

2. フェリムゾン・フサライド水和剤 [ブラシンゾル]

(1) ブラシンゾルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製 2-1)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990年

検 体 : ブラシンゾル  
 組 成 : フェリムゾン 20.0%  
 フサライド 15.0%  
水、界面活性剂等 残 量  
 100%

供 試 動 物 : Slc:Wistar/KY系ラット6週齢、体重; 雄150~172g、雌111~128g  
 1群雌雄各10匹

観 察 期 間 : 14日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに6段階の用量を設定した投与群を設け、14日後の死亡率からProbit法によりLD<sub>50</sub>値を算出した。

投 与 方 法 : 検体を精製水に懸濁して各投与量を所定濃度に調製し、体重100g当たり1mLを約17時間絶食させた動物に金属製胃ゾンデを用いて、1回強制経口投与した。対照群には、精製水のみを同量の割合で投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与後10、20、30分、1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日1回14日間観察した。体重は、投与0(投与前)、3、7、10、14日後及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)*	雌雄共: 0, 770, 1000, 1300, 1690, 2200, 2860
LD <sub>50</sub> (mg/kg)* (95%信頼限界)	雄: 1701, 雌: 2073 (1461~2015), (1773~2575)
死亡開始時間 及び終了時間	雄: 3時間, 雌: 6時間 雄: 3日, 雌: 2日
症状発現時間及び 消 失 時 間	雌雄共: 10分 雌雄共: 6日
死亡例の認められ なかつた最高 投与量 (mg/kg)*	雄: 770, 雌: 1000

\*: 製剤として

中毒症状としては、雌雄ともに流涎、よろめき歩行、腹遣い歩行、腹臥、横臥、鎮静及び自発運動の低下が認められた。観察期間中の体重変化において、投与3日後に各投与群雄で体重減少あるいは増加抑制がみられ、観察期間終了時においても体重は、ほとんどの投与群で対照群との間に有意差が認められた。雌では対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

剖検では、雌雄共死亡例に肺のうっ血または出血、腺胃の点状出血、腺胃の糜爛、胸腺の点状出血及び膀胱内の出血が認められ、膀胱内に尿貯留も認められた。生存例には、前胃の肥厚、十二指腸の潰瘍及び十二指腸と肝の癒着がみられたが、その他は雌雄ともに異常はみられなかった。

(2) プラシンゾルのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-2)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1990年

- 検体 : プラシンゾル
- 組成 : フェリムゾン 20.0%  
 フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残量  
 100%
- 供試動物 : Slc:ICR系マウス6週齢、体重;雄27.2~32.3g、雌21.7~25.8g  
 1群雌雄各10匹
- 観察期間 : 14日間
- 試験方法 : 対照群ならびに6段階の用量を設定した投与群を設け、14日後の死亡率からProbit法によりLD<sub>50</sub>値を算出した。
- 投与方法 : 検体を精製水で懸濁して各投与量を所定濃度に調製し、約17時間絶食させた動物に体重10g当たり0.1mLを金属製胃ゾンデを用いて、1回強制経口投与した。対照群には、精製水のみを同量の割合で投与した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を投与後10、20、30分、1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日1回14日間観察した。体重は投与0(投与前)、投与3、7、10及び14日後及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)*	雌雄共： 0, 810, 1050, 1370, 1780, 2310, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)* (95%信頼限界)	雄： 1839 , 雌： 2243 (1576-2201) , (1926-2786)
死亡開始時間 及び終了時間	雄： 2 時間 , 雌： 6 時間 雌雄共： 2 日
症状発現時間及び 消失時間	雌雄共： 10 分 雌雄共： 2 日
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)*	雄： 810 , 雌： 1050

\*：製剤として

中毒症状としては、雌雄ともによろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、横臥、自発運動の低下及び鎮静が認められた。観察期間中の体重変化において、投与3日後に雌雄の一部の投与群で体重増加抑制がみられたが、観察期間終了時までに回復した。

死亡例の剖検所見では、死亡例に雌雄とも肺のうっ血または出血、前胃及び腺胃の出血並びに腺胃の糜爛及び膀胱内血尿貯留がみられた。生存例の剖検所見では雌雄ともに胸腹腔内の各臓器に異常所見は認められなかった。

(3) プラシソールのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-3)

試験機関 : (株) 臨床医学研究所  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1990年

検 体 : プラシソール  
組 成 : フェリムゾン 20.0%  
フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残 量  
100%

供 試 動 物 : Slc:Wistar/KY系ラット雄7週齢、雌10週齢、体重;雄209~225g、雌202~217g、1群雌雄各10匹

観 察 期 間 : 14日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに2000mg/kgの1用量を設定した。

投 与 方 法 : 約24時間前に、動物の背部皮膚を約30cm<sup>2</sup>に剪毛し、少数第3位を切上げて算出した所定量の検体を約20cm<sup>2</sup>のリント布に均一に広げ精製水で湿らせ塗布した。塗布した面は、サージカルテープ(Transpore, 3M)でリント布を固定した。塗布24時間後に付着した検体を微温水で洗い流し、ガーゼを用いて拭き取った。対照群については、検体塗布を除いた同じ処置を行った。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状、皮膚症状及び生死を投与後1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日1回14日間観察した。体重は投与0(投与前)、投与3、7、10及び14日目に測定した。

観 察 期 間 終 了 時、全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試 験 結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg) *	雌雄共: 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	雌雄共: > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄共: 死 亡 例 な し
症状発現及び 消失時期	雌雄共: 症 状 な し
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg) *	雌雄共: 2000

\*; 製剤として

中毒症状、体重変化、皮膚症状及び剖検による異常は全く認められなかった。

(4) プラシソールのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製2-4)

試験機関 : Bio/dynamics, Inc.  
 (米国) [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1990年

検体 : プラシソール  
 組成 : フェリムゾン 20.0%  
 フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残量  
 100%

供試動物 : Sprague-Dawley CD<sup>®</sup>系ラット雄8週齢、雌10週齢、  
 体重; 雄287~320g、雌208~253g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

曝露方法 : 実際濃度; 2.3 mg/L

設定濃度; 77 mg/L

測定方法; Gelman マイクロファイバーフィルターを用いて1時間に  
 1回採気し、ミスト重量により気中濃度を求めた。

粒子径分布;

粒子径 (μm)	重量比 (%)
< 1	0.06
1~4	25.61
4~7	40.33
7~10	21.00
>10	13.00

重量基準の空気力学的中位径 (MMAD) は 5.7 μm (標準  
 偏差 1.6) であった。

曝露条件; チャンバー容積 100L

通気量 20L/min.

チャンバー内 温度: 20~24℃、湿度: 40~70%

検体をエアードマイザーを用いてミスト化し、4時間全  
 身曝露した。

観察・検査項目 : 曝露直前、曝露中(15、30、45、60分及び1時間毎)、曝露後は1日1回14日間、中毒症状及び生死を観察した。

体重は曝露前及び曝露後2、3、5、8、15日目に測定した。

観察期間終了時に全動物につき屠殺、剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果 :

投与方法	吸 入
投与量 (mg/L) *	雌雄共： 2.3
LD <sub>50</sub> (mg/L) *	雌雄共： > 2.3
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共： 死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	曝露開始時 14日後においても消失せず
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/L) *	雌雄共： 2.3

\*;分析濃度

中毒症状としては、曝露中に鼻分泌物、自発運動低下、うずくまり及び閉眼がみられた。曝露終了後2時間目では鼻分泌物、流涙、湿性ラ音及び肛門・性器汚染がみられた。曝露終了後7日目ではラ音、鼻分泌物、肛門・性器汚染がみられたが、曝露終了後14日目には全体的に緩和した。

体重では、曝露後1週間目はわずかな減少がみられたが、2週間目には体重減少した雌雄各1匹を除いて異常は認められなかった。

曝露後14日目の剖検では、検体によると思われる異常は認められなかった。

(5) プラシソールのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 製2-5)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1989年

検体 : プラシソール  
組成 : フェリムゾン 20.0%  
フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残量  
100%

試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、11週齢、体重 2.10~2.25 kg、1群6匹

観察期間 : 検体除去後72時間観察

試験方法 : 動物の剪毛した背部皮膚に2×3 cmの試験部位を左右2ヵ所設け、右側には検体0.5 mLを塗布した2×3 cmのリント布を、左側には、リント布のみを適用した。適用4時間後に布を除去し、残存する検体は蒸留水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去後1, 24, 48及び72時間後に皮膚の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を59農蚕第4200号通達に示された評価方法に従って観察した。また、一般状態もあわせて観察し、体重は検体適用前、除去24, 48及び72時間後に測定した。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。

いずれの動物においても適用部皮膚に検体によると考えられる紅斑、浮腫などの異常はみられなかった。また、一般状態及び体重についても検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、プラシソールはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられる。



動物 番号	項 目	最高* 評点	暴 露 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

(6) プラシンゾルのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製 2-6)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[ G L P 対応 ]

報告書作成年 : 1989年

検 体 : プラシンゾル  
組 成 : フェリムゾン 20.0%  
フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残 量  
100%

試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、11週齢、体重 2.03~2.28 kg、非洗眼群 : 1群 6匹、洗眼群 : 1群 3匹

観察期間 : 検体適用後 5日間観察

試験方法 : 検体 0.1 mL を左眼に適用し 1 秒間閉眼させた。右眼は対照として無処置とした。その後、3 匹については適用 2 分後に生理食塩液で洗眼し、残りの 6 匹は洗眼せずそのままとした。

観察項目 : 眼の観察は検体適用 1, 24, 48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化は 59 農蚕第 4200 号通達に示された評価方法に基づいて行い、その後も影響が残っている動物については治療するまで観察を行った。角膜混濁及び虹彩の評点 1 以上、結膜発赤及び浮腫の評点 2 以上を陽性反応とした。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の通りであった。  
非洗眼群において、適用 1 時間後に結膜の軽度発赤及びわずかな腫脹が認められたが、浮腫は 48 時間後に発赤は 5 日後までに全て消失した。  
洗眼群において、適用 1 時間後に結膜の軽度発赤及びわずかな腫脹が認められたが、浮腫は 24 時間後に発赤は 72 時間後までに全て消失した。  
角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

以上の結果より、プラシンゾルはウサギの眼粘膜に対して一次刺激性を有さないものと考えられる。

項目		最高* 評点	適用後時間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—	
		虹彩	2	0	0	0	0*	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0*	—	—
			浮腫	4	0	0	0	0*	—	—
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—	
		虹彩	2	0	0	0	0*	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0*	—	—
			浮腫	4	1	0	0	0*	—	—
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—	
		虹彩	2	0	0	0	0*	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0*	—	—
			浮腫	4	1	1	0	0*	—	—
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—	
		虹彩	2	0	0	0	0*	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0*	—	—
			浮腫	4	1	0	0	0*	—	—
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0*	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0*	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0*
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0*
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—	
		虹彩	2	0	0	0	0*	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0*	—	—
			浮腫	4	1	1	0	0*	—	—
合計**		78	11	8	5	1	1	0		
平均		13	1.8	1.3	0.8	0.2	0.2	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0*	—	—		
	虹彩	2	0	0	0	0*	—	—		
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0.7	0*	—	—	
		浮腫	4	1.0	0	0	0*	—	—	
	合計**		13	2.0	1.0	0.7	0	—	—	

※ 判定基準の最高評点

\* 刺激性変化消失のため、観察終了（洗眼群についてはこの時点で全ての動物において観察終了）

\*\* 農水省の判定基準による評価点の合計

(7) プラシソールのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製 2-7)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989年

検 体 : プラシソール  
 組 成 : フェリムゾン 20.0%  
           フサライド 15.0%  
           水、界面活性剂等 残 量  
   100%

試験動物 : ハートレー系雄性モルモット、5週齢、体重 304~355 g、  
 1群 10~15匹

観察期間 : 感作開始後 31日間観察

試験方法 : Buehler 法に準じた。検体については感作時は原液のまま、誘発時は精製水に懸濁させて使用し、また陽性対照物質の 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) については、感作時は白色ワセリンに混合し、誘発時は 40v/v%エタノール水溶液に溶解して用いた。なお、検体及び陽性対照物質ともに用時調製とした。

感 作 : 適用前日に 5×5 cm に刈毛、剃毛した動物の左腹側部に、それぞれの適用物質を 0.5 mL あるいは 0.5g 塗布した 2×2 cm のリント布を 6 時間閉塞貼布した。初回感作より 7 日後及び 14 日後に同様に計 3 回感作を行った。

誘 発 : 最終感作の 14 日後、適用前日に 5×5 cm に刈毛、剃毛した動物の右腹側部に、それぞれの適用物質を各 0.5 mL 塗布した 2×2 cm リント布を 24 時間閉塞貼布した。

観察項目：誘発のための閉塞貼布除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無について観察し、以下のスコアに従って評価した。

0：無反応、1：まばらな軽い紅斑、2：中等度の紅斑、  
3：強度の紅斑及び浮腫

観察期間中、一般状態は毎日、体重測定は週に 2 回行った。

試験結果：各誘発部位の皮膚反応は次表の通りであった。

群		感作	誘発	供試動物数	感作反応動物数					陽性率 <sup>a)</sup> (%)						
					24 時間後			48 時間後		計	計	24 時間	48 時間			
					皮膚反応評点*	計		皮膚反応評点*	計							
0	1	2	3	計	0	1	2	3	計							
検体	I	検体原液	25% 検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0	
	II	精製水	25% 検体	15	15	0	0	0	-	15	0	0	0	-	-	
	III	無処置	25% 検体	15	15	0	0	0	-	15	0	0	0	-	-	
陽性対照	IV	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	4	6	0	9/10	1	4	4	1	8/10	90	80
	V	白色ワセリン	0.1% DNCB	10	9	0	1	0	-	9	0	1	0	-	-	

a) I および IV 群においてみられた皮膚反応の程度と動物数と、それぞれの非感作群である II 群および V 群においてみられた皮膚反応の程度と動物数をもとに算出した値を陽性率とした。

\*：0：無反応、1：まばらな軽い紅斑、2：中等度の紅斑、3：強度の紅斑及び浮腫

検体除去 24 及び 48 時間後の観察において、検体感作群及び検体非感作群のいずれにおいても皮膚反応はみられず陽性率は 0% であった。

一方、陽性物質感作群では、10 例全例の適用部皮膚に軽度から強度に至る紅斑及び浮腫が認められ、陽性物質非感作群では 10 例中 1 例に中等度の紅斑がみられたため、陽性率は 90% であった。

体重、一般状態については、試験期間中を通じて、異常は認められなかった。

以上の結果より、ブラシンゾルのモルモットにおける皮膚感作性は、陰性であると判断される。

### 3. プラシンプロアブル

(1) プラシンプロアブルのラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 製3-1)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年： 2005年

検 体：プラシンプロアブル

検体の組成：フェリムゾン 15.0%

フサライド 15.0%

水、界面活性剤等 残量

供試動物：CrI:CD(SD)系ラット (8週齢、体重：170~188g)、1群雌3匹

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を蒸留水で希釈して所定濃度(200mg/mL)に調製後、投与前に約16時間絶食させた動物に、胃ゾンデを用いて体重100g当たり1mLを1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後6時間は頻繁(投与直後、投与後5、15、30分、1、2、4、6時間)に、その後は1日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、3、7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間 及び終了時間	投与6時間後から開始 投与6時間後に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与30分後から発現 投与翌日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡は各投与段階において投与6時間後に各1/3例に認められた。

中毒症状としては、自発運動の減少、異常歩行、腹臥・横臥及び呼吸数の減少が認められた。

体重では、投与翌日に減少あるいは増加抑制傾向が認められた。

剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) プラシフロアブルのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株)ボソリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年： 2005年

検 体：プラシフロアブル

検体の組成：フェリムゾン 15.0%  
 フサライド 15.0%  
 水、界面活性剤等 残量

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット (8週齢、体重：雄 283~293g、雌 195~218g)、  
 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体そのままを 2mL/kg の割合でリント布約 20cm<sup>2</sup> (4×5cm) にのせ、投与前日に刈毛した背部皮膚約 30cm<sup>2</sup> (5×6cm) へ塗布した。更に粘着性伸縮テープで被覆固定した。塗布 24 時間後にリント布及び粘着性伸縮テープを除去し、皮膚に残った検体を温水で湿らせたガーゼを用いて拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 6 時間は頻繁(投与直後、投与後 5、15、30 分、1、2、4、6 時間)に、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

試験期間中、中毒症状及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(3) ブラシフロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製3-3)

試験機関：(株)ポゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年： 2005年

検 体：ブラシフロアブル

検体の組成：フェリムゾン 15.0%  
 フサライド 15.0%  
 水、界面活性剤等 残量

供試動物：日本白色種雌性ウサギ、18週齢、体重：2.75～3.08kg、1群3匹

観察期間：検体除去後72時間観察

試験方法：検体0.5 mLを2.5 cm四方のリン布に均一に塗布して背部皮膚に貼付し適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目：検体除去の1、24、48及び72時間後に皮膚の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）を観察し、Draize法の基準に従って採点した。また、一般状態は適用直後、1、4、5時間後に、その後は適用3日後まで1日1回、観察した。体重は検体適用前及び適用3日後に測定した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

動物番号	項目	最高 <sup>※</sup> 評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101(♀)	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102(♀)	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103(♀)	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合 計	紅斑、痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平 均	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

ウサギの皮膚に対して検体除去1、24、48及び72時間後のいずれの観察時期にも皮膚反応は認められず、皮膚一次刺激性指数は0.0であった。

一般状態及び体重の推移には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、ブラシフロアブルはウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断される。



(4) プラシフロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 3-4)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年： 2005年

検 体：プラシフロアブル

検体の組成：フェリムゾン 15.0%  
フサライド 15.0%  
水、界面活性剤等 残 量

供 試 動 物：日本白色種雌性ウサギ、15週齢、体重：2.40～2.83kg、1群3匹

観 察 期 間：検体適用後72時間観察

試 験 方 法：検体0.1 mLを、非洗眼群及び洗眼群の各3匹、計6匹の左眼に適用した。洗眼群については適用30秒後に100 mLの注射用水で30秒間洗眼した。各群の右眼は対照眼とした。

試 験 項 目：検体適用前、適用1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法の基準に従って採点した。また、一般状態は適用6時間後までは1時間ごとに、その後は適用3日後まで1日1回、観察した。体重は検体適用前及び適用3日後に測定した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

項 目			最高 評点 <sup>※</sup>	適 用 後 時 間				
				1h	24h	48h	72h	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
合 計 <sup>*</sup>			330	10	2	0	0	
平 均			110	3.3	0.7	0	0	

※ 判定基準の最高評点 \* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

項 目			最高 評点 <sup>※</sup>	適 用 後 時 間			
				1h	24h	48h	72h
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹	彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計 <sup>*</sup>			110	0	0	0

※：判定基準の最高評点 \*：Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

非洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応は、適用 48 時間後までに消失した。合計評点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 3.3 であった。

洗眼群では、いずれの観察時期にも刺激反応は見られず、洗眼効果を認めた。一般状態及び体重には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、ブラシンフロアブルはウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があると判断されたが、洗眼効果を認めた。

(5) プラシフロアブルのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製 3-5)

試験機関：(株)ポポリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年： 2005年

検 体：プラシフロアブル

検体の組成：フェリムゾン	15.0%
フサライド	15.0%
水、界面活性剤等	残 量

供 試 動 物：ハートレー系雌性モルモット、6週齢、体重：323～400g、1群 10～20匹

観 察 期 間：感作開始後 30 日間観察

試 験 方 法：Buehler Test 法により実施した。

感 作：前日に 5×5cm の大きさに刈毛、剃毛した動物の左側胴部に 100%検体（原液）0.2 mL を塗布した直径 2.5 cm のパッチを 6 時間閉塞貼布した。初回感作より 7 日及び 14 日後に同様に処置し、計 3 回感作を行った。検体対照群には注射用水のみを使用した。

