

B. 代謝物を用いた試験成績

(1) 代謝物 PISN のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代1-1)

試験機関：株式会社三菱化学安全科学研究所  
熊本研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体：代謝物 PISN (純度： )

供試動物：Cr1:CD(SD) ラット、各段階雌3匹

投与時週齢；9週齢、投与時体重；192.6～206.4 g

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して単回強制経口投与した。投与前約16時間と投与後約3時間は絶食させた。投与は2000 mg/kgの投与量(投与容量10 mL/kg)で2回実施した。

観察・検査項目：一般状態および生死を14日間観察し、体重を投与日、投与後1、3、7および14日に測定した。観察期間終了時の全供試動物について器官・組織の肉眼的剖検を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
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	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

一般症状、体重および剖検において、いずれも異常は認められず、検体の投与による影響は認められなかった。

(2) 代謝物 ADNG のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 代 1-2)

試験機関：株式会社臨床医科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検 体：代謝物 ADNG (純度： )

供試動物：Slc:ICR 系マウス、投与時週齢；6 週齢、投与時体重；雄：25.5～28.7 g、  
雌：22.4～25.1 g、一群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照および 5000 mg/kg 群の 2 群を設け、これらの死亡率から LD<sub>50</sub> 値を算出した。

投与方法：乳鉢を用いて十分に粉砕した検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)水溶液に懸濁して 20 mL/kg の割合で単回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液のみを投与した。投与前 17 時間は絶食させた。

観察・検査項目：一般状態および生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 3、7、10 および 14 日に実施した。観察期間終了時の全供試動物について器官・組織の剖検を実施した。

結 果：

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

\*：毒性徴候として、5000 mg/kg の雌で体重増加抑制が認められている。

一般症状および剖検において、いずれも異常は認められず、検体の投与による影響は認められなかった。体重では 5000 mg/kg の雌で投与 3 日後に増加抑制が認められたが、その後順調に増加した。雄では異常は認められなかった。

(3) 代謝物 PISN の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代 2-1)

試験機関：住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：代謝物 PISN (純度： )

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 4 株 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 株 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシドに溶解し、78.1~5000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 枚のプレートを用いてプレインキュベーション法で用量設定試験と本試験を各 1 回行った。

結果：結果を次頁の表 1 及び 2 に示した。

用量設定試験及び本試験の結果、S9 mix の有無にかかわらず、全ての用量で、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数が検体により対照群の 2 倍以上かつ用量に関連して増加することはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン及び 2-アミノアントラセンは明らかに復帰変異コロニー数を増加させた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰突然変異誘発性を有しないと判断された。

表1 用量設定試験の結果

(表中の数値は3プレートの平均値 ± 標準偏差)

---

DMSO：ジメチルスルホキシド

陽性対照物質

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

Na-azide： アジ化ナトリウム

9-AA： 9-アミノアクリジン

2-AA： 2-アミノアントラセン

\*：検体の析出が認められた。

†：検体による菌の生育阻害が認められた。

表2 本試験の結果

(表中の数値は3プレートの平均値 ± 標準偏差)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	88 ± 3.8	8 ± 3.5	18 ± 3.2	28 ± 7.0	11 ± 3.8	
検体	78.1	-	NT	NT	NT	NT	16 ± 5.0	
	156	-	102 ± 11.1	5 ± 3.1	16 ± 6.4	29 ± 3.6	14 ± 3.1	
	313	-	84 ± 5.5	9 ± 1.2	13 ± 4.4	28 ± 3.5	13 ± 2.6	
	625	-	100 ± 17.3	8 ± 3.8	16 ± 0.6	37 ± 5.6	15 ± 4.0	
	1250*	-	91 ± 5.0	5 ± 3.1	13 ± 7.0	25 ± 2.5	10 ± 2.3	
	2500*	-	73 ± 6.7	3 ± 2.1	18 ± 5.0	19 ± 2.6	6 ± 4.0*	
	5000*	-	81 ± 11.9	5 ± 1.5	14 ± 4.9	9 ± 3.1 <sup>†</sup>	NT	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	78 ± 3.8	8 ± 0.6	23 ± 0.6	30 ± 9.0	9 ± 3.1	
検体	156	+	78 ± 5.0	6 ± 1.2	19 ± 2.9	36 ± 1.2	10 ± 0.6	
	313	+	84 ± 7.2	5 ± 2.5	19 ± 4.9	32 ± 1.2	9 ± 1.2	
	625	+	71 ± 4.0	6 ± 0.6	19 ± 7.8	30 ± 2.3	11 ± 3.1	
	1250*	+	79 ± 10.4	8 ± 4.0	16 ± 8.7	29 ± 2.3	7 ± 3.2	
	2500*	+	62 ± 9.6	4 ± 1.2	20 ± 7.2	32 ± 10.6	6 ± 2.5	
	5000*	+	62 ± 1.5	4 ± 0.6	19 ± 4.6	25 ± 4.9	3 ± 1.7	
	陽性 対照	AF-2	0.01	-	579 ± 10.5		98 ± 12.8	
Na-azide		0.5	-		245 ± 14.2			
AF-2		0.1	-				336 ± 23.8	
9-AA		80	-					672 ± 61.9
2-AA		1	+	610 ± 24.5				
2-AA		2	+		177 ± 22.5			93 ± 11.5
2-AA		10	+			534 ± 60.9		
2-AA		0.5	+				223 ± 13.0	

DMSO: ジメチルスルホキシド

陽性対照物質

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

Na-azide: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

\*: 検体の析出が認められた。

†: 検体による菌の生育阻害が認められた。

NT: 試験せず

(4) 代謝物 ADNG の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 代 2-2)

試験機関：(財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検 体：代謝物 ADNG (純度： )

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 4 株 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 株 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシドに溶解し、100~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 枚のプレートを用いてプレート法で用量設定試験と本試験を各 1 回行った。

試験結果：結果を次頁の表 1 及び 2 に示した。

用量設定試験及び本試験の結果、S9 mix の有無にかかわらず、5000 µg/プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数が検体により対照群の 2 倍以上かつ用量に関連して増加することはなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl 及び 2-アミノアントラセンは明らかに復帰変異コロニー数を増加させた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性は有しないと判断された。

表 1 用量設定試験の結果

(表中の数値は 2 プレーートの平均値)

DMSO : ジメチルスルホキシド

陽性対照物質

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

Na-azide : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]  
アクリジン・2HCl

2-AA : 2-アミノアントラセン

表2 本試験の結果

(表中の数値は2プレートの平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP200rA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	—	107	15	44	20	5
検体	313	—	97	15	45	25	6
	625	—	102	18	43	20	4
	1250	—	95	13	47	18	4
	2500	—	94	19	45	18	4
	5000	—	93	14	42	19	3
溶媒対照 (DMSO)	0	+	114	11	59	28	14
検体	313	+	128	16	53	26	9
	625	+	112	16	55	30	11
	1250	+	115	16	48	26	11
	2500	+	112	17	57	31	8
	5000	+	110	18	52	22	10
陽性 対照	AF-2	0.01	—	458		325	
	Na-azide	0.5	—		290		
	AF-2	0.1	—			658	
	ICR-191	1	—				1177
	2-AA	1	+	960			
	2-AA	2	+		470		209
	2-AA	20	+			1012	
	2-AA	0.5	+				290

DMSO : ジメチルスルホキシド

陽性対照物質

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

Na-azide : アジ化ナトリウム

ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]  
アクリジン $\cdot$ 2HCl

2-AA : 2-アミノアントラセン



C. 製剤を用いた試験成績

(1) プロピリスルフロン 0.9% 粒剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製1-1)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検体組成 : 0.9% 粒剤

[組成] プロピリスルフロン 0.9 %  
界面活性剤、鋳物質微粉等 99.1 %

供試動物 : Cr1:CD(SD) ラット、各段階雌 3 匹

投与時週齢 ; 8 週齢、投与時体重 ; 187~194 g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して 200 mg/mL の投与液を調製した。約 16 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて、この投与液を 10 mL/kg の割合で単回強制経口投与した。絶食後の再給餌は投与後 6 時間を実施した。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 1、3、7 及び 14 日に実施した。観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状の発現及び死亡は認められず、体重及び剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。

(2)プロピリスルフロン 0.9%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 製1-2)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007年

検体組成 : 0.9%粒剤

[組成] プロピリスルフロン 0.9 %  
界面活性剤、鉍物質微粉等 99.1 %

供試動物 : Cr1:CD(SD) ラット、一群雌雄各 5 匹

投与時週齢 ; 8 週齢、投与時体重 ; 雄 255~270 g 雌 221~230 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 2000 mg/kg の投与量で単回経皮投与した。すなわち、蒸留水で湿らせた所定量の検体をリント布 (約 20 cm<sup>2</sup>) にのせ、刈毛した背部皮膚 (約 30 cm<sup>2</sup>) に貼付して粘着性伸縮テープを用いて閉塞した。24 時間閉塞した後、検体を温水及びガーゼを用いて拭き取った。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 3、7 及び 14 日に実施した。観察期間終了時の全生存動物について、投与部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

症状の発現及び死亡は認められず、体重及び剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも異常は認められなかった。

(3) プロピリスルフロン 0.9%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 製1-3)

試験機関 : (株)ボソリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007年

検体組成 : 0.9%粒剤

[組成] プロピリスルフロン 0.9 %  
界面活性剤、鉍物質微粉等 99.1 %

供試動物 : 日本白色種雌性 (SPF) ウサギ、1群 3匹、  
使用時週齢 ; 17週齢、使用時体重 ; 3.10~3.23 kg

観察期間 : 検体除去後 72時間

投与方法 : 乳鉢で粉碎した検体の 0.5 g をリント布 (2.5 cm x 2.5 cm) 上におせ、0.5 mL の注射用水で均一に湿らせたものを、剪毛した背部の無傷皮膚 1ヵ所に貼付・固定した。暴露時間は 4時間とし、皮膚表面に付着した検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に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。また、試験期間中、一般状態を観察し、投与日及び観察終了日に体重を測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

表 ウサギの皮膚に対する局所反応の強さ

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間 (時間)			
			1	24	48	72
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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。また、試験期間中、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロピリスルフロン 0.9%粒剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

(4) プロピリスルフロロン 0.9% 粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 製 1-4)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検体組成 : 0.9% 粒剤

[組成] プロピリスルフロロン 0.9 %  
界面活性剤、鉍物質微粉等 99.1 %

供試動物 : 日本白色種雌性 (SPF) ウサギ、1 群各 3 匹、

非洗眼群 : 使用時週齢 ; 14 週齢、使用時体重 ; 2.94 ~ 3.19 kg

洗眼群 : 使用時週齢 ; 14 週齢、使用時体重 ; 2.89 ~ 3.20 kg

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 乳鉢で粉砕した検体をウサギの左眼瞼結膜嚢に 1 匹あたり 0.1 mL 容量 (0.0843 g) 適用した。非洗眼群では、適用後の洗眼を実施しなかった。洗眼群では、適用 30 秒後に、100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って反応の強さを点数化して記録し、Kay and Calandra の方法により刺激性の強さを分類した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点の結果を表 1 及び 2 に示す。非洗眼群では、検体適用 1 時間後に結膜発赤 (評点 1)、結膜浮腫 (評点 1) 及び分泌物 (評点 1 又は 2) が全例で認められた。しかし、投与 24 時間後に結膜浮腫と分泌物が、投与 48 時間後に結膜発赤が、それぞれ全て消失した。また適用後 72 時間以内の刺激点数の平均合計点 (MTS) の最大値 (MMTS) は 6.7 であった。従って非洗眼群の検体は、極く軽度の刺激性ありと判定された。

洗眼群では、検体適用 1 時間後に結膜発赤 (評点 1) 及び分泌物 (評点 1) が 1/3 例で、結膜浮腫 (評点 1) が全例で認められた。しかし、これらの結膜の変化は投与 24 時間後には全て消失した。MMTS は 3.3 であった。従って洗眼群の検体も、極く軽度の刺激性ありと判定された。洗眼群の刺激反応は非洗眼群に比べてやや弱く、回復時期も 1 日早かったことから、洗眼効果があると判断された。

以上の結果から、プロピリスルフロロン 0.9% 粒剤はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性があると判断された。

表 1 ウサギの眼に対する局所反応の強さ(非洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	
3匹の合計点				20	6	0	0	
平均合計点 (MTS) *			110	6.7	2.0	0	0	

\*: 判定基準の最高評点、\*: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

表 2 ウサギの眼に対する局所反応の強さ(洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	1.0	0	0	0	
		分泌物	3	0.3	0	0	0	
	平均合計点 (MTS) *			110	3.3	0	0	0

\*: 判定基準の最高評点、\*: Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

(5) プロピリスルフロンの0.9%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 製1-5)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2007 年

検体組成 : 0.9%粒剤

[組成] プロピリスルフロンの 0.9 %  
界面活性剤、鋳物質微粉等 99.1 %

供試動物 : Hartley 系雌性モルモット、検体処理群 20 匹、検体対照群 10 匹  
試験開始時週齢 ; 6 週齢、試験開始時体重 ; 310~419 g

観察期間 : 30 日間 (感作開始から惹起後の観察終了まで)

試験操作 : Buehler Test 法

感作 ; 前日に 5×5cm の大きさに刈毛、剃毛した動物の左側胴部に、粉碎した被験物質の原末 (100%) 0.2g を直径 2.5cm のパッチにのせ、0.2mL の注射用水で湿らせて 6 時間閉塞貼布した。初回感作より 7 日及び 14 日後に同様に処置し、計 3 回感作を行った。検体対照群には注射用水のみを使用し、検体処理群と同様に処置した。

惹起 ; 最終感作の 13 日後に 5×5cm の大きさに刈毛、剃毛した動物の右側胴部に、その翌日、粉碎した被験物質の原末 (100%) 0.2g を直径 2.5cm のパッチにのせ、0.2mL の注射用水で湿らせて 6 時間閉塞貼布した。

観察項目 : 惹起の検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

惹起後の観察において、検体対照群に認められない皮膚反応が検体処理群で認められた場合に陽性とした。

また、一般状態を観察終了日まで1日1回観察し、体重を感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に測定した。

結果:各観察時間における皮膚反応が認められた動物数およびその評点を下表に示す。

表 モルモットの皮膚に対する惹起後の皮膚反応

群	供試動物数	検体濃度 感作 / 惹起	感作反応動物数								計		感作陽性率
			24時間				48時間				24時間	48時間	
			皮膚反応評点										
			0	1	2	3	0	1	2	3			
検体処理群	20	100% / 100%	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20	0/20	0%
検体対照群	10	0% / 100%	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0%
陽性処理群	10	1% / 0.25%	0	0	0	10	0	0	0	10	10/10	10/10	100%
陽性対照群	5	0% / 0.25%	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	0%

検体処理群では、検体除去24及び48時間後の観察で20/20全例に皮膚反応は認められなかった。検体対照群の10/10全例にも皮膚反応は認められなかった。したがって、検体処理群の陽性率は0%であった。

一般状態には検体適用による影響は認められなかった。体重推移については、検体処理群で9/20例、検体対照群で3/10例で観察終了日(感作30日後)の体重が前回値(惹起日、感作28日後)と比べて減少したが、いずれの動物も1~12gの僅かな減少であり、一般状態に異常は認められないこと、惹起日までの体重は順調な増加を示していることから、偶発的变化又は惹起投与時のストレスに起因した変化と考えられ、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

また、陽性対照(DNCB:1-Chloro-2,4-dinitrobenzene)を用いた試験(株式会社ボゾリサーチセンター、試験期間:2007年7月11日~2007年9月28日、感作1%、惹起0.25%の濃度で実施)において、DNCB処理群の陽性率は100%であった。

以上の結果より、プロピリスルフロン0.9%粒剤は皮膚感作性なしと結論した。



(6) プロピリスルフロロン 1.7%フロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製 2-1)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体組成 : 1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロロン 1.7 %

水、界面活性剤等 98.3 %

供試動物 : Cr1:CD(SD) ラット、各段階雌 3 匹

投与時週齢 ; 8 週齢、投与時体重 ; 194~201 g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 約 16 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて、検体は溶媒を用いず、投与量 2000 mg/kg (投与容量 2 mL/kg) で単回強制経口投与した。投与は第 1 及び第 2 段階の 2 回実施した。絶食後の再給餌は投与後 6 時間に実施した。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 1、3、7 及び 14 日に実施した。観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

症状の発現及び死亡は認められず、体重及び剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。

(7) プロピリスルフロンの1.7%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2-2)

試験機関 : (株)ボソリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体組成 : 1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロンの 1.7 %  
水、界面活性剤等 98.3 %

供試動物 : Crl:CD(SD) ラット、一群雌雄各 5 匹

投与時週齢 ; 8 週齢、投与時体重 ; 雄 283~302 g 雌 215~234 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 2000 mg/kg の投与量で単回経皮投与した。検体は溶媒を用いず、2 mL/kg の割合でリント布 (約 20 cm<sup>2</sup>) にのせ、刈毛した背部皮膚 (約 30 cm<sup>2</sup>) に貼付して粘着性伸縮テープを用いて閉塞した。24 時間閉塞した後、検体を温水及びガーゼを用いて拭き取った。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、体重測定を投与日、投与後 3、7 及び 14 日に実施した。観察期間終了時の全生存動物について、投与部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

症状の発現及び死亡は認められず、体重及び剖検においても検体の投与による影響は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも異常は認められなかった。

(8) プロピリスルフロロン 1.7%フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 2-3)

試験機関 : (株)ボソリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体組成 : 1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロロン 1.7 %  
水、界面活性剤等 98.3 %

供試動物 : 日本白色種雌性ウサギ、1 群 3 匹、

使用時週齢 ; 18 週齢、使用時体重 ; 3.37~3.46 kg

観察期間 : 検体除去後 72 時間

投与方法 : 0.5 mL の検体をリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) に塗布して、剪毛した背部の無傷皮膚 1 ヲ所に貼付・固定した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚表面に付着した検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に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。また、試験期間中、一般状態を観察し、投与日及び観察終了日に体重を測定した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

表 ウサギの皮膚に対する局所反応の強さ

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間 (時間)			
			1	24	48	72
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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

観察期間を通じて、皮膚の刺激性変化は認められなかった。また、試験期間中、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロピリスルフロン1.7%フロアブルはウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断された。

(9) プロピリスルフロンの1.7%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 製 2-4)

試験機関 : (株)ポリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体組成 : 1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロンの	1.7 %
水、界面活性剤等	98.3 %

供試動物 : 日本白色種雌性ウサギ、1 群各 3 匹、

非洗眼群 : 使用時週齢 ; 15 週齢、使用時体重 ; 2.22~2.45 kg

洗眼群 : 使用時週齢 ; 15 週齢、使用時体重 ; 2.41~2.61 kg

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 0.1 mL の検体をウサギの左眼瞼結膜嚢に適用した。非洗眼群では、適用後の洗眼を実施しなかった。洗眼群では、適用 30 秒後に、100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って反応の強さを点数化して記録し、Kay and Calandra の方法により刺激性の強さを分類した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点の結果を表 1 及び 2 に示す。

非洗眼群では、検体適用 1 時間後に結膜発赤 (評点 1) が全例で、結膜浮腫 (評点 1) が 2/3 例で認められた。しかし、適用 24 時間後にこれらの結膜の変化は消失した。また適用後 72 時間以内の刺激点数の平均合計点 (MTS) の最大値 (MMTS) は 3.3 であった。従って非洗眼群の検体は、極く軽度の刺激性ありと判定された。

洗眼群では、検体適用 1 時間後に結膜発赤 (評点 1) が全例で認められた。しかし、この結膜発赤は適用 24 時間後には消失した。MMTS は 2.0 であった。従って洗眼群の検体は、實際上刺激性なしと判定された。洗眼群には結膜浮腫が発現せず、Kay and Calandra の区分でも「實際上刺激性なし」であったことから、洗眼効果が認められた。

以上の結果から、プロピリスルフロンの1.7%フロアブルはウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性があると判断された。

