

(4) ジクロシメットのラットにおける薬物動態

(資料 I - 4)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

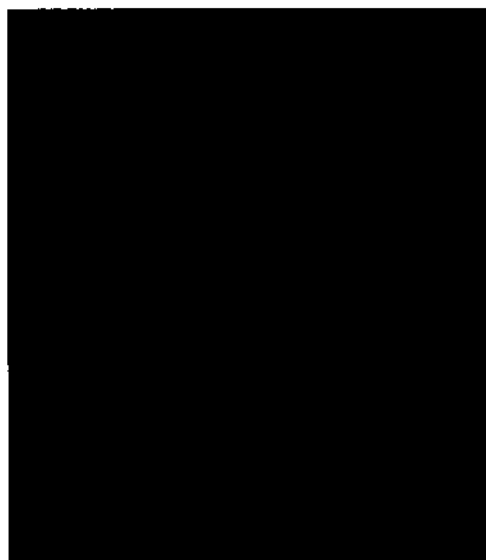
報告書作成年 : 1998年 (GLP)

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5匹×3群×2投与量×2異性体。

雄 : 200~280g、雌 : 150~200g。

試験方法 : 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。投

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。

与前および投与後0.25、0.5、1、2、3、4、6、12、24、48、72、96、120、168時間に、尾静脈からヘパリン処理した試験管に血液試料を採取して、全血液中および血漿中¹⁴C濃度を測定し、薬物動態学的パラメーターを算出した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《ジクロシメットの血漿中および全血液中濃度推移》（表1）

ジクロシメット投与後の血漿中の（カッコ内は全血液中の）薬物動態学的パラメーターを以下の表にまとめて示す。

	ジクロシメット			
	1mg/kg		50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
C _{max} (μg相当量/ml)	0.083 (0.057)	0.105 (0.079)	2.52 (2.23)	3.48 (3.51)
T _{max} (時間)	0.5 (1.0)	1.0 (4.0)	2.0 (2.0)	6.0 (6.0)
AUC ₁₆₈ (μg相当量×時間/ml)	2.0 (1.3)	2.3 (1.7)	71.5 ^b (54.4)	94.3 ^b (82.9)
t _{1/2} (時間)	20.5 (21.5)	31.6 (41.9)	35.2 (31.9)	57.0 ^a (65.0) ^a

a：データがバラついた（許容基準値を満たさなかった）ため、概算値である。

b：高用量群において、AUC₁₆₈は雌のほうが有意に高かった（ $p=0.003$ ）。

本試験の結果から、ジクロシメットを投与した場合、吸収は高用量群（T_{max}：雄では2時間、雌では6時間）のほうが低用量群（T_{max}：雄では0.5時間、雌では1時間）よりも遅かった。AUC₁₆₈は、低用量群では性差が認められなかった（雄では2.0 μg相当量×時間/ml、雌では2.3 μg相当量×時間/ml）が、高用量群では雌のほうが雄よりも有意に高かった（ $p=0.003$ ）（雄では71.5 μg相当量×時間/ml、雌では94.3 μg相当量×時間/ml）。消失相半減期から、消失は低用量群（雄では20.5時間、雌では31.6時間）のほうが高用量群（雄では35.2時間）より速やかであった。消失相半減期は雌についても高用量群のほうが長かったが、データがバラついた（許容基準値を満たさなかった）ため、正確には計算できなかった。

ジクロシメット投与後の全血液中の薬物動態学的パラメーターは、低用量群の雌ラットにおける放射能の吸収が遅かった (T_{max} : 4時間) ことを除いて、概して血漿中のパラメーターと同様であった。

T_{max} は雄<雌であり、吸収は雄の方が速いと考えられた。また、消失相半減期 ($t_{1/2}$)は雄<雌であり、排泄は雄の方が速いと考えられた。

《S-2900Sの血漿中および全血液中濃度推移》(表2)

