

B. 原体混在物を用いた試験成績

1. のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1996年

検体：

純度：%

供試動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス、6週令、体重：雄 25.5～29.8g、雌 19.8～23.1g、
一群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：2000mg/kg および 5000mg/kg の用量を設定した投与群を設けた。

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、約20時間絶食した動物に8および20mL/kgの割合で
1回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与直前に測定した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2,000、5,000
L.D ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄とも >5,000
死亡開始時間および終了時間	雌雄とも死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雌雄とも発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >5,000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5,000

中毒症状および死亡は認められなかった。

2. の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 混2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1996年

検 体：

純 度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2*uvrA*株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検討した。

溶媒としてDMSOを用いた。

[用量設定根拠]

本試験における用量を、S9Mix非存在下のTA100、TA1535株は313~9.77 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、TA98、TA1537およびWP2*uvrA*株は1250~39.1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、S9Mix存在下でのTA100株は78.1~2.44 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、TA98、TA1535、TA1537およびWP2*uvrA*株は313~9.77 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ とした。本試験は1回実施した。

試験結果：試験結果を次頁にまとめた。

本試験のS9Mix非存在下のTA1537株において菌の生育阻害が認められない用量が4用量に満たなかったため、313~9.77 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の用量で追加試験を行った。本試験および追加試験を通してS9Mix存在下および非存在下ともに検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照群の2倍を越えて用量依存的に増加することはなかった。一方、S9Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照である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-アミノアクリジンおよび2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下では、 に突然変異誘発能はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

	薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9Mix	復帰変異コロニー数/プレート ^{a)}				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
本 試 験	溶媒対照 ^{b)}		—	97	9	24	19	8
		9.77	—	99	9	NT	NT	NT
		19.5	—	98	11	NT	NT	NT
		39.1	—	88	5	20	19	9
		78.1	—	87	10	19	22	7
		156	—	87*	8*	25	19	2*
		313	—	90*	8*	23	16	5*
		625	—	NT	NT	16*	21*	5*
		1250	—	NT	NT	22*	18*	2*
	陽性対照		—	640 ^{c)}	267 ^{d)}	167 ^{e)}	445 ^{e)}	595 ^{f)}
	溶媒対照 ^{b)}		+	98	11	24	36	7
		2.44	+	112	NT	NT	NT	NT
		4.88	+	106	NT	NT	NT	NT
		9.77	+	113	8	18	43	11
		19.5	+	112	10	21	33	7
	39.1	+	108	7	23	37	6	
	78.1	+	119*	12	15	43	9	
	156	+	NT	5*	24	35	11	
	313	+	NT	7*	21	29	10	
陽性対照		+	533 ^{g)}	188 ^{h)}	579 ⁱ⁾	312 ^{j)}	138 ^{h)}	
追 加 試 験	薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9Mix	復帰変異コロニー数/プレート ^{a)}				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
	溶媒対照 ^{b)}		—	NT	NT	NT	NT	7
		9.77	—	NT	NT	NT	NT	8
		19.5	—	NT	NT	NT	NT	11
		39.1	—	NT	NT	NT	NT	11
		78.1	—	NT	NT	NT	NT	10
		156	—	NT	NT	NT	NT	6*
		313	—	NT	NT	NT	NT	6*
		625	—	NT	NT	NT	NT	NT
		1250	—	NT	NT	NT	NT	NT
	陽性対照		—	NT	NT	NT	NT	587 ^{j)}
	溶媒対照 ^{b)}		+	NT	NT	NT	NT	NT
		2.44	+	NT	NT	NT	NT	NT
	4.88	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	9.77	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	19.5	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	39.1	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	78.1	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	156	+	NT	NT	NT	NT	NT	
	313	+	NT	NT	NT	NT	NT	
陽性対照		+	NT	NT	NT	NT	NT	

a) : 数値は2枚のプレートの平均値を示す。

b) : ジメチルスルホキシド

c) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

0.01 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

d) : アジ化ナトリウム

0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

e) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

0.1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

f) : 9-アミノアクリジン

80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

g) : 2-アミノアントラセン

1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

h) : 2-アミノアントラセン

2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

i) : 2-アミノアントラセン

10 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

j) : 2-アミノアントラセン

0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 検体による生育阻害作用が認められた

— : 検体の析出が認められた

NT : 試験せず

C. 製剤を用いた試験成績

1. ジクロシメット 3%粒剤 (商品名: デラウス粒剤)

(1) ジクロシメット 3%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: ポリサーチセンター

報告書作成年: 1998年 [GLP 対応]

検 体: ジクロシメット 3%粒剤 (商品名: デラウス粒剤)

組 成: ジクロシメット原体 3%
鉱物質微粉等 残量

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット (7週齢), 1群雌雄各5匹

開始時体重: 雄 230~249g, 雌 155~171g

観察期間: 14日間

試験方法: 1用量の投与群および対照群を設けた。

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に 20mL/kg の割合で 1回強制経口投与した。対照群の動物には、蒸留水を 20mL/kg の割合で同様に投与した。

観察・検査項目: 一般症状及び生死を 14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14日に測定し、試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5,000	>5,000
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	投与後約 2 時間から発現 投与後約 4 時間に消失	投与後約 1 時間から発現 投与後約 4 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000

中毒症状としては、流涎が観察された。

体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) ジクロシメット 3% 粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製 1-2)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット 3% 粒剤 (商品名：デラウス粒剤)

組 成：ジクロシメット原体 3%
 鋳物質微粉等 残量

供試動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス (7 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重：雄 26.1~29.0g、雌 20.3~23.2g

観察期間：14 日間

試験方法：1 用量の投与群および対照群を設けた。

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。
対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目：一般症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0, 5,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5,000	>5,000
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	発現例なし	
毒性徴候のみとめられな かった最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(3) ジクロシメット 3% 粒剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製 1-3)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット 3% 粒剤 (商品名：デラウス粒剤)

組 成：ジクロシメット原体 3%
 鉱物質微粉等 残量

供試動物：Crj:CD(SD)系ラット (7 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

投与開始時体重：雄 255~269g、雌 179~202g

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体をリント布 (4×5cm) にのせ、蒸留水(0.8mL)で湿らせて、刈毛(5×6cm)した背部皮膚に 24 時間塗布した。対照群には蒸留水(0.8mL)のみを同様に塗布した。

観察・検査項目：一般症状及び生死を投与後 6 時間までは、頻繁 (投与直後、5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後) に、その後は 1 日 1 回、14 日間観察した。体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、2,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2,000	>2,000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	2,000	2,000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	2,000	2,000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(4) ジクロシメット 3% 粒剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 製1-4)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

検 体 : ジクロシメット 3% 粒剤 (商品名 : デラウス粒剤)

組 成 : ジクロシメット原体 3%
 敏物質微粉等 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.29~2.69kg、雌 6 匹

観察期間 : 検体除去後 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に同量の注射用水で湿らせてから貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残っ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 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物番号	項 目	最高 評点*	適用後の経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮 腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 : 0						

※ : 判定基準の最高評点

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

(5) ジクロシメット3%粒剤のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製1-5)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

検 体 : ジクロシメット3%粒剤 (商品名: デラウス粒剤)

組 成 : ジクロシメット原体 3%
 鋳物質微粉等 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、14週齢、体重2.37~2.70kg、雌6匹

観察期間 : 適用後72時間観察

方 法 : 検体0.1gを左眼に投与した。

観察項目 : 投与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 の基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目			最高 評点*	適用後時間又は日数				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1102	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	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1103	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	1	0
浮腫			4	1	0	0	0	
眼脂分泌			3	1	0	0	0	
動物 番号 1104	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	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	1	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項 目		最高 評点*	適用後時間又は日数					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
井 洗 眼 群	動物 番号 1105	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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1106	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	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	合 計*		660	30	10	2	0	
	平 均		110	5.0	1.7	0.3	0	

※：判定基準の最高評点 *：Draize 法による評価点（最高 110 点）

結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌がみられ、平均値の最大値は 5.0 であり、軽度の刺激性とみなされた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、軽度の刺激性があると考えられた。

(6) ジクロシメット3%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-6)

試験機関 : 株式会社ボソリサーチセンター

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

検 体 : ジクロシメット3%粒剤 (商品名 : デラウス粒剤)

組 成 : ジクロシメット原体 3%
 鉍物質微粉等 残量

試験動物 : ハートレー系雌モルモット、7週齢、体重405~457g、1群20匹

試験期間 : 30日間観察

方 法 : Buehler法

投与量設定根拠 ; 予備試験において検体そのまま、50、25 および10%水溶液で刺激反応は認められなかった。従って検体そのままを感作誘導および誘発濃度とした。

感 作 ; 検体0.2gを注射用水で湿らせた直径2.5cmのパッチを用いて剃毛した動物の左側胴部に貼付し、6時間後に除去した。同様の操作を7日毎に合計3回実施した。

誘 発 ; 最終感作の13日後に、検体0.2gを注射用水で湿らせた直径2.5cmのパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、6時間後に除去した。

観察項目 : 誘発除去24および48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等をDrizeの基準により肉眼的に観察した。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	検体濃度	皮膚反応	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)	
				24時間					48時間					24時間	48時間			
				皮膚反応評点														
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	0							
検体	感作群	20	原末	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	原末	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照 DNCB の皮膚感作性試験結果

群	供試動物数	検体濃度	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)		
			皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間	
				皮膚反応評点														
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
DNCB	感作群	10	0.25 %	紅斑	0	3	7	0	0	0	2	8	0	0	1.7	1.8	10	100
				浮腫	3	7	0	0	0	9	1	0	0	0	0.7	0.1	10	100
	非感作群	10	0.25 %	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

以上の結果から、本剤は皮膚感作性はないものと思われる。

2. ジクロシメット 0.3%粉剤 DL (商品名: デラウス粉剤 DL)

(1) ジクロシメット 0.3%粉剤 DL 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: ポゾリサーチセンター
報告書作成年: 1998年 [GLP 対応]

検 体: ジクロシメット 0.3%粉剤 DL (商品名: デラウス粉剤 DL)

組 成: ジクロシメット原体 0.3%
鋳物質微粉、凝集剤等 残量供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7週齢、体重: 雄 215~237g、雌 167~180g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 5000mg/kg の用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、16 時間絶食させた動物に
20mL/kg の割合で 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%メチルセルロース
水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の
全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、5,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5,000	>5,000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製 2 - 2)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL (商品名：デラウス粉剤 DL)

組 成：ジクロシメット原体 0.3%
鉍物質微粉、凝集剤等 残量供試動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重：雄 23.3~30.4g、雌 20.3~23.8g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：5000mg/kg の用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、16 時間絶食させた動物に
20mL/kg の割合で 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%メチルセルロース
水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の
全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5、000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5,000	>5,000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	5,000	5,000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(3) ジクロシメット 0.3%粉剤 DL のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 2 - 3)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット 0.3%粉剤 DL (商品名：デラウス粉剤 DL)

組 成：ジクロシメット原体 0.3%
鋳物質微粉、凝集剤等 残量供試動物：Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢、体重：雄 263~281g、雌 185~199g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：2000mg/kg の用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体をリント布 (4×5cm) にのせ、0.8mL の蒸留水で湿らせて、刈毛した
背部皮膚に貼付し、24 時間塗布した。対照群には蒸留水のみを同様に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の
全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0, 2, 000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2, 000	>2, 000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	2, 000	2, 000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	2, 000	2, 000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化
は認められなかった。

(4) ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 製2-4)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター
 報告書作成年 : 1998年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL (商品名 : デラウス粉剤 DL)
 組 成 : ジクロシメット原体 0.3%
 鉱物質微粉、凝集剤等 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.57~2.78kg、雌 6 匹

観察期間 : 検体除去後 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5g を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に同量の注射用水で湿らせてから貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残っ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 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物番号	項 目	最高 採点*	適用後の経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮 腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 : 0						

※ : 判定基準の最高採点

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

(5) ジクロシメット 0.3%粉剤 DL のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製2-5)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター
 報告書作成年 : 1998年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット 0.3%粉剤 DL (商品名 : デラウス粉剤 DL)

組 成 : ジクロシメット原体 0.3%
 鉱物質微粉、凝集剤等 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.38~2.78kg、雌 6 匹

観察期間 : 適用後 72 時間観察

方 法 : 検体 0.1g を左眼に投与した。

観察項目 : 投与 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 の基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高 評点*	適用後時間又は回数						
		1時間	24時間	48時間	72時間			
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1102	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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
動物 番号 1103	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	
		眼脂分泌	3	1	0	0	0	
動物 番号 1104	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	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	1	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項 目				最高 評点*	適用後時間又は日数				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1105	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	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	1	0	0	0	
	動物 番号 1106	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	0	0	0	0	
			眼脂分泌	3	1	0	0	0	
	合 計*				660	28	8	0	0
	平 均				110	4.7	1.3	0	0

※：判定基準の最高評点 *：Draize 法による評価点（最高 110 点）

結膜の発赤、浮腫および眼脂分泌がみられ、平均値の最大値は 4.7 であり、ごく軽度の刺激性とみなされた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性があると考えられた。

(6) ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2-6)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター
 報告書作成年 : 1998年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット 0.3% 粉剤 DL (商品名 : デラウス粉剤 DL)

組 成 : ジクロシメット原体 0.3%
 鋳物質微粉、凝集剤等 残量

試験動物 : ハートレー系雌モルモット、7 週齢、体重 370~449g、1 群 20 匹

試験期間 : 30 日間観察

方 法 : Buehler 法

投与量設定根拠 ; 予備試験において検体そのまま、50、25 および 10% 水溶液で刺激反応は認められなかった。従って検体そのままを感作誘導および誘発濃度とした。

感 作 ; 検体 0.2g を注射用水で湿らせた直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の左側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。

誘 発 ; 最終感作の 13 日後に、検体 0.2g を注射用水で湿らせた直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。

観察項目 : 誘発除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を Drize の基準により肉眼的に観察した。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	検体濃度	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)		
			皮膚反応	24 時間					48 時間					24 時間			48 時間	
				皮膚反応評点														
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
検 体	感作群	20	原末	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	原末	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照 DNCB の皮膚感作性試験結果

群	供試動物数	検体濃度	皮膚反応	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)			
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間					
				皮膚反応評点																
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
DNCB	感作群	10	0.25 %	紅斑	0	3	7	0	0	0	0	2	8	0	0	1.7	1.8	10	100	
				浮腫	3	7	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	0.7	0.1	10
	非感作群	10	0.25 %	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

以上の結果から、本剤は皮膚感作性はないものと思われる。

3. ジクロシメット5%粉剤（商品名：デラウス箱粉剤5）

(1) ジクロシメット5%粉剤のラットを用いた急性経口投与毒性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株) パナファーム・ラボラトリーズ

報告書作成日：2007年【GLP対応】

検 体：ジクロシメット5%粉剤（商品名：デラウス箱粉剤5）

組 成：ジクロシメット原体 5.0%

鋳物質微粉等 残量

供試動物：Cri:CD(SD)系ラット、9週齢、体重：実験1 195.0～197.4g、実験2 193.5～197.1g、
一群雌3匹

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を0.5 w/v%メチルセルロース溶液に懸濁して200mg/mLの懸濁液を調製した。
この溶液をテフロン製胃管を用いて18時間絶食させた動物に10mL/kgの割合で経口的に胃内投与した。

観察・検査項目：一般状態の観察及び生死の有無を14日間観察した。また、投与日の投与前（投与0日）、並びに投与後1、3、7、10及び14日の午前に体重を測定した。観察期間終了後に、全ての動物の器官及び組織について異常の有無を検査した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	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	投与後30分～投与後3時間
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

毒性兆候としては、2000mg/kgの群において流涎が認められた。死亡は認められず、体重および剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(2) ジクロシメット5%粉剤のラットを用いた急性経皮投与毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株)パナファーム・ラボラトリーズ

報告書作成年：2007年【GLP対応】

検 体：ジクロシメット5%粉剤（商品名：テラウス箱粉剤5）

組 成：ジクロシメット原体 5.0%

鉱物質微粉等 残量

供試動物：Cr1:CD(SD)系ラット、雄8週齢、雌10週齢、一群雌雄各5匹

投与日体重：雄 245.5~263.4 g、雌 224.1~239.2 g

観察期間：14日間

投与方法：2000mg/kgの投与量で、検体をリント布に均一にのせて1mLの注射用水で湿らせ、ラットの剃毛した皮膚の約4×5cmの部分にあてがい、粘着性伸縮包帯で24時間閉塞した。24時間後、微温湯で湿らせたガーゼで塗布面を拭き取った。対照群は被験物質を塗付しないことを除いて同様に処置した。投与中は動物に首枷を装着した。

観察・検査項目：一般状態の観察及び生死の有無を14日間観察した。また、投与日の投与前（投与0日）、並びに投与後1、3、5、7、10及び14日の午前に体重を測定した。観察期間終了後に、全ての動物の器官及び組織について異常の有無を検査した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共>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	発現例なし
毒性兆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

毒性兆候および死亡は認められず、体重変化への影響もなかった。剖検においても検体投与の影響は認められず、また、投与部位の刺激性も認められなかった。

(3) ジクロシメット5%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製3-3)

試験機関：(株)ボゾリサーチ

報告書作成年：2007年【GLP対応】

検 体：ジクロシメット5%粉剤（商品名：デラウス箱粉剤5）

組 成：ジクロシメット原体 5.0%

鉱物質微粉等 残量

供試動物：日本白色種雌ウサギ、試験開始時17週齢、体重2.72~3.19kg、1群雌3匹

観察期間：検体除去後72時間観察

投与方法：検体0.5gを2.5cm四方のリント布にのせ、0.5mLの注射用水で均一に湿らせた後、刈毛した3匹の動物の背部皮膚に半閉塞貼付した。貼付時間は4時間とし、皮膚表面に残っ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時間後に貼付部位の刺激性変化（紅斑・痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draizeの基準に従って採点した。

一般状態は検体除去直後、除去1、4及び5時間後に、その後は除去3日後まで1日1回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物 番号	項 目	最高 評点*	除去後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

皮膚一次刺激性指数：0

※：判定基準の最高評点

検体投与部位では、検体除去1、24、48及び72時間後に紅斑及び浮腫などの刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は見られなかった。

以上の結果から、ジクロシメット5%粉剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

(4) ジクロシメット5%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製3-4)

試験機関：(株)ボツリサーチセンター

報告書作成年：2007年【GLP対応】

検 体：ジクロシメット5%粉剤（商品名：デラウス箱粉剤5）

組 成：ジクロシメット原体 5.0%

鋳物質微粉等 残量

供試動物：日本白色種ウサギ

非洗眼群；雌3匹、試験開始時15週齢、体重2.43～2.51kg

洗 眼 群；雌3匹、試験開始時16週齢、体重2.55～2.72kg

観察期間：適用後72時間観察

投与方法：検体0.1mL容量を非洗眼群及び洗眼群の左眼の下眼瞼結膜嚢内に適用した。洗眼群については適用30秒後に100mLの注射用水で30秒間洗眼した。なお、右眼は対照眼とした。

