

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. 製剤

(1) 1.2%粒剤 (ヒュクリーン1キロ粒剤/ワンステージ1キロ粒剤)

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料A-84)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2%粒剤

(試験名: KUH-983-1kg 粒剤)

[組成]	ピリミノバックメチル	1.2%
	鋳物質微粉等	98.8%

試験動物: ICR系マウス、7週齢、体重: 雄 30.4~34.2g、雌 21.7~23.9g、一群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法 : 投与前約3時間絶食させた動物に、検体をメノウ乳鉢ですりつぶして粉末にした後、蒸留水で懸濁して経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を観察した。体重は投与日、投与後1, 2, 3, 7, 10 および14日に測定した。試験終了時に全動物について体外表ならびに器官・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄とも5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄とも5000

試験期間を通じて、中毒症状は認められなかった。体重は順調に増加した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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口毒性試験

(資料A-85)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2%粒剤

(試験名: KUH-983-1kg 粒剤)

[組成] ピリミノバックメチル 1.2 %
 鉱物質微粉等 98.8 %

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、7 週齢、体重: 雄 203~221 g、雌 157~173 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 投与前一晚絶食させた動物に、検体をメノウ乳鉢ですりつぶして粉末にした後、蒸留水で懸濁して経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を観察した。体重は投与日、投与後 1, 2, 3, 7, 10 および 14 日に測定した。試験終了時に全動物について体外表ならびに器官・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
無毒性量(mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められなかった 最高投薬量(mg/kg)	雌雄とも 5000

試験期間を通じて、中毒症状は認められなかった。体重は順調に増加した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料A-86)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2% 粒剤

(試験名: KUH-983-1kg 粒剤)

[組成] ピリミノバックメチル 1.2 %
 鉱物質微粉等 98.8 %

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、7 週齢、体重: 雄 246~267 g、雌 164~183 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体をメノウ乳鉢ですりつぶして粉末にした後、蒸留水で湿らせて、剪毛した背部に 24 時間塗布した。

試験項目 : 中毒症状および生死を観察した。体重は投与日、投与後 1, 2, 3, 7, 10 および 14 日に測定した。試験終了時に全動物について体外表ならびに器官・組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
無毒性量(mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡例の認められなかった 最高投薬量(mg/kg)	雌雄とも 2000

試験期間中、中毒症状は観察されなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

4) 急性吸入毒性試験

(資料A-96)

本剤は粒剤であり、気化して施用する農薬ではないため、使用者が吸入経路で暴露されるおそれはないと考えられたため、本試験を省略した。

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

5) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料A-88)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2%粒剤

(試験名: KUH-983-1kg 粒剤)

[組成] ピリミノバックメチル 1.2 %
 鉱物質微粉等 98.8 %

試験動物: 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.49 ~ 2.92 kg、一群雌 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方法: 乳鉢を用いて微粉末とした検体 0.5 g をリント布 (2.5 cm 四方) にのせ、等量の注射用水で湿らせて、剪毛した動物の背部の皮膚に 4 時間閉塞塗布した。リント布を取り除いた後、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

試験項目: 検体除去後 1, 24, 48 及び 72 時間後、塗布部位の刺激性の変化 (紅斑、痂皮及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	検体除去後の経過時間における評価点			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は申請者が計算した 6 例平均

いずれの観察時間にも、全例で刺激反応は見られず皮膚一次刺激指数は 0 であった。

以上の結果より、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられた。

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

6) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料A-87)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2%粒剤

(試験名: KUII-983-1kg 粒剤)

[組成] ピリミノバックメチル 1.2%
 賦物質微粉等 98.8%

試験動物: 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.67~3.09 kg、非洗眼群 雌 6 匹、洗眼群 雌 3 匹

試験期間: 5 日間観察

方法: 乳鉢を用いて微粉末とした検体 0.1 g を左眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群では適用 2~3 分後に 200 mL の微温水で 30 秒間洗眼した。右眼は対照とした。

試験項目: 点眼後 1, 24, 48, 72 時間, 4 日, 5 日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化は以下のとおり。

項 目			最高 点	適用後の経過時間における評価点					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.8	0.5	0.2	0.2	0	0
		範囲	4	1.2	0.5	0.2	0.2	0	0
	虹 彩		2	0	0.2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1.3	0.7	0.5	0.3	0
		浮腫	4	1.2	0.3	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0.5	0	0	0	0
	合 計		110	14.2	7.7	2.2	1.8	0.7	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	0
		範囲	4	1.3	1	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.7	0.3	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1.7	0.7	0.3	0	0
		浮腫	4	1	0.3	0	0	0	0
		分泌物	3	2	0.7	0	0	0	0
	合 計		110	18.0	12.0	1.3	0.7	0	0

注) 表の点数は申請者が計算した各群の平均値

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

非洗眼群では1及び24時間後に軽度な角膜混濁、虹彩の異常(24時間のみ)、結膜の発赤、浮腫及び眼脂分泌が認められた。その後徐々に回復し、5日後には消失した。洗眼群では1時間後に軽度の角膜混濁、虹彩の異常、軽度奈結膜の発赤、浮腫及び眼脂分泌が認められた。その後徐々に回復し、4日後には消失した。なお、24時間後の観察時に非洗眼群、洗眼群とも角膜にフルオレセインの染色斑が、それぞれ3/6例及び3/3例で認められた。その他の変化としては、閉眼が非洗眼群、洗眼群とも適用直後から6時間後まで認められた。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対して軽度な刺激性があるものと考えられた。また、洗浄効果が認められた。

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

7) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料A-89)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル 1.2%粒剤

(試験名: KUH-983-1kg 粒剤)

[組成]	ピリミノバックメチル	1.2%
	鋳物質微粉等	98.8%

試験動物: ハートレー系モルモット、約 6~8 週齢、体重 358~443 g

検体投与群; 1 群雌 20 匹、検体対照群; 1 群雌 20 匹

陽性物質投与群及び対照群; 1 群雌 10 匹

試験期間: 30 日間観察

方法: [Buehler 法]

用量設定根拠; 検体投与濃度は予備試験より下記のように決定した。

感作濃度; 検体を注射用水で調製してモルモットに 6 時間閉塞貼付し、その後 24 および 48 時間に観察を行った。濃度は調製限界の 25%(w/v)および 10, 5, 2.5%とした。その結果、いずれの濃度でも皮膚反応は認められなかった。よって、感作誘導時には 25%被験液を用いることとした。

惹起濃度; 上記試験の結果から皮膚刺激性の徴候がみられなかったので 25%被験液を用いることとした。

感作; モルモットの左側胴部を剪毛し、検体投与群では 25%被験液 0.2 mL をパッチ(直径 2.5 cm)に塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性物質投与群には 2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1%(w/v)エタノール溶液を同様に処理した。検体及び陽性物質群の対照群には注射用水およびエタノールを処理した。初回感作より 7 日後及び 14 日後に同様に計 3 回感作を行った。

惹起; 最終感作の 14 日後、検体投与群及び検体対照群の剪毛した右腹側部に、検体の 25%調製液 0.2 mL をパッチ(直径 2.5 cm)に塗布し、6 時間閉塞貼付した。陽性物質投与群及び陽性物質対照群には、DNCB の 0.25%エタノール溶液を同様に処理した。

観察; 惹起後 24 時間および 48 時間に適用部位の紅斑、浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize の皮膚反応の評価基準に従って判定し、皮膚感作性を評価した。

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 : 以下に検体および陽性物質群の惹起後の皮膚反応表を示す。

群	処理濃度		供試動物数	皮膚反応	24 時間					平均 評点	48 時間					陽性動物数		
					感作反応動物数						感作反応動物数							
	感作				惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点						
							0	1	2		3	4	0	1	2	3	4	24 時間
検体	50%	50%	20	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0/20	0/20
				浮腫	20	0	0	0	0		20	0	0	0	0			
	注射 用水		20	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0/20	0/20
				浮腫	20	0	0	0	0		20	0	0	0	0			
陽性 対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	紅斑	0	2	6	2	0	2.2	0	2	7	1	0	2.1	10/10	10/10
				浮腫	8	2	0	0	0		8	2	0	0	0			
	イタノール		10	紅斑	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0/10	0/10
				浮腫	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0			

皮膚反応スケール

0
1
2
3
4

紅斑

紅斑なし
非常に軽度の紅斑
はっきりした紅斑
中程度ないし重度紅斑
重度紅斑からわずかな痂皮の形成

浮腫

浮腫なし
非常に軽度の浮腫
軽度浮腫
中程度浮腫
重度浮腫

検体投与群では、惹起 24 時間後および 48 時間後の観察時にいずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。また、検体投与群および陽性物質対照群にも皮膚反応は認められなかった。一方、陽性物質投与群では、全例で陽性物質対照群を上回る皮膚反応が認められた。

以上の結果により、本試験条件下において本検体には皮膚感作性はないものと結論された。

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

(2) トップガンフロアブル

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法) (資料: トップガン FL-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル・プロモブチド・ベンスルフロンメチル・
ペントキサゾン水和剤 (トップガンフロアブル)

[組成]	ピリミノバックメチル	0.83 %
	プロモブチド	17.0 %
	ベンスルフロンメチル	1.3 %
	ペントキサゾン	2.8 %
	水、界面活性剤等	78.07 %

試験動物: SD 系ラット (週齢 8 週) 雌 5 匹 体重 131~138 g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 固定用量法

投与方法: 約 16 時間絶食させたラット 5 匹に検体 2000 mg/kg 体重を強制経口投与した。

試験項目: 死亡及び中毒症状等について、投与後 30 分以内に 1 回、その後は投与後 6 時間後まで 1 時間に 1 回観察した。その後 14 日間、1 日 1 回観察した。

体重は投与直前 (試験第 0 日)、投与 7 日後及び 14 日後に測定した。

生存動物は試験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	経口
投与量 (mg/kg)	♀: 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♀: >2000
死亡開始及び終了時間	死亡動物無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♀: 2000

観察期間を通じて、死亡例、中毒症状は見られなかった。

体重は全ての動物において順調な増加を示した。

生存動物の剖検においても異常は認められなかった。

以上から、本検体をラットに急性経口投与させた際の LD₅₀ は 2000 mg/kg を超える値であると考えられる。また、GHS の判定基準ではカテゴリー 5 に分類された。

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

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験) (資料: トップガン FL-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル・プロモプチド・ベンンスルフロメチル・
ペントキサゾン水和剤 (トップガンフロアブル)

[組成]	ピリミノバックメチル	0.83 %
	プロモプチド	17.0 %
	ベンンスルフロメチル	1.3 %
	ペントキサゾン	2.8 %
	水、界面活性剤等	78.07 %

試験動物: SD 系ラット雌雄各 5 匹 (週齢; 雄 10 週間、雌 10 週間)

体重: 雄 215~235 g/動物、雌 150~166 g/動物

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を注射用水中に懸濁させ、剪毛した部分に塗布し、24 時間後に微温湯を用いて除去した。

試験項目: 死亡及び中毒症状等について、投与後 30 分後までは連続して、その後は投与後 1, 2, 4 及び 8 時間後に観察した。その後 14 日間、1 日 2 回観察した。

体重は投与直前 (試験第 0 日)、投与 3 日後、7 日後及び 14 日後に測定した。

生存動物について試験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。変化の見られた臓器のみ保管した。

結 果:

投与方法	経皮
塗布量 (mg/kg)	雌雄: 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄: >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)	雌雄: 2000

死亡例は無かった。

投与翌日に雄の 3 例で皮膚の発赤が認められたが、投与 2 日後には回復した。その他、中毒症状は認められなかった。投与後~7 日後の期間において、拘束によるものと思われる雌雄の体重の増加抑制傾向が見られ

た。また、剖検において異常は認められなかった。

以上から、本検体をラットへ急性経皮投与させた際の LD₅₀ は、2000 mg/kg を超える値と判断された。

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

3) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料：トップガン FL-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の種類・名称：ピリミノバックメチル・プロモブチド・ベンスルフロンメチル・
ペントキサゾン水和剤（トップガンフロアブル）

[組成]	ピリミノバックメチル	0.83 %
	プロモブチド	17.0 %
	ベンスルフロンメチル	1.3 %
	ペントキサゾン	2.8 %
	水、界面活性剤等	78.07 %

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ(雄 3 羽)、体重：3.32～3.63 kg/動物、週齢 17 週

試験期間：72 時間観察

試験方法：剪毛した各ウサギの皮膚に検体 0.5 mL を貼付した。

貼付部位は約 2.5 cm 四方のパッチで覆い医療用テープで固定した。4 時間後にパッチを除去し、微温湯で洗い流した。

試験項目：一般状態について、毎日観察した。

検体除去後 1, 24, 48, 72 時間後に Draize の方法に従い紅斑及び浮腫の程度を評価した。

結果*：

動物番号	項目	最高値	検体除去後の経過時間における評価点			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	1	0	0
	浮腫	12	1	0	0	0

検体除去後 1 時間後に、1 例に浮腫が、全例に紅斑が認められ、これらは 48 時間後にすべて消失した。検体除去後 1 時間後および 24 時間後の評点合計は 5 点であり、刺激指数は 0.6 となることから、本検体はウサギの皮膚に対し軽度刺激性を有すると判断された。

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

4) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料：トップガン FL-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の種類・名称：ピリミノバックメチル・プロモブチド・ベンスルフロメチル・
ベントキサゾン水和剤（トップガンフロアブル）

[組成]	ピリミノバックメチル	0.83 %
	プロモブチド	17.0 %
	ベンスルフロメチル	1.3 %
	ベントキサゾン	2.8 %
	水、界面活性剤等	78.07 %

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ（雌6羽）、週齢 11 週間、体重：1.94～2.33 kg/動物

試験期間：適用後 72 時間観察

試験方法：検体 0.1 mL を 3 匹のウサギの右眼に適用した。適用直後約 1 秒間瞼を閉じさせてから自由にさせた。左眼は無処置対照とした。洗眼群は適用後 30 秒後に右眼を注射用水で 30 秒間洗い流した。

試験項目：適用後 1, 24, 48, 72 時間後まで角膜、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、適用日、適用 72 時間後に体重を測定した。

結果：

項目		最高評点	適用後の経過時間における評価点					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	—	—	—	—
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
		動物番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0
	面積			4	—	—	—	—
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物番号 3		角膜混濁	程度	4	0	0	0
		面積		4	—	—	—	—
虹彩		2	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	

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

項目			最高評点	適用後の経過時間における評価点 (カッコ内は最高点)			
				1 hr	24 hr	48 hr	72 hr
洗眼群 (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	0.7(1)	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

非洗眼群、洗眼群いずれも適用後1時間後に評点1点の結膜の発赤が3例中2例に認められたが、24時間後には消失した。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し刺激性が無いと判定された。また、刺激性がきわめて弱いことから、洗眼効果は不明であった。

申請者註：試験責任者に確認したところ、生データとして記録はしていないものの、結膜の分泌物は見られていないとのことである。

よって、Draizeの評点を申請者として推測すれば、適用後1時間後のスコアは非洗眼群、洗眼群ともに1.3、24時間後以降のスコアはともに0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) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料: トップガン FL-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の種類・名称: ピリミノバックメチル・プロモブチド・ベンスルフロメチル・
ペントキサゾン水和剤 (トップガンフロアブル)

[組成]	ピリミノバックメチル	0.83 %
	プロモブチド	17.0 %
	ベンスルフロメチル	1.3 %
	ペントキサゾン	2.8 %
	水、界面活性剤等	78.07 %

試験動物: ハートレー系モルモット (雌 40 匹)、体重: 312~371 g/動物、週齢 5 週
検体投与群: 20 匹、陰性対照群: 10 匹、陽性対照群: 10 匹

試験期間: 30 日間

試験方法: [Buehler 法]

用量設定: 2 匹のモルモットを用いて、検体原液、及び 10、20、50 % (v/v) 蒸留水懸濁液を 6 時間貼付し、20%以下の貼付部位において皮膚反応がないことから、感作暴露濃度を 50%、惹起暴露濃度を 20%とした。

感作暴露: 40 匹のモルモットを用意し、20 匹を投与群、10 匹を無処理対照群、10 匹を陽性対照群とした。剪毛したモルモットの左側腹部に検体 50 %希釈液を 2 cm 四方のリント布を用いて貼付した。6 時間後に検体を除去した。同様の操作を 7 日目、14 日目にも行った。陰性対照群には蒸留水を、陽性対照群には DNCB 80 %エタノール溶液 (2 g/L) を同様に貼付した。

惹起暴露: 3 回目の感作暴露の 2 週間後に、モルモットの右側腹部を剪毛し、検体 20 %希釈液を同様に貼付した。6 時間後に検体を除去し、除去後 24 時間後及び 48 時間後に皮膚の状態を観察した。陰性対照群も試験群と同様の操作を行った。陽性対照群は DNCB 80%エタノール溶液 (0.5 g/L) を貼付した。

他観察事項: 中毒症状の有無について、毎日 1 回観察した。体重は、初回感作日と最終日に測定した。

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：

感作暴露期間中のモルモットには、皮膚刺激性は認められなかった。

惹起暴露の試験結果は以下の通り。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間				48時間				発生率		
					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	検体 50%	検体 20%	20	紅斑 又は 浮腫	18	2			0.1	17	3			0.2	3/20
陰性 対照 群	蒸留水		10	紅斑 又は 浮腫	8	2			0.2	8	2			0.2	2/10
陽性 対照 群	DNCB	DNCB	10	紅斑 又は 浮腫	0	6	4		1.4	0	6	4		1.4	10/10

惹起暴露後のモルモットに皮膚反応は認められたが、陰性対照群でも同等の反応が出ており、検体の感作性による反応ではないと考えられた。

一方、陽性対照群では評点1以上の皮膚反応が全てのモルモットに認められた。

各モルモットは予想通りの体重増加を示した。中毒症状等はみられなかった。

以上から、本検体は、モルモットの皮膚に対し感作性を有しないと考えられた。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																														
B-5	動物代謝 吸収、分布、 排泄	ラット	<p>トリミジン(py)環 ¹⁴C 標識 E 体/Z 体(4:1)混合物</p> <p>① 5 mg/kg 単回投与 ② 500 mg/kg 単回投与 ③ 5 mg/kg/day 非標識体 6 日間連続投与後に標識 体を単回投与</p> <p>ベンゼン(Bz)環 ¹⁴C 標識 E 体/Z 体(4:1)混合物</p> <p>④ 5 mg/kg 単回投与 ⑤ 500 mg/kg 単回投与 ⑥ 5 mg/kg/day 非標識体 6 日間連続投与後に標識 体を単回投与</p>	<p>1) 血中濃度 (Tmax, 時間)</p> <p>① ④</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>全血</td> <td>6</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> </table> <p>② ⑤</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>全血</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> </table> <p>2) 尿糞中排泄 (168 時間,%)</p> <p>① ④</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>34.0</td> <td>42.2</td> <td>33.8</td> <td>48.2</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>58.3</td> <td>46.5</td> <td>62.4</td> <td>49.3</td> </tr> </table> <p>② ⑤</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>35.3</td> <td>51.0</td> <td>36.5</td> <td>49.7</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>53.9</td> <td>45.8</td> <td>56.2</td> <td>38.7</td> </tr> </table> <p>③ ⑥</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>49.4</td> <td>46.1</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>42.7</td> <td>45.5</td> </tr> </table> <p>屍体中の ¹⁴C はいずれも 0.6%以下であった。</p> <p>3) 胆汁中排泄 (48 時間,%)</p> <p>① ④</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>雄</td> <td>雌</td> <td>雄</td> <td>雌</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>65.4</td> <td>59.6</td> <td>70.7</td> <td>55.3</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>21.3</td> <td>20.8</td> <td>19.5</td> <td>29.8</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>0.4</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>吸収率</td> <td>89.7</td> <td>86.5</td> <td>93.2</td> <td>88.6</td> </tr> </table> <p>4) 組織内濃度 ①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥の結果から組織・臓器への蓄積性はないものと考えられた。</p> <p>5) 推定半減期 雌雄とも 2~3 時間と推定された。</p>		雄	雌	雄	雌	全血	6	10	6	6	血漿	8	10	6	8		雄	雌	雄	雌	全血	6	6	6	6	血漿	6	6	4	6		雄	雌	雄	雌	尿	34.0	42.2	33.8	48.2	糞	58.3	46.5	62.4	49.3		雄	雌	雄	雌	尿	35.3	51.0	36.5	49.7	糞	53.9	45.8	56.2	38.7		雄	雌	尿	49.4	46.1	糞	42.7	45.5		雄	雌	雄	雌	胆汁	65.4	59.6	70.7	55.3	尿	21.3	20.8	19.5	29.8	糞	0.4	0.2	0.2	0.2	吸収率	89.7	86.5	93.2	88.6	(1995)	319
	雄	雌	雄	雌																																																																																																
全血	6	10	6	6																																																																																																
血漿	8	10	6	8																																																																																																
	雄	雌	雄	雌																																																																																																
全血	6	6	6	6																																																																																																
血漿	6	6	4	6																																																																																																
	雄	雌	雄	雌																																																																																																
尿	34.0	42.2	33.8	48.2																																																																																																
糞	58.3	46.5	62.4	49.3																																																																																																
	雄	雌	雄	雌																																																																																																
尿	35.3	51.0	36.5	49.7																																																																																																
糞	53.9	45.8	56.2	38.7																																																																																																
	雄	雌																																																																																																		
尿	49.4	46.1																																																																																																		
糞	42.7	45.5																																																																																																		
	雄	雌	雄	雌																																																																																																
胆汁	65.4	59.6	70.7	55.3																																																																																																
尿	21.3	20.8	19.5	29.8																																																																																																
糞	0.4	0.2	0.2	0.2																																																																																																
吸収率	89.7	86.5	93.2	88.6																																																																																																

資料 No.	試験の種類	供試 動植物 等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
B-6	動物代謝 代謝物分析	ラット	<p>B-5 で得られた下記の試料を用いた。</p> <p>Py 炭 ¹⁴C 標識 E 体/Z 体(4:1)混合物 ① 5mg/kg 単回 ② 500mg/kg 単回</p> <p>Bz 炭 ¹⁴C 標識 E 体/Z 体(4:1)混合物 ④ 5mg/kg 単回 ⑤ 500mg/kg 単回</p> <p>・①、②、④及び⑤の 0～48 時間のプール尿とプール糞中の代謝物を分析した。</p> <p>・①、②、④及び⑤の投与 6 時間目の血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物を分析した。</p> <p>・①及び④の 0～48 時間のプール胆汁中の代謝物を分析した。</p>	<p>①、②、④、⑤の結果</p> <p>尿中代謝物： 及び を同定した。この内、 と が主要代謝物であった。</p> <p>糞中代謝物： 親 E 体、 及び を同定した。この内、 と が主要代謝物であった。</p> <p>肝臓中代謝物： 親 E 体及び Z 体、 及び を同定した。</p> <p>①及び④の主要代謝物は であり、②及び⑤の 主要代謝物は親の E 体、 及び であった。</p> <p>腎臓中代謝物： 親 E 体及び Z 体、 及び を 同定した。</p> <p>①及び④の主要代謝物は 及 び であり、②及び⑤の主要 代謝物は 及び であった。</p> <p>血漿中代謝物： 親 E 体及び Z 体、 及び を同定した。</p> <p>①及び④の主要代謝物は 及 び であり、②及び⑤の主要 代謝物は 及び であ った。</p> <p>②及び⑤では糞、肝臓、腎臓及び 血漿中に親の残存率が相対的に 高かった。</p> <p>胆汁中代謝物： ①及び④において 及び の が同定された。 も 同定された。</p>	(1995)	338