S-2900S投与後の血漿中の(カッコ内は全血液中の)薬物動態学的パラメーターを以下の表にまとめて示す。

	S-2900S			
	1mg/kg		50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (μ g相当量/ml)	0.125 (0.091)	0.176 (0.129)	4.82 (4.16)	5.20 (4.36)
T_{max} (時間)	2.0 (6.0)	2.0 (6.0)	6.0 (6.0)	6.0 (6.0)
AUC_{168} (μ g相当量 \times 時間/ml)	3.2 ^b (2.7)	4.5 ^b (3.8)	103.6 ^c (94.6)	154.5 ^c (133.5)
$t_{1/2}$ (時間)	18.1 (22.0)	25.7 (56.9) ^a	20.3 (18.7)	28.5 (18.4)

a: データがバラついた(許容基準値を満たさなかった)ため、概算値である。

b: 低用量群において、 AUC_{168} は雌のほうが有意に高かった ($p<0.001$)。

c: 高用量群において、 AUC_{168} は雌のほうが有意に高かった ($p=0.016$)。

S-2900Sを投与した場合、1mg/kg投与群(低用量群)において、血漿中への放射能の吸収は、ジクロシメットよりも遅かった(T_{max} : 2時間)。S-2900S投与後の低用量群において、最高血漿中 ^{14}C 濃度は、雄では0.125 μ g相当量/ml、雌では0.176 μ g相当量/mlであり、ともにジクロシメットよりも高かった。S-2900S投与後の高用量群において、吸収は、雄ではジクロシメットよりも遅く(T_{max} : 6時間)、最高血漿中 ^{14}C 濃度は、雄では4.82 μ g相当量/ml、雌では5.20 μ g相当量/mlであり、ジクロシメットよりも高かった。 AUC_{168} 値は、低用量群(雄では3.2 μ g相当量 \times 時間/ml、雌では4.5 μ g相当量 \times 時間/ml)および高用量群(雄では103.6 μ g相当量 \times 時間/ml、雌では154.5 μ g相当量 \times 時間/ml)ともにS-2900Sのほうがジクロシメットよりも高かった。ジクロシメットと同様、 AUC_{168} 値は、雌のほうが

が雄よりも高かった。消失相半減期は、各投与群ともほぼ同値であり、どちらも雌（低用量群では25.7時間、高用量群では28.5時間）のほうが雄（低用量群では18.1時間、高用量群では20.3時間）よりもわずかに長かった。

S-2900S投与後の全血液中の薬物動態学的パラメーターは、低用量群の雌雄ラットにおける放射能の吸収が遅かった（ T_{max} ：6時間）ことを除いて、概して血漿中のパラメーターと同様であった。

《ジクロシメットとS-2900Sの比較》（表3）

統計学的解析から、雌雄ラットともに、血漿および全血液ともに、低用量群および高用量群ともに、 AUC_{168} は、S-2900Sのほうがジクロシメットよりも有意に大きかった（ $p \leq 0.014$ ）。

C_{max} の統計学的解析から、性、投与量、異性体、試料（血漿と全血液）、といった要因間には相互に有意な相関関係がないことが示された（表4）。各要因をそれぞれ単独に調べたところ、投与量間で差があり（ $p < 0.001$ 、非線形）、性差があり（ $p < 0.001$ 、雄のほうが雌より低い）、異性体間で差があり（ $p < 0.001$ 、ジクロシメットのほうがS-2900Sよりも低い）、試料間にも差があった（ $p < 0.001$ 、全血液のほうが血漿よりも低い）。

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] ジクロシメットをラットに1回経口投与後の
血漿中および全血液中放射能濃度

