

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>

(網掛け部分の試験成績は残留農薬安全性評価委員会で評価済み)

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
運-1 (非GLP)	動物体内における代謝	ラット雄	試験項目:排泄バランス・組織分布 試験方法: [³ H]Probenazole を 20mg/kg で 1 回経口投与し、吸収・排泄・組織分布を測定。 また、20mg/kg を 1 回経口投与し、小腸内容物および尿中の代謝物を検討した。	血液中濃度は投与 2 時間後に最高濃度 (14.75 μg/mL) となり、半減期 68.41 時間で消失した。 尿・糞への排泄は投与 24 時間後までにはほぼ終了した。尿中への排泄が大部分であり、糞中への排泄は少なかった。 組織内濃度は投与 6 時間後に最高となった胸腺を除き、投与 1 時間後に最大となった。投与 1~48 時間後における組織内分布率は血液:2.38~4.32%、肝:1.82~5.79%、腎:0.2~1.68%、胃:0.08~0.94%であった。その他の組織は 0.2%以下であった。 6 時間後における小腸内容物の代謝物は M5(U1-1)+M6(U1-2)が 61.6%、M2(PBZ-C)が 28.8%、未変化体が 4.7%であった。尿では M2(PBZ-C)が 62.3%、M5(U1-1)+M6(U1-2)が 24.5%であった。	(1978年)	262
運-2 (非GLP)	動物体内における代謝	ラット雄	試験項目:代謝物同定 試験方法: [³ H]Probenazole を 20mg/kg および 100mg/kg で 1 回経口投与し、尿中の代謝物を検討した。	小腸内容物および尿中に認められた 2 種類の代謝物の内、1 つは M2(PBZ-C)であった。もう 1 つは M5(U1-1)と M6(U1-2)の 2 種類の混合物であり、それぞれサッカリンを構造に有していた。	(1987年)	266
運-3 (非GLP)	動物体内における代謝	ラット雄	試験項目:代謝物同定 試験方法: [³ H]Probenazole を 200mg/kg で 1 回経口投与し、尿中代謝物 (M5、M6)の同定を行った。	尿中から M5(U1-1)と M6(U1-2)を単離し、それぞれの構造を決定した。	(1989年)	268
運-4	動物体	ラット	試験項目:排泄バランス	薬物動態パラメータは以下の通り		270

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
(非GLP)	内における代謝	雌雄	<p>ス・組織分布・代謝物同定</p> <p>試験方法： [¹⁴C]Probenazole を 20mg/kg および 200 mg/kg で 1 回経口投与し、吸収・排泄・組織分布を測定。また、尿中代謝物を検討した。</p>	<p>であった。</p> <p><20mg/kg></p> <p>T_{max} : 1 時間 (雌雄)</p> <p>C_{max} : 16.5 μg eq/mL (雄) 13.7 μg eq/mL (雌)</p> <p>AUC₀₋₁₆₈: 0.788mg eq·hr/mL (雄) 0.622mg eq·hr/mL (雌)</p> <p><200mg/kg></p> <p>T_{max} : 8 時間 (雄) 6 時間 (雌)</p> <p>C_{max} : 127.7 μg eq/mL (雄) 86.3 μg eq/mL (雌)</p> <p>AUC₀₋₁₆₈ : 8.23mg eq/g.h (雄) 6.88mg eq/g.h (雌)</p> <p>投与 168 時間後までの尿・糞中への排泄は以下の通りであった。</p> <p><20mg/kg></p> <p>尿 : 74.3% (雄)、81.3% (雌) 糞 : 15.3% (雄)、9.7% (雌) 体内残存率 : 9.2% (雄)、6.5% (雌)</p> <p><200mg/kg></p> <p>尿 : 67.8% (雄)、78.0% (雌) 糞 : 22.4% (雄)、11.3% (雌) 体内残存率 : 10.1% (雌雄)</p> <p>投与 24 時間後までの尿中における代謝物の投与量に対する割合は以下の通りであり、未変化体は認められなかった。</p> <p>M5(U1-1) : 8.4~10.9% M6(U1-2) : 2.6~3.3% M2(PBZ-C) : 31.8~54.9%</p>	(1991年) (1992年) (1992年)	
運-5 (GLP)	植物体内における代謝	水稻-1	<p>試験項目:分布、移行、代謝</p> <p>試験方法： [¹⁴C]probenazole を 13.8 mg/ポット(最大慣行施用量相当)で 2 回水面施用した。1 回目処理 21 日後に茎葉部を中間採取し、2 回</p>	<p>最終収穫期における玄米および稲わらの TRR レベルはそれぞれ 0.60ppm、33.2ppm であった。玄米においては 0.20ppm(TRR の 34%)が抽出され、0.39ppm(TRR の 66%)が結合残渣に存在した。玄米においては TRR の 10%を超える代謝物は検出されなかった。一方、稲わらにおいては、27.9ppm(TRR の 84%)が抽出さ</p>	(2007)	285

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
			<p>目処理 79 日後に玄米、籾殻、稲わら、根部を採取して、放射能を測定した。また、HPLC、TLC で代謝物を同定、定量した。</p>	<p>れ、5.3ppm(TRR の 16%)が結合残渣に存在した。稲わらにおける主要代謝物としては、M2(PBZ-C) および M4(PBZ-E) がそれぞれ 4.2ppm(TRR の 13%)、9.8ppm (TRR の 30%) 検出されたが、親化合物は検出されなかった。また、24min 代謝物が 9.0ppm(TRR の 27%)検出された。未変化体は検出されなかった。</p> <p>一方、中間収穫期における茎葉部の TRR レベルは 16.4ppm であった。15.2ppm(TRR の 93%)が抽出され、1.2ppm (TRR の 7%) が結合残渣に存在した。主要代謝物としては、M2(PBZ-C)、M3(PBZ-D)、および M4(PBZ-E) がそれぞれ 4.2ppm(TRR の 25%)、2.8ppm (TRR の 17%)、2.6ppm(TRR の 16%)検出された。また 24min 代謝物が 3.7ppm(TRR の 23%)検出された。</p>		
運-6	植物体内における代謝	水稻-2	<p>試験項目:分布、移行、代謝</p> <p>試験方法: 出穂約 2 週間前の稲に水面処理し、処理 2、7、14、21 及び 42 日後に採取した。止葉、他の葉、茎(葉、穂に分けて放射活性を計測し体内分布を調べた。それぞれの採取日の試料でオートラジオグラムを作成し体内移行性を調べた。 また、TLC により非標識の想定代謝物との比較を行った。</p>	<p>標識化合物は施用後直ちに葉に移行し蓄積されて、止葉では約 2 週間後に、古い葉では約 3 週間後に最高水準に達し、以後徐々に減少した。穂及び枝梗への移行は極めて少なかった。</p> <p>葉では縁と先端において濃度が高かった。新葉の方が古い葉よりも低かった。</p> <p>茎と葉鞘における濃度は葉よりも低かった。</p> <p>茎、葉鞘、穂、枝梗の濃度は非常に低く、すべての採取時でほぼ一定であった。</p> <p>稲体の抽出物から M1、M2 及び M3 が同定され、残りの未定代謝物は、サッカリン結合物の一種類と推定された。</p> <p>稲体中では、次の順序で代謝物に変換すると推定された。プロベ</p>	(1972 年)	293

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
				<p>ナゾール → M1 → M2 → M3。 稲体中の標識化合物の大部分は、M2 と M3 であり、プロベナゾールは痕跡、M1 は少ししか検出されなかった。</p> <p>また、稲用水耕培地中での代謝試験の結果ではプロベナゾールは水培地中で M1 にすぐ分解し、その後ゆっくりと加水分解して M2 になることが推定された。</p>		
運-7 (GLP)	植物体内における代謝	キャベツ	<p>試験項目:分布、移行、代謝</p> <p>試験方法: ¹⁴C]probenazole を 44.4 mg/ポット (最大慣行施用量相当) で移植当日に土壌処理した。施用 82 日後に中間収穫、112 日後に最終収穫して、放射能を測定した。また、HPLC, LC-MS/MS, TLC で代謝物を同定、定量した。</p>	<p>最終収穫期におけるキャベツ結球部の TRR レベルは 3.86ppm であり、そのほぼ全量が抽出された。主要代謝物としては M4(PBZ-E) が 1.85ppm (TRR の 48%) 検出された。また、23 min 代謝物および 24 min 代謝物がそれぞれ 0.57ppm (TRR の 15%)、0.48ppm (TRR の 13%) 検出された。未変化体は検出されなかった。一方、中間収穫期におけるキャベツ結球部の TRR レベルは 4.68ppm であり、そのほぼ全量が抽出された。主要代謝物としては、M2(PBZ-C) および M4(PBZ-E) がそれぞれ 0.87ppm (TRR の 19%)、2.12ppm (TRR の 45%) 検出された。</p>	(2007)	295
運-8 (GLP)	植物体内における代謝	キュウリ	<p>試験項目:分布、移行、代謝</p> <p>試験方法: ¹⁴C]probenazole を 37 mg/ポット (最大慣行施用量相当) で移植当日に土壌処理した。移植 82 日後に中間収穫後、112 日後に最終収穫して、放射能を測定した。また HPLC, TLC で代謝物を同定、定量した。</p>	<p>最終収穫期におけるキュウリの TRR レベルは 0.55ppm であり、そのほぼ全量が抽出された。主要代謝物としては M2(PBZ-C) および M4(PBZ-E) がそれぞれ 0.13ppm (TRR の 23%)、0.24ppm (TRR の 44%) 検出された。未変化体は検出されなかった。一方、中間収穫期におけるキュウリの TRR レベルは 1.08ppm であり、そのほぼ全量が抽出された。主要代謝物としては M2(PBZ-C) および M4(PBZ-E) がそれぞれ 0.15ppm (TRR の 13%)、</p>	(2007)	301

