

B. 代謝物を用いた試験成績

<代謝物>

1. プロシミドン代謝物 3,5-DCA、DMPA、SF-8748 のマウスにおける急性毒性試験

(資料 代1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：

3,5-DCA；

DMPA；

SF-8748；

検体純度：

供試動物：dd系マウス、8週齢、購入時体重 雄 20～24 g 雌 18～22 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：14日間

試験方法：6～8 用量の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。SF-8748 の経口投与試験のみ溶媒対照群（コーンオイル）を設けた。

投与方法：経口および皮下投与、いずれの投与経路においても 3,5-DCA および SF-8748 はコーンオイルに、DMPA は 10% Tween-80 に溶解あるいは懸濁させて投与した。投与前夜は絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を毎日 2 週間にわたって観察した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

LD50 値は Litchfield-Wilcoxon の方法により算出した。

試験結果：

検体	3, 5-DCA	DMPA	SF-8748
投与方法	経 口		
投与量 (mg/kg)	200、296、384、500、 650、845、1000、1500	1000、2500、3700 (雌 のみ)、3750 (雄のみ)、 5000、7500、10000	0、250、500、650、845、 1000、1300、1700、2200
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 900 (829.5-976.5) 雌 820 (710.0-947.1)	雄 4200 (3700-4767) 雌 4650 (3974-5441)	雄 1410 (1120-1790) 雌 1480 (1270-1740)
死亡開始 および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現 および消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 3 日に消失	発現開始時期不明 投与後 5 日に消失	投与後 20 分から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められ なかった 最高投与量 (mg/kg)	<200 (全ての検体投与群で症 状が発現した)	1000	<250 (全ての検体投与群で症 状が発現した)
死亡例の認められな かった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 650	雌雄共 2500	雄 500 雌 650

検体	3, 5-DCA	DMPA
投与方法	皮 下	
投与量 (mg/kg)	250、500、750、1000、1500、2000、 2500	250、500、1000、2500、3750、 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1300 (1066-1586) 雌 1250 (1042-1500)	雄 2100 (1373-3213) 雌 2650 (2087-3366)
死亡開始 および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了	投与後 1 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現 および消失時間	発現開始時期不明 投与後 5 日に消失	記載なし
毒性徴候の認められ なかった 最高投与量 (mg/kg)	<250 (全ての検体投与群で症状が発現し た)	250
死亡例の認められな かった 最高投与量 (mg/kg)	雄 750 雌 1000	雄 500 雌 1000

中毒症状としては、いずれの検体についても自発運動減少、運動失調、呼吸抑制、呼吸困難および昏睡などが各投与経路で認められた。

経口投与における解剖所見では、いずれの検体においても特記すべき変化は認められなかったが、皮下投与では3,5-DCA および DMPA の投与により投与部位に膿瘍、出血、潰瘍形成および充血などの病変が認められた。

C. 製剤を用いた試験成績

1. プロシミドン 50%水和剤

(1) プロシミドン50%水和剤のマウスおよびラットにおける急性毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検 体：プロシミドン50%水和剤（スミレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成]	プロシミドン	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：dd系マウス、購入時7週齢、購入時体重：雄20～22g、雌18～20g、  
1群雌雄各10匹

SD系ラット、購入時7週齢、購入時体重：雄200～250g、雌180～210g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：3～5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：（経口）検体を蒸留水で懸濁し、10～20mL/kg の割合で経口的に胃内に  
投与した。

（経皮）剪毛した動物の背部に蒸留水で懸濁した検体を塗布、24時間閉塞適用  
した。塗布面積はマウス約3.0cm<sup>2</sup>、ラット約30cm<sup>2</sup>であった。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、死亡動物および観察期間終了時の  
全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

動物種	マウス	
投与方法	経 口	経 皮
投与量 (mg/kg)	2500、5000、6500、 8450、10000	2500、5000、10000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >10000	雄雌共 >10000
死亡開始および 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	投与後1時間より発現、 投与後3日に消失	中毒症状なし
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500	雄雌共 10000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 10000	雄雌共 10000

動物種	ラット	
投与方法	経 口	経 皮
投与量 (mg/kg)	2500、5000、6500、 8450、10000	2500、5000、10000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >10000	雄雌共 >10000
死亡開始および 終了時間	投与後2日より開始、 投与後4日に終了	死亡例なし
症状発現および 消失時間	発現開始時間不明、 投与後4日に消失	中毒症状なし
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500	雄雌共 10000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 8450	雄雌共 10000

(経口)マウス、ラットとも運動失調、正向反射消失、昏睡、呼吸困難などの中毒症状が認められた。

解剖所見では、死亡または生存動物に異常は認められなかった。

(経皮)中毒症状および死亡は全く認められなかった。

解剖所見でも、投与部位の皮膚を含めて異常は認められなかった。

(2) プロシミドン 50%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：プロシミドン50%水和剤（スミレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

【組成】	プロシミドン	50%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50%

供試動物：SD系ラット、6～7週齢、体重：雄180±20g、雌150±20g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

曝露方法：検体を蒸留水で5倍および2.5倍に希釈懸濁して噴射し（噴射圧1.0kg/cm<sup>2</sup>）、4時間におわたって全身曝露させた。対照群として蒸留水および空気のみを通気した。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	36、109
粒子径分布	1～3μm 97.6% >3μm 2.4%
チャンパー容積 (L)	640
チャンパー内通気量 (L/分)	50
曝露条件	ミスト 4時間 全身曝露

観察・検査項目：曝露後14日間、中毒症状および生死を観察するとともに体重測定をした。

観察期間終了後、全生存動物につき肉眼的剖検を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度(実際濃度(mg/m <sup>3</sup> ))	36、109
LC50(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 > 109
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 109
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 109

各曝露群の雌雄ラットに特記すべき中毒症状を認めず、死亡もなかった。  
また、体重変化については曝露群と対照群との間に差はなかった。  
解剖所見では異常は認められなかった。



(3) プロシミドン 50%水和剤のウサギを用いた皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 製1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1979年

検 体：プロシミドン50%水和剤（スミレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

[組 成]	プロシミドン	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重 2.50～3.38 kg、1群 6匹（眼に対する刺激性試験の洗淨群は1群 3匹）

〈皮膚に対する刺激性試験〉

観察期間：14日間

投与方法：動物の背部2箇所を剃毛し、一方の皮膚には「#」型の傷をつけた。検体 500 mg を生理食塩液で湿らせ、1インチ角のリント布に塗布し、6匹の無傷皮膚および有傷皮膚の各々にサージカルテープで24時間閉塞貼付した。適用終了後、貼付布を取り皮膚に残った検体を拭き取った。また、検体の100倍希釈液 500 mg を検体と同様に適用した。

観察項目：適用後 24、48、72 時間および 7、14 日に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。24 時間および 72 時間の皮膚反応から一次刺激評点を計算し、検体の刺激性を評価した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁以下の表のとおりであった。

50%水和剤では塗布後24時間で強度の紅斑、軽度の浮腫が認められ、48時間までに痂皮に変化した。この痂皮は1～2週間で脱落した。一次刺激率は4.5であった。

一方、100倍希釈液では刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果より、プロシミドン 50%水和剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を示すが、100 倍希釈液は刺激性を認めなかった。

50%水和剤

適用 部位	動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間				
				24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日
無	1	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
傷	2	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
傷	3	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
皮	4	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
皮	5	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
皮	6	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
膚	小計	紅斑・痂皮	24	24	24	24	0	0
		浮腫	24	6	0	0	0	0
膚	平均	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0

50%水和剤

適用部位	動物番号	項目	最高評点	曝露後時間				
				24時間	48時間	72時間	7日	14日
有	1	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
傷	3	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
皮	5	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
膚	小計	紅斑・痂皮	24	24	24	24	0	0
		浮腫	24	6	0	0	0	0
	平均	紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
合計*		紅斑・痂皮	48	48	48	48	0	0
		浮腫	48	12	0	0	0	0
平均*		紅斑・痂皮	4	4	4	4	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0

\* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

100倍希釈液

適用部位	動物番号	項目	最高評点	曝露後時間				
				24時間	48時間	72時間	7日	14日
無	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
傷	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
傷	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
皮	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
皮	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
皮	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
膚	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0	0
膚	平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0

100倍希釈液

適用 部位	動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間				
				24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日
有	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
傷	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
皮	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
膚	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
膚	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
膚	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
膚	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0	0
平均	平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
合 計*	合計*	紅斑・痂皮	48	0	0	0	0	0
		浮腫	48	0	0	0	0	0
平 均*	平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0

\* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

〈眼に対する刺激性試験〉

観察期間：7日間

投与方法：検体およびその100倍希釈液各々100mgを9匹の片方の眼に適用し、他の眼は対照とした。このうち3匹の処置眼を適用30秒後に微温湯にて1分間洗浄した。

観察項目：適用後24、48、72、96時間および7日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。検体の刺激性の評価はKay & Calandraの方法に従って行った。

結果：観察された刺激性変化は次頁以下の表のとおりであった。

50%水和剤では角膜の一部または全体に軽度の混濁、虹彩に軽度の充血、結膜に中等度あるいは軽度の充血、眼脂分泌および浮腫が認められた。

しかし、これらの症状は96時間後には消失した。また、洗眼群では適用後24時間に結膜に軽度の充血が認められたのみであった。

一方、100倍希釈液では刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を示すが、100倍希釈液は刺激性を認めなかった。

また、洗眼効果が認められた。

50%水和剤

項目		最高 評点	適用後時間					
			24時間	48時間	72時間	96時間	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	4	2	0	0	0
	動物 番号 2	角 膜	80	5	5	5	0	0
		虹 彩	10	5	0	0	0	0
		結 膜	20	10	2	2	0	0
	動物 番号 3	角 膜	80	20	10	5	0	0
		虹 彩	10	5	0	0	0	0
		結 膜	20	8	4	2	0	0
	動物 番号 4	角 膜	80	5	5	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	8	2	2	0	0
	動物 番号 5	角 膜	80	15	5	5	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	8	2	2	0	0
	動物 番号 6	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	4	2	0	0	0
合計		660	97	39	23	0	0	
平 均	角 膜	80	7.5	4.2	2.5	0	0	
	虹 彩	10	1.7	0	0	0	0	
	結 膜	20	7.0	2.3	1.3	0	0	
	合計	110	16.2	6.5	3.8	0	0	
洗 眼 群 (3匹平均)	角 膜	80	0	0	0	0	0	
	虹 彩	10	0	0	0	0	0	
	結 膜	20	0.7	0	0	0	0	
	合 計	110	0.7	0	0	0	0	

100倍希釈液

項目		最高 評点	適用後時間					
			24時間	48時間	72時間	96時間	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
	合計		660	0	0	0	0	0
	平 均	角 膜	80	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0
		合計	110	0	0	0	0	0
	洗眼群 (3匹平均)	角 膜	80	0	0	0	0	0
虹 彩		10	0	0	0	0	0	
結 膜		20	0	0	0	0	0	
合 計		110	0	0	0	0	0	



(4) プロシミドン 50%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製 1 - 4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：プロシミドン50%水和剤（スミレックス水和剤）

検体純度：50%水和剤

〔組成〕	プロシミドン	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試動物：Hartley系雄モルモット、購入時体重 220～260 g、1群 10匹

観察期間：感作開始後 36 日間

試験操作：〔Buehler 法〕

〔投与量設定根拠〕

感作；背部を剪毛し、蒸留水 0.6mL で湿らせた検体 400 mg を 1.5 インチ角の貼付用リント布に塗布してサージカルテープで 24 時間閉塞した。適用は 2～3 日間隔で 1 週間に 3 回、合計 10 回行った。非感作群には同様の方法で蒸留水のみを塗布したパッチを用いて処置した。

惹起；最終感作の 2 週間後に感作と同じ方法で適用した。

陰性対照として非感作動物にも、感作群と同様の処理を行った。

なお、陽性対照として 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を検体と同じ方法で感作、惹起した。

観察項目：惹起 24 時間後に貼付部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、非感作群と比較し判定した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

検体感作群では紅斑および浮腫等の皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照の 0.5% DNCB 投与群では中等度から強度の紅斑および浮腫を認めた。

以上の結果より、プロシミドン 50%水和剤は Buehler 法（貼付法）で皮膚感作性なしと結論した。

	群		供試動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)
				24 時間後					
	感作	惹起		皮膚反応 <sup>a)</sup>				計	
				-	±	+	++		
								24 時間	
検 体	プロピト <sup>ン</sup> 50% 水和剤	プロピト <sup>ン</sup> 50% 水和剤	10	10	0	0	0	0/10	0
	-	プロピト <sup>ン</sup> 50% 水和剤	10	10	0	0	0	0/10	0
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	10	0	0	8	2	10/10	100
	-	0.5% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	0

- a) - ; 肉眼的変化なし  
 ± ; 軽度の紅斑と浮腫  
 + ; 中等度の紅斑と浮腫  
 ++ ; 強度の紅斑と浮腫

2. プロシミドン 25.0%粉剤

(1) プロシミドン 25%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

試験機関：Safeparm Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

[組 成]	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：SD系ラット、5～8週齢、体重 雄 147～169g 雌 137～157g

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：1濃度の検体投与群を設け、その死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で懸濁し、金属カニューレを用いて1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与日、投与後7日および14日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	5000
LD50(mg/kg)	雄雌共 >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間	投与後2時間より発現、 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく呼吸頻度の減少、呼吸困難及び眼瞼下垂を伴う嗜眠および運動失調が観察されたが、投与後1日あるいは2日には全ての動物は正常となった。

剖検では、異常は認められなかった。

(2) プロシミドン 25%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製 2-2)

試験機関：Safepharm Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

[組 成]	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：白色 CD1 マウス、6~8 週齢、体重 雄 22~27g 雌 22g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：1 濃度の検体投与群を設け、その死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で懸濁し、金属カニューレを用いて 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 日および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >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間	投与後 30 分より発現、 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、呼吸頻度の減少及び呼吸困難が観察されたが、投与後 1 日あるいは 2 日には全ての動物は正常となった。

剖検では、異常は認められなかった。

(3) プロシミドン 25%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-3)

試験機関：Safeparm Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

[組 成]	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：SD 系ラット、約 10~14 週齢、体重 雄 215~233g 雌 202~223g

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：1 濃度の検体投与群を設け、その死亡率から LD<sub>50</sub> 値を求めた。

投与方法：動物の背部及び側部の皮膚表面約 5×4 cm を剪毛し、その一部を蒸留水で湿らせたうえ検体を適用し、ガーゼを当て半閉塞状態で 24 時間貼付した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 日および 14 日に測定した。観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >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間	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状および剖検ともに、異常は認められなかった。

(4) プロシミドン 25%粉剤のウサギを用いた皮膚に対する刺激性試験

(資料 製 2-4)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

【組 成】	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、12～13週齢、体重2.04～2.22 kg、1群6匹

観察期間：72 時間

投与方法：適用約 24 時間前に剃毛した動物背部に 2×3 cmの試験部位を左右 2 ヶ所設け、右側には検体 0.5 g を 1.0 mL の精製水で湿らせたリント布を、左側には対照として同量の精製水で湿らせたリント布を適用し、それぞれサージカルテープで閉塞貼付した。適用後 4 時間に布を除去し、皮膚に付着した検体は精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：検体適用前および除去後1、24、48および72時間に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。