投与量	投与後の時間(時間)	血漿中放射能濃度 (μ g相当量/ml)				全血液中放射能濃度 (μ g相当量/g)			
		雄		雌		雄		雌	
		平均	sd	平均	sd	平均	Sd	平均	sd
1 mg / kg 投与群	前	nd	—	nd	—	nd	—	nd	—
	0.25	0.031	0.007	0.050	0.018	0.023	0.007	0.032	0.012
	0.5	0.083	0.032	0.054	0.015	0.054	0.020	0.039	0.011
	1	0.081	0.008	0.105	0.025	0.057	0.005	0.066	0.019
	2	0.060	0.020	0.076	0.032	0.040	0.014	0.055	0.023
	3	0.062	0.017	0.081	0.021	0.044	0.011	0.062	0.018
	4	0.057	0.013	0.103	0.033	0.042	0.011	0.079	0.021
	6	0.050	0.009	0.082	0.024	0.038	0.011	0.063	0.015
	12	0.044	0.008	0.056	0.016	0.032	0.005	0.044	0.015
	24	0.023	0.014	0.021	0.009	0.017	0.010	0.015	0.007
	48	0.009	0.002	0.010	0.004	0.006	0.002	0.007	0.003
	72	0.011	0.004	0.011	0.008	0.006	0.003	0.005	0.002
	96	0.002	0.001	0.003	0.002	0.002	0.001	0.003	0.001
120	0.001	<0.001	0.002	0.001	nd	—	0.002	0.001	
168	0.007	0.009	0.001	0.001	nd	—	0.001	0.001	
50 mg / kg 投与群	前	nd	—	nd	—	nd	—	nd	—
	0.25	1.17	0.389	1.01	0.261	0.985	0.409	0.916	0.254
	0.5	1.46	0.547	1.37	0.242	1.22	0.539	1.27	0.216
	1	1.67	0.643	2.02	0.225	1.46	0.699	2.00	0.165
	2	2.52	0.383	2.49	0.401	2.23	0.380	2.51	0.386
	3	1.80	0.637	2.92	0.620	1.53	0.622	2.91	0.636
	4	2.37	0.637	3.14	0.763	1.93	0.623	3.16	0.892
	6	2.39	0.373	3.48	0.144	1.92	0.313	3.51	0.218
	12	1.81	0.702	3.16	0.488	1.35	0.604	2.91	0.641
	24	0.767	0.160	0.661	0.334	0.565	0.134	0.476	0.178
	48	0.400	0.142	0.277	0.062	0.295	0.100	0.216	0.039
	72	0.225	0.122	0.355	0.166	0.166	0.092	0.258	0.120
	96	0.102	0.054	0.278	0.068	0.093	0.027	0.203	0.051
120	0.093	0.065	0.076	0.017	0.074	0.003	0.082	0.011	
168	0.045	0.012	0.127	0.059	nd	—	0.104	0.037	

平均：5匹の平均値を表わす

sd：標準偏差

nd：検出されず

検出限界以下の試料は検出限界値とみなして、平均値を算出した。

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] S-2900Sをラットに1回経口投与後の
血漿中および全血液中放射能濃度

