

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) 動物体内運命

(1) ラットにおける代謝試験

(資料 M-1)

試験の目的： 異なる投与量における ^{14}C -BPPS の吸収、排泄および分布について評価した。

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル
-2-プロピニルスルフィド

* : ^{14}C - 標識位置

比放射能：

放射化学的純度；

投与液の比放射能：あらかじめ非標識 BPPS で希釈された ^{14}C -BPPS をポリエチレングリコール (PEG) に再溶解して以下の比放射能の ^{14}C -BPPS を使用した。

群 (mg/kg)	雄 (dpm/mL)	雌 (dpm/mL)
25	2.315×10^7	2.889×10^7
60	2.370×10^7	2.383×10^7
200	2.208×10^7	2.583×10^7

供試動物： VAF Plus (SPF) CD 系ラット、1 群雌雄各 6* 匹 (投与 6、24、48 および 96 時間後に 2 匹ずつ屠殺した)、群別平均体重；雄 230.3~235.4 g、雌 211.4~221.2 g

方 法：

投与方法； PEG に再溶解した所定の用量の ^{14}C -BPPS を、5.0 mL/kg の容量にて単回強制経口投与した。

*申請者注：報告書には雌雄各 6 匹と記載されているが、雌雄各 8 匹と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料の採取；次の試料を屠殺(投与6、24、48および96時間後)まで経時的に採取した。

尿および糞、兩大腿骨、脳、腹腔脂肪、生殖腺、心臓、腸および腸内容物、腎、肝、肺、大腿筋、脾、胃および胃内容物、血液

放射能の計測；液体試料は直接、その他の試料は均一化後燃焼して液体シンチレーションカウンターを用いて計測した。

結 果：

実投与量：実投与量の平均値は次の通りであった。

群(mg/kg)	雄(mg/kg)	雌(mg/kg)
25	25.5	23.7
60	69.7	62.6
200	209.4	202.9

一般症状；投与後、動物に僅かに傾眠がみられたが、観察時には反応していた。投与24時間以内に、ほとんどの動物には軟便あるいは明らかな下痢のいずれかがみられた。

分布；各群とも雌雄各2例の検査結果であり、例数が少ないため雌雄合計4例の投与量に対する割合の平均値%を次表に示した。

臓器 組織	群											
	25(mg/kg)				60(mg/kg)				200(mg/kg)			
	6 h	24 h	48 h	96 h	6 h	24 h	48 h	96 h	6 h	24 h	48 h	96 h
骨	4.22	1.25	0.26	0.15	3.14	1.77	0.75	0.11	1.21	1.19	1.18	0.10
血液	1.69	0.69	0.05	0.01	1.11	0.62	0.49	0.03	0.53	0.58	0.83	0.02
脳	0.16	0.17	0.02	0.02	0.15	0.09	0.03	0.02	0.05	0.05	0.08	0.02
脂肪	0.34	0.38	0.09	0.08	0.33	0.31	0.18	0.06	0.16	0.17	0.38	0.14
生殖腺	0.07	0.28	0.01	0.01	0.07	0.04	0.01	0.01	0.04	0.04	0.03	0.01
心	0.11	0.19	0.01	0.02	0.09	0.07	0.02	0.02	0.04	0.04	0.04	0.02
腸/内 ^a	57.6	37.8	5.28	0.58	42.6	33.2	13.8	0.79	28.8	23.1	49.6	2.32
腎	0.61	0.60	0.09	0.07	0.37	0.23	0.12	0.08	0.13	0.20	0.26	0.08
肝	4.57	2.33	0.53	0.29	4.18	1.97	0.81	0.31	1.04	1.75	2.05	0.38
肺	0.16	0.19	0.02	0.03	0.11	0.06	0.02	0.01	0.05	0.04	0.05	0.01
筋肉	1.43	2.06	0.13	0.08	1.43	0.83	0.20	0.07	0.50	0.55	0.52	0.13
脾	0.08	0.15	0.00	0.00	0.04	0.02	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.01
胃/内 ^a	35.0	4.33	0.72	0.11	75.3	2.56	0.33	0.03	121.4	62.3	38.9	0.09
組織計	106.	50.4	7.21	1.45	128.	41.8	16.6	1.55	154.0	90.0	93.7	3.31
尿	7.60	26.1	18.6	34.5	4.87	20.8	26.4	32.9	2.17	10.3	17.8	21.2
糞	0.81	11.2	39.1	48.0	0.13	13.8	43.2	70.7	0.08	7.38	11.9	67.7
回収率	114.	87.7	65.0	83.9	133.	78.3	86.2	105.1	156.3	107.7	123.5	92.3

^a: 「内」は内容物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注] 前頁の表では血中放射能が投与量に対する割合の平均値(%)で示されているが、申請者はラットの体重、投与放射能及び血液量から血中濃度(μg/mL)を次表のように算定した。

血中濃度

血液	群											
	25(mg/kg)				60(mg/kg)				200(mg/kg)			
	6 h	24 h	48 h	96 h	6 h	24 h	48 h	96 h	6 h	24 h	48 h	96 h
投与量%	1.69	0.69	0.05	0.01	1.11	0.62	0.49	0.03	0.53	0.58	0.83	0.02
μg/mL	6.91	2.82	0.20	0.04	12.1	6.81	5.38	0.33	18.2	20.0	28.6	0.69

[申請者注] 組織における半減期;各組織における分布の結果をもとに、各組織中濃度の半減期を次表に示した。25 mg/kg 群では濃度が低いために半減期および相関係数が算出できない組織があり、また200 mg/kg 群では濃度がピークに達するのが遅れたため相関係数を算出できなかった。

組織	群					
	25 mg/kg		60 mg/kg		200 mg/kg	
	半減期(日)	相関係数	半減期(日)	相関係数	半減期(日)	相関係数
骨	0.43	0.998	0.77	0.998	0.56	NA
血液	0.50	0.881	0.50	NA	0.40	NA
脳	NA	NA	0.62	0.967	1.0	NA
脂肪	0.48	NA	1.5	0.960	1.4	NA
生殖腺	NA	NA	0.58	0.969	1.3	NA
心	NA	NA	0.79	0.921	2.0	NA
腸/内 ^a	0.51	0.976	0.48	NA	0.45	NA
腎	0.39	NA	1.1	0.999	1.1	NA
肝	0.93	0.893	0.99	0.957	0.82	NA
肺	NA	NA	0.71	0.995	0.86	NA
筋肉	0.31	NA	0.71	0.910	1.0	NA
脾	NA	NA	0.59	0.990	0.75	NA
胃/内 ^a	0.59	0.969	0.50	0.975	0.22	NA

^a: 「内」は内容物、 NA: 算出できず。

尿および糞中排泄

尿中への排泄は、全投与群とも概ね0~24時間で最大となった。しかし、3日間尿中排泄が比較的一定であった200 mg/kg 群では明確ではなかった。

糞中への排泄は用量により異なり、用量が多ければ、排泄が最大となる時間は遅延した。糞中への排泄割合は、60 および200 mg/kg 群では6~48時間の間はほとんど直

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

線的に増加した。25 mg/kg 群では糞中への排泄割合は 48 時間以降徐々に低下した。

回収率

回収率合計は雄より雌で高い傾向にあった。糞および尿中の回収率は雌雄とも類似していた。

組織中濃度

25 mg/kg 群では、組織中濃度は投与後 6 および 24 時間が最高であり、その後減少した。胃から腸への移動は、6~24 時間の間に明らかに認められた。消化管以外では、骨、血液、肝および筋肉が比較的高濃度を示した。

同様のパターンが 60 mg/kg 群でも認められた。極めて高濃度が吸収あるいは消失前の消化管でみられた。25 mg/kg 群で比較的残留が多かった骨、血液、肝および筋肉には本群においても高濃度を示した。

200 mg/kg 投与群では若干パターンが異なり、投与後 4 日の腸およびその内容物中にかなりの残留がみられた。他群と同様に骨、血液、肝および筋肉の他に、脂肪および腎で比較的残留が多かった。

[申請者註]

組織中濃度の半減期はいずれの群の各組織において 0.22~2.0 日の範囲であり、特に半減期の長い組織はなかった。

吸収率

総回収率を 100 としたときの組織残留、尿および糞中の排泄割合ならびに吸収率(尿中排泄+組織中残留量-消化管中残留量として計算)を次表に示した。

群/時間	25 (mg/kg)				60 (mg/kg)				200 (mg/kg)			
	6	24	48	96	6	24	48	96	6	24	48	96
胃腸/内	81.2	48.0	0.9	0.8	88.1	44.7	16.2	0.8	96.1	80.3	71.7	2.6
組織計	92.9	57.5	11.1	1.8	96.3	57.4	19.3	1.5	98.5	83.3	75.9	3.6
尿	6.7	29.8	28.6	41.1	3.7	25.7	30.6	31.2	1.4	7.9	14.4	23.0
糞	0.7	12.7	60.1	57.2	0.1	16.5	50.1	67.0	0.1	7.0	9.6	73.3
吸収率	18.4	39.3	38.8	42.1	11.9	38.4	33.7	31.9	3.8	10.9	18.6	24.0

全群とも時間の経過と共に胃から腸、腸から糞への放射能の移行は極めて顕著であった。吸収は極めて迅速であり、吸収率は高用量程低い傾向にあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結論: ラットに ^{14}C -BPPS 25、60 および 200 mg/kg を経口投与し、投与 6、24、48 および 96 時間後に屠殺し、吸収、排泄および分布を検討した。

尿への排泄は全群とも 24 時間で最大となったが、200 mg/kg 投与群の 24 時間以降の尿中排泄の減少は低用量よりも緩やかであった。糞への排泄は 25、60 および 200 mg/kg 投与後それぞれ 1、2 および 3 日で最大となった。全群とも内容物を含む消化管は極めて高濃度であった、その約 1/10 以下の濃度であるが血液、骨、肝および筋肉が比較的残留が多い組織であった。200 mg/kg 群ではさらに脂肪および腎も比較的多い組織であった。吸収は迅速で、投与量の約 25~40% が吸収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(2) ラットにおける BPPS の分布および代謝に関する亜急性投与と単回経口投与の比較

(資料 M-2)

試験の目的：本試験は ^{14}C -BPPS の吸収、排泄および最終分布について、BPPS をラットに 13 週間飼料混入[亜急性毒性試験 (資料 T-8)]後、 ^{14}C -BPPS を単回経口投与した試験結果と ^{14}C -BPPS を単回経口投与のみ行ったファーマコキネティック試験(資料 M-1)の結果を比較することを目的とした。

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィド

* : ^{14}C - 標識位置

比放射能；
放射化学的純度；
非標識検体の純度；

以下に記載の概要は亜急性毒性試験(資料 T-8)のサテライト群の動物を使用した試験について記載する。ファーマコキネティック試験の方法・結果については、資料 M-1 を参照のこと。

供試動物： Cr1:CD(SD)BR 系ラットに BPPS を 0、100、1000 および 2000 ppm の濃度で飼料に混

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

入し、少なくとも 13 週間にわたって摂食させた亜急性毒性試験のサテライト群の動物を雌雄各 2 匹ずつ使用した。週別平均摂餌量、平均体重および設定濃度から算出した検体摂取量は次表の通りであった(申請者算出)。