判定は59農蚕第4200号通達に記載の方法により行った。

体重は適用前、除去後 24、48 及び 72 時間に測定した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

検体除去後1時間の観察で非常に軽度の紅斑が認められたが、48時間後までに消失した。

一般状態及び体重の推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン25%粉剤は、軽微な皮膚一次刺激性を有すると判断された。

動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
11	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
13	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
14	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
15	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
16	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	3	1	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.5	0.2	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(5) プロシミドン 25%粉剤のウサギを用いた眼に対する刺激性試験

(資料 製 2-5)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

[組 成]	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、12~13週齢、体重2.01~2.40 kg、  
非洗眼群6匹、洗眼群3匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1g を右眼に適用し、洗眼群については、適用後 2 分に約 20mL の生理食塩液で洗眼した。左眼は対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は 59 農蚕第 4200 号通達に記載の方法により行った。  
体重は適用前、適用後 24、48 及び 72 時間に測定した。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、結膜の発赤及び浮腫が適用後 1 時間に認められたが、48 時間までに全て消失した。洗眼群では、結膜の発赤及びわずかな浮腫が認められたが、陽性効果に至らない変化で 24 時間後には消失した。角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。  
一般状態及び体重の推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン 25%粉剤は軽度な眼一次刺激性を有するが、洗眼により軽減すると判断された。



項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	3	1	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
合 計		78	17	8	0	0		
平 均		13	2.8	1.3	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	0.3	0	0	0	
	合 計		13	0.6	0	0	0	

(6) プロシミドン 25%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2-6)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検 体：プロシミドン 25%粉剤 (スミレックス FD)

検体純度：25%粉剤 (フローダスト)

[組 成]	プロシミドン	25.0%
	鉱物質微粉等	75.0%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時 4 週齢、体重 317~366 g、1 群 10~20 匹

観察期間：感作開始後 31 日間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感 作 I；腹側部を 5 × 5 cm の大きさに刈毛、剃毛し、検体の 25%懸濁液を 0.5 mL 塗布した 2 × 2 cm のリント布を 6 時間閉塞貼付した。非感作群には精製水を 0.5 mL 同様に適用した。

一方、DNCB 感作群では、DNCB の 1%混合白色ワセリンを、DNCB 非感作群では白色ワセリンを各 0.5 g 同様に適用した。

感 作 II；感作 I より 7 日後に同様の方法で行った。

感 作 III；感作 I より 14 日後に同様の方法で行った。

惹起；感作 III の 14 日後、検体感作群および非感作群には検体の 5%懸濁液を、陽性対照感作群および非感作群では DNCB の 0.1%溶液を各 0.5 mL 塗布した 2 × 2 cm のリント布を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去の 24 および 48 時間後に貼付部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
1	まばらな軽い紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑および浮腫

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数を次表に示した。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)						
				24 時間後				計	48 時間後				計	24 時間	48 時間	総合		
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点								
				0	1	2	3	計		0	1	2	3					
検体	25% プロシドン 25%粉剤	5% プロシドン 25%粉剤	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
	媒体 (精製水)	5% プロシドン 25%粉剤	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
陽性 対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	2	6	2	10/10	0	4	4	2	10/10	100	100	100		
	媒体 (白色ワセリン)	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0		

24 および 48 時間後の観察において、検体感作群、検体対照群および DNCB 対照群では皮膚反応は認められなかった。一方、DNCB 感作群では、10 例全例にまばらな軽い紅斑から強度の紅斑及び浮腫が認められ、痂皮形成も散見された。

一般状態および体重の推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシドン 25%粉剤は Buehler 法（貼付法）で皮膚感作性なしと結論した。

3. プロシミドン 30.0%くん煙剤

(1) プロシミドンくん煙剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

報告書作成年：1983年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

[組 成]	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：Slc:SD系ラット、6週齢、体重：雄131.6～184.7 g、雌98.2～148.0 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群、基剤投与群および2用量 (5、10 g/kg) の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁させて投与容量が20 mLになるよう調製し、胃ゾンデにより胃内に投与した。対照群には5%アラビアゴム溶液のみを投与した。また、投与可能な最大量(10g/kg)の基剤のみを投与する基剤投与群を設けた。投与前は24時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、24時間および以後毎日1回14日間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与前、投与後1、2、3、5、7、9、11および14日に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に観察した。肉眼的に異常が認められた雌1例の胃については、病理組織学的検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(g/kg)	5、10
LD50(g/kg) (95%信頼限界)	雄 10 雌 5
死亡開始 および終了時間	投与後3時間より開始、 投与後3日に終了
症状発現 および消失時間	投与直後より発現、 投与後6日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 <5 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 <5 (全ての検体投与群で死亡が認められた)

中毒症状として、歩行踉蹌、自発運動の減少もしくは消失、伏臥、呼吸の深大、体温の低下、流涙、立毛が観察された。また、基剤投与群にも軽微な自発運動の減少がみられた。死亡例は検体投与群において投与後3時間～3日にみられた。生存例の中毒症状は投与後6日にはすべて消失した。

投与後1日の体重測定では、基剤および検体投与群において、体重の増加抑制または減少が認められた。死亡例および生存例いずれにおいても病理学的検査において検体による異常は認められなかった。

(2) プロシミドンくん煙剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

報告書作成年：1983年

検体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

[組成]	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：Slc:DDY系マウス、6週齢、体重：雄23.3~31.2 g、雌18.4~28.1 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群、基剤投与群および2用量 (5、10 g/kg) の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁させて投与容量が20 mLになるよう調製し、胃ゾンデにより胃内に投与した。対照群には5%アラビアゴム溶液のみを投与した。また、投与可能な最大量(10g/kg)の基剤のみを投与する基剤投与群を設けた。投与前は24時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、24時間および以後毎日1回14日間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与前、投与後1、2、3、5、7、9、11および14日に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量(g/kg)	5、10
LD50(g/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >10
死亡開始 および終了時間	投与後2日より開始、 投与後2日に終了
症状発現 および消失時間	投与直後より発現、 投与後2日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 <5 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 5

中毒症状として、歩行踳踳、自発運動の減少もしくは消失、伏臥、呼吸の深大、体温の低下、流涙が観察された。また、基剤投与群にも検体投与群と同様の症状がみられたが投与後 3 時間以降回復した。死亡例は検体投与群において投与後 2 日にみられた。生存例の中毒症状は投与後 2 日にはすべて消失した。投与後 1 日の体重測定では、検体投与群において、体重の増加抑制または減少が認められた。死亡例および生存例いずれにおいても病理学的検査において検体による異常は認められなかった。

(3) プロシミドンくん煙剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製3-3)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

報告書作成年：1983年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

[組 成]	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：Slc:SD系ラット、6週齢、体重：雄131.6~184.7 g、雌98.2~148.0 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群、基剤投与群および2用量 (5、10 g/kg) の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁させて75%(w/v)溶液(ペースト状)を調製し、所定量を剪毛した背部皮膚(4×5 cm)に単回塗布した。対照群には5%アラビアゴム溶液のみを投与した。また、投与可能な最大量(10g/kg)の基剤のみを投与する基剤投与群を設けた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、24時間および以後毎日1回14日間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与前、投与後1、2、3、5、7、9、11および14日に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量(g/kg)	5、10
LD50(g/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >10
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 10
死亡例の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 10

中毒症状および死亡例は認められなかった。また、体重および肉眼的病理検査においても異常は認められなかった。



(4) プロシミドンくん煙剤のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 製3-4)

試験機関：(株)シー・エス・ケー実験動物研究所

報告書作成年：1983年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

【組 成】	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：Slc:DDY系マウス、6週齢、体重：雄23.3~31.2 g、雌18.4~28.1 g、  
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群、基剤投与群および2用量 (5、10 g/kg) の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD<sub>50</sub>値を求めた。

投与方法：検体を5%アラビアゴム溶液に懸濁させて75%(w/v)溶液(ペースト状)を調製し、所定量を剪毛した背部皮膚(2×3 cm)に単回塗布した。対照群には5%アラビアゴム溶液のみを投与した。また、投与可能な最大量(10g/kg)の基剤のみを投与する基剤投与群を設けた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、24時間および以後毎日1回14日間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与前、投与後1、2、3、5、7、9、11および14日に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量(g/kg)	5、10
LD50(g/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >10
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 10
死亡例の認められなかった 最高投与量(g/kg)	雄雌共 10

中毒症状および死亡例は認められなかった。また、体重および肉眼的病理検査においても異常は認められなかった。

(5) プロシミドンくん煙剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 製3-5)

試験機関：(株)野村総合研究所

報告書作成年：1981年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

〔組 成〕	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重：雄196～163 g、雌148～123 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

曝露方法：ヒーター線に通電して検体に点火した後、吸入箱内のファンで煙を攪拌して均一にし、1時間全身曝露させた。対照として無処置および基剤曝露群を設置した。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	300、410、1150
チャンバー容積 (L)	1000
曝露条件	くん煙 1時間 全身曝露

観察・検査項目：曝露中および曝露後14日間、中毒症状および生死を観察し、体重測定をした。観察期間終了後、全生存動物につき肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度(実際濃度(mg/m <sup>3</sup> ))	0、300、410、1150
LC50(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 > 1150
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	曝露直後から発現 曝露終了後2日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 410
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度(mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 1150

中毒症状として、流涎、鼻汁、うずくまり、流涙、音反応の消失および自発運動減少が認められた。なお、基剤曝露群でも同様の症状が認められた。投与後1日の体重測定では、雄の基剤曝露群、検体曝露群において、体重の増加抑制または減少が認められた。

観察期間終了後に実施した肉眼的病理検査においては、検体投与に起因する変化として、肺に灰色の粟粒大円形斑点が認められた。その他、検体投与に関連する変化は認められなかった。

(6) プロシミドンくん煙剤のウサギを用いた皮膚に対する刺激性試験

(資料 製3-6)

試験機関：(株)ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

[組 成]	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14週齢、体重2.63～2.86 kg、1群6匹

観察期間：72時間

投与方法：乳鉢を用いて細かく粉砕した検体0.5 gを2.5×2.5 cmのリント布の上に秤量し、同量の注射用水で湿らせてから、剃毛した動物背部左側に貼付した。右側には無処置対照としてリント布のみを貼付した。それぞれサージカルテープで閉塞適用し、適用中は動物を固定器に保持した。適用4時間後に布を除去し、皮膚に付着した検体は注射用水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：検体適用除去1、24、48および72時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。判定は59農蚕第4200号通達に記載の方法により行った。一般状態の観察は適用6時間後まで経時的に、その後は毎日行った。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

いずれの観察時においても全例の皮膚に刺激反応は認められず、皮膚一次刺激指数は0であった。

一般状態には異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドンくん煙剤のウサギの皮膚に対する刺激性は陰性と結論された。

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

(7) プロシミドンくん煙剤のウサギを用いた眼に対する刺激性試験

(資料 製3-7)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

[組 成]	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14週齢、体重2.65～2.99 kg、  
非洗眼群6匹、洗眼群3匹

観察期間：72時間

投与方法：乳鉢を用いて細かく粉碎した検体 0.1g を左眼に適用し、右眼は対照とした。  
洗眼群については、適用 2～3 分後に約 200mL の微温湯で 1 分間洗眼した。右眼は 200mL の微温湯で洗眼し洗眼対照眼とした。

観察項目：適用1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は59農蚕第4200号通達に記載の方法により行った。

結 果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群では、結膜の発赤が適用1時間後に認められたが、陽性効果に至らない変化で24時間後には消失した。その他の変化として、全例に適用直後から閉眼、適用5～10分後から正常より多い分泌物が観察された。閉眼は5～30分後には回復し、分泌物の消失は適用5時間後であった。

洗眼群では、いずれの観察時においても角膜、虹彩および結膜の刺激性変化は認められなかった。

一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドンくん煙剤のウサギの眼に対する刺激性は無いと結論された。洗眼効果も認められた。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁		4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合 計		78	6	0	0	0		
平 均		13	1	0	0	0		
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁		4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合 計		13	0	0	0	0	

(8) プロシミドンくん煙剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製3-8)

試験機関：(株)ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：プロシミドンくん煙剤 (スミレックスくん煙顆粒)

検体純度：30%くん煙剤

〔組 成〕	プロシミドン	30.0%
	助燃剤、加熱剤等	70.0%

供試動物：Hartley 系雌モルモット、6 週齢、体重 288~347 g、1 群 10~20 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠

感作；動物の左側胴部を 5 × 5 cm の大きさに剃毛し、直径 2.5 cm のパッチに検体の 25%懸濁液 0.2 mL を塗布して適用部位にあて、6 時間閉塞貼付した。非感作群には注射用水を同様に適用した。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で適用部位を清拭した。感作誘導は 7 日毎に 3 回行った。

一方、陽性対照群では、感作群には 1% 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) オリーブ油溶液 0.2 mL を、非感作群にはオリーブ油を同様に適用した。

惹起；最終感作の 14 日後、右側胴部を 5 × 5 cm の大きさに剃毛し、直径 2.5 cm のパッチに検体 25%懸濁液または 0.25% DNCB 溶液 0.2 mL を塗布して適用部位にあて、6 時間閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で適用部位を清拭した。

観察項目；惹起貼付除去の 24 および 48 時間後に貼付部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、Draize の判定基準に従って採点した。

感作開始から惹起後の皮膚の観察終了日まで一般状態を毎日観察した。

感作開始日 (0 日)、最終感作日 (14 日)、惹起日 (28 日) および惹起 2 日後 (30 日) に全動物の体重を測定した。



結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)				
					惹起 24 時間後					計	惹起 48 時間後					計	24 時間	48 時間	総合
					皮膚反応評点						皮膚反応評点								
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
検体	25% プロシミドン くん煙剤	25% プロシミドン くん煙剤	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0					
検体	媒体 (注射用水)	25% プロシミドン くん煙剤	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0					
陽性 対照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	紅斑	0	0	3	7	0	10/10	0	0	7	3	0	10/10	100	100	100
				浮腫	0	10	0	0	0		6	4	0	0	0				
陽性 対照	媒体 (オリーブ油)	0.25% DNCB	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0				

惹起 24 および 48 時間後の観察において、検体感作群、検体非感作群および DNCB 非感作群では皮膚反応は認められなかった。

一方、DNCB 感作群では、10 例全例に軽度～中等度の紅斑およびごく軽度な浮腫が認められ、陽性率は 100%であった。

一般状態および体重の推移に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドンくん煙剤は、Buehler 法 (貼付法) で皮膚感作性なしと結論した。

## IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

### <代謝試験一覧>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1	吸収・分布 代謝・排泄 (動物)	ラット (雌雄)	経口投与	供試化合物 [カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン [フェニル- <sup>3</sup> H]プロシミドン  投与方法: 単回投与、反復投与  投与量: 25 mg/kg	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与方法にかかわらず投与した <sup>14</sup>C は速やかに且つ定量的に体外に排泄された。</li> <li>● 排泄挙動には、標識位置による差および性差は認められなかった。</li> <li>● 主要排泄経路は尿 (79.6~89.5%AR) であり、呼気中に排泄された <sup>14</sup>C は極わずか (≦0.3%AR) であった。</li> </ul> <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● カルボニル標識体を単回投与した場合、各組織中の <sup>14</sup>C 濃度は投与 3~12 時間後に最高値に達した。</li> <li>● カルボニル標識体を単回投与した場合、他の組織と比較して投与 3~6 時間後に <sup>14</sup>C が脂肪、脾臓および副腎に顕著に分布したが、その後速やかに消失した。</li> <li>● 単回投与と反復投与において組織残留性に顕著な差は認められず、特定の組織に <sup>14</sup>C が蓄積・分布する傾向は認められなかった。</li> </ul> <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 糞尿中に排泄された未変化のプロシミドンは僅か (≦3.2%) であった。</li> <li>● 糞尿中に排泄された代謝物に投与方法による差は認められなかった。</li> <li>● 糞尿中の主要代謝物は、PA-1'-COOH [最大: 40.5% (尿: 38.9%、糞: 1.6%) ]、PA-2'-COOH [最大: 23.1% (尿: 22.9%、糞: 0.2%) ]、PCM-COOH [最大: 21.0% (尿: 19.1%、糞: 1.9%) ]、PA-1'-CH<sub>2</sub>OH [最大: 7.6% (尿: 7.4%、糞: 0.2%) ]、PCM-NH-COOH [最大: 5.4% (尿: 5.1%、糞: 0.3%) ] および Cyclopropane-(COOH)<sub>3</sub> [最大: 9.4% (尿: 9.3%、糞: 0.1%) ] であった。</li> <li>● プロシミドンのラットにおける代謝経路は、メチル基の水酸化とそれに続く酸化によるカルボン酸の生成、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂であった。</li> </ul>	住友化学 工業 (1978年)	548

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
I-2	吸収・分布 代謝・排泄 (動物)	ラット (雄性) マウス (雄性)	経口投与	供試化合物 [フェニル <sup>14</sup> C]プロシミドン  投与方法：単回投与 投与量：100 mg/kg	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 兩種とも主要排泄経路は尿 (&gt;80%AR) であったが、マウスに比較してラットでは若干 <sup>14</sup>C の排泄速度が遅かった。</li> </ul> <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 各組織における <sup>14</sup>C 濃度に顕著な種差は認められなかったが、若干マウスのほうがラットに比較して速やかに各組織中に <sup>14</sup>C が分布した。</li> <li>● 血液、脳、腎臓、肝臓および精巣における <sup>14</sup>C 濃度は、ラットで投与 8～12 時間後に、マウスでは 2～8 時間後に最大値に達した。</li> <li>● 各組織における <sup>14</sup>C 濃度は、血液中の <sup>14</sup>C の消失にともないほぼ近似した速度で消失し、その半減期はラットで 6～12 時間、マウスで 4～14 時間の半減期であった。</li> </ul> <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 糞尿中における代謝物に種差はなく、尿中における主要代謝物は PA-2'-COOH (ラット：46.5%、マウス：37.4%)、PCM-COOH (ラット：21.5%、マウス：19.5%) および PCM-CH<sub>2</sub>OH (ラット：3.2%、マウス：7.1%)、糞中における主要排泄物は未変化のプロシミドン (ラット：5.2%、マウス：7.0%) であった。</li> <li>● 各組織における代謝物に種差はなかった。</li> <li>● 各組織において未変化のプロシミドンが主要成分として確認され、プロシミドン以外に血液では PCM-CH<sub>2</sub>OH、PA-2'-CH<sub>2</sub>OH (マウスでは少ない)、PA-2'-COOH、PCM-COOH (ラットでは少ない) および PCM-NH-COOH (マウスでは少ない) が、脳、肝臓および精巣では PCM-CH<sub>2</sub>OH が、腎臓では PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-COOH および PA-2'-COOH が主要成分として確認された。</li> </ul>	住友化学 工業 (1988年)	556

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法	投与量・処用量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
I-3 (GLP)	代謝・分解 (動物)	ラット (雌雄)	経口投与	<p>供試化合物 [フェル-<sup>14</sup>C]プロシドン</p> <p>投与方法: 単回投与 (低用量、高用量) 反復投与* (低用量)</p> <p>投与量: 低用量; 1 mg/kg 高用量; 250 mg/kg</p> <p>*: 14日間非標識化合物を投与した後、1回標識化合物を投与した。</p>	<p>[吸収・排泄]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与量および投与方法にかかわらず投与した <sup>14</sup>C は速やかに且つ定量的に糞尿中に排泄され、その排泄パターンに性差は認められなかった。</li> <li>● 低用量単回投与群および反復投与群において、雌雄ともに投与した <sup>14</sup>C の大部分は (最終) 投与後 1 日以内に体外に排泄され、その主要排泄経路は尿であった (尿: 77.9~85.4%AR、糞: 4.8~14.0%AR)。</li> <li>● 高用量単回経口投与群において、雌雄ともに投与した <sup>14</sup>C の大部分は投与後 3 日以内に体外に排泄され、その主要排泄経路は尿であったが、低用量投与群に比較して糞中に排泄された <sup>14</sup>C の割合は多かった (尿: 61.3~65.2%、糞: 23.4~32.1%)。</li> </ul> <p>[組織内分布]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与量および投与方法にかかわらず、(最終) 投与 7 日後の各組織中に分布した <sup>14</sup>C 濃度は低く、各組織に残留した <sup>14</sup>C 量は投与 <sup>14</sup>C 量の 0.01%未満であった。</li> <li>● 高用量単回投与あるいは低用量反復投与した場合の各組織中 <sup>14</sup>C 濃度を低用量単回投与における結果と比較した結果、顕著な差は認められなかった。</li> </ul> <p>[代謝]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 糞尿中代謝物に、性差、投与量および投与方法による顕著な差はなかった。</li> <li>● 未変化のプロシドンは糞にのみ確認され、その量は低用量単回投与群および反復投与群で投与 <sup>14</sup>C 量の 0.07~2.6%、高用量単回投与群で 18.3~26.5%であった。</li> <li>● 糞尿中に排泄された主要代謝物は PA-1'-COOH または PA-2'-COOH であり、その量は投与 <sup>14</sup>C 量の 42.6~54.6%であった。</li> </ul>	Hazleton Wisconsin Inc. (1992)	567

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
					<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロシミドンのラットにおける主要代謝経路は環状イミドの開環およびメチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成とそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成であり、その他にフェニル基4位の水酸化およびグルクロン酸抱合化が確認された。</li> </ul>		
I-4	代謝・分解 (動物)	ラット	In vitro	プロシミドンをラット胃液中でインキュベートした。	反応液を TLC 分析した結果、環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂により生じた CCA が検出され、ラット代謝物として CCA が存在することが示された。	住友化学工業 (2003)	577
II-1	代謝・分解 (植物)	きゅうり	葉面処理 果実処理	供試化合物 [加 <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理量 葉面処理 250 μg/葉 (150 g ai/10 a 相当) 1 回処理 処理 4、8、12、17 およ び 23 日後に採取 果実処理 300 μg/果実 (34 g ai/10 a 相当) 1 回処理 処理 5、12 日後に採取	[葉面処理] <ul style="list-style-type: none"> <li>● 処理した <sup>14</sup>C は経時的に減少し、<sup>14</sup>C 回収率は処理 8 日後に 82.7%、23 日後に 63.6% であった。</li> <li>● 処理 23 日後の処理葉および果実の <sup>14</sup>C 濃度は 18 ppm および 0.025 ppm であり、回収された <sup>14</sup>C の大部分は処理葉部に存在していた。</li> <li>● 処理葉部におけるプロシミドンの消失半減期は約 20 日であった。</li> <li>● 処理葉部に残留した <sup>14</sup>C の大部分は未変化のプロシミドン (98.7 ~ 99.5%TRR) であり、代謝分解物として PCM-NH-COOH (最大 0.2%TRR)、PCM-4-OH (同 0.2%TRR) および PCM-CH<sub>2</sub>OH (同 0.2%TRR) が生成した。</li> </ul> [果実処理] <ul style="list-style-type: none"> <li>● 処理した <sup>14</sup>C は経時的に減少し、<sup>14</sup>C 回収率は処理 5 日後に 70.4%、12 日後に 64.2% であった。残留 <sup>14</sup>C の 60.6 ~ 63.5%TRR は果実表面に存在した。</li> <li>● 処理果実に分布した <sup>14</sup>C の大部分は未変化のプロシミドン (90.2 ~ 93.9%TRR) であり、代謝分解物として PCM-NH-COOH (最大 0.6%TRR) PCM-4-OH (同 0.3%TRR)、および PCM-CH<sub>2</sub>OH (同 0.2%TRR)</li> </ul>	住友化学工業 (1983)	578

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
					<p>が生成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 果実および葉における代謝分解経路は、環状イミドの開環、およびメチル基あるいはフェニル基 4 位の水酸化であった。</li> </ul>		
II-2	代謝・分解 (植物)	いんげん 豆	葉面処理 土壌処理	<p>供試化合物 [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン</p> <p>処理量 葉面処理 250 μg/葉 (150 g ai/10 a 相当) 1 回処理 処理 4, 8, 12, 20, 30 日後に採取</p> <p>土壌処理 10 ppm (乾土換算) 処理 2 週間あるいは 5 ヶ月後に幼苗を移植 移植 42 日後に採取</p>	<p>[葉面処理]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 処理した <sup>14</sup>C は経時的に減少し、<sup>14</sup>C 回収率は処理 12 日後で 57.7%、30 日後で 38.7% であった。</li> <li>● 処理 30 日後の処理葉、茎葉部、可食部および根部における <sup>14</sup>C 濃度は 38、0.019、0.017 ppm および &lt;0.001 ppm であり、回収された <sup>14</sup>C の大部分が処理葉部に留まっていた。</li> <li>● 処理葉部におけるプロシミドンの消失半減期は約 20 日であった。</li> <li>● 処理葉部に分布した <sup>14</sup>C の大部分は未変化のプロシミドン (93.3%TRR、処理 30 日後) であり、代謝分解物として PCM-NH-COOH (最大 3.7%TRR)、PCM-4-OH (同 0.3%TRR) および PCM-CH<sub>2</sub>OH (同 0.3%TRR) が検出された。</li> </ul> <p>[土壌処理]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 処理 2 週間あるいは 5 ヶ月後に移植したインゲン豆の可食部での <sup>14</sup>C 濃度はそれぞれ 0.42~0.66 ppm あるいは 0.33~0.38 ppm であった。</li> <li>● 主要残留物は未変化のプロシミドンであり、茎葉部と根部に約 80~90%TRR、可食部に 30~65%TRR 存在した。</li> <li>● インゲン豆における代謝分解経路は、環状イミドの開環、およびメチル基あるいはフェニル基 4 位の水酸化であった。</li> </ul>	住友化学工業 (1983)	583

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁															
II-3 (GLP)	代謝・分解 (植物)	レタス	散布処理	供試化合物 [フェニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理量 80.9 g ai/10 a/回 4回処理(7日間隔) 最終処理15日後に収穫	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 試験系からの <sup>14</sup>C 回収率は 42.0%であった。</li> <li>● 最終処理 15 日後の葉部および根部に残留する <sup>14</sup>C はそれぞれ 23.26 ppm および 15.70 ppm であった。</li> <li>● 葉部に分布した <sup>14</sup>C の大部分 (91.68%TRR) は、未変化のプロシミドンであった。</li> <li>● 葉部での代謝分解物として PCM-NH-COOH (0.14%TRR) および PCM-CH<sub>2</sub>OH (0.18%TRR) が検出された。</li> <li>● 代謝分解経路は、環状イミドの開環およびメチル基の水酸化であった。</li> </ul>	Corning Hazleton (Europe) (1997)	588															
II-4 (GLP)	代謝・分解 (植物)	ブドウ	散布処理	供試化合物 [カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン [フェニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理量 150 g ai/10 a/回 収穫3ヶ月、41日および14日前の3回処理 最終処理14日後に収穫	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 完熟期の果実表面、果汁および果肉中での <sup>14</sup>C 量を下表に示す(% TRR, 括弧内は残留濃度 (ppm))</li> </ul> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>標識化合物</th> <th>果実表面</th> <th>果汁</th> <th>果肉</th> <th>全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルボニル 標識体</td> <td>39.8 (2.02)</td> <td>6.7 (0.34)</td> <td>53.5 (2.71)</td> <td>100.0 (5.07)</td> </tr> <tr> <td>フェニル 標識体</td> <td>12.6 (0.30)</td> <td>18.0 (0.43)</td> <td>69.4 (1.67)</td> <td>100.0 (2.40)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 果実における主要残留物は未変化のプロシミドンであり 77.9~91.4%TRR 検出された。微量代謝物として PCM-CH<sub>2</sub>OH グルコース抱合体 (最大 3.3%TRR)、CCA (同 0.5%TRR) および PCM-4-OH や DCA (両代謝物の合計値として 2.2%TRR) が生成した。</li> <li>● 代謝分解経路は環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂、フェニル基 4 位の水酸化、およびメチル基の水酸化とそれに続くグルコース抱合化であった。</li> </ul>	標識化合物	果実表面	果汁	果肉	全体	カルボニル 標識体	39.8 (2.02)	6.7 (0.34)	53.5 (2.71)	100.0 (5.07)	フェニル 標識体	12.6 (0.30)	18.0 (0.43)	69.4 (1.67)	100.0 (2.40)	PTRL West, Inc. (1991) (1994) (1995)	592
標識化合物	果実表面	果汁	果肉	全体																		
カルボニル 標識体	39.8 (2.02)	6.7 (0.34)	53.5 (2.71)	100.0 (5.07)																		
フェニル 標識体	12.6 (0.30)	18.0 (0.43)	69.4 (1.67)	100.0 (2.40)																		

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
III-1	代謝・分解 (土壌)	好氣的土壌 (安土, 小平, 宝塚)	土壌混和	供試化合物 [カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理濃度 10.2 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 消失半減期：4～7ヶ月 (25℃)</li> <li>● 処理6ヶ月後の物質収支、揮発性成分生成量および抽出残渣 <sup>14</sup>C量はそれぞれ 85.0～92.0%、5.6～14.9%および 13.5～46.6%であった。揮発性成分として捕集された <sup>14</sup>Cの大部分は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>であり、抽出残渣中の <sup>14</sup>Cは主にフルボ酸画分に分布した。</li> <li>● 処理6ヶ月後の土壌抽出物中の親化合物の割合は添加 <sup>14</sup>C量の 28.8～56.1%であり、試験期間を通じて5%を超える代謝分解物は検出されず、同定された PCM-de-Cl、PCM-4-OH、PCM-NH-COOH、PCM-CH<sub>2</sub>OH および CCA はいずれも処理量の 4.4%以下であった。</li> <li>● プロシミドンの好氣的土壌中における代謝分解経路は、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂、メチル基あるいはフェニル基 4 位の水酸化、および脱塩素化であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、あるいは土壌に強固に結合した。</li> </ul>	住友化学工業 (1980)	598
III-2 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	好氣的土壌 (HANI、Sabres、Montech、Schleithal)	土壌混和	供試化合物 [フェニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理濃度 0.72 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 消失半減期：48～2381日 (20℃)</li> <li>● 処理122日後の抽出残渣 <sup>14</sup>C量は HANI、Sabres、Montech および Schleithal 土壌で、それぞれ 7.6%、15.6%、35.3% および 27.4%であった。HANI 土壌において試験期間中に捕集された <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は 0.28%であり、その物質収支は 95.5～99.9%であった。また Montech 土壌の処理122日後の土壌残渣を酸性条件で還流抽出すると 17.0%が抽出され、その残渣をアルカリ分画した結果、フルボ酸、フミン酸およびヒューミン画分に <sup>14</sup>Cがそれぞれ 2.2%、2.2%および 3.6% 分布した。</li> <li>● 処理122日後の土壌抽出物中の親化合物の割合は添加 <sup>14</sup>C</li> </ul>	Covance Laboratories Ltd (1999)	606

