

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

1) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラットにおける薬動態試験

(資料 No. 36-1)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

供試動物: Cr1: CD BR系ラット、雌雄各47匹

方法: 次頁の表に示した試験計画に従い、 ^{14}C -プロピザミドをラットに経口投与した後、尿及び糞を7日間にわたって経時的に採取し、 ^{14}C -放射能を分析した。
さらに、種々の時点でラットを屠殺し、以下の組織及び臓器について ^{14}C -放射能を分析した。

全血、肝臓、脂肪、腎臓、骨髄、心臓、肺、脳、精巣、卵巣、筋肉、
脾臓、副腎、甲状腺及び残部のカーカス

全血及び血漿からの ^{14}C -放射能の排泄半減期は以下の式で計算した:

$$\text{半減期 (t}_{1/2}\text{)} = \ln 2 / K_{el}$$

排泄速度定数である K_{el} は α (急速相) 及び/または β (緩徐相) と命名し、経時変化データ [すなわち、 $\ln(\text{ppm})$ を時間に対してプロット] を線形回帰分析して算定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験群	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後時間(時間)							
					0	8時間	1日	2日	3日	4日	7日 b	
A	雄	経口 c	2	5	E		E	E	E	E	E	E, K
B	雌	経口 c	2	5	E		E	E	E	E	E	E, K
C1	雄	経口 c	2	4		K						
C2				4		K						
C3				4			K					
C4				4							K	
D1	雌	経口 c	2	4		K						
D2				4		K						
D3				4			K					
D4				4						K		
E	雄	経口 d	100	5	E		E	E	E	E	E, K	
F	雌	経口 d	100	5	E		E	E	E	E	E, K	
G1	雄	経口 d	100	4		K						
G2				4		K						
G3				4			K					
G4				4						K		
H1	雌	経口 d	100	4		K						
H2				4		K						
H3				4			K					
H4				4						K		
I a	雄	パルス	2	5	E		E	E	E	E	E, K	
J a	雌	パルス	2	5	E		E	E	E	E	E, K	

(注) E : 尿、尿分離器洗浄液及び糞を採取し、¹⁴C-放射能を分析した。

K : 動物を屠殺し、全血、組織及び臓器の¹⁴C-放射能を分析した。

a : 2mg/kgの¹⁴C-プロピザミドをパルス経口投与する前にアセトンに溶解した非放射性プロピザミド原体を20ppmの濃度で添加した飼料を2週間与えた。

b : 尿のプール試料は5~7日後に採取した。

c : 検体は0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。

d : ¹⁴C-プロピザミドと分析用の非放射性プロピザミドを4対6の割合で混合し、アセトンに溶解した後、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：1) 回収率

7日までの各分析部位の投与量に対する回収率を以下の表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	性別	投与量 % / 7 日後 (5匹平均)							合計
			尿	UFW	糞	ケージ洗液	全血	組織・臓器	カーカス	
A	2	雄	43.77	3.01	45.75	0.11	0.00	0.21	2.27	95.12
B	2	雌	56.57	3.72	40.33	0.08	0.00	0.18	1.44	102.31
E	100	雄	35.42	4.15	56.90	0.09	0.00	0.09	1.10	97.75
F	100	雌	39.00	5.42	59.77	0.44	0.00	0.08	0.83	105.55
I	2	雄	52.03	1.48	44.76	0.10	0.00	0.19	2.42	100.98
J	2	雌	58.51	2.14	43.22	0.10	0.00	0.16	1.74	105.87

(注) UFW : 尿分離器洗浄液

2mg/kg、100mg/kg及びパルス投与群の雌雄における¹⁴C-放射能の総回収率はそれぞれ95-102、98-106及び101-106%であった。

全試験群の雌雄とも7日後に採取した組織・臓器及び残部カーカスにはそれぞれ投与量の0.3%未満及び1-3%とわずかな¹⁴C-放射能が残留したにすぎない。

2) 排泄

7日までの投与量に対する累積排泄率を以下の表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	性別	検査部位	投与量% (累計時間) (5匹平均)				
				0~1日	0~2日	0~3日	0~4日	0~7日
A	2	雄	尿	38.51	42.88	44.50	45.33	46.78
			糞	27.60	35.98	39.50	41.62	45.75
			合計	66.11	78.86	84.00	86.96	92.53
B	2	雌	尿	48.99	54.31	56.73	58.16	60.29
			糞	26.02	32.24	34.81	36.53	40.33
			合計	75.01	86.55	91.54	94.70	100.61
E	100	雄	尿	20.42	35.20	37.99	38.75	39.57
			糞	39.21	50.61	54.24	55.50	56.90
			合計	59.63	85.81	92.23	94.25	96.47
F	100	雌	尿	17.70	37.22	40.96	42.62	44.43
			糞	44.00	54.78	57.38	58.27	59.77
			合計	61.70	92.01	98.34	100.89	104.20
I	2	雄	尿	39.97	48.08	51.12	52.19	53.51
			糞	21.62	32.22	37.42	39.69	44.76
			合計	61.59	80.30	88.55	91.88	98.26
J	2	雌	尿	47.92	54.57	57.29	58.77	60.66
			糞	20.68	32.25	36.83	38.64	43.22
			合計	68.60	86.82	94.12	97.41	103.87

(注) 表中の尿の数値は尿分離器洗浄液含む。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2mg/kg、100mg/kg及びパルス投与群とも¹⁴C-放射能の大部分（投与量の79-92%）が最初の2日以内に排泄された。全試験群とも7日後までに投与量の93-104%が排泄物中に排泄された。

100mg/kg投与群では2mg/kg投与群に比べて、尿よりも糞にやや多くの¹⁴C-放射能が認められるものの、排泄された¹⁴C-放射能は尿と糞にほぼ均等に分布していた。

一方、パルス投与群の尿糞中への排泄パターンは2及び100mg/kg投与群と類似していた。

3) 血漿及び全血中の¹⁴C-濃度

各投与群の時期別血漿及び全血中¹⁴C-濃度（4~5匹平均）並びに排泄半減期（t_{1/2}）を以下の表に示した。

投与量 (mg/kg)	性別	試験群	投与後 時間	¹⁴ C濃度 (ppm)		半減期 (t _{1/2}) (時間)			
				全血中	血漿中	全血中		血漿中	
						急速相	緩徐相	急速相	緩徐相
2	雄	C1	8時間	0.991	1.703	21.3	39.2	12.6	36.6
		C2	1日	0.407	0.628				
		C3	2日	0.194	0.186				
		C4	4日	0.050 *	0.068				
		A	7日	0.014	0.019				
2	雌	D1	8時間	0.632	1.034	23.5	53.7	12.7	45.3
		D2	1日	0.212	0.271				
		D3	2日	0.139	0.110				
		D4	4日	0.038	0.042				
		B	7日	0.015	0.017				
100	雄	G1	8時間	20.992	34.442	30.2	-	24.1	-
		G2	1日	10.726*	17.577*				
		G3	2日	5.405	8.162				
		G4	4日	1.830	1.541				
		E	7日	0.474	0.345				
100	雌	H1	8時間	16.230	26.223	33.1	-	24.8	-
		H2	1日	16.252	26.042				
		H3 **	2日	3.001	3.779				
		H4	4日	1.541	1.305				
		F	7日	0.542	0.360				
2 (パルス)	雄	I	7日	0.023	0.024				
	雌	J	7日	0.017	0.015				

(注) * - 1匹の動物の分析値は他の動物の分析値と比較して変則的であったので、この群の平均値の計算に含めなかった

** - 1匹の動物の分析値はオキシダイザーの機能不全により測定できず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2または100mg/kg投与後のいずれにおいても、血漿中の ^{14}C -濃度は最初の採取時点（8時間）で最高値が観察され、以降低下した。血漿からの ^{14}C -放射能の排泄は2mg/kg投与群の雌雄で2相性（急速相=13時間、緩徐相=37-45時間）であるのに対して100mg/kg投与群の雌雄では1相性（急速相=24-25時間）であった。

全血中での ^{14}C -濃度推移は2または100mg/kg投与後のいずれにおいても、血漿中よりも8時間後の ^{14}C -濃度最高値が低く、また排泄半減期も長いものの、血漿と同様のパターンを描いた。全血中の残留 ^{14}C -放射能は7日後までに投与量の0.01%未満となった。2mg/kgと100mg/kgの投与後8時間の時点での血漿と全血の ^{14}C -濃度を比較すると雌雄に係りなく、 ^{14}C -濃度は用量に比例しなかった。投与量が50倍（すなわち、2mg/kgと100mg/kg）に高くなったのに対して、100mg/kg投与群の血漿または全血中の ^{14}C -濃度は、概して2mg/kg投与群の20-26倍になったに過ぎなかった。

投与7日後のパルス投与群の血漿中（0.015-0.024ppm）及び全血中の ^{14}C -濃度（0.017-0.023ppm）は、2mg/kg投与群で認められた ^{14}C -濃度（血漿：0.017-0.019ppm、全血：0.014-0.015ppm）にほぼ匹敵した。この結果は、プロピザミド原体20ppm混餌による2週間の前処理では、血漿及び全血からの ^{14}C -放射能の排泄速度が変動しないことを示唆している。

4) 組織中 ^{14}C -濃度

各投与群の時期別組織中 ^{14}C -濃度を表1に示した。

2及び100mg/kg投与群の雌雄の組織中の ^{14}C -濃度は最初の採取時点（8時間）で最も高かった。同時点で採取した2及び100mg/kg投与群の組織中には、それぞれ投与量の3-6%及び3-4%が分布していた。この時点での2mg/kg投与群雌雄の組織中 ^{14}C -濃度は、筋肉の0.1-0.3ppmから脂肪での2-4ppmの範囲にあった。

100mg/kg投与群の ^{14}C -濃度は、脾臓（雌）及び精巣の10-11ppmから脂肪組織での290-364ppmの範囲であった。全体に両投与群の組織中 ^{14}C -濃度は7日までの採取期間中、定常的に低下した。

この間は、両投与群の雌雄とも脂肪、肝臓、腎臓、甲状腺、骨髄、副腎には比較的高い ^{14}C -濃度が常に認められた。両投与群とも7日後のラットから採取した組織中には、投与量の0.3%未満が認められたのみであった。2mg/kg投与群雌雄の7日後の組織中 ^{14}C -濃度は、脳の0.002ppmから肝臓の0.07ppmの範囲であり、100mg/kg投与群雌雄では、筋肉及び脳の0.1-0.2ppmから肝臓及び副腎の1-2ppmの範囲であった。

パルス投与群の雌雄では、投与量の0.2%が7日後のラットから採取した組織中に認められた。 ^{14}C -濃度は、脾臓の0.004-0.005ppmから脳の0.07ppmまでの範囲にあった。

この群の組織中における ^{14}C -放射能の分布は、脳、甲状腺、骨髄、脾臓を例外として、7日後の2mg/kg投与群の ^{14}C -濃度とほぼ同じであったが、パルス投与群の方は、脳、甲状腺、骨髄では高く、脾臓では低かった。

結 論： ^{14}C -プロピザミドを雌雄ラットに2及び100mg/kgの用量で経口投与すると、 ^{14}C -放射能の大部分が2日以内に急速に排泄され、無視し得る量の ^{14}C -放射能が7日後の組織と残部カーカスに残留したに過ぎなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1 組織中の14C-濃度

