて行った。測定波長 254nm、UV 検出器。HPLC により検出した成分は 7 種類の参照標準品とのクロマトグラフィーにより決定した。さらに TLC 分析で確認した。TLC 法は、順相シリカゲル板で展開溶媒には \_\_\_\_\_ を用いた。

洗浄後試料の分析フロースキーム

(適用: 第 1 回収穫の子実+さや、葉、第 2 回収穫の子実、さや)  
第 2 回収穫の葉も同じ。ただし、25 g を溶媒 50 ml で抽出。



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。

結果：

1) 比放射能および散布葉量の確認

非標識体で希釈した後の比放射能は、2.21 MBq/mg であった。

標識体の実際の散布葉量は以下のとおりであった。(目標量に対する割合)

| 第1回散布 | 第2回散布 | 第3回散布 | 平均    |
|-------|-------|-------|-------|
| 90.3% | 95.7% | 86.2% | 90.7% |

2) 散布液中の放射化学的純度 (単位%)

| 第1回散布 |      |      | 第2回散布 |      |      | 第3回散布 |      |      | 全平均  |
|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|------|
| 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   | 前     | 後    | 平均   |      |
| 99.2  | 98.6 | 98.9 | 99.2  | 97.8 | 98.5 | 99.4  | 97.6 | 98.5 | 98.6 |

上記散布液中の KIE-9749 含有量 (%)

| 第1回散布 |     | 第2回散布 |     | 第3回散布 |     |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| 前     | 後   | 前     | 後   | 前     | 後   |
| 0.1   | 1.0 | 0.1   | 1.9 | 0.1   | 2.3 |

この物質は散布前に比べて散布後では 1.0%~2.3%に増加した。

3) 対照区試料中の放射能濃度

第2回収穫時に採取した対照区試料の放射能は検出されなかった。

洗浄液中には、バックグランドレベルを超える放射能は検出されなかった。

4) 洗浄後の均質化試料中の放射性残留物濃度

(燃焼法、少なくとも5サンプル分析、ピリベンカルブ換算濃度)

| 収穫           | 試料    | 残留量 (平均 ppm) |
|--------------|-------|--------------|
| 第1回<br>(1日後) | さや+子実 | 0.096        |
|              | 葉     | 2.309        |
| 第2回<br>(7日後) | さや    | 4.450        |
|              | 子実    | 0.164        |
|              | 葉     | 34.023       |

5) 各試料中の放射性残留物の分布 (ピリベンカルブ換算濃度)

| 収穫           | 試料    | 洗浄液(1) |      | 溶媒抽出物*(2) |      | 抽出残渣(3) |      | 合計:(1)+(2)+(3) |      |
|--------------|-------|--------|------|-----------|------|---------|------|----------------|------|
|              |       | ppm    | %TRR | ppm       | %TRR | ppm     | %TRR | ppm            | %TRR |
| 第1回<br>(1日後) | さや+子実 | 1.145  | 93.2 | 0.079     | 6.4  | 0.004   | 0.3  | 1.228          | 99.9 |
|              | 葉+茎   | 34.072 | 93.5 | 2.074     | 5.7  | 0.297   | 0.8  | 36.443         | 100  |
| 第2回<br>(7日後) | さや    | 5.603  | 58.0 | 3.539     | 36.7 | 0.511   | 5.3  | 9.653          | 100  |
|              | 子実    | 該当なし   |      | 0.127     | 89.4 | 0.015   | 10.6 | 0.142          | 100  |
|              | 葉+茎   | 39.912 | 53.6 | 28.078    | 37.7 | 6.501   | 8.7  | 74.491         | 100  |

第1回収穫試料では

洗浄液中 TRR が 93%を超え、7日後の試料でも 53%以上であった。

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。

さらに均質化試料中残留物の大部分は で抽出された。

6) 洗浄液および抽出物試料の HPLC 分析

①ピリベンカルブおよび KIE-9749 の濃度

| 収穫           | 試料    | 画分    | ピリベンカルブ |      | KIE-9749 |      | 合計     |      |
|--------------|-------|-------|---------|------|----------|------|--------|------|
|              |       |       | ppm     | %TRR | ppm      | %TRR | ppm    | %TRR |
| 第1回<br>(1日後) | さや+子実 | 洗浄液   | 0.898   | 73.1 | 0.230    | 18.7 | 1.201  | 97.8 |
|              |       | 溶媒抽出物 | 0.050   | 4.1  | 0.023    | 1.9  |        |      |
|              |       | 合計    | 0.948   | 77.2 | 0.253    | 20.6 |        |      |
|              | 葉+茎   | 洗浄液   | 21.738  | 59.6 | 10.801   | 29.6 | 34.457 | 94.5 |
|              |       | 溶媒抽出物 | 1.269   | 3.5  | 0.649    | 1.8  |        |      |
|              |       | 合計    | 23.007  | 63.1 | 11.450   | 31.4 |        |      |
| 第2回<br>(7日後) | さや    | 洗浄液   | 2.880   | 29.8 | 2.096    | 21.7 | 6.055  | 62.7 |
|              |       | 溶媒抽出物 | 0.520   | 5.4  | 0.559    | 5.8  |        |      |
|              |       | 合計    | 3.400   | 35.2 | 2.655    | 27.5 |        |      |
|              | 子実    | 溶媒抽出物 | 0.068   | 47.9 | 0.037    | 26.1 | 0.105  | 74.0 |
|              | 葉+茎   | 洗浄液   | 18.519  | 24.9 | 15.127   | 20.3 | 45.045 | 60.5 |
|              |       | 溶媒抽出物 | 5.194   | 7.0  | 6.205    | 8.3  |        |      |
|              |       | 合計    | 23.713  | 31.9 | 21.332   | 28.6 |        |      |

②その他代謝物の生成

nd: 不検出



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その他構造未知成分の分布、各試料の洗浄液+溶媒抽出物の合計で示した。

nd: 不検出

すべての試料で親化合物が最も多い残留成分であり、KIE-9749は21%TRR~31%TRRであり、この両者の合計量は61%TRR~98%TRRを示した。その他の代謝物では

7) 代謝物の TLC による確認

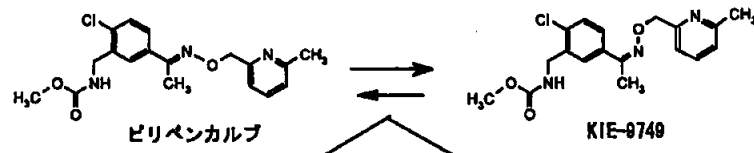
TLC 分析では、ピリベンカルブ、KIE-9749 のほか を確認した。

8) 代謝経路

ピリベンカルブの代謝は、①オキシムエーテル結合の光異性化反応が主要で、

いんげんまめにおける代謝は、トマト、レタ

ス中のそれと良く一致した。想定代謝経路を次に示した。



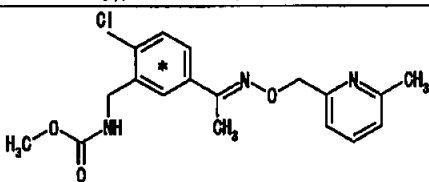
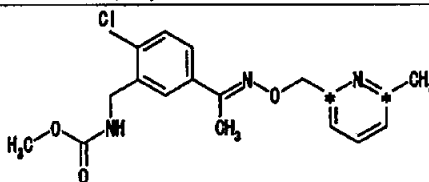
いんげんまめにおけるピリベンカルブの想定代謝経路

(5) イネにおける代謝試験

(資料 運命-14)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体またはピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体を用いた。

| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C ピリペンカルブ  | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> C ピリペンカルブ   |
|---------|---|--|
| 化学構造    |  <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p> |  <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p> |
| 化学名     | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl] (ring-U- <sup>14</sup> C) benzyl}carbamate                             | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate                                  |
| ロット番号   |   |  |
| 比放射能    |   |  |
| 放射化学的純度 |   |  |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試植物：イネ (*Oryza sativa L.*、品種 *Japonica*)

試験系：試験区は野外に設置した。試験場所は、米国カリフォルニア州にある Excel Research Services の試験圃場で、1区は対照区、2区は薬剤処理区（標識体ごとに1区）とした。1区 1 m<sup>2</sup>、土壌の深さ約 46 cm として灌水条件で植物体を栽培し、通常の灌漑条件で栽培管理した。供試土壌は、pH7.5、有機物含量は 1.4% の重埴土であった。

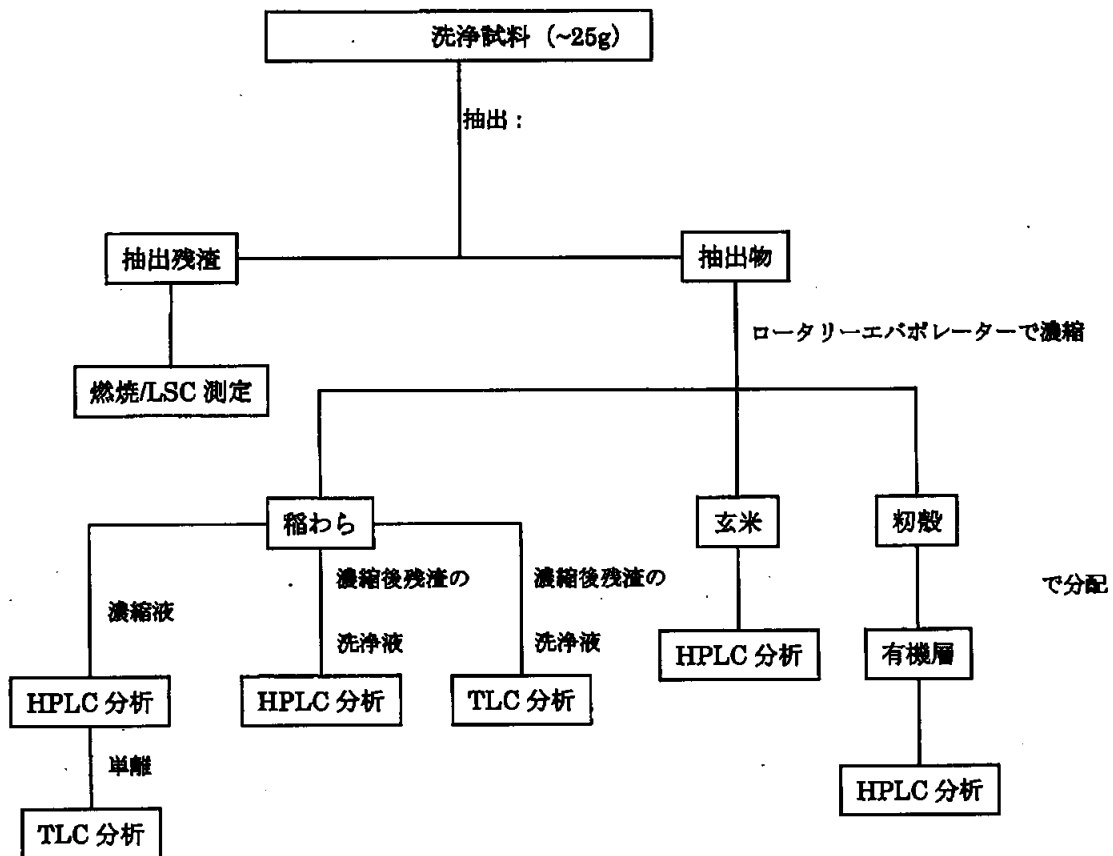
移植日 2008 年 5 月 23 日、薬剤処理日 2008 年 9 月 30 日、収穫日 2008 年 10 月 7 日

方法：

- 1) 白試料製剤：40%顆粒水和剤に相当する白試料（ロット番号 G200511）を使用した。
- 2) 散布薬量：登録申請上の使用量である 2000 倍希釈液、散布液量 2000 L/ha にもとづき有効成分量 400 g/ha を散布目標薬量とした。
- 3) 調製方法：ベンゼン環標識体は非標識ピリペンカルブで希釈して用いた。各 <sup>14</sup>C 標識体のアセトニトリル溶液の一定量を白試料と混合して水に懸濁させ散布液を調製した。この散布液中の放射化学的純度を、散布前と散布後に測定した。
- 4) 薬剤処理：茎葉散布。手動式噴霧器を用いて 1 回散布した。
- 5) 採取時期：処理 7 日後に稲穂および稲わらを採取した。試料は採取当日に常温で分析機関に送付した。
- 6) 分析方法：

- (1) 稲初試料は: \_\_\_\_\_ に浸漬し、稲わら試料は: \_\_\_\_\_ で洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。洗浄後の稲初は玄米および初殻に分けた。
- (2) 洗浄液は: \_\_\_\_\_ を留去して \_\_\_\_\_ に溶解させ、HPLC 分析に供した。
- (3) 洗浄後の試料をフードプロセッサーで挽き、微粉したのち、燃焼法/LSC により放射エネルギーを測定した。
- (4) 玄米、初殻および稲わらを \_\_\_\_\_ で抽出し、抽出液を合わせて濃縮したのち LSC により放射エネルギーを測定した。
- (5) 初殻の \_\_\_\_\_ 抽出物は濃縮し、 \_\_\_\_\_ で抽出した。
- (6) 稲わらの \_\_\_\_\_ 抽出物は濃縮し、その際生じた固体物質を \_\_\_\_\_ および \_\_\_\_\_ で洗浄した。
- (7) 抽出後の残渣は燃焼法により放射エネルギーを測定した。
- (8) 代謝物の確認: HPLC を用いて行った。  
HPLC により検出した成分は参照標準品とのコクロマトグラフィーにより決定し、さらに TLC 分析で確認した。TLC 法は、順相シリカゲル板で展開溶媒として \_\_\_\_\_ を用いた。

洗浄試料の抽出フロースキーム



結果：

1) 散布薬量の確認：

各標識体の実際の散布薬量は以下のとおりであった。

| 試験区      | 散布量<br>(mg/m <sup>2</sup> 、[]内は目標量に対する割合%) |        |
|----------|--|--------|
|          | 散布前  | 散布後    |
| ベンゼン環標識体 | 27.3                                       | [68.3] |
| ピリジン環標識体 | 36.5                                       | [91.3] |

2) 散布液中の放射化学的純度：

| 試験区      | 放射化学的純度 (%) |      |      |
|----------|-------------|------|------|
|          | 散布前         | 散布後  | 平均   |
| ベンゼン環標識体 | 98.6        | 96.3 | 97.5 |
| ピリジン環標識体 | 98.6        | 97.4 | 98.0 |

3) 対照区試料中の放射性成分濃度：

収穫時に採取した対照区試料の洗浄液中には、バックグランドレベルを超える放射性成分は検出されなかった。また、均質化試料についてもバックグランドレベルを超える放射性成分は検出されなかった。

4) 洗浄後の洗浄液および均質化植物試料中の放射性残留物の濃度：

各試料の放射性残留物の濃度を以下に示した。

| 試料                      | 放射性残留物濃度 (ppm)    |                   |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
|                         | ベンゼン環標識体          | ピリジン環標識体          |
| 稲初洗浄液<br>(初穀当りに変換した濃度*) | 3.874<br>(12.702) | 4.527<br>(14.990) |
| 洗浄後の初穀                  | 1.861             | 2.445             |
| 玄米                      | 0.109             | 0.186             |
| 稲わら洗浄液                  | 2.448             | 2.909             |
| 洗浄後の稲わら                 | 0.733             | 0.865             |

\*：稲初の洗浄液中に含まれる放射性残留物は初穀に由来するため、濃度を初穀当りに変換した

5) 各試料中の放射性成分の分布：

各試料中の放射性成分の分布を以下に示した。

|          | 玄米                  |       |                     |       | 初穀                  |       |                     |       | 稲わら                 |       |                     |       |
|----------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|          | ベンゼン環 <sup>1)</sup> |       | ピリジン環 <sup>2)</sup> |       | ベンゼン環 <sup>1)</sup> |       | ピリジン環 <sup>2)</sup> |       | ベンゼン環 <sup>1)</sup> |       | ピリジン環 <sup>2)</sup> |       |
|          | ppm                 | %TRR  | ppm                 | %TRR  | ppm                 | %TRR  | ppm                 | %TRR  | ppm                 | %TRR  | ppm                 | %TRR  |
| 洗淨液      |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |
| ピリベンカルブ  | -                   | -     | -                   | -     | 8.589               | 59.1  | 9.399               | 54.1  | 1.778               | 56.6  | 2.010               | 54.4  |
| KIE-9749 | -                   | -     | -                   | -     | 3.969               | 27.3  | 5.240               | 30.1  | 0.670               | 21.3  | 0.882               | 23.9  |
| その他      | -                   | -     | -                   | -     | nd                  | nd    | 0.351               | 2.0   | nd                  | nd    | 0.017               | 0.5   |
| 合計       | -                   | -     | -                   | -     | 12.702              | 87.4  | 14.990              | 86.2  | 2.448               | 78.0  | 2.909               | 78.8  |
| 抽出液      |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |                     |       |
| ピリベンカルブ  | 0.064               | 57.7  | 0.099               | 53.8  | 0.886               | 6.1   | 1.075               | 6.2   | 0.311               | 9.9   | 0.331               | 9.0   |
| KIE-9749 | 0.033               | 29.7  | 0.064               | 34.8  | 0.570               | 3.9   | 0.832               | 4.8   | 0.191               | 6.1   | 0.263               | 7.1   |
| その他      | 0.003               | 2.7   | 0.013               | 7.1   | 0.035               | 0.2   | 0.133               | 0.8   | 0.017               | 0.5   | 0.062               | 1.7   |
| 水層       | -                   | -     | -                   | -     | 0.029               | 0.2   | 0.084               | 0.5   | -                   | -     | -                   | -     |
| 合計       | 0.107               | 96.4  | 0.176               | 95.7  | 1.641               | 11.3  | 2.124               | 12.2  | 0.597               | 19.0  | 0.657               | 17.8  |
| 抽出残渣     | 0.004               | 3.6   | 0.008               | 4.3   | 0.185               | 1.3   | 0.270               | 1.6   | 0.094               | 3.0   | 0.129               | 3.5   |
| 抽出液+抽出残渣 | 0.111               | 100.0 | 0.184               | 100.0 | 1.826               | 12.6  | 2.394               | 13.8  | 0.691               | 22.0  | 0.786               | 21.3  |
| 同定代謝物の合計 | 0.104               | 93.7  | 0.163               | 88.6  | 14.279              | 98.3  | 16.546              | 95.2  | 3.028               | 96.5  | 3.486               | 94.3  |
| 合計       | 0.111               | 100.0 | 0.184               | 100.0 | 14.528              | 100.0 | 17.384              | 100.0 | 3.139               | 100.0 | 3.695               | 100.0 |

1)：ベンゼン環標識体処理区

2)：ピリジン環標識体処理区

nd：検出限界未満

-：該当なし

ベンゼン環標識体処理区での玄米試料からはピリベンカルブが 57.7%TRR、KIE-9749 が 29.7%TRR、

TRR、ピリジン環標識体処理区ではピリベンカルブが 53.8%TRR、KIE-9749 が 34.8%TRR 検出された。初穀試料中の放射性成分は、86.2~87.4 %TRR が 洗淨液中に含まれ、抽出後

の抽出残渣は 1.6%TRR 以下となった。初穀試料中の主要な放射性成分はピリベンカルブおよび KIE-9749 であり、それぞれ 60.3~65.2%TRR および 31.2~34.9%TRR が検出された。その他、ベンゼン環標識体処理試料からは 検出された。稲わら試料においても放射性成分の大部分