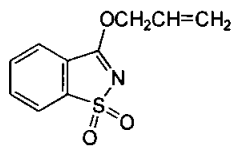
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁												
				0.62ppm(TRR の 58%)検出された。														
運・9 (GLP)	土壌分解等 (好氣的湛水土壌)	水田土壌 (埼玉県熊谷市)	試験方法： [¹⁴ C]probenazole を 4 mg/kg (最大慣行施用量相当) で処理した。 25°Cでインキュベートし、1,3,10,60,90, 120 日後の放射能を測定した。また、HPLC,TLC,LC/MS で分解物を同定、定量した。	DT ₅₀ は 0.75 日、DT ₉₀ は 2.5 日であり、非常に速やかに分解した。主要な分解物として M1(PBZ-B) (最大 40.9%) および M2(PBZ-C) (最大 82.5%) を検出した。しかしながら、120 日後には M1(PBZ-B) は 0.5%、M2(PBZ-C) は 61% まで減少した。	(2007)	306												
運・10 (GLP)	土壌分解等 (好氣的土壌)	畑地土壌 (埼玉県久喜市)	試験方法： [¹⁴ C]probenazole を 7.2 mg/kg (最大慣行施用量相当) で処理した。 25°Cでインキュベートし、1,7,30,60,90 日後の放射能を測定した。また、HPLC,TLC で分解物を同定、定量した。	DT ₅₀ は 5.9 日、DT ₉₀ は 19.7 日であり、速やかに分解した。90 日後における CO ₂ への無機化率は約 75% であった。主要な分解物としては M1(PBZ-B) (最大 23.1%) および M2(PBZ-C) (最大 48.2%) を検出したが、いずれの分解物も 90 日後には 2.6% 以下まで減少した。	(2007)	316												
運・11 (GLP)	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH 4、7、9)	試験方法： [¹⁴ C]probenazole を 3 mg/L となるように各緩衝液に添加し、25°Cで 31 日間インキュベートした。経時的に試料を採取し、放射能を測定した。また、HPLC,TLC で分解物を同定、定量した。	各緩衝液中での DT ₅₀ および DT ₉₀ は以下の通りであった。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>DT₅₀</th> <th>DT₉₀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4</td> <td>16.8</td> <td>55.8</td> </tr> <tr> <td>pH 7</td> <td>9.8</td> <td>32.4</td> </tr> <tr> <td>pH 9</td> <td>0.2</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">単位：時間</p> 主要な分解物は、M1(PBZ-B) および M2(PBZ-C) であった。		DT ₅₀	DT ₉₀	pH 4	16.8	55.8	pH 7	9.8	32.4	pH 9	0.2	0.5	(2007)	325
	DT ₅₀	DT ₉₀																
pH 4	16.8	55.8																
pH 7	9.8	32.4																
pH 9	0.2	0.5																
運・12 (GLP)	水中運命 (水中光分解)	緩衝液 (pH 4) および自然水	試験方法： [¹⁴ C]Probenazole を 3 mg/L となるように添加し、25°Cで	緩衝液(pH 4)、自然水ともに速やかに分解し、東京の春の太陽光に換算した DT ₅₀ および DT ₉₀ は以下の通りであった。	(2007)	332												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要				試験機関 (報告年)	記載 頁
			33.2W/m ² (300-400 nm)の光強度で10日間照射した。経時的に試料を採取し、放射能を測定した。また、HPLC,TLCで分解物を同定、定量した。		DT ₅₀	DT ₉₀			
				pH 4	0.6	2.1			
				自然水	0.4	1.3			
				単位：日 主要な分解物は、M1(PBZ-B)、M2(PBZ-C)およびM8(PBZ-K)であった。					
運-13 (GLP)	土壌吸着	砂壌土 (宮崎) 埴壌土 (北海道) 軽埴土 (茨城) 軽埴土 (石川)	試験条件： (土/水比) 1/5 (濃度) 0.5, 1, 2, 5 ppm (温度) 25℃	(吸着平衡化時間) 16時間 (吸着パラメータ)				(2000)	341
					宮崎	北海道	茨城	石川	
				K	2.50	2.20	6.53	3.19	
				K _{oc}	160	100	251	313	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
PBZ	親化合物	Probenazole	3-アリルオキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-1,1-ジオキソド	
M1	動物 植物 土壌 水中			
M2	動物 植物 土壌 水中			
M3	植物			
M4	植物 土壌 水中			
M5	動物			
M6	動物			
M7	土壌			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

M8	土壌 水中	
----	----------	--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

1. 動物中運命に関する試験

1) ³H 標識プロベナゾールを用いたラット体内における代謝運命 (資料 運-1)
試験機関

報告書作成年 1978年

放射性標識化合物： [³H]Probenazole * : ³H 標識位置

試験方法：

標識検体を供試動物に経口投与し、その放射能を指標として、血液濃度、尿、糞中排泄、組織内濃度及び分布、代謝物の分析の検討を行った。試験の構成を以下に示す。

試験項目	用量 (mg/kg)	性, 動物数	試料採取時点 (hr)	採取試料
血液中濃度	20	雄, 3匹	0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48	血液
排泄バランス (導尿処理)	20	雄, 3匹	1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 (糞は24, 48時間後のみ)	尿, 糞
排泄バランス (非導尿処理)	20	雄, 3匹	6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 (6時間後は尿のみ)	尿, 糞
組織分布	20	雄, 1匹 (48時間後まで)	1, 3, 6, 9, 24, 30, 36, 42, 48	組織, 尿, 糞, 血液
		雄, 3匹 (72, 168時間後)	72, 168	組織, 尿, 糞, 血液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

(1) 吸収・排泄、体内分布

(イ) 血液中濃度及び尿、糞中への排泄

導尿処置したラットに³H-プロベナゾールを経口投与 (20mg/kg) し、経時的に尾静脈より血液を採取し、24時間乾燥してその放射能を測定した。

尿、糞も経時的に分別採取し、その放射能を測定した。また、対照群として非導尿処置ラットの尿、糞も測定した。

(ロ) 組織内濃度及び分布

³H-プロベナゾールを雄ラットに経口投与 (20mg/kg) し、所定時間に放血死させ、組織内分布を調べた。

(2) 代謝物の分析

³H-プロベナゾールを雄ラットに経口投与 (20mg/kg) し、小腸内容物及び自然尿排泄について分析を行った。

結果：

(1) 吸収・排泄、体内分布

(イ) 血液中濃度及び尿、糞中への排泄

導尿処理したラットにおける血液中放射能濃度及び薬物動態パラメーターを以下に示す。

導尿処置したラットにおける³H-プロベナゾール経口投与後の血液中放射能濃度

時 間 (hr)	放射性濃度 ($\mu\text{g/ml}$ プロベナゾール換算濃度)
0.5	9.17 \pm 0.23
1	12.97 \pm 1.66
2	14.75 \pm 1.55
3	12.52 \pm 0.55
4	12.47 \pm 1.18
6	11.36 \pm 0.46
8	11.82 \pm 0.93
12	10.67 \pm 0.74
24	10.29 \pm 0.94
48	8.17 \pm 0.48

数値は 平均値 \pm 標準偏差 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、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

導尿処置したラットにおける³H-プロベナゾールの薬物動態パラメーター

T _{max} (hr)	2
C _{max} (μg/mL)	14.75
T _{1/2} (hr)	68.41

尿、糞中への排泄は投与 24 時間後までにほぼ終了した。尿中への排泄が大部分であり、糞中への排泄は少なかった。

(ロ) 組織内濃度及び分布

結果の概要を以下の表に示した。

組織内濃度は投与 6 時間後に最高となった胸腺を除き、投与 1 時間後に最高濃度となった。

投与 1~48 時間後における組織内分布率は、血液 2.38~4.32%、肝 1.82~5.79%、腎 0.20~1.68%、胃 0.08~0.94%であった。その他組織は 0.20%以下であった。

(2) 代謝物

経口投与 3、6 時間後における小腸内容物及び 24 時間後までの自然排泄尿は、有機溶媒で、それぞれ 38.3%、47.6%、79.3%が抽出された。

代謝物に関しては TLC 上の放射能を測定して確認されたスポットの R_f 値の小さい順に小腸内容物 S₁、S₂、尿は U₁、U₂ の番号を付した。

小腸内容物では S₁ が多く、S₂、未変化体の順であり、TLC 上における比率は、3 時間後では 44.5%、35.7%、2.9%、6 時間後では 61.6%、28.8%、4.7%であった。