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 No.	試験の種類	供試 動物植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
B-1 参考	動物代謝 血中濃度	ラット	Bz- ¹⁴ C 標識 E 体 Bz- ¹⁴ C 標識 Z 体 各標識体を独立に 5 mg/kg で雌雄に単回経口投与し た。	いずれも投与後 3 時間で最高に達し た後 6~8 時間で再び極大を示し、 二相性を示した。C _{max} 、T _{max} 、 AUC 値はほぼ同等であった。 吸収には E 体、Z 体の異性体間及び 雌雄間で大差がないことが示唆さ れた。	(1995)	351
B-2 参考	動物代謝 <i>in vitro</i> 代謝試験	ラット 培養 肝細胞	Bz- ¹⁴ C 標識 E 体 Bz- ¹⁴ C 標識 Z 体 4~5×10 ⁶ cells/ plate に対 し、標識体を個別に約 1μg の割合で処理した。0.5 及 び 4 時間後に代謝物を分析 した。	処理 0.5 時間後では E、Z 体共に親 は約 35%が残存したが、4 時間後 には 2%以下に減少した。E 体から 及び を同定し、主要代 謝物は であった。Z 体から 及び を同 定した。主要代謝物は であ った。代謝物の一部は であ った。E 体及び Z 体の代謝部位は同等 であり、E 体及び Z 対間の異性化は みられなかった。	(1995)	354
B-3 参考	動物代謝 胆汁排泄・ 胆汁中の 代謝物分析	ラット 胆汁	Py- ¹⁴ C 標識 E 体 Py- ¹⁴ C 標識 Z 体 Bz- ¹⁴ C 標識 E 体 Bz- ¹⁴ C 標識 Z 体 各標識体を独立に 5 mg/kg で雌雄に単回経口投与し、 48 時間まで胆汁を採取し た。	投与後 48 時間までの胆汁中への排 泄率は 24 時間で 25~65%、48 時間 で 38~81%であった。Py 標識 E 体 と Z 体投与 0~24 時間の胆汁中代謝 物を分析した。いずれも親は検出さ れず、 が多く検出された。 E 体から 、及び の と が同定された。 Z 体から 、及び の と が同定された。 E 体を投与したラットから R 異性 体である と の抱合体、Z 体を投与したラットから Z 異性体 である が検出さ れ、対応する異性体は検出されな かった。 ラット体内で E 体と Z 体間の異性 化は起こらないものと推定された。	(1995)	359

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 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																																																																												
B-7	植物代謝	水稻	<p>Py-¹⁴C 標識 E 体/Z 体(5:1) 混合物 ① 3 g/10a 処理 ② 25.5 g/10a 処理</p> <p>Bz-¹⁴C 標識 E 体/Z 体(5:1) 混合物 ③ 3 g/10a 処理 ④ 25.5 g/10a 処理</p> <p>4 葉期の稲幼苗が生育する湛水状態の 1/2000 アールポットに①～④の薬量で処理、青刈期(処理 46 日後)と収穫期(処理 109 日後)に稲体及び土壌を分析した。</p> <p>(注) 3 g/10a は実用量であり、25.5 g/10a は実用量の 8.5 倍相当の投下薬量である。</p>	<p>放射能の分布 (数値は処理放射に対する%)</p> <p>収穫期 (3 g/10a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>①</th> <th>②</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>稲体</td><td>10.40</td><td>10.91</td></tr> <tr><td>玄米</td><td>0.40</td><td>0.22</td></tr> <tr><td>籾殻</td><td>0.19</td><td>0.21</td></tr> <tr><td>稲藁</td><td>9.35</td><td>10.23</td></tr> <tr><td>根</td><td>0.46</td><td>0.25</td></tr> <tr><td>土壌</td><td>64.4</td><td>78.8</td></tr> <tr><td>計</td><td>74.8</td><td>89.7</td></tr> </tbody> </table> <p>収穫期 (25.5 g/10a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>①</th> <th>②</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>稲体</td><td>8.43</td><td>17.03</td></tr> <tr><td>玄米</td><td>0.44</td><td>0.25</td></tr> <tr><td>籾殻</td><td>0.24</td><td>0.28</td></tr> <tr><td>稲藁</td><td>7.20</td><td>16.00</td></tr> <tr><td>根</td><td>0.55</td><td>0.50</td></tr> <tr><td>土壌</td><td>62.3</td><td>90.3</td></tr> <tr><td>計</td><td>70.7</td><td>107.3</td></tr> </tbody> </table> <p>放射能濃度 (親換算, ppm)</p> <p>収穫期 (3 g/10a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>①</th> <th>②</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>玄米</td><td>0.007</td><td>0.006</td></tr> <tr><td>籾殻</td><td>0.017</td><td>0.029</td></tr> <tr><td>稲藁</td><td>0.061</td><td>0.098</td></tr> <tr><td>根</td><td>0.070</td><td>0.078</td></tr> </tbody> </table> <p>収穫期 (25.5 g/10a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>①</th> <th>②</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>玄米</td><td>0.065</td><td>0.062</td></tr> <tr><td>籾殻</td><td>0.182</td><td>0.360</td></tr> <tr><td>稲藁</td><td>0.735</td><td>1.883</td></tr> <tr><td>根</td><td>1.311</td><td>1.525</td></tr> </tbody> </table> <p>植物中の代謝物分析 (親換算, ppm)</p> <p>収穫期 (3 g/10a)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>①</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>玄米</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>籾殻</td><td>0.013</td></tr> <tr><td>水層</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>酢・丁子層</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>親 (E)</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>親 (Z)</td><td><0.001</td></tr> </tbody> </table>		①	②	稲体	10.40	10.91	玄米	0.40	0.22	籾殻	0.19	0.21	稲藁	9.35	10.23	根	0.46	0.25	土壌	64.4	78.8	計	74.8	89.7		①	②	稲体	8.43	17.03	玄米	0.44	0.25	籾殻	0.24	0.28	稲藁	7.20	16.00	根	0.55	0.50	土壌	62.3	90.3	計	70.7	107.3		①	②	玄米	0.007	0.006	籾殻	0.017	0.029	稲藁	0.061	0.098	根	0.070	0.078		①	②	玄米	0.065	0.062	籾殻	0.182	0.360	稲藁	0.735	1.883	根	1.311	1.525		①	玄米	<0.001	籾殻	0.013	水層	<0.001	酢・丁子層	<0.001	親 (E)	<0.001	親 (Z)	<0.001	(1995)	369
	①	②																																																																																																
稲体	10.40	10.91																																																																																																
玄米	0.40	0.22																																																																																																
籾殻	0.19	0.21																																																																																																
稲藁	9.35	10.23																																																																																																
根	0.46	0.25																																																																																																
土壌	64.4	78.8																																																																																																
計	74.8	89.7																																																																																																
	①	②																																																																																																
稲体	8.43	17.03																																																																																																
玄米	0.44	0.25																																																																																																
籾殻	0.24	0.28																																																																																																
稲藁	7.20	16.00																																																																																																
根	0.55	0.50																																																																																																
土壌	62.3	90.3																																																																																																
計	70.7	107.3																																																																																																
	①	②																																																																																																
玄米	0.007	0.006																																																																																																
籾殻	0.017	0.029																																																																																																
稲藁	0.061	0.098																																																																																																
根	0.070	0.078																																																																																																
	①	②																																																																																																
玄米	0.065	0.062																																																																																																
籾殻	0.182	0.360																																																																																																
稲藁	0.735	1.883																																																																																																
根	1.311	1.525																																																																																																
	①																																																																																																	
玄米	<0.001																																																																																																	
籾殻	0.013																																																																																																	
水層	<0.001																																																																																																	
酢・丁子層	<0.001																																																																																																	
親 (E)	<0.001																																																																																																	
親 (Z)	<0.001																																																																																																	

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

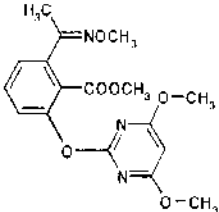
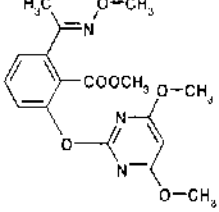
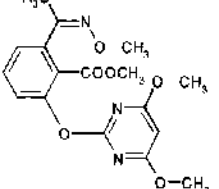
資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																											
B-7 (続き)	植物代謝 (続き)	水稲 (続き)		<p>— : 分析せず ③</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>玄米</td> <td>稲藁</td> </tr> <tr> <td>水層</td> <td>0.002</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>酢エチ層</td> <td><0.001</td> <td>0.034</td> </tr> <tr> <td>親 (E)</td> <td><0.001</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>親 (Z)</td> <td><0.001</td> <td>0.003</td> </tr> </table> <p>十壌中の代謝物分析 (表層 0~5 cm) 数値は処理放射能に対する% 収穫期 (3 g/10a)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>①</td> <td>③</td> </tr> <tr> <td>70%抽出</td> <td>14.8</td> <td>44.6</td> </tr> <tr> <td>親 (E)</td> <td>1.1</td> <td>11.4</td> </tr> <tr> <td>親 (Z)</td> <td>0.5</td> <td>3.6</td> </tr> </table> <p>計 50.4 74.7</p>		玄米	稲藁	水層	0.002	0.021	酢エチ層	<0.001	0.034	親 (E)	<0.001	0.005	親 (Z)	<0.001	0.003		①	③	70%抽出	14.8	44.6	親 (E)	1.1	11.4	親 (Z)	0.5	3.6	(1995)	369
	玄米	稲藁																															
水層	0.002	0.021																															
酢エチ層	<0.001	0.034																															
親 (E)	<0.001	0.005																															
親 (Z)	<0.001	0.003																															
	①	③																															
70%抽出	14.8	44.6																															
親 (E)	1.1	11.4																															
親 (Z)	0.5	3.6																															

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
B-8	土壌分解 好氣的湛水条件及び畑条件	茨城・LiC 大阪・CL	Py ¹⁴ C及びBz ¹⁴ C標識体の各々E体、Z体(4種類)を、茨城(335日)、大阪(56日)土壌に処理(処理濃度0.137~0.15 ppm)し、好氣的湛水、畑及び滅菌条件下で培養し、 ¹⁴ C標識体及び分解物の消長を検討した。 分解物の検出・同定は二次元TLC及びARGの同時加マクラーで行った。	湛水条件での推定半減期 茨城土壌：62.9~133日 大阪土壌：2.0~3.6日 大阪土壌で分解が遅やかで、茨城は遅かった。 及びは漸次増加した。 主要分解物はE体であり、Z体では及びであった。 E体処理の場合、及び、Z体では及びが認められた。 土壌中ではPyのし、また、Bz-Py間のされ、最終的には一部はあるいはになる経路が推定された。 これらの土壌中の分解には通性及び/あるいは偏性嫌気性微生物が関与していると考えられる。 畑地と滅菌条件では分解が遅かった。	(1995)	382
B-9	嫌氣的土壌中運命	本化合物は水田以外では使用されないため試験を省略した。				391
C-5	加水分解性	緩衝液(pH4,7,9)	pH4, 7及び9に調製した5.2 ppmの水溶液を50℃、5日後に分析。	何れのpHにおいても分解は認められなかった。	(1994)	392
C-6	加水分解運命	加水分解性試験(資料C-5)より、トリミノバックメチルは加水分解性がないと考えられたため、試験を省略した。				394
C-7	水中光分解運命 人工光	蒸留水 自然水(河川水)	Py ¹⁴ C標識E体 Py ¹⁴ C標識Z体 Bz ¹⁴ C標識E体 Bz ¹⁴ C標識Z体 約4 mg/Lの液に25℃で人工光(キセノンアークランプ)を用い、光強度59.0 W/m ² で120時間照射した。	推定半減期はBz標識体の場合の蒸留水及び自然水中では、各々約495及び74時間、Py標識体では、各々約770及び165時間であった。 太陽光換算の推定半減期は、蒸留水及び自然水で、各々160~244日及び24~53日と推定された。 異性化では、E体/Z体比は5:1から4:6に変化し終了までその比率を変えないままE体/Z体の合計量は減少した。 同定された分解物であるの生成及び異性化等から、主要分解経路は及び、Bz及びPy間のと推定された。	(2006)	395

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 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
C-7 補足 参考	光分解生成物の同定	蒸留水 自然水 (河川水)	Py- ¹⁴ C 標識 E 体 Py- ¹⁴ C 標識 Z 体 Bz- ¹⁴ C 標識 E 体 Bz- ¹⁴ C 標識 Z 体 約 4 mg/L の液に 25℃ で人工光 (キセノンアークランプ) を用い、光強度 59.0 W/m ² で 120 時間照射した。	資料 C-7 において、 である と構造推定された分解物について、LC/MS/MS をもちいて検討した結果、 () と照合し、HPLC 保持時間及び MS スペクトルが一致した。	(2007)	403
C-2 参考	水中光分解 (ブラック ライト)	滅菌蒸留水・自然水(河川水)・滅菌自然水	約 1.4 ppm の液に 25℃ でブラックライト(20W)を 7 cm (0.824 mW/cm ²)から 58 日間照射。	推定半減期 滅菌蒸留水 E 体 495 日 Z 体 301 日 自然水 E 体 231 日 Z 体 178 日 (対照暗所区) 両者とも分解せず。	(1995)	404
C-3 参考	太陽光による光分解 (模擬田面水)	栃木農試 上塘より 得た模擬 田面水	Py- 及び Bz- ¹⁴ C 標識体を約 1 ppm 施用し、模擬田面水、滅菌模擬水、滅菌蒸留水の 3 種類の水質で 55 日間太陽光に暴露し、消長を検討した。 分解物の検出・同定は二次元 TLC 及び ARG の同時クロマトグラフィーで行った。	滅菌模擬水での 55 日後の E/Z 比は 1/約 1.1 であり、推定半減期は約 33~57 日であった。 E/Z 異性化、分解速度は模擬田面水>滅菌模擬田面水>滅菌蒸留水の順であった。 暗所下では E/Z 異性化、分解はほとんど起こらなかった。 主要分解物は Bz 標識体から が、Py 標識体から 及び が同定された。	(1995)	407
C-4 参考	太陽光・高圧水銀灯による光分解	蒸留水	人工光: 約 5.2 ppm の水溶液に 11 cm、13.6 mW/cm ² 、18 時間照射した。 太陽光: 4.94 ppm の水溶液に 224 時間暴露した。	人工光照射において、1 時間で平衡(約 1.37/l)に達し、18 時間後では処理放射能の 4.5% 分解した。 太陽光照射において、4.5 時間で平衡(1/約 1.35)に達し、224 時間後 8.7% 分解した。	(1994)	410
C-1	土壌吸着	5 種類の土壌	0.00331~4.99 µg/mL の E 体 / Z 体を各々別個に添加し、25℃ で 48 時間平衡化を行った。	吸着係数 (K _{r^{abs}}): E 体 7.51~45.7 Z 体 3.78~22.9 有機炭素吸着係数 (K _{r^{abs}OC}): E 体: 425~1270 Z 体: 215~636	(1995)	412
C-8	生物濃縮性	コイ	検体: 非標識原体、暴露濃度: 0.5 mg/L 及び 0.05 mg/L、暴露期間: 28 日間、排泄期間: 4 日間、供試魚数: 暴露群 44 匹 / 群 対照群 16 匹 / 群 暴露開始所定時間後に水と魚を採取して分析	試験水中及び魚体中の濃度はほぼ一定で推移した。 E 体の BCF _{ss} : 高濃度区 9 低濃度区 10 Z 体の BCF _{ss} : 高濃度区 3 低濃度区 <13 4 日間で完全に排泄された。	(2008)	415

<代謝分解物 一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	pyriminobac-methyl KIH-6127 KUH-920	methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate	
	<i>E</i> -isomer	methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(<i>E</i>)-(1-methoxyiminoethyl)benzoate	
	<i>Z</i> -isomer	methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(<i>Z</i>)-(1-methoxyiminoethyl)benzoate	

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

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。

<運命試験に用いた標識化合物の合成法>

ピリミノバックメチルの各種運命試験は、下記の方法で合成した標識化合物を用いて行った。

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

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) 動物体内運命試験

1) 吸収、排泄及び組織内分布

(代謝)

(資料B-5)

試験機関:

報告書作成年: 1995年

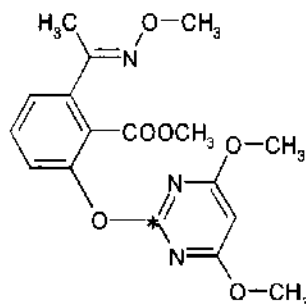
供試標識化合物: 本試験では ^{14}C -標識KIH-6127 *E*体及び*Z*体を4:1の比率で混合し、経口投与して試験を行った。

化学名: methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-*E*体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

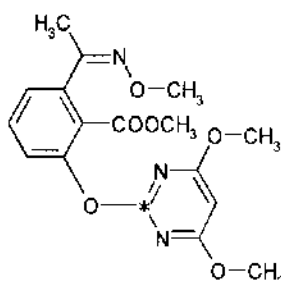


*: 標識位置

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-*Z*体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 *Z*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

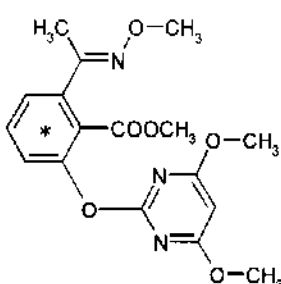


*: 標識位置

ベンゼン環 [U- ^{14}C] 標識KIH-6127-*E*体 [Bz- ^{14}C -KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度



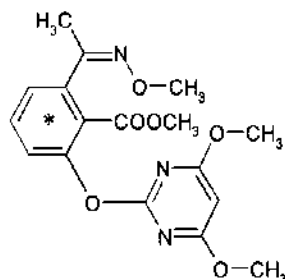
*: 標識位置

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

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度



* : 標識位置

以下、ピリミジン環標識KIH-6127のE/Z=4:1混合物をPy-¹⁴C-KIH-6127、ベンゼン環標識KIH-6127のE/Z=4:1混合物をBz-¹⁴C-KIH-6127と記す。

供試動物 : Fischer系 (F-344) 雌雄ラット (8~9週齢)、尿糞排泄試験 (単回投与) は各群4頭、他の試験は全て各群3頭 計146頭

試験方法 :

試験群の構成 ;

試験項目	投与群 (¹⁴ C種)	ラット性別	投与量	動物数
血液、血漿中濃度測定試験	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	3
	第2群 (Py)		500 mg/kg	3
	第3群 (Py)	雌	5 mg/kg	3
	第4群 (Py)		500 mg/kg	3
	第5群 (Bz)	雄	5 mg/kg	3
	第6群 (Bz)		500 mg/kg	3
	第7群 (Bz)	雌	5 mg/kg	3
	第8群 (Bz)		500 mg/kg	3
尿、糞中排泄、体内残存率測定試験 (単回投与)	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	4
	第2群 (Py)		500 mg/kg	4
	第3群 (Py)	雌	5 mg/kg	4
	第4群 (Py)		500 mg/kg	4
	第5群 (Bz)	雄	5 mg/kg	4
	第6群 (Bz)		500 mg/kg	4
	第7群 (Bz)	雌	5 mg/kg	4
	第8群 (Bz)		500 mg/kg	4
尿、糞中排泄、体内残存率測定試験 (反復投与)	第1群 (Py)	雌	5 mg/kg	3
	第2群 (Py)			3
胆汁中排泄試験	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	3
	第2群 (Py)	雌		3
	第3群 (Bz)	雄		3
	第4群 (Bz)	雌		3

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。

試験項目	投与群 (¹⁴ C種)	ラット性別	投与量	動物数
組織内濃度測定試験 (投与後, 6, 24, 168 時間)	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	3
	第2群 (Py)			3
	第3群 (Py)			3
	第4群 (Py)		500 mg/kg	3
	第5群 (Py)			3
	第6群 (Py)			3
	第7群 (Py)	雌	5 mg/kg	3
	第8群 (Py)			3
	第9群 (Py)			3
	第10群 (Py)		500 mg/kg	3
	第11群 (Py)			3
	第12群 (Py)			3
	第13群 (Bz)	雄	5 mg/kg	3
	第14群 (Bz)			3
	第15群 (Bz)			3
	第16群 (Bz)		500 mg/kg	3
	第17群 (Bz)			3
	第18群 (Bz)			3
	第19群 (Bz)	雌	5 mg/kg	3
	第20群 (Bz)			3
	第21群 (Bz)			3
	第22群 (Bz)		500 mg/kg	3
	第23群 (Bz)			3
	第24群 (Bz)			3

・反復投与は非標識化合物を毎日1回 5mg/kgで6日間投与し、投与後7日に標識化合物を同じ投与量で単回経口投与した。なお、呼吸への排泄は予備試験で認められなかったため、本試験では実施しなかった。

飼育管理 ; 1週間予備飼育したのち、試験に供した。投与前15~17時間絶食し、その間水は自由に与えた。投与後、全例を代謝ケージ内で個別に飼育した。

投 与 ; 各標識化合物(反復投与は非標識化合物)を、5mg/3.7MBq/5mL/kg または 500mg/3.7MBq/5mL/kgで、コーン油に懸濁して、経口投与した。投与後6時間から給餌及び給水した。

低投与(5mg/kg)及び高投与(500mg/kg)量の設定は亜急性混餌毒性試験で無影響量が期待された50ppm(雄で3.8mg/kg/day, 雌で4.1mg/kg/day)と中毒量が期待された5000ppm(雄で378mg/kg/day, 雌で413mg/kg/day)を基にした。

試料採取 ;

1. 血中濃度 : 尾静脈から、経時的に120時間まで採取し、全血及び血漿中の放射エネルギーを測定した。
2. 尿、糞中排泄、体内残存率(単回) : 尿、糞を投与後8時間、24時間、以後24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。

毎に 168時間まで採取し放射エネルギーを測定した。ケージ洗浄液も採取した。試験終了時にラットを麻酔死させ、アルカリ可溶化法により体内残存放射エネルギーを調べた。反復投与における尿、糞中排泄及び体内残存率は、単回投与の場合と同様に測定した。

3. 胆汁排泄：胆管にカニューレ処置後、ボールマンケージに収容し、投与後48 時間まで経時に胆汁を採取した。また、尿、糞も採取した。
4. 組織内濃度測定：投与後6 時間、24 時間、168 時間後にラットを屠殺、解剖し、各臓器・組織を摘出して屍体とともに放射エネルギーを測定した。

放射能の測定：尿は水で希釈後、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。全血、血漿、糞、組織は組織溶解剤を加え、必要に応じ脱色して、LSCで測定した。なお、尿、糞、胆汁、血漿、肝臓、腎臓の一部の試料は代謝物分析用に供試した（資料A-6で報告）。

試験結果

1) 吸収・排泄

①血中濃度推移

①-1 5mg/kg投与群（表-1）

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに5mg/kgで単回経口投与により得られた血液、血漿中放射エネルギー濃度の薬動学的パラメーターを次表に示す。

パラメーター		Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
		雄	雌	雄	雌
Tmax(hrs)	血液	6	10	6	6
	血漿	6	10	6	8
Cmax (μ g eq./mL)	血液	0.94	1.00	0.71	0.96
	血漿	1.83	1.61	1.33	2.02
t 1/2 α (hrs)	血液	-	-	-	-
	血漿	11	-	-	-
t 1/2 β (days)	血液	2.5	2.5	2.2	1.9
	血漿	2.1	2.7	1.9	2.0
AUC(0- ∞) (μ g eq./mL)	血液	38.3	41.3	29.0	37.2
	血漿	62.6	63.4	47.9	63.8

- : 算出困難

以上の結果より、Py-¹⁴C-KIH-6127投与では薬動学的パラメーターに顕著な性差は認められなかったが、Bz-¹⁴C-KIH-6127投与では血液、血漿のCmax、AUC(0- ∞)において、雌は雄の1.3~1.5 倍であり、雌雄に若干の差が認められた。なお、推定された血中半減期は2~3日であった。

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。

①-2 500mg/kg投与群 (表-2)

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに500mg/kgで単回経投与により得られた血液、血漿中放射能濃度の薬動学的パラメーターを次表に示す。

パラメーター		Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
		雄	雌	雄	雌
Tmax(hrs)	血液	6	6	6	6
	血漿	6	6	4	6
Cmax (μ g eq./mL)	血液	103.14	109.18	88.47	139.05
	血漿	163.03	157.55	156.10	201.85
t 1/2 α (hrs)	血液	-	-	-	-
	血漿	14	-	-	13
t 1/2 β (days)	血液	2.9	2.7	1.9	2.1
	血漿	2.1	2.4	1.8	2.2
AUC(0- ∞) (μ g eq./mL)	血液	4930	5690	3780	5580
	血漿	6620	7520	6020	8160