惹 起：最終感作の 13 日後に 5×5cm の大きさに刈毛、剃毛した動物の右側胴部に、その翌日、50%検体 0.2 mL を塗布した直径 2.5 cm のパッチを 6 時間閉塞貼布した。

試 験 項 目：惹起の検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。また、一般状態は観察終了日まで 1 日 1 回観察し、体重は感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に測定した。

試験結果：各観察時期における皮膚反応が認められた動物数及びその採点を次の表に示した。

群	感作 惹起		供試動物数	感作反応動物数						陽性率 (%)						
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間					
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点							
				0	1	2	3		計	0	1	2	3	計		
検体	100% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	注射用水	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	0	0	1	9	10/10	0	0	1	9	10/10	100	100	
	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

検体感作群では、検体除去 24 及び 48 時間後の観察で 20/20 全例に皮膚反応は認められなかった。検体非感作群にも、皮膚反応は認められなかった。一般状態及び体重の推移には検体適用による影響は認められなかった。

なお、本試験機関では 6 箇月に 1 回、皮膚感作性試験において一般的な陽性対照物質である DNCB を用いた試験を実施（最近時：2005 年 6 月 16 日～2005 年 9 月 30 日）し、安定した陽性反応が検出されることを確認している。

以上の結果より、ブラシフロアブルに皮膚感作性はないと判断される。

4. フェリムゾン・フサライド粉剤 [ブラシン粉剤 DL]

(1) ブラシン粉剤 DL のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製 4-1)

試験機関 : 臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986年

検 体 : ブラシン粉剤 DL  
 組 成 : フェリムゾン 2.0%  
 フサライド 1.5%  
鉱物質微粉、凝集剤等 残 量  
 100%

供 試 動 物 : Slc:Wistar/KY 系ラット 7 週齢、体重; 雄 166~177g、雌 134~145g、  
 1 群雌雄各 10 匹

観 察 期 間 : 14 日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに 5000mg/kg の 1 用量とした。

投 与 方 法 : 検体を 0.5%CMC-Na 溶液に懸濁して各投与量を所定濃度に調製し、体重  
 100g 当たり 2mL を金属製胃ゾンデを用いて、1 回強制経口投与した。  
 対照群には、0.5%CMC-Na 溶液のみを同量の割合で投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与後 10、20、30 分、1、2、3、4、5、6、24 時間  
 及び以後は 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与 3、7、  
 10 及び 14 日後に測定した。観察期間終了時、全生存動物を屠殺、剖  
 検し、肉眼的病理検査を行った。

試 験 結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg) *	雌雄共: 0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	雌雄共: > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄共: 死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	雌雄共: 発現例なし
死亡例の認めら れなかった最高 投与量 (mg/kg) *	雌雄共: 5000

\*: 製剤として

観察期間中の一般状態および体重変化は、雌雄ともに異常は認められなかった。

剖検所見では投与群の胸腹腔内の各臓器に異常はみられず、対照群と比較して差異は認められなかった。

(2) プラシン粉剤 DL のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-2)

試験機関：臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

検体：プラシン粉剤 DL  
 組成：フェリムゾン 2.0%  
 フサライド 1.5%  
賦物質微粉、凝集剤等 残量  
 100%

供試動物：Slc:ICR系マウス6週齢、体重；雄30.4~33.4g、雌24.0~26.0g  
 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群ならびに5000mg/kgの1用量を設定した。

投与方法：検体を0.5%CMC-Na溶液で懸濁して各投与量を所定濃度に調製し、体重10g当たり0.2mLを金属製胃ゾンデを用いて、1回強制経口投与した。対照群には、0.5%CMC-Na溶液のみを同量の割合で投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後10、20、30分、1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与3、7、10及び14日後に測定した。観察期間終了時、全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg) *	雌雄共：0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	雌雄共： > 5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共：死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共：発現例なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) *	雌雄共： 5000

\*：製剤として

観察期間中の一般状態および体重変化は、雌雄ともに異常は認められず対照群と投与群との間に差異は認められなかった。

剖検所見では投与群の胸腹腔内の各臓器に異常はみられず、対照群と比較して差異は認められなかった。



(3) プラシン粉剤 DL のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 4-3)

試験機関 : 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1986年

検 体 : プラシン粉剤 DL  
 組 成 : フェリムゾン 2.0%  
 フサライド 1.5%  
鉱物質微粉、凝集剤等 残 量  
 100%

供 試 動 物 : Slc:Wistar/KY系ラット7週齢、体重;雄 211.1g(平均値)、雌 157.1g(平均値)、1群雌雄各10匹

観 察 期 間 : 14日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに 2000mg/kg の1用量を設定した。

投 与 方 法 : 1日前に剪毛した背部皮膚に検体を蒸留水で湿らせ 20cm<sup>2</sup>の綿布に塗布した。塗布した面は、絆創膏で固定し摂食を防いだ。塗布 24 時間後に付着した検体を微温水で洗い流し、ガーゼを用いて拭き取った。対照群については、検体塗布を除いた同じ処理を行った。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与当日は数回、翌日からは毎日1回以上14日間観察した。体重は投与直前、投与 3, 7, 10 及び 14 日後に測定した。観察期間終了時、全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試 験 結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg) *	雌雄共 : 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	雌雄共 : > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共 : 死 亡 例 な し
症状発現時間及び消失時間	雌雄共 : 症 状 な し
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) *	雌雄共 : 2000

\* ; 製剤として

試験期間中、中毒症状及び死亡例は認められなかった。

適用部位の皮膚に浮腫、発赤及び痂皮形成等の変化は認められず、発毛の状態も対照群と投与群との間に差異は認められなかった。

体重に及ぼす検体の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与群の適用部位及び胸腹腔内の各臓器に異常は認められず、対照群と比較して差異は認められなかった。

(4) プラシン粉剤 DL のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 製 4-4)

試験機関 : 臨床医科学研究所

[ G L P 対応 ]

報告書作成年 : 1988年

検 体 : プラシン粉剤 DL  
 組 成 : フェリムゾン 2.0%  
           フサライド 1.5%  
           鉱物質微粉、凝集剤等 残 量  
   100%

試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、12~14 週齢、体重 2.35~2.66 kg、1群6匹

観察期間 : 検体除去後 72 時間観察

試験方法 : 剪毛並びに剃毛した動物の背部皮膚に 2×3 cm の試験部位を左右 2 ヶ所設けた。右側には乳鉢で十分に粉碎した被検物質 0.5 g を 0.4 mL の精製水で湿らせ塗布した 2×3 cm のリント布を適用し、左側には同量の精製水で湿らせたリント布のみを適用し、ともにサージカルテープで被覆固定した。検体は適用 4 時間後に精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1, 24, 48 及び 72 時間後に検体塗布部位の刺激性変化の観察を農林水産省のガイドラインに準じて行った。  
 一般症状及び体重変化についても観察を行った。

試験結果 : 刺激性変化の観察結果を次頁の表に示した。いずれの動物においても検体投与によると思われる刺激性変化は認められなかった。一般症状及び体重変化に異常はなかった。

以上の結果より、プラシン粉剤 DL はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられる。

動物 番号	項目	最高* 評点	暴 露 後 時 間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

※ 判定基準の最高評点

(5) プラシン粉剤 DL のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製 4-5)

試験機関 : 臨床医学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検 体 : プラシン粉剤 DL  
組 成 : フェリムゾン 2.0%  
フサライド 1.5%  
鉱物質微粉、凝集剤等 残 量  
100%

試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、12~14 週齢、体重 2.35~2.67 kg、非洗眼群 : 1群6匹、洗眼群 : 1群3匹

観察期間 : 検体適用後 72 時間観察

試験方法 : 粉碎した検体 100 mg を右眼に適用し 1 秒間閉眼させた。左眼は対照として無処置とした。その後、3 匹については適用 2 分後に生理食塩液で洗眼し、残りの 6 匹は洗眼せずそのままとした。

観察項目 : 眼の観察は検体適用 1, 24, 48 及び 72 時間後に、農林水産省のガイドラインに準じて行った。角膜混濁及び虹彩の評点 1 以上、結膜発赤及び浮腫の評点 2 以上を陽性反応とした。一般症状及び体重変化についても観察した。

試験結果 : 刺激性変化の採点を次頁の表に示した。

一般症状及び体重に及ぼす検体投与の影響は認められなかった。

眼所見では、結膜における多少の血管充血が全例に認められ、さらに非洗眼群 6 例中 4 例に僅かな結膜浮腫が認められた。これらの所見は、洗眼群では 24 時間後、非洗眼群では 72 時間後に全て回復した。

以上の結果より、プラシン粉剤 DL の眼粘膜への適用により観察された所見は検体適用時の物理作用によるものと思われ、その程度も陽性反応に至らないことから、プラシン粉剤 DL は眼一次刺激性を有さないものと考えられる。

項目		最高 <sup>*</sup> 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
合計*		78	10	7	4	0		
平均		13	1.7	1.2	0.7	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合計*		13	1.0	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

\* 農水省の判定基準による評価点の合計

(6) プラシシ粉剤 DL のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 製4-6)

試験機関 : SafePharm Laboratories Ltd.  
(英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : プラシシ粉剤 DL  
組成 : フェリムゾン 2.0%  
フサライド 1.5%  
鉍物質微粉、凝集剤等 残量  
100%

試験動物 : 白色ハートレー系雌性モルモット、6~8週齢、体重 307~430g、  
1群 5~20匹

観察期間 : 感作開始後 30日間観察

試験方法 : Buehler法に準じた。検体は蒸留水中 50% (w/w) 懸濁液として感作及び誘発に用いた。陽性対照物質は無水エタノール中 0.25% (w/v) 溶液として感作に用い、誘発には 0.10% (w/v) 溶液を用いた。  
なお、検液は用時に調製した。

感作 ; 検液 0.5 mL をリント布 (15×35 mm) に塗布し、剪毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼布した。初回感作より 7 日後及び 14 日後に同様に貼布し計 3 回感作を行った。なお、非感作群には同様に蒸留水を適用し、陽性対照物質として DNCB を用いた。

誘発 ; 最終感作の 14 日後、検体感作群及び非感作群に検液 0.4 mL をリント布 (20×20 mm) に塗布し、剪毛した右側腹部に 6 時間閉塞貼布した。また、各動物の左側腹部に溶媒のみを塗布したリント布を同様に貼布した。なお、陽性対照物質として DNCB を用いた。

観察項目 : 誘発のために貼布したリント布を除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の発赤及び腫脹の有無及び程度を観察し、以下に示した 4 段階の評点法で評価した。

0: 反応なし、1: 散在している程度の発赤、

2: 中等度のび漫性の発赤、3: 強度の発赤と腫脹

なお、試験期間中の一般状態を観察し、試験開始日及び試験終了日の個体別体重を測定した。

試験結果：各誘発部位の皮膚反応は次表の通りであった。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数						陽性率(%)					
				24時間後			48時間後			24時間	48時間				
				皮膚反応評点*				計	皮膚反応評点*						
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	20	50% 検体	50% 検体	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			蒸留水	20	0	0	0		20	0	0	0			
	10	蒸留水	50% 検体	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			蒸留水	10	0	0	0		10	0	0	0			
陽性 対照	5	0.25% DNCB	0.10% DNCB	0	0	5	0	5/5	0	1	4	0	5/5	100	100
			無水 エタノール	5	0	0	0		5	0	0	0			
	5	無水 エタノール	0.10% DNCB	3	2	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
			無水 エタノール	5	0	0	0		5	0	0	0			

\*：0；反応なし、1；散在している程度の発赤、  
2；中等度のび漫性の発赤、3；強度の発赤と腫脹

検体による皮膚感作性は認められなかった。

一方、陽性対照物質（DNCB）で感作及び誘発した群には明らかな皮膚反応がみられ、皮膚感作性が認められた。

なお、試験期間中における検体群及び対照群の体重増加量及び一般状態は同程度であった。

以上の結果より、ブラシン粉剤 DL のモルモットにおける皮膚感作性は、陰性であると判断される。



IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝・分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 (動物)	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1	代謝・分解 (動物) [吸収排泄・胆汁排泄・組織内分布・蓄積性]	ラット	経口投与	ピリミジン標識体 ヒドラーソン標識体 1回投与 低用量 5mg/kg 高用量 300mg/kg	<p>・投与した<sup>14</sup>Cの大部分は速やかに尿糞中に排泄された。尿中の排泄率はヒドラーソン標識体の方が高く、また、高用量の方が高かった。</p> <p>・ピリミジン標識体を低用量投与 24 時間後における胆汁中への排泄率は約 45%であった。</p> <p>・低用量投与後の全血中の<sup>14</sup>C濃度は投与 15 分~2 時間後に最大値を示し、一旦減少した。その後上昇し、投与 24 時間後に最高値を示した。速やかに減少した。ただし、ピリミジン標識体投与後の速では投与 24 時間後の血中濃度の上昇は認められなかった。</p> <p>・臓器組織中放射能濃度は、低用量投与 15 分~2 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。ヒドラーソン標識体の場合、投与 14 日後では血液、肝および脾に 0.12~0.35ppm 認められたが、他の器官はいずれも 0.07ppm 以下であった。ピリミジン標識体の場合、投与 7 日後には全ての器官において 0.08ppm 以下に減少した。これらの結果は全身オートラジオグラフィーの結果と同様な傾向を示した。高用量投与 7 日後の各臓器組織中放射能は、低用量と同じ傾向を示した。</p> <p>・低用量を 7 日間連続投与した場合、最終投与後 24 時間以内に全投与量の 93~96%の放射能が体外に排泄され、最終投与 7 日後までに 96~98%が排泄された。最終投与 7 日後の臓器組織中放射能は、両標識体とも単回投与と同様な傾向を示し、単回投与 7 日後の 4~10 倍程度であった。</p>	武田薬品 (1987)	474
I-2	代謝・分解 (動物) [代謝]	ラット	経口投与	ピリミジン標識体 1回投与 低用量 5mg/kg ヒドラーソン標識体 1回投与 低用量 5mg/kg 高用量 300mg/kg 非標識体 21 日間連続投与 1500ppm (濃度)	<p>・ピリミジン標識体における主要代謝物は、DPZ であった。その他に 4 種類の代謝物が同定された。</p> <p>・ヒドラーソン標識体における主要代謝物は、HAG および OCA であった。その他に 7 種類の代謝物が同定された。</p> <p>・非標識体投与後の尿中に、11 種類の代謝物が検出された。</p> <p>・主要な代謝反応は C-H 結合の開裂による OMA の生成および中間体 (OMZ) のアセチル化による DPZ の生成ならびに OMA のベンゼン環メチルの酸化を経てグルクロン酸結合による HAG および OCA の生成であった。</p>	武田薬品 (1987)	486

資料 No. 欄のアンダーラインは、農薬安全性評価委員会での評価試験の試験成績を示す。

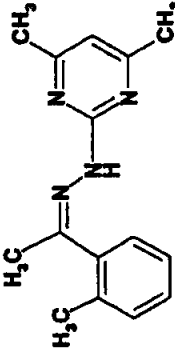
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-1	代謝・分解 (植物)	イネ	葉身部 (4葉期) 整布処理	ピリミジン標識体 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (3 $\mu\text{g}/\text{葉身}$ )	・処理後 21 日目の処理葉身部における主要残留物はフェリムゾン (2R, 9XTRR), E 異性体 (13, 4XTRR) および DMP (11, 0XTRR) であり、その他に複数の代謝分解物が認められたが、その生成量はわずかであった。 ・処理した $^{14}\text{C}$ の大部分は処理葉身部で認められ (4R, 3~56.3% ; 対処理量%), 玄米で認められた $^{14}\text{C}$ は僅か (0.4% ; 同, 0.03~0.08 $\mu\text{g}$ フェリムゾン換算/g) であった。	武田薬品 (1987)	491
			葉身部 整布処理 (可食部移行性)	ピリミジン標識体 ヒドラルゾン標識体 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (9.35~47.02 $\mu\text{g}/$ 葉身)	・処理した $^{14}\text{C}$ の 29.8~33.7% が植物体内に取り込まれ、その大部分は葉身 (19.6~25.0% ; 同) および葉鞘部 (7.3~8.5% ; 同) で認められ、玄米で認められた $^{14}\text{C}$ は (0.1~0.3 ; 同, 0.13~0.15 $\mu\text{g}$ フェリムゾン換算/g) 僅かであった。 ・玄米における代謝分解物は、高毒性の化合物である可能性が示唆された。葉身部における主要残留物は未変化体のフェリムゾン (11, 2~15.6TRR) および OTEG (11, 3XTRR) であり、その他同定された代謝分解物, E 異性体, DMP, MPTL, $\alpha$ -HOMA, 4-HOMA, O CA を含め 8, 4XTRR 以下であった。		
			土壌湿和処理 (可食部移行性)	ピリミジン標識体 ヒドラルゾン標識体 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	・好気的条件下あるいは嫌氣的条件下におけるフェリムゾンの半減期は 40~50 日であった。 ・抽出性 $^{14}\text{C}$ の大部分はフェリムゾンおよび E 異性体であり、同定された DMP, 1, 5-DPT, DMP および ADMP を含めその他の代謝分解物の生成量は僅か (5%) であった。		
III-1	代謝・分解 (土壌)	水田土壌 (茨城)	土壌湿和処理	ピリミジン標識体 (湿土あたり 1 ppm)	・好気的条件下におけるフェリムゾンの半減期は 1.18~1.35 日であった。 ・抽出性 $^{14}\text{C}$ の大部分はフェリムゾン, E 異性体および PEPO であり、同定された DMP, 1, 5-DPT, DMP および ADMP を含めその他の代謝分解物の生成量は僅か (5%) であった。	武田薬品 (1987)	499
III-2 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 (宮崎)	土壌湿和処理	ピリミジン標識体 ヒドラルゾン標識体 (乾土あたり 3 ppm)	・好気的条件下におけるフェリムゾンの半減期は 1.18~1.35 日であった。 ・抽出性 $^{14}\text{C}$ の大部分はフェリムゾン, E 異性体および PEPO であり、同定された DMP を含めその他の代謝分解物の生成量は 8.4% 以下であった。	Ricerca (2008)	505
IV-1	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH 1.2, 3, 5, 7, 9) 河川水 (pH 7.58)	水に添加	フェリムゾン (非標識化合物) 処理濃度: 50 ppm 試験温度: 25, 37°C	・中性および強塩基性条件下と比較して、酸性条件下においてフェリムゾンは速やかに分解した。 フェリムゾンの分解半減期 (25°C): 2, 3 日 (pH3), 12.5 日 (pH5), 188 日 (pH7), 8.6 年 (pH9), 10 ヶ月 (河川水) ・加水分解物として E 異性体, OMA および DMPZ が認められた。	武田薬品 (1987)	505

