

9) 原体不純物 の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.97)

試験機関 :

報告書作成年: 2007 年[GLP 対応]

被験物質 : 原体不純物

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験では 61.7 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体不純物 は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	139	10	22	18	4	
被験物質	1.22	-	137	8	27	16	5	
	4.88	-	108	6	25	16	4	
	19.5	-	132	8	26	10	6	
	78.1	-	126	8	21	11	5	
	313	-	131	7	24	17	6	
	1250	-	129	10	21	12	9	
	5000	-	134 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	20 <sup>c</sup>	13 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
対照(DMSO)	-	+	114	6	25	25	11	
被験物質	1.22	+	119	9	23	18	7	
	4.88	+	120	10	23	14	5	
	19.5	+	120	9	27	23	5	
	78.1	+	117	6	25	16	5	
	313	+	123	7	28	18	6	
	1250	+	113	8	22	17	7	
	5000	+	133 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	23 <sup>c</sup>	16 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	733				
		0.02	-			314		
		0.1	-				317	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		188			
	9-AA	80	-					499
	2-AA	0.5	+				184	
		1	+	686				
		2	+		366			157
10		+			191			

C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

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。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	118	10	23	18	6	
被験物質	61.7	-	117	9	22	14	4	
	185	-	124	7	23	12	4	
	556	-	136	8	17	8	5	
	1670	-	126 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>	22 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	
	5000	-	124 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	20 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	
対照(DMSO)	-	+	127	6	25	14	6	
被験物質	61.7	+	116	8	24	15	5	
	185	+	116	7	25	18	5	
	556	+	117	7	20	16	5	
	1670	+	118 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	20 <sup>c</sup>	12 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	
	5000	+	123 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	22 <sup>c</sup>	13 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	622	/	/	/	/
		0.02	-	/	/	287	/	/
		0.1	-	/	/	/	350	/
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	/	165	/	/	/
	9-AA	80	-	/	/	/	/	455
	2-AA	0.5	+	/	/	/	206	/
		1	+	649	/	/	/	/
		2	+	/	210	/	/	174
10		+	/	/	244	/	/	

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

2-NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、2-NF、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

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。

2) 原体不純物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料No.98)

試験機関 :

報告書作成年: 2007年[GLP 対応]

被験物質 : 原体不純物

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験は、S9 Mix の存在下では 61.7 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量、非存在下では 15.4 ~ 1250 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体不純物 は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	110	5	26	13	6
被験物質	1.22	-	115	5	27	11	5
	4.88	-	105	6	32	13	5
	19.5	-	108	6	23	10	6
	78.1	-	117	6	28	8	4
	313	-	104 <sup>C</sup>	6 <sup>C</sup>	25 <sup>C</sup>	10 <sup>C</sup>	5 <sup>C</sup>
	1250	-	103 <sup>T,C</sup>	5 <sup>T,C</sup>	19 <sup>T,C</sup>	6 <sup>T,C</sup>	5 <sup>T,C</sup>
	5000	-	111 <sup>*C</sup>	6 <sup>*C</sup>	20 <sup>*C</sup>	9 <sup>*C</sup>	3 <sup>*C</sup>
対照(DMSO)	-	+	110	7	24	12	8
被験物質	1.22	+	113	7	26	13	3
	4.88	+	98	6	29	12	5
	19.5	+	108	6	24	13	4
	78.1	+	116	6	27	12	5
	313	+	104	5	20	15	5
	1250	+	107	6	21	8	4
	5000	+	108 <sup>*C</sup>	4 <sup>*C</sup>	21 <sup>*C</sup>	10 <sup>*C</sup>	5 <sup>*C</sup>
陽性 対照	AF-2	-	699				
		-			317		
		-				313	
	NaN <sub>3</sub>	-		245			
	9-AA	-					445
	2-AA	+				192	
		+	657				
		+		217			188
+				213			

T : 生育阻害、C : 結晶析出、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

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。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	123	9	26	11	9	
被験物質	15.4	-	125	10	19	8	6	
	46.3	-	122	6	23	7	6	
	139	-	130	5	20	9	7	
	417	-	110 <sup>T,C</sup>	8 <sup>T,C</sup>	20 <sup>C</sup>	6 <sup>T,C</sup>	7 <sup>T,C</sup>	
	1250	-	123 <sup>T,C</sup>	7 <sup>T,C</sup>	19 <sup>T,C</sup>	4 <sup>T,C</sup>	6 <sup>T,C</sup>	
対照(DMSO)	-	+	118	7	22	14	5	
被験物質	61.7	+	112	4	22	10	6	
	185	+	113	7	26	11	8	
	556	+	108	3	21	10	4	
	1670	+	111 <sup>C</sup>	5 <sup>C</sup>	19 <sup>C</sup>	11 <sup>C</sup>	6 <sup>C</sup>	
	5000	+	118 <sup>*C</sup>	7 <sup>*C</sup>	18 <sup>*C</sup>	14 <sup>*C</sup>	7 <sup>*C</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	586	/	/	/	/
		0.02	-	/	/	247	/	/
		0.1	-	/	/	/	241	/
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	/	148	/	/	/
	9-AA	80	-	/	/	/	/	323
	2-AA	0.5	+	/	/	/	96	/
		1	+	631	/	/	/	/
		2	+	/	125	/	/	103
10		+	/	/	118	/	/	

T : 生育阻害、C : 結晶析出、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

3)原体不純物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料No.99)

試験機関 :

報告書作成年: 2007年[GLP対応]

被験物質 : 原体不純物

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では1.22~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の7用量、本試験は、S9 Mixの存在下のWP2 *uvrA* およびTA98では20.6~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の6用量、その他の菌株では3.86~313 $\mu$ g/プレートの範囲の5用量、S9 Mixの非存在下のサルモネラ菌では0.965~78.1 $\mu$ g/プレートの範囲の5用量、大腸菌では20.6~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の6用量で実施した。試験は3連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)および2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体不純物は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	125	8	31	15	5
被験物質	1.22	-	144	8	24	13	5
	4.88	-	138	4	27	9	5
	19.5	-	132	4	30	11	7
	78.1	-	134 <sup>T</sup>	9 <sup>T</sup>	24	12 <sup>T</sup>	5 <sup>T</sup>
	313	-	136 <sup>T,C</sup>	9 <sup>T,C</sup>	27 <sup>C</sup>	13 <sup>T,C</sup>	7 <sup>T,C</sup>
	1250	-	127 <sup>*C</sup>	5 <sup>*C</sup>	24 <sup>*C</sup>	10 <sup>*C</sup>	6 <sup>*C</sup>
	5000	-	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>
対照(DMSO)	-	+	100	7	28	17	6
被験物質	1.22	+	125	9	25	13	5
	4.88	+	134	6	30	15	6
	19.5	+	105	9	35	15	5
	78.1	+	132	10	34	16	4
	313	+	116 <sup>T</sup>	5 <sup>T</sup>	25	14	5 <sup>T</sup>
	1250	+	118 <sup>*C</sup>	6 <sup>*C</sup>	28 <sup>*C</sup>	14 <sup>*C</sup>	6 <sup>*C</sup>
	5000	+	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>
陽性 対照	AF-2	-	779				
		-			329		
		-				279	
	NaN <sub>3</sub>	-		268			
	9-AA	-					715
	2-AA	+				152	
		+	742				
		+		187			184
+				226			

T : 生育阻害、C : 結晶析出、ND : Non data、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。



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。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	119	9	14	11	5
被験物質	0.965	-	121	7		8	6
	2.89	-	131	7		8	4
	8.68	-	123	5		8	6
	26.0	-	122	7		5	6
	78.1	-	119 <sup>T</sup>	7 <sup>T</sup>		10 <sup>T</sup>	4 <sup>T</sup>
被験物質	20.6	-			24		
	61.7	-			18		
	185	-			19		
	556	-			19 <sup>C</sup>		
	1670	-			21 <sup>*C</sup>		
	5000	-			ND <sup>*C</sup>		
対照(DMSO)	-	+	108	7	19	13	4
被験物質	3.86	+	115	8			4
	11.6	+	114	7			4
	34.7	+	113	6			3
	104	+	115	5			3
	313	+	113 <sup>T</sup>	5 <sup>T</sup>			3 <sup>T</sup>
被験物質	20.6	+			23	15	
	61.7	+			19	13	
	185	+			25	8	
	556	+			20 <sup>C</sup>	9 <sup>C</sup>	
	1670	+			15 <sup>*C</sup>	8 <sup>*C</sup>	
	5000	+			ND <sup>*C</sup>	ND <sup>*C</sup>	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	747			
		0.1	-				291
		0.02	-			298	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		222		
	9-AA	80	-				659
	2-AA	1	+	628			
		2	+		185		
		0.5	+				173
10		+			201		

T : 生育阻害、C : 結晶析出、ND : Non data、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

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。

4) 原体不純物 の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.100)

試験機関 :

報告書作成年: 2007 年[GLP 対応]

被験物質 : 原体不純物

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験は、S9 Mix の存在下の全菌株および非存在下の大腸菌では 61.7 ~ 5000 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量、S9 Mix の非存在下のサルモネラ菌では 15.4 ~ 1250 $\mu$ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、原体不純物 は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	120	5	22	13	4
被験物質	1.22	-	121	10	18	15	4
	4.88	-	135	7	21	10	8
	19.5	-	150	5	20	12	3
	78.1	-	136	6	31	10	6
	313	-	124 <sup>C</sup>	5 <sup>C</sup>	24 <sup>C</sup>	10 <sup>C</sup>	5 <sup>C</sup>
	1250	-	117 <sup>T,C</sup>	11 <sup>T,C</sup>	22 <sup>C</sup>	13 <sup>T,C</sup>	7 <sup>T,C</sup>
	5000	-	ND <sup>T,C</sup>	ND <sup>T,C</sup>	ND <sup>C</sup>	ND <sup>T,C</sup>	ND <sup>T,C</sup>
対照(DMSO)	-	+	124	10	20	19	5
被験物質	1.22	+	100	8	18	11	4
	4.88	+	94	7	18	14	5
	19.5	+	114	6	27	18	5
	78.1	+	114	5	22	21	6
	313	+	112 <sup>C</sup>	9 <sup>C</sup>	18 <sup>C</sup>	12 <sup>C</sup>	6 <sup>C</sup>
	1250	+	97 <sup>C</sup>	7 <sup>C</sup>	25 <sup>C</sup>	11 <sup>C</sup>	6 <sup>C</sup>
	5000	+	108 <sup>*C</sup>	10 <sup>*C</sup>	21 <sup>*C</sup>	17 <sup>*C</sup>	8 <sup>*C</sup>
陽性 対照	AF-2	-	819				
		-			314		
		-				373	
	NaN <sub>3</sub>	-		241			
	9-AA	-					499
	2-AA	+				147	
		+	820				
		+		238			190
+				140			

T : 生育阻害、C : 結晶析出、ND : Non data、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

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。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9Mixの有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	114	8	26	17	8	
被験物質	15.4	-	124	7		13	6	
	46.3	-	114	6		15	7	
	139	-	120 <sup>C</sup>	10 <sup>C</sup>		8 <sup>C</sup>	5 <sup>C</sup>	
	417	-	121 <sup>C</sup>	7 <sup>T,C</sup>		9 <sup>T,C</sup>	7 <sup>T,C</sup>	
	1250	-	121 <sup>T,C</sup>	10 <sup>T,C</sup>		9 <sup>T,C</sup>	6 <sup>T,C</sup>	
	61.7	-			23			
	185	-			25 <sup>C</sup>			
	556	-			27 <sup>C</sup>			
	1670	-			25 <sup>C</sup>			
	5000	-			ND <sup>C</sup>			
対照(DMSO)	-	+	97	10	27	26	6	
被験物質	61.7	+	108	8	27	16	5	
	185	+	110 <sup>C</sup>	10 <sup>C</sup>	29 <sup>C</sup>	16 <sup>C</sup>	3 <sup>C</sup>	
	556	+	98 <sup>C</sup>	11 <sup>C</sup>	28 <sup>C</sup>	15 <sup>C</sup>	6 <sup>C</sup>	
	1670	+	101 <sup>*C</sup>	8 <sup>*C</sup>	25 <sup>*C</sup>	15 <sup>*C</sup>	7 <sup>*C</sup>	
	5000	+	105 <sup>*C</sup>	11 <sup>*C</sup>	22 <sup>*C</sup>	13 <sup>*C</sup>	5 <sup>*C</sup>	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	633				
		0.02	-			292		
		0.1	-				307	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		214			
	9-AA	80	-					534
	2-AA	0.5	+				214	
		1	+	814				
		2	+		166			181
	10	+			221			

T : 生育阻害、C : 結晶析出、ND : Non data、\* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN<sub>3</sub> は蒸留水に溶解して使用した。

### 3. 製 剤

#### (1)アプロード水和剤

##### 1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.30)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体の純度: 25%水和剤

〔組成〕 プロロフェジン原体: 25.0%

        鉱物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物 : Fischer 344 ラット(開始時 10 週齢) 1 群雌雄各 10 匹

        開始時体重:雄 241.9±1.2g、雌 150.9±0.9g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をカルボキシメチルセルロース-ナトリウム円(CMC-Na)に懸濁して胃管を用いて単回経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食した。

試験項目 : 一般状態および死亡を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	投与後10分から発現 投与後4時間に消失
無影響量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状としては、自発運動量の低下が投与後 10 分から発現し、無気力が 1 時間後から発現したが、4 時間後には消失した。生存動物の剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.31)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 25%水和剤

[組成] プロプロフェジン原体: 25.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物 : CD-1(ICR) マウス(開始時 5 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重: 雄 23~25g、雌 18~20g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁して胃管を用いて単回経口投与した。動物は投与前一晚絶食した。

試験項目 : 一般状態および死亡を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.32)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体の純度: 25%水和剤

[組成] ププロフェジン原体: 25.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物 : Fischer 344 ラット(開始時 10 週齢) 1 群雌雄各 10 匹

開始時体重: 雄 248.2±1.5g、雌 153.9±2.5g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 刈毛した動物の背部皮膚(4 x 5cm)に検体の 0.2g/100g 体重を直接適用し、24 時間閉塞維持した。適用後微温湯で清拭した。

試験項目 : 一般状態、適用部位および死亡を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀:2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

中毒症状、適用部位および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略



5)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.33)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 25%水和剤

〔組成〕 プロロフェジン原体: 25.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物: ニュージーランド白色種雄ウサギ(開始時3ヶ月齢)、1群6匹

開始時体重:2.70~3.24kg、

試験方法: 検体をウサギの右眼結膜嚢に0.1gを適用した。左眼を無処理とした。

観察期間: 適用1、24、48、72および192時間後に眼瞼、結膜、角膜をドレイズ法により観察した。

試験結果: 結果を下表に示す。

観察項目		最高 評点	平均スコア(適用後時間)				
			1	24	48	72	192
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0	0
角膜	潰瘍*	—	0	0	0	0	0
	斑点*	—	6	4	1	0	0
虹彩		2	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3	1.50	1.50	1.33	1.33	0
	浮腫	4	0.83	0.67	0.17	0	0
	分泌物	3	2.00	0.50	0	0	0
	壊死*	—	0	0	0	0	0
	潰瘍*	—	0	0	0	0	0
合計		110	8.67	5.33	3.00	2.67	0

\*:陽性反応を示した匹数を示す。

1時間後の観察で角膜の斑点および軽度~中等度の結膜炎が全動物に観察された。角膜の斑点は24~72時間後に回復した。結膜の発赤は72時間後まで観察されたが、192時間後には回復した。また、結膜の浮腫および分泌物はそれぞれ72時間後および48時間後には回復した。

結論: 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽度であると判断される。

6)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.34)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

試験の目的:

検体の純度: 25%水和剤

[組成] プロフェジン原体: 25.0%

鉱物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物: ニュージーランド白色種雄ウサギ、1群3匹

開始時体重:2.38~3.19kg、

試験方法: 検体をウサギの右眼結膜嚢に0.1gを適用した。適用2~3分後、結膜嚢内および眼球を微温湯で約5分間洗浄した。左眼を無処理とした。

観察期間: 適用1、24、48および72時間後に眼瞼、結膜、角膜をドレイズ法により観察した。

試験結果: 結果を下表に示す。

観察項目		最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
			1	24	48	72
角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積	4	0	0	0	0
角膜	潰瘍*	—	0	0	0	0
	斑点*	—	0	0	0	0
虹彩		2	0.33	0.33	0	0
結膜	発赤	3	2.00	1.67	1.00	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0
	壊死*	—	0	0	0	0
	潰瘍*	—	0	0	0	0
合計		110	5.67	5.00	2.00	

\*:陽性反応を示した匹数を示す。

1時間後の観察で全ての動物において結膜の発赤が観察された。この発赤は72時間後には回復した。また、1匹に虹彩のうっ血が観察されたが、48時間後の観察では回復した。

結論: 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽度であると判断される。また、洗眼効果が確認された。

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。

7)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.35)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986 年

検体の純度: 25%水和剤

[組成] ププロフェジン原体: 25.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ(開始時3ヶ月齢)、1群6匹

開始時体重:2.44~3.33kg、

試験方法 : 刈毛したウサギの背部皮膚左側を蒸留水で湿らせ、検体の0.5gを直接皮膚に適用して4時間半閉塞貼付した。適用後、皮膚を微温湯で清拭し、過剰の検体を除去した。右側皮膚を対照とした。

観察期間 : 適用1、24、48 および72時間後に適用部位の皮膚反応をドレイズ法により観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		1	24	48	72
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は陰性であると判断される。

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。

8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.36)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度 : 25%水和剤

〔組成〕 ププロフェジン原体: 25.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 75.0%

供試動物 : Dunkin-Hartley 系モルモット(雌)、開始時体重: 282~364g、  
検体処理群 20 匹、検体非処理群 20 匹、陽性対照処理群 10 匹、  
陽性対照非処理群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 :