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。



資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁																
					<p>量の 38.9～86.3 %であった。主要代謝分解物は PCM-NH-COOH であり、HAN1、Sabres、Montech および Schleithal 土壌で、それぞれ最大で 0.8%、4.1%、28.1% (以上、処理 14 日後) あるいは 17.2% (処理 2 日後) に達した後、122 日後には検出限界以下 (HAN1 および Sabres 土壌) か 15.6% (Montech 土壌) あるいは 13.6% (Schleithal 土壌) まで減少した。</p> <p>● プロシミドンの好氣的土壌中における代謝分解経路は、主に環状イミドの開環であり、最終的に二酸化炭素まで無機化されるか、土壌に強固に結合した。</p>																		
III-3 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	好氣的土壌 (HAN1、 Montech、 PT102)	土壌混和	供試化合物 PCM-NH-COOH (代謝物)  処理濃度 0.75 ppm	● PCM-NH-COOH の消失半減期 (20℃) は HAN1 土壌で 5.5 日、Montech 土壌で 18.0 日および PT102 土壌で 13.0 日であり、好氣的土壌中において比較的速やかに消失した。	Covance Laboratories Ltd (2002)	613																
IV-1 (GLP)	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH 4、7、9)	水に添加 溶解助剤： アセトニトリル (<1%)	供試化合物 [カホ <sup>14</sup> C]プロシミドン [フェル <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理濃度 1 µg/mL	<p>● 半減期 (25℃)：</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>半減期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.0</td> <td>87.7～99.0 日</td> </tr> <tr> <td>7.0</td> <td>16.9～17.2 日</td> </tr> <tr> <td>9.0</td> <td>0.05～0.07 日</td> </tr> </tbody> </table> <p>● 各緩衝液中における主要加水分解物</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>pH</th> <th>主要加水分解物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.0</td> <td>CCA (17.5%、30 日後)、DCA (20.6%、30 日後)</td> </tr> <tr> <td>7.0</td> <td>CCA (9.4%、30 日後)、DCA (10.6%、30 日後)、PCM-NH-COOH (60.4%、21 日後)</td> </tr> <tr> <td>9.0</td> <td>PCM-NH-COOH (101.8%、1 日後)</td> </tr> </tbody> </table> <p>カッコ内の数値：試験期間中の最大生成量</p>	pH	半減期	4.0	87.7～99.0 日	7.0	16.9～17.2 日	9.0	0.05～0.07 日	pH	主要加水分解物	4.0	CCA (17.5%、30 日後)、DCA (20.6%、30 日後)	7.0	CCA (9.4%、30 日後)、DCA (10.6%、30 日後)、PCM-NH-COOH (60.4%、21 日後)	9.0	PCM-NH-COOH (101.8%、1 日後)	Ricerca, Inc. (2001)	616
pH	半減期																						
4.0	87.7～99.0 日																						
7.0	16.9～17.2 日																						
9.0	0.05～0.07 日																						
pH	主要加水分解物																						
4.0	CCA (17.5%、30 日後)、DCA (20.6%、30 日後)																						
7.0	CCA (9.4%、30 日後)、DCA (10.6%、30 日後)、PCM-NH-COOH (60.4%、21 日後)																						
9.0	PCM-NH-COOH (101.8%、1 日後)																						

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農業安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁															
					<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロシミドンの加水分解における主要加水分解経路は、環状イミドの開環、酸性あるいは中性でのアミド結合の開裂であると考えられた。</li> </ul>																	
IV-2	水中運命 (水中光分解)	蒸留水 河川水 (pH7.8) 海水 (pH8.0) 2%アセトン水	水に添加	供試化合物 [カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシドン  処理濃度 3 µg/mL  光強度 : 5.2 W/m <sup>2</sup> 、 16.40 W/m <sup>2</sup> 、1.30 W/m <sup>2</sup> (それぞれ一日の初 め、中間および終わ り、波長範囲 300~ 400 nm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 半減期 (試験系) :               <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>試験系</th> <th>東京春 換算</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>蒸留水</td> <td>10.6</td> <td>9.9</td> </tr> <tr> <td>河川水</td> <td>0.7</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>海水</td> <td>0.9</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>2%アセトン水</td> <td>14.1</td> <td>14.1*</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>* : 光の影響がほとんどなく、試験系内における半減期と同等と考えられた。</li> <li>● 主要分解物は、PCM-NH-COOH (最大 87.0%、海水、3日後) および CCA (34.5%、河川水、14日後) であった。光照射区における分解物の種類は暗対照区と差がなかったが、光照射により CCA および二酸化炭素の生成が促進された。</li> <li>● プロシミドンの水中光分解における主要分解経路は、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂を経て最終的に二酸化炭素まで分解された。</li> </ul>		試験系	東京春 換算	蒸留水	10.6	9.9	河川水	0.7	0.6	海水	0.9	0.8	2%アセトン水	14.1	14.1*	住友化学工業 (1980)	622
	試験系	東京春 換算																				
蒸留水	10.6	9.9																				
河川水	0.7	0.6																				
海水	0.9	0.8																				
2%アセトン水	14.1	14.1*																				

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
V-1	土壌吸着性	牛久、愛知、高知、宮崎	土壌-水系に添加	供試化合物 プロシミドン (非標識化合物)  処理濃度 0.095、0.474、 0.673、4.67 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 予備試験より土水比を1:5、吸着平衡化時間を24時間とした。</li> <li>● 有機炭素吸着係数 [<math>K^{ads}_{p,oc}</math>] : 199~513 (平均、378) (25°C)</li> </ul>	株式会社化学分析 コンサルタント (1991)	631
<u>VI-1</u> (GLP)	分解要因 (土壌表面 光分解)	畑地土壌 (CT Tours)	土壌薄層プレート(厚さ: 2 mm)に処理	供試化合物 [フェル- $^{14}C$ ]プロシミドン  処理濃度 750 µg/kg  光源 キセノンランプ 光強度 371.5 W/m <sup>2</sup> (波長範囲 300~800 nm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 半減期 (英国、北緯約 54°) : 494 日 (光照射区) 455 日 (暗対照区) 光照射区の半減期が暗所対照区よりも長く、光の影響はほとんどないと考えられるため、東京春換算における半減期も 494 日と予想された。</li> <li>● 光照射区で試験期間中に生成した代謝分解物、揮発性成分および抽出残渣中の <math>^{14}C</math> 量は僅かでありそれぞれ処理量の 1.32%以下、2.19%以下および 2.53%以下であった。</li> <li>● 消失半減期に光照射区と暗対照区で顕著な差は認められず、土壌表面における光分解はマイナーな分解要因と考えられた。</li> </ul>	Corning Hazleton (1996)	634

資料 No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で未評価の試験成績を示す。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	投与方法	投与量・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
VII-1	土壌溶脱性 (土壌カラム移行性)	宇都宮、宝塚 小平	土壌カラム (直径 3 cm ×長さ 20 cm の土壌 カラム上に 処理土壌 (30 g) を 積層)	供試化合物 [カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン  処理濃度 1 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 土壌処理直後の処理土壌カラム添加試験において、有機物含量の多い宇都宮および小平土壌では処理した <sup>14</sup>C の大部分が土壌カラム上層部 (処理部および 0~5 cm 画分) に分布したが、有機物含量の少ない宝塚土壌では処理した <sup>14</sup>C の一部が下方に移行し、溶出液中に溶出した <sup>14</sup>C 量は処理 <sup>14</sup>C 量の 2.8% であった。</li> <li>● 土壌処理後 3 ヶ月インキュベート後の処理土壌カラム添加試験において宇都宮および小平土壌の下方移行性は、Non-Aged 土壌と顕著な差は認められなかった。一方、宝塚土壌では溶出液中に溶出した <sup>14</sup>C 量は増加 (27.9% : 対処理 <sup>14</sup>C 量%) し、溶出液中に認められた化合物は未変化のプロシミドン (14.7%) および PCM-NH-COOH (12.5%) であった。</li> </ul>	住友化学工業 (1978)	638

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

<代謝物一覧>

由来	名称(略語)	化学名	構造式
親化合物	プロシミドン (PCM)		
土壌 リーチン*	PCM-de-Cl (de-Cl-SMX) (Procymidone-Cl) (Sumilex-Cl) (PCM-3'-Cl)		
動物・ 植物 土壌 リーチン*	PCM-CH <sub>2</sub> OH (CH <sub>2</sub> OH-SMX) (Sumilex-OH) (P-CH <sub>2</sub> OH) (Procymidone-OH)		
動物	PCM-COOH (COOH-SMX) (Sumilex-COOH) (Procymidone-COOH)		
動物 植物 土壌 リーチン*	PCM-4-OH (PCM-4'-OH) (4-OH-SMX) (P-4-OH) (Procymidone-4-OH) (Procymidone-4'-OH) (Sumilex-4'-OH)		
動物	PCM-CH <sub>2</sub> OH-COOH (CH <sub>2</sub> OH-COOH-SMX)		
動物 植物 土壌 加水分解 リーチン* 水中光	PCM-NH-COOH (NH-COOH-SMX) (Sumilex-NH-COOH) (PA) (P-NH-COOH) (Procymidone-NH- COOH)		
動物	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH (PA-CH <sub>2</sub> OH) (NH-OH-SMX) (Sumilex-NH-OH) (Procymidone-NH- OH)		

由来	名称(略語)	化学名	構造式
動物	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH (PA-CH <sub>2</sub> OH) (NH'-OH-SMX) (Sumilex-NH'-OH) (Procymidone-NH'-OH)		
動物	PA-1'-COOH (PA-COOH) (NH-(COOH) <sub>2</sub> -SMX) (Sumilex-NH-(COOH) <sub>2</sub> ) (Procymidone-NH-(COOH) <sub>2</sub> )		
動物	PA-2'-COOH (PA-COOH) (NH'-(COOH) <sub>2</sub> -SMX) (Sumilex-NH'-(COOH) <sub>2</sub> ) (Procymidone-NH'-(COOH) <sub>2</sub> )		
動物 植物 土壌 加水分解 水中光	CCA (Cyclopropane-(COOH) <sub>2</sub> )		
動物	Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub> (Cyclo-(COOH) <sub>3</sub> )		
動物 植物 加水分解	DCA (3,5-dichloroaniline)		

I. 動物体内運命に関する試験

I-1. プロシミドンのラットにおける代謝試験

(資料 I-1)

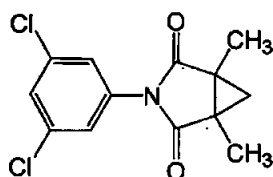
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：2012年

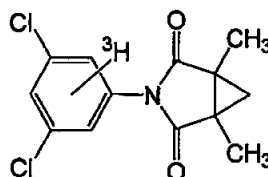
供試標識化合物：[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン

[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドン

構造式：



[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン



[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドン

\*：標識位置

化学名：

	[カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン	[フェニル- <sup>3</sup> H]プロシミドン
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物：Wistar系ラット 6週齢 体重：雄；約200g、雌；約180g、

1群雌雄各8匹

方法：

投与方法：[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを10%Tween 80に懸濁させて調製した投与液を25 mg/kg体重とし、胃ゾンデを用いて単回経口投与(1.5 mL/匹)した。また、[カルボニル-<sup>14</sup>C]

プロシミドンを 25 mg/kg 体重/日の割合で、7 日間反復経口投与した。

試料の採取：(吸収排泄性試験)

[カルボニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンまたは[フェニル- $^3\text{H}$ ]プロシミドンを投与したラットは、代謝ケージに収容し、(最終)投与後 7 日目まで尿および糞を分別採取した。さらに、[カルボニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを単回投与したラットは、呼気中  $^{14}\text{CO}_2$  をモノエタノールアミン/メチルセロソルブ混合液に捕集した。

(組織分布試験)

単回投与の場合には、投与 3、6、12、24 時間後および 2 および 7 日後に、反復投与の場合には、最終投与 2、7 および 14 日後 (14 日後は雌のみ実施) に屠殺し、血液および各組織を採取した。

分析方法： ( $^{14}\text{C}$  量の定量)

尿中の  $^{14}\text{C}$  量は液体シンチレーションカウンター (LSC) により、糞中の  $^{14}\text{C}$  量は、乾燥後粉碎した糞の一部を試料燃焼および LSC に供して定量した。生理食塩水を加えてホモジナイズした各組織および血液は、試料燃焼および LSC に供して  $^{14}\text{C}$  量を定量した。

(代謝物の同定・定量)

- 乾燥後粉碎した糞 (10 g) は、メタノール (50 mL) で 3 回振盪抽出後、メタノール可溶性画分は TLC を用いた標品とのコクロマトグラフィーにより代謝物を分析した。一方、メタノール抽出後の抽出残渣は試料燃焼および LSC に供して抽出残渣中の  $^{14}\text{C}$  量を定量した。
- 尿および組織ホモジネートは、2 N HCl を加えて pH 1 に調整後、酢酸エチルで抽出した。調製した酢酸エチル層は、さらに飽和食塩水洗浄および芒硝で乾燥させた後、TLC を用いた標品とのコクロマトグラフィーにより代謝物を分析した。
- 代謝物を同定するため、TLC およびカラムクロマトグラフィーにより精製した画分をそのまま、あるいはメチル化、アセチル化または 3 N HCl を用いた加水分解により誘導化後、機器分析 (NMR、IR、MS 分析) に供して代謝物の構造を確認した。

結果：

排泄： [カルボニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンまたは[フェニル- $^3\text{H}$ ]プロシミドンを単回経口投与、または[カルボニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを 7 日間反復経口投与した雌雄ラットにおける  $^{14}\text{C}$  の排泄挙動を表 1~3 に示す。

いずれの場合にも投与した放射能は速やかに且つ定量的に体外に排泄され、単回投与の場合投与 7 日後までに投与量の 96.2~100.3%が、反復投与の場合、最終投与 7 日後までに累積投与量の 97.0~99.8%が体外に排泄された。



また、放射能の排泄挙動には、性差および標識位置による差は認められず、主要排泄経路は尿であった。なお、[カルボニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを単回投与したラットにおいて呼気中に投与 <sup>14</sup>C 量の 0.2~0.3%が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として排泄された。

表1 [カルボニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを単回経口投与したラットにおける <sup>14</sup>C 累積排泄量

投与後の 日数	累積排泄量 (投与量に対する%)							
	雄				雌			
	尿	糞	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	合計	尿	糞	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	合計
1日	76.2	4.5	<0.1	80.7	78.0	3.8	<0.1	81.8
2日	86.3	9.2	<0.1	95.5	86.2	8.2	<0.1	94.4
7日	89.3	10.3	0.2	100.3	89.5	8.9	0.3	98.7

表2 [フェニール-<sup>3</sup>H]プロシミドンを単回経口投与したラットにおける <sup>3</sup>H 累積排泄量

投与後の 日数	累積排泄量 (投与量に対する%)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1日	76.0	6.8	84.8	76.3	4.5	80.8
2日	83.5	10.0	93.5	84.2	6.3	90.5
7日	86.0	11.0	97.0	87.8	8.4	96.2