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会が評価済みの試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
Ⅲ-2 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 (宮崎)	土壌湿和処理	ピリミジン標識体 ヒドラゾン標識体 (乾土あたり3 ppm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>好気的条件下におけるフェリムソンの半減期は1.18~1.35日であった。</li> <li>抽出性-<sup>14</sup>Cの大部分はフェリムソン、E異性体およびPEPOであり、同定されたHMPを含めその他の代謝分解物の生成量は8.4%以下であった。</li> </ul>	Ricerca (2008)	513
Ⅳ-2	水中運命 (水中光分解)	観音液 (pH 9) 河川水 (pH 7.65)	水に添加  光源: 太陽光、人工光	太陽光 フェリムソン (非標識化合物) 処理濃度: 10ppm  人工光 ピリミジン標識体 ヒドラゾン標識体 処理濃度: 10ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>光照射により、フェリムソンは速やかに異性化を受け1:1 (フェリムソン:E異性体) となった後も、その異性体比を保持しながら消失した。</li> <li>太陽光照射下におけるフェリムソンの半減期は、pH9 観音液および自然水中で4時間以内であった。また、フェリムソンとE異性体を合わせた半減期は、pH9 観音液および自然水中でそれぞれ26日および10時間であった。</li> </ul>	武田薬品 (1987)	520
V-1	土壌吸着性	新潟、茨城、愛知、香川、高知	土壌-水系	ピリミジン標識体 10-160 ppm 水溶液	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸着平衡時間は3時間であった。</li> <li>吸着係数 (<math>K_d^{ads}</math>): 3.92-77.00</li> <li>有機炭素吸着係数 (<math>K_{oc}^{ads}</math>): 171-8105</li> </ul>	武田薬品 (1987)	526
V-2	土壌分配性 (土壌移行性)	新潟、茨城、愛知、香川、高知	土壌処理	ピリミジン標識体 (45.8 μg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>処理した<sup>14</sup>Cの34.9~98.0%は土壌カラムの上層部(上端から深さ10cmまで)に認められ、溶出液中で認められた<sup>14</sup>Cは、高知土壌(12.6%)を除きいずれも僅か(0.6~2.0%)であった。</li> <li>溶出液中の放射能の大部分はフェリムソンとE異性体であった。</li> </ul>	武田薬品 (1987)	530

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験成績を示す。

<代謝物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	フェリムソン (TF-164) (TF-164Z) (S-1) (I)	(Z)-2-methylacetophenone 4,6-dimethylpyrimidin-2-ylhydrazone	













## I. 動物における代謝分解

### I-1. フェリムゾンのラットにおける吸収、分布、排泄及び蓄積性試験

(資料 I-1)

試験機関： 武田薬品工業株式会社

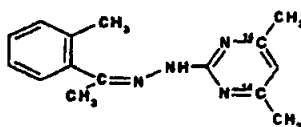
報告書作成年： 1987年

供試標識化合物： 標識位置の異なる下記の2種の化合物を用いた。

#### ① Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン

化学名： (2)-2'-methylacetophenone 4,6-dimethyl[4,6-<sup>14</sup>C]-  
pyrimidin-2-ylhydrazone

構造式：

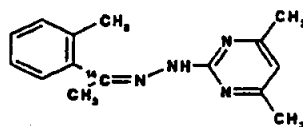


合成法： 次頁に示した。

#### ② Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン

化学名： (2)-2'-methyl[1-<sup>14</sup>C]acetophenone 4,6-dimethyl-  
pyrimidin-2-ylhydrazone

構造式：



合成法： 次頁に示した。

\*1 申請者註： 申請者が記載した。

供試動物： Wistar系ラット（体重；雄 185～280g、雌 140～220g）

試験方法：

投与：  $Pm-^{14}C$ -フェリムゾン及び  $Hd-^{14}C$ -フェリムゾンをポリエチレングリコール 400 に懸濁し、投与液を調製した。低用量は 5mg/kg、高用量は 300mg/kg とし、強制経口投与した。

- (1) 吸収排泄試験 ; ラット雌雄各5匹よりなる群に、標識位置の異なる  $Pm-^{14}C$ -フェリムゾン及び  $Hd-^{14}C$ -フェリムゾンをポリエチレングリコール 400 の懸濁液として、それぞれ 5 mg/kg(低用量群)の割合で1回経口投与した。また、ラット雌雄各3匹よりなる群に両標識化合物を 300 mg/kg(高用量群)の割合で1回経口投与した。検体投与後のラットは代謝ケージに収容し、尿及び糞を採取し分析に供した。呼気は投与後 24 時間採取(低用量群、雄のみ)して分析に供した。
- (2) 胆汁排泄試験 ; 総胆管にカニューレを施した雄各3匹よりなる群に、 $Pm-^{14}C$ -フェリムゾンを 5 mg/kgの割合で1回投与し、適度な間隔で胆汁を 24 時間採取し、尿及び糞とともに分析に供した。
- (3) 血中濃度測定 ; ラット雌雄各3匹よりなる群に、標識位置の異なる2種の標識化合物をそれぞれ 5 mg/kgの割合で1回経口投与し、適度な間隔で血液を採取し、全血及び血漿部分を分析に供した。
- (4) 組織内分布試験 ; 定量的な組織内分布の測定のために、ラット雌雄各3匹よりなる群に、標識位置の異なる2種の標識化合物をそれぞれ 5 mg/kg及び 300 mg/kgの割合で1回経口投与し、適度な間隔で屠殺して、心、肝、腎、脾等の主要臓器をはじめ、坐骨神経、筋肉、脂肪、皮膚等の組織及び血液を採取し、燃焼法等により各組織中の放射能を測定した。  
また、定性的な組織内分布の測定のために、ラット雌雄各3匹よりなる群に、標識位置の異なる2種の標識化合物をそれぞれ 5 mg/kgの割合で1回経口投与し、適度な間隔で屠殺して、全身オートラジオグラムを作成した。
- (5) 蓄積性試験 ; ラット雌雄各3匹よりなる群に、標識位置の異なる2種の標識化合物をそれぞれ1日1回、5 mg/kgの割合で7日間連続経口投与し、尿及び糞を 24 時間毎に最終投与後 7 日目まで採取し、それぞれを分析に供するとともに適度な間隔で屠殺して、心、肝、腎、脾等の主要臓器をはじめとする器官について放射能を測定した。

試験結果 : 結果の概要を別表に示した。

- (1) 吸収排泄試験 ; (表1参照) 低用量投与の場合、投与後7日間に投与量の 96~98%が尿中及び糞中に排泄され、その大部分(90~93%)は投与後 24 時間以内に排泄された。投与後7日間に  $Hd-^{14}C$ -フェリムゾンでは尿中に 67~69%、糞中に 29~31%、 $Pm-^{14}C$ -フェリムゾンでは尿中に 42~49%、糞中に 48~56%が排泄され雌雄間の差は小さかった。なお、呼気中の放射能は  $Pm-^{14}C$ -フェリムゾンの場合にのみ約 1%認められたが、 $Hd-^{14}C$ -フェリムゾンの場合はほとんど認められなかった。

高用量投与の場合、投与後7日間に投与量の 96~99%が尿中及び糞中に排泄

された。排泄速度は低用量投与時に比しやや遅いが、大部分(92~98%)は投与後3日間に排泄された。投与後7日間にHd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでは尿中に70~80%、糞中に17~25%、Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでは尿中に54~65%、糞中に31~45%が排泄された。尿中への排泄率は用量に関係なくHd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンの方が高く、また標臓部位に関係なく高用量の方が高かった。

(2) 胆汁排泄試験 ; (表1参照) Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンを5 mg/kg投与したとき、投与後24時間に胆汁中に約44.5%の放射能が排泄された。

(3) 血中濃度測定 ; (表2及び3参照) Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンの場合、全血中の<sup>14</sup>C濃度は雄では投与後2時間、雌では1時間に極大値を与え、一旦減少した後上昇し、ともに24時間後に最大値を示し、以後緩やかに減少した。血漿中の濃度は雌雄とも投与後2時間までは全血濃度をやや上回ったが、48時間後には全血の1/3~1/4まで減少した。全血および血漿濃度の半減期は、それぞれ66~108時間および16~22時間であり、AUCは22.1~38.5 ppm/hrsであった。また、Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンの場合、全血中の<sup>14</sup>C濃度は雄では投与後1時間に最高値を示し、以後4時間まで及び4時間より24時間まで、それぞれ2.4及び17.8時間の半減期で減少した。雌では投与後15分に極大を示した後、再び上昇して24時間後に最大値を与えたが、48時間後には約1/5に減少した。血漿中の濃度変化は雌雄それぞれの全血中におけるパターンと近似であった。全血および血漿濃度の半減期は、9~11時間であり、AUCは10.8~12.7 ppm/hrsであった。

(4) 組織内分布試験 ; 低用量(5 mg/kg)単回投与の場合(表4参照)、Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでは雄及び雌で血中濃度が極大を示す投与後、2時間及び1時間にほとんどの臓器組織に放射能の分布がみられ、特に胃、腸、肝及び脾に高い放射能濃度が認められたが、各組織とも経時的に減少し、14日後では血液、肝及び脾に0.12~0.35 ppm認められたが、他の器官はいずれも0.07 ppm以下であった。血液と脾臓の消失半減期(表5参照)は248~340時間であり、消失が遅かったが、他の器官は44~152時間であった。

Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでも血中濃度の極大時(雄1時間、雌0.25時間)にはほとんどの臓器組織に放射能が分布し、胃、腸、肝及び腎に高い放射能濃度が認められたが、7日後には全ての器官において0.08 ppm以下に減少した。消失半減期(表5参照)は4~109時間であった。これらの結果と全身オートラジオグラフィーによる結果は同様の傾向を示した。投与7日後のオートラジオグラムには組織内分布試験で測定した以外の臓器組織に放射能の残留は認められなかった。

高用量(300 mg/kg)単回投与の場合(表6参照)、投与7日後において、Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでは低用量投与のときと同様に血液と肝に高い放射能濃度が、

脾、腎、肺及び副腎に比較的高い放射能濃度が認められた。5 mg/kg投与 7 日後の放射能濃度と比べ血液と肝で 70~120 倍、他の器官は 60 倍以下であった。Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンでも各臓器組織における放射能の割合は低用量投与 7 日後と同じ傾向を示し、放射能濃度は 5 mg/kg投与時の 40~70 倍であった。消失半減期（表 7 参照）は、脂肪（ $\omega$ 、530 時間）を除くと 27~111 時間であった。

- (5) 蓄積性試験 ; (表 1 および 8 参照) 両標識化合物をそれぞれ 5 mg/kg/day の割合で 7 日間連続投与した場合、最終投与後 24 時間以内に全投与量の 93~96%が、最終投与 7 日後までに 96~98%の放射能が体外に排泄された。また、最終投与 7 日後の臓器組織における放射能は、両標識化合物ともそれぞれの 5 mg/kg 単回投与の場合と同様な傾向を示し、各臓器組織における放射能の濃度は単回投与 7 日後の 4~10 倍程度であった。

表1. <sup>14</sup>C-フェリムゾンを経口投与した雌雄ラットの尿、糞及び胆汁に排泄された<sup>14</sup>C量

投与量	検査組織	単 位	性	時 間									
				1day	2day	3day	4day	5day	7day				
1回投与 5 mg/kg	Hd 体	尿	♂	64.5	66.3	66.6	66.8	66.9	67.0				
			♀	66.8	68.2	68.6	68.7	68.9	69.0				
		糞	♂	25.3	29.7	30.4	30.7	30.8	31.0				
			♀	24.2	27.8	28.1	28.3	28.3	28.5				
	Pm 体	尿	♂	40.6	41.8	42.0	42.1	42.1	42.1				
			♀	47.2	48.3	48.5	48.5	48.6	48.6				
		糞	♂	52.7	55.6	55.8	55.9	55.9	56.0				
			♀	43.2	47.2	47.4	47.5	47.5	47.6				
1回投与 300 mg/kg	Hd 体	尿	♂	35.5	65.6	68.9	69.5	69.8	70.2				
			♀	40.1	65.9	78.1	79.3	79.7	80.0				
		糞	♂	6.2	20.1	23.9	24.6	24.9	25.3				
			♀	2.7	7.7	13.7	15.9	16.3	16.6				
	Pm 体	尿	♂	29.5	52.3	53.5	53.8	53.9	53.9				
			♀	29.4	59.1	63.3	63.9	64.2	64.5				
		糞	♂	16.4	39.5	44.1	44.5	44.7	44.8				
			♀	5.1	18.3	28.7	30.5	30.8	31.1				
1日1回 7日間 連続投与 (5 mg/kg /day)	Hd 体	尿	(最終投与後)										
			♂	65.6	66.0	66.2	66.3	66.4	66.5				
		糞	♀	69.0	69.8	70.0	70.1	70.2	70.3				
			♂	30.2	31.2	31.4	31.5	31.6	31.8				
		Pm 体	♀	25.4	26.5	26.7	26.8	26.9	26.9				
			♂	46.7	47.0	47.0	47.1	47.1	47.2				
	Pm 体	尿	♀	49.0	49.4	49.5	49.5	49.6	49.6				
			♂	49.7	50.7	50.8	50.9	50.9	51.0				
		糞	♀	44.1	45.5	45.8	45.8	45.8	45.9				
			♂	44.1	45.5	45.8	45.8	45.8	45.9				
		1回投与 5 mg/kg	Pm 体	胆 汁	累積排泄率 (投与量%)	♂	0.5hr	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	24hr
					♂	4.4	10.8	21.1	30.7	35.2	38.8	44.5	

註) Hd 体: Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm 体: Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

表2. <sup>14</sup>C-フェリムゾンを1回経口投与した雌雄ラットの血液及び血漿中<sup>14</sup>C濃度推移

1回投与 5 mg/kg	Hd 体	血液	濃度 ( $\mu$ g親化合物 換算/g)	♂	0.08hr	0.25hr	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr
					血漿	0.16	0.60	0.65	0.70	0.86	0.59	0.81	0.90
1回投与 5 mg/kg	Hd 体	血液	(濃度換算)	♂	0.25	0.80	0.88	0.90	1.09	0.50	0.67	0.44	0.19
		血漿			0.16	0.23	0.28	0.37	0.33	0.22	0.43	1.05	0.90
		血液		♀	0.25	0.27	0.32	0.44	0.40	0.19	0.36	0.79	0.28
		血漿			0.32	0.58	0.84	0.95	0.78	0.41	0.36	0.19	—
	Pm 体	血液		♂	0.48	0.87	1.15	1.19	0.99	0.46	0.40	0.19	—
		血漿			0.33	0.34	0.33	0.25	0.16	0.11	0.12	0.38	0.08
		血液		♀	0.50	0.56	0.51	0.36	0.22	0.13	0.15	0.45	0.07
		血漿											

註) — : 測定せず。 Hd 体 : Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm 体 : Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

表3. <sup>14</sup>C-フェリムゾンを1回経口投与した雌雄ラットの血液及び血漿中<sup>14</sup>C濃度推移<sup>\*1</sup>

1回投与 5mg/kg	Hd 体	血液	♂	Cmax (ppm)	Tmax (hrs)	T1/2 (hrs)	AUC (0-48 hrs)
				血漿	0.90	24	66
1回投与 5mg/kg	Hd 体	血液	♀	1.05	24	108	37.7
		血漿		0.79	24	16	24.5
		血液	♂	0.95	1	11	11.0
		血漿		1.19	1	10	12.2
	Pm 体	血液	♀	0.38	24	11	10.8
		血漿		0.56	0.25	9	12.7

註) Hd 体 : Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm 体 : Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

\*1 申請者註 : 報告書のデータを使用して申請者が計算した。



表4. <sup>14</sup>C-フェリムゾン5mg/kgの割合で1回経口投与した雌雄ラットの各種器官及び組織に分布する<sup>14</sup>C濃度

投与量	検査組織	単 位	性	時 間					
				0.25hr	1hr	2hr	2day	7day	14day
1回投与 5mg/kg	Hd体	血液	♂	—	—	0.54	0.84	0.52	0.35
			♀	—	1.19	—	0.63	0.60	0.29
		胃	♂	—	—	6.22	0.04	0.02	0.01
			♀	—	2.53	—	0.04	0.03	0.01
		腸	♂	—	—	3.60	0.14	0.01	0.01
			♀	—	4.23	—	0.03	0.02	0.00
		肝	♂	—	—	2.91	2.24	0.72	0.23
			♀	—	4.73	—	1.25	0.52	0.14
		腎	♂	—	—	2.09	0.25	0.11	0.05
			♀	—	4.42	—	0.26	0.16	0.06
		副腎	♂	—	—	0.64	0.14	0.08	0.04
			♀	—	1.72	—	0.21	0.16	0.04
		脾	♂	—	—	0.24	0.21	0.14	0.12
			♀	—	0.66	—	0.20	0.25	0.17
	肺	♂	—	—	0.33	0.26	0.12	0.07	
		♀	—	5.32	—	0.21	0.16	0.07	
	筋肉	♂	—	—	0.16	0.02	0.01	0.01	
		♀	—	0.34	—	0.01	0.01	0.00	
	脂肪	♂	—	—	0.31	0.03	0.02	0.01	
		♀	—	1.77	—	0.03	0.03	0.00	
	脳	♂	—	—	0.14	0.02	0.01	0.01	
		♀	—	0.36	—	0.02	0.01	0.00	
	坐骨神経	♂	—	—	0.14	0.04	0.04	0.01	
		♀	—	0.54	—	0.04	0.06	0.00	
	精巣	♂	—	—	0.17	0.03	0.01	0.00	
		♀	—	0.96	—	0.06	0.05	0.01	
	卵巣	♂	—	—	0.80	0.06	0.04	0.01	
		♀	—	0.80	—	0.06	0.04	0.01	
子宮	♂	—	—	0.47	0.06	0.02	—		
	♀	1.15	—	—	0.06	0.03	—		
Pm体	血液	♂	—	6.31	—	0.07	0.01	—	
		♀	8.27	—	—	0.05	0.01	—	
	胃	♂	—	1.58	—	0.07	0.01	—	
		♀	5.71	—	—	0.06	0.01	—	
	腸	♂	—	2.90	—	0.29	0.07	—	
		♀	7.09	—	—	0.30	0.08	—	
	肝	♂	—	1.86	—	0.15	0.03	—	
		♀	3.10	—	—	0.16	0.07	—	
	腎	♂	—	0.47	—	0.15	0.05	—	
		♀	2.09	—	—	0.13	0.07	—	
	副腎	♂	—	0.27	—	0.11	0.03	—	
		♀	0.74	—	—	0.14	0.07	—	
	脾	♂	—	0.43	—	0.18	0.05	—	
		♀	0.90	—	—	0.17	0.08	—	
肺	♂	—	0.15	—	0.02	0.01	—		
	♀	0.40	—	—	0.01	0.00	—		
筋肉	♂	—	0.25	—	0.06	0.03	—		
	♀	1.32	—	—	0.05	0.04	—		
脂肪	♂	—	0.14	—	0.02	0.01	—		
	♀	0.58	—	—	0.01	0.01	—		
脳	♂	—	0.21	—	0.07	0.05	—		
	♀	0.58	—	—	0.05	0.02	—		
坐骨神経	♂	—	0.18	—	0.03	0.01	—		
	♀	0.97	—	—	0.08	0.04	—		
精巣	♂	—	—	—	0.06	0.02	—		
	♀	0.70	—	—	0.06	0.02	—		

註) — : 測定せず。 Hd体: Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm体: Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

表5.  $^{14}\text{C}$ -フェリムゾン を 5mg/kg の割合で 1 回経口投与した雌雄ラットの各種器官及び組織に分布する  $^{14}\text{C}$  の消失半減期<sup>\*1</sup>

投与量	検査組織	単 位	性	消失半減期 (時間)	計算時間
1 回投与 5 mg/kg	Hd 体	時間	♂	248	24-336
			♀	273	24-336
			♂	51	2-336
			♀	59	1-336
			♂	47	2-336
			♀	32	1-168
			♂	92	2-336
			♀	76	1-336
			♂	78	2-336
			♀	72	1-336
			♂	105	2-336
			♀	80	1-336
			♂	340	2-336
			♀	273	1-336
			♂	152	2-336
			♀	76	1-336
	♂		113	2-336	
	♀		51	1-168	
	♂		91	2-336	
	♀		44	1-168	
	♂		118	2-336	
	♀		45	1-168	
	♂		111	2-336	
	♀		92	1-168	
	♂		51	2-168	
	♀		68	1-336	
	♂		69	1-336	
	♀		46	1-168	
	♂		44	0.25-168	
	♀		23	1-168	
	♂		23	0.25-168	
	♀		28	1-168	
♂	24	0.25-168			
♀	39	1-168			
♂	34	0.25-168			
♀	35	1-168			
♂	42	0.25-168			
♀	61	1-168			
♂	47	0.25-168			
♀	59	1-168			
♂	64	0.25-168			
♀	60	1-168			
♂	62	0.25-168			
♀	57	1-168			
♂	4	0.25-24			
♀	70	1-168			
♂	49	0.25-168			
♀	58	1-168			
♂	44	0.25-168			
♀	109	1-168			
♂	45	0.25-168			
♀	50	1-168			
♂	49	0.25-168			
♀	42	0.25-168			