表 1 ウサギの眼に対する局所反応の強さ(非洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
3匹の合計点				10	0	0	0	
平均合計点 (MTS) *			110	3.3	0	0	0	

\*: 判定基準の最高評点、\*; Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

表 2 ウサギの眼に対する局所反応の強さ(洗眼群)

項 目			最高 評点*	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	平均合計点 (MTS) *			110	2.0	0	0	0

\*: 判定基準の最高評点、\*; Draize 法による点数 (最高 110 点/匹)

(10) プロピリスルフロンの1.7%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験  
(資料 製 2-5)

試験機関 : (株)ボゾリサーチセンター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

検体組成 : 1.7%水和剤

[組成] プロピリスルフロンの 1.7 %  
水、界面活性剤等 98.3 %

供試動物 : Hartley 系雌性モルモット、検体処理群 20 匹、検体対照群 10 匹  
試験開始時週齢 ; 6 週齢、試験開始時体重 ; 323~394 g

観察期間 : 30 日間 (感作開始から惹起後の観察終了まで)

試験操作 : Buehler Test 法

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

惹 起 ; 最終感作の 13 日後に 5×5cm の大きさに刈毛、剃毛した動物の右側胴部に、その翌日、50%被験液の 0.2mL を直径 2.5cm のパッチに塗布して 6 時間閉塞貼布した。

観察項目 : 惹起の検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

惹起後の観察において、検体対照群に認められない皮膚反応が検体処理群で認められた場合に陽性とした。

また、一般状態を観察終了日まで1日1回観察し、体重を感作開始日、最終感作日、惹起日及び観察終了日に測定した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数およびその評点を下表に示す。

表 モルモットの皮膚に対する惹起後の皮膚反応

群	供試動物数	検体濃度 感作 / 惹起	感作反応動物数								計		感作陽性率
			24時間				48時間				24時間	48時間	
			皮膚反応評点										
			0	1	2	3	0	1	2	3			
検体処理群	20	100% / 50%	6	8	6	0	8	10	2	0	14/20	12/20	70%
検体対照群	10	0% / 50%	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	0%
陽性処理群	10	1% / 0.25%	0	0	0	10	0	0	0	10	10/10	10/10	100%
陽性対照群	5	0% / 0.25%	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	0%

検体処理群では、検体除去 24 及び 48 時間後の観察で評点 1 又は 2 の紅斑が 14/20 例及び 12/20 例に認められた。一方、検体対照群の 10/10 全例には皮膚反応は認められなかった。したがって、検体処理群の陽性率は 70%であった。一般状態及び体重推移には検体適用による影響は認められなかった。

また、陽性対照 (DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene) を用いた試験 (株式会社ポポリサーチセンター、試験期間: 2007 年 7 月 11 日~2007 年 9 月 28 日、感作 1%、惹起 0.25%の濃度で実施) において、DNCB 処理群の陽性率は 100%であった。

以上の結果より、プロピリスルフロロン 1.7%フロアブルには 70%の陽性率を示す皮膚感作性の皮膚反応が認められた。



## IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

### <代謝・分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 [住友 Ref 番号]	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1 (GLP)	代謝・分解 (動物) [TKM-0008J]	ラット	経口 投与	ピリミジン標識体： 1回投与 低用量 5 mg/kg  プロピル標識体： 1回投与 低用量 5 mg/kg、 高用量 1000 mg/kg	<p>・放射能排泄量(投与後7日間)： 低用量；雄(尿 16.7~17.9%、糞 80.9~82.3%)、雌(尿 29.3~29.8%、糞 64.6~69.4%) 高用量；雄(尿 5.7%、糞 97.4%)、雌(11.2%および 89.2%)。 放射能は速やかに体外へと排泄された。</p> <p>・血中放射能薬物動態パラメータ： 低用量；雄(Tmax 12時間、Cmax 19.40 ppm、T<sub>1/2</sub> 22.8時間)、雌(Tmax 12時間、Cmax 18.45 ppm、T<sub>1/2</sub> 26.5時間) 高用量；雄(Tmax 4時間、Cmax 441.85 ppm、T<sub>1/2</sub> 32.5時間)、雌(Tmax 4時間、Cmax 523.33 ppm、T<sub>1/2</sub> 31.4時間) 放射能は血中から速やかに消失した。</p> <p>・放射能残留量(投与後7日目)： 低用量；雄(血漿 0.04-0.05 ppm、腎 0.04-0.11 ppm、肝 0.02-0.03 ppm)、雌(血漿 0.32-0.39 ppm、腎 0.12-0.22 ppm、肝 0.08-0.12 ppm) 放射能濃度は、他の組織と比較して血漿、腎臓および肝臓において高値であったが、いずれの組織においても低値であった。 高用量；雄(血漿 1.9 ppm、腎 1.6 ppm、肝 1.1 ppm)、雌(血漿 2.2 ppm、腎 2.2 ppm、肝 0.8 ppm) いずれの組織においても、放射能濃度は、低用量との用量比 200 倍を下回った。</p> <p>・主要代謝経路： ピリミジン環 5 位、プロピル基 1 位、イミダゾピリダジン環における水酸化、そのグルクロン酸抱合化。 O-脱メチル化およびピリミジン環の水酸化によるジヒドロキシ体の生成、その開環反応による複数代謝物の生成。 スルホニルウレア結合の開裂、その生成物の水酸化。</p>	住友化学 (2007)	231

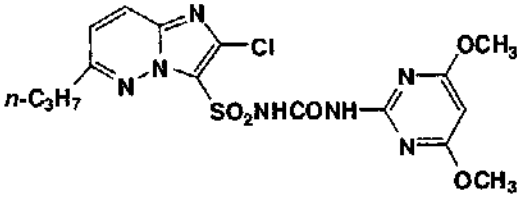
資料 No.	試験の種類 [住友Ref番号]	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
II-1 (GLP)	代謝・分解 (植物) [TKM-0005]	イネ	田面水 処理	ピリミジン標識体 プロピル標識体 90 g ai/ha で計 2 回 処理	<ul style="list-style-type: none"> <li>・総放射能残留量: 稲わら; 0.450~0.455 ppm、玄米; 0.008~0.027 ppm</li> <li>・プロピルスルフロンは稲わらおよび玄米から未検出。</li> <li>・主要代謝物: PISN; 稲わら 19.0%TRR、 玄米 8.6%TRR ADNG; 稲わら 23.1%TRR、 玄米 2.1%TRR</li> <li>・抽出残渣 (結合放射能): 41.7~78.8%TRR (大部分が植物構成成分として存在)</li> <li>・主要代謝分解経路: スルホニルウレア結合の開裂、 それにより生成するアミンの抱 合化を経て、更に代謝され、低 分子化合物およびCO<sub>2</sub>となり、 イネの構成成分に取り込まれた。</li> </ul>	Ricerca (2007)	252
III-1 (GLP)	代謝・分解 (土壌) [TKM-0002]	水田 土壌	土壌 混和	ピリミジン標識体 プロピル標識体 乾土あたり約 0.18 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消失半減期: プロピルスルフロンの; 4.8日、 PIHU; 10.0~10.7日</li> <li>・主要代謝分解物: PIHU; 最大で処理量の 10.3~ 10.4% (7日後)</li> <li>・土壌結合残渣 (182日後): 66.5~73.6% (大部分がフミン画分に存在)</li> <li>・<sup>14</sup>C<sub>2</sub>発生量: 0.7~4.6% (182日後)</li> <li>・主要代謝分解経路: O-脱メチル化、土壌残渣への結 合およびCO<sub>2</sub>への無機化を受け て代謝分解された。</li> </ul>	残留農業 研究所 (2007)	257
IV-1 (GLP)	水中運命 (加水分解) [TKM-0004]	緩衝液 (pH 4、 7、9)	水に 添加	ピリミジン標識体 プロピル標識体 添加濃度: 0.1 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分解半減期 (25℃): pH 4; 6.3~6.7日、pH 7; 77.0 ~90.0日、pH 9; 100.4日</li> <li>・主要分解物 (pH 4、25℃): PISN; 最大で処理量の 95.6% (30 日後) ADPM; 最大で処理量の 94.6% (30 日後)</li> <li>・主要代謝分解経路: スルホニルウレア結合の開裂</li> </ul>	Ricerca (2007)	264

資料 No.	試験の種類 [住友Ref 番号]	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
IV-2 (GLP)	水中運命 (水中光分解) [TKM-0001J]	緩衝液 自然水	水に 添加	ピリミジン標識体 プロピル標識体 添加濃度: 約 0.4 mg/L  光強度: 16.9 W/m <sup>2</sup> (測定波長範囲: 300 ~400 nm)	・分解半減期: 試験系、キセノンランプ光: 5.0 日 (緩衝液および自然水) 東京、4~6 月の自然太陽光 換算値: 10.9 日 (緩衝液)、 10.7 日 (自然水) ・主要分解物: CDPM; 最大で処理量の 21.8% (自然水、14 日後) ADPM; 最大で処理量の 30.5% (自然水、14 日後) n-酪酸; 最大で処理量の 32.1% (自然水、14 日後) UDPM; 最大で処理量の 14.8% (緩衝液、14 日後) ・主要代謝分解経路: スルホニルウレア構造の各結合 での開裂	残留農薬 研究所 (2007)	270
IV-3 (GLP)	水中運命 (PISN の水中 光分解) [TKM-0007]	蒸留水	水に 添加	PISN(非標識体) 添加濃度: 5 mg/L  光強度: 37.3 W/m <sup>2</sup> (測定波長範囲: 300 ~400 nm)	・分解半減期: 試験系、キセノンランプ光; 0.8 日 東京、4~6 月の自然太陽光 換算値: 3.8 日	Ricerca (2007)	276
V-1 (GLP)	土壌吸着・ 脱着性 [TKM-0003]	砂土、 壤土、 壤土、 沙質 埴土	試験系 (土壌 -水) に 添加	プロピル標識体 添加濃度: 0.008~ 0.1 ppm	・土壌-水比は 1:5、平衡化時間は 24 時間に設定。 ・有機炭素土壌吸着係数 $K_{Foc(ads)}$ : 138~410 mL/g ・有機炭素土壌脱着係数 $K_{Foc(des)}$ : 233~650 mL/g	Ricerca (2007)	278
V-2 (GLP)	PISN の土壌 吸着性 [TKM-0009]	砂土、 壤土、 壤土、 沙質 埴土	試験系 (土壌 -水) に 添加	プロピル標識体 添加濃度: 0.01~2.0 ppm	・土壌-水比は 1:1、平衡化時間は 24 時間に設定。 ・有機炭素土壌吸着係数 $K_{Foc(ads)}$ : 75~254 mL/g	Ricerca (2007)	283

代謝分解試験に使用した検体の標識位置選定理由:

プロピルスルフロンの化学構造から推測して、イミダゾピリダジン環とピリミジン環との間のスルホニルウレア結合の開裂が予想されたため、各種代謝・分解試験において開裂後の代謝分解物の挙動が追跡できるように、構造的に比較的に安定と考えられるプロピル基の 1 位の炭素およびピリミジン環の 5 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識した。

<代謝物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	プロピリスルホ	1-(2-chloro-6-propylimidazo- [1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)- 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2- yl)urea	
動物 植物 土壌	PIHU		
動物	PHDU		
動物	PHDU- GlucA		
動物	HPDU		
動物	HPDU- GlucA		
動物	MPDU		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	MPDU- GlucA		
動物	PDMU		
動物	MPHO		
動物	CMOA		
動物	CHOA		
動物	CHAD		
動物	CHAA		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物 土壌	ACPS		
動物 植物 土壌 水中光分解 加水分解	PISN		
動物	PISN-OH		
水中光分解	CPIP		
水中光分解	IPOA		
水中光分解	APP		
動物 植物 水中光分解 加水分解	ADPM		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	ADPM-OH		
植物	ADNG		
動物	ADPM-OH -Su1		
水中光分解	CDPM		
水中光分解	UDPM		
水中光分解	SDPM		
水中光分解	<i>n</i> -酪酸		

1. 動物体内運命に関する試験

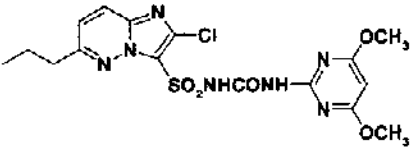
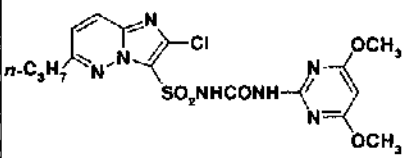
プロピリスルフロンをを用いたラット体内における代謝試験

(資料 I-1)

試験機関：住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試標識化合物：

化学名	1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea	
化学構造		
標識化合物名	[Pr- <sup>14</sup> C]プロピリスルフロンの	[Pm- <sup>14</sup> C]プロピリスルフロンの
ロット番号		
放射化学的純度		
比放射能		

供試動物：Br/Han:WIST@Jcl (GALAS)ラット 雌雄 (Wistar Hannover)

投与時週齢； 7~11 週齢

投与時体重；雄：206.28~345.39 g、雌：142.39~174.28 g

試験方法：

投 与；

非標識プロピリスルフロンので希釈した [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの及び [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンのをコーンオイルに懸濁して、投与液を調製した。低用量は 5



mg/kg (設定比放射能 : 740 kBq/mg)、高用量は 1000 mg/kg (設定比放射能 : 3.70 kBq/mg) とし、5 mL/kg の容量で強制単回経口投与した。

試験群及び検討項目 ;

表 1 に示す試験群を設定し、<sup>14</sup>C 排泄試験、胆汁排泄試験、血中 <sup>14</sup>C 濃度測定、器官及び組織中 <sup>14</sup>C 濃度測定、<sup>14</sup>C 血漿タンパク結合率測定、及び代謝物の分析を実施した。血漿タンパク結合率は、血漿を限外ろ過膜を用いてろ過し、ろ液とろ過前の血漿中の <sup>14</sup>C 濃度から求めた。

表 1 試験設計概要

群	標識化合物	用量 (mg/kg)	検討項目	動物数	試料採取時点
A	[Pr- <sup>14</sup> C] プロピリスルホン	5	<sup>14</sup> C 排泄率 組織中 <sup>14</sup> C 濃度測定 <sup>a)</sup> 排泄物中代謝物分析	雌雄各 4 匹	尿 : 6 及び 12 時間、1、2、3、 4、5、6、7 日後 糞 : 1、2、3、4、5、6、 7 日後 呼気 : 1 日後
B			血中 <sup>14</sup> C 濃度推移	雌雄各 3 匹	0.5、1、2、4、8、12、24、48、 72、120、168 時間後
C			胆汁排泄率測定 排泄物中代謝物分析	雌雄各 4 匹	尿、胆汁、糞 : 1、2、3 日後
D			組織中 <sup>14</sup> C 濃度測定 組織中代謝物分析 <sup>b)</sup>	雌雄各 9 匹	12、48、96 時間後
E		1000	A 群に同じ	A 群に同じ	尿及び糞 : A 群に同じ 呼気 : 採取せず
F			B 群に同じ	B 群に同じ	B 群に同じ
G			D 群に同じ	D 群に同じ	4、24、72 時間後
II	[Pm- <sup>14</sup> C] プロピリスルホン	5	A 群に同じ	A 群に同じ	A 群に同じ
I	[Pr- <sup>14</sup> C] プロピリスルホン	-	<i>In vitro</i> 血漿タンパク結合率測定	-	-

<sup>a)</sup>: 投与 7 日後に安楽死させ測定。投与した雌雄各 4 匹中 1 匹は組織中 <sup>14</sup>C 濃度を測定せず、体内残存率のみ算出。

<sup>b)</sup>: 血漿、肝臓及び腎臓を分析

放射能の測定 ;

尿、胆汁及び呼気捕集液、並びに糞と組織の抽出液は LSC にて放射能測定した。糞は水を加えてホモジナイズし、糞抽出残渣は水と均一化した後、燃焼して測定した。組織の抽出残渣は組織溶解剤で一部あるいは全量を溶解し、LSC 測定した。全血、血漿、血球及び組織は燃焼し、カーカスは KOH で可溶化、脱色後に LSC 測定した。

代謝物の定量；

<sup>14</sup>C 排泄試験群の尿及び糞、胆汁排泄率測定群の胆汁、尿及び糞、並びに組織中 <sup>14</sup>C 濃度測定群の血漿、肝臓及び腎臓については HPLC 分析を実施し、代謝物を分析した。糞-水ホモジネート及び血漿はアセトニトリル/水混液、次いでアセトニトリルで抽出（各 2 回）し、細分化した組織は、水を加えてホモジナイズ後、同様に抽出して分析した。一部の糞抽出残渣はさらにアンモニア水/アセトニトリル混液でも抽出した。

代謝物の同定又は特徴づけ；

尿は、必要に応じて固相抽出した。尿、胆汁、糞と組織の抽出液及びそれらの酵素又は酸加水分解反応液は、標品との HPLC コクロマトグラフィー及び LC-MS により同定した。標品と一致しない代謝物は MS、MS<sup>n</sup> スペクトル及び TLC による単離精製物の NMR スペクトル等の結果に基づいて構造を同定又は推定した。

結 果：

吸収・排泄；

1) 血中 <sup>14</sup>C 濃度推移 (B、F 群)

[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 及び 1000 mg/kg 投与群における全血及び血漿中の <sup>14</sup>C 濃度推移を表 2-1~2-2 及び図 1 に示し、薬物動態パラメータを表 3-1~3-2 にまとめる。

表 2-1 [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与群における全血・血漿中 <sup>14</sup>C 濃度の推移

投与後 時間 (hr)	<sup>14</sup> C 濃度 (µg プロピリスルフロロン相当量/g)					
	雄			雌		
	全血	血漿	全血/血漿比	全血	血漿	全血/血漿比
0.5	8.63	16.48	0.52	7.04	14.38	0.49
1	13.09	24.49	0.53	10.14	19.25	0.53
2	15.85	28.69	0.55	12.95	24.32	0.53
4	16.40	31.35	0.52	14.24	25.89	0.55
8	16.38	29.84	0.55	14.42	25.98	0.56
12	19.40	32.01	0.61	18.45	32.45	0.57
24	12.62	22.47	0.56	12.62	22.13	0.57
48	5.99	9.92	0.60	6.51	10.49	0.62
72	2.83	4.95	0.57	3.34	5.82	0.57
120	0.63	1.18	0.53	0.90	1.64	0.55
168	0.17	0.31	0.57	0.32	0.61	0.52

数値は 3 匹の平均値

表 2-2 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 1000 mg/kg 投与群における全血・血漿中 <sup>14</sup>C 濃度の推移

投与後 時間 (hr)	<sup>14</sup> C 濃度 (μg プロピリスルフロンの相当量/g)					
	雄			雌		
	全血	血漿	全血/血漿比	全血	血漿	全血/血漿比
0.5	106.80	200.47	0.53	156.73	302.12	0.52
1	176.19	317.30	0.56	239.98	450.45	0.53
2	335.23	583.77	0.57	409.38	723.74	0.57
4	441.85	786.21	0.56	523.33	887.17	0.59
8	401.87	742.74	0.54	507.52	873.46	0.58
12	369.76	633.53	0.58	503.99	818.89	0.62
24	167.70	296.37	0.57	245.52	402.35	0.61
48	70.82	118.95	0.60	93.70	148.00	0.63
72	33.08	56.36	0.59	46.43	75.91	0.61
120	11.38	19.21	0.59	15.17	25.16	0.60
168	5.32	8.36	0.64	6.54	11.04	0.59