投与量 (mg/kg)	性別	試験 群	投与後 時間	14C - 濃度 ppm (投与量に対する%)											
				肝臓	腎臓	心臓	肺	精巣又は 卵巣	脂肪	脳	筋肉	脾臓	副腎	甲状腺	骨髄
2	雄	C1	8時間	2.185 (4.27)	1.771 (0.64)	0.586 (0.09)	0.703 (0.14)	0.341 (0.15)	4.055 (0.20)	0.292 (0.07)	0.282 (0.04)	0.323 (0.03)	3.045 (0.03)	2.038 (0.00)	2.465 (0.00)
		C2	1日	0.885 (1.98)	0.567 (0.20)	0.188 (0.03)	0.226 (0.05)	0.106 (0.05)	0.653 (0.08)	0.060 (0.02)	0.073 (0.02)	0.106 (0.01)	0.752 (0.01)	1.023 (0.00)	1.115 (0.00)
		C3	2日	0.369 (0.90)	0.204 (0.07)	0.055 (0.01)	0.060 (0.01)	0.036 (0.01)	0.140 (0.01)	0.014 (0.00)	0.018 (0.00)	0.038 (0.00)	0.230 (0.00)	1.996 (0.00)	1.216 (0.00)
		C4	4日	0.155 (0.40)	0.101 (0.04)	0.022 (0.00)	0.030 (0.01)	0.021 (0.01)	0.083 (0.01)	0.008 (0.00)	0.009 (0.00)	0.027 (0.00)	0.131 (0.00)	0.781 (0.00)	0.107 (0.00)
		A	7日	0.069 (0.18)	0.025 (0.01)	0.005 (0.00)	0.009 (0.00)	0.006 (0.00)	0.039 (0.00)	0.002 (0.00)	0.003 (0.00)	0.015 (0.00)	0.020 (0.00)	0.015 (0.00)	0.018 (0.00)
2	雌	D1	8時間	1.296 (2.51)	1.311 (0.48)	0.380 (0.07)	0.447 (0.10)	0.740 (0.02)	2.181 (0.14)	0.173 (0.06)	0.141 (0.03)	0.210 (0.02)	1.326 (0.02)	1.526 (0.00)	2.149 a (0.00)
		D2	1日	0.560 (1.24)	0.400 (0.15)	0.096 (0.02)	0.112 (0.03)	0.157 (0.00)	0.540 (0.04)	0.044 (0.02)	0.050 (0.01)	0.067 (0.01)	0.500 (0.01)	0.754 (0.00)	0.886 (0.00)
		D3	2日	0.259 (0.53)	0.200 (0.07)	0.039 (0.01)	0.051 (0.01)	0.079 (0.00)	0.138 (0.01)	0.013 (0.00)	0.016 (0.00)	0.046 (0.00)	0.167 (0.00)	1.682 (0.00)	3.241 (0.00)
		D4	4日	0.122 (0.24)	0.104 (0.04)	0.016 (0.00)	0.022 (0.01)	0.049 (0.00)	0.073 (0.01)	0.004 (0.00)	0.007 (0.00)	0.024 (0.00)	0.077 (0.00)	0.085 (0.00)	0.066 (0.00)
		B	7日	0.066 (0.15)	0.046 (0.02)	0.006 (0.00)	0.009 (0.00)	0.014 (0.00)	0.051 (0.00)	0.002 (0.00)	0.004 (0.00)	0.018 (0.00)	0.029 (0.00)	0.005 (0.00)	0.003 (0.00)
100	雄	G1	8時間	58.332 (2.41)	37.465 (0.28)	20.088 (0.07)	21.010 (0.09)	11.243 (0.11)	289.542 (0.45)	13.586 (0.08)	9.970 (0.04)	12.001 (0.02)	149.061 (0.02)	70.385 (0.00)	61.694 (0.00)
		G2b	1日	21.660 (1.21)	18.639 (0.16)	5.351 (0.02)	6.146 (0.03)	3.131 (0.03)	54.734 (0.11)	1.829 (0.01)	1.999 (0.01)	2.579 (0.01)	22.547 (0.00)	19.775 (0.00)	15.953 (0.00)
		G3	2日	12.761 (0.59)	8.200 (0.07)	2.258 (0.01)	2.748 (0.01)	1.405 (0.01)	5.592 (0.01)	0.641 (0.00)	0.820 (0.00)	1.029 (0.00)	9.286 (0.00)	10.753 (0.00)	9.713 (0.00)
		G4	4日	4.539 (0.22)	2.813 (0.02)	0.665 (0.00)	0.874 (0.00)	0.369 (0.00)	1.902 (0.00)	0.315 (0.00)	0.254 (0.00)	0.432 (0.00)	3.688 (0.00)	1.915 (0.00)	2.125 (0.00)
		E	7日	1.274 (0.08)	0.803 (0.01)	0.185 (0.00)	0.259 (0.00)	0.108 (0.00)	0.700 (0.00)	0.061 (0.00)	0.089 (0.00)	0.172 (0.00)	1.266 (0.00)	0.403 (0.00)	0.395 (0.00)
100	雌	H1	8時間	42.347 (1.54)	33.966 (0.25)	20.207 (0.07)	19.678 (0.09)	63.417 (0.04)	364.215 (0.50)	13.053 (0.10)	11.631 (0.06)	10.484 (0.02)	129.150 (0.04)	73.266 (0.00)	69.364 a (0.00)
		H2	1日	35.080 (1.46)	32.287 (0.25)	14.231 (0.05)	15.374 (0.07)	41.411 (0.03)	215.414 (0.44)	7.702 (0.06)	6.605 (0.04)	8.345 (0.02)	67.342 (0.02)	48.880 (0.00)	37.839 (0.00)
		H3	2日	8.652 (0.36)	6.720 (0.05)	1.424 (0.01)	1.477 (0.01)	2.551 (0.00)	8.354 (0.02)	0.616 (0.00)	0.537 (0.00)	0.758 (0.00)	8.560 (0.00)	14.286 (0.00)	6.060 (0.00)
		H4	4日	4.052 (0.18)	3.329 (0.03)	0.589 (0.00)	0.801 (0.00)	0.892 (0.00)	2.436 (0.00)	0.289 (0.00)	0.225 (0.00)	0.385 (0.00)	3.910 (0.00)	1.924 (0.00)	2.043 (0.00)
		F	7日	1.258 (0.06)	1.218 (0.01)	0.260 (0.00)	0.274 (0.00)	0.476 (0.00)	0.957 (0.00)	0.156 (0.00)	0.106 (0.00)	0.200 (0.00)	1.708 (0.00)	0.595 (0.00)	0.751 (0.00)
2	雄	I	7日	0.064 (0.14)	0.044 (0.02)	0.013 (0.00)	0.015 (0.00)	0.010 (0.00)	0.036 (0.00)	0.071 (0.02)	0.005 (0.00)	0.005 (0.00)	0.060 (0.00)	0.038 (0.00)	0.037 (0.00)
(パルス)	雌	J	7日	0.047 (0.10)	0.057 (0.02)	0.008 (0.00)	0.011 (0.00)	0.017 (0.00)	0.040 (0.00)	0.070 (0.03)	0.005 (0.00)	0.004 (0.00)	0.038 (0.00)	0.374 c (0.00)	0.055 (0.00)

(注) a : サンプル重量が低かったため、この群の平均値の計算に含めなかった (D1は2匹、H1は1匹)。

b : 1匹の動物の分析値は他の動物の分析値と比較して変動的であったため、すべての組織・臓器についてこの群の平均値の計算に含めず。

c : 個別検査値 (ppm) [1.476, 0.287, 0.003, 0.035, 0.069]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラット体内における代謝試験

(資料 No. 36-2)

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl) benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

試験動物：Cr1：CD BR系ラット、1群雌雄各5匹

方法：先に実施した「 ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラットにおける薬動態試験（資料 o. 36-1）」における試験群A、B、E、F、I及びJの排泄物の ^{14}C -放射能分析後、残部の尿及び糞を各群5匹すべてプールして尿及び糞試料とし、その内、以下の表に示した尿及び糞プール試料についてLSCまたは燃焼法により ^{14}C -放射能を測定した。

糞プール試料				尿プール試料			
略号	性別	投与量	投与後時間	略号	性別	投与量	投与後時間
MH14	雄	100 mg/kg	1日	MH2	雄	100 mg/kg	1日
MH15			2日	MH3			2日
MH16			3日	MH4			3日
FH14	雌	100 mg/kg	1日	FH2	雌	100 mg/kg	1日
FH15			2日	FH3			2日
FH16			3日	FH4			3日
ML14	雄	2 mg/kg	1日	ML2	雄	2 mg/kg	1日
ML15			2日	ML3			2日
ML16			3日				
ML17			4日				
FL14	雌	2 mg/kg	1日	FL2	雌	2 mg/kg	1日
FL15			2日	FL3			2日
FL16			3日				
FL17			4日				
MP14	雄	パルス	1日	MP2	雄	パルス	1日
MP15			2日	MP3			2日
MP16			3日				
MP17			4日				
FP14	雌	パルス	1日	FP2	雌	パルス	1日
FP15			2日	FP3			2日
FP16			3日				
FP17			4日				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿プール試料より代謝物をTLCで分離した。代謝物の同定にはAmbisスキャンと代謝物標準品を利用し、定量はTLC上のゲルを剥ぎ取りLSCで放射能を測定した。

TLCの展開溶媒には、以下の2種類溶媒系を用いた。

<u>溶媒系</u>	<u>溶 媒</u>	<u>展開回数</u>
------------	------------	-------------

なお、ML3及びFL3試料については、2本のC18カラム管を用いて以下に示す量の溶媒にて抽出／クリーンアップした。溶出された各分画及び溶出されなかった部分、すなわち充填剤の放射能を測定した。

さらに、メタノール溶出液分画については、ロータリーエバポレーター／窒素ガスにて濃縮／乾固し、残渣を0.4mLのメタノールに溶解し、一部を放射能測定した後TLC分析した。

<u>分 画</u>	<u>溶 出 溶 媒</u>	
	<u>タイプ</u>	<u>mL／カラム管</u>
画分1		
画分2		
画分3		
画分4		
画分5A		
画分5B		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 排泄

尿及び糞プール試料の¹⁴C-放射能を以下の表に示した。

糞プール試料		尿プール試料	
略号	ppm (フ ¹⁴ C放射能として) μg/mL	略号	ppm (フ ¹⁴ C放射能として) μg/mL
MH14	177.7	MH2	253.1
MH15	46.7	MH3	201.3
MH16	12.0	MH4	31.6
FH14	226.1	FH2	319.1
FH15	42.4	FH3	330.1
FH16	10.4	FH4	64.2
ML14	2.75	ML2	11.52
ML15	0.64	ML3	1.13
ML16	0.29		
ML17	0.17		
FL14	2.71	FL2	15.65
FL15	0.68	FL3	1.93
FL16	0.23		
FL17	0.18		
MP14	3.03	MP2	13.26
MP15	1.15	MP3	2.12
MP16	0.47		
MP17	0.23		
FP14	3.36	FP2	15.39
FP15	1.19	FP3	2.03
FP16	0.51		
FP17	0.22		

2) 尿中放射能のC18による分離

各分画及びメタノール抽出液画分の放射能測定結果を以下の表に示した。

サンプル	試料：ML 3				試料：FL 3			
	DPM/mL	mL	総DPM	総DPMに 対する%	DPM/ mL	mL	総DPM	総DPMに 対する%
画分1	139	24.5	3,406	1.2	120	20.0	2,400	0.7
画分2	205	7.4	1,517	0.5	182	7.8	1,420	0.4
画分3	157	7.9	1,240	0.4	186	7.7	1,432	0.4
画分4	8,631	32.0	276,192	97.2	10,171	32.0	325,472	97.7
画分5A	787	1.0	787	0.3	1,114	1.0	1,114	0.3
画分5B	1,006	1.0	1,006	0.4	1,188	1.0	1,188	0.4
合計			284,148	100.0			333,026	99.9
回収：								
画分4	8,631	31.5	271,877	—	10,171	31.7	322,421	—
残渣	651,322	0.40	260,529	95.8	857,149	0.40	342,860	106

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

酸の添加または0.5%の酢酸水を用いることにより、放射能の95%またはそれ以上をカラムに保持させ、メタノールで溶出できるであろうことが分かった。
TLCにより直接分析できない試料については、この方法を適用した。

3) 代謝物の定量・同定

各群の尿プール試料から検出された代謝物の構成を次頁の表に示した。
100mg/kg投与群雌雄の代謝物プロファイルは本質的に同一であった。

2mg/kg投与群雌雄の代謝物プロファイルは本質的に同一であった。
一方、パルス投与群雌雄の代謝物プロファイルも同一であった。

以上の結果より、動物におけるプロピザミドの代謝経路を推定し代謝分解経路図として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラット体内における代謝試験

(資料 No. 37)

試験機関:

報告書作成年: 1993年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl) benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

試験動物: Cr1: CD BR系ラット、1群雌雄各5匹

方法: 先に実施した「 ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラット体内における代謝試験 (資料 No. 36-2)」では、1日単位でプールした尿試料について代謝物分析に供した。本試験では、以下の表に示した如く、連続的にプールした尿及び糞試料について LSC または燃焼法により ^{14}C -放射能を測定した。

糞プール試料		尿プール試料	
本試験の略号	最初にプールした試料の略号 (性別/投与量/投与後時間)	本試験の略号	最初にプールした試料の略号 (性別/投与量/投与後時間)
MHF	MH14, MH15, MH16 (雄/100mg/kg/1,2,3日)	MHU	MH2, MH3, MH4 (雄/100mg/kg/1,2,3日)
FHF	FH14, FH15, FH16 (雌/100mg/kg/1,2,3日)	FHU	FH2, FH3, FH4 (雌/100mg/kg/1,2,3日)
MLF	ML14, ML15, ML16, ML17 (雄/2mg/kg/1,2,3,4日)	MLU	ML2, ML3 (雄/2mg/kg/1,2日)
FLF	FL14, FL15, FL16, FL17 (雌/2mg/kg/1,2,3,4日)	FLU	FL2, FL3 (雌/2mg/kg/1,2日)
MPF	MP14, MP15, MP16, MP17 (雄/パルス/1,2,3,4日)	MPU	MP2, MP3 (雄/パルス/1,2日)
FPF	FP14, FP15, FP16, FP17 (雌/パルス/1,2,3,4日)	FPU	FP2, FP3 (雌/パルス/1,2日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿プール試料より代謝物をTLCで分離した。代謝物の同定にはAmbisスキャンと代謝物標準品を利用し、定量はTLC上のゲルを剥ぎ取りLSCで放射能を測定した。代謝物標準品と一致しない部位の放射能は未同定とした。

TLCの展開溶媒には、以下の8種類溶媒系を用いた。

<u>溶媒系</u>	<u>溶 媒 (V/V)</u>	<u>展開回数</u>
------------	------------------	-------------

尿プール試料の分析は、以下のフローチャートに従って行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

糞ボール試料の分析は以下のフローチャートに従って行った。

なお、**2mg/kg**投与群及びパルス投与群のメタノール抽出液は、非常に多くの不純物を含んでおり、さらに向流抽出によって精製しなければならなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 排泄

尿及び糞プール試料の投与量に対する累積%を混合した日ごと及び7日間の合計で以下の表に示した。

略号	投与量に対する累積% (累計時間)					尿又は糞中の全放射能に対する%
	0～1日	0～2日	0～3日	0～4日	0～7日	
MHU	20.42	35.20	37.99		39.57	96.0
MLU	38.51	42.88			46.78	91.7
MPU	39.97	48.08			53.51	89.9
FHU	17.70	37.22	40.96		44.43	92.2
FLU	48.99	54.31			60.29	90.1
FPU	47.92	54.57			60.66	90.0
MHF	39.21	50.61	54.24		56.90	95.3
MLF	27.60	35.98	39.50	41.62	45.75	91.0
MPF	21.62	32.22	37.42	39.69	44.76	88.7
FHF	44.00	54.78	57.38		59.77	96.0
FLF	26.02	32.24	34.81	36.53	40.33	90.6
FPP	20.68	32.25	36.83	38.64	43.22	89.4

(注) 表中の尿の数値は尿分離器洗浄液を含む

尿プール試料は尿中の全放射能の90%から96%であった。

一方、糞プール試料は糞中の全放射能の89%～96%であった。

2) 尿プール試料の代謝物の定量・同定

すべての投与群の雌雄での全体的な尿代謝物プロファイルを試料の全DPM%で表1に示した。

また、三つの投与群の間で、代謝物のプロファイルは同等であった。観察された代謝物はより極性が高く、高度に酸化された代謝物の傾向を示した。

さらに、すべての投与群の雌雄での尿代謝物全体のプロファイルを投与量%で表2に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 糞プール試料の代謝物の定量・同定

すべての投与群の雌雄での抽出放射能、未抽出放射能及び全体的な糞代謝物プロフィールを試料の全DPM%及び投与量%で表示し、それぞれ表3及び表4に示した。

全体的に雄と雌の糞には同じ代謝物プロフィールを含んでいると思われる。

2ppmの放射性プロピザミドを与えたパルス投与群及び2mg/kg投与群の両方では同じプロフィールを示したが、100mg/kg投与群ではいくつかの差異が観察された。これらの差異は雄と雌の両方の糞で観察された。最も顕著なのは、親化合物であるプロピザミドが100mg/kg投与群中の放射能の約66%を占めたのに対して、2mg/kg投与群及びパルス投与群では約21%にすぎなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表 3. 糞ブール試料の代謝物プロファイル (試料の全DPM%)

投与量	100mg/kg		2mg/kg		パルス	
	MHF	FHF	MLF	FLF	MPF	FPF
試料番号/ 代謝物 (メタノール抽出液)						
プロピザミド	65.7	68.4	21.5	27.0	20.5	21.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。
プロピザミドのラットにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラットにおける経皮吸収試験