註) Hd 体: Hd- $^{14}\text{C}$ -フェリムゾン投与。 Pm 体: Pm- $^{14}\text{C}$ -フェリムゾン投与。

\*1 申請者註: 報告書のデータを使用して申請者が計算した。

表 6. <sup>14</sup>C-フェリムゾン を 300mg/kg の割合で 1 回経口投与した雌雄ラットの各種器官及び組織に分布する <sup>14</sup>C 濃度

投与量	検査組織	単 位	性	時 間	
				2day	7day
1 回投与 300 mg/kg	Hd 体	血液	♂	—	38.58
			♀	—	53.37
		胃	♂	—	1.10
			♀	—	2.01
		腸	♂	—	0.81
			♀	—	1.22
		肝	♂	—	56.81
			♀	—	62.09
		腎	♂	—	7.54
			♀	—	12.73
		副腎	♂	—	4.21
			♀	—	9.39
		脾	♂	—	11.17
			♀	—	21.80
	肺	♂	—	7.13	
		♀	—	11.19	
	筋肉	♂	—	0.43	
		♀	—	0.57	
	脂肪	♂	—	0.53	
		♀	—	0.67	
	脳	♂	—	0.65	
		♀	—	0.72	
	坐骨神経	♂	—	1.13	
		♀	—	1.64	
	精巣	♂	—	0.86	
		♀	—	3.15	
	卵巣	♂	—	2.78	
		♀	—	—	
Pm 体	血液	♂	4.03	1.14	
		♀	10.54	1.45	
	胃	♂	2.71	0.50	
		♀	17.52	0.76	
	腸	♂	3.34	0.61	
		♀	8.67	0.78	
	肝	♂	16.07	4.04	
		♀	34.55	5.36	
	腎	♂	9.75	2.10	
		♀	21.91	4.09	
	副腎	♂	4.89	2.31	
		♀	13.15	3.03	
	脾	♂	4.34	1.65	
		♀	12.58	4.72	
肺	♂	4.94	1.54		
	♀	12.44	2.11		
筋肉	♂	1.32	0.49		
	♀	4.74	0.36		
脂肪	♂	2.34	2.00		
	♀	6.28	0.68		
脳	♂	1.40	0.36		
	♀	5.05	0.37		
坐骨神経	♂	3.93	1.32		
	♀	5.58	0.97		
精巣	♂	2.05	0.43		
	♀	9.06	1.86		
卵巣	♂	—	—		
	♀	14.18	0.87		

註) — : 測定せず。 Hd 体 : Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm 体 : Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

表7.  $^{14}\text{C}$ -フェリムゾン を 300mg/kg の割合で 1 回経口投与した雌雄ラットの各種器官及び組織に分布する  $^{14}\text{C}$  の消失半減期<sup>\*1</sup>

投与量	検査組織	単 位	性	消失半減期 (時間)	計算時間	
1 回投与 300 mg/ kg	Pm 体	時間	血液	♂	66	48-168
			♀	42	48-168	
			胃	♂	49	48-168
			♀	27	48-168	
			腸	♂	49	48-168
			♀	35	48-168	
			肝	♂	60	48-168
			♀	45	48-168	
			腎	♂	54	48-168
			♀	50	48-168	
			副腎	♂	111	48-168
			♀	57	48-168	
			脾	♂	86	48-168
			♀	85	48-168	
			肺	♂	71	48-168
			♀	47	48-168	
			筋肉	♂	84	48-168
			♀	32	48-168	
			脂肪	♂	530	48-168
			♀	37	48-168	
脳	♂	61	48-168			
♀	32	48-168				
坐骨神経	♂	76	48-168			
♀	48	48-168				
精巣	♂	53	48-168			
♀	53	48-168				
子宮	♀	30	48-168			

註) Pm 体: Pm- $^{14}\text{C}$ -フェリムゾン投与。

\*1) 申請者註: 報告書のデータを使用して申請者が計算した。

表8. <sup>14</sup>C-フェリムゾン を 5mg/kg の割合で 7日間連続経口投与した雌雄ラットの各種器  
官及び組織に分布する <sup>14</sup>C濃度

投与量	検査組織	単 位	性	時 間	
				最 終 投 与 7 日 後	
1日1回 7日間 連続投与 (5mg/kg /day)	Hd 体	血 液	♂	3.60	
			♀	2.86	
		胃	♂	0.12	
			♀	0.09	
		腸	♂	0.06	
			♀	0.04	
		肝	♂	3.48	
			♀	2.16	
		腎	♂	0.77	
			♀	0.76	
		副 腎	♂	0.44	
			♀	0.42	
		脾	♂	1.37	
			♀	1.50	
	肺	♂	0.76		
		♀	0.68		
	筋 肉	♂	0.05		
		♀	0.02		
	脂 肪	♂	0.04		
		♀	0.03		
	脳	♂	0.07		
		♀	0.04		
	坐骨神経	♂	0.13		
		♀	0.05		
	精 巢	♂	0.06		
		♀	0.15		
	卵 巢	♂	0.11		
		♀	0.11		
	子 宮	♂	0.16		
		♀	0.14		
	Pm 体	血 液	♂	0.06	
			♀	0.06	
		胃	♂	0.05	
			♀	0.04	
腸		♂	0.40		
		♀	0.46		
肝		♂	0.26		
		♀	0.39		
腎		♂	0.23		
		♀	0.26		
副 腎		♂	0.27		
		♀	0.35		
脾		♂	0.28		
		♀	0.32		
肺		♂	0.04		
		♀	0.03		
筋 肉		♂	0.14		
		♀	0.13		
脂 肪	♂	0.04			
	♀	0.03			
脳	♂	0.09			
	♀	0.06			
坐骨神経	♂	0.05			
	♀	0.17			
精 巢	♂	0.05			
	♀	0.17			
卵 巢	♂	0.08			
	♀	0.08			

註) Hd 体 : Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。 Pm 体 : Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン投与。

1-2. フェリムゾンのラットにおける代謝試験

(資料 I-2)

試験機関 : 武田薬品工業株式会社

報告書作成年 : 1987年

供試標識化合物 : 標識位置の異なる下記の 2 種の化合物を用いた。

① Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン

化学名 : (2)-2'-methylacetophenone 4,6-dimethyl [4,6-<sup>14</sup>C]-  
pyrimidin-2-ylhydrazone

② Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン

化学名 : (2)-2'-methyl [1-<sup>14</sup>C]acetophenone 4,6-dimethyl-  
pyrimidin-2-ylhydrazone

供試動物 : Wistar 系ラット (体重 ; 雄 185~250g, 雌 : 143~144g)

試験方法 :

投与 : Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン及び Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンをポリエチレングリコール  
400 に懸濁し、投与液を調製した。低用量は 5mg/kg、高用量は 300mg/kg  
とし、強制経口投与した。

代謝物の分析 : 吸収排泄試験で 2 種の標識化合物を 5 mg/kg の割合で単回投与したと  
きの投与後 7 日間に得られた尿及び糞、並びに Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンを  
300 mg/kg 投与したときの投与後 7 日間に得られた尿を用いて解析した。  
尿は酸性とした後、また糞は 50%メタノール及びメタノールで抽出し、濃  
縮物をメタノールに溶かして水との懸濁液とした後、それぞれダイアイ  
オン HP-20 のカラムに通し、水洗後メタノールで溶出、各溶出液を標品

\*1 申請者註 : 申請者が記載した。

とともに二次元 TLC-オートラジオグラフィーに付し、放射性代謝物を同定した。また、尿中の主要代謝物の分離同定のために、非標識フェリムゾンを粉末飼料に 1500ppm の濃度に混ぜて 21 日間ラットに投与し、24 時間毎に尿を採取した。代謝物はカラムクロマトグラフィー、分取 TLC、分取 HPLC などにより精製した後、標品との TLC 及び HPLC によるコクロマトグラフィー、GC-MS、MS 及び NMR 等によって同定した。

**試験結果：** 低用量(5mg/kg)単回投与の場合(表 1~4 参照)、Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンを投与後の排泄物中の主要代謝物は DPZ であった。その他に TF-164S、TF-164G、HMPZ 及び DPZH の合計 4 種類の代謝物が同定された。Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾンを投与後の排泄物中の主要代謝物は HMAG および OCA であった。その他に TF-164S、TF-164G、MPTL、5-HOMA、OMM 及び OMA の合計 6 種類の代謝物が同定された。

高用量(300mg/kg)単回投与の場合(表 5 参照)、Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾンを投与後の排泄物中の主要代謝物は HMAG、TF-164S 及び TF-164G であった。その他に 4-HOMA、5-HOMA、MPTL 及び OCA の合計 4 種類の代謝物が同定された。尿及び糞中から親化合物は全く検出されなかった。また、非標識体投与後の尿中には TF-164S、TF-164G、OMA、 $\alpha$ -HOMA、4-HOMA、5-HOMA、HMAG、OCA、MPTL、PTL 及び DPZ の合計 11 種類の代謝物が検出された。

同定された化合物から、本剤には次のような代謝機構が関与していることが判明した。

- ① C-N 結合の開裂による OMA、及び中間体 (DMPZ) のアセチル化による DPZ の生成
- ② ピリミジン環 5 位の酸化を経て硫酸及びグルクロン酸抱合による TF-164S 及び TF-164G の生成
- ③ OMA のベンゼン環の酸化による 4-HOMA 及び 5-HOMA、及び側鎖の酸化による  $\alpha$ -HOMA の生成
- ④ OMA のベンゼン環メチルの酸化を経てグルクロン酸抱合による HMAG、及び OCA の生成
- ⑤ OCA の酸化及び閉環縮合による MPTL の生成
- ⑥  $\alpha$ -HOMA の側鎖の酸化による OMM、及びベンゼン環メチル及び側鎖の酸化後閉環縮合による PTL の生成
- ⑦ DPZ の酸化による DPZH 及び HMPZ の生成

主要な代謝反応は、①C-N 結合の開裂による OMA、及び中間体 (DMPZ) の

アセチル化による DPZ の生成ならびに④OMA のベンゼン環メチルの酸化を経てグルクロン酸抱合による HMAG、及び OCA の生成であった。

同定された化合物から推定した代謝経路を図 1 に示す。

表 1. Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン を 1 回経口投与 (5 mg/kg) した雌雄ラットが投与後 7 日間の尿中に排泄した代謝物量

代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)	
	雄	雌
TF-164S	0.5	0.8
DPZ	9.8	9.9
TF-164G	1.6	2.8
HMPZ	1.1	0.5
その他	21.6	27.8
HP-20非保持画分	7.5	6.8
合計	42.1	48.6

表 2. Pm-<sup>14</sup>C-フェリムゾン を 1 回経口投与 (5 mg/kg) した雌雄ラットが投与後 7 日間の糞中に排泄した代謝物量

代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)	
	雄	雌
DPZH	1.1	0.9
DPZ	0.2	<0.1
その他	27.0	23.0
HP-20非保持画分	3.2	3.4
未抽出	23.3	19.1
合計	56.0	47.6

表 3. Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン を 1 回経口投与 (5 mg/kg) した雌雄ラットが投与後 7 日間の尿中に排泄した代謝物量

代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)	
	雄	雌
OCA	7.4	8.4
TF-164S	1.5	0.7
TF-164G	2.5	3.1
HMAG	9.5	8.1
MPTL	1.2	0.7
5-HOMA	-	0.1
OMM	0.4	0.5
OMA	0.3	-
その他	39.1	43.2
HP-20非保持画分	5.1	4.2
合計	67.0	69.0



表 4. Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン を 1 回経口投与 (5 mg/kg) した雌雄ラットが投与後 7 日間の糞中に排泄した代謝物量

代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)	
	雄	雌
OCA	1.1	0.9
5-HOMA	0.2	<0.1
OMM	0.1	<0.1
その他	15.9	15.9
HP-20非保持画分	2.0	1.7
未抽出	11.7	10.0
合計	31.0	28.5

表 5. Hd-<sup>14</sup>C-フェリムゾン を 1 回経口投与 (300 mg/kg) した雄ラットが投与後 7 日間の尿中に排泄した代謝物量

代謝物	投与した <sup>14</sup> C量に対する割合 (%)
	雄
HMAG	20.8
4-HOMA	0.1
5-HOMA	0.1
MPTL	3.4
OCA	2.4
TF-164G	6.2
TF-164S	8.4
その他	29.8
合計	70.2



II. 植物における代謝試験

II-1. フェリムゾンの水稻における代謝分解試験

(資料 II-1)

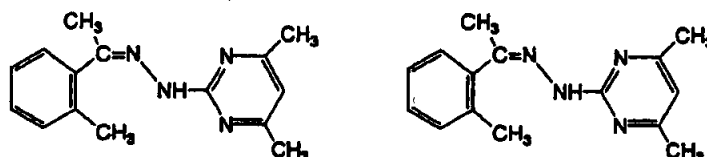
試験機関：武田薬品工業株式会社

報告書作成年：1987年

標識化合物

化学名：(2'-2'-メチルアセトフェン) 4,6-ジメチルピリミジン-2-イルヒドラゾン

化学構造：



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置

[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾン

[Hd-<sup>14</sup>C]フェリムゾン

ピリミジン標識体

ヒドラゾン標識体

供試植物：水稻（品種：新千本、播種後60日、出穂直後）

試験方法：

① 葉身部塗布処理による移行性および代謝分解性（試験①）：

[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンを播種60日後の水稻の葉身部表面に 3 μg/cm<sup>2</sup> (3 μg/葉身部) になるように塗布し、植物栽培装置（人工照明 5000 lux、室温）内で21日間栽培した。処理3、7、14および21日後に採取した水稻は、処理葉身部表面をアセトニトリルでふき取った後、処理21日後の処理葉身部は70%メタノールおよびメタノールを用いて順次抽出し、遠心操作により抽出液と抽出残渣に分画した。抽出液は濃縮し、ジクロロメタンとの分配操作で有機層と水層に分画し、調製した各抽出液中の<sup>14</sup>Cは液体シンチレーションカウンティング(LSC)により、抽出残渣中の<sup>14</sup>Cは試料燃焼およびLSCにより定量した。また、有機層および水層（メタノール可溶性画分）は2次元展開TLCクロマトグラフィーによりフェリムゾンおよびその代謝分解物について定量した。さらに処理21日後の処理葉身部抽出残渣については、酸加水分解（1M塩酸、2時間加熱還流）あるいは酵素処理（セルラーゼ、β-グルコシダーゼ）を行い、抽出された<sup>14</sup>CをHPLC分析に供した。

申請者注：葉身部および土壌への処理葉量について

水稻における2%粉剤(4 kg/10 a)の使用基準から算出される処理量は 8 μg/cm<sup>2</sup> であるが、圃場での作物への付着率を約1/3と仮定して葉身部への処理量を 3 μg/cm<sup>2</sup> とした。土壌への処理量は上記使用基準の1.25倍である10 μg/cm<sup>2</sup> とした。

## ② 葉身部塗布処理による可食部移行性 (試験②) :

ワグネルポット (a/5000) で栽培した出穂直後の水稻の葉身に [Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンおよび [Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン標識体をそれぞれ 3 μg/cm<sup>2</sup> の割合で止め葉に塗布処理 (9.35 および 47.02 μg/葉身部) した後、植物栽培装置 (人工照明 25000 lux、12.5 hr/day) 内で完熟期まで 40 日間栽培した。採取した水稻は、籾、玄米、籾殻、穂軸、処理葉身、非処理葉身、葉鞘、根部および土壤に分画し、各試料中の <sup>14</sup>C を試料燃焼法および LSC で定量した。

## ③ 土壌混和処理による可食部移行性および代謝分解性 (試験③) :

[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンおよび [Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン標識体をそれぞれ 2 mm のフルイを通した土壌 (200 g) に 10 μg/cm<sup>2</sup> (2 mg/ポット、10 ppm) になるように混和し、出穂直後のポット土壌表面に均一に積層 (深さ 1 cm) した後、植物栽培装置 (人工照明 25000 lux、12.5 hr/day) 内で完熟期まで 40 日間栽培した。採取した水稻は、籾、玄米、籾殻、穂軸、葉身、葉鞘、根部、処理土壌 (上層部、2 cm) および非処理土壌 (下層部) に分画し、各試料中の <sup>14</sup>C を試料燃焼法および LSC で求めた。粉碎した玄米および葉身部は 50% メタノール (100 ml×4) で抽出し、抽出液と抽出残渣に遠心操作により分画した。玄米の抽出液は濃縮後、一部はメタノールおよび水を加えて、メタノール可溶性および水溶性画分を得た。さらに、残りの一部はジクロロメタンとの分配操作で有機層と水層に分画した。葉身部の抽出液は濃縮後、抽出液をジクロロメタンとの分配操作で有機層と水層に分画した。調製した各抽出液中の <sup>14</sup>C は LSC により、抽出残渣中の <sup>14</sup>C は試料燃焼および LSC により定量した。また、各抽出画分は 2 次元展開 TLC コクロマトグラフィーによりフェリムゾンおよびその代謝分解物について定量した。さらに [Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾンを処理した葉身部水層は酵素処理 (β-グルコシダーゼ) をおこない、アグリコンを 2 次元展開 TLC および HPLC コクロマトグラフィーにより確認した。なお、代謝分解物の同定については標品との TLC、HPLC コクロマトグラフィーならびに GCMS を用いて行った。GC-MS に供した代謝分解物は別途、もの取り試験として非標識体フェリムゾンの 50 ppm 水溶液中で水稻 (5 葉期) を 2 週間水耕栽培し、得られた化合物を用いた。

結果 :

## (1) 放射能の分布

## ① 葉身部塗布処理における移行性 :

[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンを播種 60 日後 (4 葉期) の葉身部に塗布処理した場合、処理葉身部で認められた <sup>14</sup>C は経時的に減少し、処理 7 日後で処理量の 74.4% (処理葉身部表面 : 41.8%)、21 日後で 59.5% (同 : 10.9%) であった (表 1)。なお、この消失については葉身部内に移行した <sup>14</sup>C が葉先部に移行し排出されたものと推測している。

## ② 葉身部塗布処理における可食部移行性 :

出穂直後の止め葉表面に [Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンあるいは [Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン

を処理し、完熟期まで40日間栽培した場合、処理した<sup>14</sup>Cの大部分は処理葉身部で認められ[56.3~48.2% (対処理量%)、37.4~174 μg フェリムゾン換算/g]、可食部である玄米で認められた<sup>14</sup>Cは僅か[0.4% (同)、0.03~0.08 μg(同)]であった(表2)。

③ 土壤混和処理における移行性：

出穂直後の水稻を栽培しているポット土壤表面に[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンあるいは[Hd-<sup>14</sup>C]フェリムゾン処理し、完熟期まで40日間栽培した場合、処理した<sup>14</sup>Cの29.8~33.7%が植物体内に取り込まれ、その大部分は葉身[19.6~25.0% (同)、11.2~23.8 μg フェリムゾン換算/g]および葉鞘部[7.3~8.5% (同)、1.12~1.27 μg フェリムゾン換算/g]で認められ、可食部である玄米で認められた<sup>14</sup>Cは0.13~0.15 μg フェリムゾン換算/g (対処理量%：<0.1~0.3)と僅かであった(表3)。