性別	100 ppm	1000 ppm	2000 ppm
雄	7.07 mg/kg	71.23 mg/kg	144.46 mg/kg
雌	8.31 mg/kg	82.47 mg/kg	149.45 mg/kg

方 法：

投与方法；¹⁴C-BPPS をポリエチレングリコール(PEG)に再溶解し、動物当たり 1 mL の容量で約 12.5 μCi を単回強制経口投与した。

試料の採取；次の試料を投与後 96 時間まで採取した。

血液：投与後 1、2、4、8、24、48、72 および 96 時間

尿および糞：24 時間までは 6 時間毎、以降 24 時間間隔

組織：肺、肝、腎、脾、胃、胃内容物、腸、腸内容物、脂肪、筋肉を 96 時間後に採取した。

放射能の計測；液体試料は直接、その他の試料は均質化後燃焼して液体シンチレーションカウンタを用いて計測した。

HPLC 分析；両試験とも 24 時間以内に採取された尿試料を用いて HPLC を行った。HPLC で 0.5 分毎の画分を分取し、そのラジオクロマトグラムを得た。

結 果：

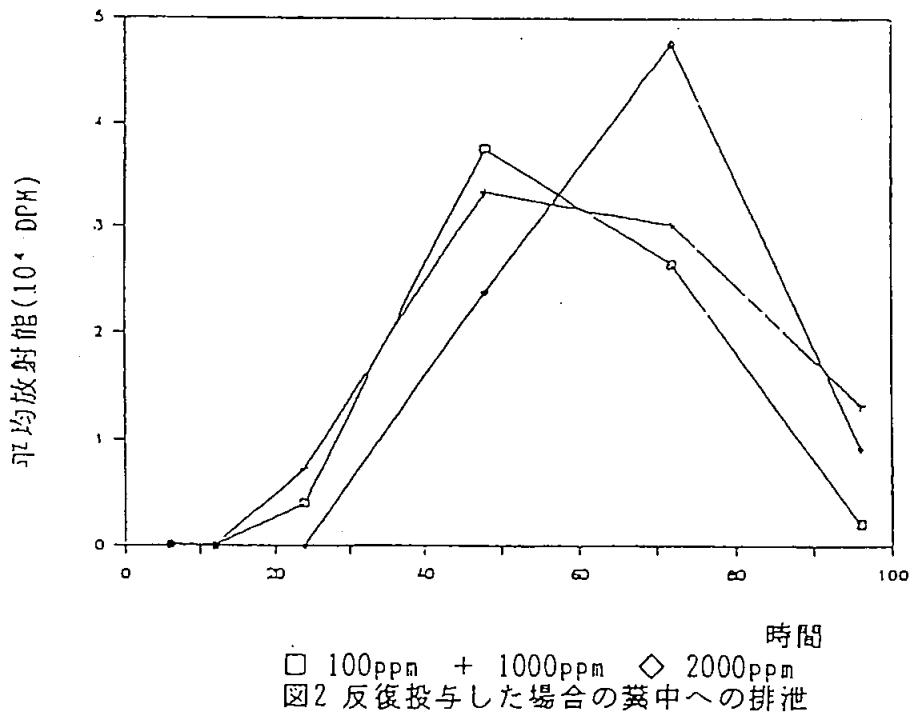
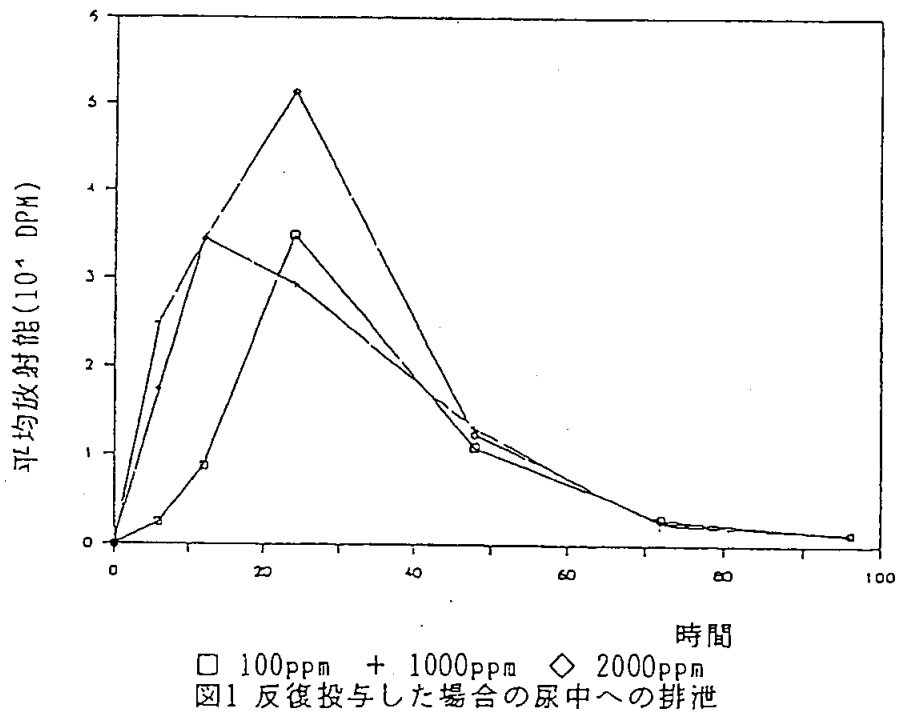
尿および糞中排泄：

各経過時期別、尿および糞中放射能の経時的平均排泄割合を次図に示した。

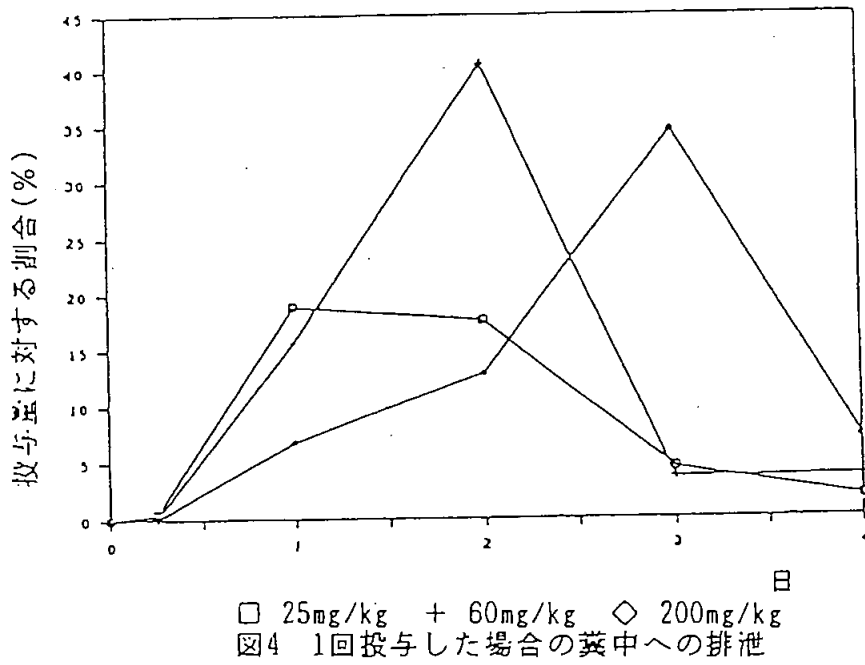
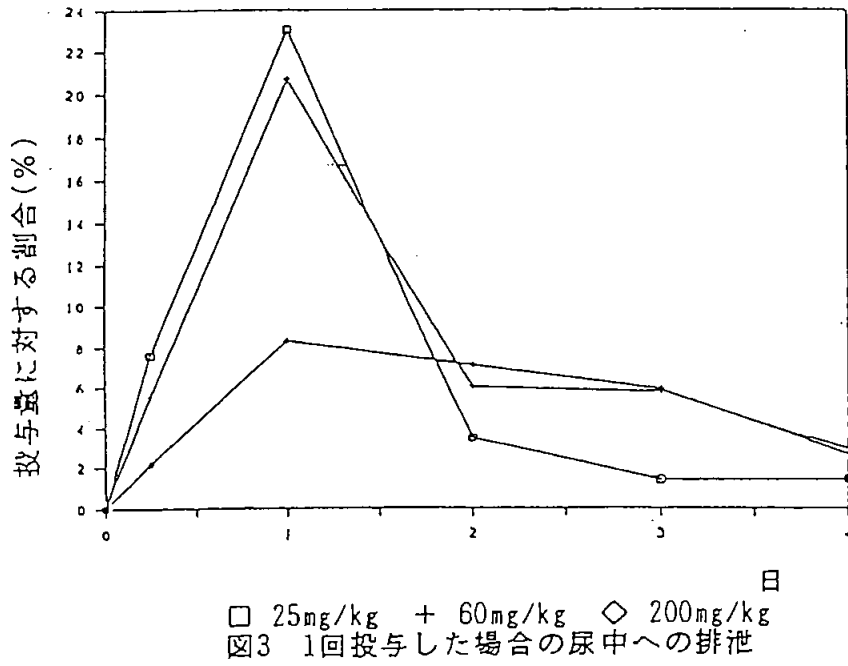
反復投与における尿中排泄のピーク(図 1)は 100 ppm 群および 2000 ppm 群とも 24 時間に、また 1000 ppm 群で 12 時間に認められた。2000 ppm 群を除く全群とも糞中排泄(図 2)のピークは 24~48 時間の間に認められた。2000 ppm 群では排泄のピークは遅延し 48~72 時間の間に認められた。

反復投与(図 1、2)および単回投与(図 3、4)における排泄のパターンに差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及び内容の責任は日本農業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

回収率および分布:反復投与した場合の96時間後における放射能の回収率および分布を次表に示した。(なお、各群とも雌雄各2例の検査結果であり、例数が少ないため雌雄合計4例の投与量に対する割合の平均値%を示した。)

群/時間	100 ppm	1000 ppm	2000 ppm
	96 時間	96 時間	96 時間
血液	0.03	0.01	0.01
脂肪	0.26	0.53	0.12
腸	0.36	0.22	0.15
腎	0.05	0.02	0.01
肝	0.26	0.16	0.13
肺	0.00	0.00	0.00
筋肉	0.40	0.20	0.12
脾	0.00	0.00	0.00
胃	0.11	0.06	0.07
組織計	1.49(2.19)	1.20(1.52)	0.60(0.89)
腸洗液	3.07(4.51)	12.63(16.02)	9.64(14.33)
胃洗液	0.03(0.04)	0.01(0.01)	0.09(0.13)
尿	28.25(41.46)	34.27(43.46)	27.70(41.20)
糞	35.30(51.81)	30.74(38.99)	29.22(43.46)
回収率	68.14(100)	78.85(100)	67.24(100)

()内の数値は総回収率を100としたときの比率

3群とも糞中から回収された放射エネルギーは、他の全ての試料より10から100倍多かった。100、1000および2000 ppm群ではそれぞれ回収放射エネルギーの約93、82および85%が尿および糞中に存在していた。回収率は100、1000および2000 ppm群でそれぞれ約68%、79%および67%と低く、試験機関から受領した試料では、糞および尿試料が採取できなかった動物がいたことが、回収率が低い要因のようであった。次に組織中において、脂肪、筋肉および肝で回収率が高かったが、これは投与総放射エネルギーの0.9%より多くはなかった。血液および腎の放射エネルギーは総投与量の約0.05%であり、肺および脾から実質上放射エネルギーは回収されなかった。