尿では U₂ が多く 62.3%、ついで U₁ が 24.5%であり未変化体相当部に放射能は認められなかった。

以上より、本検体は動物体内において投与量の大部分が尿中に排泄され、組織親和性が低く、長時間体内に残留する可能性がないことが明らかとなった。

本資料に記載されたデータに係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ノルマ株式会社にある。

投与量	検査組織	単位	時間												
			0.5時間	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間	120時間	144時間	168時間
1回投与 20mg/kg	血液	濃度 (μg 親化 合物換算/ml)	9.17±0.23	12.97±1.66	14.75±1.55	12.52±0.55	12.47±1.18	11.36±0.46	11.82±0.93	10.67±0.74	10.29±0.94	8.17±0.48			
			1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間	144時間	168時間
	導尿処理	尿	12.64±2.27	34.43±5.59	42.20±4.76	53.77±3.40	57.58±4.01	65.83±3.37	73.54±5.90	75.87±6.09	—	—	—	—	—
		糞	—	—	—	—	—	—	1.51±0.83	2.62±1.16	—	—	—	—	—
	非導尿処置	尿	—	—	—	73.31±0.85	—	78.95±1.58	81.14±1.43	82.73±1.40	83.93±1.39	85.21±1.41	86.00±1.36	86.62±1.30	87.06±1.28
		尿中のH ₂ O	—	—	—	0.47±0.08	—	0.59±0.12	0.62±0.11	0.64±0.11	0.66±0.11	0.68±0.11	0.69±0.11	0.70±0.11	0.71±0.11
	糞	—	—	—	—	—	1.26±1.18	6.11±0.33	6.83±0.36	7.20±0.31	7.38±0.27	7.51±0.27	7.61±0.26	7.70±0.27	
	組織濃度 (μg eq/kg or mL) (括弧内は 分布率%)	1時間	3時間	6時間	9時間	24時間	30時間	36時間	42時間	48時間	72時間	168時間			
		血液	13.26(1.32)	11.42(3.66)	10.56(3.38)	11.45(3.66)	11.04(3.53)	7.46(2.39)	10.88(3.48)	7.73(2.47)	7.43(2.38)	9.48±0.43(2.98±0.16)	8.27±0.94(2.77±0.34)		
		大脳	1.87(0.03)	1.13(0.02)	0.91(0.02)	0.75(0.01)	0.57(0.01)	0.17(0.01)	0.69(0.01)	0.41(0.01)	0.57(0.01)	0.62±0.04(0.02±0.01)	0.49±0.13(0.01±0.00)		
		小脳	2.03(0.01)	1.24(0.01)	0.99(<0.01)	0.81(<0.01)	0.68(<0.01)	0.59(<0.01)	0.80(<0.01)	0.52(<0.01)	0.67(<0.01)	0.64±0.14(<0.01)	0.50±0.10(<0.01)		
		顎下腺	6.00(0.05)	4.55(0.03)	4.09(0.03)	4.24(0.03)	3.40(0.02)	3.10(0.02)	3.07(0.03)	2.22(0.02)	2.14(0.02)	1.25±0.19(0.01±0.00)	1.12±0.11(0.01±0.00)		
		胸腺	3.41(0.03)	3.87(0.05)	4.04(0.04)	3.65(0.01)	2.03(0.02)	1.66(<0.01)	1.41(0.02)	1.20(<0.01)	1.00(0.02)	1.06±0.21(<0.01)	1.11±0.16(<0.01)		
		心臓	6.89(0.12)	6.41(0.10)	5.45(0.06)	6.66(0.08)	4.95(0.08)	3.25(<0.01)	3.15(0.05)	3.23(0.05)	3.15(0.05)	3.87±0.34(0.04±0.01)	2.85±0.46(0.04±0.01)		
		肺	8.67(0.20)	6.99(0.16)	6.93(0.12)	6.28(0.12)	6.16(0.11)	4.94(0.07)	4.38(0.09)	3.98(0.09)	3.75(0.09)	3.02±0.72(0.06±0.01)	2.74±0.25(0.06±0.00)		
		肝臓	36.40(5.79)	29.26(4.71)	18.47(3.33)	12.44(1.70)	10.44(2.96)	11.09(1.66)	15.48(3.59)	12.80(2.70)	12.16(1.82)	6.23±1.17(1.02±0.05)	5.16±0.58(0.87±0.08)		
		腎臓	43.48(1.68)	17.12(0.67)	13.66(0.56)	14.60(0.48)	10.16(0.42)	7.25(0.26)	7.76(0.32)	6.50(0.27)	5.13(0.20)	4.89±1.10(0.17±0.03)	3.80±0.15(0.13±0.01)		
		脾臓	7.00(0.07)	5.36(0.05)	4.73(0.05)	5.32(0.04)	4.41(0.04)	3.79(0.03)	3.73(0.04)	3.21(0.03)	3.19(0.03)	2.53±0.20(0.12±0.00)	1.88±0.17(0.12±0.00)		
		膵臓	6.81(0.05)	6.00(0.04)	4.56(0.05)	4.73(0.03)	3.63(0.03)	2.89(0.03)	2.85(0.02)	2.63(0.03)	2.72(0.04)	2.28±0.42(0.03±0.00)	1.43±0.35(<0.01)		
		副腎	8.83(<0.01)	5.17(0.01)	4.04(<0.01)	4.82(<0.01)	3.81(<0.01)	2.78(<0.01)	2.73(<0.01)	2.69(<0.01)	2.43(<0.01)	1.64±0.42(<0.01)	1.55±0.22(<0.01)		
		胃	36.32(0.94)	22.11(0.55)	23.54(0.50)	17.05(0.34)	7.16(0.14)	4.86(0.09)	4.41(0.11)	3.76(0.09)	2.93(0.08)	2.96±0.46(0.06±0.01)	2.02±0.11(0.05±0.01)		
		睾丸	2.69(0.04)	1.95(0.02)	1.59(0.02)	1.50(0.03)	1.16(<0.01)	0.97(0.01)	0.96(0.01)	0.75(0.01)	0.77(0.01)	0.75±0.08(0.01±0.00)	0.28±0.06(<0.01)		
		膀胱	7.31(0.01)	4.06(0.01)	4.60(0.01)	3.89(0.02)	4.20(<0.01)	2.53(<0.01)	3.38(<0.01)	2.41(<0.01)	2.50(<0.01)	1.90±0.23(—)	0.94±0.21(—)		
		尿	(—)	(—)	(28.63)	(44.53)	(42.21)	(35.62)	(65.64)	(28.73)	(34.34)	(56.10±11.90)	(49.06±9.91)		
		糞	(—)	(—)	(1.51)	(0.45)	(1.37)	(4.63)	(6.20)	(5.34)	(6.30)	(5.37±0.76)	(5.52±0.07)		
		膀胱中の尿	(18.25)	(11.31)	(2.20)	(2.15)	(0.04)	(<0.01)	(0.05)	(0.02)	(<0.01)	(0.06±0.06)	(<0.01)		
		胃内容物	(20.81)	(11.43)	(2.70)	(0.21)	(0.01)	(0.36)	(<0.01)	(<0.01)	(0.01)	(<0.01)	(0.03±0.02)		
小腸内容物	(11.94)	(2.58)	(0.44)	(0.51)	(0.13)	(0.11)	(0.07)	(0.03)	(0.10)	(0.05±0.01)	(0.02±0.01)				
大腸内容物	(5.58)	(7.07)	(1.08)	(2.66)	(0.09)	(0.03)	(0.12)	(0.08)	(0.02)	(0.04±0.02)	(0.01±0.01)				
盲腸内容物	(0.16)	(8.49)	(2.37)	(4.70)	(0.16)	(0.01)	(0.15)	(0.14)	(0.93)	(0.07±0.01)	(0.03±0.01)				

注：—) データなし

2) ラットにおける代謝物の分離同定

(資料 運-2)

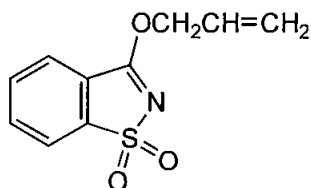
試験機関

報告書作成年 1987年

試験の目的：

動物に於ける代謝試験研究は、1978年にトリチウム標識のプロベナゾールを使用した試験（資料：運-1）を明治製菓株式会社中央研究所及び第一化学薬品株式会社で行ったが代謝物の同定に至らなかった。前回の試験に於いて尿中 (U_1 , U_2) 及び小腸内容物 (S_1 , S_2) に認められた2個の放射活性物質の同定を目的として本試験を実施した。なお、尿中及び小腸内容物中にそれぞれ認められた U_1 と S_1 および U_2 と S_2 はTLC上のRF値が等しいので同一物質と判断し尿中の物質のみ同定を行った。

供試化合物：3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキソド



供試動物：Wistar系 STラット雄 (220~230g)、一群6匹

試験方法：

検体投与方法；検体を0.5%CMCに懸濁し、供試動物に20mg/2ml/kg及び100mg/2ml/kgでゾンデを用いて経口投与した。

尿の採取法；投与後24時間までの自然排泄尿を採取し、実験に供した。

代謝物の抽出法；代謝物の抽出は酢酸エチル (0.25%ギ酸含有)で行った。抽出液を濃縮乾固後、メタノールに溶解し濾別した後に濾液をTLC分析用試料とした。

代謝物の分離同定；未同定物質 U_2 (S_2) の同定

酢酸エチルで抽出し、TLC2次元展開を行い、代謝物のスポットを特定し、シリカゲルプレートを用いて分離を行い、GC-MSで分析した。

未同定物質 U_1 (S_1) の検索；

酢酸エチル抽出試料液をTLC上に塗布し、展開後原点部をけずりとり、メタノールで抽出して、濃縮乾固後0.1N・NaOHで加水分解して、生成物をTLC及びHPLCで分析を行った。また、原点部分を抽出後、更に展開し、プレートを適宜分画して各部分をけずりとり、加水分解の生成物を分析し、代謝物のスポットの特定を行った。また、対応して、HPLCの分析を行い、代謝物のLC上のピークの特定制を行った。

結果：

<未同定物質 U_2 (S_2) の同定>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

<未同定物質 U_1 (S_1) の検索>

3) ラットにおける代謝物の分離同定 (第2報)

(資料 運-3)

試験機関

報告書作成年 1989年

試験の目的：前報 (資料:運-2) においてプロベナゾールを投与したラットの尿中代謝物 [U_1 (S_1), U_2 (S_2)] の分離同定を行い、その結果、 U_2 (S_2) をM2(サッカリン)と同定した。また、 U_1 (S_1) 中に二つの代謝物 (M5, M6) が存在し両物質共にアルカリ加水分解でサッカリンを生ずる事を認めた。

本試験はM5, M6の分離同定を目的として実施した。

供試化合物：3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキシド

供試動物：Wistar系 ラット 雄 (240~280g)、一群6匹

試験方法：

検体投与方法 ; 検体を0.5%CMCに懸濁し、供試動物に100 mg/mlの濃度で2 mg/kgをゾンデを用いて経口投与した。

尿の採取法 ; 投与後24時間までの自然排泄尿を採取し、実験に供した。

代謝物の単離 ; 尿を親水ポーラスポリマーに吸着させ、10%アセトニトリル水溶剤を用いてM5を、50%アセトニトリル水溶剤でM6をそれぞれ溶出させた。粗製物は更にクロマトを繰り返しシリカゲルクロマトで精製した。M5は更に脱塩を行った。

代謝物の検出、確認はTLCにより行った。

代謝物の構造解析

質量スペクトル、NMRスペクトルを解析して構造を推定した。また、想定化合物の合成を行い比較検討を行った。M6についてはHPLC法により光学的性質を決定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

結 果

単離物質M5の同定

単離物質M6の同定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

4) ラットにおける薬物動態試験

(1) 投与液の均一性, 安定性及び予備検討

(資料 運-4)

試験機関

報告書作成年 1991年

供試標識化合物: 3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキシド

供試動物: Wistar系 SPF 雄ラット (1群1匹)

(体重: 146~150g)

試験方法: 標識検体 (^{14}C -プロベナゾール) を用いて投与液を調製し、投与液状態での均一性、安定性について検討を行った。また、標識検体200mg (3.7MBq) /kgを経口投与し、血液中濃度、尿、糞及び呼吸排泄率について検討した。試験の構成を以下に示す。

試験項目	用量 (mg/kg)	性, 動物数	試料採取時点 (hr)	採取試料
血漿中濃度	200	雄, 1匹	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120	血液
排泄バランス	200	雄, 1匹	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 (糞は4, 8hrは採取せず)	尿, 糞, 呼吸, カーカス (120hr)