(資料 No. 35)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

供試動物：CrL：CDBR VAF/plus系ラット、体重 263~272g、1群雄4匹

検体：本試験に用いた各検体の組成等を以下の表に示した。

試験群	検体名 (剤型)	組 成		
		名 称	重量 (mg)	%
A、B	カーブ50W (水和剤)	^{14}C -プロピザミド	34.27	52.5
		空製剤 A	31.01	47.5
C、D	カーブ50W (水和剤)	^{14}C -プロピザミド	31.60	5.3
		非標識プロピザミド	284.35	47.2
		空製剤 A	285.86	47.5
E、F	カーブ3.3F (液体フロアブル)	^{14}C -プロピザミド	30.19	35.2
		空製剤 B	55.57	64.8
G、H	カーブ3.3F (液体フロアブル)	^{14}C -プロピザミド	30.16	3.5
		非標識プロピザミド	272.86	31.8
		空製剤 B	552.96	64.7
I、J、 K、L	^{14}C -プロ ピザミド			

空製剤A：水和剤中のプロピザミド原体を除くすべての補助成分を含有するもの
 空製剤B：フロアブル中のプロピザミド原体を除くすべての補助成分を含有するもの
 非標識プロピザミド：

方 法：次頁の表に示した試験計画に従い、各検体をラットに経皮、経口あるいは静脈内投与した後、尿、糞、血漿及び全血を7日間にわたって所定の間隔で採取し、 ^{14}C -放射能を分析した。さらに、最終時点で経皮処理ラットの処理部皮膚を採取し、LSCまたは燃焼法で ^{14}C -放射能を分析した。
 経皮投与では、投与24時間前に刈毛した動物の背腰部（2cm四方）に塗布した。塗布時間は6時間とし、皮膚に残った検体は2%石けん溶液と水で順次拭き取った。経口及び静脈内投与では、検体をそれぞれコーンオイル及びDMSOに溶解した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験群	投与経路	濃度		投与量			投与後時間(時間)						
		% 製剤	% a. i.	mg/ ラット	mg/ cm ²	mg/ kg	0.08	0.25	0.5	1&3	6	1~ 4日+	++ 7日
A	経皮	0.6	0.315	0.315	0.08	1.2			B	B	B, W	B	B, K
B	経皮	0.6	0.315	0.315	0.08	1.2					E, W	E	E, K+
C	経皮	33.3	17.5	17.5	4.38	66.4			B	B	B, W	B	B, K
D	経皮	33.3	17.5	17.5	4.38	66.6					E, W	E	E, K+
E	経皮	0.9	0.315	0.315	0.08	1.2			B	B	B, W	B	B, K
F	経皮	0.9	0.315	0.315	0.08	1.2					E, W	E	E, K+
G	経皮	50.0	17.5	17.5	4.38	66.1			B	B	B, W	B	B, K
H	経皮	50.0	17.5	17.5	4.38	66.3					E, W	E	E, K+
I	経口	—	—	18.5	—	68.5		B	B	B	B	B	B, K
J	経口	—	—	18.5	—	68.5					E	E	E, K
K	静脈内	—	—	0.340	—	1.3	B	B	B	B	B	B	B, K
L	静脈内	—	—	0.343	—	1.3					E	E	E, K

(注) + : 試料は投与1、2、3及び4日後に採取した。

++ : 尿及び糞のプール試料は5~7日後に採取した。

B : 全血及び血漿を採取して¹⁴C-放射能を分析した。

E : 尿、糞及び尿分離器洗浄液を採取し、¹⁴C-放射能を分析した。

W : 投与部位は石けんと水、次いで水で拭き取り、洗液の¹⁴C-放射能を分析した。

K : 動物を屠殺し、屍体は凍結保存した。

K+ : 動物を屠殺し、施用部位を剥離して¹⁴C-放射能を分析した。

屍体は凍結保存した。なお、B群の4匹中2匹の死体は総¹⁴C-放射能を分析した。

¹⁴C-カーブ50Wまたは¹⁴C-カーブ3.3Fを経皮投与したラットの血漿及び全血中の¹⁴C-データを直線回帰分析して半減期を計算した。

プロピザミドを経口または静脈内投与したラットの血漿及び全血中の¹⁴C-データを2-コンパートメント・オープンモデル式に当てはめた後、ストリップング及び非線形モデル用の最小二乗回帰コンピュータープログラムを用いて評価した。

経皮吸収率%はShahとGuthrie及びWesterとMaibachによる排泄法を利用して、以下の式より求めた。

経皮吸収率% =

$$\frac{\text{経皮投与での尿、尿分離器洗液及び糞中に排泄された投与量\%}}{\text{静脈内投与での尿、尿分離器洗液及び糞中に排泄された投与量\%}} \times 100$$

経口吸収率% =

$$\frac{\text{経口投与での尿、尿分離器洗液及び糞中に排泄された投与量\%}}{\text{静脈内投与での尿、尿分離器洗液及び糞中に排泄された投与量\%}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：1) 吸収・排泄

試験群	投与経路	投与量に対する%/7日後								吸収率 (%)
		尿	尿分離器洗液	糞	ケージ洗液	拭き取り試料	リング洗液	施用部位	合計	
B	経皮	9 (12)	0.9 (1)	8 (11)	0.3 (0.3)	58 (75)	0.5 (0.7)	0.3 (0.4)	78 (100)	19
D	経皮	7 (6)	0.7 (0.6)	9 (7)	0.3 (0.2)	104 (85)	2 (1)	0.1 (0.1)	122 (100)	17
F	経皮	7 (7)	0.8 (0.8)	7 (7)	0.3 (0.3)	76 (75)	7 (7)	0.2 (0.2)	99 (100)	15
H	経皮	2 (2)	0.3 (0.3)	3 (3)	0.1 (0.1)	94 (93)	1 (1)	1 (1)	102 (100)	5
J	経口	50 (52)	4 (4)	42 (43)	0.7 (0.7)	—	—	—	98 (100)	88
L	静脈内	56 (57)	6 (6)	36 (37)	0.6 (0.6)	—	—	—	99 (100)	—

(注) 表中の () の数値は、回収された¹⁴C-放射能の総量を100%とした場合の%で示した。

2) 血漿及び全血中の¹⁴C-濃度

試験群	投与経路	¹⁴ C-最高濃度				半減期 (時間)			
		全血中		血漿中		全血中		血漿中	
		時間	ppm	時間	ppm	急速相	緩徐相	急速相	緩徐相
A	経皮	24-96	0.03	24-96	0.03	—	53	—	32
C	経皮	48	1.7	48	2.5	—	48	—	27
E	経皮	6-72	0.04	48-72	0.05	—	41	—	32
G	経皮	72	0.82	72	1.1	—	27	—	21
I	経口	24	33	24	47	9	43	8	33
K	静脈内	—	—	—	—	8	30	3	22

- ① 経皮投与6時間後のカーブ50Wの吸収率%は低用量と高用量でそれぞれ19%と17%でほぼ同じであった。
一方、カーブ3.3Fの吸収率%は、低用量及び高用量でそれぞれ15%及び5%であった。
- ② カーブ50Wとカーブ3.3F経皮投与後の¹⁴C-放射能の尿及び糞排泄パターンは低用量でも高用量でも類似しており、¹⁴C-放射能の大部分が最初の4日以内に、また尿と糞に同量ずつ排泄された。
- ③ 血漿または全血中¹⁴C-放射能の最高濃度は、カーブ50W経皮投与では投与用量に比例したが、カーブ3.3F経皮投与では比例しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- ④ 低用量及び高用量で経皮投与したカーブ50Wとカーブ3.3Fの血漿からの ^{14}C -放射能の排泄半減期は、21～32時間であり、顕著には異ならなかった。
- ⑤ 上記の経皮投与とは対照的に、カーブ50Wとカーブ3.3Fの有効成分である ^{14}C -プロピザミドの経口投与では、投与量の88%が全身循環系に吸収され、血漿中の ^{14}C -濃度最高値はより高くなり、 ^{14}C -放射能は血漿から2相性の様式で排泄され、急速相と緩徐相の半減期はそれぞれ8時間及び33時間であった。また、 ^{14}C -放射能の大部分が投与後2日以内に排泄された。

結 論：1.2及び66mg a. i. /kgで経皮投与されたカーブ50Wとカーブ3.3Fは、 ^{14}C -放射能の尿と糞への排泄パターン及び血漿からの ^{14}C -放射能の排泄半減期（21～32時間）に関して、概ね同じであった。低用量及び高用量のカーブ50Wと低用量のカーブ3.3Fの経皮吸収率は似ていた（15～19%）が、高用量カーブ3.3Fの経皮吸収率（5%）よりも約3倍高かった。

一方、カーブ50W及びカーブ3.3Fの有効成分であるプロピザミドは、強制経口投与では、経皮投与後よりも高比率（88%）で吸収され、かつ、より速やかにラットから排泄された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたラット及び牛の体内における代謝試験 (参考資料)

(資料 No. 34)

試験機関:

報告書作成年: 1971年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

供試動物: ラット及び牛

方法: ^{14}C -プロピザミドをラット及び牛に投与した。

抽出; 凍結乾燥したラット尿及び牛尿よりメタノール抽出し、不溶性物質を遠心分離した。ラット糞よりメタノール抽出した。

ラットの尿では、あらかじめ代謝物の種類及び量について日毎の変化を調べ、各代謝物に量の変化はみられるものの種類の変化が認められなかったため、毎日採取した尿を一緒に貯蔵した。

代謝物の同定; TLC上で合成標品とコクロマトグラフィーすることにより、構造を推定した。尚、ラットの糞ではメタノール可溶分画について行った。

結果: 次頁の表にラット及び牛の尿並びにラット糞における代謝物の種類及び含有量を示した。

ラットの尿では、

牛の尿では、
ミドは検出されなかった。

プロピザ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

ラットの糞では、メタノール可溶分画及び残渣分画の放射能の割合はそれぞれ88.2%及び9.4%であった。

メタノール抽出液からプロピザミドを分離し、プロピザミドの54%、

代謝物	ラットの糞/メタノール可溶分画の総 ¹⁴ Cに対する		ラットの尿中の総 ¹⁴ Cに対する		牛の尿中の総 ¹⁴ Cに対する	
	割合 (%)	含有量 (μg/g)	割合 (%)	含有量 (μg/g)	割合 (%)	含有量 (μg/g)
プロピザミド	53.7	351.74	0.6	1.36	—	—

(注) — : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

1) アルファルファにおける代謝試験

(参考資料 No. 38)

試験機関：

報告書作成年：1971年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

方法： ^{14}C -プロピザミド120mgと非標識プロピザミド297mgを43mLのアセトンに溶かし、20フィート平方のアルファルファ区に散布した。

散布後17、50及び112日の3回採取したアルファルファ10~20gを5~10mmに切りきざみ、メタノールでホモジネートし、ろ過した後、再度残渣について20時間メタノールソックスレー抽出した。

メタノール可溶分画及び植物残渣分画について、 ^{14}C -放射能を測定した。

代謝物の分離、同定はメタノール可溶分画について、TLC上で合成標品と比較した。

結果：各採取時期におけるメタノール可溶分画及び植物残渣分画の残存放射能を表1に示した。

薬剤処理日からサンプリングまでの間隔に応じ、植物体の放射能は著しく減少した。

また、植物残渣分画では薬剤処理後50日から112日にかけて残存放射能が増加したが、これは ^{14}C -プロピザミドがやがてメタノール可溶型からbound complexesに転化したことを示すものである。

各採取時期のメタノール可溶分画における代謝物の種類及び含有量を表2に示した。

プロピザミド を得た。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1 - プロピザミドを処理したアルファルファの残留 (21b/Acre・1回散布)

散布後 経過 日数	総放射能	メタノール可溶分画		植物残渣分画	
	残留値 ($\mu\text{g/g}$)	割合 (%)	残留値 ($\mu\text{g/g}$)	割合 (%)	残留値 ($\mu\text{g/g}$)
0	167.7				
17	25.5	96.1	24.5	3.9	1.0
50	1.8	95.1	1.7	4.9	0.1
112	0.5	54.4	0.27	45.6	0.23

表2 - 各採取時期のアルファルファにおけるプロピザミドの代謝物

代謝物	メタノール可溶分画の総放射能に対する					
	散布後17日		散布後50日		散布後112日	
	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$
プロピザミド	89.2	21.86	60.9	1.03	28.0	0.075

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたレタスにおける代謝試験

(資料 No. 39)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

方 法： ^{14}C -プロピザミドと分析用の非標識プロピザミドを1：3.5の割合で混合し、224g（有効成分）／10a／46.8Lで、播種直後、すなわち発芽前のレタスに処理した。しかし、このレタスは発芽しなかったので、処理23日後に対照区のレタスを処理区に移植した。移植80日後に第2回目の処理、すなわち発芽後施用を実施した。

レタス試料は発芽後施用直後（0日）、15及び30日後並びに収穫期の55日後に採取した。

レタス薬剤処理土壌は直径1インチの円筒を用いて12インチの深さで発芽前施用の前とその1時間後、発芽後施用の前とその1時間後及びレタス試料採取時に採取した。各円筒は0-3インチ、3-6インチ、6-12インチの3つに分けた。

レタス試料は燃焼法及び図1のフローチャートに従って全残留物分析法で分析した。土壌試料は燃焼法で分析した。

代謝物定量のためのレタス試料の抽出は、図2のフローチャートに従って行った。メタノール可溶、ソックスレー抽出可能及び植物残分の放射活性を燃焼法で分析した。

さらに、メタノール可溶画分を石油エーテルで分配した後の各溶媒画分の放射活性をLSCで分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

石油エーテル画分、酢酸エチル画分、ブタノール画分及びメタノールソックスレー抽出物について、以下に2種類の展開溶媒にてTLC分析を行った。

溶媒系

溶 媒

代謝物の同定には、代謝物標準品を用い、定量はシリカゲルの画分をプレートからかきとってLSCで放射活性を測定した。

なお、ブタノール画分のTLC分析の結果、既知代謝物のいずれにも相当しない¹⁴C活性の3つの主要なバンド（B2、B3、B4）が認められたので、このブタノール画分を図3のフローチャートに従って代謝物を単離し、質量分析にて代謝物を同定した。

放射活性分析結果から、試料中の残留物の量（ppm）は以下の式の如く、試料g当りの¹⁴C活性の量を比活性で割って求めた。

$$\text{ppm} = \frac{\text{試料のdpm}}{\text{試料重量 (g)}} \times \frac{1}{5,400 \text{ (dpm}/\mu\text{g)}} \\ \text{(5,400dpm}/\mu\text{gは分析時の最終比活性である)}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 全残留物分析法

図2 レタス試料の抽出及び抽出物の分配

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図3 プタノール画分からの代謝物の単離

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) レタス試料における燃焼法と全残留物分析法の結果を以下の表に示した。