- : 算出困難

上記の通り、Py-¹⁴C-KIH-6127投与では薬動学的パラメーターに顕著な性差は認められなかったが、Bz-¹⁴C-KIH-6127投与では血液、血漿のCmax、AUC(0- ∞)において、雌性は雄性の1.3~1.6倍であり、雌雄に若干の差が認められた。なお、推定された血中半減期は2~3日であり、低投与量の場合とほぼ同程度であった。

②排泄

②-1 単回投与での尿、糞、呼気への排泄及び体内残存率

②-1-1 5mg/kg単回投与群 (表-3)

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに5mg/kgで単回経口投与し、尿、糞及び呼気への排泄について検討し、下記の結果を得た。呼気への排泄は両標識体とも認められなかった。

次頁の表に示す通り、標識位置の違いによる排泄率の違いは、雌雄とも認められなかったが、両標識体において尿中排泄率は雌>雄、糞中排泄率は雌<雄であり、雌雄に差が認められた。

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

試料	投与放射能に対する%			
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
	雄	雌	雄	雌
尿 (0~168hrs)	34.0	42.2	33.9	48.2
糞 (0~168hrs)	58.3	46.5	62.4	49.3
屍体 (168hrs)	0.2	0.3	0.2	0.0
ケージ洗浄液	0.5	1.5	0.6	0.4
合計	93.0	90.5	97.1	97.9

②-1-2 500mg/kg単回投与群 (表-4)

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに500mg/kgで単回経口投与し、尿、糞への排泄について検討した結果を次表に示す。

試料	投与放射能に対する%			
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
	雄	雌	雄	雌
尿 (0~168hrs)	35.3	51.0	36.5	49.7
糞 (0~168hrs)	53.9	45.8	56.2	38.7
屍体 (168hrs)	0.6	0.6	0.3	0.5
ケージ洗浄液	1.5	1.6	0.5	2.6
合計	91.3	99.0	93.5	91.5

上記の通り、標識位置の違いによる排泄率の違いは、両性ともに認められなかったが、両標識体において、尿中排泄率は雌>雄、糞中排泄率は雌<雄であり、雌雄に差が認められた。

②-2 反復投与での尿、糞の排泄及び体内残存率

5mg/kg反復投与群 (表-5)

雌ラットに非標識KIH-6127を6日間反復経口投与し、投与後7日にPy-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を5mg/kgで単回経口投与し、尿、糞への排泄に関する検討結果を次頁の表に示す。

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

投与放射能に対する%

試料	Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
	雌		雌	
尿 (0~168hrs)	49.4		46.1	
糞 (0~168hrs)	42.7		45.5	
屍体 (168hrs)	0.5		0.2	
ケージ洗浄液	0.7		1.0	
合計	93.3		92.8	

反復投与後の尿及び糞中排泄率には、標識位置の違いによる差は認めなかった。また、両標識体とも単回低投与群と比較して差が認められなかったことから、反復投与による排泄への影響は小さいと考えられた。

③ 胆汁排泄

5mg/kg単回投与群 (表-6)

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに5mg/kgで単回経口投与し、投与後48時間の胆汁、尿、糞への排泄と、消化管内容物と屍体中の残存放射エネルギーを検討した結果を次表に示す。

投与放射能に対する%

試料	Py- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 投与群	
	雄	雌	雄	雌
胆汁 (0~48hrs)	65.4	59.6	70.7	55.3
尿 (0~48hrs)	21.3	20.8	19.5	29.8
糞 (0~48hrs)	0.4	0.2	0.2	0.2
消化管内容物 (48hrs)	7.3	5.0	1.7	6.3
屍体 (48hrs)	3.0	6.1	3.0	3.5
吸収率 (0~48hrs)	89.7	86.5	93.2	88.6

雌雄とも標識位置の違いが排泄率に及ぼす顕著な影響は認められなかったが、両標識体で、胆汁あるいは尿中排泄率に若干性差が認められた。吸収率は各群とも良好であり、いずれも投与量の約90%であった。

2) 分布

Py-¹⁴C-KIH-6127 あるいは Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに5mg/kgまたは500mg/kgで単回投与し、投与後6時間、24時間、168時間に組織内放射能濃度 (ug/g) 及び分布率 (投与量の%) の測定を行った。

2) - 1 5mg/kg投与群 (表-7~表-10)

Py-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに5mg/kgで投与した場合には、放射能濃度及び分布に雌雄の差は認められず、ほとんどの組織が投与後6時間に最高濃度を示し、消化管、肝臓及び腎臓は血漿より高いか、ほぼ同様であり、他のほとんどの組織は血漿より低かった。放射能濃度及び分布率は経時的に減少し、投与後168時間では全ての組織中濃度が血漿中濃度以下であった (表-7、表-8)。投与後168時間における各組織内分布率

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。

は雌雄ラットともに0.21%以下であった（表-9、表-10）。

Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに5mg/kgで投与した場合は、組織内放射能濃度は同じ投与量を投与したPy-¹⁴C-KIH-6127 とほぼ同様の結果を示した（表-7、表-8）。投与後168時間における各組織内分布率は雌雄ラットともに0.13%以下であった（表-9、表-10）。

2) - 2 500mg/kg投与群（表-11～表-14）

Py-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに500mg/kgで投与した場合、放射能濃度及び分布に大きな雌雄の差は認められず、ほとんどの組織が最初の測定時間である投与後6時間に最高濃度を示し、消化管、肝臓、腎臓、白色脂肪及び褐色脂肪は血漿より高いか、ほぼ同程度であり、他のほとんどの組織は血漿より低かった。放射能濃度及び分布率は経時的に減少し、投与後168時間には全ての組織が最高濃度の13%以下に減少した（表-11、表-12）。投与後168時間における全ての組織内分布率は雌雄ラットともに0.17%以下であった（表-13、表-14）。

Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに500mg/kgで投与した際、組織内放射能濃度は同用量を投与したPy-¹⁴C-KIH-6127とほぼ同様の結果を示した（表-11、表-12）。投与後168時間における各組織内分布率は雌雄ラットともに0.18%以下であった（表-13、表-14）。

以上の結果、各投与群で、放射能の各組織への分布は低く、組織からの消失も速やかであった。従って、Py-¹⁴C-KIH-6127 及び Bz-¹⁴C-KIH-6127 の5mg/kg 及び500mg/kg いずれの投与群、雌雄においても組織への残留性は低いと考えられた。

3) 代謝

資料B-6で報告

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

表1 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに 5 mg/kg 経口投与における血液、血漿中放射能濃度 (平均値)

	μg換算/mL							
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127				Bz- ¹⁴ C-KIH-6127			
	雄		雌		雄		雌	
時間	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
15分	0.26	0.70	0.36	0.86	0.22	0.49	0.53	1.20
30分	0.40	0.84	0.52	1.21	0.42	0.87	0.63	1.23
1時間	0.45	1.01	0.66	1.42	0.44	0.87	0.69	1.34
2時間	0.62	1.31	0.84	1.73	0.57	1.17	0.92	2.14
4時間	0.84	1.75	0.80	1.79	0.64	1.23	0.94	1.98
6時間	0.94	1.83	0.71	1.47	0.71	1.33	0.96	1.52
8時間	0.74	1.51	0.84	1.42	0.61	1.06	0.83	2.02
10時間	0.77	1.46	1.00	1.61	0.66	1.22	0.80	1.51
24時間	0.32	0.55	0.37	0.51	0.28	0.46	0.35	0.52
48時間	0.20	0.32	0.20	0.26	0.15	0.24	0.21	0.30
72時間	0.14	0.22	0.14	0.20	0.10	0.17	0.15	0.24
96時間	0.10	0.16	0.10	0.15	0.07	0.13	0.10	0.16
120時間	0.09	0.12	0.09	0.12	0.06	0.08	0.07	0.11
T1/2 α (hrs)*	—	11	—	—	—	—	—	—
T1/2 β (days)*	2.5	2.1	2.5	2.7	2.2	1.9	1.9	2.0
AUC(0-∞) (μeq·hr·ml ⁻¹)	38.3	62.6	41.3	63.4	29.0	47.9	37.2	63.8

*T1/2 α は 8-24 hr データ、T1/2 β は 48-120 hr データから算出

表2 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに 500 mg/kg 経口投与における血液、血漿中放射能濃度 (平均値)

	μg換算/mL							
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127				Bz- ¹⁴ C-KIH-6127			
	雄		雌		雄		雌	
時間	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
15分	24.67	61.83	23.65	46.61	32.60	68.44	32.33	62.43
30分	43.54	80.72	37.19	72.94	51.74	103.28	53.00	104.23
1時間	60.03	116.06	51.45	82.85	72.15	135.36	68.47	111.90
2時間	83.21	151.48	71.47	118.59	79.54	152.88	100.06	131.20
4時間	90.44	151.66	101.60	157.25	87.51	156.10	124.80	186.29
6時間	103.14	163.03	109.18	157.55	88.47	145.68	139.05	201.85
8時間	95.36	149.75	107.38	150.21	67.11	112.85	123.09	186.72
10時間	87.18	132.47	106.19	150.31	82.27	144.43	106.95	159.67
24時間	47.28	68.53	53.65	73.40	42.22	64.73	57.69	79.29
48時間	22.42	34.97	27.67	40.65	21.14	33.86	31.02	45.05
72時間	18.76	24.07	23.07	27.54	14.74	21.35	21.31	31.21
96時間	13.45	17.03	16.83	21.66	9.40	13.69	15.57	21.83
120時間	11.23	13.32	13.17	16.57	7.14	10.56	11.45	17.59
T1/2 α (hrs)*	—	14	—	—	—	—	—	13
T1/2 β (days)*	2.9	2.1	2.7	2.4	1.9	1.8	2.1	2.2
AUC(0-∞) (μeq·hr·ml ⁻¹)	4930	6620	5690	7520	3780	6020	5550	8160

*T1/2 α は 8-24 hr データ、T1/2 β は 48-120 hr データから算出

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クマイ化学工業株式会社にある。

表3 Py-¹⁴C-KIH-6127またはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに5 mg/kg 経口投与における尿及び糞中排泄率 (平均値)

時間	排泄率 (投与放射能に対する%)											
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127						Bz- ¹⁴ C-KIH-6127					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-8	13.8	0.0	13.9	17.0	0.0	17.0	15.4	0.0	15.4	23.2	0.0	23.2
24	30.9	48.2	79.1	37.0	35.2	72.1	31.4	53.4	84.7	44.7	45.2	89.9
48	33.0	56.9	90.0	40.9	44.9	85.8	33.0	61.3	94.2	47.2	48.6	95.8
72	33.5	58.0	91.5	41.7	46.1	87.7	33.4	62.0	95.4	47.6	49.1	96.7
96	33.7	58.2	91.9	41.9	49.3	88.2	33.6	62.1	95.7	47.9	49.2	97.1
120	33.8	58.2	92.1	42.0	46.4	88.4	33.7	62.3	95.9	48.1	49.3	97.3
144	33.9	58.3	92.2	42.1	46.5	88.6	33.8	62.3	96.2	48.2	49.3	97.5
168	34.0	58.3	92.3	42.2	46.5	88.7	33.9	62.4	96.2	48.2	49.3	97.6
屍体 (168 hrs)	—	—	0.2	—	—	0.3	—	—	0.2	—	—	0.0
ケージ洗淨 (168 hrs)	—	—	0.5	—	—	1.5	—	—	0.6	—	—	0.4
総回収率	—	—	93.0	—	—	90.5	—	—	97.0	—	—	98.0

表4 Py-¹⁴C-KIH-6127またはBz-¹⁴C-KIH-6127を雌雄ラットに500 mg/kg 経口投与における尿及び糞中排泄率 (平均値)

時間	排泄率 (投与放射能に対する%)											
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127						Bz- ¹⁴ C-KIH-6127					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-8	9.3	0.0	9.3	8.1	0.0	8.1	9.4	0.0	9.4	12.5	0.0	12.5
24	29.0	38.1	67.1	38.2	24.6	62.7	32.4	41.8	73.9	37.8	18.5	56.3
48	33.6	51.3	84.8	48.2	40.9	89.0	35.6	54.2	89.8	47.2	33.7	80.8
72	34.6	52.9	87.5	49.7	44.6	94.3	36.1	55.5	91.6	48.8	37.7	86.4
96	34.9	53.4	88.2	50.2	45.4	95.6	36.3	55.8	92.2	49.2	38.4	87.6
120	35.0	53.6	88.6	50.6	45.6	96.1	36.4	56.0	92.4	49.4	38.5	87.9
144	35.2	53.8	89.0	50.8	45.7	96.5	36.5	56.1	92.6	49.6	38.6	88.2
168	35.3	53.9	89.2	51.0	45.8	96.8	36.5	56.2	92.7	49.7	38.7	88.3
屍体 (168hrs)	—	—	0.6	—	—	0.6	—	—	0.3	—	—	0.5
ケージ洗淨 (168 hrs)	—	—	1.5	—	—	1.6	—	—	0.5	—	—	2.6
総回収率	—	—	91.3	—	—	99.0	—	—	93.5	—	—	91.4

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マイ化学工業株式会社にある。

表5 非標識 KIH-6127 を雌ラットに 5 mg/kg を 1 日 1 回 6 日間経口投与後、投与後 7 日に Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 5 mg/kg 経口投与における尿及び糞中排泄率 (平均値)

時間	排泄率 (投与放射能に対する%)					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0-8	19.4	0.0	19.4	18.0	0.0	18.0
24	45.0	35.2	80.2	41.6	38.0	79.7
48	47.9	41.4	89.3	44.7	44.2	88.9
72	48.6	42.3	90.9	45.3	45.1	90.4
96	48.6	42.5	91.4	45.5	45.3	90.8
120	48.9	42.6	91.8	45.8	45.4	91.2
144	49.2	42.7	92.0	45.9	45.5	91.3
168	49.4	42.7	92.2	46.1	45.5	91.5
屍体(168 hrs)	—	—	0.7	—	—	1.0
ケージ洗浄 (168 hrs)	—	—	0.5	—	—	0.2
総回収率	—	—	93.3	—	—	92.7

表6 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌雄ラットに 5 mg/kg 経口投与における尿及び糞中排泄率 (平均値)

時間	排泄率 (投与放射能に対する%)											
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127						Bz- ¹⁴ C-KIH-6127					
	雄			雌			雄			雌		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-2	14.9	—	—	9.4	—	—	19.8	—	—	6.6	—	—
4	30.0	5.3	—	28.0	2.9	—	39.8	6.1	—	15.5	4.2	—
8	49.0	14.9	—	53.3	15.3	—	57.3	13.2	—	31.7	12.8	—
24	61.9	19.5	0.2	59.0	20.3	0.2	66.2	17.1	0.1	50.7	26.7	0.2
48	65.4	21.3	0.4	59.6	20.8	0.2	70.7	19.5	0.2	55.3	26.8	0.2
消化管内容物 (48 hrs)	—	—	7.3	—	—	5.0	—	—	1.7	—	—	6.3
屍体 (48 hrs)	—	—	3.0	—	—	6.1	—	—	3.0	—	—	3.5
総回収率	—	—	97.4	—	—	91.7	—	—	95.3	—	—	95.1

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クマイ化学工業株式会社にある。

表7 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雄ラットに 5 mg/kg 経口投与における組織内濃度 (平均値)

組織\時間	μg 換算/g					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血漿(mL)	1.15	0.47	0.04	1.43	0.41	0.03
血液(mL)	0.62	0.29	0.03	0.75	0.25	0.03
血球	0.05	0.04	0.03	0.07	0.06	0.02
大脳	0.02	0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01
小脳	0.02	0.01	<0.01	0.02	<0.00	<0.00
下垂体	0.16	<0.16	<0.19	0.19	<0.15	<0.12
眼球	0.06	0.02	0.00	0.05	0.02	<0.00
ハーダー腺	0.11	0.05	<0.01	0.12	0.05	<0.01
甲状腺	0.18	<0.09	<0.08	0.23	<0.11	<0.07
下顎腺	0.12	0.05	0.01	0.13	0.04	<0.01
下顎リンパ節	0.20	0.07	<0.02	0.16	0.05	<0.02
胸腺	0.08	0.04	<0.01	0.09	0.02	<0.00
心臓	0.18	0.07	0.01	0.19	0.05	<0.01
肺	0.24	0.11	0.02	0.28	0.08	0.01
肝臓	1.98	0.34	0.04	2.66	0.25	0.03
腎臓	1.03	0.27	0.03	1.63	0.22	0.02
副腎	0.14	0.06	<0.02	0.17	0.04	<0.02
脾臓	0.14	0.05	0.01	0.14	0.03	0.01
膵臓	0.17	0.05	<0.01	0.16	0.03	<0.01
白色脂肪	0.11	0.02	<0.00	0.12	0.01	<0.01
褐色脂肪	0.13	0.04	<0.01	0.12	0.03	<0.01
骨格筋	0.06	0.02	<0.00	0.06	0.02	<0.00
皮膚	0.18	0.11	0.01	0.22	0.08	0.01
骨髄	0.17	0.09	<0.04	0.22	0.07	<0.04
腸間膜リンパ節	0.90	0.07	<0.02	0.73	0.05	<0.01
精巣	0.17	0.07	0.01	0.13	0.05	0.00
精巣上部	0.18	0.07	0.01	0.19	0.08	0.01
前立腺	1.32	0.09	<0.01	0.20	0.03	<0.01
胃	3.39	0.10	0.01	3.40	0.05	<0.01
小腸	5.23	0.28	0.01	5.11	0.14	0.09
盲腸	0.42	1.20	0.02	1.26	0.77	0.17
大腸	0.32	1.27	0.04	0.52	0.50	0.19

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

表 8 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌ラットに 5 mg/kg 経口投与における組織内濃度 (平均値)

組織\時間	μg 換算/g					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血漿(mL)	1.46	0.39	0.06	1.56	0.45	0.05
血液(mL)	0.76	0.23	0.04	0.91	0.25	0.03
血球	0.05	0.03	0.03	0.22	0.03	<0.02
大脳	0.03	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01
小脳	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.01	<0.01
下垂体	0.30	<0.09	<0.10	0.19	<0.12	<0.11
眼球	0.08	0.01	0.00	0.07	0.02	<0.00
ハーダー腺	0.17	0.04	<0.01	0.17	0.03	<0.01
甲状腺	0.20	<0.08	<0.11	0.24	<0.12	<0.12
下顎腺	0.17	0.04	0.01	0.14	0.04	<0.01
下顎リンパ節	0.19	0.05	<0.01	0.15	0.05	<0.02
胸腺	0.11	0.03	<0.01	0.10	0.03	<0.00
心臓	0.24	0.05	0.01	0.21	0.05	0.01
肺	0.32	0.08	0.02	0.30	0.09	0.01
肝臓	1.80	0.23	0.03	2.15	0.23	0.03
腎臓	1.32	0.29	0.05	1.29	0.30	0.04
副腎	0.23	0.05	<0.02	0.19	0.04	<0.02
脾臓	0.16	0.04	0.01	0.14	0.03	<0.00
膵臓	0.16	0.04	0.01	0.23	0.03	<0.00
白色脂肪	0.13	0.01	<0.01	0.13	0.02	<0.01
褐色脂肪	0.17	0.05	0.01	0.16	0.04	<0.01
骨格筋	0.07	0.02	<0.01	0.07	0.01	<0.01
皮膚	0.22	0.06	0.02	0.19	0.07	0.01
骨髄	0.27	0.06	<0.04	0.26	0.04	<0.04
腸間膜リンパ節	0.42	0.08	<0.02	0.62	0.07	<0.03
卵巣	0.35	0.09	0.01	0.39	0.09	0.01
子宮	0.37	0.08	0.02	0.30	0.09	0.01
胃	1.98	0.05	<0.01	3.63	0.07	<0.01
小腸	3.24	0.09	0.01	5.53	0.11	<0.01
盲腸	2.56	0.47	0.02	1.19	0.56	0.02
大腸	0.79	0.34	0.02	0.61	0.32	<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。

表9 Py-¹⁴C-KIH-6127またはBz-¹⁴C-KIH-6127を雄ラットに5 mg/kg 経口投与した際の組織内分布率 (平均値)

組織\時間	分布率 (投与放射能に対する%)					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血液	0.79	0.40	0.06	0.96	0.34	0.04
大脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
小脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ハート腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
肺	0.02	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
肝臓	1.05	0.28	0.03	1.52	0.23	0.02
腎臓	0.15	0.04	0.00	0.24	0.03	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
白色脂肪	0.10	0.02	0.00	0.12	0.02	0.00
骨格筋	0.44	0.18	0.00	0.43	0.13	0.00
皮膚	0.78	0.48	0.06	1.00	0.39	0.06
精巣	0.05	0.02	0.00	0.03	0.01	0.00
精巣上部	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胃内容物	9.06	0.43	0.03	7.67	0.05	0.00
小腸内容物	51.70	1.28	0.06	46.57	1.16	0.03
盲腸内容物	0.48	6.29	0.21	3.09	3.88	0.03
大腸内容物	0.12	2.70	0.18	0.00	5.84	0.00

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

表 10 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌ラットに 5 mg/kg 経口投与した際の組織内分布率 (平均値)

組織\時間	分布率 (投与放射能に対する%)					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血液	0.96	0.31	0.06	1.16	0.35	0.05
大脳	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
小脳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ハート腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
心臓	0.02	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
肺	0.03	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
肝臓	1.00	0.19	0.02	1.10	0.19	0.02
腎臓	0.21	0.05	0.01	0.20	0.05	0.01
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
白色脂肪	0.13	0.02	0.00	0.12	0.02	0.00
骨格筋	0.60	0.15	0.00	0.52	0.12	0.00
皮膚	0.94	0.28	0.10	0.84	0.32	0.07
卵巣	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
子宮	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胃内容物	3.64	0.12	0.05	6.29	1.46	0.08
小腸内容物	43.82	1.25	0.00	47.76	1.67	0.13
盲腸内容物	4.89	3.54	0.08	1.99	3.29	0.09
大腸内容物	0.39	2.46	0.04	0.29	1.47	0.09

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

表 11 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雄ラットに 500 mg/kg 経口投与における
組織内濃度 (平均値)

組織\時間	μg 換算 / g					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血漿(mL)	148.58	75.22	6.30	163.74	78.28	6.70
血液(mL)	78.60	48.95	6.37	96.34	53.60	5.88
血球	16.25	14.96	5.19	20.89	21.88	4.18
大脳	17.91	1.72	<0.60	25.02	1.53	<0.60
小脳	16.81	1.63	<0.51	23.15	1.59	<0.43
下垂体	35.66	<13.22	<13.22	38.27	<25.52	<15.31
眼球	14.99	3.92	0.81	15.88	4.62	0.74
ハート腺	62.00	7.45	0.80	82.24	7.63	0.79
甲状腺	52.53	12.63	<7.93	56.96	15.04	<6.96
下顎腺	31.41	8.05	0.99	42.44	7.73	0.81
ト顎リンパ節	35.51	10.47	<1.53	37.05	11.01	<1.50
胸腺	22.54	5.62	<0.58	33.51	5.43	<0.50
心臓	39.11	11.30	1.48	50.53	10.19	1.05
肺	46.31	19.41	2.45	59.47	18.07	1.98
肝臓	206.55	56.44	5.27	210.55	31.68	2.65
腎臓	139.26	37.52	4.44	133.93	32.22	2.53
副腎	67.08	11.57	<2.03	82.20	8.17	<2.25
脾臓	28.06	9.92	1.49	32.71	8.07	0.96
膵臓	36.59	8.41	0.96	52.68	8.23	0.48
白色脂肪	173.02	11.06	<0.67	189.88	12.60	<0.51
褐色脂肪	115.99	8.70	1.20	174.37	8.52	0.98
骨格筋	18.51	3.87	0.73	22.42	3.32	<0.46
皮膚	47.30	14.25	2.80	52.36	13.57	2.72
骨髄	62.71	17.31	<4.18	95.24	13.11	<2.39
腸間膜リンパ節	64.90	17.39	<2.83	119.16	10.09	<2.07
精巣	31.50	9.76	1.10	34.39	11.90	1.11
精巣上体	49.87	13.10	1.55	53.00	14.18	1.32
前立腺	70.24	9.14	1.11	72.25	11.94	0.64
胃	191.28	37.04	1.29	231.97	50.63	0.95
小腸	344.71	59.47	0.89	375.04	30.63	0.88
盲腸	177.40	160.39	1.81	111.52	136.25	1.36
大腸	36.58	160.97	1.34	44.35	75.65	1.22