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 の基準に従って採点した。一般状態は適用直後から適用6時間後までは1時間ごとに、その後は適用3日後まで1日1回観察した。また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目				最高 評点*	適 用 後 時 間			
					1時間	24時間	48時間	72時間
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	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
		浮腫		4	2	0	0	0
		分泌		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
		浮腫		4	2	0	0	0
		分泌		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
		浮腫		4	2	0	0	0
		分泌		3	2	1	0	0
合 計*				330	28	6	0	0
平 均				110	9.3	2.0	0	0

※：判定基準の最高評点

*：合計は Draize 法による評価点（最高110点）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項 目		最高 評点*	適 用 後 時 間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
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	1.0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0
		分泌	3	0.3	0.3	0	0
	合 計*		110	4.7	2.7	0	0

※：判定基準の最高評点

*：合計は Draize 法による評価点（最高 110 点）

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群では、適用 1 時間後の観察で発赤（評点 1）、浮腫（評点 2）及び分泌物（評点 1 又は 2）が認められた。これらの反応は適用 24 時間後より軽減し、48 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として閉眼が観察された。平均値の最大値は 9.3 であった。

洗眼群における結膜の刺激性変化は、適用 1 時間後の観察で発赤（評点 1）、浮腫（評点 1）及び分泌物（評点 1）が認められた。これらの反応は適用 24 時間後より軽減し、48 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化はいずれの動物にも観察されなかった。平均値の最大値は 4.7 であった。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体適用による異常は見られなかった。

以上の結果から、ジクロシメット 5% 粉剤はウサギの眼に対して「極く軽度の刺激性あり」と結論された。また、洗眼により刺激性の軽減が認められた。

(5) ジクロシメット 5% 粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 3-5)

試験機関：(株)ポリアサセンター

報告書作成年：2007年【GLP 対応】

検 体：ジクロシメット 5% 粉剤（商品名：デラウス箱粉剤 5）
 組 成：ジクロシメット原体 5.0%
 鋳物質微粉等 残量

供試動物：ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 311~407g、
 検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間：感作開始後 30 日間観察

試験操作：Buehler Test 法

投与量設定根拠：

検体粉末 0.2g を 0.2mL の注射用水で湿らせた状態（100%）、および注射用水を用いて調製した検体の 50、25 及び 10%（w/v%）を各 0.2mL ずつ側胸部の皮膚に 6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 100%とした。

感 作：感作開始日（0 日）に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胸部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体原末 0.2g を 0.2mL の注射用水で湿らせた状態（100%）で塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には注射用水を同様に投与した。

惹 起：最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胸部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに検体原末 0.2g を 0.2mL の注射用水で湿らせた状態（100%）で塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照：同研究所で 6 箇月に 1 回実施している DNCB を用いた背景データ収集試験（最近時：2006 年 7 月 6 日～2006 年 9 月 29 日）の結果を引用した。

観察項目：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。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果：各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点は以下の表の通りである。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	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	感作群	20	100% 検体	100% 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	100% 検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	1% DNCB	0.25% DNCB	0	0	6	4	0	5	5	0	2.4	1.5	10	100
				エタノール	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	5	エタノール	0.25% DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
				エタノール	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%) = 陽性感作動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジクロシメット5%粉剤に皮膚感作性はないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. ジクロシメット 7.5%フロアブル (商品名: デラウスフロアブル)

(1) ジクロシメット 7.5%フロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-1)

試験機関: ポリサーチセンター

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体: ジクロシメット 7.5%フロアブル (商品名: デラウスフロアブル)

組 成: ジクロシメット原体 7.5%
水、界面活性剤残量

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7週齢、体重: 雄 229~247g、雌 167~180g、
一群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 5000mg/kgの用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、16時間絶食させた動物に20mL/kgの割合で
1回強制経口投与した。対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定し、試験終了時の
全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、5、000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5、000	>5、000
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	投与後約15分から発現 投与後約4時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5、000	5、000

中毒症状としては、雌雄で流涎が観察された。

体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) ジクロシメット 7.5%フロアブルのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製4-2)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998年 「GLP対応」

検 体：ジクロシメット 7.5%フロアブル（商品名：デラウスフロアブル）

組 成：ジクロシメット原体 7.5%
水、界面活性剤残量供試動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス、7週齢、体重：雄 26.6～29.6g、雌 20.1～24.8g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：5000mg/kg の用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 20mL/kg の割合で
1 回強制経口投与した。対照群には蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の
全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0, 5, 000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5, 000	>5, 000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	5, 000	5, 000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	5, 000	5, 000

中毒症状、体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(3) ジクロシメット 7.5%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製4-3)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1998年 [GLP対応]

検 体：ジクロシメット 7.5%フロアブル（商品名：デラウスフロアブル）

組 成：ジクロシメット原体 7.5%
水、界面活性剤残量供試動物：Crj:CD(SD)系ラット、7週齢、体重：雄 286～298g、雌 180～205g、
群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：2000mg/kgの用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法：検体をリント布（4×5cm）にのせ、刈毛した背部皮膚に貼付し、
24時間塗布した。対照群には蒸留水のみを同様に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与開始時、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定し、試験終了時の
全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、2,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2,000	>2,000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	2,000	2,000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	2,000	2,000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化
は認められなかった。

(4) ジクロシメット 7.5%フロアブルのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 製4-4)

試験機関 : 株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

検 体 : ジクロシメット 7.5%フロアブル (商品名 : デラウスフロアブル)

組 成 : ジクロシメット原体 7.5%
水、界面活性剤 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.43~2.76kg、雌 6 匹

観察期間 : 検体除去後 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5mL を刈毛した動物の背部の皮膚 (2.5cm 四方) に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残っ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 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物番号	項 目	最高 評点※	適用後の経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮 腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 : 0						

※ : 判定基準の最高評点

検体投与部位になんら刺激性変化はみられず、一般状態にも特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

(5) ジクロシメット 7.5%フロアブルのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製4-5)

試験機関 : 株式会社 ポゾリサーチセンター

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

検 体 : ジクロシメット 7.5%フロアブル (商品名: デラウスフロアブル)

組 成 : ジクロシメット原体 7.5%
水、界面活性剤 残量

試験動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.57~2.88kg、雌 6 匹

観察期間 : 適用後 72 時間観察

方 法 : 検体 0.1mL を左眼に投与した。

観察項目 : 投与 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 の基準に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点*	適用後時間又は日数					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜 程度	4	0	0	0	0	
		混濁 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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 程度	4	0	0	0	0	
		混濁 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
			眼脂分泌	3	1	0	0	0
	動物 番号 1103	角膜 程度	4	0	0	0	0	
		混濁 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	
眼脂分泌			3	1	0	0	0	
動物 番号 1104	角膜 程度	4	0	0	0	0		
	混濁 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	
		眼脂分泌	3	1	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項 目				最高 評点*	適用後時間又は日数				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1105	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	
			眼脂分泌	3	1	0	0	0	
	動物 番号 1106	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	
			眼脂分泌	3	1	0	0	0	
	合 計*				660	24	0	0	0
	平 均				110	4.0	0	0	0

※：判定基準の最高評点 *：Draize 法による評価点（最高 110 点）

結膜の発赤および眼脂分泌がみられ、平均値の最大値は 4.0 であり、ごく軽度の刺激性とみなされた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性があると考えられた。

(6) ジクロシメット 7.5%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4-6)

試験機関 : 株式会社ポゾリサーチセンター
 報告書作成年 : 1998年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット 7.5%フロアブル (商品名: デラウスフロアブル)

組 成 : ジクロシメット原体 7.5%
 水、界面活性剤 残量

試験動物 : ハートレー系雌モルモット、7週齢、体重 352~470g、1群 20匹

試験期間 : 30日間観察

方 法 : Buehler 法

投与量設定根拠 ; 予備試験において検体そのまま、50、25 および 10%水溶液で刺激反応は認められなかった。従って検体そのままを感作誘導および誘発濃度とした。

感 作 ; 検体 0.2mL を注射用水で湿らせた直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の左側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。

誘 発 ; 最終感作の 13 日後に、検体 0.2mL を注射用水で湿らせた直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。

観察項目 : 誘発除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を Drize の基準により肉眼的に観察した。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	供試動物数	検体濃度	皮膚反応	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)	
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点														
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	0							
検 体	感作群	20	原液	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	原液	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照 DNCB の皮膚感作性試験結果

群	供試動物数	検体濃度	皮膚反応	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)		
				24 時間					48 時間					24 時間	48 時間				
				皮膚反応評点															
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	24 時間	48 時間						
DNCB	感作群	10	0.25 %	紅斑	0	3	7	0	0	0	0	2	8	0	0	1.7	1.8	10	100
				浮腫	3	7	0	0	0	9	1	0	0	0	0.7	0.1	10	100	
	非感作群	10	0.25 %	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

以上の結果から、本剤は皮膚感作性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

5. ジクロシメット 60%水和剤 (商品名: デラウス顆粒水和剤)

(1) ジクロシメット 60%水和剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 製5-1)

試験機関: ポゾリサーチセンター

報告書作成年: 2002年 [GLP 対応]

検 体: ジクロシメット 60%水和剤 (商品名: デラウス顆粒水和剤)

組 成: ジクロシメット原体 60%

鋳物質微粉、界面活性剤等 残量

供試動物: Crj:CD (SD) 系ラット、8 週齢、体重: 雄 240~255g、雌 171~184g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 2000mg/kg の用量を設定した投与群及び対照群を設けた。

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁し、16 時間絶食させた動物に 10mL/kg の割合で 1 回強制経口投与した。

対照群は蒸留水のみを同様に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、観察期間終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 2, 000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2, 000	>2, 000
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	投与後約 15 分から発現 投与後 2 時間までに消失	投与後約 15 分から発現 投与後 2 時間までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2, 000	2, 000

中毒症状としては、流涎が観察された。

体重変化並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) ジクロシメット 60%水和剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 製5-2)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット 60%水和剤（商品名：デラウス顆粒水和剤）

組 成：ジクロシメット原体 60%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 残量

供試動物：Crj:CD (SD) 系ラット、8 週齢、体重：雄 270~288g、雌 203~220g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をリント布 (4×5cm) にのせ、蒸留水で湿らせて、刈毛した動物の背部皮膚に 24 時間塗布した。

対照群には蒸留水のみを同様に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始時、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定し、試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、2,000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2,000	>2,000
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	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)	2,000	2,000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2,000	2,000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) ジクロシメット 60%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製5-3)

試験機関：株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2002年〔GLP対応〕

検 体：ジクロシメット 60%水和剤（商品名：デラウス顆粒水和剤）

組 成：ジクロシメット原体 60%

鉍物質微粉、界面活性剤等 残量

試験動物：日本白色種ウサギ、17週齢、体重3.22~3.76g、雌3匹

観察期間：検体除去後11日間観察

方 法：検体0.5gを刈毛した動物の背部の皮膚（2.5cm四方）に同量の注射用水で湿らせてから貼付した。貼付時間は4時間とし、皮膚に残っ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時間及び72時間後に塗布部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、以降11日後まで1日1回観察を行い、Draize基準に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物 番号	項 目	最高 評点※	適用後の経過時間											
			1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

※：判定基準の最高評点

検体除去4日後まで継続して紅斑が見られた1例では被験物質除去5~10日後の観察において、刺激性の二次的変化と考えられる鱗屑が認められた。

皮膚一次刺激性指数は0.6であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、軽度刺激物と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) ジクロシメット 60%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製5-4)

試験機関：株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2002年〔GLP対応〕

検 体：ジクロシメット 60%水和剤（商品名：デラウス顆粒水和剤）

組 成：ジクロシメット原体 60%

鉱物質微粉、界面活性剤等 残量

試験動物：日本白色種ウサギ 雌各3匹

非洗眼群：14週齢、体重2.50~2.62 kg

洗眼群：15週齢、体重2.51~2.74 kg

観察期間：非洗眼群：適用後6日、洗眼群：適用後5日

方 法：非洗眼群については、1匹当たり0.1 mL容量の検体を左眼に投与した。

洗眼群については上記と同様に処置し、投与30秒後に注射用水で洗眼を行った。

観察項目：投与1、24、48および72時間後に角膜、虹彩、結膜を観察し、以降、非洗眼群では投与6日後、洗眼群では投与5日後まで1日1回観察を行い、Draizeの判定基準に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高 評点*	適用後時間又は日数									
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日			
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	0	0	0	0
			面積	4	1	1	1	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	1	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	2	2	1	0	0	0	0
	動物 番号 1102	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	0	0
			面積	4	2	1	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	2	0	0	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	2	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 1103	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	0	0	
		面積	4	1	1	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	2	1	0	0	0	0	0	
合 計*			660	46	40	17	2	2	2	0	
平 均			110	15.3	13.3	5.7	0.7	0.7	0.7	0	

※：判定基準の最高評点

*：Draize法による評価点（最高110点）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項 目		最高 評点※	適用後時間又は日数						
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	0.3	0.3	0
		面積	4	1	1	1	0.3	0.3	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1	1.3	0.3	0.3	0.3	0
		浮腫	4	1.7	0.7	0	0	0	0
		眼脂分泌	3	1.7	1	0	0	0	0
	合 計*		110	13.7	11.0	5.7	2.3	2.3	0

※：判定基準の最高評点 *：Draize 法による評価点（最高 110 点）

非洗眼群および洗眼群において、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および眼脂分泌がみられた。またその他に閉眼も認められた。非洗眼群における平均値の最大値は 15.3、投与 96 時間後の平均値は 0.7 (>0) であったことから、中等度の刺激性ありとみなされた。非洗眼群で認められた虹彩の異常は洗眼群では認められず、わずかではあるが洗眼効果を示した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して、中等度の刺激性があると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(5) ジクロシメット 60%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製5-5)

試験機関：株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年：2002年〔GLP 対応〕

検 体：ジクロシメット 60%水和剤（商品名：デラウス顆粒水和剤）

組 成：ジクロシメット原体 60%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 残量

試験動物：ハートレー系白色モルモット、6週齢、体重 325～400g、雌

検体感作群：20匹、検体非感作群：10匹、

陽性対照物質感作群および陽性対照物質非感作群：各 5匹

試験期間：30日間観察

方 法：Buehler 法

投与量設定根拠：予備試験において 25%濃度でわずかな紅斑（評点 1）を示し、10%濃度では刺激反応は認められなかった。従って感作濃度を 25%、惹起濃度を 10%とした。

感 作：検体の 25%水溶液 0.2 mL を直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の左側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。

一方、陽性対照物質感作群には 1% DNCB 溶液を検体同様に適用した。

誘 発：初回感作の 28 日後に、検体の 10%水溶液 0.2 mL を直径 2.5cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、6 時間後に除去した。

一方、陽性対照物質感作群および非感作群には 0.25% DNCB 溶液を検体同様に適用した。

観察項目：誘発除去 24 および 48 時間後に適用部位を観察し、Magnusson & Kligman の基準に従って評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	検体濃度	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)
				24時間					48時間					24時間	48時間		
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体	感作群	20	10%	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	10%	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

陽性対照 DNCB の皮膚感作性試験結果

群		供試動物数	検体濃度	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率 (%)
				24時間					48時間					24時間	48時間		
				皮膚反応評点													
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
DNCB	感作群	5	0.25%	0	0	3	2	0	0	0	4	1	0	2.4	2.2	5	100
	非感作群	5	0.25%	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、感作群および非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群では明らかな陽性反応を示した。

以上の結果から、本剤は皮膚感作性はないものと思われる。

IX. 動植物およ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 (動物) [吸収・排泄]	供試動物等	投与方法	投与量・処用量	結果概要	試験機関 (報告年)	頁
I-1 (GLP)	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	フェニル標識体: 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与した¹⁴C-ブチラクトは速やかに尿糞中に排泄された。尿中排泄率は、♂:5%, ♀:31-35%と差がみられた。 組織残留は低く、投与7日目で投与した¹⁴C量の0.6%以下であった。比較的高値を示したのは、肝臓(0.16-0.35ppm)、腎臓(0.12-0.21ppm)、皮膚(0.05-0.1ppm)であった(高用量群)。 主要代謝物: PhOH-S-2900 (♂:46-47%, ♀:30-31%), 他はいずれも10%以下。 主要代謝反応は、フェニル基3位の水酸化であり、その他1-ブチル基のメチル基の酸化、1,3-ジメチル基の還元、ブチル基の加水分解、および生成したブチルとメチル基によるブチル環の形成等であった。 	H.L.S (1998)	267
I-2	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	シアノ標識体: 1回投与 低用量 1mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 投与7日目で91.1%±96.8%が糞、尿および呼吸中に排泄された。呼吸へは0.2-0.3%が¹⁴C₂として排泄された。尿中排泄率は♂:11.1%, ♀:48.8%と差がみられた。 組織残留: 投与7日目に残存する¹⁴C量は投与量の5.7% (♂)、2.4% (♀)だった。比較的高値を示したのは、♂の毛(2.0ppm)、皮膚(0.2ppm)で、他は0.06ppm以下であった。 主要代謝物: PhOH-S-2900 (投与¹⁴C量に対して♂:44%, ♀:49%)。雌では (BuOH-S-2900-sulfate (10.1%), PhOH-S-2900の抱合体(7.8%))がみられた。尿中にSCNが2.3-2.5%検出された。 	住友化学 (1998)	277
I-3 (GLP)	代謝・分解 (動物) [組織分布]	ラット	経口投与	フェニル標識体: 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 組織中¹⁴C濃度: <低用量群> 血漿: Cmax=0.11 (♂), 0.066 (♀) ppm T_{max}=1時間 肝臓: Cmax=1.9 (♂), 1.1 (♀) ppm T_{max}=12時間 腎臓: Cmax=0.18 (♂), 0.21 (♀) ppm T_{max}=1時間 肺: Cmax=0.10 (♂), 0.10 (♀) ppm T_{max}=1時間 <高用量群> 血漿: Cmax= 2.1 (♂), 2.7 (♀) ppm T_{max}=1-6時間 肝臓: Cmax=45 (♂), 51 (♀) ppm T_{max}=6時間 腎臓: Cmax= 6.0 (♂), 17 (♀) ppm T_{max}=6時間 肺: Cmax= 3.7 (♂), 34 (♀) ppm T_{max}=6時間 主要組織中の代謝物(血漿、肝臓、腎臓、肺): PhOH-S-2900, PhOH-S-2900抱合体、(BuOH-S-2900抱合体) 	H.L.S (1998)	293