感 作 ; 肩甲骨部を刈毛し、検体の1%水溶液および4%乳化 FCA 懸濁液を皮内注射した。  
その1週間後、10%ラウリル硫酸ナトリウムを適用し、翌日 100%水溶液を加湿した  
パッチに塗布し 48 時間皮膚に閉塞貼付した。

惹 起 ; 最終感作の2週間後に、刈毛した側腹部に検体の 100%水溶液をパッチに塗布し  
24 時間皮膚に閉塞貼付した。

再惹起 ; 上記の惹起後の皮膚反応が検体処理群および非処理群で認められたため、1週間  
後に、20%水溶液を塗布したパッチを 24 時間閉塞貼付した。

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。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。再惹起後も同様に観察した。

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)。通常、非散在性	±
軽度な紅斑(明らかに識別可能)。通常、びまん性	1
中等度紅斑	2
重度紅斑。浮腫、壊死または痂皮を伴う場合も伴わない場合もある	3

結果 : 惹起および再惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を下表に示す。

惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数											
				24 時間後						48 時間後					
				皮膚反応評点						皮膚反応評点					
感作 <sup>1)</sup>	惹起		0	±	1	2	3	E <sup>2)</sup>	0	±	1	2	3	E <sup>2)</sup>	
検体	1%検体	100%検体	20	7	4	3	6	0	1	11	0	6	2	0	1
	4%検体														
	溶媒	100%検体	19*	12	0	2	5	0	0	15	0	4	0	0	0

1): 上段は皮内感作、下段は経皮感作、2): 痂皮形成により判定不能

\* : 1 匹死亡

硫酸ニッケルを陽性対照とした本試験の直近(1986年12月~1986年2月)に実施した、定期的な試験で本系統のモルモットにおいて皮膚感作性が確認されている。

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。

再惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数									
				24 時間後					48 時間後				
感作 <sup>1)</sup>		再惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点				
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3
検体	1%検体	20%検体	20	7	4	5	4	0	11	0	7	2	0
	4%検体												
	溶媒	20%検体	19*	13	4	0	2	0	15	2	1	1	0

1): 上段は皮内感作、下段は経皮感作、2): 浮腫、3): 壊死

\* : 1 匹死亡

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陽性であると判断された。

(2)アプロードゾル

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.37)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 40%ゾル

[組成] ププロフェジン原体: 40.0%

水・界面活性剤等: 60.0%

試験動物 : CD(SD)系ラット(開始時 8 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 258~272g、雌 189~243g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をそのまま胃管を用いて単回経口投与した。動物は投与前 18 時間絶食した。

試験項目 : 投与後 1、2 および 4 時間目に一般状態を観察し、以降 14 日間にわたって毎日観察した。死亡の有無を 1 日 2 回確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀:5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	投与後1時間から発現 14日まで持続
無影響量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状としては、少数例において湿性う音、眼脂、尿・糞便による被毛の汚染および摂餌量の減少が散見されたが、7 日目以降は粗毛および下腹部あるいは後肢の脱毛を除き異常はみられなかった。生存動物の剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.38)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 40%ゾル

[組成] プロフェジン原体: 40.0%  
水・界面活性剤等: 60.0%

試験動物: CD-1(ICR)マウス(開始時 5~8 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重: 雄 25~29g、雌 22~24g

試験期間: 単回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体をそのまま胃管を用いて単回経口投与した。動物は投与前 18 時間絶食した。

試験項目: 投与後 1、2 および 4 時間目に一般状態を観察し、以降 14 日間にわたって毎日観察した。死亡の有無を 1 日 2 回確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀: 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。



3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.39)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 40%ゾル

[組成] プロフェジン原体: 40.0%  
水・界面活性剤等: 60.0%

試験動物 : CD(SD)系ラット(開始時 8 週齢) 1 群雌雄各 5 匹  
開始時体重: 雄 216~293g、雌 189~246g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 刈毛した動物の背部皮膚(体表面積の 10%)に検体を直接適用し、24 時間閉塞維持した。適用後微温湯で清拭した。

試験項目 : 投与後 1、2 および 4 時間目に一般状態を観察し、以降 14 日間にわたって毎日観察した。死亡の有無を 1 日 2 回確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀:2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

投与後 2 日および 3 日目に雌 1 例で摂餌量の低下がみられた以外中毒症状はみられなかった。適用部位および剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略

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)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.40)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 40%ゾル

〔組成〕 プロロフェジン原体:	40.0%
水・界面活性剤等:	60.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ(開始時 8 週齢以上)、  
非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹  
開始時体重:2.70~3.24kg、

試験方法 : 検体の 0.1mlをウサギの右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用した。左眼を無処理とした。洗眼群では適用 2 分後に微温水で 1 分間洗眼した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間目、さらに 7、10、14、17 および 21 日目、あるいは刺激性症状が消失するまで観察した。反応はドレイズ法により観察した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

非洗眼群および洗眼群のいずれの場合も、軽微な結膜刺激(発赤、浮腫、分泌物)、軽微な虹彩の変化あるいは角膜の斑点が主な所見であった。非洗眼群の 1 匹で角膜表面に軽度の混濁がみられた。本動物では適用後 2 日目から試験終了時(21 日目)まで軽微な混濁がみられたが、本動物の対照眼でも同様に角膜の混濁がみられた。本動物を除くすべての動物では適用後 7~10 日以内に眼刺激性は消失した。

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽度であると判断される。洗眼効果が認められた。

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。

観察項目			最高 評点	平均スコア(適用後時間)								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7日	10日	14日	17日	21日
非洗眼群 (6匹)	結膜	発赤	4	1.0	1.0	1.5	0.7	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	1.5	1.2	0.8	0.2	0	0	0	0
		分泌物	—	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/斑点*	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	3	0	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
		面積	4	0	0.2	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
		斑点	3	0	1.0	0.2	0.2	0	0	0	0	0
		壊死/潰瘍*	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	4.0	5.0	5.8	3.8	1.2	0.8	0.8	0.8	0.8
洗眼群 (3匹)	結膜	発赤	4	1.0	1.0	0.7	0.7	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	1.0	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0
		分泌物	—	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/斑点*	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		斑点*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		壊死/潰瘍*	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	6.7	4.7	2.7	2.7	2.7	0	0	0	0

\*:陽性反応を示した匹数を示す。

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)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.41)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 40%ソル

[組成] プロフェジン原体: 40.0%

水・界面活性剤等: 60.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ(開始時 8 週齢以上)、1 群 6 匹

受領時体重:約 2.0 kg、

試験方法 : ガーゼに塗布した検体の 0.5 ml を刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。適用後、必要に応じて皮膚を温水で清拭し、過剰の検体を除去した。

観察期間 : 適用 0.5、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応をドレイズ法により観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		0.5	24	48	72
紅斑	4	1.0	0.7	0	0
浮腫	4	0.3	0.2	0	0
合計	8	1.3	0.9	0	0

0.5 および 24 時間の観察で 6 匹全例に非常に軽度の(かろうじて触知しうる程度の)浮腫を伴う/伴わない紅斑が認められたが、48 時間の観察では消失した。

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は軽度であると判断される。

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。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.42)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度 : 40%ゾル

〔組成〕 プロフェジン原体: 40.0%

水・界面活性剤等: 60.0%

供試動物 : Hartley 系雌モルモット(開始時 5~6 週齢)、開始時体重: 332~469g、  
検体処理群 10 匹、検体非処理群 6 匹、陽性対照処理群 10 匹、  
陽性対照非処理群 6 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 :

感 作 ; 肩甲骨部を刈毛し、フロイントの完全アジュバント(FCA)水懸濁液、検体または陽性  
対照(DNCB)および検体または DNCB の FCA 水懸濁液を皮内注射した。

その 1 週間後、10%ラウリル硫酸ナトリウムを適用し、翌日検体の 100%濃度をパッ  
チに塗布し 48 時間皮膚に閉塞貼付した。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した側腹部に検体の 100%濃度をパッチに塗布し 24  
時間皮膚に閉塞貼付した。

再惹起 ; 惹起 1 週間後に、検体の 100%濃度を塗布したパッチを 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、  
以下の基準に従い採点した。再惹起後も同様に観察した。

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。

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)。通常、非散在性	±
軽度な紅斑(明らかに識別可能)。通常、びまん性	1
中等度紅斑	2
重度紅斑。浮腫、壊死または痂皮を伴う場合も伴わない場合もある	3

結果：惹起および再惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。

惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数									
				24 時間後					48 時間後				
		感作	惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点				
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3
検体	0.5%検体	100%検体	10	7	3	0	0	0	8	2	0	0	0
	100%検体		6	6	0	0	0	0	5*	0	0	0	0
陽性対照 (DNGB)	溶媒	0.1%検体	10	0	2	1	6	1	0	0	3	6	1
	—	0.1%検体	6	6	0	0	0	0	5*	0	0	0	0

\*1 匹死亡

再惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数									
				24 時間後					48 時間後				
		感作	再惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点				
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3
検体	0.5%検体	100%検体	10	8	2	0	0	0	9	1	0	0	0
	100%検体		6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0

以上の結果から、検体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)アプロード粒剤

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.43)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986 年

検体の純度: 2.0%粒剤

[組成] ププロフェジン原体: 2.0%  
鋳物質微粉・界面活性剤等: 98.0%

試験動物 : SD(Crj:CD)系ラット(開始 5 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 130~143g、雌 108~122g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎し、精製水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 17 時間絶食した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与直後、0.5、1、3 および 6 時間目に一般状態を観察し、試験 2 日には午前と午後の 2 回、試験 3 日以降は午前中に 1 回観察した。死亡の有無を試験第 1 日は投与直後、0.5、1、3 および 6 時間後、試験 2 日以降は 1 日 2 回(午前と午後)確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

一般症状に異常はみられなかった。

対照群雌 1 匹に横隔膜ヘルニアが認められた。それ以外に剖検所見に異常はみられなかった。



2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.44)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: 2.0% 粒剤

[組成] ププロフェジン原体: 2.0%

鋳物質微粉・界面活性剤等: 98.0%

試験動物: ICR(Crj:CD-1)系マウス(開始時 5 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重: 雄 24.4~26.3g、雌 19.0~20.5g

試験期間: 単回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を粉碎し、精製水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 17 時間絶食した。

試験項目: 試験第 1 日は投与直後、0.5、1、3 および 6 時間目に一般状態を観察し、試験 2 日には午前と午後の 2 回、試験 3 日以降は午前中に 1 回観察した。死亡の有無を試験第 1 日は投与直後、0.5、1、3 および 6 時間後、試験 2 日以降は 1 日 2 回(午前と午後)確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀: 0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

一般症状および剖検所見に異常はみられなかった。

3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.45)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 2.0%粒剤

[組成] ププロフェジン原体: 2.0%  
        鉱物質微粉・界面活性剤等: 98.0%

試験動物 : SD(Crj:CD)系ラット(開始時7週齢) 1群雌雄各5匹

開始時体重:雄 243~264g、雌 168~190g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を粉碎後精製水に懸濁した。これを4×5 cmのリント布に塗布し刈毛した動物の背部皮膚に適用し、24時間閉塞維持した。適用後精製水で清拭した。

試験項目 : 試験第1日は投与直後、0.5、1、3および6時間目に一般状態を観察し、試験2日には午前と午後の2回、試験3日以降は午前中に1回観察した。死亡の有無を試験第1日は投与直後、0.5、1、3および6時間後、試験2日以降は1日2回(午前と午後)確認した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

一般症状および剖検所見に異常はみられなかった。

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。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略

5)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.46)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 2.0%粒剤

[組成] ププロフェジン原体: 2.0%

鋳物質微粉・界面活性剂等: 98.0%

試験動物 : KBL:JW 雄ウサギ(開始時 10 週齢)、非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹

開始時体重:2.08~2.28kg、

試験方法 : 検体の 0.1g をウサギの右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。左眼を無処理とした。洗眼群では適用 2 分後に精製水で 1 分間洗眼した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に観察したが、一部のウサギに持続性の刺激が認められたため、9 日後まで観察を延長した。眼の反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『眼の反応の評価』に準じた。

試験結果 : 結果を次頁に示す。

非洗眼群では 6 匹中 4 匹に軽度の刺激性が観察されたが、いずれの動物も 9 日には消失した。洗眼群においても 3 匹中 1 匹に軽度の刺激性がみられたが、72 時間後には消失した。

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽度であると判断される。また、洗眼効果がみられた。

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。

2.0%粒剤の眼刺激性の結果表

観察項目			最高 評点	平均スコア(適用後時間)								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	5日	6日	7日	8日	9日
非洗眼群 (6匹)	結膜	発赤	3	1.0	1.2	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.5	0
		浮腫	4	1.2	1.7	0.3	0.3	0.2	0.2	0	0	0
	虹彩		2	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	4.3	12.3	2.3	2.0	1.7	1.7	1.3	1.0	0
洗眼群 (3匹)	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	1.3	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0	0.7	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	4.0	12.0	2.0	0	0	0	0	0	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。

6)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.47)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986年

検体の純度: 2.0%粒剤

[組成] ププロフェジン原体: 2.0%

鉱物質微粉・界面活性剤等: 98.0%

試験動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ(開始時 10 週齢)、1群6匹

受領時体重:2.14~2.28 kg、

試験方法 : 検体の 0.5g を湿潤剤 0.15mlで十分湿らせてから 4×5 cm のリント布に塗布し、刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。適用後、適用部位を精製水で清拭し、過剰の検体を除去した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。皮膚反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『皮膚反応の評価』に準じた。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		1	24	48	72
紅斑	4	1.0	0.2	0	0
浮腫	4	0.2	0	0	0
合計	8	1.2	0.2	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は軽度であると判断される。

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。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.48)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1986 年

検体の純度: 2.0%粒剤

〔組成〕 プロロフェジン原体: 2.0%

        鋳物質微粉・界面活性剤等: 98.0%

供試動物 : Crj:Hartley 系雌モルモット(開始時 7 週齢)、開始時体重; 405~460g、

        検体処理群 20 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Maximization 法]

        投与量設定根拠 ;

感 作 ; 背側部を刈毛し、FCA、検体の 10%懸濁液および検体の 10%懸濁液+FCA を皮内注射した。その 1 週間後、10%ラウリル硫酸ナトリウムを適用し、翌日原末をパッチに塗布し 48 時間皮膚に閉塞貼付した。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した側腹部に検体の 1%懸濁液をパッチに塗布し 24 時間皮膚に閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

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。

皮膚反応なし	0
軽度な紅斑(明らかに識別可能)。通常、びまん性	1
中等度紅斑	2
重度紅斑。浮腫、壊死または痂皮を伴う場合も伴わない場合もある	3

結果：惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。  
以上の結果から、検体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た。

群			供試動物数	感作反応動物数									
				24 時間後					48 時間後				
				皮膚反応評点					皮膚反応評点				
				0	±	1	2	3	0	±	1	2	3
検体	10%検体 原末	1%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0

以上の結果から、検体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た。



(4)アプロード粉剤 DL

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.49)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: 1.5%粉剤

[組成] ププロフェジン原体: 1.5%  
鋳物質微粉・凝集剤等: 98.5%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 241~250g、雌 170~177g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎し、注射用水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

中毒症状および死亡はみられなかった。

剖検所見に異常はみられなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.50)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 1.5% 粉剤

[組成] ププロフェジン原体: 1.5%  
        鋳物質微粉・凝集剤等: 98.5%

試験動物 : Crj: CD-1 (ICR) 系マウス(開始時 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重: 雄 29.7~32.1g、雌 20.6~23.0g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎し、注射用水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀: 0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

一般症状および剖検所見に異常はみられなかった。

3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.51)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: 1.5%粉剤

[組成] ププロフェジン原体: 1.5%  
        鉱物質微粉・凝集剤等: 98.5%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始時 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 277~295g、雌 199~219g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎後注射用水に懸濁した。これの 0.2g/100g 容量を刈毛した動物の背部皮膚 (4×5 cm)に均一に塗布し、24 時間閉塞維持した。適用後清拭した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

一般症状および剖検所見に異常はみられなかった。

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。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略

5)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.52)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994年

検体の純度: 1.5%粉剤

〔組成〕 ププロフェジン原体: 1.5%

鋳物質微粉・凝集剤等: 98.5%

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ(開始時 15 週齢)、非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹

開始時体重:2.39~3.01kg、

試験方法 : 検体の 0.1gをウサギの左眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。右眼を無処理とした。洗眼群では適用 2~3 分後に微温湯で 1 分間洗眼した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に観察した。適用 24 時間後には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を点眼し、角膜損傷により生じる染色斑の有無を観察した。眼の反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『眼の反応の評価』に準じ、Federal Register(1972)に従ってその程度を区分した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

非洗眼群、洗眼群ともに眼に刺激反応は認められず、非洗眼群でのその他の変化として閉眼および分泌物がみられたにすぎなかった。

観察項目			最高 評点	平均スコア(適用後時間)									
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日
非洗眼群 (6 匹)	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洗眼群 (3 匹)	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は陰性であると判断される。また、洗眼効果がみられた。

6)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.53)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994年

検体の純度: 1.5%粉剤

[組成] ププロフェジン原体: 1.5%

鉱物質微粉・凝集剤等: 98.5%

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ(開始時 15 週齢)、1 群 6 匹

開始時体重:2.56~2.72 kg、

試験方法 : 検体の 0.5g を 2.5×2.5 cm のリント布に塗布し同量の注射用水で湿らせてから、刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。適用後、適用部位を注射用水で清拭し、過剰の検体を除去した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。皮膚反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『皮膚反応の評価』に準じ、Draize 法に従って刺激指数を算出した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		1	24	48	72
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は陰性であると判断される。