試料採取時期	プロピザミド相当物 (ppm)	
	¹⁴ C-燃焼法	全残留物分析法
第2回処理後	44.4±2.8	36.73、34.01
第2回処理15日後	5.04±1.71	4.57、3.65
第2回処理30日後	4.76±0.60	2.88、3.16
第2回処理55日後	0.957±0.031	0.74、0.68

全残留物分析法では、燃焼法で定量された¹⁴C活性の平均75%±10%が定量された。この二つの分析法の結果がよく相関していることは、全残留物分析法がレタスに適用可能であることを示している。

2) 土壌の燃焼法による分析結果を以下の表に示した。

試料採取時期	深 度 (インチ)	水分含量 (%)	プロピザミド相当物 (ppm)
			実測値
第1回処理前	0-3	1.20	ndr
	3-6	1.80	ndr
	6-12	2.20	ndr
第1回処理後	0-3	1.30	0.141
	3-6	2.20	ndr
	6-12	2.20	ndr
第2回処理前	0-3	2.00	0.695
	3-6	5.80	0.010
	6-12	4.70	ndr
第2回処理後	0-3	2.45	1.115
	3-6	6.40	0.016
	6-12	4.00	ndr
第2回処理 15日後	0-3	3.00	1.582
	3-6	6.45	0.014
	6-12	3.30	ndr
第2回処理 30日後	0-3	1.80	1.499
	3-6	5.60	0.041
	6-12	4.60	ndr
第2回処理 55日後	0-3	2.95	1.168
	3-6	8.75	0.052
	6-12	6.70	ndr

ndr：検出されず（ただし、検出限界 0.01ppm）

第1回処理前の土壌試料でも0.006ppmのレベルで残留物が検出されたので、より実際的な検出限界として0.01ppmを用いた。

土壌については、これ以上の分析や特性分析を行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) レタス試料の抽出における ^{14}C の物質収支を以下の表に示した。

試料採取時期	0日	15日	30日	55日
試料重量 (g)	10.88	40.93	101.64	101.31
回収率 (%) *	116.0	136.1	90.3	107.1
分析部位	各分析部位の ^{14}C 活性の割合 (%)			
メタノール可溶抽出物	99.7	98.2	91.7	88.6
メタノールソックスレー抽出物	0.2	0.7	5.7	5.3
未可溶植物体	0.1	1.1	2.6	6.1

*—各分析部位の ^{14}C 活性合計の燃焼法による ^{14}C 活性に対する割合 (%)

試料採取時期	0日	15日	30日	55日
メタノール可溶 ^{14}C 活性の回収率 (%) **	95.2	90.6	96.0	94.2
分析部位	各分析溶媒画分 ^{14}C 活性の割合 (%) (燃焼法による試料の総残留放射能に対する%)			
石油エーテル層	2.3 (1.88)	3.5 (2.29)	5.4 (5.26)	5.2 (4.05)
酢酸エチル層	96.8 (79.2)	89.5 (58.5)	72.8 (70.9)	58.6 (45.7)
ブタノール層	0.9 (0.74)	6.6 (4.32)	19.7 (19.2)	27.8 (21.7)
水層	0.0 (0.0)	0.4 (0.26)	2.0 (1.95)	8.4 (6.55)

**—各分析部位の ^{14}C 活性合計の最初のメタノール可溶抽出物 ^{14}C 活性に対する割合 (%)

メタノール可溶、メタノールソックスレー可溶及び植物体に残った放射活性の回収率は90.3%から136.1%の範囲にあり、これらの過程において有意な量の ^{14}C 物質が失われなかったことを示している。

メタノール可溶分からの ^{14}C 物質の分配の回収率は90.6%から96.0%と、極めて良好であった。植物中のプロピザミドのほとんどすべてが酢酸エチル画分に分配された。メタノール可溶物質の内、酢酸エチル画分に見出された割合は0日の試料で96.8%であった。

一方、55日の試料では58.6%のみが酢酸エチルに分配された。

さらに、メタノールソックスレーで抽出された ^{14}C 活性や抽出不能分の割合も時と共に増加した。

55日の試料では、5.3%がメタノールソックスレーで抽出され、6.1%が植物残渣から抽出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4) 代謝物の同定、定量

TLC分析における石油エーテル、酢酸エチル、ブタノール画分及びメタノールソックスレー抽出物の ^{14}C 活性の回収率を以下の表に示した。

試料採取時期	分析部位	展開溶媒系	回収率 (%)
15日	ブタノール層	B	86.9
30日	石油エーテル層	A	105
	酢酸エチル層	A	100
	ブタノール層	B	89.3
	メタノールソックスレー抽出物	A	98.4
55日	石油エーテル層	A	107
	酢酸エチル層	A	98.4
		B	92.0
	ブタノール層	B	90.3
	メタノールソックスレー抽出物	B	91.7

塗布された ^{14}C 活性と回収された ^{14}C 活性の比、すなわち平均回収率は95.9% \pm 6.8%であることを示している。プレートの全部分を分析したので、塗布量と回収された量の差はピペットの効率によるものと思われる。

それ故、TLCの結果は塗布量に対する%よりも回収された量に対する%とした方が適当であろう。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

各画分での¹⁴C活性の分布と個々の代謝物の量並びに各レタス試料中の残留物の性質を以下の表に示した。

試料採取時期	0日		15日		30日		55日	
分析部位/代謝物	試料中に回収された全放射活性に対する							
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
石油エーテル画分： プロピザミド	2.1	0.9	2.3	0.12	2.7	0.13	1.3	0.013
酢酸エチル画分： プロピザミド	94.3	41.9	81.3	4.10	56.2	2.68	36.7	0.351
ブタノール画分： プロピザミド	—		2.0	0.10	1.0	0.05	3.2	0.031
メタノール/ブツクスレ抽出物： プロピザミド	—		—		2.0	0.09	1.3	0.012

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試料採取時期	0日		15日		30日		55日	
代謝物	試料中に回収された全放射活性に対する							
	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm
遊離代謝物： プロピザミド	96.4	42.8	85.6	4.32	61.9	2.95	42.5	0.407
抱合体代謝物：								

残留物中の唯一の最大の成分はプロピザミドであり、収穫時の試料中の残留物の42.5%を占めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

プロピザミドのレタスにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたアルファルファにおける代謝試験

(資料 No. 40)

試験機関：

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

方法： ^{14}C -プロピザミドを分析用の非標識プロピザミドで希釈し、4.6 mCi/1.666gとし、448g (有効成分) / 10a / 46.8Lで、発芽後のアルファルファに処理した。発芽後施用直後(0日)、25、42及び120日後に地表面から約4インチで切り取ったアルファルファ試料を採取し、燃焼法及び現行の残留分析法である全残留物分析法で分析した。代謝物の定量のためのアルファルファ試料の抽出は、図1のフローチャートに従って行った。メタノールで抽出後の植物残渣の放射活性を乾燥・秤量し、燃焼分析に供した。ジクロロメタン画分については、以下に示した3種類の展開溶媒の内、溶媒系AとBを、ブタノール画分については、すべての溶媒系にてTLC分析を行った。

溶媒系

溶 媒

なお、120日後の試料については、2分割採取して二つの試料(120-1、120-2)とし、別々に抽出及び抽出物の分配を行った。

代謝物の同定には、代謝物標準品を用い、定量はシリカゲルプレートからかき取ってLSCで放射活性を測定した。

放射活性分析結果から、試料中の残留物の量(ppm)は以下の式の如く、試料g当りの ^{14}C 活性の量を比活性で割って求めた。

$$\text{ppm} = \frac{\text{試料のdpm}}{\text{試料重量 (g)}} \times \frac{1}{6,438 \text{ (dpm}/\mu\text{g)}} \\ \text{(6,438dpm}/\mu\text{gは分析時の最終比活性である)}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 アルファルファ試料の抽出及び抽出物の分配

図2 ブタノール画分からの代謝物の単離

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) アルファルファ試料における燃焼法と全残留物分析法の結果を以下の表に示した。

試料採取 時 期	プロピザミド相当物 (ppm)	
	¹⁴ C-燃焼法	全残留物分析法
0日	293	200
25日	11.4	9.78
42日	3.6	2.96
120日	0.48、0.64	0.34、0.40

¹⁴Cを基にした全残留量は0日後の約293ppmから120日後の0.48ppmへと減少している。現行の残留分析法では、燃焼法で測定された残留量の平均74%であった。その結果、現行の分析法が毒性学的に意味のある残留物を定量するのに十分であることを示している。

2) アルファルファ試料のメタノール抽出後の¹⁴C物質収支を以下の表に示した。

試料採取時期	0日	25日	42日	120日 a
分 析 部 位	試料中の残留量に対する%			
メタノール抽出物	99	94	101	88、88
残 渣	0.2	2	4	9、8
回 収 率	99	96	105	97、96

(注) a-120日の試料は、左から120-1、120-2の順に示した。

結合残留物、すなわちメタノールで抽出されない部分が0日後で全残留量の0.2%であり、120日後には9%まで増加したが、これらのレベルは有意でないと考えられたので、これらの結合残留物の同定は行わなかった。
全体の回収率は最初の物質に対し96%から105%の範囲にあった。

3) メタノール抽出物のジクロロメタン・水分配後の¹⁴C物質収支を以下の表に示した。

試料採取時期	25日	42日	120日 a
分 析 部 位	試料中の残留量に対する%		
ジクロロメタン層	84	79	60、66
水 層	10	22	28、22
合計(メタノール抽出物)	94	101	88、88

(注) a-120日の試料は、左から120-1、120-2の順に示した。

放射活性の大部分がジクロロメタン画分に回収された。植物色素や他の油脂物質のほとんど大部分もまたこの画分に存在する。
放射活性の残りの10%から28%が水層に回収された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- 4) ジクロロタン・水分配後の水層をさらにブタノール分配した後の¹⁴C物質収支を以下の表に示した。

試料採取時期	25日	42日	120日 a
分析部位	試料中の残留量に対する%		
ブタノール抽出物	9	21	25、20
水層	1	1	3、2
合計（最初の水層）	10	22	28、22

(注) a-120日の試料は、左から120-1、120-2の順に示した。

ブタノール分配により大部分の放射活性が移動したが、なお多量の妨害成分が残っていた。水層には全残留物の最高3%以下しか含まれていなかったため、それ以上の特性分析を行わなかった。

- 5) 代謝物の同定、定量

TLC分析における各溶媒画分での¹⁴C活性の分布と個々の代謝物の量を以下の表に示した。

試料採取時期	25日			42日			120日 a		
分析部位 ／代謝物	試料中の残留量に対する%								
	溶媒系			溶媒系			溶媒系		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
ジクロロタン画分： プロピザミド	80	83	×	72	75	×	49、55	58、57	×
ブタノール画分： プロピザミド	4	4	4	1	1	1	1、3	1、3	0、2

(注) ×：TLC分析せず a-120日の試料は、左から120-1、120-2の順に示した。

プロピザミドは25日後には全残留物の80%であるが、120日後には49%に減少した。

各採取時期別のアルファルファ試料中の残留物の性質を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試料採取時期	25日		42日		120日 a			
分析部位/代謝物	試料中の全残留量 (DPM) に対する%							
	ppm	%	ppm	%	ppm	%	ppm	%
全残留量 (ppm)	11.41	—	3.58	—	0.49	—	0.65	—
未抽出残渣	0.22	2	0.14	4	0.04	9	0.05	8
ジカロキソ画面分 b : プロピザミド	9.11	80	2.59	72	0.24	49	0.36	55
ブタール画面分 c : プロピザミド	0.42	4	0.04	1	0.01	1	0.02	3
同定された代謝物の合計 : プロピザミド	9.53	84	2.63	73	0.25	50	0.38	58

(注) a - 120日の試料は、左から120-1、120-2の順に示した。

b - 溶媒系AでのTLC分析値を用いた。c - 溶媒系BでのTLC分析値を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

プロピザミドのアルファルファにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4) ^{14}C 標識プロピザミドを用いたセイヨウアブラナにおける代謝試験

(資料No. 49)

試験機関:

報告書作成年: 2001年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

方法: ポットで栽培したセイヨウアブラナの3~4葉期に ^{14}C -プロピザミドの5%乳剤を160g(有効成分)/10aの割合で処理した。

施用直後(0日)、31及び104日後にセイヨウアブラナの茎葉部を、また収穫期(188日後)に種子、茎葉部及び根部を採取した。

分析; 種子は図1のフローシートに従って分析した。すなわち、乳鉢で均一化した後、ヘキサン、アセトン、メタノールで順次抽出した。なお、収穫期の種子は表面の放射能を除去するため均一化前にアセトンで洗浄した。ヘキサン抽出液及びアセトン+メタノール抽出液はシリカゲルカラムクロマトで精製し、さらにアセトン+メタノール抽出液はC18逆相カラムクロマトで精製して放射能の多い画分を採取した。

茎葉部と根部は細断したのち、ドライアイスを入れた容器内でホモジナイズした。ホモジネートは凍結乾燥した後、図2のフローシートに従って分析した。

すなわち、試料はそれぞれ2~2.5倍量のアセトニトリルを加え、30分間振とう後、遠心分離して抽出液を得る。続いてメタノール:水(80:20)を加え、同様に30分間振とう後、遠心分離して抽出液を得る。それぞれの抽出画分と残渣画分に分離した。抽出液は溶媒を留去し、少量のアセトニトリルに再溶解し、ヘキサンの液々分配した。アセトニトリル相は溶媒を留去し、酢酸エチルに溶解、ここへ水を加えて液々分配した。収穫期の水相については更に、セルラーゼで酵素加水分解を試みた。

抽出液、各有機溶媒画分、水相画分、クロマトグラフィーの画分及び抽出残渣を放射能測定するとともに有機溶媒画分と放射能量の多いクロマト画分をTLCで代謝物を分析した。

収穫期の種子及び茎葉部の抽出残渣については、塩酸加水分解、アルカリ加水分解を試みた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

放射能測定；液体試料は直接、抽出残渣など固体試料は自動燃焼装置で酸化燃焼処理したのち、いずれも液体シンチレーション計測（LSC）法で ^{14}C -放射能を定量した。HPLCでは放射能検出器にて ^{14}C を定量した。TLC上の放射能はTLCリニアアナライザーで定量した。

代謝物の検出及び同定；代謝物はTLC及びHPLC上での合成標品とのコクロマトグラフィーで同定した。TLCプレート上の放射性代謝物等はフジBAS1000イメージ検出器で検出し、非放射性物質はUV照射によるクエンチングで検出した。