試験結果: 標識検体投与液の放射化学的純度は調製直後では98%以上であったが、3日後では96%以上となった。また、調製直後の懸濁状態は良好であった。

血液中濃度は投与後8時間に最高濃度104.3 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、24時間から120時間まで半減期140時間で消失した。

尿中には投与後4時間までに投与量の11.4%、8時間までに24.1%、24時間までに68.9%、時間までに74.6%が排泄された。

糞中には、投与後24時間後までに投与量の9.2%、48時間までに12.1%、120時間までに13.6%が排泄された。また吸気中への排泄は認められなかった。

投与後120時間までの尿、糞中総排泄率は投与量の88.2%であった。また、この時点での体内には投与量の9.5%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、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

4) ラットにおける薬物動態試験

(2) ラットにおける薬物動態試験 (吸収・排泄・代謝)

(資料 運-4)

試験機関

報告書作成年 1992年

供試標識化合物：3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキシド

供試動物：Wistar系 SPF ラット (1群3匹)

体重 (雄：197~226g雌：139~167g)

試験の構成を以下に示す。

試験項目	用量 (mg/kg)	性, 動物数	試料採取時点 (hr)	採取試料
血漿中濃度	20	雌雄, 各3匹	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	血漿
	200	雌雄, 各3匹	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	
排泄バランス	20	雌雄, 各3匹	4, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	尿, 糞, カーカ ス (168hr)
	200	雌雄, 各3匹	24, 48, 72, 96, 120, 144, 168	

試験方法：標識検体 (14C-プロベナゾール) を雌雄ラットに20mg (1.85MBq) /kgまたは200mg/kg (1.85MBq) を経口投与し、経時的に血液、尿、糞を採取し、放射能から濃度及び残存率を算出した。代謝物の分析は、 β -Glucuronidase/arylsulfatase 処理前後の尿を下記の非標識標品をTLCで分析した。

プロベナゾール：3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキシド

試験結果：

1) 血漿中濃度 (表1)

経口投与後のラット血漿中最高濃度は雌雄とも1時間 (20mg/kg投与群) または6~8時間 (200mg/kg投与群) に見られ、それぞれ16.5 (雄)、13.7 (雌) $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ (20mg/kg)、127.7 (雄)、86.3 (雌) $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$ (200mg/kg) を示し、20mg/kg投与群では24時間後に最高濃度の48~42%に、168時間後には10~9%に、また200mg/kgでは24時間後に最高濃度の91~79%に、168時間後には16~11%に減少した。

投与168時間までのAUC (血液中濃度・時間曲線下面積) は20mg/kg投与群では0.788 (雄)、0.622 (雌) $\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、200mg/kg投与群では8.23 (雄)、6.88 (雌) $\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ で、雌雄とも両投与群で最高濃度到達時間および濃度に若干の差がみられたが、AUCでは用量依存性が認められた。薬物動態パラメーターを以下に示す。

投与量 (mg/kg)	20		200	
	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr)	1	1	8	6
Cmax ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{ml}$)	16.52	13.7	127.7	86.3
T _{1/2} (hr)	65	78	49	61
AUC ($\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	0.788	0.622	8.23	6.88

2) 尿、糞中への排泄 (表2)

経口投与後、早期に尿及び糞中に放射能が計測され、20mg/kg投与後168時間までの尿中に投与量の74.3% (雄)、81.3% (雌)、また糞中に15.3% (雄)、9.7% (雌) が排泄され、同時点での生体内残存率は9.2% (雄)、6.5% (雌) であった。一方、200mg/kg投与群では尿中に67.8% (雄)、78.0% (雌) また、糞中に22.4% (雄)、11.3% (雌) が排泄され、同時点での生体内残存率は雌雄とも10.1%であった。

3) 代謝 (表3、表4)

経口投与後24時間までの尿 (酵素処理前) 中には20mg/kg、200mg/kg両投与、雌雄とも未変化体は認められず、主代謝物としてM5、M6及びM2がそれぞれ尿中放射能の11.7~18.5%、3.4~5.4%及び56.3~71.1%認められた。雌雄の顕著な差はなく、20mg/kgに比べ200mg/kg投与群では雌雄ともM5の組成割合が約6%多く、M2が約8~11%少なかった。

また、投与量に対してM5、M6、M2がそれぞれ8.4~10.9%、2.6~3.3%および31.8~54.9%排泄された。20mg/kg投与に比べ200mg/kg投与では雌雄ともM5の排泄が約2%多く、M2が約10~15%少なかった。

酵素加水分解前後ではいずれも代謝物の種類及び量比に顕著な差は認められなかった。

想定される代謝経路を図1に示す。(※申請者注：推定代謝経路は申請者において考察した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-1 血漿中濃度

投与量	濃度 (μg プロベナゾール換算 / ml)			
	20 mg/kg		200 mg/kg	
時間	雄	雌	雄	雌
15分	8.38 \pm 3.02	10.08 \pm 0.81	—	—
30分	12.86 \pm 2.30	11.34 \pm 1.65	—	—
1時間	16.52 \pm 1.40	13.70 \pm 1.63	46.2 \pm 2.5	39.9 \pm 4.9
2	16.48 \pm 0.48	12.99 \pm 1.38	65.9 \pm 1.3	66.6 \pm 11.7
4	13.71 \pm 0.55	10.54 \pm 0.35	93.4 \pm 5.8	84.6 \pm 15.3
6	12.84 \pm 0.65	9.48 \pm 0.50	117.3 \pm 7.6	86.3 \pm 13.1
8	12.30 \pm 0.51	9.01 \pm 0.58	127.7 \pm 3.8	84.6 \pm 13.7
10	—	—	126.5 \pm 3.4	80.7 \pm 12.6
12	—	—	123.4 \pm 3.9	74.0 \pm 11.0
24	7.98 \pm 0.76	5.71 \pm 0.44	100.7 \pm 5.3	78.2 \pm 1.1
48	5.54 \pm 0.64	4.09 \pm 0.34	61.9 \pm 4.7	52.9 \pm 1.9
72	3.99 \pm 0.50	3.28 \pm 0.30	44.3 \pm 2.1	41.4 \pm 2.4
96	2.96 \pm 0.39	2.70 \pm 0.26	31.8 \pm 2.0	30.2 \pm 0.5
120	2.39 \pm 0.33	2.08 \pm 0.16	24.0 \pm 0.3	22.3 \pm 0.2
144	1.87 \pm 0.29	1.73 \pm 0.19	17.5 \pm 0.8	18.9 \pm 0.4
168	1.51 \pm 0.23	1.41 \pm 0.11	14.1 \pm 0.4	13.6 \pm 0.6
AUC 0-168時間	0.788	0.622	8.23	6.88
	(mg プロベナゾール換算 \cdot hr \cdot ml $^{-1}$)			

注：(—は測定せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-2 尿・糞中への排泄

投 与 量	時間(時)	排出率 (投与量%)					
		雄			雌		
		尿	糞	計	尿	糞	計
20 mg/kg	0-4	19.6±14.1	—	—	48.3± 6.8	—	—
	8	63.2± 1.9	—	—	71.9± 1.2	—	—
	24	67.6± 2.0	9.8± 1.3	77.5± 0.8	76.1± 1.2	6.6± 0.5	82.7± 0.8
	48	69.7± 2.0	11.9± 0.8	81.7± 1.2	77.9± 1.1	8.6± 0.8	86.5± 0.8
	72	71.1± 2.0	13.4± 0.2	84.5± 1.8	78.9± 1.1	9.0± 0.9	87.9± 0.8
	96	72.3± 2.0	14.1± 0.2	86.3± 2.0	79.6± 1.1	9.3± 0.9	88.9± 0.8
	120	73.0± 1.9	14.5± 0.2	87.6± 2.0	80.3± 1.1	9.5± 0.9	89.7± 0.8
	144	73.7± 1.9	14.9± 0.3	88.6± 2.0	80.7± 1.0	9.6± 0.9	90.3± 0.7
	168	74.3± 1.9	15.3± 0.2	89.6± 2.0	81.3± 1.0	9.7± 0.9	91.0± 0.7
カーカス(168 hr)		9.2± 0.2			6.5± 0.3		
吸収率 (%)		83.5±2.1			87.8±1.3		
200 mg/kg	0-4	14.9± 0.4	—	—	16.1± 0.1	—	—
	8	23.0± 1.2	—	—	32.9± 2.2	—	—
	24	57.9± 2.7	16.4± 1.0	74.2± 2.5	63.2± 4.9	8.0± 0.6	71.2± 5.3
	48	62.9± 0.5	19.6± 0.7	82.5± 0.3	72.7± 1.2	9.9± 0.4	82.6± 1.5
	72	64.6± 0.4	20.8± 0.6	85.4± 0.3	74.5± 1.0	10.5± 0.6	85.1± 1.5
	96	65.7± 0.3	21.4± 0.6	87.1± 0.4	75.8± 0.9	10.8± 0.6	86.6± 1.5
	120	66.6± 0.3	21.8± 0.5	88.4± 0.3	76.6± 0.9	11.0± 0.6	87.6± 1.5
	144	67.2± 0.2	22.1± 0.5	89.3± 0.3	77.4± 0.9	11.1± 0.6	88.5± 1.4
	168	67.8± 0.3	22.4± 0.5	90.2± 0.3	78.0± 0.8	11.3± 0.6	89.3± 1.4
カーカス(168 hr)		10.1± 0.2			10.1± 0.6		
吸収率 (%)		77.9±0.5			88.1±1.4		

注：(—は試料なし)

申請者注：吸収率=168時間後までの尿中排泄率+カーカス。なお数値は申請者において計算した。

本資料に記載された¹⁾データに係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ノルマ株式会社にある。

表-3 尿中におけるプロベナゾールとその代謝物の組成割合 (%)