(78.0~78.8%TRR) がクロロホルム洗淨液に回収された。クロロホルム洗淨液の主要な放射性成分はピリベンカルブおよび KIE-9749 であり、それぞれ 54.4%TRR~56.6%TRR および 21.3~23.9%TRR であった。抽出液中の主要な放射性成分はピリベンカルブ、KIE-9749 および であった。稲わら試料中のピリベンカルブ、KIE-9749 および の検出量は、それぞれ 63.3~66.6%TRR、27.4~31.0%TRR および 2.5%TRR であった。抽出残渣からは 3.0~3.5%TRR の放射性成分が検出された。

6) 代謝物の TLC による確認：

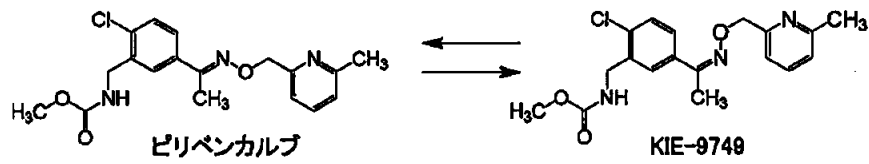
試料の TLC 分析を行い、ピリベンカルブ、KIE-9749 および が確認、同定された。

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ミアイ化学工業株式会社にある。

7) 推定代謝経路：

ピリベンカルブのイネにおける推定代謝経路を以下に示す。

ピリベンカルブのイネにおける代謝は、トマト、いんげんまめおよびレタス中のそれと一致した。

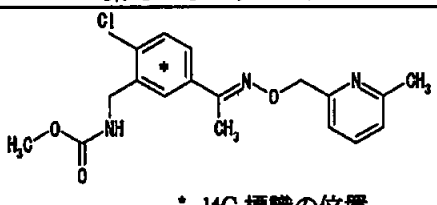


(6) イネにおける代謝試験 (追加試験)

(資料 運命-15)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体を用いた。

|         |   |
|---------|---|
| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C ピリベンカルブ  |
| 化学構造    |  <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p> |
| 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl] (ring-U- <sup>14</sup> C) benzyl)carbamate           |
| ロット番号   |   |
| 比放射能    |   |
| 放射化学的純度 |   |

[以下、ベンゼン環標識体と表記した。]

目的：

供試植物：イネ (*Oryza sativa* L.、品種 *Japonica*)

試験系：試験区は野外に設置した。試験場所は、米国カリフォルニア州にある Excel Research Services の試験圃場で、対照区および薬剤処理区をそれぞれ 1 区画設けた。1 区 0.5 m<sup>2</sup>、土壌の深さ約 46 cm として灌水条件で植物体を栽培し、通常の灌漑条件で栽培管理した。供試土壌は、pH7.8、有機物含量は 1.5% の軽埴土であった。

移植日 2009 年 6 月 18 日、薬剤処理日 2009 年 10 月 6 日、収穫日 2009 年 10 月 13 日

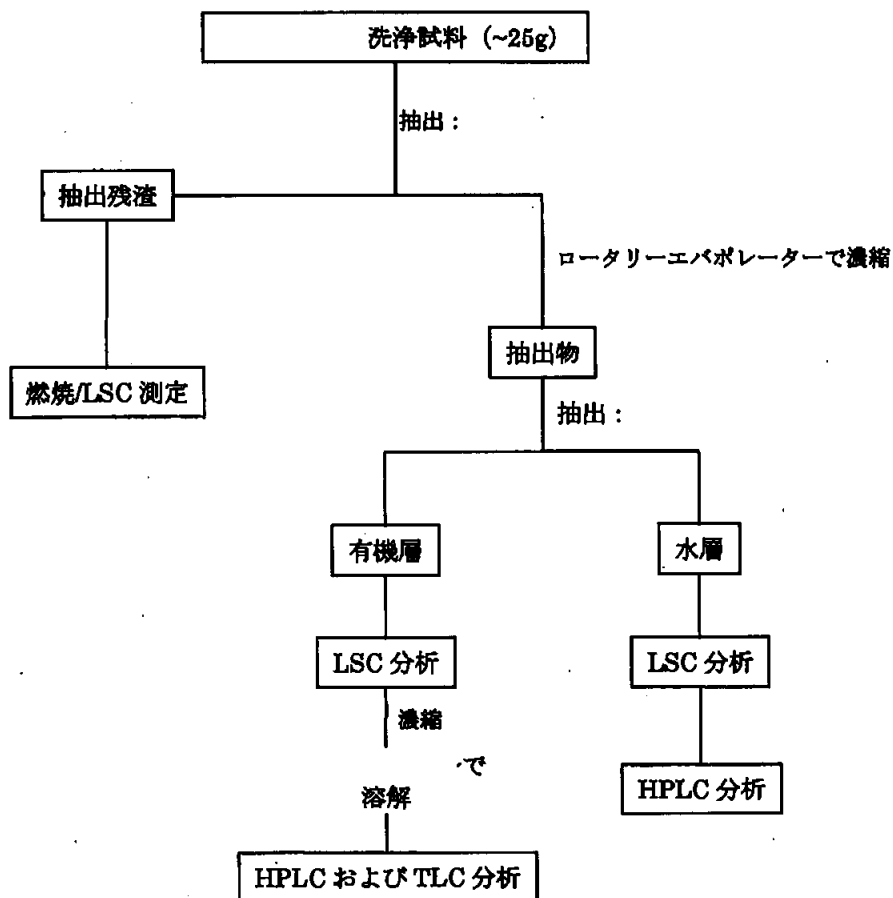
方法：

- 1) 白試料製剤：40% 顆粒水和剤に相当する白試料 (ロット番号 G200511) を使用した。
- 2) 散布薬量：登録申請上の使用量である 2000 倍希釈液、散布液量 2000 L/ha にもとづき有効成分量 400 g/ha を散布目標薬量とした。
- 3) 調製方法：各 <sup>14</sup>C 標識体のアセトニトリル溶液の一定量を白試料と混合して水に懸濁させ散布液を調製した。この散布液中の放射化学的純度を、散布前と散布後に測定した。
- 4) 薬剤処理：茎葉散布。手動式噴霧器を用いて 1 回散布した。
- 5) 採取時期：処理 7 日後に稲穂および稲わらを採取した。試料は採取当日に常温で分析機関に送付した。
- 6) 分析方法：

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) 稲初試料は \_\_\_\_\_ に浸漬し、稲わら試料は \_\_\_\_\_ で洗浄して表面残留物を除いた [洗浄液]。洗浄後の稲初は玄米および初殻に分けた。
- (2) 洗浄液は \_\_\_\_\_ を留去して \_\_\_\_\_ に溶解させ、HPLC 分析に供した。
- (3) 洗浄後の試料をフードプロセッサーで挽き、微粉したのち、燃焼法/LSC により放射エネルギーを測定した。
- (4) 玄米、初殻および稲わらを \_\_\_\_\_ で抽出し、抽出液を合わせて濃縮したのち LSC により放射エネルギーを測定した。
- (5) \_\_\_\_\_ 抽出物は濃縮し、 \_\_\_\_\_ で抽出した。 \_\_\_\_\_ 抽出物は濃縮乾固し、 \_\_\_\_\_ に溶解させ、HPLC 分析の前に、水層を遠心分離した。
- (6) 抽出後の残渣は燃焼法により放射エネルギーを測定した。
- (7) 代謝物の確認：HPLC を用いて行った。  
HPLC により検出した成分は参照標準品とのクロマトグラフィーにより決定し、さらに TLC 分析で確認した。TLC 法は、順相シリカゲル板で展開溶媒として \_\_\_\_\_ を用いた。

洗浄試料の抽出フロースキーム





結果：

1) 散布薬量の確認：

実際の散布薬量は 23.1 mg/0.5 m<sup>2</sup>であり、目標量に対し 115.5%であった。

2) 散布液中の放射化学的純度：

| 放射化学的純度 (%) |      |      |
|-------------|------|------|
| 散布前         | 散布後  | 平均   |
| 95.6        | 98.2 | 96.9 |

3) 対照区試料中の放射性成分濃度：

収穫時に採取した対照区試料の 洗浄液中には、バックグランドレベルを超える放射性成分は検出されなかった。また、均質化試料についてもバックグランドレベルを超える放射性成分は検出されなかった。

4) 洗浄後の洗浄液および均質化植物試料中の放射性残留物の濃度：

各試料の放射性残留物の濃度を以下に示した。

|                      | 放射性残留物濃度 (ppm) |
|----------------------|----------------|
| 稲初洗浄液 (初穀当りに変換した濃度*) | 5.084 (23.109) |
| 洗浄後の初穀               | 4.422          |
| 玄米                   | 0.532          |
| 稲わら洗浄液               | 4.683          |
| 洗浄後の稲わら              | 3.938          |

\*：稲初の洗浄液中に含まれる放射性残留物は初穀に由来するため、濃度を初穀当りに変換した

5) 各試料中の放射性成分の分布：

各試料中の放射性成分の分布を以下に示した。

|          | 玄米    |       | 初穀     |       | 稲わら   |       |
|----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
|          | ppm   | %TRR  | ppm    | %TRR  | ppm   | %TRR  |
| 洗浄液      |       |       |        |       |       |       |
| ピリベンカルブ  | -     | -     | 14.875 | 53.9  | 3.477 | 41.1  |
| KIE-9749 | -     | -     | 7.166  | 26.0  | 1.108 | 13.1  |
| その他      | -     | -     | 0.701  | 2.5   | 0.084 | 1.0   |
| 合計       | -     | -     | 23.109 | 83.8  | 4.683 | 55.4  |
| 抽出物(有機層) |       |       |        |       |       |       |
| ピリベンカルブ  | 0.240 | 42.3  | 1.703  | 6.2   | 1.838 | 21.7  |
| KIE-9749 | 0.201 | 35.4  | 1.495  | 5.4   | 1.015 | 12.0  |
| その他      | 0.026 | 4.6   | 0.404  | 1.5   | 0.252 | 3.0   |
| 合計       | 0.508 | 89.6  | 3.945  | 14.3  | 3.268 | 38.6  |
| 抽出物(水層)  |       |       |        |       |       |       |
| ピリベンカルブ  | 0.001 | 0.2   | 0.001  | 0.004 | 0.002 | 0.02  |
| KIE-9749 | 0.002 | 0.4   | 0.009  | 0.03  | 0.025 | 0.3   |
| その他      | 0.020 | 3.5   | 0.132  | 0.5   | 0.133 | 1.6   |
| 合計       | 0.023 | 4.1   | 0.143  | 0.5   | 0.162 | 1.9   |
| 抽出残渣     | 0.036 | 6.3   | 0.387  | 1.4   | 0.344 | 4.1   |
| 洗浄液+抽出物  | 0.531 | 93.7  | 27.197 | 98.6  | 8.113 | 95.9  |
| 同定代謝物の合計 | 0.485 | 85.5  | 25.960 | 94.1  | 7.644 | 90.4  |
| 合計       | 0.567 | 100.0 | 27.584 | 100.0 | 8.457 | 100.0 |

・：該当なし

[申請者註：洗浄液および各抽出物の%TRRは、各放射性成分濃度および総放射エネルギーから申請者が算出した。]

玄米試料からはピリベンカルブが 0.241 ppm、KIE-9749 が 0.203 ppm、 ppm 検出された。

で抽出した結果、放射性成分の大部分は有機層に回収され、水層には 0.004 ppm (0.7%TRR) 以下の 21 個の放射性成分を含む合計 0.023 ppm が回収された。抽出残渣は 0.036 ppm (6.3%TRR) であった。

初穀試料中の放射性成分は、大部分が洗浄液に含まれており、 による抽出後の抽出残渣は 1.4%TRR であった。 での抽出液を で抽出した結果、大部分が有機層に回収され (3.945 ppm、14.3%TRR)、水層中の放射性成分は極少量 (0.143 ppm、0.5%TRR) であった。有機層中の主要な放射性成分はピリベンカルブ (1.703 ppm、6.2%TRR) および KIE-9749 (1.495 ppm、5.4%TRR) であった。水層中には 0.033 ppm (0.1%TRR) 以下の 19 個の放射性成分を含んでいた。

稲わら試料の洗浄液からは 55.4%TRR、 での抽出液からは 40.6%TRR の放射性成分が回収され、抽出残渣は 4.1%TRR であった。 :での抽出液を で抽出し

た結果、大部分が有機層に回収され (3.268 ppm、38.6%TRR)、水層中には 0.162 ppm (1.9%TRR) の放射性成分が含まれていた。洗浄液、有機層および水層の HPLC 分析の結果、主要な放射性成分としてピリベンカルブ (5.317 ppm、62.9%TRR) および KIE-9749 (2.148 ppm、25.4%TRR) が検出された。その他、  
が検出された。水層からは 0.036 ppm (0.4%TRR) 以下の 20 個の放射性成分が検出された。

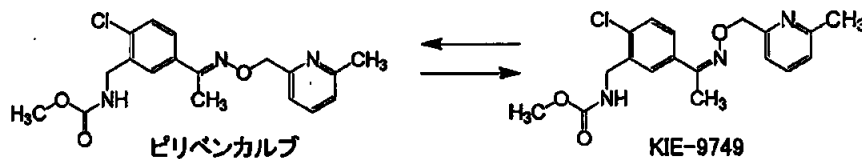
6) 代謝物の TLC による確認：

試料の TLC 分析を行い、ピリベンカルブ、KIE-9749 および

7) 推定代謝経路：

ピリベンカルブのイネにおける推定代謝経路を以下に示す。

ピリベンカルブのイネにおける代謝は、トマト、いんげんまめおよびレタス中のそれと一致した。また、処理量の違いによる差異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。

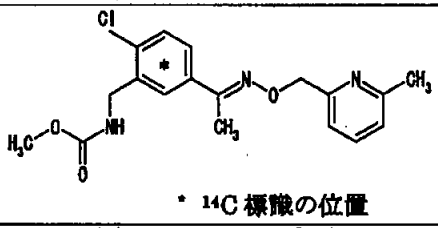
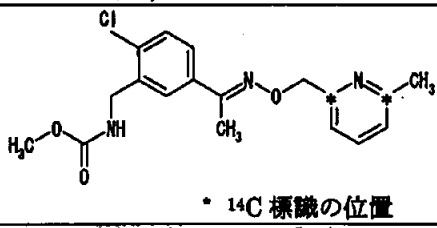
3. 土壌中動態に関する試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

(資料 運命-6)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-またはピリジン環-2,6位を<sup>14</sup>Cで標識した。

|         |  |   |
|---------|--|---|
| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ  | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ   |
| 化学構造    |                               |                           |
| 化学名     | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate (ring-U- <sup>14</sup> C) | methyl (E)-N-{2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate |
| ロット番号   |  |   |
| 比放射能    |  |   |
| 放射化学的純度 |  |   |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌：下記の土壌を供試した。

シルト質壤土（採取場所：米国ルイジアナ州の圃場）試料を2005年4月12日に受領し、直ちに2mmの篩を通し、試験に使用するまで室温で暗所に保管した（採取後約2週間で試験に供試した）。

土壌の性質は以下の通りであった。

| 特性項目と測定値                                      | 土性分析         |        |        |
|---|--------------|--------|--------|
| pH: 6.7(水), 6.2(KCl), 6.3(CaCl <sub>2</sub> ) | USDA の<br>分類 | 砂(%)   | 18     |
| 陽イオン交換容量(CEC):<br>7.4 meq/100 g 土壌            |              | シルト(%) | 72     |
| 有機物含量:0.9%                                    |              | 粘土(%)  | 10     |
| 最大容水量: 44.0 g/100 g 土壌                        |              | 土性分類   | シルト質壤土 |
| 粘土鉱物成分: イライト、カオリナイト、<br>モンモリロナイト、クオーツ         | ISSS の<br>分類 | 砂(%)   | 58     |
| 仮比重: 1.06 gm/cc                               |              | シルト(%) | 32     |
| 含有水分, 1/3bar: 17.0%                           |              | 粘土(%)  | 10     |
|   |              | 土性分類   | 壤土     |

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。

供試土壌中の微生物活性：好気性細菌、放線菌および菌類を調査した。その結果を次表に示す。

| 試料検査時期       | 好気性細菌 (TSA)<br>( $\times 10^6$ CFU*) | 放線菌(AIA)<br>( $\times 10^6$ CFU*) | 菌類(PDA)<br>( $\times 10^6$ CFU*) |
|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 試験開始時        | 8.1                                  | 4.6                               | 0.05                             |
| 試験終了時(188日後) | 6.85                                 | 2.45                              | 0.0905                           |

\*：1グラム当りのコロニー数

TSA：Trypticase soy agar    AIA：Actinomycetes isolation agar    PDA：Potato dextrose agar

#### 試験方法：

**試験系** 褐色ガラス瓶に乾土重 25 g 相当の試験土壌を入れ、放射性ピリベンカルブを処理し、これに 2 種類の揮発性物質捕集用容器（エチレングリコール捕集管および炭酸ガス捕集用 NaOH 溶液）を連結した。試験土壌には、CO<sub>2</sub>フリーの空気を常に供給した。  
試験土壌には脱イオン水を加えて最容水量の 40～60%とした。

#### 標識体の処理方法およびその量

で希釈調製した薬液をシリンジで均一に土壌表面に処理し、続いて土壌全体に均一になるよう混合した。処理量は、最大使用量に相当する量（600 g/ha）とし、両標識体とも乾土当りの濃度は 0.6 ppm であった。

