

### <審議の経緯>

- 1996年 10月 29日 初回農薬登録
- 2007年 10月 23日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 11月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1109008号）、関係書類の接受（参照1～97）
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）（参照98）
- 2008年 1月 18日 第18回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照99）
- 2008年 10月 3日 追加資料受理（参照100）
- 2008年 11月 28日 第25回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照101）
- 2009年 5月 20日 第51回農薬専門調査会幹事会（参照102）
- 2009年 6月 18日 第290回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 18日 より7月17日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 11月 13日 第57回農薬専門調査会幹事会（参照103）
- 2010年 3月 16日 第61回農薬専門調査会幹事会（参照104）
- 2010年 3月 30日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 4月 1日 第326回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

\*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

## 要 約

ピリミジルカルボキシ系除草剤「ピリミノバックメチル」(CAS No. 136191-64-5) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリミノバックメチル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び血液(貧血、ラットのみ)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄ラットでLGL白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピリミノバックメチル

英名：pyriminobac-methyl (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=2-(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)ベンゾエート

英名：methyl 2-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)oxy-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate

CAS (No. 136191-64-5)

和名：メチル=2-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-6-[1-(メトキシイミノ)エチル]ベンゾエート

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

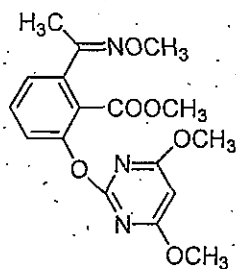
### 4. 分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_6$

### 5. 分子量

361.36

### 6. 構造式



原体中組成 E体：Z体=5：1

### 7. 開発の経緯

ピリミノバックメチルは、クミアイ化学工業株式会社により開発されたピリミジニルカルボキシ系除草剤である。作用機構は、アセト乳酸合成酵素 (ALS) の阻害である。我が国では 1996 年に初回農薬登録され、海外では、1999 年から韓国で、2003 年から中国で水稲用除草剤として登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]に用いたピリミノバックメチル (PBM) の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピリミノバックメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[ben- <sup>14</sup> C]PBM-E	ベンゼン環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識した E 体単独
[ben- <sup>14</sup> C]PBM-Z	ベンゼン環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識した Z 体単独
[ben- <sup>14</sup> C]PBM	ベンゼン環の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識した E 体/Z 体混合体
[pyr- <sup>14</sup> C]PBM-E	ピリミジン環の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識した E 体単独
[pyr- <sup>14</sup> C]PBM-Z	ピリミジン環の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識した Z 体単独
[pyr- <sup>14</sup> C]PBM	ピリミジン環の 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識した E 体/Z 体混合体

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) E 体/Z 体混合体

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM (E 体 : Z 体 = 4 : 1 の混合体) を 5 mg/kg 体重 (以下[1.]において「低用量」という。) 又は 500 mg/kg 体重 (以下[1.]において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

全血及び血漿中放射能の T<sub>max</sub> は 4~10 時間、T<sub>1/2</sub> は 2~3 日であり、標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。C<sub>max</sub> については、[pyr-<sup>14</sup>C]PBM 投与群では顕著な性差は認められなかったが、[ben-<sup>14</sup>C]PBM 投与群では雌は雄の 1.3~1.6 倍であり、雌雄に若干の差が認められた。(参照 2)

表 1 全血及び血漿中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重				
	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
全血	T <sub>max</sub> (時間)	6	10	6	6	6	6	6	
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.94	1.00	0.71	0.96	103	109	88.5	139
	T <sub>1/2</sub> (日)	2.5	2.5	2.2	1.9	2.9	2.7	1.9	2.1
血漿	T <sub>max</sub> (時間)	6	10	6	8	6	6	4	6
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.83	1.61	1.33	2.02	163	158	156	202
	T <sub>1/2</sub> (日)	2.1	2.7	1.9	2.0	2.1	2.4	1.8	2.2

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁及び尿中排泄率並びにカーカス<sup>1</sup>中残留放射能から算出した吸収率は、87~93%であった。(参照 2)