投与量	20 mg/kg				200 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
代謝物	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後
プロベナゾール	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
M1	N. D.	N. D.	0.3±0.0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
M2	64.0±1.2	64.7±1.2	71.1±0.7	73.6±0.8	56.3±3.3	57.2±3.5	60.5±5.9	60.0±6.1
M5	13.0±1.3	13.2±1.9	11.7±0.6	10.5±0.1	18.5±1.3	16.2±1.7	17.4±2.7	15.8±2.7
M6	5.1±0.4	5.3±0.2	3.4±0.2	3.8±0.4	5.4±0.3	6.0±0.4	5.2±1.1	5.2±0.8
MU1	1.6±1.2	1.9±0.1	1.3±0.0	1.8±0.2	1.5±0.1	1.9±0.3	1.3±0.2	1.9±0.3
MU2	4.1±0.2	4.3±0.3	2.9±0.1	3.1±0.4	7.0±1.2	6.7±0.9	6.1±1.0	6.6±1.2
MU3	1.8±0.8	3.0±1.1	1.4±0.1	1.6±0.0	2.9±0.4	4.4±0.2	1.5±0.1	1.7±0.2
MU4	1.8±0.1	1.3±0.2	1.2±0.1	1.0±0.0	2.0±0.2	1.4±0.4	1.0±0.0	1.0±0.1
原点物質	3.6±0.3	2.7±0.3	2.6±0.1	1.8±0.3	4.6±0.1	3.2±0.4	3.3±0.6	1.7±0.4
その他代謝物	1.2±0.5	1.1±0.3	0.3±0.1	0.8±0.1	1.1±0.1	1.6±0.2	0.6±0.1	1.4±0.0
放射能回収率 (%)	96.3±0.6	97.5±0.6	96.2±0.2	98.0±0.6	99.7±0.8	99.8±2.1	96.9±0.5	95.3±1.1

MU1～4：未同定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-4 尿中へのプロベナゾールとその代謝物の投与量に対する排出率 (%)

投与量	20 mg/kg				200 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
代謝物	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後	酵素加水分解前	酵素加水分解後
プロベナゾール	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
M1	N. D.	N. D.	0.2±0.0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
M2	42.1±4.3	42.6±4.3	54.9±1.2	56.9±1.4	31.8±1.9	32.3±2.0	39.9±7.8	39.6±7.8
M5	8.4±0.2	8.4±0.4	9.0±0.4	8.1±0.1	10.5±0.9	9.1±0.9	10.9±0.8	9.9±0.8
M6	3.3±0.2	3.5±0.4	2.6±0.1	2.9±0.3	3.0±0.2	3.4±0.3	3.2±0.4	3.2±0.2
MU1	1.1±0.2	1.3±0.1	1.0±0.0	1.4±0.1	0.8±0.1	1.0±0.2	0.8±0.1	1.2±0.1
MU2	2.7±0.2	2.8±0.1	2.2±0.1	2.4±0.3	3.9±1.7	3.8±0.5	3.9±0.3	4.1±0.3
MU3	1.3±0.6	2.1±0.9	1.1±0.1	1.2±0.0	1.6±0.2	2.5±0.1	1.0±0.0	1.1±0.1
MU4	1.2±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.7±0.0	1.2±0.1	0.8±0.2	0.6±0.1	0.7±0.0
原点物質	2.4±0.1	1.7±0.0	2.0±0.1	1.4±0.2	2.6±0.2	1.8±0.2	2.0±0.1	1.1±0.3
排出率 (%)	65.6±5.9	65.6±5.9	77.2±1.0	77.2±1.0	56.4±1.0	56.4±1.0	64.7±6.7	64.7±6.7

MU1～4：未同定代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

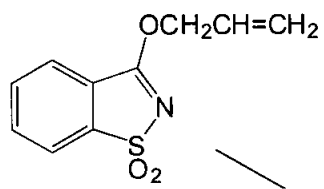


図1 ラットにおけるプロベナゾールの推定代謝経路

4) ラットにおける薬物動態試験

(3) 分布

(資料 運-4)

試験機関

報告書作成年 1992年

供試標識化合物：3-アリルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-1, 1-ジオキシド

供試動物：Wistar系 SPF ラット (1群3匹)

体重 (雄158~203g、雌130~149g)

試験方法：標識検体 (^{14}C -プロベナゾール) を雌雄ラットに20mg (1.85MBq) /kgまたは200mg (1.85MBq) /kgを経口投与し、経時的に採血致死させ、各組織を摘出し、放射能から組織内濃度及び血球への移行について検討した。

$$\text{血球移行率 (\%)} = \left[1 - \frac{P \times (100 - \text{Ht})}{B \times 100} \right] \times 100$$

P : 血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

B : 血液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

Ht : ヘマトクリット値 (%)

試験結果：

試験結果は下表に示した。(表1~6)

雄ラットの20mg/kg投与群の組織内濃度は、血漿を含めていずれの組織も投与後1時間から8時間に最高濃度を示し、投与後1時間では膀胱、前立腺、胃、肝臓、腎臓に血液より高濃度が認められたが、他の組織は血漿とほぼ同濃度かそれより低かった。

これらのことから、血漿中のプロベナゾールあるいはその代謝物は速やかに組織へ分布するものの、組織移行性は比較的低いものと考えられる。また、その消失は、投与後336時間においてほとんどの組織に有意な放射能が認められ、いずれの組織も最高濃度の30%以下の濃度を示し、組織からの消失は緩慢であると考えられた。

また、雌ラットの20mg/kg投与群で投与後1時間における膀胱のT/P比が雄ラットの21%と低い値を示したものの、性組織を除く他の組織はいずれも雄ラットの濃度の50%前後で推移したことから、分布における性差は小さいものと考えられた。

血球への移行率は雌雄ラットともに経時的に増加し、投与後336時間では98%以上となった。このことから、プロベナゾールおよび代謝物の血球への親和性は高いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

投与量の相違による分布は、高投与量で脳への分布がやや高いものの、ほとんどの組織で大差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-1 20mg/kg投与群における組織内濃度 (μgプロベナゾール換算/g・ml)

性別	雄						雌					
	1	8	24	72	168	336	1	8	24	72	168	336
検査組織\時間												
血漿	10.96 (1.00)	11.06 (1.00)	5.88 (1.00)	2.54 (1.00)	0.56 (1.00)	0.08 (1.00)	9.50 (1.00)	6.86 (1.00)	3.74 (1.00)	2.06 (1.00)	0.68 (1.00)	0.09 (1.00)
血液	10.91 (1.00)	14.60 (1.32)	9.84 (1.67)	7.52 (2.96)	5.79 (10.34)	4.38 (54.75)	8.26 (0.87)	8.54 (1.24)	5.47 (1.46)	5.11 (2.48)	4.20 (6.18)	3.15 (35.00)
大脳	1.03 (0.09)	0.92 (0.08)	0.45 (0.08)	0.37 (0.15)	0.27 (0.48)	0.18 (2.25)	1.69 (0.18)	1.07 (0.16)	0.47 (0.13)	0.43 (0.21)	0.35 (0.51)	0.24 (2.67)
小脳	1.09 (0.10)	1.01 (0.09)	0.54 (0.09)	0.44 (0.17)	0.34 (0.61)	0.20 (2.50)	1.83 (0.19)	1.15 (0.17)	0.56 (0.15)	0.51 (0.25)	0.37 (0.54)	0.27 (3.00)
下垂体	4.75 (0.43)	4.31 (0.39)	3.92 (0.67)	1.69 (0.67)	0.70 (1.25)	N.D.	2.83 (0.30)	2.69 (0.39)	1.48 (0.40)	1.02 (0.50)	N.D.	N.D.
眼球	1.26 (0.11)	1.01 (0.09)	0.76 (0.13)	0.49 (0.19)	0.38 (0.68)	0.28 (3.50)	1.39 (0.15)	0.78 (0.11)	0.48 (0.13)	0.36 (0.17)	0.30 (0.44)	0.25 (2.78)
ハダゲ腺	3.58 (0.33)	3.06 (0.28)	2.13 (0.36)	1.33 (0.52)	0.72 (1.29)	0.30 (3.75)	3.54 (0.37)	2.26 (0.33)	1.24 (0.33)	0.86 (0.42)	0.52 (0.76)	0.20 (2.22)
甲状腺	5.03 (0.46)	4.30 (0.39)	4.11 (0.70)	1.87 (0.74)	1.05 (1.88)	0.60 (7.50)	4.55 (0.48)	2.45 (0.36)	1.65 (0.44)	1.02 (0.50)	0.81 (1.19)	N.D.
下顎腺	4.70 (0.43)	5.37 (0.49)	3.82 (0.65)	2.13 (0.84)	1.22 (2.18)	0.58 (7.25)	3.58 (0.38)	3.00 (0.44)	1.81 (0.48)	1.33 (0.65)	0.83 (1.22)	0.34 (3.78)
リンパ節	4.15 (0.38)	4.29 (0.39)	2.62 (0.45)	1.73 (0.68)	0.86 (1.54)	0.48 (6.00)	3.46 (0.36)	2.49 (0.36)	1.51 (0.40)	0.95 (0.46)	0.62 (0.91)	0.30 (3.33)
胸腺	3.08 (0.28)	3.04 (0.27)	1.84 (0.31)	0.66 (0.26)	0.18 (0.32)	0.09 (1.13)	2.39 (0.25)	1.86 (0.27)	0.92 (0.25)	0.41 (0.20)	0.16 (0.24)	0.06 (0.67)
心臓	6.11 (0.56)	7.02 (0.63)	4.64 (0.79)	3.29 (1.30)	2.35 (4.20)	1.40 (17.50)	4.40 (0.46)	3.99 (0.58)	2.40 (0.64)	1.99 (0.97)	1.57 (2.31)	0.97 (10.78)
肺	5.59 (0.51)	6.60 (0.60)	4.05 (0.69)	2.65 (1.04)	1.58 (2.82)	0.98 (12.25)	5.26 (0.55)	3.51 (0.51)	2.36 (0.63)	1.76 (0.85)	1.09 (1.60)	0.76 (8.44)
肝臓	32.66 (2.98)	22.69 (2.05)	11.43 (1.94)	10.55 (4.15)	4.14 (7.39)	1.44 (18.00)	15.87 (1.67)	12.86 (1.87)	6.28 (1.68)	5.39 (2.62)	2.45 (3.60)	0.67 (7.44)
腎臓	27.12 (2.47)	14.60 (1.32)	10.31 (1.75)	6.06 (2.39)	2.89 (5.16)	1.08 (13.50)	23.24 (2.45)	6.93 (1.01)	4.13 (1.10)	2.97 (1.44)	1.77 (2.60)	0.76 (8.44)
副腎	6.72 (0.61)	6.14 (0.56)	3.98 (0.68)	2.64 (1.04)	1.26 (2.25)	0.65 (8.13)	6.17 (0.65)	3.33 (0.49)	2.04 (0.55)	1.56 (0.76)	0.94 (1.38)	0.37 (4.11)
脾臓	4.88 (0.45)	5.69 (0.51)	3.66 (0.62)	2.59 (1.02)	1.68 (3.00)	1.05 (13.13)	3.87 (0.41)	3.21 (0.47)	1.98 (0.53)	1.47 (0.71)	1.18 (1.74)	0.68 (7.56)
膵臓	5.01 (0.46)	4.72 (0.43)	3.07 (0.52)	1.75 (0.69)	1.01 (1.80)	0.50 (6.25)	5.10 (0.54)	2.81 (0.41)	1.56 (0.42)	1.10 (0.53)	0.72 (1.06)	0.35 (3.89)
白色脂肪	2.66 (0.24)	0.59 (0.05)	0.40 (0.07)	0.20 (0.08)	0.10 (0.18)	0.04 (0.50)	4.72 (0.50)	0.37 (0.05)	0.22 (0.06)	0.11 (0.05)	N.D.	N.D.
褐色脂肪	4.35 (0.40)	3.07 (0.28)	1.63 (0.28)	1.38 (0.54)	0.85 (1.52)	0.61 (7.63)	6.06 (0.64)	3.46 (0.50)	1.31 (0.35)	1.32 (0.64)	0.91 (1.34)	0.39 (4.33)
骨格筋	2.83 (0.26)	2.69 (0.24)	1.64 (0.28)	1.69 (0.67)	1.17 (2.09)	0.73 (9.13)	2.10 (0.22)	1.70 (0.25)	0.93 (0.25)	0.95 (0.46)	0.71 (1.04)	0.51 (5.67)
皮膚	4.17 (0.38)	4.10 (0.37)	3.22 (0.55)	2.06 (0.81)	1.47 (2.63)	0.77 (9.63)	3.63 (0.38)	2.13 (0.31)	1.14 (0.38)	1.08 (0.52)	0.73 (1.07)	0.62 (6.89)
骨髄	5.07 (0.46)	5.10 (0.46)	3.28 (0.56)	1.04 (0.41)	0.68 (1.21)	0.46 (5.75)	4.53 (0.48)	3.37 (0.49)	1.50 (0.40)	0.85 (0.41)	0.55 (0.81)	0.31 (3.44)
精巣	2.24 (0.20)	2.52 (0.23)	1.45 (0.25)	0.69 (0.27)	0.35 (0.62)	0.15 (1.88)	-	-	-	-	-	-
精巣上体	3.20 (0.29)	3.15 (0.28)	2.18 (0.37)	1.20 (0.47)	0.66 (1.18)	0.31 (3.88)	-	-	-	-	-	-
前立腺	77.52 (7.07)	4.91 (0.44)	2.48 (0.42)	1.31 (0.52)	0.55 (0.98)	0.19 (2.38)	-	-	-	-	-	-
膀胱	106.25 (9.69)	10.07 (0.91)	3.43 (0.58)	2.99 (1.18)	1.68 (3.00)	1.43 (17.88)	19.13 (2.01)	3.08 (0.45)	1.80 (0.48)	1.44 (0.70)	1.26 (1.85)	0.76 (8.44)
胃	36.13 (3.30)	7.32 (0.66)	5.61 (0.95)	3.61 (1.42)	2.28 (4.07)	1.23 (15.38)	27.99 (2.95)	5.78 (0.84)	4.52 (1.21)	2.26 (1.10)	1.93 (2.84)	0.90 (10.00)
小腸	10.09 (0.92)	6.75 (0.61)	4.42 (0.75)	3.03 (1.19)	1.76 (3.14)	1.04 (13.00)	5.43 (0.57)	4.05 (0.59)	2.01 (0.54)	1.34 (0.65)	1.33 (1.96)	0.72 (8.00)
大腸	3.51 (0.32)	6.17 (0.56)	2.40 (0.41)	1.75 (0.69)	1.03 (1.84)	0.65 (8.13)	2.45 (0.26)	4.13 (0.60)	1.71 (0.46)	0.91 (0.44)	0.61 (0.90)	0.43 (4.78)
子宮	-	-	-	-	-	-	4.30 (0.45)	3.42 (0.50)	2.02 (0.54)	1.31 (0.64)	0.98 (1.44)	0.47 (5.22)
卵巣	-	-	-	-	-	-	4.63 (0.49)	3.03 (0.44)	1.57 (0.42)	1.06 (0.51)	0.59 (0.87)	0.28 (3.11)

