

## 農薬評価書

# ピリミノバックメチル

2010年4月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) E体/Z体混合体.....	7
(2) E体、Z体単独.....	12
2. 植物体内運命試験.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑条件）.....	17
(2) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
(3) ブラックライトによる水中光分解試験.....	20
(4) 太陽光による水中光分解試験.....	20
(5) 太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	21
7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	25
10. 亜急性毒性試験.....	25

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	27
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	29
1 2. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	34
(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	34
(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	35
(3) チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)を用いた細胞間代謝共同阻害試験	35
(4) ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験	35
(5) マウス及びラットを用いた肝臓内P450測定試験	35
(6) マウスを用いたアルカリ溶出法DNA損傷試験	36
(7) ラットを用いた血清中エストロゲン及びプロゲステロン測定試験	36
III. 食品健康影響評価	37
・別紙1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙2: 検査値等略称	42
・別紙3: 作物残留試験成績	44
・参照	45

## <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	代田眞理子	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)	代田眞理子	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)、土壌中運命、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-pyrimidinylloxy)-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

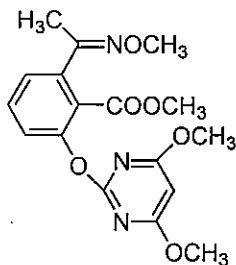
### 4. 分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_6$

### 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
	T <sub>1/2</sub> (日)	2.5	2.5	2.2	1.9	2.9	2.7	1.9
血漿	T <sub>max</sub> (時間)	6	10	6	8	6	6	4
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.83	1.61	1.33	2.02	163	158	156
	T <sub>1/2</sub> (日)	2.1	2.7	1.9	2.0	2.1	2.4	1.8



## 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	ピリミパック メチル	代謝物
		雌	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)
			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)
500	[pyr- <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	ピリミパック メチル	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	ヒロミ/バック メチル	代謝物		
500	[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。呼気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- <i>E</i>		[pyr- <sup>14</sup> C]PBM- <i>Z</i>	
	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(高薬量: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。

高薬量処理区の玄米、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	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		
	試料採取時期	青刈期	収穫期	青刈期	収穫期	青刈期	収穫期	青刈期	収穫期	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°C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	
		[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

## (2) 土壤吸着試験

ピリミノバックメチル *E*体及び *Z*体のそれぞれについて、5種類の国内土壌[軽埴土(宮城及び茨城)、砂質埴壤土(茨城)及び埴壤土(静岡及び大阪)]を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は、*E*体で 7.51~45.7、*Z*体で 3.78~22.9 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は、*E*体で 425~1,270、*Z*体で 215~636 であった。(参照 16)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

ピリミノバックメチル原体 (*E*体:*Z*体=4.4:1 の混合体) を、pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5.2 mg/L となるように添加した後、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$  で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4~9 の各緩衝液中でのピリミノバックメチルの分解率は 10%以下であり、加水分解に対して安定であった。*E*体、*Z*体間の光異性化は認められず、いずれの pH でも推定半減期は 1 年以上であった。(参照 10)

### (2) 水中光分解試験

滅菌自然水 [河川水 (静岡)、pH 7.8~7.9] 及び滅菌蒸留水 (pH 5.8) に、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$  及び *Z* 並びに  $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$  及び *Z* を 4 mg/L [*E*体:約 3.4mg/L、*Z*体:約 0.6 mg/L (*E*体:*Z*体=5.7:1)] となるように添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 5 日間 (120 時間) キセノン光 (光強度: 59 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

自然水及び蒸留水における放射能の回収率は 86%以上であった。ピリミノバックメチルは、自然水及び蒸留水中で光照射を受けた場合には異性化した。照射後 6 時間で *E*体/*Z*体の比率が 5:1 から 4:6 に変化し、以降ほぼその比率が維持されたまま *E*体及び *Z*体の合計量が減衰した。分解物として M-2、M-24、M-25 及び M-35 が同定された。その他に少量の未同定分解物が多数認められた。主要分解物は M-2 で、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]\text{PBM-}E$  及び *Z* を添加した自然水試験区の照射後 96 時間及び 120 時間において最大約 10% TAR 検出された。推定分解経路は、オキシム部位の加水分解、メチルエステルの加水分解、ベンゼン環とピリミジン環間のエーテル結合の切断、オキシム部位の加水分解後の一部環化であると考えられた。

ピリミノバックメチルの光分解による推定半減期は、自然水中で 74~165 時間、蒸留水中で 495~770 時間、太陽光換算では自然水中で 24~52 日、蒸留水中で 156~244 日であった。(参照 11、12)