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。

表 12 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌ラットに 500 mg/kg 経口投与における
組織内濃度 (平均値)

組織\時間	μg 換算/g					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血漿(mL)	143.83	81.89	8.64	163.27	86.68	9.93
血液(mL)	90.93	56.98	10.62	106.32	55.34	7.87
血球	23.71	20.83	9.78	31.75	26.41	5.74
大脳	42.02	2.44	<0.65	51.44	2.55	<0.68
小脳	39.75	2.67	<0.55	45.76	2.22	<0.50
下垂体	56.91	<13.22	<15.87	99.78	11.98	<15.31
眼球	31.53	4.38	1.11	26.20	5.76	1.11
ハーパー腺	102.85	10.70	<0.96	152.38	8.56	0.89
甲状腺	97.39	13.77	<9.92	108.14	11.18	<19.14
下顎腺	59.13	9.11	1.21	75.42	7.55	1.10
下顎リンパ節	50.06	13.89	<2.20	68.47	11.74	1.31
胸腺	39.07	6.81	0.88	48.60	6.18	0.66
心臓	64.93	13.05	1.89	72.29	11.53	1.64
肺	64.74	21.61	3.33	79.80	20.04	2.88
肝臓	243.03	49.95	7.31	223.96	37.03	3.23
腎臓	159.95	48.80	7.01	167.05	40.98	4.19
副腎	145.57	17.93	2.24	163.44	11.87	<1.87
脾臓	47.64	10.52	2.23	50.86	10.58	1.69
膵臓	85.72	8.98	1.13	87.20	8.48	0.79
白色脂肪	491.72	35.45	0.92	531.88	59.84	0.61
褐色脂肪	295.10	11.34	1.60	411.31	12.39	1.26
骨格筋	34.56	4.93	1.06	39.11	4.60	0.72
皮膚	119.76	19.05	3.20	188.83	17.06	3.32
骨髄	217.75	16.95	<6.61	242.83	24.05	<4.50
腸間膜リンパ節	219.44	22.86	<3.45	189.25	19.55	<5.10
卵巣	135.75	21.66	2.42	135.36	21.85	2.62
子宮	75.21	20.15	3.55	78.86	23.80	3.51
胃	206.02	32.79	1.89	262.93	159.23	1.48
小腸	255.34	43.87	3.17	309.06	47.32	1.02
盲腸	375.78	131.45	2.48	194.51	167.14	3.65
大腸	126.30	124.86	2.04	74.13	85.21	1.57

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

表 13 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雄ラットに 500 mg/kg 経口投与した際の組織内分布率 (平均値)

組織\時間	分布率 (投与放射能に対する%)					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血液	1.01	0.68	0.11	1.23	0.74	0.09
大脳	0.03	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ハーダー腺	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
心臓	0.03	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
肺	0.04	0.02	0.00	0.04	0.01	0.00
肝臓	1.12	0.50	0.05	1.13	0.28	0.02
腎臓	0.21	0.06	0.01	0.19	0.05	0.00
副腎	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
白色脂肪	1.73	0.12	0.00	1.90	0.13	0.00
骨格筋	1.48	0.34	0.07	1.80	0.28	0.00
皮膚	2.08	0.68	0.16	2.31	0.64	0.14
精巣	0.08	0.02	0.00	0.09	0.03	0.00
精巣上体	0.02	0.01	0.00	0.03	0.00	0.00
胃内容物	15.29	2.01	0.07	14.25	2.59	0.06
小腸内容物	30.28	3.57	0.08	32.41	3.55	0.07
盲腸内容物	4.58	5.86	0.09	3.01	7.74	0.09
大腸内容物	0.21	2.90	0.09	0.23	3.94	0.07

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

表 14 Py-¹⁴C-KIH-6127 または Bz-¹⁴C-KIH-6127 を雌ラットに 500 mg/kg 経口投与した際の組織内分布率 (平均値)

組織\時間	分布率 (投与放射能に対する%)					
	Py- ¹⁴ C-KIH-6127			Bz- ¹⁴ C-KIH-6127		
	6 hrs	24 hrs	168 hrs	6 hrs	24 hrs	168 hrs
血液	1.16	0.78	0.17	1.35	0.77	0.12
大脳	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
小脳	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
ハート腺	0.03	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
心臓	0.05	0.01	0.00	0.05	0.01	0.00
肺	0.06	0.02	0.00	0.07	0.02	0.00
肝臓	1.32	0.47	0.06	1.25	0.33	0.03
腎臓	0.25	0.08	0.01	0.26	0.06	0.01
副腎	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
脾臓	0.02	0.01	0.00	0.02	0.00	0.00
白色脂肪	4.90	0.38	0.01	5.31	0.65	0.01
骨格筋	2.76	0.42	0.10	3.12	0.40	0.07
皮膚	5.26	0.89	0.17	8.28	0.82	0.18
卵巣	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
子宮	0.02	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00
胃内容物	11.67	1.92	0.10	11.23	5.78	0.08
小腸内容物	16.16	5.06	0.11	18.05	5.07	0.09
盲腸内容物	6.77	6.14	0.12	3.15	5.85	0.13
大腸内容物	0.81	4.02	0.12	0.30	2.85	0.11

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) 尿、糞、胆汁、肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物分析

(代謝)

(資料B-6)

試験機関:

報告書作成年: 1995 年

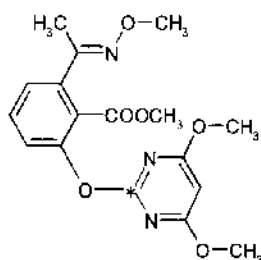
供試標識化合物: 本試験では ^{14}C -標識KIH-6127 *E*体及び*Z*体を4:1の比率で混合し、投与して試験を行った。

化学名: methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-*E*体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

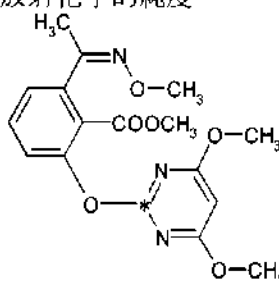


*: 標識位置

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-*Z*体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 *Z*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

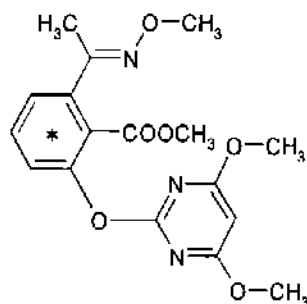


*: 標識位置

ベンゼン環 [U- ^{14}C] 標識KIH-6127-*E*体 [Bz- ^{14}C -KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度



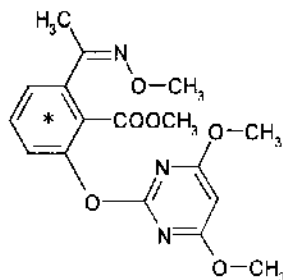
*: 標識位置

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。

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度



* : 標識位置

以下、ピリミジン環標識KIH-6127のE/Z=4:1混合物をPy-¹⁴C-KIH-6127、ベンゼン環標識KIH-6127のE/Z=4:1混合物をBz-¹⁴C-KIH-6127と記す。

供試動物、試料 : Fischer系 (F344) 雌雄ラット(8~9週齢)を用い、下記の試験群から得た尿、糞、肝臓、胆汁、腎臓、血漿 (いずれもプール試料) 中の代謝物を分析した。これらの試料は、第一化学で実施された吸収・排泄及び組織内分布試験 (資料B-5) で得られ、第一化学薬品(株)からクミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所に凍結状態で送付されたものである。

試験方法 :

分析用試料の明細 :

試験項目	投与群 (¹⁴ C種)	ラット性別	投与量	動物数	時間	試料
尿、糞中排泄、 体内残存率測定試験 (単回投与)	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	4	0~48 時間	尿、糞
	第2群 (Py)		500 mg/kg	4		尿、糞
	第3群 (Py)	雌	5 mg/kg	4		尿、糞
	第4群 (Py)		500 mg/kg	4		尿、糞
	第5群 (Bz)	雄	5 mg/kg	4		尿、糞
	第6群 (Bz)		500 mg/kg	4		尿、糞
	第7群 (Bz)	雌	5 mg/kg	4		尿、糞
	第8群 (Bz)		500 mg/kg	4		尿、糞
胆汁中排泄試験	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	3	0~48 時間	胆汁
	第2群 (Py)	雌		3		胆汁
	第3群 (Bz)	雄		3		胆汁
	第4群 (Bz)	雌		3		胆汁
組織内濃度測定試験 (投与後、6 時間)	第1群 (Py)	雄	5 mg/kg	3	6 時間	血漿、肝、腎
	第4群 (Py)		500 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第7群 (Py)	雌	5 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第10群 (Py)		500 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第13群 (Bz)	雄	5 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第16群 (Bz)		500 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第19群 (Bz)	雌	5 mg/kg	3		血漿、肝、腎
	第22群 (Bz)		500 mg/kg	3		血漿、肝、腎

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)

8)

9)

*：（申請者註；報告書には「
訂正する。）

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。

表 1 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127の5及び500 mg/kgにおける尿中代謝物

化合物名	投与放射能に対する%							
	5 mg/kg				500 mg/kg			
	Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C		Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C	
雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
合計	33.0	40.9	33.0	47.2	33.6	48.2	35.6	47.2

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

表-2 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127の5及び500 mg/kgにおける糞中代謝物

化合物名	投与放射能に対する%							
	5 mg/kg				500 mg/kg			
	Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C		Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親-E 体		0.1	0.2	0.4	3.9	4.0	2.1	2.2
合計	56.9	44.9	61.3	48.6	51.3	40.9	54.2	33.7

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。

表-3 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127の5 mg/kgにおける胆汁中代謝物

化合物名	投与放射能に対する%			
	<u>Py-¹⁴C</u>		<u>Bz-¹⁴C</u>	
	雄	雌	雄	雌
合計	65.4	59.6	70.7	55.3

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

表-4 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127 5及び500 mg/kgにおける肝臓中代謝物

化合物名	KIH-6127換算 μ g/g							
	5 mg/kg				500 mg/kg			
	Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C		Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親-E 体				0.10	9	25	18	30
親-Z 体					4	9	6	9
合計	1.98	1.80	2.66	2.15	207	243	211	224

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

表-5 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127 5及び500 mg/kgにおける腎臓中代謝物

化合物名	KIH-6127換算 μ g/g							
	5 mg/kg				500 mg/kg			
	Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C		Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親-E 体					3	10	6	14
親-Z 体					3	5	4	6
合計	1.03	1.32	1.63	1.29	139	160	134	167

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

表-6 Py-及びBz-¹⁴C-KIH-6127 5及び500 mg/kgにおける血漿中代謝物

化合物名	KIH-6127換算 μ g/g							
	5 mg/kg				500 mg/kg			
	Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C		Py- ¹⁴ C		Bz- ¹⁴ C	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親-E 体					2	6	4	7
親-Z 体						2	1	2
合計	1.15	1.46	1.43	1.56	148	144	163	163

図1 ^{14}C -KIH-6127 E体とZ体の4:1混合物を
単回経口投与したラットにおける想定代謝経路

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

(1) 動物体内運命試験

3) E体及びZ体投与ラット血中濃度試験

参考

(代謝)

(資料B--1)

試験機関：

報告書作成年：1995年

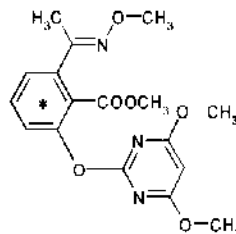
供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を経口投与して試験を行った。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIII-6127-E体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 E体と略す]

比放射能

放射化学的純度

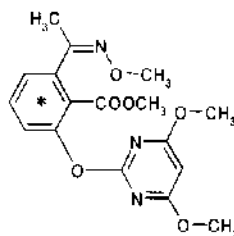


*：標識位置

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIII-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度



*：標識位置

供試動物：Fischer系雌雄ラット（9週齢）、各群2頭、計8匹

試験方法：

飼育管理：1週間予備飼育したのち、試験に供した。投与前16時間絶食し、その間水は自由に与えた。

投与：各標識化合物をそれぞれ独立に5 mg/5mL/kgの投与量で、コーン油で懸濁して、経口投与した。

試料採取：E体投与後15分から72時間の各時点で血中放射エネルギーを測定した。Z体では投与後20分から96時間とした。血液の採取は、ラットホルダー中にラットを保定後、尾静

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。

脈をカミソリで切開した。採血管を用いて10~40 μ L採血し、血液を採血管からコンバストパッド（Packard製）に吸着させた。このとき吸着前後の採血管重量から血液重を測定した。

分析方法：血液を吸着させたコンバストパッドをサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSCで測定した。血液中放射エネルギーと血液重量から、血液中の放射能濃度をKIH-6127換算濃度（KIH-6127 eq μ g/g blood）として求めた。さらにA.U.C.（hr \cdot KIH-6127 eq μ g/g blood）を濃度-時間折れ線グラフ下面積として矩形法により計算した。

試験結果：E体投与の場合（次頁表-1）雌雄とも血中濃度の2頭平均値は投与3時間後に最大値（雄0.97 μ g/g、雌1.37 μ g/g）を示し、一旦減少した後8時間後に再び極大（雄0.69 μ g/g、雌0.98 μ g/g）を示した。その後72時間目には雄0.15 μ g/g、雌0.17 μ g/gまで減少した。

Z体投与の場合（次頁表-1）雄では投与3時間後に最大値（1.19 μ g/g）を示し、雌では明確な極値は認められず、投与40分後から3時間後まで0.75 μ g/g程度の平衡に達した後、雌雄とも一瞬減少し、投与6時間後に再び極大（雄では0.94、雌では0.89 μ g/g）を示した。その後96時間後には雌雄とも0.06 μ g/gまで減少した。

以上のように血中濃度推移はE/Z両異性体・雌雄ともに2相性を示し、このことから腸肝循環が示唆された。24時間目までのA.U.C.値（吸収相~排泄相中期までに相当）を比較すると、E体投与で雄14.6、雌17.8、Z体投与で雄16.3、雌13.8と、いずれも近い値を示した。

Bz-14C-KIH-6127 E体及びZ体各々5mg/kg単回経口投与した雌雄ラットにおける薬物動態学的パラメーターを下表に示す。E体とZ体間及び雌雄間には、1）吸収相から排泄相中期に於ける血中濃度の2回の極大は共に投与後同時間、かつ、ほぼ同レベルであり、2）第1相・第2相を含む投与後24時間以内のA.U.C.値もほぼ近い値を示した。

薬物動態学的 パラメーター	E体		Z体	
	雄	雌	雄	雌
Cmax-1 (KIH-6127 eq μ g/g blood)	0.97	1.37	1.19	0.77
Tmax-1 (hrs)	3	3	30	7~3
Cmax-2 (KIH-6127 eq μ g/g blood)	0.69	0.98	0.94	0.89
Tmax-2 (hrs)	8	8	6	6
24時間後の濃度 (μ g/g blood)	0.42	0.36	0.22	0.17
A.U.C. 0-24 hrs (hr \cdot KIH-6127 eq. μ g/g blood)	14.6	17.8	16.3	13.8

以上のことから、吸収にはE、Z異性体間及び雌雄間で大きな差はみられなかった。

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。

表-1 Bz-¹⁴C-KIH-6127 E 体またはZ 体を単回経口投与(5 mg/kg)した雌雄ラットの血中濃度の推移 (各2頭の平均値)

投与後の時間 (hr)	KIH-6127 eq. $\mu\text{g/g}$ blood			
	E 体		Z 体	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.28	0.53	—	—
0.33	—	—	0.64	0.60
0.5	0.75	0.63	—	—
0.67	—	—	0.57	0.77
1	0.43	0.87	0.75	0.74
2	0.59	1.11	1.00	0.72
3	0.97	1.37	1.19	0.73
4	0.89	0.96	1.04	0.65
5	—	—	0.84	0.80
6	0.68	0.65	0.94	0.89
8	0.69	0.98	0.85	0.86
10	0.67	0.88	0.84	0.72
11.5	0.63	—	—	—
24	0.42	0.36	0.22	0.17
72	0.15	0.17	—	—
96	—	—	0.06	0.06
A.U.C.,0-24 hr (hr·KIH-6127 eq. $\mu\text{g/g}$ blood)	14.6	17.8	16.3	13.8

— : 未測定

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

4) E体及びZ体のラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験

参 考

(代謝)

(資料B-2)

試験機関：

報告書作成年：1995年

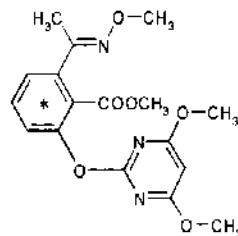
供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を用いて試験を行った。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-E体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 E体]

比放射能

放射化学的純度

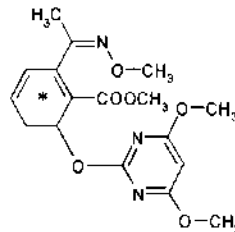


*：標識位置

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体]

比放射能

放射化学的純度



*：標識位置

供試肝細胞：Fischer系雄ラット(7週齢)1頭を用いた。中村の方法により滲流法で分離した肝細胞を、Williams E培地に分散後、CO₂インキュベータ内37℃で培養プレート上に24時間単層培養した。4~5×10⁵ cells/plate程度まで培養増殖したプレートを用いた。

試験方法：

処 理；プレート当り培地1mLにE体およびZ体をそれぞれエタノール溶液として1.37 μg/1 μL/plate、0.82 μg/1 μL/plateで処理した。それぞれの検体濃度は、3.8 μMおよび2.3 μMであった。各処理区2培養プレートを用いた。

試料採取；薬剤添加後、CO₂インキュベータ内で0.5及び4時間インキュベートした。

分析方法；1培養プレートに対し2mLのメタノールを加え攪拌抽出後、遠心分離した。上澄液を減圧濃縮してメタノールを留去した後、pHを3.5に調製し、等量の酢酸エチルで

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回分配した。酢酸エチル層を乾燥脱水して得た有機層-1を減圧濃縮後、下記条件で標品との二次元co-TLC分析を行った。

TLCプレート：Merck Silica gel 60F254 20×20 cm, 厚さ0.25 mm, Art.5715

展開溶媒系：第1相；ジイソプロピルエーテル / クロロホルム / メタノール = 15 / 8 / 1(v/v)

第2相；酢酸エチル / 酢酸 / 水 20 / 1 / 1 (v/v)

分配後の水層を37°C、pH5.0の緩衝液中で3時間、β-glucuronidaseで処理した後、同様に酢酸エチルと分配して得た有機層-2を同条件の二次元co-TLC分析に供試した。各画分中の放射能の測定はLSCで行った。

代謝物の同定・定量は二次元展開後のTLCプレートにX線フィルムを密着させて作成したARG上のRIスポットと、合成標品のUVスポットとの照合により行った。RIスポットの定量化はかき取り法-LSC測定によって行った。

試験結果：表-1にE体処理における各画分の放射能分布と化合物の定量値を示した。処理0.5時間後では未変化のE体が処理量の34.2%残存し、4時間後には1.8%に減少した。主要代謝物は であり、0.5時間後に 、4時間後に 検出され、β-glucuronidase処理後の有機層-2に、その半分量が分布したため一部 されることが示唆された。

他の同定代謝物は 、 、 、 及び であり、その生成量は処理量の 程度であった。 は主に有機層-2に、他は有機層-1に分布した。このほか未同定代謝物 が 検出され、このうち 以外のものは有機層-2への分布率が高く、 である可能性が示唆された。

表-2にはZ体処理における放射能分布と化合物の検出量を示した。処理0.5時間後では未変化のZ体が処理量の35.2%が残存し、4時間後には0.4%に減少した。主要代謝物は であり、0.5時間後に 、4時間後に 検出され、一部は有機層-2にも認められた。他の同定代謝物は 、 、 及び であり、その量は処理量の 程度であった。 は主に有機層-2に、他は有機層-1に分布した。このほか未同定代謝物 が 検出され、このうち 以外のものは有機層-2への分布率が高く、 である可能性が示唆された。

KIH-6127 E体とZ体に対する主要な代謝反応は、 であった。その他として1) とそれに引き続く、2) 、3)

、4) と
ステル加水分解、5) とそれに引き続く、6)

が生じているものと考えられた。KIH-6127の代謝はE体とZ体間で質的に類似したものの、量的には若干の差異が認められた。

図-1にラット初代培養肝細胞系におけるKIH-6127 E体及びZ体の主要な代謝経路を示す。

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

表-1 Bz- ^{14}C -KIH-6127 E体を処理した雄ラットの初代培養肝細胞系における放射能分布

		処理放射能に対する%							
		処理0.5時間後				処理4時間後			
画分	分布率	有機層-1	有機層-2	水層	合計	有機層-1	有機層-2	水層	合計
		61.3	11.1	19.5	91.9	19.8	24.4	36.9	81.1
.....									
化合物名		化合物合計				化合物合計			
親 E 体	34.0	0.2	34.2			1.8		1.8	
.....									
計 72.4					計 44.2				

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

表-2 Bz-U-¹⁴C-KIH-6127 Z体を処理した雄ラットの初代培養肝細胞系における放射能分布

	処理放射能に対する%							
	処理0.5時間後				処理4時間後			
画分 分布率	有機層-1	有機層-2	水層	合計	有機層-1	有機層-2	水層	合計
	72.5	12.2	7.2	91.9	44.6	21.2	12.2	78.0
化合物名	化合物合計				化合物合計			
親 Z 体	35.2			35.2	0.4			0.4
	計 81.7				計 65.8			

図1 ラット初代培養肝細胞系における KIH-6127 E 体及び Z 体の主要な代謝経路

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

5) E体及びZ体投与ラット胆汁中の代謝物分析試験

参考
(代謝)
(資料B-3)

試験機関：

報告書作成年：1995年

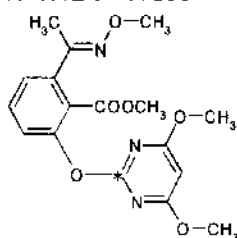
供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を経口投与して試験を行った。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環 [2-¹⁴C] 標識KIH-6127-E体 [Py-¹⁴C-KIH-6127 E体と略す]

比放射能

放射化学的純度

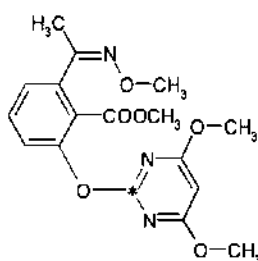


*：標識体位置

ピリミジン環 [2-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Py-¹⁴C-KIH-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度

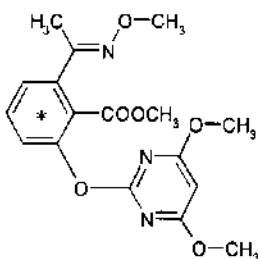


*：標識体位置

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-E体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 E体]

比放射能

放射化学的純度

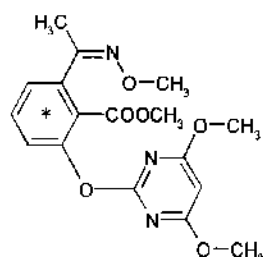


*：標識体位置

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

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIII-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIII-6127 Z体]

比放射能
放射化学的純度



*: 標識体位置

供試動物 : Fischer系雌雄ラット (8~9週齢)、各群1~3頭、計17匹

試験方法 :