注) N.D. : 検出せず

() : 血漿濃度に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-2 200mg/kg投与群における組織内濃度 (μg プロベナゾール換算/g・ml)

性別	雄						雌					
	検査組織\時間	8	24	72	168	336	504	8	24	72	168	336
血漿	101.26 (1.00)	80.99 (1.00)	36.30 (1.00)	10.05 (1.00)	1.04 (1.00)	N.D.	106.64 (1.00)	91.97 (1.00)	41.49 (1.00)	13.48 (1.00)	1.87 (1.00)	0.56 (1.00)
血液	114.38 (1.13)	111.61 (1.38)	93.64 (2.58)	86.18 (8.58)	51.94 (49.94)	47.50	118.70 (1.11)	121.80 (1.32)	89.70 (2.16)	78.70 (5.84)	50.47 (26.99)	44.97 (80.30)
大脳	28.28 (0.28)	18.65 (0.23)	15.89 (0.44)	12.88 (1.28)	7.49 (7.20)	5.96	33.08 (0.31)	25.30 (0.28)	16.95 (0.41)	13.52 (1.00)	8.77 (4.69)	6.23 (11.13)
小脳	28.98 (0.29)	20.02 (0.25)	18.07 (0.50)	13.78 (1.37)	8.25 (7.93)	6.69	36.46 (0.34)	28.22 (0.31)	19.67 (0.47)	14.93 (1.11)	10.02 (5.36)	6.90 (12.32)
下垂体	45.77 (0.45)	40.22 (0.50)	17.63 (0.49)	15.13 (1.51)	N.D.	N.D.	44.76 (0.42)	34.37 (0.37)	25.87 (0.62)	15.43 (1.14)	N.D.	N.D.
眼球	15.61 (0.15)	13.03 (0.16)	10.70 (0.29)	8.15 (0.81)	5.76 (5.54)	5.18	17.37 (0.16)	13.98 (0.15)	9.10 (0.22)	7.37 (0.55)	6.08 (3.25)	4.95 (8.84)
パルチン腺	43.57 (0.43)	31.15 (0.38)	21.92 (0.60)	12.63 (1.26)	5.25 (5.05)	4.10	43.37 (0.41)	33.25 (0.36)	18.20 (0.44)	10.58 (0.78)	4.13 (2.21)	3.41 (6.09)
甲状腺	38.77 (0.38)	36.72 (0.45)	34.16 (0.94)	15.76 (1.57)	6.74 (6.48)	6.44	44.70 (0.42)	29.19 (0.32)	34.28 (0.83)	14.48 (1.07)	5.78 (3.09)	7.90 (14.11)
下顎腺	48.79 (0.48)	44.40 (0.55)	29.45 (0.81)	19.53 (1.94)	7.99 (7.68)	5.28	50.50 (0.47)	43.90 (0.48)	26.91 (0.65)	16.60 (1.23)	7.49 (4.01)	5.11 (9.13)
リンパ節	44.47 (0.44)	36.95 (0.46)	23.91 (0.66)	12.65 (1.26)	6.17 (5.93)	5.31	37.25 (0.35)	37.68 (0.41)	20.54 (0.50)	11.27 (0.84)	6.30 (3.37)	4.38 (7.82)
胸腺	35.79 (0.35)	25.67 (0.32)	12.53 (0.35)	3.25 (0.32)	1.51 (1.45)	1.00	35.58 (0.33)	28.60 (0.31)	10.64 (0.26)	3.35 (0.25)	1.71 (0.91)	1.13 (2.02)
心臓	69.13 (0.68)	59.60 (0.74)	50.23 (1.38)	39.92 (3.97)	20.51 (19.72)	14.94	66.78 (0.63)	68.76 (0.75)	44.18 (1.06)	32.65 (2.42)	19.54 (10.45)	13.42 (23.96)
肺	58.24 (0.57)	49.05 (0.61)	36.72 (1.01)	25.32 (2.52)	13.31 (12.80)	11.13	57.63 (0.54)	57.61 (0.63)	32.44 (0.78)	22.71 (1.68)	12.31 (6.58)	10.55 (18.84)
肝臓	146.48 (1.45)	102.33 (1.26)	77.16 (2.13)	43.30 (4.31)	12.4 (11.92)	6.07	116.71 (1.09)	94.99 (1.03)	57.18 (1.38)	31.19 (2.31)	12.72 (6.80)	6.77 (12.09)
腎臓	119.35 (1.18)	88.72 (1.10)	55.41 (1.53)	37.57 (3.74)	11.33 (10.89)	6.54	108.21 (1.01)	84.65 (0.92)	52.34 (1.26)	30.42 (2.26)	12.46 (6.66)	9.04 (16.14)
副腎	67.80 (0.67)	47.03 (0.58)	31.70 (0.87)	19.31 (1.92)	5.50 (5.29)	4.22	70.05 (0.66)	55.93 (0.61)	30.53 (0.74)	16.26 (1.21)	7.55 (4.04)	5.09 (9.09)
脾臓	52.60 (0.52)	46.07 (0.57)	33.24 (0.92)	23.91 (2.38)	13.44 (12.92)	12.06	48.14 (0.45)	49.22 (0.54)	29.05 (0.70)	23.30 (1.73)	19.25 (10.29)	13.78 (24.61)
膵臓	54.77 (0.54)	39.13 (0.48)	26.90 (0.74)	15.52 (1.54)	6.37 (6.13)	3.88	55.10 (0.52)	41.83 (0.45)	24.69 (0.60)	14.12 (1.05)	6.82 (3.65)	4.70 (8.39)
白色脂肪	44.08 (0.44)	4.58 (0.06)	3.40 (0.09)	1.64 (0.16)	N.D.	N.D.	38.34 (0.36)	4.62 (0.05)	2.92 (0.07)	1.36 (0.10)	0.65 (0.35)	N.D.
褐色脂肪	49.13 (0.49)	22.97 (0.28)	20.57 (0.57)	12.28 (1.22)	5.39 (5.18)	4.65	49.09 (0.46)	30.07 (0.33)	18.58 (0.45)	11.08 (0.82)	7.68 (4.11)	5.66 (10.11)
骨格筋	34.14 (0.34)	27.63 (0.34)	25.72 (0.71)	20.70 (2.06)	10.99 (10.57)	8.30	27.26 (0.26)	26.84 (0.29)	22.86 (0.55)	19.56 (1.45)	12.49 (6.68)	9.00 (16.07)
皮膚	44.55 (0.44)	38.32 (0.47)	30.92 (0.85)	22.48 (2.24)	13.16 (12.65)	10.75	39.50 (0.37)	24.66 (0.27)	23.27 (0.56)	16.45 (1.22)	11.11 (5.94)	9.48 (16.93)
骨髄	48.98 (0.48)	37.23 (0.46)	16.40 (0.45)	8.69 (0.86)	5.42 (5.21)	5.04	48.43 (0.45)	45.25 (0.27)	14.35 (0.35)	8.80 (0.65)	5.63 (3.01)	5.01 (8.95)
精巣	26.62 (0.26)	22.21 (0.27)	12.53 (0.35)	7.13 (0.71)	2.99 (2.88)	1.81	-	-	-	-	-	-
精巣上体	35.49 (0.35)	27.40 (0.34)	20.57 (0.57)	12.24 (1.22)	4.36 (4.19)	3.57	-	-	-	-	-	-
前立腺	108.30 (1.07)	55.27 (0.68)	27.78 (0.77)	8.90 (0.89)	2.62 (2.52)	2.20	-	-	-	-	-	-
膀胱	226.55 (2.24)	53.22 (0.66)	37.28 (1.03)	29.68 (2.95)	14.94 (14.37)	12.11	99.59 (0.93)	50.36 (0.55)	30.47 (0.73)	24.31 (1.80)	15.29 (8.18)	12.53 (22.38)
胃	73.14 (0.72)	59.74 (0.74)	39.09 (1.08)	23.95 (2.38)	10.98 (10.56)	8.05	67.78 (0.64)	57.67 (0.63)	34.80 (0.84)	18.21 (1.35)	11.11 (5.94)	9.31 (16.63)
小腸	57.14 (0.56)	35.31 (0.44)	24.33 (0.67)	21.12 (2.10)	7.66 (7.37)	6.46	52.46 (0.49)	39.70 (0.43)	22.69 (0.55)	13.16 (0.98)	8.10 (4.33)	6.66 (11.89)
大腸	136.34 (1.35)	42.95 (0.53)	25.48 (0.70)	19.04 (1.89)	7.91 (7.61)	5.89	65.46 (0.61)	47.74 (0.52)	22.83 (0.55)	13.29 (0.99)	9.54 (5.10)	7.15 (12.77)
子宮	-	-	-	-	-	-	58.81 (0.55)	54.28 (0.59)	34.71 (0.84)	16.97 (1.26)	7.71 (4.12)	6.94 (12.39)
卵巣	-	-	-	-	-	-	53.23 (0.50)	42.04 (0.46)	23.16 (0.56)	12.17 (0.90)	5.01 (2.68)	5.60 (10.00)