数値は 3 匹の平均値

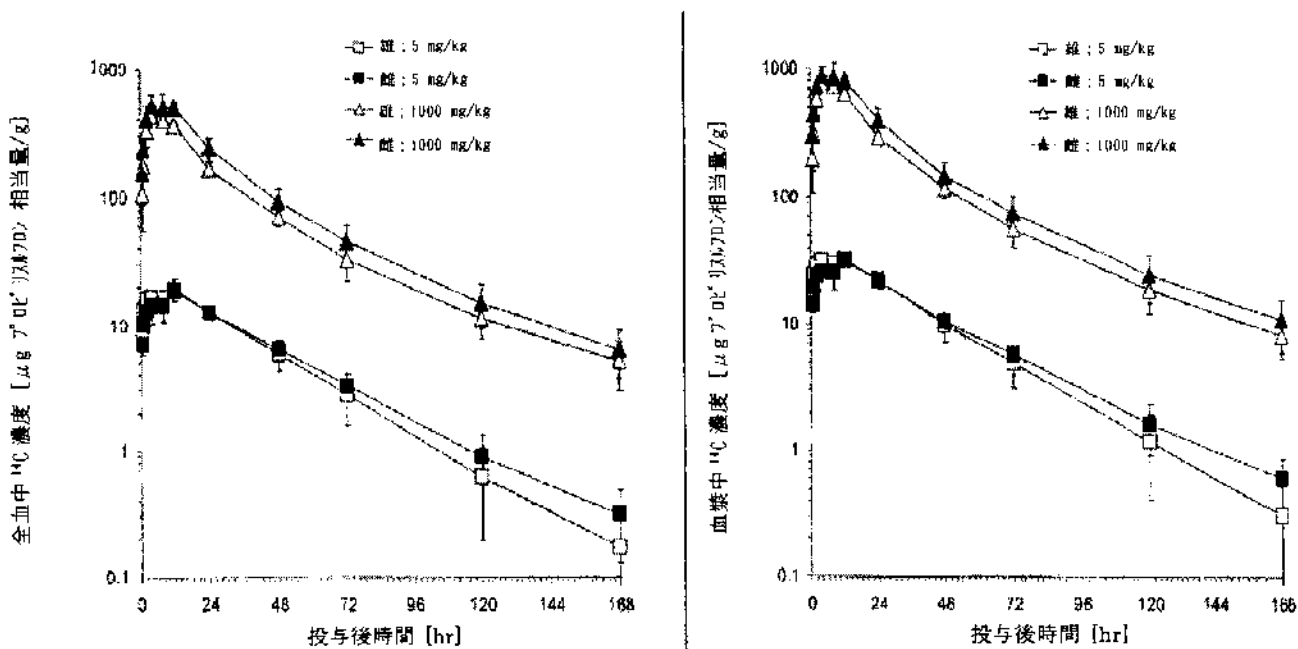


図 1 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの投与群における全血 (左) 及び血漿 (右) 中 <sup>14</sup>C 濃度の推移

表 3-1 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの投与群における薬物動態パラメータ (全血)

	5 mg/kg 投与群		1000 mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ [hr]	12	12	4	4
$C_{max}$ [ $\mu$ g プロピリスルフロンの相当量/g (ppm)]	19.40	18.45	441.85	523.33
$t_{1/2}$ [hr] [12-168 hr (5 mg/kg 投与群), 48-168 hr (1000 mg/kg 投与群)]	22.8	26.5	32.5	31.4
$AUC$ (0-168 hr)	815	833	13163	17729
[ $\mu$ g プロピリスルフロンの相当量 $\cdot$ hr/g] (0- $\infty$ )	820	844	13386	18000

表 3-2 [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロンの投与群における薬物動態パラメータ (血漿)

	5 mg/kg 投与群		1000 mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ [hr]	12	12	4	4
$C_{max}$ [ $\mu$ g プロピリスルフロンの相当量/g (ppm)]	32.01	32.45	786.21	887.17
$t_{1/2}$ [hr]* [12-168 hr (5 mg/kg 投与群), 48-168 hr (1000 mg/kg 投与群)]	23.3	27.2	31.7	32.1
$AUC$ * (0-168 hr)	1424	1452	22953	29281
[ $\mu$ g プロピリスルフロンの相当量 $\cdot$ hr/g] (0- $\infty$ )	1434	1473	23301	29750

\*申請者註：報告書のデータを使用して申請者が計算した。

5 mg/kg 投与群では、雌雄いずれにおいても全血中 <sup>14</sup>C 濃度は投与後速やかに上昇し、4 時間後に雄で 16.40 ppm、雌で 14.24 ppm を示し、12 時間後に  $C_{max}$  (雄；19.40 ppm、雌；18.45 ppm) に達した後、それぞれ半減期 22.8 及び 26.5 時間で消失した。測定期間を通じ、雌雄いずれにおいても全血/血漿の濃度比は 0.5~0.6 で推移し、血中 <sup>14</sup>C の大部分は血漿中に分布していることが示された。このことは [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロンの *in vitro* で >98.8% の高い血漿タンパク結合率を示し (表 4)、かつ、血中 <sup>14</sup>C の大部分が未変化体であった (表 11-1) ことから、血中では <sup>14</sup>C のほとんどが血漿タンパクに結合して存在し、血球内へ移行し難かったためと考えられた。

1000 mg/kg 投与群では、雌雄いずれにおいても全血中 <sup>14</sup>C 濃度は投与 4 時間後に  $C_{max}$  (雄；441.85 ppm、雌；523.33 ppm) を示した後、それぞれ半減期 32.5 及び 31.4 時間で消失した。 $C_{max}$  及び  $AUC$  のいずれの値も低用量との投与量比 (200 倍) を下回ったことから、消化管からの吸収に飽和が生じたものと考えられた。

血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は、5 mg/kg 及び 1000 mg/kg 投与群でそれぞれ雌雄いずれにおいても投与後 12 及び 4 時間後に  $C_{max}$  に到達した後、それぞれ半減期 23.3~27.2 時間 (雄~雌)、及び 31.7~32.1 時間 (同) で消失した。

表4 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの *in vitro*における血漿タンパクへの結合率

濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	結合率	
	雄	雌
3	99.1	99.3
30	98.8	99.1

2) 排泄 (A, E, H群)

投与後7日間の尿、糞、呼気中への放射能の排泄及び放射能の分布を表5-1~5-3に示す。

表5-1 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群の投与後7日間の累積排泄量及び7日後における<sup>14</sup>C回収率 (単位: 対投与量%)

性	試料	投与後の時間(hr)		投与後の日数(日)							
		0-6	0-12	0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	計*
雄	尿	0.9	3.6	9.5	14.0	15.5	16.2	16.5	16.6	16.7	16.7
	糞	--	--	25.6	62.0	72.7	77.3	79.4	80.4	80.9	80.9
	呼気	--	--	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	小計	0.9	3.6	35.1	76.0	88.3	93.5	95.9	97.0	97.7	97.7
	か-加	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.5
	総計	0.9	3.6	35.1	76.0	88.3	93.5	95.9	97.0	97.7	98.2
雌	尿	1.7	4.6	13.5	22.0	25.5	27.5	28.7	29.4	29.8	29.8
	糞	--	--	14.8	43.6	52.6	58.3	61.7	63.7	64.6	64.6
	呼気	--	--	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	小計	1.7	4.6	28.4	65.6	78.1	85.8	90.3	93.1	94.5	94.5
	か-加	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2.7
	総計	1.7	4.6	28.4	65.6	78.1	85.8	90.3	93.1	94.5	97.2

数値は4匹の平均値、--:分析せず

\*:尿及び糞の排泄率に雌雄間で統計学的有意差あり (P<0.01, Studentのt検定)

表5-2 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 1000 mg/kg 投与群の投与後7日間の累積排泄量及び7日後における<sup>14</sup>C回収率 (単位: 対投与量%)

性	試料	投与後の時間(hr)		投与後の日数(日)							
		0-6	0-12	0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	計*
雄	尿	1.7	2.9	4.9	5.5	5.6	5.6	5.7	5.7	5.7	5.7
	糞	--	--	83.4	95.3	96.8	97.2	97.3	97.3	97.4	97.4
	小計	1.7	2.9	88.3	100.8	102.4	102.8	103.0	103.0	103.1	103.1
	か-加	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.1
	総計	1.7	2.9	88.3	100.8	102.4	102.8	103.0	103.0	103.1	103.1
雌	尿	2.3	5.8	9.6	10.8	11.0	11.1	11.1	11.2	11.2	11.2
	糞	--	--	75.7	87.1	88.6	89.0	89.1	89.2	89.2	89.2
	小計	2.3	5.8	85.3	97.8	99.6	100.1	100.3	100.3	100.4	100.4
	か-加	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.1
	総計	2.3	5.8	85.3	97.8	99.6	100.1	100.3	100.3	100.4	100.4

数値は4匹の平均値、--:分析せず

\*:尿及び糞の排泄率に雌雄間で統計学的有意差あり (P<0.01, Studentのt検定)

表 5-3 [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群の投与後 7 日間の累積排泄量及び 7 日後における <sup>14</sup>C 回収率 (単位: 対投与量%)

性	試料	投与後の時間(hr)		投与後の日数(日)							
		0-6	0-12	0-1	0-2	0-3	0-4	0-5	0-6	0-7	計*
雄	尿	1.6	3.8	11.8	16.0	17.2	17.6	17.8	17.9	17.9	17.9
	糞	--	--	36.3	69.7	78.3	81.0	81.9	82.2	82.3	82.3
	呼気	--	--	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	小計	1.6	3.8	48.2	85.8	95.6	98.7	99.8	100.2	100.3	100.3
	カーカス	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.4
	総計	1.6	3.8	48.2	85.8	95.6	98.7	99.8	100.2	100.3	100.7
雌	尿	2.1	4.8	15.5	23.0	26.1	27.8	28.7	29.1	29.3	29.3
	糞	--	--	21.7	48.6	60.0	64.7	67.3	68.6	69.4	69.4
	呼気	--	--	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	小計	2.1	4.8	37.3	71.6	86.2	92.5	96.0	97.8	98.8	98.8
	カーカス	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1.4
	総計	2.1	4.8	37.3	71.6	86.2	92.5	96.0	97.8	98.8	100.1

数値は 4 匹の平均値、--: 分析せず

\*: 尿及び糞の排泄率に雌雄間で統計学的有意差あり (P<0.01, student の t 検定)

投与 7 日後における <sup>14</sup>C の総回収率は全ての群で 97.2~103.1%であった。

雌雄における <sup>14</sup>C の排泄パターンは何れの標識化合物でも同じ傾向を示し、主要排泄経路は、糞であった。

5 mg/kg 投与群の雄では尿及び糞中に投与 1 日後までにそれぞれ投与 <sup>14</sup>C 量の 9.5~11.8%及び 25.6~36.3%が、投与 7 日後までに、投与 <sup>14</sup>C 量の 16.7~17.9%及び 80.9~82.3%が排泄された。一方、同群の雌ではそれぞれ投与 1 日後までに投与 <sup>14</sup>C 量の 13.5~15.5%及び 14.8~21.7%が、投与 7 日後までに、投与 <sup>14</sup>C 量の 29.3~29.8%及び 64.6~69.4%が排泄された。雄の糞中排泄率は雌に比べて若干高く、性差が認められた (P<0.01)。呼気中への <sup>14</sup>C の排泄は、ほとんど認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では尿及び糞中に、雄でそれぞれ投与 <sup>14</sup>C 量の 5.7%及び 97.4%、雌でそれぞれ 11.2%及び 89.2%が投与 7 日間で排泄され、5 mg/kg 投与群と比較して糞中への <sup>14</sup>C 排泄率が高い値を示していた。これは、消化管からの <sup>14</sup>C 吸収の飽和により、未吸収 <sup>14</sup>C が増加したためと考えられた。

### 3) 胆汁排泄 (C 群)

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンを 5 mg/kg の用量でラットに単回投与後の、3 日間の胆汁、尿、糞、カーカス及び消化管内容物中の <sup>14</sup>C の対投与量%を表 6 に示す。

表6 胆管導出雌雄ラットにおける排泄（単位：対投与量%）

試料	雄			雌		
	投与後の日数(日)			投与後の日数(日)		
	0-1	0-2	0-3	0-1	0-2	0-3
胆汁	12.4	27.1	37.6	3.2	14.8	33.5
尿	2.9	10.5	18.5	1.4	8.3	21.9
カーカス	--	--	18.7	--	--	21.3
小計	15.3	37.6	74.7	4.6	23.1	76.7
糞	0.1	4.9	11.6	0.1	4.3	9.3
消化管内容物	--	--	12.7	--	--	5.6
小計	0.1	4.9	24.3	0.1	4.3	14.9
総計	15.4	42.4	99.0	4.6	27.3	91.6

数値は4匹の平均値、--：分析せず

胆汁中には、投与1日後までに雄で投与<sup>14</sup>C量の12.4%、雌で3.2%、投与3日後までに雄で37.6%、雌で33.5%の<sup>14</sup>Cが排泄された。胆汁排泄が体内に吸収された<sup>14</sup>Cの主要排泄経路であり、雌に比べ、雄でより速やかであった。この胆汁排泄速度の性差が、[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの投与後、体内からの<sup>14</sup>Cの消失速度に性差が認められる(表5-1) 要因と考えられた。

4) 体内吸収率 (A、E、H群)

「分布・代謝、3) 胆汁排泄試験 (C群) における尿、胆汁、糞中の放射能の分布及び代謝」項に示す様に、5 mg/kg で [<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの経口投与した場合、胆汁中に排泄された<sup>14</sup>Cに親化合物は認められず、また、未吸収の<sup>14</sup>Cは消化管内で代謝を受けることなく未変化体として糞中へと排泄された。よって投与した<sup>14</sup>Cの7日間での消化管体内吸収率を以下の式で求めた[体内吸収率 = 総<sup>14</sup>C回収率 - 糞中の親化合物排泄率]。また、1000 mg/kg においても、未吸収のプロピリスルフロンは5 mg/kg 投与と同様に未変化体として糞中に排泄され、胆汁中にはプロピリスルフロンは排泄されないと考えられることから、吸収率を同様に算出した。結果を表7に示す。[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン 5 mg/kg、1000 mg/kg 及び[Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン 5 mg/kg の投与群における体内吸収率は、雄でそれぞれ88.0%、23.2%及び90.9%であり、雌でそれぞれ90.1%、21.3%及び93.7%であった。

表7 体内吸収率 (単位：投与量%)

投与標識体	[Pr- <sup>14</sup> C] プロピリスルフロン				[Pm- <sup>14</sup> C] プロピリスルフロン	
	5 mg/kg		1000 mg/kg		5 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞中の [ <sup>14</sup> C] プロピリスルフロン *	10.1	7.1	79.9	79.2	9.7	6.4
<sup>14</sup> C 回収率 **	98.2	97.2	103.1	100.4	100.7	100.1
<sup>14</sup> C 吸収率	88.0	90.1	23.2	21.3	90.9	93.7

\*：表 9-1、9-2 参照、\*\*：表 5-1、5-2、5-3 参照

分布・代謝；

1) 体内分布 (A, D, E, G, H群)

[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与後 12 (最高血漿中濃度到達時点)、48、96、168 時間後、[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 1000 mg/kg 投与後 4 (最高血漿中濃度到達時点)、24、72、168 時間後及び [Pm-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与後 168 時間後の組織内放射能濃度及び分布を表 8-1~8-5 に示す。

① [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与群 (表 8-1、表 8-2)

[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与群では、雌雄とも組織中 <sup>14</sup>C は全ての器官及び組織で 12 時間後に最高濃度を示し、消化管内容物が高い <sup>14</sup>C 濃度を示した。

雄の消化管及び消化管内容物を除く器官及び組織では、血漿、全血、肝臓、肺の順に高濃度であった。血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は、消化管内容物を除く他の器官及び組織と比較して高い濃度で推移し、経時的に減少した。また他の器官及び組織中 <sup>14</sup>C は血漿とほぼ同速度で、経時的に減少した。従って、血中に移行した <sup>14</sup>C が特定の器官又は組織に高濃度に移行・蓄積する可能性は低く、<sup>14</sup>C の血中からの消失に伴い、器官及び組織からも消失するものと考えられた。

雌における血漿中からの <sup>14</sup>C の消失は雄に比べて若干緩やかであったが、器官及び組織に分布した <sup>14</sup>C は、雄と同様に血漿とほぼ同じ速度で経時的に消失した。

投与量に対する組織内分布率は、雌雄とも 168 時間後を除き、全血が最高値を示した。投与 168 時間後における体内残存率は、雌雄とも対投与量の 1.0% 以下であった。

[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロンは血中において殆どが血漿タンパクに結合し (表 4)、血漿タンパク結合型は細胞膜を通過できないことから他の器官や組織中へは <sup>14</sup>C が移行し難く、その結果、血漿に比べ他の器官及び組織中 <sup>14</sup>C 濃度が低い値で推移したのと考えられた。なお、血漿中の <sup>14</sup>C は、体内から速やかに消失した。

② [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 1000 mg/kg 投与群 (表 8-3、表 8-4)

1000 mg/kg 投与群でも、器官及び組織中 <sup>14</sup>C の濃度推移及び分布傾向は 5 mg/kg 投与群とほぼ同様の傾向であったが、<sup>14</sup>C 濃度はいずれの器官及び組織中においても投与量比 (200 倍) を下回っており、2 用量間に線形性は認められなかった。これは、1000 mg/kg では [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロンの消化管からの吸収に飽和が生じ、吸収量が低下したためと考えられた。

③ [Pm-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与群 (表 8-5)

[Pm-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン 5 mg/kg 投与群の 168 時間後の雌雄の器官や組織中の濃度及び対投与量%は、[Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロロン投与の場合とほぼ同じ値を示した。



表 8-1 [Pr-14C]プロピリスルフロシ 5 mg/kg 投与群 雄における組織中放射能

	濃度 (μg プロピリスルフロシ相当量/組織 g)				対投与量%			
	投与後の時間 (hr)				投与後の時間 (hr)			
	12	48	96	168	12	48	96	168
副腎	2.74	0.17	0.06	0.03	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全血	14.10	1.84	0.42	0.03	17.3	2.5	0.6	<0.1
血球	2.99	0.61	0.04	<0.01				
血漿	23.47	3.04	0.71	0.05				
骨	0.78	0.09	0.02	<L.O.Q.				
骨髓	2.86	0.39	0.11	<L.O.Q.				
脳	0.22	0.04	<0.01	<L.O.Q.				
盲腸	5.95	1.17	0.20	<0.01	0.4	<0.1	<0.1	<0.1
眼球	0.35	0.10	0.02	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脂肪	0.54	0.09	0.03	<L.O.Q.				
毛及び皮膚	3.95	0.65	0.13	<0.01				
心臓	2.29	0.36	0.10	<0.01				
腎臓	3.66	0.75	0.20	0.04				
大腸	3.52	1.14	0.19	<0.01				
肝臓	6.04	0.83	0.21	0.02	5.0	0.9	0.2	<0.1
肺	4.41	0.64	0.15	<0.01	0.4	<0.1	<0.1	<0.1
顎下腺	2.06	0.32	0.09	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	1.11	0.18	0.04	<L.O.Q.				
脾臓	1.90	0.25	0.05	<L.O.Q.				
下垂体	3.23	0.49	0.11	<L.O.Q.				
坐骨神経	1.25	0.34	0.14	<L.O.Q.				
小腸	3.47	0.51	0.08	<0.01				
膵臓	1.17	0.17	0.05	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脊髄	0.40	0.05	<0.01	<L.O.Q.				
胃	6.86	0.33	0.08	<0.01				
精巣	1.53	0.30	0.06	<0.01				
胸腺	0.87	0.13	0.03	<L.O.Q.				
甲状腺	2.96	0.48	0.09	<L.O.Q.				
盲腸内容物	38.43	4.97	0.80	0.03	12.9	2.1	0.3	<0.1
大腸内容物	37.03	7.87	1.27	0.04	4.8	1.3	0.3	<0.1
小腸内容物	26.09	1.26	0.25	0.01	11.4	0.8	0.1	<0.1
胃内容物	58.70	0.03	<L.O.Q.	<L.O.Q.	10.4	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
小計					66.3	8.3	1.7	0.1
加奴					29.7	4.5	1.5	0.1
総計					95.9	12.9	3.2	0.2