飼育管理 ; 1週間予備飼育したのち、試験に供した。投与前16時間絶食し、その間、水を自由に与えた。

投与 ; エーテル麻酔下胆管カニューレーション手術を施したラットに各標識化合物をそれぞれ独立に5mg/5mL/kgの用量で、コーン油で懸濁して、経口投与した。

試料採取 ; 胸及び下肢を固定し、5%グルコース水溶液と餌を自由摂取させながら、0-3、3-24、24-48時間の胆汁を採取した。

分析方法 ; 胆汁中の放射能は胆汁の一部を計り取って、LSCで測定した。0-24時間に排泄された胆汁中の代謝物分析は以下の方法で行った。

0-24時間のプール胆汁に3倍量(v/v)の緩衝液を加え、この一部を予め水、メタノール及び0.05M酢酸緩衝液 (pH5) でコンディショニングしたメガボンドエルト (バリアンインストルメンツ) に吸着させた。まず水兩分を溶出後、メタノールで溶出させた画分の一部を採取し濃縮後、標品との二次元co-TLC分析に供試した。代謝物の検出と同定は、イメージングプレート (富士写真フィルム) を用い、BAS 1000システム (富士写真フィルム) により行い、RIスポットと、合成標品のUVスポットとの照合により行った。RIスポットの定量化はかき取り法-LSC測定によって行った。

合成標品と一致しない代謝物のうち主要なものは、TLC版より個々にかきとり抽出し、37℃で緩衝液 (pH5) 中で3時間、β-glucuronidase処理し、pHを3.5に調整して酢酸エチルで分配した。酢酸エチル層への分配率が80%以上のスポット部分は、酢酸エチル層を脱水、減圧濃縮後、標品との二次元co-TLC分析に供試し、アグリコン部の検討を行った。

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

試験結果：投与後48時間までの胆汁中への累積放射能排泄率を次表に示す。

¹⁴ C	投与後(hr)	投与放射能に対する%			
		雄		雌	
		E体	Z体	E体	Z体
Py	3	19.5(n=2)	30.1(n=1)	38.9(n=2)	39.6(n=2)
	24	54.2	56.1	57.9	51.8
	48	80.7	56.5	59.3	52.5
Bz	3	3.6(n=2)	0.9(n=2)	15.6(n=3)	32.3(n=3)
	24	25.4	39.5	65.2	55.2
	48	38.3	48.3	66.6	57.3

上記の0-24時間のプール胆汁中代謝物を各々分析した結果を表-1に示す。
 未変化の親化合物は検出されず、 α が多く検出された。 β として γ が投与量の δ 、 ϵ が ζ 、 η が θ 、 ι が κ が検出され、 λ が μ 検出・同定された。
 E体を投与した雌雄ラットからはE異性体である ν 及び ξ が検出され、Z体投与の場合はZ異性体である \omicron 及び π が検出された。いずれの場合も対応する異性体は検出されず、ラット体内でE体とZ体間の異性化反応は起こらないものと推定された。
 ρ がE体投与、Z体投与及び雌雄に共通して検出された。これらの他に、E体投与雌雄ラット胆汁中に σ から τ までの υ の ϕ が検出され、Z体投与雌雄ラット胆汁中に χ 、 ψ 、 ω の3個の η が各々検出された。
 KIH-6127 E体及びZ体を投与したラットの θ を主体とした ι 及び κ 等が検出された。

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

表-1 Py-及びBz-¹⁴C-KIII-6127 E体 Z体を単回経口投与(5mg/kg)した
雌雄ラット0-24時間の胆汁中の代謝物

化合物名	処理放射能に対する%							
	Py- ¹⁴ C投与				Bz- ¹⁴ C投与			
	雄		雌		雄		雌	
性 異性体	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
M-5 抱合体	6.9		6.6		3.8		7.7	
計	54.2	56.1	57.9	51.8	25.4	39.5	65.2	55.2

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) *E*体及び*Z*体投与ラット尿糞排泄及び代謝物分析

参 考
(代謝)
(資料B - 4)

試験機関：

報告書作成年：1995 年

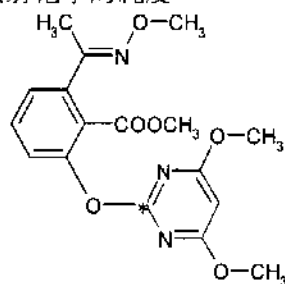
供試標識化合物：以下の¹⁴C-標識化合物を経口投与して試験を行った。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環 [2-¹⁴C] 標識KIH-6127-*E*体 [Py-¹⁴C-KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

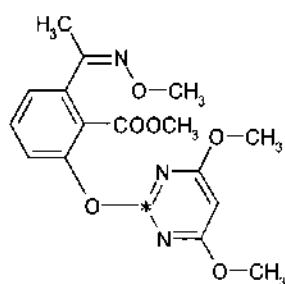


*： 標識位置

ピリミジン環 [2-¹⁴C] 標識KIH-6127-*Z*体 [Py-¹⁴C-KIH-6127 *Z*体と略す]

比放射能

放射化学的純度

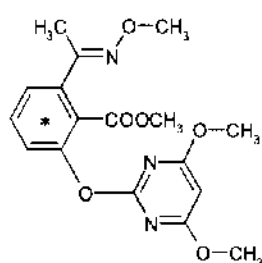


*： 標識位置

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-*E*体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 *E*体と略す]

比放射能

放射化学的純度



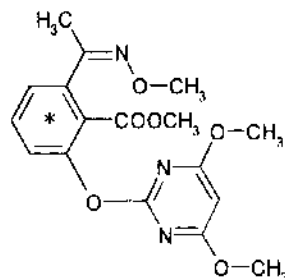
*： 標識位置

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。

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIII-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIII-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度



*: 標識位置

供試動物 : Fischer系雌雄ラット (8~9週齢)、各群1頭、計4匹

試験方法 :

飼育管理 ; 1週間予備飼育したのち、試験に供した。投与前16時間絶食し、その間水を自由に与えた。

投 与 ; 各標識化合物をそれぞれ独立に5mg/5mL/kg の用量で、新鮮なコーン油で懸濁して、経口投与した。

試料採取 ; 投与後のラットを直ちに代謝ケージに入れ、水及び餌を自由摂取させながら、尿と糞を別々に冷凍下に採取した。24時間毎に96時間まで採取し、分析時まで冷凍保管した。

分析方法 ; 尿及びケージ洗浄液中の放射能は原尿の一部を計り取ってシンチレーターに加え、LSCで測定した。糞中放射能は糞に等重量の水を加えてペースト状に均質化後一部を計り取り、可溶化し、過酸化水素で脱色した後シンチレーターを加えLSCで測定した。

0-24時間尿の分析は、原尿に0.05M酢酸緩衝液(pH5)を加え、予め水、メタノール及び0.05M酢酸緩衝液 (pH 5) でコンディショニングしたメガボンドエルト (バリアンインスツルメンツ ; C18、10g、60mL) に吸着させた。まず水画分を溶出後、メタノールで溶出させた溶出画分の一部を濃縮し、標品との二次元co-TLC分析に供試した。

0-24時間の糞の分析は糞の一部に0.05M酢酸緩衝液 (pH5) とメタノールを加え、氷冷下超音波抽出、遠心分離後、沈殿をさらにメタノールで同様に抽出・遠心分離した。沈殿を可溶化後、LSCで測定した。

抽出液を減圧濃縮した後、コンディショニングしたメガボンドエルト (C18、2g、12mL) に吸着させた。まず水画分を溶出させた後、メタノールで溶出させた画分の一部を濃縮し、標品との二次元co-TLC分析に供試した。代謝物の検出と同定は、尿の場合と同様に行った。

合成標品と一致しない高極性代謝物のうち主要なものはTLC分離後かきとり抽出し、37℃、0.05M酢酸緩衝液 (pH5) 中でβ-Glucuronidase処理し、pHを3.5に調整して、

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マイ化学工業株式会社にある。

等量の酢酸エチルで2回分配した。酢酸エチル層を脱水して得た有機層を減圧濃縮後、標品との二次元co-TLC分析に供試し、BAS1000システムを用いて同様にアグリコン部の検討を行った。

試験結果 : 投与後96時間までの尿糞中への累積放射能排泄率を表-1に示す。投与96時間後までに投与放射能の91%以上が尿糞中に排泄され、両標識体、雌雄ともに、E体投与では糞>尿、Z体投与では尿>糞で、KIH-6127の排泄にはE体/Z体間で差があるものと推定された。向¹⁴C標識体の経時的な排泄パターンは類似した。

表-1 Py-またはBz-¹⁴C-KIH-6127 E体またはZ体を単回経口投与 (5mg/kg)した雌雄ラットの尿糞中への累積放射能排泄率

¹⁴ C	性	投与後 (hr)	投与放射能に対する%					
			E体投与			Z体投与		
			尿	糞	計	尿	糞	計
Py	雄	24	27.1	61.0	88.1	55.3	23.8	79.1
		48	28.6	68.4	97.0	58.9	29.5	88.4
		72	28.8	69.1	97.9	59.9	30.9	90.8
		96	28.9	69.3	98.2	60.1	31.1	91.2
	雌	24	41.5	38.5	80.0	64.4	13.4	77.8
		48	44.4	54.8	99.2	69.6	21.0	90.6
		72	44.8	55.8	100.6	70.9	21.8	92.7
		96	45.0	56.0	101.0	71.6	22.1	93.7
Bz	雄	24	21.2	50.9	72.1	53.0	34.8	87.8
		48	24.3	64.5	88.8	55.9	40.2	96.1
		72	25.0	66.5	91.5	56.7	40.6	97.3
		96	25.3	67.0	92.3	57.0	40.7	97.7
	雌	24	23.1	65.6	88.7	69.1	29.5	98.6
		48	23.9	69.1	93.0	70.8	31.1	101.9
		72	24.1	69.3	93.4	71.0	31.3	102.3
		96	24.6	69.5	94.1	71.1	31.4	102.5

Py-¹⁴C-KIH-6127 E体またはZ体投与の雌雄ラットの0-24時間尿中の代謝物を分析した結果を表-2に示した。

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

表 - 2 Py-¹⁴C-KIH-6127 E体またはZ体を単回経口投与 (5mg/kg)した雌雄ラットの尿中の代謝物

化合物	投与放射能に対する (%)			
	雄		雌	
	E体	Z体	E体	Z体
計	27.1	55.3	41.5	64.4

尿中に未変化体は検出されず、多数の が検出された。E体投与ラット尿中に が投与量の 、 (各々雄、雌)検出され、他に 、 、 、 が各々 、 が各々 検出された。一方、Py-¹⁴C-KIH-6127 Z体投与ラット尿中に が 、 (各々雄、雌)、 が 、 (各々雄、雌)検出され、他に 、 、 が各々 、 が各々 検出された。尿中放射能の を占める と の合計量には異性体間に差(Z体>E体)が認められた。

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

である。ラット体内中ではE体とZ体間の異性化反応は起こらないものと推定された。

【申請者註】本試験で実施された各Bz-及びPy-¹⁴C-標識体及び各々の異性体（E体及びZ体）をラットに投与して、検出、同定された代謝物から考えられる代謝経路は、E体及びZ体を4：1の比率（KI H-6127原体におけるE体：Z体の比4：1～5：1を模した）で混合した検体を投与し、尿、糞、胆汁中等の代謝物の同定を行った試験（資料B-6）で認められた代謝物及び、それから推定される代謝経路が同じである。資料B-6の概要書末尾に、代謝経路を記載する（本抄録350頁）。

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) 植物体内運命試験

1) ^{14}C 標識ピリミノバックメチルの水稻における代謝試験

(代謝)

—青刈期及び収穫期の稲体、土壌分析—

(資料B-7)

試験機関：

報告書作成年：1995年

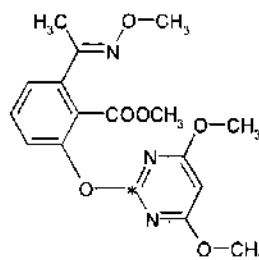
供試標識化合物：本試験では ^{14}C -標識KIH-6127 E体及びZ体を5：1の比率で混合し、処理した。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-E体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 E体と略す]

比放射能

放射化学的純度

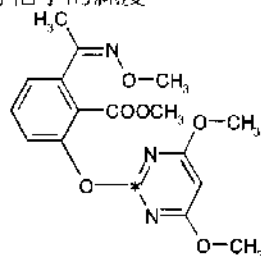


*：標識位置

ピリミジン環 [2- ^{14}C] 標識KIH-6127-Z体 [Py- ^{14}C -KIH-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度

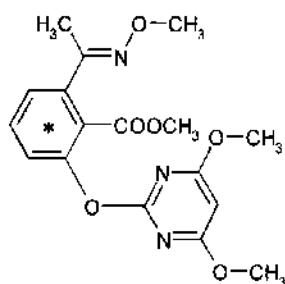


*：標識位置

ベンゼン環 [U- ^{14}C] 標識KIH-6127-E体 [Bz- ^{14}C -KIH-6127 E体と略す]

比放射能

放射化学的純度



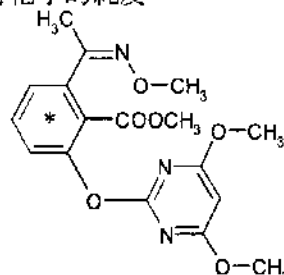
*：標識位置

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

ベンゼン環 [U-¹⁴C] 標識KIH-6127-Z体 [Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体と略す]

比放射能

放射化学的純度



* : 標識位置

以下、ピリミジン環標識KIH-6127のE:Z=5:1混合物をPy-¹⁴C-KIH-6127、ベンゼン環標識KIH-6127のE:Z=5:1混合物をBz-¹⁴C-KIH-6127と記す。

供試植物ポット： 1/2000アールポット内に生育した水稲（品種：金南風）を用いた。処理に先立ち、菊川水田土壌10 kg（乾土として）を1/2000アールポット内に充填後灌水し、1ポット当たり2葉期の苗を2本ずつ2ヶ所（計4本）に移植して、4葉期まで生育させた。処理時の水深は4 cmに調節した。

施設、栽培条件：クマイ化学代謝棟（静岡県掛川市）の温室内で自然光条件下、収穫期まで各群温室で生育させた。

試験方法 :

試験群、分析部位：

	処理薬量 (a.i.g/10a)	¹⁴ C- 位置	青刈期の分析部位 (処理後46日)	収穫期の分析部位 (処理後109日後)
①	3	Py	茎葉部、土壌	玄米、籾殻、稲藁、根、土壌
②	25.5	Py	茎葉部、土壌	玄米、籾殻、稲藁、根、土壌
③	3	Bz	茎葉部、土壌	玄米、籾殻、稲藁、根、土壌
④	25.5	Bz	茎葉部、土壌	玄米、籾殻、稲藁、根、土壌

(注): ①及び③は大用量、②及び④は実用量の8.5倍量

処理製剤の調製；白製剤50 mgに増量剤（タルク）300 mgを加え混合した。次いで、これにPy-¹⁴C-KIH-6127またはBz-¹⁴C-KIH-6127の所定量を含むアセトン溶液を加え、均一になるように混和した後、水層表面から均一になるよう土壌表面に落下させた。

試料の採取；青刈期（処理後46日）と収穫期（処理109日後）に植物体と土壌を各々1ポットから採取した。各試料の採取は、青刈期及び収穫期共に土壌表面に水が残らない条件で行った。土壌は各ポット3ヶ所から採土器を用いて、3層部位（0～5 cm、5～10cm、10 cm～底部）に分けて採取し、各層3ヶ所をまとめ各々均一化した。

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。

植物へのRIの分布：3g/10a処理区の青刈期と収穫期の稲体の一部を用いて全身オートラジオグラフィー(ARG)を作成し、処理土壌から植物体各部へのRI分布を調べた。

代謝物の抽出、同定、定量；

- 1) 植物体：均一化した試料の一部に 25%含水アセトンを加え、磨砕抽出（玄米は33%含水メタノールで浸とう抽出）し、ろ過した。ろ液を減圧下留去した後、pH3の条件下で酢酸エチルで分配し、酢酸エチル抽出画分、水可溶性画分、残渣画分に分画した。水可溶性画分はさらに固相抽出し、水溶出画分、メタノール溶出画分に再分画した。玄米及び稲藁（茎葉部）の残渣画分は各々、1N塩酸と70%硫酸で加水分解処理し、生成する糖をグルコサゾン誘導体とし、澱粉あるいはセルロースへの ^{14}C の取り込みを調べた。
- 2) 土壌：土壌は含水アセトンで加温抽出、ろ過後、ろ液を減圧留去した後、ジクロロメタンで分配し、ジクロロメタン抽出画分、水層画分、残渣画分に分画した。残渣画分は0.5N NaOHで処理し、腐植酸、フルボ酸、ヒューミンへの ^{14}C の取り込みを調べた。RIの測定は、液体の場合は直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で、残渣の場合はサンプルオキシダイザーを用いて燃焼後LSCで測定した。代謝物の同定は標品と二次元Co-TLC法で行い、RIの検出はX-線フィルムまたはBAS 1000 システムで行い、定量はTLC-かき取り法で行った。

試験結果

1. 実用量処理（3 g/10a）

1) 処理放射能の分布（表1）

両標識体ともに、収穫期では、処理放射能の大部分は土壌に残存し（Py- ^{14}C -KIH-6127で64.4%、Bz- ^{14}C -KIH-6127で78.8%）、この内の大部分は表層0～5 cm から検出された。稲体には処理放射能の約10%（Py- ^{14}C -KIH-6127で10.4%、Bz- ^{14}C -KIH-6127で10.9%）が検出されたが、この大部分は稲藁部から検出された（Py- ^{14}C -KIH-6127で9.35%、親換算濃度で0.061ppm、Bz- ^{14}C -KIH-6127では各々10.23%、0.098ppm）。

玄米に移行した放射エネルギーは極めて少なく、処理量の0.4%以下（Py- ^{14}C -KIH-6127で0.40%、0.0068 ppm、Bz- ^{14}C -KIH-6127では0.22%、0.0059 ppm）であった。

玄米に検出された放射エネルギーは、植物体中放射能(TRR)の約3%（Py- ^{14}C -KIH-6127で3.9%、Bz- ^{14}C -KIH-6127で2.0%）であった。また、稲藁中放射エネルギーは、約90%TRR（Py- ^{14}C -KIH-6127で89.9%、Bz- ^{14}C -KIH-6127では93.8%）であった。

青刈期の稲体（茎葉部）の放射能は、収穫期の植物体の放射エネルギーに近似した値であった。

青刈期および収穫期の稲体の全身ARGを作成し、処理放射能の分布を調べた結果、放射能は茎葉部全体に移行し、古い葉の放射能濃度が新葉に比べて高い傾向が認められた。また、葉の先端部の放射能濃度が高かった。

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) 植物体中の代謝物 (表 2)

玄米における抽出放射能は少なく (Py-¹⁴C-KIH-6127で0.5% TRR、0.001 ppm以下、Bz-¹⁴C-KIH-6127では0.9% TRR、0.003 ppm)、大部分が に残った (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127では)。酢酸エチルによる はさらに少なかった (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127では)。抽出液中には親化合物は検出されず、Py-¹⁴C-KIH-6127でのみ が () 検出された。

収穫期の稲藁からの抽出放射能は で (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)、 残った (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127では)。酢酸エチルにおける は であり (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)、水層に同程度の値が検出された。Bz-¹⁴C-KIH-6127の抽出液中にのみ、親化合物の E体及びZ体が各々4.7%TRR、0.005 ppm及び2.8%、0.003 ppm検出されたが、E体がZ体の約2倍多く検出された。親 (KIH-6127 E体及びZ体) の他に 、 、 、 がTRRの () 検出されたが、この内、 及び が主要代謝物であった。

抽出物中の の成分は、 の合計値で、約 (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で) であるが、これらは 及び の合計値である。 と の内訳は、それぞれPy-¹⁴C-KIH-6127で と 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で 、 である。いずれも の で構成されている。青刈期の稲体 (茎葉部) からも収穫期と同様の代謝物が検出された。

3) 植物体中残渣 (表 2)

玄米中残渣はPy-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127での であった。残渣を1N 塩酸で処理し、澱粉から生成されるグルコースに取り込まれている¹⁴Cをグルコサゾン誘導体として確認し、取り込み率を計算した。この結果、 の (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で) が に取り込まれていることが明らかとなった。 と の放射能は、いずれも の値であった。

稲藁の残渣はPy-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で であった。 を70%硫酸で処理し、セルロースから生成されるグルコースに取り込まれている¹⁴Cをグルコサゾン誘導体として確認し、取り込み率を計算した。この結果、 中放射能の一部 (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で) が に取り込まれていることが明らかとなった。一方、水層中の放射能はPy-¹⁴C-KIH-6127 > Bz-¹⁴C-KIH-6127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. 8.5倍量処理 (25.5 g/10a)

1) 処理放射能の分布 (表 3)

両標識体ともに、収穫期では、処理放射能の大部分 (Py-¹⁴C-KIH-6127で62.3%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で90.3%) が土壌に残存し、この大部分は表層0~5cm から検出された。稲体には10~20% (Py-¹⁴C-KIH-6127で8.4%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で17.0%) が検出されたが、この大部分は稲葉部から検出された (Py-¹⁴C-KIH-6127で7.20%、親換算で0.735 ppm、Bz-¹⁴C-KIH-6127で16.00%、1.883 ppm)。

玄米に移行した放射エネルギーは少なく、処理量の0.4%以下 (Py-¹⁴C-KIH-6127で0.44%、0.065 ppm、Bz-¹⁴C-KIH-6127で0.25%、0.062 ppm) であった。玄米における検出放射エネルギーは、植物体中放射能(TRR)の2~5% (Py-¹⁴C-KIH-6127で5.2%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で1.5%) であった。また、稲葉中放射エネルギーは、約90%TRR (Py-¹⁴C-KIH-6127で85.4%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で94.0%) であった。

青刈期の稲体(茎葉部)の放射エネルギーは、収穫期の植物体の放射エネルギーに近似した値であった。放射エネルギーの分布は実用薬用処理の場合と類似していた。

2) 植物体中の代謝物 (表 4)

玄米からの は少なく (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)、大部分の放射エネルギーが に残った (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)。酢酸エチルによる はさらに少なかった (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)。抽出液中には親化合物は検出されず、Py-¹⁴C-KIH-6127でのみ が () 検出された。

収穫期の稲葉からの はTRRの で (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で) であり、 に残った (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)。酢酸エチルへの は であり (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で)、水層にはこれら以下の値が検出された。抽出液中に親化合物の E体と Z体が各々の0.2~3.9%TRR、0.002~0.077 ppm検出されたが、E体がZ体の約2倍多く検出された。親化合物の他に 、 、 、 、 が 検出されたが、この内、 と が主要代謝物であった。

抽出液中の の成分は、 の合計値で、 (Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で) であるが、これらは 及び の合計値である。 と の内訳は、それぞれPy-¹⁴C-KIH-6127で 、 と 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で と

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。

、 である。いずれも の で構成されている。

青刈期の稲体（茎葉部）からも収穫期と同様の代謝物が検出された。代謝物は実用薬用処理の場合と類似していた。

3) 植物体中残渣（表4）

玄米の残渣はPy-¹⁴C-KIH-6127で 、 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で 、 であった。 を1N塩酸で処理し、澱粉から生成されるグルコースに取り込まれている¹⁴Cをグルコサゾン誘導体として確認し、取り込み率を計算した。この結果、 の約 （Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で 、 ）が に取り込まれていることが明らかとなった。 と は、いずれも糖画分と同等または以下の値であった。

稲藁の はPy-¹⁴C-KIH-6127で 、 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127でTRRの 、 であった。 を70%硫酸で処理し、セルロースから生成されるグルコースに取り込まれている¹⁴Cをグルコサゾン誘導体として確認し、取り込み率を計算した。この結果、 の一部（Py-¹⁴C-KIH-6127で 、 、 Bz-¹⁴C-KIH-6127で 、 ）が に取り込まれていることが明らかとなった。一方、 の放射能はPy>Bzであった。 の性格は、実用薬用処理の場合と類似していた。

3. 土壌中代謝物および土壌残渣の分析

表層 0～5cmの土壌を分析した結果は下記の通りである。

1) 実用量処理（3 g/10a）（表5）

収穫期に残存した表層0～5 cm土壌中放射能はPy-¹⁴C-KIH-6127で処理量の50.4%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で74.7%であった。アセトンにより土壌中全放射能の30～60%（Py-¹⁴C-KIH-6127で29%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で60%）が抽出された。アセトン抽出液中に含まれる代謝物を分析したところ、親化合物のE体とZ体が処理量の0.5%～11.4%検出されたが、E体>Z体であった。この他、 、 、 、 が処理量の 検出された。その中で と が主要分解代謝物であった。 は青刈期試料中にものみ 検出された。