注) N.D. : 検出せず () : 血漿濃度に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-3 20mg/kg 投与群における組織内分布率 (%)

性別	雄						雌					
	検査組織 ＼時間	1	8	24	72	168	336	1	8	24	72	168
血液	3.51	4.68	3.41	2.81	2.34	2.02	2.60	2.75	1.92	1.86	1.60	1.34
大脳	0.03	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.07	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01
小脳	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
ハダゲ腺	0.02	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.04	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00
胸腺	0.02	0.03	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00
心臓	0.10	0.11	0.07	0.06	0.05	0.03	0.08	0.07	0.04	0.03	0.03	0.02
肺	0.11	0.14	0.08	0.06	0.04	0.03	0.12	0.08	0.05	0.04	0.03	0.03
肝臓	5.67	4.22	2.90	2.86	1.19	0.43	2.29	2.09	1.50	1.18	0.55	0.18
腎臓	1.07	0.58	0.39	0.28	0.13	0.05	0.92	0.29	0.17	0.12	0.07	0.04
副腎	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.06	0.07	0.04	0.03	0.02	0.02	0.05	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01
膵臓	0.06	0.06	0.03	0.03	0.01	0.01	0.07	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01
白色脂肪	0.67	0.14	0.10	0.06	0.03	0.02	1.16	0.09	0.06	0.03	0.00	0.00
骨格筋	5.69	5.39	3.55	3.94	2.95	2.12	4.13	3.43	2.03	2.16	1.70	1.36
皮膚	4.61	4.52	3.84	2.65	2.04	1.22	3.93	2.36	1.70	1.35	0.95	0.90
精巣	0.14	0.15	0.09	0.05	0.02	0.01	—	—	—	—	—	—
精巣上体	0.03	0.03	0.02	0.01	0.01	0.00	—	—	—	—	—	—
前立腺	0.25	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	—	—	—	—	—	—
膀胱	0.11	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
胃	0.73	0.15	0.13	0.08	0.05	0.03	0.77	0.14	0.12	0.06	0.05	0.03
子宮	—	—	—	—	—	—	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01	0.00
卵巣	—	—	—	—	—	—	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00

—) : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-4 200mg/kg 投与群における組織内分布率 (%)

性別	雄						雌					
	8	24	72	168	336	504	8	24	72	168	336	504
検査組織 ＼時間												
血液	3.69	3.90	3.42	3.48	2.43	2.35	3.81	4.18	3.27	2.99	2.05	1.84
大脳	0.10	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02	0.14	0.11	0.07	0.05	0.04	0.03
小脳	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
ハタゲ腺	0.03	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.03	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
下顎腺	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.04	0.04	0.02	0.02	0.01	0.00
胸腺	0.03	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.03	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00
心臓	0.12	0.10	0.08	0.07	0.04	0.03	0.11	0.11	0.07	0.06	0.04	0.03
肺	0.13	0.10	0.08	0.06	0.03	0.03	0.14	0.14	0.08	0.06	0.03	0.03
肝臓	2.08	2.81	1.99	1.23	0.37	0.18	2.02	2.11	1.33	0.71	0.27	0.15
腎臓	0.50	0.36	0.24	0.17	0.05	0.03	0.45	0.35	0.22	0.13	0.05	0.04
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.07	0.05	0.03	0.04	0.02	0.02	0.05	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02
膵臓	0.06	0.06	0.04	0.02	0.01	0.01	0.08	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01
白色脂肪	1.11	0.12	0.10	0.05	0.00	0.00	0.96	0.12	0.08	0.04	0.02	0.00
骨格筋	6.89	6.04	5.88	5.22	3.22	2.56	5.46	5.75	5.20	4.64	3.16	2.31
皮膚	4.95	4.61	3.89	3.12	2.12	1.82	4.35	2.92	2.91	2.15	1.55	1.33
精巣	0.15	0.13	0.08	0.05	0.02	0.01	—	—	—	—	—	—
精巣上体	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	—	—	—	—	—	—
前立腺	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	—	—	—	—	—	—
膀胱	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
胃	0.23	0.16	0.10	0.06	0.03	0.03	0.18	0.15	0.09	0.05	0.03	0.03
子宮	—	—	—	—	—	—	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01
卵巣	—	—	—	—	—	—	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00

—) : 試料なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

表-5 20mg/kg 投与群における血球移行率 (%)

性別	雄		雌	
	ヘマトクリット値 (%)	放射能割合 (%)	ヘマトクリット値 (%)	放射能割合 (%)
1	44±0	43.9±1.4	44±1	36.3±2.6
8	45±1	58.6±0.4	45±1	56.1±0.2
24	53±2	71.8±1.5	48±1	65.1±1.0
72	47±1	82.1±0.1	44±0	77.3±0.4
168	42±1	94.3±0.1	42±2	90.9±1.2
336	40±0	98.8±0.2	41±1	98.3±0.6

表-6 200mg/kg 投与群における血球移行率 (%)

性別	雄		雌	
	ヘマトクリット値 (%)	放射能割合 (%)	ヘマトクリット値 (%)	放射能割合 (%)
8	42±0	48.9±1.4	47±2	52.8±0.8
24	40±0	56.4±1.8	42±1	56.2±0.7
72	41±1	77.1±0.4	43±0	73.5±1.0
168	49±0	92.9±0.2	41±1	89.9±0.3
336	43±0	98.9±0.0	42±1	97.9±0.2
504	45±1	N. C.	46±1	99.3±0.2

注) N. C. : 未算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

2. 植物中運命に関する試験

1) Probenazole の水稲における代謝運命

(資料 運-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

放射性標識化合物： $[^{14}\text{C}]$ Probenazole

試験方法：

試験植物：コシヒカリ

栽培環境：温室に設置したポットで栽培した。昼間の温度 28℃、夜間の温度 21℃に設定し、それぞれ 14 時間と 10 時間サイクルとした。

ポット：アメリカ合衆国カリフォルニア州 porterville から採取した土壌を充填した直径 8.375 インチのワグネルポット。

水管理：栽培期間中、湛水深約 3 cm を維持した。

栽培時期：2005 年 4 月～2005 年 10 月

製剤の調製および施用：

製剤：非放射性の Probenazole で希釈した計算量の $[^{14}\text{C}]$ Probenazole の溶液に製剤白試料を添加し、溶媒を留去して調製した。

施用量：13.84 mg/ポット (Probenazole の最大慣行施用量) とした。

施用時期：移植の 50 日後 (1 回目処理) および移植の 71 日後 (2 回目処理) とした。但し、中間収穫試料は 1 回目処理のみとした。

施用部位：ポット内の水面に施用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

試験区の配置と試料採取：

表 1 に示すように、処理区と非処理対照区の 2 試験区を設けた。処理区と非処理対照区のポットは同一室内の温室に設置した。水稻試料は 2 回目処理の 79 日後（最終収穫期）に収穫し、根部、稲わら（枝梗を含む茎葉部）、玄米、籾殻を採取した。処理区については 1 回目処理の 21 日後（中間採取）にも茎葉部を採取した。茎葉部、稲わら、根部（十分に水洗）はいずれも細切した。処理区は全ポット分の全試料を 1 点の混成試料にまとめ、混合した。

表 1 試験区の配置と試料採取部位

採取時期（施用後日数）	試験区	ポット数	採取試料
中間採取期（1 回目処理 21 日後）	処理区	2	茎葉部
最終収穫期（2 回目処理 79 日後）	処理区	8	玄米、籾殻、稲わら、根部
	非処理対照区	10	玄米、籾殻、稲わら、根部