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM (E 体 : Z 体 = 4 : 1 の混合体) を低用量又は高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度はほとんどの組織で投与 6 時間後に最高値となり、消化管を除くと低用量群では肝臓、高用量群では雄で脂肪及び肝臓、雌で脂肪、肝臓、腸間膜リンパ節、骨髄、腎臓及び副腎で高かった。いずれの組織中放射能も以後速やかに減衰し、投与 168 時間後にはほとんどの組織で血漿中濃度未満となり、組織及び臓器への残留性はないものと考えられた。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	投与 6 時間後	投与 168 時間後
5	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	小腸(5.23)、胃(3.39)、肝臓(1.98)、 前立腺(1.32)、血漿(1.15)	肝臓(0.04)、大腸(0.04)、 血漿(0.04)
		雌	小腸(3.24)、盲腸(2.56)、胃(1.98)、 肝臓(1.80)、血漿(1.46)	すべての組織で 血漿(0.06)未満
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	小腸(5.11)、胃(3.40)、肝臓(2.66)、 腎臓(1.63)、血漿(1.43)	大腸(0.19)、盲腸(0.17)、 小腸(0.09)、血漿(0.03)
		雌	小腸(5.53)、胃(3.63)、肝臓(2.15)、 血漿(1.56)	すべての組織で 血漿(0.05)未満
500	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	小腸(345)、肝臓(207)、胃(191)、盲 腸(177)、白色脂肪(173)、血漿 (149)	すべての組織で 血漿(6.30)未満
		雌	白色脂肪(492)、盲腸(376)、褐色脂 肪(295)、小腸(255)、肝臓(243)、腸 間膜リンパ節(219)、骨髄(218)、胃 (206)、腎臓(160)、副腎(146)、血漿 (144)	すべての組織で 血漿(8.64)未満
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	小腸(375)、胃(232)、肝臓(211)、白 色脂肪(190)、褐色脂肪(174)、血漿 (164)	すべての組織で 血漿(6.70)未満
		雌	白色脂肪(532)、褐色脂肪(411)、小 腸(309)、胃(263)、骨髄(243)、肝臓 (224)、盲腸(195)、腸間膜リンパ節 (189)、皮膚(189)、腎臓(167)、副腎 (163)、血漿(163)	すべての組織で 血漿(9.93)未満

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

### ③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]の単回投与群のラットから得られた投与後 48 時間の尿及び糞、投与 6 時間後の血漿、肝臓及び腎臓並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に、肝臓、腎臓及び血漿中代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物は M-19 及び M-22 であった。

糞中では親化合物 (E 体) が検出された。主要代謝物は M-22 及び M-29 であった。

胆汁中に親化合物は検出されず、主要代謝物として M-5、M-6、M-11、M-12、M-30 の抱合体及び遊離型の M-22 が検出された。

肝臓、腎臓及び血漿中では、糞尿中で検出されたものと同様の代謝物が同定された。高用量群では、親化合物の E 体及び Z 体も検出された。

主要代謝経路は、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化、④ピリミジン環 5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オキサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断、⑧ラクトン化、⑨抱合体形成であると考えられた。(参照 3)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	ピリミハック メチル	代謝物
5	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	尿	—	M-22(11.0)、M-19(4.7)、M-20(1.6)、M-1(1.2)、未同定代謝物(0.2~2.5)