表3 [カルボニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを7日間反復経口投与したラットにおける <sup>14</sup>C 累積排泄量

初回投与 後の日数	累積排泄量 (累積投与量に対する%)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1日	78.0	5.2	83.2	70.0	7.6	77.6
2日	80.8	9.3	90.1	70.3	9.9	80.2
7日	82.6	11.3	93.9	76.3	14.9	91.2
8日	84.1	12.0	96.1	78.1	15.9	94.0
9日	85.0	12.4	97.4	78.2	16.6	94.8
13日	87.0	12.8	99.8	79.6	17.4	97.0

組織分布: [カルボニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 25 mg/kg の割合で単回経口投与、または 25 mg/kg/日の割合で 7 日間反復経口投与した雌雄ラットにおける組織中 <sup>14</sup>C 濃度を表 4-a、4-b、5-a および 5-b に示す。

[カルボニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを単回投与した場合、投与した <sup>14</sup>C はすみやかに全身に分布し、投与 3~12 時間後には、最高値に達した。雄の投与 6 時間後において、腎臓、肝臓、胃、筋肉、心臓、肺および脳に比較的高濃度 (24.62~10.11

μg プロシミドン相当量/g) の <sup>14</sup>C が分布した。一方、雌の投与 6 時間後において、脂肪、脾臓および副腎に高濃度 (40.50~58.14 μg プロシミドン相当量/g) の <sup>14</sup>C が、これらに続いてリンパ節、腸および肝臓にも比較的高濃度の <sup>14</sup>C (16.20~24.75 μg プロシミドン相当量/g) が分布した。

雌雄ともにその後、各組織から血液中の <sup>14</sup>C 濃度の消失にともない速やかに消失し、投与 7 日後における <sup>14</sup>C 濃度は、雄において 0.118 μg プロシミドン相当量/g 以下、雌において 0.32 μg プロシミドン相当量/g 以下であった。

反復投与した場合、雄の最終投与 2 日後の各組織中の <sup>14</sup>C は、脂肪、心臓、腎臓、肺および脾臓にやや高濃度に <sup>14</sup>C が分布したが、最終投与 7 日後には各組織中の <sup>14</sup>C 濃度は 0.292 μg プロシミドン相当量/g 以下になった。一方、雌の最終投与 2 日後の各組織中の <sup>14</sup>C は、脂肪、副腎、リンパ節、甲状腺、坐骨神経および脳下垂体にやや高濃度に <sup>14</sup>C が分布したが、最終投与 14 日後には各組織中の <sup>14</sup>C 濃度は 0.10 μg プロシミドン相当量/g 以下まで消失しており、雌雄ともに特定の組織に蓄積・分布する傾向は認められなかった。なお、単回あるいは反復投与ともに、各組織中の <sup>14</sup>C 濃度分布に顕著な性差は認められなかった。

単回経口投与時の血液中薬物動態学的パラメータを表 6 に示す。

血液中 <sup>14</sup>C 濃度について、雄性ラットでは投与後 12 時間目に  $C_{max}$  に到達し、その後、半減期 27.2 時間 (投与後 24~168 時間) で消失した。雌性ラットでは投与後 6 時間目に  $C_{max}$  に到達し、その後、半減期 43.0 時間 (投与後 24~168 時間) で消失した。 $AUC_{0-168 \text{ hr}}$  および  $AUC_{0-\infty}$  は、雄性ラットでそれぞれ 134.7 および 135.1、雌性ラットでそれぞれ 129.3 および 134.4 μg であった。血液中薬物動態学的パラメータに顕著な性差は認められなかった。

表 4-a [カルボニール-<sup>14</sup>C] プロシミドン単回経口投与した雄性ラットにおける組織中 <sup>14</sup>C 濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
	投与後の時間または日数					
	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	2 日	7 日
血液	4.96	6.28	8.11	0.68	0.08	0.010
脳	6.73	10.11	7.32	0.24	0.05	0.001
肺	9.83	11.55	11.20	0.80	0.10	0.003
肝臓	18.44	19.04	16.52	1.30	0.07	0.002
腎臓	22.75	24.62	28.00	2.30	0.22	0.014
脾臓	4.61	5.08	6.15	0.20	0.07	0.008
心臓	6.72	11.65	10.50	0.34	0.10	0.005
腹膜下脂肪	-	-	-	-	0.57	0.118
大腿四頭筋	9.35	14.91	10.88	1.29	0.31	0.061
胃	14.85	14.91	7.92	0.31	0.06	0.006
腸	8.78	7.91	6.96	0.07	0.02	0.003
精巣	6.32	8.21	8.75	0.56	0.07	0.008

表 4-b [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを単回経口投与した雌性ラットにおける組織中 <sup>14</sup>C 濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
	投与後の時間または日数					
	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	2 日	7 日
血液	4.14	7.09	3.60	1.34	0.32	0.09
脳	3.71	5.51	2.30	1.04	0.07	<0.01
下垂体	1.01	1.22	0.38	0.12	0.08	0.02
眼	3.63	3.24	2.52	0.33	0.21	0.04
食道	4.01	3.25	2.52	0.94	0.33	0.07
気管	10.16	7.65	6.98	0.68	0.21	0.08
胸腺	6.73	13.23	6.95	0.90	0.17	0.02
甲状腺	7.62	6.26	3.04	0.18	0.08	0.04
肺	7.20	10.80	3.73	1.80	0.24	0.03
肝臓	13.32	16.20	8.10	2.97	0.30	0.05
腎臓	5.99	9.52	9.18	4.23	0.32	0.07
副腎	42.20	40.50	14.05	3.83	0.52	0.03
脾臓	57.51	49.15	18.63	6.22	0.22	0.04
膵臓	2.80	5.13	1.33	1.11	0.02	<0.01
心臓	3.28	7.29	3.63	1.48	0.02	<0.01
腹膜下脂肪	58.43	58.14	55.71	14.40	8.72	0.32
腸間膜リンパ節	7.55	24.75	13.41	3.43	0.52	0.05
大腿四頭筋	3.87	8.19	4.91	0.54	0.09	0.04
膀胱	5.02	9.00	13.50	1.44	0.31	0.07
胃	10.08	14.49	4.07	1.35	0.03	<0.01
腸	18.90	22.23	16.11	7.65	0.18	0.06
子宮	18.00	8.26	7.88	4.27	0.55	0.09
卵巣	33.93	8.88	7.69	4.63	1.18	0.08
脊髄	8.07	13.05	7.34	0.79	0.56	0.06
坐骨神経	2.70	4.35	3.02	2.32	1.01	0.10

表5-a [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを経口投与した雄性ラットにおける組織中<sup>14</sup>C濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)	
	最終投与後の日数	
	2日	7日
血液	0.81	0.039
脳	0.92	0.068
肺	1.72	0.053
肝臓	0.58	0.023
腎臓	1.80	0.097
脾臓	1.42	0.092
心臓	1.85	0.084
腹膜下脂肪	2.66	0.292
大腿四頭筋	0.84	0.007
胃	0.80	0.040
腸	0.80	0.043
精巣	0.48	0.068

表5-b [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを7日間反復経口投与した雌性ラットにおける組織中<sup>14</sup>C濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)		
	最終投与後の日数		
	2日	7日	14日
血液	0.31	0.12	0.02
脳	0.06	<0.01	<0.01
下垂体	2.05	0.08	0.04
眼	0.67	0.36	0.08
食道	0.36	0.10	0.06
気管	0.36	0.07	0.02
胸腺	0.11	0.02	<0.01
甲状腺	0.94	0.07	0.04
肺	0.09	0.02	<0.01
肝臓	0.40	0.05	0.01
腎臓	0.45	0.08	0.04
副腎	1.04	0.22	0.01
脾臓	0.36	0.12	0.02
膵臓	0.13	<0.01	<0.01
心臓	0.09	<0.01	<0.01
腹膜下脂肪	9.00	0.66	0.10
腸間膜リンパ節	0.76	0.09	0.04
大腿四頭筋	0.07	<0.01	<0.01
膀胱	0.45	0.03	0.01
胃	0.18	0.02	<0.01
腸	0.16	0.09	0.02
子宮	0.34	0.05	0.01
卵巣	0.42	0.09	0.04
脊髄	0.21	0.06	0.02
坐骨神経	5.34	0.14	0.05

表6 [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを単回経口投与した雌雄ラットにおける血液中薬物動態学的パラメータ

	雄性ラット	雌性ラット
$C_{max}$	8.11 μg プロシミドン相当量/g	7.09 μg プロシミドン相当量/g
$T_{max}$	12 時間	6 時間
$AUC_{0-168}$	134.7	129.3
$AUC_{\infty}$	135.1	134.4
$T_{1/2}$ (24-168 時間)	27.2 時間	43.0 時間

$C_{max}$ :  $T_{max}$  時の血液中放射能濃度、 $T_{max}$ : 最高血液中放射能濃度到達時間、  
 $AUC$ : 血液中濃度-時間曲線下の面積、 $T_{1/2}$ : 投与後 24 時間から 7 日における半減期

代謝： [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを 25 mg/kg の用量で単回または7日間反復経口投与した雌雄ラットにおける尿および糞中代謝物の割合を表7-a および7-b に示す。

糞尿中の排泄物において、いずれの投与方法でも未変化のプロシミドンは雌雄ともに極僅か（尿：0.1~0.4%以下、糞：1.8~3.2%以下）であった。主要代謝物として PA-2'-CH<sub>2</sub>OH、PA-1'-CH<sub>2</sub>OH、PCM-COOH、PA-2'-COOH、PA-1'-COOH および Cyclopropane-(COOH)<sub>3</sub> がそれぞれ最大で投与量の 5.4~5.7%（尿：5.1~5.3%、糞：0.3~0.4%）、4.5~7.6%（尿：4.2~7.4%、糞：0.2~0.3%）、21.0~28.2%（尿：19.1~25.2%、糞：1.9~3.0%）、13.2~23.1%（尿：12.8~22.9%、糞：0.2~0.4%）、40.5~49.4%（尿：38.9~47.5%、糞：1.6~1.9%） および 4.6~6.0%（尿：4.5~5.9%、糞：0.1%）であった。なお、雄性ラットに[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを単回投与および[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを反復投与した糞尿では、PA-2'-CH<sub>2</sub>OH および PA-1'-CH<sub>2</sub>OH は定量しなかった。その他同定された PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-NH-COOH および DCA は、雌雄ともに投与量の2.5%以下であった。また、糞尿中代謝物には顕著な性差は認められなかった。

[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンと[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドン投与群の尿中代謝物 PCM-COOH の量が大きく異なっていることについて。

両投与群の尿中代謝物に PCM-COOH およびその開環体である PA-1'-COOH および PA-2'-COOH の3代謝物は互いに平衡関係にあるものと考えられた(資料12-7)。これら3代謝物の合計量は、投与群間でほぼ同じであることから代謝は同じであると考えられた。[申請者が追記した。]

(参考) [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを単回経口投与した雌雄ラットにおける尿中代謝物 (PCM-COOH 関連代謝物抜粋)

代謝物	雄		雌	
	[カルボニル- <sup>14</sup> C] プロシミドン	[フェニル- <sup>3</sup> H] プロシミドン	[カルボニル- <sup>14</sup> C] プロシミドン	[フェニル- <sup>3</sup> H] プロシミドン
PCM-COOH	10.7	18.0	4.5	19.1
PA-1'-COOH	9.3	12.8	22.9	14.0
PA-2'-COOH	47.5	36.4	37.7	38.9
合計	67.5	67.2	65.1	72.0

表中の数値は、投与量に対する割合 (%) を示す。

[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 25 mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与した各組織中の代謝物濃度を表 8-a および 8-b に示す。

雌雄ともに未変化のプロシミドンが比較的多く認められたほか、PCM-CH<sub>2</sub>OH およびその開環体の PA-1'-CH<sub>2</sub>OH と PA-2'-CH<sub>2</sub>OH、PCM-COOH およびその開環体の PA-1'-COOH と PA-2'-COOH、PCM-NH-COOH および Cyclopropane-(COOH)<sub>3</sub> が同定された。

表 7-a [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを単回経口投与または 7 日間反復経口投与した雄性ラットにおける尿および糞中プロシミドンおよび代謝物

代謝物	代謝物の割合 (投与量に対する%)					
	[カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン 単回投与 <sup>a)</sup>		[フェニル- <sup>3</sup> H]プロシミドン 単回投与 <sup>a)</sup>		[カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン 反復投与 <sup>b)</sup>	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
プロシミドン	<0.1	1.3	<0.1	0.9	<0.1	1.8
PCM-CH <sub>2</sub> OH	<0.1	0.8	<0.1	1.0	<0.1	1.4
PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	5.3	0.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	4.2	0.3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
PCM-COOH	10.7	1.8	18.0	1.9	25.2	3.0
PA-2'-COOH	9.3	0.5	12.8	0.4	10.5	0.5
PA-1'-COOH	47.5	1.9	36.4	1.7	33.1	2.8
PCM-NH-COOH	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	<0.1
DCA	-	-	2.4	<0.1	-	-
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	4.5	0.1	-	-	3.8	0.1
その他	4.7	2.1	13.8	4.1	12.2	2.8
合計	86.3	9.2	83.5	10.0	85.0	12.4

a) 投与後 48 時間までの排泄物を分析、b) 投与終了後 72 時間までの排泄物を分析。

N.A. : 分析せず。

表 7-b [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは[フェニル-<sup>3</sup>H]プロシミドンを単回経口投与または7日間反復経口投与した雌ラットにおける尿および糞中プロシミドンおよび代謝物

代謝物	代謝物の割合 (投与量に対する%)					
	[カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン 単回投与*		[フェニル- <sup>3</sup> H]プロシミドン 単回投与*		[カルボニル- <sup>14</sup> C]プロシミドン 反復投与**	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
プロシミドン	0.4	1.7	<0.1	0.9	<0.1	3.2
PCM-CH <sub>2</sub> OH	<0.1	0.4	<0.1	1.0	<0.1	1.1
PCM-NH-COOH	2.1	0.2	5.1	0.3	3.6	0.7
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	7.4	0.2	4.5	0.2	4.2	0.5
PCM-COOH	4.5	1.3	19.1	1.9	13.8	1.7
PA-2'-COOH	22.9	0.2	14.0	0.4	20.9	1.3
PA-1'-COOH	37.7	1.4	38.9	1.6	24.1	1.1
PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.1	0.1	<0.1	0.2	0.1	0.1
DCA	-	-	2.4	0.1	-	-
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	4.5	<0.1	-	-	9.3	0.1
その他	7.3	2.7	3.7	0.1	7.0	7.3
合計	86.9	8.2	87.8	6.7	83.0	17.0

\* 単回経口投与後 48 時間までの排泄物を分析。

\*\* 反復投与終了後 48 時間までの排泄物を分析。



表 8-a [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを雄性ラットに単回経口投与後の各組織中におけるプロシミドンおよび代謝物濃度