資料No.	試験の種類 (動物) [薬物動態]	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-4 (GLP)	代謝・分解 (動物) [薬物動態]	ラット	経口投与	フェニール標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	・血漿の薬物動態学的パラメータ <低用量> ♂ Tmax: 0.5時間 Cmax: 0.083ppm T _{1/2} : 20.5時間 ♀ Tmax: 1.0時間 Cmax: 0.105ppm T _{1/2} : 31.6時間 <高用量> ♂ Tmax: 2.0時間 Cmax: 2.52 ppm T _{1/2} : 35.2時間 ♀ Tmax: 6.0時間 Cmax: 3.48 ppm T _{1/2} : 57.0時間 ・排泄：雌雄、低・高用量ともジクロシムセット投与後72時間目まで に投与した ¹⁴ C量の96%以上が尿、糞、胆汁中に排泄された。 ・胆汁排泄率： ♂ 91-96%、♀ 87% ・経口吸収率：用量、性差なし 低用量： ♂ 98%、♀ 97% 高用量： ♂ 93%、♀ 95%	H.L.S. (1998)	315
I-5	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口投与	フェニール標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	・田面水処理：処理した ¹⁴ C量の33-40%が植物体内に取り込まれた。 ほとんどが葉部に分布し(2.8-5.2ppm)、玄米に0.05-0.09ppm 相当が分布した。 ・葉面処理：処理した ¹⁴ C量の62-74%が処理葉中に残存しており、 玄米への移行は0.1%未満(<0.01ppm)であった。 ・穂処理：処理した ¹⁴ C量の5.0-12%(0.35-1.0ppm)が玄米に分布し ていた。 ・玄米中の ¹⁴ Cのほとんどは親化合物であり、主要代謝物は 1βOH-S-2900、4-Cl-S-2900であった。 ・水稻での主たる代謝経路： <i>p</i> -プチル基の水酸化とその糖抱合体生 成、植物体表面上の光分解による4-Cl-S-2900の生成であった。 ・消失半減期：34-70ヵ月 ・土壌抽出物(処理12ヵ月後)：添加 ¹⁴ C量の81-88%は親化合物で、 ¹⁴ C ₀ は4.3-12%であった。 ・主たる代謝分解物：DCBA, CBA, CONH ₂ -S-2900、 α -OH-S-2900 (いずれも<2.9%) ・4-Cl-S-2900の生成は認められなかった。	住友化学 (1998)	322
II-1	代謝・分解 (植物)	水稻	田面水処理 葉面処理 穂処理	フェニール標識体 プタノイル標識体 S-2900S フェニール標識体 田面水：0.24mg/ポット 葉面：24 μ g/葉 穂：12 μ g/葉 いずれも 12g ai/10 ⁷ -株相当	・田面水処理：処理した ¹⁴ C量の33-40%が植物体内に取り込まれた。 ほとんどが葉部に分布し(2.8-5.2ppm)、玄米に0.05-0.09ppm 相当が分布した。 ・葉面処理：処理した ¹⁴ C量の62-74%が処理葉中に残存しており、 玄米への移行は0.1%未満(<0.01ppm)であった。 ・穂処理：処理した ¹⁴ C量の5.0-12%(0.35-1.0ppm)が玄米に分布し ていた。 ・玄米中の ¹⁴ Cのほとんどは親化合物であり、主要代謝物は 1βOH-S-2900、4-Cl-S-2900であった。 ・水稻での主たる代謝経路： <i>p</i> -プチル基の水酸化とその糖抱合体生 成、植物体表面上の光分解による4-Cl-S-2900の生成であった。 ・消失半減期：34-70ヵ月 ・土壌抽出物(処理12ヵ月後)：添加 ¹⁴ C量の81-88%は親化合物で、 ¹⁴ C ₀ は4.3-12%であった。 ・主たる代謝分解物：DCBA, CBA, CONH ₂ -S-2900、 α -OH-S-2900 (いずれも<2.9%) ・4-Cl-S-2900の生成は認められなかった。	住友化学 (1998)	332
III-1	代謝・分解 (土壌)	水田土壌 (野市)	土壌混和	フェニール標識体 プタノイル標識体 乾土あたり0.7ppm	・消失半減期：34-70ヵ月 ・土壌抽出物(処理12ヵ月後)：添加 ¹⁴ C量の81-88%は親化合物で、 ¹⁴ C ₀ は4.3-12%であった。 ・主たる代謝分解物：DCBA, CBA, CONH ₂ -S-2900、 α -OH-S-2900 (いずれも<2.9%) ・4-Cl-S-2900の生成は認められなかった。	住友化学 (1998)	345
III-2 (GLP)	代謝・分解 (土壌)	畑地土壌 (栃木)	土壌混和	フェニール標識体 プタノイル標識体 乾土あたり0.3ppm	・消失半減期：4.7-6.3年 ・土壌抽出物(処理180日後)：添加 ¹⁴ C量の91-92%は親化合物で、 ¹⁴ C ₀ は0.2-1.0%であった。 ・検出された代謝分解物：<2.1% ・4-Cl-S-2900の生成は認められなかった。	Ricerca (2004)	352

資料 No.	試験の種類	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-1	水中運命 (加水分解)	緩衝液 (pH5.7, 9)	水に添加	フェニル標識体 ブタノイル標識体 濃度: 1 ppm	・加水分解は認められなかった。	住友化学 (1998)	355
IV-2	水中運命 (水中光分解)	蒸留水 土壌浸出水 (牛久水田土壌)	水に添加	フェニル標識体 ブタノイル標識体 濃度: 1 ppm 光源: 2 kwセラランプ; 光強度 1229 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$; 測定波長 290~400 nm	・蒸留水: 暗条件、光照射条件下ともほとんど分解なし。 ・土壌浸出水: 暗条件下ほとんど分解なし。光照射条件下、半減期約 17-20 日 (東京(春)換算: 約 27-32 日) で分解した。 ・主要分解物: CBamide, CBA, DCDA (最高値: 29%, 13%, 3.1%/処理 30 日後) ・揮散性 ^{14}C のほとんどが CO_2 であり、照射 39 日には、19% (ブタノイル標識)、73% (フェニル標識) であった。 ・4-CI-S-2900 の生成、光異性化は認められなかった。	住友化学 (1998)	359
V-1	土壌吸着性	水田標準土壌 (4 種)	土壌-水系に添加	ブタノイル標識体 濃度: 0.05-1ppm	・24 時間以内に吸着平衡に達した。 ・添加量の 72-90% が土壌に吸着した。 ・吸着係数 (K): 11.0-30.7 ・有機炭素吸着係数 (Koc): 531-1060 ・吸着平衡期間中、安定であることを確認した。	住友化学 (1998)	372

本資料に記された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式が…にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	結果概要	試験機関(報告年)	頁
VI-1	分解要因 (水中光分解) CBamide	土壌/水 (牛久 水田土壌)	土壌に水溶液として添加	CBamide ブタノイル標識体 濃度: 1 ppm	・太陽光曝露により CBamide は速やかに分解した。(半減期: 1.9 日) ・CBamide の代謝物 CBA は処理後 7 日に最高値 (40%) となり、その後速やかに減少した。 ・処理後 60 日には添加 ^{14}C 量の 41% が揮散性 ^{14}C として回収され、そのほとんどが CO_2 であった。	住友化学 (1997)	379
VI-2	分解要因 (土壌微生物分解)	糸状菌 5 株 (水田土壌 から単離)	培地添加	フェニル標識体 濃度: 3 ppm (培地あたり)	水田土壌から単離した糸状菌 5 株 (<i>Penicillium</i> sp. 2 種, <i>Talaromyces</i> sp., <i>Gongronella</i> sp., <i>Mucor</i> sp.) により、ジクロロシメットは培養 14 日後に 2.7~82.5% まで減少した。	住友化学 (1998)	383
VI-3	分解要因 (ガラス表面 光分解)	ガラス	ガラス表面に 添加	フェニル標識体 濃度: 1.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	・照射条件下において 4-Cl-S-2900 が最高 4.2% 検出され、供試した ^{14}C 標識体中の 4-Cl-S-2900 含量 (1.3%) より増加が認められた。 ・ジクロロシメットは 4-Cl-S-2900 や他の分解物を経て、二酸化炭素まで無機化されると考えられる。	住友化学 (1998)	385
VII-1 (GLP)	生物濃縮性	ブルーギル	水に添加 連続流水式	フェニル標識体 低濃度区: 0.001mg/L 高濃度区: 0.010mg/L	・ 低濃度区の平均濃縮係数 (BCFss): 8 倍 ・ 高濃度区の平均濃縮係数 (BCFss): 6 倍 ・ 魚体中からの消失半減期: 0.28-0.36 日	Spring- born (2007)	389

代謝分解試験に使用した検体の標識位置選定理由:

動物代謝分解試験 フェニル基標識体およびブタノイル基標識体を用いた代謝試験予備検討の結果、ジクロシメットのアミド結合部分での開裂がほとんど起こらないことが明らかとなったため、フェニル基を ^{14}C で均一標識したのみを用い、母骨格の代謝挙動を追跡した。実際、本試験でアミド結合の開裂した代謝物は認められなかった。尚、ジクロシメットのアミド基の脱離後の挙動が追跡できるように、シアノ基の炭素を ^{14}C 標識した検体を用いた試験も実施した。

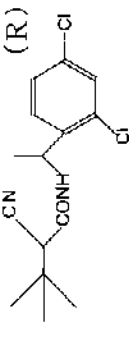
植物・土壌代謝試験、水中光分解、加水分解等

アミド結合が開裂した場合に、酸側とアミン側の挙動が最後まで追跡できるように、最も無機化されにくいと考えられるフェニル基とブタノイル基の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した。

尚、CBamide を用いた水中光分解は、CBamide の挙動が最後まで追跡できるように、最も無機化されにくいと考えられるブタノイル基の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した検体を用いた。

S-2900S 体の代謝試験: S-2900S 体はジクロシメットの異性体であり、混在物として原体に含まれるため、ジクロシメットと同様に動物・植物代謝試験を実施した。

<代謝物一覧表>

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
親化合物	ジクロロシメット S-2900	(R,S)-2-cyano-N-[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide	
	S-2900S		
植物	4-Cl-S-2900		
動物* 植物 土壌	CONH ₂ -S-2900		
動物** 植物	tBOH-S-2900		

* : 糞および尿中には検出されなかったが、S-2900-lactone および PhOH-S-2900-lactone (free および抱合体) の一部は

本代謝物を経由して生成すると考えられる。

** : 糞および尿中には検出されなかったが、本代謝物の硫酸抱合体は胆汁、尿および各種組織中の主要代謝物の一つであり、その前駆体として生成すると考えられる。

本資料に言 された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式 社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物* 植物 土壌	α -OH-S-2900		
土壌 水中光分解	CBA		
水中光分解	CBamide		
土壌 水中光分解	DCBA		
動物	PhOH-S-2900		
動物	S-2900-lactone		

* : 糞および尿中には検出されなかったが、本代謝物のトープチル基が酸化して生成する代謝物、 α OH-S-2900-amido-alc. A 等が糞および各種組織中に検出されており、その前駆体として生成すると考えられる。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	α OH-S-2900- imide		
動物	PhOH-S-2900- lactone		
動物	α OH-S-2900- amido-alc. A α OH-S-2900- amido-alc. B		
動物	tBuCOOH- α OH-S-2900		
動物	tBuOH- α OH-S- 2900-amido- alc. A tBuOH- α OH-S- 2900-amido- alc. B		

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	tBuOH- α OH-S- 2900A tBuOH- α OH-S- 2900B		
動物	tBuOH-S-2900- sulfate		
動物	S-2900-imino- ether		
動物 (S-2900S からのみ生 成)	5-PhOH- α OH-S- 2900-imide		
動物	tBuOH- α OH-S- 2900-imide		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式
動物	PhOH- α OH-S- 2900-amido alc.		

1. 動物における代謝分解

(1) ジクロシメットのラットにおける代謝

(資料 I - 1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.,

報告書作成年 : 1998年 (GLP)

標識化合物

化学名 : (*RS*)-2-cyano-*N*-[(*R*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide (ジクロシメット、S-2900)、および
 (*RS*)-2-cyano-*N*-[(*S*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide (S-2900S)

化学構造 :



* : 標識位置

放射化学的純度 : %

比放射能 : ジクロシメットおよびS-2900S

試験動物 : SD系雌雄ラット、7週齢、1群雌雄各5匹×2投与量×2異性体。

雄 : 200~280g、雌 : 150~200g。

試験方法：

《排泄バランス》

フェニル基を¹⁴Cで標識したジクロシメットおよびその異性体S-2900S ([phenyl-¹⁴C]ジクロシメットおよび [phenyl-¹⁴C] S-2900S) をそれぞれ単体で、コーンオイルに懸濁し、SD (Sprague-Dawley) 系雌雄ラット (7週齢) に、1mg/kg (低用量) あるいは50mg/kg (高用量) の割合で1回経口投与した。各動物の尿は個別に、ドライアイスで冷浴した採取ビンに、投与後0~6、6~24時間、その後24時間毎に168時間まで採取した。また、各ケージを毎日、水で洗浄し、その洗浄液をその日の尿試料に加えた。各動物の糞は個別に、投与後24時間毎に168時間まで採取した。その後、各尿糞試料の放射能を測定した。

パイロット試験の結果、呼気中に排泄された揮発性の放射能の投与量に対する割合は、ジクロシメットでは0.03%以下であり、S-2900Sでは0.01%以下であったため、本試験において呼気は採取しなかった。

《組織中残留》

排泄試験における168時間後の排泄物を採取した後、ラットへisofluraneで軽く麻酔をかけ、血液試料 (8~10ml) を心臓穿孔により採取した。全血液、血漿および血球を分析のために保存した。動物を頸椎脱臼により屠殺した後、以下の組織 (または試料) を採取して放射能濃度を測定した。

副腎、骨、骨髄 (大腿部)、脳、眼、脂肪 (腹部)、消化管 (内容物を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜)、筋肉 (骨部)、卵巣、睪臓、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、残屍体

《排泄物中の代謝物の同定》

尿試料はそのまま、糞試料は抽出を行ってから、性別毎、投与量別、かつ、投与異性体別に、投与後0~72時間の試料をまとめた。各試料は、逆相HPLC、逆相TLCおよび順相TLCによる、標品とのクロマトグラフィー分析に供した。

また、尿試料および糞抽出物の一部を、 β -グルクロニダーゼ/サルファターゼによる酵素処理後、標品とのクロマトグラフィー分析に供した。

さらに、一部の代謝物については単離し、一連のHPLC、TLC分析に供した。

【投与量設定根拠】

・低用量 (1mg/kg)

・高用量 (50mg/kg)

試験結果：

《排泄バランス》

ジクロシメット：[phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1mg/kgまたは50mg/kgの割合で投与後7日間の排泄を調べた結果、糞尿への排泄比率に性差が認められた。また、尿および糞中への放射能排泄パターンは高用量と低用量とで差はみられなかった。投与量に対する尿中排泄率は、雄で5%、雌で31~35%、糞中排泄率は、雄で96~97%、雌で66~67%であった。屍体中の放射能を加えた総放射能回収率は、雄で102~103%、雌で98~102%であった（表1）。

S-2900S：[phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1mg/kgまたは50mg/kgの割合で投与後7日間の排泄を調べた結果、糞尿への排泄比率に性差が認められた。また、尿および糞中への放射能排泄パターンは高用量と低用量とで差はみられなかった。投与量に対する尿中排泄率は、雄で13~14%、雌で25~26%、糞中排泄率は、雄で86~89%、雌で74~76%であった。屍体中の放射能を加えた総放射能回収率は、雄で99~104%、雌で100~101%であった（表2）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ジクロシメットとS-2900Sの比較：雄ラットにおいては、ジクロシメットよりS-2900Sのほうが尿中排泄率が高かった（ジクロシメット；5%、S-2900S；13～14%）。一方、雌ラットにおいては、ジクロシメットよりS-2900Sのほうが尿中排泄率が低かった（ジクロシメット；31～35%、S-2900S；25%～26%）。

《組織中残留》

ジクロシメット：[phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1mg/kg投与した後168時間目の組織中残留放射能濃度は、全般的に低かったが、肝臓（雄では0.005 μ gジクロシメット相当量/g、雌では0.004 μ g相当量/g）および腎臓（雄では0.003 μ g相当量/g、雌では0.004 μ g相当量/g）では他の組織に比べて高かった。他の組織中放射能濃度は0.002 μ gジクロシメット相当量/g以下であった。50mg/kg投与群における組織中残留放射能濃度も全般的に低く、肝臓（雄では0.35 μ g相当量/g、雌では0.16 μ g相当量/g）、腎臓（雄では0.21 μ g相当量/g、雌では0.12 μ g相当量/g）、皮膚（雄では0.05 μ g相当量/g、雌では0.10 μ g相当量/g）、甲状腺（雄では0.07 μ g相当量/g、雌では<0.08 μ g相当量/g）および全血液（雄では0.07 μ g相当量/g、雌では<0.06 μ g相当量/g）で他の組織に比べ高かった（表3および表4）。

いずれの投与量においても雌雄ラットの組織中残留放射能濃度は低く、投与後168時間目の各種組織中に残存する放射能の総計は投与量の0.5%以下であった。

S-2900S：[phenyl-¹⁴C]S-2900Sを1mg/kg投与した後168時間目の組織中残留放射能濃度は、肝臓（雄では0.007 μ gS-2900S相当量/g、雌では0.005 μ g相当量/g）、腎臓（雄では0.003 μ g相当量/g、雌では0.005 μ g相当量/g）および皮膚（雄では0.003 μ g相当量/g、雌では0.007 μ g相当量/g）で他の組織に比べ高値を示した。他の組織中放射能濃度は0.002 μ g相当量/g以下であった。50mg/kg投与群における組織中残留放射能濃度は、肝臓（雄では0.22 μ g相当量/g、雌では0.25 μ g相当量/g）、腎臓（雄では0.12 μ g相当量/g、雌では0.21 μ g相当量/g）および皮膚（雄では0.09 μ g相当量/g、雌では0.17 μ g相当量/g）で他の組織に比べ高値を示した（表5および表6）。

いずれの投与量においても雌雄ラットの組織中残留放射能濃度は低く、投与後168時間目の各種組織中に残存する放射能の総計は投与量の0.4%以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ジクロシメットとS-2900Sの比較：組織中残留放射能濃度について、ジクロシメットにおいては全般に性差が見られなかったが、S-2900Sにおいては全般に（特に高用量群において）雌のほうが雄よりもわずかに高かった。各投与量でジクロシメットとS-2900Sを比較したところ、組織中残留放射能濃度には両異性体間で差がなかった。

《排泄物中の代謝物の同定》

コクロマトグラフィーによる代謝物の同定の結果を、表7～表10に示す。

ジクロシメット：ジクロシメットは糞中にのみ検出された(投与量の2～4%)。尿中の主要代謝物は、雄ラットでは低高両投与量群とも個々の代謝物で投与量に対する割合が1%を越えるものはなく（以下「%」は投与量に対する割合を示す）、雌ラットではPhOH-S-2900-glucuronide（低投与群で14%、高用量群で13%）、tBuOH-S-2900-sulfate（低用量群で6%、高用量群で3%）、およびPhOH-S-2900-sulfate（低用量群で4%、高用量群で5%）であり、その他の代謝物はそれぞれ投与量の2%未満であった。