投与量	投与後の時間(時間)	血漿中放射能濃度 (μg 相当量/ml)				全血液中放射能濃度 (μg 相当量/g)			
		雄		雌		雄		雌	
		平均	sd	平均	sd	平均	sd	平均	sd
1 mg / kg 投与群	前	nd	—	nd	—	nd	—	nd	—
	0.25	0.052	0.018	0.066	0.034	0.034	0.012	0.043	0.002
	0.5	0.089	0.027	0.082	0.021	0.064	0.018	0.057	0.014
	1	0.097	0.031	0.097	0.031	0.069	0.021	0.070	0.022
	2	0.125	0.035	0.176	0.058	0.088	0.029	0.123	0.037
	3	0.122	0.015	0.157	0.033	0.090	0.011	0.115	0.022
	4	0.119	0.027	0.154	0.034	0.081	0.017	0.111	0.023
	6	0.125	0.025	0.176	0.051	0.091	0.015	0.129	0.034
	12	0.092	0.025	0.130	0.015	0.069	0.025	0.108	0.012
	24	0.034	0.012	0.049	0.009	0.031	0.011	0.044	0.009
	48	0.017	0.007	0.028	0.011	0.016	0.006	0.025	0.010
	72	0.008	0.004	0.008	0.002	0.008	0.004	0.008	0.002
	96	0.002	0.001	0.003	<0.001	0.002	0.001	0.003	<0.001
120	0.001	0.001	0.004	0.002	0.002	0.001	0.004	0.001	
168	0.001	<0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.002	0.001	
50 mg / kg 投与群	前	nd	—	nd	—	nd	—	nd	—
	0.25	1.16	0.199	1.17	0.342	0.863	0.199	0.887	0.291
	0.5	2.03	0.259	2.22	0.420	1.65	0.176	1.79	0.401
	1	2.12	0.210	3.13	1.02	1.64	0.171	2.54	0.877
	2	3.55	0.694	3.03	0.722	2.97	0.660	2.46	0.644
	3	3.90	0.273	3.94	0.694	3.46	0.254	3.32	0.632
	4	3.84	0.666	4.78	0.632	3.18	0.492	4.02	0.521
	6	4.82	0.559	5.20	0.721	4.16	0.510	4.36	0.615
	12	3.10	0.511	3.88	0.627	2.89	0.567	3.42	0.496
	24	1.20	0.468	1.99	1.57	1.07	0.423	1.87	1.57
	48	0.527	0.202	1.03	0.206	0.472	0.150	0.857	0.167
	72	0.109	0.020	0.384	0.180	0.127	0.033	0.324	0.154
	96	0.076	0.026	0.145	0.085	0.085	0.015	0.128	0.076
120	0.052	0.013	0.180	0.020	0.084	0.009	0.156	0.017	
168	nd	—	0.059	0.021	nd	—	nd	—	

平均：5匹の平均値を表わす

sd：標準偏差

nd：検出されず

検出限界以下の試料は検出限界値とみなして、平均値を算出した。

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] ジクロシメットあるいはS-2900Sをラットに1回経口投与後の168時間目までの血漿中および全血液中放射能濃度曲線下面積 (AUC₁₆₈) (μg 相当量 $\cdot\text{h}/\text{ml}$) (50mg/kg投与群は1mg/kgへの換算値)

	投与量 (mg/kg)	ジクロシメット			S-2900S			異性体間の差 <i>p</i> -値	
		血漿	全血液	<i>p</i> -値	血漿	全血液	<i>p</i> -値	血漿	全血液
雄	1	2.02	1.32	0.002	3.20	2.67	0.005	<0.001	<0.001
	50	1.42	1.04	<0.001	2.07	1.84	<0.001	<0.001	<0.001
	<i>p</i> -値	0.006	0.045		<0.001	0.002			
雌	1	2.32	1.68	<0.001	4.53	3.79	<0.001	<0.001	<0.001
	50	1.89	1.63	<0.001	3.09	2.67	<0.001	0.008	0.014
	<i>p</i> -値	0.019	0.75		0.003	0.010			
性差 の <i>p</i> -値	1	0.17	0.36		<0.001	<0.001			
	50	0.003	0.001		0.016	0.033			

表4 最高濃度 (C_{max}) の分散分析 (対数変換したデータ)

要因	自由度	平方和	平方平均	F-ratio	F-prob
投与量	1	1.716	1.716	36.74	<0.001
性別	1	1.443	1.443	30.88	<0.001
異性体	1	4.467	4.476	95.62	<0.001
試料	1	0.830	0.830	17.77	<0.001
投与量 対 性別	1	0.034	0.034	0.72	0.40
投与量 対 異性体	1	0.000	0.000	0.00	0.96
性別 対 異性体	1	0.109	0.109	2.33	0.13
投与量 対 試料	1	0.173	0.173	3.70	0.059
性別 対 試料	1	0.005	0.005	0.11	0.74
異性体 対 試料	1	0.011	0.011	0.24	0.63
3および4要因間	5	0.218	0.044	0.94	0.46
残り	64	2.990	0.047		
総計	79	11.997			