7) モルモットを用いた皮膚感作試験

(資料 No.54)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: 1.5%粉剤

[組成] ププロフェジン原体: 1.5%

鋳物質微粉・凝集剤等: 98.5%

供試動物 : Hartley 系雌モルモット(開始時 7 週齢)、開始時体重: 405~460g、

検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 ; 左側胸部を刈毛し、検体の 50% 溶液または 1% DNCB オリーブ油溶液の 0.2ml を直  
径 2.5cm のパッチに塗布して 6 時間閉塞貼付した。非感作群には注射用水またはオ  
リーブ油を同様に適用した。感作は 7 日毎に 3 回行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した右側胸部に、検体の 50% 溶液または 0.25%  
DNCB オリーブ油溶液の 0.2ml をパッチに塗布し 6 時間皮膚に閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、  
以下の基準に従い採点した。

紅斑および痂皮形成

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで	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。

### 浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約 1mm の膨隆)	3
高度浮腫(1mm の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

結果：惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。

### 惹起時の結果

群				供試動物数	感作反応動物数									
					24 時間後					48 時間後				
					皮膚反応評点					皮膚反応評点				
感作	惹起	評価項目		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
検体	50% 検体	50% 検体	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
			浮腫	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
	—	50% 検体	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
			浮腫	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.25% DNCB	紅斑・痂皮	10	0	3	5	2	0	10	4	2	0	0
			浮腫	10	5	5	0	0	0	10	0	0	0	0
	—	0.25% DNCB	紅斑・痂皮	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
			浮腫	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

以上の結果から、検体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た。



(5)ラクオー・アプロード(パック剤)

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.55)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: 6.0%粒剤

[組成] プロプロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等 : 94.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 216~248g、雌 153~177g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を注射用水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1250、2500、3500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 3415(2892~4033) ♀: 1987(1552~2544)
死亡開始時間 および終了時間	30分後から開始 2 時間後に終了
症状発現および 消失時期	15分後から発現 1 日後に消失
無影響量(mg/kg)	♂: 1250 ♀: 1250
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂: 2500 ♀: 1250

死亡動物では 2500mg/kg 以上の群で投与 15 分後より自発運動の減少、呼吸数の減少、次いで流涎、腹臥、呼吸深大を示し、間代性痙攣を伴い投与 1 時間後までに死に至る急性死であった。これらの動物の剖検では、3500mg/kg 以上の群で全例に腺胃の暗赤色化、5000mg/kg 群で小腸(空腸・回腸)の暗赤色化がみられた。

生存動物では 2500mg/kg 以上の群で投与 15 分から 2 時間後の間に自発運動の減少、呼吸数の減少、流涎、投与 4 あるいは 6 時間に少数例に尿による下腹部被毛の汚染がみられたが、投与翌日には消失した。剖検では異常はみられなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.56)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 6.0% 粒剤

[組成] プロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等: 94.0%

試験動物: Crj: CD-1 (ICR) 系マウス(開始時 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹  
開始時体重: 雄 28.7~32.0g、雌 20.3~25.1g

試験期間: 単回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を注射用水に懸濁して単回経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食した。

試験項目: 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂: 0、1250、1800、2500、5000 ♀: 0、1250、2500、5000、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 2279(1712~3035) ♀: 2679(1921~3737)
死亡開始時間 および終了時間	投与5分後から開始 投与1日後に終了
症状発現および 消失時期	投与15分後から発現 2時間後に消失
無影響量(mg/kg)	♂: — ♀: 1250
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂: 1250 ♀: 1250

死亡動物では、投与直後あるいは 15 分後から自発運動の減少、呼吸数の減少、次いで間代性痙攣を呈しほとんどが投与 30 分以内に死に至る急性死であった。これらの動物の剖検では、5000mg/kg 以上の群でほぼ全例に腺胃の暗赤色化がみられた。生存動物では、自発運動の減少および呼吸数の減少がみられたが、投与 2 時間後には消失した。剖検では異常はみられなかった。

3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.57)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: 6.0%粒剤

〔組成〕 プロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等 : 94.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始時 7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重:雄 277~244g、雌 177~209g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎後注射用水でペースト状にした。これを刈毛した動物の背部皮膚(4×5 cm)に均一に塗布し、24 時間閉塞維持した。適用後清拭した。

試験項目 : 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は午前中に 1 回観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

一般症状、適用部位および剖検所見に異常はみられなかった。

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。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略

5)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.58)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度: 6.0%粒剤

[組成] プロロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等 : 94.0%

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ(開始時 15 週齢)、非洗眼群:6 匹、洗眼群:3 匹  
開始時体重:2.52~2.77kg、

試験方法 : 粉碎した検体の 0.1gをウサギの左眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。右眼を無処理とした。洗眼群では適用2~3分後に微温湯で1分間洗眼した。

観察期間 : 適用 1 および 24 時間後、その後は 8 日後まで 1 日 1 回観察した。適用 24 時間後には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を点眼し、角膜損傷により生じる染色斑の有無を観察した。眼の反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『眼の反応の評価』に準じ、Federal Register(1972)に従ってその程度を区分した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

非洗眼群では、適用 1 および 24 時間後の観察で全例に角膜混濁(評点 1)、虹彩の異常(評点 1)、結膜発赤(評点 1~3)および結膜浮腫(評点 1 または 2)が認められた。これらの反応は、角膜混濁が適用 72 時間~8 日後、虹彩の異常が適用 72 時間または 4 日後、結膜発赤が適用 5~8 日後、結膜浮腫が適用 72 時間または 4 日後に消失した。その他の変化として、全例において適用直後から閉眼、適用 5 または 10 分から正常より多い分泌物が観察された。

洗眼群では、適用 1 あるいは 24 時間後の観察で全例に角膜混濁(評点 1)、虹彩の異常(評点 1)、結膜発赤(評点 1 または 2)、結膜浮腫(評点 1 または 2)が認められた。これらの反応は、角膜混濁が適用 72 時間または 7 日後、虹彩の異常が適用 24 または 72 時間後、結膜発赤が適用 6 または 7 日後、結膜浮腫が適用 72 時間後に消失した。

結 論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は非常に強い刺激性であると判断されたが、洗眼効果がみられた。

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。

観察項目			最高 評点	平均スコア(適用後時間)								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	5日	6日	7日	8日
非洗眼群 (6匹)	結膜	発赤	3	1.50	2.17	2.17	2.33	1.50	1.17	1.00	0.33	0
		浮腫	4	1.67	1.50	1.00	0.50	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0.17	1.00	1.00	0.33	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0.67	1.00	1.00	0.67	0.50	0.50	0.50	0.33	0
	合計		110	10.5	17.3	16.3	10.7	5.5	4.8	4.5	2.3	0
洗眼群 (3匹)	結膜	発赤	3	1.00	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00	0.33	0	0
		浮腫	4	2.00	1.33	1.00	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	1.00	0.67	0	0	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	1.00	1.00	1.00	0.33	0.33	0.33	0.33	0	0
	合計		110	11.0	16.7	14.3	3.7	3.7	3.7	2.3	0	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。

6)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.59)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1995年

検体の純度: 6.0%粒剤

〔組成〕 プロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等 : 94.0%

試験動物 : 日本白色種雌ウサギ(開始時 15 週齢)、1 群 6 匹

開始時体重:2.51~2.72 kg、

試験方法 : 微粉末にした検体の 0.5g を 2.5 × 2.5 cm のリント布に塗布し同量の注射用水で湿らせてから、刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。適用後、適用部位を注射用水で清拭し、過剰の検体を除去した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。皮膚反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『皮膚反応の評価』に準じ、Draize 法に従って刺激指数を算出した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		1	24	48	72
発赤	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は陰性であると判断される。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.60)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1995 年

検体の純度: 6.0%粒剤

[組成] プロフェジン原体: 6.0%  
無機塩類等 : 94.0%

供試動物 : Hartley 系雌モルモット(開始時 7 週齢)、開始時体重: 325~422g、

検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 ; 左側胸部を刈毛し、検体の 50%溶液または 1%DNCB オリーブ油溶液の 0.2mlを直径 2.5cm のパッチに塗布して 6 時間閉塞貼付した。非感作群には注射用水またはオリーブ油を同様に適用した。感作は 7 日毎に 3 回行った。

惹 起 ; 最終感作の 2 週間後に、刈毛した右側胸部に、検体の 50%溶液または 0.25% DNCB オリーブ油溶液の 0.2mlをパッチに塗布し 6 時間皮膚に閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

紅斑および痂皮形成

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで	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。

浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約 1mm の膨隆)	3
高度浮腫(1mm の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

結 果 : 惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。

惹起時の結果

群				供試動物数	感作反応動物数											
					24 時間後					48 時間後						
感作		惹起			評価項目		皮膚反応評点					皮膚反応評点				
							0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
検 体	50%	50%	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
			浮腫	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
	—	50%	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
			浮腫	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
陽性対照	1%	0.25%	紅斑・痂皮	10	0	10	0	0	0	8	2	0	0	0		
			浮腫	10	5	5	0	0	0	10	0	0	0	0		
	DNCB	0.25%	紅斑・痂皮	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		
			浮腫	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		

以上の結果から、検体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た。

(5)アプロードフロアブル

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.61)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1997年

検体の純度: 20%フロアブル

[組成] ププロフェジン原体: 20.0%  
水・界面活性剤等: 80.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始6週齢) 1群雌雄各5匹  
開始時体重:雄 157~164g、雌 116~127g

試験期間 : 単回投与後14日間観察

試験方法 : 検体を注射用水で希釈して単回経口投与した。動物は投与前一晚絶食した。

試験項目 : 試験第1日は投与後6時間までは頻りに一般状態および死亡を観察し、試験2日以降は1日1回以上観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀:0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:5000

一般症状観察において雄2例に軟便が観察されたが、発現時期が異なること、単発的なことから投与に起因するものとは判断されなかった。剖検では異常は観察されなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.62)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度: 20%フロアブル

[組成] ププロフェジン原体: 20.0%

水・界面活性剤等: 80.0%

試験動物: Crj: CD-1(ICR)系マウス(開始時 6 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

開始時体重: 雄 27.8~30.4g、雌 23.3~24.7g

試験期間: 単回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を注射用水で希釈して単回経口投与した。動物は投与前 3~4 時間絶食した。

試験項目: 試験第 1 日は投与後 6 時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験 2 日以降は 1 日 1 回以上観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀: 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀: > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

雌の 1 例で投与 1~3 日後に軽度な体重低下がみられた以外、一般状態および剖検所見に異常はみられなかった。

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。

3)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.63)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1997年

検体の純度: 20%フロアブル

〔組成〕 ププロフェジン原体: 20.0%

水・界面活性剤等: 80.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット(開始時8週齢) 1群雌雄各5匹

開始時体重:雄 286~299g、雌 208~214g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体をリント布(4×5 cm)に取り、刈毛した動物の背部皮膚に24時間閉塞貼付した。適用後、投与部位を蒸留水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

試験項目 : 試験第1日は投与後6時間までは頻繁に一般状態および死亡を観察し、試験2日以降は午前中に1回観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂♀:0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀:>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	症状発現例なし
無影響量(mg/kg)	♂♀:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀:2000

一般症状、適用部位および剖検所見に異常はみられなかった。

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。

#### 4)ラットにおける急性吸入毒性試験

試験省略

5)ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.64)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1997年

検体の純度: 20%フロアブル

[組成] ププロフェジン原体: 20.0%  
水・界面活性剤等: 80.0%

試験動物 : 日本白色種(Kbl:JW)雄ウサギ(開始時 10 週齢)、非洗眼群:6 匹

開始時体重:1.98~2.30kg、

試験方法 : 検体の 0.1mlをウサギの右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。左眼を無処理とした。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に観察した。適用 24 時間後にはフルオレセインナトリウム含有試験紙で角膜異常の有無を観察した。眼の反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『眼の反応の評価』に準じ、Kay and Calandra の評価法に従ってその程度を区分した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

適用 1 時間後の観察で全例において結膜の発赤(評点 1)、浮腫(評点 1)および分泌物(評点 1 あるいは 2)が認められたが、24 時間後の観察では全例で消失した。

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽微の刺激性を有すると判断された。

観察項目		最高 評点	平均スコア(適用後時間)				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹)	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌物	3	1.8	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
合計		110	3.8	0	0	0	

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの眼に対する刺激性は軽微の刺激性を有すると判断された。

6)ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.65)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1997 年

検体の純度: 20%フロアブル

〔組成〕 ププロフェジン原体: 20.0%

水・界面活性剤等: 80.0%

試験動物 : 日本白色種(Kbl:JW)雌ウサギ(開始時 10 週齢)、1 群 6 匹  
開始時体重:1.94~2.27 kg、

試験方法 : 検体の 0.5ml を 3.0×2.0 cm のリント布に塗布し、刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。貼付後、適用部位を蒸留水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察期間 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応を観察した。皮膚反応の評価は、『毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針』の別表『皮膚反応の評価』に準じ、Draize 法に従って刺激指数を算出した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		1	24	48	72
紅斑	4	0.2	0.2	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.2	0.2	0	0

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は非常に弱いと判断される。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.66)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度: 20%フロアブル

[組成] ププロフェジン原体: 20.0%  
水・界面活性剤等: 80.0%

供試動物 : Hartley 系雄モルモット(開始時 5 週齢)、開始時体重: 296~355g、  
検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感 作 : 左側胸部を刈毛し、100%検体または 1%DNCB ワセリン混合物の 0.1ml または 0.2g を 2×2 cm のリント布に塗布して 6 時間閉塞貼付した。感作は 7 日毎に 3 回行った。非感作群には感作処置をしなかった。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛した右側胸部に、検体の 100%溶液または 0.5%DNCB ワセリン混合物の 0.2ml または 0.2g を 2×2 cm のリント布に塗布し 6 時間皮膚に閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

紅斑および痂皮形成

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑(beet redness)からわずかな痂皮の形成(深部損傷)まで	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。

浮腫の形成

浮腫なし	0
非常に軽度な浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度浮腫(約 1mm の膨隆)	3
高度浮腫(1mm の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

結果：惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。

惹起時の結果

群				供試動物数	感作反応動物数									
					24 時間後					48 時間後				
評価項目					皮膚反応評点					皮膚反応評点				
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
検体	感作	惹起	評価項目											
	100% 検体	100% 検体	100% 検体	紅斑・痂皮	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0
浮腫				20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
—		100% 検体	紅斑・痂皮	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
			浮腫	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.5% DNCB	紅斑・痂皮	10	0	1	6	0	3	0	0	5	0	5
			浮腫	10	0	7	3	0	0	0	3	7	0	0
	—	0.5% DNCB	紅斑・痂皮	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
			浮腫	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																
M-1	動物体内における代謝	ラット雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	単回経口 10 および 100 mg/kg	<p><u>血液中濃度推移:</u></p> <table> <tr> <td></td> <td>10 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub></td> <td>: 9</td> <td>9 時間</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (9-24h)</td> <td>: 13</td> <td>13 時間</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub> (24-96h)</td> <td>: 60</td> <td>60 時間</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>: 1.164</td> <td>13.818 µg eq./g</td> </tr> </table> <p><u>体内分布 (96hr):</u></p> <table> <tr> <td></td> <td>10 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>血液:</td> <td>0.245</td> <td>2.472 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>甲状腺:</td> <td>0.051</td> <td>0.695 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>肝:</td> <td>1.218</td> <td>8.032 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>腎:</td> <td>0.263</td> <td>2.109 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>副腎:</td> <td>0.079</td> <td>1.044 µg eq./g</td> </tr> <tr> <td>脂肪:</td> <td>0.119</td> <td>1.627 µg eq./g</td> </tr> </table> <p><u>代謝 (10 mg/kg、0-24hr):</u></p> <p>糞: A 11.6%                      B 0.6%                      C の硫酸抱合体 1.6%                      D 2.0%                      E 0.2%                      尿: C の硫酸抱合体 4.1%                      胆汁: C 0.4%                      C のグルクロン酸抱合体 0.3%</p> <p><u>排泄 (0-96hr):</u></p> <table> <tr> <td></td> <td>10 mg/kg</td> <td>100 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>尿 :</td> <td>21.91%</td> <td>25.20%</td> </tr> <tr> <td>糞 :</td> <td>73.95%</td> <td>70.45%</td> </tr> <tr> <td>呼気 :</td> <td>0.21%</td> <td>0.21%</td> </tr> </table>		10 mg/kg	100 mg/kg	T <sub>max</sub>	: 9	9 時間	T <sub>1/2</sub> (9-24h)	: 13	13 時間	T <sub>1/2</sub> (24-96h)	: 60	60 時間	C <sub>max</sub>	: 1.164	13.818 µg eq./g		10 mg/kg	100 mg/kg	血液:	0.245	2.472 µg eq./g	甲状腺:	0.051	0.695 µg eq./g	肝:	1.218	8.032 µg eq./g	腎:	0.263	2.109 µg eq./g	副腎:	0.079	1.044 µg eq./g	脂肪:	0.119	1.627 µg eq./g		10 mg/kg	100 mg/kg	尿 :	21.91%	25.20%	糞 :	73.95%	70.45%	呼気 :	0.21%	0.21%	(1982) (1986 改訂)	C-11
	10 mg/kg	100 mg/kg																																																				
T <sub>max</sub>	: 9	9 時間																																																				
T <sub>1/2</sub> (9-24h)	: 13	13 時間																																																				
T <sub>1/2</sub> (24-96h)	: 60	60 時間																																																				
C <sub>max</sub>	: 1.164	13.818 µg eq./g																																																				
	10 mg/kg	100 mg/kg																																																				
血液:	0.245	2.472 µg eq./g																																																				
甲状腺:	0.051	0.695 µg eq./g																																																				
肝:	1.218	8.032 µg eq./g																																																				
腎:	0.263	2.109 µg eq./g																																																				
副腎:	0.079	1.044 µg eq./g																																																				
脂肪:	0.119	1.627 µg eq./g																																																				
	10 mg/kg	100 mg/kg																																																				
尿 :	21.91%	25.20%																																																				
糞 :	73.95%	70.45%																																																				
呼気 :	0.21%	0.21%																																																				
M-2	動物体内における代謝	ラット雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	単回経口 10 および 100 mg/kg	<p>資料 No.M-1 で得た尿及び糞試料を使用。</p> <p><u>代謝 (10 mg/kg、0-24hr):</u></p> <table> <tr> <td>糞:</td> <td>L の硫酸抱合体</td> <td>2.7%</td> </tr> <tr> <td>尿:</td> <td>H の硫酸抱合体</td> <td>trace</td> </tr> <tr> <td></td> <td>K の硫酸抱合体</td> <td>0.2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>L のグルクロン酸抱合体</td> <td>0.2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>L の硫酸抱合体</td> <td>3.9%</td> </tr> </table>	糞:	L の硫酸抱合体	2.7%	尿:	H の硫酸抱合体	trace		K の硫酸抱合体	0.2%		L のグルクロン酸抱合体	0.2%		L の硫酸抱合体	3.9%	(1988)	C-20																																	
糞:	L の硫酸抱合体	2.7%																																																				
尿:	H の硫酸抱合体	trace																																																				
	K の硫酸抱合体	0.2%																																																				
	L のグルクロン酸抱合体	0.2%																																																				
	L の硫酸抱合体	3.9%																																																				