#### 培養方法

培養は 25℃±1℃の暗所で行った。4 週間のブラインキュベーションを行った。捕集管を毎月 1 回交換した。必要に応じて脱イオン水で損失水分の補給を行った。

**試料の採取** 試料は常に 2 反復で採取した。

ベンゼン環標識体 処理後 0, 13, 61, 90, 120, 180 日

ピリジン環標識体 処理後 0, 90, 180 日

#### 放射能の測定、HPLC 分析

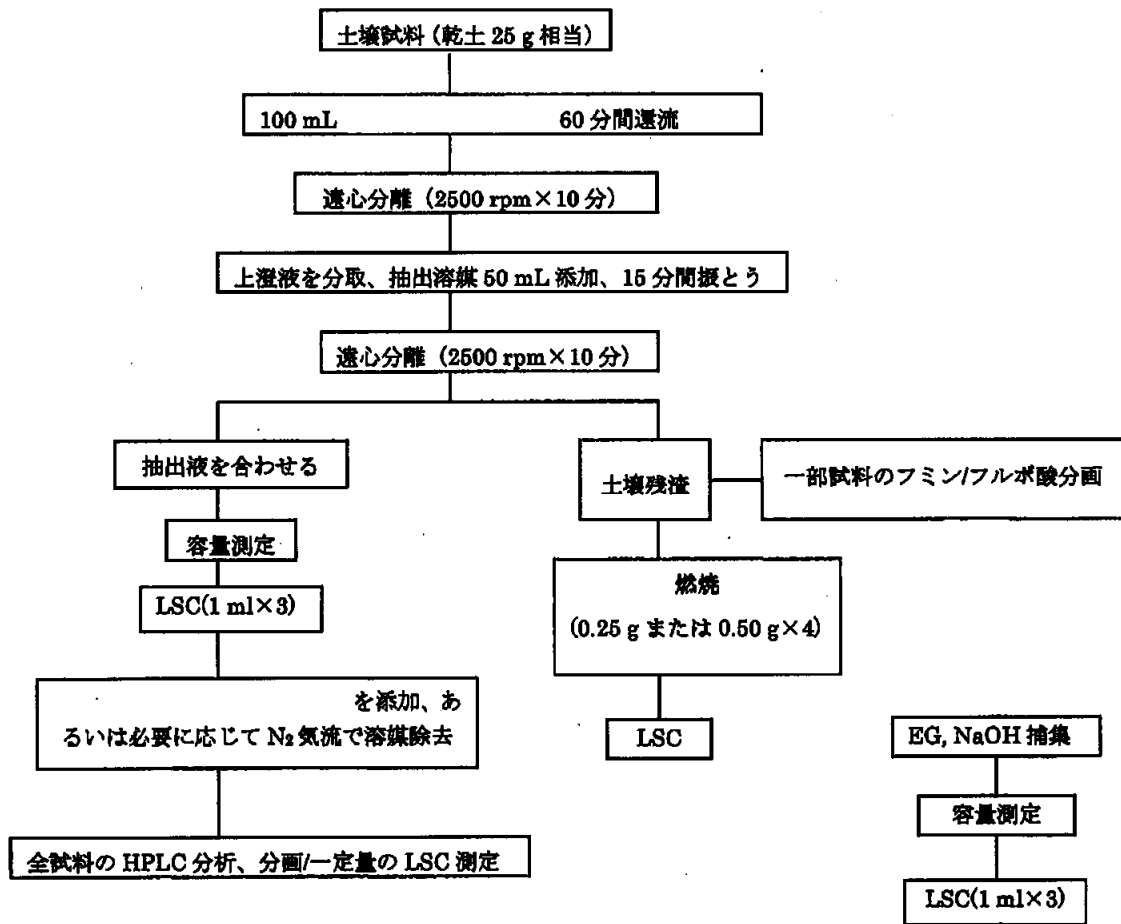
採取した土壌試料を次ページに示したスキームで抽出し放射能を測定した。HPLC また必要に応じて TLC を用いて、参照標準品とのクロマトグラフ法によって代謝分解物の定量あるいは同定/特徴付けを行った。抽出残渣については定法に従ってフミン酸、フルボ酸およびフミン画分に分画し、各画分中放射能を測定した。

#### LC-MS による未知物質の検討

2 つの未知物質（U-1 および U-2）の画分を HPLC で単離し、LC-MS により分析した。

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。

分析方法スキーム：



試験結果：

(1) 放射化学的純度および処理濃度：

| 標識体      | 放射化学的純度 (%) |      | 平均処理濃度<br>(n=3, µg/ml) |
|----------|-------------|------|------------------------|
|          | 処理前         | 処理後  |                        |
| ベンゼン環標識体 | 99.7        | 99.0 | 0.665                  |
| ピリジン環標識体 | 98.9        | 99.1 | 0.606                  |

(2) 放射能の収支バランス：結果を次表に示す。

(n=2 平均値、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

| 標識体          | 試料採取<br>(日数) | 土 壤  |      | 揮発性物質 |      | 回収合計  |
|--------------|--------------|------|------|-------|------|-------|
|              |              | 抽出画分 | PES* | EG**  | NaOH |       |
| ベンゼン環<br>標識体 | 0            | 99.1 | 1.5  | 測定せず  | 測定せず | 100.6 |
|              | 13           | 89.4 | 6.8  | 0     | 0.2  | 96.3  |
|              | 61           | 86.3 | 11.5 | 0     | 1.2  | 99.0  |
|              | 90           | 72.1 | 18.1 | 0.1   | 2.9  | 93.1  |
|              | 120          | 73.2 | 22.4 | 0     | 4.4  | 100.0 |
|              | 180          | 71.7 | 21.0 | 0     | 4.1  | 96.7  |
|              | 全平均回収率(%)    |      |      |       |      |       |
| ピリジン環<br>標識体 | 0            | 97.9 | 1.8  | 測定せず  | 測定せず | 99.7  |
|              | 90           | 72.5 | 17.5 | 0     | 4.5  | 94.4  |
|              | 180          | 64.8 | 22.5 | 0     | 7.6  | 94.8  |
|              | 全平均回収率(%)    |      |      |       |      |       |

\*：抽出残渣 \*\*：エチレングリコール

抽出残渣および NaOH 捕集  $^{14}\text{CO}_2$  は、時間の経過とともに増加し 180 日後でそれぞれ平均 21.0% TAR ~ 22.5% TAR、および平均 4.1% TAR ~ 7.6% TAR となった。

(3) 代謝物の同定およびその特徴付け

HPLC 分析による土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

| 標識体          | 日数  | 代謝分解物、%TAR |  |
|--------------|-----|------------|--|
|              |     | ピリベンカルブ*   |  |
| ベンゼン<br>環標識体 | 0   | 98.1       |  |
|              | 13  | 86.3       |  |
|              | 61  | 81.9       |  |
|              | 90  | 64.9       |  |
|              | 120 | 64.4       |  |
|              | 180 | 59.8       |  |

| 標識体          | 日数  | 代謝分解物、%TAR |  |
|--------------|-----|------------|--|
|              |     | ピリベンカルブ*   |  |
| ピリジン<br>環標識体 | 0   | 97.6       |  |
|              | 90  | 63.4       |  |
|              | 180 | 54.2       |  |

ピリベンカルブの好氣的土壌中における減衰は緩やかで、180 日後で平均 54% ~ 60% TAR が残存した。

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。

(4) 抽出残渣中放射能の特徴付け

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。(n=2 平均値、%TAR)

| 標識体      | 供試試料   | 分画前  | フミン酸 | フルボ酸 | フミン  |
|----------|--------|------|------|------|------|
| ベンゼン環標識体 | 180 日後 | 21.0 | 7.60 | 4.85 | 8.55 |
| ピリジン環標識体 | 180 日後 | 22.5 | 8.65 | 4.25 | 9.55 |

いずれの標識体も不溶性のフミン画分に最も多く分布した。

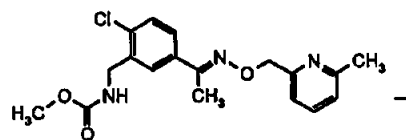
(5) 分解速度：ピリベンカルブの減衰を一次反応速度式によって解析した結果を次表に示す。

| 標 識 体    | 半減期(日) | 90%減衰期間(日) | 相関係数 R <sup>2</sup> |
|----------|--------|------------|---------------------|
| ベンゼン環標識体 | 252.0  | 837.3      | 0.8142              |
| ピリジン環標識体 | 211.3  | 702.0      | 0.9199              |

(6) 推定代謝分解経路

ピリベンカルブの土壌中における代謝分解は、次のとおりと考えられる。

以下に、好氣的土壌中におけるピリベンカルブの推定代謝経路を示す。



ピリベンカルブ

$^{14}\text{CO}_2$  + 抽出残渣

好氣的土壌中における推定代謝経路

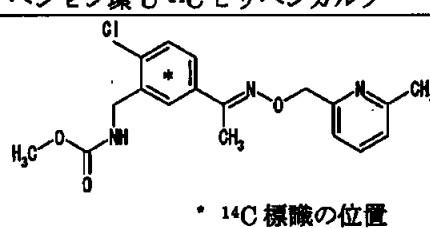


(2) 嫌氣的土壤中動態試験

(資料 運命-7)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体を用いた。

|         |  |
|---------|--|
| 名称      | ベンゼン環 U- <sup>14</sup> C ピリベンカルブ   |
| 化学構造    |  <p style="text-align: center;">* <sup>14</sup>C 標識の位置</p> |
| 化学名     | methyl (S)-N-[2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinyl)methoxyimino]ethyl] (ring-U- <sup>14</sup> C) benzyl carbamate                             |
| ロット番号   |  |
| 比放射能    |  |
| 放射化学的純度 |  |

標識位置の設定理由：

供試土壌：米国ルイジアナ州の圃場から採取したシルト質壤土を 2 mm の篩を通し、試験に使用するまで室温・暗所に保管した（保管期間は約 6 週間）。土壌の性質は以下の通りであった。

| 特性項目と測定値                                      | 土性分析            |        |        |
|---|-----------------|--------|--------|
| pH: 6.7(水), 6.2(KCl), 6.8(CaCl <sub>2</sub> ) | USDA<br>の<br>分類 | 砂(%)   | 18     |
| 陽イオン交換容量(CEC): 7.4 meq/100 g 土壌               |                 | シルト(%) | 72     |
| 有機物含量: 0.9%                                   |                 | 粘土(%)  | 10     |
| 最大容水量: 44.0 g/100 g 土壌                        |                 | 土性分類   | シルト質壤土 |
| 粘土鉱物成分: イライト、カオリナイト、モンモリロナイト、クオーツ             | ISSS の<br>分類    | 砂(%)   | 58     |
| 仮比重: 1.06 gm/cc                               |                 | シルト(%) | 32     |
| 含有水分, 1/3bar: 17.0%                           |                 | 粘土(%)  | 10     |
|   |                 | 土性分類   | 壤土     |

供試土壌中の微生物活性：好気性細菌、放線菌および菌類を調査した。その結果を次表に示す。

| 試料検査時期 | 好気性細菌 (TSA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) | 放線菌(AIA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) | 菌類(PDA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) |
|--------|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| 試験開始時  | 8.1                                    | 4.6                                 | 0.05                               |

\* : 1 グラム当りのコロニー数

TSA : Trypticase soy agar    AIA : Actinomycetes isolation agar    PDA : Potato dextrose agar

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。

#### 試験方法：

##### 試験系および培養方法

バイオメーター型フラスコに乾土壌 144.2 g 相当の試験土壌を入れ、これに脱イオン水を加えて土層を 5 cm、水層を少なくとも 1 cm とした。フラスコを 25℃ で 3 ヶ月間培養し、この間定期的に水層に窒素を通し、培養 2 ヶ月後には を加えた。嫌気条件を確認するため、pH、溶存酸素量、酸化還元電位を測定した。この装置に 2 種類の揮発性物質捕集用容器（有機物捕集用ポリウレタンフォーム捕集管および炭酸ガス捕集用 NaOH 溶液）を連結した。

##### 標識体の処理方法およびその量

窒素気流下のグローブボックス中で、 で希釈調製した標識化合物溶液をシリシジで水層に添加し、フラスコを振り混ぜた。培養は 25±1℃ の暗所で行った。

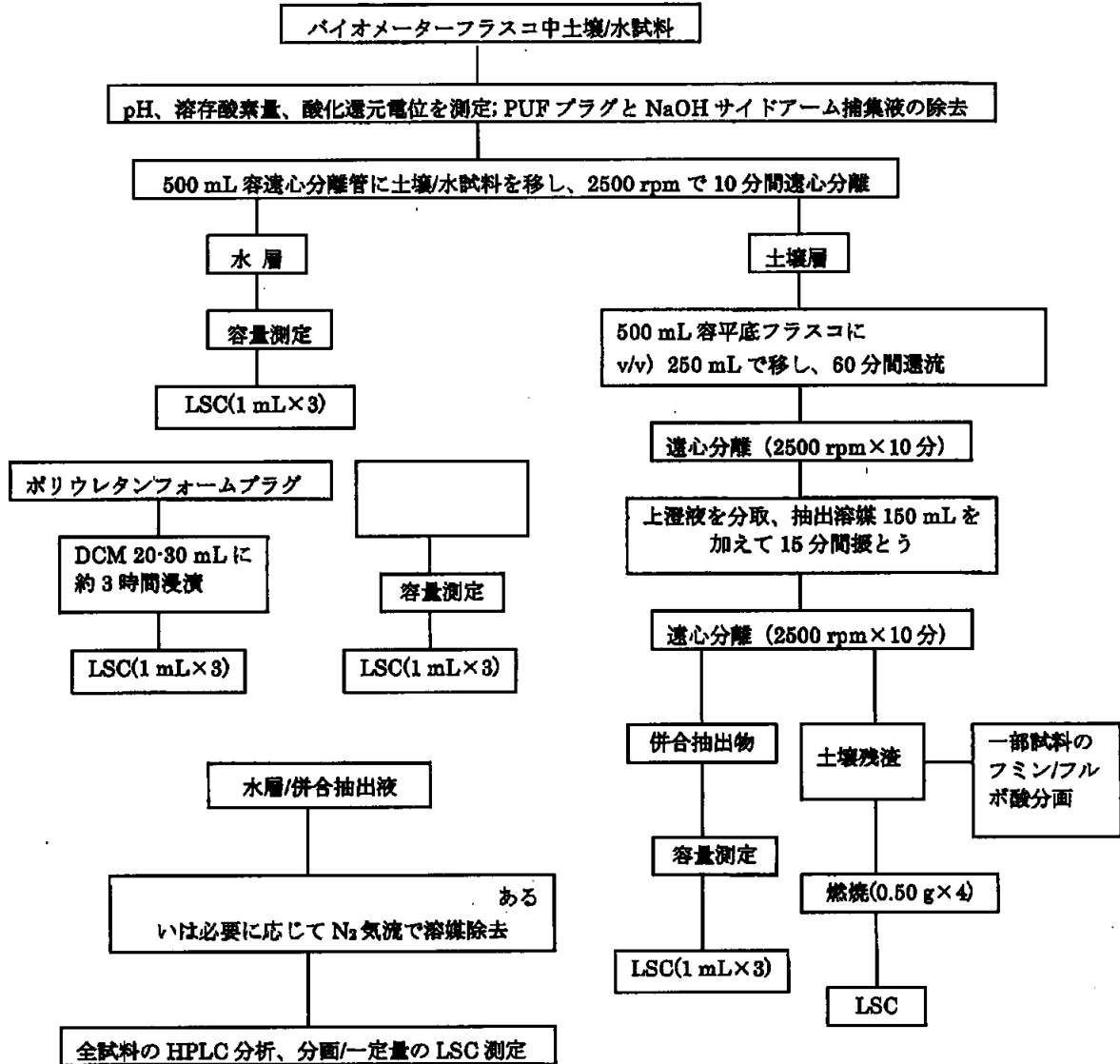
処理量は、最大使用量に相当する量（600 g/ha）とし、乾土当りの濃度は 0.6 ppm であった。

##### 試料の採取

処理後 0, 29, 46, 76, 109, 180 日に 2 反復で試料を採取した。採取後直ちに pH、溶存酸素量、酸化還元電位を測定した。

##### 放射能の測定、HPLC 分析

採取した土壌/水試料を次ページに示したスキームで操作し放射能を測定した。HPLC また必要に応じて TLC を用いて、参照標準品とのコクロマトグラフ法によって代謝分解物の定量あるいは同定/特徴付けを行った。抽出残渣については定法に従って分画し、各画分中放射能を測定した。



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) 放射化学的純度および処理濃度：

| 放射化学的純度 (%) |      | 平均処理濃度<br>(n=6, µg/ml) | %RSD |
|-------------|------|------------------------|------|
| 処理前         | 処理後  |                        |      |
| 99.0, 98.0  | 99.3 | 0.600                  | 0.9  |

(2) 試験系の pH、溶存酸素濃度、酸化還元電位の測定結果：

| 試料採取<br>(日数) | pH         | O <sub>2</sub><br>ppm | E <sub>h</sub> (mV) | E <sub>h7</sub> (mV) |
|--------------|------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| 0            | 7.89, 7.84 | 0.10, 0.54            | +63, +80            | 10, 30               |
| 29           | 9.17, 9.09 | 0.07, 0.04            | -207, -213          | -335, -337           |
| 46           | 9.02, 9.20 | 0.11, 0.13            | -182, -145          | -302, -275           |
| 76           | 9.12, 9.08 | 0.08, 0.05            | -87, -91            | -213, -214           |
| 109          | 9.23, 9.22 | 0.06, 0.03            | -31, -47            | -163, -178           |
| 180          | 9.22, 9.11 | 0.13, 0.51            | -47, -36            | -178, -161           |
| 平均           |            | 0.15                  |                     | -193                 |

$$E_{h7} = E_h + 59.2(7 - \text{pH})$$

試験系は、嫌気的で中程度の還元性とされ、平均 pH は 7.87 から 180 日後の 9.17 へ徐々に増加した。

(3) 物質収支：結果を次表に示す。(n=2 平均値、単位：処理放射能に対する割合、%TAR)

| 試料採取<br>(日数) | 土 壤  |      |      | 揮発性物質     |      | 回収合計     |
|--------------|------|------|------|-----------|------|----------|
|              | 水層   | 土壌抽出 | 抽出残渣 | ポリケトンフォーム | NaOH |          |
| 0            | 78.4 | 18.8 | 1.5  | 該当なし      | 該当なし | 98.7     |
| 29           | 4.7  | 83.8 | 10.7 | 0         | 0    | 99.1     |
| 46           | 4.6  | 82.9 | 12.5 | 0         | 0    | 99.9     |
| 76           | 4.9  | 78.4 | 10.3 | 0         | 0.1  | 93.6     |
| 109          | 4.8  | 83.1 | 13.0 | 0         | 0.1  | 101      |
| 180          | 4.2  | 84.8 | 11.9 | 0         | 0.1  | 101      |
| 全平均回収率(%)    |      |      |      |           |      | 98.8±2.8 |

(4) 代謝物の生成およびその特徴付け：

HPLC 分析による水層および土壌抽出液中各成分の生成割合は、以下のとおりであった。

| 日数  | 代謝分解物、%TAR (n=2 の平均) |      |      |
|-----|----------------------|------|------|
|     | ピリベンカルブ              |      |      |
|     | 水層                   | 土壌   | 合計   |
| 0   | 77.6                 | 18.8 | 96.3 |
| 29  | 0.0                  | 48.3 | 48.3 |
| 46  | 0.0                  | 44.7 | 44.7 |
| 76  | 0.0                  | 26.5 | 26.5 |
| 109 | 0.0                  | 31.1 | 31.1 |
| 180 | 0.0                  | 13.2 | 13.2 |

表中の「土壌」は、「土壌抽出画分」を意味する。各画分中の平均%TAR は申請者が算出した。

ピリベンカルブは水層から急速に消失し、29 日以降では HPLC 分析で検出されなかった。土壌抽出物を含めた全体では、ピリベンカルブは時間の経過とともに減衰し、試験終了時には 13.2%TAR を示した。

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。

土壌抽出物および水層中の分解物は、

(5) 抽出残渣中放射能の特徴付け：

抽出残渣中放射能分布の結果を次表に示す。 (n=2 平均値、%TAR)

| 供試試料   | 分画前  | フミン酸 | フルボ酸 | フミン |
|--------|------|------|------|-----|
| 109 日後 | 13.0 | 1.5  | 3.1  | 8.5 |

抽出残渣中放射能は、不溶性のフミン画分に最も多く分布した。

(6) 分解速度：嫌氣的条件下でのピリベンカルブの分解速度を一次反応速度式によって解析した。

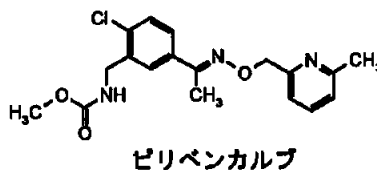
また、非線型局在化モデル Gustafson 方程式にも適合させ、より高い相関係数が得られた。

| 反応モデル         | 半減期(日) | 90%減衰期間(日) | 相関係数 R <sup>2</sup> |
|---------------|--------|------------|---------------------|
| 一次速度式         | 70.2   | 233.1      | 0.8394              |
| Gustafson 方程式 | 33.0   | 401        | 0.9338              |