			糞	—	M-22(6.6)、M-6(1.1)、M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.5~11.6)
			胆汁	—	M-30 抱合体(5.6)、M-5 抱合体(3.8)、M-22(3.6)、M-11 抱合体(3.5)、M-6 抱合体(2.5)、M-12 抱合体(0.9)、未同定代謝物(0.6~9.2)
		雌	尿	—	M-22(11.2)、M-19(5.0)、M-20(2.4)、M-1(0.5)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.6~5.2)
			糞	E 体(0.1)	M-22(4.1)、M-5(0.5)、M-17(0.3)、M-11(0.1)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.6~10.9)
			胆汁	—	M-5 抱合体(6.3)、M-6 抱合体(5.3)、M-30 抱合体(3.1)、M-11 抱合体(2.3)、M-22(1.5)、M-12 抱合体(1.1)、未同定代謝物(0.6~8.2)
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	尿	—	M-19(6.2)、M-20(1.4)、M-1(1.2)、M-13/27(0.9)、M-23(0.6)、M-15(0.2)、未同定代謝物(0.5~3.0)
			糞	E 体(0.2)	M-29(4.1)、M-6(2.3)、M-13/27(1.2)、M-5(0.7)、M-17(0.5)、M-4(0.3)、M-11(0.3)、未同定代謝物(0.5~13.7)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	ピリミダチン	代謝物
500	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	胆汁	—	M-6 抱合体(5.4)、M-30 抱合体(4.9)、M-5 抱合体(3.8)、 M-11 抱合体(1.1)、M-12 抱合体(0.7)、未同定代謝物 (0.6~9.9)
			尿	—	M-19(7.1)、M-20(4.0)、M-1(1.6)、M-13/27(1.0)、 M-25(0.2)、未同定代謝物(0.8~6.2)
		雌	糞	E体(0.4)	M-13/27(2.5)、M-29(1.5)、M-5(0.8)、M-17(0.5)、 M-25(0.3)、M-11(0.3)、M-12(0.2)、 未同定代謝物(0.4~9.3)
		胆汁	—	M-5 抱合体(5.8)、M-6 抱合体(3.7)、M-30 抱合体(3.1)、 M-11 抱合体(2.8)、M-12 抱合体(0.9)、 未同定代謝物(1.2~6.8)	
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	尿	—	M-22(7.8)、M-19(3.5)、M-20(1.8)、M-1(1.3)、 M-25(0.8)、未同定代謝物(0.2~4.7)
			糞	E体(3.9)	M-22(7.2)、M-6(1.8)、M-11(0.8)、M-25(0.7)、 M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.3)、 未同定代謝物(0.6~4.9)
		雌	尿	—	M-22(5.1)、M-19(3.1)、M-25(2.5)、M-20(2.0)、 M-1(2.0)、未同定代謝物(0.4~10.6)
		糞	E体(4.0)	M-22(3.9)、M-17(1.1)、M-25(1.0)、M-11(0.8)、 M-12(0.6)、未同定代謝物(0.6~4.3)	
[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	尿	—	M-19(3.9)、M-20(1.8)、M-1(1.6)、M-25(1.0)、 M-13/27(0.9)、M-11(0.2)、M-23(0.2)、M-15(0.1)、 未同定代謝物(0.1~5.6)	
		糞	E体(2.1)	M-29(3.3)、M-6(2.7)、M-11(2.1)、M-13/27(1.3)、 M-4(1.0)、M-12(0.6)、M-5(0.5)、M-17(0.5)、 M-25(0.5)、未同定代謝物(1.1~4.2)	
	雌	尿	—	M-19(2.6)、M-20(1.0)、M-1(1.2)、M-25(1.8)、 M-13/27(0.4)、未同定代謝物(0.4~9.4)	
	糞	E体(2.2)	M-29(1.8)、M-4(0.9)、M-13/27(0.7)、M-25(0.6)、 M-11(0.4)、M-12(0.2)、未同定代謝物(0.4~2.7)		