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-3 GLP	動物体内における代謝	ラット雌雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] ブプロフェジン	単回経口 10 および 100 mg/kg	<p><u>体内分布 (168hr):</u></p> <p>[雄] 10 mg/kg 100 mg/kg            血漿: 0.026 0.365 µg eq./g            血球: 0.150 2.278 µg eq./g            甲状腺: 0.155 1.831 µg eq./g            肝: 0.313 2.198 µg eq./g            腎: 0.068 0.618 µg eq./g            脂肪: 0.031 0.316 µg eq./g</p> <p>[雌] 10 mg/kg 100 mg/kg            血漿: 0.031 0.377 µg eq./g            血球: 0.140 1.855 µg eq./g            甲状腺: 0.359 2.342 µg eq./g            肝: 0.360 2.053 µg eq./g            腎: 0.074 0.532 µg eq./g            脂肪: 0.028 0.252 µg eq./g</p> <p><u>代謝 (10 mg/kg、0-48hr):</u>            糞: A、B、E、J            尿: G            胆汁: G</p> <p><u>排泄 (0-168hr、呼気のみ 0-48hr):</u></p> <p>[雄] 10 mg/kg 100 mg/kg            尿 : 20.94% 21.66%            糞 : 72.79% 72.75%            呼気 : 0.404% 0.184%</p> <p>[雌] 10 mg/kg 100 mg/kg            尿 : 13.35% 14.56%            糞 : 79.15% 85.10%            呼気 : 0.084% 0.104%</p>	(1988)	C-22
M-17 GLP	動物体内における代謝	ラット雌雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] ブプロフェジン	単回経口 100 mg/kg	<p><u>代謝 (100 mg/kg、尿・糞 0-48hr、胆汁 0-24hr):</u>            糞: A、B、E、H、I、K、L、M            尿: B、H、K、L、M            胆汁: H、I、L、M</p> <p><u>排泄 (100 mg/kg、尿・糞 0-48hr、胆汁 0-24hr):</u></p> <p>[雄]            尿 : 18.65%            糞 : 75.14%            胆汁 : 28.38%</p> <p>[雌]            尿 : 10.73%            糞 : 83.90%            胆汁 : 13.31%</p>	(1991)	C-33

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																			
M-4 GLP	動物体内における代謝	ラット雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	単回経口 100 mg/kg	<p><u>体内分布 (72hr):</u>                      血液: 1.550 µg eq./g                      甲状腺: 1.639 µg eq./g                      肝: 7.145 µg eq./g                      腎: 1.046 µg eq./g                      脂肪: 0.709 µg eq./g                      血漿: 0.910 µg eq./g</p> <p><u>代謝 (0-48hr):</u>                      糞: A 45.4%                      D 7.2%                      E 0.1%                      G 0.1%                      H &lt;0.1%                      J &lt;0.1%                      R 4.6%                      尿: H 0.5%                      L 2.5%                      R 0.3%</p> <p><u>排泄 (0-72hr):</u>                      尿 : 12.9%                      糞 : 79.1%</p>	(1997)	C-42																																																			
M-18 GLP	<i>in vitro</i> 代謝 動物体内における代謝	ラット肝 ミクロソーム  ラット雄 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	0.2 µM  単回経口 100 mg/kg	<p><u><i>in vitro</i> 代謝 (30 min)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>A</td><td>8.3%</td><td>19.0%</td></tr> <tr><td>B</td><td>25.3%</td><td>40.6%</td></tr> <tr><td>F</td><td>0.1%</td><td>0.1%</td></tr> <tr><td>J</td><td>0.2%</td><td>0.1%</td></tr> <tr><td>O</td><td>0.1%</td><td>0.03%</td></tr> <tr><td>P</td><td>12.9%</td><td>2.6%</td></tr> </tbody> </table> <p><u>代謝</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>肝 (3 hr, %TRR)</th> <th>糞 (0-24hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>A</td><td>12.2%</td><td>14.7%</td></tr> <tr><td>B</td><td>8.0%</td><td>0.3%</td></tr> <tr><td>D</td><td>2.6%</td><td>6.7%</td></tr> <tr><td>F</td><td>0.27%</td><td>ND</td></tr> <tr><td>G</td><td>0.56%</td><td>0.1%</td></tr> <tr><td>J</td><td>0.1%</td><td>ND</td></tr> <tr><td>O</td><td>0.1%</td><td>ND</td></tr> <tr><td>P</td><td>8.0%</td><td>0.2%</td></tr> <tr><td>Q</td><td>ND</td><td>ND</td></tr> </tbody> </table>		雄	雌	A	8.3%	19.0%	B	25.3%	40.6%	F	0.1%	0.1%	J	0.2%	0.1%	O	0.1%	0.03%	P	12.9%	2.6%		肝 (3 hr, %TRR)	糞 (0-24hr)	A	12.2%	14.7%	B	8.0%	0.3%	D	2.6%	6.7%	F	0.27%	ND	G	0.56%	0.1%	J	0.1%	ND	O	0.1%	ND	P	8.0%	0.2%	Q	ND	ND	(2008)	C-47
	雄	雌																																																							
A	8.3%	19.0%																																																							
B	25.3%	40.6%																																																							
F	0.1%	0.1%																																																							
J	0.2%	0.1%																																																							
O	0.1%	0.03%																																																							
P	12.9%	2.6%																																																							
	肝 (3 hr, %TRR)	糞 (0-24hr)																																																							
A	12.2%	14.7%																																																							
B	8.0%	0.3%																																																							
D	2.6%	6.7%																																																							
F	0.27%	ND																																																							
G	0.56%	0.1%																																																							
J	0.1%	ND																																																							
O	0.1%	ND																																																							
P	8.0%	0.2%																																																							
Q	ND	ND																																																							

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
省略	動物体内における代謝	ラット	反復経口			C-55
M-5 (参考 1)	動物体内における代謝	ラット雄  原体 (純度 99%)	飼料混入 投与 24 週間  200 および 1000ppm	<p>組織中残留量:</p> <p>[200ppm] 4 週 24 週</p> <p>血液 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>肝 : 0.19 0.16 ppm</p> <p>腎 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>脳 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>筋肉 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>脂肪 : 1.35 0.86 ppm</p> <p>[1000ppm] 4 週 24 週</p> <p>血液 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>肝 : 1.2 0.34 ppm</p> <p>腎 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>脳 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>筋肉 : &lt;0.1 &lt;0.1 ppm</p> <p>脂肪 : 6.0 3.4 ppm</p>	(1980)	C-56

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																										
M-6	植物体内における代謝	イネ [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	水耕栽培 564 μg/500ml を水耕液 に処理	<u>残留放射能分布</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">2/3 日後</td> <td style="text-align:center;">15 日後</td> </tr> <tr> <td>葉身 :</td> <td style="text-align:center;">17.4%</td> <td style="text-align:center;">54.5%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘上部 :</td> <td style="text-align:center;">22.0%</td> <td style="text-align:center;">26.4%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘下部 :</td> <td style="text-align:center;">60.6%</td> <td style="text-align:center;">19.1%</td> </tr> </table>		2/3 日後	15 日後	葉身 :	17.4%	54.5%	葉鞘上部 :	22.0%	26.4%	葉鞘下部 :	60.6%	19.1%	(1982)	C-58																																														
				2/3 日後	15 日後																																																											
葉身 :	17.4%	54.5%																																																														
葉鞘上部 :	22.0%	26.4%																																																														
葉鞘下部 :	60.6%	19.1%																																																														
土耕栽培 40 g/10a 相当量を 水面施用	<u>残留放射能分布</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">2/3 日後</td> <td style="text-align:center;">11 日後</td> </tr> <tr> <td>葉身 :</td> <td style="text-align:center;">13.3%</td> <td style="text-align:center;">44.9%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘上部 :</td> <td style="text-align:center;">20.2%</td> <td style="text-align:center;">28.7%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘下部 :</td> <td style="text-align:center;">66.5%</td> <td style="text-align:center;">26.4%</td> </tr> </table> <u>残留放射能分画(119 日後)</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">抽出性</td> <td style="text-align:center;">非抽出性</td> </tr> <tr> <td>葉身 :</td> <td style="text-align:center;">13.9%</td> <td style="text-align:center;">38.3%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘 :</td> <td style="text-align:center;">6.6%</td> <td style="text-align:center;">37.7%</td> </tr> <tr> <td>玄米 :</td> <td style="text-align:center;">0.13%</td> <td style="text-align:center;">1.52%</td> </tr> <tr> <td>籾殻 :</td> <td style="text-align:center;">0.14%</td> <td style="text-align:center;">0.65%</td> </tr> <tr> <td>花軸 :</td> <td style="text-align:center;">0.09%</td> <td style="text-align:center;">0.83%</td> </tr> </table> <u>代謝 (7 及び 119 日、%TRR):</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">7 日後</td> <td style="text-align:center;">119 日後</td> </tr> <tr> <td>葉身: A</td> <td style="text-align:center;">5.39%</td> <td style="text-align:center;">0.34%</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td style="text-align:center;">0.94%</td> <td style="text-align:center;">0.23%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td style="text-align:center;">0.31%</td> <td style="text-align:center;">ND</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td style="text-align:center;">0.18%</td> <td style="text-align:center;">0.07%</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td style="text-align:center;">0.17%</td> <td style="text-align:center;">0.12%</td> </tr> <tr> <td>葉鞘: A</td> <td style="text-align:center;">10.99%</td> <td style="text-align:center;">0.41%</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td style="text-align:center;">3.44%</td> <td style="text-align:center;">0.41%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td style="text-align:center;">0.44%</td> <td style="text-align:center;">ND</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td style="text-align:center;">0.46%</td> <td style="text-align:center;">0.12%</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td style="text-align:center;">0.28%</td> <td style="text-align:center;">0.31%</td> </tr> </table>		2/3 日後	11 日後	葉身 :	13.3%	44.9%	葉鞘上部 :	20.2%	28.7%	葉鞘下部 :	66.5%	26.4%		抽出性	非抽出性	葉身 :	13.9%	38.3%	葉鞘 :	6.6%	37.7%	玄米 :	0.13%	1.52%	籾殻 :	0.14%	0.65%	花軸 :	0.09%	0.83%		7 日後	119 日後	葉身: A	5.39%	0.34%	B	0.94%	0.23%	E	0.31%	ND	F	0.18%	0.07%	G	0.17%	0.12%	葉鞘: A	10.99%	0.41%	B	3.44%	0.41%	E	0.44%	ND	F	0.46%	0.12%	G	0.28%	0.31%
	2/3 日後	11 日後																																																														
葉身 :	13.3%	44.9%																																																														
葉鞘上部 :	20.2%	28.7%																																																														
葉鞘下部 :	66.5%	26.4%																																																														
	抽出性	非抽出性																																																														
葉身 :	13.9%	38.3%																																																														
葉鞘 :	6.6%	37.7%																																																														
玄米 :	0.13%	1.52%																																																														
籾殻 :	0.14%	0.65%																																																														
花軸 :	0.09%	0.83%																																																														
	7 日後	119 日後																																																														
葉身: A	5.39%	0.34%																																																														
B	0.94%	0.23%																																																														
E	0.31%	ND																																																														
F	0.18%	0.07%																																																														
G	0.17%	0.12%																																																														
葉鞘: A	10.99%	0.41%																																																														
B	3.44%	0.41%																																																														
E	0.44%	ND																																																														
F	0.46%	0.12%																																																														
G	0.28%	0.31%																																																														
M-19	植物体内における代謝	イネ [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	土耕栽培 成熟期 83.3 g/10a 2 回散布 黄熟期 41.7 g/10a 単回散布	<u>成熟期(最終散布 7 日後)</u> <u>残留放射能分布(プロフェジン当量)</u> 玄米 :0.17 ppm 籾殻 :2.05 ppm 稲わら:4.72 ppm <u>代謝(%TRR)</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">玄米</td> <td style="text-align:center;">籾殻</td> <td style="text-align:center;">稲わら</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td style="text-align:center;">38.6</td> <td style="text-align:center;">56.8</td> <td style="text-align:center;">37.7</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td style="text-align:center;">2.6</td> <td style="text-align:center;">1.6</td> <td style="text-align:center;">4.4</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td style="text-align:center;">N.D.</td> <td style="text-align:center;">0.1</td> <td style="text-align:center;">0.6</td> </tr> </table> <u>黄熟期(散布 21 日後)</u> <u>残留放射能分布(プロフェジン当量)</u> 籾 :0.57 ppm 稲わら:2.15 ppm <u>代謝(%TRR)</u> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align:center;">籾</td> <td style="text-align:center;">稲わら</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td style="text-align:center;">45.8</td> <td style="text-align:center;">28.6</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td style="text-align:center;">2.0</td> <td style="text-align:center;">9.1</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td style="text-align:center;">0.1</td> <td style="text-align:center;">0.1</td> </tr> </table>		玄米	籾殻	稲わら	A	38.6	56.8	37.7	B	2.6	1.6	4.4	F	N.D.	0.1	0.6		籾	稲わら	A	45.8	28.6	B	2.0	9.1	F	0.1	0.1	(2009)	C-63																														
	玄米	籾殻	稲わら																																																													
A	38.6	56.8	37.7																																																													
B	2.6	1.6	4.4																																																													
F	N.D.	0.1	0.6																																																													
	籾	稲わら																																																														
A	45.8	28.6																																																														
B	2.0	9.1																																																														
F	0.1	0.1																																																														

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																																						
M-6	植物体内における代謝	稲 タイヌビエ トマト 大豆 はくさい  [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	水耕栽培  300 µg /1000mlを 水耕液に 処理	<u>残留放射能分布(4日後)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>茎葉</th> <th>根部</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イネ</td> <td>: 0.623</td> <td>6.131 ppm</td> </tr> <tr> <td>タイヌビエ</td> <td>: 0.633</td> <td>5.265 ppm</td> </tr> <tr> <td>トマト</td> <td>: 0.253</td> <td>5.514 ppm</td> </tr> <tr> <td>大豆</td> <td>: 0.319</td> <td>2.035 ppm</td> </tr> <tr> <td>はくさい</td> <td>: 1.198</td> <td>16.70 ppm</td> </tr> </tbody> </table> <u>代謝物(4日後)、%TRR</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A</th> <th>B</th> <th>E</th> <th>F</th> <th>G</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イネ</td> <td>: 13.0</td> <td>8.47</td> <td>1.9</td> <td>0.89</td> <td>0.49</td> </tr> <tr> <td>タイヌビエ</td> <td>: 22.7</td> <td>0.57</td> <td>3.8</td> <td>2.9</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>トマト</td> <td>: 3.9</td> <td>0.78</td> <td>2.0</td> <td>1.6</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>大豆</td> <td>: 37.6</td> <td>1.2</td> <td>3.0</td> <td>1.2</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>はくさい</td> <td>: 41.3</td> <td>1.1</td> <td>3.7</td> <td>0.94</td> <td>0.23</td> </tr> </tbody> </table>		茎葉	根部	イネ	: 0.623	6.131 ppm	タイヌビエ	: 0.633	5.265 ppm	トマト	: 0.253	5.514 ppm	大豆	: 0.319	2.035 ppm	はくさい	: 1.198	16.70 ppm		A	B	E	F	G	イネ	: 13.0	8.47	1.9	0.89	0.49	タイヌビエ	: 22.7	0.57	3.8	2.9	ND	トマト	: 3.9	0.78	2.0	1.6	ND	大豆	: 37.6	1.2	3.0	1.2	ND	はくさい	: 41.3	1.1	3.7	0.94	0.23	(1982)	C-70
	茎葉	根部																																																										
イネ	: 0.623	6.131 ppm																																																										
タイヌビエ	: 0.633	5.265 ppm																																																										
トマト	: 0.253	5.514 ppm																																																										
大豆	: 0.319	2.035 ppm																																																										
はくさい	: 1.198	16.70 ppm																																																										
	A	B	E	F	G																																																							
イネ	: 13.0	8.47	1.9	0.89	0.49																																																							
タイヌビエ	: 22.7	0.57	3.8	2.9	ND																																																							
トマト	: 3.9	0.78	2.0	1.6	ND																																																							
大豆	: 37.6	1.2	3.0	1.2	ND																																																							
はくさい	: 41.3	1.1	3.7	0.94	0.23																																																							
M-7 GLP	植物体内における代謝	トマト  [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	果実表面 塗布  42.5 µg /1個	<u>残留放射能分布(プロフェジン当量)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1時間後</th> <th>7日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>洗浄液</td> <td>: 35.282</td> <td>19.112 ppm</td> </tr> <tr> <td>果実</td> <td>: 0.945</td> <td>9.148 ppm</td> </tr> </tbody> </table> <u>代謝(7日後、%TRR):</u> 洗浄液: A 75.31% 果実: A 14.79%		1時間後	7日後	洗浄液	: 35.282	19.112 ppm	果実	: 0.945	9.148 ppm	(1988)	C-73																																													
	1時間後	7日後																																																										
洗浄液	: 35.282	19.112 ppm																																																										
果実	: 0.945	9.148 ppm																																																										
M-8 GLP	植物体内における代謝	レタス  [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	40SC 製剤 を2回散布  174 g ai /10a	<u>残留放射能分布(最終処理14日後、%TRR)</u> 表面洗浄液 : 88.6% アセトニトリル画分 : 7.8% 水溶性画分 : 2.5% 非抽出画分 : 1.1% <u>代謝(最終処理14日後、%TRR)</u> A 89.31% G 0.45% J 0.19% Q 0.61%	(1996)	C-75																																																						
M-9 GLP	植物体内における代謝	ワタ  [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	40SC 製剤 を2回散布  171 g ai /10a	<u>残留放射能分布(最終処理27日後、%TRR)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>棉実</th> <th>残渣</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>: 44.8%</td> <td>68.4%</td> </tr> <tr> <td>酢酸エチル抽出画分</td> <td>: —</td> <td>7.8%</td> </tr> <tr> <td>アセトニトリル画分</td> <td>: 41.8%</td> <td>6.6%</td> </tr> <tr> <td>水溶性画分</td> <td>: 2.3%</td> <td>3.0%</td> </tr> <tr> <td>非抽出画分</td> <td>: 12.8%</td> <td>14.2%</td> </tr> </tbody> </table> <u>代謝(最終処理27日後、%TRR)</u> 棉実: A 58.8% G 5.7% J 5.8% Q 6.1% 残渣: A 59.1% G 1.5% J 1.4% Q 0.4%		棉実	残渣	表面洗浄液	: 44.8%	68.4%	酢酸エチル抽出画分	: —	7.8%	アセトニトリル画分	: 41.8%	6.6%	水溶性画分	: 2.3%	3.0%	非抽出画分	: 12.8%	14.2%	(1997)	C-78																																				
	棉実	残渣																																																										
表面洗浄液	: 44.8%	68.4%																																																										
酢酸エチル抽出画分	: —	7.8%																																																										
アセトニトリル画分	: 41.8%	6.6%																																																										
水溶性画分	: 2.3%	3.0%																																																										
非抽出画分	: 12.8%	14.2%																																																										