(2) 代 謝 ；

① 葉身部塗布処理における代謝分解性：

葉身部表面から回収された<sup>14</sup>Cの大部分は未変化のフェリムゾンおよびその異性体であるE異性体であり、処理21日後においてそれぞれ処理量の6.7%および2.4%認められた(表1)。

処理21日後の処理葉身部における主要残留物は未変化体のフェリムゾン[26.9%総放射能残留量(TRR%)]、そのE異性体(13.4%TRR)、およびHDMP(11.0%TRR)であり、その他の代謝物の生成量は10%TRR以下であった(表4)。また、抽出残渣を用いて酵素処理をおこなったが、抽出された<sup>14</sup>C量(14.2%：対抽出残渣中<sup>14</sup>C%)は対照区(8.1%：同)と比較して顕著な差は認められなかった。

② 葉身部塗布処理における玄米中での代謝分解性：

玄米で認められた<sup>14</sup>Cは僅か[0.4% (同)、0.03~0.08 μg フェリムゾン換算/g]であったため、分析は行わなかった(表2)。

③ 土壤混和処理における代謝分解性：

玄米に認められた<sup>14</sup>Cを抽出し、メタノール可溶性画分をTLCに供したが、植物由来の夾雑物の影響により明瞭な定量結果が得られなかった。さらに、抽出物を濃縮後ジクロロメタン/水と分配したところ有機層で認められた<sup>14</sup>Cは極僅か[<0.01~0.03% (対処理量%)]であったため分析は行わなかったが、玄米中には高極性の代謝分解物を含んでいる可能性が示唆された(表5)。

また、葉身部中に認められた<sup>14</sup>Cを分析した結果、葉身部における主要残留物は未変化体のフェリムゾン(11.2~15.6%TRR)およびOTEG(11.3%TRR)であり、その他同定された代謝分解物、E異性体、HDMP、MPTL、α-HOMA、4-HOMA、OCAを含め8.4%TRR以下であった(表6および7)。

以上の結果、水稻においてフェリムゾンは次のような代謝機構が関与していることが推定された(図1)。

- ① フェリムゾンの異性化によるE異性体の生成
- ② フェリムゾンのヒドラゾン結合の開裂による OMA および生成したヒドラジン中間体 (DMPZ) の速やかな酸化による HDMP の生成
- ③ OMA のベンゼン環酸化による 4-HOMA およびケトン部分の還元による OTE の生成
- ④ OMA のベンゼン環メチルおよび $\alpha$ -メチル基の酸化による OCA および  $\alpha$ -HOMA の生成
- ⑤ OCA のケトン部分の還元および閉環による MPTL の生成
- ⑥ OTE のグルコース抱合による OTEG の生成

表1 [Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾン葉身部に塗布処理した場合の処理葉身部における<sup>14</sup>C分布 (対処理量%)

代謝物	0日後	3日後	7日後	14日後	21日後
<b>(葉面上)</b>					
フェリムゾン	97.1	59.7	31.1	8.6	6.7
E異性体	2.9	14.9	8.7	3.1	2.4
その他	ND	1.4	2.0	2.4	1.8
小計	100.0	76.0	41.8	14.1	10.9
<b>(葉身部内)</b>					
フェリムゾン	NA	NA	NA	NA	9.3
E異性体	NA	NA	NA	NA	5.6
その他	NA	NA	NA	NA	33.7*
小計	ND	10.8	32.6	57.5	48.6
合計	100.0	86.8	74.4	71.6	59.5

NA : 分析していない      ND : 検出されなかった

\* : 処理後21日目の“その他”画分の詳細については、表4に記載。

表2 葉身部塗布処理後完熟期(40日後)まで栽培した水稻および土壌中における<sup>14</sup>C分布

画分	[Pm- <sup>14</sup> C]フェリムゾン		[Hd- <sup>14</sup> C]フェリムゾン	
	ppm <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>	ppm	%
もみ	0.04	0.6	0.12	0.7
玄米	0.03	0.4	0.08	0.4
籾殻	0.07	0.2	0.38	0.3
穂軸	0.05	<0.1	0.13	<0.1
処理葉身	37.4	56.3	174	48.2
非処理葉身	0.05	0.7	0.71	1.6
葉鞘	0.03	0.9	0.01	0.6
根	<0.01	<0.1	0.01	<0.1
土壌	<0.01	<0.1	<0.01	4.4
合計		59.8		55.5

1) ppm : フェリムゾン換算値、

2) % : 処理<sup>14</sup>Cに対する割合

表3 土壌混和処理後完熟期(40日後)まで栽培した水稻および土壌中における<sup>14</sup>C分布

画分	[Pm- <sup>14</sup> C]フェリムゾン		[Hd- <sup>14</sup> C]フェリムゾン	
	ppm <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>	ppm	%
もみ	0.30	0.1	0.43	1.0
玄米	0.13	<0.1	0.15	0.3
粃殻	1.26	0.1	2.32	0.7
穂軸	1.80	<0.1	1.92	0.2
葉身	23.8	25.0	11.2	19.6
葉鞘	1.12	7.3	1.27	8.5
根	0.27	1.3	0.27	0.5
土壌I(0~2cm)	2.19	34.4	1.66	37.7
土壌II(2~cm)	0.20	31.8	0.19	26.1
合計		99.9		93.6

1) ppm: フェリムゾン換算値、

2) %: 処理<sup>14</sup>Cに対する割合

表4 葉身部塗布処理後21日目の処理葉身部における代謝分解性

	対処理量 (%)	TRR (%) <sup>1)</sup>	ppm <sup>5)</sup>
メタノール/水抽出液			
ジクロロメタン可溶性画分	27.0	45.4	5.8
フェリムゾン	16.0	26.9	3.4
E異性体	8.0	13.4	1.7
その他 <sup>3)</sup>	3.0	5.0	0.6
メタノール可溶性画分	10.8	18.2	2.3
HDMP	3.9	6.6	0.8
その他 <sup>3)</sup>	6.9	11.6	1.5
水可溶性画分	2.0	3.4	0.4
1M塩酸抽出液			
メタノール可溶性画分	8.6	14.4	1.9
HDMP	2.6	4.4	0.6
その他 <sup>4)</sup>	6.0	10.1	1.3
水可溶性画分	1.5	2.5	0.3
抽出残渣	9.6	16.1	2.1
合計	59.5	100.0	12.8

1) TRR%: 総放射能残留量%

2) 4個のスポット

3) 11個のスポット、

4) 6個のスポット

5) ppm: フェリムゾン換算値[申請者注: 処理葉身部の試料重量を0.14g/葉(試験②の処理葉身部の重量[平均値]を利用)として算出した。]



表5 土壌混和処理後40日目の玄米における<sup>14</sup>C分布

	対処理量 (%)	ppm <sup>1)</sup>	TRR (%) <sup>2)</sup>
<b>[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾン</b>			
メノール可溶性画分 <sup>3)</sup>	0.02	0.065	50.0
水可溶性画分 <sup>3)</sup>	<0.01	<0.033	<25.0
抽出残渣 <sup>3)</sup>	0.02	0.065	50.0
(合計)	0.04	0.13	100.0
<b>[Hd-<sup>14</sup>C]フェリムゾン</b>			
メノール可溶性画分	0.14	0.068	45.2
水可溶性画分	0.02	<0.01	6.4
抽出残渣	0.15	0.073	48.4
(合計)	0.31	0.15	100.0

- 1) ppm: フェリムゾン換算値、 2) TRR%: 総放射能残留量%  
 3) 玄米抽出液を濃縮後、メノール、水を順次加えて溶解した画分および残渣

表6 [Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンを土壌混和処理(40日後)した葉身部での代謝分解性

代謝分解物	対処理量 (%)	ppm <sup>1)</sup>	TRR (%) <sup>2)</sup>
<ジクロロメタン可溶性画分>	7.8	7.5	31.2
P1	0.1	0.1	0.4
P2 フェリムゾン	3.9	3.7	15.6
P3 E異性体	2.1	2.0	8.4
P4	<0.1	<0.1	<0.4
P5	0.1	0.1	0.4
P6	0.2	0.2	0.8
P7	<0.1	<0.1	<0.4
P8	<0.1	<0.1	<0.4
P9	0.3	0.3	1.2
P10	0.1	0.1	0.4
P11	0.7	0.7	2.8
<水可溶性画分>	3.6	3.5	14.4
P12	0.4	0.4	1.6
P13	0.2	0.2	0.8
P14	0.2	0.2	0.8
P15 HDMP	0.4	0.4	1.6
P16	0.4	0.4	1.6
P17	0.2	0.2	0.8
P18	0.2	0.2	0.8
P19	0.3	0.3	1.2
P20	1.3	1.2	5.2
<抽出残渣>	13.6	12.9	54.4
合計	25.0	23.8	100.0

- 1) ppm: フェリムゾン換算値、 2) TRR%: 総放射能残留量%

表7 [Hd-<sup>14</sup>C]フェリムゾンを土壌混和処理(40日後)した葉身部での代謝分解性

代謝分解物	対処理量 (%)	ppm <sup>1)</sup>	TRR (%) <sup>2)</sup>
<ジクロロメタン可溶性画分>	8.1	4.6	41.3
H1 MPTL	0.7	0.4	3.5
H2 フェリムゾン	2.2	1.3	11.2
H3 α-HOMA	0.5	0.3	2.6
H4 E異性体	1.6	0.9	8.2
H5 4-HOMA	0.6	0.3	3.1
H6	<0.1	<0.1	<0.5
H7	<0.1	<0.1	<0.5
H8	0.3	0.2	1.5
H9	0.3	0.2	1.5
H10 OCA	0.5	0.3	2.6
H11	<0.1	<0.1	<0.5
H12	0.2	0.1	1.0
H13	0.9	0.5	4.6
<水抽出>	4.7	2.7	24.0
H14	0.1	0.1	0.5
H15 OTEG	2.2	1.3	11.3
H16	0.3	0.2	1.5
H17	0.3	0.2	1.5
H18	0.1	0.1	0.5
H19	0.3	0.2	1.5
H20	1.4	0.8	7.2
<抽出残渣>	6.8	3.9	34.7
合計	19.6	11.2	100.0

1) ppm: フェリムゾン換算値、

2) TRR%: 総放射能残留量%

Ⅲ. 土壌中における代謝分解

Ⅲ-1. フェリムゾンの水田土壌中における分解性試験

(資料 Ⅲ-1)

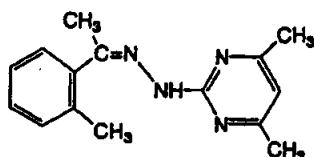
試験機関 : 武田薬品工業株式会社

報告書作成年 : 1987年

標識化合物

化学名: (Z)-2'-メチルアセトフェノン 4,6-ジメチルピリミジン-2-イルヒドラゾン

化学構造:



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾン(ピリミジン標識体)

供試土壌 : 以下の特性を有する水田土壌を用いた。

土採取地	土壌特性	有機物含量 (%)	粘土含量 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH
茨城	火山灰壤土	7.46	8.2	31.3	5.6

試験方法 :

閉鎖系のフラスコに水田状態の茨城土壌を入れ、空気あるいは窒素ガスを 50 mL/hr で通気することにより好氣的あるいは嫌氣的条件下で 2 か月間(室温、暗所) 前培養した後、[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンの水溶液を湿土重量に対し 1 ppm になるように処理し、空気または窒素ガスを通気 (0.6L/hr) しながら、遮光下、30℃の恒温器内で最大 120 日間静置した。なお、試験期間中に生成する揮発性成分は、土壌容器内を通過した気体をそれぞれ 100 mL の 70%エタノール、1/10M 塩酸および 1/10M 水酸化ナトリウム水溶液のトラップで捕集し、各トラップ中の <sup>14</sup>C を液体シンチレーションカウンティング法 (LSC) で定量した。一方、処理後 10 日毎に採取した試料は、表層水を採取した後、50%メタノール/2%アンモニア水 (1/1, v/v, 4 回) およびメタノール/2%アンモニア水 (1/1, v/v, 2 回) で抽出し、HPLC でフェリムゾンを定量した。処理後 120 日目の試料はこれに加えて

申請者注 : 土壌への処理薬量について

水稲における 2%粉剤 (4kg/10a) の使用基準から算出される処理量は 8 μg/cm<sup>2</sup> となる。なお、処理した化合物が深さ 10 cm まで均一に分布し、土壌の比重を 1 と仮定した場合、土壌中の処理濃度は 0.8 ppm と求められ、本試験における処理濃度、1 ppm は 1.25 倍相当量である。

メタノール/0.5M 塩酸（室温振とう抽出、2回）、2M 塩酸（3時間、加熱還流）による抽出をおこなった。なお、加熱還流操作により抽出された  $^{14}\text{C}$  は、さらに酢酸エチルとの分配操作に供し、抽出された各画分については合成標品との TLC あるいは HPLC コロマトグラフィー、ならびに一部の代謝分解物については GC-MS を用いて構造を明らかにした。一方、抽出残渣については試料燃焼法および LSC により  $^{14}\text{C}$  を定量した。

#### 試験結果：

フェリムゾンの好氣的条件および嫌氣的条件下における半減期、初期値の半分に減少する期間、は 40～50 日であり、好氣的および嫌氣的条件において顕著な差は認められなかった。また、土壌抽出物の TLC 分析の結果、試験期間中少なくとも好氣的条件下で 10 個、嫌氣的条件下で 8 個の代謝分解物が認められたが、主要代謝分解物は、E 異性体のみであり、フェリムゾンおよびその E 異性体の合計における半減期は、好氣的条件下で約 50 日、嫌氣的条件下で約 70 日であった。一方、土壌残渣中の  $^{14}\text{C}$  は経時的に増加し、処理 120 日後において処理量の 61.5～45.3%（好気～嫌気）であった（表 1、2）。この 120 日目の土壌残渣をさらに酸性条件下および加熱還流下で抽出した結果、土壌残渣中に  $^{14}\text{C}$  が処理量の 44.6～20.4% 残存しており、 $^{14}\text{C}$  は土壌に対し強固に吸着されていると推測された。

フェリムゾンの好氣的および嫌氣的条件下で同定された主要代謝分解物は E 異性体であることから、フェリムゾンの水田土壌中における主要代謝分解経路は異性化であることが示唆された。その他同定された代謝分解物（DMP、1,5-DTP、ADMP および HDMP）から、フェリムゾンは水田土壌中においてヒドラゾン結合の開裂およびそれに続くヒドラジン基の脱離による DMP の生成、土壌微生物による N-ホルミル化、分子内閉環および異性化による 1,5-DTP の生成、酸化ならびに加水分解にともなう ADMP および HDMP の生成を経て消失する事が示唆された（図 1）。

---

#### 申請者注：半減期について

擬一次速度式を用いてフェリムゾンおよび[フェリムゾン+E 異性体]の半減期を求めた結果、好氣的条件下でそれぞれ 45 日および 69 日、嫌氣的条件下で 100 日および 156 日であった。

土壌/水試験系の抽出フロースキーム

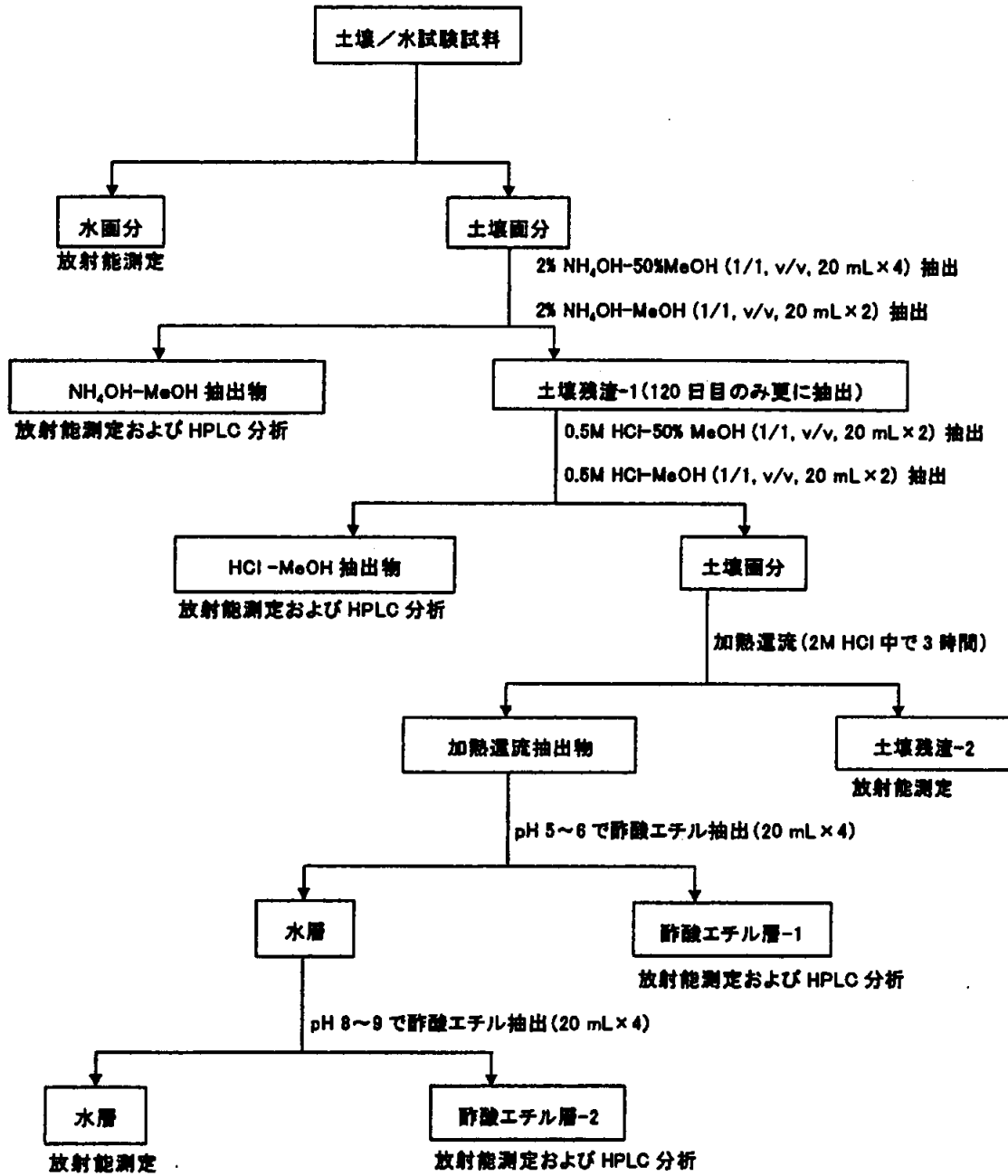


表1 [Pm-14C]フェリムソンを好氣的状態に調整した土壌に処理した場合の14C分布

	処理後の経過日数 (日)												(対処理量%)
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	
揮散性-14C	NA	<0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	1.8	2.2	2.5
CO2	NA	<0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	1.8	2.2	2.5
その他	NA	ND	ND	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
表層水-14C	2.9	0.9	1.0	1.2	1.7	1.8	1.9	1.6	2.9	1.7	2.9	2.0	2.0
土壌-14C	97.1	99.0	98.8	98.6	97.9	97.8	97.7	97.9	96.5	97.4	95.2	95.8	95.4
抽出性-14C	95.6	72.0	76.8	67.6	64.1	61.4	56.7	49.2	39.2	48.8	41.9	33.0	33.9
フェリムソン	85.3	61.4	66.2	53.9	50.9	40.8	32.0	24.7	17.4	22.7	18.2	13.8	14.4*
E異性体	4.3	6.6	7.1	7.9	9.8	12.5	15.4	13.7	11.5	17.4	15.8	13.0	14.1*
その他	6.0	4.0	3.5	5.8	3.4	8.1	9.3	10.8	10.3	8.7	7.9	6.2	5.4*
土壌残渣 14C-1	1.5	27.0	22.0	31.0	33.8	36.4	41.0	48.7	57.3	48.6	53.3	62.8	61.5
合計	100.0	99.9	100.0	100.0	99.9	99.9	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	100.0	99.9