両試験における回収率の比較:投与量および投与計画が亜急性毒性試験およびファーマコキネティック試験で異なっているが、次表に比較を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

試験	群	肝	血液	腎	肺	脂肪	筋肉
亜急性毒性	100 ppm	0.26	0.03	0.05	0	0.26	0.40
	1000 ppm	0.16	0.01	0.02	0	0.53	0.20
	2000 ppm	0.13	0.01	0.01	0	0.12	0.12
ファーマコキネティック	25 mg/kg	0.31	0.01	0.07	0.03	0.09	0.10
	60 mg/kg	0.38	0.03	0.10	0.01	0.08	0.09
	200 mg/kg	0.39	0.02	0.08	0.01	0.17	0.14

注：表中の数値は投与量に対する割合(%)

放射能の回収率のパターンは類似している。計算のために両試験で比較できる試料についてのみ考慮したとき、回収された放射能の大部分は尿、糞および胃腸管中に存在していた。両試験とも、投与放射エネルギーの0.4%以上が肝に存在することはなかった。

尿中の代謝物のプロフィール：両試験における比較を次表に示した。

性別	試験	群
雄	亜急性毒性	100 ppm
		1000 ppm
		2000 ppm
	ファーマコキネティック	25 mg/kg
		60 mg/kg
		200 mg/kg
雌	亜急性毒性	100 ppm
		1000 ppm
		2000 ppm
	ファーマコキネティック	25 mg/kg
		60 mg/kg
		200 mg/kg

* 雌においてのみ検出

注：表中の数値は尿中に占める代謝物の割合(%)

概ね、これらのプロフィールは全て類似しており、

ピークの大きさは、ファーマコキネティクス試験におけるよりも亜急性毒性試験においてより大きかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結論：

非標識検体をラットに13週間飼料混入投与後、¹⁴C-BPPSを単回経口投与した試験結果と¹⁴C-BPPSのみ単回経口投与した試験の結果を比較した。尿中の排泄は全群とも12～24時間の間に最大に達した。ファーマコキネティクス試験において、糞中排泄のピークは25、60および200 mg/kg単回投与後それぞれ24、48および72時間に認められた。亜急性毒性試験において、糞中排泄のピークは100および1000 ppm投与群では48時間、また2000 ppm群では72時間に認められた、96時間後でも高濃度の放射能が胃腸管に認められた。肝、筋肉、脂肪および血液は全群とも濃度が比較的高かった。

また、ラット尿中代謝物のプロフィールは、雌ラットのみ存在する代謝物が1種認められたが、その他はいずれの試験でも概ね類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(3) ラットにおける代謝試験 (代謝物の同定)

尿中代謝物の同定

(資料 M-3)

供試標識化合物: 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル-2-
プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C-標識位置

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試動物 : SD 系ラット、 1 群雄 6 匹、 体重 142~163g

方 法 :

投与方法 ; 非標識 BPPS で希釈した ¹⁴C-BPPS をコーン油に溶解し、 1500 mg/kg を単回強制経
口投与した。

試料の採取 ; 投与 24、 48 および 72 時間後に、 尿および糞を別々に採取した。

代謝物の分離、 精製 ;

代謝物の同定 ; NMR および MS を用いて、 代謝物の構造を決定した。

結 果 :

尿中への経時的排泄割合 ; 投与後 72 時間で、 投与量の約 12% が尿中に排泄された。

尿採取時期(時間)	投与量に対する排泄割合%
0~24	4.2
24~48	4.6
48~72	3.2
合計	12.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝物の同定；0～24、24～48 および 48～72 時間の尿を HPLC で分析したところ、代謝物のパターンは同じであり、代謝物 5 種が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) ラットの尿中代謝物の同定

(資料 M-4)

目的：非標識検体を 13 週間にわたり飼料混入投与後(資料 T-8)、 ^{14}C -BPPS をポリエチレングリコール(PEG)に再溶解し、動物当たり 1 mL の容量で約 12.5 μCi を単回強制経口投与し、投与後 96 時間まで採取した(資料 M-2 に記載の)雌の尿試料に認められた 6 番目の代謝物を同定する。

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ^{14}C -標識位置

比放射能；

放射化学的純度；

方法：

試料の由来；非標識 BPPS 体を 13 週間にわたり飼料混入経口投与後、 ^{14}C -BPPS をポリエチレングリコール(PEG)に再溶解し、動物当たり 1 mL の容量で約 12.5 μCi を単回強制経口投与し、投与後 96 時間まで採取した(資料 M-2 に記載の)雌の尿試料を使用した。

代謝物の分離、精製；

代謝物の同定；NMR および MS を用いて、代謝物の構造を決定した。

結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) ラットにおける代謝試験

(資料 M-5, M-6)

試験の目的：単回および反復経口投与における ^{14}C -BPPS の吸収、排泄、組織内分布および代謝について評価した。

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ^{14}C - 標識位置

比放射能：

放射化学的純度；

供試動物： Sprague-Dawley (CD/BR) 系ラット、1 群雌雄各 6 匹、
 ^{14}C -検体投与時 7~9 週齢、投与 96 時間後に屠殺した。

群	投与量 (mg/kg)	投与時体重(g)		供試 動物数
		雄	雌	
P(予備試験)	25	220	221	雌雄各 1
B(単回低用量)	25	204~222	192~201	雌雄各 6
C(反復低用量)*	25	234~248	187~211	雌雄各 6
D(単回高用量)	200	214~232	195~208	雌雄各 6
対照群 **	25	234~248	187~211	雌雄各 3

*非標識検体を 25 mg/kg で 1 日 1 回、14 日間反復投与後 15 日目に ^{14}C -検体を単回投与した。

**非標識検体を 25 mg/kg で 1 日 1 回、14 日間反復投与した。 ^{14}C -検体は投与せず、自然放射能の計測に用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法：

投与方法；非標識 BPPS で希釈した ^{14}C -BPPS をコーンオイルに溶解して、投与量を 25 あるいは 200 mg/kg とし、5 mL/kg 以下の容量で強制経口投与した。

試料の採取；

尿及び糞—投与 6、24、36、48 および 96 時間後まで毎日採取した。但し、予備試験群は 168 時間まで毎日採取した。

組織—投与 96 時間後に屠殺し、剖検後以下の組織を採取した。

血液、脳、心、腎、肝、肺、脾、消化管(胃、小腸および大腸)、消化管内容物、腎臓周囲脂肪、骨格筋、骨(大腿骨)、皮膚、

生殖腺[ファロピオ管を含む卵巣(雌)；精巣上体を含む精巣(雄)]、

子宮(雌のみ)、残部体カーカス

放射能の計測；液体試料は直接、その他の試料は均一化後燃焼して液体シンチレーションカウンタを用いて計測した。

代謝物の同定；性別群別にプールした糞(6~24 時間)を用いて、単離精製後、MS、NMR で同定した。

結 果：

予備試験結果：雌雄の平均で投与量の約 30% が尿から、約 70% が糞から排泄され、その 95% 以上が投与後 72 時間以内に排泄された。組織中の残留は合計で 1% 以下であった。この結果から、本試験では排泄物採取時間を 96 時間とした。なお、呼気は採取しなかった。

試料	雄	雌	群平均
尿	35.8(31.7)	36.0(30.0)	36.0(30.9)
糞	76.4(67.6)	79.9(66.5)	79.9(68.5)
組織	0.8(0.7)	0.6(0.5)	0.7(0.6)
合計	113.0(100)	120.1(100)	116.6(100)

一般症状；本試験の生存期間中、全ての動物とも検体の曝露に直接起因する異常行動あるいは毒性による不健康な臨床症状は認められなかった。溶媒として用いたコーンオイルに起因すると考えらる軟便あるいは下痢が数例の動物に投与約 12 時間後に認められた。投与約 24 時間後、高用量群雌雄の数例には円背位、粗毛および自発運動の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

回収率；次表に実投与量に対する平均回収率(%)を示した。

試料	採取時期	投与量に対する排泄割合 (%)					
		低用量 (25 mg/kg)		高用量 (200 mg/kg)		反復低用量(25 mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~6	10.7	12.5	3.8	8.0	11.4	8.2
	6~24	44.2	30.0	12.9	15.1	36.2	27.7
	24~36	8.2	5.7	9.1	7.6	3.8	2.3
	36~48	1.2	0.8	3.0	2.5	0.9	0.5
	48~72	0.8	0.5	1.2	0.8	0.5	0.3
	72~96	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4
	合計	<i>65.4(55.3)</i>	<i>49.8(44.2)</i>	<i>30.4(28.7)</i>	<i>34.3(30.3)</i>	<i>53.2(45.2)</i>	<i>39.4(34.7)</i>
糞	0~6	NS	0.4	0.2	14.1	NS	3.0
	6~24	33.3	36.4	51.6	41.9	44.9	52.4
	24~36	13.2	19.7	14.2	11.4	12.6	12.6
	36~48	2.7	2.4	5.0	6.7	3.5	3.5
	48~72	1.7	2.0	3.1	3.8	1.9	1.6
	72~96	0.4	0.5	0.6	0.5	0.4	0.3
	合計	<i>51.3(43.3)</i>	<i>61.4(54.5)</i>	<i>74.7(70.4)</i>	<i>78.4(69.1)</i>	<i>63.3(53.8)</i>	<i>73.4(64.5)</i>
組織合計	1.6(1.4)	1.5(1.3)	1.0(0.9)	0.7(0.6)	1.2(1.0)	0.9(0.8)	
回収率合計	<i>118.3(100)</i>	<i>112.7(100)</i>	<i>106.1(100)</i>	<i>113.4(100)</i>	<i>117.7(100)</i>	<i>113.7(100)</i>	

NS：試料なし ()内の数値は総回収率を100としたときの比率

表中の斜体数字：報告書において、経時的な尿及び糞排泄割合とそれらの合計値に不整合が認められることから、経時的排泄割合(%)の数字に基づき申請者が再計算し結果を示した。

尿および糞中排泄

尿への排泄ピークはいずれの投与群の雌雄とも投与後6~24時間の間に認められた。尿排泄の総量は、低用量群では55.3%(雄)および44.2%(雌)、高用量群では28.7%(雄)および30.3%(雌)、また反復投与群では45.2%(雄)および34.7%(雌)を占めていた。

糞への排泄ピークはいずれの群の雌雄とも投与後6~24時間の間に認められた。糞中排泄の総量は、投与量に対し低用量群では43.3%(雄)および54.5%(雌)、また高

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量群では 70.4%(雄)および 69.1%(雌)、また反復投与群では 53.8%(雄)および 64.5%(雌)を占めていた。

低用量群(反復投与群を含め)では排泄経路として尿排泄が雌よりも雄が多かったが、高用量群では雌雄とも同様に糞排泄が多かった。また高用量では尿排泄経路が飽和に達し、消化管経由の糞中への排泄が増加するようであった。