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																													
M-20 GLP	植物体内における代謝	レモン [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	水和剤 1回散布 100g ai /10a	<u>残留放射能分布(%TRR)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1ws</th> <th>10ws</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>果皮</td> <td>99.7</td> <td>98.8</td> </tr> <tr> <td>(表面洗浄)</td> <td>43.1</td> <td>6.1)</td> </tr> <tr> <td>(メノール抽出)</td> <td>48.7</td> <td>65.5)</td> </tr> <tr> <td>(メノール/DW 抽出)</td> <td>1.5</td> <td>6.1)</td> </tr> <tr> <td>(残渣)</td> <td>6.5</td> <td>21.0)</td> </tr> <tr> <td>果汁</td> <td>0.0</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>搾りかす</td> <td>0.3</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table> <u>代謝(処理後 10 週間、%TRR)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1ws</th> <th>10ws</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>47.0%</td> <td>9.0%</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>0.1%</td> <td>0.3%</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>5.2%</td> <td>11.0%</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>20.3%</td> <td>26.9%</td> </tr> <tr> <td>O</td> <td>N.D.</td> <td>0.2%</td> </tr> <tr> <td>Q</td> <td>1.4%</td> <td>5.2%</td> </tr> </tbody> </table>		1ws	10ws	果皮	99.7	98.8	(表面洗浄)	43.1	6.1)	(メノール抽出)	48.7	65.5)	(メノール/DW 抽出)	1.5	6.1)	(残渣)	6.5	21.0)	果汁	0.0	0.1	搾りかす	0.3	1.2		1ws	10ws	A	47.0%	9.0%	F	0.1%	0.3%	G	5.2%	11.0%	J	20.3%	26.9%	O	N.D.	0.2%	Q	1.4%	5.2%	(2009)	C-81
	1ws	10ws																																																	
果皮	99.7	98.8																																																	
(表面洗浄)	43.1	6.1)																																																	
(メノール抽出)	48.7	65.5)																																																	
(メノール/DW 抽出)	1.5	6.1)																																																	
(残渣)	6.5	21.0)																																																	
果汁	0.0	0.1																																																	
搾りかす	0.3	1.2																																																	
	1ws	10ws																																																	
A	47.0%	9.0%																																																	
F	0.1%	0.3%																																																	
G	5.2%	11.0%																																																	
J	20.3%	26.9%																																																	
O	N.D.	0.2%																																																	
Q	1.4%	5.2%																																																	
M-10	土壌中運命	好氣的 大阪土壌 愛媛土壌 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	2.5 mg/kg	<u>土壌中代謝物(150 日後):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>大阪</th> <th>愛媛</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>64.1</td> <td>30.5 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>&lt;0.1</td> <td>0.1 %</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>0.4</td> <td>0.2 %</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>0.4</td> <td>0.6 %</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>0.8</td> <td>1.0 %</td> </tr> </tbody> </table>		大阪	愛媛	A	64.1	30.5 %	B	<0.1	0.1 %	E	0.4	0.2 %	F	0.4	0.6 %	G	0.8	1.0 %	(1982) (1986 改訂)	C-87																											
		大阪	愛媛																																																
A	64.1	30.5 %																																																	
B	<0.1	0.1 %																																																	
E	0.4	0.2 %																																																	
F	0.4	0.6 %																																																	
G	0.8	1.0 %																																																	
	土壌中運命	好氣的湛水 大阪土壌 愛媛土壌 栃木土壌 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	1.6 mg/kg	<u>土壌中代謝物(150 日後):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>大阪</th> <th>愛媛</th> <th>神奈川</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>36.1</td> <td>36.5</td> <td>53.0 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> <td>0.3 %</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>&lt;0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.7 %</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>0.2</td> <td>0.4</td> <td>2.7 %</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>0.3</td> <td>0.1</td> <td>3.2 %</td> </tr> </tbody> </table> <u>CO<sub>2</sub>の生成量(大阪土壌):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0-30</th> <th>0-90</th> <th>0-150 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CO<sub>2</sub></td> <td>0.7</td> <td>2.8</td> <td>17.4 %</td> </tr> </tbody> </table>		大阪	愛媛	神奈川	A	36.1	36.5	53.0 %	B	0.1	0.3	0.3 %	F	<0.1	0.1	0.7 %	G	0.2	0.4	2.7 %	J	0.3	0.1	3.2 %		0-30	0-90	0-150 日	CO <sub>2</sub>	0.7	2.8	17.4 %	(1982) (1986 改訂)	C-90													
	大阪	愛媛	神奈川																																																
A	36.1	36.5	53.0 %																																																
B	0.1	0.3	0.3 %																																																
F	<0.1	0.1	0.7 %																																																
G	0.2	0.4	2.7 %																																																
J	0.3	0.1	3.2 %																																																
	0-30	0-90	0-150 日																																																
CO <sub>2</sub>	0.7	2.8	17.4 %																																																
M-11	土壌中運命	嫌氣的土壌	省略		試験	C-94																																													
M-12 GLP	加水分解 運命	[フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	0.32 μg/l	<u>半減期(25°C):</u> pH 5: 51 日 pH 7: 378 日 pH 9: 396 日 主分解生成物は F、G 及び O	(1995)	C-96																																													



資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-13 GLP	水中光分解 運命	自然水 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	0.193 mg/ℓ (0.125% DMF 含)	半減期: 自然水(フミン酸溶液) 13.7 日(73 日、東京 4-6 月換算) 主要分解物(6 日後): A 74.7% E 0.5% F 0.6% J 0.4% M 2.8% N 4.9%	(2006)	C- 100
M-14	水中光分解 運命	蒸留水 [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	0.1 ppm	半減期: 蒸留水 33 日 主要分解物(30 日後): A 55.0% E 0.8% F 1.3% J 0.9% M 0.7% N 9.7%	(1985) (1986 改)	C- 103
M-15 GLP	水中光分解	自然水 非標識体	0.2016 mg/ℓ (0.2%アセト ニトリル含)	半減期: 自然水(pH7.3) 14 日	(2000)	C- 105
M-16	土壌吸着	非標識体	0.220 ppm 0.332 ppm 0.440 ppm	土壌吸着定数(鹿児島土壌): $K_F^{ads}$ : 39.1 $K_{FOC}^{ads}$ : 2230	(1991)	C- 108
No.1	生物濃縮性	ブルーギルサ ンフィッシュ [フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	0.04 mg/ℓ 流水式 取込 14 日 排泄 7 日	BCF <sub>ss</sub> : 魚体 382~537(平均 476) BCF <sub>k</sub> : 464	(1996)	C- 110

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略号)	化学名	構造
A	親化合物	プロプロフェジン (NNI-750)	2-tert-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3,5-チアジアジン-4-オン	
B				
C				
D				
E				
F				
G				
H				
I				
J				

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。

記号	由来	名称 (略号)	化学名	構造
K				
L				
M				
N				
O				
P				
Q				
R				

1. 動物体内運命に関する試験

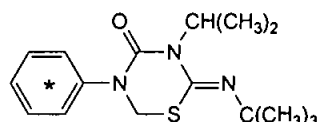
1) ラットにおける単回経口投与代謝試験(1)

(資料 No.M-1)

試験実施機関:

報告書作成年: 1982 年

供試標識化合物 :



[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 2-tert-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3,5-チアジアジン-4-オン (以下[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

合成法 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット雄、開始時体重 160~230 g

方法 :

投与 ; [フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジンをオリーブオイルに溶解させ、10 および 100 mg/kg の用量で雄ラットに単回強制経口投与した。投与前 16 時間の絶食を行った。投与放射能量は物質収支試験では 74 kBq/ラット(2 μCi/ラット)、分布試験では 370 kBq/ラット(10 μCi/ラット)、全身オートグラフィー試験では 740 kBq/ラット(20 μCi/ラット)を経口投与し、尿および糞中における代謝物の分析試験では 74 あるいは 740 kBq/ラット(2 あるいは 20 μCi/ラット)を経口投与した。

【投与量の妥当性】

試験設計 試験群の構成および各群における検討項目の概要を以下に示す。

標識体	用量 (mg/kg)	動物数 (雄)	検討項目	試料および試料採取時間 (時間)
[フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	10	3	吸収	血液: 0.5、1、2、4、6、9、12、15、24、48、96
	100	4		
	10	4	分布	脂肪、副腎、血液、骨、脳、眼球、心臓、腸管(内容物を含む)、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱: 2、5、9、24、96
	100	4		
	10	5		
	10	2	排泄	胆汁: 0-24
	100	3		尿、糞、呼気: 0-12、12-24、24-48、48-72、72-96
	10	2	代謝	胆汁: 0-24
	100	4		尿、糞: 0-24

吸収 : 1 群雄 3 あるいは 4 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で投与、血液を投与後 0.5、1、2、4、6、9、12、15、24、48 および 96 時間に尾静脈から採取して、燃焼法により放射能を測定した。

分布 : 1 群雄 4 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で投与、投与後 2、5、9、24 および 96 時間に 19 種類の臓器・組織を採取して、燃焼法により放射能を測定した。また、同時に 10 mg/kg 投与動物の全身オートラジオグラフィーを行った。ラット全身を凍結させ 50 μm の凍結切片を作成し、8°C、2 週間フィルムに感光させて放射能を観察した。

排泄 : 雄 2 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 10 mg/kg の用量で経口投与、あるいは雄 3 匹に 100 mg/kg の用量で経口投与した後、0-12、12-24、24-48、48-72 および 72-96 時間の糞、尿および呼気を採集した。

代謝 :

結果

吸収 : 血液中放射能濃度を次表に示す。

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )	
	10 mg/kg	100 mg/kg
0.5	0.122	0.976
1	0.169	1.476
2	0.268	2.594
4	0.485	6.154
6	0.941	9.442
9	1.164	13.818
12	1.080	12.553
15	0.933	10.142
24	0.576	5.930
48	0.375	4.084
96	0.245	2.472
$T_{\max}$ (hr)	9	9
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )	1.164	13.818
$T_{1/2}$ (hr) [9-24hr]	13	13
$T_{1/2}$ (hr) [24-96hr]	60	60

[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロフェジンは、経口投与後、速やかに吸収され、10 および 100 mg/kg 投与群ともに投与 9 時間後に血中濃度は最高値を示し、以降、両投与群ともに、投与 24 時間後までは急激に、以後やや緩やかに減衰した。第一相(投与後 9-24 時間)の血中濃度半減期は両投与群ともに 13 時間、第二相(投与後 24-96 時間)における半減期は両群とも 60 時間であった。血中濃度  $C_{\max}$  は 10 mg/kg 投与群で 1.164  $\mu\text{g eq./ml}$ 、100 mg/kg 投与群で

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。

は 13.818  $\mu\text{g eq./mL}$ を示し、100 mg/kg 投与群では 10 mg/kg 投与群の約 10 倍とほぼ線形性が維持された。

分布 ; [フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロフェジン経口投与後 2、5、9、24 および 96 時間における  
 主要な臓器・組織中放射能濃度を下表および次頁表に示す。

10 mg/kg 単回経口投与後におけるラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )				
	10 mg/kg				
	2 hr	5 hr	9 hr	24 hr	96hr
脂肪	0.752	4.044	4.168	1.698	0.119
副腎	0.406	2.344	1.569	0.508	0.079
血液	0.124	0.812	1.021	0.486	0.245
骨	0.145	0.436	0.699	0.122	0.039
脳	0.258	0.498	0.280	0.071	0.021
眼球	0.175	0.190	0.229	0.081	0.019
心臓	0.330	0.722	0.641	0.223	0.053
腸管(含内容物)	-	-	-	-	0.335
腎臓	1.218	2.282	2.512	0.663	0.263
肝臓	4.930	11.16	8.397	3.248	1.218
肺	0.350	0.825	0.732	0.366	0.100
筋肉	0.175	0.346	0.374	0.093	0.026
睪臓	0.632	1.177	1.265	0.307	0.028
唾液腺	0.356	0.625	0.613	0.186	0.034
脾臓	0.304	0.637	0.600	0.255	0.051
精巣	0.158	0.412	0.334	0.097	0.025
胸腺	0.169	0.475	0.420	0.156	0.015
甲状腺	0.406	0.913	0.738	0.636	0.051
膀胱	5.322	9.738	14.27	2.080	0.142

-: 試料採取せず。

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。

100 mg/kg 単回経口投与後におけるラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )				
	100 mg/kg				
	2 hr	5 hr	9 hr	24 hr	96hr
脂肪	23.56	86.76	114.7	45.98	1.627
副腎	10.57	43.48	47.00	7.144	1.044
血液	2.601	9.371	13.70	6.032	2.472
骨	2.393	6.822	6.177	1.667	0.317
脳	5.524	12.52	10.38	1.162	0.257
眼球	1.542	5.172	5.258	1.042	0.203
心臓	6.916	12.90	14.67	2.421	0.546
腸管(含内容物)	-	-	-	-	3.812
腎臓	16.67	35.78	33.62	8.101	2.109
肝臓	44.31	70.30	85.45	25.85	8.032
肺	5.655	18.61	14.76	3.844	0.861
筋肉	3.746	9.648	9.128	1.542	0.417
膵臓	15.13	32.78	31.42	6.384	0.448
唾液腺	5.117	14.78	14.84	2.840	0.352
脾臓	6.946	32.77	13.30	2.956	0.635
精巣	3.671	8.634	8.240	1.038	0.277
胸腺	3.983	10.90	11.30	1.730	0.258
甲状腺	10.57	22.12	17.60	5.458	0.695
膀胱	53.82	49.20	70.73	15.70	1.627

-: 試料採取せず。

投与量に関わらず、何れの臓器・組織中放射能濃度も投与後 5 ~ 9 時間に最高 ( $C_{\text{max}}$ ) に達した。その後速やかに減衰し、投与後 96 時間には  $C_{\text{max}}$  の概ね数十分の一となった。臓器・組織間で放射能濃度を比較した場合、10 mg/kg 投与群では肝に最も高濃度が認められ、次いで副腎、腎臓等にも比較的高濃度の放射能が認められた。また、100 mg/kg 投与群では脂肪に最高濃度が認められ、次いで肝に高濃度が認められ、いずれの臓器・組織においても放射能濃度は 10 mg/kg 投与群動物の概ね 10 倍であったが、分布パターンは同様であった。

各臓器・組織における放射能濃度の減衰は血中と同様に二相性が認められた。各々の半減期を下表に示す。第一相の半減期は投与後 3.5 ~ 15 時間であり、第二相の半減期は投与後 15 ~ 72 時間であった。



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。

単回経口投与後の各臓器・組織中における放射能濃度の半減期

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度の半減期(時間)			
	10 mg/kg		100 mg/kg	
	9-24 時間	24-96 時間	9-24 時間	24-96 時間
脂肪	11	19	12	15
副腎	9	26	6	26
血液	9	72	12	54
骨	6	44	8	22
脳	8	41	5	33
眼球	10	35	6.5	31
心臓	10	34	6	34
腸管(含内容物)	-	-	-	-
腎臓	8	53	7	37
肝臓	11	51	9	43
肺	15	38	7	34
筋肉	8	39	6	28
脾臓	7	20	6.5	19
唾液腺	9	30	4	24
脾臓	12	21	4	32
精巣	8	39	8	29
胸腺	10	21	3.5	26
甲状腺	-	20	6	34
膀胱	5	18	7	22

-: 計算不能

全身オートラジオグラフィーでは投与 2 時間後に、ほとんどの放射能が胃および腸管に残存し、わずかに肝臓および腎臓への分布が認められた。投与 5 時間後に全身の放射能濃度は最大値を示し、胃および腸管に最も高い放射能がみられ、肝臓の放射能濃度も増加した。各臓器・組織における放射能濃度は腸管>胃および肝臓>褐色脂肪>肺および血液>白色脂肪>胸腺>心臓および甲状腺>筋肉、脳および精巣>眼球の順であった。投与 9 時間後に放射能は小腸、盲腸および直腸に観察された。投与 24 時間後には放射能は体外へ排泄され、体内の放射能は大きく減衰した。さらに投与後 96 時間ではラット体内に残存した放射能は投与量の 4%以下で、放射能濃度は腸管>肝臓>腎臓>皮膚>肺>血液の順であった。