数値は平均値、L.O.Q. : 定量限界

表 8-2 [Pr-14C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群 雌における組織中放射能

	濃度 (µg プロピリスルフロンの相当量/組織 g)				対投与量%			
	投与後の時間 (hr)				投与後の時間 (hr)			
	12	48	96	168	12	48	96	168
副腎	3.30	1.28	0.17	0.05	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
全血	18.71	8.05	0.67	0.19	23.0	10.6	0.9	0.3
血球	3.60	2.48	0.08	0.03				
血漿	30.67	13.37	1.18	0.32				
骨	0.93	0.35	0.03	0.01				
骨髓	5.07	1.87	0.15	0.05				
脳	0.35	0.14	0.01	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
盲腸	6.65	2.36	0.27	0.05	0.5	0.2	<0.1	<0.1
眼球	0.74	0.47	0.04	0.02	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脂肪	1.19	0.54	0.03	<L.O.Q.				
毛及び皮膚	4.76	1.97	0.23	0.06				
心臓	3.44	1.70	0.15	0.04	0.2	0.1	<0.1	<0.1
腎臓	4.73	2.07	0.29	0.12	0.8	0.3	<0.1	<0.1
大腸	3.80	1.73	0.22	0.04	0.4	0.2	<0.1	<0.1
肝臓	9.60	3.22	0.35	0.08	7.2	2.9	0.3	<0.1
肺	5.62	2.65	0.25	0.07	0.5	0.3	<0.1	<0.1
顎下腺	3.72	1.63	0.13	0.04	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
筋肉	1.68	0.61	0.06	0.02				
卵巣	5.41	2.80	0.18	0.06	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
膵臓	2.29	0.88	0.09	0.03	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
下垂体	4.72	2.19	0.26	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
坐骨神経	0.91	0.93	0.09	0.11				
小腸	3.54	0.96	0.11	0.03	1.4	0.4	<0.1	<0.1
脾臓	1.95	0.95	0.08	0.02	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
脊髄	0.52	0.14	0.01	<L.O.Q.				
胃	3.41	1.20	0.12	0.03	0.4	0.1	<0.1	<0.1
胸腺	1.30	0.67	0.06	0.02	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
甲状腺	3.56	2.26	0.19	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
子宮	6.26	3.19	0.26	0.07	0.2	0.1	<0.1	<0.1
盲腸内容物	31.90	5.58	0.80	0.14	10.8	1.9	0.3	<0.1
大腸内容物	28.22	7.77	1.23	0.22	3.7	1.4	0.2	<0.1
小腸内容物	17.91	2.44	0.28	0.06	7.4	1.4	0.1	<0.1
胃内容物	4.28	0.35	0.03	<L.O.Q.	0.8	0.1	<0.1	<L.O.Q.
小計					57.8	20.3	2.0	0.5
糞					36.0	15.6	1.5	0.5
総計					93.8	35.8	3.5	1.0

数値は平均値、L.O.Q. : 定量限界

表 8-3 [Pr-14C]プロピリスルフロン 1000 mg/kg 投与群 雄における組織中放射能

	濃度 (μg プロピリスルフロン相当量/組織 g)				対投与量%			
	投与後の時間 (hr)				投与後の時間 (hr)			
	4	24	72	168	4	24	72	168
副腎	132.8	25.1	18.9	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
全血	372.5	126.4	17.2	<L.O.Q.	2.2	0.8	0.1	<L.O.Q.
血球	119.4	28.3	4.3	<L.O.Q.				
血漿	614.5	204.2	29.3	1.9				
骨	29.6	5.7	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
骨髓	99.0	34.6	4.6	<L.O.Q.				
脳	12.2	3.9	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
盲腸	232.4	160.4	7.1	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
眼球	46.3	9.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
脂肪	28.2	6.5	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
毛及び皮膚	144.1	42.2	6.4	<L.O.Q.				
心臓	123.9	28.0	3.6	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
腎臓	187.3	51.3	6.7	1.6	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
大腸	118.8	146.8	6.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
肝臓	320.8	77.5	8.3	1.1	1.3	0.3	<0.1	<0.1
肺	155.4	50.6	5.2	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
顎下腺	95.7	23.0	3.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
筋肉	63.3	13.1	1.6	<L.O.Q.				
脾臓	97.9	14.7	2.4	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
下垂体	142.0	38.0	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
坐骨神経	61.0	22.5	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
小腸	439.0	49.2	3.9	<L.O.Q.	0.8	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脾臓	88.2	12.9	1.7	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脊髄	16.2	4.2	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
胃	1421.4	25.3	2.4	<L.O.Q.	0.7	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
精巣	75.8	21.2	2.5	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
胸腺	55.1	10.2	1.0	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
甲状腺	147.9	33.6	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
盲腸内容物	2300.7	1458.1	26.3	<L.O.Q.	4.0	2.9	<0.1	<L.O.Q.
大腸内容物	184.4	2917.0	40.9	1.6	0.1	2.3	<0.1	<0.1
小腸内容物	18374.6	151.7	11.1	<L.O.Q.	47.9	0.4	<0.1	<L.O.Q.
胃内容物	11232.0	3.2	<L.O.Q.	<L.O.Q.	24.5	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
小計					82.1	7.1	0.3	<0.1
かか					4.5	1.2	0.2	<L.O.Q.
総計					86.5	8.3	0.5	<0.1

数値は平均値、L.O.Q. : 定量限界

表 8-4 [Pr-14C]プロピリスルフロシ 1000 mg/kg 投与群 雌における組織中放射能

	濃度 (µg プロピリスルフロシ相当量/組織 g)				対投与量%			
	投与後の時間 (hr)				投与後の時間 (hr)			
	4	24	72	168	4	24	72	168
副腎	109.4	28.9	7.4	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
全血	387.4	155.6	41.4	0.9	2.3	0.9	0.3	<0.1
血球	104.8	39.1	9.6	<L.O.Q.				
血漿	635.2	255.8	69.4	2.2				
骨	22.6	7.3	1.9	<L.O.Q.				
骨髄	124.3	49.5	9.5	<L.O.Q.				
脳	12.3	3.4	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
盲腸	164.0	146.0	14.8	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
眼球	36.4	10.3	2.7	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脂肪	27.6	10.7	2.9	<L.O.Q.				
毛及び皮膚	136.6	51.5	12.9	<L.O.Q.				
心臓	115.0	37.3	8.5	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
腎臓	178.7	60.9	13.5	2.2	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
大腸	141.2	154.6	12.0	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
肝臓	393.4	154.5	19.3	0.8	1.6	0.7	<0.1	<L.O.Q.
肺	156.0	49.7	15.8	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
顎下腺	109.5	32.1	8.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
筋肉	55.5	16.0	3.0	<L.O.Q.				
卵巣	143.7	48.1	7.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
膵臓	89.9	20.4	4.6	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
下垂体	114.5	48.7	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
坐骨神経	41.3	31.2	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
小腸	344.1	54.8	7.4	<L.O.Q.	0.6	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脾臓	83.0	19.9	4.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
脊髄	13.7	3.0	<L.O.Q.	<L.O.Q.				
胃	3054.3	29.7	6.7	<L.O.Q.	1.7	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
胸腺	51.5	12.4	3.3	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
甲状腺	142.2	43.0	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
子宮	159.4	55.7	17.8	<L.O.Q.	<0.1	<0.1	<0.1	<L.O.Q.
盲腸内容物	1802.7	1883.9	36.6	<L.O.Q.	2.6	3.4	<0.1	<L.O.Q.
大腸内容物	158.9	4688.7	48.5	<L.O.Q.	<0.1	3.5	<0.1	<L.O.Q.
小腸内容物	17130.3	154.0	12.8	<L.O.Q.	41.4	0.4	<0.1	<L.O.Q.
胃内容物	11268.6	20.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.	23.0	<0.1	<L.O.Q.	<L.O.Q.
小計					73.8	9.3	0.6	<0.1
加算					5.1	2.0	0.6	<L.O.Q.
総計					78.9	11.3	1.1	<0.1

数値は平均値、L.O.Q. : 定量限界

表 8-5 [Pm-14C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群 雌雄における組織中放射能

	濃度 (µg プロピリスルフロンの相当量/組織 g)		対投与量%	
	投与後の時間 (hr)		投与後の時間 (hr)	
	168		168	
	雄	雌	雄	雌
副腎	<L.O.Q.	0.06	<L.O.Q.	<0.1
全血	0.05	0.26	<0.1	0.4
血球	0.06	0.13		
血漿	0.04	0.39		
骨	0.02	0.03		
骨髓	0.01	0.08		
脳	<L.O.Q.	<0.01	<L.O.Q.	<0.1
盲腸	0.01	0.07	<0.1	<0.1
眼球	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1
脂肪	<L.O.Q.	0.02		
毛及び皮膚	0.01	0.09		
心臓	<0.01	0.06	<0.1	<0.1
腎臓	0.11	0.22	<0.1	<0.1
大腸	<0.01	0.08	<0.1	<0.1
肝臓	0.03	0.12	<0.1	0.1
肺	0.02	0.10	<0.1	<0.1
顎下腺	<0.01	0.06	<0.1	<0.1
筋肉	<0.01	0.02		
卵巣	--	0.08	--	<0.1
脾臓	<0.01	0.03	<0.1	<0.1
下垂体	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<L.O.Q.
坐骨神経	<L.O.Q.	<L.O.Q.		
小腸	<0.01	0.06	<0.1	<0.1
脾臓	0.01	0.04	<0.1	<0.1
脊髄	<L.O.Q.	<L.O.Q.		
胃	<0.01	0.04	<0.1	<0.1
精巣	<0.01	--	<0.1	--
胸腺	<0.01	0.02	<0.1	<0.1
甲状腺	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<L.O.Q.	<0.1
子宮	--	0.11	--	<0.1
盲腸内容物	0.03	0.17	<0.1	<0.1
大腸内容物	0.02	0.24	<0.1	<0.1
小腸内容物	<0.01	0.07	<0.1	<0.1
胃内容物	<L.O.Q.	<0.01	<L.O.Q.	<0.1
小計			0.1	0.7
加算			0.2	0.7
総計			0.3	1.4

数値は平均値、L.O.Q. : 定量限界、-- : 分析せず

2) 排泄試験 (A, E, H 群) における尿及び糞中の放射能の分布及び代謝

尿、糞抽出液及び抽出残渣の結果を表 9-1~9-2 に示す。

表 9-1 [Pr-<sup>14</sup>C] プロピリスルフロンの投与群における尿及び糞中の代謝物  
(単位: 対投与量%)

試料	代謝物	5 mg/kg 投与群		1000 mg/kg 投与群		
		雄	雌	雄	雌	
尿	Pr-U-① (ACPS)	1.3	1.5	0.4	0.6	
	Pr-U-② (PISN-OH)	2.6	2.2	1.0	1.7	
	Pr-U-③ (PHDU-GlucA)	3.8	2.1	2.1	2.6	
	Pr-U-④ (PISN)	0.2	0.2	N.D.	N.D.	
	Pr-U-⑤ (PIHU)	2.6	7.6	0.6	1.8	
	Pr-U-⑥	0.2	0.3	N.D.	N.D.	
	Pr-U-⑦ (PHDU)	3.7	8.9	1.0	3.0	
	Pr-U-⑧ (HPDU)	1.1	1.4	0.4	0.7	
	Pr-U-⑨ (MPDU)	0.1	0.4	N.D.	0.1	
	Pr-U-⑩ (プロピリスルフィン)	0.5	4.1	N.D.	0.3	
	総計	16.2	28.7	5.5	10.8	
糞	抽出液					
	Pr-F-① (CHOA)	4.2	2.9	N.D.	N.D.	
	Pr-F-② (CHAA)	<0.1	0.6	N.D.	N.D.	
	Pr-F-③ (ACPS)	9.2	7.8	0.2	0.3	
	Pr-F-④ (MPHO)	9.5	7.0	0.4	N.D.	
	Pr-F-⑤ (CHAD)	2.5	2.4	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑥	0.3	0.2	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑦ (CMOA)	4.8	4.1	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑧ (PDMU)	1.9	2.7	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑨ (PISN)	6.4	4.9	0.3	N.D.	
	Pr-F-⑩ (PIHU)	7.0	7.8	N.D.	2.0	
	Pr-F-⑪	3.8	3.8	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑫	0.2	0.3	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑬	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑭ (PHDU)	6.2	2.5	9.0	1.9	
	Pr-F-⑮ (HPDU)	2.4	1.1	N.D.	N.D.	
	Pr-F-⑯ (MPDU)	2.2	2.1	2.8	1.9	
	Pr-F-⑰ (プロピリスルフィン)	10.1	7.1	79.9	79.2	
		小計	71.3	57.3	92.7	85.3
		非抽出物				
	アルカリ抽出液	2.7	--	--	--	
	アルカリ抽出残渣	3.3	--	--	--	
	小計	6.0	4.3	2.6	1.8	
	総計	77.3	61.7	95.3	87.1	

N.D.: 検出されず, --: 分析せず

表 9-2 [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの投与群における尿及び糞中の代謝物  
(単位：対投与量%)

試料	代謝物	5 mg/kg 投与群	
		雄	雌
尿	Pm-U-①	2.3	2.6
	Pm-U-② (ADPM-OH-Sul)	1.4	0.9
	Pm-U-③	<0.1	0.4
	Pm-U-④ (PHDU-GlucA)	6.5	5.7
	Pm-U-⑤ (PIHU)	3.2	6.4
	Pm-U-⑥	0.2	0.4
	Pm-U-⑦ (PHDU)	2.9	7.6
	Pm-U-⑧ (HPDU)	1.0	1.2
	Pm-U-⑨ (MPDU)	0.1	0.1
	Pm-U-⑩ (プロピリスルフロンの)	0.1	2.3
	総計	17.8	27.8
糞	抽出液		
	Pm-F-①	3.7	4.8
	Pm-F-②	0.7	0.2
	Pm-F-③ (ADPM)	1.3	0.4
	Pm-F-④ (CHOA)	4.8	4.6
	Pm-F-⑤ (CHAA)	0.1	N.D.
	Pm-F-⑥ (MPHO)	12.7	9.6
	Pm-F-⑦ (CHAD)	3.0	2.6
	Pm-F-⑧ (CMOA)	4.8	4.6
	Pm-F-⑨ (PDMU)	3.5	4.0
	Pm-F-⑩	N.D.	0.1
	Pm-F-⑪ (PIHU)	5.8	6.8
	Pm-F-⑫	4.6	4.7
	Pm-F-⑬	0.2	<0.1
	Pm-F-⑭	0.6	0.4
	Pm-F-⑮ (PHDU)	5.6	4.2
	Pm-F-⑯ (HPDU)	3.7	2.4
	Pm-F-⑰ (MPDU)	4.2	3.4
	Pm-F-⑱ (プロピリスルフロンの)	9.7	6.4
	小計	69.0	59.3
非抽出物			
アルカリ抽出液	4.6	3.1	
アルカリ抽出残渣	4.8	4.9	
小計	9.3	8.0	
総計	78.3	67.3	

N. D. : 検出されず

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群では尿中への親化合物の排泄量はわずか (<4.1 %, 対投与量) であり、主要代謝物は PHDU-GlucA、PHDU 及び PIHU であった。PHDU 及び PIHU は、雌においてより多く認められ、雄に比べ雌の方が尿中への <sup>14</sup>C 排泄量が多い主要因と考えられた。糞中には親化合物 (投与量の 7.1~10.1%) の他に、PHDU、

PIHU、ACPS、MPHO 及び CMOA 等のピリミジン環が開環した構造を有する代謝物が複数認められた。

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 1000 mg/kg 投与群において尿及び糞中に認められた代謝物は、5 mg/kg 投与群と同様の傾向を示したが、糞中の親化合物は 5 mg/kg 投与群に比べ顕著に多かった（投与量の 79.2~79.9%）。

[Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 5 mg/kg 投与群では、当該標識化合物固有と考えられる代謝物も認められたが、いずれも投与 <sup>14</sup>C の 5%以下であり、代謝物の殆どは [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの投与群と共通であった。

全ての投与群において、投与 <sup>14</sup>C 量の 5%を超える未同定代謝物は認められなかった。

3) 胆汁排泄試験（C 群）における尿、胆汁、糞中の放射能の分布及び代謝結果を表 10 に示す。

表 10 胆汁排泄試験における尿、胆汁及び糞中の代謝物（単位：対投与量%）

試料	代謝物	5 mg/kg 投与	
		雄	雌
尿	Pr-U-① (ACPS)	1.2	0.5
	Pr-U-② (PISN-OH)	1.5	1.2
	Pr-U-③ (PHDU-GlucA)	7.0	1.3
	Pr-U-④ (PISN)	0.5	1.5
	Pr-U-⑤ (PIHU)	3.6	5.8
	Pr-U-⑥	N.D.	N.D.
	Pr-U-⑦ (PHDU)	4.3	9.3
	Pr-U-⑧ (HPDU)	0.4	N.D.
	Pr-U-⑨ (MPDU)	N.D.	N.D.
	Pr-U-⑩ (プロピリスルフィン)	N.D.	2.3
	総計	18.5	21.9
胆汁	Pr-B-① (PHDU-GlucA)	31.4	27.9
	Pr-B-② (PIHU)	2.5	3.4
	Pr-B-③ (MPDU-GlucA)	3.7	2.2
	総計	37.6	33.5
糞	抽出液		
	Pr-F-⑰ (プロピリスルフィン)	11.4	9.2
	小計	11.4	9.2
	非抽出物		
	アルカリ抽出液	--	--
	アルカリ抽出残渣	--	--
小計	0.2	0.2	
	総計	11.6	9.3

N.D.: 検出されず、--: 分析せず

胆汁中には親化合物は検出されず、大部分が PHDU-GlucA であった。糞中の <sup>14</sup>C は全てが親化合物であったことから、体内へと吸収された [<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの殆どが代謝された後に上に胆汁経由で体外（未変化体は尿中）へ排泄され、未吸収の [<sup>14</sup>C]



プロピリスルフロンは代謝されずに排泄されることが示された。なお、開環型の代謝物が胆汁中に認められなかったことから、糞中に認められた開環型代謝物（表 9-1 および 9-2）は、胆汁排泄により消化管内へと移行した代謝物が、腸内で代謝・分解を受けて生成した可能性が示唆された。

4) 組織中  $^{14}\text{C}$  濃度測定試験 (D、G 群) における血漿、肝臓及び腎臓中の放射能の分布及び代謝

結果を表 11-1～11-2 に示す。

すべての時点の組織において、 $^{14}\text{C}$  の大部分は親化合物であった。従って、代謝物は極めて速やかに器官及び組織中から消失するものと考えられた。

表 11-1 [Pr- $^{14}\text{C}$ ]プロピリスルフロン 5 mg/kg 投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (単位: 組織中%)

組織	代謝物	雄			雌		
		投与後の時間 (hr)			投与後の時間 (hr)		
		12	48	96	12	48	96
血漿	抽出液						
	プロピリスルフロン	99.9	100.0	100.0	99.9	100.0	100.0
	小計	99.9	100.0	100.0	99.9	100.0	100.0
	抽出残渣	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
肝臓	抽出液						
	PISN	4.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	PIHI	4.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	プロピリスルフロン	88.8	94.3	89.0	97.2	97.2	100.0
	小計	97.6	94.3	89.0	97.2	97.2	100.0
	抽出残渣	2.4	5.7	11.0	2.8	2.8	0.0
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
腎臓	抽出液						
	プロピリスルフロン	98.1	88.0	76.7	98.7	94.8	72.5
	小計	98.1	88.0	76.7	98.7	94.8	72.5
	抽出残渣	1.9	12.0	23.3	1.3	5.2	27.5
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

N.D. : 検出されず

表 11-2 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの 1000 mg/kg 投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (単位: 組織中%)

組織	代謝物	雄			雌		
		投与後の時間 (hr)			投与後の時間 (hr)		
		4	24	72	4	24	72
血漿	抽出液						
	PISN	N.D.	N.D.	N.D.	17.7	12.1	12.0
	プロピリスルフィン	100.0	100.0	100.0	82.4	87.9	88.0
	小計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	抽出残渣	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
肝臓	抽出液						
	PISN	4.0	8.1	N.D.	10.1	11.7	6.2
	プロピリスルフィン	94.9	86.3	100.0	89.6	86.2	93.8
	小計	98.9	94.5	100.0	99.6	98.0	100.0
	抽出残渣	1.1	5.5	0.0	0.4	2.0	0.0
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
腎臓	抽出液						
	PISN	N.D.	3.4	N.D.	6.0	N.D.	N.D.
	プロピリスルフィン	100.0	89.6	100.0	94.0	96.6	100.0
	小計	100.0	93.0	100.0	100.0	96.6	100.0
	抽出残渣	0.0	7.0	0.0	0.0	3.4	0.0
	総計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