回収率

総回収率は 105~118%の範囲にあり、いずれの群とも雌雄間の差は認められなかった。

組織中濃度

組織	低用量				高用量				反復低用量			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	%	μg/kg	%	μg/kg	%	μg/kg	%	μg/kg	%	μg/kg	%	μg/kg
皮膚	0.0	1.6	0.0	1.3	0.0	4.5	0.0	3.2	0.0	0.6	0.0	0.5
肝	0.2	11.6	0.2	10.5	0.1	60.0	0.1	47.5	0.2	12.3	0.2	6.2
腎	0.1	6.3	0.1	3.8	0.0	19.7	0.0	12.4	0.1	4.3	0.0	2.0
骨格筋	0.0	0.2	0.0	0.4	0.0	0.9	0.0	1.0	0.0	0.2	0.0	0.1
心	0.0	0.7	0.0	0.8	0.0	2.7	0.0	3.4	0.0	0.5	0.0	0.3
血液	0.0	0.6	0.0	0.5	0.0	4.3	BDL		BDL		BDL	
肺	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	1.7	0.0	1.3	0.0	0.3	0.0	0.2
生殖腺	0.0	0.9	0.0	0.1	0.0	3.6	0.0	0.5	0.0	0.6	0.0	0.1
腎周囲脂肪	0.0	2.1	0.1	2.7	0.0	10.6	0.0	8.7	0.0	1.2	0.1	2.0
脳	0.0	0.9	0.0	0.8	0.0	3.4	0.0	3.2	0.0	0.6	0.0	0.5
脾	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.7	0.0	0.7	0.0	0.2	0.0	0.1
消化管	0.2	10.4	0.2	10.9	0.1	46.8	0.1	36.0	0.2	10.2	0.2	7.4
消化管内容物	0.2	7.4	0.1	6.1	0.2	74.2	0.1	28.4	0.2	8.4	0.1	4.4
子宮	—		0.0	0.2	—		0.0	0.8	—		0.0	0.1
骨	BDL		BDL		BDL		BDL		BDL		BDL	
カーカス	0.8	36.5	0.7	32.7	0.6	232	0.4	132	0.5	27.5	0.3	15.9
組織合計	1.6	79.9	1.5	69.7	1.0	462.1	0.7	279	1.2	66.7	0.9	39.8

%:投与量に対する割合。表中の「0.0」は全て0.05%以下であった。
μg/kg:組織中の濃度。 BDL:検出限界以下。 —:該当臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

組織中の残留量は低用量、高用量および反復低用量群とも投与量の 1.5%以下であり、その大部分は、肝、腎、消化管およびその内容物、ならびに残部体カーカスに認められた。これらの結果は、主要臓器および組織内における分布および蓄積は極めて少ないことを示している。

吸収率

胆汁中への排泄について検討していないが、尿中への排泄および組織中の残留から約 30~55%以上が吸収されていると考えられる。

糞中代謝物の同定

糞中における抽出割合および総回収率(%)を次表に示した。

群		抽出割合%	未抽出割合%	総回収率%
低用量	雄	94.9	6.2	101.1
	雌	99.9	6.5	106.4
高用量	雄	99.7	1.5	100.8
	雌	96.7	1.2	97.9
反復投与	雄	92.7	1.9	94.6
	雌	99.9	2.7	97.7

糞中における各代謝物の相対的割合%を次表に示した。

群		親化合物[A]
低用量	雄	52.2
	雌	40.1
高用量	雄	84.6
	雌	83.9
反復投与	雄	40.4
	雌	52.9

糞中における ^{14}C -放射能の大部分は未変化の親化合物として同定された。

結論:

経口投与後投与量の多くが吸収されるが、投与 96 時間後の組織中の残留は非常に低かった。尿中への排泄総量の 95%以上が低用量群および反復投与群で投与後 0~36 時間以

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

内に、また高用量群では0～48時間以内に回収された。尿排泄は主要な排泄経路であり、また用量依存性がある。投与量に対する大きな割合が吸収されず、消化管経由で糞中に排泄された。高用量では、尿排泄経路は飽和に達し、消化管経由の排泄が増加すると考えられた。

反復投与の組織濃度への影響はほとんど認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) マウス体内における代謝試験およびラット代謝物との比較

(資料 M-7, M-8)

目的: マウス雌雄に ^{14}C -BPPS を単回投与して、尿および糞を採取し ^{14}C -残留を測定すること、さらに、マウスおよびラットにおける本剤の毒性に関する感受性の種間差異と代謝プロフィールを関連付ける。

供試標識化合物: 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル) フェノキシ] シクロヘキシル
-2-プロピニルスルフィド

* : ^{14}C -標識位置

比放射能;

放射化学的純度;

供試動物: CD-1 系マウス、1 群雌雄 10 匹、体重 雄 22.4~25.1 g、雌 22.1~24.0 g

方法: 非標識検体で希釈した ^{14}C -BPPS をコーン油に溶解し、150 mg/kg を強制経口投与した。試料の採取; 尿、糞およびケージ洗液を投与前、投与後 24 時間間隔で 168 時間後まで採取した。尿は直接、糞は燃焼後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

代謝物の分離、精製;

代謝物の同定; ラット尿中から単離した代謝物の標品とのクロマトグラフィー、NMR および MS を用いて、代謝物の構造を決定した。

比較に用いたラットのデータ: 200 mg/kg をマウスの場合と同様に単回経口投与した試験(資料 M-1)から引用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果：

マウスにおける経時的排泄

経時的投与量に対する排泄割合%を次表に示した。

採取時期(時間)	雄			雌		
	尿	糞	計	尿	糞	計
投与前	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL	BDL
投与後 0~24	42.0	28.9	70.9	33.2	42.6	75.8
投与後 24~48	12.5	7.9	20.4	10.5	7.0	17.5
投与後 48~72	3.1	3.6	6.7	2.3	2.3	4.6
投与後 72~96	0.7	0.7	1.4	0.6	0.6	1.2
投与後 96~120	0.3	0.2	0.5	0.3	0.2	0.5
投与後 120~144	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
投与後 144~168	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
計	58.8	41.5	100.3	47.1	52.9	100.0

尿：ケージ洗液を含む BDL：検出限界以下(背景値の2.5倍以下)

尿および糞中への排泄ピークは雌雄とも0~24時間の間に認められた。投与168時間後までに尿中には投与量の58.8%(雄)および47.1%(雌)が、糞中には投与量の41.5%(雄)および52.9%(雌)が排泄された。尿および糞中排泄量の合計は100.3%(雄)および100.0%(雌)であった。雌雄マウスともに尿への総排泄率の約93%が投与後0~48時間内に排泄されたことから判るように、BPPSは体外に急速に排泄される。尿中における¹⁴C-BPPSの総回収率から十分な量がマウスに吸収されたと考えられる。動物の組織中における¹⁴C-BPPS由来の放射能については測定しなかったが、尿および糞中における総回収率[雄(100.3%)および雌(100.0%)]から168時間後の動物組織中における放射能レベルは低いと考えられた。

マウスおよびラットの糞中の代謝物の比較

マウスおよびラットの糞中における代謝物の割合を次表に示した。

種	投与量 (mg/kg)	BPPS% [A]
雄ラット	200	63
雌ラット	200	58.6
雄マウス	150	10.5
雌マウス	150	25.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

マウスおよびラットの糞中代謝物のプロフィールは定性的に互いに類似しており、BPPS(未変化の親化合物)、

に一致する放射能のゾーン3個が両種の糞中に存在していた。

ラットの糞はマウスの糞より未吸収 BPPS の割合が高く、BPPS の吸収に種間差があることが示された。

マウスではラットより BPPS の代謝がより広範に進行していることを示していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(7) SD系およびWistar系ラット体内における代謝の比較

(資料 M-9)

目的：雄性のSDおよびWistar系ラットに ^{14}C -BPPSを経口投与し、尿糞中放射能排泄、血液および消化管（胃、胃内容物、腸および腸内容物）の放射能分布、ならびに糞中代謝物の検討を行い、両系統ラットにおけるBPPSの代謝動態を比較する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論： SD系およびWistar系雄性ラットにおける¹⁴C-BPPSは、投与後96時間までに尿（各々34および37%）および糞（各々50および48%）に排泄され、排泄量および排泄経路に両系統間に差は認められなかった。いずれの系統のラットにおいても糞中に5種代謝物を検出し、量的に両系統間で若干の差を認めたのみであった。体内分布において、腸および腸内容物の放射能レベルに両系統ラット間で有意差が認められ、SD系が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Wistar 系と比較して約 3 倍高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 乳牛における代謝試験

(資料 M-10)

供試標識化合物: 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル-
2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C 標識位置

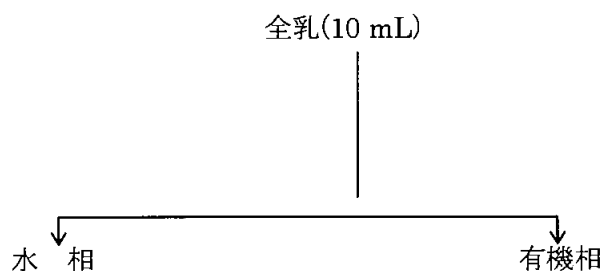
比放射能:

供試動物: ホルスタイン種乳牛 (体重範囲 450 ~500kg) 1 群 2 匹

方 法:

投与方法および試料の採取; ¹⁴C-BPPS を非標識 BPPS で希釈してゼラチンカプセルに封入し、1 日 2 回 (午前と午後) に分けて、12 日間経口投与した。投与量は、飼料中の濃度として、3 および 20 ppm に相当する用量とした。尿、糞および乳汁を毎日採取し、投与後 12 日目に動物を屠殺して脳、心、肝、腎、脂肪 (胃、腎、乳房および胸部)、筋肉 (後脚、前脚、腰部および首部) および骨の試料を採取した。

乳汁の抽出; 全乳より 10 mL を分液ろ斗に採り、以下のスキームで抽出を行った。



放射能の測定; 試料中の放射能は、直接または燃焼後液体シンチレーションカウンターで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果：

乳汁中に排泄された放射能の推移；

開始投与 後の日数	3 ppm 投与群			20 ppm 投与群		
	全乳*	水相**	有機相**	全乳*	水相**	有機相**
	(ppb)	(%)	(%)	(ppb)	(%)	(%)
0	0	-	-	0	-	-
0.5	2.4	0	100	2.1	0	100
1	7.5	20.0	80.0	24.2	8.0	92.0
1.5	9.8	20.5	79.5	39.8	21.8	78.2
2	9.1	15.2	84.8	24.1	24.1	75.9
2.5	10.7	5.4	94.6	55.4	12.3	87.7
3	11.4	11.1	88.9	32.6	18.0	82.0
4	21.9	12.4	87.6	50.2	11.3	88.7
5	18.1	9.9	90.1	38.9	5.0	95.0
6	14.6	11.2	88.8	56.5	12.2	87.8
7	12.2	0	100	46.0	18.3	81.7
8	12.2	8.1	91.9	54.4	14.8	85.2
9	10.2	13.1	86.9	56.5	13.9	86.1
10	10.2	20.7	79.3	60.7	13.5	86.5
11	8.3	15.9	84.1	54.4	19.6	80.4