排泄 ; [フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン経口投与後の尿、糞および呼気中への放射能の累積排泄率を下表に示す。

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。

投与量 (mg/kg)	投与後時間 (hr)	累積排泄率 (投与放射エネルギーに対する割合%)			
		尿	糞	呼気 CO <sub>2</sub>	合計
10	0-12	11.87	24.11	0.05	36.03
	24	18.91	63.23	0.16	82.30
	48	21.28	72.46	0.19	93.93
	72	21.69	73.58	0.20	95.47
	96	21.91	73.95	0.21	96.07
100	0-12	12.10	15.14	0.07	27.31
	24	18.81	41.75	0.15	60.71
	48	24.00	67.01	0.19	91.20
	72	24.68	69.95	0.20	94.83
	96	25.20	70.45	0.21	95.86

10 mg/kg 投与群では投与後 24 時間までに投与量の 82%が排泄され、糞中排泄率は 63%、尿中排泄率は 19%を示し、呼気中への排泄はわずかであった。投与後 96 時間までに投与量の 96%が排泄された。主要な排泄経路は糞中であつた。

100 mg/kg 投与群では投与後 24 時間までに投与量の 61%が排泄され、糞中排泄率は 42%、尿中排泄率は 19%を示し、呼気中への排泄はわずかであった。10 mg/kg 投与群に比較して排泄がやや遅れたが、投与後 96 時間までに投与量の 96%が排泄された。

呼気中への排泄率は投与後 96 時間までに両投与群とも投与量の 0.21%に過ぎず、有意な排泄経路ではなかつた。

一方、胆汁排泄試験の結果から、胆汁中への排泄は投与後 24 時間までに 10 mg/kg 投与群 2 匹で各々投与量の 38.41%および 31.66%を示し、平均 33.2%であつた。

代謝 ; [フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジン経口投与後尿、糞および胆汁中へ排泄された代謝物分析結果を下表に示す。

10 mg/kg 単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射能に対する割合%)											
		糞				尿				胆汁			
		Free	Gluc.	Sulf.	合計	Free	Gluc.	Sulf.	合計	Free	Gluc.	Sulf.	合計
プロロフェジン	A	11.6	ND	ND	11.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	B	0.6	ND	ND	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	ND	1.6	1.6	ND	ND	4.1	4.1	0.4	0.3	ND	0.7
	D	2.0	ND	ND	2.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	E	0.2	ND	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
未同定物質	1	ND	0.3	ND	0.3	ND	ND	1.6	1.6	ND	ND	0.2	0.2
	2	ND	1.7	ND	1.7	ND	ND	0.5	0.5	ND	0.4	ND	0.4
	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	0.2	0.2	0.1	ND	0.3
	4	ND	0.2	ND	0.2	ND	ND	0.4	0.4	ND	ND	ND	ND
	5	6.3	ND	ND	6.3	ND	ND	ND	ND	2.5	1.8	ND	4.3
	6	4.9	ND	ND	4.9	0.4	1.0	ND	1.4	0.8	2.3	1.1	4.2
	7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5	ND	0.5
	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.3	ND	0.3
その他合計		12.7				8.6				22.3			
非抽出画分		19.5											
合計		61.6				16.8				33.2			

Free: アグリコン

Gluc.: グルクロン酸抱合体

Sulf.: 硫酸抱合体

ND: 検出されず。

ラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロロフェジンを経口投与した後 24 時間以内に排泄された尿、糞および胆汁試料について、10 mg/kg 投与群で得られた試料は薄層クロマトグラフィー(TLC)による分析用に、また、100 mg/kg 投与群で得られた試料は溶媒による分画および代謝物の同定に用いた。

糞試料をメタノールで抽出した場合の放射能回収率は 10 および 100 mg/kg 投与群で各々 68.4 および 61.8%であった。

溶媒系 A(クロロホルム/アセトン、15/1)を用いた一次元薄層クロマトグラフィーで代謝物を確認したところ、糞中にプロロフェジンが投与量の 12%排泄され、

(B)および

(E)の存在が示唆され、尿および胆汁中には極性代謝物のみが検出された。溶媒系 B(ベンゼン/酢酸エチル/酢酸、6/2/1)による TLC では 10 種類以上の極性の高い代謝物が確認された。

原点部の残留スポットを他の溶媒系で展開したところ数多くのスポットに分離したことから、抱合体代謝物の存在が示唆された。

グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体について $\beta$ -D-グルクロニダーゼあるいはアリルサルファターゼを用いた加水分解法で確認したところ、胆汁中にグルクロン酸抱合体が投与量の10%存在した。一方、糞中にはグルクロン酸抱合体は検出されず、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体代謝物の大部分は腸管内で脱抱合されることが示唆された。

二次元薄層クロマトグラフィーにより、糞中には未変化のプロフェジン(A)、  
(B)、 (D)、 (E)および

(C)の硫酸抱合体、ならびに5種類の未同定物質が検出された。

排泄経路により抱合体のタイプおよび投与量に対する割合は異なったが、胆汁中に認められた代謝物は糞および尿中に認められた代謝物と同様であった。

#### 結論

： 以上の結果から、プロフェジンの動物体内運命は以下に示す様にまとめられる。

ラットに経口投与されたプロフェジンは、速やかに体内に吸収され、血液、肝臓、腎臓および脂肪等へ分布した後、速やかに排泄され、投与後48時間までに投与量の21-24%が尿へ、また、67-72%が糞に排泄されるが、呼気中への排泄は極めてわずかである。臓器・組織中の放射能濃度は投与5-9時間後に最大となるが、特定の臓器・組織に蓄積されることはなく、半減期は3.5-15時間で減衰し、投与96時間後には最高濃度の概ね数十分の一にまで低下する。、主要な代謝経路はフェニル環の水酸化およびチアジアジナン環イオウの酸化であり、フェニル環の水酸化により (B)、

(C)および (D)が生成され、また、それらのグルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体が生成される。また、チアジアジナン環が開裂して (G)が生成される。

2) ラットにおける単回経口投与代謝試験(2) [(1)の補足試験]

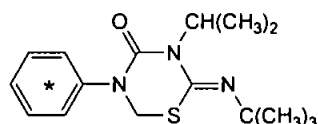
(資料 No.M-2)

試験実施機関:

報告書作成年: 1988年

本試験の目的 :

供試標識化合物 :



[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 2-*tert*-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2*H*-1,3,5-チアジアジン-4-オン (以下[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

方法 :

放射能測定 ;

代謝物分析 ;

分析用試料 : [フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン 10 および 100 mg/kg 経口投与後 24 時間以内に排泄された尿および糞試料を分析に使用した。

結果 :

尿および糞中の代謝物: 尿および糞中の極性代謝物を二次元薄層クロマトグラフィーで分析した。

10 mg/kg 投与群における抱合体の分析値を次頁表に示す。

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。

10 mg/kg 単回経口投与後の排泄物中代謝物分析結果

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射エネルギーに対する割合%)							
		糞				尿			
		Free	Gluc.	Sulf.	合計	Free	Gluc.	Sulf.	合計
	H	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.3	0.3
	K	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.2	0.2
	L	<0.05	<0.05	2.7	2.7	<0.05	0.2	3.9	4.1

Free: アグリコン

Gluc.: グルクロン酸抱合体

Sulf.: 硫酸抱合体

(L)のβ-D-グルクロン酸抱合体、(L)の硫酸抱合体および(K)の硫酸抱合体の3代謝物が同定された。

尿中の主要代謝物は(L)の硫酸抱合体であった。また、100 mg/kg 投与群における尿中主代謝物は(L)の硫酸抱合体であり、他に(H)の硫酸抱合体が認められた。

(L)の硫酸抱合体はアセチル化により二次元薄層クロマトグラフィーで確認し、さらに、GLC および GC-MS で確認した。

結論

: 以上の結果から[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを単回経口投与したラットにおける糞尿中の極性代謝物は(H)、(K)および(L)の抱合体と同定された。

プロフェジンは、主にフェニル環の水酸化から、次にジヒドロキシル化されたプロフェジンがカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによってメチル化されると考えられる。(G)および(H)はチアジアジナン環の開裂を経由し、プロフェジンスルホキシドから形成されたと考えられた。

(L)はN-アセチルトランスフェラーゼでアセチル基の転移によって生成したものと考えられた。これらのフェノール基を持つ代謝物は主にスルホトランスフェラーゼにより硫酸抱合を受けて尿および糞中に排泄されると考えられる。

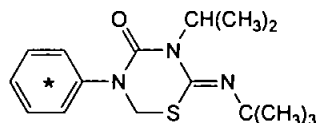
3) ラットにおける単回経口投与代謝試験(3)

(資料 No.M-3)

試験実施機関:

報告書作成年: 1988 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フェニル-<sup>14</sup>C]プロポフェジン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 2-*tert*-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3,5-チアジアジン-4-オン (以下[フェニル-<sup>14</sup>C]プロポフェジン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Sprague-Dawley (CRL:CD)系ラット雌雄各 1 匹(呼吸捕集)、雌雄各 3 匹(胆汁排泄)、雌雄各 5 匹(排泄、代謝)、体重 雄 182~244 g、雌 170~226 g

方法 :

投与 : [フェニル-<sup>14</sup>C]プロポフェジンのエタノール溶液を非標識プロポフェジンのエタノール溶液に加え、窒素気流下で溶媒を完全に除去し、コーンオイルに溶解して投与液を調製した。投与液の比放射能は 100 mg/kg 投与群で 17.6 あるいは 18.9 kBq/mg(0.475 あるいは 0.511 μCi/mg)、10 mg/kg 投与群では 163.6 あるいは 188.6 kBq/mg(4.422 あるいは 5.098 μCi/mg)であった。この投与液を設定投与量 100 および 10 mg/kg となるように強制経口投与した。

用量設定根拠 :

標識体	用量 (mg/kg)	動物数	検討 項目	試料および試料採取時間 (時間)
[フェニル- <sup>14</sup> C] プロフェジン	100	雌雄各 5 匹	分布	骨、骨格筋、脂肪、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、甲状腺、脳、精巣/卵巣、子宮、胃および内容物、腸管および内容物、血漿、血球、屠体：168
			排泄代謝	尿：6、24、48、72、96、120、144、168 糞：6、24、48、72、96、120、144、168 ケージ洗浄液：168
		雌雄各 1 匹		呼気：0-6、6-24、24-48
	10	雌雄各 5 匹	分布	骨、骨格筋、脂肪、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、甲状腺、脳、精巣/卵巣、子宮、胃および内容物、腸管および内容物、血漿、血球、屠体：168
			排泄代謝	尿：6、24、48、72、96、120、144、168 糞：6、24、48、72、96、120、144、168 ケージ洗浄液：168
		雌雄各 1 匹		呼気：0-6、6-24、24-48
	10	雄 3、雌 3	分布	腸管、肝臓、屠体：24
			排泄代謝	胆汁：0-24 糞：0-6、6-24 尿：0-6、6-24 ケージ洗浄液：24

分布 ; 1 群雌雄各 5 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で投与した。排泄試験終了時点、すなわち投与後 168 時間に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。遠心分離で得られた血漿は、必要に応じて蒸留水で希釈し、シンチラントと混合して液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。臓器・組織および腸管は細切して燃焼させ、発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を Carbosorb に吸着させ、シンチラントと混合して液体シンチレーションカウンター(LSC)により放射能を測定した。

骨、骨格筋、脂肪、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、甲状腺、脳、精巣/卵巣、子宮、胃および内容物、腸管および内容物、血漿、血球、屠体

排泄 ; 1 群雌雄各 5 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、尿および糞を投与後 168 時間まで採取した。



## 代謝

## 結果

### 分布

投与後 168 時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を次頁表に示す。10 および 100 mg/kg 投与群で肝臓、甲状腺および血球に比較的高い放射能分布が認められた。これらの臓器中に分布した平均放射能濃度は 100 mg/kg 投与群で 1.8~2.4  $\mu\text{g eq./g}$ 、10 mg/kg 投与群では 0.15~0.32  $\mu\text{g eq./g}$  を示した。その他の臓器・組織中の放射能濃度は高用量群で 0.618  $\mu\text{g eq./g}$  あるいはそれ以下、低用量群では 0.068  $\mu\text{g eq./g}$  あるいはそれ以下であった。最終屠殺時におけるラット体内残留放射能濃度を投与量に対する割合で表すと 0.7%以下であり、最も高い放射能濃度でも肝臓における投与量の 0.2%以下、腸管および内容物中における放射能濃度は投与量の 0.04%以下であった。その他の臓器・組織中における放射能濃度は投与量の 0.01%以下であった。

以上のことから、ラットに経口投与されたブプロフェジン は特定の臓器・組織中に蓄積することはないと考えられた。

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。

単回経口投与 168 時間後の雄性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度			
	10 mg/kg		100 mg/kg	
	µg eq./g	%	µg eq./g	%
骨	0.023		0.207	
脂肪	0.031		0.316	
骨格筋	0.024		0.229	
脳	0.014	0.001	0.228	0.002
心臓	0.032	0.002	0.531	0.002
肝臓	0.313	0.182	2.198	0.128
肺	0.048	0.004	0.528	0.003
脾臓	0.034	0.001	0.441	0.001
腎臓	0.068	0.007	0.618	0.007
精巣	0.014	0.002	0.095	0.001
甲状腺	0.155	< 0.001	1.831	< 0.001
胃および内容物	0.010	0.003	0.071	0.003
腸管および内容物	0.027	0.033	0.230	0.029
血漿	0.026		0.365	
血球	0.150		2.278	

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。

単回経口投与 168 時間後の雌性ラット臓器・組織中放射能濃度

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度			
	10 mg/kg		100 mg/kg	
	µg eq./g	%	µg eq./g	%
骨	0.017		0.128	
脂肪	0.028		0.252	
骨格筋	0.017		0.205	
脳	0.016	0.001	0.190	0.001
心臓	0.030	0.001	0.443	0.001
肝臓	0.360	0.151	2.053	0.091
肺	0.054	0.003	0.547	0.005
脾臓	0.034	0.001	0.328	0.001
腎臓	0.074	0.007	0.532	0.004
卵巣	0.042	< 0.001	0.304	< 0.001
子宮	0.032	0.001	0.283	0.001
甲状腺	0.359	< 0.001	2.342	0.001
胃および内容物	0.013	0.002	0.070	0.001
腸管および内容物	0.036	0.034	0.195	0.018
血漿	0.031		0.377	
血球	0.140		1.855	

排泄 : ラットに標識プロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で単回経口投与後の累積排泄率を次表および次々頁表に示す。

単回経口投与後における放射能の排泄

投与後時間 (hr)		累積排泄率(投与放射能量に対する割合%):							
		雄				雌			
		10 mg/kg		100 mg/kg		10 mg/kg		100 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-6		7.18	0.19	4.42	8.79	4.76	0.03	2.81	0.01
0-24		18.46	60.74	18.10	57.36	10.83	53.55	11.77	48.54
0-48		20.07	71.02	20.64	69.33	12.56	75.97	13.68	73.00
0-72		20.46	72.09	21.25	71.98	12.84	78.27	14.13	83.36
0-96		20.68	72.43	21.36	72.44	13.11	78.71	14.37	83.84
0-120		20.82	72.60	21.51	72.57	13.24	78.92	14.47	83.98
0-144		20.90	72.71	21.61	72.68	13.32	79.06	14.53	84.04
0-168		20.94	72.79	21.66	72.75	13.35	79.15	14.56	85.10
呼気 供試動物 1匹	0-6	0.050		0.007		0.027		0.031	
	0-24	0.340		0.116		0.072		0.087	
	0-48	0.404		0.184		0.084		0.104	
胃および内容物*		0.003		0.003		0.002		0.001	
腸管および内容物*		0.033		0.029		0.034		0.018	
屠体*		0.464		0.417		0.474		0.235	
臓器・組織*		0.198		0.145		0.165		0.105	
ケージ洗浄液*		0.268		0.131		0.161		0.122	
総回収率		94.78		95.17		93.35		100.16	

\*: 投与後 168 時間に採取、供試動物数 5 匹。

ラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]ブプロフェジンを 10 あるいは 100 mg/kg の用量で単回経口投与後、いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与 48 時間後までに雄では投与量の 20~21%が尿中に、69~71%が糞中に排泄された。一方、雌では投与量の 13~14%が尿中に、73~76%が糞中に排泄された。主要な排出経路は糞中で、いずれの用量においても 24 時間後における雄の排泄は雌の排泄よりも速やかであった。いずれの試料採取時においても両投与群雄で尿中排泄は雌に比較して高く、糞中排泄は雄に比較して雌で高い排泄率を示した。

経口投与 48 時間までに捕集した呼気中の放射能濃度は投与量の 0.5%以下であった。

単回経口投与後における放射能の胆汁中排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率(投与放射エネルギーに対する割合%):					
	雄			雌		
	10 mg/kg			10 mg/kg		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-1	0.34			0.18		
0-3	3.54			2.16		
0-6	11.37	0.98	3.53	4.96	0.16	2.81
0-9	16.22			7.32		
0-12	19.42			10.70		
0-15	23.36			17.60		
0-18	26.07			24.83		
0-21	27.74			32.55		
0-24	29.75	5.45	34.02	38.16	2.61	18.98
腸管および内容物	16.60 (15.72 µg/g)			27.55 (45.20 µg/g)		
肝臓	1.03 (2.45 µg/g)			1.49 (4.18 µg/g)		
屠体	3.84			3.20		
ケージ洗浄液	0.25			2.53		
総回収率	90.94			94.51		