糞中の主要代謝物は、低高両投与量群ともにPhOH-S-2900であり、雄では46～47%、雌では29～30%を占めた。次いで量の多かった糞中代謝物は、PhOH-S-2900-lactone（雄：7～9%、雌：2～3%）、S-2900-imino-ether（雄：7%、雌：3～4%）、 α OH-S-2900-amido-alc.B（雄：3%、雌：4～6%）および α OH-S-2900-amido-alc.A（雄：3～4%、雌：2～3%）であった。

S-2900S：S-2900Sは糞中に投与量の2～4%、尿中に0.1%以下が排泄された。雄ラットの尿中には、投与量に対する割合が1～2%の以下の代謝物が認められた。

未同定代謝物-9（何らかのグルクロン酸抱合体）：低高両投与量群

未同定代謝物-13（何らかのグルクロン酸抱合体）：高用量群

tBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B-glucuronide：高用量群

tBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B：低高両用量群

未同定代謝物-18A：低用量群

未同定代謝物-20A：高用量群

tBuCOOH- α OH-S-2900：低用量群

雌ラットにおける尿中主要代謝物は以下の通りであった。

tBuCOOH- α OH-S-2900：低用量群で5%、高用量群で4%

未同定代謝物-20A：低高両用量群とも3%

未同定代謝物-18A：低用量群で2%、高用量群で3%

tBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B：低用量群で3%、高用量群で2%

5-PhOH- α OH-S-2900-imide：低用量群で2%、高用量群で1%

tBuOH-S-2900-sulfate：低用量群で2%

α OH-S-2900-amido-alc.A：低高両用量群とも2%

糞中の主要代謝物は、S-2900-imino-ether（雄：22～31%、雌：25～33%）、 α OH-S-2900-imide（雄：12～13%、雌：8～9%）、 α OH-S-2900-amido-alc.B（雄：4～8%、雌：4～5%）および α OH-S-2900-amido-alc.A（雄：9～11%、雌：7～10%）であった。

《推定代謝経路》

ジクロシメット：ジクロシメットの主要代謝経路はベンゼン環の3位水酸化であり、PhOH-S-2900が生成した。雄ラットでは、この代謝物はほとんどがそのまま糞中に排泄されたが、雌ラットでは、投与量の17～18%がグルクロン酸または硫酸抱合体として尿中に排泄された（図1）。この水酸化物は、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されアルコールになり、シアノ基が加水分解されカルボン酸になり、さらにそれらが環化してラクトン型（PhOH-S-2900-lactone）に変換した。一部の代謝経路として、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されてカルボン酸になり、シアノ基が水酸基に置換したtBuCOOH- α OH-S-2900、およびこれが環化した α OH-S-2900-imideの生成が見られた。また、シアノ基が水酸基に置換し、さらに*t*-ブチル基の酸化で生成したアルデヒドとこの水酸基が環化して α OH-S-2900-amido-alc.AおよびBが生成した。この代謝物は、tBuCOOH- α OH-S-2900のカルボニル基が還元されて生成した可能性もある。他の代謝経路として、*t*-ブチル基が酸化された後の硫酸抱合体（tBuOH-S-2900-sulfateの生成）、*t*-ブチル基hydroxymethyl基とシアノ基との間の分子内環化（S-2900-imino-etherの生成）が認められた。

S-2900S : S-2900Sの主要代謝経路は、t-ブチル基の酸化と分子内環化によるS-2900-imino-etherの生成であった。これに次ぐ代謝経路は、ジクロシメットと同様に、tBuCOOH- α OH-S-2900を経由して α OH-2900-imideへの変換であった(図2)。S-2900Sのシアノ基が水酸基に置換し、t-ブチル基のメチル基の1つが酸化されて生成したアルデヒドとが環化して2つの異性体(α OH-S-2900-amido-alc.AおよびB)が生成した。これらの代謝物は α OH-2900-imideのカルボニル基が還元されて生成した可能性もある。さらに、 α OH-S-2900-amido-alc.AまたはBに水酸基が付加してtBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.AまたはBが生成したと考えられた。また、 α OH-2900-imideのベンゼン環5位が水酸化されて5-PhOH- α OH-S-2900-imideが生成した。tBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.Bは尿中にグルクロン酸抱合体として排泄された。

申請者註

ジクロシメットとS-2900Sの間の光学異性化に関して：

ジクロシメットとS-2900Sの間の光学異性化はラット体内では起こらないと考えられた。即ち、ジクロシメットのラットにおける主要な代謝であるフェニル基3位の水酸化(PhOH-S-2900およびその抱合体。低用量：雄で48%、雌で47%、高用量：雄で47%、雌で48%)が、S-2900Sではごく僅か(<0.1%)しか起こらない。従って、ジクロシメットとS-2900Sの代謝は互いに独立しており、一方から光学異性化により他方が生成する事は事実上ないと判断される。

表1 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口
投与したときの放射能排泄量

投与量に対する割合 (%)

時間	1mg/kg				50mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
尿								
0~6	0.39	0.18	4.08	1.59	0.15	0.05	2.14	0.52
6~24	2.12	1.25	15.67	2.63	1.55	0.54	14.72	2.48
24~48	1.54	0.94	8.80	2.77	1.51	0.90	9.53	1.91
48~72	0.64	0.44	3.74	1.46	0.84	0.57	2.55	1.05
72~96	0.25	0.22	1.54	0.95	0.42	0.31	0.93	0.34
96~120	0.12	0.10	0.59	0.40	0.17	0.12	0.39	0.16
120~144	0.06	0.05	0.29	0.13	0.08	0.06	0.18	0.10
144~168	0.05	0.04	0.18	0.11	0.06	0.04	0.16	0.10
ケージ洗浄液								
0~168	0.21	0.15	0.54	0.53	0.12	0.07	0.28	0.10
尿合計	5.39	3.26	35.42	5.42	4.88	2.53	30.87	4.60
糞								
0~24	42.37	7.81	24.31	12.32	45.23	11.53	31.09	9.81
24~48	37.88	11.12	28.57	17.01	31.95	6.75	26.84	8.06
48~72	10.77	2.55	8.32	2.08	9.98	1.45	5.93	2.08
72~96	3.90	1.81	3.12	0.82	5.40	2.05	1.90	0.64
96~120	1.33	0.64	1.15	0.38	2.37	1.07	0.81	0.27
120~144	0.62	0.33	0.62	0.36	0.92	0.50	0.31	0.13
144~168	0.34	0.24	0.29	0.15	0.53	0.35	0.12	0.09
糞合計	97.23	3.51	66.39	5.20	96.39	8.43	66.99	4.94
屍体	0.05	0.02	0.09	0.04	0.07	0.03	0.08	0.02
合計回収率	102.7	1.44	102.0	0.65	101.3	6.50	97.95	1.41

数値は、5匹の平均値および標準偏差を示す。

表3 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与
した後168時間目の組織中残留放射能

投与量に対する割合 (%)

組織	1mg/kg				50mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
骨	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
骨髓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脳	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
眼	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脂肪	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	0.01	—
消化管	0.32	0.20	0.30	0.09	0.44	0.33	0.12	0.09
心臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
腎臓	<0.01	—	0.01	—	0.01	—	<0.01	—
肝臓	0.03	0.01	0.02	<0.01	0.04	0.04	0.02	0.01
肺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
リンパ節(腸間膜)	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
筋肉(骨部)	0.05	—	0.05	—	0.03	—	0.02	<0.01
卵巣	なし	—	<0.01	—	なし	—	<0.01	—
膵臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
唾液腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
皮膚	0.02	—	0.02	<0.01	0.02	0.01	0.04	0.02
脊髄	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脾臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
精巣	<0.01	—	なし	—	<0.01	—	なし	—
胸腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
甲状腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
子宮	なし	—	<0.01	—	なし	—	<0.01	—
全血液	<0.01	—	<0.01	—	0.01	—	<0.01	—
血漿	<0.01	—	<0.01	—	0.01	—	<0.01	—
血球	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
総回収量	0.40	0.22	0.37	0.11	0.53	0.40	0.20	0.10

数値は、5匹の平均値および標準偏差を表わす。

表4 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与
した後168時間目の組織中放射能濃度

組織中濃度 (μg -相当量/gまたはml)

組織	1mg/kg				50mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	<0.001	—	<0.001	—	<0.04	—	0.03	—
骨	<0.001	—	<0.001	—	<0.03	—	<0.04	—
骨髓	<0.001	—	<0.002	—	<0.10	—	<0.21	—
脳	<0.001	—	<0.001	—	<0.01	—	0.01	—
眼	<0.001	—	<0.001	—	<0.02	—	<0.02	—
脂肪	<0.001	—	<0.001	—	0.01	0.01	0.03	<0.01
消化管	0.027	0.018	0.026	0.006	1.63	1.24	0.58	0.54
心臓	0.001	—	0.001	<0.001	0.03	—	0.02	—
腎臓	0.003	0.001	0.004	0.002	0.21	0.18	0.12	0.03
肝臓	0.005	0.002	0.004	0.001	0.35	0.39	0.16	0.02
肺	0.001	—	0.001	—	0.02	—	<0.02	—
リンパ節(腸間膜)	<0.001	—	<0.001	—	0.04	—	<0.04	—
筋肉(骨部)	0.001	—	0.001	—	0.03	—	0.02	<0.01
卵巣	なし	—	<0.001	—	なし	—	<0.03	—
膵臓	0.001	—	<0.001	—	0.03	—	0.02	—
唾液腺	<0.001	—	<0.001	—	0.02	—	<0.02	—
皮膚	0.001	—	0.001	<0.001	0.05	0.02	0.10	0.04
脊髄	<0.001	—	<0.001	—	<0.04	—	<0.04	—
脾臓	<0.001	—	<0.001	—	<0.02	—	<0.03	—
精巣	0.001	—	なし	—	<0.02	—	なし	—
胸腺	<0.001	—	<0.001	—	0.02	—	<0.01	—
甲状腺	<0.002	—	<0.002	—	0.07	—	<0.08	—
子宮	なし	—	<0.001	—	なし	—	<0.02	—
全血液	<0.001	—	<0.001	—	0.07	—	<0.06	—
血漿	<0.001	—	<0.001	—	0.05	—	<0.03	—
血球	0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.04	0.01	0.05	0.01

数値は、5匹の平均値および標準偏差を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与
した後168時間目の組織中残留放射能

投与量に対する割合 (%)

組織	1mg/kg				50mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
骨	0.01	—	0.01	—	0.01	—	0.01	—
骨髄	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脳	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
眼	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脂肪	0.01	—	0.01	<0.01	<0.01	—	0.01	—
消化管	0.24	0.24	0.14	0.09	0.08	0.06	0.14	0.04
心臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
腎臓	0.01	—	0.01	0.01	<0.01	—	0.01	—
肝臓	0.05	0.03	0.03	—	0.03	0.01	0.02	0.01
肺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
リンパ節(腸間膜)	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
筋肉(骨部)	0.06	—	0.05	<0.01	<0.03	—	0.03	0.01
卵巣	なし	—	<0.01	—	なし	—	<0.01	—
膵臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
唾液腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
皮膚	0.08	0.05	0.14	0.02	0.04	0.03	0.07	0.07
脊髄	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
脾臓	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
精巣	<0.01	—	なし	—	<0.01	—	なし	—
胸腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
甲状腺	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
子宮	なし	—	<0.01	—	なし	—	<0.01	—
全血液	0.01	—	0.01	—	<0.01	—	0.01	—
血漿	<0.01	—	0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
血球	<0.01	—	0.01	—	0.01	—	0.01	—
総回収量	0.38	0.31	0.39	0.12	0.16	0.09	0.28	0.11

数値は、5匹の平均値および標準偏差を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表6 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与
した後168時間目の組織中放射能濃度

組織中濃度 (μg -相当量/gまたはml)

組織	1mg/kg				50mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
副腎	0.002	0.001	0.001	—	<0.03	—	0.08	0.02
骨	0.001	—	0.001	—	0.04	—	0.04	—
骨髓	<0.001	—	<0.001	—	<0.04	—	<0.06	—
脳	<0.001	—	0.001	—	<0.03	—	0.03	—
眼	0.001	—	0.002	0.001	0.03	—	0.08	0.02
脂肪	0.001	—	0.001	<0.001	0.02	—	0.04	0.01
消化管	0.018	0.020	0.013	0.006	0.28	0.19	0.69	0.22
心臓	0.001	—	0.001	0.001	0.02	—	0.05	0.01
腎臓	0.003	0.001	0.005	0.001	0.12	0.04	0.21	0.06
肝臓	0.007	0.004	0.005	0.001	0.22	0.05	0.25	0.07
肺	0.001	—	0.002	0.001	0.02	—	0.07	0.02
リンパ節(腸間膜)	0.001	—	0.001	<0.001	0.08	—	0.08	0.03
筋肉(骨部)	<0.001	—	0.001	<0.001	<0.02	—	0.03	0.01
卵巣	なし	—	0.001	0.001	なし	—	0.03	—
膵臓	0.001	—	0.001	0.001	0.02	—	0.06	0.02
唾液腺	0.001	—	0.001	0.001	<0.02	—	0.05	0.01
皮膚	0.003	0.002	0.007	0.001	0.09	0.06	0.17	0.17
脊髄	<0.001	—	0.001	—	0.02	—	0.04	0.01
脾臓	0.001	0.001	0.001	<0.001	0.02	—	0.05	0.01
精巣	<0.001	—	なし	—	<0.02	—	なし	—
胸腺	<0.001	—	0.001	—	<0.02	—	0.03	0.01
甲状腺	<0.001	—	<0.001	—	<0.07	—	<0.09	—
子宮	なし	—	0.001	<0.001	なし	—	0.04	0.01
全血液	0.001	—	0.001	—	<0.07	—	0.08	—
血漿	<0.001	—	0.001	—	<0.04	—	0.04	—
血球	0.002	0.001	0.002	<0.001	0.06	0.02	0.09	0.01

数値は、5匹の平均値および標準偏差を表わす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表7 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与後
72時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合（投与量に対する%）

代謝物	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
ジクロシメット	3.7	<0.1	3.7	1.5	<0.1	1.5
α OH-S-2900-amido-alc.A	3.5	<0.1	3.5	2.8	<0.1	2.8
t BuOH- α OH-S-2900-amido-alc.A ^b	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.2
t BuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B ^b	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.3	0.3
α OH-2900-imide	1.9	<0.1	1.9	1.1	<0.1	1.1
PhOH-S-2900	46.8	<0.1	46.8	29.2	1.1	30.3
t BuCOOH- α OH-S-2900	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.2
α OH-S-2900-amido-alc.B	3.2	<0.1	3.2	4.4	0.2 ^a	4.9
PhOH-S-2900-lactone	8.9	0.3	9.2	2.6	1.0	3.6
t BuOH-S-2900-sulfate	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	6.3	6.3
S-2900-imino-ether	6.8	<0.1	6.8	3.0	<0.1	3.0
PhOH-S-2900-G	<0.2	0.8	0.8	<0.2	13.8	13.8
PhOH-S-2900-S	<0.1	0.1	0.1	<0.1	3.5	3.5
PhOH-S-2900-lactone-C	<0.1	0.9	0.9	<0.1	0.1	0.1
同定代謝物の合計	74.8	2.2	77.0	44.6	26.5 ^a	71.1 ^a
未同定	9.4	2.5	11.9	11.3	5.8	17.1
未同定各個別	≤2.5	≤0.6	Na	≤2.1	≤2.3	Na
未抽出	6.8	Na	6.8	5.3	Na	5.3
72時間の合計	91.0	4.7	95.7	61.2	32.3	93.5

Na 不適応値 (Not applicable)

a 標品 α OH-S-2900-amido-alc.Bは尿中の微量代謝物として推定した。この微量代謝物はtBuOH-S-2900-sulfateの一部に含まれているため、「同定代謝物」の合計には含めなかった。

b この代謝物は、順相TLCのみを用いて推定した。

G グルクロン酸抱合体

S 硫酸抱合体

C 何らかの抱合体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表8 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与後
72時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合（投与量に対する％）

代謝物	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
ジクロシメット	3.0	<0.1	3.0	1.5	<0.1	1.5
α OH-S-2900-amido-alc.A	2.6	<0.1	2.6	2.0	<0.1	2.0
t BuOH-α OH-S-2900- amido-alc.A ^a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
t BuOH-α OH-S-2900- amido-alc.B ^a	<0.1	0.1 ^a	0.1	<0.1	0.3	0.3
α OH-2900-imide	1.7	<0.1	1.7	0.7	<0.1	0.7
PhOH-S-2900	46.2	<0.1	46.2	30.1	1.1	31.2
t BuCOOH-α OH-S-2900	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.7	0.7
α OH-S-2900-amido-alc.B	3.0	<0.1	3.0	6.0	<0.1	6.0
PhOH-S-2900-lactone	7.3	0.2	7.5	1.8	0.6	2.4
t BuOH-S-2900-sulfate	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.2	3.2
S-2900-imino-ether	6.9	<0.1	6.9	3.6	<0.1	3.6
PhOH-S-2900-G	<0.2	0.9	0.9	<0.2	13.4	13.4
PhOH-S-2900-S	<0.1	0.1	0.1	<0.1	4.6	4.6
PhOH-S-2900-lactone-C	<0.1	0.8	0.8	<0.1	0.3	0.3
同定代謝物の合計	70.7	2.1	72.8	45.7	24.3	70.0
未同定	9.1	2.0	11.1	11.3	4.6	15.9
未同定各個別	≤2.0	≤0.6	Na	≤1.9	≤2.0	Na
未抽出	7.4	Na	7.4	6.9	Na	6.9
72時間の合計	87.2	4.1	91.3	63.9	28.9	92.8

Na 不応値 (Not applicable)

a この代謝物は、順相TLCのみを用いて推定した。

G グルクロン酸抱合体

S 硫酸抱合体

C 何らかの抱合体

表9 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与後
72時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合（投与量に対する％）