2 匹の平均を示す。ただし、20 ppm 投与群の 0.5 日目のデータは 1 匹から得られた数値。

* : 親化合物相当量

** : 回収された総放射能に対する割合

3 ppm 投与群では、投与開始後 4 日目に全乳中の総放射能が最高値に達し、その後徐々に減少して、投与開始後 9 日目から全乳中への排泄量はほぼ一定となった。20 ppm 投与群では、投与開始後全乳中への放射能の排泄が急激に増加し、55~60 ppb に達した。

乳汁中に排泄された放射能の 70% 以上が有機溶媒画分で検出され、全体的に、有機溶媒画分と水面分中の放射能の比は 4:1 であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿および糞中への放射能の排泄；

投与開始 後の日数	親化合物相当量 (ppm)					
	3 ppm 投与群			20 ppm 投与群		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.47	0	0.47	0.72	0	0.72
1	0.98	0.04	1.02	6.60	0.48	7.08
1.5	0.81	0.11	0.92	7.51	1.40	8.91
2	1.67	0.21	1.88	8.17	1.74	9.91
3	1.99	0.43	2.42	13.39	1.58	14.97
4	3.14	0.59	3.73	11.82	2.08	13.90
5	2.53	0.55	3.08	12.15	2.70	14.85
6	3.06	0.62	3.68	16.59	3.89	20.48
7	3.06	0.59	3.65	19.53	3.97	23.50
8	2.18	0.47	2.65	10.06	2.64	12.70
9	1.74	0.51	2.25	12.47	2.68	15.15
10	1.94	0.59	2.53	12.60	3.00	15.60
11	1.64	0.43	2.07	14.24	3.08	17.32

数値は 2 匹の平均値を示す。

尿中への排泄量は、両用量群とも投与開始後 7 日目で最高値に達し、3 ppm 投与群で約 3 ppm、20 ppm 投与群では約 20 ppm であった。その後は、両用量群とも放射能の排泄量に減少がみられ、乳汁中への放射能の排泄によく似たパターンがみられた。糞中への放射能の排泄量は、尿に比較して少なく、3 ppm 投与群における最高値は平均で 0.62 ppm、20 ppm 投与群では約 4 ppm であった。

主要臓器における分布；

投与群 (ppm)	放射能の残留量(親化合物相当量,ppm)										
	肝	腎	脂肪				筋肉				
			胃部	腎部	乳房部	胸部	前脚	後脚	腰部	首部	
3	0.16	0.04	0.04	0.05	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.02	0.03
20	1.11	0.21	0.13	0.12	0.08	0.12	0.10	0.10	0.09	0.10	0.11

表中の数値は、それぞれ 2 点の試料について測定した 2 匹の平均。

ただし、肝は 4 葉について測定。

各臓器における残留放射能は、用量の増加に応じて増加した。肝臓では比較的高い放射能の残留が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

放射能の回収率；投与量と尿および糞への排泄量の合計は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	投与量 (mg/日)	排泄物および排泄量		放射能排泄量 (親化合物相当量)	
		排泄物	排泄量(g/日)	平均 ppm/日	mg/日
3	52.5	尿	25,000	1.94	48.5
		糞	16,000	0.45	7.2
		合計	-	-	55.7
20	350	尿	25,000	12.00	300.0
		糞	16,000	2.57	41.0
		合計	-	-	341.0

3 ppm 投与群では、1日当たりの投与量が 52.5 mg であったのに対して、尿および糞からの回収率の合計は 55.7 mg/日であった。一方、20 ppm 投与群では、1日当たりの投与量が 350 mg であったのに対して、尿および糞からの回収率の合計は 341 mg/日であった。

以上の結果から、¹⁴C-標識 BPPS を飼料中の濃度として 3 および 20 ppm に相当する用量で、12 日間乳牛に経口投与した時、乳汁中への放射能の排泄はわずかであり、排泄された放射能のほとんど大部分が親油性であった。また、主要臓器における放射能の残留もわずかであった。投与した放射能のほとんど大部分が尿中に排泄され、尿と糞に排泄された放射能の合計は、いずれの投与群でもほぼ 100%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) 植物体内運命

(1) りんごにおける代謝試験

(資料M-11)

供試標識化合物： 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ^{14}C -標識位置

比放射能；

放射化学的純度；

方 法： ^{14}C -標識BPPS 20.5 mgを非標識のBPPS30%水和剤 2.08 gと混合し、水10 mLを加えて希釈した。圃場で生育しているりんご（品種：レッドデリシャス）の果実、葉および枝に検体溶液（実用薬量の約2倍相当量）をはけで塗布した。塗布23日後に塗布した果実、葉および枝を採取した。

放射能の測定；採取した各試料を で洗浄し、果実

は果皮と果肉に分け、葉は風乾し、それぞれホモジナイズした。果皮および果肉は で抽出し、葉は

で抽出した。抽出液はそのまま、残渣は燃焼したのち、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定した。また、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で代謝物を分離、定量し、MSおよびNMRにより代謝物の同定を行った。果実はスライスし、X線フィルムに露出して、オートラジオグラムを作製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

結 果：各植物試料中の残留放射能を下表に示した。

植物部位	試料	収穫時の残留総放射能 に対する割合 (%)	BPPS 相当量 (ppm)
葉	洗浄液	35.77	—
	洗浄液	12.60	—
	洗浄後の葉	51.63	437.8
果実	洗浄液	15.50	—
	洗浄液	14.91	—
	果皮a)	68.52	113.56
	果肉	1.06	0.349
	非洗浄果実	—	27.43
	洗浄後の果実	—	19.09

a) 果柄を含む

収穫時に葉に残留していた放射能の48.4%が で除去された。また、果実に残留していた放射能の30.4%が で除去された。洗浄後の果実に残留している放射能の68.5%は果皮に存在し、果肉中の放射能は1.06%であった。

放射能の性質；収穫時の果実および葉における放射能の性質を下表に示す。

植物部位	試料	抽出率 (%) ^a	抽出物中の放射能に対する割合 (%)	
			BPPS [A]	
葉	洗浄液 ^b	—	86.4	
	洗浄後の葉	99	62.3	
果実	洗浄液 ^b	—	70-92	
	果皮	90.6	89.1	
	果肉	100	31.0	

^a

^b

t : 痕跡 ND : 検出されず

葉および果実の洗浄液および洗浄後の果皮に残留している放射能の大部分は BPPS[A]であった。洗浄後の葉および果実に残留する放射能のほとんどは溶媒により抽出された。抽出物中から

が検出された。

以上の結果から、 標識BPPSのりんごにおける代謝経路は、

が考えられる。

(2) とうもろこしにおける代謝試験

(資料M-12)

供試標識化合物： 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C-標識位置

比放射能；
放射化学的純度；

方 法：

処理方法および試料の採取；¹⁴C-BPPS 11.2 mgをBPPS製剤0.26 mLと混合し、アセトニトリル1 mLおよび水70 mLに懸濁して散布溶液を調製した。戸外で生育したとうもろこしが草丈約1.2 mに達したとき、有効成分約5.0 kg/ha（実用薬量の約2倍相当量）を散布した。散布6週間後に植物体を採取し、苞葉，絹糸，穂軸および種実に分け、苞葉は垂花および茎と一緒にした。

放射能の測定；種実は凍結乾燥し、その他の各植物体部位は風乾したのち、燃焼し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定して、残留放射能を求めた。植物体部位を で抽出し、抽出物および残渣を直接または燃焼して、LSCにより放射能を測定した。

抽出物はカラムクロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、また残渣は したのち、HPLCにより代謝物の分離を行い、NMR およびMassにより代謝物の同定を行った。

結 果： 放射能の分布；植物体各部位における残留放射能を下表に示す。

試 料	収穫時の残留総放射能に対する割合 (%)	BPPS相当量 (ppm)
苞 葉(a)	95.44	218.86
絹 糸	4.44	205.37
穂 軸	0.05	0.29
種 実	0.07	0.09

a) 苞葉，茎および垂花を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

回収された総放射能の約95%が苞葉より検出され、苞葉により包まれている種実および穂軸ではごく少量の残留が認められたことから、BPPSおよびその代謝物の植物体内部への移行性は小さいと考えられる。

代謝物の分布；残留放射能の高かった苞葉および絹糸について、代謝物の割合を検討した結果を下表に示す。

植物部位	抽出率 ^a (%)	抽出物中の放射能に対する割合 (%)	
		BPPS [A]	
苞葉	75	78.9	
絹糸	91	76.0	

^a 各試料中の総放射能に対する割合

苞葉および絹糸からそれぞれ放射能の75および91%が抽出され、その大部分（約80%）がBPPS [A]であった。この他に残渣中の放射能の51.6%が抽出された。また100%が遊離した。

以上の結果から、とうもろこしにおける¹⁴C-標識BPPSの代謝経路は、

と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(3) ばれいしょにおける代謝試験

(資料M-13)

供試標識化合物： 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

*: ^{14}C -標識位置

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物：ばれいしょ（品種：Kennebec）

栽培条件；土壌を入れた木製の箱（2×2 feet）に種芋を植え付け、野外で栽培した。

方 法：

試験溶液の調製；アセトニトリルに溶解した ^{14}C -BPPSをBPPS製剤および水と混合して試験溶液を作製した

処 理；植付け後15週のばれいしょ茎葉に試験溶液を散布した。

採 取；散布後21日に収穫し、塊茎と茎葉に分けた。塊茎は水道水で洗い付着している土壌を除去後、髓部（可食部）と皮に分けて分析時まで凍結保存した。

放射能の測定；塊茎の可食部および皮は解凍後ホモジナイズし、燃焼法により液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。茎葉部は乾燥後ホモジナイズし、上記と同様の燃焼法による放射能測定に供した。塊茎の可食部および皮は新鮮重量あたりの、茎葉は乾燥重量あたりの放射能濃度で表した。

代謝物の抽出・精製；

代謝物の分析；精製した茎葉部分の抽出性放射能は、HPLC（UV/放射能検出器付き）およびGC/MS（EI/CI）により代謝物の分析・同定を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果：

放射能の分布・代謝物分析；茎葉および塊茎の残留放射能および茎葉中の代謝物濃度を下表に示した。

親化合物・代謝物	放射能濃度 (ppm)		
	茎葉	塊茎	
		皮	可食部
抽出性放射能	230.98 (84.3)	/	
BPPS	A 71.05 (25.9)		
非抽出性放射能	43.02 (15.7)		
合計 (残留放射能)	274 (100)	0.012	0.004
		0.005	

() 内は申請者が計算した残留放射能に対する割合 (%)

塊茎の残留放射能は0.005 ppmと低く、更なる放射能の分析は行わなかった。乾燥した茎葉の残留放射能は274 ppmで、その84.3%が抽出され (抽出性放射能)、残渣に43.02 ppm (15.7%) が非抽出性放射能として存在した。抽出性放射能には、主に親化合物BPPS[A]が存在し (25.9%)、代謝物として

が確認または推定された。

以上の結果から、ばれいしょ茎葉に散布された¹⁴C-標識BPPSの塊茎への移行性は小さいと考えられた。代謝経路は、

と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3) 土壌中運命

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

(資料E-1)

試験省略

試験省略理由：BPPSの水稻に対する適用はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 好氣的土壤における代謝試験

(資料E-2)