また、典型的なクロマトグラムで同定された放射能スポット（すなわち、親化合物、）をTLCプレートから掻き取り、メタノールで抽出・濃縮後再度コクロマトグラフィーを行ない確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 種子の分析フローシート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図2 茎葉及び根の分析フローシート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

- 1) 燃焼法で測定した各採取時期の茎葉部、収穫期の種子・茎葉部・根部の総残留放射能 (TRR) を以下の表に示した。

試 料	重量		抽出液 [%]	抽出 残さ [%]	総放射能 (TRR)		親化合物相当濃度	
	生重 [g]	乾燥 [g]			[dpm/g]	総試料中 dpm	[μ g]	[ppm] (生重に 対する)
0日 (茎葉部) *	9.3	1.60	97.5	2.5	2298972	21380442	346.0	37.200
31日 (茎葉部) *	9.4	1.50	89.4	10.6	443419	4168138	67.4	7.175
104日 (茎葉部) *	10.1	1.22	83.9	16.1	104056	1047841	17.0	1.684
188日 (収穫期)								
種子	93.3	**	a	a	6568	612436	9.9	0.106
茎葉部	1216.3	1091.0	a	a	17094	20791336	336.4	0.277
種子+茎葉部	1309.6	**	a	a	--	21403771	346.3	0.264
根部	460.0	163.10	a	a	125624	57787057	935.1	2.032
植物体全体	1769.6	**	a	a	--	79190829	1281	0.724

*：2点の植物を採取した。放射能が高いため燃焼法を行なう前に抽出した。

**：種子については、乾燥しなかった。a：直接燃焼法に供したため、分画なし。

総試料中のTRRは、処理後の親化合物相当濃度で37.2ppmであったが、継続的に減少して188日では地上部（種子及び茎葉部）で0.264ppmであった。

収穫期の地上部のTRRは低く、種子及び茎葉部でそれぞれ0.106及び0.277ppmであった。根のTRRは2.032ppmであった。

0、31及び104日に採取した植物全体（茎葉部）からは、放射能の大部分（84%以上）が抽出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 収穫時の種子・茎葉部・根部における抽出放射能の分布を以下の表に示した。

植物部位	植物各部位 分析試料		植物全体（種子+茎葉+根） に対する			植物各部位に 対する	
	重量 [g]	親化合物 相当[μ g]	重量 [g]	親化合物 相当[μ g]	% T R R	親化合物 相当濃度 [ppm]	% T R R
種子							
洗液		0.2		0.5	0.05	0.005	4.8
抽出液		2.6		6.0	0.64	0.064	60.6
残さ（繊維）		1.5		3.4	0.36	0.037	34.6
計	40.0	4.3	93.3	9.9	1.05	0.106	100.0
茎葉部							
抽出液		15.0		212.8	18.79	0.175	63.3
残さ（繊維）		8.7		123.6	10.91	0.102	36.7
計	86.0	23.8	1216.3	336.5	29.70	0.277	100.0
根							
抽出液		134.6		720.1	53.36	1.566	77.1
残さ（繊維）		40.1		214.4	15.89	0.466	22.9
計	86.0	174.7	460.0	934.5	69.25	2.032	100.0
植物全体							
抽出液			1288.8	681.4	72.84	0.385	--
残さ（繊維）			480.7	254.1	27.16	0.144	--
計	--		1769.5	935.54	100.0	0.529	--

種子中のT R Rの約65.4%（0.0069ppm）が抽出され、非抽出性放射能は34.6%（0.037ppm）を占めていた。

また、茎葉部では、T R Rの63.3%（0.175ppm）がアセトニトリル並びにメタノール／水で抽出され、非抽出性放射能は36.7%（0.102ppm）を占めていた。

さらに、根ではT R Rの77.1%（1.566ppm）がアセトニトリル並びにメタノール／水で抽出され、非抽出性放射能は22.9%（0.406ppm）を占めていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- 3) 収穫時の種子におけるシリカゲルカラムクロマトによるヘキサン抽出液及びアセトン・メタノール抽出液の各画分について以下の表に要約した。

画分 No.	溶媒名	色	[dpm]	抽出されたTRRに対する%	種子中のTRRに対する%	親化合物相当濃度 [ppm]
1+2	ヘキサン抽出液					
	ヘキサン	黄色	0	0.0	0.0	0.000
3	ヘキサン/酢酸エチル (30/70)	淡黄色	15050	4.7	2.9	0.003
4	ヘキサン/酢酸エチル (20/80)	緑色	27144	8.6	5.2	0.006
5+6	酢酸エチル/メタノール	黄緑色	9680	3.1	1.8	0.002
1-6	計		51874	16.4	9.9	0.011
1+2	アセトン・メタノール抽出液					
	ヘキサン	黄色	10980	3.5	2.1	0.002
3	ヘキサン/酢酸エチル (95/5)	緑色	58672	18.5	11.2	0.012
4	ヘキサン/酢酸エチル (50/50)	暗黄色	16660	5.3	3.2	0.003
5	メタノール	暗緑色	160740	50.7	30.7	0.033
1-5	計		247052	77.9	47.2	0.050
洗液			18286	5.8	3.5	0.004
合計				100.0	60.6	0.064

ヘキサン抽出液では、6種類の有色画分をカラムから採取し、親化合物相当濃度で0.001ppm以下から0.006ppmの範囲にあった。放射能の大部分が画分4から回収され、種子中のTRRの5.2% (0.006ppm) を占めていた。放射エネルギーが少なく、油状の物質であったことから、すべての画分についてこれ以上分析を実施しなかった。

一方、アセトン・メタノール抽出液では5種類の有色画分をカラムから採取し、親化合物相当濃度で0.002~0.033ppmの範囲にあった。

- 4) 収穫時の茎葉部及び根部における各有機溶媒による抽出放射能の分布を以下の表に示した。

分析部位	有機溶媒名	[dpm]	抽出されたTRRに対する%	分析部位中のTRRに対する%	親化合物相当濃度 [ppm]
茎葉部	ヘキサン	100344	10.3	6.5	0.018
	酢酸エチル	459120	47.0	29.7	0.082
	残さ (水相)	417120	42.7	27.0	0.075
	合計	976584	100.0	63.3	0.175
根部	ヘキサン	1037000	13.5	10.4	0.212
	酢酸エチル	2328984	30.4	23.4	0.476
	残さ (水相)	1169740	15.3	11.8	0.239
	凝縮物*	3124880	40.8	31.4	0.639
合計	7660604	100.0	77.1	1.566	

*ロータリーエバポレーターで抽出液を濃縮した後、凝縮物として回収された放射能

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

茎葉部では、抽出液中のT R Rの約57% (0.1ppm) がヘキサン及び酢酸エチル中に分配された。

一方、根部では抽出されたT R Rの約41% (0.639ppm) がロータリーエバポレーターの凝縮物から回収され、約44% (0.688ppm) がヘキサン及び酢酸エチル中に分配された。

さらに、水相中の放射能は抽出されたT R Rの約15% (0.239ppm) を占めていた。

- 5) 収穫期以前に採取した植物全体（茎葉部）における代謝物の同定・定量のため、H P L C分析に供した。その結果、抽出可能な放射能の99%以上が、親化合物のプロピザミドであった。植物全体中濃度は0、31及び104日後でそれぞれ36.3、6.4ppm及び1.4ppmであった。
- 6) 収穫期の種子、茎葉部及び根部において、以下に示した画分又は有機溶媒相について、代謝物の同定・定量を行った。

種 子：アセトン・メタノール抽出液の画分3及び5

茎葉部：ヘキサン相、酢酸エチル相、水相

根 部：ヘキサン相、酢酸エチル相、水相、凝縮物

各代謝物の分布は、次頁以降の表1～3に示した。

種 子；

種子中のT R Rの65.4% (0.069ppm) が抽出可能な成分であった。

親化合物のプロピザミドは、検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

茎葉部；

茎葉中のT R Rの63.3% (0.175ppm)が抽出可能な成分であった。

親化合物のプロピザミドは、主要画分（T R Rの15.5%、0.043ppm）であった。

根 部；

根部の残留放射能濃度は他の部位に比較して最も高かった（2.032 ppm）。

根部中のT R Rの77.1% (1.566ppm)が抽出可能な成分であった。

親化合物のプロピザミド 13.9% (0.283 ppm) が、主な放射性画分であり、T R Rの
を占めていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1－収穫期の種子における代謝物の分布

代謝物名 又は 未同定 物質略号	画分中のTRRに 対する割合[%]			試料中のTRRに 対する割合[%]				濃度 [ppm]			
	画分 3	画分5		画分 3	画分5		計	画分 3	画分5		計
		メタノール 相	水相		メタノール 相	水相			メタノール 相	水相	

表2－収穫期の茎葉部における代謝物の分布

代謝物名 又は 未同定 物質略号	画分中のTRRに 対する割合[%]			試料中のTRRに 対する割合[%]				濃度 [ppm]			
	ヘキサン 相	酢酸 エチル相	水相	ヘキサン 相	酢酸 エチル相	水相	計	ヘキサン 相	酢酸 エチル相	水相	計
親化合物	21.8	45.9	1.6	1.4	13.6	0.4	15.5	0.004	0.038	0.001	0.043

表 3 - 収穫期の根部における代謝物の分布

代謝物名 又は 未同定 物質略号	画分中の T R R に対する割合[%]				試料中の T R R に対する割合[%]					濃度 [ppm]				
	ヘキサン相	酢酸エチル相	水相	凝縮物	ヘキサン相	酢酸エチル相	水相	凝縮物	計	ヘキサン相	酢酸エチル相	水相	凝縮物	計
親化合物	8.2	45.0	21.4	*	0.9	10.5	2.5	*	13.9	0.017	0.214	0.051	*	0.283

* : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

プロピザミドのセイヨウアブラナにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3. 土壌における動態試験

1) プロピザミドの土壌中での変化

(参考資料 No.41)

試験機関：

報告書作成年：1970年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl) benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

方 法： ^{14}C -プロピザミドと非標識プロピザミドを1対1の割合で混合し、一定量の土壌（水分約14%）に処理した。

プロピザミドの濃度は20ppmになるように調製した。

試料は壤土、シルト質埴壤土、砂質埴壤土、砂壤土、埴土及び砂土の6種類の土壌を用いた。また、この6種類の土壌に水を加え水分含量を22%に調製した土壌も合わせて用いた。

1.892-Lガラスビンに各々土壌を封入し、5、15、26、37°Cにわけ、120日間インキュベートした。インキュベートの期間中、経時的に採取した各土壌を燃焼法により放射能測定した。

尚、120日後、5及び15°Cでインキュベートした土壌については、37°Cに、26及び37°Cでインキュベートした土壌については、5°Cにして以後60日間放射能を測定した。

また、別に室温にて120日間インキュベートした土壌を経時的に採取した後、メタノールを用いて代謝物の抽出を行った。

代謝物の分離・同定は薄層クロマトグラフィーによって行った。

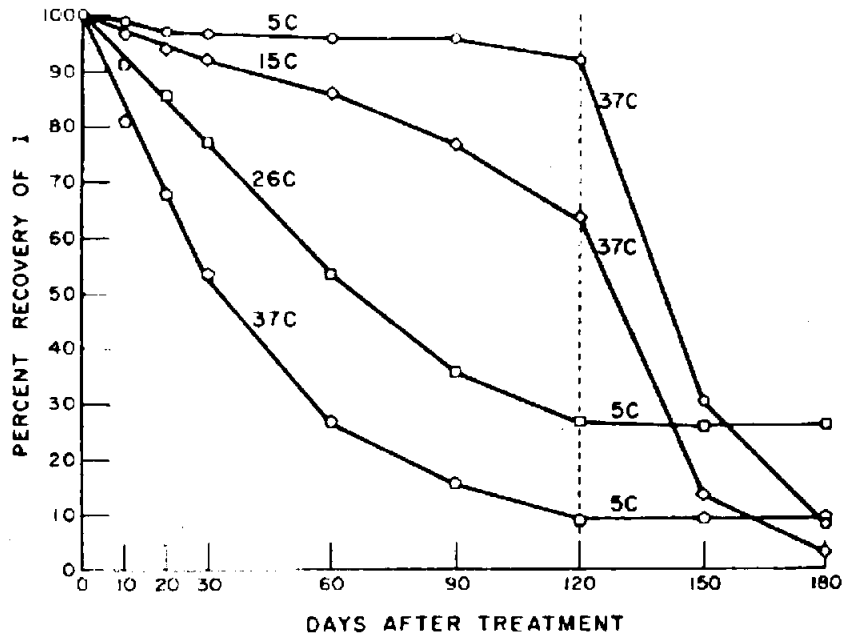
メタノール抽出液の放射能はLSCで計測し、土壌の残存放射能は燃焼法により測定した。

結 果：プロピザミドの安定性について温度、水分及び土性の影響を調べた。

- ① 温度についての成績は図1に示したが、高温（37°C）で分解が速やかに行われ、低温（5°C）では緩やかであった。
- ② 水分含量14%と22%土壌との間において、プロピザミドの分解速度に差が認められなかった。
- ③ 土性についての成績は表1に示したが、プロピザミドの分解速度と土壌の物理化学的性質との間に明らかな相関が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 プロピザミド処理土壌の温度に対する影響



(注) 試験成績の中では、土壌の種類名の記載がない。

表1 土壌の物理化学的性質とプロピザミドの回収率との関係

土壌の種類	プロピザミドの回収率 (%) *	pH	陽イオン交換容量 (me/100g)	水分 (%)	有機物 (%)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)
壤土	38	6.9	10.75	13.1	1.84	32	44	24
シル質埴壤土	66	7.8	16.75	14.6	2.51	20	44	36
砂質埴壤土	77	8.3	18.1	13.2	2.61	64	4	32
砂壤土	93	7.7	9.7	13.1	0.80	62	26	12
埴土	92	8.1	21.75	13.1	1.24	26	20	54
砂土	100	7.2	3.95	13.6	0.73	92	6	2

(注) * - 処理後34日、26°C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) プロピザミドの土壌中での代謝

(参考資料 No. 38)

試験機関：

報告書作成年：1971年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

方法： ^{14}C -プロピザミドと非標識プロピザミドを1対1の割合で混合し、一定量の土壌（水分約14%）に処理した。

プロピザミドの濃度は20ppmになるように調製した。

ガラスビンに封入した土壌を、26°Cで90日間インキュベートした。

プロピザミド及び代謝物の抽出にはメタノールを用いた。

代謝物の分離・同定は抽出液について行い、TLCにより合成標品と比較した。

結果：壤土における代謝物の種類及び含有量を以下の表に示した。

代謝物	メタノール可溶分画における総 ^{14}C に対する%
プロピザミド	10.0

プロピザミドも10%存在した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) ^{14}C 標識プロピザミドの嫌氣的土壤代謝試験