アセトン抽出残渣にはPy-¹⁴C-KIH-6127で処理量の35.6%、Bz-¹⁴C-KIH-6127で処理量の30.1%が検出された。アルカリ処理により腐植酸、フルボ酸、ヒューミンへの放射能の取り込みを調べた。何れの標識体でも、 への取り込みが最も大きく、次いで 、 の順であった。青刈期の結果は収穫期の結果と類似していた。

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。

図 ピリミノバクメチル(KIH-6127)の水稻及び土壌中における想定代謝分解経路

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

表1 実用量 (3 g/10 a) 処理区の青刈期および収穫期の放射能分布

試料	面分	Py- ¹⁴ C-KIH-6127		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127	
		青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)	青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)
		処理放射能に対する%			
稲体		11.73	10.40	6.76	10.91
	玄米		0.40 (0.0068)		0.22 (0.0059)
	籾殻		0.19 (0.0167)		0.21 (0.0288)
	稲藁 (茎葉)	11.73 (0.1012)	9.35 (0.0611)	6.76 (0.0713)	10.23 (0.0982)
	根		0.46 (0.0704)		0.25 (0.0775)
土壌		73.8	64.4	84.7	78.8
	0-5 cm	62.1	50.4	82.2	74.7
	5-10 cm	9.1	10.7	1.1	2.3
	10 cm-	2.6	3.3	1.4	1.8
合計		85.5	74.8	91.5	89.7
		植物体、%TRR			
稲体		100.0	100.0	100.0	100.0
	玄米		3.9		2.0
	籾殻		1.8		1.9
	稲藁 (茎葉)	100.0	89.9	100.0	93.8
	根		4.4		2.3

括弧内数値は、親換算濃度 (ppm)

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

表3 KIH-6127 8.5 倍量 (25.5 g/10 a) 処理区の青刈期および収穫期の放射能分布

試料	画分	Py- ¹⁴ C-KIH-6127		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127	
		青刈期 (処理 46 日後)	収穫期 (処理 109 日後)	青刈期 (処理 46 日後)	収穫期 (処理 109 日後)
		処理放射能の%			
稲体		12.93	8.43	11.83	17.03
	玄米		0.44 (0.065)		0.25 (0.062)
	籾殻		0.24 (0.182)		0.28 (0.360)
	稲藁 (茎葉)	12.93 (1.912)	7.20 (0.735)	11.83 (1.538)	16.00 (1.883)
	根		0.55 (1.311)		0.50 (1.525)
土壌		67.7	62.3	93.7	90.3
	0-5 cm	62.2	50.6	92.9	86.0
	5-10 cm	5.4	7.5	0.6	3.1
	10 cm-	0.1	4.2	0.2	1.2
合計		80.6	70.7	105.5	107.3
		植物体、%TRR			
稲体		100.0	100.0	100.0	100.0
	玄米		5.2		1.5
	籾殻		2.9		1.6
	稲藁 (茎葉)	100.0	85.4	100.0	94.0
	根		6.5		2.9

括弧内数値は親換算濃度(ppm)

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

表5 KIH-6127処理における0~5 cm 土壌中分解物

実用量 (3 g/10 a) 処理区

画分	化合物	処理放射能に対する%			
		Py- ¹⁴ C-KIH-6127		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127	
		青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)	青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)
アセトン抽出液		25.4	14.8	59.2	44.6
	KIH-6127E 体	2.4	1.1	21.0	11.4
	KIH-6127Z 体	0.9	0.5	5.7	3.6
抽出残渣		36.8	35.6	23.0	30.1
	腐植酸				
	フルボ酸				
	ヒューミン				
合計		62.2	50.4	82.2	74.7

8.5 倍量 (25.5 g/10 a) 処理区

画分	化合物	処理放射能に対する%			
		Py- ¹⁴ C-KIH-6127		Bz- ¹⁴ C-KIH-6127	
		青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)	青刈期 (処理後 46 日)	収穫期 (処理後 109 日)
アセトン抽出液		24.9	13.5	60.6	47.8
	KIH-6127E 体	2.3	1.5	15.0	10.2
	KIH-6127Z 体	1.0	0.7	5.4	3.7
抽出残渣		37.3	37.1	32.3	38.3
	腐植酸				
	フルボ酸				
	ヒューミン				
合計		62.2	50.6	92.9	86.1

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クマイ化学工業株式会社にある。

(3) 土壤中運命試験

1) 好氣的湛水土壌中運命試験及び好氣的土壌中運命試験

(資料B-8)

試験機関:

報告書作成年: 1995年

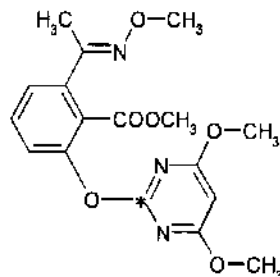
供試標識化合物: 本試験では KIH-6127 *E*体及び *Z*体のそれぞれについて、¹⁴C-標識化合物を用い、容器内土壌分解試験を行った。

化学名: methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

ピリミジン環[2-¹⁴C]標識 KIH-6127 *E*体/[Py-¹⁴C-KIH-6127 *E*体]

比放射能:

放射化学的純度:

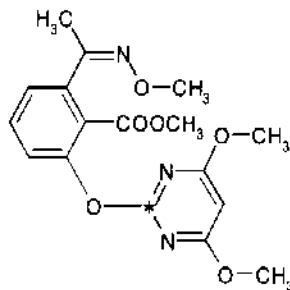


*: 標識位置

ピリミジン環[2-¹⁴C]標識 KIH-6127 *Z*体/[Py-¹⁴C-KIH-6127 *Z*体]

比放射能:

放射化学的純度:

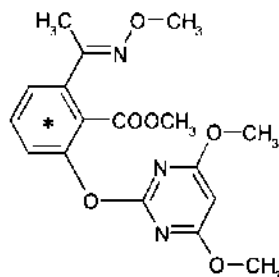


*: 標識位置

ベンゼン環[U-¹⁴C]標識 KIH-6127 *E*体/[Bz-¹⁴C-KIH-6127 *E*体]

比放射能:

放射化学的純度:



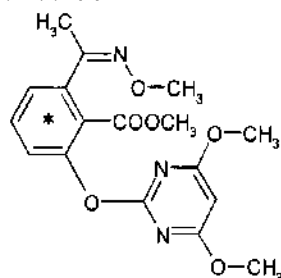
*: 標識位置

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

ベンゼン環[U-¹⁴C]標識 KIH-6127 Z体/[Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体]

比放射能：

放射化学的純度：



*：標識位置

供試土壌：茨城（火山灰軽地上）及び大阪（洪積地壤土）の2種類の土壌を2mmの篩を通して用いた。土壌の特性値を次表に示す。

土壌	最大含水量 (%)	全炭素 (%)	陽イオン交換容量 (me/100g)	pH (H ₂ O)	リン酸吸収係数 (mg/100g)	土性/粘土鉱物の種類
茨城 (日本植物調節剤研究協会研究所)	136	6.19	35.9	5.61	920	軽塩土 /アロソフェン
大阪 (大阪府立農林技術センター)	56.7	1.6	9.5	6.5	308	埴壤土 /カオリン系

土壌の調製：

- 1)非滅菌土壌：茨城土壌 20 g 及び大阪土壌 30 g (各々乾土換算) を 100 mL 容三角フラスコに秤取りし、蒸留水を添加して水深 1.5 cm の湛水状態とした。アルミホイルで口を覆った後、30℃のインキュベーター中に静置し、7日間前培養した。
- 2)滅菌土壌：上記2種土壌をオートクレーブ中で 121℃、30分間滅菌後、1)と同様の前培養を行った。
- 3)畑条件土壌：茨城土壌 20 g 及び大阪土壌 30 g (各々乾土換算) を 100 mL 容三角フラスコに秤取りし、水分含量を最大含水量の 55% に調整し、アルミホイルで口を覆った後、30℃のインキュベーター中に静置し、7日間前培養した。

処理：

湛水条件の非滅菌、滅菌土壌及び畑条件土壌には、Bz-¹⁴C-KIH-6127 E体を乾土換算で茨城土壌に 0.149 ppm、また大阪土壌には 0.137 ppm を処理した。また Bz-¹⁴C-KIH-6127 Z体は同濃度の 0.151 ppm を処理し、添加後十分混和した。培養期間は湛水条件、非滅菌の茨城土壌で 0、28、56、114、228、335 日間、大阪土壌で 0、3、7、14、28、56 日間、30℃のインキュベーター中で培養し、経時的に分析した。滅菌した両土壌及び畑条件土壌も同様の処理を行い、茨城土壌で 0、335 日間、大阪土壌で 0、56 日間培養した。培養期間中、滅菌蒸留水を適時補給した。

Py-¹⁴C-KIH-6127 E体は、湛水条件、非滅菌の両土壌で同濃度の 0.149ppm を、また Py-¹⁴C-KIH-6127 Z体は、茨城土壌で 0.150ppm、大阪土壌で 0.149ppm を処理し、茨城土壌で 0、335 日間、大阪土壌で 0、56 日間、同様の条件で培養した。

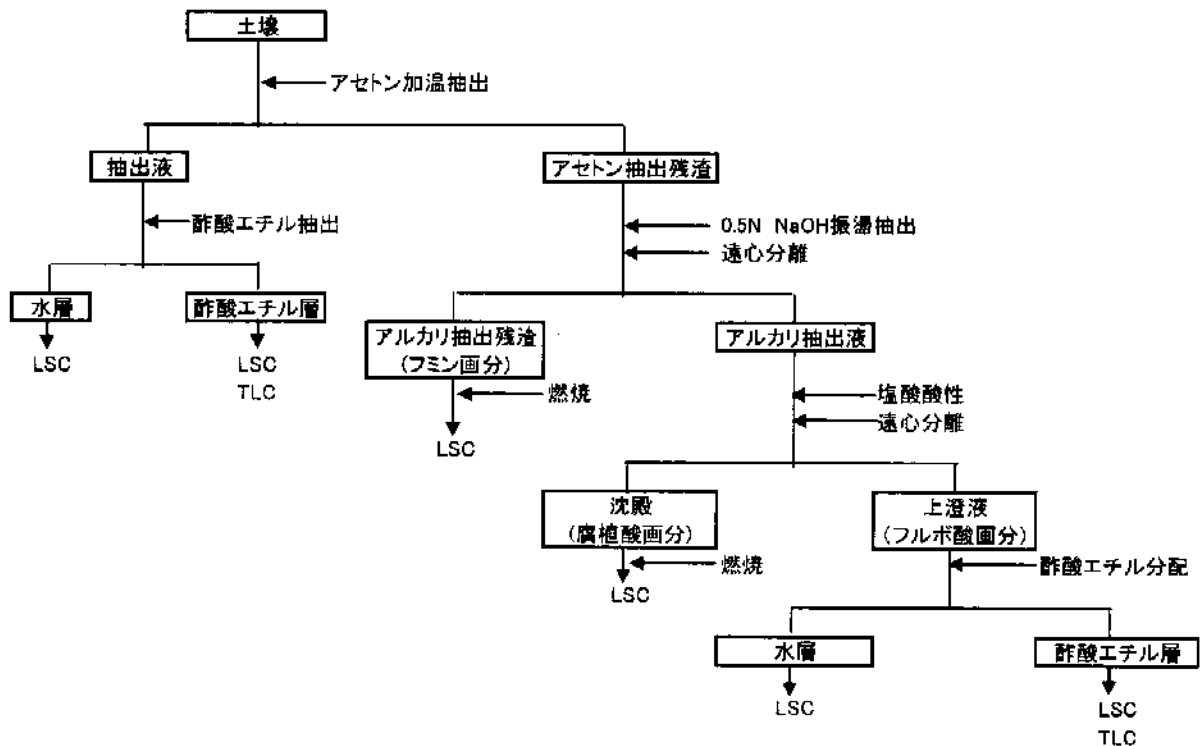
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

$^{14}\text{CO}_2$ 発生率の測定:

5N 水酸化ナトリウム水溶液のバイアルを吊し、培養期間中に発生する $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。捕集液の一部を液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定した。

抽出、放射能の測定及び代謝物の分析方法:

薬剤処理後の土壌は次のフローシートに従い抽出した。



酢酸エチル画分をシリカゲルTLC上に標準品とともにスポットし、二次元展開した後、オートラジオグラムを作成した。これと標準品のスポットとを照合し、代謝物を同定した。代謝物のスポットをかき取り、液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

アルカリ抽出残渣(ヒューミン画分)及び沈殿(腐植酸画分)は一部をサンプルオキシダイザーで燃焼し放射能を測定した。

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グミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果：得られた各主要成分の経時的推移を次表に示す。

茨城土壌－E体処理－ 処理放射能に対する%

画 分	Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 / 培養期間								Py- ¹⁴ C-KIH-6127/培養期間	
	0	28	56	114	228	335	滅菌 335	畑 335	0	335
KIH-6127 E*	99.6	82.2	65.7	53.4	34.6	22.8	80.1	79.4	95.8	28.1
KIH-6127 Z*	1.0	1.3	1.7	0.8	0.5	0.3	1.7	1.7	1.3	0.5

*：酢酸エチル層(フローシート参照) **：アセトン抽出残渣(フローシート参照)

大阪土壌－E体処理 処理放射能に対する%

画 分	Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 / 培養期間								Py- ¹⁴ C-KIH-6127/培養期間	
	0	3	7	14	28	56	滅菌 56	畑 56	0	56
KIH-6127 E*	101.2	36.4	7.2	3.0	1.9	1.2	93.4	84.1	96.4	1.3
KIH-6127 Z*	1.1	0.9	0.3	<0.2	<0.2	<0.2	2.4	4.0	1.3	<0.2

*：酢酸エチル層(フローシート参照) **：アセトン抽出残渣(フローシート参照)

茨城土壌－Z体処理－ 処理放射能に対する%

画 分	Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 / 培養期間								Py- ¹⁴ C-KIH-6127/培養期間	
	0	28	56	114	228	335	滅菌 335	畑 335	0	335
KIH-6127 E*	0.8	1.3	2.1	1.6	1.2	1.0	5.5	6.0	0.6	1.2
KIH-6127 Z*	100.7	73.0	52.4	37.5	19.5	12.4	82.2	53.7	99.7	10.1

*：酢酸エチル層(フローシート参照) **：アセトン抽出残渣(フローシート参照)

大阪土壌－Z体処理－ 処理放射能に対する%

画 分	Bz- ¹⁴ C-KIH-6127 / 培養期間								Py- ¹⁴ C-KIH-6127/培養期間	
	0	3	7	14	28	56	滅菌 56	畑 56	0	56
KIH-6127 E*	0.8	0.5	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	2.2	1.8	0.5	<0.2
KIH-6127 Z*	99.3	57.5	19.9	5.6	2.3	1.8	84.9	69.8	94.8	1.4

*：酢酸エチル層(フローシート参照) **：アセトン抽出残渣(フローシート参照)

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。

酢酸エチル層中放射能を分析し主要成分である KIH-6127 E体及びZ体、並びに主要分解物である ^{14}C の消長から、処理した $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ KIH-6127 は、E体及びZ体共に茨城土壤に比べ、大阪土壤の方が分解が速やかであった。E体処理した場合には ^{14}C 、Z体処理の場合には ^{14}C が各々主要分解物であり、前者では茨城土壤において処理後 114 日、大阪土壤では 7 日に最大に達し、各々処理放射能の ^{14}C 及び ^{14}C であった。その後徐々に減衰した。後者では茨城土壤において処理後 56 日、大阪土壤では 14 日に最大に達し、各々 ^{14}C 及び ^{14}C であり、その後同様に徐々に減衰した。畑条件における分解は、両土壤共に好氣的湛水条件に比べ遅かった。また、 $\text{Py-}^{14}\text{C}$ -KIH-6127 においては対応する土壤における分解は、 $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -KIH-6127 処理の場合とほぼ同程度であろうと推定された。

次いで、上表における結果を基に算出した湛水条件、非滅菌の両土壤における半減期を次表に示す。

好氣的湛水条件下で $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -KIH-6127 を処理した 2 種の非滅菌土壤の推定半減期

土壤 \ 異性体	KIH-6127 E体	KIH-6127 Z体
茨城土壤	133 日	62.9 日
大阪土壤	2.0 日	3.6 日

生成する炭酸ガスは茨城土壤では $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -KIH-6127 E体及びZ体処理した場合、好氣的湛水条件下処理後 335 日で 19~23%であり、大阪土壤では処理後 56 日で 3~4%であった。一方、残渣中放射能は両土壤共に経時的に徐々に増加した。 $\text{Bz-}^{14}\text{C}$ -KIH-6127 E体及びZ体処理した場合、茨城土壤では処理後 335 日で 35~43%、大阪土壤において処理後 56 日で 35~57%であった。

続いて、茨城土壤及び大阪土壤の放射能の分布割合を次ページ以降の表に示した。

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。

KIH-6127 E体 及び Z体 処理した炭城土壌における 335 日後の放射能分画

(処理放射能に対する% : 平均値)

画 分	ベンゼン環標識体処理				ピリミジン環標識体処理	
	培養期間 (日)				培養期間 (日)	
	0	335	335(滅菌)*	335(畑)**	0	335
KIH-6127 E体処理区						
酢酸エチル層	100.6	38.5	86.9	85.8	97.1	40.8
KIH-6127 E体	99.6	22.8	80.1	79.4	95.8	28.1
KIH-6127 Z体	1.0	0.3	1.7	1.7	1.3	0.5
合計	101.3	93.2	101.2	100.6	97.4	89.6
KIH-6127 Z体処理区						
酢酸エチル層	103.3	26.4	91.9	68.3	101.9	25.1
KIH-6127 E体	0.8	1.0	5.5	6.0	0.6	1.2
KIH-6127 Z体	100.7	12.4	82.2	53.7	99.7	10.1
合計	104.2	92.9	101.2	96.3	102.4	84.1

*: 滅菌土壌を 335 日間培養、 **: 畑条件土壌を 335 日間培養、空欄は「該当せず」を示す。
 <0.2 (代謝物及び ¹⁴CO₂)、<0.4 (水層) は検出限界以下を示す。

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

KIH-6127 E体 及び Z体 処理した大阪土壌における 56 日後の放射能分画

(処理放射能に対する%：平均値)

画 分	ベンゼン環標識体処理				ピリミジン環標識体処理	
	培養期間 (日)				培養期間 (日)	
	0	56	56(滅菌)*	56(畑)**	0	56
KIH-6127 E体処理区						
酢酸エチル層	102.3	30.5	102.9	92.0	97.7	16.2
KIH-6127 E体	101.2	1.2	93.4	84.1	96.4	1.3
KIH-6127 Z体	1.1	<0.2	2.4	4.0	1.3	<0.2
合計	103.1	92.1	110.1	100.1	97.7	94.1
KIH-6127 Z体処理区						
酢酸エチル層	101.7	56.5	95.1	83.4	96.9	24.0
KIH-6127 E体	0.8	0.2	2.2	1.8	0.5	<0.2
KIH-6127 Z体	99.3	1.8	84.9	69.8	94.8	1.4
合計	102.1	96.7	99.7	99.1	96.9	85.4

*：滅菌土壌を 56 日間培養、 **：畑条件土壌を 56 日間培養、空欄は「該当せず」を示す。
は検出限界以下を示す。

アセトンにより抽出される放射能は経時的に減少し、それに伴い は増加した。抽出放射能のほとんどが酢酸エチル層に分配され、ほとんどが未変化のKIH-6127であった。Bz-¹⁴C-KIH-6127 E体処理では、E体由来の (主要分解物) 及び が認められ、Z体処理では、 (主要分解物) 及び が認められた。更に共通の分解物として が最大 (大阪) が検出された。

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

Bz-¹⁴C-KIH-6127処理の生成は茨城土壌335日で、大阪土壌56日で検出された。またPy-¹⁴C-KIH-6127処理のは、茨城土壌335日、大阪土壌56日であった。

これより、ベンゼン環とピリミジン環のされた後、へと分解されることが示唆された。またE体及びZ体の相互の分解物がわずかに認められた。畑地条件の培養では両土壌とも分解は遅く、滅菌土壌では更に遅かった。この結果はピリミノバックメチルの土壌中での分解には、通性及び/あるいは偏性嫌気性土壌微生物が関与しているものと考えられた。

茨城及び大阪の両土壌のアセトン抽出残渣を、更に0.5N NaOHで処理し、腐植酸、フルボ酸及びヒューミンに分画した結果を次表に示した。

茨城及び大阪土壌のアセトン抽出残渣中の放射能の分画

(処理放射能に対する%)

画 分	茨城土壌 (335日)		大阪土壌 (56日)	
	ベンゼン環	ピリミジン環	ベンゼン環	ピリミジン環
KIH-6127 E体処理区				
腐植酸				
フルボ酸				
ヒューミン				
合計	34.8	26.5	55.7	45.9
アセトン抽出残渣	30.7	22.9	60.0	60.1
KIH-6127 Z体処理区				
腐植酸				
フルボ酸				
ヒューミン				
合計	36.3	24.3	40.4	40.7
アセトン抽出残渣	36.7	26.9	37.9	39.7

ND:検出されず。*:0.5N NaOH処理後のアセトン抽出残渣。空欄:該当せず。

アセトン抽出残渣の放射能の多くはに分配され、そのから、のほか及びが認められた。

次頁にピリミノバックメチルの土壌中における推定分解経路を示す。

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

図1 KIH-6127E体及びZ体の土壌における推定分解経路

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

2) 嫌氣的土壤中運命試験

(資料B-9)

本化合物は水田にのみ適用のある農薬である。よって、12農産第8147号別表2の記載に基づき本試験を省略した。

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

(4) 水中運命試験

1) 加水分解性試験

(資料C-5)

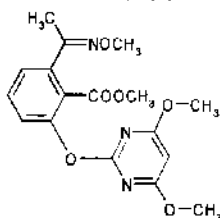
試験機関:

報告書作成年: 1994年

供試化合物: 本試験ではピリミノバックメチルについて加水分解性試験を行った。

化学名: methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

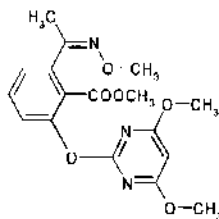
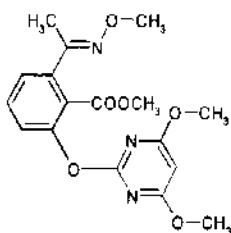
KIH-6127 純度: (E体 / : Z体 /)



分析用標品として、以下の異性体を用いた。

KIH-6127 E体 純度:

KIH-6127 Z体 純度:



供試水溶液:

- pH 4 0.1N NaOH 90 mL + 0.1M クエン酸水素カリウム 500 mL + 水で 1L に定容
- pH 7 0.1N NaOH 296.3 mL + 0.1M リン酸カリウム 500 mL + 水で 1L に定容
- pH 9 0.1N NaOH 213 mL + (0.1M KCl + 0.1M-H₃BO₃) 500 mL + 水で 1L に定容

試験方法: 約 5.2 ppm に定容した 100 mL のフラスコを、50 ± 1°C に制御された恒温槽に入れ、5 日後に HPLC により濃度を分析し、pH 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：50℃、5日間におけるE体及びZ体、並びにその合計を次表に示す。

pH	化合物	初期値(ppm)	50℃ 処理後5日の 濃度(ppm)	分解率(%)	pHの変化
4	E体	4.25	4.04	4.94	4.11 → 4.07
	Z体	0.966	0.958	0.83	
	合計	5.22	4.998	4.25	
7	E体	4.21	4.07	3.33	7.13 → 7.12
	Z体	0.973	0.922	5.24	
	合計	5.18	4.992	3.63	
9	E体	4.18	3.84	8.13	9.10 → 9.02
	Z体	1.0	0.816	18.4	
	合計	5.18	4.656	10.1	