(7) 水層および土壌抽出物中分解物の HPLC と TLC による一致性を調べた。参照標準品との二次元 TLC では、ピリベンカルブおよび が確認同定された。

(8) 推定代謝分解経路：

ピリベンカルブの嫌氣的土壌中の分解は、



抽出残渣

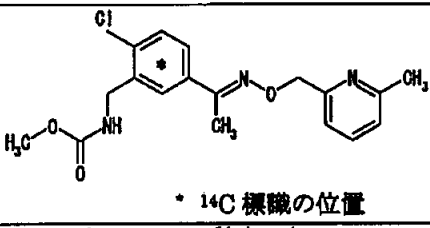
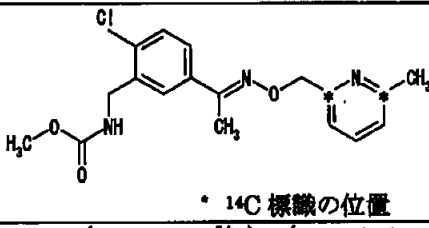
嫌氣的土壌中における推定代謝経路

(3) 好氣的湛水土壤中動態試験

(資料 運命-8)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体またはピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体を用いた。

| 名称      | ベンゼン環 U- <sup>14</sup> C ピリベンカルブ   | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> C ピリベンカルブ   |
|---------|--|--|
| 化学構造    |                         |                      |
| 化学名     | methyl{2-chloro-5-[(E)-1-(6-methyl-2-pyridylmethoxyimino)ethyl](ring-U- <sup>14</sup> C)benzyl}carbamate | methyl{2-chloro-5-[(E)-1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate |
| ロット番号   |  |  |
| 比放射能    |  |  |
| 放射化学的純度 |  |  |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌：軽塩土（採取場所：茨城県牛久市の水田圃場）を 2008 年 4 月 10 日に受領した後、直ちに 2 mm の篩を通し、試験に使用するまで冷暗所で保管した。土壌の性質は以下の通りであった。

| 特性項目と測定値                     | 土性分析         |        |      |
|------------------------------|--------------|--------|------|
| pH: 6.3(水), 5.1(KCl)         | ISSS の<br>分類 | 砂(%)   | 52.5 |
| 陽イオン交換容量(CEC): 26.4 cmolc/kg |              | シルト(%) | 22.2 |
| 有機物含量: 36.0 g/kg             |              | 粘土(%)  | 25.3 |
| 最大含水量: 1171.0 g/kg           |              | 土性分類   | 軽塩土  |
| 粘土鉱物成分: アロフエン                |              |        |      |
| リン酸吸収係数: 12.7 g/kg           |              |        |      |

供試土壌中の微生物活性：好気性細菌、放線菌および菌類を調査した。その結果を次表に示す。

| 試料検査時期 | 好気性細菌 (TSA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) | 放線菌(AIA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) | 菌類(PDA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU*) |
|--------|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| 試験開始時  | 6.1                                    | 3.77                                | 0.003                              |

\* : 1 グラム当りのコロニー数

TSA : Trypticase soy agar AIA : Actinomycetes isolation agar PDA : Potato dextrose agar

## 試験方法：

### 試験系および培養方法

褐色ガラス瓶に乾土重 40 g 相当の試験土壌を入れ、これに水深が約 1.5 cm となるよう 35 ml の HPLC 等級水を加えた。この褐色ビンを 25℃ の暗所で前培養した。前培養後、放射性ピリベンカルブを処理し、これに 2 種類の揮発性物質捕集用容器（エチレングリコール捕集管および炭酸ガス捕集用 NaOH 溶液）を連結し、培養を行った。試験期間中の水分を調べるため、全試料重量と同様に、添加前の空の容器重量を全試料について測定した。試験容器にはエアープンプを用いて CO<sub>2</sub>フリーの空気を循環させた。

### 標識体の処理方法およびその量

アセトニトリルで希釈調製した標識化合物溶液の 100 μl～150 μl をシリンジで水層に添加し、フラスコを振り混ぜた。

処理量は、使用量に相当する量（400 g/ha）とし、乾土当りの濃度は 0.4 ppm であった。

### 培養方法

培養は 25℃±1℃ の暗所で行った。約 2 週間に 1 回、試料の重量を測定し、必要に応じて脱イオン水で損失水分の補給を行った。捕集溶液は毎月 1 回交換した。

### 試料の採取

以下の通り試料を採取した。採取は 2 連で行った。

ベンゼン環標識体：0, 28, 61, 89, 120, 180 日

ピリジン環標識体：0, 28, 61, 89, 180 日

採取後直ちに pH、溶存酸素量、酸化還元電位を測定した。

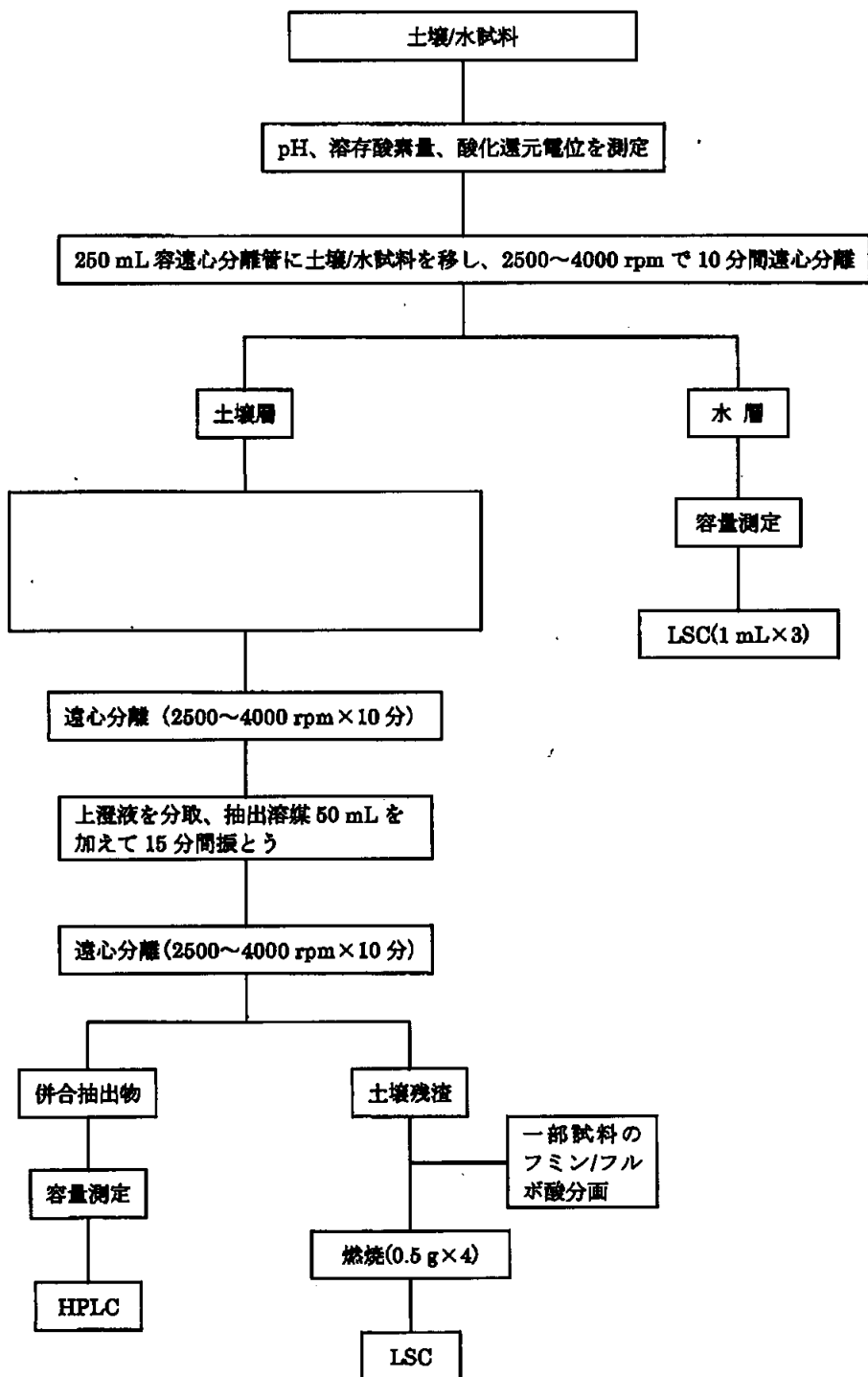
### 放射能量の測定、HPLC 分析

採取した土壌/水試料を次ページに示したスキームで操作し放射能量を測定した。また、土壌からの抽出液については HPLC を用いて分析し、代謝分解物の定量を行った。捕集溶液は、捕集容器交換時にその重量を測定し、一部を LSC による放射能量測定に供試した。

### 放射性成分の特徴付け

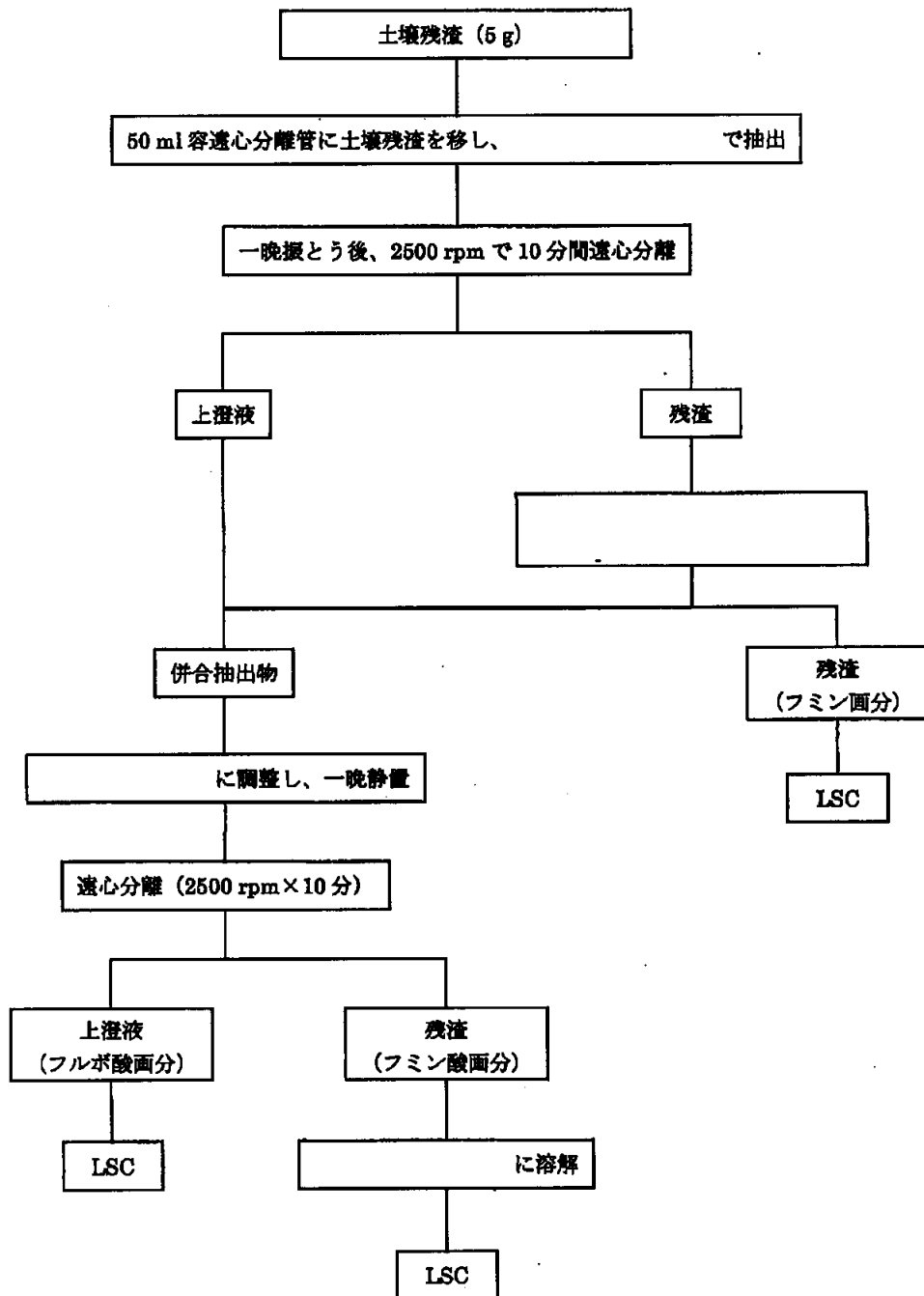
土壌抽出液については参照標準品とのクロマトグラフ法（HPLC および TLC）によって同定または特徴付けを行った。抽出残渣については定法に従って分画し、各画分中放射能量を測定した。NaOH 捕集溶液は、塩化バリウムの添加による放射性炭酸バリウムの沈殿により、二酸化炭素であることを確認した。

土壌/水試料の分析スキーム





土壤残渣の分画スキーム



試験結果：

(1)放射化学的純度および処理濃度：

| 標 識 体    | 放射化学的純度 (%) |      | 平均処理濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | %RSD |
|----------|-------------|------|--------------------------------|------|
|          | 処理前         | 処理後  |                                |      |
| ベンゼン環標識体 | 100         | 99.8 | 0.414                          | 0.5  |
| ピリジン環標識体 | 100         | 100  | 0.399                          | 0.4  |

(2)試験系の pH、溶存酸素濃度、酸化還元電位の測定結果：

| 標識体      | 試料採取<br>(日数) | pH         | O <sub>2</sub><br>(ppm) | E <sub>h</sub> (mV) | E <sub>h7</sub> * (mV) |
|----------|--------------|------------|-------------------------|---------------------|------------------------|
| ベンゼン環標識体 | 0            | 5.89, 5.95 | 5.64, 5.25              | 148, 151            | 214, 213               |
|          | 28           | 5.47, 5.54 | 5.74, 6.62              | 158, 169            | 249, 255               |
|          | 61           | 5.41, 5.86 | 8.35, 8.26              | 162, 181            | 256, 248               |
|          | 89           | 5.42, 5.69 | 9.23, 9.11              | 159, 138            | 253, 216               |
|          | 120          | 6.89, 7.15 | 6.07, 7.46              | 110, 122            | 117, 113               |
|          | 180          | 7.94, 7.61 | 7.64, 7.71              | 107, 106            | 51, 70                 |
|          | 平均           | 6.24       | 7.26                    | 143                 | 188                    |
| ピリジン環標識体 | 0            | 5.64, 5.76 | 6.45, 6.53              | 188, 184            | 269, 257               |
|          | 28           | 4.40, 4.88 | 7.41, 6.84              | 171, 164            | 325, 290               |
|          | 61           | 6.25, 6.21 | 8.74, 8.80              | 183, 159            | 227, 206               |
|          | 89           | 5.83, 6.02 | 9.17, 9.18              | 147, 151            | 216, 209               |
|          | 180          | 8.18, 7.65 | 8.21, 7.56              | 102, 103            | 32, 65                 |
|          | 平均           | 6.08       | 7.89                    | 155                 | 210                    |

\* :  $E_{h7} = E_h + 59.2(7 - \text{pH})$

試験期間を通じて酸化還元電位が 200 mV 以下であり、還元層が形成されていたことが確認された。

(3)物質収支：結果を次表に示す。

(n=2 平均値、単位：処理放射線量に対する割合、%TAR)

| 標識体          | 試料採取<br>(日数) | 土 壤 |      |      | 揮発性物質 |      | 回収合計  |
|--------------|--------------|-----|------|------|-------|------|-------|
|              |              | 水層  | 土壌抽出 | 抽出残渣 | EG    | NaOH |       |
| ベンゼン環<br>標識体 | 0            | 0.7 | 98.0 | 1.4  | 該当なし  | 該当なし | 100.1 |
|              | 28           | 0.4 | 90.3 | 8.8  | 0     | 0.5  | 99.9  |
|              | 61           | 0.5 | 60.0 | 32.3 | 0     | 1.9  | 94.6  |
|              | 89           | 0.5 | 68.5 | 27.2 | 0     | 2.5  | 98.7  |
|              | 120          | 0.7 | 66.4 | 27.4 | 0     | 4.0  | 98.3  |
|              | 180          | 0.4 | 51.9 | 35.4 | 0     | 7.8  | 95.4  |
|              | 全平均回収率(%)    |     |      |      |       |      |       |
| ピリジン環<br>標識体 | 0            | 0.9 | 98.4 | 1.7  | 該当なし  | 該当なし | 101.0 |
|              | 28           | 0.4 | 86.9 | 9.3  | 0     | 1.2  | 97.7  |
|              | 61           | 0.4 | 57.1 | 31.2 | 0     | 4.6  | 93.2  |
|              | 89           | 0.4 | 62.4 | 26.0 | 0     | 7.5  | 96.2  |
|              | 180          | 0.4 | 49.6 | 29.9 | 0     | 11.2 | 91.0  |
|              | 全平均回収率(%)    |     |      |      |       |      |       |

ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体試験区の平均回収率は、それぞれ 97.8%TAR および

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グミアイ化学工業株式会社にある。

96.5%TAR であった。水層中の放射性成分は、試験期間を通して両標識体試験区とも 0.9%TAR 以下であった。処理直後の土壌抽出液中の放射性成分は、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体処理区でそれぞれ 98.0%TAR および 98.4%TAR であったが、処理 180 日後にはそれぞれ 51.9%TAR および 49.6%TAR に減少した。一方で、抽出残渣中の放射性成分は処理直後の 1.4%TAR (ベンゼン環標識体処理区) および 1.7%TAR (ピリジン環標識体処理区) からそれぞれ 35.4%TAR および 29.9%TAR まで増加した。炭酸ガス捕集用の NaOH 溶液に捕集された放射性成分は、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体処理区の処理 180 日後でそれぞれ 7.8%TAR および 11.2%TAR となった。

(4)放射性成分の生成およびその特徴付け：

土壌中での放射性成分の生成割合は以下のとおりであった。

| 標識体      | 日数  | 代謝分解物、%TAR (n=2 の平均) |     |      |                 |
|----------|-----|----------------------|-----|------|-----------------|
|          |     | ピリベンカルブ              | 水層  | 抽出残渣 | CO <sub>2</sub> |
| ベンゼン環標識体 | 0   | 97.1                 | 0.7 | 1.4  | NA              |
|          | 28  | 81.6                 | 0.4 | 8.8  | 0.5             |
|          | 61  | 63.7                 | 0.5 | 32.3 | 1.9             |
|          | 89  | 59.6                 | 0.5 | 27.2 | 2.5             |
|          | 120 | 57.2                 | 0.7 | 27.4 | 4.0             |
|          | 180 | 31.5                 | 0.4 | 35.4 | 7.8             |
| ピリジン環標識体 | 0   | 98.3                 | 0.9 | 1.7  | NA              |
|          | 28  | 84.8                 | 0.4 | 9.3  | 1.2             |
|          | 61  | 54.8                 | 0.4 | 31.2 | 4.6             |
|          | 89  | 59.3                 | 0.4 | 26.0 | 7.5             |
|          | 180 | 45.8                 | 0.4 | 29.9 | 11.2            |

ND：不検出  
NA：該当なし  
-：分析対象外

ピリベンカルブは湛水土壤中で時間の経過とともに減衰し、試験終了時には、ベンゼン環標識体で 31.5%TAR、ピリジン環標識体では 45.8%TAR となった。主要代謝物は