—: 検出されなかった。

表4 肝臓、腎臓及び血漿中代謝物 (µg/g)

投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	ピリミダチン	代謝物
5	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	肝臓	—	M-20(0.28)、M-22(0.25)、M-17(0.12)、M-12(0.03)、 M-25(0.02)、未同定代謝物(0.02~0.12)
			腎臓	—	M-22(0.07)、M-17(0.06)、M-20(0.03)、 未同定代謝物(0.01~0.09)
			血漿	—	M-22(0.24)、M-17(0.23)、M-25(0.02)、M-19(0.01)、 未同定代謝物(0.01~0.09)
		雌	肝臓	—	M-22(0.28)、M-20(0.24)、M-17(0.13)、M-12(0.04)、 M-25(0.03)、未同定代謝物(0.01~0.10)
			腎臓	—	M-17(0.08)、M-20(0.06)、M-22(0.05)、 未同定代謝物(0.02~0.13)



投与量 (mg/kg体重)	標識体	性別	試料	ヒリミ/バック メチル	代謝物
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	血漿	—	M-17(0.41)、M-22(0.20)、M-25(0.02)、M-19(0.01) 未同定代謝物(0.01~0.03)
			肝臓	—	M-20(0.39)、M-12(0.17)、M-17(0.14)、 M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.03~0.17)
			腎臓	—	M-12(0.18)、M-17(0.13)、M-20(0.04)、 未同定代謝物(0.04~0.14)
		雌	血漿	—	M-17(0.36)、M-12(0.17)、M-19(0.03)、M-25(0.03)、 未同定代謝物(0.02~0.13)
			肝臓	<i>E</i> 体(0.1)	M-20(0.40)、M-17(0.18)、M-12(0.07)、 M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.06~0.13)
			腎臓	—	M-17(0.12)、M-12(0.09)、M-20(0.08)、 未同定代謝物(0.03~0.18)
500	[pyr- <sup>14</sup> C] PBM	雄	肝臓	<i>E</i> 体(9) <i>Z</i> 体(4)	M-22(14)、M-23(14)、M-25(12)、M-17(9)、M-20(8)、 M-12(4)、M-24(1)、未同定代謝物(2~21)
			腎臓	<i>E</i> 体(3) <i>Z</i> 体(3)	M-22(14)、M-17(7)、M-23(7)、M-25(5)、M-12(4)、 M-20(4)、未同定代謝物(2~8)
			血漿	<i>E</i> 体(2)	M-17(34)、M-25(19)、M-22(7)、M-19(2)、M-23(1)、 未同定代謝物(2~8)
		雌	肝臓	<i>E</i> 体(25) <i>Z</i> 体(9)	M-23(28)、M-25(19)、M-12(15)、M-20(12)、 M-22(10)、M-17(6)、M-24(4)、未同定代謝物(4~20)
			腎臓	<i>E</i> 体(10) <i>Z</i> 体(5)	M-23(15)、M-25(9)、M-12(5)、M-17(5)、M-22(5)、 M-20(4)、未同定代謝物(3~10)
			血漿	<i>E</i> 体(6) <i>Z</i> 体(2)	M-17(25)、M-25(18)、M-22(8)、M-19(2)、M-23(3)、 未同定代謝物(1~7)
	[ben- <sup>14</sup> C] PBM	雄	肝臓	<i>E</i> 体(18) <i>Z</i> 体(6)	M-23(20)、M-25(16)、M-20(10)、M-12(8)、M-17(5)、 M-24(2)、未同定代謝物(2~17)
			腎臓	<i>E</i> 体(6) <i>Z</i> 体(4)	M-23(11)、M-12(7)、M-25(6)、M-17(5)、M-20(6)、 未同定代謝物(2~9)
			血漿	<i>E</i> 体(4) <i>Z</i> 体(1)	M-17(36)、M-25(24)、M-12(3)、M-23(3)、M-19(1)、 未同定代謝物(1~8)
		雌	肝臓	<i>E</i> 体(30) <i>Z</i> 体(9)	M-23(28)、M-25(20)、M-12(15)、M-20(8)、M-17(3)、 M-24(2)、未同定代謝物(1~10)
			腎臓	<i>E</i> 体(14) <i>Z</i> 体(6)	M-23(20)、M-25(11)、M-12(10)、M-20(5)、M-17(4)、 未同定代謝物(2~11)
			血漿	<i>E</i> 体(7) <i>Z</i> 体(2)	M-25(28)、M-17(20)、M-23(5)、M-20(4)、M-19(2)、 M-13/17(1)、未同定代謝物(2~5)

—：検出されなかった。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM 若しくは [ben-<sup>14</sup>C]PBM (*E* 体:*Z*体=4:1 の混合体) を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Fischer ラット (一群雌 3 匹) に低用量の非標識体を 6 日間反復経口投与後に各標識体を

単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、糞尿中に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿及び糞中であり、尿中への排泄は雄で 34~37%TAR、雌で 42~51%TAR と雌の方が多く、糞中への排泄は雄で 54~62%TAR、雌で 39~49%TAR と雄の方が多かった。呼吸への排泄は認められなかった。(参照 2)

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口	
	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重/日	
標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM	[ben- <sup>14</sup> C]PBM
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
尿	34.0	42.2	33.9	48.2	35.3	51.0	36.5	49.7	49.4	46.1
糞	58.3	46.5	62.4	49.3	53.9	45.8	56.2	38.7	42.7	45.5
カーカス	0.2	0.3	0.2	0.0	0.6	0.6	0.3	0.5	0.5	0.2
ケージ洗浄液	0.5	1.5	0.6	0.4	1.5	1.6	0.5	2.6	0.7	1.0
計	93.0	90.5	97.1	97.9	91.3	99.0	93.5	91.5	93.3	92.8

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM (E 体: Z 体=4:1 の混合体) を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は、雄で 65~71%TAR、雌で 55~60%TAR であった。この時の糞中排泄率は 0.2~0.4%TAR であり、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における糞中排泄量のほぼ全量が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM	
	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
消化管内容物	7.3	5.0	1.7	6.3
カーカス	3.0	6.1	3.0	3.5

#### (2) E 体、Z 体単独

##### ① 吸収

Fischer ラット (一群雌雄各 2 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-E 又は [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-Z を低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、血中放射能濃度は投与 3 時間後に最高に達した後、6~8 時間で再び極大を示し、2 相性を示した。吸収には E 体、Z 体の異性体間及び雌雄間で大きな差はみられなかった。(参照 4)

表 7 血中放射能濃度推移

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM-E		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM-Z	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (α相)(時間)	3	3	3	0.7~3
T <sub>max</sub> (β相)(時間)	8	8	6	6
C <sub>max</sub> (α相) (μg/mL)	0.97	1.37	1.19	0.77
C <sub>max</sub> (β相) (μg/mL)	0.69	0.98	0.94	0.89