N.D. : 検出されず

以上の結果、主要な代謝経路を以下の通り推定した。

- ・ ピリミジン環の 5 位、プロピル基の 1 位、及びイミダゾピリダジン環における水酸化による PHDU、HPDU 及び MPDU の生成、それに続くグルクロン酸抱合化による PHDU-GlucA、HPDU-GlucA 及び MPDU-GlucA の生成
- ・ ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化による PIHU の生成
- ・ PHDU のモノ脱メチル化及び PIHU の水酸化による PDMU の生成
- ・ PDMU ピリミジン環の酸化的開環による MPH0 と CMOA の生成
- ・ MPH0 のメチルエステル部分の加水分解、脱炭酸及び酸化を經由した ACPS の生成
- ・ スルホニル尿素結合の開裂に伴う PISN 及び ADPM の生成、それに続くモノ水酸化による PISN-OH 及び ADPM-OH の生成、更に ADPM-OH の硫酸抱合化 (ADPM-OH-Sul)

プロピリスルフロンのラットにおける推定代謝経路を図 2 に示す。

## 結 論

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンを 5 mg/kg にて雌雄ラットに単回経口投与した場合、その大部分（約 90%）が体内へ吸収された。血中 <sup>14</sup>C 濃度は投与 12 時間後に最高濃度に到達し、その後、雄で約 23 時間、雌で約 27 時間の半減期で消失した。投与 12 時間後以降の器官および組織中の <sup>14</sup>C 濃度は消化管及びその内容物を除き、血漿と比較して低い値で推移し、消失速度は血漿とほぼ同じであった。また、主要組織中の <sup>14</sup>C の大部分は未変化体であった。このことは、体内において [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの大部分が血漿タンパクに結合しているため他の器官や組織中へ移行し難く、代謝物は極めて速やかに体外へ排泄されたためと考えられた。<sup>14</sup>C の尿及び糞中への排泄パターンには若干性差がみられ（雄：尿；約 20%、糞；約 80%、雌：尿；約 30%、糞；約 70%）、また、雌雄いずれにおいても吸収された <sup>14</sup>C の主要排泄経路は胆汁を経由した糞中排泄であった。<sup>14</sup>C の胆汁排泄量及び速度には性差がみられ（雄>雌）、このことが、血中からの <sup>14</sup>C の消失速度に性差がみられたことの主要因と考えられた。

体内に吸収されたプロピリスルフロンの大部分は代謝された後、体外に排泄され、一方、未吸収のプロピリスルフロンは未変化体として糞中に排泄された。尿、糞及び胆汁中に認められた代謝物は雌雄で共通であった。尿中の主要代謝物は雌雄いずれにおいても PHDU-GlucA、PHDU 及び PIHU であり、PHDU 及び PIHU は雄と比較して雌での排泄量が多く、投与 <sup>14</sup>C の尿中への排泄量の性差の主要因と考えられた。胆汁での主要代謝物は雌雄で PHDU-GlucA であった。糞中にはプロピリスルフロンのピリミジン環が開裂した代謝物（ACPS、MPHO 等）が複数認められ、胆汁排泄で消化管に移行した代謝物がさらに腸内で代謝・分解されたことが示唆された。

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンを 1000 mg/kg にてラットに単回経口投与した場合、糞中に排泄された <sup>14</sup>C の殆どは未変化体であり、プロピリスルフロンの吸収の飽和が示唆された。

図 2 プロピリスルフロンのラットにおける推定代謝経路

## 2. 植物体内運命に関する試験

### (1) プロピリスルフロンのイネにおける植物代謝試験

(資料Ⅱ-1)

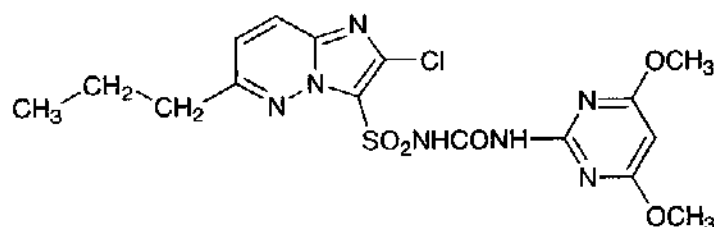
試験機関：Ricerca Biosciences, LLC.

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

供試化合物： [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンのイネ  
[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンのイネ

化学構造：



化学名 (IUPAC)：

1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Pr- <sup>14</sup> C]
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物： イネ (品種：コシヒカリ) (温室栽培)  
苗床に播種して発芽させ、4葉期に、鉢に移植した。

方法：

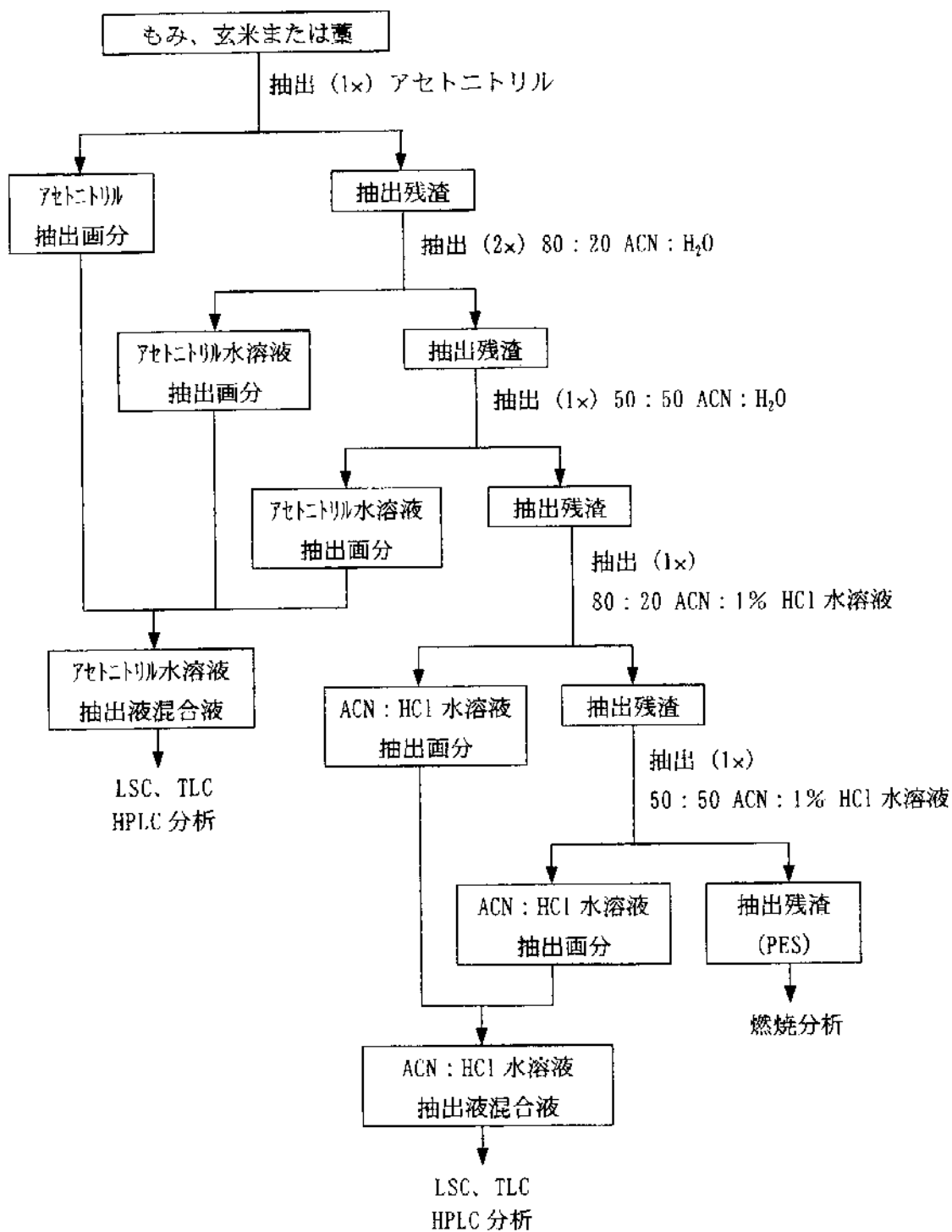
散布溶液の調製：各標識被験物質をアセトニトリルに溶解させ、空製剤と共に濃縮乾固した後、乳鉢で粉碎して0.9%粒剤を調製し、1回分の処理量ずつ秤量してカプセルに入れた。

処理方法：被験物質粒剤を含有するカプセルを1鉢につき1個(33.3 mg/カプセル/鉢)、各水田表面に処理した。処理量は1回につき90 g a. i./haで、2回処理を行った。処理は、移植後7日目および27日目に実施した。

採取時期：被験物質の2回日の処理後約4ヵ月で収穫した。成熟したイネ植物を、

土壌表面より上の茎を切断して収穫し、葉/茎（藁）ともみに分けた。  
もみ試料は玄米ともみ殻に分けた。

分析方法： もみ、玄米および藁試料を粉碎し、抽出を行った。もみ、玄米および藁  
画分の抽出および分析方法のスキームを以下に示す。



抽出画分中の  $^{14}\text{C}$  残留物の分布を HPLC 分析により測定した。

主要な  $^{14}\text{C}$  残留物は HPLC により単離精製し、HPLC および TLC 分析による標品とのクロマトグラフィーに供した。極性代謝物はさらに、1 N HCl を用いた酸加水分解を行い、遊離代謝物の分析を行った。

抽出残渣の一部については、段階的な化学処理 (EGTA、DMSO、水酸化カリウムおよび硫酸)、および酵素処理 ( $\alpha$ -アミラーゼおよびプロナーゼ) で処理し、それぞれペクチン、リグニン、ヘミセルロース、セルロース、デンプンおよびタンパクに取り込まれた放射能を分析した。

結果：

移行： 玄米およびもみ中の総放射能残留量 (TRR) は微量であり、処理した放射能の大部分は藁に留まったことから、もみおよび玄米への放射能の移行はわずかであることが示された。

$^{14}\text{C}$  分布：

表1 プロピリスルフロンを処理したイネ試料中の放射能残留量の分布

処理	試料	抽出画分		抽出残渣		TRR <sup>a</sup>
		ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
[Pm- $^{14}\text{C}$ ]プロピリスルフロロン	玄米	0.007	25.0	0.020	75.0	0.027
	もみ	0.011	26.3	0.030	73.7	0.041
	藁	0.208	45.6	0.248	54.4	0.455
[Pr- $^{14}\text{C}$ ]プロピリスルフロロン	玄米	0.002	21.2	0.006	78.8	0.008
	もみ	0.006	29.5	0.013	70.5	0.019
	藁	0.262	58.3	0.188	41.7	0.450

a：抽出画分および抽出残渣中の ppm 値の合計

代謝： イネの藁、もみおよび玄米における代謝物分布を表2および3に示す。

主要代謝物としては PISN が藁 (19.0%TRR) ともみ (14.7%TRR)、ADNG が藁 (23.1%TRR) に検出された。未変化のプロピリスルフロロンはもみ中に検出されたが、極微量 (< 0.001 ppm, 0.3~0.7%TRR) で、藁および玄米中には検出されなかった。この他に、微量代謝物として、PIHU が藁およびもみ中に、ADPM が藁および玄米中に検出された。

藁、もみおよび玄米の有機溶媒抽出によって得られた抽出残渣には、TRR の 41.7 ~ 78.8% が含まれたが、化学処理および酵素処理での分析により、これらの放射能は、天然成分への  $^{14}\text{C}$  の取り込みによるものであることが明らかとなった。

表2 [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンを処理したイネ試料中の<sup>14</sup>C残留物の分布

	藁		もみ		玄米	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
プロピリスルフロンの	---	---	< 0.001	0.3	---	---
PIHU	0.021	4.6	< 0.001	0.9	---	---
ADNG	0.105	23.1	0.002	4.3	0.001	2.1
ADPM	0.006	1.4	---	---	< 0.001	0.8
極性画分 <sup>a</sup>	0.043	9.4	0.001	2.2	0.001	5.1
未同定代謝物 <sup>b</sup>	0.033	7.2	0.008	18.6	0.006	17.1
合計	0.208	45.6	0.011	26.3	0.007	25.0
緩衝液抽出物	NA	NA	0.002	4.9	0.001	2.9
α-アミラーゼ抽出物	NA	NA	0.008	20.3	0.008	28.0
プロナーゼ抽出物	NA	NA	0.004	10.6	0.005	16.7
EGTA抽出物	0.022	4.8	0.002	5.5	NA	NA
DMSO抽出物	0.058	12.8	0.004	10.1	NA	NA
KOH抽出物	0.127	27.9	0.004	8.6	NA	NA
硫酸抽出物	0.020	4.5	0.002	5.5	NA	NA
抽出残渣	0.020	4.3	0.003	8.2	0.007	27.4
合計	0.455	100.0	0.041	100.0	0.027	100.0

NA：分析せず

a：藁の極性画分は、水溶性天然成分に<sup>14</sup>Cが取り込まれて生成した複数の成分から成る

b：いずれもTRRの4.3%以下の微量代謝物から成る

表3 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンを処理したイネ試料中の<sup>14</sup>C残留物の分布

	藁		もみ		玄米	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
プロピリスルフロンの	---	---	< 0.001	0.7	---	---
PIHU	0.036	7.9	---	---	---	---
PISN	0.085	19.0	0.003	14.7	0.001	8.6
未同定代謝物 <sup>a</sup>	0.141	31.4	0.003	14.0	0.001	12.6
合計	0.262	58.3	0.006	29.5	0.002	21.2
緩衝液抽出物	NA	NA	0.001	2.7	0.000	3.6
α-アミラーゼ抽出物	NA	NA	0.002	11.8	0.002	26.5
プロナーゼ抽出物	NA	NA	0.001	7.0	0.001	17.6
EGTA抽出物	0.021	4.7	0.001	3.5	NA	NA
DMSO抽出物	0.049	10.8	0.002	10.2	NA	NA
KOH抽出物	0.094	21.0	0.003	13.3	NA	NA
硫酸抽出物	0.014	3.1	0.001	6.2	NA	NA
抽出残渣	0.009	2.1	0.003	15.8	0.002	31.0
合計	0.450	100.0	0.019	100.0	0.008	100.0

NA：分析せず

a：いずれもTRRの5.5%以下の微量代謝物から成る



予想代謝経路: イネ植物におけるプロピリスルフロンの主要代謝経路は、sulfonylureaの開裂による sulfonamide (PISN) およびアミン (ADPM) の生成、およびその抱合化 (ADNG) であり、O-脱メチル化 (PIHU) はマイナーな経路であった。プロピリスルフロンおよび代謝物はさらに代謝が進んで低分子および  $^{14}\text{CO}_2$  となり、イネの天然成分に取り込まれることが明らかになった。予想代謝経路を以下に示す。

プロピリスルフロンのイネにおける代謝経路

### 3. 土壌中運命に関する試験

#### (1) プロピリスルフロンの好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 III-1)

試験機関：財団法人 残留農業研究所

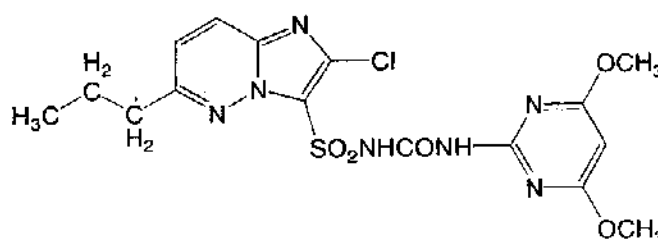
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試化合物： [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン

化学構造：



化学名： 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Pr- <sup>14</sup> C]
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： Milli-Q 水

供試土壌： 砂壤土（住友化学株式会社 農業化学品研究所加西試験農場 水田土壌）

項目	分析値	項目	分析値
砂 (%) *	73.9	pH (H <sub>2</sub> O)	5.7 (20°C)
シルト (%) *	14.6	陽イオン交換容量 (cmol/kg)	8.2
粘土 (%) *	11.5	最大容水量 (%)	56.74
有機炭素含量 (g/kg)	9.8	主要粘土鉱物	ハロイサイト クロライト
土性*	砂壤土		

\* : ISSS 分類<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 申請者注：原本には ISSA 分類と記載があるが ISSS 分類の記載ミスであるため訂正して表記した。

方 法：

処理液の調製：各標識体をアセトニトリルに溶解して、設定濃度 180 mg/l. の処理液を調製した。

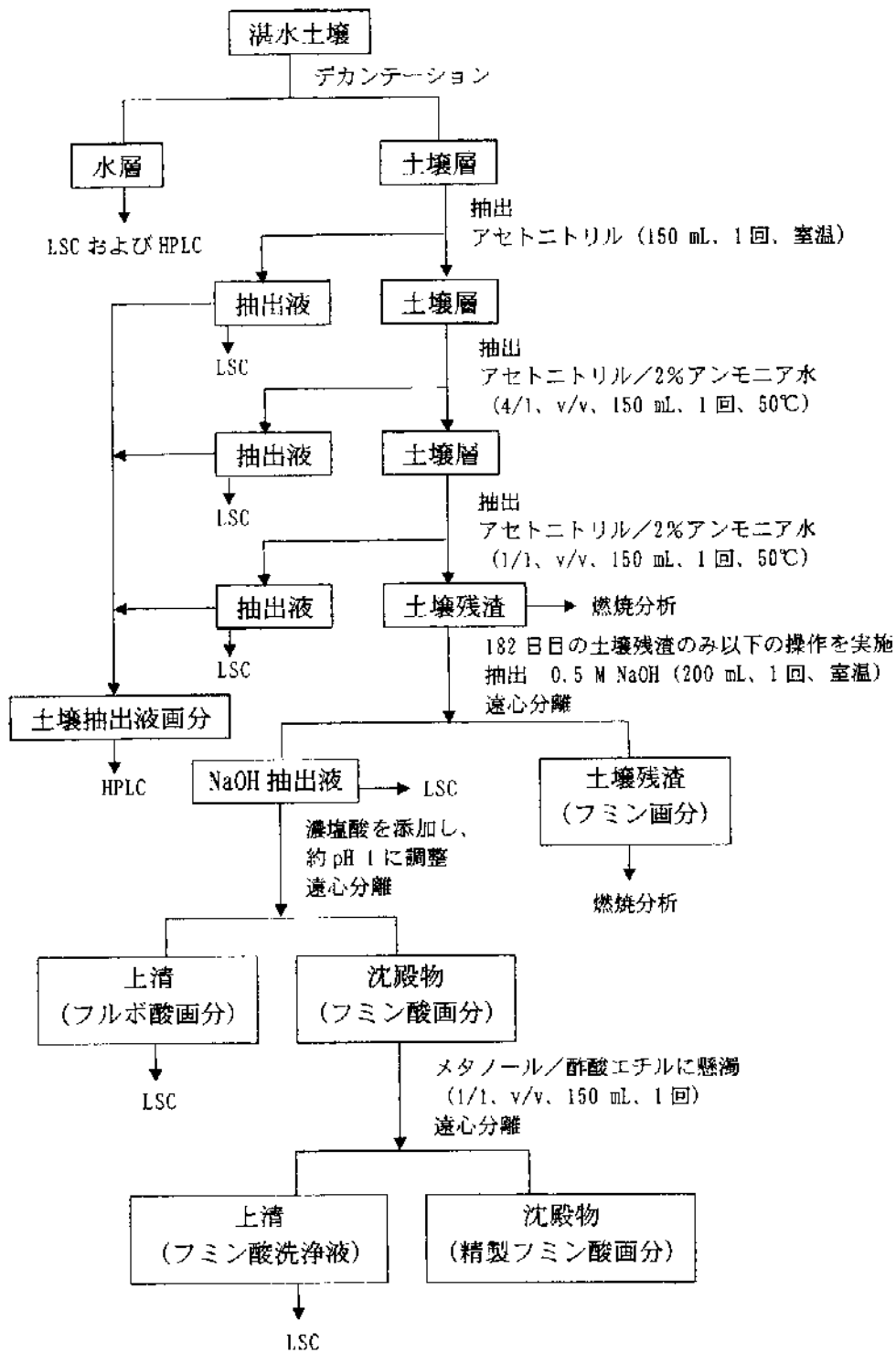
試験系の調製：ガラス製容器に供試土壌（乾土重量 90 g）と 50 mL の水を入れ、土壌厚 5.0 cm および水深約 1.2 cm とし、34～37 日間ブレインキュベーションを行った。