(5)抽出残渣中放射性成分の特徴付け：

抽出残渣中放射性成分の分画の結果を次表に示す。

| 供試試料   | 標識体      | (n=2 平均値、%TAR) |      |      |      |
|--------|----------|----------------|------|------|------|
|        |          | 分画前            | フミン酸 | フルボ酸 | フミン  |
| 180 日後 | ベンゼン環標識体 | 35.4           | 10.2 | 4.8  | 20.5 |
|        | ピリジン環標識体 | 29.9           | 6.9  | 5.9  | 17.2 |

抽出残渣中放射能は、不溶性のフミン画分に最も多く分布した。

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。

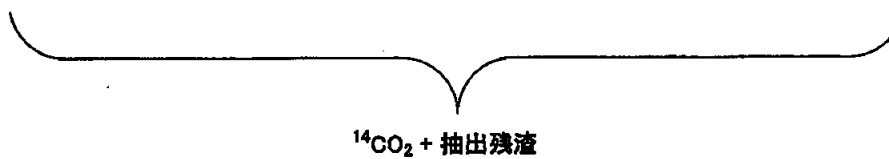
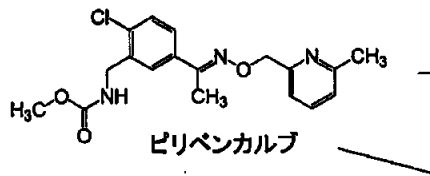
(6)分解速度：

好氣的湛水条件下でのピリベンカルブの分解速度を一次反応速度式によって解析した。

| 標識体      | 半減期(日) | 90%減衰期間(日) | 相関係数 R <sup>2</sup> |
|----------|--------|------------|---------------------|
| ベンゼン環標識体 | 139    | 461        | 0.882               |
| ピリジン環標識体 | 173    | 576        | 0.810               |

(8)推定代謝分解経路

ピリベンカルブの好氣的湛水土壤中における推定代謝経路を以下に示す。



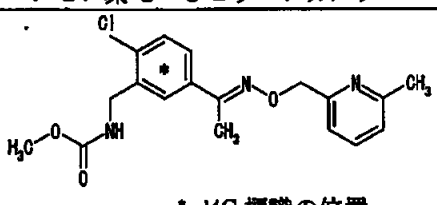
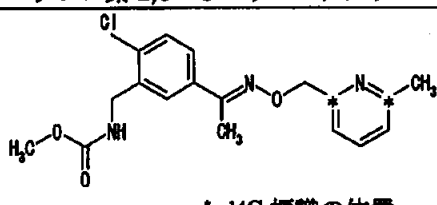
4. 水中動態に関する試験

(1) 加水分解動態試験

(資料 運命-9)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-またはピリジン環-2,6位を<sup>14</sup>Cで標識した。

| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ  | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ   |
|---------|--|---|
| 化学構造    |   |   |
| 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate (ring-U- <sup>14</sup> C) | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate |
| ロット番号   |  |   |
| 比放射能    |  |   |
| 放射化学的純度 |  |   |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

試験系、装置：

溶液はすべて脱イオン水で調製した。次の緩衝液を用いた。

pH 4 クエン酸塩 (0.05M) - 水酸化ナトリウム

pH 7 リン酸二水素カリウム (0.005M) - リン酸水素二ナトリウム

pH 9 ホウ酸塩 (0.05M) - 水酸化ナトリウム

pH 4 のピリジン環標識体による 2 回目の試験は 2 回蒸留した滅菌水で調製した。

試験系は、無菌条件下で薬液処理し、オートクレーブ殺菌したバイアルに小分けした。試料を 25 °C の恒温室に静置した。

緩衝液の調製方法：

pH 4 緩衝液：0.1N 水酸化ナトリウム 9 ml および 0.1M のクエン酸二水素ナトリウム 50 ml を混合し、脱イオン水で最終量 100 ml に希釈した。

pH 7 緩衝液：0.1M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2.24 ml および 0.1M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O 2.58 ml を混合し、脱イオン水で最終量 100 ml に希釈した。

pH 9 緩衝液：0.1N 水酸化ナトリウム 21.3 ml を、0.1M 塩化カリウムに溶かした 0.1M ホウ酸 50 ml と混合し、脱イオン水で最終量 100 ml に希釈した。

試験方法：

- 1) 予備試験：ピリベンカルブのガラス容器への吸着を確認するため、ベンゼン環標識体を 25℃の恒温室で 2 日間インキュベートした。[<sup>14</sup>C] ピリベンカルブが容器に吸着しないことが示された。
- 2) 本試験：ピリジン環標識体では pH 4 の緩衝液中で、また、ベンゼン環標識体では pH 4、7 および 9 の緩衝液中で実施した。ゼロ時点および処理後は少なくとも 6 時点で 2 反復試料を採取し分析した。試験濃度の目標値を 1 ppm とした。
- 3) 各試料の一部をとり LSC により各 3 反復で放射能を測定し、pH も測定した。そのあと HPLC で試料を分析した。
- 4) ピリジン環標識体の 2 回目の試験：この試験はアセトンおよび酢酸エチルが試験系中にあることを確認して注意深く行った。ガラス容器が清潔であることを確かめ、新たに脱イオン化した脱イオン水を 2 回蒸留した。洗浄容器を脱イオン水で濯ぎ、薬液処理操作は無菌条件下のフード中で行った。濃度は 0.8 ppm であった。蒸留水試料は 14 および 32 日後に分析した。試料を LC-MS 分析に用いた条件の HPLC 法で分析した。元の方法と比較するため、1 試料につき元の HPLC 法を用いて分析した。
- 5) 放射性標識物質の定量および特徴付け：分解物を HPLC で分析した。分解物の同定は標準品とのクロマトグラフ法で行った。試料の一部について TLC による確認を行い、未同定物質は LC-MS により構造推定を行った。
- 6) 溶液の滅菌：試験開始時および終了時の試料につき寒天プレート上で 35 °C で培養し、滅菌検定を行った。早くても 2 日後に培養物上の微生物生育を評価した。

試験結果：

- 1) 被験物質の放射化学的純度およびその安定性

| 試料    | pH   | ベンゼン環標識体 | ピリジン環標識体 |
|-------|------|----------|----------|
| 試験開始前 | 該当なし | 99.4%    | 99.4%    |
| 処理直後  | 4    | 100.0%   | 99.5%    |
|       | 7    | 99.4%    | 該当なし     |
|       | 9    | 99.6%    | 該当なし     |

放射化学的純度は処理後まで安定であった。

- 2) 処理した試験液中の濃度は次のとおりで、試験系が均質であることを示した。

| 標識体           | 平均濃度 ppm、( )内は相対 SD%             |             |             |
|---------------|----------------------------------|-------------|-------------|
|               | pH 4                             | pH 7        | pH 9        |
| ベンゼン環         | 1.07 (0.93)                      | 1.01 (3.96) | 1.05 (4.76) |
| ピリジン環         | 0.99 (1.01)                      | 該当なし        | 該当なし        |
| ピリジン環<br>2 回目 | 緩衝液 0.79 (0.0)<br>蒸留水 0.76 (0.0) | 該当なし        | 該当なし        |

- 3) 各 pH 条件下でベンゼン環標識体の 2 日間の吸着性を調べた。いずれの試料でも溶液中放射エネルギーに有意な変化はなく、ピリベンカルブが容器に吸着しなかった。
- 4) 本試験の pH 測定および溶液の滅菌



められ、はじめの試験結果と一致した。滅菌蒸留水区では分解は認められなかった。

ピリジン環標識体の2回目の分解試験；分解物の生成割合 (n=2の平均%TAR)

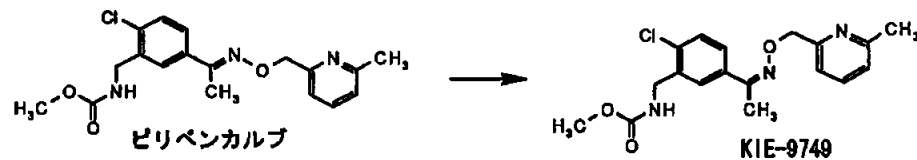
| 区   | 物質       | 0日   | 4日   | 7日   | 14日  | 22日  | 25日  | 32日  |
|-----|----------|------|------|------|------|------|------|------|
| 緩衝液 | ピリベンカルブ  | 98.7 | 96.4 | 96.3 | 94.1 | 92.9 | 92.2 | 89.6 |
|     | KIE-9749 | 0.0  | 1.0  | 0.0  | 2.1  | 2.1  | 2.2  | 2.5  |
| 蒸留水 | ピリベンカルブ  |      |      |      | 97.4 |      |      | 97.8 |
|     | KIE-9749 |      |      |      | 2.2  |      |      | 2.2  |

9) 分解速度と分解経路

一次反応速度式を用いて緩衝液中の分解速度を計算した結果は以下のとおりであった。

| 標識体   | pH | 分解速度定数(days <sup>-1</sup> ) | 半減期(日) | R <sup>2</sup> |
|-------|----|-----------------------------|--------|----------------|
| ベンゼン環 | 4  | 0.0072                      | 96.3   | 0.9252         |
|       | 7  | 分解しなかったので算出しない。             |        |                |
|       | 9  |                             |        |                |
| ピリジン環 | 4  | 0.0041                      | 169    | 0.9779         |

ピリベンカルブは酸性条件下で加水分解され、



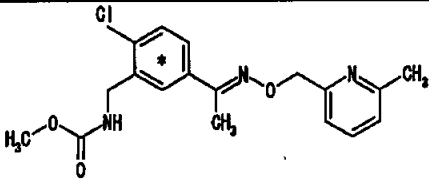
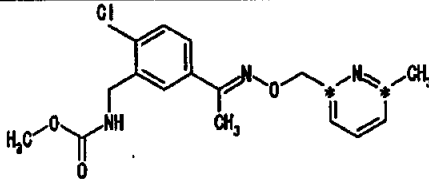


(2) 水中光分解動態試験 (蒸留水・自然水)

(資料 運命-10)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-またはピリジン環-2,6位を  $^{14}\text{C}$  で標識した。

| 名称      | ベンゼン環-U- $^{14}\text{C}$ ピリベンカルブ  | ピリジン環-2,6- $^{14}\text{C}$ ピリベンカルブ  |
|---------|---|---|
| 化学構造    | <br>* $^{14}\text{C}$ 標識の位置                      | <br>* $^{14}\text{C}$ 標識の位置                 |
| 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate (ring-U- $^{14}\text{C}$ ) | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- $^{14}\text{C}$ ]pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl)carbamate |
| ロット番号   |   |   |
| 比放射能    |   |   |
| 放射化学的純度 |   |   |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

放射化学的純度の確認：

試験 (滅菌蒸留水、滅菌自然水) の実施前に行った。LSC で放射エネルギーを測定し、HPLC によって放射化学的純度を求めた。

試験系：

装置：以下の 2 種類の試験水を使用した。自然水および蒸留水の滅菌は、バイオハザードキャビネット内で滅菌フィルターを通して行った。

自然水：静岡県掛川市の逆川の河川水を使用した。採取した河川水は使用時まで冷蔵保存した。

蒸留水：高速液体クロマトグラフ用 (市販品) を使用した。

試験容器および器具類の滅菌：光照射区は石英ガラス製試験容器を、暗下区は PYREX ガラス製試験管を用い、試験容器および試験水と直接又は間接的に接触しうる器具はアルコール滅菌した。各試験区の滅菌状態は、被験物質添加直後および最終試料採取時に、生育コロニー数を算定することで確認した。

光分解装置：光分解装置はキセノンアークランプを光源とし、290 nm 以下の波長をカットするコート処理石英ガラスフィルターを備えた光分解装置 (卓上型キセノン耐光促進試験機サンテスト CPS+, 300~400 nm の波長範囲における試験前および試験後の平均照射強度：55.39 W/m<sup>2</sup>) を使用した。放射照度は、分光放射照度計で試験開始前および直後を含めて 2 分間隔で 6 回測定しその平均値を用いた。

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。

光照射中の温度管理：試験溶液の水温は  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  に保った。水温はサーモレコーダーで測定した。暗下区は、容器をアルミホイルで覆い  $25^\circ\text{C}$  に設定した恒温庫内に設置した。

試験方法：

1) 試験溶液の調製

試験溶液濃度を  $3 \text{ mg/L}$  に設定した。調製操作は無菌的に行った。各標準体保存溶液を風乾後、滅菌蒸留水または滅菌自然水を加え、超音波で溶解して調製した。LSC で放射能を測定・確認した後、試験容器に分注した。

2) 揮発性物質の捕集

照射期間中に発生する二酸化炭素 ( $^{14}\text{CO}_2$ ) および揮発性物質の捕集を  $\text{CO}_2$  フリーの空気を循環させることで行った。捕集溶液は、一次トラップに揮発性物質を捕集するエチレングリコール、二次および三次トラップに  $^{14}\text{CO}_2$  を捕集する  $2\text{N}\text{-NaOH}$  を用いた。

3) 試料の採取

光照射試料の採取時点は、試験溶液調製直後および照射 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 72, 120 時間後の 9 時点とし、暗下区は 120 時間後のみとした。

4) 水質分析

ろ過滅菌後の試験水について  
性を測定した。その結果を次に示す。

に委託して物理化学的的特

| 検査の対象    | 単位   | 蒸留水  | 自然水<br>(7月26日採取) | 自然水<br>(8月9日採取) |
|----------|------|------|------------------|-----------------|
| pH(20°C) |      | 5.8  | 7.5              | 7.9             |
| 溶存酸素量    | mg/L | 7.8  | 8.6              | 8.3             |
| 懸濁物質     | mg/L | 1 未満 | 1 未満             | 1 未満            |
| 全蒸発残留物   | mg/L | 1 未満 | 170              | 140             |
| 電気伝導率    | mS/m | 0.13 | 22.1             | 20.6            |

5) 測定分析方法

放射能の測定：測定は LSC で行った。

放射性成分の検出および定量：採取試料に対照標準混合溶液を添加し、その一部を HPLC 注入して検出された各放射性成分ピークの HPLC 溶出液を分取した。分取した溶出液の放射能を LSC により測定し、HPLC から溶出した総放射能量との比率により算出した。

6) 計算方法

放射能および濃度の表示：試料溶液中の放射能は、濃度および処理量に対する比率 (%) で表示した。

半減期の算出：ピリベンカルブの半減期は、KIE-9749 への光異性化に伴う減衰も含まれることから、採取時間と濃度より作成したグラフの読み取り値で求めた。KIE-9749 の半減期は、最大生成量からの採取時間と濃度で作成したグラフの読み取り値から求めた。また、ピリベンカルブおよび KIE-9749 の合計量の半減期は、減衰を一次式に当てはめ算出し、光照射照度から太陽光下 (北緯  $35^\circ$  : 東京、春 : 4~6 月) での推定半減期も算出した。

試験結果：

1) 放射化学的純度 以下の通りいずれの標識体および測定時も98%以上であった。

| 測定年月日      | ベンゼン環標識体   | ピリジン環標識体   |
|------------|------------|------------|
| 2005年7月6日  | 98.0%(精製後) | 98.6%(精製後) |
| 2005年7月19日 | 98.2%(試験前) | 該当なし       |
| 2005年8月2日  | 98.0%(試験後) | 98.9%(試験前) |
| 2005年8月16日 | 該当なし       | 98.6%(試験後) |

2) 試験溶液の温度および滅菌状態

試験溶液の平均水温は試験期間を通じて25±2℃であった。また、試験溶液中の生育コロニー数は以下の通りで、試験期間を通して滅菌状態は維持されていた。

生育コロニー数 (n=2の平均値、cfu/mL)

| 試料    | ベンゼン環標識体 |      | ピリジン環標識体 |     |
|-------|----------|------|----------|-----|
|       | 蒸留水      | 自然水  | 蒸留水      | 自然水 |
| ろ過滅菌前 | 0        | 1470 | 0        | 410 |
| ろ過滅菌後 | 0        | 0    | 0        | 0   |
| 照射終了後 | 0        | 0    | 0        | 0   |

3) 物質収支

試験溶液中の溶液調製直後に対する放射エネルギーの割合は、試験期間を通してベンゼン環標識体で94%以上、ピリジン環標識体で95%以上であった。

物質収支<sup>14</sup>C-回収率 (n=2の平均値、%)

| 試料     |       | ベンゼン環標識体 |       | ピリジン環標識体 |       |
|--------|-------|----------|-------|----------|-------|
|        |       | 蒸留水      | 自然水   | 蒸留水      | 自然水   |
| 溶液調製直後 |       | 100.0    | 100.0 | 100.0    | 100.0 |
| 照射区    | 0.5hr | 98.2     | 94.7  | 97.6     | 96.6  |
|        | 1hr   | 98.5     | 95.4  | 98.7     | 96.7  |
|        | 2hr   | 99.9     | 96.7  | 99.8     | 96.1  |
|        | 4hr   | 99.5     | 97.4  | 100.5    | 96.6  |
|        | 8hr   | 99.0     | 97.6  | 102.3    | 97.3  |
|        | 24hr  | 98.2     | 97.3  | 101.4    | 96.8  |
|        | 72hr  | 94.6     | 96.2  | 97.8     | 95.8  |
|        | 120hr | 95.5     | 94.4  | 95.9     | 95.6  |
| 暗下区    | 120hr | 99.2     | 98.1  | 102.4    | 98.3  |

4) ビリベンカルブの消長

ビリベンカルブの経時的減衰 (n=2 の平均値、%TAR)

| 試料     | ベンゼン環標識体 |      | ピリジン環標識体 |      |
|--------|----------|------|----------|------|
|        | 蒸留水      | 自然水  | 蒸留水      | 自然水  |
| 溶液調製直後 | 86.4     | 94.2 | 94.5     | 89.6 |
| 光照射区   | 0.5hr    | 58.5 | 72.6     | 57.7 |
|        | 1hr      | 42.2 | 59.6     | 40.1 |
|        | 2hr      | 29.1 | 44.2     | 26.6 |
|        | 4hr      | 21.1 | 30.2     | 20.5 |
|        | 8hr      | 18.1 | 24.1     | 18.8 |
|        | 24hr     | 14.7 | 21.5     | 14.2 |
|        | 72hr     | 3.5  | 17.6     | 3.6  |
|        | 120hr    | 2.2  | 15.5     | 0.3  |
| 暗下区    | 120hr    | 85.3 | 91.6     | 96.4 |

上記データより算出された半減期および太陽光換算（北緯 35° : 東京、4~6 月）の推定半減期は次のとおりであった。

ビリベンカルブの推定半減期

| 条 件            | ベンゼン環標識体 |      | ピリジン環標識体 |     |
|----------------|----------|------|----------|-----|
|                | 蒸留水      | 自然水  | 蒸留水      | 自然水 |
| キセノン光 半減期 (時間) | 0.8      | 1.8  | 0.8      | 0.8 |
| 太陽光換算 半減期 (時間) | 5.8      | 12.7 | 5.8      | 5.8 |

KIE-9749 の推定半減期

| 条 件            | ベンゼン環標識体 |        | ピリジン環標識体 |     |
|----------------|----------|--------|----------|-----|
|                | 蒸留水      | 自然水    | 蒸留水      | 自然水 |
| キセノン光 半減期 (時間) | 39       | 120 以上 | 39       | 110 |
| 太陽光換算 半減期 (時間) | 276      | 854 以上 | 276      | 785 |

ビリベンカルブおよび KIE-9749 の合計量の推定半減期

| 条 件            | ベンゼン環標識体 |       | ピリジン環標識体 |      |
|----------------|----------|-------|----------|------|
|                | 蒸留水      | 自然水   | 蒸留水      | 自然水  |
| キセノン光 半減期 (時間) | 24.2     | 144.4 | 18.8     | 97.6 |
| 太陽光換算 半減期 (時間) | 170      | 1025  | 137      | 701  |