10 mg/kg 経口投与による胆汁中排泄試験では、[フェニル-<sup>14</sup>C]プロロフェジン投与 24 時間後までに胆汁中に排泄された放射能は雄で投与量の 29.75%、雌で 38.16%を示し、その時点における尿中排泄放射能は雄で投与量の 5.45%、雌で 2.61%を示し、また、糞中排泄は雄で 34.02%、雌では 18.98%であった。投与 24 時間後の屠殺時における腸管内の放射能濃度は雄で投与量の 16.60%、雌で 27.55%を示し、肝臓には雄および雌で各々 1.03%および 1.49%を示した。また、屠体中に残留する放射能濃度は雄および雌で各々投与量の 3.84%および 3.20%であった。

プロロフェジン 10 mg/kg をラットに単回経口投与した際の吸収率を、投与 24 時間後までの胆汁、尿、肝臓および屠体中の放射エネルギー(投与放射エネルギーに対する割合%)の合計として算出したところ、雄で 40.08%、雌で 45.45%となった(申請者が算出)。

代謝 ; [フェニル-<sup>14</sup>C]プロロフェジン 10 あるいは 100 mg/kg 投与後 48 時間あるいは 24 時間までに排泄された尿試料を溶媒系 1[ヘキサン/酢酸エチル(2/1、v/v)]で薄層クロマトグラフィーを行なった結果を下表に示す。

単回経口投与後にプールした尿試料の分析結果

[溶媒系 1 n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1、v/v)]

投与量 (mg/kg)	尿 採取 時間	性 別	Rf 値と放射活性割合および投与放射エネルギーに対する割合%							
			Rf 原点		Rf 0.22 (G)		Rf 0.66 プロフ ェジン(A)		その他	
			放射 活性(%)	対投与 量(%)	放射 活性(%)	対投与 量(%)	放射 活性(%)	対投与 量(%)	放射 活性(%)	対投与 量(%)
100	0-48	雄	94.88	19.39	ND <sup>b</sup>	ND	ND	ND	5.12	1.05
		雌	100.22	13.68	ND	ND	ND	ND	N.D.	0
10	0-48	雄	98.20	17.99	ND	ND	ND	ND	1.80	0.33
		雌	98.19	10.37	ND	ND	ND	ND	1.81	0.19
10	0-48 <sup>a</sup>	雄	83.59	15.31	5.93	1.09	ND	ND	10.48	1.92

a: 酸加水分解後の尿試料

b: 検出されず

ほとんど全ての放射能は原点に残り、雌雄間に差はみられなかった。10 mg/kg 投与群雄 1 匹の尿を酸加水分解の後に溶媒系 1[n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1、v/v)]で薄層クロマトグラフィー分析を行なった結果、(G)が投与量の 1.09%認められた。

同時に採取した糞の抽出試料について 3 種の溶媒系で薄層クロマトグラフィーを行なった結果を次頁表に示す。

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。

単回経口投与後にプールした糞試料の薄層クロマトグラフィー

[溶媒系 1 n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1、v/v)]										
投与量 (mg/kg)	糞 採取 時間	性 別	Rf 値と投与放射エネルギーに対する割合%							
			Rf 原点	Rf 0.04	Rf 0.07	Rf 0.08	Rf 0.22	(E)	(A)	その他
100	0-48	雄	17.67	ND <sup>c</sup>	ND	5.44	ND	12.24	13.86	2.53
		雌	22.10	ND	ND	6.40	ND	14.37	13.89	1.18
10	0-48	雄	20.93	0.83	0.50	ND	1.08	0.76	16.28	2.82
		雌	24.99	3.53	1.21	ND	0.58	1.35	14.81	3.27
10	0-24 <sup>b</sup>	雄	1.12	ND	ND	ND	ND	ND	42.65	0.49
		雌	1.49	ND	ND	ND	ND	ND	13.93	1.13

[溶媒系 2 トルエン/酢酸エチル/酢酸(6/2/1、v/v/v)]										
投与量 (mg/kg)	糞 採取 時間	性 別	Rf 値と投与放射エネルギーに対する割合%							
			Rf 原点	Rf 0.16 (M)	Rf 0.21	Rf 0.25	(B) (I)	(A) (J) (F)	その他	
100	0-48	雄	13.77	5.50	0.71	3.09	12.34	13.95	2.39	
		雌	15.22	7.54	0.42	2.55	16.94	13.01	2.25	
10	0-48	雄	18.56	1.69	1.11	4.67	3.28	11.84	2.06	
		雌	19.41	3.44	2.39	2.35	4.47	14.92	2.76	
10	0-24 <sup>b</sup>	雄	0.55	ND	ND	ND	ND	43.39	0.32	
		雌	1.15	ND	ND	ND	ND	14.80	0.60	

[溶媒系 3 ジイソプロピルエーテル/n-ブタノール/イソプロパノール(40/1/1、v/v/v)]										
投与量 (mg/kg)	糞 採取 時間	性 別	Rf 値と投与放射エネルギーに対する割合%							
			Rf 原点	Rf 0.06	Rf 0.10- 0.27	(G) (E)	Rf 0.58 (B) (J)	Rf 0.78 (A)	その他	
100	0-48	雄	19.43	ND	5.25	11.51	1.76	9.66	4.12	
		雌	21.40	ND	7.36	15.71	2.38	7.99	3.09	
10	0-48	雄	23.51	0.75	ND	4.50	0.38	10.24	3.81	
		雌	25.20	2.39	ND	7.39	0.91	10.37	3.48	
10	0-24 <sup>b</sup>	雄	1.34	ND	ND	ND	ND	40.43	2.49	
		雌	2.09	ND	ND	ND	ND	13.65	0.82	

a:

b: 雌雄各 1 匹の糞試料

c: 検出されず

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。

雌雄間に大差はみられず、いずれの溶媒系を用いた薄層クロマトグラフィーでも原点部に放射活性が認められ、これは抱合体と考えられた。

100mg/kg 投与群では溶媒系 2[トルエン/酢酸エチル/酢酸(6/2/1, v/v/v)]を用いた co-クロマトグラフィーにより (M) が認められたが、溶媒系 2[イソプロピル エーテル/n-ブタノール/イソプロパノール(40/1/1, v/v/v)]ではみられなかった。co-クロマトグラフィーにより未変化のプロフェジン(A)、 (B)

(M)の存在も考えられる)および原点の放射能濃度は各々投与量の 7.99、1.76 および 13.77%以上であった。10 mg/kg 投与群の放射能構成パターンは 100 mg/kg 投与群と同等であったが、いずれの代謝物ピークも高用量群に比較して低く、溶媒系 2 および 3 による co-クロマトグラフィーでプロフェジン(A)、 (B)および原点の放射能濃度は各々投与量の 10.24、0.38 および 18.56%以上であった。また、原点の放射能濃度は雄の試料に比較して雌で高い値を示した。

胆汁試料について溶媒系 1 で薄層クロマトグラフィーを行なった結果を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	胆汁採取 時間	性別	Rf 値と投与放射能に対する割合%		
			Rf 原点	Rf 0.22 (G)	その他
10	0-24*	雄	31.59	ND <sup>c</sup>	0
		雌	30.43	ND	0.60
		雄 <sup>b</sup>	28.40	1.67	1.52

a: 雌あるいは雄各 1 匹の胆汁試料

b: 酸加水分解後の胆汁試料

c: 検出されず

放射能のほとんどが原点に存在し、原点の放射能濃度には雌雄間に差はみられなかった。胆汁の酸加水分解試料を co-クロマトグラフィーにより確認した結果、 (G) がわずかに投与量の 1.67%認められた。

原点の放射能を確認するために胆汁試料を溶媒系 4[n-ブタノール/イソプロパノール/2N 水酸化アンモニウム(4/2/1, v/v/v)]で展開した結果、放射活性はわずかに分離し、原点部に 2 つのピークが認められたが、同定には至らず、さらに、3 あるいは 4 個の未同定代謝物があると考えられた。

カニューレ装着により胆汁を体外に排泄させたラットの糞からプロフェジンのみが認められ、腸管に胆汁を排泄させたラットの糞中から得られた代謝物は認められなかったことから、胆汁中の代謝物は抱合体と考えられた。したがって、胆汁中に排泄された抱合体は腸内細菌により脱抱合を受けていると考えられる。



結論

: ラットに経口投与されたプロフェジン、一部が体内に吸収・分布された後、速やかに尿中および糞中に排泄され、排泄パターンに雌雄差はみられなかった。糞抽出物中に認められた組成は胆汁中から分離・同定されていないことから、排泄された代謝物は主に抱合体で、胆汁経由であると考えられた。また、胆汁から排泄された代謝物の抱合体は腸管内微生物によって脱抱合を受けたと考えられた。

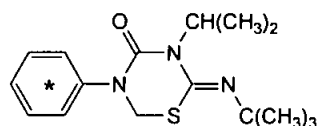
4) ラットにおける単回経口投与代謝試験(4)

(資料 No.M-17)

試験実施機関:

報告書作成年: 1991年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 2-tert-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3,5-チアジジン-4-オン (以下[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Sprague-Dawley (CRL:CD)系ラット雌雄各 3 匹(尿、糞)、雌雄各 1 匹(胆汁排泄)、雌雄各 5 匹(排泄、代謝)、体重 160~240 g

方法 :

投与 : [フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジンのアセトン溶液を非標識プロプロフェジンのアセトン溶液に加え、窒素気流下で溶媒を完全に除去し、コーンオイルに溶解して投与液を調製した。投与液の比放射能は 36.5 kBq/mg (0.986 μCi/mg)であった。この投与液を設定投与量 100 mg/kg となるように強制経口投与した。

用量設定根拠 :

標識体	用量 (mg/kg)	群	動物数	検討項目	試料および試料採取時間 (時間)
[フェニル- <sup>14</sup> C] プロプロフェジン	100	フェーズ 1	雌雄各 3 匹	排泄 代謝	尿: 6, 24, 48 糞: 6, 24, 48 ケージ洗浄液: 48
		フェーズ 2	雌雄各 1 匹		胆汁: 0-24 尿: 6, 24 糞: 6, 24

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。

排泄 ; 1 群雌雄各 5 匹のラットに[フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジンを 100 mg/kg の用量  
で単回経口投与し、尿および糞を投与後 48 時間まで採取した。

代謝 ;

結果 :

排泄

フェーズ 1 ; ラットに標識プロロフェジンを 100 mg/kg の用量で単回経口投与後の尿および糞中への累積排泄率、ならびに屠殺時における組織中の放射能レベルを次表に示す。

単回経口投与後における放射能の排泄(フェーズ1)

投与後時間 (hr)	累積排泄率(投与放射能量に対する割合%):			
	雄		雌	
	100 mg/kg		100 mg/kg	
	尿	糞	尿	糞
0-6	2.475	0.008	1.088	0.012
0-24	16.342	63.509	8.595	41.767
0-48	18.653	75.140	10.729	83.904
肝臓*	0.613 (9.701)		0.603 (11.108)	
消化管および内容物*	2.138 (18.134)		2.129 (19.730)	
血漿*	(1.984)		(1.864)	
屠体*	0.918		1.523	
ケージ洗浄液*	4.410		0.857	
総回収率	101.872		99.745	

\*: 投与後 48 時間に採取、供試動物数各 3 匹。

[<sup>14</sup>C]-プロロフェジン 100 mg /kg の経口投与後、体外への放射能の排泄は相当に速やかで、投与量の概ね 90% (88 - 99%) が投与 48 時間後までに排泄された。主たる排泄経路は糞中であつた。投与後 24 時間までの初期の排泄は雌に比べ雄で速やかであつた。また、雄においては、全排泄期間を通じ、雌に比し著量の尿中への放射能排泄が認められた。

フェーズ2 ; 胆管カニューレラットへの [<sup>14</sup>C]-プロロフェジン経口投与後の胆汁への累積放射能排泄、および屠殺時に組織中に残存する放射能レベルを次表に示す。

[<sup>14</sup>C]-プロロフェジン経口投与後、24 時間までに雄では投与量の 28.381% が、雌では 13.313% の放射能が胆汁中に排泄された。尿中への排泄は雌雄でそれぞれ投与量の 5.689% および 0.425%、糞中へはそれぞれ 7.550% および 3.295% であつた。消化管内に残存する放射能が屠殺時に屠体中放射能の大部分であり、雌雄でそれぞれ投与量の 27.748% および 62.521% を占めた。

単回経口投与後における放射能の胆汁中排泄

投与後時間 (hr)	累積排泄率(投与放射能に対する割合%):					
	雄			雌		
	100 mg/kg			100 mg/kg		
	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
0-1	0.044			0.748		
0-3	0.631			5.140		
0-6	5.683	0.124	0.025	8.329	0.107	0.019
0-9	11.236			9.437		
0-12	14.259			10.718		
0-15	22.456			12.049		
0-18	26.356			12.543		
0-21	28.106			12.925		
0-24	28.381	5.689	7.550	13.313	0.425	3.295
消化管および内容物*	27.748 (241.884 µg/g)			62.521 (510.823 µg/g)		
血漿*	(30.041 µg/g)			(0.327 µg/g)		
屠体*	10.309			1.040		
ケージ洗浄液*	1.706			0.556		
総回収率	81.383			81.15		

代謝

1. 薄層クロマトグラフィー(TLC)

フェーズ 1 およびフェーズ 2 試験で得られた尿試料の 2 次元 TLC 分析結果を次表に示す。

分析の結果、殆ど全ての放射能は原点あるいはその近傍に留まった。また、低濃度ではあるものの、

(K) (原点と不分離)、  
 (L)、および (M) と挙動の一致する放射性スポットが存在した。また、(H) および (I) と一致する放射性スポットも認められた。これらの合計は少なくとも投与量の 0.87% に達し、さらに、1 ~ 3 の未同定の放射性スポットが検出された。フェーズ 2 試験のラットから得られた尿試料も、フェーズ 1 試験のそれと類似の結果であった。フェーズ 1 試験ラットの糞抽出物試料には、(K) (原点と不分離)、(B) (溶媒 A で (E) と不分離)、(H) および (I) (溶媒 A 不分離)、(M) およびブプロフェジン(A)の代謝物が認められた。フェーズ 2 試験の動物から得た試料のクロマトグラムは主たるピークがブプロフェジン(A)と一致した。

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。

単回経口投与後の尿、糞および胆汁中分析結果(A)

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射エネルギーに対する割合(%)									
		フェース I 尿		フェース II 尿		フェース I 糞		フェース II 糞		フェース II 胆汁	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	K	67.5 (12.16)	51.3 (6.37)	65.3 (3.56)	76.7 (0.38)	23.6 (9.01)	24.6 (13.47)	2.8 (0.18)	<0.01 (<0.01)	71.8 (16.9)	85.5 (11.23)
	L	2.3 (0.41)	3.2 (0.40)	4.7 (0.26)	2.7 (0.01)	2.7 (1.03)	4.5 (2.46)	NP	NP	0.5 (0.12)	0.4 (0.05)
	M	3.1 (0.56)	4.9 (0.61)	2.4 (0.13)	1.4 (0.01)	1.9 (0.73)	3.8 (2.08)	NP	NP	2.2 (0.29)	2.2 (0.29)
	H I	NP	2.2 (0.27)	2.1 (0.11)	NP	9.7 (3.70)	7.4 (4.05)	NP	NP	1.6 (0.21)	1.6 (0.21)
	B E	NP	NP	NP	NP	13.9 (5.31)	12.8 (7.01)	NP	NP	NP	NP
プロフェジン	A	NP	NP	NP	NP	26.0 (9.93)	14.4 (7.89)	95.8 (6.07)	99.6 (2.53)	NP	NP
その他*		26.5 (4.77)	41.9 (5.20)	30.5 (1.66)	15.9 (0.08)	20.2 (7.92)	28.8 (15.77)	NP	NP	26.8 (6.3)	11.6 (1.52)
残渣		0.6 (0.11)	ND	ND	ND	2.0 (0.76)	3.7 (2.03)	1.4 (0.09)	0.4 (0.01)	ND	ND

A 溶媒系 1 *m*-ヘキサン/酢酸エチル(2/1、v/v)、溶媒系 2 トルエン:酢酸エチル:酢酸(6/2/1、v/v/v)  
( )内は投与放射エネルギーに対する割合(%)、NP:No peak、ND:Not detected

\* 未知代謝物の合計(個々の最大検出量は尿:4.85%、糞:9.14%、胆汁:6.3%(% of dose))

単回経口投与後の尿、糞および胆汁中分析結果(B)

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射エネルギーに対する割合(%)									
		フェース I 尿		フェース II 尿		フェース I 糞		フェース II 糞		フェース II 胆汁	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
原点		88.6 (16.63)	98.8 (10.12)	87.0 (4.53)	94.8 (0.37)	46.0 (26.54)	38.9 (28.37)	NP	NP	99.9 (26.7)	100.7 (12.89)
	K	4.5 (0.84)	6.5 (0.67)					NP	NP	NP	NP
	L	NP	NP	NP	5.6 (0.02)		NP	NP	NP	NP	NP
	M	NP	NP	NP	NP	10.7 (6.17)	31.0 (22.61)	NP	NP	NP	NP
	H	6.6 (1.24)	2.0 (0.20)	4.07 (0.24)	NP	17.3 (9.98)	8.2 (5.98)	NP	NP	NP	NP
	I	NP	NP	NP	NP	0.8 (0.46)	NP	NP	NP	NP	NP
	B	NP	NP	NP	NP	1.2 (0.69)	3.0 (2.19)	NP	NP	NP	NP
プロフェジン	A	NP	NP	NP	NP	8.7 (5.02)	5.3 (3.87)	97.2 (6.29)	101.7 (2.81)	NP	NP
その他*		5.0 (0.93)	3.2 (0.33)	NP	NP	12.6 (7.27)	15.6 (11.37)	NP	NP	NP	NP
残渣		ND	ND	8.3 (0.43)	ND	2.8 (1.62)	ND	2.8 (0.18)	ND	0.1 (0.03)	ND