以上の結果から、pH4、7及び9いずれの条件下でも、50℃・5日間保管における分解率は10%以下であり、このことから加水分解試験に関するOECDガイドライン111によれば、25℃*における推定半減期はいずれも1年以上と考えられる。また、試験期間中のpHの変化はほとんど認められなかった。

(申請者註：*報告書中には「20℃」との記載があるが、これは誤記載であり、正しくは「25℃」であるので訂正する。)

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。

1) - 1 加水分解運命試験

(資料C-6)

加水分解性試験結果(資料C-5)から、ピリミノバックメチルの25℃における加水分解半減期は、pH4、7、9いずれにおいても1年以上であった。

このことから、13生産第3986号記5「加水分解運命試験」における記載にもとづき、ピリミノバックメチルは加水分解性がないとみなし、本試験を省略した。

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

2) 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験

(資料C-7)

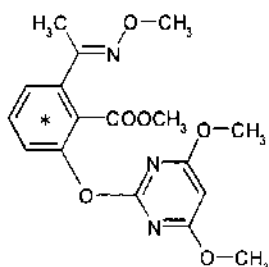
試験機関：

報告書作成年：2006年

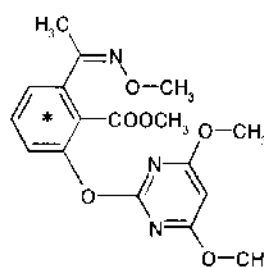
供試化合物：

- ① ベンゼン環標識ピリミノバックメチルE体 (Bz-¹⁴C-KIH-6127E)
- ② ベンゼン環標識ピリミノバックメチルZ体 (Bz-¹⁴C-KIH-6127Z)
- ③ ピリミジン環標識ピリミノバックメチルE体 (Py-¹⁴C-KIH-6127E)
- ④ ピリミジン環標識ピリミノバックメチルZ体 (Py-¹⁴C-KIH-6127Z)

- ① Bz-¹⁴C-KIH-6127E
比放射能；
放射化学的純度；

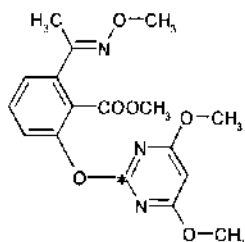


- ② Bz-¹⁴C-KIH-6127Z
比放射能；
放射化学的純度；

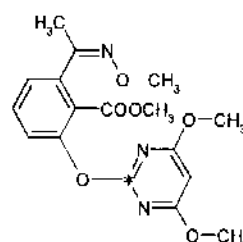


*：標識位置

- ③ Py-¹⁴C-KIH-6127E
比放射能；
放射化学的純度；



- ④ Py-¹⁴C-KIH-6127Z
比放射能；
放射化学的純度；



*：標識位置

供試水：

蒸留水；高速液体クロマトグラフ用（和光純薬工業株式会社）を濾過滅菌したもの。

蒸留水の水質

水質項目	分析値
pH	5.8(11°C)
電気伝導率	0.21 mS/m
蒸発残留物	1 mg/L 未満
溶存酸素量	8.8 mg/L
懸濁物質	1 mg/L 未満

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。

自然水；静岡県掛川市（逆川）河川水を濾過滅菌したもの。

2005年9月21日採水時の水質		2005年10月19日採水時の水質	
水質項目	分析値	水質項目	分析値
pH	7.9(11°C)	pH	7.8(20°C)
電気伝導率	29.5 mS/m	電気伝導率	38.5 mS/m
蒸発残留物	196 mg/L	蒸発残留物	270 mg/L
溶存酸素量	8.6 mg/L	溶存酸素量	9.9 mg/L
懸濁物質	1 mg/L 未満	懸濁物質	1 mg/L 未満

試験期間中、これらの試験水は滅菌状態を維持していた。

試験方法：光源として、光強度 59 W/m²（波長範囲 300～400 nm）を有するキセノンアークランプ(1.5 kw) を使用した。なお、290 nm 以下の波長をカットする石英ガラスフィルターを用いた。

試験区：ピリミノバックメチルは重量比にして E 体：Z 体 = 5：1 の混合物であることから、以下 4 つの試験区を設定した。なお、試験濃度はピリミノバックメチルの水溶解度（E 体：9.25 mg/L、Z 体：175 mg/L）を参考に、4 mg/L（E 体約 3.4 mg/L、Z 体約 0.6 mg/L）とした。

- ・ Bz-¹⁴C-KIH-6127-E 及び Z 体を滅菌蒸留水中に溶解した試験区(Bz 標識体／蒸留水試験区)
- ・ Bz-¹⁴C-KIH-6127-E 及び Z 体を滅菌自然水中に溶解した試験区(Bz 標識体／自然水試験区)
- ・ Py-¹⁴C-KIH-6127-E 及び Z 体を滅菌蒸留水中に溶解した試験区(Py 標識体／蒸留水試験区)
- ・ Py-¹⁴C-KIH-6127-E 及び Z 体を滅菌自然水中に溶解した試験区(Py 標識体／自然水試験区)

試験条件：試験温度を 25±2°C、照射期間を 120 時間とした。試験容器として照射区では石英ガラス製試験容器を用いた。暗条件区ではバイレックスガラス製試験管を使用した。

分析方法：

① 放射エネルギーの測定

採取試料にシンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンター(LSC)を用いて測定した。また、別に、HPLC に注入して放射能を検出し、分別定量を行った。対照物質との保持時間との照合により同定をおこなった。

ベンゼン環標識体の自然水試験区では、予備試験から揮発性成分が確認されていることから、揮発性物質を捕集後、同様にシンチレーターを加え、LSC により放射エネルギーを測定した。

② 放射性成分の同定及び特徴づけ

照射後の試料にアセトニトリルを加え、その一部を LC/MS（及び LC/MS/MS）に注入して放射性成分の同定及び特徴づけを行った。

③ 半減期算定方法

ピリミノバックメチルの半減期は、E 体と Z 体の合計量の減衰を一次式に当てはめ算出した。E 体の半減期は、Z 体への異性化が認められたことから、分解による減衰と Z 体への異性化による減衰からそれぞれ算出した。Z 体の半減期は、E 体からの異性化が認められたことから、最大値からの減衰をもとに算出した。

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

試験結果：

1) 回収率

¹⁴C回収率は Bz 標識体の蒸留水試験区で 97%以上、自然水試験区で 86%以上、Py 標識体の蒸留水試験区で 96%以上、自然水試験区で 95%以上であった。Bz 標識体の自然水試験区における揮発性成分の ¹⁴C回収は、処理放射能の 1.09%であった。Bz 標識体の自然水試験区における回収率が 90%を下回った理由は揮発性物質の系外への放出が考えられるが、その理由の詳細は不明である。

・ Bz 標識体／蒸留水試験区の回収率

光照射時間 (時間)	放射能回収率 (%)
0	100.0
6	99.3
24	97.8
48	98.3
72	97.8
96	97.1
120	98.0
対照 (暗条件)	99.5

・ Bz 標識体／自然水試験区の回収率

光照射時間 (時間)	放射能回収率 (%)
0	100.0
6	97.3
24	97.1
48	94.9
72	92.2
96	88.3
120	86.3*
対照 (暗条件)	98.5

* : IDBA(2-(1-iminoethyl)-6-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy] benzoic acid)と推定された。

・ Py 標識体／蒸留水試験区の回収率

光照射時間 (時間)	放射能回収率 (%)
0	100.0
6	98.0
24	96.8
48	96.8
72	97.8
96	97.8
120	99.0
対照 (暗条件保管)	97.5

・ Py 標識体／自然水試験区の水中の回収率

光照射時間 (時間)	放射能回収率 (%)
0	100.0
6	97.3
24	98.0
48	96.8
72	96.6
96	96.3
120	95.8
対照 (暗条件)	99.0

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。

2) 分解物

放射性成分の主な化合物として、Bz 標識体の試験区では、E 体、Z 体、
及び が検出され、
また、 の生成が推定された*。
Py 標識体の試験区では E 体、Z 体、
、 及び が検出され、同様に の生成が推定
された*。

いずれの試験区においても、照射後6時間までに E 体/Z 体比が 5/1 から 4/6 に変化し、試験
終了までその比率を変えないまま E 体/Z 体の合計量が減衰した。

処理放射能の10%以上検出された分解物は、Py 標識体の自然水試験区における のみであった。
また、Bz/Py 標識体双方の自然水試験区において、合計で処理放射能の を超えるフラクション
が確認されたことから、これらのフラクションの分画、定量を試みた結果、細かいピークの集合体
であることがわかり、各々全て処理放射能の であった。

試験の結果を表に示す。

・ Bz 標識ピリミノバックメチルの蒸留水中の分解物

フラク ション	HPLC ピーク	ID	¹⁴ C回収率 (%)							暗条件
			照射時間							
			0	6	24	48	72	96	120	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13	# 7	Z-isomer	16.2	54.3	51.0	49.4	48.9	47.4	46.8	16.3
14										
15	# 8	E-isomer	79.4	40.0	38.0	36.5	35.8	34.0	33.6	79.7
16										
17										
18										
19										
異性化比率(E/Z)			83/17	42/58	43/57	42/58	42/58	42/58	42/58	83/17

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。

・Bz 標識ピリミノバックメチルの自然水中の分解物

フラクション	HPLC ピーク	ID	¹⁴ C回収率 (%)							暗条件
			光照射時間							
			0	6	24	48	72	96	120	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13	# 17	Z-isomer	16.1	49.4	41.9	33.0	24.9	21.5	18.4	16.1
14										
15	# 18	E-isomer	77.4	36.4	30.9	23.9	19.7	15.8	11.8	75.8
16										
17										
18										
19										
20										
異性化比率(F/Z)			83/17	42/58	42/58	42/58	44/56	42/58	39/61	83/17

・Py 標識ピリミノバックメチルの蒸留水中の分解

フラクション	HPLC ピーク	ID	¹⁴ C回収率 (%)							暗条件
			光照射時間							
			0	6	24	48	72	96	120	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13	# 7	Z-isomer	17.2	53.9	52.8	51.4	50.9	49.6	49.9	16.8
14										
15	# 8	E-isomer	78.9	40.2	39.5	38.6	37.5	36.4	36.3	78.1
16										
17										
18										
19										
異性化比率(E/Z)			82/18	43/57	43/57	43/57	42/58	42/58	42/58	83/17

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。

・Py 標識ピリミノバックメチルの自然水中の分解

フラクション	HPLC ピーク	ID	¹⁴ C回収率 (%)							
			光照射時間							暗条件
			0	6	24	48	72	96	120	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13	# 1 5	Z-isomer	16.9	51.7	48.3	42.3	41.9	40.1	31.7	16.9
14										
15	# 1 6	E-isomer	75.3	37.8	34.1	29.7	27.0	24.1	22.2	75.5
16										
17										
18										
19										
異性化比率(E/Z)			83/17	42/58	41/59	42/58	44/56	42/58	39/61	83/17

3) 推定半減期

ピリミノバックメチル、ピリミノバックメチル E体及び Z体の推定半減期を示す。

ピリミノバックメチルの推定半減期

試験区		光照射区	
		キセノン光照射 半減期	太陽光換算 半減期
Bz 標識体	蒸留水	495 時間	156.3 日
	自然水	73.7 時間	23.5 日
Py 標識体	蒸留水	770 時間	243.5 日
	自然水	165 時間	52.4 日

ピリミノバックメチル E体の Z体への異性化による推定半減期

試験区		光照射区	
		キセノン光照射 半減期	太陽光換算 半減期
Bz 標識体	蒸留水	6.1 時間	2.2 日
	自然水	5.5 時間	1.5 日
Py 標識体	蒸留水	6.2 時間	2.2 日
	自然水	6.0 時間	2.2 日

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。

ピリミノバックメチルE体の分解による推定半減期

試験区		光照射区	
		キセノン光照射 半減期	太陽光換算 半減期
ベンゼン環 標識体	蒸留水	462 時間	146.4 日
	自然水	71.4 時間	22.8 日
ピリミジン環 標識体	蒸留水	693 時間	219.2 日
	自然水	147 時間	46.3 日

ピリミノバックメチルZ体の推定半減期

試験区		光照射区	
		キセノン光照射 半減期	太陽光換算 半減期
ベンゼン環 標識体	蒸留水	578 時間	182.9 日
	自然水	77.9 時間	24.3 日
ピリミジン環 標識体	蒸留水	990 時間	313.2 日
	自然水	187 時間	59.2 日

4) 推定光分解経路

いずれの試験区においても光照射後 6 時間までにピリミノバックメチルE体/Z体の比率が 4/6 となり変わらないことから、ピリミノバックメチルは光照射によりオキシム部位の光異性化が起こるが、これは光照射後 6 時間までには平衡状態になると考えられた。さらに、主分解物として、
 、
 が検出され、
 の生成が推定されたことから、主要光分解経路は
 または
 、及び
 であると考えられた。以下に推定分解経路を示す。

ピリミノバックメチルの推定水中光分解経路

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

2) - 1 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験
- 光分解生成物の同定 -

参考-補足資料

(資料 C-7 補足)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年

目的: 蒸留水及び自然水中の光分解運命試験 (資料 C-7) において、蒸留水中において最大で処理放射能の、自然水中では最大で が生成する物質を先に、
、であろうと LC/MS により解析・推定したが、化合物として不安定であり、 を有する化合物である可能性が低いことが示唆された。そこで、 を合成し、同定を試みた。

分析及び解析:

想定化合物、
を合成し、LC/MS/MS を用いて、HPLC 分析、MS 及び MS/MS スペクトル測定を行った。

試験結果: 光照射によって生成した分解物は合成標品の の HPLC 保持時間、各 MS スペクトルと一致したことから、当初推定した ではなく、 であることが判明した。

以上の結果から、ピリミノバックメチルの主要な水中光分解経路は、
、
及び
であろうと推定される。 は、 とした。
資料 C-7 で示した水中光分解経路は以下の通りとなる。

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。

3) ブラックライトによる光分解

参 考
(資料C-2)

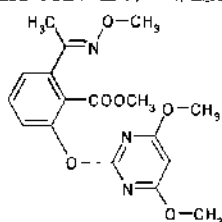
試験機関：

報告書作成年：1995年

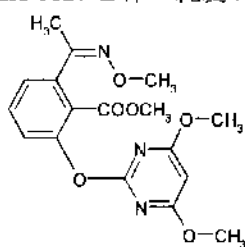
供試化合物：本試験では KIH-6127 E体及び Z体のそれぞれについて水中での光分解試験を行った。

化学名：methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino)ethyl]benzoate

①KIH-6127 E体 純度：



②KIH-6127 Z体 純度：



光源：ブラックライト (20W)

光量：光源からの距離 7 cm で 0.824 mW/cm² (波長領域; 310~400 nm)

試験方法：滅菌蒸留水 (pH 6.53)、自然水 (大井川より採水 '93/3/11, pH 7.52) 及び滅菌自然水 (pH 8.18) の3種類の供試水に KIH-6127 E体または Z体を加え、濃度約 1.4 ppm とし、石英の蓋を通してブラックライトを 7 cm の距離から照射し、25℃で照射後 0, 3, 9, 17, 29 及び 58 日に試料を採り、KIH-6127 E体及び Z体の濃度を HPLC で測定した。また対照区として、試験容器をアルミホイルで遮光し同様に測定した。尚、検出限界は各々 0.02 ppm である。

結果：次頁の表 1 (E体) 及び表 2 (Z体) に経時的变化を、また表 3 に推定半減期を示す。

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

表1 KIH-6127 E体を処理した水溶液中 E体及びZ体の経時変化

試験区	照射時間 (日)	滅菌蒸留水				自然水				滅菌自然水			
		検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)	検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)	検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)
		E体	Z体			E体	Z体			E体	Z体		
照射区	0	1.32	ND	—	1.32	1.32	ND	—	1.32	1.31	ND	—	1.31
	3	0.62	0.80	1:1.29	1.42	0.61	0.77	1:1.26	1.38	0.59	0.78	1:1.32	1.37
	9	0.59	0.80	1:1.36	1.39	0.58	0.79	1:1.36	1.37	0.58	0.78	1:1.34	1.36
	17	0.58	0.78	1:1.34	1.36	0.56	0.74	1:1.32	1.30	0.53	0.72	1:1.34	1.25
	29	0.56	0.76	1:1.36	1.32	0.56	0.78	1:1.39	1.34	0.50	0.68	1:1.36	1.18
	58	0.56	0.71	1:1.27	1.27	0.49	0.64	1:1.31	1.13	0.44	0.57	1:1.30	1.01
暗所対照区	0	1.38	ND	—	1.38	1.32	ND	—	1.32	1.34	ND	—	1.34
	3	1.29	ND	—	1.29	1.29	ND	—	1.29	1.29	ND	—	1.29
	9	1.35	ND	—	1.35	1.32	ND	—	1.32	1.35	ND	—	1.35
	17	1.29	ND	—	1.29	1.31	ND	—	1.31	1.34	ND	—	1.34
	29	1.33	ND	—	1.33	1.37	ND	—	1.37	1.30	ND	—	1.30
	58	1.50	ND	—	1.50	1.49	ND	—	1.49	1.46	ND	—	1.46

表2 KIH-6127 Z体を処理した水溶液中 E体及びZ体の経時変化

試験区	照射時間 (日)	滅菌蒸留水				自然水				滅菌自然水			
		検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)	検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)	検出濃度 (ppm)		E/Z比	E/Z合計 (ppm)
		E体	Z体			E体	Z体			E体	Z体		
照射区	0	ND	1.40	—	1.40	ND	1.42	—	1.42	ND	1.44	—	1.44
	3	0.58	0.82	1:1.41	1.40	0.58	0.80	1:1.38	1.38	0.60	0.83	1:1.38	1.43
	9	0.59	0.80	1:1.36	1.39	0.54	0.74	1:1.37	1.28	0.58	0.83	1:1.43	1.41
	17	0.58	0.79	1:1.36	1.37	0.54	0.74	1:1.37	1.28	0.55	0.75	1:1.36	1.30
	29	0.58	0.78	1:1.34	1.36	0.47	0.64	1:1.36	1.11	0.43	0.58	1:1.35	1.01
	58	0.52	0.70	1:1.35	1.22	0.50	0.64	1:1.28	1.14	0.49	0.64	1:1.31	1.13
暗所対照区	0	ND	1.40	—	1.40	ND	1.40	—	1.40	ND	1.48	—	1.48
	3	ND	1.35	—	1.35	ND	1.42	—	1.42	ND	1.44	—	1.44
	9	ND	1.45	—	1.45	ND	1.43	—	1.43	ND	1.48	—	1.48
	17	ND	1.40	—	1.40	ND	1.40	—	1.40	ND	1.39	—	1.39
	29	ND	1.50	—	1.50	ND	1.46	—	1.46	ND	1.50	—	1.50
	58	ND	1.38	—	1.38	ND	1.52	—	1.52	ND	1.48	—	1.48

上表の結果を基に半減期を推定した結果を表3に示す。

表3 推定半減期

供試水	照射区*
滅菌蒸留水	495日/301日
自然水	231日/178日
滅菌自然水	133日/133日

*: 左段はE体、右段はZ体を示す。

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

以上の結果から、ブラックライト照射により、KIH-6127 *E*体は一部 *Z*体に、また KIH-6127 *Z*体も同様に一部 *E*体に光異性化し、照射後 3 日には平衡に達した。*E*体及び *Z*体の何れの水溶液とも、*E*：*Z*の生成比率は約 1：1.3 であった。*E*体及び *Z*体はともに有効成分であり、各々の合計値での分解は極めて遅い結果であった。また、暗条件区（対照区）における静置 58 日間の *E*体及び *Z*体の各光異性化及び分解は全く認められなかった。

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

4) 模擬田面水における太陽光分解試験

参 考
(資料C-3)

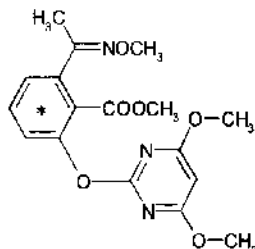
試験機関:

報告書作成年: 1995 年

供試標識化合物: 本試験では KIH-6127 の ^{14}C 標識化合物及び E 体標準品を模擬田面水に溶解させ、太陽光下での分解試験を行った。

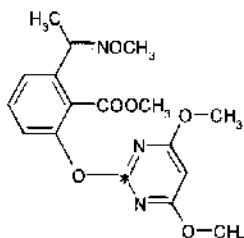
化学名: Methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino)ethyl]benzoate

ベンゼン環[^{14}C]標識 KIH-6127 E 体/Z 体混合物 [Bz- ^{14}C -KIH-6127 E 体、Z 体]
比放射能: ;放射化学的純度:



*: 標識位置

ピリミジン環[^{14}C]標識 KIH-6127 E 体/Z 体混合物 [Py- ^{14}C -KIH-6127 E 体、Z 体]
比放射能: ;放射化学的純度:



*: 標識位置

供試水の調製:

- ①模擬田面水; 栃木農業試験場で採取した水田土壌 1.2 kg に蒸留水 40L を加え攪拌し、 30°C で 4 日間静止した後、ろ過してえられた供試水。
- ②滅菌模擬田面水; ①をオートクレーブ滅菌した供試水。
- ③滅菌蒸留水; 蒸留水をオートクレーブ滅菌した供試水。

上記 3 種の供試水に、Bz- ^{14}C -KIH-6127 または Py- ^{14}C -KIH-6127 を KIH-6127 E 体標準品 (純度 99.7%) で希釈した調製液を加え、前者は 1.01 ppm、後者は 0.992 ppm とした試験溶液 500 mL を太陽光に 55 日間暴露させた。

試験結果:

模擬田面水の照射後 16、26 及び 55 日の試料からは、KIH-6127 E 体及び Z 体、並びに多数の分解物が検出された。滅菌模擬田面水及び滅菌蒸留水の照射後 55 日の結果を併せて、次頁の表に示した。

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。

その結果、照射後0日時のE/Z比は、1:0.12であったが、模擬田面水の照射後55日におけるKIH-6127のE/Z比は大略1:1.11となり、Z体量の増加がみられた。KIH-6127の推定半減期は約33~57日であった。3種の供試水の非照射区（暗条件）では、E体からZ体への異性化及び分解はほとんど起らず、また照射後55日の滅菌蒸留水でも光異性化及び分解は少なかった。Bz-¹⁴C-KIH-6127処理試料から、CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2、CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2、及びCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2が検出、同定され、またPy-¹⁴C-KIH-6127処理試料からはCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2、CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2、及びCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2が検出、同定された。

これら結果から、模擬田面水における太陽光分解経路は次図に示すように推定された。

図 ピリミノバックメチルの模擬田面水の太陽光照射における推定分解経路

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

表 2 種類の ^{14}C -KIH-6127 を処理した模擬田面水における放射能分布割合

(処理放射能に対する%)

標識体 試験区	Bz- ^{14}C -KIH-6127						Py- ^{14}C -KIH-6127							
	照射区			非照射区			照射区			非照射区				
照射日数	0	55	M55	J55	55	M55	J55	0	55	M55	J55	55	M55	J55
分解物	検出量													
酢酸エチル層	104.3	56.6	73.0	93.4	97.3	103.7	89.4	92.3	53.1	58.2	89.3	88.3	94.2	98.9
KIH-6127 E 体	90.8	18.9	28.4	65.2	84.4	89.0	68.8	75.3	19.2	21.1	57.2	82.9	89.8	85.4
KIH-6127 Z 体	11.4	21.0	27.7	26.1	10.3	10.2	7.9	8.0	20.6	21.9	25.0	8.1	7.9	9.1
合計	104.5	73.1	87.3	93.9	97.8	103.9	89.7	92.3	82.1	82.9	90.2	89.3	94.4	99.1

M: 滅菌模擬田面水、J: 滅菌蒸留水、ND: 検出されず。空欄は該当しないことを示す。

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

5) 太陽光及び高圧水銀灯による光分解試験

参 考

(資料C-4)

試験機関:

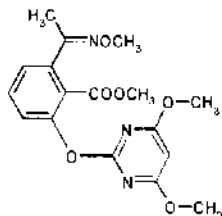
報告書作成年: 1994 年

供試化合物: 本試験では標準品ピリミノバックメチルの太陽光及び高圧水銀灯下での光分解試験を行った。

化学名: Methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino)ethyl]benzoate

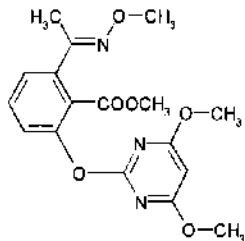
KIH-6127; E体、Z体

化合物純度:

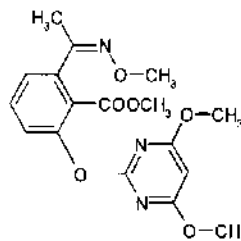


分析用標品として、以下の異性体を用いた。

KIH-6127 E体 純度:



KIH-6127 Z体 純度:



試験方法:

太陽光下での光分解では、4.94 ppm 溶液を石英管に入れ、1日約8時間として、太陽光に224時間暴露した。また、高圧水銀灯下での光分解では、約5.2 ppm 溶液をパイレツクス管に入れ、ランプから11 cmの距離(照射強度: 13~14 mW/cm²)に設置し18時間、回転しながら照射が均一になるようにして実施した。経時的に容器より試料を抜き取りHPLCにより定量した。

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

試験結果；得られた結果を表1及び表2に示す。

表1 太陽光による光分解

時間	異性体	0	0.5	1	2	3	4.5	6	8	56	112	224
濃度 (ppm)	E 体	4.02	3.41	3.00	2.41	2.21	2.12	2.10	2.13	2.07	2.04	1.92
	Z 体	0.92	1.50	1.97	2.58	2.79	2.87	2.87	2.88	2.77	2.74	2.59
	合計	4.94	4.91	4.97	4.99	5.00	4.99	4.97	5.01	4.84	4.78	4.51

表2 高圧水銀灯による光分解

時間	異性体	0	0.25	0.5	1	2	4	9	18
濃度 (ppm)	E 体	0.96	2.58	2.92	2.99	2.97	2.97	2.96	2.94
	Z 体	4.18	2.58	2.26	2.18	2.17	2.16	2.15	2.08
	合計	5.14	5.16	5.18	5.17	5.14	5.13	5.11	5.02

以上の結果から、太陽光により光異性化が起こり、4.5時間でその異性化は平衡（1 / 約 1.35）に達した。分解率は224時間後で8.7%であり、KIH-6127は水中で太陽光に安定であると考えられた。また、高圧水銀灯においても光異性化が起こり、照射後1時間でその異性化は平衡（約 1.37 / 1）に達した。分解率は18時間後で4.5%であり、KIH-6127は水中で高圧水銀灯照射においても安定であると考えられた。

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

(5) 土壌吸着性試験

(資料C-1)

試験機関：

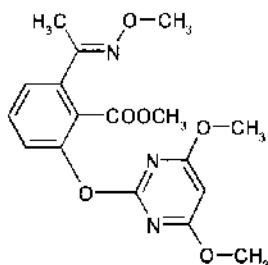
報告書作成年：1995年

供試化合物：本試験では、KIH-6127 E体及びZ体のそれぞれの土壌吸着係数を求めた。

化学名：methyl 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

KIH-6127 E体標準品 (非標識体)

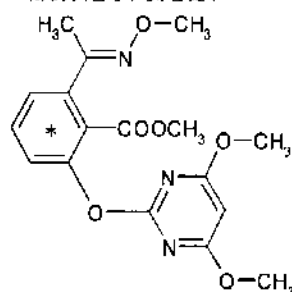
化合物純度：



ベンゼン環[U-¹⁴C]標識 KIH-6127 E体

比放射能：

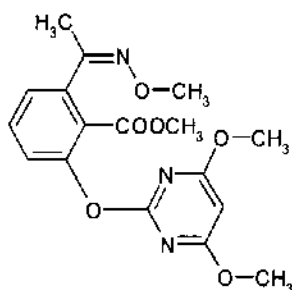
放射化学的純度：



*：標識位置

KIH-6127 Z体標準品 (非標識体)

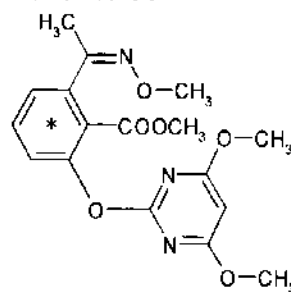
化合物純度：



ベンゼン環[U-¹⁴C]標識 KIH-6127 Z体

比放射能：

放射化学的純度：



*：標識位置

供試土壌：

- I 古川土壌：日本植物調節剤研究協会研究所古川試験地内水田土壌 (宮城県古川市)
- II 東海上壌：東海村水田土壌 (茨城県那珂郡東海村)
- III 牛久土壌：日本植物調節剤研究協会研究所内水田土壌 (茨城県牛久市)
- IV 菊川土壌：クマイ化学工業(株)生物科学研究所内水田土壌 (静岡県小笠郡菊川町)
- V 羽曳野土壌：大阪府立農林技術センター内水田土壌 (大阪府羽曳野市)

次表に使用した5種の土壌の性質を次頁の表1に示す。

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

表1 供試土壌の性質

項目	I	II	III	IV	V
土壌群	細粒強グライ土	火山灰	洪積火山灰	沖積土	洪積土
土性	LiC	SCL	LiC	CL	CL
砂 %	14.0	59.3	39.8	51.5	61.7
シルト %	44.1	19.8	24.0	26.9	20.6
粘土 %	41.9	20.9	36.2	21.6	17.7
粘土鉱物の種類	パーミキュライト カオリン鉱物	アロフェン カオリン鉱物 イライト	アロフェン カオリン鉱物 ハロイサイト	イライト カオリン鉱物	カオリン鉱物 モンチロナイト
有機炭素含有率 %	3.60	2.57	3.46	1.76	1.11
pH(H ₂ O)	5.0	5.6	5.0	5.4	5.7
pH(KCl)	3.7	4.4	4.4	4.1	4.7
陽イオン交換容量 (me/100g)	26.5	19.7	22.9	12.4	10.1
リン酸吸収係数	2290	470	920	620	308

試験方法：OECDのガイドラインによる方法に準拠して行った。

試験濃度 KIH-6127 E体；0.0417 μ g/mL、0.202 μ g/L、1.00 μ g/mL、4.00 μ g/mL

KIH-6127 Z体；0.0331 μ g/mL、0.191 μ g/mL、0.991 μ g/mL、4.99 μ g/mL

放射能の測定

TLCによる分画：試料の一定量をシリカゲル薄層板にスポットし、展開溶媒系 I（ヘキサン/酢酸エチル=1:1）及び展開溶媒系 II（イソプロピルエーテル）で二次元展開を行った。これを X線フィルムに密着させオートラジオグラムを作成し、KIH-6127 E体または Z体に対応するスポットとその他のスポットをそれぞれかき取り、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

土壌残液中の放射能の測定：抽出残渣 200 mg を燃焼用コーンに採取し、セルロースパウダー及び燃焼助剤を混ぜ、サンプルオキシダイザーで燃焼し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

試験結果：

1. 平衡化試験

¹⁴C-KIH-6127 E体及び Z体を処理した土溶液中の放射能は、すべての土壌で 48 時間後に平衡に達した。また両標識体の回収率は、いずれの土壌でも 95%以上であり、その内 93%以上が ¹⁴C-KIH-6127 E体及び Z体であった。添加した放射能は、ほぼ損失なく回収された。

2. 高次試験

4段階濃度の添加吸着試験結果を Freundlich の吸着等温式にあてはめ、吸着定数を求めた結果を表 2 及び表 3 に示した。

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

表 2-1 KIH-6127 E体の K_f^{abs} 及び $K_f^{abs}oc$

土壌	$1/n^{1)}$	$K_f^{abs1)}$	$r^{1)}$	$oc\%^{2)}$	$K_f^{abs}oc^{3)}$
I	0.871	45.7	1.00	3.60	1270
II	0.902	21.4	1.00	2.57	833
III	0.750	15.5	1.00	3.65	425
IV	0.876	7.51	1.00	1.76	427
V	0.921	8.34	1.00	1.11	751

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 を $oc\%$ で割り求めた有機炭素吸着係数

表 2-2 KIH-6127 E体の K_{oc}

$K_{oc}=972$	$a=-4.98$	$r=0.697$
--------------	-----------	-----------

K_f^{abs} 値と $oc\%$ の一次相関とみなし、その勾配を K_{oc} とする。 a は切片、r は相関係数

表 3-1 KIH-6127 Z体の K_f^{abs} 及び $K_f^{abs}oc$

土壌	$1/n^{1)}$	$K_f^{abs1)}$	$r^{1)}$	$oc\%^{2)}$	$K_f^{abs}oc^{3)}$
I	0.884	22.9	1.00	3.60	636
II	0.910	10.5	1.00	2.57	409
III	0.758	8.26	1.00	3.65	226
IV	0.859	3.78	1.00	1.76	215
V	0.883	4.13	1.00	1.11	372

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 を $oc\%$ で割り求めた有機炭素吸着係数

表 3-2 KIH-6127 Z体の K_{oc}

$K_{oc}=499$	$a=-2.75$	$r=0.717$
--------------	-----------	-----------

K_f^{abs} 値と $oc\%$ の一次相関とみなし、その勾配を K_{oc} とする。 a は切片、r は相関係数

何れの土壌においても、相関係数は 1.00 と高い相関が認められた。

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

(6) 生物濃縮性試験

(資料C-8)

試験機関:

[G.L.P 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体: ビリミノバックメチル原体 (純度: E 体: Z 体:)

供試生物種: コイ *Cyprinus carpio*

試験開始時 試験区は 1 群各 44 尾、対照区は 12 尾

全長 5.7~7.4 cm の当歳魚、曝露前 24±2℃の流水中で 2 週間以上馴化した。

試験方法:

試験用水: 神奈川県横浜市の水道水を活性炭及びチオ硫酸ナトリウムで処理したもの。

水質確認: 2007 年 8 月 21 日採取、水産用水基準に適合していることを確認した。

試験及び環境条件:

試験水槽: 流水式装置を装備した 50 L 容ガラス製水槽

試験水量: 原液 20 mL/日 試験用水 800 L/日

試験温度: 24±2℃

溶存酸素量: 飽和濃度の 60%以上

pH: 6.0~8.5

曝露期間: 28 日間 (曝露終了後、排泄試験を 4 日間実施した)

曝露濃度: 0.5 および 0.05 mg/L

検体を 2-methoxyethanol に溶解して 20,000 mg/L (0.5 mg/L 区用)、2,000 mg/L (0.05 mg/L 区用) の原液を調製した。対照群は 2-methoxyethanol を原液とした。

原液供給量は、対照区、試験区ともに 25 ppm (v/v) とした。

観察および測定事項:

観察: 供試魚の遊泳状態、摂餌状態を 1 日 1 回目視観察した。

測定: 水質について、以下のタイミングで測定した。

水温及び溶存酸素量 曝露期間中は試験水サンプリング時、排泄期間中は排泄開始時及び魚のサンプリング時

pH 曝露開始時、曝露終了時、排泄試験開始時及び排泄試験終了時

硬度 曝露期間中、排泄期間中に各 1 回

TOC 曝露開始前、排泄期間中に各 1 回、曝露期間中は 2 週間に 1 回

濃度分析: 試験水は曝露開始後 0, 4, 7, 13, 20, および 28 日後に採取し、検体の分析を HPLC (UV) 法により行った。試験水は 0.5 mg/L 区で 1 回あたり 80 mL、0.05 mg/L 区で 1 回あたり 800 mL を採取した。

供試魚は曝露開始後 0, 4, 7, 13, 20, 28 日後及び排泄開始 0.125, 0.65 日 (0.05 mg/L 区は更に排泄開始 4 日後) に採取し、検体の分析を HPLC (UV) 法により行った。供試魚は 1 回当たり 4 尾を採取して 1 反復 2 尾×2 反復とした。

脂質含量: 曝露開始時に馴化水槽から、排泄終了時に対照区から魚をサンプリングし、無水硫酸ナトリウムで脱水後にヘキサンで抽出された重量を測定した。

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。

試験結果：

1. 試験水中の検体濃度

試験濃度 (mg/L)		各暴露開始後日数における濃度 (mg/L)					平均 (変動係数)
		4日	7日	13日	20日	28日	
0.5	E体	0.420	0.424	0.423	0.423	0.423	0.423 (1.2%)
	Z体	0.0681	0.0681	0.0682	0.0680	0.0679	0.0677 (0.7%)
0.05	E体	0.0425	0.0430	0.0433	0.0437	0.0438	0.0446 (2.7%)
	Z体	0.00692	0.00697	0.00702	0.00706	0.00706	0.00701 (1.8%)

試験水中の検体濃度は、各試験区、各試料採取日ともほぼ一定濃度で推移した。

2. 魚体中の検体濃度

試験濃度 (mg/L)		各暴露開始後日数及び排泄開始後日数における濃度 ($\mu\text{g/g}$) n 2 の値								
		4日	7日	13日	20日	28日	排泄 0.125日	排泄 0.65	排泄 4日	
0.5	E体	3.53	2.94	3.29	3.61	3.10	1.05	<0.07		
		3.08	3.23	6.08	2.68	3.04	0.72	<0.07		
	Z体	0.152	0.133	0.184	0.166	0.158	<0.088	<0.088		
		0.161	0.164	0.422	0.144	0.197	<0.088	<0.088		
0.05	E体	0.418	0.346	0.357	0.393	0.497	0.186	0.241	<0.062	
		0.434	0.458	0.459	0.424	0.541	0.183	0.220	<0.062	
	Z体	<0.089	<0.088	<0.088	<0.087	<0.088	--			
		<0.089	<0.088	<0.088	<0.087	<0.088	--			

暴露期間を通じて、魚体中の検体濃度は、各試験区、各試料採取日ともほぼ一定濃度で推移した。また、排泄開始後速やかに定量限界未満となった。

3. 濃縮係数

試験濃度 (mg/L)		各暴露開始後日数における濃縮倍率 n=2 の平均値				
		4日	7日	13日	20日	28日
0.5	E体	8	8	11	8	7
	Z体	2	2	5	2	3
0.05	E体	10	10	10	10	12
	Z体	<13	<13	<13	<13	<13

0.5 mg/L 区における 13, 20, 28 日における濃縮倍率の変動が 20% を超過したが、濃縮倍率が低く、暴露期間に相関した増加傾向が無いことから、定常状態に達しているとみなして BCFss を求めた。(E体：9倍、Z体：3倍)

0.05 mg/L 区は、E体については定常状態に達していると考えられたため、そのまま BCFss を求めた (10倍)。Z体は検出限界未満であり求められなかった。

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。

4. 魚体中の脂質含量

供試魚中の平均脂質含有量は、暴露開始時 4.9%、排泄完了時 5.7%であった。

5. 関連事項

本試験に際して使用したピリミノバックメチルに係るパラメーターは以下のとおり。

- ・水溶解度：9.25 mg/L (E 体) 175 mg/L (Z 体)
- ・コイ 96 時間 LC₅₀：>59.8 mg/L (原体)

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

(6) 代謝・分解のまとめ

ピリミノバックメチル (KIH-6127) の動物、植物、土壌中における代謝・分解及び環境に関する試験の結果を次のとおり要約する。又、代謝経路及び各試験結果の概要をまとめた。

(1) 動物 (ラット)

・吸収、排泄、分布

雌雄ラットに 5 mg/kg 及び 500 mg/kg で単回経口投与された Py-¹⁴C-ピリミノバックメチル(E 体 : Z 体=4:1 混合物)の血液、血漿中放射能濃度に係る薬物動態学的パラメーター〔最高濃度到達時間(T_{max})、最高濃度(C_{max})、半減期(T_{1/2})、時間曲線下面積(AUC)〕に関し、雌雄において顕著な差は認められなかった。Bz-¹⁴C-ピリミノバックメチル (E 体 : Z 体=4:1 混合) 投与では、血液、血漿の C_{max}、AUC(0~∞)において、雌性は雄性の 1.3~1.6 倍であり、若干の雌雄の差が認められた。Bz-¹⁴C-KIH-6127 の E 体と Z 体をそれぞれ単独に、5 mg/kg で雌雄ラットに単回投与し、血液、血漿中放射能濃度を測定した試験から、吸収には E、Z 異性体間及び雌雄間で大差は認められなかった。

放射能の大部分は、単回投与(5 mg/kg、500 mg/kg)、連続投与(5 mg/kg)いずれも投与後 48 時間までに尿糞を介して投与量の約 90%が排泄されたが、尿中排泄率は雌>雄、糞中排泄率は、雌<雄であり雌雄に差が認められた。呼気中への排泄は認められず、何れの投与群も投与放射能は 168 時間内にラット体外にほぼ定量的に排泄された。

胆汁中(5 mg/kg 投与、0~48 時間)への排泄率は、雄で投与量の 65~71%、雌で 55~60%であり、雄>雌であった。その時の糞中への排泄割合は低(雄で 0.2~0.4%、雌で 0.2%)しており、糞を介しての排泄量のほぼ全量が胆汁排泄によると考えられた。吸収率は各群とも良好であり、約 90%であった。

組織中への放射能の取り込みでは 5 及び 500 mg/kg 投与において、最初の屠殺時(投与後 6 時間)にほとんどの組織が最高濃度を示した。放射能濃度及び分布率は経時的に減少し、投与後 168 時間では各組織中濃度は血漿中濃度以下となった。投与後 168 時間における各組織内分布率は投与量の 0.17%以下であった。5 mg/kg の連続投与群でも、排泄のパターン及び体内残存率は単回投与とほぼ同様であった。いずれの投与群及び雌雄においても臓器、組織への蓄積性は低かった。

・代謝

E 体 : Z 体 = 4:1 混合物の低投与(5 mg/kg)及び高投与(500 mg/kg)群では 0~48 時間の糞中に親化合物の E 体が検出されたが、Z 体は検出されなかった。0~48 時間の尿中にはいずれの投与群も親化合物は検出されなかった。低投与、高投与群の尿糞中代謝物は同様であり、尿から、
、
、
及び
が同定された。と
が主要代謝物であった。糞中においては親化合物の E 体の他、
、
、
及び
が同定され、その内、主要代謝物は
と
であった。0~48 時間の胆汁中代謝物は
を除き、
、
、
及び
の
が検出された。

投与後 6 時間(血中濃度最高時点付近)の肝臓、腎臓及び血漿中の代謝物は、尿糞中に検出されたと同様の代謝物が同定されたが、高投与群で親化合物の E 体と Z 体が多く検出された。代謝物の種類は雌雄で類似していた。高投与群における肝臓、腎臓及び血漿中の親化合物(E 体>Z 体)の検出量は、雄<雌であった。

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。

また、E 体及び Z 体を各々単独で投与した試験では、ラット体内で E 体及び Z 体における代謝部位は類似していたが、E、Z 間の相互の異性化は起こっていないことが示唆された。

ピリミノバックメチルの一次代謝経路は、

及び
である。ラット中の主要代謝経路は、反応 3)に続く反応 7)であると推察された。代謝物の部は二次代謝反応により、を形成した。

(2) 植物 (水稲)

水稲 4 葉期に、湛水条件で土壌表面に、Py-¹⁴C-及び Bz-¹⁴C-ピリミノバックメチル(E 体 : Z 体=5:1 混合物)を 3 g/10a(実用処理量)及び 25.5 g/10a(8.5 倍量)を処理した。

3g/10a 処理—収穫期(処理後 109 日)における放射能の分布(処理放射の%、Py 処理及び Bz 処理の順で数値を記述)及び濃度(親換算濃度 ppm、Py 処理及び Bz 処理の順で数値を記述)は、玄米では非常に低く、0.40~0.22%(0.007~0.006 ppm)であった。稲藁では同 9.35~10.23%(0.061~0.098 ppm)であった。土壌に残存した放射能は同 74.8~89.7%であり、その大部分は 0~5 cm の土壌表層に残存した。

玄米からの抽出放射能は非常に低く(0.001 ppm 以下)、この抽出液中に親化合物は検出されなかった。大部分の放射能はに検出され、その放射能の一部は()に取り込まれた。稲藁から約半分の放射能が抽出され、親化合物(Bz 標識体のみ検出、E 体>Z 体)、及びが同定されたが、いずれも以下であり、この内の主要代謝物は及びであった。の放射能の一部は、生体成分の()に取り込まれていた。

25.5g/10a 処理—収穫期の玄米、稲藁及び土壌への放射能の分布は、3g/10a 処理の場合と類似していたが、親換算放射能濃度は約 10 倍高かった。3g/10a 処理の場合と同様の代謝物を検出した。

(3) 土壌

茨城(LiC)、大阪(CL)の 2 土壌で Bz 及び Py-¹⁴C 標識ピリミノバックメチルの E 体及び Z 体の消長及び分解物を検討した。好氣的湛水条件での半減期は茨城土壌で 62.9~133 日であったが、大阪土壌で 2.0~3.6 日と早かった。また Pz 標識体の畑地または滅菌湛水条件下では、分解は湛水条件より遅かった。土壌抽出残渣及び ¹⁴CO₂ は時間とともに漸増した。は茨城土壌()より短期培養の大阪土壌()で多く、一方、の発生は長期培養の茨城土壌()が、大阪土壌()より多い結果であった。の発生について Bz 及び Py-¹⁴C 標識体とで比較すると、茨城土壌の Pz 標識体で に対し、Py 標識体ではとやや多く発生が認められ、Py 標識体の方がにへと分解し易いことが示唆された。また、大阪土壌でも同様の結果であった。

同定された主要分解物から分解経路を推定すると、E 体での経路が、そして Z 体ではの経路が、さらに共通の経路として E 及び Z 体と經由し、各々、更に土壌吸着またはへ分解すると想定された。

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

(4)土壌吸着

E体及びZ体を別個に5種類の上壌に用いて土壌吸着を実施した結果、有機炭素含量とK値との一次相関の勾配であるKocはE体では972及びZ体では499であった。

(5)水中での光分解

滅菌蒸留水、自然(河川)水及び滅菌自然水溶液(約1.4ppm)にブラックライトを29日間照射した結果、半減期は滅菌蒸留水では301日、自然水では178日及び滅菌自然水では133日と推定された。試験期間中、E体/Z体間の光異性化後、平衡することが認められたが、E体及びZ体合計すると、分解はほとんど認められなかった。

模擬田面水、滅菌模擬田面水及び滅菌蒸留水に55日間太陽光を照射した結果、前述の結果とほぼ同じであった。模擬田面水では、回収されたE体は18.9~19.2%、Z体は20.6~21.0%に減衰し、E体/Z体間の光異性化及び速やかな分解が示唆された。また主要分解物は 及び であり、その他、 及び が見出された。

E/Z体の約5ppm水溶液に太陽光を224日間及び高圧水銀灯を18日間照射した。いずれの光源でもE体/Z体間の光異性化後、平衡することが認められたが、E体及びZ体を合計すると、分解はほとんど認められなかった。

Bz及びPy標識体を用いて、人工光(キセノンアークランプ)を照射して、蒸留水及び自然水中の光分解試験を実施した。その結果、推定半減期はBz標識体の場合の蒸留水及び自然水中では、各々約495及び71時間、Py標識体では、各々約770及び165時間であった。太陽光換算の推定半減期は、蒸留水及び自然水で、各々160~244日及び24~53日相当と推定された。異性化では、E体/Z体比は5:1から4:6に変化し、終了までその比率を変えないままE体及びZ体の合計量は減少した。同定された分解物、 、 及び異性化等から、分解における主要経路は にあると考えられた。

(6)加水分解

pH4、7及び9で50℃、5日間の加水分解試験を行った結果、分解率は10%以下で、加水分解に対し安定であった。E体/Z体間の光異性化は認められず、いずれのpHでも半減期は1年以上と推定された。

(7)生物濃縮性

非標識原体を用いて、0.05及び0.5 mg/L区の2濃度区を設定しコイに暴露し、所定時間後に水中濃度及び魚体中の濃度を測定。暴露期間中における水中及び魚体中の濃度はほぼ一定であり、BCF_{ss}はE体で9~10、Z体で3であった。また、排泄試験を行ったが、暴露終了後4日後に検出限界未満となり完全に排泄されたものと考えられた。

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

【附】ピリミノバックメチルの開発年表