5) 分解物の同定および特徴付け

自然水および蒸留水中で生成した分解物に違いは認められなかった。両標識体共通の分解物として光異性化合物 KIE-9749 が同定された。ビリベンカルブと KIE-9749 は、光照射 4 時間までに平衡状態に達し、その後平衡状態を保ちながら減少した。

その他に、ベンゼン環標識体由来の分解物として

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。

(a) 蒸留水中におけるベンゼン環標識体ピリベンカルブと分解物の推移

| 化合物名     | 処理放射エネルギーに対する割合 (n=2の平均値、%TAR) |       |      |      |      |      |      |      |       |
|----------|--------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 0hr                            | 0.5hr | 1hr  | 2hr  | 4hr  | 8hr  | 24hr | 72hr | 120hr |
| ピリベンカルブ  | 86.4                           | 58.5  | 42.2 | 29.1 | 21.1 | 18.1 | 14.7 | 3.5  | 2.2   |
| KIE-9749 | 1.7                            | 25.2  | 39.2 | 52.0 | 55.8 | 51.5 | 37.8 | 4.8  | 1.0   |

∴ 不検出

(b) 自然水中におけるベンゼン環標識体ピリベンカルブと分解物の推移

| 化合物名     | 処理放射エネルギーに対する割合 (n=2の平均値、%TAR) |       |      |      |      |      |      |      |       |
|----------|--------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 0hr                            | 0.5hr | 1hr  | 2hr  | 4hr  | 8hr  | 24hr | 72hr | 120hr |
| ピリベンカルブ  | 94.2                           | 72.6  | 59.6 | 44.2 | 30.2 | 24.1 | 21.5 | 17.6 | 15.5  |
| KIE-9749 | 1.3                            | 19.2  | 32.0 | 47.6 | 60.3 | 65.0 | 60.8 | 46.5 | 37.0  |

∴ 不検出

(c) 蒸留水中におけるピリジン環標識体ピリベンカルブと分解物の推移

| 化合物名     | 処理放射エネルギーに対する割合 (n=2の平均値、%TAR) |       |      |      |      |      |      |      |       |
|----------|--------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 0hr                            | 0.5hr | 1hr  | 2hr  | 4hr  | 8hr  | 24hr | 72hr | 120hr |
| ピリベンカルブ  | 94.5                           | 57.7  | 40.1 | 26.6 | 20.5 | 18.8 | 14.2 | 3.6  | 0.3   |
| KIE-9749 | 1.7                            | 30.0  | 46.6 | 58.9 | 61.1 | 56.5 | 40.6 | 9.8  | 0.5   |

∴ 不検出

(d) 自然水中におけるピリジン環標識体ピリベンカルブと分解物の推移

| 化合物名     | 処理放射エネルギーに対する割合 (n=2の平均値、%TAR) |       |      |      |      |      |      |      |       |
|----------|--------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 0hr                            | 0.5hr | 1hr  | 2hr  | 4hr  | 8hr  | 24hr | 72hr | 120hr |
| ピリベンカルブ  | 89.6                           | 57.1  | 38.4 | 27.1 | 21.9 | 20.7 | 18.0 | 13.3 | 10.1  |
| KIE-9749 | 1.3                            | 32.4  | 51.6 | 61.8 | 63.0 | 62.5 | 54.1 | 38.9 | 28.7  |

∴ 不検出

(e) 二酸化炭素の生成量

120時間後試料中における<sup>14</sup>O<sub>2</sub>の生成割合 (n=2の平均値、%TAR)

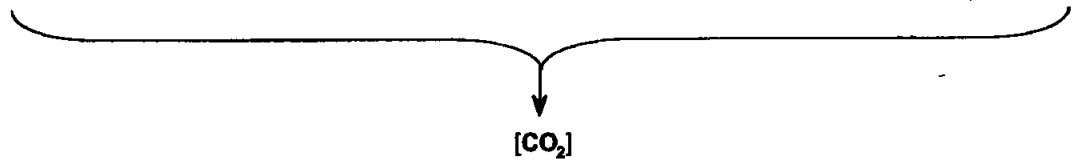
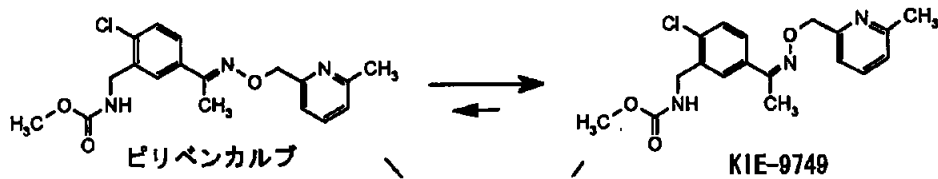
| 試料     | ベンゼン環標識体 |       | ピリジン環標識体 |       |
|--------|----------|-------|----------|-------|
|        | 蒸留水      | 自然水   | 蒸留水      | 自然水   |
| 二次トラップ | 3.37     | 0.28  | 0.21     | 0.05  |
| 三次トラップ | <0.01    | <0.01 | <0.01    | <0.01 |

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) 水中光分解の経路

以上のことから、ピリベンカルブの主な光分解経路は KIE-9749 への光異性化であり、それ以外に

以下に分解経路図を示した。



水中光分解における想定分解経路

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ミアイ化学工業株式会社にある。

(3) ピリベンカルブ水中光分解物 の水中光分解動態試験

(資料 運命-11)

試験機関：  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-Uを  $^{14}\text{C}$  でユニフォーム標識した を用いた。

|         |  |
|---------|--|
| 名称      |  |
| 化学構造    |  |
| ロット番号   |  |
| 比放射能    |  |
| 放射化学的純度 |  |

[以下 と記す]

目的：水中光分解運命試験（資料 運命-10）において、

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。

(4) ピリベンカルブ水中光分解物

の水中光分解試験

(資料 運命-12)

試験機関：  
報告書作成年：：

被験物質：市販品（東京化成工業株式会社）を用いた。

|       |  |
|-------|--|
| 名 称   |  |
| 化学構造  |  |
| ロット番号 |  |
| 純度    |  |

目的：ピリベンカルブの光分解物である

試験系：

試験方法：

試験結果：

1) 半減期の算出

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グミアイ化学工業株式会社にある。

2) の消長

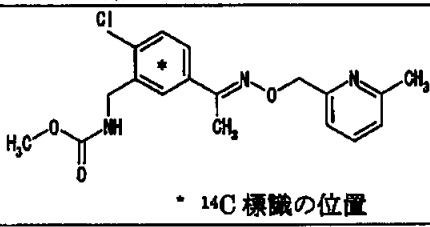
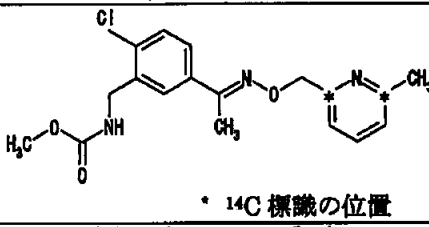
3) 水中光分解の経路

(5) 人工光照射による土壌表面における光分解試験

(資料 運命-13)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-Uまたはピリジン環-2,6位を<sup>14</sup>Cで標識した。

| 名称      | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ  | ピリジン環-2,6- <sup>14</sup> Cピリベンカルブ   |
|---------|--|---|
| 化学構造    |                               |                           |
| 化学名     | methyl (E)-N-[2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl]carbamate (ring-U- <sup>14</sup> C) | methyl (E)-N-[2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-[2,6- <sup>14</sup> C]-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl]carbamate |
| ロット番号   |  |   |
| 比放射能    |  |   |
| 放射化学的純度 |  |   |

[以下、ベンゼン環標識体およびピリジン環標識体と表記した。]

標識位置の設定理由：

供試土壌：米国ルイジアナ州の圃場土壌（シルト質壤土）を2mmのふるいを通して用いた。

土壌の特性値を次に示す。

| 特性項目と測定値                         |      | 土性分析            |        |        |
|----------------------------------|------|-----------------|--------|--------|
| pH(水)                            | 6.7  | USDA<br>の<br>分類 | 砂(%)   | 18     |
| pH(KCl)                          | 6.2  |                 | シルト(%) | 72     |
| pH(CaCl <sub>2</sub> )           | 6.3  |                 | 粘土(%)  | 10     |
| 陽イオン交換容量(CEC, cmol/kg)           | 7.4  |                 | 土性分類   | シルト質壤土 |
| 有機物含量(%)                         | 0.9  | ISSD<br>の<br>分類 | 砂(%)   | 58     |
| 最大容水量(g/100g)                    | 44.0 |                 | シルト(%) | 32     |
| 仮比重(gm/cc)                       | 1.06 |                 | 粘土(%)  | 10     |
| 1/3 パールでの含水率(%)                  | 17.0 |                 | 土性分類   | 壤土     |
| 粘土鉱物成分：イライト、カオリナイト、モンモリロナイト、クオーツ |      |                 |        |        |

供試土壌中の微生物活性：好気性細菌、放線菌および菌類を調査した。その結果を次に表す。

| 試料検査  | 好気性細菌 (TSA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU/g*) | 放線菌(AIA)<br>(×10 <sup>6</sup> CFU/g*) | 菌類(PDA)<br>(×10 <sup>8</sup> CFU/g*) |
|-------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 試験開始時 | 4.2                                      | 1.9                                   | 24.5                                 |

\* 1グラム当りのコロニー数

TSA: Trypticase soy agar    AIA: Actinomycetes isolation agar    PDA: Potato dextrose agar

試験方法：

1) 被験物質の施用

各標識体に対し乾土 3.1 g 相当量 (湿土約 3.65 g) を石英またはパイレックス製の容器に量り採り、脱イオン水を加え、スラリー状にした。スラリーを 1/3 パールで圃場容水量の約 75% にまで風乾し、容器の底面に土壌の薄層を調製した。標識化合物をアセトニトリルで希釈し、その溶液の適切な量をシリンジで螺旋状に処理し、土壌表面に処理溶液が確実に均質にかかるようにした。処理量は、最大圃場施用量に相当する量 (約 6 ppm) とし、実測値は両標識体とも 6.0 ppm であった。

2) 培養方法

土壌中および土壌表面のピリベンカルブに人工光を当てるため、キセノンアークランプを光源とし、290 nm 以下および 800 nm 以上の波長をカットするコート処理石英ガラスフィルターを備えた光照射装置 (サンテスト CPS+, 300~400 nm の波長範囲における試験前および試験後の平均照射強度: 48.9 W/m<sup>2</sup>) を使用した。試料には、逆流を防ぐための空の試験管、有機性揮発物質を捕集するためのエチレングリコール捕集管および炭酸ガス捕集用の 10%水酸化ナトリウム水溶液捕集管 2 本を連結し、試料に湿潤空気を供給するため、エアープンプで空気を脱イオン水に通して循環させた。培養は 25±5℃で行った。キセノン光源の光強度およびスペクトル分布は、試験開始前および試験終了時に分光放射照度計で測定した。暗下試料は試験管をアルミホイルで包み、25℃に維持したインキュベーター中に設置した。

3) 試料の採取

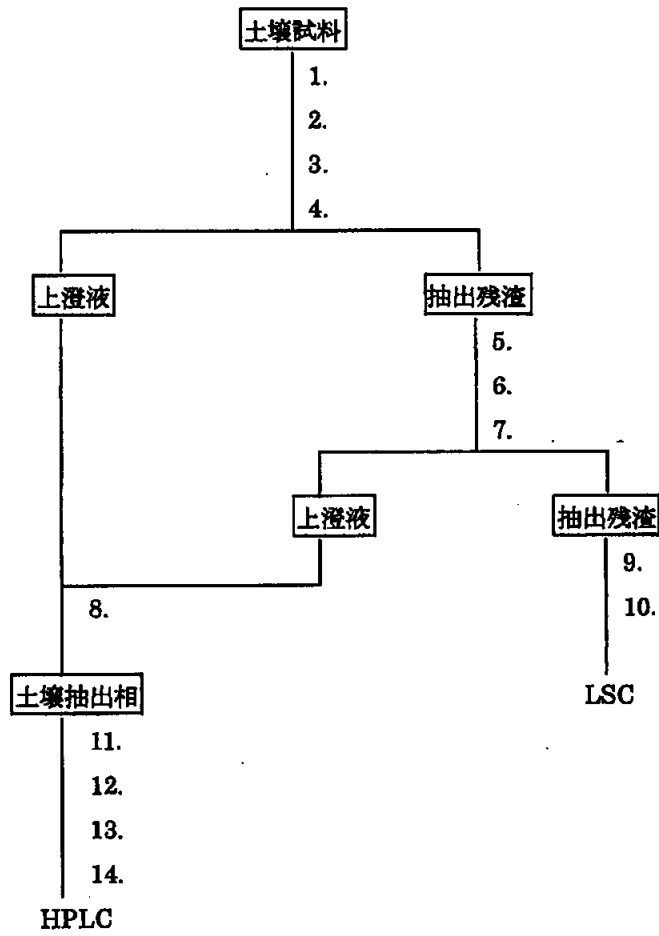
採取はベンゼン環標識体で 0, 16, 46, 69, 94, 142 時間、ピリジン環標識体で 0, 72, 143 (144) 時間後に行った。

それぞれの試料採取時点では、2 反復で試料を採取した。試料は捕集管ごと取り出し、各捕集管の液体体積を量り、その一部を 3 反復で LSC 測定した。

4) 放射性物質の抽出および測定

土壌試料の重量を測り、次ページの操作手順に従って、土壌中放射性物質を抽出した。土壌抽出相中の放射性成分の同定および定量は HPLC また必要に応じて TLC により行った。

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グミア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。

土壌抽出残渣中放射性物質の特徴付けを行うため、ピリジン環標識体の光照射試料をフミン、フルボ酸およびフミン酸画分に分離し、各画分中の放射エネルギーを測定した。

試験結果：

1) 放射エネルギーの収支バランスを次に示す。

(a) ベンゼン環標識体 n=2 の平均値

単位：%TAR

| 試料採取<br>時期(時間) | 土 壤  |      | 揮発性物質 |               | 回収合計  |          |
|----------------|------|------|-------|---------------|-------|----------|
|                | 抽出相  | 抽出残渣 | EG*   | NaOH          |       |          |
| 0(開始時)         | 92.7 | 0.9  | 測定なし  | 測定なし          | 93.5  |          |
| 光照射<br>試料      | 16   | 93.1 | 2.4   | 0             | 95.5  |          |
|                | 46   | 92.2 | 2.4   | 0             | 94.7  |          |
|                | 69   | 87.0 | 3.1   | 0             | 90.3  |          |
|                | 94   | 85.8 | 4.9   | 0             | 91.5  |          |
|                | 142  | 89.6 | 4.7   | 0             | 94.7  |          |
| 暗下<br>試料       | 16   | 94.1 | 1.6   | 0             | 95.7  |          |
|                | 46   | 90.8 | 1.4   | 0             | 92.2  |          |
|                | 69   | 89.3 | 1.6   | 0             | 90.8  |          |
|                | 94   | 89.9 | 2.1   | 0             | 92.0  |          |
|                | 142  | 91.1 | 1.9   | 0             | 92.9  |          |
|                |      |      |       | * : エチレングリコール | 全平均回収 | 93.0±2.1 |

(b) ピリジン環標識体 n=2 の平均値

単位：%TAR

| 試料採取<br>時期(時間) | 土 壤  |      | 揮発性物質 |               | 回収合計  |          |
|----------------|------|------|-------|---------------|-------|----------|
|                | 抽出相  | 抽出残渣 | EG*   | NaOH          |       |          |
| 0(開始時)         | 96.9 | 1.3  | 測定なし  | 測定なし          | 98.2  |          |
| 光照射<br>試料      | 72   | 77.1 | 18.1  | 0.2           | 96.0  |          |
|                | 143  | 54.1 | 31.9  | 0.4           | 94.6  |          |
| 暗下<br>試料       | 72   | 92.3 | 2.2   | 0             | 94.4  |          |
|                | 144  | 89.8 | 2.5   | 0             | 92.3  |          |
|                |      |      |       | * : エチレングリコール | 全平均回収 | 95.1±2.3 |

回収率は、ベンゼン環およびピリジン環標識体でそれぞれ 93.0±2.1%および 95.1±2.3%であった。

ベンゼン環標識体試料における土壌抽出相の放射エネルギーは、照射期間の終了までに 89.6%TAR までゆっくりに減少した。<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の生成量は、すべての採取時点で 1.4%TAR より少なかった。抽出残渣中の放射エネルギーは最大 4.9%TAR を示した。

ピリジン環標識体試料では、光照射試料中の土壌抽出相中の放射エネルギーは試験期間中に減少し、照射 143 時間後に 54.1%TAR となった。一方、抽出残渣中の放射エネルギーは照射期間中に増加し、照射 143 時間後に 31.9%TAR となった。<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の生成量は 143 時間後で 8.3%TAR を示した。

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。

2) 代謝物の生成；各成分の生成割合を次に示す。

(a) ベンゼン環標識体 n=2 の平均値

単位：%TAR

| 試料採取<br>時期(時間) | ピリベン<br>カルブ | KIE-9749 | 抽出<br>残渣 | 炭酸ガス |     |
|----------------|-------------|----------|----------|------|-----|
| 0 (開始時)        | 89.4        | 0.8      | 0.9      | 測定なし |     |
| 光照射<br>試料      | 16          | 59.1     | 10.8     | 2.4  | 0.0 |
|                | 46          | 60.2     | 3.3      | 2.4  | 0.1 |
|                | 69          | 44.8     | 3.5      | 3.1  | 0.2 |
|                | 94          | 38.9     | 4.0      | 4.9  | 0.8 |
|                | 142         | 31.8     | 5.9      | 4.7  | 0.4 |
| 暗下<br>試料       | 16          | 89.7     | 1.7      | 1.6  | 0.0 |
|                | 46          | 85.3     | 1.8      | 1.4  | 0.0 |
|                | 69          | 88.5     | 1.9      | 1.6  | 0.0 |
|                | 94          | 84.0     | 1.5      | 2.1  | 0.1 |
|                | 142         | 85.6     | 1.4      | 1.9  | 0.0 |

(b) ピリジン環標識体 n=2 の平均値

単位：%TAR

| 試料採取<br>時期(時間) | ピリベン<br>カルブ | KIE-9749 | 抽出残渣 | 揮発性<br>物質 | 炭酸<br>ガス |     |
|----------------|-------------|----------|------|-----------|----------|-----|
| 0 (開始時)        | 96.2        | 0.7      | 1.3  | 測定なし      | 測定なし     |     |
| 光照射<br>試料      | 72          | 54.4     | 4.6  | 18.1      | 0.2      | 0.6 |
|                | 143         | 39.6     | 5.9  | 31.9      | 0.4      | 8.3 |
| 暗下<br>試料       | 72          | 89.8     | 1.6  | 2.2       | 0.0      | 0.0 |
|                | 144         | 87.7     | 0.9  | 2.5       | 0.0      | 0.0 |

ベンゼン環標識体の場合、光照射試料では 142 時間後に 31.8%TAR となった。最も多く検出された分解物は、

ピリジン環標識体の場合、光照射試料では 143 時間後に 39.6%TAR となった。光照射試料では、KIE-9749 が増加の傾向にあり、照射 143 時間後には 5.9%TAR となった。