代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
	血液		肝臓		心臓	
	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間
プロシミドン	1.28	0.03	8.40	<0.01	6.40	4.12
PCM-CH <sub>2</sub> OH	1.60	0.07	6.47	0.32	3.52	4.14
PCM-COOH	1.52	0.14	1.18	0.21	0.37	0.67
PA-2'-COOH	0.18	0.05	0.42	0.03	0.27	0.45
PA-1'-COOH	0.11	0.02	0.23	0.03	0.05	0.09
PCM-NH-COOH	0.36	0.09	0.38	0.20	-	-
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	0.24	0.02	0.36	0.07	0.09	0.21
その他	0.16	0.11	0.21	0.08	0.07	0.11
残渣	0.83	0.16	1.43	0.37	0.87	0.71
合計	7.09	1.34	16.20	2.97	7.29	1.48

代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)			
	腎臓		肺	
	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間
プロシミドン	11.94	10.28	6.24	4.37
PCM-CH <sub>2</sub> OH	4.14	3.89	2.47	3.96
PCM-COOH	4.21	8.71	0.85	1.29
PA-2'-COOH	0.30	0.53	0.18	0.38
PA-1'-COOH	0.27	0.48	0.03	<0.01
PCM-NH-COOH	0.32	0.48	-	-
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	0.47	0.81	0.10	<0.01
その他	0.42	0.64	0.08	<0.01
残渣	2.71	2.24	1.55	1.20
合計	24.77	28.03	11.54	11.20

表 8-b [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを経口投与後の各組織中における  
プロシミドンおよび代謝物濃度

代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
	血液		肝臓		心臓	
	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間
プロシミドン	1.27	0.05	6.19	0.23	2.87	0.16
PCM-CH <sub>2</sub> OH	2.57	<0.01	4.52	0.42	1.43	0.11
PCM-NH-COOH	0.35	<0.01	0.50	0.56	<0.01	<0.01
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.12	0.23	0.16	<0.01	<0.01	<0.01
PCM-COOH	1.39	0.93	4.00	1.42	2.63	0.32
PA-2'-COOH	1.14	0.02	0.67	0.05	0.31	0.89
PA-1'-COOH	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	<0.01
その他	0.13	0.11	0.16	0.25	0.05	<0.01
合計	7.09	1.34	16.20	2.97	7.29	1.48

代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
	腎臓		肺		脂肪	
	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間	6 時間	24 時間
プロシミドン	2.46	0.34	5.32	0.36	54.7	4.05
PCM-CH <sub>2</sub> OH	2.13	<0.01	4.07	0.12	<0.01	<0.01
PCM-NH-COOH	<0.01	<0.01	0.32	0.26	<0.01	<0.01
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.35	0.41	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
PCM-COOH	3.73	2.74	1.01	0.94	3.43	10.00
PA-2'-COOH	0.45	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
PA-1'-COOH	<0.01	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Cyclopropane-(COOH) <sub>3</sub>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
その他	0.40	0.59	0.08	0.12	<0.01	0.35
合計	9.52	4.23	10.80	1.80	58.14	14.40

予想代謝経路：プロシミドンのラットにおける推定代謝経路は、図1に示すようにメチル基の水酸化、カルボン酸への酸化、環状イミドの開環、およびアミド結合の開裂であった。

図1 プロシミドンのラットにおける予想代謝経路

I-2. プロシミドンのラットおよびマウスにおける代謝試験

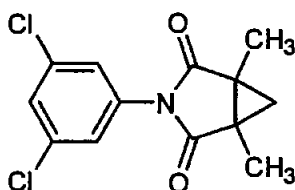
(資料 I-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン

構造式：



\*：標識位置

化学名：

放射化学的純度：

比放射能：

供試動物：Sprague-Dawley系雄性ラット 7週齢 体重：162～268 g、1群5匹

ICR系雄性マウス 7週齢 体重：29～38 g、1群5匹

方法：

投与方法：[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンに非標識プロシミドンを加えて同位体希釈を行い、100 mg/10 mLの濃度でコーンオイルに溶解させ投与液を調製した。  
なお、投与量は100 mg/kgとし、胃ゾンデを装着したシリンジを用いて単回経口投与した。

[投与量設定根拠]

試料の採取：

組織分布試験

[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン投与2、4、6、8、12、24および72時間後にエーテルで麻酔し、下行大動脈から放血致死させ、組織を摘出した。

#### 排泄性試験

[フェニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを投与後個体別に代謝ケージに収容し、投与1、2、3、5および7日後に尿および糞を分別採取した。なお、尿および糞を採取後、代謝ケージを水で洗浄し、洗浄液も採取した。

分析方法：尿およびケージ洗浄液中の $^{14}\text{C}$ 量はLSCにより定量した。投与2日後までの糞は、メタノール/水(9:1)で3回抽出し、抽出液中の $^{14}\text{C}$ 量はLSCにより、抽出残渣、3~7日後の糞に水を加え均一化したホモジネートおよび組織中の $^{14}\text{C}$ 量は試料燃焼法およびLSCで定量した。さらに、尿、糞抽出液、生理食塩水を用いてホモジナイズした脳、肝臓、腎臓および精巢のメタノール抽出液およびメタノール/水(9:1)により3回抽出した血液の抽出液は、標品とのTLCコクロマトグラフィーに供し、代謝物を同定・定量した。

#### 結果：

##### 組織分布

[フェニール- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを100 mg/kgの用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける組織中 $^{14}\text{C}$ 濃度を表1および2に、各組織における半減期を表3に示す。

血液中 $^{14}\text{C}$ 濃度は、ラットで投与12時間後に、マウスで投与2時間後に最高濃度に達したが、両種ともに投与2~12時間後においてほぼ一定に推移した。その後、血中 $^{14}\text{C}$ 濃度はラットで12時間、マウスで10時間の半減期で消失した。また、両種ともに血液と比較して顕著に高濃度の $^{14}\text{C}$ が分布した脂肪、腸間膜リンパ節、副腎、皮膚、肝臓および腎臓を含めて全ての組織において投与2~12時間後に最高濃度に達した後、血液における $^{14}\text{C}$ とほぼ同等の速度で各組織から $^{14}\text{C}$ は消失した。

なお、ラットおよびマウスの各組織に分布した $^{14}\text{C}$ 濃度に顕著な種差は認められなかったが、体内分布はラットに比較してマウスのほうが速い傾向が認められた。

表1 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン<sup>®</sup>を100 mg/kgの用量で単回経口投与した  
雄性ラットにおける組織中<sup>14</sup>C濃度

組織	濃度 (µg プロシミドン相当量/g 組織)						
	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後	72 時間後
副腎	89.3	75.6	54.6	76.6	70.6	8.58	<0.355 <sup>d</sup>
血液	11.0	11.3	10.8	14.8	15.4	7.62	0.355
骨	22.6	14.9	9.93	16.9	10.8	2.63	0.089
脳	25.7	23.7	20.4	25.8	24.5	3.70	0.687 <sup>c</sup>
精巣上体	15.6	18.7	19.0	26.6	27.7	3.90	0.148
脂肪	315	361	328	555	446	204	4.95
心臓	24.0	23.1	21.0	26.4	26.4	4.49	0.107 <sup>b</sup>
腎臓	33.0	35.5	35.5	47.6	49.1	31.1	0.555
肝臓	52.4	57.6	49.9	66.5	61.9	49.5	0.390 <sup>a</sup>
肺	32.6	25.7	23.2	30.9	38.9	5.96	0.153
腸間膜リンパ節	56.6	89.6	68.7	175	120	19.8	0.289
筋肉	11.2	11.5	11.3	32.7	16.2	2.81	0.081 <sup>c</sup>
脾臓	34.6	33.9	29.9	44.7	36.8	6.52	0.135
下垂体	20.2	19.7	14.6	24.8	23.7 <sup>a</sup>	4.13	<1.59 <sup>d</sup>
前立腺	30.8	49.4	21.5	38.7	64.6	4.73	0.262 <sup>a</sup>
皮膚	44.1	47.8	59.2	58.9	69.4	9.60	1.14
脾臓	18.9	12.9	11.8	16.8	16.6 <sup>a</sup>	2.97	<0.0790 <sup>d</sup>
精囊	49.0	41.6	40.2	85.8	51.6	22.9	0.254 <sup>a</sup>
精巣	8.98	8.51	8.12	11.0	9.66	2.26	<0.0770 <sup>d</sup>
甲状腺	31.2	42.2	42.7	60.6	44.1	5.38	<1.04 <sup>d</sup>

データは5匹のラットの平均値を示すが、検出限界未満の値は除く。

- a : 4匹のラットの平均値。
- b : 3匹のラットの平均値。
- c : 1匹のラットの値。
- d : 検出されず。

表2 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン を 100 mg/kg の用量で単回経口投与した  
雄性マウスにおける組織中 <sup>14</sup>C 濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)						
	2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後	72 時間後
副腎	73.7	133	115 <sup>a</sup>	104	49.9	6.89 <sup>c</sup>	<13.9 <sup>e</sup>
血液	16.6	12.4	12.4	12.9	10.3	1.25	0.158
骨	13.6	13.7	10.7	11.7	13.2	1.05	0.176 <sup>b</sup>
脳	27.4	22.5	17.8	19.9	11.6	0.340	0.081 <sup>c</sup>
精巣上体	14.1	19.6	48.2	45.0	10.5	1.06	0.372 <sup>d</sup>
脂肪	429	262	236	238	337	67.3	2.08
心臓	29.1	24.4	20.6	23.2	12.4 <sup>a</sup>	0.488	0.125
腎臓	50.2	46.8	47.2	57.8	26.1	3.10	0.329
肝臓	67.1	65.3	53.2	48.1	33.4	2.22	0.344
肺	31.9	29.0	22.0	22.0	14.5	0.864	0.158 <sup>b</sup>
腸間膜リンパ節	61.4	68.0	51.7	86.4 <sup>a</sup>	42.4	7.27 <sup>a</sup>	<0.986 <sup>e</sup>
筋肉	17.3	18.4	13.6	15.5	9.09	0.675	0.125 <sup>d</sup>
膵臓	36.3	34.0	28.0	34.3	14.1	0.960 <sup>a</sup>	0.102 <sup>a</sup>
下垂体	31.6 <sup>c</sup>	21.5 <sup>c</sup>	18.3 <sup>c</sup>	10.5 <sup>c</sup>	11.2 <sup>d</sup>	2.28 <sup>d</sup>	- <sup>f</sup>
前立腺	34.1	52.4 <sup>a</sup>	67.8	88.2 <sup>b</sup>	19.5	1.93 <sup>b</sup>	1.90 <sup>d</sup>
皮膚	24.1	28.5	27.3	24.0	50.3	5.51	1.99
脾臓	16.3	14.5	13.9	21.7	7.13	0.548	0.095
精囊	34.1	27.9	26.9	31.6	34.2	5.63	0.224
精巣	17.3	14.6	12.1	13.0	9.49	1.13	<0.986 <sup>e</sup>
甲状腺	41.1	50.4	23.6	49.7	16.3	14.0 <sup>d</sup>	<5.52 <sup>a</sup>

データは 5 匹のマウスの平均値を示す(検出限界未満の値は除く)。

- a : 4 匹のマウスの平均値。
- b : 3 匹のマウスの平均値。
- c : 2 匹のマウスの平均値。
- d : 5 匹のマウスの試料を合わせて測定した値。
- e : 検出されず。
- f : 測定ミスのためデータなし。

表3 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを100 mg/kgの用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける組織中<sup>14</sup>C濃度の半減期 (T<sub>1/2</sub>)

組織	半減期 (T <sub>1/2</sub> ) (時間)	
	ラット (投与後 8~72 時間)	マウス (投与後 8~72 時間)
血液	12	10
脳	12	9
精巣上部	9	12
脂肪	10 (6~72 時間)	12
腎臓	10	10
肝臓	9	10
下垂体	6 (8~24 時間)	7 (8~24 時間)
前立腺	9	14
精囊	8	9
精巣	7 (8~24 時間)	4 (8~24 時間)

排泄: [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを100 mg/kgの用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける<sup>14</sup>Cの累積排泄量を表4に示す。

両種ともに投与した<sup>14</sup>Cは速やかに体外に排泄され、投与1日後までに、ラットおよびマウスでそれぞれ、投与<sup>14</sup>C量の59.3% (尿: 53.9%、糞: 5.4%) および91.6% (尿: 73.5%、糞: 18.1%) が、投与7日後までにはそれぞれ96.3% (尿: 83.5%、糞: 12.8%) および103.9% (尿: 82.2%、糞: 21.7%) が排泄された。なお、両種ともに主要排泄経路は尿であり、排泄パターンに顕著な種差は認められなかったが、マウスの方がラットよりやや速やかに体外に排泄された。

表4 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを100 mg/kgの用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける<sup>14</sup>Cの累積排泄量

投与後の 日数	累積排泄量 (投与量に対する%)					
	ラット <sup>a</sup>			マウス <sup>b</sup>		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
1	53.9	5.4	59.3	73.5	18.1	91.6
2	80.8	11.8	92.7	80.8	20.9	101.7
3	82.8	12.5	95.3	81.9	21.4	103.3
5	83.3	12.7	96.0	82.2	21.6	103.8
7	83.5	12.8	96.3	82.2	21.7	103.9

a: 5匹のラットの平均値を示す。

b: 5匹のマウスから得られた尿および糞を合わせて分析した。



代謝： [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 100 mg/kg の用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける尿および糞中代謝物の割合を表 5 に示す。

糞尿中における代謝プロファイルに種差はなく、尿における主要排泄物は PA-2'-COOH (ラット：46.5%、マウス：37.4%)、PCM-COOH (ラット：21.5%、マウス：19.5%) および PCM-CH<sub>2</sub>OH (ラット：3.2%、マウス：7.1%)、糞中における主要排泄物は未変化のプロシミドン (ラット：5.2%、マウス：7.0%) であった。

[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 100 mg/kg の用量で単回経口投与した雄性ラットおよび雄性マウスにおける血液、脳、腎臓、肝臓および精巢中の代謝物の経時変化を表 6~7 に示す。

これらの各組織における代謝プロファイルに顕著な種差はなく、いずれの組織においても未変化のプロシミドンが主要成分として認められた。また、主要代謝物として、脳、肝臓および精巢においては PCM-CH<sub>2</sub>OH が、腎臓では PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-COOH および PA-2'-COOH が認められた。血液においては、ラットでは PCM-CH<sub>2</sub>OH、PA-2'-CH<sub>2</sub>OH、PA-2'-COOH および PCM-NH-COOH が、マウスでは PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-COOH および PA-2'-COOH が主要代謝物であった。

表 5 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 100 mg/kg の用量で雄性ラットおよび雄性マウスに単回経口投与 2 日後までの尿および糞中代謝物の割合

代謝物	投与量に対する%			
	ラット <sup>a</sup>		マウス <sup>b</sup>	
	尿	糞	尿	糞
プロシミドン	0.2	5.2	2.6	7.0
PCM-CH <sub>2</sub> OH	3.2	1.1	7.1	2.1
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.8	0.2	0.8	0.4
PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.7	0.1	0.6	0.1
PCM-COOH	21.5	0.4	19.5	1.4
PA-1'-COOH	0.7	0.1	1.2	0.4
PA-2'-COOH	46.5	0.5	37.4	2.5
PCM-NH-COOH	0.2	0.1	0.2	0.2
DCA	N. D.	N. D.	0.0	N. D.
その他	7.1	2.2	11.5	3.4
抽出残渣	-	2.0	-	3.3
合計	80.8	11.8	80.8	20.9

a : データは 5 匹のラットの平均値を示す。

b : データは 5 匹のマウスの試料を合わせて測定した値を示す。

ND : 検出されず。

表6 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを100 mg/kgの割合で1回経口投与した雄性ラットにおける血液、脳、腎臓、肝臓および精巣中のプロシミドおよび代謝物濃度