(資料No. 42)

試験機関:

報告書作成年: 1989年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

供試土壤: ケンタッキー州のMadisonのKickapoo砂壤土を用い、特性を以下の表に示した。

有機質 (%)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH	含水量 %
1.8	73	20	7	7	7.7	19.9

試験方法: ^{14}C -プロピザミドを25mLのアセトンに溶解して $1.15\mu\text{Ci/mL}$ の割合になるように調製した後、この2mL溶液を50gの乾土土壤に添加して処理濃度を4.0ppmに設定した。

^{14}C -プロピザミド処理土壤を好氣的条件/暗所下で $26\pm 2^\circ\text{C}$ で、まず30日間インキュベーションした後、酸素を窒素に置換して嫌氣的条件に変え、さらに60日間インキュベーションした。好氣的条件下では添加直後(0日)、5、15及び30日後に、また嫌氣的条件下では0、30及び60日後に土壤を採取し、燃焼法で ^{14}C -放射能を測定した。有機揮発性物質及び $^{14}\text{C}\text{O}_2$ については、それぞれエチレングリコール及び10%水酸化カリウム溶液で捕集した後、各捕集溶液の ^{14}C -放射能をLSCで測定した。

各採取時期に採取した土壤試料をアセトニトリルあるいはメタノールで抽出した後、その抽出物をHPLC分析して代謝物標準品と比較するとともに、シリカゲルTLCプレートに塗布した後、代謝物標準品とクロマトグラフィーし、さらにオートラジオグラムでRf値を比較することにより、代謝物を同定した。

定量はプレート上から削り取ったシリカゲルをLSCで測定した。

なお、嫌氣的条件下での土壤試料については、抽出溶媒としてアセトニトリルのみを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 各採取時期におけるアセトニトリルあるいはメタノール抽出物、未抽出残渣、有機揮発性物質及び $^{14}\text{C O}_2$ の放射能の分布を以下の表に示した。

試験条件 ／採取 時期		処理放射能に対する%					
		メタノール 抽出物	アセトニトリル 抽出物	エチレン グリコール	10% a KOH	未抽出 残渣	合計 (総回収率)
好 気 的	0日	105.9	—	ND	ND	1.7	107.6
		—	104.8	ND	ND	1.0	105.8
	5日	98.0	—	ND	ND	4.1	102.1
		—	99.4	ND	ND	2.8	102.2
	15日	108.6	—	ND	ND	5.0	113.6
		—	105.9	ND	ND	3.8	109.7
	30日	94.9	—	ND	ND	4.5	99.4
		—	100.3	ND	ND	3.5	103.8
嫌 気 的	0日	—	99.6	ND	ND	1.1	100.7
	30日	—	99.0	ND	ND	5.2	104.2
	60日	—	95.7	ND	ND	4.9	100.6
	90日	—	92.0	ND	ND	7.9	99.9

(注) ND：検出されず（バックグラウンドの2倍未満）

表中の数値の内、好気的条件下では、2反復の試料の平均であり、
また、嫌気的条件下では、3反復の試料の平均である。

a：本試験における $^{14}\text{C NaHCO}_3$ の約500,000dpm添加した場合の $^{14}\text{C O}_2$
捕捉効率は、99.5%であった。

好気的条件下での抽出効率全体の平均は、メタノール及びアセトニトリルに対してそれぞれ101.9%及び102.6%であったことから、嫌気的条件下における土壌の抽出にはアセトニトリルを用いた。

嫌気的条件下での抽出効率全体の平均は、96.6%であった。揮発性物質及び $^{14}\text{C O}_2$ としての放射能は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 土壌代謝物の同定・定量

各採取時期における個々の代謝物の量を以下の表に示した。

試験条件／採取時期		抽出された総放射能に対する%	
		プロピザミド	
好 気 的	0日－メタノール抽出	100	
	アセトニトリル抽出	100	
	5日－メタノール抽出	100	
	アセトニトリル抽出	100	
	15日－メタノール抽出	100	
	アセトニトリル抽出	100	
	30日－メタノール抽出	100	
	アセトニトリル抽出	100	
嫌 気 的	0日	100	
	30日	100	
	60日	100	
	90日	91.3	

3) 半減期

好気的条件、次いで嫌気的条件での砂壌土に対するプロピザミドの半減期は、90 日以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4) ^{14}C 標識プロピザミドの好氣的土壤代謝試験

(資料No. 43)

試験機関:

報告書作成年: 1990年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl) benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

供試土壤: ケンタッキー州のMadisonの砂壤土を用い、特性を以下の表に示した。

有機質 (%)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH	容水量 %
2.1	73	21	6	7	7.7	13.6

試験方法: ^{14}C -プロピザミドをアセトンに溶解して $2.1\ \mu\text{Ci/mL}$ の割合になるように調製した後、この 2mL 溶液を 50g の乾土土壤に添加して処理濃度を 4.0ppm に設定した。

^{14}C -プロピザミド処理土壤を平均 $25.6 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 、暗所で好氣的条件とし、試験開始直後 (0日)、1、3、7、14日後及び1、2、3、4、6、9、12ヵ月後に土壤を採取し、燃焼法で ^{14}C -放射能を測定した。なお、オートクレーブで3回滅菌処理した土壤に ^{14}C -プロピザミド 4.0ppm を添加し、1、3、6ヵ月後に土壤を採取し、燃焼法で ^{14}C -放射能を測定した。 $^{14}\text{CO}_2$ を 1N の水酸化ナトリウム溶液中で捕集した後、 ^{14}C -放射能を直接LSCで、さらに、揮発性物質をスポンジ栓で捕捉した後、 ^{14}C -放射能をアセトニトリルで抽出後、LSCで測定した。

各採取時期に採取した土壤試料をアセトニトリルで3回抽出した後、その抽出物をHPLC分析して代謝物標準品と比較するとともに、シリカゲルTLCプレートに塗布した後、代謝物標準品とクロマトグラフィーし、さらにオートラジオグラムでRf値を比較することにより、代謝物を同定した。

定量はプレート上から削り取ったシリカゲルをLSCで測定した。

なお、2ヵ月後以降の土壤試料については、アセトニトリルでは処理放射能の10%以上が抽出できなかったため、図1のフローチャートに示すとおり、他の抽出操作を行った。各採取時点のプロピザミドの濃度を0日の濃度で除して求めた%の自然対数を時間に対してプロットし、直線回帰分析で得られた直線の傾き、すなわち速度常数 (k) を算出し、半減期 ($t_{1/2}$) を以下の式で求めた。

$$t_{1/2} = \ln 2 / k$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図1 土壌試料の抽出操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 各採取時期におけるアセトニトリル抽出物、未抽出残渣、揮発性物質の放射能の分布を以下の表に示した。

滅菌の有無	採取時期	処理放射能に対する%					
		揮発性物質		アセトニトリル抽出物	還流抽出物	未抽出残渣	合計(総回収率)
		ソルジゲル	1N NaOH				
非滅菌	0日	ND	ND	99.8	NA	1.2	101.0
	1日	ND	ND	101.3	NA	2.6	103.9
	3日	ND	0.03、ND	101.5	NA	3.6	105.1
	7日	0.04	0.08	101.8	NA	4.2	106.1
	14日	0.06	0.26	102.0	NA	4.8	107.1
	1ヵ月	0.13	0.87	99.0	NA	7.4	107.4
	2ヵ月	0.30	1.90	94.8	NA	9.2	106.2
	3ヵ月	1.21	3.45	95.6	NA	6.8	107.2
	4ヵ月	1.37	4.38	92.3	NA	8.0	106.3
	6ヵ月	1.29	6.07	94.4	NA	8.3	110.2
	9ヵ月	1.37	4.93	96.2	4.4	4.1	111.1
	12ヵ月	1.90	7.47	89.9	5.7	4.9	109.8
	試験期間中の平均				97.4	—	—
滅菌	1ヵ月	0.13	ND	102.0	NA	7.5	109.6
	3ヵ月	0.47	ND	98.8	NA	8.1	107.6
	6ヵ月	0.68	ND	99.6	NA	9.0	109.3
	試験期間中の平均				100.1	—	—

(注) ND：検出されず（バックグラウンドの2倍未満）

NA：還流抽出せず

表中の数値は、2反復の試料の平均である。

試験期間中における非滅菌及び滅菌試料の抽出効率の平均は、それぞれ97.4%及び100.1%であった。また、処理放射能に対する総回収率の平均は、それぞれ106.7%及び108.8%であった。

揮発性物質の量は時間の経過と共に増加し、非滅菌試料で処理放射能の9.4%となったが、さらに、代謝物の同定・定量のための特性分析を実施しなかった。

未抽出残渣も低濃度で認められたが、最大量は2ヵ月後の試料で処理放射能の9.2%であった。それ以降の試料に対しては、抽出法を変更し、この未抽出残渣の量は10%を超えることはなかった。

なお、9及び12ヵ月後のDMF/水の還流抽出物については、濃度が非常に低くかったため、代謝物の同定・定量のための特性分析を実施できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 土壌代謝物の同定・定量

各採取時期における個々の代謝物の量を以下の表に示した。

滅菌の有無	採取時期	処理放射能に対する%						
		プロピザミド						
非滅菌	0日	99.8						
	1日	101.3						
	3日	101.5						
	7日	101.8						
	14日	102.0						
	1ヵ月	99.0						
	2ヵ月	84.1						
	3ヵ月	73.0						
	4ヵ月	67.6						
	6ヵ月	70.4						
	9ヵ月	69.6						
	12ヵ月	52.2						
滅菌	1ヵ月	102.0						
	3ヵ月	98.8						
	6ヵ月	90.5						

(注)

表中の数値は、2反復の試料の平均である。

3) 半減期

本試験条件下におけるプロピザミドの半減期は、391.5日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5) ^{14}C 標識プロピザミドの好氣的土壤代謝試験

(資料No. 43-1)

試験機関：

報告書作成年：1991年

試験方法： ^{14}C —放射能として有意な量（0.01ppm以上）が認められた14日後以降の非滅菌試料の水酸化ナトリウム捕捉液及び2ヵ月後以降の非滅菌・滅菌試料のスポンジ栓のアセトニトリル抽出物保存サンプルを先の試験実施機関から入手して本試験に用いた。

水酸化ナトリウム捕捉液の分析；

まず保存試料の ^{14}C —放射能をLSCで測定した。次に、微生物学的分解によって生成した $^{14}\text{C}\text{O}_2$ は全て水酸化ナトリウム捕捉液中において炭酸塩の形態で存在していることから、この捕捉液に0.5Mの塩化バリウムを添加し、不溶性沈殿物の炭酸バリウムを形成させた。この試料を遠心分離した後、上清水溶液の ^{14}C —放射能をLSCで測定することにより、塩化バリウムで沈殿した $^{14}\text{C}\text{O}_2$ を求めた。

スポンジ栓のアセトニトリル抽出物の分析；

抽出分画の分析を数回試みた結果、アセトニトリルを35℃、ロータリーエバポレーターで留去することにより最良の回収率を得た。この濃縮物をメタノールで溶解した後、その一部の試料について ^{14}C —放射能をLSCで測定した。

残りの試料については、代謝物標準品と共にシリカゲルTLCプレートに塗布し、トルエン：アセトン（95：5）で展開し、さらにAMBISスキャンすることにより、代謝物を同定した。

定量はプレート上から削り取ったシリカゲルをLSCで測定した。

なお、9ヵ月後のアセトニトリル抽出試料については、輸送中破損したため、分析できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 水酸化ナトリウム捕捉液中のCO₂の割合を以下の表に示した。

採取 時期	NaOH捕捉液		沈殿物 (CO ₂ として)		上清水溶液	
	処理放射能に対する					
	%	ppm	%	ppm	%	ppm
14日	0.26	0.011	100	0.011	0.00	0.000
1ヵ月	0.87	0.035	100	0.035	0.00	0.000
2ヵ月	1.90	0.076	100	0.076	0.00	0.000
3ヵ月	3.43	0.137	100	0.137	0.00	0.000
4ヵ月	4.37	0.175	100	0.175	0.00	0.000
6ヵ月	6.07	0.242	100	0.242	0.00	0.000
a 9ヵ月	4.92 (6.92、 2.91)	0.196 (0.276、 0.116)	99.5 (99、100)	0.195 (0.273、 0.116)	0.04 (0.07、 0.00)	0.0015 (0.003、 0.000)
a 12ヵ月	7.47 (7.32、 7.62)	0.298 (0.292、 0.304)	98 (98、98)	0.292 (0.286、 0.297)	0.17 (0.16、 0.18)	0.0065 (0.006、 0.007)

(注) 表中の数値は、2反復の試料の平均である。

a：9及び12ヵ月後の（ ）には、2反復試料のそれぞれの値を示した。

水酸化ナトリウム捕捉液中の¹⁴C-放射能のほとんど全てが塩化バリウムの処理によって沈殿した。9ヵ月後試料の一方及び12ヵ月後試料の両方では、沈殿しなかった¹⁴C-放射能がわずかに認められたが、その量は有意ではなく、0.07%—0.18%の範囲 (0.003—0.007ppm) であった。

2) スポンジ栓のアセトニトリル抽出物の濃縮及びTLC分析時の回収率を以下の表に示した。

滅菌の有無	採取時期	反復試料	濃縮時回収率 (%)	TLC分析時回収率 (%)	全体の回収率 (%)
非滅菌	2ヵ月	I	106	83	88
		II	109	81	88
	3ヵ月	I	96	89	85
		II	102	82	84
	4ヵ月	I	71	85	60
		II	66	88	58
	6ヵ月	I	58	94	54
		II	84	83	70
	12ヵ月	I	80	100	81
		II	87	99	86
滅菌	3ヵ月	I	54	95	52
		II	92	92	85
	6ヵ月	I	81	97	78
		II	56	102	57

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

濃縮段階における回収率は最低であることが予想され、実際14試料中3試料の回収率が54%から58%であった。しかし、それ以外のほとんどの試料（9試料）の回収率は80から110%であった。TLC分析操作における回収率は良好で、81%から102%であった。

3) スポンジ栓のアセトニトリル抽出物中の代謝物の同定・定量

各採取時期における個々の代謝物の量をTLC分析で回収された総放射能に対する%（全体の回収率で補正）及び処理放射能に対する%で以下の表に示した。

滅菌の有無	採取時期	反復試料	TLC分析で回収された総放射能に対する%				処理放射能に対する%			
			プロピザミド				プロピザミド			
非滅菌	2ヵ月	I	12.9				0.04			
		II	5.4				0.02			
	3ヵ月	I	6.0				0.08			
		II	5.6				0.06			
	4ヵ月	I	2.0				0.02			
		II	2.3				0.03			
	6ヵ月	I	2.3				0.03			
		II	2.8				0.04			
12ヵ月	I	4.6				0.05				
	II	5.1				0.14				
滅菌	3ヵ月	I	28.2				0.15			
		II	43.1				0.17			
	6ヵ月	I	23.7				0.22			
		II	14.8				0.06			