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。

3) フミン、フルボ酸およびフミン酸への放射能の分布

放射能成分のフミン、フルボ酸およびフミン酸への分布結果を次に示す。

| n=2 の平均値         |      | 単位： %TAR |      |      |
|------------------|------|----------|------|------|
| 標識体/供試試料         | 抽出残渣 | フミン      | フルボ酸 | フミン酸 |
| ピリジン環標識体/149 時間後 | 31.9 | 6.3      | 19.4 | 6.3  |

4) 分解速度

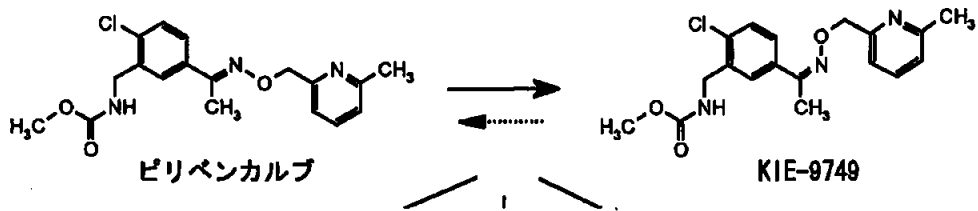
一次回帰式によるピリベンカルブの推定半減期および太陽光換算（北緯 35°：東京、春期）の推定半減期を次に示す。

| 試料       | キセノン光   | 太陽光換算  |            | 相関係数   |
|----------|---------|--------|------------|--------|
|          | 半減期(時間) | 半減期(日) | 90%減衰期間(日) |        |
| ベンゼン環標識体 | 103.4   | 27.1   | 89.7       | 0.8418 |
| ピリジン環標識体 | 111.8   | 29.3   | 97.1       | 0.9553 |

5) 土壌表面における光分解経路

ピリベンカルブの土壌表面における光分解経路は、

以下にピリベンカルブの土壌表面における光分解経路を示した。



CO<sub>2</sub> + 抽出残渣



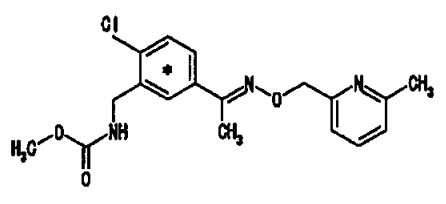
5. 土壌吸脱着性

(1) 土壌吸脱着試験

(資料 物化-13)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：

供試標識化合物：ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C ピリベンカルブ

|      |   |         |   |
|------|---|---------|---|
| 名称   | ベンゼン環-U- <sup>14</sup> C ピリベンカルブ  | 化学名     | methyl ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-chloro-5-[1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]-(ring-U- <sup>14</sup> C) benzyl)carbamate |
| 化学構造 |  <p>* <sup>14</sup>C 標識の位置</p> | ロット番号   |   |
|      |   | 比放射能    |   |
|      |   | 放射化学的純度 |   |

供試土壌：4種類の土壌を使用した。

- I：埼玉岡部土壌 埼玉県大里郡岡部町（普通畑地）
- II：栃木土壌 栃木県栃木市大塚町（栃木県農業試験場栃木分場）
- III：福島土壌 福島県郡山市富田町（福島県農業試験場）
- IV：埼玉白岡土壌 埼玉県南埼玉郡白岡町（荒井新田樹園地）

| 項目  | I 埼玉岡部                 | II 栃木            | III 福島                              | IV 埼玉白岡              |      |
|---|------------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------|------|
| 土壌分類  | 黒ボク土                   | 灰色低地土            | 褐色森林土                               | 灰色低地土                |      |
| 土性(USDA 法)                                      | L(壤土)                  | L(壤土)            | L(壤土)                               | SiC(シルト質壤土)          |      |
| 粒<br>径<br>組<br>成                                | 極粗砂 2.0-1.0 mm         | 0.8              | <0.1                                | 2.9                  | <0.1 |
|   | 粗砂 2.0-0.5 mm          | 5.2              | 0.3                                 | 7.5                  | 0.6  |
|   | 中砂 0.5-0.25 mm         | 12.7             | 4.2                                 | 13.3                 | 4.4  |
|   | 細砂 0.25-0.10 mm        | 14.3             | 17.6                                | 14.9                 | 3.6  |
|   | 極細砂 0.10-0.05 mm       | 10.6             | 15.7                                | 12.2                 | 2.5  |
|   | シルト 0.05-0.002 mm      | 40.4             | 41.7                                | 32.0                 | 42.3 |
|   | 粘土 0.002 mm 以下         | 15.7             | 20.5                                | 17.2                 | 46.6 |
| 有機炭素含有率(oc%)                                    | 3.02                   | 1.44             | 0.47                                | 4.15                 |      |
| pH (H <sub>2</sub> O) [°C]                      | 5.8 [24]               | 6.2 [25]         | 6.5 [24]                            | 6.0 [24]             |      |
| (CaCl <sub>2</sub> ) [°C]                       | 5.4 [24]               | 5.6 [24]         | 5.9 [24]                            | 5.7 [24]             |      |
| 陽イオン交換容量 CEC(me/100g)                           | 23.8                   | 15.4             | 11.6                                | 32.3                 |      |
| リン酸吸収係数 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (mg/100g) | 1840                   | 830              | 320                                 | 1180                 |      |
| 最大容水量 (%)                                       | 86.1                   | 50.8             | 57.0                                | 92.3                 |      |
| 主要粘土鉱物  | A, Ch-Vt <sup>1)</sup> | Kn <sup>2)</sup> | Ht <sup>7)</sup> , It <sup>8)</sup> | It, Ch <sup>9)</sup> |      |
| OECD 土壌分類                                       | No. 4 合致               | No. 3 類似         | No. 5 類似                            | No. 2 類似             |      |

- 1)：アロフェン、緑泥石・パーミキュライト中間体
- 2)：カオリン鉱物
- 3)：7Aハロサイト、イライト
- 4)：イライト、緑泥石（クロライト）

**土壌/試料溶液割合の設定：**

土壌/試料溶液割合を 1/100 (0.4 g/40 ml) とした場合の土壌吸着率が全ての供試土壌において 20% 以上、80%以下となったことから、土壌/試験溶液割合を 1/100 に設定した。

**供試土壌の調製：**

土壌 0.4 g に 0.01M-CaCl<sub>2</sub> 水溶液 36 ml を加え、25℃に設定した恒温庫内で 16 時間振とうし、遠心分離した。

**試験母液：**

試験母液濃度を 2 mg/L に設定した。標識体トルエン溶液を風乾後、0.01M-CaCl<sub>2</sub> 水溶液を加え、超音波で溶解して調製した。

**試験溶液：**

試験母液または調製した試験溶液から 1, 0.5, 0.2, 0.08 mg/L の 0.01M-CaCl<sub>2</sub> 水溶液を調製した。

**試験方法：**

1) 吸着平衡化試験

福島および埼玉白岡土壌に試験母液 4 ml を加え、25℃に設定した恒温庫内で 24, 48, 72 時間振とうした。振とうした試料は、遠心分離して上澄み液の放射能を LSC で測定した。

2) 脱着平衡化試験

福島および埼玉白岡土壌に試験母液 4 ml を加え、25℃に設定した恒温庫内で 48 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液 30 ml を分別し、放射能を LSC で測定した。

残渣に 0.01M-CaCl<sub>2</sub> 水溶液 30 ml を加え、再び 25℃に設定した恒温庫内で 6, 24, 48 時間振とうした。振とうした試料は、遠心分離して上澄み液の放射能を LSC で測定した。

3) 等温吸着試験

試料溶液濃度を 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, 0.008 mg/L に設定した。

4 種類の土壌に試験母液および各試験溶液 4 ml を加え、25℃に設定した恒温庫内で 48 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液 30 ml を分別した。0.008 mg/L 試験区を除く 4 試験区は、分別した上澄み液の放射能を LSC で測定した。0.008 mg/L 試験区は分別した上澄み液を酢酸エチルで抽出し、脱水した。溶媒を留去した後、アセトニトリル/蒸留水=50/50 (v/v) を加え超音波溶解し、放射能を LSC 測定した。

4) 等温脱着試験

等温吸着試験で得られた土壌に、0.01M-CaCl<sub>2</sub> 水溶液 30 ml 加え、25℃に設定した恒温庫内で 24 時間振とうした。遠心分離後、上澄み液を分別し、液量を記録した。0.008 mg/L 試験区を除く 4 試験区は上澄み液の放射能を LSC で測定した。0.008 mg/L 試験区は分別した上澄み液を酢酸エチルで抽出し、脱水した。溶媒を留去した後、アセトニトリル/蒸留水=50/50 (v/v) を加え超音波溶解し、放射能を LSC 測定した。

土壌濃度を求めるため、土壌にアセトニトリルを加えて室温下で振とう抽出し、遠心分離後、抽出液を分別した。抽出液の溶媒を留去した後、アセトニトリル/蒸留水=50/50 (v/v) を加え超音波溶解し、放射能を LSC 測定した。更に、土壌残渣の土壌乾燥重量を記録し、サンプルオキシダイザーで放射能を測定した。

**計算方法：**

溶液濃度(mg/L)=LSC 測定値(MBq)÷比放射能(MBq/mg)÷LSC 測定容量(L)

溶液中の化合物量(mg)=溶液濃度(mg/L)×溶液容量(L)

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。

$$\text{処理化合物量(mg)} = \text{処理溶液濃度(mg/L)} \times \text{添加量(L)}$$

$$\text{土壌中の化合物量(mg)} = \text{LSC 測定値(MBq)} \div \text{燃焼重量(mg)} \div \text{比放射能(MBq/mg)}$$

$$\times \text{土壌抽出残渣重量(mg)}$$

$$\text{土壌吸着量(mg)} = \text{処理化合物量(mg)} - \text{吸着平衡時の上澄み液濃度(mg/L)} \times \text{溶液容量(L)}$$

$$\text{土壌試料濃度(μg/g)} = \text{土壌吸着量(μg)} \div \text{供試乾土重量(g)}$$

$$\text{土壌脱着量(mg)} = \text{脱着平衡時の上澄み液濃度(mg/L)} \times \text{溶液容量(L)}$$

また、土壌および溶液中濃度から Freundlich の吸着・脱着係数、有機炭素吸着・脱着係数を求めた。

### 試験結果：

#### 1) 吸着平衡化試験

上澄み液中濃度の推移を下表に示した。この結果から、8 時間当りの変化率が 10%以下となる 48 時間を吸着平衡化時間とした。

なお、サンプリング n 回目の変化率(%)の計算は以下の通りである。

$$\text{変化率(\%)} = \{ (n-1 \text{ 回時濃度}) - (n \text{ 回時濃度}) \} \div (n-1 \text{ 回時濃度}) \times 100$$

| 振とう時間<br>(hr) | Ⅲ 福島         |                   | Ⅳ 埼玉白岡       |                   |
|---------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
|               | 濃度<br>(mg/l) | 8 時間当りの<br>変化率(%) | 濃度<br>(mg/l) | 8 時間当りの<br>変化率(%) |
| 0             | 0.213        | 該当なし              | 0.213        | 該当なし              |
| 24            | 0.0701       | 22.4              | 0.0878       | 19.6              |
| 48            | 0.0564       | 6.5               | 0.0719       | 6.0               |
| 72            | 0.0548       | 0.9               | 0.0625       | 4.4               |

#### 2) 脱着平衡化試験

上澄み液中濃度の推移を下表に示した。この結果から、8 時間当りの変化率が 10%以下となる 24 時間を脱着平衡化時間とした。なお、変化率は吸着平衡化時間の変化率計算と同様に行った。

| 振とう時間<br>(hr) | Ⅲ 福島         |                   | Ⅳ 埼玉白岡       |                   |
|---------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
|               | 濃度<br>(mg/L) | 8 時間当りの<br>変化率(%) | 濃度<br>(mg/L) | 8 時間当りの<br>変化率(%) |
| 0             | 0.0142       | 該当なし              | 0.0176       | 該当なし              |
| 6             | 0.0353       | -198.1            | 0.0404       | -172.7            |
| 24            | 0.0365       | -1.5              | 0.0409       | -0.5              |
| 48            | 0.0362       | 0.3               | 0.0369       | 3.3               |

#### 3) 等温吸着試験

吸着パラメーターを下表に示した。

| 土 壌     | $1/n^D$ | $K_{F^{ads}}$ | $r^D$ | oc% <sup>2)</sup> | $K_{F^{ads} \cdot oc}^{3)}$ |
|---------|---------|---------------|-------|-------------------|-----------------------------|
| I 埼玉岡部  | 0.854   | 55.5          | 0.996 | 3.02              | 1838                        |
| II 栃木   | 0.788   | 48.0          | 0.986 | 1.44              | 3333                        |
| Ⅲ 福島    | 0.848   | 158           | 0.997 | 0.47              | 33617                       |
| IV 埼玉白岡 | 0.780   | 95.3          | 0.992 | 4.15              | 2296                        |

1) : Freundlich の吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌の有機炭素含有率

3) :  $K_{F^{ads}}$  を oc% で割り求めた有機炭素吸着係数

4) 等温脱着試験

脱着パラメーターを下表に示した。

| 土 壤     | 1/n <sup>1)</sup> | K <sub>F<sup>des</sup></sub> | r <sup>1)</sup> | oc% <sup>2)</sup> | K <sub>F<sup>des</sup>oc<sup>3)</sup></sub> |
|---------|-------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|---|
| I 埼玉岡部  | 0.844             | 76.7                         | 0.999           | 3.02              | 2540  |
| II 栃木   | 0.772             | 82.9                         | 0.999           | 1.44              | 5757  |
| III 福島  | 0.857             | 207                          | 0.998           | 0.47              | 44043                                       |
| IV 埼玉白岡 | 0.808             | 169                          | 0.998           | 4.15              | 4072  |

1) : Freundlich の脱着等温式による定数項と相関係数      2) : 土壌の有機炭素含有率

3) : K<sub>F<sup>des</sup></sub>を oc%で割り求めた有機炭素脱着係数

5) 物質収支

物質収支を下表に示した。

| 土 壤            | 画 分    | 回収率(%)          |                 |                  |                  |                   |
|----------------|--------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
|                |        | 0.2 mg/L<br>試験区 | 0.1 mg/L<br>試験区 | 0.05 mg/L<br>試験区 | 0.02 mg/L<br>試験区 | 0.008 mg/L<br>試験区 |
| I<br>埼玉<br>岡部  | 吸着上澄み液 | 44.0            | 45.1            | 40.4             | 36.1             | 36.9              |
|                | 脱着上澄み液 | 25.3            | 24.3            | 24.0             | 21.8             | 22.9              |
|                | 土 壤    | 27.9            | 29.9            | 32.4             | 35.9             | 41.7              |
|                | 合計     | 97.2            | 99.3            | 96.8             | 93.8             | 101.5             |
| II<br>栃 木      | 吸着上澄み液 | 42.0            | 44.8            | 39.4             | 31.1             | 31.7              |
|                | 脱着上澄み液 | 21.5            | 20.4            | 19.6             | 16.5             | 15.2              |
|                | 土 壤    | 34.7            | 37.0            | 39.9             | 47.0             | 54.9              |
|                | 合計     | 98.2            | 102.2           | 98.9             | 94.6             | 101.8             |
| III<br>福 島     | 吸着上澄み液 | 20.4            | 22.5            | 19.0             | 16.7             | 14.1              |
|                | 脱着上澄み液 | 17.4            | 17.3            | 16.5             | 14.6             | 12.4              |
|                | 土 壤    | 60.9            | 62.0            | 62.6             | 62.7             | 73.9              |
|                | 合計     | 98.7            | 101.8           | 98.1             | 94.0             | 100.4             |
| IV<br>埼玉<br>白岡 | 吸着上澄み液 | 27.6            | 30.8            | 23.3             | 20.0             | 17.1              |
|                | 脱着上澄み液 | 18.9            | 15.9            | 14.4             | 13.0             | 12.6              |
|                | 土 壤    | 51.7            | 54.0            | 60.6             | 59.3             | 72.2              |
|                | 合計     | 98.2            | 100.7           | 98.3             | 92.3             | 101.9             |

## 6. 生物濃縮性に関する試験

### (1) コイによる生物濃縮性試験

(資料 物化-12)

試験機関：  
[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の純度：

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 80 匹、体長：7.7~8.8 cm (平均 8.3 cm±標準偏差 0.4)、

体重：5.70~8.39 g (平均 7.06 g±標準偏差 1.00)

方法：

曝露条件

流水式装置 (100 L ガラス製水槽) を用いた。

試験期間

28 日間曝露した。排泄期間は設けなかった。

試験濃度区

コイを用いた急性毒性試験の結果 (96 時間 LC50 は 2.0 mg/L) および被験物質の分析感度をもとに、高濃度区は 10.0 µg/L、低濃度区は 1.00 µg/L とした。

試験液の調製

被験物質の 100.0 mg/L および 10.0 mg/L メタノール溶液をそれぞれ調製して原液とした。この原液 80 ml/日および試験用水 (脱塩素水) 800 L/日を混合して試験水槽に供した。

環境条件

試験温度は 22.4~23.0°C、溶存酸素は飽和濃度の 66%以上、であった。

観察および測定

曝露期間中の毎日、水温および試験水の流量の測定、清掃、給餌を行い、溶存酸素および pH の測定を曝露開始後 0, 5, 7, 14, 21, 28 日に行った。

魚の生死および症状

曝露期間中の毎日、供試魚の生死および状態 (形状、遊泳、食餌状況等の異常の有無) の観察を行った。

試験水中の被験物質濃度

高濃度および低濃度区については曝露開始前、直後、5, 7, 14, 21 および 28 日の計 7 回測定した。対照区については曝露開始時および終了時の計 2 回分析した。1 回当たりの分析試料は 1 点とした。

魚体中の被験物質濃度

魚体 2 尾を 1 群としてアセトニトリルを加え磨砕後、ろ過しアセトニトリルで定容した。その一部を

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。

高濃度および低濃度区については暴露開始後 5, 7, 14, 21 および 28 日の計 5 回実施した。1 回あたりの分析試料はそれぞれ 1 群 2 尾の 2 連分析とした。対照区については暴露開始時および終了時の計 2 回分析した。1 回当たりの分析試料は 1 群 2 尾の 2 連分析とした。

魚体中の脂質含量

暴露期間の開始時および終了時に、対照区の水槽中から魚体 3 尾を 1 群として  
 を加え磨砕後ろ過し、残渣に再度 混合液 を添加して  
 脂肪を抽出した。得られた抽出液を濃縮乾固し、残渣の重量より脂質含量を測定した。

結果:

(1) 魚体中の被験物質濃度 (µg/kg)

| 試験区<br>(µg/L) | 反復 | 取込期間 (日) |        |        |        |        |
|---------------|----|----------|--------|--------|--------|--------|
|               |    | 5        | 7      | 14     | 21     | 28     |
| 高濃度区<br>10.0  | 1  | 126      | 147    | 190    | 206    | 182    |
|               | 2  | 140      | 160    | 203    | 222    | 187    |
| 低濃度区<br>1.00  | 1  | (9.21)   | (12.1) | (16.1) | (14.4) | (14.6) |
|               | 2  | (12.5)   | (10.7) | (17.2) | (15.9) | (14.9) |