供試標識化合物： 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C-標識位置

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壤：カルフォルニア州フレズノ（米国）より採取した砂質埴壤土を用いた。

その土性は以下の通りである。

砂	51.2 %
微砂	26.8 %
粘土	22.0 %
有機質	1.70 %
陽イオン交換容量	12.18 meq/100g
pH	6.9

方法： 標識BPPSをアセトンに溶解し、フラスコ内土壤に4.9 ppmになるように加え、土壤水分を圃場含水量の75%として、好氣的条件下25°Cで90日間培養した。経日的に土壤試料を採取した。ポリウレタンフォーム及びアスカライトを用いて揮発性物質を捕集した。土壤抽出画分、バウンド残渣（抽出されない残渣）及び二酸化炭素中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、高速液体クロマトグラフィーにより代謝物の同定を行った。

試料の分析；

放射能の測定；放射能の測定は液体シンチレーションカウンター(LSC) を用いて行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

土壌及び抽出残渣中の放射能は燃焼法により測定した。

結 果：

放射能の推移；土壌中放射能の推移を下表に示した。

画 分	添加放射能に対する割合 (%)							
	0 日	2 日	5 日	7 日	14 日	29 日	62 日	90 日
抽出性放射能	94.7	94.0	93.7	89.9	86.8	66.6	42.6	31.4
非抽出性放射能	0.6	2.1	4.4	6.5	9.2	18.2	21.9	30.1
揮散性放射能 (合計)	—	< 0.1	0.8	1.5	4.3	8.2	23.1	31.6
¹⁴ C0 ₂	—	—	0.8	1.5	4.3	8.0	22.9	31.4
ポリウレタンフォーム	—	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.2	0.2	0.2
合 計	95.3	96.2	99.0	98.0	100.4	93.0	87.6	93.1

—：測定せず

抽出性放射能は添加直後には 94.7 %であったが、90日後には31.4%まで減少した。非抽出性放射能の割合は、経過時間とともに徐々に増加し90日後には30.1であった。90日後には¹⁴C0₂が 31.4 %と抽出性放射能と同じ割合になった。

代謝物の分析；抽出性放射能をHPLCで分析した結果を下表に示した。

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)							
		0 日	2 日	5 日	7 日	14 日	29 日	62 日	90 日
BPPS	A	88.7	85.4	84.5	81.0	77.6	55.9	34.8	24.3

BPPSは添加直後には添加放射能の88.7%であったが、90日後では24.3%まで減少した。この時のBPPSの半減期を求めると40日と計算された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 嫌氣的土壤における代謝試験

(資料E-3)

供試標識化合物： 2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェノキシ]
シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C-標識位置

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壤：カルフォルニア州フレズノ（米国）より採取した砂質埴壤土を用いた。

その土性は以下の通りである。

砂	51.2 %
微砂	26.8 %
粘土	22.0 %
有機質	1.70 %
陽イオン交換容量	12.18 meq/100g
pH	6.9

方 法： 標識BPPSをベンゼン/アセトニトリルに溶解し、土壤乾燥重量あたり5.07 ppmになるように代謝試験装置に入れた土壤に添加し、土壤水分を圃場含水量の75%として、好氣的条件で25℃に27日間保った。その後、水を加えて湛水状態とし、窒素気流を流して嫌氣的条件とした。0, 1, 15, 29及び60日後に土壤試料を採取した。エチレングリコール、1N H₂SO₄及び1N KOHトラップを用いて揮発性物質を捕集した。

試料の分析；土壤試料はろ過して、土壤と水に分けた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の測定；放射能の測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて行った。土壌及び抽出残渣中の放射能は燃焼法により測定した。

結果：

放射能の推移；土壌中放射能の推移を下表に示した。

画分	添加放射能に対する割合 (%)				
	0日	1日	15日	29日	60日
抽出性放射能	84.4	80.1	77.8	76.3	73.2
層	83.2	77.7	71.3	69.4	62.0
水層	1.2	2.4	6.5	6.9	11.2
非抽出性放射能	11.3	14.9	12.3	9.6	14.1
揮散性放射能 (合計)	1.8	2.0	2.1	2.4	2.9
¹⁴ CO ₂	1.6	1.8	1.9	2.2	2.7
エチレングリコール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
合計	97.5	97.0	92.2	88.3	90.2

抽出性放射能は添加直後の84.4%から、60日後には73.2%に減少した。非抽出性放射能の割合は9.6~14.1%と経過時間にかかわらずほぼ一定であった。¹⁴CO₂の発生は60日後で添加放射能の2.7%になった。

代謝物の分析；抽出性放射能をHPLCあるいはCo-TLCで分析した結果を下表に示した。

代謝分解物	記号	添加放射能に対する割合 (%)				
		0日	1日	15日	29日	60日
BPPS	A	70.8	67.4	57.7	51.3	37.2

BPPSは添加直後には添加放射能の70.8%であったが、60日後では37.2%まで減少した。この時のBPPSの半減期を求めると64日と計算された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 土壌吸着試験

(資料E-4)

供試化合物: 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル-2-プロピニルスルフィト

純度:

供試土壌: I. 福島県農業試験場内福島植防郡山試験地内畑地土壌

II. 日本植物防疫研究所牛久圍場内畑地土壌

III. 愛知県農業総合試験場内畑地土壌

IV. 和歌山県農業試験場内畑地土壌

土壌特性

項目	I	II	III	IV
土壌群名	細粒黄色土	褐色火山灰土壌	灰色大地土	洪積植壤土
採取場所	福島植防郡山	日植防疫牛久	愛知農総試	和歌山農試
土性	CL	SiCL	SCL	LiC
砂 %	53.4	26.2	68.0	41.7
シルト%	22.8	50.9	14.5	29.4
粘土%	23.8	22.9	17.5	28.9
有機炭素含有率	1.08	3.61	0.76	1.75
有機炭素測定法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法	アリソ式重量法
pH				
H ₂ O	7.6	7.7	7.1	6.0
KCl	6.7	6.9	6.0	5.2
陽イオン交換容量	13.5	21.4	7.9	11.0
りん酸吸収係数	540	2000	290	410
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーキョライト	アロフェン パーキョライト	カオリン鉱物 イライト	カオリン鉱物 パーキョライト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験方法：

試験溶液の調製：検体約5 mgを1L容ビーカーに秤入れ、0.01 M塩化カルシウム溶液1000 mLを加えて、攪拌後濾過して調製した。試験溶液の濃度はガスクロマトグラフィーで測定した。検出限界は0.05 $\mu\text{g/g}$ であった。

吸着平衡試験：遠沈管に各土壌5 gを秤入れ、純水5 mLを加えて、室温で24時間放置した。ついで試験溶液20 mLを加えて16時間攪拌し、遠沈後濾過した。濾液を分取して水層の濃度測定用試料とし、残渣は土壌の濃度測定用試料とした。両試料を溶媒で抽出、精製し、ガスクロマトグラフィーで定量した。

検出限界および回収率：検出限界は水層試料で0.08 ppm、土壌試料で0.2 ppm、2 ppm添加における平均回収率は70.3%であった。

結果；

OECDガイドライン106に基づき、試験溶液の調製を試みたが、0.01 M塩化カルシウム溶液による溶解性が検出限界値(0.05 ppm)より低いため吸着平衡試験及び高次試験の実施が不可能であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) 水中運命

(1) 緩衝液中における加水分解試験

(資料 E-5)

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル) フェノキシ]-
シクロヘキシル 2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C- 標識位置

比放射能：

放射化学的純度；

供試緩衝液：テトラブチルアンモニウムリン酸緩衝液を用いた。緩衝液の濃度及び pH は以下の通りである。

- (1) 0.5 M の緩衝液 (pH 5)
- (2) 0.005 M の緩衝液 (pH 5)
- (3) 0.5 M の緩衝液 (pH 7)
- (4) 0.005 M の緩衝液 (pH 7)
- (5) 0.5 M の緩衝液 (pH 9)
- (6) 0.05 M の緩衝液 (pH 9)

方 法：

試料の調製； 低温濾過滅菌した緩衝液 5 mL を含むシリル化した 10 mL 容の滅菌ホウ・ケイ酸ガラス試験管に、 [¹⁴C] BPPS のアセトニトリル溶液を添加し (初期濃度：pH 5 及び 7 では 0.719 ppm、pH 9 では 0.639 ppm)、25°C の暗所でインキュベートした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料の採取及び分析； 所定時間ごとに 100~200 μ L の試料を採取し、溶液中の総放射能を測定するとともに、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分解物を分析した。

放射能の測定； 試料は直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

半減期の計算； 未変化の BPPS 及び分解物の測定値から、次式を用いて [14 C] BPPS の加水分解による半減期を求めた。

$$\ln[\text{Mo}/2] = K_{\text{obs}} \times \text{時間} + \ln[\text{Mo}]$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln[\text{Mo}/2] - \ln[\text{Mo}]}{K_{\text{obs}}}$$

ここで、[Mo]は、回帰直線の“Y”軸の交点で、BPPS の初期濃度を示す。

K_{obs} は、偽一次反応速度定数 (mol/hr. L^{-1}) である。

結 果：結果の概要を下表に示す。

pH 5 における加水分解

緩衝液濃度 および pH	採取時間 (hrs.)	濃度 (M, $\times 10^{-6}$) [対添加量%] *				
		171	574	1105	1253	1656
0.5 M pH 5	溶液中 BPPS	1.27 [60.6]	1.60 [76.3]	0.63 [29.8]	1.02 [48.8]	1.04 [49.6]
	総 BPPS	1.97 [93.8]	2.01 [95.7]	1.73 [82.4]	1.54 [73.4]	1.42 [67.9]
	採取時間 (hrs.)	262.55	575.5	1126.2	1272	1658
	溶液中 BPPS	0.79 [37.6]	0.79 [37.7]	0.84 [40.1]	0.68 [32.5]	0.75 [35.9]
0.005 M pH 5	総 BPPS	2.06 [98.2]	2.00 [95.6]	1.98 [94.5]	1.96 [93.7]	1.93 [92.2]

* 申請者注：原報を基に申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

pH 7 における加水分解

緩衝液濃度 および pH	採取時間 (hrs.)	濃度 (M, $\times 10^{-6}$) [対添加量%] *				
			147.4	265.8	603.3	837.9
0.5 M pH 7	溶液中 BPPS	1.65 [78.5]	1.30 [62.2]	1.39 [66.3]	1.18 [56.4]	1.10 [55.9]
	総 BPPS	1.93 [92.0]	1.83 [87.0]	1.62 [77.4]	1.51 [71.8]	1.33 [63.4]
	採取時間 (hrs.)	167	290.2	621.9	839.5	1129.8
	溶液中 BPPS	0.71 [33.9]	0.65 [31.2]	0.53 [25.4]	0.41 [19.8]	0.40 [18.9]
0.005 M pH 7	総 BPPS	1.89 [90.1]	1.81 [86.4]	1.43 [68.1]	1.18 [56.3]	1.11 [53.0]