非滅菌土壌におけるスポンジ栓のアセトニトリル抽出物中では
 少量のプロピザミド が検出された。
 一方、滅菌土壌中では非滅菌土壌中よりも多くのプロピザミドが検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

今回検出されたプロピザミド、及びCO₂の量を追加して非滅菌
 土壌の各採取時期（14日後以降）における個々の代謝物の量を以下の表に示した。

採取 時期	処理放射能に対する%			
	プロピザミド			CO ₂
14日	102.0			0.3
1ヵ月	99.0			0.9
2ヵ月	84.1			1.9
3ヵ月	73.1 (73.0)			3.4
4ヵ月	67.6			4.4
6ヵ月	70.4			6.1
9ヵ月 b	69.6			4.9
12ヵ月	52.3 (52.2)			7.3

(注)

b : 9ヵ月後の数値は、元の試験結果を記載した（試料の輸送中の破損により、分析できなかったため）。

表中の（ ）の数値は、元の試験結果を記載した。

その結果、元の試験（資料No. 43）の結果と比較して、プロピザミド及び代謝物の量は、本質的に異なることはなかった。従って、プロピザミドの分解速度（半減期）を再計算する必要はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4. 水中動態に関する試験

1) 加水分解運命試験

① ^{14}C 標識プロピザミドを用いた水中における加水分解試験

(資料 No. 48)

試験機関：

報告書作成年：1973年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C - プロピザミド)

構造式；

試験方法： ^{14}C - プロピザミド150 μg をそれぞれ名目pH5、7、9の緩衝液100mLに加え、20°Cで28日間、さらに40°Cで14日間保った。試験開始17時間、2、5、9、14、21、28及び42日後にL S Cで各溶液の放射活性を測定した。

加水分解生成物の抽出はベンゼンを用い、定量・同定は抽出液について展開溶媒アセトン/ベンゼン (5:95) を用い、TLCにより合成標品と比較した。

なお、緩衝液の成分及びpHの実測値は以下のとおりである。

pH4.8 - 酢酸/酢酸ナトリウム (1:2)

pH7.4 - 市販のBeckman緩衝液

pH8.8 - アンモニア/塩化アンモニウム (1:3)

結果：1) 各採取時期での ^{14}C 放射活性の量 (プロピザミド換算) を以下の表に示した。

試料採取 時 期	プロピザミド換算 (ppm) (平均)		
	pH 5	pH 7	pH 9
17時間	1.46	1.46	1.42
2 日	1.47	1.48	1.50
5 日	1.32	1.34	1.34
9 日	1.34	1.41	1.42
14 日	1.30	1.43	1.38
21 日	1.33	1.39	1.37
28 日	1.34	1.36	1.40
42 日	1.49	1.55	1.49

溶液からの放射活性の消失はほとんどなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ベンゼン抽出後の水層部分の ^{14}C 活性を以下の表に示した。

試料採取 時 期	プロピザミド換算 (ppm) (平均)		
	pH 5	pH 7	pH 9
17時間	0.006	0.011	0.006
2 日	0.004	0.009	0.010
5 日	0.004	0.007	0.007
9 日	0.006	0.007	0.006
14 日	0.011	0.010	0.012
21 日	0.009	0.009	0.010
28 日	NDR	NDR	NDR
42 日	0.024	0.018	0.016

NDR : 検出されず

抽出によって、ほとんどすべて可溶性放射活性を水溶液から抽出することができた。

3) 加水分解生成物の同定・定量

28日後のTLC分析における個々の代謝物の量を以下の表に示した。

代謝物	塗布した全放射活性に対する%			
	pH 5	pH 7	pH 9	平均(概略)
プロピザミド	90.3	95.9	93.4	93

定量結果は正確なものではないが、放射活性の全体的傾向は極めて明瞭である。プロピザミドはどの時点でもすべてのpHで可溶性放射活性の90%以上を占めていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 水中光分解運命試験

① ^{14}C 標識プロピザミドを用いた水中光分解試験

(資料 No. 47)

試験機関:

報告書作成年: 1987年

供試標識化合物:

化学名; 3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式;

試験方法: ^{14}C -プロピザミドをアセトンに溶かし、 $166.6\ \mu\text{g}/\text{mL}$ のストック溶液を調製した。緩衝液は0.2M塩酸500mLを0.2Mトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン500mLに加えた後、この液750mLを脱イオン水で1,500mLに調製して用いた。この緩衝液のpHは7であった。

ストック溶液の4.8mL中の溶媒を窒素気流で蒸発させた後、緩衝液400mLを加えて試験溶液の表示濃度で $2.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

この試験溶液の試料を光分解チャンバー中に置き、30日間キセノンアークランプに露光した。この24時間連続照射は、約12時間太陽光照射に相当する。

なお、試料をチャンバー中で最も暗い位置に置いた暗所対照区を設けた。

さらに、増感物質として1%アセトンを試料に加えた試験区も設けた。

露光直前(0日)、露光後1.00、3.00、7.09、14.1、21.1及び30.0日に試料を採取し、LSCで放射能を測定した。

試料の一部をシリカゲルTLCプレートに塗布し、プロピザミドの濃度を測定した。

各時点のこのプロピザミド濃度を0時点で除して求めた0時点に対する%の自然対数を時間に対してプロットし、直線回帰式を用いて直線の勾配、すなわち速度常数(K)を決定した。半減期($t_{1/2}$)は以下の式で計算した。

$$t_{1/2} = \ln 2 / K$$

プロピザミドの光分解物の同定は試料をシリカゲルTLCプレートに塗布し、トルエン/アセトン(95:5)で展開した後、合成標品とクロマトグラフィーを行った。

^{14}C -プロピザミド及びその分解物の揮発性調査;

各試験系について、洗気びんに水で飽和し炭酸を除去した空気を通し、びんから出た空気をエチレングリコール、1N硫酸、1N水酸化カルシウム、第2の1N水酸化カルシウムの順に捕集し、その捕集液の ^{14}C 活性をLSCで測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 各試料からの ^{14}C 活性の全回収率を以下の表に示した。

試料採取時期	露光区(増感なし)		暗所区(増感なし)		露光区(増感あり)		暗所区(増感あり)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
0.00日	1.77	100	1.77	100	2.09	100	2.09	100
1.00日	1.74	98.3	1.70	96.0	2.06	98.6	2.06	98.6
3.00日	1.78	101	1.74	98.3	2.04	97.6	2.09	100
7.09日	1.77	100	1.79	101	2.04	97.6	2.18	104
14.1日	1.76	99.4	1.78	101	2.06	98.6	2.06	98.6
21.1日	1.84	104	1.72	97.2	2.02	96.7	2.14	102
30.0日	1.80	102	1.76	97.8	2.06	98.6	2.11	101

(注) A: プロピザミドとして表示 $\mu\text{g}/\text{mL}$

B: 最初(0.00日)のプロピザミドの濃度に対する%

全体の平均回収率は $99.6 \pm 1.99\%$ であった。

2) 揮発性試験において各捕集液中での ^{14}C 活性を以下の表に示した。

試験系	最初の濃度	プロピザミド換算 μg							回収率 (%)
		不揮発性分	チャンバーから舞い上った分	エチレングリコール	硫酸	水酸化カリウム1	水酸化カリウム2	合計	
露光区(増感なし)	88.5	99.5	0.938	0.0214	0.0541	0.484	1.48	102	115
暗所区(増感なし)	88.5	94.0	0.871	0.0306	0.00102	0.437	0.282	95.6	108
露光区(増感あり)	104.5	93.0	2.35	0.0102	0.00714	0.278	0.146	95.8	91.7
暗所区(増感あり)	104.5	99.0	0.378	0.122	0.0969	0.439	0.107	100	95.7

捕集液中の ^{14}C 活性の量では、増感した露光区で0.418%、増感した暗所区で0.732%、増感しない露光区で2.30%、増感しない暗所区で0.848%であったので、 ^{14}C 標識プロピザミドの光分解の間で有意な ^{14}C 活性の損失のないことを示している。 ^{14}C 活性の全体の回収率は103%であった。

3) 光分解の速度

試験試料は露光時間の増加に伴い、親化合物の濃度が指数関数的に減少することを示した。増感した露光区の数値定数は -0.620日^{-1} で、半減期は1.12日であった。増感しない露光区の数値定数は -0.0170日^{-1} で、半減期は40.8日であった。一方、増感した暗所区の数値定数は -0.000411日^{-1} で、半減期は1,686日、増感しない暗所区では数値定数は -0.000161日^{-1} で、半減期は4,304日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(申請者注)

東京春換算の半減期；pH 7 緩衝液=173.8日

(D T 50 sun) 自然水代替 (pH 7 緩衝液に1%アセトン添加) =4.77日

[人工光源の強度383 W/m²、

測定波長範囲300~750nm (全波長の放射照度の53.2%)、

D T 50lab (pH 7 緩衝液=40.8 日、自然水代替=1.12日)]

4) 光分解物の同定・定量

TLC分析における各代謝物の量を以下の表に示した。

30日目には増感しない

露光試料では、¹⁴C活性の55.7%がプロピザミドであつた。

増感した露光試料では、分解速度ははるかに速かつた。30日目にはプロピザミドはほとんど存在せず

① 増感しない区

試料採取時期	露光の有無	最初の濃度に対する%							
		プロピザミド							
0.00日	+	94.5							
	-	94.5							
1.00日	+	92.3							
	-	95.4							
3.00日	+	94.4							
	-	95.4							
7.09日	+	93.1							
	-	93.2							
14.1日	+	75.4							
	-	90.4							
21.1日	+	69.0							
	-	98.0							
30.0日	+	55.7							
	-	92.4							

②増感した区

試料 採取 時期	露光 の有 無	プロピ ザミド	最初の濃度に対する%											
0.00日	+	96.1												
	-	96.1												
1.00日	+	91.4												
	-	94.6												
3.00日	+	19.0												
	-	96.1												
7.09日	+	1.52												
	-	95.6												
14.1日	+	1.23												
	-	96.2												
21.1日	+	0.344												
	-	94.0												
30.0日	+	1.05												
	-	93.6												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ^{14}C 標識プロピザミドを用いた水中光分解試験

(資料No. 47-1)

試験機関：

報告書作成年：1987年

試験方法：増感しない露光試料及び増感した露光試料を酢酸エチルで抽出した後、その抽出物の ^{14}C 放射能をLSCで測定した。次いで、窒素気流下で濃縮し、さらに酢酸エチルで再溶解した。先に試験結果から、増感しない試料では14.1日まで有意な分解生成物がわずかであったため、14.1、21.1及び30.0日後の試料のみをシルカゲルTLCプレートに塗布し、クロロホルム/エタノール/酢酸(90:5:0.1、溶媒系A)で展開した。LSC分析のため、TLCプレートを12(バンド1から12)に分割した。

なお、増感した試料については、0日後から30日後までの全ての試料と30日後の増感しない試料を同時のシルカゲルTLCプレートに塗布した後、溶媒系Aで展開した。

分解生成物の単離・同定

上記のTLC分析の結果、増感した試料では3日後まで広範囲な分解がみられたので、3日後から30日後の酢酸エチル濃縮物を混合した後、シルカゲルTLCプレートに塗布し、溶媒系Aで展開した。オートラジオグラフィ後、8ヶ所の放射能バンドが認められた(Rf値が0.5より大きい4ヶ所、Rf値が約0.5の3ヶ所、原点1ヶ所)。3種類のより高極性バンドをヘキサン/酢酸エチル/酢酸(50:50:0.1、溶媒系B)で再度クロマトグラフィしたところ、さらに最も高極性のバンドが検出された。最も低極性のバンド(おそらく、プロピザミド)及び原点を除くこの7種類のバンドについて、GS/MS分析して分解生成物を推定した。一方、増感しない試料については、30日後の試料を溶媒系A、Bのみならず以下に示す溶媒系C及びDで合成標品とコクロマトグラフィすることにより、分解生成物を推定した。

溶媒系C：

溶媒系D：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

増感した30日後の試料では、 ^{14}C 放射能の25%が酢酸エチルで抽出されなかったことから、21及び30日後の試料を混合し、以下のフローチャートに従って、非抽出性水溶性試料中の物質を単離・同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：1) 各試料の酢酸エチル抽出物の濃縮操作過程における ^{14}C 放射能の回収率 (%) を以下の表に示した。

試料採取時期	露光区 (増感あり)	露光区 (増感なし)
0.00日	76.2	—
1.00日	89.2	—
3.00日	89.3	—
7.09日	89.7	—
14.1日	93.0	81.9
21.1日	85.6	75.7
30.0日	87.3	86.4

増感しない試料では全体の平均回収率は $81.3 \pm 4.4\%$ であった。
一方、増感した試料では、 $87.2\% \pm 4.9\%$ であった。

2) 光分解生成物の同定・定量

増感した及び増感しない試料における各代謝物の量を次頁のそれぞれ表1及び表2に示した。

先に TLC分析で用いた溶媒よりも本試験で用いた溶媒の方が分解生成物を分離するのにより適切であると思われ、先の試験で暫定的に同定した分解生成物は、本試験の結果から実在しないことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1 増感した試料の光分解生成物の分布

バンド名	光分解生成物	TLC分析における ¹⁴ C-総放射能に対する% *						
		0.0日	1.00日	3.00日	7.09日	14.1日	21.1日	30.0日
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11	プロピザミド	92.4	94.8	32.8	4.8	2.0	2.0	1.1
12								

(注) *: 表中の数値 (%) は、酢酸エチルで抽出された¹⁴C-総放射能に対する%に TLC分析回収率%を掛けて求めた。

表2 増感しない試料の光分解生成物の分布

バンド名	光分解生成物	TLC分析における ¹⁴ C-総放射能に対する% *		
		14.1日	21.1日	30.0日
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11	プロピザミド	81.3	76.2	56.1
12				

(注) *: 表中の数値 (%) は、酢酸エチルで抽出された¹⁴C-総放射能に対する%に TLC分析回収率%を掛けて求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

1) ^{14}C 標識プロピザミドを用いた土壌吸着・脱着試験

(資料 No. 44)

試験機関：

報告書作成年：1987年

供試標識化合物：

化学名；3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide (^{14}C -プロピザミド)