魚体中の被験物質濃度は、低濃度区においていずれも定量下限未満となった。  
 参考として外挿法により算出した値を ( ) 内に記載した。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (µg/L)

| 試験区<br>(µg/L) | 取込期間 (日) |       |      |      |       |
|---------------|----------|-------|------|------|-------|
|               | 5        | 7     | 14   | 21   | 28    |
| 高濃度区<br>10.0  | 10.2     | 10.3  | 10.2 | 10.4 | 9.91  |
| 低濃度区<br>1.00  | 0.962    | 0.978 | 1.03 | 1.02 | 0.972 |

試験水中の被験物質濃度は、すべて設定濃度の±20%以内であった。

(3) 濃縮係数 (BCFss)

| 試験区<br>(µg/L) | 反復 | 取込期間 (日) |      |      |      |      |
|---------------|----|----------|------|------|------|------|
|               |    | 5        | 7    | 14   | 21   | 28   |
| 高濃度区<br>10.0  | 1  | 12       | 14   | 19   | 20   | 18   |
|               | 2  | 14       | 16   | 20   | 21   | 19   |
|               | 平均 | 13       | 15   | 20   | 21   | 19   |
| 低濃度区<br>1.00  | 1  | (10)     | (12) | (16) | (14) | (15) |
|               | 2  | (13)     | (11) | (17) | (16) | (15) |

( ) 内は(1)の外挿値を用いた場合の濃縮係数

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。

高濃度区の暴露開始後 7 日の濃縮係数 15 と 14 日の濃縮係数 20 の変動は 33% であり、20% 以上となった。暴露開始後 14 日、21 日および 28 日の濃縮係数 20、21 および 19 の変動は、最大で 11% であったためこの期間を定常状態と判断した。この結果から生物濃縮係数 BCF<sub>ss</sub> は 20 と算出された。

$$BCF_{ss} = \frac{(190+203+206+222+182+187) / 6}{(10.2+10.4+9.91) / 3} = 20$$

また、低濃度区の魚体中被験物質濃度はいずれも定量下限未満の値ではあるが、14 日～28 日の外挿値を適用して算出した濃縮係数は 14～17 であった。

#### (4) 観察

対照区で 1 尾の死亡が確認された。高濃度区および低濃度区では死亡はなかった。全体の死亡率は 0.4% であった。供試魚の状態に異常は認められなかった。

#### (5) 魚体中の脂質含量

脂質含量は、暴露開始時で平均 5.84%、暴露終了時で 5.94% であった。

## 7. 代謝分解のまとめ

### 1. ラット代謝

ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識またはピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識ピリベンカルブを雌雄 SD ラットに低用量 5 mg/kg および高用量 150 mg/kg で単回経口投与し、吸収・分布・代謝・排泄を調べた。

全血中低用量区の放射能濃度は投与約 1 時間後 ( $T_{max}$ ) に極大値 ( $C_{max}$ ) となり、22~33 時間の半減期で減少した。高用量群でも投与 1.7~6 時間後に  $C_{max}$  となり、排泄半減期は 23~35 時間であった。血漿および全血中放射能濃度の減衰は両標識体ならびに雌雄間で  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  および排泄半減期に顕著な差はなかった。投与 96 時間後の濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{(0-t)}$ ) の計算平均値は、両用量群とも血漿および全血で  $AUC_{(0-\infty)}$  外挿値の 91% を超えており、投与後 96 時間までにほぼ完全に血液から消失した。

組織および臓器への放射能の分布は速やかであり、低用量投与 1 時間後 ( $T_{max}$ ) までに全身に分布し、その後、低用量群で血液中の排泄 1 半減期以内に 1/10~1/170、高用量群で 1/4~1/30 に速やかに減少し、蓄積性は認められなかった。

投与 72 時間までの排泄量は、尿、糞、ケージ洗浄液を合わせて 95% TAR 以上であり、この間に雌雄とも両標識体ではほぼ完全に排泄された。糞中への排泄量は投与 168 時間で 59%~73% TAR を示し、また、投与 48 時間の胆汁排泄が 69%~79% TAR であったことから、ピリベンカルブの主な排泄経路は肝臓から胆汁排泄を経て糞中へ排泄される経路であった。

主要代謝物は

### 2. 植物代謝

トマト、レタス、いんげんまめおよびイネを用いて植物代謝試験を実施した。ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識あるいはピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識ピリベンカルブを顆粒水和剤白試料に混合して散布液を調製し、7 日間隔で 3 回散布、イネについては 1 回散布した後、残留物を調べた。で洗浄除去される可食部における表面残留物が、トマトで 1 日後に 74% TRR 以上、7 日後に 57% TRR 以上、レタスで 1 日後に 91% TRR、7 日後に 84% TRR、いんげんまめで 1 日後に 93% TRR、7 日後に 54% TRR、イネの初穀で 83% TRR 以上と残留物の大部分を占めた。トマト植物体にベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体を果実または葉に塗布した場合、放射能の大部分が処理部位に留まり、処理しない部分への移行性は殆どなかった。主要代謝物は



### 3. 土壌代謝

シルト質壤土にベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識およびピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体を添加し、好氣的条件にて 25℃暗所で培養し、土壌中の代謝物および発生する揮発性物質を経時的に調査した。ピリベンカルブの半減期はベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識体が 252 日、ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体が 211 日であった。主な代謝物は

一方、嫌氣的条件における培養では分解が速まり、一次反応速度式で求めたピリベンカルブの半減期は 70.2 日（非線型回帰モデル Gustafson 方程式で算出した半減期は 33 日）であった。この嫌氣条件では、

好氣的湛水条件における培養では好氣的条件と嫌氣的条件との中間的な分解速度を示し、一時反応速度式で求めたピリベンカルブの半減期は 139 日～173 日であった。主な代謝物は

ピリベンカルブは最終的に炭酸ガスまで分解された。

### 4. 加水分解

ピリベンカルブは、pH7 および pH9 の緩衝液中では分解しなかったが、pH4 の緩衝液中では分解が認められた。31 日間でベンゼン環標識体およびピリジン環標識体がそれぞれ 78% TAR および 88% TAR に減少し、一次反応速度式による半減期はそれぞれ 96.3 日および 169 日であった。オキシムエーテル結合の開裂が主な加水分解反応で、M-9 の生成を認めた。酸性条件下では僅かながら異性化もみられた。

### 5. 水中光分解

ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識およびピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体を自然水（河川水）および蒸留水に添加してキセノン光（300～400 nm の平均照射強度：55.39 W/m<sup>2</sup>）照射による分解性を検討した。ピリベンカルブは速やかに分解し、半減期が 0.8～1.8 時間であった〔太陽光換算で 5.8～12.7 時間〕。KIE-9749 への光異性化反応は、光照射 4 時間までに平衡状態（蒸留水中ではピリベンカルブ：KIE-9749=3：7）に達し、その後は平衡状態を保ちながら種々の化合物に分解した。分解物として

### 6. 土壌表面光分解

ベンゼン環-U-<sup>14</sup>C 標識およびピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C 標識体を用い、シルト質壤土の薄層上での土壌表面光分解試験を行い、分解速度および分解物を調べた。太陽光換算の半減期は 27～29 日であり、光分解が土壌表面におけるピリベンカルブの重要な消失要因であることを確認した。水中光分解と同様の KIE-9749 への光異性化が認められ、分解物は

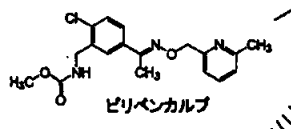
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

#### 7.まとめ

ピリベンカルブの代謝分解では、

動植物、土壌等における代謝分解経路図を次ページに示した。

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グミアイ化学工業株式会社にある。



ピリベンカルブの動植物、土壌等における代謝分解経路図

本資料に記載し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          |       | 処理量 (投与量) に対する割合 [%TAR]、植物については全残留量に対する割合と濃度 |              | 未同定<br>その他<br>合計 | 抽出残<br>渣 | CO <sub>2</sub> | 対投与<br>量回収<br>率%               |
|------------------|----------------|-------|--|--------------|------------------|----------|-----------------|--------------------------------|
|                  |                |       | ビナベン<br>207                                  | KIE-<br>9749 |                  |          |                 |                                |
| ラット・ベンゼン<br>濃標識  | 5<br>mg/<br>kg | 尿     | 雄  |              |                  |          |                 |                                |
|                  |                |       | 雌  |              |                  |          |                 |                                |
|                  |                | 糞     | 雄  |              |                  |          |                 |                                |
|                  | 雌              |       |  |              |                  |          |                 |                                |
|                  | 胆汁             | 雄     |  |              |                  |          |                 |                                |
|                  |                | 雌     |  |              |                  |          |                 |                                |
| 150<br>mg/<br>kg | 尿              | 雄     |  |              |                  |          |                 | 雄<br>雌とも<br>定量<br>下限<br>未<br>済 |
|                  |                | 雌     |  |              |                  |          |                 |                                |
|                  | 糞              | 雄     | 10.18  |              |                  |          |                 |                                |
| 雌                |                | 13.12 |  |              |                  |          |                 |                                |
| ラット・ビリジン<br>濃標識  | 5<br>mg/<br>kg | 尿     | 雄  |              |                  |          |                 | 雄<br>0.606                     |
|                  |                |       | 雌  |              |                  |          |                 |                                |
|                  | 糞              | 雄     | 0.91   |              |                  |          |                 | 雌<br>0.553                     |
|                  |                | 雌     | 1.31   |              |                  |          |                 |                                |

本資料に記載し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 |      | 処理量(投与量)に対する割合[%TAR]、植物については全残留量に対する割合と濃度 |              | 未測定<br>その他<br>合計 | 抽出残<br>渣 | CO <sub>2</sub> | 対投与<br>量回収<br>率% |
|------------|-------|------|---|--------------|------------------|----------|-----------------|------------------|
|            |       |      | ビシベン<br>387                               | KIE-<br>9749 |                  |          |                 |                  |
| メチルベンゼン環標識 | 果実    | 1日後  | %TRE                                      | 92.1         | 3.0              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 0.186        | 0.006            |          |                 |                  |
|            |       | 3日後  | %TRE                                      | 88.6         | 4.3              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 0.186        | 0.009            |          |                 |                  |
|            |       | 7日後  | %TRE                                      | 84.0         | 5.6              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 0.105        | 0.007            |          |                 |                  |
|            | 葉     | 1日後  | %TRE                                      | 92.4         | 4.1              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 11.562       | 0.512            |          |                 |                  |
|            |       | 8日後  | %TRE                                      | 92.1         | 4.1              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 13.173       | 0.589            |          |                 |                  |
|            |       | 7日後  | %TRE                                      | 88.0         | 5.2              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 8.984        | 0.528            |          |                 |                  |
| 茎          | 7日後   | %TRE | 87.8                                      | 3.7          |                  |          |                 |                  |
|            |       | ppm  | 0.791                                     | 0.033        |                  |          |                 |                  |
| メチルベンゼン環標識 | 果実    | 1日後  | %TRE                                      | 87.4         | 4.2              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 0.208        | 0.010            |          |                 |                  |
|            |       | 7日後  | %TRE                                      | 82.9         | 6.3              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 0.145        | 0.011            |          |                 |                  |
|            | 葉     | 1日後  | %TRE                                      | 90.2         | 6.2              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 11.868       | 0.812            |          |                 |                  |
|            |       | 7日後  | %TRE                                      | 86.1         | 6.7              |          |                 |                  |
|            |       |      | ppm                                       | 8.045        | 0.628            |          |                 |                  |
| レタス<br>環標識 | 1日後   | %TRE | 83.0                                      | 13.7         |                  |          |                 |                  |
|            |       | ppm  | 31.540                                    | 5.220        |                  |          |                 |                  |
|            | 7日後   | %TRE | 82.9                                      | 11.8         |                  |          |                 |                  |
|            |       | ppm  | 18.265                                    | 2.604        |                  |          |                 |                  |

代謝分解の概要

| 試験系               | 代謝分解物           |         | 処理量 (投与量) に対する割合 [%TAR]、植物については全残留量に対する割合と濃度 |              | 未同定<br>その他<br>合計 | 抽出残<br>渣 | CO <sub>2</sub> | 対投与<br>量回収<br>率% |
|-------------------|-----------------|---------|--|--------------|------------------|----------|-----------------|------------------|
|                   |                 |         | ピリジン<br>2M7                                  | KIE-<br>9749 |                  |          |                 |                  |
| いんげんまめ・ベンゼン<br>イネ | さや<br>子実<br>葉+茎 | 1日<br>後 | %TAR   | 77.2         | 20.6             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 0.948        | 0.253            |          |                 |                  |
|                   |                 | 7日<br>後 | %TAR   | 63.1         | 31.4             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 23.007       | 11.450           |          |                 |                  |
|                   | さや<br>子実<br>葉+茎 | 1日<br>後 | %TAR   | 85.2         | 27.5             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 3.400        | 2.655            |          |                 |                  |
|                   |                 | 7日<br>後 | %TAR   | 47.9         | 26.1             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 0.068        | 0.037            |          |                 |                  |
|                   | イネ              | 玄米      | %TAR   | 67.7         | 29.7             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 0.064        | 0.033            |          |                 |                  |
|                   |                 | 籾殻      | %TAR   | 65.2         | 31.2             |          |                 |                  |
|                   |                 |         | ppm  | 9.475        | 4.539            |          |                 |                  |
| 稲わら               | %TAR            | 66.6    | 27.4   |              |                  |          |                 |                  |
|                   | ppm             | 2.089   | 0.861  |              |                  |          |                 |                  |
| イネ                | 玄米              | %TAR    | 53.8   | 34.8         |                  |          |                 |                  |
|                   |                 | ppm     | 0.099  | 0.064        |                  |          |                 |                  |
|                   | 籾殻              | %TAR    | 60.3   | 34.9         |                  |          |                 |                  |
|                   |                 | ppm     | 10.474                                       | 6.072        |                  |          |                 |                  |
|                   | 稲わら             | %TAR    | 63.3   | 31.0         |                  |          |                 |                  |
|                   |                 | ppm     | 2.341  | 1.145        |                  |          |                 |                  |

本資料に記載し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     |            | 処理量 (投与量) に対する割合 [%TAR]、植物については全残留量に対する割合と濃度 |              | 未同定<br>その他<br>合計 | 抽出液<br>濃度 | CO <sub>2</sub> | 対投与<br>量回収<br>率% |
|------|-----------|------------|--|--------------|------------------|-----------|-----------------|------------------|
|      |           |            | ピリジン<br>307                                  | KIE-<br>9749 |                  |           |                 |                  |
| イネ   | 玄米        | %TRE       | 42.5   | 36.8         |                  |           |                 |                  |
|      |           | ppm        | 0.241  | 0.203        |                  |           |                 |                  |
|      | 初穀        | %TRE       | 60.1   | 31.4         |                  |           |                 |                  |
|      |           | ppm        | 16.579                                       | 8.670        |                  |           |                 |                  |
|      | 籾わら       | %TRE       | 62.9   | 26.4         |                  |           |                 |                  |
|      |           | ppm        | 5.317  | 2.148        |                  |           |                 |                  |
| 土壌   | 好氣的       | ピリジン<br>標準 | 61日  | 81.9         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 90日  | 64.9         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 120日   | 64.4         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 180日   | 59.8         |                  |           |                 |                  |
|      |           | ピリジン<br>標準 | 90日  | 63.4         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 180日   | 54.2         |                  |           |                 |                  |
|      | 嫌氣的       | ピリジン<br>標準 | 29日  | 48.3         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 46日  | 44.7         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 76日  | 26.5         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 109日   | 31.1         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 180日   | 13.2         |                  |           |                 |                  |
|      | 好氣的<br>湛水 | ピリジン<br>標準 | 28日  | 81.8         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 61日  | 53.7         | 0.6              |           |                 |                  |
|      |           |            | 89日  | 59.6         | 0.7              |           |                 |                  |
|      |           |            | 120日   | 57.2         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 180日   | 31.6         |                  |           |                 |                  |
|      |           | ピリジン<br>標準 | 28日  | 84.8         |                  |           |                 |                  |
|      |           |            | 61日  | 54.8         |                  |           |                 |                  |
| 89日  |           |            | 59.3   |              |                  |           |                 |                  |
| 180日 |           |            | 45.8   |              |                  |           |                 |                  |

本資料に記載し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       |             | 処理量(投与量)に対する割合[%TAR]、植物については全残留量に対する割合と濃度 |              |      |      | 未同定<br>その他<br>合計 | 抽出残<br>渣 | CO <sub>2</sub> | 対投与<br>量回収<br>率% |
|-------------|-------------|-------------|---|--------------|------|------|------------------|----------|-----------------|------------------|
|             |             |             | ピリジン<br>MP                                | KIE-<br>9749 |      |      |                  |          |                 |                  |
| 加水分解        | ベンゼン<br>環標識 | pH 4        | 7日  | 92.7         | 1.9  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 17日                                       | 90.2         | 2.3  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 31日                                       | 77.8         | 2.4  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | pH 7        | 17日                                       | 99.5         |      |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 31日                                       | 99.5         |      |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 17日                                       | 99.5         |      |      |                  |          |                 |                  |
|             | pH 9        | 17日         | 99.5                                      |              |      |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | 31日         | 99.6                                      |              |      |      |                  |          |                 |                  |
|             | ピリジン<br>環標識 | pH 4        | 7日  | 95.5         | 1.8  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 17日                                       | 93.1         | 2.1  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 31日                                       | 87.7         | 2.4  |      |                  |          |                 |                  |
|             | 水中光分解       | ベンゼン<br>環標識 | 蒸留<br>水                                   | 0.5時間        | 58.5 | 25.2 |                  |          |                 |                  |
| 4時間         |             |             |   | 21.1         | 65.8 |      |                  |          |                 |                  |
| 24時間        |             |             |   | 14.7         | 37.8 |      |                  |          |                 |                  |
| 120時間       |             |             |   | 2.2          | 1.0  |      |                  |          |                 |                  |
| 自然<br>水     |             |             | 0.5時間                                     | 72.6         | 19.2 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 4時間                                       | 30.2         | 60.3 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | 24時間        | 21.5                                      | 60.8         |      |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | 120時間       | 15.5                                      | 37.0         |      |      |                  |          |                 |                  |
| ピリジン<br>環標識 |             | 蒸留<br>水     | 0.5時間                                     | 57.7         | 30.0 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 4時間                                       | 20.5         | 61.1 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 24時間                                      | 14.2         | 40.6 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 120時間                                     | 0.3          | 0.5  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | 自然<br>水     | 0.5時間                                     | 57.1         | 32.4 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 4時間                                       | 21.9         | 63.0 |      |                  |          |                 |                  |
| 土壌表面<br>光分解 |             | ベンゼン<br>環標識 | 16時間                                      | 59.1         | 10.8 |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 69時間                                      | 44.8         | 3.5  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             |             | 142時間                                     | 31.8         | 5.9  |      |                  |          |                 |                  |
|             |             | ピリジン<br>環標識 | 72時間                                      | 54.4         | 4.6  |      |                  |          |                 |                  |
|             | 143時間       |             | 39.6                                      | 5.9          |      |      |                  |          |                 |                  |



本資料に記載し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。

[付] ピリベンカルブの開発年表

|            |
|------------|
|            |
| 化合物選抜      |
| 特許出願       |
| 物理化学的性状    |
| 製剤検討       |
| 適用病虫害      |
| 残留性        |
| 有用動植物等への影響 |
| 毒性         |
| 急性毒性       |
| 長期・発がん性    |
| 繁殖性・催奇形性   |
| 変異原性       |
| その他        |
| 代謝分解, 運命   |
| 動物         |
| 植物         |
| 水中, 土壌     |