NA: 分析しなかった, ND: 検出されなかった

表2 [Pm-14C]フェリムソンを嫌氣的状態に調整した土壌に処理した場合の14C分布

	処理後の経過日数 (日)												(対処理量%)
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	
揮散性-14C	NA	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
CO2	NA	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
その他	NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
表層水-14C	2.9	1.0	0.8	0.7	0.7	0.7	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8
土壌-14C	97.1	98.9	99.1	99.2	99.2	99.2	99.3	99.2	99.2	99.1	99.1	98.9	98.8
抽出性-14C	95.6	74.1	62.3	65.7	62.5	61.9	60.5	55.2	50.9	58.7	55.1	52.1	53.5
フェリムソン	85.3	64.7	52.3	57.0	53.5	46.0	46.2	37.1	34.9	42.0	39.0	36.7	39.9
E異性体	4.3	5.6	5.8	7.5	8.4	9.3	11.2	11.3	9.8	12.4	11.9	10.7	13.0
その他	6.0	3.8	3.5	1.2	0.6	6.6	3.1	6.8	6.8	4.3	4.2	4.7	0.6
土壌残渣 14C-1	1.5	24.8	36.8	33.5	36.7	37.3	38.8	44.0	48.3	40.4	44.0	46.8	45.3
合計	100.0	99.9	99.9	100.0	100.0	99.9	100.0	100.0	100.0	99.9	100.1	100.0	99.9

NA: 分析しなかった, ND: 検出されなかった

表 3 [Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾン进行处理し120日インキュベートした土壌における分解性

		(対処理量%)	
画分	代謝分解物	好氣的条件	嫌氣的条件
MeOH-NH <sub>4</sub> OH		33.9	53.5
	フェリムゾン	14.4	39.9
	E 異性体	14.1	13.0
	DMP	0.7	ND
	1,5-DTP	ND	ND
	ADMP	0.4	ND
	HDMP	2.8	0.4
	その他	1.5	0.2
MeOH-HCl		6.5	12.2
	フェリムゾン	0.6	2.9
	E 異性体	1.3	2.9
	DMP	1.5	0.2
	1,5-DTP	0.3	0.7
	ADMP	0.7	1.1
	HDMP	0.2	1.3
	その他	1.9	3.1
加熱還流 (HCl)			
酢酸エチル層-1		2.7	4.4
1)	フェリムゾン	ND	ND
	E 異性体	0.1	ND
	DMP	1.9	3.7
	1,5-DTP	0.3	0.6
	ADMP	0.1	ND
	HDMP	0.1	ND
	その他	0.2	0.1
酢酸エチル層-2		1.4	1.3
2)	フェリムゾン	<0.1	ND
	E 異性体	0.1	<0.1
	DMP	0.8	0.9
	1,5-DTP	0.1	0.2
	ADMP	0.1	0.1
	HDMP	0.2	0.1
	その他	0.1	<0.1
水層		6.4	7.2
土壌残渣-2		44.6	20.4

ND: 検出されなかった。

- 1) 酢酸エチル-1: 加熱還流抽出物から酸性条件において酢酸エチルに抽出された <sup>14</sup>C
- 2) 酢酸エチル-2: 上記 1) 後、さらに塩基性条件において酢酸エチルに抽出された <sup>14</sup>C





Ⅲ-2. フェリムゾンの好氣的土壤中運命試験

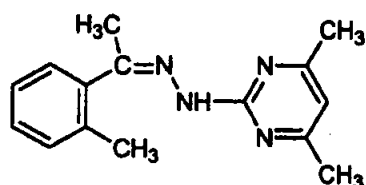
(資料 Ⅲ-2)

試験施設: Ricerca Biosciences, LLC

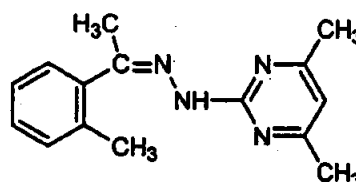
[GLP 対応]

報告作成年: 2008 年

供試化合物:



[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾン



[Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名: (2)-2'-メチルアセトフェノン-4,6-ジメチルピリミジン-2-イルヒドラーゾン

	[Pm- <sup>14</sup> C] フェリムゾン	[Hd- <sup>14</sup> C] フェリムゾン
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試土壌: 壤質砂土 (日本植物防疫協会 宮崎試験場)

項目	分析値	項目	分析値
粗砂 (2.0~0.2 mm) (%)	23.1	pH (H <sub>2</sub> O)	6.4
細砂 (0.2~0.02 mm) (%)	67.2	pH (KCl)	5.1
シルト (%)	2.8	pH (CaCl <sub>2</sub> )	5.4
粘土 (%)	6.9	陽イオン交換容量 (cmolc/kg)	6.4
有機物含量 (g/kg)	12.4	最大容水量 (%)	38.0
土性*	壤質砂土	粘土鉱物	アロフェン

\*: ISSS 分類

試験方法:

処理液の調製: [Hd-<sup>14</sup>C] および [Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンをアセトニトリルに溶解し、それぞれ約 4.3 μg/μL および約 4.7 μg/μL の処理液を調製した。

**試験系の調製：**ガラス製容器に供試土壌（乾土重量約 30 g）を約 1.25 cm の厚さとなるよう加え 25 ± 2℃ の好気条件下で 2 週間以上ブレインキュベーションを行った。この間、最大容水量の 50% となるように水分含量を調整した。

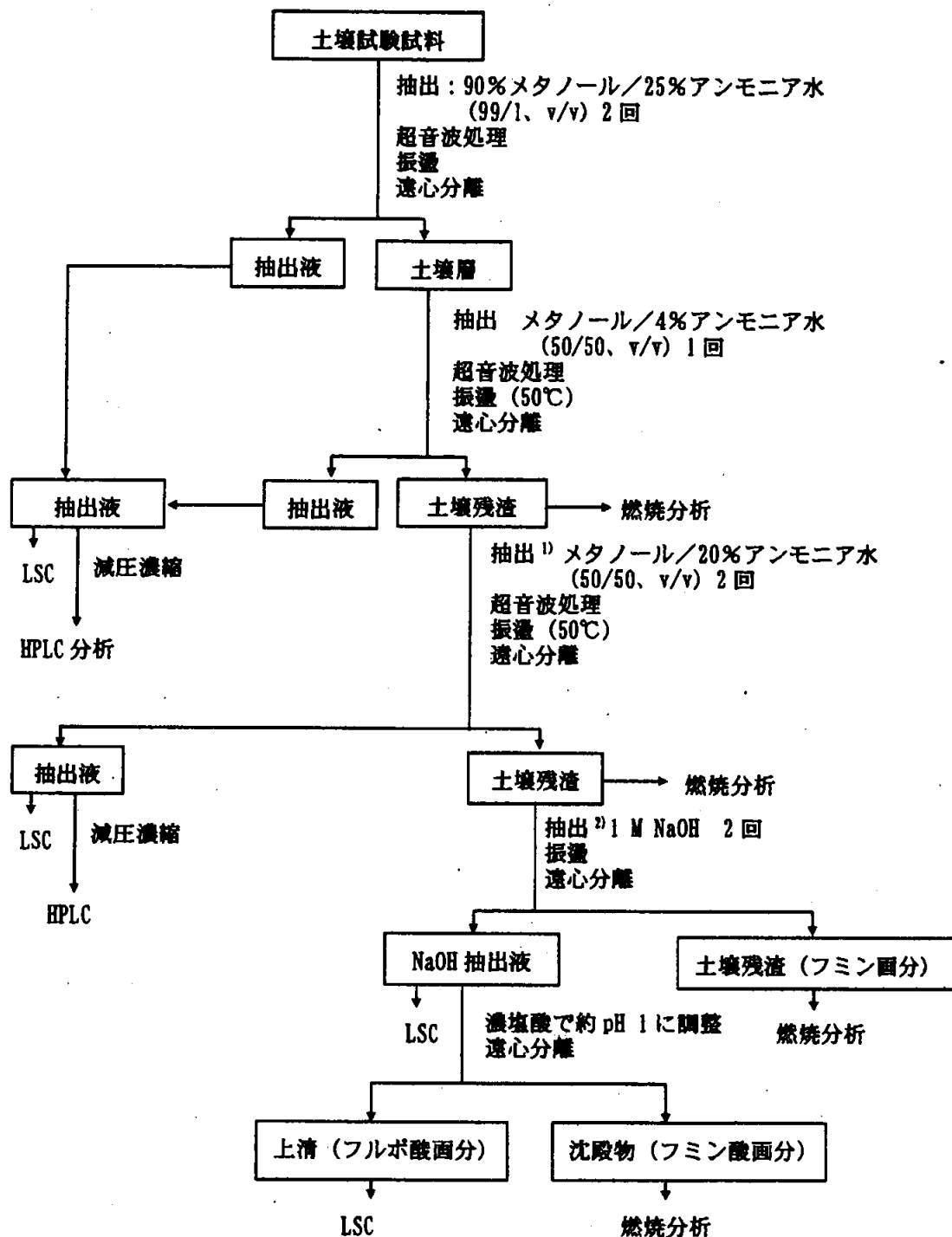
なお、滅菌土壌試料にはオートクレーブ滅菌した土壌を用いた。

**処理方法：** 各試験系に [Pd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン処理液 21.0 μL または [Pn-<sup>14</sup>C] フェリムゾン各処理液を 21.0 μL 添加し、処理量を約 3 mg/kg 乾土（一回あたりの最大施用量 3 kg ai/ha で施用し、深さ 10 cm、比重 1.0 の土壌層に均一に分布すると仮定した場合の濃度）とした。

**試験条件：** あらかじめ二酸化炭素を除去した加湿空気を連続的に通気させた好気的条件下、25 ± 2℃ の暗条件で 120 日間インキュベーションした。

**採取時期：** 処理 0（処理直後）、1、3、7、14、30、60 および 120 日後（滅菌土壌では処理後 0、7 および 30 日）

**分析方法：** 土壌の抽出および分析方法のスキームを次頁に示す。  
生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 1 M NaOH 水溶液トラップで、揮発性有機物質はエチレングリコールトラップで捕集し、LSC 分析に供した。NaOH 水溶液は BaCl<sub>2</sub> を添加し放射能の沈殿を確認することにより、放射性の二酸化炭素（CO<sub>2</sub>）であることを確認した。なお、滅菌土壌の試験系にはトラップは接続しなかった。  
フェリムゾンおよび分解物は、HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより同定した。120 日後の試料についてのみ、土壌残渣をフミン、フミン酸およびフルボ酸に分画することにより、土壌残渣中に残存する放射能の化学的特徴付けを行った。フェリムゾンおよび分解物の消失半減期は線形回帰分析（一次速度式）を用いて評価し、相関係数が低かった場合は、さらに非線形回帰分析（Gustafson 法）を用いて評価した。



- 1) 非滅菌土壌: [Hd-<sup>14</sup>C] 処理 14~120 日後、[Pn-<sup>14</sup>C] 処理 7~120 日後、滅菌土壌: [Pn-<sup>14</sup>C] 処理 7 および 30 日後
- 2) 非滅菌土壌: 処理, 120 日後

試験結果：フェリムゾンおよび主要分解物の分布の経時変化を表1および2に示す。

物質収支は非滅菌土壌の全試料について、[Hd-<sup>14</sup>C]または[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンの処理量のそれぞれ91.3~98.8%または93.1~99.9%であった。滅菌土壌ではそれぞれの処理量の71.1~97.5%または91.8~97.2%であった。

非滅菌土壌においては、揮発性物質として二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)が経時的に増加し、120日後には、[Hd-<sup>14</sup>C]または[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンでそれぞれ処理量の41.0%または20.0%に達した。抽出後の土壌残渣中の放射能は経時に増加し、120日後には添加放射エネルギーの26.1~42.1%に達した。

フェリムゾンは好気土壌中で1.18~1.35日の速度で速やかに半減し、120日後の残留量は処理量の0.8~1.3%であった。フェリムゾンならびに主要分解物である*E*異性体およびPEPOの好気土壌中における消失半減期(DT<sub>50</sub>)を表3に示す。

非滅菌土壌における主要代謝分解物は、異性化によって生じた*E*異性体およびヒドロソノ基の転位と脱離によって生じたPEPOであった。*E*異性体は両標識体で処理1日後に処理量の17.7~19.2%に達したが、120日後に1.0~1.1%まで減少した。PEPOの生成量は[Hd-<sup>14</sup>C]フェリムゾンは14日後、[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンは7日後にそれぞれ処理量の27.3%または29.4%と最高値に達し、120日後にそれぞれ9.5%または7.1%まで減少した。これらの他に加水分解によって生じたHDMPが同定されたが、試験期間を通じての最大生成量は処理量の8.4%であった。

120日後の土壌残渣の特徴付けによるフルボ酸、フミン酸およびフミン画分への分布を表4に示す。

滅菌土壌においても、*E*異性体の生成が認められ、処理30日後には[Hd-<sup>14</sup>C]または[Pm-<sup>14</sup>C]フェリムゾンでそれぞれ処理量の30.4%または31.0%に達した。抽出後の土壌残渣の放射能はそれぞれ、12.4%または23.8%に達した。なお、*E*異性体以外の主要な分解物は検出されなかった。

土壌におけるフェリムゾンの分解物は、大部分が土壌の結合性残留物、また二酸化炭素に無機化された。同定された分解物から推定される予想分解経路を図1に示す。

表1 フェリムゾンの非滅菌土壌における分解

	処理量に対する割合 (%)							
	0日	1日	3日	7日	14日	30日	60日	120日
<b>[<sup>14</sup>C] フェリムゾン</b>								
CO <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	na	0.7	12.3	21.4	27.0	32.5	36.5	41.0
揮発性有機物	na	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
抽出液	98.5	86.9	68.6	58.3	46.3	37.2	31.1	24.7
フェリムゾン	97.8	55.4	29.5	19.9	6.0	1.9	1.1	0.8
E異性体	0.5	17.7	15.3	11.7	3.4	2.3	1.6	1.0
PEPO	nd	10.5	19.9	21.6	27.3	21.3	14.3	9.5
その他 <sup>2)</sup>	0.2	3.3	3.9	5.0	9.6	11.7	14.1	13.4
土壌残渣	0.3	7.5	13.6	14.7	19.8	21.6	24.8	26.1
物質収支	98.8	95.0	94.5	94.4	93.1	91.3	92.4	91.8
<b>[<sup>14</sup>C] フェリムゾン</b>								
CO <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	na	0.1	1.3	3.0	4.9	10.0	15.7	20.0
揮発性有機物	na	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
抽出液	96.5	90.5	76.0	73.1	61.2	51.2	43.6	30.6
フェリムゾン	96.0	52.5	24.7	15.5	4.3	2.1	1.8	1.3
E異性体	0.5	19.2	11.9	9.4	3.6	2.8	2.4	1.1
PEPO	nd	12.0	23.7	29.4	28.9	22.3	16.1	8.9
HDMP	nd	2.1	4.7	6.8	7.9	5.6	8.4	7.1
その他 <sup>3)</sup>	nd	4.6	11.0	12.0	16.5	18.4	14.9	12.2
土壌残渣	0.3	9.3	18.4	17.0	29.5	36.4	36.7	42.1
物質収支	96.8	99.9	95.7	93.1	95.7	97.7	96.1	92.8

数値は、2連の平均値を示す。

na = 実施せず    nd = 検出せず

1) : 2つのトラップ溶液中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の合計

2) : 単一では4.3%ARを超えない14個の微量分解物の合計

3) : 単一では7.1%ARを超えない12個以下の微量分解物の合計

表2 フェリムゾンの滅菌土壌中での分解

	処理量に対する割合 (%)		
	0日	7日	30日
<b>[Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン</b>			
CO <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	na	na	na
揮発性有機物	na	na	na
抽出液	96.7	77.4	58.6
フェリムゾン	94.3	38.0	24.7
<i>E</i> 異性体	2.3	37.8	30.4
その他 <sup>2)</sup>	nd	1.5	3.5
土壌残渣	0.8	12.8	12.4
物質収支	97.5	90.2	71.1
<b>[Pn-<sup>14</sup>C] フェリムゾン</b>			
CO <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	na	na	na
揮発性有機物	na	na	na
抽出液	96.2	82.5	68.0
フェリムゾン	93.9	39.0	23.9
<i>E</i> 異性体	2.4	40.8	31.0
HDMP	nd	0.5	1.5
その他 <sup>3)</sup>	nd	2.2	11.6
土壌残渣	1.0	12.8	23.8
物質収支	97.2	95.3	91.8

数値は、2連の平均値を示す。

na = 実施せず    nd = 検出せず

1) : 2つのトラップ溶液中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の合計

2) : 1個の微量分解物

3) : 単一では7.5%ARを超えない3個以下の微量分解物の合計

表3 フェリムゾンおよびその主要分解物の消失半減期

	非滅菌土壌		滅菌土壌	
	[Hd- <sup>14</sup> C]	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Hd- <sup>14</sup> C]	[Pm- <sup>14</sup> C]
フェリムゾン	1.35	1.18	3.25	3.88
<i>E</i> 異性体	6.92	2.51	-	-
PEPO	71.4	64.2	-	-

方法：フェリムゾン、*E*異性体；非線形回帰分析（Gustafson法）、PEPO；線形回帰分析

表4 土壌残渣中の放射能分布（処理後120日目の非滅菌土壌）

	処理量に対する割合（%）	
	[Hd- <sup>14</sup> C]	[Pm- <sup>14</sup> C]
フルボ酸画分	11.1	14.9
フミン酸画分	5.5	10.6
フミン画分	9.7	16.1
合計	26.3	41.6





#### IV. 水中運命に関する試験

##### IV-1. フェリムゾンの加水分解試験

(資料 IV-1)

試験機関：武田薬品工業株式会社

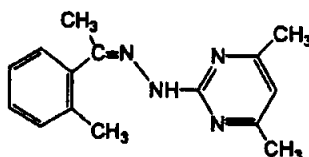
報告書作成年：1987年

供試化合物：

フェリムゾン

化学名：(2)-2'-メチルアセトフェン 4,6-ジメチルピリミジン-2-イミドラジン

化学構造：



試験条件：

供試水溶液：

- ① pH 1.2 緩衝液：50 mM 塩化カリウム、64.5 mM 塩酸
- ② pH 3 緩衝液：50 mM クエン酸、27.8 mM 水酸化ナトリウム
- ③ pH 5 緩衝液：50 mM 酢酸、33 mM 水酸化ナトリウム
- ④ pH 7 緩衝液：50 mM リン酸二水素カリウム、29.6 mM 水酸化ナトリウム
- ⑤ pH 9 緩衝液：42.5 mM ホウ砂（ほう酸ナトリウム・10水和物）、7.5mM 塩酸

各緩衝液は蒸留水を用いて室温（25℃）で調製した。

- ⑥ 自然水：大阪市十三大橋付近の淀川より採取（pH 7.58、S.60.11.18）し、濾紙ろ過を行った。

試験方法：供試水溶液は全て試験開始2時間前に濾過滅菌（0.45μm）し、窒素ガスを20分間通した後、100 mL ずつ100 mL 容のメスフラスコへ分注して試験温度（25℃、37℃）に設定した恒温槽内に静置した。その後、フェリムゾンのメタノール原液（5000 ppm）1 mL を試験温度に設定した各供試水溶液中に添加し、50 ppm の試験溶液（メタノールの割合：1%）を調製した。調製した各試験溶液は、遮光のためアルミホイルで包み恒温槽内で静置し、所定時間毎にその一部を採取した。採取した試料は、逆相 HPLC コクロマトグラフィーにより、フェリムゾンおよび加水分解生成物の定量および同定を実施した。さらに、フェリムゾンの異性化および加水分解について、それぞれ擬一次反応として速度定数を求め分解半減期を算出した。