構造式；

供試土壌：6種類の土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌 No. 土性	有機質 %	砂 %	シルト %	粘土 %	陽イオン交換容量 (me/100g)	pH	容水量 %
I シルト質埴壌土	1.6	9.2	60.8	30.0	8.3	6.4	27.3
II 砂土	0.5	93.2	0.8	6.0	2.1	7.3	1.9
III 壤土	2.4	29.2	48.8	22.0	15.7	7.2	27.5
IV 砂壤土	2.4	65.2	22.8	12.0	11.4	4.9	11.3
V 埴壌土	1.2	18.2	39.8	42.0	8.1	7.5	20.6
VI 埴土	0.4	23.2	20.8	56.0	4.5	5.3	33.5

試験方法：吸着；

10mgの非標識プロピザミドを3.698mgの ^{14}C -プロピザミドを含むアセトニトリル4mLに溶かした後、0.01M塩化カルシウム溶液で調製した0.3929、0.7858及び1.4330ppm溶液20mLを乾燥させた各土壌1gに加えた。

この土壌懸濁液を25°C、24時間振とうし、吸着させた上平衡状態にした。

遠心分離後、上澄液についてLSC分析を行った。

脱着；

0.01M塩化カルシウム溶液25mLを土壌に加えた。この土壌懸濁液を25°C、24時間振とうし、脱着させた。遠心分離後、上澄液についてLSC分析を行った。

土壌については、物質収支を測定するため燃焼分析を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：Freundlich 等温式より求めた各土壌の吸着及び脱着に関する係数 (K_F^{ads} 及び K_F^{des} 値) 並びに定数 ($K_F^{ads}oc$ 及び $K_F^{des}oc$ 値) を以下に示した。

土壌 No.	吸 着				脱 着			
	K_F^{ads}	$K_F^{ads}oc$	1/n	相関係数	K_F^{des}	$K_F^{des}oc$	1/n	相関係数
I	5.16	548	1.07	0.9703	3.99	424	0.766	0.9998
II	3.47	1,180	1.14	0.9666	0.378	128	0.684	0.9978
III	10.1	714	1.00	0.9839	13.5	956	0.772	0.9997
IV	8.05	570	1.01	0.9830	8.06	571	0.793	0.9996
V	4.85	688	1.10	0.9687	6.22	881	0.930	0.9986
VI	3.15	1,340	1.22	0.9490	5.26	2,240	1.02	0.9817

各土壌の間で $K_F^{ads}oc$ 値が分かれていることは、有機物以外にプロピザミドの土壌吸着に影響を与える他の要因があることを示唆している。

K_F^{ads} と陽イオン交換容量との回帰分析で正の相関が得られたことから、有機物と陽イオン交換容量の両方が、異なる土壌で得られる K_F^{ads} 値に影響するであろうことを示唆している。

$K_F^{ads}oc$ 値を基にした化合物の土壌移行性を分類したところ、プロピザミドは移行性が小と分類される。

本試験での物質収支については、 ^{14}C の全体的な回収率が平均90%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) ^{14}C 標識プロピザミド代謝物を用いた土壌吸着・脱着試験

(資料 No. 45)

試験機関：

報告書作成年：1987年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) プロピザミド標準品を用いた土壌吸着試験

(資料 No. 46)

試験機関：

報告書作成年：1992年

検体の純度：

供試土壌：4種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌 No.	土 壤 群 名	採 取 場 所	土 性			有機炭素 含有率%	pH		陽イオン交換容 量 (me/100g)	りん酸 吸収係数
			砂%	シル%	粘土%		H ₂ O	KCl		
I	細粒 黄色土	福島 農試	CL			0.98	6.8	6.7	13.5	540
			53.4	22.8	23.8					
II	褐色火山 灰土壌	日植防 牛久	SiCL			4.11	6.8	6.9	21.4	2,000
			26.2	50.9	22.9					
III	灰色 台地土	愛知 農総試	SCL			1.11	6.6	6.0	7.9	290
			68.0	14.5	17.5					
IV	洪積 堆積土	和歌山 農試	LiC			1.37	5.4	5.2	11.0	410
			41.7	29.4	28.9					

試験方法：純水5mLを加え一夜放置した風乾土壌5gに0.01M塩化カルシウム溶液で希釈した検体の0.216、0.535、0.985及び1.97ppm溶液20mLを平衡化試験結果に基づき、25±1℃、16時間振とうさせた。

平衡化に達した後、遠心分離し、上澄液と残土を得る。

上澄液は、ヘキサンで抽出後、ガスクロマトグラフィー(ECD)で定量する。

一方、残土はアセトンで抽出後、ヘキサンに転溶し、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー(ECD)で定量する。

結果：吸着試験の結果を以下に示した。

(1) K及びKoc'

土壌	1/n ¹⁾	K _F ^{ads 1)}	r ¹⁾	oc% ²⁾	K _F ^{ads oc 3)}
I	0.825	2.19	0.991	0.98	203
II	0.782	6.19	0.992	4.11	171
III	0.783	1.96	0.982	1.11	258
IV	0.814	3.23	0.996	1.37	184

1)：Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2)：土壌中の有機炭素含有率

3)：K_F^{ads}を土壌のoc%で割り求めた有機炭素吸着係数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) Koc

Koc	128
	0.966
r	0.980

(注) K_f^{ads} 値とoc%の一次相関をとり、その勾配をKocとする。
aは切片、rは相関係数

(3) 物質収支 (0.985ppm試験溶液)

土壌 No.	初期量 (μ g)	プレート到着時 の吸着量(μ g)	平衡溶液中 (μ g)	不足量 (μ g)	回収率 (%)	
					実測値	平均値
I	19.70	6.41	13.66	+0.37	102	103
	19.70	6.42	13.97	+0.69	104	
II	19.70	7.37	8.40	3.93	80.0	82.4
	19.70	7.77	8.91	3.02	84.7	
III	19.70	6.43	14.27	+1.00	105	104
	19.70	6.35	14.23	+0.88	104	
IV	19.70	7.89	11.75	0.06	99.7	101
	19.70	8.69	11.60	+0.59	103	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝分解のまとめ

プロピザミドの動物、植物、土壌及び水中における代謝・分解、残留の要約は下記のとおりであり、結果の概要及び代謝経路図をそれぞれ次表及び次図に示した。

動物：

標識 ^{14}C -プロピザミドをラット及び牛に投与した試験では、広範囲な代謝物が検出され、ラットの尿及び糞でプロピザミドが検出された。

標識 ^{14}C -プロピザミドを用いたラットにおける経皮吸収試験では、

- ① 日本で市販されている50%水和剤の経皮吸収率は低用量（1.2mg/kg）及び高用量（66mg/kg）でそれぞれ19%及び17%でほぼ同じであった。
- ② 50%水和剤経皮投与後の ^{14}C -放射能の尿及び糞の排泄パターンは低用量と高用量で類似しており、その大部分が最初の4日以内に尿と糞で同量ずつ排泄された。
- ③ 血漿または全血中の ^{14}C 最高濃度は投与容量に比例した。
- ④ 血漿からの ^{14}C -放射能の排泄半減期は、低用量及び高用量でそれぞれ32及び27時間であり、顕著には異ならなかった。
- ⑤ 一方、経口投与では経皮投与よりも高比率（88%）で吸収され、かつより速やかに（2日以内）排泄された。

標識 ^{14}C -プロピザミドを用いたラットにおける薬動態試験において、 ^{14}C -プロピザミドを2及び100mg/kgの用量で経口投与すると、 ^{14}C -放射能の大部分は2日以内に急速に排泄され、無視し得る量が7日後の組織・臓器（0.3%未満）と残部カーカス（1~3%）に残留したに過ぎなかった。血漿からの ^{14}C -放射能の排泄半減期は2mg/kgの用量で2相性、すなわち急速相13時間、緩徐相37~45時間であるのに対して、100mg/kgの用量では1相性、すなわち急速相24~25時間であった。

代謝物の同定に関する試験では、ラットの尿中代謝物全体のプロファイルは性（雌と雄）及びすべての投与群（2mg/kg、100mg/kg及びパルス）の間で本質的に同一であった。

一方、糞中の代謝物プロファイルは雌雄の間で同様であったが、投与群の間ではいくつかの差異を示した。2mg/kg投与群とパルス投与群では代謝物プロファイルは同様であったけれども、100mg/kg投与群とではいくつかの差異が見られた（100mg/kg投与群でプロピザミド約66% に対して2mg/kg及びパルス投与群でプロピザミド約21%）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

植 物：

アルファルファ、レタス及びセイヨウアブラナを用いて代謝試験を実施した。

標識 ^{14}C -プロピザミドを1回処理したアルファルファの代謝試験では、処理後112日の間に植物体の残留放射能が著しく減少し、50及び112日後において処理1日後の総残留放射能に対する割合でそれぞれ1.1% (1.8ppm) 及び0.3% (0.5ppm) に減少した。メタノール可溶分画からプロピザミドが検出され、

標識 ^{14}C -プロピザミド224g A. I. /10a/46.8Lを播種直後及び発芽後の2回処理したレタスの代謝試験では、第2回処理55日後(収穫時)において第2回処理直後の総残留放射能に対する割合で2.2% (0.957ppm) に減少した。レタスの代謝物中の唯一の最大成分は、プロピザミドであり、収穫時の総残留放射能の42.5% (0.407ppm) を占めていた。

一方、標識 ^{14}C -プロピザミド448g A. I. /10a/46.8Lを発芽後の1回処理したアルファルファの代謝試験では、42及び120日(収穫時)後において処理直後の総残留放射能に対する割合でそれぞれ1.2% (3.6ppm) 及び0.16% (0.48ppm) に減少した。アルファルファの代謝物中の唯一の最大成分は、プロピザミドであり、収穫時の総残留放射能の50% (0.25ppm) を占めていた。

標識 ^{14}C -プロピザミドを用いたセイヨウアブラナの代謝試験においても、茎葉ではプロピザミドが最大成分であり、収穫時の総残留放射能の16% (0.04ppm) を占めていた。根ではプロピザミドが総残留放射能の14% (0.28ppm) 検出された。種子中からはプロピザミドは検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝経路図に示すとおり、3,5-ジクロロフェニル基がセイヨウアブラナ、レタス及びアルファルファ中で変化しないため、抱合体も含めて同じ化合物、すなわち3,5-ジクロロ安息香酸に加水分解することが可能であろう。

したがって、アミド結合の加水分解により生成した酸のメチル化する作物残留分析法により代謝物はすべて検出可能と考えられる。

土 壤：

暗所、好氣的条件下で25°C、12ヵ月間インキュベートした砂壤土中の 標識-¹⁴C-プロピザミド (4ppm添加) は392日で半分が分解した。12ヵ月後ではCO₂が添加した量の 7%の割合で同定された。

26°C、暗所にて好氣的条件下で30日間、さらに嫌氣的条件下で60日間インキュベートした砂壤土中の 標識-¹⁴C-プロピザミドはゆっくり分解し、90日後でも添加した量の91%がプロピザミドの形で存在した。

日本及び米国での畑地土壌を用いた土壌吸着・脱着試験では、プロピザミドの土壌移行性は米国土壌で小さく、日本土壌で中等度と分類された。

米国での土壌代謝試験で半減期が長期間であったが、我が国の土壌残留試験では半減期が圃場で7~50日、容器内で12~15日と短いことから、プロピザミドは土壌中に蓄積しないと考えられる。

水中での挙動：

20°Cで28日間、さらに40°Cで14日間インキュベートした 標識-¹⁴C-プロピザミド1.5ppmは、緩衝液(pH4.8、7.4及び8.8)中で安定であった。40日後でも総放射能の90%以上がプロピザミドの形で存在した。

一方、人工光(キセノンアークランプ)に連続30日露光後の 標識-¹⁴C-プロピザミドはpH7の緩衝液中では、41日で半分が分解した。

暗所対照区ではプロピザミドは30日間の試験期間中、依然として安定のままであり、半減期は4,304日であった。

以上の結果から、プロピザミドは水中では急速に変化しないが、光分解や溶液からの土壌による吸着等の環境要因が水系に無意図的に存在した場合のプロピザミドを消失させる役割を果たすであろう。

<代謝分解の概要>

代謝分解物				プロピ ザミド												
a)	ラ 投 与 量 △ mg / kg ▽	100	尿	0～	♂	0.12										
				3日	♀	0.13										
			糞	0～	♂	37.4										
				3日	♀	40.9										
			2	尿	0～	♂	0.19									
					4日	♀	0.12									
		糞		0～	♂	9.8										
				2日	♀	10.9										
		パ ル ス	尿	0～	♂	0.11										
				4日	♀	0.18										
			糞	0～	♂	9.2										
				2日	♀	9.4										
d)	レ タ ス 224g ai/10a 2回散布	茎 葉	0日後		96.4 (42.8)											
			15日後		85.6 (4.32)											
			30日後		61.9 (2.95)											
			55日後		42.5 (0.407)											
	ア ル フ ァ ル フ ァ 448g ai/10a 1回散布	茎 葉	25日後		84.0 (9.53)											
			42日後		73.0 (2.63)											
			120日後		50.0 (0.25)											
	セ イ ヨ ウ ア ブ ラ ナ 160 g ai/10a 1回散布	茎	0日		97.5 (36.3)											
			31日後		89.4 (6.4)											
			104日後		83.6 (1.4)											
		葉 種子 根			15.5 (0.043)											
			188日 (収穫期)													
				13.9 (0.283)												

(注) a) : 数値は、投与量%で示した。

d) : 数値は、植物体中の総残留放射能に対する割合 (%) で、() は ppm で示した。

空欄は、検出されず

<代謝分解の概要>

土壌 j (嫌氣的 試験)	代謝分解物		プロピ ザミド																												
	14C-プロピザミド 砂壌土 4ppm 添加	14C-非滅菌 プロピ ザミド 砂壌土 4ppm 添加																								滅菌 土壌					
土壌 j (嫌氣的 試験)	14C-プロピザミド 砂壌土 4ppm 添加	14C-非滅菌 プロピ ザミド 砂壌土 4ppm 添加	99.0	0日後																											
				30日後																											
				60日後																											
				0日後																											
				14日後																											
				1ヵ月後																											
				2ヵ月後																											
				3ヵ月後																											
				4ヵ月後																											
				6ヵ月後																											
				9ヵ月後																											
				12ヵ月後																											
水中 k 光分解	14C-プロピザミド pH 7 緩衝液 2.0 µg/mL	滅菌 土壌	102.0	1ヵ月後																											
			98.8	3ヵ月後																											
			56.1	30.0日後																											

(注) j) : 数値は、処理放射能に対する%で示した。
 k) : 数値は、酢酸エチルで抽出された14C-総放射能に対する%にTLC分析回収率を掛けて求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。
プロピザミドの動植物等における代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

[附] プロピザミドの開発年表