## ② 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [1. (2) ③a.] の [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-E 及び [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-Z 投与群で得られた投与後 24 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (2) ③b.] で得られた投与後 24 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 8 に、胆汁中代謝物は表 9 に示されている。

尿中には親化合物は認められなかった。E 体投与群の主要代謝物は M-22 であり、他に M-1、M-17、M-19、M-20、M-25 及び 9 種類の未同定代謝物が検出された。Z 体投与群では M-22 及び M-19 が主要代謝物であり、他に M-1、M-6、M-17、M-25 及び 8 種類の未同定代謝物が検出された。

糞中では、雌においてのみ親化合物 Z 体が微量 (0.7% TAR) 検出され、主要代謝物は M-22 であった。その他に E 体投与群では M-5、M-11、M-17、M-20、M-25、M-30 及び 8 種類の未同定代謝物が、Z 体投与群では M-6、M-12、M-17、M-25、M-30 及び 6 種類の未同定代謝物が検出された。

胆汁中に親化合物は認められず、E 体投与群では M-5 抱合体、M-11 抱合体、M-30 抱合体及び 10 種類の未同定代謝物が、Z 投与群では M-6 抱合体、M-12 抱合体、M-30 抱合体及び 3 種の未同定代謝物が検出された。その他に [pyr-<sup>14</sup>C] 標識体投与群では E 体及び Z 体に共通して遊離型の M-22 が検出された。

主要代謝経路は E 体及び Z 体にほぼ共通し、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化④ピリミジン環-5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オキサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断であると推定された。ラット体内では E 体と Z 体間の異性化反応は起こらないものと考えられた。(参照 6、7)

表 8 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	性別	試料	ピリミパック メチル	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] PBM-E	雄	尿	—	M-22(9.7)、M-17(0.5)、M-19(0.5)、M-1(0.2)、 M-20(0.1)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.2~2.1)
		糞	—	M-22(5.0)、M-17(1.4)、M-30(0.8)、M-5(0.5)、 M-20(0.5)、M-11(0.4)、M-25(0.4)、 未同定代謝物(0.3~12.6)
	雌	尿	—	M-22(12.1)、M-17(2.7)、M-20(2.1)、M-19(0.5)、 M-1(0.4)、M-25(0.2)、未同定代謝物(0.6~5.1)
		糞	—	M-22(3.0)、M-20(0.4)、M-17(0.3)、M-30(0.3)、 M-5(0.2)、M-11(0.2)、M-25(0.2)、 未同定代謝物(0.2~8.2)
[pyr- <sup>14</sup> C] PBM-Z	雄	尿	—	M-22(22.3)、M-19(3.7)、M-6(0.6)、M-17(0.4)、 M-25(0.4)、M-1(0.1)、未同定代謝物(0.9~6.3)
		糞	—	M-22(6.9)、M-30(0.8)、M-6(0.6)、M-12(0.2)、 M-25(0.1)、未同定代謝物(0.7~1.1)
	雌	尿	—	M-19(21.9)、M-22(15.6)、M-17(1.7)、M-6(0.7)、 M-25(0.3)、未同定代謝物(1.4~4.4)
		糞	Z体(0.7)	M-22(3.3)、M-30(0.3)、M-6(0.4)、M-12(0.1)、 M-25(0.1)、未同定代謝物(0.1~1.0)

— : 検出されなかった。

表 9 胆汁中代謝物 (%TAR)

標識体	性別	ピリミパック メチル	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] PBM-E	雄	—	M-5 抱合体(6.9)、M-11 抱合体(3.5)、M-30 抱合体(1.7)、 M-22 (1.3)、未同定代謝物(0.3~6.7)
	雌	—	M-5 抱合体(6.6)、M-11 抱合体(3.6)、M-30 抱合体(2.1)、 M-22(1.6)、未同定代謝物(0.7~7.6)
[pyr- <sup>14</sup> C] PBM-Z	雄	—	M-6 抱合体(16.1)、M-30 抱合体(10.6)、M-12 抱合体 (3.6)、M-22(3.1)、未同定代謝物(1.7~4.3)
	雌	—	M-6 抱合体(19.6)、M-12 抱合体(4.0)、M-30 抱合体 (3.6)、M-22(2.5)、未同定代謝物(1.2~6.3)
[ben- <sup>14</sup> C] PBM-E	雄	—	M-5 抱合体(3.8)、M-11 抱合体(1.5)、M-30 抱合体(0.9)、 未同定代謝物(0.5~2.4)
	雌	—	M-5 抱合体(7.7)、M-11 抱合体(3.2)、M-30 抱合体(2.5)、 未同定代謝物(1.4~7.5)
[ben- <sup>14</sup> C] PBM-Z	雄	—	M-6 抱合体(13.3)、M-30 抱合体(7.5)、M-12 抱合体 (2.5)、未同定代謝物(0.7~4.7)
	雌	—	M-6 抱合体(21.7)、M-12 抱合体(3.7)、M-30 抱合体 (1.9)、未同定代謝物(1.6~8.2)