処理方法：各試験系に各処理液 90  $\mu$ L を添加し、スパーテルで混合して、処理量を約 0.18 mg/kg 乾土（慣行施用量である 90 g a. i./ha で施用し、深さ 10 cm の土壌層に均一に分布すると仮定した場合の濃度の 2 倍）とした。

試験条件：あらかじめ二酸化炭素を除去した加湿空気を連続的に通気させた好気的条件下、 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  の暗条件で 182 日間インキュベーションした。

採取時期：処理後 0（処理直後）、7、14、28、56、119、および 182 日

分析方法：抽出および分析方法のスキームを次頁に示す。



生成した  $^{14}\text{CO}_2$  は 1 M NaOH 水溶液、揮発性有機物質はエチレングリコール、揮発性塩基性物質は 1 M HCl トラップで捕集し、LSC 分析に供した。  
 プロピリスルフロンおよび分解物は、HPLC および TLC コクロマトグラフィーにより同定した。

182 日目の試料についてのみ、土壌残渣をフミン、フミン酸およびフルボ酸に分画することにより、土壌残渣中に残存する放射能の化学的特徴付けを行った。

代謝分解半減期は、線形一次モデルで推算した結果、相関係数 ( $r^2$ ) が 0.723~0.746 と低かったため、非線形モデル (Gustafson 法) を用いて推算した。

#### 試験結果：

プロピリスルフロンの分布の経時変化を表 1 に示す。

物質収支は全試料について処理量の約 94~101% の範囲であった。

揮発性物質としては  $\text{CO}_2$  のみが認められ、最大で処理量の 4.6% に達した。抽出後の土壌残渣は経時的に増加し、182 日目には両標識体で処理量の 66.54~73.60% となった。182 日後の土壌残渣の化学的特徴付けにより、両標識体ともフミン画分に最も多く放射能が存在することが明らかとなった (表 2)。

プロピリスルフロンの主要分解物である PIHU の消失半減期を表 3 に示す。プロピリスルフロンの消失は速やかに消失し、182 日後の残留量は 2.14~2.73% であった。一方、プロピリスルフロンの O-脱メチル体である PIHU は、7 日後に最大で Pm 標識体では添加放射能の 10.41%、Pr 標識体では 10.25% に達したが、その後は速やかに減少し、182 日後にはそれぞれ 0.56% および 0.60% となった。プロピリスルフロンのその他の代謝分解物として ACPS および PISN が同定されその割合は処理量の 5.61% 以下であった。

プロピリスルフロンの代謝分解物は、最終的に大部分が結合性残留物となり、また一部は無機化されると考えられる。同定された代謝分解物から推定される予想代謝分解経路を図 1 に示す。

表1 プロピリスルフロンの好氣的湛水土壤における放射能の分布および代謝

	処理量に対する割合 (%)						
	処理後の経過日数 (日)						
	0	7	14	28	56	119	182
<b>[Pm-<sup>14</sup>C]</b>							
揮発性 <sup>14</sup> C ( <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> )	na	na	na	1.18	1.97	3.36	4.60
水層	13.96	15.35	10.79	5.33	3.66	1.69	1.10
プロピリスルフロン	13.73	8.49	3.09	1.21	0.07	nd	0.05
PIHU	0.06	3.14	2.31	0.67	0.07	0.03	0.02
その他	0.17	3.72	5.39	3.45	3.52	1.63	1.03
土壤層	85.80	81.97	86.59	91.78	91.34	91.86	92.05
抽出液	84.92	56.70	45.29	38.24	23.94	20.90	18.45
プロピリスルフロン	82.40	30.99	18.13	14.18	4.09	3.40	2.68
PIHU	nd	7.27	4.54	2.22	0.80	0.84	0.54
その他	2.52	18.44	22.62	21.84	19.05	16.66	15.23
土壤残渣	0.88	25.28	41.30	53.53	67.40	70.96	73.60
物質収支	99.75	97.33	97.38	98.29	96.97	96.91	97.75
<b>[Pr-<sup>14</sup>C]</b>							
揮発性 <sup>14</sup> C ( <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> )	na	na	na	0.23	0.33	0.48	0.70
水層	11.27	14.52	8.41	6.96	3.82	3.43	3.08
プロピリスルフロン	11.12	7.74	2.55	0.59	0.07	0.01	0.02
PIHU	nd	3.25	1.84	0.61	0.10	0.03	0.05
ACPS	nd	0.03	0.21	0.31	0.33	0.40	0.28
PISN	0.11	0.36	0.33	0.41	0.27	0.26	0.26
その他	0.04	3.14	3.48	5.04	3.05	2.73	2.47
土壤層	89.34	81.43	88.18	89.81	92.32	89.70	93.02
抽出液	88.66	56.51	47.62	33.73	27.71	25.65	26.49
プロピリスルフロン	86.80	30.93	19.16	8.81	3.88	2.27	2.12
PIHU	nd	7.00	4.68	1.98	1.00	0.48	0.55
ACPS	nd	1.72	2.60	3.83	4.04	4.31	3.88
PISN	1.59	2.16	3.41	3.64	3.66	4.24	5.35
その他	0.27	14.70	17.77	15.47	15.13	14.35	14.59
土壤残渣	0.68	24.92	40.56	56.08	64.62	64.05	66.54
物質収支	100.61	95.95	96.60	97.00	96.47	93.61	96.80

na : 実施せず nd : 検出せず

他に、処理量の1.0%以上の分解物がPm標識体で13個、Pr標識体で11個生成し、それぞれ最大で処理量の5.43%および4.64% (水層 + 土壤層) であった。

表 2 182 日目の土壌残渣の分画結果：

	処理放射能に対する割合 (%)	
	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Pr- <sup>14</sup> C]
フルボ酸	20.45	21.44
フミン酸	18.78	16.82
精製後	11.16	8.61
洗淨液	7.62	8.20
フミン	31.23	27.97

表 3 プロピリスルフロンのおよびその主要代謝分解物の  
湛水土壤における消失半減期

[Pm- <sup>14</sup> C] プロピリスルフロンの	4.8 日
[Pr- <sup>14</sup> C] プロピリスルフロンの	4.8 日
PIHU ([Pm- <sup>14</sup> C] 標識体から生成)	10.7 日
PIHU ([Pr- <sup>14</sup> C] 標識体から生成)	10.0 日

図1 予想代謝分解経路



#### 4. 水中運命に関する試験

##### (1) プロピリスルフロンの加水分解運命試験

(資料 IV-1)

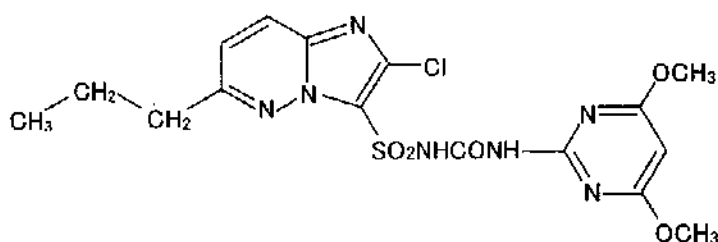
試験機関: Ricerca Biosciences, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試化合物: [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの  
[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの

構造式:



\*: 標識位置

化学名 (IUPAC): 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-  
3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Pr- <sup>14</sup> C]
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水: 以下の3種類の緩衝液を使用した。

pH 4 (0.01 M 酢酸緩衝液)

0.01 M 酢酸溶液 410 mL と 0.01 M 酢酸ナトリウム溶液 90 mL を混合し、必要に応じて酢酸または NaOH を用いて、pH を 4.0 ± 0.1 に調整した。

pH 7 (0.01 M リン酸緩衝液)

0.02 M リン酸二水素ナトリウム 390 mL と 0.02 M リン酸水素二ナトリウム 610 mL を混合して HPLC グレードの蒸留水で 2000 mL とし、必要に応じて 1.0 N HCl または NaOH を用いて、pH を 7.0 ± 0.1 に調整した。

pH 9 (0.01 M ホウ酸緩衝液)

HPLC グレードの蒸留水を用いて調製した 0.5 M ホウ酸溶液 20 mL を脱イオン蒸留水で希釈して 1000 mL とした。必要に応じて、1.0 N HCl または NaOH を用いて、pH を  $9.0 \pm 0.1$  に調整した。

調製した各緩衝液は、約 5 分間窒素ガスを通気して脱気した後、0.2  $\mu\text{m}$  のフィルターに通してろ過滅菌した。

#### 試験方法：

被験物質のアセトニトリル溶液を各緩衝液に添加し、超音波処理を行って被験物質の最終濃度が 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように試験水を調製した。試験水中におけるアセトニトリルの割合は 1% 未満とした。各試験水の入った試験容器を、 $50 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で 5 日間および  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で 30 日間、暗条件でインキュベートした。さらに、pH 4 の試験水は  $40 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で 2 日間および、pH 7 および pH 9 の試験水は  $40 \pm 0.1^\circ\text{C}$  で 30 日間、暗条件でインキュベートした。以下の時点において、各試料を 2 連採取し、分析した。

$50 \pm 0.1^\circ\text{C}$

pH 4、pH 7 および pH 9：

処理直後 (0 日目)、0.1、1 および 5 日目

$40 \pm 0.1^\circ\text{C}$

pH 4： 処理直後 (0 日目)、0.167、0.25、0.33、1、1.5 および 2 日目

pH 7 および pH 9： 処理直後 (0 日目)、1、3、7、10、20 および 30 日目

$25 \pm 0.1^\circ\text{C}$

pH 4： 処理直後 (0 日目)、1、3、5、7、10、14 および 30 日目

pH 7 および pH 9： 処理直後 (0 日目)、1、3、7、14、21 および 30 日目

各試験水は超音波処理および攪拌した後、LSC および HPLC 分析に供した。プロピリスルフロンおよび分解物の同定は、HPLC および 2 次元 TLC を用いた分析用標品とのクロマトグラフィーにより実施した。

プロピリスルフロンの半減期は、一次直線回帰分析によって求めた分解速度定数を基に、擬一次速度式を用いて算出した。

#### 試験結果：

$^{14}\text{C}$  分布：各試験水中の、プロピリスルフロンおよびその分解物の分布の経時変化を表 1 および 2 に示す。試験期間中の物質収率は 95.7~104.1% であった。プロピリスルフロンは  $50^\circ\text{C}$  で非常に速やかに加水分解され、5 日後において pH 7 および pH 9 ではそれぞれ処理量の 25.1~26.8%、24.6~26.6%、pH 4 においては検出限界未満にまで減少した。さらに、プロピリスルフロンは pH 4 では速やかに分解し、 $25^\circ\text{C}$  で 30 日後には処理量の 3.7~4.3%、 $40^\circ\text{C}$  で 2 日後には処理量の 14.4~16.7% に

まで減少した。pH 7 および pH 9 においてプロピリスルフロンは 40℃ で速やかに分解し、30 日後にはそれぞれ処理量の 14.5～16.0%、16.4～16.5% にまで減少した。一方、pH 7 および pH 9 における 25℃ での分解は緩やかで、30 日後においてそれぞれ処理量の 77.3～78.9%、82.4～82.5% が未変化のプロピリスルフロンとして残存した。

加水分解物：スルホニル尿素結合の開裂によって、[Pm-14C]プロピリスルフロンからはアミン (ADPM) が、[Pr-14C]プロピリスルフロンからはスルホンアミド (PISN) が主要分解物として認められた。いずれの分解物も経時的に増加し続け、ADPM は pH 4 において 40℃ で 2 日後には処理量の 86.1% に、25℃ で 30 日後には 94.6% に達した。pH 7 および pH 9 では、40℃ で 30 日後にはいずれも 83.6% に、25℃ で 30 日後にはそれぞれ 19.8% および 18.3% に達した。PISN は pH 4 において 40℃ で 2 日後には処理量の 83.2% に、25℃ で 30 日後には 95.6% に達した。pH 7 および pH 9 では、40℃ で 30 日後にはそれぞれ 84.1% および 83.2% に、25℃ で 30 日後にはそれぞれ 20.1% および 18.5% に達した。いずれの pH においても、その他に 10% を超える分解物は認められなかった。

プロピリスルフロンの水溶液中での予想分解経路を図 1 に示す。

推定半減期：

温度	pH	半減期 (日)	
		[Pm-14C]プロピリスルフロン	[Pr-14C]プロピリスルフロン
50℃	4	0.18	0.20
	7	2.5	2.6
	9	2.6	2.4
40℃	4	0.73	0.76
	7	11.0	11.3
	9	11.6	11.5
25℃	4	6.3	6.7
	7	77.0	90.0
	9	100.4	100.4

表1 [Pm-14C]プロピリスルフロンの加水分解物の経時変化

温度 (°C)	pH	採取日 (日)	処理量に対する割合 (%)			物質収支	
			プロピリスルフィン	ADPM	その他		
50	4	0	99.5	nd	1.6	101.1	
		0.1	60.4	37.8	0.6	98.8	
		1	2.0	97.1	nd	99.0	
		5	nd	100.1	nd	100.1	
	7	0	102.4	nd	0.3	102.8	
		0.1	97.8	4.0	nd	101.8	
		1	72.5	29.2	0.5	102.2	
		5	25.1	75.4	2.3	102.9	
	9	0	99.7	nd	0.3	100.0	
		0.1	97.8	2.6	0.4	100.8	
		1	74.6	26.8	1.0	102.4	
		5	26.6	72.0	1.5	100.1	
40	4	0	97.6	nd	0.9	98.5	
		0.17	79.5	19.1	nd	98.7	
		0.25	74.3	25.9	nd	100.2	
		0.33	64.1	34.1	nd	98.2	
		1	35.4	65.6	nd	101.0	
		1.5	20.9	78.8	nd	99.8	
		2	14.4	86.1	nd	100.5	
		30	14.5	83.6	2.0	100.1	
	7	0	100.7	nd	nd	100.7	
		1	92.9	6.0	0.3	99.3	
		3	79.7	16.1	nd	95.7	
		7	66.2	34.2	nd	100.4	
		10	55.7	43.3	0.8	99.8	
		20	30.8	71.6	nd	102.4	
		30	14.5	83.6	2.0	100.1	
	9	0	99.3	nd	nd	99.3	
		1	92.7	6.4	0.4	99.4	
		3	83.4	16.8	nd	100.3	
		7	65.3	33.2	1.2	99.7	
		10	56.3	42.1	1.4	99.8	
		20	30.8	66.7	1.2	98.7	
		30	16.4	83.6	1.6	101.5	
	25	4	0	100.9	1.5	0.4	102.8
			1	83.5	15.1	nd	98.6
3			55.8	43.2	0.9	99.9	
5			41.9	54.1	nd	96.0	
7			30.8	65.9	1.0	97.8	
10			20.8	76.4	0.6	97.8	
14			11.1	87.0	0.4	98.4	
30			3.7	94.6	nd	98.3	
7		0	100.7	nd	0.2	101.0	
		1	101.7	0.5	nd	102.3	
		3	100.1	2.8	0.7	103.7	
		7	94.8	5.9	nd	100.8	
		14	90.6	10.5	nd	101.1	
		21	84.8	14.8	1.5	101.1	
		30	77.3	19.8	2.1	99.2	
9		0	102.3	nd	0.6	102.9	
		1	98.2	1.1	0.4	99.8	
		3	99.0	2.3	0.4	101.7	
		7	95.1	5.5	0.8	101.4	
		14	90.4	10.4	0.3	101.1	
		21	86.3	14.4	0.7	101.4	
		30	82.5	18.3	0.6	101.4	

数値は全て2連の平均値。Nd - 検出せず

計算は四捨五入していない数値を用いて行い、表中には四捨五入した数値を記載した。

表2 [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの加水分解物の経時変化

温度 (°C)	pH	採取日 (日)	処理量に対する割合 (%)			物質収支
			プロピリスルロン	PISN	その他	
50	4	0	100.4	0.8	nd	101.3
		0.1	59.5	40.9	0.4	100.8
		1	2.8	98.5	0.5	101.7
		5	nd	101.5	0.3	101.7
	7	0	102.3	nd	0.8	103.2
		0.1	96.5	2.9	nd	99.4
		1	80.1	22.9	nd	103.0
		5	26.8	76.1	0.6	103.4
	9	0	103.2	nd	nd	103.2
		0.1	100.0	3.0	nd	103.0
		1	78.9	25.1	nd	104.1
		5	24.6	76.2	0.3	101.1
40	4	0	98.4	nd	1.8	100.1
		0.17	80.9	19.2	nd	100.1
		0.25	73.4	27.1	nd	100.5
		0.33	68.7	31.9	nd	100.6
		1	35.2	67.3	nd	102.5
		1.5	21.3	79.0	nd	100.3
		2	16.7	83.2	nd	99.8
		2	16.7	83.2	nd	99.8
	7	0	99.5	nd	nd	99.5
		1	93.4	6.9	nd	100.3
		3	81.6	16.6	nd	98.2
		7	66.3	33.5	nd	99.8
		10	59.6	40.8	nd	100.3
		20	29.2	73.4	nd	102.6
		30	16.0	84.1	nd	100.1
	9	0	100.0	0.5	nd	100.5
		1	93.8	6.8	nd	100.5
		3	82.5	17.0	nd	99.5
		7	69.6	32.7	nd	102.3
		10	58.4	42.7	nd	101.1
		20	30.1	70.9	nd	101.0
		30	16.5	83.2	nd	99.7
		30	16.5	83.2	nd	99.7
	25	4	0	100.0	2.2	nd
1			82.1	17.3	nd	99.4
3			55.9	43.6	nd	99.5
5			42.4	56.6	nd	99.0
7			32.8	66.2	nd	99.0
10			21.2	77.7	nd	98.9
14			13.6	85.9	nd	99.5
30			4.3	95.6	nd	99.9
7		0	96.8	0.4	0.5	97.7
		1	99.6	1.0	nd	100.6
		3	100.1	2.8	nd	102.9
		7	94.5	5.5	nd	100.0
		14	88.9	10.5	nd	99.4
		21	84.9	13.4	0.7	98.9
		30	78.9	20.1	1.4	100.4
9		0	102.0	0.3	nd	102.3
		1	100.0	1.1	0.2	101.2
		3	100.1	2.8	nd	102.9
		7	93.7	5.4	nd	99.1
		14	91.5	9.9	nd	101.4
		21	87.4	13.9	nd	101.3
		30	82.4	18.5	nd	100.8
		30	82.4	18.5	nd	100.8

数値は全て2連の平均値。Nd = 検出せず

計算は四捨五入していない数値を用いて行い、表中には四捨五入した数値を記載した。

図 1 予想分解経路

(2) プロピリスルフロンの水中光分解運命試験

(資料IV-2)

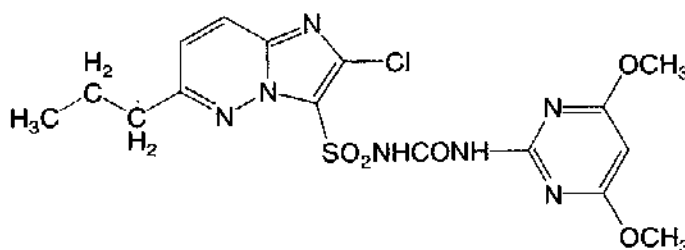
試験機関：財団法人 残留農業研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試化合物： [Pm-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン  
[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン

化学構造：



\*：標識位置

化学名： 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

	[Pm- <sup>14</sup> C]	[Pr- <sup>14</sup> C]
標識位置		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： 0.01 M、pH 7.0 緩衝液

0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 59.3 ml に 0.1 M リン酸一カリウム水溶液 100 ml を添加後、水を加えて 1 L とした。

自然水

茨城県牛久市で 2005 年 8 月 4 日に採取した田面水を使用。pH は 7.9。

なお、上述の供試水はそれぞれ 0.22 μm の滅菌フィルターで濾過滅菌して使用。

光源： キセノンランプ (WXP-300S-65 型 (ワコム製作所製)、波長 800 nm 以上の赤外光および波長 290 nm 以下の光を遮断するフィルター付き)

光強度：16.9 W/m<sup>2</sup>（波長範囲 300～400 nm）、158.2 W/m<sup>2</sup>（波長範囲 290～800 nm）  
波長 300～400 nm において、14 日間の人工太陽光照射は自然太陽光（東京、北緯 35 度、4～6 月）の 30.5 日間の光強度に相当した。

試験方法：被験物質のアセトニトリル溶液（処理液）を供試水 100 mL に添加し、被験物質濃度約 0.4 mg/L の試験水を調製した。溶解助剤としてのアセトニトリル濃度は 1% であった。

光照射区は石英製試料瓶、暗対照区は褐色ホウケイ酸ガラス製試料瓶を使用し、PTFE コーティングパッキン付きキャップをした。25 ± 2℃ で 14 日間、試料に人工太陽光を照射した。暗対照区用には、遮光ボックス内に試料を静置して暗条件を保った。揮発性物質の捕集は行わなかった。

処理後 0、1、2、4、7、10、および 14 日目に試料を採取し、HPLC を用いた標品とのクロマトグラフィーにより定量を行い、また、代表的な試料を用いて標品との HPLC および 2 次元 TLC クロマトグラフィーによりプロピリスルフロンの分解物の同定／特徴付けを行った（*n*-酪酸のみ HPLC/MS および 1 次元 TLC クロマトグラフィーにより同定）。

プロピリスルフロンの半減期は一次反応速度式を用いて算出した。

#### 試験結果：

<sup>14</sup>C 分布：試験水中のプロピリスルフロンの分解物の分布の経時変化を、[Pm-<sup>14</sup>C] および [Pr-<sup>14</sup>C] 標識体について、それぞれ表 1 および 2 に示す。  
試験期間中の全試料の物質収率は処理放射能の 96.24～102.94% の範囲であった。

分解：分解反応は緩衝液および自然水中において類似しており、スルホニルウレア結合の複数箇所での開裂が主要反応であった。

光照射区における主要分解物として、CDPM、ADPM、および *n*-酪酸が認められた。いずれも 14 日目（緩衝液中の CDPM のみ 10 日目）に最大となり、緩衝液および自然水においてそれぞれ、CDPM は処理量の 17.71% および 21.75%、ADPM は 27.99% および 30.52%、*n*-酪酸は 25.37% および 32.10% に達した。緩衝液中でのみ UDPM が主要分解物として認められ、14 日目に最大で 14.76% に達した。その他に微量分解物として、APP、IPOA および SDPM が同定された。

暗対照区において認められた主要分解物は ADPM および PISN であり、いずれも 14 日目に最大となり、緩衝液および自然水中でそれぞれ、ADPM は 10.91% および 10.77%、PISN は 10.73% および 10.51% となった。

全試験区において揮発性成分は発生しなかった。



プロピリスルフロンの予想分解経路を図1に示す。

推定半減期：緩衝液および自然水における半減期はほぼ同一であり、直接的な光分解により速やかに分解した。暗対照区では僅かに加水分解された。

	光照射区*		暗対照区
	試験条件下	自然太陽光換算 (北緯35度、4~6月)	
緩衝液 (pH 7)	4.99 日	10.86 日	95.99 日
自然水	4.91 日	10.69 日	101.25 日

\* 暗対照区での分解についての補正は行っていない

表 1: [Pm-14C]プロピリスプロロンの光分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%)											
	緩衝液					自然水						
	プロピリスプロロン	CDPM	UDPM	ADPM	SDPM	物質収支	プロピリスプロロン	CDPM	UDPM	ADPM	SDPM	物質収支
光照射区												
0日目	96.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	96.54	97.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	97.54
1日目	90.02	2.79	2.53	3.87	1.23	101.37	91.10	2.66	1.31	4.37	N.D.	101.07
2日目	79.21	5.26	3.46	7.46	2.17	101.79	78.53	6.45	2.77	9.66	1.44	102.19
4日目	56.58	10.29	7.43	13.91	3.93	101.19	58.59	11.17	4.43	15.54	2.78	102.01
7日目	34.97	15.20	10.61	20.41	4.97	101.96	38.32	16.82	6.53	22.30	3.91	101.44
10日目	22.44	17.71	12.69	25.51	6.09	101.64	25.21	19.24	7.22	28.33	5.27	101.77
14日目	12.50	17.43	14.76	27.99	5.80	101.12	13.23	21.75	7.58	30.52	5.69	101.35
暗対照区												
0日目	102.66	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	102.66	101.19	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	101.19
1日目	101.75	N.D.	N.D.	1.16	N.D.	102.91	100.32	N.D.	N.D.	1.20	N.D.	101.52
2日目	100.74	N.D.	N.D.	1.74	N.D.	102.49	99.58	N.D.	N.D.	1.81	N.D.	101.39
4日目	99.58	N.D.	N.D.	3.36	N.D.	102.94	98.97	N.D.	N.D.	3.72	N.D.	102.68
7日目	97.58	N.D.	N.D.	5.10	N.D.	102.68	97.73	N.D.	N.D.	4.31	N.D.	102.04
10日目	94.66	N.D.	N.D.	7.53	N.D.	102.18	94.81	N.D.	N.D.	7.02	N.D.	101.83
14日目	91.97	N.D.	N.D.	10.91	N.D.	102.88	91.43	N.D.	N.D.	10.77	N.D.	102.20

N.D.: 検出せず

他に多数の少量の分解物が生成し、最大で処理量の 6.72% 以下であった。

表 2 : [Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの光分解物の経時変化

試料採取時点	処理量に対する割合 (%)											
	緩衝液					自然水						
	プロピリスルフロンの	<i>n</i> -酪酸	PISN	IPOA	APP	物質収支	プロピリスルフロンの	<i>n</i> -酪酸	PISN	IPOA	APP	物質収支
照射区												
0日目	96.64	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	96.64	96.24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	96.24
1日目	91.72	1.72	N.D.	N.D.	1.24	101.03	92.62	5.03	N.D.	0.94	1.45	100.59
2日目	81.04	5.75	N.D.	1.24	2.69	101.08	79.66	4.43	N.D.	1.15	2.06	100.44
4日目	62.15	12.03	2.02	2.16	3.96	101.44	60.73	16.09	N.D.	2.61	5.48	100.67
7日目	38.51	18.79	1.68	2.96	5.09	99.88	39.09	24.67	1.91	3.98	6.81	101.14
10日目	28.22	21.79	1.96	3.53	5.89	100.32	25.82	29.43	1.56	4.45	7.12	100.86
14日目	16.80	25.37	1.51	4.66	4.78	99.50	14.66	32.10	N.D.	4.79	7.51	100.03
暗対照区												
0日目	100.78	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	100.78	100.76	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	100.76
1日目	100.61	N.D.	1.13	N.D.	N.D.	101.73	101.11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	101.79
2日目	99.14	N.D.	1.99	N.D.	N.D.	101.13	99.41	N.D.	2.01	N.D.	N.D.	101.43
4日目	98.37	N.D.	3.88	N.D.	N.D.	102.25	98.43	N.D.	3.23	N.D.	N.D.	101.66
7日目	95.75	N.D.	5.90	N.D.	N.D.	101.65	97.37	N.D.	5.21	N.D.	N.D.	102.57
10日目	94.56	N.D.	7.40	N.D.	N.D.	101.96	94.54	N.D.	7.27	N.D.	N.D.	101.82
14日目	91.80	N.D.	10.73	N.D.	N.D.	102.53	91.68	N.D.	10.51	N.D.	N.D.	102.19

N.D. : 検出せず

他に多数の少量の分解物が生成し、最大で処理量の 7.51% 以下であった。

図1 予想分解経路

(3) プロピリスルフロロン代謝物 PISN の水中光分解運命試験

(資料IV-3)

試験機関：Ricerca Biosciences, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試化合物： PISN

化学構造：

化学名：

供試水： 蒸留水

Ricerca Biosciences の実験室から 2007 年 3 月 9 日に採取。pH は 6.8。使用前に 0.2  $\mu\text{m}$  のフィルターで濾過滅菌して使用。

光源： 2200 W 空冷式キセノンランプ (Suntest XLS+, 290 nm 未満の波長の光を遮断するフィルター付き)

光強度： 37.30  $\text{W}/\text{m}^2$  (波長範囲 300~400 nm)  
キセノンランプ光の 1 日間の照射が東京の 4.796 日間に相当した。

試験方法： 日本国農林水産省ガイドライン (12 農産第 8147 号、識別番号 2-9-16、2000 年) に準拠して実施。

被験物質のアセトニトリル溶液 (処理液) を供試水に添加し、被験物質の濃度が約 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となる試験水 10 mL を調製した。試験水中に溶解剤として含まれるアセトニトリル濃度は 1% 未満であった。この試験濃度は PISN の水溶解度 (102  $\text{mg}/\text{L}$ 、20 $^{\circ}\text{C}$ ) の 1/2 未満である。

光照射区および暗対照区ともに石英ガラス製容器を使用し、光照射区は密閉、暗対照区は蓋をした。25  $\pm$  1 $^{\circ}\text{C}$  で 4 日間、光照射区試料にはキセノン光源の人工光を連続的に照射し、暗対照区試料は環境試験室内の暗条件で保管した。揮発性物質の捕集は行わなかった。

処理後 0、0.17、0.33、1、1.25、2、および 4 日目に試料を 2 連で採取し、

HPLC-UV を用いた直接分析により PISN の水中濃度を経時的に測定した。  
PISN の半減期は一次直線回帰分析により算出した。

試験結果：

分 解： 試験水中の PISN 濃度の経時変化を表 1 に示す。光照射区試料について、PISN の残存率の平均値は 0 日目の 100.0% から速やかに減少し、1 日目には 42.5% となり、2 日目には 17.3% まで減少した。暗対照区試料中における PISN の残存率の平均値は一定であり、0 日目には 100.0%、4 日目には 100.3% であった。

推定半減期：PISN は蒸留水中で速やかに光分解した。一方、暗条件下では分解は認められなかった。光照射条件下における PISN の分解半減期（測定値）、および太陽光換算（春期の東京）した光分解半減期を下表に示す。

	光照射区	自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)	相関係数
蒸留水	0.8 日	3.8 日	0.9922

表 1：PISN 濃度の経時変化

	試料採取日 (日)	濃度 (mg/L)		残存率* (%)	
		測定値	平均値		
光 照 射 区	0	4.92	4.93	4.93	100.0
	0.17	3.90	3.92	3.91	79.4
	0.33	3.29	3.21	3.25	65.9
	1	2.18	2.01	2.09	42.5
	1.25	1.56	1.51	1.54	31.2
	2	0.85	0.85	0.85	17.3
	4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
暗 対 照 区	0	4.92	4.93	4.93	100.0
	0.17	4.92	4.92	4.92	99.9
	0.33	4.91	4.91	4.91	99.6
	1	4.96	4.95	4.95	100.6
	1.25	4.78	4.94	4.86	98.7
	2	5.01	5.00	5.00	101.6
	4	4.90	4.98	4.94	100.3

\* 初期濃度に対する割合

N.D. : 検出せず

## 5. 土壌吸着性

### (1) プロピリスルフロンの土壌吸着脱着性試験

(資料V-1)

試験機関：Ricerca Biosciences, LLC

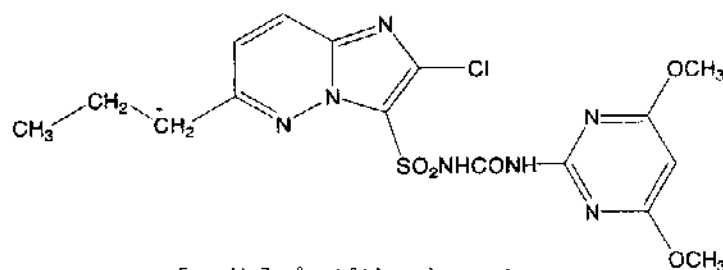
[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

供試標識化合物：

化学名 (IUPAC)： 1-(2-chloro-6-propylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

化学構造：



[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン

\*：標識位置

放射化学的純度：

比放射能：

供試土壌： 宮崎（宮崎県佐土原）、埼玉-1（埼玉県岡部）、栃木（栃木県栃木）、埼玉-2（埼玉県白岡）の各土壌  
土壌は風乾し、2 mm の篩に通し、使用前に十分混合した。土壌の物理化学的性質を表 1 に示す。

試験方法： OECD ガイドライン 106（2000 年 1 月 21 日採択）および日本国農林水産省ガイドライン（12 農産第 8147 号；農薬の登録申請に関わる試験成績について、2-9-10、2000 年 11 月）に準拠したバッチ平衡法を用いた。

[高次試験]

1) 処理液の調製

[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロンの濃縮原液をアセトニトリルで希釈して、初期設定濃度が0.1、0.08、0.04、0.02 および0.008 ppmの処理液を調製した。

2) 吸着

乾土 5 g の各供試土壌をガラス製試験容器に入れ、0.01 M CaCl<sub>2</sub> 25 mL を添加し、25 ± 1℃の暗条件下で一晩水平に振盪し、平衡化させた。平衡化後、調製した[Pr-<sup>14</sup>C]プロピリスルフロン処理液を0.1、0.08、0.04、0.02 および0.008 µg/mL となるように添加し、25 ± 1℃の暗条件下で24時間水平に振盪した後、遠心分離し、上清を採取してLSC およびHPLCで分析を行った。

3) 脱着

吸着実験の各サンプルから取り出した上清を同体積の0.01 M CaCl<sub>2</sub>と置換して、その試料を25 ± 1℃の暗条件、24時間水平に振盪後、遠心分離し、上清を採取してLSC およびHPLC分析を行った。脱着終了後、各土壌試料の一部を燃焼させ、LSCで分析した。

4) 物質収支

各土壌における全ての試料の物質収支を確認した。吸着／脱着実験での各試料での物質収支は、吸着および脱着段階の水層と土壌層の放射能を合計し、試料へ添加した放射能で除して算出した。



試験結果：

1) 土壌-水比の決定

土壌-水比 1:5 では、3 種類の土壌において吸着された被験物質は 50%以上(埼玉-1:67.1%、栃木:67.1%、埼玉-2:58.9%)であり、4 種類目の土壌に吸着された被験物質は 25%以上(宮崎:25.4%)であったことから、高次試験での土壌-水比は 1:5 とした。

2) 平衡化時間の測定

土壌吸着割合の経時的な変化を視覚的に観察することにより、全ての土壌とも 24 時間目までに平衡に達していると判断した。従って、吸着および脱着実験ともに、全ての土壌において平衡化時間として 24 時間を選択した。

3) プロピリスルフロンの安定性と物質収支

吸着平衡に達した後に、アセトニトリルおよびアセトニトリル:水(80:20)を用いて土壌を抽出した結果、土壌中の放射能の抽出率は、全土壌において 90%以上であった。プロピリスルフロンは土壌抽出液では放射能の 96.0~100.0%を占め、上清では 92.2~100.0%であった。従って、高次試験において、上清は HPLC 分析することにより、画分中のプロピリスルフロンの定量を行うことにした。

4) 吸着試験結果

各土壌における。

フロイントリッヒの吸着等温式のパラメーターを表 2 に示す。プロピリスルフロンの土壌への吸着はフロイントリッヒ式によく適合し、 $K_F(ads)$  は 1.22~12.37 mL/g、 $1/n(ads)$  は 0.8450~1.0386、有機物含量および有機炭素含量で補正した  $K_{Fom(ads)}$  値は 80~238 mL/g、 $K_{Foc(ads)}$  値は 138~410 mL/g の範囲であった。

5) 脱着試験結果

各土壌における

フロイントリッヒの脱着等温式のパラメーターを表 3 に示す。プロピリスルフロンの土壌からの脱着もフロイントリッヒ式によく適合し、 $K_F(des)$  値は 3.49~12.27 mL/g、 $1/n(des)$  は 0.9703~1.0030、有機物含量および有機炭素含量で補正した  $K_{Fom(des)}$  値は 135 mL/g~378 mL/g、 $K_{Foc(des)}$  値は 233~650 mL/g であった。

6) 吸着/脱着実験での物質収支

各土壌の吸着/脱着実験における物質収支を表 4 に示す。物質収支は 96.2~104.2%であり、ガイドラインの許容範囲である添加放射能の 90~110%以内であった。

表1 土壌の物理化学的性質

	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
土壌群	砂丘未熟土	火山灰土壌	灰色低地土壌	灰色低地土壌
土性	砂土	壤土	壤土	シルト質埴土
土壌型 (OECD)	5	4	3	2
砂 (%)	91.1	43.9	37.8	11.1
シルト (%)	5.4	40.4	41.7	42.3
粘土 (%)	3.5	15.7	20.5	46.6
粘土鉱物	アロフェン	アロフェン クロライト バクテリア	カオリン	イライト クロライト
有機炭素含有率 (%)	0.63	31.7	1.72	4.25
陽イオン交換容量 (cmol <sub>e</sub> /kg 乾土)	5.2	24.6	15.3	32.3
リン酸吸収係数 (10 mg/kg 乾土)	370	1840	830	1180
pH (H <sub>2</sub> O)	5.9	5.6	6.4	5.5
pH (0.01 M CaCl <sub>2</sub> )	5.5	5.4	5.7	5.3

表2 フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

土壌	K <sub>F(ads)</sub> (mL/g)	K <sub>F<sub>nm(ads)</sub></sub> (mL/g)	K <sub>F<sub>oc(ads)</sub></sub> (mL/g)	1/n <sub>(ads)</sub>	r <sup>2</sup>
宮崎	1.22	113	194	0.8450	0.9676
埼玉-1	12.37	227	390	1.0386	0.9896
栃木	7.05	238	410	0.9015	0.9873
埼玉-2	5.85	80	138	0.9288	0.9991

0.1~0.008 μg/mL の全濃度から得られたデータを用いて計算した。

表 3 フロイントリッヒ脱着等温式のパラメーター

土壌	$K_{F(des)}$ (mL/g)	$K_{Fom(des)}$ (mL/g)	$K_{Foc(des)}$ (mL/g)	$1/n_{(des)}$	$r^2$
宮崎	3.49	323	554	1.0028	0.9742
埼玉-1	12.27	225	387	1.0030	0.9968
栃木	11.18	378	650	0.9703	0.9925
埼玉-2	9.89	135	233	0.9754	0.9980

0.1~0.008  $\mu\text{g/mL}$  の全濃度から得られたデータを用いて計算した。

表 4 吸着／脱着試験時の物質収支

設定濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	各土壌における物質収支 (%)			
	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
0.008	101.3	101.9	103.8	104.2
0.02	96.2	103.2	100.6	102.1
0.04	98.3	102.1	100.2	101.6
0.08	101.6	100.2	100.3	102.5
0.10	97.7	102.9	100.3	100.3

数値は 2 連の平均

(2) プロピリスルフロロン代謝物 PISN の土壌吸着性試験

(資料V-2)

試験機関：Ricerca Biosciences, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試標識化合物： PISN

化学名：

化学構造：

放射化学的純度：

比放射能：

供試土壌： 宮崎（宮崎県佐土原）、埼玉-1（埼玉県岡部）、栃木（栃木県栃木）、埼玉-2（埼玉県白岡）の各土壌

土壌は風乾し、2 mm の篩に通し、使用前に十分混合した。土壌の物理化学的性質を表 1 に示す。

試験方法： OECD ガイドライン 106（2000 年 1 月 21 日採択）および日本国農林水産省ガイドライン（12 農産第 8147 号；農薬の登録申請に関わる試験成績について、2-9-10、2000 年 11 月）に準拠したバッチ平衡法を用いた。