### (3) ブラックライトによる水中光分解試験

滅菌蒸留水、自然水〔河川水（静岡）、pH 7.52〕及び滅菌自然水（pH 8.18）に、ピリミノバックメチル *E*体又は *Z*体を 1.4 mg/L となるように添加し、25℃で 58 日間ブラックライト（光強度：8.24 W/m<sup>2</sup>、波長：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ブラックライト照射により、*E*体は一部 *Z*体に、*Z*体も一部 *E*体に光異性化し、照射 3 日後に平衡に達した。いずれの水溶液においても、*E*体/*Z*体の生成比率は約 1：1.3 であった。*E*体及び *Z*体の合計値から、分解はほとんど認められなかった。滅菌蒸留水、自然水及び滅菌自然水中における推定半減期は、*E*体でそれぞれ 495、231 及び 133 日、*Z*体でそれぞれ 301、178 及び 133 日であった。（参照 13）

### (4) 太陽光による水中光分解試験

水田土壌（栃木）に蒸留水を加えてろ過した模擬田面水、滅菌田面水及び滅菌蒸留水に [ben-<sup>14</sup>C]PBM を 1.01 mg/L 又は [pyr-<sup>14</sup>C]PBM を 0.992 mg/L となるように添加した後、太陽光に 55 日間暴露して水中光分解試験が実施された。

模擬田面水では、照射 0 時間において *E*体及び *Z*体はそれぞれ 75.3～90.8 及び 8.0～11.4% TAR 検出されたが、照射 55 日後には、*E*体は 18.9～19.2% TAR に減衰し、*Z*体は 20.6～21.0% TAR に増加した。照射 0 時間の *E*体/*Z*体比は約 1：0.1 であったが、模擬田面水では、照射 55 日後の *E*体/*Z*体比は約 1：1.1 となり、*Z*体量比の増加がみられた。推定半減期は 33～57 日であった。分解物として、[ben-<sup>14</sup>C]PBM では M-4、M-5、M-6 及び M-25、[pyr-<sup>14</sup>C]PBM では M-2、M-5、M-6 及び M-25 が 0.2～1.6% TAR 検出された。滅菌蒸留水では光異性化及び分解は少なかった。（参照 14）

### (5) 太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験

ピリミノバックメチルの 4.94 mg/L 溶液を太陽光に 224 時間（8 時間/日）暴露し、又は 5.2 mg/L 溶液に高圧水銀灯（光強度：130～140 W/m<sup>2</sup>）を 18 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

太陽光照射により光異性化が起り、4.5 時間後に平衡に達した（*E*体：*Z*体 ≒ 1：1.35）。分解率は照射 224 時間後で 8.7% であり、ピリミノバックメチルは水中で太陽光に安定であると考えられた。高圧水銀灯照射においても光異性化が起り、照射 1 時間後で異性化は平衡に達した（*E*体：*Z*体 ≒ 1.37：1）。分解率は照射 18 時間後で 4.5% であり、水中で安定であると考えられた。（参照 15）

## 5. 土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積土・埴壤土（大阪）、沖積土・埴壤土（北海道）及び沖積火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、ピリミノバックメチル *E*体、*Z*

体、分解物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 15 に示されている。

洪積土・埴壤土（大阪）を用いた圃場試験では、処理 7 日後以降の残留値は定量限界未満となり、半減期の推定はできなかった。分解物 M-5 及び M-6 は容器内試験で検出され、処理 7～14 日後に最大値（約 0.1 mg/kg）に達し、その後漸減した。圃場試験では、M-5 は処理 7 日後に最大で 0.01 mg/kg 検出されたが、ほとんどの時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であり、M-6 はすべての時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であった。（参照 17）

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期（日）	
			ピリミノバックメチル	
容器内試験	0.149 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	133	(E体)
	0.137 mg/kg	洪積土・埴壤土	2.0	(E体)
	0.151mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	62.9	(Z体)
		洪積土・埴壤土	3.6	(Z体)
圃場試験	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	7.6	
		洪積土・埴壤土	推定不可	
	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	11.6	
		洪積土・埴壤土	推定不可	
	150 g ai/ha	沖積火山灰土・軽埴土	9	
		沖積土・埴壤土	21	

1) 容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ピリミノバックメチル E 体、Z 体、代謝物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ピリミノバックメチルの最大残留値は、散布 61 日後に収穫した稲わらで認められた E 体の 0.03 mg/kg であった。稲わらにおける Z 体、代謝物 M-5 及び M-6 の残留値は、いずれも定量限界未満であった。玄米中の残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 18）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ピリミノバックメチルの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ピリミノバックメチルの水産 PEC は E 体で 0.052 µg/L、Z 体で 0.028 µg/L、BCF は E 体で 74、Z 体で 44（いずれも計算値）、魚介類における最大推定残留値は E 体で 0.019 mg/kg、Z 体で 0.006 mg/kg であった。（参照 99）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ピリミノバックメチルを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 16 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、ピリミノバックメチルが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中より摂取されるピリミノバックメチル(E体+Z体)の推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重: 15.8 kg)		妊婦 (体重: 55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.025	94.1	2.35	42.8	1.07	94.1	2.35	94.1	2.35
合計			2.35		1.07		2.35		2.35

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」: 平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 105~107) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」: 残留値から求めたピリミノバックメチル (E体+Z体) の推定摂取量 (µg/人/日)