— : 検出されなかった。

### ③ 排泄

#### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 1 匹）に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-*E*、[pyr-<sup>14</sup>C]PBM-*Z*、[ben-<sup>14</sup>C]PBM-*E* 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの標識体においても、雌雄ともに *E* 体投与では糞中排泄が尿中排泄より多く、*Z* 体投与では尿中排泄が糞中排泄より多かった。呼気への排泄は認められなかった。（参照 7）

表 10 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM- <i>E</i>		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM- <i>Z</i>		[ben- <sup>14</sup> C]PBM- <i>E</i>		[ben- <sup>14</sup> C]PBM- <i>Z</i>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	28.9	45.0	60.1	71.6	25.3	24.6	57.0	71.1
糞	69.3	56.0	31.1	22.1	67.0	69.5	40.7	31.4
計	98.2	101	91.2	93.7	92.3	94.1	97.7	103

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 1～3 匹）に [pyr-<sup>14</sup>C]PBM-*E*、[pyr-<sup>14</sup>C]PBM-*Z*、[ben-<sup>14</sup>C]PBM-*E* 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中への排泄は、投与後 24 時間で 25～65%TAR、48 時間で 38～81%TAR であった。（参照 6）

表 11 投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM- <i>E</i>		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM- <i>Z</i>		[ben- <sup>14</sup> C]PBM- <i>E</i>		[ben- <sup>14</sup> C]PBM- <i>Z</i>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	54.2	57.9	56.1	51.8	25.4	65.2	39.5	55.2
投与後 48 時間	80.7	59.3	56.5	52.5	38.3	66.6	48.3	57.3

### ④ ラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット（雄 1 匹）の初代培養肝細胞 4～5×10<sup>5</sup> cells/プレートに対し、[ben-<sup>14</sup>C]PBM-*E* 又は [ben-<sup>14</sup>C]PBM-*Z* を約 1 μg (*E* 体：3.8 μM、*Z* 体：2.3 μM) の割合で処理し、0.5 及び 4 時間後に代謝物の分析が行われた。

処理 0.5 時間後では、*E* 体及び *Z* 体処理群ともに親化合物は 34.2～35.2%TAR 残存したが、4 時間後には 0.4～1.8%TAR に減少した。*E* 体処理群では、M-4、M-5、M-11、M-13、M-23、M-25 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-5 (15.6%TAR) であった。*Z* 体処理群では、M-6、M-12、M-25、M-27 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-6 (41.1%TAR) であった。代謝物の一部は抱合体

であった。*E*体及び*Z*体の代謝部位は同等であり、*E*体と*Z*体間の異性化はみられなかった。(参照5)

## 2. 植物体内運命試験

水稻(品種:金南風)の4葉期に[pyr-<sup>14</sup>C]PBM又は[ben-<sup>14</sup>C]PBM(*E*体:*Z*体=5:1の混合体)を30 g ai/ha(実用量)又は255 g ai/ha(高葉量:実用量の8.5倍に相当)の用量で湛水处理(湛水深4 cm)し、処理46日後(青刈期)及び109日後(収穫期)に採取した試料を用いて植物体内運命試験が実施された。

青刈期及び収穫期における各部の放射能分布は表12に、稲体中代謝物は表13に示されている。

実用量処理区では、収穫期には64~79%TARが土壌に残存し、その大部分(50~75%TAR)が0~5 cmの土壌表層に分布した。稲体中の総残留放射能は10~11%TARで、その大部分(約90%TRR)は稲わらから検出され、玄米に移行した放射能は約2%TRRであった。青刈期における残留放射能分布は収穫期に近似していた。

玄米の抽出液中に親化合物は検出されず、代謝物としてM-6が微量(0.1%TRR)検出された。玄米中の抽出残渣は1.1~3.4%TRRで、そのうち0.5~1.6%TRRが糖画分から検出された。