[高次試験]

1) 処理液の調製

PISN の濃縮原液を乾固後、アセトニトリルで再溶解して、初期設定濃度が 0.01、0.05、0.1、0.5、2.0 ppm の処理液を調製した。

2) 吸着

乾土 10 g の各供試土壌をガラス製試験容器に入れ、0.01 M CaCl<sub>2</sub> 10 mL を添加し、25 ± 1℃ の暗条件下で一晩水平に振盪し、平衡化させた。平衡化後、調製した PISN 処理液を 0.01、0.05、0.1、0.5、2.0 µg/ml となるように添加し、25 ± 1℃ の暗条件下で 24 時間水平に振盪した後、遠心分離し、上清を採取して LSC 分析および HPLC 分析を行った。

3) 物質収支

各土壌における全ての試料の物質収支を確認した。各試料での物質収支は、水層と土壌層の放射能を合計し、試料へ添加した放射能で除して算出した。

試験結果：

1) 土壌－水比の決定

土壌－水比 1:1 では、3 種類の土壌において吸着された被験物質は 50% 以上 (埼玉-1: 68.4%、栃木: 69.6%、埼玉-2: 58.9%) であり、4 種類目の土壌に吸着

された被験物質は 25%以上（宮崎：31.7%）であったことから、高次試験での土壌-水比は 1:1 とした。

2) 平衡化時間の測定

土壌吸着割合の経時的な変化を視覚的に観察することにより、全ての土壌とも 24 時間目までに平衡に達していると判断した。従って、全ての土壌において平衡化時間として 24 時間を選択した。

3) PISN の安定性と物質収支

吸着平衡に達した後に、アセトニトリルおよびアセトニトリル：水（80：20）を用いて土壌を抽出した結果、土壌中の放射能の抽出率は、全土壌において 90%以上であった。PISNは土壌抽出液では放射能の 100.0%を占め、上清でも 100.0%であった。従って、高次試験において、上清は HPLC 分析することにより、画分中の PISN の定量を行うことにした。

4) 吸着試験結果

各土壌におけるフロイントリッヒの吸着等温式のパラメーターを表 2 に示す。 $K_F(ads)$  は 0.74~10.53 mL/g、 $1/n(ads)$  は 0.8792~1.3081、有機物含量で補正した  $K_{Fom}(ads)$  値は 44~147 mL/g、有機炭素含量で補正した  $K_{Foc}(ads)$  値は 75~254 mL/g の範囲であった。

5) 吸着/脱着実験での物質収支

各土壌の物質収支を表 3 に示す。物質収支は 94.6~99.6%であり、ガイドラインの許容範囲である添加放射能の 90~110%以内であった。

表 1 土壌の物理化学的性質

	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
土壌群	砂丘未熟土	火山灰土壌	灰色低地土壌	灰色低地土壌
土性	砂土	壤土	壤土	シルト質埴土
土壌型 (OECD)	5	4	3	2
砂 (%)	91.1	43.9	37.8	11.1
シルト (%)	5.4	40.4	41.7	42.3
粘土 (%)	3.5	15.7	20.5	46.6
粘土鉱物	アロフェン	アロフェン クォライト パルミキュライト	カオリン	イライト クォライト
有機炭素含有率 (%)	0.69	3.02	1.44	4.15
陽イオン交換容量 (cmol <sub>c</sub> /kg 乾土)	4.9	23.8	15.4	32.3
リン酸吸収係数 (10 mg/kg 乾土)	370	1840	830	1180
pH (H <sub>2</sub> O)	6.2	5.8	6.2	6.0
pH (0.01 M CaCl <sub>2</sub> )	5.4	5.4	5.6	5.7

表2 フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

土壌	$K_F(ads)$ (mL/g)	$K_{Fom}(ads)$ (mL/g)	$K_{Foc}(ads)$ (mL/g)	$1/n(ads)$	$r^2$
宮崎	0.74	62	107	0.8792	0.9988
埼玉-1	2.26	44	75	0.9446	0.9697
栃木	3.19	129	222	1.0348	0.9636
埼玉-2	10.53	147	254	1.3081	0.9673

0.01~2.0  $\mu\text{g/mL}$  の全濃度から得られたデータを用いて計算した。

表3 吸着試験時の物質収支

設定濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	各土壌における物質収支 (%)			
	宮崎	埼玉-1	栃木	埼玉-2
0.01	96.1	96.3	95.7	97.3
0.05	98.9	96.7	98.2	97.3
0.1	97.2	94.6	95.2	99.6
0.5	97.1	96.5	95.1	99.1
2.0	96.0	95.3	97.8	97.7

数値は2連の平均

## プロピリスルフロンの動植物、土壌および水中における代謝分解のまとめ

プロピリスルフロンの哺乳動物、植物、土壌および水中における代謝・分解は下記のとおりであり、予想代謝分解経路を図1に、結果の概要を添付の表にまとめた。

### 哺乳動物：

プロピリスルフロンのピリミジン標識体あるいはプロピル標識体を雌雄BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)ラット(Wistar Hannover)に5 mg/kgにて単回経口投与した場合、大部分(約90%)が体内へと吸収され、血中<sup>14</sup>Cは雌雄いずれも投与後12時間目に最高濃度(T<sub>max</sub>)に到達し、それ以降、半減期約23~27時間で血中より消失した。T<sub>max</sub>以降、消化管およびその内容物を除くいずれの器官および組織においても<sup>14</sup>C濃度は血漿と較べて低い値で推移し、また、血漿とほぼ同じ速さで<sup>14</sup>Cが消失し、特定の器官および組織に残留する傾向は認められなかった。投与した<sup>14</sup>Cの体外への排泄は速やかであり、投与後7日間で雄性ラットでは尿および糞中へそれぞれ約20および80%、雌性ラットでそれぞれ約30および70%が排泄され、主要排泄経路は胆汁を経由した糞中排泄であった。体内へ吸収されたプロピリスルフロンの大部分は代謝を受けた後に体外へと排泄され、一方、未吸収物は未変化体として糞中に排泄された。尿、糞および胆汁中に認められた代謝物は雌雄で共通であった。尿中の主要代謝物はO-脱メチル体PIHU、ピリミジン環の5位で水酸化されたPHDUおよびそのグルクロン酸抱合体PHDU-GlucAであった。また、胆汁中代謝物の大部分はPHDU-GlucAであった。糞中には、ACPSやMPHO等、ピリミジン環が開いた構造を持つ代謝物が複数認められ、これらは、胆汁排泄により消化管内へと移行した代謝物が腸内で代謝・分解を受けて生成したものと考えられた。

ピリミジン標識体を1000 mg/kgで雌雄ラットに経口投与した場合、投与2日目までに投与<sup>14</sup>Cの大部分(>97%)が体外へと排泄され、主要排泄経路は糞中(>87%)であった。糞中に排泄された<sup>14</sup>Cの殆どは未吸収の親化合物(投与<sup>14</sup>Cの約80%)であり、プロピリスルフロンの吸収の飽和が示唆された。

### 植物：

登録申請にかかわる使用方法に準じて、ピリミジン標識体あるいはプロピル標識体をイネに90 g ai/haの割合で2回田面水処理を行なった後、収穫期まで栽培した。稲わらおよび玄米中の総放射能残留量(TRR)はそれぞれ0.450~0.455 ppmおよび0.008~0.027 ppmであった。プロピリスルフロンは、稲わらおよび玄米からは検出されず、主要代謝物として、O-脱メチル体であるPIHU(稲わら4.6~7.9%TRR)に加えて、スルホニルウレア部分の開裂により生成したスルホンアミド体PISN(稲わら19.0%TRR、玄米8.6%TRR)およびアミン体ADPM(稲わら1.4%TRR、玄米0.8%TRR)とADPMのN-グルコシド抱合体ADNG(稲わら23.1%TRR、玄米2.1%TRR)が検出された。抽出残渣中の放射能は41.7~78.8%TRRであり、その大部分



は植物構成成分に存在していた。以上のことから、プロピリスルフロンはイネにおいて0-脱メチル化、スルホニルウレア部分の開裂とこれに続くアミン体の抱合化を経て低分子化合物およびCO<sub>2</sub>まで代謝、分解を受けるとともに天然成分に取り込まれると考えられる。

#### 土壌：

ピリミジン標識体あるいはプロピル標識体を水田土壌(砂壤土)に乾土あたり約 0.18 mg/kg の割合（一回最大施用量である 90 g ai/ha の薬剤が深さ 10cm の土壌に均一に分布すると仮定した場合の濃度の 2 倍）で添加し、好氣的湛水条件下、25℃の暗所で、182 日間インキュベートした。プロピリスルフロンは消失半減期 4.8 日で速やかに消失した。処理量に対して 10%を超えた主要代謝分解物は、0-脱メチル体 PIHU（最高値は処理量の 10.3～10.4%、7 日後）であったが、消失半減期 10.0～10.7 日で速やかに減少した。また、他の分解物としてピリミジン環の開環体 ACPS（最高値は処理量の 4.7%、119 日後）およびスルホニルウレア部分の開裂により生成した PISN（最高値は処理量の 5.6%、182 日後）が検出された。抽出後の土壌残渣は、182 日後に両標識体で処理量の 66.5～73.6%にまで経時的に増加し、その多くがフミン画分に存在した。また、試験終了時の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は処理量の 0.7～4.6%であった。以上のことから、プロピリスルフロンは好氣的湛水土壌中において、0-脱メチル化、スルホニルウレア部分の開裂、土壌残渣への結合および CO<sub>2</sub> への無機化を受けて代謝分解されることが考えられる。

プロピリスルフロンの土壌吸着・脱着係数をバッチ平衡法を用いて測定した結果、有機炭素含量で補正した土壌吸着係数  $K_{Foc(ads)}$  は 138～410 mL/g、土壌脱着係数  $K_{Foc(des)}$  は 233～650 mL/g であった。また、同様に測定した加水分解物 PISN の有機炭素含量で補正した土壌吸着係数  $K_{Foc(ads)}$  は 75～254 mL/g であった。

#### 水中：

ピリミジン標識体あるいはプロピル標識体を用いて、加水分解および水中光分解について調べた。プロピリスルフロンは pH 4、7 および 9 の緩衝液中、それぞれ半減期 6.3～6.7 日、77.0～90.0 日および 100.4 日（25℃）で分解し、主要分解物としてスルホニルウレア部分の開裂により ADPM と PISN を生成した。

キセノンランプ光照射下、プロピリスルフロンの緩衝液および自然水中での分解半減期は 5.0 日（緩衝液）および 4.9 日（自然水）であり、東京における 4～6 月の自然太陽光換算の分解半減期は 10.9 日（緩衝液）および 10.7 日（自然水）と算出された。主要分解物は、シアノアミノ体 CDPM（最大 21.8%、自然水、14 日後）、ウレア体 UDPM（最大 14.8%、緩衝液、14 日後）、アミン体 ADPM（最大 30.5%、自然水、14 日後）、および *m*-酪酸（最大 32.1%、自然水、14 日後）であった。また、他の分解物として、SDPM、PISN、IPOA および APP が 1.5～7.5%（14 日後）検出された。以上のように、プロピリスルフロンの光分解は、スルホニルウレア部分の各結合における開裂が主要反応であった。

プロピリスルフロンの加水分解物 PISN は蒸留水中 (pH 6.8) でキセノンランプ照射により速やかに分解し、分解半減期 (東京における 4~6 月の自然太陽光換算値) は 3.8 日と算出された。

図1 プロピリスルフロンの予想代謝分解経路

プロピリスルプロンの作物および環境に係る代謝分解の概要

植物	代謝分解物		プロピリスルプロン	PIHU	ACPS	PISN	IPOA	APP	ADPM	ADNG	CDPM	UDPM	SDPM	n-酪酸	極性化合物	未定量	未抽出残渣	揮散	合計	
	イネ	大豆																		
作物	*1 90 g ai/ha x2回処理 (移植後7日 後、27日後)	稲わら	ND	4.6					1.4 (0.006)	23.1 (0.105)					9.4 (0.043)	7.2 (0.033)	54.4 (0.248)		100.0 (0.455)	
		*3 もみ	0.3 (0.001)	0.9 (0.001)					ND	4.3 (0.002)					2.2 (0.001)	18.6 (0.008)	73.7 (0.030)		100.0 (0.041)	
		*3 玄米	ND	ND					0.8 (0.001)	2.1 (0.001)					5.1 (0.001)	17.1 (0.006)	75.0 (0.020)		100.0 (0.027)	
	*2	稲わら	ND	7.9		19.0 (0.085)										31.4 (0.141)	41.7 (0.188)		100.0 (0.450)	
		*3 もみ	0.7 (0.001)	ND	14.7 (0.003)											14.0 (0.003)	70.5 (0.013)		100.0 (0.019)	
		*3 玄米	ND	ND	8.6 (0.001)											12.6 (0.004)	78.8 (0.008)		100.0 (0.008)	
	土壌	*1 加西土壌	乾土あたり 0.18ppm	2.7	0.6												16.3	73.6	4.6	97.8
		*2 加西土壌	乾土あたり 0.18ppm	2.1	0.6	4.2	5.6										17.1	66.5	0.7	98.8
	水中	*1 50°C	pH 4	ND						100.1							ND			100.1
			pH 7	25.1						75.4							2.3			102.9
pH 9			26.6						72.0							1.5			100.1	
pH 4			14.4						86.1							ND			100.5	
pH 7			14.5						83.6							2.0			100.1	
25°C		pH 9	16.4						83.6							1.6			101.5	
		pH 4	3.7						94.6							ND			98.3	
		pH 7	77.3						19.8							2.1			99.2	
*2 50°C		pH 9	82.5						18.3							0.6			101.4	
		pH 4	ND				101.5									0.3			101.7	
		pH 7	28.8				76.1									0.6			103.4	
40°C		pH 9	24.6				76.2									0.3			101.1	
		pH 4	16.7				83.2									ND			99.8	
		pH 7	16.0				84.1									ND			100.1	
25°C		pH 9	16.5				83.2									ND			99.7	
	pH 4	4.3				95.6									ND			99.9		
	pH 7	78.9				20.1									1.4			100.4		
水中 光分解	*1 緩衝液	pH 9	82.4			18.5									ND			100.8		
		pH 4	12.5						28.0		17.4	14.8	5.8			22.6		101.1		
	*2 自然水	緩衝液	13.2						30.5		21.8	7.6	5.7			22.6		101.4		
		自然水	16.8			1.5	4.7	4.8								46.3		99.5		
			14.7			ND	4.8	7.5							40.9		100.0			

数値: 植物代謝試験を除き処理量に対する割合(%)を示し、植物代謝試験は総残留放射能に対する割合(%)を示す。ND: 検出されず。空欄: 分析せず。  
\*1: ビリミジン標準体、\*2: プロピリスルプロン標準体、\*3: 上段: 処理量に対する割合(%), 下段: ppm(μgプロピリスルプロン相当量/g)

(1/2)

プロピリスルプロンの哺乳動物に係る代謝の概要

動物	代謝分解物	プロピリスルプロン	ADPM-OH-Sul	CHAA	CHAD	CHOA	CMOA	HPDL	MPDU	MPDU-Gluca	MPHO	PDMU	PHDU	PHDU-Gluca	PISN	PISN-OH	未測定	未抽出	CO <sub>2</sub>	合計			
																					排泄物	排泄物	排泄物
ラット	排泄物	糞	10.1	9.2	2.5	4.2	4.8	2.4	2.2	ND	9.5	1.9	6.2	ND	7.0	6.4	ND	7.5	3.3	ND	77.3		
		尿	7.1	7.8	0.6	2.9	4.1	1.1	2.1	2.1	ND	7.0	2.7	2.5	ND	7.8	4.9	ND	4.3	4.3	ND	61.7	
		呼吸	0.5	1.3	ND	ND	ND	ND	1.1	0.1	ND	ND	ND	3.7	3.8	2.6	0.2	2.6	0.2	ND	ND	16.2	
	排泄物	糞	4.1	1.5	ND	ND	ND	ND	1.4	0.4	ND	ND	ND	8.9	2.1	7.6	0.2	2.2	0.3	ND	ND	28.7	
		尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1	<0.1
		胆汁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1	<0.1
	排泄物	糞	79.9	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	2.8	ND	0.4	ND	9.0	ND	0.3	ND	ND	ND	2.6	ND	95.3	
		尿	79.2	0.3	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	1.9	ND	2.0	ND	ND	ND	1.8	ND	87.1	
		胆汁	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	1.0	2.1	0.6	ND	1.0	ND	ND	ND	5.5	
	排泄物	糞	0.3	0.6	ND	ND	ND	ND	0.7	0.1	ND	ND	ND	3.0	2.6	1.8	ND	1.7	ND	ND	ND	10.8	
		尿	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	37.6	
		胆汁	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	33.5	
ラット	排泄物	糞	99.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	100	
		尿	99.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	100	
		胆汁	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
	排泄物	糞	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
		尿	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
		胆汁	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
	排泄物	糞	88.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.4	ND	100	
		尿	97.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.8	4.1	ND	ND	2.8	ND	100	
		胆汁	94.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.7	ND	100	
	排泄物	糞	97.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.8	ND	100	
		尿	89.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	11.0	ND	100	
		胆汁	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
排泄物	糞	98.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.9	ND	100		
	尿	98.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	ND	100		
	胆汁	98.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12.0	ND	100		
排泄物	糞	94.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.2	ND	100		
	尿	76.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	23.3	ND	100		
	胆汁	72.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	27.5	ND	100		

数値:投与量(あるいは処理量)に対する割合(%),ND:検出されず,空欄:分析せず  
\*1プロピリスルプロン標識体,\*2ピリミジン標識体,\*3組織中放射能に対する割合(%)

(2/2)

プロピリスルフロンの哺乳動物に係る代謝の概要

代謝分解物		プロピリスルフロンの	ADPM	ADPM-OH-Sul	CHAA	C=AD	CHOA	CMOA	HPDU	MPDU	MPDU-GlucA	MPHO	PDMU	PDU	PHDU-GlucA	PIHU	PISN	PISN-OH	未同定	未抽出残渣	CO <sub>2</sub>	合計			
*1 動物・ラット	高用量 1000mg/kg	4時間目	雄	ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100		
			雌	ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
		24時間目	雄	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100
			雌	87.9		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100
	*2 排泄物	72時間目	雄	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
			雌	88.0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
		4時間目	雄	94.9		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	100	
			雌	89.6		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	100	
	*3 肝臓	24時間目	雄	86.3		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.5	ND	100	
			雌	86.2		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.0	ND	100	
		72時間目	雄	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
			雌	93.8		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100	
*3 腎臓	4時間目	雄	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100		
		雌	94.0		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100		
	24時間目	雄	89.6		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.0	ND	100		
		雌	96.6		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.4	ND	100		
*3 尿	72時間目	雄	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100		
		雌	100		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	100		
	7日目	雄	9.7	1.3	ND	0.1	3.0	4.8	4.8	3.7	4.2	ND	12.7	3.5	5.6	ND	5.8			14.4	4.8	ND	76.3		
		雌	6.4	0.4	ND	ND	2.6	4.6	4.6	2.4	3.4	ND	9.6	4.0	4.2	ND	6.8			13.4	4.9	ND	97.3		
呼吸	7日目	雄	0.1	ND	1.4	ND	ND	ND	1.0	0.1	ND	ND	ND	2.9	6.5	3.2				2.6	ND	ND	17.8		
		雌	2.3	ND	0.9	ND	ND	ND	1.2	0.1	ND	ND	ND	7.6	5.7	6.4				3.4	ND	ND	27.8		
呼気	7日目	雄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1		
		雌	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1		

数値:投与量(あるいは処理量)に対する割合(%), ND:検出されず,空欄:分析せず  
\*1 プロピリスルフロンの\*2 プロピリスルフロンの\*3 組織中放射能に対する割合(%)

プロピリスルフロンの開発年表