試験結果：試験溶液中のフェリムゾン、E 異性体および分解生成物の割合の経時変化を表 1（25℃）および 2（37℃）に示す。フェリムゾンは酸性条件下では中性あるいは塩基性条件下と比較して速やかに分解し、半減期（25℃）は、それぞれ 6.2 時間（pH

1.2)、56時間 (pH 3)、12.5日 (pH 5)、188日 (pH 7)、8.6年 (pH 9)、10ヶ月 (自然水) であった。また、フェリムゾンと E 異性体の合計値から算出した半減期 (25°C) は、それぞれ8.9時間 (pH 1.2)、4.2日 (pH 3)、23日 (pH 5)、292日 (pH 7)、29.7年 (pH 9)、1.7年 (自然水) であった (表3)。

フェリムゾンの加水分解における主要分解経路は、E 異性体への異性化および C=N 結合の開裂にともなう OMA および DMPZ の生成と推定された (図1)。実環境中に則した試験条件下 (25°C: pH 5, 7, 9 および自然水) で OMA は最大 63.3% (pH 5) 生成し、試験条件下において安定であった。DMPZ は最大 59.0% (pH 5) 生成し、酸性では安定であったが、中性 (pH 7) において不安定であり、OMA が最大 8.8% 検出されたのに対し、DMPZ は検出されなかった。

---

申請者注：処理量の 10% を超える分解物は、E 異性体、OMA 及び DMPZ のみであった。しかしながら、実環境に則した条件下 (pH 7 及び pH 9 緩衝液、25°C) 並びに自然水 (河川水、25°C) 中では、OMA が処理量の 8.8% 及び 1.2% 並びに 1.8% であった。フェリムゾンは C=N 結合開裂により、理論上、OMA と DMPZ を同量生成すると考えられることから、DMPZ 及びその分解物についても 10% を超えないと考えられる。尚、DMPZ は、土壌代謝試験の結果からヒドラジン結合が開裂した ADMP (下図) を生成しており、加水分解でも同様の分解が進行するものと考えられる。

表 1. フェリムゾンの加水分解 (25℃)

経過時間 (分)	(初期濃度に対する%)										
	15 (0.25時 間)	29 (0.5時 間)	61 (1.0時 間)	148 (2.5時 間)	246 (4.1時 間)	414 (6.9時 間)	720 (5.0日)	1300 (22時間 日)	2740 (19日)	47500 (33日)	57600 (40日)
フェリムゾン	99.0	94.4	90.5	82.2	67.7	58.0	45.4	15.0	6.0	6.9	7.0
E異性体	0.9	5.0	8.4	13.3	17.0	16.2	13.0	5.1	2.7	2.8	3.3
OMA	0.1	0.8	1.7	4.7	14.8	26.2	42.4	81.0	92.5	91.3	90.6
合計	100.0	100.2	100.6	100.2	99.5	100.4	100.8	101.1	101.2	101.0	100.9

(注) DMPZは処理9.0及び40日後に測定した結果、処理9.0日後に最大81.0%検出された。

pH 3 緩衝液

経過時間 (分)	(初期濃度に対する%)										
	44 (0.73時 間)	128 (2.1時 間)	212 (3.5時 間)	1330 (22時間 日)	2880 (2.0日)	7080 (4.9日)	13000 (9.0日)	23000 (16日)	33100 (23日)	47500 (33日)	57600 (40日)
フェリムゾン	99.1	88.2	77.0	62.2	51.3	28.6	17.7	10.3	8.9	8.0	8.1
E異性体	0.9	11.1	21.1	24.6	20.8	11.7	7.0	4.3	3.9	3.5	3.4
OMA	ND	0.2	0.9	13.5	27.6	60.5	74.6	85.7	88.3	90.6	90.2
合計	100.0	99.5	99.0	100.7	100.3	99.7	99.3	100.3	101.1	102.1	101.7

ND: 検出されなかった  
(注) DMPZは処理22時間後及び40日後に測定した結果、処理40日後に最大90.0%検出された。

pH 5 緩衝液

経過時間 (分)	(初期濃度に対する%)										
	87 (1.5時 間)	172 (2.9時 間)	278 (4.6時 間)	430 (7.2時 間)	1830 (1.3日)	6060 (4.2日)	11500 (8.0日)	21600 (15日)	37400 (26日)	56200 (39日)	66200 (46日)
フェリムゾン	100.9	97.0	93.9	85.2	73.2	64.2	56.6	45.4	33.7	29.6	25.7
E異性体	0.1	3.7	6.7	13.1	22.2	20.6	17.3	14.2	10.4	9.3	8.3
OMA	ND	0.1	0.3	0.5	3.4	15.0	24.6	39.1	51.9	62.2	63.3
合計	101.0	100.8	100.7	98.8	98.8	99.8	98.5	98.7	96.0	101.1	97.3

ND: 検出されなかった  
(注) DMPZは処理8.0及び39日後に測定した結果、処理39日後に59.0%検出された。

表 1. (つづき)

pH 7 緩衝液		(初期濃度に対する%)							
経過時間 (分)	2	1740 (1.2日)	5940 (4.2日)	11500 (8.0日)	21600 (15日)	31600 (22日)	46100 (32日)	56200 (39日)	66200 (46日)
フェリムゾン	101.1	97.1	92.2	89.1	85.0	82.1	76.4	73.4	70.6
E 異性体	0.3	1.6	5.2	7.9	12.1	14.9	16.8	17.3	17.2
OMA	ND	0.1	0.5	1.1	2.4	4.0	6.2	7.7	8.8
合計	101.4	98.8	97.9	98.1	99.5	101.0	99.4	98.4	96.6

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は処理 8.0 及び 39 日後に測定した結果、検出されなかった。

pH 9 緩衝液		(初期濃度に対する%)						
経過時間 (分)	2	5940 (4.2日)	11500 (8.0日)	21600 (15日)	37400 (26日)	46100 (32日)	56200 (39日)	66200 (46日)
フェリムゾン	100.5	99.3	99.2	99.3	99.1	98.2	98.3	98.1
E 異性体	0.2	0.4	0.6	0.5	0.8	1.1	1.2	1.2
OMA	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1	0.2	0.1
合計	100.7	99.7	99.8	99.8	100.0	99.4	99.7	99.4

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は分析していない。

自然水 (河川水)		(初期濃度に対する%)					
経過時間 (分)	2	5760 (4.0日)	10100 (7.0日)	21600 (15日)	31200 (22日)	40300 (28日)	50400 (35日)
フェリムゾン	100.0	97.8	95.0	91.2	88.0	84.7	82.5
E 異性体	0.3	1.9	4.1	7.9	10.8	13.5	15.1
OMA	ND	0.1	0.3	0.5	0.9	1.4	1.8
合計	100.3	99.8	99.4	99.6	99.7	99.6	99.4

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は分析していない。

表2 フェリムゾンの加水分解 (37℃)

pH 1.2 緩衝液		(初期濃度に対する%)						
経過時間 (分)	1	61 (1.0 時間)	235 (3.9 時間)	1440 (1.0 日)	5760 (4.0 日)	13000 (9.0 日)	40300 (28 日)	44600 (31 日)
フェリムゾン	98.1	58.8	25.0	3.8	4.0	3.8	3.6	3.7
E 異性体	1.3	19.1	8.8	1.7	1.9	1.8	1.7	1.8
OMA	ND	20.6	65.7	94.4	94.6	94.6	94.7	94.3
合計	99.4	98.5	99.5	99.9	100.5	100.2	100.0	99.8

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は処理 4.0、9.0 及び 28 日後に測定した結果、4.0 日後に最大 92.0% 検出された。

pH 3 緩衝液		(初期濃度に対する%)						
経過時間 (分)	2	59 (1.0 時間)	488 (8.1 時間)	1680 (1.2 日)	7200 (5.0 日)	8640 (6.0 日)	36400 (25 日)	46000 (32 日)
フェリムゾン	98.8	71.1	56.8	34.7	7.0	5.8	3.9	3.7
E 異性体	1.8	27.0	25.1	15.5	3.2	2.8	1.8	1.7
OMA	ND	1.7	17.6	48.7	89.6	91.5	94.3	94.8
合計	100.6	99.8	99.5	98.9	99.8	100.1	100.0	100.2

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は処理 1.2、6.0 及び 25 日後に測定した結果、25 日後に最大 88.0% 検出された。

pH 5 緩衝液		(初期濃度に対する%)						
経過時間 (分)	2	1440 (1.0 日)	8640 (6.0 日)	11500 (8.0 日)	15800 (11 日)	20200 (14 日)	31700 (22 日)	46000 (32 日)
フェリムゾン	100.9	66.5	38.7	32.6	26.4	22.2	17.8	15.5
E 異性体	ND	22.8	13.0	11.2	9.3	7.5	6.3	5.1
OMA	ND	10.3	45.4	55.5	64.8	70.1	75.4	79.6
合計	100.9	99.6	97.1	99.3	100.5	99.8	99.5	100.2

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は処理 1.0、6.0、8.0、11、14 及び 22 日後に測定した結果、22 日後に最大 69.0% 検出された。

表 2. (つづき)

	pH 7 緩衝液				(初期濃度に対する%)			
	2	1440 (1.0 日)	8640 (6.0 日)	11500 (8.0 日)	15800 (11 日)	20200 (14 日)	31700 (22 日)	46000 (32 日)
フェリムゾン	100.9	97.3	79.7	77.0	72.3	69.7	63.3	56.3
E異性体	ND	3.9	15.4	17.3	18.2	18.8	17.9	16.4
OMA	ND	ND	3.7	5.1	8.0	10.6	16.1	24.7
合計	100.9	101.2	98.8	99.4	98.5	99.1	97.3	97.4

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は処理 8.0、14 及び 22 日後に測定した結果、検出されなかった。

	pH 9 緩衝液				(初期濃度に対する%)			
	2	1440 (1.0 日)	8640 (6.0 日)	11500 (8.0 日)	15800 (11 日)	20200 (14 日)	31700 (22 日)	46000 (32 日)
フェリムゾン	100.9	98.8	98.7	99.4	99.4	96.9	96.7	96.7
E異性体	ND	ND	0.8	1.2	1.2	1.9	2.6	2.6
OMA	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	0.3	0.3
合計	100.9	98.8	99.5	100.6	99.0	99.0	99.6	99.6

ND: 検出されなかった

(注) DMPZ は分析しなかった。

表 3 フェリムソンの加水分解における推定半減期

試験溶液	フェリムゾン		フェリムゾン+E異性体 <sup>1)</sup>	
	25℃	37℃	25℃	37℃
pH 1.2 緩衝液	6.2 時間	1.3 時間	8.9 時間	2.6 時間
pH 3 緩衝液	56 時間 (2.3 日)	14 時間	100 時間 (4.2 日)	29 時間
pH 5 緩衝液	300 時間 (12.5 日)	83 時間 (3.5 日)	560 時間 (23 日)	150 時間 (6.3 日)
pH 7 緩衝液	4500 時間 (188 日)	1100 時間 (45.8 日)	7000 時間 (292 日)	1800 時間 (75 日)
pH 9 緩衝液	75000 時間 (8.6 年)	50000 時間 (5.7 年)	260000 時間 (29.7 年)	68000 時間 (7.8 年)
自然水	7200 時間 (10 ヶ月)	-	15000 時間 (1.7 年)	-

1) フェリムゾンと E 異性体の合計値から算出した半減期

- : 未実施

IV-2. フェリムソンの水中光分解試験

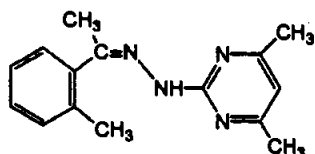
(資料 IV-2)

試験機関 : 武田薬品工業株式会社  
報告書作成年 : 1987年

非標識化合物 :

化学名 : (Z)-2'-メチルアセトフェノン 4,6-ジメチルピリミジン-2-イミドラゾン

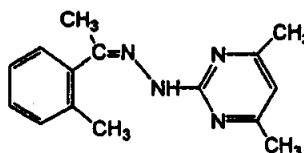
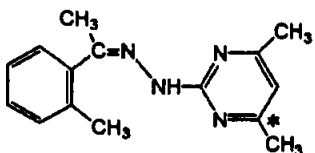
化学構造 :



標識化合物 :

化学名 : (Z)-2'-メチルアセトフェノン 4,6-ジメチルピリミジン-2-イミドラゾン

化学構造 :



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置

[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾン  
ピリミジン標識体

[Hd-<sup>14</sup>C] フェリムゾン  
ヒドラゾン標識体

光源 : 太陽光 (北緯 35 度、1987 年 5 月 19 日~7 月 7 日)

高圧水銀ランプ (44 W/m<sup>2</sup>、360-480 nm)

試験方法 :

<供試水溶液>

pH 9 緩衝液 : 42.5 mM ホウ砂、7.5 mM 塩酸

2%アセトンを含む pH 9 緩衝液 : pH 9 緩衝液 (49 mL) + アセトン (1 mL)

自然水 : 淀川十三大橋付近にて採取 (1987 年 5 月 18 日、pH 7.65)、濾紙濾過により懸濁物を除いた。

供試水溶液は、使用直前に窒素ガスを通気した後、0.45 μm のフィルターで除菌した。



### <太陽光による試験>

非標識のフェリムゾン原液 (アセトニトリル溶液、996 ppm) 1 mL を滅菌処理した石英製ガラス容器に量り取り溶媒を留去した後、供試水溶液 100 mL を加えて 10 ppm の試験溶液を調製した。調製した試験溶液は、研究所の屋上 (北緯 35 度、大阪市淀川区) に 50 日間 (1987 年 5 月 19 日~7 月 7 日) 昼夜静置し、所定時間毎に採取した試料の一部を HPLC 分析に供しフェリムゾンおよび E 異性体の濃度を測定した。

### <人工光による試験>

高圧水銀ランプによる 290 nm 以下の波長の光を除くために滅菌処理したバイレックス製ガラス容器に [ $^{14}\text{C}$ ] フェリムゾンおよび [ $^3\text{H}$ ] フェリムゾン原液 (アセトニトリル) を添加し溶媒を留去した後、各供試水溶液を加えて試験溶液 (10 ppm) を調製した。調製した試験溶液は、高圧水銀ランプ (東芝製、光化学用水銀ランプ H400-p 型、400w) による人工光を照射した (光源~試験溶液の距離: 35 cm、光強度: 44 W/m<sup>2</sup>)。一方、暗対照試料は、試料の一部を別の容器に量り取り、アルミホイルで包み静置した。なお、所定時間毎に採取した試料は、試料中の  $^{14}\text{C}$  を液体シンチレーションカウンティング (LSC) により、フェリムゾンおよび分解物については TLC コクロマトグラフィーにより確認した。

## 試験結果 :

### <太陽光照射>

フェリムゾンは光照射により速やかに異性化を受け、pH 9 の緩衝液において光照射 15 分後に異性体比 (フェリムゾン:E 異性体、表 1) は 1:1 となり (他の供試水においても、最初の分析時においてフェリムゾンと E 異性体の比は 1:1 であった。)、その後もその異性体比を保持しながら減少した。pH 9 緩衝液、自然水中およびアセトンを 2% 含む pH 9 緩衝液におけるフェリムゾンの半減期はそれぞれ、0.25 時間以内、4 時間以内および 0.25 時間以内であり、フェリムゾンおよび E 異性体を合わせた半減期をグラフから読み取ると、それぞれ 26 日、10 時間および 8 時間と推定された (表 3)。なお、暗対照区では殆ど分解が認められなかった。

### <人工光照射>

人工光に照射した場合においても太陽光照射時と同様、非常に速やかに異性化を受けたのち、さらに光分解によりフェリムゾンとその E 異性体比 (1:1) を保持したまま減少し、[ $^{14}\text{C}$ ] フェリムゾン処理した試験溶液で最大 3~14 個、[ $^3\text{H}$ ] フェリムゾン処理した試験溶液で最大 2~15 個の極性画分を含む多数の分解物に分解された。

---

申請者注: 太陽光によるフェリムゾンおよび E 異性体を合わせた水中光分解半減期

太陽光下におけるフェリムゾンと E 異性体を合わせた半減期を 1 次速度式を用いて求めた結果、pH 9 緩衝液、自然水および 2% アセトン含有 pH 9 緩衝液においてそれぞれ 22 日、2.0 日および 20 時間であった。

本報告に記載された情報に関する権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 フェリムソンの太陽光下における分解

pH9 緩衝液		[初期濃度に対する残存率 (%)]									
		処理直後	15分後	2時間後	6時間後	2日後	11日後	22日後	33日後	49日後	
光照射区	100.0	44.3	44.5	43.6	42.5	36.5	29.4	15.3	9.9		
フェリムソン	ND	51.0	51.0	50.7	48.7	41.3	33.1	17.7	10.5		
E異性体	100.0	95.3	95.5	94.3	91.2	77.8	62.5	33.0	20.4		
合計											
暗対照区	100.0	NA	NA	97.1	96.7	96.8	98.7	NA	97.8		
フェリムソン	ND	NA	NA	ND	ND	2.3	1.5	NA	3.8		
E異性体	100.0	NA	NA	97.1	96.7	99.1	100.2	NA	101.6		
合計											
NA: 分析していない											
ND: 検出されなかった											
フェリムソン初期濃度: 10.06 ppm											
自然水 (pH7.65)		[初期濃度に対する残存率 (%)]									
		処理直後	4時間後	6時間後	8時間後	2日後	3日後	11日後			
光照射区	100.0	33.1	28.7	28.4	15.0	8.3	1.6				
フェリムソン	ND	35.7	29.8	27.4	11.5	5.1	ND				
E異性体	100.0	68.5	58.5	55.8	26.5	13.4	1.6				
合計											
暗対照区	100.0	NA	NA	98.7	95.8	98.6	97.8				
フェリムソン	ND	NA	NA	ND	1.5	ND	3.5				
E異性体	100.0	NA	NA	98.7	97.3	98.6	101.3				
合計											
NA: 分析していない											
ND: 検出されなかった											
フェリムソン初期濃度: 10.06 ppm											
pH9 緩衝液 (2%アセトン含)		[初期濃度に対する残存率 (%)]									
		処理直後	15分後	1時間後	2時間後	6時間	2日後	3日後	11日後		
光照射区	100.0	46.0	42.1	37.8	31.6	14.5	2.9	ND			
フェリムソン	ND	51.9	47.9	42.7	36.7	16.0	2.6	ND			
E異性体	100.0	97.9	90.0	80.5	68.3	30.5	5.5	ND			
合計											
暗対照区	100.0	NA	NA	NA	98.1	96.1	98.4	97.7			
フェリムソン	ND	NA	NA	NA	ND	ND	ND	2.2			
E異性体	100.0	NA	NA	98.1	96.1	98.4	99.9				
合計											
NA: 分析していない											
ND: 検出されなかった											
フェリムソン初期濃度: 10.07 ppm											

表2 フェリウムゾンの人工光照射（高圧水銀灯）における分解性  
pH9 緩衝液

	[対処理量 (%) ]						
	光照射区						
	0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	16 時間
[Pm-14C]フェリウムゾン							暗対照区 16 時間
フェリウムゾン	102.7	48.2	47.1	46.3	44.9	45.5	40.2
E異性体	0.8	48.9	51.8	50.2	48.3	49.8	44.5
その他 (合計)	ND	ND	ND	1.5	2.6	5.9	9.5
(成分数)				(1)	(1)	(2)	(3)
原点	7.3	3.7	3.5	2.1	3.3	2.0	2.5
合計	110.7	100.8	102.4	100.0	99.0	103.2	96.7
[Hd-14C]フェリウムゾン							
フェリウムゾン	96.2	49.6	46.7	47.5	51.2	47.1	43.7
E異性体	1.5	45.0	46.6	46.3	41.2	42.9	43.5
その他 (合計)	ND	ND	ND	1.6	2.6	5.7	9.0
(成分数)				(1)	(1)	(2)	(2)
原点	7.7	4.3	3.1	2.4	4.5	1.6	2.1
合計	105.4	98.9	96.4	97.8	99.6	97.3	98.3