## 7. 一般薬理試験

ピリミノバックメチルのマウス、ラット及びヒト (赤血球) を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 19)

表 17 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢・ 末梢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、500、1,000、 5,000 (経口) a	500	1,000	運動抑制、驚愕及 び体緊張低下
	運動協調性 (Rota-Rod 法)	ICR マウス	雌 10	0、100、300、 1,000 (経口) a	300	1,000	持続時間減少
	胃腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) a	100	300	炭末輸送能減少
呼吸 循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	Wistar ラット	雄 3	0、1,000 (十二指腸) a	1,000	—	影響なし

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
血液系	抗凝固作用 (PT、APTT、 全血凝固時間)	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) <sup>a</sup>	1,000	—	影響なし
	溶血作用	ヒト 赤血球	3人	0、0.03、0.1、 0.3、1.0 (mg/mL) ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	0.3 (mg/mL)	1.0 (mg/mL)	弱い溶血作用

注) 溶媒として、<sup>a</sup>はコーン油を、<sup>b</sup>は生理食塩液を用いた。

—: 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

ピリミノバックメチル原体 (*E*体:*Z*体=5:1の混合体) 及びピリミノバックメチル異性体 (*E*体及び*Z*体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 20~25)

表 18 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位、流涙、眼瞼下垂、褐色眼分泌物、軟便、タール便、下痢、5,000 mg/kg 体重で雌 2 例死亡
経口	B6C3F1 マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位 死亡例なし
経口 ( <i>E</i> 体)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、失調性歩行、立毛 死亡例なし
経口 ( <i>Z</i> 体)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,850	2,370	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、 腹臥、蒼白、不規則呼吸、筋弛緩、 立毛、流涎、体温低下、うずくまり、 閉眼、口周囲汚れ、眼からの 分泌物、舌の腫れ
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		鼻周囲及び眼周囲の赤着色 死亡例なし
		>5.5	>5.5	

代謝物 (M-1、M-2、M-5、M-6、M-7、M-8、M-19、M-20、M-22、M-24、M-25、M-30 及び M-35) 及び原体混在物 (IP-1、IP-2、IP-3、IP-4、IP-5、IP-6、IP-7 及び IP-8) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 26~46)



表 19 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M-1	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便、自発運動低下、被毛汚れ、鼻出血 死亡例なし
M-2	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	5,150	運動量低下、よろめき歩行、流涙、疼痛 反応の欠如、顔面の赤色斑、泌尿生殖器 周囲の黄色汚れ、軟便、衰弱、縮瞳 5,000 mg/kg 体重で雌 2 例、5,500 mg/kg 体重で雌 4 例死亡
M-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、呼吸数増加、筋肉性振戦、間 代性痙攣、立毛、円背位、閉眼 5,000 mg/kg 体重で雌 2 例死亡
M-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、活動亢進、呼吸数増加、立毛、 鼻吻部の汚れ、円背位、閉眼 死亡例なし
M-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずく まり姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、身づくろい、身ぶるい、腹這い歩 行、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずくま り姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-19	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎 死亡例なし
M-20	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動抑制、呼吸緩徐 死亡例なし
M-22	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-24	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-25	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低 下 死亡例なし
M-30	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低 下 死亡例なし
M-35	経口	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	引きずり歩行、爪先歩行、流涙、自発運 動低下、軟便、円背位 死亡例なし
IP-1	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、腹臥位、不規則呼吸 死亡例なし
IP-2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、紅涙、 うずくまり姿勢、立毛、よろめき歩行、 体温低下、肛門周囲の汚れ、糞量減少 死亡例なし

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
IP-3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、振戦、呼吸緩徐、 泡沫液の口腔からの漏出、紅涙、腹臥位、 散瞳、水様性粘液便、よろめき歩行、肛 門周囲の汚れ、白色物質混入糞、糞量減 少、軟便 死亡例なし
IP-4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,860	3,050	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、発赤、 失調性歩行、筋線維束痙攣、筋肉性振戦、 呼吸緩徐、呼吸数増加、過呼吸、身づく ろい動作消失、立毛、鼻吻の着色、眼分 泌物の着色、流涎、体温低下、円背位、 削瘦、眼球突出、閉眼
IP-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,030	908	流涎、呼吸緩徐、自発運動抑制、うずく まり姿勢、立毛、紅涙、よろめき歩行、 振戦、四肢強直、散瞳、口腔からの泡沫 液漏出、横臥位、腹臥位、体温低下、蒼 白、口腔又は尿道周辺の汚れ、肛門周囲 の汚れ、糞量減少、軟便、水様性粘液便、 泥状便
IP-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,790	2,180	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、失調性 歩行、筋肉性振戦、不規則な呼吸動作、 立毛、眼分泌物の着色、流涎、円背位、 眼球突出、下痢、筋線維束痙攣、閉眼
IP-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
IP-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、立毛、円背位 死亡例なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 47、48)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であり、軽度の感作性が認められた。(参照 49、50)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹、4 週間回復試験群：雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、500、5,000、20,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。