代謝物	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
S-2900S	4.0	0.1	4.1	2.9	<0.1	2.9
α OH-S-2900-amido-alc.A	10.8	0.8	11.6	10.1	2.2	12.3
t BuOH- α OH-S-2900- amido-alc.A ^b	1.1	0.7	1.8	1.2	0.6	1.8
t BuOH- α OH-S-2900- amido-alc.B ^b	4.2	1.4	5.6	1.6	2.5	4.1
α OH-2900-imide	13.4	<0.1	13.4	7.8	0.1	7.9
t BuCOOH- α OH-S-2900	1.2	1.2	2.4	1.0	4.9	5.9
α OH-S-2900-amido-alc.B	7.7	0.6	8.3	5.1	1.8	6.9
t BuOH-S-2900-sulfate	<0.1	0.2 ^a	0.2	<0.1	0.7 ^a	0.7
S-2900-imino-ether	22.0	<0.1	22.0	24.7	<0.1	24.7
5-PhOH- α OH-S-2900- imide ^b	2.7	<0.1	2.7	1.9	<0.1	1.9
t BuOH- α OH-S-2900- amido-alc.B-G	<0.1	0.8	0.8	<0.1	0.8	0.8
同定代謝物の合計	67.1	5.6 ^a	72.7 ^a	56.3	12.9 ^a	69.2 ^a
未同定	8.8	6.6	15.4	5.7	10.0	15.7
未同定各個別	≤ 3.3	≤ 1.6	Na	≤ 1.3	≤ 3.0	Na
未抽出	6.5	Na	6.5	4.6	Na	4.6
72時間の合計	82.4	12.2	94.6	66.6	22.9	89.5

Na 不適応値 (Not applicable)

a 標品tBuOH-S-2900-sulfateは尿中の微量代謝物として推定した。この微量代謝物は α OH-S-2900-amido-alc.Bの一部に含まれているため、「同定代謝物の合計」には含めなかった。

b この代謝物は、順相TLCのみを用いて推定した。

G グルクロン酸抱合体

S 硫酸抱合体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表10 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与後
72時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合（投与量に対する%）

代謝物	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
S-2900S	1.8	<0.1	1.8	1.7	<0.1	1.7
α OH-S-2900-amido-alc.A	9.0	0.5	9.5	6.7	1.8	8.5
t BuOH- α OH-S-2900-amido-alc.A ^b	1.5	0.5	2.0	0.8	0.6	1.4
t BuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B ^b	4.2	1.0	5.2	2.2	2.3	4.5
α OH-2900-imide	11.7	0.1	11.8	8.7	0.1	8.8
t BuCOOH- α OH-S-2900	1.2	0.8	2.0	1.0	4.4	5.4
α OH-S-2900-amido-alc.B	3.6	0.4	4.0	4.2	0.9	5.1
t BuOH-S-2900-sulfate	<0.1	0.3 ^a	0.3	<0.1	0.5 ^a	0.5
S-2900-imino-ether	30.8	<0.1	30.8	32.6	<0.1	32.6
5-PhOH- α OH-S-2900-imide ^b	2.2	<0.1	2.2	1.7	<0.1	1.7
t BuOH- α OH-S-2900-amido-alc.B-G	<0.1	1.3	1.3	<0.1	1.6	1.6
同定代謝物の合計	66.0	4.6 ^a	70.6 ^a	59.6	11.7 ^a	71.3 ^a
未同定	7.5	7.0	14.5	4.5	10.5	15.0
未同定各個別	≤ 2.8	≤ 1.3	Na	≤ 1.5	≤ 2.9	Na
未抽出	9.0	Na	9.0	7.0	Na	7.0
72時間の合計	82.5	11.6	94.1	71.1	22.2	93.3

Na 不適応値 (Not applicable)

a 標品tBuOH-S-2900-sulfateは尿中の微量代謝物として推定した。この微量代謝物は α OH-S-2900-amido-alc.Bの一部に含まれているため、「同定代謝物の合計」には含めなかった。

b この代謝物は、順相TLCのみを用いて推定した。

G グルクロン酸抱合体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

付表：ジクロシメットおよびその関連化合物の化学名

ジクロシメット：*(ES)*-2-cyano-*N*-[*(R)*-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide

S-2900S：

PhOH-S-2900：

PhOH-S-2900-lactone：

α OH-S-2900-imide：

α OH-S-2900-amido-alc.AおよびB：

tBuCOOH- α OH-S-2900：

tBuOH- α OH-S-2900-amido-alc.AおよびB：

tBuOH-S-2900-sulfate：

S-2900-imino-ether：

5-PhOH- α OH-S-2900-imide：

(2) ジクロシメットのラットにおける代謝

(資料 I-2)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1998 年

標識化合物

化学名 : (RS)-2-cyano-N-[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide (ジクロシメット、S-2900)、および

(S-2900S)

化学構造 :



* : 標識位置

放射化学的純度 : % 比放射能 : ジクロシメットおよび S-2900S

試験動物 : SD 系ラット、

排泄試験 : 7 週齢、1 群雌雄各 3 匹 × 2 異性体
 体重 : 雄 ; 217~250g 雌 ; 176~194g

組織中代謝物同定試験 :

10 週齢、1 群雌雄各 1 匹 × 2 異性体
 体重 : 雄 ; 328g 雌 ; 242~283g

試験方法：

《排泄バランス》

シアノ基を ^{14}C 標識したジクロシメットおよびその異性体 S-2900S ([cyano- ^{14}C]ジクロシメットおよび [cyano- ^{14}C] S-2900S) をそれぞれ単体で、コーンオイルに懸濁し、雌雄SDラット各3匹(7週齢)に低用量 1mg/kg の割合で1回経口投与した。各動物の尿は個別に、投与後0~6、6~24時間、その後24時間毎に168時間まで採取した。また、各ケージを毎日、水で洗浄し、その洗浄液をその日の尿試料に加えた。各動物の糞は個別に、投与後24時間毎に168時間まで採取した。呼気は、投与後24時間毎に72時間まで採取した。その後、各試料の放射エネルギーを測定した。

《組織中残留》

排泄試験における168時間後の排泄物を採取した後、ジエチルエーテル麻酔下、腹部大動脈より全採血してラットを致死させ、副腎・骨・脳・眼・脂肪・生殖器(精巣、卵巣、子宮)・心臓・腎臓・肝臓・肺・筋肉・脾臓・甲状腺・下垂体・顎下腺・胸腺・脊髄・膵臓・毛・皮膚を摘出し、放射能濃度を測定した。

《排泄物中代謝物の同定》

尿試料はそのまま、糞試料は抽出を行ってから、投与異性体別、性別毎に、投与後120時間日までの試料をまとめた。各試料は、TLCによる標品とのクロマトグラフィー分析に供した。また、試料の一部を β -グルクロニダーゼ/サルファターゼによる酵素処理後、標品とのTLCクロマトグラフィー分析に供した。

《組織中代謝物の同定》

排泄試験で得られた血液および残屍体について溶媒による抽出を行ない各試料の抽出物を得た。各抽出物は、TLCによる代謝物標品とのクロマトグラフィー分析に供した。また、シアノ基を ^{14}C 標識したジクロシメットおよびその異性体 S-2900S ([cyano- ^{14}C]ジクロシメットおよび [cyano- ^{14}C] S-2900S) をそれぞれ単体で、コーンオイルに懸濁し、雌雄SDラット各1匹(10週齢)に低用量 1mg/kg の割合で1回経口投与し、投与後5日目にジエチルエーテル麻酔下、腹部大動脈より全採血してラットを致死させ、皮膚および胃内容物を摘出した。得られた血液、皮膚および胃内容物につき溶媒抽出を行なった後、TLCによる代謝物標品とのクロマトグラフィー分析に供した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《動物の臨床所見》

すべてのラットに毒性症状は認められなかった。

《排泄バランス》

ジクロシメット：投与後7日間で投与 ^{14}C 量の91.1% (雄)～96.8% (雌)が糞、尿および呼気中に排泄された。呼気への排泄は0.2% (雄)～0.3% (雌)であり、すべて CO_2 であった。雄では糞中 ^{14}C 排泄率が高く(糞：79.9%、尿：11.1%)、雌では糞中排泄率と尿中排泄率がほぼ同程度であった(糞：47.7%、尿：48.8%) (表1)。

S-2900S：ジクロシメットの場合より排泄は遅く、投与後7日間で投与 ^{14}C 量の71.7% (雄)～78.4% (雌)が糞、尿および呼気中に排泄された。呼気への排泄は1.2% (雌雄共)であり、すべて CO_2 であった。雄では、糞中 ^{14}C 排泄率が高く(糞：41.0%、尿：29.4%)、雌では糞中排泄率と尿中排泄率がほぼ同程度であった(糞：37.8%、尿：39.4%) (表1)。

《組織中残留》

ジクロシメット：投与後7日目の体内に残存する ^{14}C 量は投与 ^{14}C 量の、2.4% (雌)～5.7% (雄)であった。 ^{14}C の総回収率(糞、尿、呼気への排泄率および組織残留率の合計)は、96.8% (雄)～99.2% (雌)であった。投与後7日目の組織中 ^{14}C 残留濃度は、雄では、毛において最も高く、2.02 μg ジクロシメット相当量/g 湿組織(ppm)であった。ついで、皮膚、残屍体、血漿、全血、血球に高く0.206、0.059、0.047、0.043 および0.037ppmであった。雌では、血漿、皮膚、全血、毛、血球および残屍体で高く0.041、0.041、0.037、0.036、0.032 および0.030ppmであった。雌雄とも他の臓器・組織においては、0.002～0.030ppmであった。 ^{14}C 組織残留に関しては、雄の方が、雌よりも若干高い傾向を示した(表2および表3)。

S-2900S：投与後7日目の体内に残存する ^{14}C 量は投与 ^{14}C 量の、19.5% (雌)～24.1% (雄)であった。 ^{14}C の総回収率(糞、尿、呼気への排泄率および組織残留率の合計)は、95.8% (雄)～97.9% (雌)であった。投与後7日目の組織中残留 ^{14}C 濃度は、ジクロシメットの場合と同様、雄では、毛において最も高く、2.85ppmであった。ついで、皮膚、残屍体、血漿、全血に高く0.609、0.235、0.232 および0.210ppmであった。雌では、毛、血漿、全血、皮膚、血球の順に高く、0.504、0.309、0.284、0.261 および0.257ppmであった。雌雄とも他の臓器・組織においては、0.012～0.203ppmであり、ジクロシメットに比べて約5倍高い残留量を示した(表2および表3)。

《排泄物中代謝物》

ジクロシメット：主要代謝物は、PhOH-S-2900であり雌雄とも投与 ^{14}C 量の43.9～49.0%

を占めた。雌では、この他、主要代謝物として tBuOH-S-2900-sulfate (tBOH-S-2900 の硫酸抱合体：10.1%) および PhOH-S-2900 の硫酸およびグルクロン酸抱合体 (7.8%) が検出された。雌雄とも尿中に SCN⁻が投与¹⁴Cの 2.3~2.5%検出された。未変化体は糞中にもみ検出されたが、その割合は 1.1~2.8% と低かった (表4)。

S-2900S：主要代謝物は、SCN⁻および S-2900-imino-ether であり雌雄ともそれぞれ投与¹⁴C量の 21.2~25.6%および 11.9~12.8%を占めた。未変化体は糞中にもみ検出されたが、その割合は 0.8~2.1% と低かった (表5)。

《組織中代謝物》

ジクロシメット：投与後7日目の血液および残屍体中主要代謝物は SCN⁻であり、それぞれ試料中¹⁴C量の 41.1~49.2%および 34.7~34.8% (投与¹⁴C量に対しては、0.1~0.2%および 0.7~1.8%) であった (表6)。また、投与後5日目の血液、皮膚および胃内容物中の主要代謝物も SCN⁻であり、試料中¹⁴C量の 26.2~84.4%を占めた (表8)。

S-2900S：投与後7日目の血液および残屍体中主要代謝物は SCN⁻であり、それぞれ試料中¹⁴C量の 47.5~50.0%および 45.8~51.9% (投与¹⁴C量に対しては、0.8~1.0%および 8.5~9.9%) であった (表7)。また、投与後5日目の血液、皮膚および胃内容物中の主要代謝物も SCN⁻であり、試料中¹⁴C量の 50.0~92.5%を占めた (表9)。

《推定代謝経路》

以上の結果をもとに、[cyano-¹⁴C]ジクロシメットおよび [cyano-¹⁴C] S-2900S のラットにおける代謝経路を推定した (図1)。

フェニル基標識体と同様の代謝、すなわち、ベンゼン環3位の水酸化およびこれに引き続くグルクロン酸抱合化・硫酸抱合化、セブチル基の酸化、および各種の分子内環化が認められた。また、シアノ基標識体特有な代謝として SCN⁻および CO₂の生成が認められた。シアノ基の水酸基への置換時に生成した CN⁻は、生体内で速やかに低毒性の SCN⁻に変換され、一部は CO₂にまで酸化されたと考えられた。

《ジクロシメットと S-2900S の比較》

ジクロシメットに比べて、S-2900Sの方が排泄が遅く、また約5倍高い残留濃度・残留率を示した。S-2900Sでは、シアノ基の脱離の割合が、ジクロシメットに比べて約10倍高いために、生成した SCN⁻が各種組織に留まりジクロシメットよりも排泄の遅延や組織残留の高値につながったものと考えられた。

また、上記理由によりシアノ基標識ジクロシメットおよび S-2900Sともにフェニル基標識ジクロシメットおよび S-2900Sよりも排泄の遅延や組織残留の高値が認められたものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [cyano-¹⁴C]ジクロシメットおよび[cyano-¹⁴C]S-2900Sをラットに1mg/kgの割合で1回強制経口投与したときの尿、糞および呼気への累積放射能排泄量

投与量に対する割合 (%)

時間	[cyano- ¹⁴ C]ジクロシメット		[cyano- ¹⁴ C]S-2900S	
	雄 平均± S. D.	雌 平均± S. D.	雄 平均± S. D.	雌 平均± S. D.
尿				
0~6	0.5± 0.23	4.7± 1.72	1.9± 0.37	2.9± 0.61
0~24	4.1± 1.18	26.5± 3.50	9.1± 0.51	12.6± 1.69
0~48	7.1± 2.40	39.8± 4.73	15.2± 0.10	20.0± 2.47
0~72	8.6± 2.63	44.7± 3.34	20.0± 0.17	26.4± 3.37
0~120	10.1± 2.82	48.0± 3.66	25.9± 0.12	34.7± 4.06
0~168	11.1± 2.95	48.8± 3.69	29.4± 0.20	39.4± 3.86
尿合計	11.1± 2.95	48.8± 3.69	29.4± 0.20	39.4± 3.86
糞				
0~6	- -	----	----	----
0~24	20.3± 12.47	20.8± 6.00	17.8± 3.99	16.8± 9.31
0~48	48.4± 12.15	35.7± 3.16	29.0± 1.65	23.6± 7.61
0~72	65.9± 8.31	42.2± 2.87	33.7± 1.58	30.2± 6.27
0~120	76.5± 5.53	47.1± 4.52	38.5± 1.72	35.1± 5.57
0~168	79.9± 4.42	47.7± 4.62	41.0± 1.84	37.8± 4.97
糞合計	79.9± 4.42	47.7± 4.62	41.0± 1.84	37.8± 4.97
呼気				
0~6	----	----	----	----
0~24	0.1± 0.00	0.1± 0.01	0.4± 0.04	0.3± 0.06
0~48	0.1± 0.00	0.2± 0.01	0.8± 0.04	0.8± 0.06
0~72	0.2± 0.00	0.3± 0.02	1.2± 0.05	1.2± 0.21
0~120	----	----	----	----
0~168	----	----	----	----
呼気合計	0.2± 0.00	0.3± 0.02	1.2± 0.05	1.2± 0.21
合計回収率	91.1± 1.51	96.8± 0.97	71.7± 1.70	78.4± 1.22

数値は3匹の平均値および標準偏差を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 [cyano-¹⁴C]ジクロシメットおよび[cyano-¹⁴C]S-2900Sをラットに1mg/kgの割合で1回強制経口投与した後168時間目の組織中放射能濃度

組織	組織中濃度 (μg-相当量/g) (ppm)			
	[cyano- ¹⁴ C]ジクロシメット		[cyano- ¹⁴ C]S-2900S	
	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.
副腎	0.010 ± 0.0022	0.008 ± 0.0017	0.058 ± 0.0127	0.050 ± 0.0377
血液	0.043 ± 0.0051	0.037 ± 0.0070	0.210 ± 0.0200	0.284 ± 0.0330
血球	0.037 ± 0.0029	0.032 ± 0.0066	0.187 ± 0.0160	0.257 ± 0.0274
血漿	0.047 ± 0.0046	0.041 ± 0.0078	0.232 ± 0.0232	0.309 ± 0.0404
骨	0.014 ± 0.0028	0.013 ± 0.0025	0.064 ± 0.0156	0.082 ± 0.0103
骨髓	0.020 ± 0.0023	0.018 ± 0.0052	0.106 ± 0.0079	0.138 ± 0.0244
脳	0.003 ± 0.0007	0.002 ± 0.0005	0.013 ± 0.0025	0.015 ± 0.0020
眼	0.010 ± 0.0003	0.008 ± 0.0009	0.054 ± 0.0098	0.066 ± 0.0054
脂肪	0.004 ± 0.0006	0.005 ± 0.0004	0.030 ± 0.0028	0.038 ± 0.0098
毛	2.02 ± 0.7812	0.036 ± 0.0035	2.85 ± 0.4581	0.504 ± 0.2555
心臓	0.011 ± 0.0013	0.010 ± 0.0006	0.055 ± 0.0108	0.070 ± 0.0025
腎臓	0.024 ± 0.0023	0.023 ± 0.0046	0.104 ± 0.0081	0.149 ± 0.0198
肝臓	0.025 ± 0.0056	0.017 ± 0.0037	0.072 ± 0.0090	0.099 ± 0.0074
肺	0.021 ± 0.0030	0.017 ± 0.0025	0.103 ± 0.0181	0.148 ± 0.0299
顎下腺	0.016 ± 0.0038	0.014 ± 0.0008	0.084 ± 0.0133	0.119 ± 0.0062
筋肉	0.008 ± 0.0013	0.006 ± 0.0015	0.039 ± 0.0063	0.056 ± 0.0179
卵巣	-----	0.012 ± 0.0022	-----	0.114 ± 0.0177
脾臓	0.012 ± 0.0011	0.009 ± 0.0025	0.056 ± 0.0142	0.075 ± 0.0089
皮膚	0.206 ± 0.0369	0.041 ± 0.0192	0.609 ± 0.2036	0.261 ± 0.0347
脊髄	0.006 ± 0.0009	0.005 ± 0.0008	0.027 ± 0.0039	0.034 ± 0.0052
脾臓	0.014 ± 0.0015	0.011 ± 0.0025	0.068 ± 0.0069	0.084 ± 0.0058
精巣	0.012 ± 0.0016	-----	0.064 ± 0.0069	-----
胸腺	0.010 ± 0.0008	0.009 ± 0.0019	0.043 ± 0.0103	0.064 ± 0.0054
甲状腺	0.030 ± 0.0085	0.025 ± 0.0011	0.174 ± 0.0659	0.203 ± 0.0612
子宮	-----	0.014 ± 0.0026	-----	0.136 ± 0.0126
残屍体	0.059 ± 0.0043	0.031 ± 0.0037	0.234 ± 0.0090	0.196 ± 0.0257