* 申請者注：原報を基に申請者が算出した。

pH 9 における加水分解

緩衝液濃度 および pH	採取時間 (hrs.)	濃度 (M, $\times 10^{-6}$) [対添加量%] *				
			0.3333	21.38	45.97	66.13
0.5 M pH 9	溶液中 BPPS	1.67 [79.5]	1.50 [71.4]	1.27 [60.6]	1.19 [57.0]	0.83 [39.7]
	総 BPPS	1.85 [88.4]	1.57 [75.1]	1.34 [64.1]	1.15 [54.6]	0.55 [26.1]
	採取時間 (hrs.)	18.33	43.5	67.71	143.65	
	溶液中 BPPS	0.93 [44.4]	0.30 [14.4]	0.30 [14.4]	0.13 [6.2]	
0.05 M pH 9	総 BPPS	1.24 [59.3]	1.11 [53.0]	0.61 [29.2]	0.26 [12.3]	

* 申請者注：原報を基に申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

加水分解半減期 (日)

緩衝液濃度及び pH	溶液中の BPPS k 値 (mol/hr. L ⁻¹)	総 BPPS の k 値 (mol/hr. L ⁻¹)	試験管壁面の K _{eq}	総 BPPS × 10 ⁻⁶ M	加水分解半減期 (日)
0.5 M pH 5	-3.0 × 10 ⁻⁴	-2.4 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁵	2.2	120
0.005 M pH 5	-5.23 × 10 ⁻⁵	-4 × 10 ⁻⁵	1 × 10 ⁻⁵	2.07	702
0.5 M pH 7	-3.4 × 10 ⁻⁴	-3.7 × 10 ⁻⁴	-3 × 10 ⁻⁵	2.03	78
0.005 M pH 7	-6.5 × 10 ⁻⁴	-6.0 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁵	2.1	48
0.5 M pH 9	-5.0 × 10 ⁻³	-8.8 × 10 ⁻³	-4 × 10 ⁻³	1.9	3
0.05 M pH 9	-1.4 × 10 ⁻²	-1.3 × 10 ⁻²	5 × 10 ⁻⁴	1.7	2

BPPS は試験に用いたガラスまたはプラスチック製の容器の壁面に吸着され易いことが認められた。主要な分解物は、であった。

BPPS の加水分解による半減期は、使用した緩衝液の濃度及び pH に依存し、pH 5 では遅く、pH 9 では速かった。緩衝液濃度による半減期の差は、溶液中の BPPS の容器壁面に対する親和性に関連していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 緩衝液中における加水分解試験

(資料 E-8)

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル) フェノキシ]-
シクロヘキシル 2-プロピニルスルフィト

* : ^{14}C - 標識位置

比放射能：

放射化学的純度；

供試緩衝液：用いた緩衝液の濃度及び pH は以下の通りである。

(1) 0.1 M クエン酸二ナトリウム (pH 3)

(2) 0.1 M クエン酸二ナトリウム (pH 6)

(3) 0.5 M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (pH 9)

方 法：

試料の調製； BPPS のメタノール溶液 50 μL を緩衝液 250 mL に添加後、最終濃度 0.322 ppm とし、25°Cあるいは45°Cでインキュベートした。各フラスコをゴム製セブタムで密閉し、実験期間中遮光した。

試料の採取及び分析； 所定時間ごとに 20 mL の試料を採取し、溶液中の総放射能を測定するとともに、分解物を分析した。

放射能の測定； 試料は直接液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果：結果の概要を下表に示す。

25°Cにおける加水分解

pH	経過日数	添加放射能に対する割合 (%)					
		0	7	14	21	28	60
3	BPPS	98.1	72.6	54.9	44.1	30.8	—
	回収率	98.1	97.2	98.7	98.9	98.4	—
6	BPPS	98.8	96.6	95.6	92.3	—	89.5
	回収率	98.8	96.6	98.3	97.2	—	96.7
9	BPPS	96.1	1.0	—	—	—	—
	回収率	96.1	98.9	—	—	—	—

45°Cにおける加水分解

pH	経過日数	添加放射能に対する割合 (%)						
		0	7	14	21	28	49	64
3	BPPS	96.5	11.5	1.1	—	—	—	—
	回収率	96.5	98.0	99.2	—	—	—	—
6	BPPS	97.7	89.2	83.1	79.4	—	52.6	43.3
	回収率	97.7	97.6	97.9	98.3	—	98.3	97.3
9	BPPS	91.9	N. D.	—	—	—	—	—
	回収率	97.3	97.8	—	—	—	—	—

各種条件における半減期

pH	分解半減期 (日)	
	25°C	45°C
	3	17.0、18.4
6	331.5	54
9	1	<1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

BPPS は pH 6 で最も安定であり、pH 3 より pH 9 でより急速に加水分解することが認められた。加水分解速度は温度が高くなるにつれて速くなった。
が唯一の加水分解生成物であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 緩衝液中及び土壌表面における光分解試験

(資料 E-6)

供試標識化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]-
シクロヘキシル2-プロピニルスルフィト

* : ¹⁴C- 標識位置

比放射能：

放射化学的純度；

供試緩衝液：テトラブチルアンモニウムリン酸緩衝液を用いた。緩衝液の濃度及び pH は以下の通りである。

(1) 0.5 M の緩衝液 (pH 5)

(2) 0.05 M の緩衝液 (pH 5)

供試土壌：カルフォルニア州フレスノ（米国）より採取した砂質埴壌土を用いた。

土性は以下の通りである。

砂	51.2 %	比重 (風乾後)	1.331 g/ml
シルト	26.8 %	陽イオン交換容量	12.18 meq/100g
粘土	22.0 %	pH	6.9
有機炭素	1.70 %	容水量 (1/3 Bar)	16.92

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法：

水中における光分解試験； 濾過滅菌した緩衝液 5 ml を含むシリル化した滅菌ホウ・ケイ酸ガラス試験管に、 $[^{14}\text{C}]$ BPPS のアセトニトリル溶液を添加し（初期濃度：0.95 ppm）、 800 w/m^2 の Xenon arc 灯（波長範囲：290～800 nm）を照射した。照射温度は 25°C に保った。加水分解をチェックするために、暗所対照を設けた。

土壌表面における光分解試験； 滅菌土壌（土壌水分：9.9 %w/w）100 mg を含む滅菌試験管に、 $[^{14}\text{C}]$ BPPS のヘキサン溶液を添加し（初期濃度：約 300 ppm）、溶媒を蒸発させた後、十分混合し、上記と同様に Xenon arc 灯を照射した。暗所対照を設けた。

試料の採取及び分析； 所定時間ごとに試料を採取し、試料中の総放射能を測定するとともに、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分解物を分析した。

放射能の測定； 試料中の放射能は直接液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。

半減期の計算； 未変化の BPPS 及び分解物の測定値から、次式を用いて $[^{14}\text{C}]$ BPPS の加水分解による半減期を求めた。

$$\ln[\text{Mo}/2] = K_{\text{obs}} \times \text{時間} + \ln[\text{Mo}]$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln[\text{Mo}/2] - \ln[\text{Mo}]}{K_{\text{obs}}}$$

ここで、 $[\text{Mo}]$ は、回帰直線の“Y”軸の交点で、BPPS の初期濃度を示す。

K_{obs} は、偽一次反応速度定数 (mol/hr. L^{-1}) である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果：結果の概要を下表に示す。

水中光分解

緩衝液濃度 および pH	採取時間 (hrs.)	添加放射能に対する割合 (%)			
		0	74	461	649
0.5 M pH 5	総回収率	97.9	88.5	83.4	79.5
	BPPS	95.9	77.5	71.5	68.8
	採取時間 (hrs.)	0	104.62	503.39	652.73
0.05 M pH 5	総回収率	97.9	71.6	73.9	78.4
	BPPS	95.9	61.2	56.4	54.3

土壌表面光分解

	添加放射能に対する割合 (%)			
採取時間 (日)	0	13.8	16.6	19.9
総回収率		95	90	79
BPPS	98	80	73	62

半減期

緩衝液あるいは土壌	分解半減期 (日) (連続照射)
0.5 M 緩衝液 (pH 5)	140
0.05 M 緩衝液 (pH 5)	134
土壌	63

緩衝液中での光照射時の分解半減期は、0.5 M の緩衝液で 140 日、0.05 M の緩衝液で 134 日であったが、これらの半減期は暗所対照と同じであり、光分解によるものではなく、加水分解によるものと考えられる。分解物として
が検出された。

光を照射した土壌表面での分解半減期は 63 日であったが、暗所対照では全く分解が認められなかった。分解物として、
が検出された。

(4) 自然水における水中光分解運命試験

(資料 E-7)

供試標識化合物 : 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]-シクロ
ヘキシル2-プロピニルスルフィト (^{14}C BPPS) を用いた。

* : ^{14}C - 標識位置

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

供試水 : 自然水 (大阪府河内長野市、日本農薬(株)、総合研究所敷地内の井戸
より採水) を濾過滅菌の後に使用した。pHは7.69であった。

光源 : キセノンアークランプ (波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フイ
ルターを使用)。

光強度 ; 534.2 W/m² (波長範囲 ; 300-800 nm)

方法 :

試験溶液 ; ^{14}C BPPS のアセトニトリル溶液を供試水に添加し、最終濃度 0.30
mg/L の BPPS 溶液を調整した (アセトニトリル濃度 0.2%)。

光照射 ; 試験溶液を円筒形ガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封
したものを 25°C に設定した恒温槽中に静置し、石英ガラス上面から垂
直にキセノン光を照射した。遮光区は、同様に調製した試験溶液を入
れた容器をアルミ箔で覆って遮光した。

照射時間 ; 0、1、2、3、4、5 及び 6 日間の光照射を行った。遮光区については
6 日間のみ設定した。

分析 ;

半減期の算出 ; 添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を光照射日数に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。また、試験開始から人工光下における半減期までの放射照度の積算値を、東京における4月から6月の一日あたり平均放射照度で除して自然太陽光下（北緯 35° [東京]、春 [4月～6月]）における推定半減期を求めた。但し、太陽光の分光照射照度は、東京における4月～6月の全天日射量の累年平均値を J I S に規定された基準太陽光の分光放射照度分布（JIS C8911-1998）により補正して算出した。

結果 ;

放射能の回収 ; 試験水から回収された放射能の添加量に対する割合を次頁表に示した。試験水中放射能は 抽出画分に 93～99%回収され、水面分中のそれと合わせた総放射能回収率は 95～100%であった。また、遮光区試料中の放射能も定量的に 抽出画分に回収された（100%）。

放射能の分析 ; 抽出画分中放射能の TLC-RLG による定量結果を次頁表に示した。BPPS は自然水中の光照射下で 6 日後には添加放射能の 31.6%に減衰した。主分解物は であり、6 日後には添加放射能の %に達した。さらに BPPS あるいは

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

が6日後で1.4%検出された。その他に3種の未同定分解物が検出されたが、いずれも5%以下であった。

一方、遮光区(6日後)においてBPPSは57.3%まで減衰し、分解物として認められた。その他の分解物は認められなかった。これは、試験水中でのBPPSの加水分解を示唆するものであるが、照射区での分解速度は遮光区のそれより早い傾向にあった。

画分	添加放射能に対する割合(%)							
	照射日数							
	0	1	2	3	4	5	6	6(遮光区)
抽出画分	98	97	96	97	99	96	93	100
BPPS [A]	97.7	87.8	70.1	70.6	63.2	45.8	31.6	57.3
水画分	-**	-**	1	1	2	2	3	-**
合計	98	97	97	98	100	98	95	100