B 溶媒系 1 クロロホルム/アセトン(15/1、v/v)、溶媒系 2 トルエン:酢酸エチル:酢酸(6/2/1、v/v/v)  
( )内は投与放射エネルギーに対する割合(%)、NP:No peak、ND:Not detected

\* 未知代謝物の合計(個々の最大検出量は尿:0.54%、糞:8.97%、胆汁:未検出(% of dose))

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。

胆汁試料では、殆ど全ての放射能は原点に留まる、あるいは原点と不分離であり、雌雄間で大きな違いは認められなかった。溶媒系 A において (L)、 (M) および (I) と一致する放射性成分が認められた。

## 2. 液-液分配

尿および糞試料の何れにおいても、総放射能の 67% および 69% が分配後の水相に残存した。糞メタノール抽出液中総放射能の 31.5% が n-ヘプタンにより抽出され、同様に尿の場合、23.2% が酢酸エチルに抽出された。概ね、塩基性における抽出率は酸性あるいは中性での抽出率にくらべ低かった。クロマトグラム上得られた放射性成分の定量値を次表(尿) および 次々表(糞) に示す。

尿試料の n-ヘプタン画分、酢酸エチル画分および水相中の放射能の大部分は TLC の原点あるいはその近傍に留まった。その他の比較的極性の成分も認められ、分離は不十分ではあるものの、 (L)、 (H)、 (B)、 (M) および (I) とクロマトグラフィー挙動が一致した。

液-液分配後の尿試料中の代謝分析結果

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射能に対する割合(%)							
		初期抽出	溶媒抽出層						水層
			ヘプタン			酢酸エチル			
		pH 2	pH 7	pH 10	pH 2	pH 7	pH 10		
	K	97.5 (18.30)	100.5 (0.11)	52.7 (0.03)	61.2 (0.02)	56.8 (0.89)	46.5 (1.05)	93.3 (0.50)	98.6 (12.49)
	L	NP	NP	31.4 (0.02)	NP	NP	NP	9.6 (0.05)	3.5 (0.44)
	M	NP	NP		NP	12.9 (0.20)	30.6 (0.69)	2.1 (0.01)	NP
	H	NP	NP	15.8 (0.01)	16.6 (0.01)	12.7 (0.20)	19.9 (0.45)	NP	NP
	I	NP	NP			7.9 (0.12)		NP	NP
	B	NP	NP		3.9 (0.00)	4.6 (0.07)	4.0 (0.09)	NP	NP
	E G	NP	NP	NP	9.9 (0.00)	NP	NP	NP	NP
残渣		2.6 (0.49)	2.8 (0.00)	1.9 (0.00)	8.2 (0.00)	6.4 (0.10)	-0.3 (-0.01)	-4.5 (-0.02)	-1.9 (-0.24)

( )内は投与放射能に対する割合(%)、NP: No peak、ND: Not detected

糞試料では、原点に留まるあるいは原点と分離できない高極性成分の殆ど全ては水相に残存した。 (L) と一致する放射性成分は投与量の 0.3% を占め、水相から pH 2 において n-ヘプタンに抽出された。

(M) と一致する放射性成分は投与量の 1.2% を占め、水相から pH 7 において n-ヘプタンに抽出された。 (L) および (B) および (I) と一致する放射性成分(投与量の 17.5%) が認められた。 (B) と一致する成分は中性条件下で選択的に n-ヘプタンに抽出され、当該画分に抽出される総放射能の 80% 以上を占めた。一方、

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。

(H)の抽出率は低く、概ね水相に残存した。しかし、  
(I)と一致する放射性成分は少量ながらヘプタン画分に認められた。プロフェジン(A)と一致する放射性成分は投与量の 14.8% を占め、当該成分はヘプタン画分に認められ、さらに酸性条件下および中性条件下で水相に逆抽出された(酸性および中性において、それぞれ投与量の 7.6% および 0.6%)。

液-液分配後の糞試料中の代謝分析結果

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射能量に対する割合(%)				
		初期抽出	溶媒抽出(ヘプタン)			水層
			pH 2	pH 7	pH 10	
	K	32.2 (18.58)	6.0 (0.57)	13.9 (1.17)	61.7 (0.10)	70.7 (28.03)
	L	NP	2.6 (0.25)	NP	3.0 (0.01)	NA
	M	12.0 (6.92)	NP	14.6 (1.23)		NA
	H	30.4 (17.54)	NP	NP	NP	26.3 (10.43)
	I		11.7 (1.12)	NP	24.4 (0.04)	0.7 (0.28)
	B		NP	64.5 (5.43)	8.8 (0.01)	2.6 (1.03)
	E G		NP	NP		
		NP	NP	NP	NP	NP
プロフェジン	A	25.6 (14.77)	79.2 (7.59)	7.1 (0.60)	NP	NP
残渣		0.0 (0.00)	0.6 (0.06)	0.0 (0.00)	2.8 (0.00)	0.0 0.00

( )内は投与放射能量に対する割合(%)、NP:No peak、ND:Not detected

### 3. 酵素加水分解

尿、糞および胆汁試料について、β-グルクロニダーゼあるいはアリルサルファターゼ処理後に認められた放射性スポットの放射能定量結果を以下に示す。

尿においては、酵素処理により多くの原点あるいは原点近傍にあった成分の移動が認められた。これらのクロマトグラムには (L)、

(H) (M)および (I)とクロマトグラ

フィー挙動が一致する成分が認められた。雄性ラット尿(フェーズ1試験)においては、グルクロン酸抱合体は投与放射能の 9.8% を占めたものの、硫酸抱合体は少量(投与量の 2.7%)に留まった。雌性ラット尿(フェーズ1試験)でも同様に、グルクロン酸抱合体は投与放射能の 3.4% を占めたものの、硫酸抱合体は投与量の 0.7% に留まった。



酵素加水分解後の尿試料中代謝物分析結果

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射エネルギーに対する割合(%)					
		フェーズ1 雄			フェーズ1 雌		
		コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.	コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.
	K	90.9 (17.06)	38.6 (7.25)	76.7 (14.40)	87.0 (8.91)	54.2 (5.55)	80.3 (8.22)
	L		36.9 (6.93)	13.0 (2.44)		34.2 (3.50)	13.8 (1.41)
	M						
	H	9.0 (1.70)	15.5 (2.91)	7.0 (1.31)	6.6 (0.68)	14.0 (1.43)	2.2 (0.23)
	I		5.1 (0.96)	2.9 (0.54)		1.6 (0.16)	
その他*		NP	NP	NP	4.1 (0.42)	3.0 (0.30)	1.5 (0.15)
残渣		0.1 (0.02)	4.0 (0.75)	0.4 (0.08)	2.3 (0.24)	ND	2.2 (0.23)

( )内は投与放射エネルギーに対する割合(%)、NP: No peak、ND: Not detected

\* 未知代謝物の合計

フェーズ1試験動物から得た糞においては、酵素処理により多くの原点あるいは原点近傍にあった成分の移動が認められた。クロマトグラムには、

(L)、 (H)、 (B)、

(M)、 (I)およびプロフェジン(A)とクロマトグラフィー挙動が一致する成分が認められた。さらに、酵素処理試料中には複数の未知代謝物が認められた。雌雄間に顕著な差異は認められなかった。

酵素加水分解後の糞試料中代謝物分析結果

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射エネルギーに対する割合(%)					
		フェーズ1 雄			フェーズ1 雌		
		コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.	コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.
	K	33.8 (19.50)	8.7 (5.02)	38.0 (21.93)	31.4 (22.90)	23.5 (17.14)	23.4 (17.07)
	L	7.9 (4.56)		30.7 (17.71)	6.7 (4.89)		22.9 (16.70)
	M	NP	57.1 (32.95)	NP	NP	10.9 (7.95)	NP
	H	13.4 (7.73)		14.2 (8.19)	7.0 (5.11)		2.9 (2.12)
	I	1.8 (1.04)	NP	7.3 (4.21)	NP	2.3 (1.68)	9.5 (6.93)
	B	NP	13.9 (8.02)	NP	2.1 (1.53)	27.8 (20.28)	23.0 (16.77)
	J	NP	NP	NP	7.3 (5.32)	NP	NP
プロフェジン	A	11.5 (6.64)	10.3 (5.94)	1.4 (0.81)	6.8 (4.96)	17.9 (13.06)	11.4 (8.32)
その他*		22.3 (12.87)	6.3 (3.63)	4.1 (2.37)	31.9 (23.26)	7.1 (5.18)	1.9 (1.38)
残渣		9.2 (5.31)	3.7 (2.13)	4.4 (2.54)	6.8 (4.96)	10.6 (7.73)	4.9 (3.57)

( )内は投与放射エネルギーに対する割合(%)、NP: No peak、ND: Not detected

\* 未知代謝物の合計

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。

グルクロン酸抱合体は雄では投与放射能の 14.5% を占め、雌では 5.8% を占めた。硫酸抱合体は雄では少量に留まり、雌でも同程度であった。酵素処理対照区では、無処理区とわずかな差異が認められたものの、未知微量成分の増減のみの違いであった。

胆汁試料では、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理により多くの原点あるいは原点近傍にあった成分の移動が認められた。これらの成分は (L)(雌のみ)、(H)、(B)、(M)(雄のみ)、および (I)(雌のみ) 標品とのクロマトグラフィー挙動が一致した。その他に 3 種以下の未同定成分が認められた。グルクロン酸抱合体の合計は雄では投与量の 12.2% に達し (雌では 9.4%) たものの、硫酸抱合は少量 (雄では投与量の 0.1%、雌では 0.9%) に留まった。

酵素加水分解後の胆汁試料中代謝物分析結果

代謝物	記号	放射活性(%)および投与放射エネルギーに対する割合(%)					
		フェーズ2 雄			フェーズ2 雌		
		コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.	コントロール	$\beta$ -Glucuro.	Arylsul.
	K	95.8 (25.39)	49.8 (13.20)	95.4 (25.28)	98.1 (12.55)	24.3 (3.11)	90.7 (11.61)
	L	NP	NP	5.6 (1.80)	NP	10.3 (1.32)	1.9 (0.24)
	H	1.8 (0.48)	4.7 (1.25)		NP		1.3 (0.17)
	M	NP		NP	NP		
	I	NP	NP	0.7 (0.19)	NP		0.6 (0.08)
	B	NP	22.1 (5.86)	NP	NP	14.6 (1.87)	NP
その他*		NP	21.5 (5.7)	NP	NP	41.3 (5.29)	2.2 (0.28)
残渣		2.4 (0.63)	1.8 (0.48)	ND	1.9 (0.24)	9.5 (1.22)	3.3 (0.42)

( )内は投与放射エネルギーに対する割合(%)、NP:No peak、ND:Not detected

\* 未知代謝物の合計

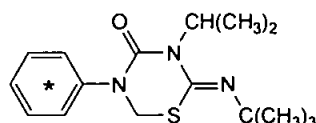
5) ラットにおける単回経口投与代謝試験(5)

(資料 No.M-4)

試験実施機関:

報告書作成年: 1997年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :



[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 :

2-tert-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3,5-チアジアジン-4-オン (以下[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 :

Sprague-Dawley (CRL:CD(SD))系ラット、6週齢雄 5匹、開始時体重 190~195 g

方法 :

投与 :

[フェニル-<sup>14</sup>C]プロプロフェジンを、非標識プロプロフェジンのアセトニトリル溶液に完全に溶解させたのち、窒素気流下で溶媒を完全に除去し、コーンオイルに懸濁して投与液を調製した(185 kBq/mg(5 µCi/mg))。この投与液を 5 ml/kg の容量で、設定投与量 100 mg/kg となるように強制経口投与した。実際平均投与量は 111.9 mg/kg であった。

なお、本試験の in-life 試験は英国で、代謝物の同定試験は米国で実施した。

用量設定根拠 :

標識体	用量 (mg/kg)	動物数	検討項目	試料および試料採取時間(時間)
[フェニル- <sup>14</sup> C] プロプロフェジン	100	雄 5 匹	分布	血液および血漿、腎臓、肝臓、腎周囲脂肪、脾臓、甲状腺、屠体(腸管を含む): 72
			排泄 代謝	尿: 6、12、24、48、72 糞: 24、48、72 ケージ洗浄液: 6、12、24、48、72

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。

分布 ; 雄 5 匹のラットに 100 mg/kg の用量で投与し、投与 72 時間後に血液および血漿、腎臓、肝臓、腎臓周囲脂肪、脾臓、甲状腺および屠体(腸管を含む)を採取した。

排泄 ; 5 匹の雄ラットに 100 mg/kg の用量で経口投与し、尿試料は投与後 6、12、24、48、72 時間に採取、糞試料は 24、48、72 時間に、ケージ洗浄液は 6、12、24、48、72 時間に採取した。

代謝 ;

結果

分布 : [フェニル-<sup>14</sup>C]プロロフェジン 100 mg/kg を雄ラットに単回経口投与し 72 時間後における主要な臓器・組織中放射能濃度を下表に示す。

臓器・組織	臓器および組織中放射能濃度	
	mg eq./kg (プロロフェジンとして)	
	平均	標準偏差
血液	1.550	0.259
甲状腺	1.639	0.401
腎臓	1.046	0.150
肝臓	7.145	1.074
脾臓	0.500	0.155
腎臓周囲脂肪	0.709	0.159
血漿	0.910	0.145
屠体	0.449	0.132

採取した血液から血漿を分離、その後、腎臓、肝臓、腎臓周囲脂肪、脾臓、甲状腺および屠体を採取して、含有する放射エネルギーを測定した。

投与 72 時間後における臓器・組織中の残留総放射能濃度は投与放射能の 1.0% 以下であった。最大残留放射能濃度は肝臓に認められ、肝臓組織中プロロフェジンとして 7.15mg/kg であり、血液、甲状腺および腎臓の組織中における残留放射能濃度はプロロフェジンとして 1~2mg/kg を示した。

排泄 : [フェニル-<sup>14</sup>C]プロロフェジン 100 mg/kg を雄ラットに単回経口投与後における糞中および尿中への放射能排泄率および累積排泄率、ケージ洗浄液中ならびに試験終了時(投与後 72 時間)の屠体中に残留する放射能を下表に示す。

投与後時間 (hr)	排泄率(投与放射エネルギーに対する割合%)					
	尿		糞		ケージ洗浄	
	排泄率	累積排泄率	排泄率	累積排泄率	排泄率	累積排泄率
0-6	3.046				0.943	
6-12	4.108	7.154	68.01		1.002	1.945
12-24	4.273	11.427			0.669	2.624
24-48	1.318	12.745			10.16	78.17
48-72	0.199	12.949	0.854	79.02	0.043	2.804
臓器・組織	0.4					
屠体	0.437					
総回収率	95.21					

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。

投与放射能は定量的に回収され、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。投与後 24 時間までに投与量の 82%が排泄され、72 時間後までに 95%が排泄された。

投与後 72 時間以内に排泄された尿および糞中放射能は、それぞれ投与量の 12.9 および 79.0%を示し、ケージ洗浄液中には投与量の 2.8%が認められた。なお、臓器・組織内に残留した放射能は投与量の 0.4%、屠体中の残留量は 0.4%を示した。

なお、ラットにおける単回経口投与代謝試験(1)(資料 No.M-1)で呼気中排泄は投与量の 0.5%以下であったために本試験における呼気の捕集は行わなかった。本試験においては投与放射能は定量的に回収され、総回収率は 95.2%であった。

代謝 ; [フェニル-<sup>14</sup>C]プロフェジン 100 mg/kg を雄ラットに単回経口投与後 72 時間以内に排泄された尿および糞中における代謝物の定量結果を下表に示す。

代謝物	記号	代謝物量 (投与放射能に対する割合、%)			
		尿	糞		合計
		0-72 時間	0-24 時間	24-48 時間	
プロフェジン	A	ND <sup>A</sup>	40.3	5.1	45.4
	D	ND	6.4	0.8	7.2
	E	ND	0.1	ND	0.1
	G	ND	0.1	ND	0.1
	H	0.5	< 0.1	ND	0.5
	J	ND	< 0.1	ND	< 0.1
	L	2.5	ND	ND	2.5
	R	0.3	3.6	1.0	4.9

A: 検出されず。

#### 糞中代謝物

投与後 48 時間までに排泄された糞 (排泄放射能は投与量の 78.2%) からアセトニトリルおよび水で抽出された抽出物中の放射能は投与量の 70.6%であった。この抽出物中における主な代謝物は未変化のプロフェジン(A)で投与量の 45.4%を示し、他に主要代謝物として、以下の化合物が同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後 24 時間までの糞中からアセトニトリルおよび水で抽出されなかった残留物のジオキサン/塩酸による加水分解後に複数の代謝物が検出されたが、いずれも極性物質で、各々投与量の 2.6%を越えるものはなかった。  
なお、投与後 48 時間までに排泄された糞中の未抽出あるいは未同定代謝物は、いずれも投与量の 3.3%以下であった。

#### 尿中代謝物

投与 72 時間後までに排泄された尿(投与量の 12.9%)をサルファターゼにより加水分解して得られた主な代謝物は (L)が投与量の 2.5%を示し、(H)は 0.5%、また、(R)は 0.3%であった。なお、尿中の最大未同定代謝物は投与量の 1.3%であった。

#### 結論

: 以上の結果から、ラットに経口投与されたブプロフェジンは、一部が体内に吸収・分布された後、速やかに尿および糞に排泄されることが明らかとなった。本試験で同定された代謝物は投与量の 60.7%で、未同定代謝物あるいは抽出されない代謝物は個々に 3.3%を越えるものはなかった。本試験結果は、ラットにおける単回経口投与代謝試験(1)(資料 No.M-1)の代謝過程および排泄割合と一致し、ラットにおける代謝分解経路はブプロフェジンのフェニル環の水酸化、ブチル基の酸化およびチアジアジナン環の開裂であることが示唆された。