数値は、3匹の平均値および標準偏差を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 3 [cyano-¹⁴C]ジクロシメットおよび[cyano-¹⁴C]S-2900S をラットに 1mg/kg の割合で 1 回強制経口投与した後 168 時間目の組織中残留放射能量

投与量に対する割合 (%)

組織	[cyano- ¹⁴ C]ジクロシメット		[cyano- ¹⁴ C]S-2900S	
	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.
副腎	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
血液	0.3 ± 0.04	0.2 ± 0.04	1.6 ± 0.15	2.0 ± 0.12
脳	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
眼	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
脂肪	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.05
心臓	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
腎臓	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.1 ± 0.01	0.1 ± 0.01
肝臓	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.01	0.3 ± 0.05	0.5 ± 0.03
肺	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.01	0.1 ± 0.01
顎下腺	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
卵巣	----	0.0 ± 0.00	----	0.0 ± 0.00
膵臓	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.01	0.0 ± 0.00
脾臓	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
精巣	0.0 ± 0.00	----	0.1 ± 0.01	----
胸腺	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
甲状腺	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
子宮	----	0.0 ± 0.00	----	0.0 ± 0.01
残屍体	5.2 ± 1.21	2.0 ± 0.32	21.7 ± 1.18	16.4 ± 2.59
総回収量	5.7 ± 1.23	2.4 ± 0.37	24.1 ± 0.96	19.5 ± 2.59

数値は、3 匹の平均値および標準偏差を示す。

表4 [cyano-¹⁴C]ジクロシメットをラットに 1mg/kg の割合で 1 回経口投与後 120 時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合

(投与量に対する%)

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
ジクロシメット	----	2.8	2.8	----	1.1	1.1
S-2900-lactone	----	0.1	0.1	----	0.1	0.1
PhOH-S-2900-lactone	0.5	2.4	2.9	0.3	0.4	0.7
PhOH-S-2900	1.5	42.4	43.9	28.7	20.3	49.0
S-2900-imino-ether	0.4	3.9	4.3	0.9	1.5	2.4
PhOH-S-2900-amido alc.	0.1	4.7	4.8	1.7	2.8	4.5
SCN ⁻	2.3	----	2.3	2.5	----	2.5
tBuOH-S-2900-sulfate	----	4.2	4.2	1.4	8.7	10.1
PhOH-S-2900 抱合体	----	----	----	7.8	----	7.8
同定代謝物の合計	4.8	60.5	65.3	43.3	34.9	78.2
未同定	5.3	8.8	14.1	4.7	5.2	9.9
未同定各個別	≤1.6	≤1.6	Na	≤1.6	≤1.6	Na
未抽出	Na	7.2	7.2	Na	7.0	7.0
120 時間の合計	10.1	76.5	86.6	48.0	47.1	95.1

各試料を雌雄別に 3 匹分プールして分析した。

---- : 検出されず,

Na : 不適用値 (Not applicable)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 [cyano-¹⁴C] S-2900S をラットに 1mg/kg の割合で 1 回経口投与後 120 時間までに排泄された尿糞中代謝物の割合

(投与量に対する%)

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
S-2900S	----	0.8	0.8	----	2.1	2.1
S-2900-lactone	----	1.0	1.0	----	1.0	1.0
S-2900-imino-ether	----	12.8	12.8	----	11.9	11.9
tBuOH-S-2900-sulfate	----	0.1	0.1	----	0.2	0.2
SCN ⁻	20.7	0.5	21.2	24.7	0.9	25.6
同定代謝物の合計	20.7	15.2	35.9	24.7	16.1	40.8
未同定	5.2	10.1	15.3	10.0	8.6	18.6
未同定各個別	≤1.8	≤1.8	Na	≤1.8	≤1.8	Na
未抽出	Na	13.2	13.2	Na	10.4	10.4
120 時間の合計	25.9	38.5	64.4	34.7	35.1	69.8

各試料を雌雄別に 3 匹分プールして分析した。

---- : 検出されず,

Na : 不適応値 (Not Applicable)

表6 [cyano-¹⁴C]ジクロシメットをラットに1mg/kgの割合で1回経口投与後
168時間目の血液および残屍体中代謝物の割合

(試料中放射エネルギーに対する%)

代謝物	雄		雌	
	血液	残屍体	血液	残屍体
SCN ⁻	49.2	34.8	41.1	34.7
同定代謝物の合計	49.2	34.8	41.1	34.7
未同定	35.0	54.8	44.9	54.7
未抽出	15.8	10.4	13.9	10.6
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

各試料を雌雄別に3匹分プールして分析した。

(投与量に対する%)

代謝物	雄		雌	
	血液	残屍体	血液	残屍体
SCN ⁻	0.2	1.8	0.1	0.7
同定代謝物の合計	0.2	1.8	0.1	0.7
未同定	0.1	2.8	0.1	1.1
未抽出	0.0	0.5	0.0	0.2
合計	0.3	5.2	0.2	2.0

各試料を雌雄別に3匹分プールして分析した。

表7 [cyano-¹⁴C] S-2900S をラットに 1mg/kg の割合で 1 回経口投与後 168 時間目の
血液および残屍体中代謝物の割合

(試料中放射エネルギーに対する%)

代謝物	雄		雌	
	血液	残屍体	血液	残屍体
SCN ⁻	47.5	45.8	50.0	51.9
同定代謝物の合計	47.5	45.8	50.0	51.9
未同定	40.5	45.2	39.5	40.6
未抽出	12.0	9.0	10.6	7.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

各試料を雌雄別に 3 匹分プールして分析した。

(投与量に対する%)

代謝物	雄		雌	
	血液	残屍体	血液	残屍体
SCN ⁻	0.8	9.9	1.0	8.5
同定代謝物の合計	0.8	9.9	1.0	8.5
未同定	0.6	9.8	0.8	6.7
未抽出	0.2	1.9	0.2	1.2
合計	1.6	21.7	2.0	16.4

各試料を雌雄別に 3 匹分プールして分析した。

表 8 [cyano-¹⁴C] ジクロシメットをラットに 1mg/kg の割合で 1 回経口投与後 120 時間目の血液、皮膚および胃内容物中代謝物の割合

(試料中放射エネルギーに対する%)

代謝物	雄			雌		
	血液	皮膚	胃内容物	血液	皮膚	胃内容物
SCN ⁻	61.3	70.3	48.2	84.4	77.5	26.2
同定代謝物の合計	61.3	70.3	48.2	84.4	77.5	26.2
未同定	31.8	20.0	38.2	12.3	16.6	64.7
未抽出	6.9	9.7	13.6	3.4	5.9	9.1
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

各試料 1 匹の値。

表 9 [cyano-¹⁴C] S-2900S をラットに 1mg/kg の割合で 1 回経口投与後 120 時間目の血液、皮膚および胃内容物中代謝物の割合

(試料中放射エネルギーに対する%)

代謝物	雄			雌		
	血液	皮膚	胃内容物	血液	皮膚	胃内容物
SCN ⁻	92.5	72.8	69.5	90.6	77.0	50.0
同定代謝物の合計	92.5	72.8	69.5	90.6	77.0	50.0
未同定	3.7	16.2	16.8	5.0	18.8	41.4
未抽出	3.9	10.9	13.7	4.3	4.2	8.6
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

各試料 1 匹の値。

表 10 ラットにおける [cyano-¹⁴C] ジクロシメットおよび [cyano-¹⁴C] S-2900S の代謝反応量

投与量に対する割合 (%)

代謝反応	[cyano- ¹⁴ C] ジクロシメット		[cyano- ¹⁴ C] S-2900S	
	雄	雌	雄	雌
酸化	16.3	17.8	13.9	13.1
水酸化	51.6	54.2	0.0	0.0
還元	4.8	4.5	0.0	0.0
グルクロン酸抱合	0.0	7.8	0.0	0.0
硫酸抱合	4.2	10.1	0.1	0.2
シアノ基の加水分解	3.0	0.8	1.0	1.0
シアノ基の脱離	4.5	3.5	33.1	36.3
SCN ⁻ の生成	4.3	3.3	31.9	35.1

数値は表 1, 4, 5, 6, および 7 より算出した。

PhOH-S-2900 抱合体は硫酸抱合には加えなかった。

酸化：S-2900-lactone, PhOH-S-2900-lactone, S-2900-imino-ether,

PhOH-S-2900-amido-alc., tBuOH-S-2900-sulfate の合計値。

水酸化：PhOH-S-2900, PhOH-S-2900-lactone, PhOH-S-2900-amido-alc. の合計値。

還元：PhOH-S-2900-amido-alc. の合計値。

グルクロン酸抱合体：PhOH-S-2900 抱合体の合計値。

硫酸抱合体：tBuOH-S-2900-sulfate の合計値。

シアノ基の加水分解：S-2900-lactone, PhOH-S-2900-lactone の合計値。

シアノ基の脱離：呼気中に排泄された CO₂、排泄物、血液および残屍体中の
SCN⁻ の合計値。

SCN⁻の生成：排泄物、血液および残屍体中の SCN⁻の合計値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ジクロシメット: (*RS*)-2-cyano-*N*-(*R*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-3,3-dimethylbutyramide,

S-2900S:

PhOH-S-2900:

S-2900-lactone:

PhOH-S-2900-lactone:

tBuOH-S-2900-sulfate:

S-2900-imino-ether:

PhOH-S-2900-amido-alc.:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) ジクロシメットのラットにおける組織中分布

(資料 I - 3)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

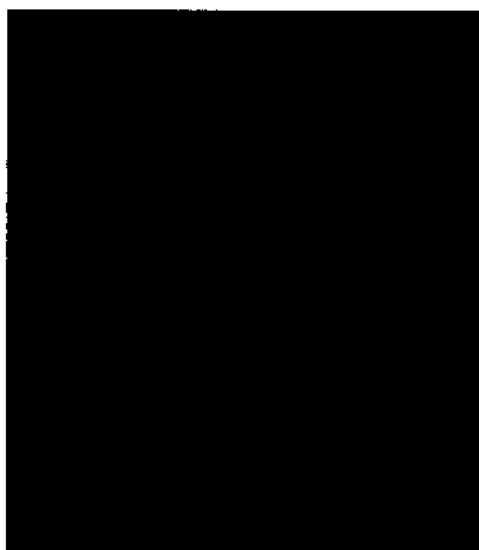
報告書作成年 : 1998年 (GLP)

標識化合物

化学名 : (RS)-2-cyano-N-[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide
(ジクロシメット、S-2900)、および

(S-2900S)

化学構造 :



標識位置

放射化学的純度 : % 比放射能 : ジクロシメットおよびS-2900S

試験動物 : SD系雌雄ラット、7週齢、1群雌雄各12匹×2投与量×2異性体。

雄 : 200~280g、雌 : 150~200g。

試験方法：**《組織中分布》**

フェニル基を¹⁴Cで標識したジクロシメットおよびその異性体 S-2900S ([phenyl-¹⁴C] ジクロシメットおよび [phenyl-¹⁴C] S-2900S) をそれぞれ単体で、コーンオイルに懸濁し、SD (Sprague-Dawley) 系雌雄ラット (7週齢) に、1mg/kg (低用量) あるいは50mg/kg (高用量) の割合で1回経口投与した。ラットは6匹 (雄3匹、雌3匹) ずつ、T_{max}前に1時点、T_{max}時点、およびT_{max}後に2時点で屠殺した。これらの屠殺時間は、「[Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットのラットにおける薬物動態試験」(資料 I - 4) のデータに基づいて決定した。(実際の投与後屠殺時間は、ジクロシメット; 1mg/kg投与群では0.25時間、1時間、12時間および48時間とし、S-2900S; 1mg/kg投与群では0.25時間、2時間、18時間および48時間とし、ジクロシメットまたはS-2900S; 50mg/kg投与群では1時間、6時間、18時間および48時間とした。)

屠殺時に、ラットへisofluraneで軽く麻酔をかけ、血液試料 (8~10ml) を心臓穿孔により採取した。全血液、血漿および血球を分析のために保存した。動物を頸椎脱臼により屠殺した後、以下に示す組織 (または試料) を採取し、放射能濃度を測定した。

副腎、骨、骨髄 (大腿部)、脳、眼、脂肪 (腹部)、消化管 (内容物を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜)、筋肉 (骨部)、卵巣、膵臓、唾液腺、皮膚、脊髄、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、残屍体。

《主要組織中の代謝物の同定》

組織試料 (血漿、肝臓、腎臓および肺) は抽出を行ってから、性別、投与量別、および投与異性体別にまとめた。各試料は、逆相HPLC、逆相TLCおよび順相TLCによる、標品とのコクロマトグラフィー分析に供した。

また、肝臓抽出物の一部を、β-グルクロニダーゼによる酵素処理後、標品とのコクロマトグラフィー分析に供した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《組織中分布》

ジクロシメット：ジクロシメットの1mg/kg投与群における組織中放射能濃度は、殆どの組織で投与後1時間に最高となった。放射能濃度は多くの組織で投与後12時間には減少し、投与後48時間にはさらに減少した。消化管および肝臓では他組織より高値を示し、雌雄ともに同時点での血漿中放射能濃度（雄；0.010 μ g相当量/g、雌；0.003 μ g相当量/g）よりも高かった（表1および表2）。これは、代謝物が腸肝循環することによると考えられる。

ジクロシメットの50mg/kg投与群における組織中放射能濃度は、殆どの組織で雄では投与後1時間目、雌では投与後6時間目に最高となった。消化管（内容物を含む）（雄；439 μ g相当量/g、雌；416 μ g相当量/g）では投与後1時間に、肝臓（雄；45 μ g相当量/g、雌；51 μ g相当量/g）および脂肪（雄；25 μ g相当量/g、雌；102 μ g相当量/g）では投与後6時間に最高となった。放射能濃度はすべての組織で投与後18時間には減少し、投与後48時間にはさらに減少した。消化管および肝臓では他組織より高値を示し、雌雄ともに同時点の血漿中濃度（雄；0.15 μ g相当量/g、雌；0.16 μ g相当量/g）よりも高かった（表3および表4）。

ジクロシメットに関しては、投与量に相関した放射能濃度の分布が認められた。また、高用量群で雌は雄に比べ血漿中および各種組織中放射能濃度が高かった。この性差は、低用量群では顕著でなかったが、別途実施した胆汁排泄試験（資料I-5）からも示唆されるとおり、ジクロシメットの代謝速度が雄に比べ雌では遅いことによると考えられる。

S-2900S：S-2900Sの1mg/kg投与群における組織中放射能濃度は、殆どの組織で投与後2時間に最高となった。消化管（内容物を含む）（雄；9.8 μ g相当量/g、雌；9.5 μ g相当量/g）では投与後0.25～2時間に、肝臓（雄；1.3 μ g相当量/g、雌；1.0 μ g相当量/g）および脂肪（雄；0.68 μ g相当量/g、雌；0.65 μ g相当量/g）では投与後2時間に、最高となった。放射能濃度は投与後18時間には減少し、投与後48時間にはさらに減少した。消化管および肝臓では他組織より高値を示し、雌雄ともに同時点の血漿中濃度よりも高かった（表5および表6）。

S-2900Sの50mg/kg投与群における組織中放射能濃度は、殆どの組織で投与後6時間に最高となった。消化管（内容物を含む）（雄；461 μ g相当量/g、雌；372 μ g相当量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

/g) では投与後1時間に、肝臓 (雄; 47 μ g相当量/g、雌; 53 μ g相当量/g) および脂肪 (雄; 59 μ g相当量/g、雌; 124 μ g相当量/g) では投与後6時間に最高となった。放射能濃度はすべての組織で投与後18時間には減少し、投与後48時間にはさらに減少した。いくつかの組織では、同時点の血漿中濃度よりも高値を示した。この傾向は特に雌ラットで顕著であった (表7および表8)。

ジクロシメットと同様、S-2900Sについても、投与量に相関した放射能濃度の分布が認められた。また、雌では雄に比べ血漿および組織中放射能濃度が高く、この性差は、高用量群でより顕著であった。これもジクロシメットと同様に、S-2900Sの代謝速度が雄に比べ雌では遅いことによると考えられる。

ジクロシメットとS-2900Sの比較：血漿中放射能濃度は、S-2900Sのほうがジクロシメットの2倍であり、他の組織についてもS-2900S投与群の方が高かった。

《主要組織中の代謝物の同定》

ジクロシメット：ジクロシメット投与群の各組織 (血漿、肝臓、腎臓および肺) 中にはSジクロシメット (未変化親化合物) のほかに、主要代謝物として、PhOH-S-2900、PhOH-S-2900-glucuronide、tBuOH-S-2900-sulfate、S-2900-imino-etherおよび α OH-S-2900-amido-alc.Aが認められた。ジクロシメット投与群の組織中代謝物の種類は血漿、肝臓、腎臓および肺でほぼ同様であった。腎臓において数種の極性代謝物 (特にtBuOH-S-2900-sulfate) の割合が雌ラットで高く、この点に性差が認められたものの、それ以外に顕著な性差および投与量の影響は認められなかった (表9)。

S-2900S：S-2900S投与群の各組織 (血漿、肝臓、腎臓および肺) 中にはS-2900S (未変化親化合物) のほかに、主要代謝物として、tBOH-S-2900、PhOH-S-2900、S-2900-imino-ether、tBuOH-S-2900-sulfate、 α OH-S-2900-amido-alc.AおよびBおよび α OH-S-2900-amido-alc.AおよびB-glucuronideが認められた。S-2900S投与群の各種組織中の代謝物の種類は同様であり、顕著な性差および投与量の影響は認められなかった (表10)。

ジクロシメットとS-2900Sの比較：ジクロシメットとS-2900Sの代謝物の種類は異なっており、ジクロシメットよりもS-2900Sの方が複雑であった。また、両異性体とも肝臓抽出物は、本化合物に関する「ラットにおける代謝試験」(資料I-2)において得られた排泄物中の代謝物の種類・量比を反映していた。

《推定代謝経路》

ジクロシメット：ジクロシメットにおける主要な代謝は、ベンゼン環に水酸基が付加した PhOH-S-2900 の生成であった。PhOH-S-2900 は遊離体および抱合体として存在した。第2の代謝経路は、*t*-ブチル基が酸化されて *t*BOH-S-2900 となった後、硫酸抱合化された *t*BuOH-S-2900-sulfate、または分子内環化が起こった S-2900-imino-ether の生成であった。一部の代謝経路として、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されてカルボン酸になり、シアノ基が水酸基に置換し、*t*BuCOOH- α OH-S-2900 が生成し、それが環化して α OH-S-2900-imide が生成する経路があった。また、ジクロシメットのシアノ基が水酸基に置換し、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されてアルデヒドになり、これらが環化して α OH-S-2900-amido-alc.A が生成したが、この代謝物は α OH-S-2900-imide が還元されて生成したとも考えられた（図1）。