組織	代謝物	濃度 (μg プロシミド相当量/g 組織)					
		2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後
血液	抽出画分						
	プロシミドン	1.17	4.51	3.20	4.90	1.93	0.244
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	0.617	1.00	1.39	1.93	1.70	1.27
	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.334	0.258	0.293	0.387	0.765	0.189
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	1.51	1.38	1.05	2.11	4.02	0.730
	PCM-COOH	0.147	0.645	0.976	0.937	0.407	1.11
	PA-1'-COOH	0.038	0.076	0.089	0.125	0.056	0.047
	PA-2'-COOH	0.681	0.741	1.48	1.44	2.33	2.24
	PCM-NH-COOH	5.49	0.958	0.607	0.814	2.75	0.181
	DCA	0.214	0.535	0.347	0.393	0.196	0.062
	その他	0.560	0.912	1.049	1.392	0.874	1.07
	小計	10.8	11.0	10.5	14.4	15.0	7.14
抽出残渣	0.220	0.313	0.267	0.387	0.424	0.482	
合計	11.0	11.3	10.8	14.8	15.4	7.62	
脳	抽出画分						
	プロシミドン	19.4	15.3	10.4	16.1	10.2	0.544
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	4.16	5.04	3.99	7.23	8.22	1.70
	PCM-COOH	N. D. <sup>b</sup>	0.195	3.26	N. D.	N. D.	N. D.
	PA-1'-COOH	N. D.	0.262	0.245	0.276	N. D.	N. D.
	PA-2'-COOH	N. D.	N. D.	0.611	N. D.	N. D.	N. D.
	DCA	0.378	0.629	0.669	0.461	0.801	0.042
	その他	2.15	2.27	1.19	1.70	5.25	1.36
	小計	26.1	23.7	20.4	25.8	24.5	3.65
	抽出残渣	0.023	0.028	0.023	0.023	0.024	0.053
	合計	26.1	23.7	20.4	25.8	24.5	3.70
	腎臓	抽出画分					
プロシミドン		16.1	11.8	13.8	15.5	14.0	1.23
PCM-CH <sub>2</sub> OH		5.20	3.95	6.57	7.70	10.7	5.51
PA-1'-CH <sub>2</sub> OH		0.334	0.771	0.392	0.893	0.569	0.212
PA-2'-CH <sub>2</sub> OH		0.325	0.897	0.565	1.13	1.12	0.563
PCM-COOH		4.26	8.83	5.95	10.3	12.6	12.5
PA-1'-COOH		0.333	0.467	0.548	0.907	0.856	1.02
PA-2'-COOH		2.17	3.85	3.14	5.01	5.11	6.87
PCM-NH-COOH		0.333	0.407	0.302	0.928	0.484	0.292
DCA		1.45	0.831	0.915	0.482	0.370	0.131
その他		3.45	2.91	2.13	3.78	2.39	2.00
小計		34.0	34.7	34.3	46.6	48.2	30.3
抽出残渣	0.284	0.769	1.22	0.999	0.924	0.796	
合計	34.3	35.5	35.5	47.6	49.1	31.1	

組織	代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
		2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後
肝臓	抽出画分						
	プロシミドン	37.7	40.4	32.1	37.3	26.9	0.711
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	6.12	8.40	9.57	14.4	18.7	7.94
	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.110	0.488	0.285	0.446	0.980	4.33
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.101	0.474	0.676	1.61	0.163	0.275
	PCM-COOH	0.654	1.32	1.25	3.42	3.37	0.731
	PA-1'-COOH	0.260	0.621	0.685	0.698	1.374	2.698
	PA-2'-COOH	0.291	0.601	0.677	1.56	1.88	19.0
	PCM-NH-COOH	0.245	0.311	0.328	0.340	0.579	N.D.
	DCA	0.467	1.44	1.33	1.27	1.14	N.D.
	その他	1.13	3.06	2.54	4.75	6.10	11.7
	小計	47.1	57.1	49.5	65.8	61.1	47.5
	抽出残渣	0.260	0.475	0.474	0.683	0.758	2.04
合計	47.3	57.6	49.9	66.5	61.9	49.5	
精巢	抽出画分						
	プロシミドン	5.11	4.52	4.64	6.10	3.95	0.286
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	1.48	2.04	1.89	2.61	4.05	0.681
	PCM-COOH	0.151	N.D.	0.109	0.577	0.047	0.388
	DCA	0.080	0.094	0.168	0.165	N.D.	N.D.
	その他	2.14	1.84	1.30	1.56	1.60	0.886
	小計	8.96	8.49	8.11	11.0	9.64	2.24
	抽出残渣	0.020	0.021	0.009	0.016	0.015	0.015
合計	8.98	8.51	8.12	11.0	9.66	2.26	

5 匹のラットの組織を合わせて分析した。

ND : 検出されず。

表7 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを100 mg/kgの用量で単回経口投与した雄性マウスにおける血液、脳、腎臓、肝臓および精巣中のプロシミドンおよび代謝物濃度

組織	代謝物	濃度 (μg プロシミドン相当量/g 組織)					
		2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後
血液	抽出画分						
	プロシミドン	6.48	3.04	2.42	1.99	1.05	0.073
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	4.15	3.70	3.27	3.82	1.90	0.127
	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.239	0.204	0.277	0.196	0.348	0.016
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.280	0.322	0.308	0.433	0.165	0.013
	PCM-COOH	1.27	1.31	2.60	2.56	3.12	0.433
	PA-1'-COOH	0.499	0.498	0.578	0.591	0.493	N.D.
	PA-2'-COOH	1.18	1.14	0.835	0.753	0.836	0.212
	PCM-NH-COOH	0.193	0.123	0.103	0.150	0.172	0.045
	DCA	0.462	0.127	0.152	0.139	0.111	0.017
	その他	1.81	1.68	1.47	1.59	1.79	0.156
	小計	16.6	12.1	12.0	12.2	10.0	1.09
	抽出残渣	0.086	0.292	0.440	0.639	0.363	0.155
合計	16.6	12.4	12.4	12.9	10.3	1.25	
脳	抽出画分						
	プロシミドン	12.9	10.3	6.18	6.84	4.19	N.D.
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	9.40	9.15	9.36	10.3	4.98	0.100
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.319	0.272	0.212	0.261	N.D.	N.D.
	PA-1'-COOH	1.14	1.12	1.12	1.35	1.11	N.D.
	DCA	1.68	0.770	0.306	0.489	N.D.	N.D.
	その他	1.75	0.825	0.622	0.661	1.07	0.218
	小計	27.2	22.5	17.8	19.9	11.3	0.318
	抽出残渣	0.193	0.032	0.019	0.030	0.220	0.022
合計	27.4	22.5	17.8	19.9	11.6	0.340	
腎臓	抽出画分						
	プロシミドン	18.4	15.2	1.99	12.7	4.16	0.587
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	15.3	17.0	15.1	21.5	10.0	0.491
	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	1.03	0.846	0.808	0.641	0.171	0.038
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.405	0.508	0.516	0.718	0.544	0.028
	PCM-COOH	3.97	1.84	13.1	6.51	1.28	0.670
	PA-1'-COOH	1.63	2.29	2.12	2.16	1.70	0.090
	PA-2'-COOH	2.36	1.74	2.67	3.39	2.60	0.312
	PCM-NH-COOH	0.280	0.226	0.224	0.207	0.194	N.D.
	DCA	1.03	1.39	0.806	0.950	0.365	0.021
	その他	5.48	5.51	9.38	8.36	4.39	0.389
	小計	49.9	46.5	46.6	57.1	25.4	2.62
	抽出残渣	0.297	0.296	0.561	0.668	0.728	0.473
合計	50.2	46.8	47.2	57.8	26.1	3.10	

組織	代謝物	濃度 (µg プロシミドン相当量/g 組織)					
		2 時間後	4 時間後	6 時間後	8 時間後	12 時間後	24 時間後
肝臓	抽出画分						
	プロシミドン	35.9	25.4	8.15	13.8	12.9	0.522
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	15.7	15.9	13.5	17.1	9.10	0.196
	PA-1'-CH <sub>2</sub> OH	0.338	0.866	0.916	0.376	0.365	0.040
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	0.717	0.656	1.49	0.756	0.337	0.116
	PCM-COOH	2.88	3.83	2.12	N.D.	2.20	0.255
	PA-1'-COOH	1.95	2.07	2.48	2.43	2.00	0.048
	PA-2'-COOH	0.722	1.08	2.56	0.792	0.646	0.128
	PCM-NH-COOH	0.214	0.220	0.242	1.76	0.237	0.027
	DCA	1.06	1.84	0.353	0.326	0.658	0.080
	その他	7.24	13.0	20.0	9.86	4.07	0.433
	小計	66.8	64.9	51.8	47.2	32.5	1.84
	抽出残渣	0.321	0.424	1.40	0.907	0.915	0.380
合計	67.1	65.3	53.2	48.1	33.4	2.22	
精巢	抽出画分						
	プロシミドン	8.48	5.58	3.30	4.31	3.40	0.626
	PCM-CH <sub>2</sub> OH	6.02	5.58	5.00	5.42	3.38	N.D.
	PA-2'-CH <sub>2</sub> OH	N.D.	0.239	0.376	N.D.	N.D.	N.D.
	PCM-COOH	N.D.	0.401	0.353	0.530	N.D.	N.D.
	PA-1'-COOH	0.541	N.D.	0.911	0.756	0.750	N.D.
	PA-2'-COOH	N.D.	N.D.	0.538	0.236	0.493	N.D.
	DCA	N.D.	0.508	0.400	N.D.	N.D.	N.D.
	その他	2.26	2.26	1.16	1.73	1.42	0.485
	小計	17.3	14.6	12.0	13.0	9.44	1.11
	抽出残渣	0.050	0.022	0.032	0.028	0.047	0.020
	合計	17.4	14.6	12.1	13.0	9.49	1.13

5 匹のマウスの組織を合わせて分析した。

ND : 検出されず。

推定代謝経路：プロシミドンのラットおよびマウスにおける主要代謝経路は、図1に示すように、シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成およびそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂であった。

図1 プロシミドンのラット、マウスにおける予想代謝経路

I-3. プロシミドンのラットにおける代謝試験

(資料 I-3)

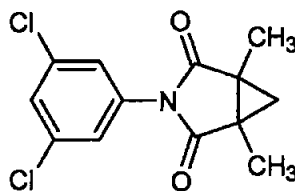
試験機関: Hazleton Wisconsin, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

供試標識化合物: [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン

構造式:



\*: 標識位置

化学名:

放射化学的純度:

比放射能:

供試動物: Cr1:CD®(SD系)BRラット 5~7週齢、1群雌雄各5匹

体重: 雄; 228~310 g、雌; 182~207 g

方法:

投与方法: 低用量単回投与群および反復投与群用の投与液は、[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンまたは非標識プロシミドンを 0.20 mg/mL の濃度でコーンオイルに溶解させて調製した。高用量単回投与群用の投与液は、[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンに非標識プロシミドンを加えて同位体希釈を行い、50.3 mg/mL の濃度でコーンオイルに懸濁させた後、アセトンを添加して約 2 時間超音波処理を行い、[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンおよび非標識プロシミドンを完全に溶解させた後、窒素気流下でアセトンを留去させ投与液を調製した。投与量は、低用量単回投与群では 1 mg/kg、高用量単回投与群では 250 mg/kg とし、ラットに経口投与した。また、反復投与群では、非標識プロシミドンを 1 mg/kg/日の割合で 14 日間投与した後、投与開始 15 日後に [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 1 mg/kg の割合で経口投与した。

投与量設定根拠:

試料の採取：[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを投与したラットは代謝ケージに個別に収容し、投与6、12および24時間後、2、3、4、5、6および7日後に尿および糞を分別採取した。代謝ケージは毎日水で洗浄した。なお、0.9 mg/kgの割合で単回経口投与した予備試験において捕集された呼気中の $\text{CO}_2$ および揮発性有機化合物中に含まれる $^{14}\text{C}$ 量が、投与 $^{14}\text{C}$ 量の0.02%であったため本試験では呼気を採取しなかった。

最終投与7日後のラットは、血液(2~5 mL)を腹部動脈からヘパリン処理した試験管中に採取後、心臓穿刺によって瀉血致死させ、組織を摘出した。

分析方法：尿およびケージ洗浄液中の $^{14}\text{C}$ 量はLSCにより定量した。糞は水を加えてホモジナイズし、燃焼させた後LSCにより $^{14}\text{C}$ 量を定量した。脂肪は一部をシンチレーションカクテルに入れて一晩放置後、LSCにより $^{14}\text{C}$ 量を定量した。骨および残屍体は凍結させて粉碎した後、一部を燃焼させてLSCにより $^{14}\text{C}$ 量を定量した。その他の組織および血液中の $^{14}\text{C}$ 量は、全部または一部を燃焼させた後LSCにより $^{14}\text{C}$ 量を定量した。

尿中代謝物の分析を行うため、低用量単回投与群および反復投与群では投与48時間後までの試料を、高用量単回投与群では投与72時間後までの試料をカラムクロマトグラフィーに供し、水、10%メタノール、50%メタノールおよびメタノールで順次溶出させた。調製した水および10%メタノール溶出面分は合わせて水溶性画分として、50%メタノールおよびメタノール溶出面分を合わせてメタノール画分として、2次元展開TLCコクロマトグラフィーにより代謝物を定量した。糞については、低用量単回投与群および反復投与群では投与48時間後までの試料を、高用量投与群では投与72時間後までの試料をメタノールで抽出後、ヘキサンを加え分配操作により調製したメタノール層およびヘキサン層における代謝物をTLCコクロマトグラフィーで定量した。さらに、糞尿中代謝物の同定は、標品との1次元あるいは2次元TLCコクロマトグラフィー、HPLCコクロマトグラフィー、質量分析、および $\beta$ -グルクロニダーゼを用いた酵素加水分解により実施した。

#### 結果：

排泄：[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを1 mg/kgの用量で単回経口投与(低用量単回投与群)、非標識プロシミドンを14日間反復投与した後[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを1 mg/kgの用量で1回経口投与(反復投与群)、または[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを250 mg/kgの用量で単回経口投与(高用量単回投与群)したラットにおける $^{14}\text{C}$ の糞尿排泄量を表1~3に示す。

投与した $^{14}\text{C}$ は投与量および投与方法にかかわらず体外に速やかに排泄され、



低用量単回投与群における投与量に対する  $^{14}\text{C}$  排泄率は投与 1 日後までに雄性ラットおよび雌性ラットでそれぞれ 91.8% (尿: 77.9%、糞: 14.0%) および 92.8% (尿: 84.7%、糞: 8.1%)、反復投与群における投与量に対する  $^{14}\text{C}$  排泄率は投与 1 日後までに雄性ラットおよび雌性ラットでそれぞれ 90.2% (尿: 81.4%、糞: 8.8%) および 90.2% (尿: 85.4%、糞: 4.8%)、また高用量単回投与群における投与量に対する  $^{14}\text{C}$  排泄率は投与 3 日後までに雄性ラットおよび雌性ラットでそれぞれ 93.4% (尿: 61.3%、糞: 32.1%) および 88.6% (尿: 65.2%、糞: 23.4%) であった。投与 7 日後までには、全投与群で投与した  $^{14}\text{C}$  の 91.5~100.1% が体外に排泄された。