青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらからの抽出放射能は38~66%TRRであった。[pyr-<sup>14</sup>C]PBM処理区では親化合物は検出されなかったが、[ben-<sup>14</sup>C]PBM処理区では親化合物の*E*体及び*Z*体が2.8~9.0%TRR(0.003~0.006 mg/kg)検出された。代謝物として、*E*体及び*Z*体のピリミジン環のメトキシ基がモノ脱メチル化したM-5及びM-6並びにこれらの代謝物のグルコース抱合体M-7及びM-8がそれぞれ3.4~5.9%TRR(0.002~0.006 mg/kg)及び0.9~3.4%TRR(0.0006~0.0035 mg/kg)検出された。その他、[ben-<sup>14</sup>C]PBM処理区のみで、イミノ部分が加水分解されたM-24が1.2%TRR(0.0012 mg/kg)検出された。青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらの抽出残渣は34~52%TRRで、セルロース等に取り込まれた<sup>14</sup>Cグルコースの割合は4.2~19.2%TRRであった。

青刈期及び収穫期の土壌では、表層5 cmまでの土壌中に[pyr-<sup>14</sup>C]PBM処理区では親化合物*E*体及び*Z*体がそれぞれ1.1~2.4及び0.5~0.9%TAR残存し、主要代謝物としてM-5が10.0~16.3%TAR、M-6が1.7~3.5%TAR検出された。[ben-<sup>14</sup>C]PBM処理区では、親化合物*E*体及び*Z*体がそれぞれ11.4~21.0及び3.6~5.7%TAR残存し、主要代謝物としてM-5が19.2~23.5%TAR、M-6が4.1~5.1%TAR検出された。土壌残渣中放射能は23.0~36.8%TARであり、そのうちフルボ酸画分への取り込み(14.2~19.4%TAR)が最も多かった。

高葉量処理区の玄米、稲わら、青刈茎葉及び土壌中の放射能分布並びに代謝物の化学形態は、処理濃度の影響が若干あるものの、総じて実用量処理区と類似していた。(参照8)

表 12 青刈期及び収穫期における各部の放射能分布

試料		30 g ai/ha 処理区				255 g ai/ha 処理区			
		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM		[ben- <sup>14</sup> C]PBM	
		%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg
青刈期	茎葉	11.7	0.101	6.8	0.0713	12.9	1.91	11.8	1.54
	土壤	73.8	/	84.7	/	67.7	/	93.7	/
収穫期	稲体	10.4 (100)	/	10.9 (100)	/	8.4 (100)	/	17.0 (100)	/
	玄米	0.4 (3.9)	0.0068	0.2 (2.0)	0.0059	0.4 (5.2)	0.065	0.3 (1.5)	0.062
	もみ殻	0.2 (1.8)	0.0167	0.2 (1.9)	0.0288	0.2 (2.9)	0.182	0.3 (1.6)	0.360
	稲わら	9.4 (89.9)	0.0611	10.2 (93.8)	0.0982	7.2 (85.4)	0.735	16.0 (94.0)	1.880
	根	0.5 (4.4)	0.0704	0.3 (2.3)	0.0775	0.6 (6.5)	1.31	0.5 (2.9)	1.53
	土壤	64.4	/	78.8	/	62.3	/	90.3	/

/: 算出せず

表 13 青刈期及び収穫期における稲体中代謝物 (%TRR)

処理区 標識体	30 g ai/ha 処理区						255 g ai/ha 処理区					
	[pyr- <sup>14</sup> C]PBM			[ben- <sup>14</sup> C]PBM			[pyr- <sup>14</sup> C]PBM			[ben- <sup>14</sup> C]PBM		
	試料	青刈期	収穫期	試料	青刈期	収穫期	試料	青刈期	収穫期	試料	青刈期	収穫期
抽出放射能	60.6	0.5	37.6	65.7	0.9	53.2	58.4	0.6	28.6	76.2	0.5	52.0
E体	<0.1	—	<0.1	9.0	<0.1	4.7	1.7	<0.2	0.2	6.3	<0.1	3.9
Z体	<0.1	—	<0.1	4.4	<0.1	2.8	1.2	<0.2	<0.2	3.0	<0.1	1.9
M-5	4.9	—	4.6	6.8	<0.1	5.9	2.7	<0.2	3.1	4.6	<0.1	6.4
M-6	3.0	—	3.4	3.6	0.1	4.0	2.5	0.2	4.7	2.7	<0.1	2.9
M-7	9.3	—	1.0	5.2	<0.1	2.5	10.0	<0.2	1.6	7.8	<0.1	1.2
M-8	9.6	—	0.9	6.1	<0.1	3.4	11.3	<0.2	0.6	11.0	<0.1	2.3
M-23	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.6	<0.1	0.4
M-24	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	1.2	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.9
M-33	<0.1	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.4
未同定	33.8	—	27.7	30.6	0.8	28.7	28.4	<0.6	18.4	38.6	0.5	31.7
抽出残渣	39.4	3.4	52.3	34.3	1.1	40.6	41.6	4.6	56.8	23.8	1.0	42.0