(5) ジクロシメットのラットにおける胆汁排泄

(資料 I - 5)

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

(*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 系ラット、7 週齢、1 群雌雄各 3 匹×2 投与量×2 異性体。

雄 : 体重 ; 226~250g

雌 : 体重 ; 181~206g

試験方法 :

《排泄試験》

フェニル基を ^{14}C 標識したジクロシメットおよびその異性体 S-2900S ([phenyl- ^{14}C])

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、1mg/kg (低用量群) および 50mg/kg (高用量群) の割合で胆管を導出した7週齢の雌雄 SD ラット各3匹に1回経口投与し、投与後72時間目までの尿、胆汁および糞への¹⁴C排泄率を調べ、吸収率を算出した。

《胆汁中代謝物の同定》

投与後48時間目までの胆汁を個体別に混合し、TLC分析を行い個体間に差がないことを確認後、投与群かつ雌雄別に同一群3匹分の各試料を混合した。その後、代謝物標品とのTLCクロマトグラフィーに供することにより代謝物の同定を行った。また、胆汁試料の一部をローグルクロニダーゼ/サルファターゼ酵素処理した後、標品とのTLCクロマトグラフィーに供した。

【投与量設定根拠】

試験結果：

《動物の臨床所見》

すべてのラットに中毒症状は認められなかった。

《排泄試験》 (表1および2)

ジクロシメット：低用量群、高用量群とも投与後72時間目までに尿、胆汁および糞中に投与¹⁴C量の96%以上が排泄された。尿中¹⁴C排泄率は投与¹⁴C量に対して、低用量群雄で2.2%、雌で10.7%、高用量群雄で1.1%、雌で8.2%、胆汁中¹⁴C排泄率は低用量群雄で95.8%、雌で86.5%、高用量群雄で91.4%、雌で86.9%であった。糞中¹⁴C排泄率は低用量群雄で4.1%、雌で2.2%、高用量群雄で5.2%、雌で1.0%であった。

S-2900S：低用量群、高用量群とも投与後72時間目までに尿、胆汁および糞中に投与¹⁴C量の96%以上が排泄された。尿中¹⁴C排泄率は投与¹⁴C量に対して、低用量群雄で3.5%、雌で13.9%、高用量群雄で3.1%、雌で14.6%、胆汁中¹⁴C排泄率は低用量群雄で93.4%、雌で80.6%、高用量群雄で93.1%、雌で78.1%であった。糞中¹⁴C排泄率は低用量群雄で3.1%、雌で3.2%、高用量群雄で2.4%、雌で3.3%であった。

《胆汁中代謝物の同定》 (表3および4)

ジクロシメット：胆汁中の主要代謝物は、低用量群および高用量群ともに、PhOH-S-2900のグルクロン酸および硫酸抱合体であり、投与¹⁴C量に対し低用量群の雄で57.3%、雌で48.3%、高用量群の雄で54.5%、雌で49.0%であった。ついでtBuOH-S-2900-sulfate (tBOH-S-2900の硫酸抱合体)が、低用量群の雄で4.6%、雌で6.0%、高用量群の雄で5.5%、雌で10.5%確認された。また、この他、数種の抱合体が認められ、

それらは $\square\text{OH-S-2900-amido-alc. A}$ 、 $\text{tBuOH-}\square\text{OH-S-2900A}$ 、 tBOH-S-2900 、 $\text{PhOH-S-2900-amido-alc.}$ のグルクロン酸抱合体と同定した。胆汁中代謝物は、ほとんどが抱合体であり、その量は、投与 ^{14}C 量に対し低用量群の雄で 83.9%、雌で 73.6%、高用量群の雄で 81.1%、雌で 76.4%であった。未変化体ジクロシメットは胆汁中には認められなかった。