ND：検出されなかった

自然水 (pH 7.65)

	[対処理量 (%) ]						
	光照射区						
	0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	16 時間
[Pm-14C]フェリウムゾン							暗対照区 16 時間
フェリウムゾン	99.9	42.4	40.9	41.4	34.2	30.4	17.3
E異性体	1.7	44.7	44.7	46.6	39.3	32.5	19.7
その他 (合計)	ND	3.0	6.1	10.9	19.6	31.5	46.7
(成分数)		(4)	(5)	(6)	(6)	(6)	(5)
原点	5.9	2.7	1.4	2.3	1.2	1.3	2.1
合計	107.5	92.8	93.2	101.2	93.2	95.7	85.8
[Hd-14C]フェリウムゾン							
フェリウムゾン	91.8	45.2	46.7	47.1	38.3	32.5	19.1
E異性体	1.5	46.7	48.6	44.5	41.1	32.3	20.6
その他 (合計)	ND	3.1	5.1	9.3	20.3	34.1	49.8
(成分数)		(2)	(2)	(2)	(3)	(3)	(6)
原点	2.8	4.3	1.4	1.3	1.9	2.8	2.3
合計	96.2	99.3	101.8	102.2	101.7	101.7	91.6

ND：検出されなかった

pH9 緩衝液 (2%アセトン含)

	[対処理量 (%) ]									
	照射区					暗対照区				
	0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	16 時間	16 時間	16 時間	16 時間
<b>[<sup>14</sup>C]フェリムゾン</b>										
フェリムゾン	91.5	36.6	38.7	17.2	1.5	1.4	ND	ND	96.9	96.9
E 異性体	0.9	35.0	17.1	17.2	3.0	1.6	ND	ND	1.2	1.2
その他 (合計)	0.5	16.4	28.4	50.4	52.1	35.7	26.2	26.2	1.2	1.2
(成分数)	(1)	(4)	(8)	(13)	(14)	(13)	(10)	(10)	(2)	(2)
原点	4.0	3.6	4.9	9.2	19.3	26.4	26.4	26.4	1.1	1.1
合計	96.9	90.0	89.2	94.0	75.7	65.0	52.5	52.5	100.4	100.4
<b>[<sup>3</sup>H]フェリムゾン</b>										
フェリムゾン	98.3	30.1	28.8	18.5	8.7	ND	ND	ND	96.5	96.5
E 異性体	1.4	33.6	29.5	20.8	10.4	ND	ND	ND	1.5	1.5
その他 (合計)	ND	10.7	14.9	20.8	36.5	45.5	51.4	51.4	ND	ND
(成分数)		(4)	(6)	(6)	(14)	(15)	(10)	(10)		
原点	2.1	2.1	2.8	2.7	5.5	9.6	18.2	18.2	1.8	1.8
合計	101.8	76.4	76.0	62.8	61.1	55.0	69.8	69.8	99.8	99.8

ND: 検出されなかった

表 3 太陽光下における分解半減期

	フェリムゾン		フェリムゾン+E 異性体		
	実験条件	東京春換算	実験条件		東京春換算 <sup>2)</sup>
			ガラスからの 読取り	一次速度式に より算出 <sup>1)</sup>	
pH9 緩衝液	<0.25 時間	<0.29 時間	26 日	22 日	25 日
自然水	<4 時間	<4.6 時間	10 時間	2.0 日	2.3 日
pH9 緩衝液 (2%7セトン含)	<0.25 時間	<0.29 時間	8 時間	20 時間	23 時間

1) 申請者注：1次速度式を用いて算出は申請者が行った。

2) 1次速度式を用いて算出した値を東京春の光強度で換算した値

図1 フェリムゾンの水中光分解における推定分解経路

申請者注：東京春換算の半減期について

本試験は大阪春（1987年5月19日～7月7日）の自然太陽光を用いて実施している。  
13生産第3986号に示される平成10年版理科年表によると、大阪春の1日の全天日射量は16.6 MJ/m<sup>2</sup>/日(大阪、5～7月平均)であり、東京春のそれ(14.6 MJ/m<sup>2</sup>/日、4～6月平均)と比較して1.14倍の光強度であるため、実験で得られた半減期を1.14倍することにより、東京春における半減期を推算した。

V. 土壌吸着性とリーチング

V-1. フェリムゾンの土壌吸着試験

(資料 V-1)

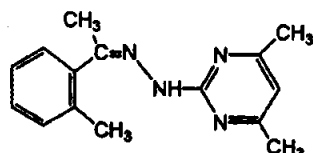
試験機関：武田薬品工業株式会社

報告書作成年：1987年

標識化合物

化学名：(2'-メチルフェニル) 4,6-ジメチルピリミジン-2-イルヒドラゾン

化学構造：



\* ; <sup>14</sup>C 標識位置

[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾン

ピリミジン標識体

供試土壌：以下の特性を有する5種類の土壌を用いた。

土採取地	土壌特性	有機炭素含有 (%)	粘土含量 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH
愛知	沖積埴壌土	1.13	—	—	4.7
茨城	火山灰壌土	7.46	8.2	31.3	5.6
香川	沖積埴壌土	1.2	13.1	7.5	6.0
高知	沖積埴壌土	2.29	—	10.7	6.25
新潟	沖積砂壌土	0.95	12.3	8.0	5.5

—：分析していない

試験水溶液の調製：[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンをジクロロメタンに溶解して調製した原液 (1000 ppm) の一部 (50 μg) を量りとり窒素気流下で溶媒を留去した後、非標識のフェリムゾンを一定量加え、10、40、160 ppm の試験溶液を調製した。

試験方法：風乾後 2 mm の篩を通した5種類の土壌 (愛知土壌、茨城土壌、香川土壌、高知土壌、新潟土壌) 約 5 g と [Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンの 100 mL 試験水溶液 (濃度：10、40、160 ppm) を遠心管に入れ室温 (23℃) で所定時間 (0.5、1、2、3、4 時間) 振盪後、上澄み液の一部を濾紙濾過および遠心分離に供し上清中の <sup>14</sup>C を液体シンチレーションカウンティング (LSC) により定量した。得られた結果から、Freundlich 吸着等温式を用いて各土壌の吸着係数を算出した。

試験結果：

- (1) 吸着平衡時間：フェリムゾンはいずれの土壌に対しても速やかに吸着し、それぞれの溶液濃度はいずれも振盪 3 時間でほぼ平衡に達した (表 1)。
- (2) 吸脱着性試験：フェリムゾンの土壌吸着係数 ( $K_d$ ) は、2.9~47.2 であり、新潟>茨城>香川>愛知>高知の順であった。また、フェリムゾンの土壌への吸着は Freundlich 式によく適合し、吸着係数 ( $K$ ) および有機炭素吸着係数 ( $K'_{oc}$ ) はそれぞれ愛知土壌で 6.20 および 548、茨城土壌で 28.01 および 375、香川土壌で 16.14 および 1345、高知土壌で 3.92 および 171、新潟土壌で 77.00 および 8105 であった。

表1 各供試土壌における上清中の<sup>14</sup>C濃度

振とう時間	愛知土壌			茨城土壌			香川土壌			高知土壌			新潟土壌		
	試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)		
	10	40	160	10	40	160	10	40	160	10	40	160	10	40	160
0.5時間	8.7	34.6	143.1	6.5	27.3	123.8	7.8	29.6	132.9	9.1	36.4	147.1	4.4	19.8	107.8
1時間	8.1	33.6	138.9	6.0	25.7	115.7	7.5	28.4	128.1	8.5	36.0	143.8	3.8	17.8	101.9
2時間	8.4	33.5	136.3	5.7	23.3	111.3	7.1	26.8	123.4	9.0	35.7	140.4	3.4	16.8	100.6
3時間	8.1	33.1	136.3	5.3	23.6	108.8	6.8	25.5	116.4	8.5	35.4	138.6	3.0	15.8	98.5
4時間	8.0	32.1	135.8	5.6	24.0	104.8	6.5	25.4	111.3	7.9	34.8	134.5	3.3	15.0	96.8

表2 各供試土壌の吸着平衡時(3時間)における土壌吸着係数(Kd, Koc)

	愛知土壌			茨城土壌			香川土壌			高知土壌			新潟土壌		
	試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)			試験液濃度 (ppm)		
	10	40	160	10	40	160	10	40	160	10	40	160	10	40	160
水層中 <sup>14</sup> C濃度 (ppm)	8.1	33.1	136.3	5.3	23.6	108.8	6.8	25.5	116.4	8.5	35.4	138.6	3.0	15.8	98.5
土壌中 <sup>14</sup> C濃度 (ppm)	39.2	139.6	480.1	102.6	359.8	1121.0	66.5	306.4	917.8	32.4	100.9	463.3	142.0	491.4	1249.1
土壌吸着係数 (Kd)	4.9	4.2	3.5	19.3	15.3	10.3	9.7	12.0	7.9	3.8	2.9	3.3	47.2	31.1	12.7
土壌吸着係数 (Koc)	433.6	371.7	309.7	258.7	205.1	138.1	809.1	1000.0	658.3	165.9	126.6	144.1	4968.4	3273.7	1336.8

Kd=土壌中濃度/水層濃度、Koc=(Kd/有機炭素含量%)×100



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 フロイトリッヒ吸着等温式の結果

供試土壌	$1/n$ <sup>1)</sup>	$K_f^{ads}$ <sup>1)</sup>	$r^2$ <sup>1)</sup>	$K_f^{ads} \text{ oc}$ <sup>2)</sup>
愛知	0.88	6.20	1.000	548
茨城	0.79	28.01	0.999	375
香川	0.86	16.14	0.995	1345
高知	0.95	3.92	0.995	171
新潟	0.62	77.00	0.994	8105

1) Freundlich 等温式による定数項と相関係数

2)  $K_f^{ads}$  値を各土壌の有機炭素含有率で割り求めた有機炭素吸着係数

## V-2. フェリムゾンの土壌におけるリーチング

(資料V-2)

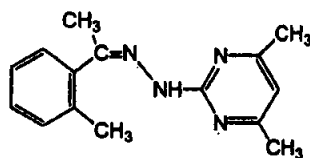
試験機関：武田薬品工業株式会社

報告書年：1987年

## 標識化合物

化学名：(2'-2'-メチルアセトフェン) 4,6-ジメチルピリミジン-2-イミドラジン

化学構造：

\* ; <sup>14</sup>C 標識位置[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾン (ピリミジン標識体)

供試土壌：以下の特性を有する5種類の土壌を用いた。

土採取地	土壌特性	有機炭素含量 (%)	粘土含量 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH
愛知	沖積壇壤土	1.13	—	—	4.7
茨城	火山灰壤土	7.46	8.2	31.3	5.6
香川	沖積壇壤土	1.2	13.1	7.5	6.0
高知	沖積壇壤土	2.29	—	10.7	6.25
新潟	沖積砂壤土	0.95	12.3	8.0	5.5

—：分析していない

試験方法：風乾後 2 mm の篩を通した 5 種類の土壌 [愛知土壌 (風乾重量: 66 g)、茨城土壌 (同: 36 g)、香川土壌 (同: 75 g)、高知土壌 (同: 48 g)、新潟土壌 (同: 70 g)] をガラスカラム (内径 18 mm) に 30 cm の深さまで均等に充填し土壌カラムを調製した。その後、[Pm-<sup>14</sup>C] フェリムゾンのアセトニトリル溶液 (45.8 μg/100 μL) を、充填した土壌カラム最上部に均一に処理し、2 時間後、786 mm の雨量に相当する 200 mL の蒸留水を流速 30 ml/hr でカラムに滴下 (約 7 時間) し溶出液を集めた。滴下終了後の土壌カラムを 2 cm 毎に 15 分画し燃焼法により放射能を測定すると共に、溶出液中の放射能を LSC で測定した。なお、溶出液については TLC コクロマトグラフィーに供し、フェリムゾンを確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験結果：フェリムゾンの土壌移行性はいずれの土壌においても比較的小さく、土壌カラムの上端から深さ 10 cm までの上層部で認められた  $^{14}\text{C}$  量は、新潟土壌で 98.0%、茨城土壌で 91.2%、香川土壌で 71.8%、愛知土壌で 51.7%、高知土壌で 34.9%であった。一方、溶出液中で認められた  $^{14}\text{C}$  量は、高知土壌で比較的多かった (12.6%) が、他の土壌においてはいずれも 0.6~2.0%と僅かであった。また、溶出液中の放射能の大部分はフェリムゾンとE異性体であった。

表1 リーチング後の土壌および溶出液中の  $^{14}\text{C}$  分布 (対処理量%)

	愛知	茨城	香川	高知	新潟
0~2 cm	14.7	41.4	27.9	8.8	65.9
2~4 cm	10.1	19.2	11.6	6.1	18.7
4~6 cm	8.8	12.4	11.8	6.8	10.4
6~8 cm	9.0	11.4	11.7	6.6	2.2
8~10 cm	9.1	6.8	8.8	6.6	0.8
10~12 cm	7.7	4.6	8.1	7.1	0.2
12~14 cm	6.6	3.3	5.8	5.8	0.1
14~16 cm	6.6	1.8	3.8	5.6	0.1
16~18 cm	5.5	1.1	2.7	5.0	0.1
18~20 cm	4.1	0.6	2.0	6.4	0.1
20~22 cm	3.3	0.2	1.0	3.9	0.1
22~24 cm	2.4	0.1	0.4	4.5	0.1
24~26 cm	1.6	0.1	0.3	3.5	0.1
26~28 cm	1.1	0.1	0.2	3.4	0.1
28~30 cm	0.8	0.1	0.1	3.2	0.1
溶出液	2.0	0.6	0.9	12.6	1.1
合計	93.4	103.8	97.1	95.9	100.2

## フェリムゾンの動植物および環境中における代謝分解のまとめ

フェリムゾンの哺乳動物、植物、土壌及び水中による代謝・分解は下記の通りであり、予想代謝経路を図1に、また、結果の概要は添付の表にまとめた。

### 哺乳動物：

ラットにおける吸収、排泄試験の結果から、本剤は比較的短時間に排泄されることが明らかとなった。すなわち、フェリムゾンの2種の異なる<sup>14</sup>C-標識化合物をラットに単回経口投与した結果、低用量(5 mg/kg)では雌雄とも24時間以内に全投与放射能の90~93%が、高用量(300 mg/kg)でも72時間内に同じく92~98%が尿中及び糞中に排泄された。5 mg/kgの投与による臓器組織中の残留放射能も一方の標識化合物では投与14日後に、血液、肝及び脾に0.1~0.4ppm認められたが、もう一方の標識化合物では投与7日後には、全ての器官において0.08ppm以下であった。また、300 mg/kg投与による投与7日後の残留量も、5 mg/kg投与7日後の各組織における残留値の投与量倍数に近似の値を与えた。さらに、5 mg/kg/dayの割合で7日間連続経口投与したときも排泄は速やかで、最終投与後24時間以内に全投与放射能の93~96%が尿中及び糞中に排泄され、最終投与7日後の臓器組織中の残留も単回投与7日後と同様の傾向を示し、特定の器官に本剤が蓄積する傾向は認められなかった。ピリミジン標識体における主要代謝物は、DPZであり、他に4種類の代謝物が同定された。ヒドラゾン標識体における主要代謝物は、HMAGおよびOCAであり、他に7種類の代謝物が同定された。非標識体投与後の尿中には、11種類の代謝物が検出された。主要な代謝反応はC=N結合の開裂によるOMAの生成および中間体(DMPZ)のアセチル化によるDPZの生成ならびにOMAのベンゼン環メチルの酸化を経てグルクロン酸抱合によるHMAGおよびOCAの生成であった。

### 植物(水稲)：

ピリミジル基の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したフェリムソンを播種60日後の葉身部表面に塗布処理した場合、処理葉身部に分布する<sup>14</sup>Cは、経時的に減少し、処理21日後の処理葉身部で認められた<sup>14</sup>Cは処理量の59.5%であった。また、処理葉身部に認められた<sup>14</sup>Cの大部分は未変化のフェリムソンおよびE異性体であった。

ピリミジル基あるいはヒドラゾン結合部分の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したフェリムソンを出穂直後のイネに塗布処理し完熟期まで栽培した場合、処理した<sup>14</sup>Cの大部分は処理葉身部で認められ可食部である玄米で認められた<sup>14</sup>Cは極僅かであった[0.4% (対処理量%)、0.03~0.08 μgフェリムソン換算/g]。

ピリミジル基あるいはヒドラゾン結合部分の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したフェリムソンを出穂直後のイネを栽培しているポットの土壌表面に処理した場合、処理した<sup>14</sup>Cの29.8~33.7%が植物体内に取り込まれた。なお、植物中に吸収移行した<sup>14</sup>Cの大部分は葉身および葉鞘部で認められ、可食部である玄米で認められた<sup>14</sup>Cは僅か[<0.1~0.3% (対処理量%)、0.13

～0.15  $\mu\text{g}$ フェリムゾン換算/g]であった。葉身部に分布した主要残留物はフェリムゾン、E異性体および OETG であり、イネ中におけるフェリムゾンの主要代謝分解経路は、異性化による E異性体の生成、フェリムゾンのヒドラゾン結合の開裂、ベンゼン環  $\alpha$ -メチル基の酸化およびグルコース抱合による OTEG の生成であることが推定された。

#### 土壌：

ピリミジル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したフェリムゾンを用いて、好氣的あるいは嫌氣的条件下で前培養した茨城水田土壌に 1 ppm の割合で添加し代謝分解試験を実施した結果、フェリムゾンの半減期には顕著な差は認められず (40～50 日)、試験期間中に 10%以上認められた代謝分解物は E異性体のみであった。

フェリムゾンの水田土壌中における主要代謝分解経路は異性化にともなう E異性体の生成であり、その他にヒドラゾン結合の開裂およびそれに続くヒドラジン基の脱離による DMP の生成、土壌微生物による N-ホルミル化、分子内閉環および異性化による 1,5-DTP の生成、酸化および加水分解にともなう ADMP および BDMP の生成が推定されたが、これらの生成量はいずれも僅か (<5%) であった。

ピリミジル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したフェリムゾンを用いて、5種類の土壌への吸着を検討した結果、いずれの土壌においても吸着パターンは Freundlich 吸着等温式によく適合し、土壌吸着係数および有機炭素吸着係数 ( $K_{oc}$ ) はそれぞれ 3.92～77.0 および 171～8105 であった。

さらに、吸着試験と同一の土壌を用いてカラムリーチング試験を実施した結果、溶出液中の放射能の割合は高知土壌で 12.6%、他の土壌では 0.6～2.0%であった。

#### 水中運命：

フェリムゾンは中性あるいは塩基性条件下と比較して酸性条件下で速やかに加水分解が進行し、その分解半減期は pH 7 で 188 日、pH 9 において 8.6 年であるのに対し、pH 5 では 12.5 日であった。分解物として E異性体、OMA および DMPZ が生成し、フェリムゾンの加水分解における分解経路は、異性化およびヒドラゾン結合の開裂と推定された。

一方、pH 9 緩衝液および自然水中においてフェリムゾンは光照射により速やかに異性化を受け、その分解半減期は 4 時間以内であった。この水中光分解において、フェリムゾンと E異性体の異性体比は速やかに 1:1 となった後、その異性体比を保持しながら消失しており、フェリムゾンおよび E異性体を合わせた半減期はそれぞれ 26 日および 10 時間と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。









本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。