なお、投与方法および投与量にかかわらず主要排泄経路は尿であったが、低用量単回投与群および反復投与群と比較して高用量単回投与群では排泄がやや遅く、糞中に排泄された  $^{14}\text{C}$  の量は多かった。また、排泄パターンに顕著な性差は認められなかったが、雄性ラットの方が雌性ラットに比較してやや糞中に排泄される  $^{14}\text{C}$  の量は多かった。

表 1 [フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを低用量で単回経口投与したラットにおける  $^{14}\text{C}$  の排泄量

投与後の経過時間	累積排泄量 (対投与量%)					
	雄			雌		
	尿 <sup>a</sup>	糞	合計	尿 <sup>a</sup>	糞	合計
6 (0.25 日)	36.5	<0.1	36.6	18.7	<0.1	18.8
12 (0.5 日)	67.0	4.9	71.8	67.3	3.2	70.4
24 (1 日)	77.9	14.0	91.8	84.7	8.1	92.8
48 (2 日)	79.5	15.5	95.0	87.7	10.4	98.1
72 (3 日)	79.9	15.6	95.5	88.4	10.6	99.0
96 (4 日)	80.1	15.7	95.8	88.7	10.6	99.3
120 (5 日)	80.2	15.7	95.9	88.9	10.7	99.5
144 (6 日)	80.3	15.7	96.0	89.0	10.7	99.6
168 (7 日)	80.9	15.7	96.6	89.5	10.7	100.1

a 尿にはケージ洗浄液も含む。

表2 プロシミドンを14日間反復経口投与した後、[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを1回経口投与したラットにおける<sup>14</sup>Cの排泄量

最終 投与後の 経過時間	累積排泄量 (対投与量%)					
	雄			雌		
	尿 <sup>a</sup>	糞	合計	尿 <sup>a</sup>	糞	合計
6 (0.25 日)	40.8	<0.1	40.8	42.0	<0.1	42.0
12 (0.5 日)	70.0	1.0	70.9	78.7	0.3	79.0
24 (1 日)	81.4	8.8	90.2	85.4	4.8	90.2
48 (2 日)	84.0	10.8	94.7	86.6	6.2	92.8
72 (3 日)	84.6	11.0	95.6	87.1	6.3	93.4
96 (4 日)	84.9	11.1	96.0	87.4	6.4	93.7
120 (5 日)	85.0	11.1	96.1	87.5	6.4	93.8
144 (6 日)	85.1	11.1	96.2	87.5	6.4	93.9
168 (7 日)	85.3	11.2	96.4	87.8	6.4	94.2

a 尿にはケージ洗浄液も含む。

表3 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを高用量で単回経口投与したラットにおける<sup>14</sup>Cの排泄量

投与後の 経過時間	累積排泄量 (対投与量%)					
	雄			雌		
	尿 <sup>a</sup>	糞	合計	尿 <sup>a</sup>	糞	合計
6 (0.25 日)	0.7	0.3	1.0	0.9	<0.1	0.9
12 (0.5 日)	3.3	3.9	7.2	2.8	1.1	3.9
24 (1 日)	17.3	17.7	35.0	10.5	10.9	21.3
48 (2 日)	57.1	30.8	87.8	60.3	20.6	80.9
72 (3 日)	61.3	32.1	93.4	65.2	23.4	88.6
96 (4 日)	62.0	32.3	94.4	66.2	23.6	89.8
120 (5 日)	62.4	32.4	94.8	66.6	23.7	90.3
144 (6 日)	62.5	32.4	95.0	66.9	23.7	90.5
168 (7 日)	62.9	33.1	96.0	67.3	24.2	91.5

a 尿にはケージ洗浄液も含む。

組織分布：[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 1 mg/kg の割合で単回経口投与（低用量単回投与群）、非標識プロシミドンを 14 日間反復投与した後[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 1 mg/kg の割合で 1 回経口投与（反復投与群）、または[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを 250 mg/kg の割合で単回経口投与（高用量単回投与群）したラットにおける組織中 <sup>14</sup>C 濃度を表 4 および 5 に示す。

[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを投与 168 時間後の組織中 <sup>14</sup>C 濃度は非常に低く、低用量単回投与群および反復投与群では 0.006 μg/g 以下、高用量単回投与群では脂肪および残屍体（0.656～4.96 μg/g）を除いて、0.426 μg/g（腸間膜リンパ節、雄）以下であった。なお、高用量単回投与群の各組織において確認された <sup>14</sup>C 濃度を低用量単回投与群の各組織中において確認された <sup>14</sup>C 濃度と比較した結果、投与量比を大きく超えて検出される組織はなかった。

一方、各組織で確認された <sup>14</sup>C 量は投与量および投与方法にかかわらず残屍体（0.13～0.28%）を除いて投与 <sup>14</sup>C 量の 0.01%未満であった。

表4 [フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを低用量で単回経口投与、プロシミドンを14日間反復投与した後[フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを1回経口投与、または[フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを高用量で単回経口投与した雄性ラットにおける最終投与7日後における組織中<sup>14</sup>C濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当/g 組織)		
	低用量群	反復投与群	高用量群
副腎	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
血液	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.296 (<0.01)
大腿骨	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.095 (<0.01)
脳	ND (ND)	ND (ND)	0.036 (<0.01)
残屍体	0.002 (0.15)	0.002 (0.20)	0.656 (0.22)
盲腸	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.174 (<0.01)
精巣上体	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.284 (<0.01)
脂肪 (尿生殖器)	0.002 (<0.01)	0.004 (<0.01)	1.68 (<0.01)
消化管内容物	ND (ND)	<0.001 (<0.01)	0.098 (<0.01)
心臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.049 (<0.01)
腎臓	0.001 (<0.01)	0.001 (<0.01)	0.263 (<0.01)
大腸	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.126 (<0.01)
肝臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.249 (<0.01)
肺	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.105 (<0.01)
腸間膜リンパ節	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.426 (<0.01)
筋肉 (大腿)	ND (ND)	ND (ND)	0.054 (<0.01)
脾臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.044 (<0.01)
下垂体	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
前立腺	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.101 (<0.01)
精囊	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.026 (<0.01)
小腸	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.108 (<0.01)
脾臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.007 (<0.01)
胃	ND (ND)	ND (ND)	0.009 (<0.01)
精巣	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.010 (<0.01)
甲状腺	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)

ND : 検出せず。

カッコの中の数値 : 対投与量%

表5 [フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを低用量で単回経口投与、プロシミドンを14日間反復投与した後[フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを1回経口投与、または[フェニール-<sup>14</sup>C]プロシミドンを高用量で単回経口投与した雌性ラットにおける最終投与7日後における組織中<sup>14</sup>C濃度

組織	濃度 (μg プロシミドン相当/g 組織) (対投与量%)		
	低用量群	反復投与群	高用量群
副腎	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
血液	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.224 (<0.01)
大腿骨	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.123 (<0.01)
脳	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
残屍体	0.002 (0.18)	0.002 (0.13)	0.958 (0.28)
盲腸	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.133 (<0.01)
脂肪 (尿生殖器)	0.006 (<0.01)	0.001 (<0.01)	4.96 (<0.01)
消化管内容物	ND (ND)	ND (ND)	0.069 (<0.01)
心臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.026 (<0.01)
腎臓	0.002 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.322 (<0.01)
大腸	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.251 (<0.01)
肝臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.285 (<0.01)
肺	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.080 (<0.01)
腸間膜リンパ節	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.312 (<0.01)
筋肉 (大腿)	ND (ND)	ND (ND)	0.106 (<0.01)
卵巣	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.159 (<0.01)
脾臓	<0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.059 (<0.01)
下垂体	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
小腸	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.045 (<0.01)
脾臓	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.000 (<0.01)
胃	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.067 (<0.01)
甲状腺	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
子宮	<0.001 (<0.01)	ND (ND)	0.264 (<0.01)

ND : 検出せず。

カッコの中の数値 : 対投与量%

代謝： [フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを 1 mg/kg の用量で単回経口投与（低用量単回投与群）、非標識プロシミドンを 14 日間反復投与した後[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを 1 mg/kg の割合で 1 回経口投与（反復投与群）、または[フェニル- $^{14}\text{C}$ ]プロシミドンを 250 mg/kg の用量で単回経口投与（高用量単回投与群）した雌雄ラットの尿および糞中代謝物の割合を表 6 に示す。

体内に吸収されたプロシミドンは速やかに代謝を受けた。尿中には未変化のプロシミドンは確認されず、主要代謝物として PA-1'-COOH または PA-2'-COOH が、低用量単回投与群および反復投与群で投与  $^{14}\text{C}$  量の 46.0~54.6%、高用量投与群で 42.6~43.6% 生成した。その他尿中には DCA (およびそのグルクロン酸抱合体)、PCM-COOH、PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-CH<sub>2</sub>OH-グルクロン酸抱合体、PA-CH<sub>2</sub>OH および PCM-CH<sub>2</sub>OH-COOH が同定されたがその生成量は投与  $^{14}\text{C}$  量の 3.0% 以下であった。一方、糞中には未変化のプロシミドンが検出され、低用量単回投与群および反復投与群で投与  $^{14}\text{C}$  量の 0.07~2.6%、高用量投与群で 18.3~26.5% であり（いずれも糞のメタノール抽出液およびヘキサン抽出液中に検出されたプロシミドンの合計値）、高用量投与では投与したプロシミドンが未吸収のまま糞中に排泄されたと考えられた。なお、糞中にはプロシミドン以外に PCM-CH<sub>2</sub>OH、PCM-4-OH および PCM-NH-COOH が同定されたが、これら代謝物の生成量は投与  $^{14}\text{C}$  量の 2.1% 以下であった。また、少なくとも糞中に 6 種の未同定代謝物および尿中に 31 種におよぶ未同定代謝物が検出されたが、それらはいずれも投与した  $^{14}\text{C}$  量の 8.0% 以下であった。

表6 [フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを低用量で単回経口投与、プロシミドンを14日間反復投与した後[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを1回経口投与、または[フェニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンを高用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿および糞中代謝物

代謝物	代謝物の割合 (対投与量%)					
	低用量群		反復投与群		高用量群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿						
水溶性画分						
DCA	0.3	0.5	0.1	0.9	0.7	0.5
未同定代謝物 <sup>a</sup>	7.9	8.8	8.1	14.3	8.7	6.8
メタノール画分						
PA-1'/2'-COOH <sup>g</sup>	51.3	46.0	46.9	54.6	42.6	43.6
PCM-COOH	2.5	ND	2.8	1.4	1.7	1.2
PCM-CH <sub>2</sub> OH	0.3	0.9	0.3	0.5	0.5	1.0
PCM-CH <sub>2</sub> OH-						
グルクロン酸抱合体	2.3	1.5	2.2	3.0	2.1	2.5
PCM-CH <sub>2</sub> OH-COOH	NI	0.5	0.4	0.3	NI	0.7
PA-CH <sub>2</sub> OH	0.7	1.8	0.8	2.1	0.2	0.4
未同定代謝物 <sup>b</sup>	2.4	2.7	3.1	6.3	1.1	3.6
糞						
メタノール抽出液						
プロシミドン	0.8	0.9	0.3	0.02	2.1	5.0
PCM-CH <sub>2</sub> OH	2.1	1.3	1.5	0.3	2.1	1.3
PCM-4-OH	0.1	0.1	0.02	<0.01	0.03	0.04
PCM-NH-COOH	ND	ND	ND	ND	0.4	ND
未同定代謝物 <sup>c</sup>	3.0	2.7	3.6	2.1	4.3	4.1
ヘキサン抽出液						
プロシミドン	1.8	0.7	0.4	0.05	24.4	13.3
未同定代謝物 <sup>d</sup>	ND	0.2	0.16	0.05	1.1	0.6
抽出残渣	6.8	3.9	4.8	3.9	2.7	1.6
ケージ洗浄液 <sup>e</sup>	9.0	18.3	17.2	11.5	3.0	4.4
尿およびケージ洗浄液 <sup>f</sup>	1.4	1.7	1.3	1.2	1.6	2.1
合計	92.7	92.5	94.0	102.5	99.3	92.7

- a 水溶性画分には22種類の未同定代謝物(最大で投与量の8.0%)が含まれる。  
b メタノール画分には9種類の未同定代謝物(最大で投与量の2.4%)が含まれる。  
c メタノール抽出液には少なくとも4個の未同定代謝物が含まれる。表中の数値は抽出液中の総<sup>14</sup>C量と同定された代謝物の<sup>14</sup>C量との差を示す。  
d ヘキサン抽出液には2種類の未同定代謝物(最大で投与量の0.9%)が含まれる。  
e 低用量群および反復投与群では0~48時間後の、高用量群では0~72時間後のケージ洗浄液を示す。ケージ洗浄液中の代謝物プロファイルは、尿とほぼ同様であった。  
f 低用量群および反復投与群では72~168時間後の、高用量群では96~168時間後の尿およびケージ洗浄液を示す。  
g 代謝物 PA-1'-COOH と PA-2'-COOH が抽出および分析過程において互いに異性化するため含量で示した。  
NI: 計算せず。ND: 検出せず。

推定代謝経路：プロシミドンのラットにおける推定代謝経路は図1に示すように、シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成およびそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂、フェニル基4位の水酸化、およびグルクロン酸抱合化であった。

図1 プロシミドンのラットにおける推定代謝経路



I-4. プロシミドンのラットにおける *in vitro* 代謝試験

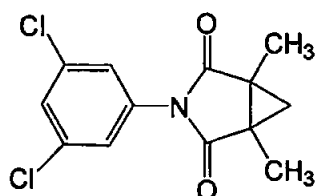
(資料 I-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：2003年

供試標識化合物： [カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドン

構造式：



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

化学名：

放射化学的純度：

比放射能：

供試液： 以下の3種類を使用した。

ラット血液； Crj：CD (SD系) 雄性ラット (7週齢) から採取

ラット胃液； Crj：CD (SD系) 雄性ラット (7週齢) から採取

0.1 M 塩酸水溶液

目的： *in vivo* ラット代謝試験<sup>1)</sup>においてCCAがプロシミドンの代謝物として検出されなかったため、ラットにおいてプロシミドンがCCAに代謝される可能性を検討するため、*in vitro* 代謝試験を実施した。

試験方法： 約27 nmol または270 nmol の[カルボニル-<sup>14</sup>C]プロシミドンのジメチルスルホキシド溶液10 μLを1.0 mLの血液、胃液、または0.1 M 塩酸水溶液と混合し、37℃で3時間インキュベートした後、遠心分離し上清を分析用標品CCAとのTLCコクロマトグラフィーに供した。

試験結果： TLCコクロマトグラフィーの結果、主要残留物は未変化のプロシミドンであったが、ラット胃液および0.1 M 塩酸水溶液からCCAが生成することが明らかとなった。なお、ラット血液からCCAは検出されなかったが、胃液において検出されたことから、ラットにおいてプロシミドンはCCAに代謝されることが示唆された。

1) Mikami N. *et al.*, Metabolism of procymidone in rats, *J. Pesticide Sci.*, 4, 165-174, (1979)