—: 分析されず

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験 (湛水及び畑条件)

[ben-<sup>14</sup>C]PBM-E及びZ並びに[pyr-<sup>14</sup>C]PBM-E及びZを軽埴土(茨城)及び埴壤土(大阪)に乾土あたり0.137~0.15 mg/kgとなるように土壤処理し、好氣的湛水(非滅菌及び滅菌)及び畑条件下で、30℃でインキュベートして土壤中運命試験が実施された。インキュベート期間は、茨城土壤で最長335日間、大阪土壤で最長56日間とした。

各土壌における抽出放射能の主要成分は表 14 に示されている。

好氣的湛水条件（非滅菌）下では、茨城土壌に比して大阪土壌で分解が速やかであった。主要分解物は、いずれの標識体においても E 体処理区で M-5、Z 体処理区で M-6 であった。M-5 は茨城土壌で処理 114 日後（21.5% TAR）、大阪土壌で 7 日後（71.4% TAR）に最大に達した後減衰した。一方、M-6 は茨城土壌で 56 日後（24.1% TAR）、大阪土壌で 14 日後（69.7% TAR）に最大に達した後減衰した。この他に、E 体処理区では M-4 が 0.7~3.3% TAR、Z 体処理区では M-26 が 0.4~3.0% TAR 認められ、両処理区に共通の分解物として大阪土壌では M-3 が 4.7~5.7% TAR 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$  の生成量は時間の経過とともに増加した。抽出残渣中の残留放射能は、いずれの処理区においても経時的に漸増し、その多くはフルボ酸画分に存在した。有機溶媒による分画を実施した結果、M-1、M-2、M-3 及び M-4 が同定された。

ピリミノバックメチルは土壌中において、E 体は M-5 から M-4、M-3 へ、Z 体は M-6 から M-26、M-3 へ分解され、また、両異性体に共通した経路として M-24 から M-2 を経て一部は  $\text{CO}_2$  へ分解されるが、大部分は終末残渣となり、最終的には徐々に無機化されると考えられた。推定分解経路は、ピリミノバックメチル E 体及び Z 体の対応するピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化、ベンゼン環-ピリミジン環間のエーテル結合の切断であると考えられた。

滅菌湛水状態及び畑状態では両土壌ともに分解は著しく遅く、試験終了時点で滅菌湛水状態では 80% TAR 以上、畑状態では 54~84% TAR の親化合物が残存した。このことから、ピリミノバックメチルの土壌中での分解には、嫌気性微生物が関与しているものと考えられた。

E 体及び Z 体の好氣的湛水条件における推定半減期は、茨城土壌でそれぞれ 133 及び 62.9 日、大阪土壌で 2.0 及び 3.6 日であった。（参照 9）

表 14 各土壌における抽出放射能の主要成分 (%TAR)

培養条件		好氣的湛水（非滅菌）				好氣的湛水（滅菌）		畑	
標識体		[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-E	[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-Z	[pyr- $^{14}\text{C}$ ] PBM-E	[pyr- $^{14}\text{C}$ ] PBM-Z	[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-E	[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-Z	[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-E	[ben- $^{14}\text{C}$ ] PBM-Z
茨城 土壌 (335 日後)	E 体	22.8	1.0	28.9	1.2	80.1	5.5	79.4	6.0
	Z 体	0.3	12.4	0.5	10.1	1.7	82.2	1.7	53.7
	M-5	11.9	0.5	9.2	0.5	0.3	<0.2	1.5	<0.2
	M-6	<0.2	8.4	<0.2	4.5	<0.2	0.2	<0.2	1.8
	$^{14}\text{CO}_2$	18.9	23.2	23.0	31.3	<0.2	<0.2	3.0	8.9
	残渣	35.3	42.7	25.3	26.9	14.3	9.3	11.8	19.1
大阪 土壌 (56 日後)	E 体	1.2	0.2	1.3	<0.2	93.4	2.2	84.1	1.8
	Z 体	<0.2	1.8	<0.2	1.4	2.4	84.9	4.0	69.8
	M-5	11.0	0.3	11.6	<0.2	0.2	<0.2	0.8	<0.2
	M-6	0.3	28.7	0.3	20.1	<0.2	0.2	<0.2	3.0
	$^{14}\text{CO}_2$	3.1	3.7	19.3	20.8	<0.2	0.3	1.5	3.6
	残渣	57.0	34.9	56.8	38.7	6.9	3.8	6.6	11.6