S-2900S：S-2900S における主要代謝経路の1つは、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されてカルボン酸になり、シアノ基が水酸基に置換した *t*BuCOOH- α OH-S-2900 の生成であった。*t*BuCOOH- α OH-S-2900 が環化して α OH-S-2900-imide が生成した。また、S-2900S のシアノ基が水酸基に置換し、*t*-ブチル基のメチル基の1つが酸化されてアルデヒドになり、さらにそれらが環化して α OH-S-2900-amido-alc.A および B（遊離体および抱合体）が生成した（図2）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能濃度

組織中濃度 (μg -相当量/gまたはml)

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		0.25	1 (T _{max})	12	48	0.25	1 (T _{max})	12	48
副腎		0.158	0.106	0.020	0.003	0.127	0.196	0.058	0.002
骨		0.009	0.012	0.004	0.001	0.006	0.014	0.016	0.001
骨髓		0.063	0.102	0.040	0.005	0.072	0.099	0.038	<0.004
脳		0.041	0.065	0.009	0.001	0.036	0.071	0.022	0.001
眼		0.013	0.023	0.008	0.002	0.009	0.024	0.014	0.001
脂肪		0.061	0.219	0.103	0.004	0.053	0.247	0.313	0.004
消化管		7.88	8.64	11.1	2.36	9.72	9.43	8.50	1.70
心臓		0.066	0.094	0.022	0.004	0.051	0.089	0.035	0.002
腎臓		0.116	0.180	0.079	0.028	0.089	0.211	0.123	0.010
肝臓		1.16	1.07	1.86	0.269	0.546	0.786	1.07	0.076
肺		0.064	0.104	0.023	0.004	0.049	0.097	0.037	0.002
リンパ節(腸間膜)		0.045	0.147	0.069	0.015	0.045	0.156	0.099	0.005
筋肉(骨部)		0.029	0.046	0.010	0.002	0.022	0.054	0.021	0.001
卵巣		なし	なし	なし	なし	0.050	0.085	0.037	0.004
膵臓		0.115	0.167	0.088	0.010	0.084	0.187	0.078	0.007
唾液腺		0.062	0.098	0.020	0.003	0.046	0.096	0.036	0.002
皮膚		0.030	0.073	0.024	0.007	0.020	0.092	0.129	0.010
脊髄		0.046	0.078	0.014	0.001	0.031	0.095	0.030	0.001
脾臓		0.039	0.056	0.015	0.003	0.031	0.059	0.023	0.003
精巣		0.018	0.048	0.012	0.002	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.039	0.067	0.013	0.002	0.026	0.074	0.018	0.001
甲状腺		0.019	0.077	0.008	0.009	0.014	0.039	0.014	0.007
子宮		なし	なし	なし	なし	0.024	0.089	0.032	0.004
全血液		0.053	0.075	0.021	0.007	0.030	0.049	0.027	0.003
血漿		0.075	0.109	0.038	0.010	0.041	0.066	0.035	0.003
血球		0.026	0.034	0.021	0.006	0.018	0.028	0.023	0.003

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

屠殺時間は、「[Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットのラットにおける薬物動態試験」(資料 I-4) のデータに基づいて決定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能

投与量に対する割合 (%)

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		0.25	1 (T _{max})	12	48	0.25	1 (T _{max})	12	48
副腎		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
骨		0.05	0.07	0.02	0.01	0.04	0.07	0.09	0.01
骨髄		0.02	0.04	0.02	<0.01	0.03	0.03	0.01	<0.01
脳		0.03	0.04	0.01	<0.01	0.03	0.06	0.02	<0.01
眼		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪		0.43	1.55	0.72	0.03	0.37	1.78	2.13	0.03
消化管		81.54	88.24	86.27	21.78	88.93	86.19	75.21	13.86
心臓		0.02	0.04	0.01	<0.01	0.02	0.04	0.02	<0.01
腎臓		0.09	0.15	0.06	0.02	0.07	0.17	0.11	0.01
肝臓		5.40	4.89	6.79	1.34	2.31	3.65	3.99	0.32
肺		0.03	0.04	0.01	<0.01	0.03	0.05	0.02	<0.01
リンパ節(腸間膜)		0.04	0.14	0.07	0.02	0.04	0.16	0.09	0.01
筋肉(骨部)		1.28	2.07	0.46	0.11	0.98	2.48	0.94	0.04
卵巣		なし	なし	なし	なし	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
膵臓		0.04	0.05	0.03	<0.01	0.03	0.07	0.02	<0.01
唾液腺		0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
皮膚		0.53	1.31	0.42	0.14	0.37	1.67	2.26	0.18
脊髄		0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
脾臓		0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
精巣		0.02	0.05	0.01	<0.01	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
甲状腺		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子宮		なし	なし	なし	なし	0.01	0.01	0.01	<0.01
全血液		0.36	0.52	0.14	0.05	0.21	0.35	0.18	0.02
血漿		0.29	0.43	0.15	0.04	0.16	0.27	0.13	0.01
血球		0.08	0.10	0.06	0.02	0.05	0.09	0.07	0.01
残屍体		3.59	6.65	1.60	0.94	3.27	5.90	6.21	0.93

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	性別 投与後の時間	雄				雌			
		1	6 (T _{max})	18	48	1	6 (T _{max})	18	48
副腎		9.02	3.06	0.45	0.05	19.5	17.5	0.50	0.08
骨		1.00	0.94	0.12	0.85	1.45	3.86	0.11	0.09
骨髓		1.36	0.97	0.11	0.08	2.98	2.91	0.16	<0.08
脳		3.21	2.57	0.14	0.02	9.38	10.9	0.23	0.04
眼		0.94	0.99	0.17	0.04	1.70	3.46	0.40	0.08
脂肪		9.78	25.0	1.67	0.13	18.9	102	5.24	0.13
消化管		439	420	195	40.9	416	368	191	72.3
心臓		3.67	2.94	0.26	0.07	7.23	9.38	0.34	0.09
腎臓		5.88	6.04	1.24	0.45	11.4	16.5	1.69	0.49
肝臓		30.0	44.7	15.1	3.20	35.8	50.8	15.0	4.13
肺		3.68	3.74	0.29	0.06	6.72	34.3	0.48	0.11
リンパ節(腸間膜)		7.87	10.2	0.77	0.22	8.49	20.6	2.75	0.23
筋肉(骨部)		2.22	2.64	0.16	0.05	4.45	6.88	0.20	0.06
卵巣		なし	なし	なし	なし	8.80	19.9	なし	0.20
膵臓		6.34	6.29	1.62	0.20	11.6	21.2	3.87	0.33
唾液腺		3.73	3.21	0.26	0.05	7.89	13.1	0.35	0.09
皮膚		4.05	3.81	0.35	0.14	8.39	21.8	0.63	0.24
脊髄		4.41	3.54	0.23	0.04	9.13	15.2	0.33	0.05
脾臓		2.23	1.93	0.23	0.05	4.62	7.76	0.57	0.08
精巣		2.25	1.92	0.18	0.03	なし	なし	なし	なし
胸腺		2.68	2.10	0.14	0.03	4.96	7.55	0.22	0.04
甲状腺		2.63	1.32	0.19	<0.09	9.56	19.5	0.39	0.17
子宮		なし	なし	なし	なし	3.77	11.5	なし	0.25
全血液		1.80	1.72	0.39	0.10	2.23	3.07	0.51	0.13
血漿		2.10	2.06	0.57	0.15	1.99	2.70	0.70	0.16
血球		1.38	1.21	0.20	0.08	2.22	3.30	0.29	0.11

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表4 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの組織中放射能

投与量に対する割合 (%)

組織	性別 投与後の時間	雄				雌			
		1	6 (T _{max})	18	48	1	6 (T _{max})	18	48
副腎		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	<0.01	<0.01
骨		0.11	0.11	0.01	0.11	0.16	0.46	0.01	0.01
骨髓		0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
脳		0.06	0.05	<0.01	<0.01	0.19	0.23	0.01	<0.01
眼		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
脂肪		1.39	3.81	0.28	0.02	2.84	15.62	0.73	0.02
消化管		86.61	85.22	46.02	7.64	83.53	67.61	44.47	13.57
心臓		0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.06	0.08	<0.01	<0.01
腎臓		0.10	0.11	0.02	0.01	0.20	0.30	0.03	0.01
肝臓		2.86	3.90	1.62	0.37	3.32	4.32	1.38	0.43
肺		0.05	0.06	<0.01	<0.01	0.08	0.44	0.01	<0.01
リンパ節(腸間膜)		0.16	0.22	0.02	0.01	0.18	0.44	0.05	0.01
筋肉(骨部)		2.03	2.56	0.16	0.05	4.25	6.77	0.19	0.06
卵巣		なし	なし	なし	なし	0.01	0.04	なし	<0.01
膵臓		0.05	0.04	0.01	<0.01	0.08	0.16	0.03	<0.01
唾液腺		0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.07	<0.01	<0.01
皮膚		1.46	1.47	0.14	0.06	3.17	8.50	0.24	0.09
脊髄		0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.04	<0.01	<0.01
脾臓		0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.05	0.01	<0.01
精巣		0.04	0.04	<0.01	<0.01	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.05	<0.01	<0.01
甲状腺		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	<0.01	<0.01
子宮		なし	なし	なし	なし	0.02	0.06	なし	<0.01
全血液		0.25	0.26	0.06	0.02	0.32	0.46	0.07	0.02
血漿		0.17	0.18	0.05	0.02	0.17	0.23	0.06	0.02
血球		0.09	0.08	0.01	0.01	0.14	0.21	0.02	0.01
残屍体		12.26	7.43	1.53	0.28	18.34	22.28	2.89	1.13

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能濃度

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		0.25	2 (T _{max})	18	48	0.25	2 (T _{max})	18	48
副腎		0.110	0.294	0.105	0.020	0.212	0.382	0.319	0.047
骨		0.011	0.027	0.013	0.004	0.014	0.024	0.020	0.003
骨髄		0.072	0.165	0.071	0.016	0.134	0.225	0.178	0.029
脳		0.047	0.111	0.045	0.008	0.068	0.114	0.079	0.012
眼		0.014	0.052	0.034	0.008	0.022	0.051	0.058	0.014
脂肪		0.067	0.676	0.101	0.011	0.091	0.654	0.344	0.027
消化管		9.75	7.89	4.38	1.35	8.93	9.54	3.94	2.28
心臓		0.060	0.157	0.075	0.014	0.095	0.173	0.183	0.035
腎臓		0.119	0.340	0.157	0.041	0.155	0.312	0.265	0.056
肝臓		0.760	1.330	0.714	0.140	0.780	1.010	0.914	0.203
肺		0.123	0.207	0.089	0.017	0.136	0.256	0.223	0.039
リンパ節(腸間膜)		0.073	0.300	0.088	0.015	0.118	0.279	0.203	0.042
筋肉(骨部)		0.033	0.113	0.060	0.010	0.055	0.123	0.129	0.025
卵巣		なし	なし	なし	なし	0.114	0.304	0.226	0.040
膵臓		0.106	0.309	0.136	0.021	0.167	0.361	0.336	0.052
唾液腺		0.070	0.195	0.087	0.021	0.110	0.238	0.217	0.038
皮膚		0.040	0.200	0.056	0.014	0.055	0.235	0.138	0.023
脊髄		0.081	0.155	0.079	0.011	0.065	0.166	0.119	0.019
脾臓		0.047	0.126	0.061	0.011	0.067	0.152	0.140	0.024
精巣		0.020	0.116	0.062	0.009	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.035	0.120	0.056	0.010	0.063	0.155	0.140	0.022
甲状腺		0.247	0.114	0.037	0.009	0.079	0.172	0.082	0.018
子宮		なし	なし	なし	なし	0.063	0.187	0.161	0.025
全血液		0.051	0.104	0.048	0.014	0.079	0.121	0.088	0.025
血漿		0.077	0.144	0.056	0.013	0.124	0.176	0.115	0.022
血球		0.025	0.062	0.041	0.013	0.034	0.065	0.061	0.015

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表6 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能量

投与量に対する割合 (%)

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		0.25	2 (T _{max})	18	48	0.25	2 (T _{max})	18	48
副腎		0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.01	<0.01
骨		0.06	0.15	0.07	0.02	0.08	0.14	0.12	0.02
骨髓		0.03	0.06	0.03	0.01	0.05	0.08	0.07	0.01
脳		0.04	0.10	0.04	0.01	0.08	0.10	0.07	0.01
眼		<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
脂肪		0.50	4.95	0.75	0.09	0.70	4.72	2.62	0.21
消化管		96.69	87.59	61.14	15.91	101.97	95.12	45.98	21.62
心臓		0.03	0.07	0.03	0.01	0.04	0.07	0.07	0.01
腎臓		0.11	0.31	0.15	0.04	0.15	0.26	0.23	0.05
肝臓		3.93	6.28	3.68	0.78	4.23	4.25	4.16	1.02
肺		0.07	0.11	0.05	0.01	0.08	0.12	0.11	0.02
リンパ節(腸間膜)		0.08	0.31	0.09	0.01	0.13	0.29	0.22	0.04
筋肉(骨部)		1.61	5.32	2.90	0.52	2.74	5.68	6.26	1.21
卵巣		なし	なし	なし	なし	0.01	0.02	0.01	<0.01
膵臓		0.04	0.13	0.05	0.01	0.06	0.14	0.12	0.02
唾液腺		0.02	0.04	0.02	0.01	0.03	0.05	0.06	0.01
皮膚		0.77	3.71	1.06	0.28	1.08	4.30	2.65	0.45
脊髄		0.01	0.02	0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01
脾臓		0.02	0.04	0.02	<0.01	0.02	0.04	0.04	0.01
精巣		0.02	0.11	0.06	0.01	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.01	0.04	0.02	<0.01	0.02	0.04	0.05	0.01
甲状腺		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子宮		なし	なし	なし	なし	0.01	0.03	0.03	0.01
全血液		0.38	0.75	0.35	0.11	0.60	0.86	0.66	0.19
血漿		0.33	0.59	0.23	0.05	0.54	0.72	0.49	0.09
血球		0.08	0.19	0.13	0.05	0.11	0.20	0.20	0.05
残屍体		3.18	16.93	4.18	0.97	1.64	16.75	8.59	2.24

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表7 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能濃度

組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{相当量/g}$ または ml)

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		1	6 (T_{max})	18	48	1	6 (T_{max})	18	48
副腎		15.6	25.7	5.65	<0.01	21.0	46.1	14.9	<0.01
骨		0.81	1.27	0.40	0.07	1.05	1.74	1.06	0.10
骨髓		7.36	8.41	3.61	0.32	11.2	14.6	7.63	1.29
脳		6.31	7.79	1.90	0.14	9.66	15.6	3.99	0.41
眼		2.09	3.09	1.48	0.20	2.25	4.92	2.79	0.54
脂肪		11.9	59.3	4.21	0.27	20.9	124	35.5	0.96
消化管		461	421	170	65.3	372	339	191	88.3
心臓		6.90	9.36	3.37	0.35	7.81	14.2	8.02	1.22
腎臓		13.0	15.7	6.54	1.29	11.3	21.8	12.3	2.37
肝臓		43.2	47.2	20.9	4.16	31.5	52.7	29.2	6.95
肺		8.53	12.0	3.64	0.41	12.0	19.5	8.86	1.31
リンパ節(腸間膜)		8.81	16.4	3.69	0.37	12.1	31.5	10.2	1.05
筋肉(骨部)		4.73	7.00	2.54	0.21	5.50	11.2	6.15	0.81
卵巣		なし	なし	なし	なし	11.5	41.9	11.4	1.46
膵臓		13.0	19.7	5.92	0.53	15.4	35.5	13.9	2.11
唾液腺		9.97	13.5	3.99	0.37	11.2	23.6	10.0	1.51
皮膚		8.11	13.6	2.21	0.42	9.80	23.9	6.08	1.07
脊髄		9.36	11.5	3.05	0.27	12.2	22.6	6.13	0.67
脾臓		5.14	7.70	2.62	0.26	5.93	12.3	6.33	0.96
精巣		4.36	7.11	2.43	0.22	なし	なし	なし	なし
胸腺		5.60	8.00	2.48	0.22	7.92	12.1	6.09	0.82
甲状腺		24.6	9.10	2.56	0.18	27.1	14.3	4.60	0.49
子宮		なし	なし	なし	なし	6.25	13.7	9.47	0.93
全血液		2.88	3.55	1.96	0.39	2.54	4.74	3.49	0.77
血漿		3.61	4.25	2.22	0.34	3.32	5.64	4.00	0.87
血球		2.51	2.85	1.68	0.36	1.94	3.81	2.92	0.62

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表8 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを50mg/kgの割合で雌雄ラットに1回経口投与したときの
組織中放射能量

投与量に対する割合 (%)

組織	性別 投与後 の時間	雄				雌			
		1	6 (T _{max})	18	48	1	6 (T _{max})	18	48
副腎		0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.03	0.01	<0.01
骨		0.08	0.14	0.05	0.01	0.12	0.19	0.11	0.01
骨髓		0.05	0.06	0.02	<0.01	0.08	0.10	0.05	0.01
脳		0.09	0.12	0.03	<0.01	0.18	0.25	0.07	0.01
眼		<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01
脂肪		1.66	8.41	0.63	0.04	3.05	17.49	4.95	0.15
消化管		89.37	72.13	40.70	12.52	80.25	61.22	38.49	16.31
心臓		0.06	0.07	0.03	<0.01	0.07	0.12	0.07	0.01
腎臓		0.21	0.27	0.12	0.02	0.19	0.37	0.21	0.04
肝臓		3.88	4.10	2.13	0.48	2.58	4.08	2.69	0.68
肺		0.08	0.11	0.03	0.01	0.12	0.19	0.08	0.02
リンパ節(腸間膜)		0.17	0.33	0.08	0.01	0.25	0.62	0.20	0.02
筋肉(骨部)		4.21	6.36	2.42	0.21	5.14	10.07	5.50	0.80
卵巣		なし	なし	なし	なし	0.01	0.05	0.01	<0.01
膵臓		0.08	0.11	0.04	0.01	0.10	0.27	0.10	0.02
唾液腺		0.04	0.06	0.02	<0.01	0.04	0.10	0.05	0.01
皮膚		2.85	4.87	0.83	0.17	3.60	8.58	2.15	0.42
脊髄		0.02	0.02	0.01	<0.01	0.03	0.04	0.02	<0.01
脾臓		0.03	0.04	0.02	<0.01	0.03	0.06	0.03	0.01
精巣		0.08	0.14	0.05	0.01	なし	なし	なし	なし
胸腺		0.03	0.04	0.01	<0.01	0.05	0.08	0.03	<0.01
甲状腺		0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
子宮		なし	なし	なし	なし	0.02	0.05	0.03	0.01
全血液		0.39	0.50	0.29	0.06	0.36	0.66	0.48	0.12
血漿		0.28	0.34	0.18	0.03	0.27	0.45	0.32	0.08
血球		0.15	0.17	0.11	0.02	0.12	0.23	0.17	0.04
残屍体		8.28	14.48	4.08	0.80	13.19	22.99	9.83	1.84