分析方法：

試料の均質化と放射性総残留物（TRR）の測定：処理区と非処理対照区の植物体各試料は、ドライアイスと共にミキサーで粉砕して均質化処理した。処理区の試料中の TRR は抽出法により測定した。

茎葉部、玄米、稲わら試料の抽出と精製：図 1、2 に示すように、試料にアセトニトリルまたはアセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（TFA）混液を加え、ホモジナイズおよび遠心分離により抽出し、抽出液と残渣に分離した。両画分の ^{14}C を測定し、それらを合計して TRR を求めた。抽出液を減圧濃縮した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

図 1 中間収穫試料の抽出操作フローシート

図 2 最終収穫試料の抽出操作フローシート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

代謝物の定量:抽出液中の代謝物はフロースルー型放射能検出器付きの逆相 HPLC で分析して定量した。

抽出残渣の特徴付け分析:

玄米抽出残渣はアセトニトリル/水 (80/20) によるソックスレー抽出を行った後、 α -アミラーゼとプロテアーゼで酵素加水分解し、蛋白質画分とデンプン画分に取り込まれた ^{14}C のレベルを測定した。

稲わら抽出残渣は、アセトニトリル/水 (80/20) によるソックスレー抽出を行った後、ペクチン画分とリグニン画分、ヘミセルロース画分、およびセルロース画分に分離し、各画分に取り込まれた ^{14}C のレベルを測定した。

放射能測定:

すべての液体試料は液体シンチレーション計測 (LSC) して定量した。固体中の放射能量は酸化燃焼処理したのち、LSC 測定して定量した。

試験結果:

(1) TRR の分布 (本文中の濃度はすべて植物体重量ベースでの Probenazole 換算濃度)

表 2 に示すように、処理区における中間採取期の茎葉部の TRR レベルは 16.39 mg eq./kg であった。最終収穫期では TRR レベルは稲わらが最も高く (33.18 mg eq./kg)、次いで根部、籾殻、玄米の順であった。未処理区からは有意な放射能は検出されなかった。

表 2 稲体中の放射性残留物の分布 (mg eq./kg)

	中間採取期 (1 回目処理 21 日後)	最終収穫期 (2 回目処理 79 日後)
茎葉または稲わら	16.39	33.180
玄米	--	0.596
籾殻	--	1.895
根部	--	2.420

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

(2) 抽出分析

表 3 に示すように、中間採取期における茎葉部中の放射性残留物の抽出率は、TRR の 92.7%であり、最終収穫期の稲わら中のそれは TRR の 84.1%であった。一方、玄米中の放射性残留物の抽出率は、TRR の 33.9%と低く、TRR の多くは抽出残渣成分であった。

表 3 稲体中の放射性残留物の抽出

	抽出液		抽出残渣		合計	
	TRR (%)	mg eq./kg	TRR (%)	mg eq./kg	TRR (%)	mg eq./kg
中間収穫茎葉部	92.69	15.192	7.31	1.198	100.0	16.390
稲わら	84.12	27.911	15.88	5.269	100.0	33.180
玄米	33.89	0.202	66.11	0.394	100.0	0.596
籾殻	68.41	1.297	31.59	0.598	100.0	1.895
根部	58.18	1.408	41.82	1.012	100.0	2.420

(3) 放射性成分の分析

表 4 に示すように、中間採取茎葉部の抽出液からは主要放射性成分として M2(PBZ-C)(4.2ppm、TRR の 25.4%)、M3(PBZ-D)(2.8ppm、TRR の 17.2%)、M4(PBZ-E)(2.6ppm、TRR の 15.9%)および 24-min 代謝物(3.8ppm、TRR の 23.1%)が検出された。最終収穫期の玄米および稲わら中の主要放射性成分は、中間採取茎葉部と類似しており、主な放射性成分として M4(PBZ-E)(玄米：0.04ppm、TRR の 7.1%、稲わら：9.8ppm、TRR の 29.6%)、M2(PBZ-C)(玄米：0.03ppm、TRR の 5.1%、稲わら：4.2ppm、TRR の 12.7%)、M3(PBZ-D)(玄米：0.008ppm、TRR の 1.4%、稲わら：1.9ppm、TRR の 5.6%)および 24-min 代謝物(玄米：0.05ppm、TRR の 9.0%、稲わら：9.0ppm、TRR の 27.1%)が検出された。M2(PBZ-C)、M3(PBZ-D)および M4(PBZ-E)は、抽出液から単離した後、参照標品との保持時間の比較および二次元 TLC コクロマトグラフィーにより同定した。また、24-min 代謝物はキャベツにおける運命試験で単離した放射性の参照標品との保持時間の比較の結果から、同一と推定された。なお、未変化の Probenazole は全く検出されなかった。

表 4 稲体抽出液中の放射性成分の HPLC 分析

識別	中間採取茎葉 (1回目処理 21日後)		稲わら (2回目処理 79日後)		玄米 (2回目処理 79日後)	
	TRR (%)	mg eq./kg	TRR (%)	mg eq./kg	TRR (%)	mg eq./kg
M2(PBZ-C)	25.41	4.165	12.72	4.220	5.11	0.030
M3(PBZ-D))	17.22	2.822	5.62	1.865	1.38	0.008
M4(PBZ-E)	15.92	2.609	29.61	9.825	7.05	0.042
24-min 代謝物	23.14	3.793	27.14	9.005	9.01	0.054
その他	11.0	1.803	9.03	2.896	11.34	0.068
合計	92.69	15.192	84.12	27.911	33.89	0.202

(4) 抽出残渣

表 5 に示すように、玄米の抽出残渣の α -アミラーゼ処理で TRR の 15.5% が、またプロテアーゼ処理で TRR の 11.5% が、それぞれ可溶化した。また、表 6 に示すように稲わらの抽出残渣を化学的抽出による特徴付けを行った結果、リグニン画分に TRR の 4.1% が、ヘミセルロース画分に TRR の 4.8% が分布していた。

表 5 玄米の抽出残渣中 ^{14}C の特徴付け分析結果

	TRR (%)	mg eq./kg
抽出残渣の初期値	66.11	0.394
緩衝液洗液	0.36	0.002
デンプン画分	15.51	0.092
蛋白質画分	11.48	0.068
最終残渣	34.21	0.204
その他	4.55	0.028

表 6 稲わらの抽出残渣中 ^{14}C の特徴付け分析結果

	TRR (%)	mg eq./kg
抽出残渣の初期値	15.88	5.269
ソックレー抽出液	3.85	1.278
ペクチン画分	0.31	0.102
リグニン画分	4.09	1.356
ヘミセルロース画分	4.84	1.607
セルロース画分	1.63	0.542
最終残渣	0.46	0.153
その他	0.70	0.231

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

(5) 保存安定性

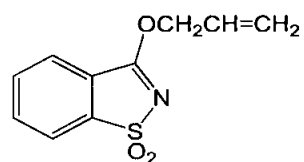
最終収穫期の稲わらおよび玄米試料を約3ヶ月間凍結保存した後、抽出してHPLCで分析したところ、ほぼ同じ結果が得られ、 $[^{14}\text{C}]$ Probenazole由来の代謝物は凍結保存した試料中で安定であることが分かった。

(6) 代謝経路

Probenazoleの水稲中における主代謝経路は、プロペニル側鎖の酸化および脱離と閉環によりM2(PBZ-C)を生成するものと考えられた。続いてM2(PBZ-C)がグルコース抱合を受け、M3(PBZ-D)を生成するか、M2(PBZ-C)が加水分解してM4(PBZ-E)を生成した後、更なる代謝を受け、デンプン、リグニン、ヘミセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれて結合型残留物を形成すると考えられた。

図3にProbenazoleの水稲中における推定代謝経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。



Probenazole

|

天然構成物質への取り込みによる結合残留物の生成

図3：水稲における Probenazole の推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

2. 植物中運命に関する試験

2) Probenazole の稲における代謝運命

(資料 運-6)

試験機関：

報告書作成年：1972年

放射性標識化合物：³⁵S]Probenazole

化学名：3-allyloxy-1,2-benzisothiazole-1,1-dioxide

構造式：

合成順序は以下の通り。

*：標識位置

試験方法：

供試植物：温室で育成した稲 (*Oryza sativa*) 品種：サトヒカリを供試した。

0.3%の界面活性剤を含むアセトン 10ml に ³⁵S-プロベナゾールを溶かし処理液とした。この処理液 1ml を出穂約 2 週間前の稲に水面処理し、処理 2、7、14、21 及び 42 日後に水面上 10cm の部位で刈り取った。刈り取った稲体は止葉、他の葉、茎 (葉鞘を含む)、穂 (枝梗を含む) に分けて、-20°C で保存し、分析に供試した。

分析試料をアセトニトリル中で破碎しガラスフィルターで濾過を行い、残渣は更にアセトニトリルで洗浄した。アセトニトリル抽出液中の植物脂質を n-ヘキサンで 2 回振って除去した。アセトニトリル層を減圧濃縮し、アセトンに溶解した。アセトンを留去後真空乾燥機で乾固し、ジオキサ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、Meiji Seika ファルマ株式会社にある。

ンに溶かし定容とした。

ジオキサソール溶液は、放射活性を液体シンチレーションにより計測し体内分布を調べた。また、³⁵S - プロベナゾール施用 2、7、14 及び 21 日後に採取し、オートラジオグラムを作成し、体内移行性を調べた。

代謝物の同定は、稲体のアセトニトリル抽出物について、TLC により非標識の想定代謝物と一緒に展開し Rf 値を比較して行った。

結果：

(イ) 体内移行性

標識化合物は施用後直ちに葉に移行し蓄積されて、止葉では約 2 週間後に、古い葉では約 3 週間後に最高水準に達し、以後徐々に減少した。

穂及び枝梗への移行は極めて少なかった。

(ロ) 体内分布

葉における標識検体濃度は、葉の縁と先端において高かった。また、一般的に新葉の方が古い葉よりも低かった。

茎と葉鞘における標識検体濃度は葉よりも低かった。

茎、葉鞘、穂、枝梗の標識検体濃度は非常に低く、すべての採取時でほぼ一定であった。

(ハ) 代謝物の同定

(二) 代謝の経時変化