N.D.:検出せず、-*:<0.1%、-**:<0.5%

半減期

;被験物質の初期濃度に対する百分率の対数値は照射日数と良好な直線関係を有し、相関係数は $R^2=0.906$ となった。この結果から水中光分解反応は擬一次反応と判断された。光照射下における被験物質の消失速度定数は(K)は0.171/dayであり、ここから算出された半減期は4日であった。これは東京における4月~6月の平均全天日射量に換算すると、22日(300-800 nmの積算放射照度を基に算出)に相当した。

結 論:自然水中のBPPSはキセノン光照射下において半減期4日で減衰し、

さらに原

点物質等に分解された。

(5) 自然水における水中光分解運命試験

(資料 E-9)

供試化合物： 2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]-シクロヘキシル 2-プロピニルスルフィト

純度 :

供試水 : 自然水 (まさんだ池 (大阪府河内長野市小山田町) より採水)

pH : 7.00

光源 : キセノンアークランプ (波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルターを使用)。

光強度 ; 20.6~27.6 W/m² (波長範囲 ; 280-500 nm)

方法 :

試験溶液 ; BPPS のアセトニトリル溶液を供試水に添加し、最終濃度 1.05 mg/L の BPPS 溶液を調整した (アセトニトリル濃度 1%)。

光照射 ; 試験溶液 40 mL を円筒ガラスセルにとり、石英板で蓋をした上からタークリップで数ヶ所止め、光照射装置内の循環水槽 (25±3°C) に静置した。対照として円筒ガラスセルをアルミホイルで覆った遮光区を設けた。試験溶液を 7 個設け、経時的に採取した。

照射時間 ; 0、1、2、3、5、7 及び 14 日間の光照射を行った。

分析 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

水中光分解性（自然水）

照射時間 (day)		0	1	2	3	5	7	14
照射区	分析値(mg/L)	1.01	0.92	0.90	0.87	0.74	0.60	0.35
	残存率(%)	100	91.1	89.1	86.1	73.3	59.4	34.7
遮光区	分析値(mg/L)	1.01	0.97	0.95	0.87	0.81	0.78	0.51
	残存率(%)	100	96.0	94.1	86.1	80.2	77.2	50.5

半減期

	半減期 (day)
照射区	9.06
遮光区	14.40

結論：BPPSは14日間で65%が分解し、半減期は9.06日と比較的速やかな分解性を認めた。分解は遮光区でも同様の傾向（14.40日間で50%が分解）が認められ、主な分解は加水分解反応と推定された。

5) 生物濃縮性

(1) 魚類濃縮性試験

(物理化学的性状試験成績 No. 18)

被験物質： BPPS 標識化合物
比放射能；
非標識化合物
純度；

供試生物： ブルーギル サンフィッシュ (学名 *Lepomis macrochirus*)
体長：5.0~6.8 cm (平均 5.8 cm)、体重：1.67~4.27 g (平均 2.6 g)
一群各 175 匹 (サンプリング時点に各 5 匹を採取)

方 法：

暴露条件； 流水式 (水槽中の試験水は 9 時間で 90% 置換)

試験期間； 取込 35 日間

排泄 14 日間

試験濃度区； 設定値；3.1 μ g/L (希釈溶媒；アセトン最終濃度 7.5 μ L/L)

試験水の調製；¹⁴C-被験物質を助剤 (アセトン) に溶解後、希釈装置で井戸水に注入して試験水を調製し、試験水槽に流した。溶媒対照水槽には同濃度の助剤を注入。

試験装置； ガラス製の水槽 (76 cm×30 cm×深さ 40 cm) に、試験液を約 76 L 入れた。

環境条件； 水槽温度を 17 \pm 2 $^{\circ}$ C に設定し、蛍光灯 (水面の光度：4~7 ヘクトルックス) を 16 時間明/8 時間暗で点灯した。

観察及び測定； 試験水の水温及び溶存酸素濃度を毎日、pH を週に 3 回測定した。井戸水のアルカリ度、硬度、伝導度を週に 1 回測定した。

魚の生死及び症状； 生死、行動及び健康状態を観察した。

魚体中の被験物質濃度； 魚は取込期間の 1、3、7、10、14、21、28、35 日及び排泄期間の 1、3、7、10、14 日に各 5 匹を採取した。魚は内臓及び頭部を取り出し、可食部 (切身) 及び非可食部 (内臓、頭部、残渣組織) に分けた。魚体中の放射能は、燃焼法により液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。

試験水中の被験物質濃度； 水は魚を入れる 1、2、3 日前及び魚を入れた後の取込期間の 0、1、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3、7、10、14、21、28、35日及び試験水を清水に変えた排泄期間の1、3、7、10、14日に各5 mLを採取した。試験水中の放射能は直接LSCで測定した。

結 果：

魚体中の被験物質濃度

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	魚体 部位	魚体中の総放射能濃度 (mg eq./kg)												
		取込期間 (日)								排泄期間 (日)				
		1	3	7	10	14	21	28	35	1	3	7	10	14
3.1	全体*	1.0	2.1	2.4	3.0	3.5	3.0	2.7	3.4	3.7	2.6	0.81	0.50	0.36
	可食部	0.27	0.50	0.73	1.1	1.1	1.3	0.96	1.0	0.85	0.63	0.34	0.23	0.19
	非可食部	2.1	4.8	5.2	6.4	6.8	5.3	5.4	7.3	8.3	5.8	1.5	0.95	0.64

*: 可食部及び及び非可食部の重量比から、計算により求めた。

魚体中の被験物質濃度（総放射能濃度）が定常状態に達した日は、魚体全体及び非可食部が取込10日、可食部が取込7日であった。

試験水中の被験物質濃度

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	試験水中の総放射能濃度 ($\mu\text{g eq./L}$)													
	取込期間 (日)									排泄期間 (日)				
	0	1	3	7	10	14	21	28	35	1	3	7	10	14
3.1	3.3	7.8	2.3	3.5	6.0	3.8	3.5	2.6	2.4	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

N.D: 検出限界以下 (<0.49 $\mu\text{g eq./L}$)

設定濃度3.1 $\mu\text{g/L}$ に対して、試験水中の被験物質濃度（総放射能濃度）は、取込期間の35日間を通して、2.3~7.8 $\mu\text{g eq./L}$ （平均；4.0 \pm 2.0 $\mu\text{g eq./L}$ ）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

濃縮係数：

1) BCF_{ss}

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	魚体 部位	魚体中濃度(Cf)* ($\mu\text{g eq./kg}$)	水中濃度(Cw)** ($\mu\text{g eq./L}$)	濃縮係数 (BCF _{ss})
3.1	全体	3100	4.0	775
	可食部	1040		260
	非可食部	6200		1550

*:定常状態に達した日から取込最終35日までの平均総放射能濃度

**：取込期間を通しての平均総放射能濃度

定常状態の魚体部位濃度と取込期間中の水中平均被験物質濃度より求めた濃縮係数 (BCF_{ss}) は、魚体全体が775であった。排泄半減期は3~7日となり、取込最終の35日に魚体全体に存在した総放射能の89%が排泄最終の14日までに排泄された。

2) BCF_k

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	魚体 部位	取込速度定数 (k1)	排泄速度定数 (k2)	濃縮係数 (BCF _k)
3.1	全体	405	0.22	1840
	可食部	109	0.15	727
	非可食部	903	0.24	3760

取込と排泄速度定数から求めた濃縮係数 (BCF_k) は、魚体全体が1840であった。

観察及び測定：試験水槽の水温は15~18℃、pHは6.5~7.4及び溶存酸素濃度は5.8~10.3 mg/L (飽和の61~107%) であった。井戸水の総硬度は30~36 mg/L、アルカリ度は26~22 mg/L (CaCO₃換算) 及び伝導度は90~140 $\mu\text{mhos/cm}$ であった。

魚の生死及び症状：供試魚は正常な行動、迅速な摂餌及び良好な健康状態を示し、死亡個体は認められなかった。

魚体中放射能の溶媒抽出による分画：

取込最終日の魚体の可食部中総放射能は、 \quad で40%、 \quad で11%
が抽出され、非抽出性として残渣に46%が残存した。

代謝分解のまとめ

BPPSの動物、植物、土壌および水中における運命試験の要約は下記の通りであり、代謝分解経路および結果の概要を後ろの頁に示した。

動物: ラットにおいて、吸収は迅速で、尿中への排泄率から少なくとも投与量の30から50%以上が吸収されると考えられた。組織中への分布では内容物を含む消化管への残留が最も多かった。25mg/kgの投与量では約50%が糞中に排泄され、投与量が多くなると約70%に達し、また、排泄ピークも遅くなった。この事は投与量が多くなると吸収率および吸収速度が低下し、直接糞中に排泄される割合が高くなるからと考えられる(資料M-1)。反復投与と単回投与において、吸収、排泄のパターンに大差はなく、また代謝物の種類にも差はなかったが、雄に比し雌の尿中に別の代謝物 1個が認められた(資料M-2)。尿中の代謝物は

であり、逆に糞中では親化合物が多くを占めていた(資料M-3,M-4,M-6)。

マウスにおいて尿中への排泄は投与168時間後までに50~60%、糞中への排泄割合は尿より少なく、ラットとは逆であった。代謝物の種類は定性的に両種で差が認められなかったが、親化合物の量はラットではマウスの2倍以上存在しており、マウスではさらに代謝が広範に進行していた(資料M-6)。このことは親化合物の吸収(糞排泄)に関して種間差があることに起因すると考えられた。SD系およびWistar系ラット間の比較において、排泄量および排泄経路に差はなく、糞で検出された5種代謝物に若干の量的な差を認めたのみであった。しかし、腸および腸内容物の放射能レベルに両系統ラットで有意差が認められ、SD系がWistar系と比較して約3倍高かった(資料M-9)。

植物: りんご(資料M-11)、トウモロコシ((資料M-12)およびばれいしょ(資料M-13)における残留放射能の大部分は親化合物であった。りんごの果実では表面および果皮に、トウモロコシでは外苞および絹糸に、ばれいしょでは茎葉に放射能のほとんどが残留していた。りんごの果肉、トウモロコシの子実および穂軸、およびばれいしょの塊茎への残留は僅かであった。

土壌: 好氣的条件下における半減期(資料 E-2)は約 40 日であった。嫌氣的条件下(資料 E-3)に比し、好氣的条件下では分解が早く、かつ無機化(CO₂の生成)の割合が高かった。抽出性残留放射能の 50~80%が親化合物であった。残留試験において、半減期は畑地状態の容器内で約 16~45 日、圃場で約 22~35 日であり、分解は早く進行する。

水中: 加水分解は pH 依存性があり、アルカリ度が高いほど分解が早かった。光分解は照射下に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

において、緩衝液 (pH5) で 134~140 日および自然水で 22 日であった。しかし、遮光下に比較して分解はそれほど速くなく、分解に及ぼす光の寄与は大きくない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

BPPS の動植物等における代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝分解の概要 (1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝分解の概要 (2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝分解の概要 (3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

代謝分解の概要 (4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[附] BPPS の開発年表