数値は、3匹の平均値を表わす。

検出限界以下の試料は、「検出限界値」として計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表9 [Phenyl-¹⁴C] ジクロシメットを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに

1回経口投与後のT_{max}時点における主要組織中の代謝物の割合

《表中の数値はμgジクロシメット相当量/g (カッコ内は各組織中での放射能の割合 [%])》

血液	1mg/kg (1時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
代謝物				
合計 ⁽¹⁾	0.109	0.066	2.06	2.70
ジクロシメット	0.089 (81.9)	0.054 (81.5)	0.92 (44.5)	2.28 (84.4)
PhOH-S-2900	0.009 (8.6)	0.007 (10.7)	0.49 (24.0)	0.19 (7.2)
PhOH-S-2900-G	0.004 (3.6)	0.001 (1.1)	0.20 (9.6)	0.07 (2.6)
tBuOH-S-2900-Sul	0.002 (1.6)	0.002 (2.5)	0.28 (13.7)	0.07 (2.7)
S-2900-imino-ether	<0.001 (<0.1)	<0.001 (<0.1)	<0.01 (<0.1)	<0.01 (<0.1)
□OH-S-2900-amido-alc.A	<0.001 (<0.1)	<0.001 (0.7)	<0.01 (<0.1)	<0.01 (<0.1)
同定代謝物の合計	0.104 (95.7)	0.064 (96.5)	1.89 (91.8)	2.62 (96.9)
未同定	0.005 (4.3)	0.002 (3.5)	0.17 (8.2)	0.08 (3.1)
未同定各個別	≤0.001 ≤1.1	≤0.001 (≤0.5)	≤0.05 (≤2.5)	<0.01 (<0.1)
未抽出 ⁽⁴⁾	0.003 (3.0)	0.001 (2.1)	0.08 (3.8)	0.07 (2.7)
データの合計 ⁽²⁾	0.109 (100)	0.066 (100)	2.06 (100)	2.70 (100)
月干臓	1mg/kg (1時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
代謝物				
合計 ⁽¹⁾	1.07	0.786	44.7	50.8
ジクロシメット	0.467 (43.6)	0.247 (31.4)	7.24 (16.2)	22.30 (43.9)
PhOH-S-2900	0.513 (47.9)	0.386 (49.1)	33.2 (74.2)	15.39 (30.3)
PhOH-S-2900-G	0.009 (0.8)	0.031 (4.0)	0.80 (1.8)	0.25 (0.5)
tBuOH-S-2900-Sul	0.072 (6.7)	0.100 (12.7)	2.68 (6.0)	12.24 (24.1)
S-2900-imino-ether	0.007 (0.7) ⁽³⁾	0.006 (0.8) ⁽³⁾	0.27 (0.6)	0.20 (0.4) ⁽³⁾
□OH-S-2900-amido-alc.A	<0.001 (<0.1)	<0.001 (<0.1)	<0.04 (<0.1)	<0.05 (<0.1)
同定代謝物の合計	1.067 (99.7)	0.770 (98.0)	44.16 (98.8)	50.39 (99.2)
未同定	0.003 (0.3)	0.016 (2.0)	0.54 (1.2)	0.41 (0.8)
未同定各個別	<0.001 (<0.1)	≤0.013 (≤1.6)	≤0.31 (≤0.7)	≤0.25 (≤0.5)
未抽出 ⁽⁴⁾	0.077 (7.2)	0.040 (5.1)	2.41 (5.4)	2.90 (5.7)
データの合計 ⁽²⁾	1.07 (100)	0.786 (100)	44.7 (100)	50.8 (100)

-G: グルクロン酸抱合体

-Sul: 硫酸抱合体

(1)直接、燃焼法によって分析した数値。

(2)「同定代謝物」および「未同定」の合計値。

(3)この代謝物は、未同定代謝物を一部含んでいる。

(4)抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率≥90%)ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表9 続き

腎臓	1mg/kg (1時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
代謝物				
合計 ⁽¹⁾	0.180	0.211	6.04	16.5
ジクロシメット	0.116 (64.6)	0.107 (50.6)	3.53 (58.5)	13.04 (79.0)
PhOH-S-2900	0.018 (10.0)	0.020 (9.3)	0.90 (14.9)	0.51 (3.1)
PhOH-S-2900-G	0.018 (9.9)	0.011 (5.2)	0.36 (5.9)	0.28 (1.7)
tBuOH-S-2900-Sul	0.003 (1.6)	0.052 (24.6)	0.45 (7.5)	2.01 (12.2)
S-2900-imino-ether	0.005 (2.6)	0.003 (1.6)	0.18 (3.0)	0.21 (1.3)
α OH-S-2900-amido-alc.A	0.001 (0.6)	0.001 (0.6)	<0.01 (<0.1)	<0.02 (<0.1)
同定代謝物の合計	0.161 (89.3)	0.194 (91.9)	5.42 (89.8)	16.1 (97.3)
未同定	0.019 (10.7)	0.017 (8.1)	0.62 (10.2)	0.45 (2.7)
未同定各個別	≤0.013 (≤7.2)	≤0.011 (≤5.4)	≤0.30 (≤4.9)	≤0.12 (≤0.7)
未抽出 ⁽⁴⁾	0.010 (5.4)	0.009 (4.4)	0.34 (5.6)	0.66 (4.0)
データの合計 ⁽²⁾	0.180 (100)	0.211 (100)	6.04 (100)	16.5 (100)
肝	1mg/kg (1時間)		50mg/kg (6時間)	
代謝物	雄	雌	雄	雌
合計 ⁽¹⁾	0.104	0.097	3.74	34.3
ジクロシメット	0.089 (85.7)	0.087 (89.9)	3.08 (82.3)	34.3 (100)
PhOH-S-2900	0.007 (6.7)	0.003 (3.1)	0.27 (7.3)	<0.03 (<0.1)
PhOH-S-2900-G	0.002 (1.8)	0.001 (0.7)	0.08 (2.1)	<0.03 (<0.1)
tBuOH-S-2900-Sul	0.001 (0.8)	0.001 (1.0)	0.07 (1.8)	<0.03 (<0.1)
S-2900-imino-ether	0.001 (0.6) ⁽³⁾	0.001 (0.8) ⁽³⁾	0.03 (0.9) ⁽³⁾	<0.03 (<0.1)
α OH-S-2900-amido-alc.A	0.001 (1.1)	0.001 (1.4)	0.03 (0.8)	<0.03 (<0.1)
同定代謝物の合計	0.101 (96.7)	0.094 (96.9)	3.56 (95.2)	34.30 (100)
未同定	0.003 (3.3)	0.003 (3.1)	0.18 (4.8)	<0.03 (<0.1)
未同定各個別	≤0.001 (≤0.6)	<0.001 (<0.1)	<0.01 (<0.1)	<0.03 (<0.1)
未抽出 ⁽⁴⁾	0.003 (3.3)	0.002 (2.2)	0.13 (3.5)	0.31 (0.9)
データの合計 ⁽²⁾	0.104 (100)	0.097 (100)	3.74 (100)	34.3 (100)

-G : グルクロン酸抱合体

-Sul : 硫酸抱合体

(1)直接、燃焼法によって分析した数値。

(2)「同定代謝物」および「未同定」の合計値。

(3)この代謝物は、未同定代謝物を一部含んでいる。

(4)抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率≥90%)ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表10 [Phenyl-¹⁴C] S-2900Sを1または50mg/kgの割合で雌雄ラットに

1回経口投与後のT_{max}時点における主要組織中の代謝物の割合

《表中の数値は μ gS-2900S相当量/g (カッコ内は各組織中での放射能の割合 [%])》

代謝物	1mg/kg (2時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
合計 ⁽¹⁾	0.144	0.176	4.25	5.64
S-2900S	0.096 (66.8)	0.123 (69.8)	2.39 (56.3)	4.44 (78.7)
tBOH-S-2900	0.005 (3.5)	0.028 (16.1)	0.34 (8.0)	0.63 (11.1)
PhOH-S-2900	0.007 (4.6)	0.003 (1.9)	0.30 (7.0)	0.09 (1.6)
S-2900-imino-ether ^a	0.006 (4.2)	0.004 (2.0)	0.19 (4.4)	0.08 (1.4)
□OH-S-2900-amido-alc.B ^b	0.012 (8.2)	0.004 (2.3)	0.31 (7.2)	0.05 (0.8)
□OH-S-2900-amido-alc.A ^c	0.007 (5.2)	0.004 (2.5)	0.32 (7.6)	0.09 (1.6)
αOH-S-2900-amido-alc.A/B-G ₁	} 0.001 (0.9)	<0.001 (0.2)	} 0.11 (2.6)	<0.01 (<0.1)
tBuOH-S-2900-Sul		0.001 (0.4)		<0.01 (<0.1)
□OH-S-2900-amido-alc.A/B-G ₂	0.003 (2.3)	0.001 (0.8)	0.09 (2.0)	0.09 (1.6)
同定代謝物の合計	0.138 (95.7)	0.169 (96.0)	4.04 (95.1)	5.46 (96.8)
未同定	0.006 (4.3)	0.007 (4.0)	0.21 (4.9)	0.18 (3.2)
未同定各個別	≤0.002 (≤1.7)	≤0.001 (≤0.6)	≤0.09 (≤2.1)	<0.01 (<0.1)
未抽出 ⁽³⁾	0.004 (2.7)	0.003 (1.7)	0.15 (3.5)	0.19 (3.3)
データの合計 ⁽²⁾	0.144 (100)	0.176 (100)	4.25 (100)	5.65 (100)

-G₁および-G₂: グルクロン酸抱合体

-Sul: 硫酸抱合体

a 18時間目の最高濃度: 0.012~0.014 μ g相当量/g (1mg/kg)、

0.50~0.51 μ g相当量/g (50mg/kg)

b 18時間目の最高濃度: 0.013~0.019 μ g相当量/g (1mg/kg)、

0.43~0.67 μ g相当量/g (50mg/kg)

c 18時間目の最高濃度: 0.012~0.019 μ g相当量/g (1mg/kg)、

0.53~0.93 μ g相当量/g (50mg/kg)

(1) 直接、燃焼法によって分析した数値。

(2) 「同定代謝物」および「未同定」の合計値。

(3) 抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率 \geq 90%)ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表10 続き

月干 尿蔵 代謝物	1mg/kg (2時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
合計 ⁽¹⁾	1.33	1.01	47.2	52.7
S-2900S	0.367 (27.6)	0.373 (36.9)	14.30 (30.3)	23.93 (45.4)
tBOH-S-2900	0.286 (21.5)	0.440 (43.6)	9.86 (20.9)	13.33 (25.3)
PhOH-S-2900	0.021 (1.6)	0.026 (2.6)	1.56 (3.3)	0.58 (1.1)
S-2900-imino-ether ^a	0.104 (7.8)	0.056 (5.5)	4.72 (10.0)	2.74 (5.2)
□OH-S-2900- amido-alc.B ^b	0.082 (6.2)	0.021 (2.1)	2.83 (6.0)	0.84 (1.6)
∟OH-S-2900- amido-alc.A ^c	0.055 (4.1)	0.019 (1.9)	1.84 (3.9)	0.79 (1.5)
αOH-S-2900- amido-alc.A/B-G ₁	} 0.013 (1.0)	0.005 (0.5)	0.85 (1.8)	0.90 (1.7)
tBuOH-S-2900-Sul		0.004 (0.4)	0.42 (0.9)	0.47 (0.9)
□OH-S-2900- amido-alc.A/B-G ₂	0.145 (10.9)	0.031 (3.1)	6.61 (14.0)	5.32 (10.1)
同定代謝物の合計	1.073 (80.7)	0.976 (96.6)	43.00 (91.1)	48.91 (92.8)
未同定	0.257 (19.3)	0.34 (3.4)	4.20 (8.9)	3.90 (7.4)
未同定各個別	≤0.059 (≤4.4)	≤0.027 (≤2.7)	≤3.16 (6.7)	≤1.95 (3.7)
未抽出 ⁽³⁾	0.180 (13.5)	0.085 (8.4)	2.83 (6.0)	2.06 (3.9)
データの合計 ⁽²⁾	1.33 (100)	1.01 (100)	47.2 (100)	52.7 (100)

-G₁および-G₂: グルクロン酸抱合体

-Sul: 硫酸抱合体

a 18時間目の最高濃度: 0.107~0.228 μg相当量/g (1mg/kg)、

2.69~2.80 μg相当量/g (50mg/kg)

b 18時間目の最高濃度: 0.059~0.109 μg相当量/g (1mg/kg)、

3.33~3.41 μg相当量/g (50mg/kg)

c 18時間目の最高濃度: 0.076~0.095 μg相当量/g (1mg/kg)、

2.95~8.18 μg相当量/g (50mg/kg)

(1) 直接、燃焼法によって分析した数値。

(2) 「同定代謝物」および「未同定」の合計値。

(3) 抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率≥90%)ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表10 続き

腎臓 代謝物	1mg/kg (2時間)		50mg/kg (6時間)	
	雄	雌	雄	雌
合計 ⁽¹⁾	0.340	0.312	15.7	21.8
S-2900S	0.106 (31.3)	0.095 (30.4)	7.49 (47.7)	15.98 (73.3)
tBOH-S-2900	0.042 (12.3)	0.095 (30.4)	3.08 (19.6)	3.27 (15.0)
PhOH-S-2900	0.010 (3.0)	0.029 (9.4)	0.42 (2.7)	0.09 (0.4)
S-2900-imino-ether ^a	0.015 (4.3)	0.010 (3.3)	0.71 (4.5)	0.63 (2.9)
□OH-S-2900- amido-alc.B ^b	0.040 (11.7)	0.012 (3.8)	1.27 (8.1)	0.24 (1.1)
□OH-S-2900- amido-alc.A ^c	0.031 (9.1)	0.014 (4.6)	0.94 (6.0)	0.33 (1.5)
▽OH-S-2900- amido-alc.A/B-G ₁	0.008 (2.3)	0.002 (0.8)	<0.02 (<0.1)	0.13 (0.6)
tBuOH-S-2900-Sul	0.004 (1.3)	0.004 (1.2)	<0.02 (<0.1)	0.13 (0.6)
□OH-S-2900- amido-alc.A/B-G ₂	0.011 (3.3)	0.008 (2.6)	0.14 (0.9)	0.24 (1.1)
同定代謝物の合計	0.267 (78.6)	0.270 (86.5)	14.05 (89.5)	21.04 (96.5)
未同定	0.073 (21.4)	0.042 (13.5)	1.65 (10.5)	0.76 (3.5)
未同定各個別	≤0.061 (≤18.0)	≤0.036 (≤11.5)	≤0.82 (≤5.2)	≤0.31 (≤1.4)
未抽出 ⁽³⁾	0.013 (3.7)	0.007 (2.4)	0.35 (2.2)	0.81 (3.7)
データの合計 ⁽²⁾	0.340 (100)	0.312 (100)	15.7 (100)	21.8 (100)

-G₁および-G₂：グルクロン酸抱合体

-Sul：硫酸抱合体

a 18時間目の最高濃度：0.014～0.017 μg相当量/g (1mg/kg)、

0.79～0.86 μg相当量/g (50mg/kg)

b 18時間目の最高濃度：0.029～0.046 μg相当量/g (1mg/kg)、

1.49～1.96 μg相当量/g (50mg/kg)

c 18時間目の最高濃度：0.034～0.058 μg相当量/g (1mg/kg)、

1.87～5.14 μg相当量/g (50mg/kg)

(1) 直接、燃焼法によって分析した数値。

(2) 「同定代謝物」および「未同定」の合計値。

(3) 抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率≥90%)ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表10 続き

月市	1mg/kg (2時間)				50mg/kg (6時間)			
	雄		雌		雄		雌	
代謝物								
合計 ⁽¹⁾	0.207		0.256		12.0		19.5	
S-2900S	0.080	(38.9)	0.064	(25.0)	5.18	(43.2)	13.18	(67.6)
tBOH-S-2900	0.044	(21.1)	0.111	(43.2)	3.02	(25.2)	4.08	(20.9)
PhOH-S-2900	0.004	(1.9)	0.007	(2.7)	0.11	(0.9)	<0.02	(<0.1)
S-2900-imino-ether ^a	0.019	(9.4)	0.030	(11.6)	1.20	(10.0)	1.15	(5.9)
αOH-S-2900-amido-alc.B ^b	0.024	(11.5)	0.016	(6.2)	0.94	(7.8)	0.21	(1.1)
□OH-S-2900-amido-alc.A ^c	0.016	(7.7)	0.013	(4.9)	0.68	(5.7)	0.25	(1.3)
αOH-S-2900-amido-alc.A/B-G ₁	0.004	(1.8) ⁽³⁾	} 0.002	(0.8)	0.13	(1.1) ⁽³⁾	<0.02	(<0.1)
tBuOH-S-2900-Sul	0.003	(1.5)			0.08	(0.7)	<0.02	(<0.1)
□OH-S-2900-amido-alc.A/B-G ₂	0.003	(1.3)	0.003	(1.1)	0.12	(1.0)	<0.02	(<0.1)
同定代謝物の合計	0.197	(95.1)	0.244	(95.5)	11.47	(95.6)	18.88	(96.8)
未同定	0.010	(4.9)	0.012	(4.5)	0.53	(4.4)	0.62	(3.2)
未同定各個別	≤0.002	(≤1.0)	≤0.005	(≤2.0)	<0.0	(<0.1)	<0.02	(<0.1)
未抽出 ⁽⁴⁾	0.004	(2.0)	0.005	(1.9)	0.22	(1.8)	0.25	(1.3)
データの合計 ⁽²⁾	0.207	(100)	0.256	(100)	12.0	(100)	19.5	(100)

-G₁および-G₂: グルクロン酸抱合体

-Sul: 硫酸抱合体

a 18時間目の最高濃度: 0.026~0.031 μg相当量/g (1mg/kg)、

1.15~1.20 μg相当量/g (50mg/kg)

b 18時間目の最高濃度: 0.023~0.044 μg相当量/g (1mg/kg)、

1.05~3.75 μg相当量/g (50mg/kg)

(1) 直接、燃焼法によって分析した数値。

(2) 「同定代謝物」、「未同定」および「未抽出」の合計値。

(3) この代謝物は、SD (未同定代謝物) を一部含んでいる。

(4) 抽出が定量的に行われたと考えられた(抽出率≥90%) ので、この数値はデータの合計に加えなかった。したがって抽出率によるデータ補正は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

付表：ジクロシメットおよびその関連化合物の化学名

ジクロシメット：*N*-[(*R*)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-2-cyano-3,3-dimethylbutanamide

S-2900S：

PhOH-S-2900：

α OH-S-2900-imide：

α OH-S-2900-amido-alc.A/B：

tBuCOOH- α OH-S-2900：

tBOH-S-2900：

tBuOH-S-2900-Sul：

S-2900-imino-ether：