S-2900S：胆汁中の主要代謝物は、低用量群および高用量群ともに、数種の抱合体であり、それらは、 PhOH-S-2900 、 $\square\text{OH-S-2900-imide}$ 、 $\square\text{OH-S-2900-amido-alc. A}$ 、 $\square\text{OH-S-2900-amido-alc. B}$ 、 $\text{tBuOH-}\square\text{OH-S-2900A}$ 、 $\text{tBuOH-}\square\text{OH-S-2900B}$ 、 tBOH-S-2900 、 $5\text{-PhOH-S-2900-imide}$ 、 $\text{tBuOH-}\square\text{OH-S-2900-imide}$ および $\text{PhOH-S-2900-amido-alc.}$ のグルクロン酸抱合体の混合物（ただし、そのほとんど大部分は、 tBOH-S-2900 のグルクロン酸抱合体）と同定した。これらは、投与 ^{14}C 量に対し低用量群の雄で 46.6%、雌で 44.3%、高用量群の雄で 58.7%、雌で 54.2%であった。また、アグリコン部分の同定はできなかったが抱合体と考えられる代謝物が、低用量群の雄で 25.4%、雌で 22.5%、高用量群の雄で 16.4%、雌で 13.8%検出された。 $\text{tBuOH-S-2900-sulfate}$ は、低用量群の雄で 3.4%、雌で 2.9%、高用量群の雄で 1.9%、雌で 1.5%確認された。胆汁中代謝物は、ほとんどが抱合体であり、その量は、アグリコン未同定代謝物も含めて投与 ^{14}C 量に対し低用量群の雄で 72.0%、雌で 66.8%、高用量群の雄で 75.1%、雌で 68.0%であった。未変化体 S-2900S は胆汁中には認められなかった。

《経口吸収率》

ジクロシメット：ジクロシメットのラットにおける経口吸収率は、胆管を導出したラットにおいて尿および胆汁中に排泄された ^{14}C の割合の合計と考えると算出すると、低用量1回経口投与においては、雄で 98.0%、雌で 97.2%、高用量1回経口投与においては雄で 92.5%、雌で 95.1%であった。性、用量に関係なく、経口投与したジクロシメットはほとんどが消化管から吸収されることが明らかとなった。

S-2900S：S-2900S のラットにおける経口吸収率は、胆管を導出したラットにおいて尿および胆汁中に排泄された ^{14}C の割合の合計と考えると算出すると、低用量1回経口投与においては、雄で 96.9%、雌で 94.5%、高用量1回経口投与においては雄で 96.2%、雌で 92.7%であった。性、用量に関係なく、経口投与した S-2900S はほとんどが消化管から吸収されることが明らかとなった。

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1 [phenyl-¹⁴C]ジクロシメットをラットに1または50mg/kgの割合で
1回強制経口投与したときの尿、糞および胆汁への累積放射能排泄量

投与量に対する割合(%)

時間	1mg/kg		50mg/kg	
	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.
尿				
0~6	----	----	----	----
0~24	1.9 ± 0.53	10.0 ± 6.47	0.9 ± 0.72	7.8 ± 0.27
0~48	2.1 ± 0.60	10.6 ± 6.09	1.1 ± 0.67	8.1 ± 0.32
0~72	2.2 ± 0.56	10.7 ± 6.06	1.1 ± 0.71	8.2 ± 0.34
尿合計	2.2 ± 0.56	10.7 ± 6.06	1.1 ± 0.71	8.2 ± 0.34
糞				
0~6	----	----		
0~24	2.0 ± 0.94	1.6 ± 1.59	4.5 ± 5.99	0.6 ± 0.02
0~48	3.7 ± 0.93	2.0 ± 1.33	4.9 ± 5.76	0.8 ± 0.09
0~72	4.1 ± 1.23	2.2 ± 1.47	5.2 ± 5.70	1.0 ± 0.16
糞合計	4.1 ± 1.23	2.2 ± 1.47	5.2 ± 5.70	1.0 ± 0.16
胆汁				
0~6	60.7 ± 26.80	58.5 ± 2.84	52.1 ± 6.58	28.0 ± 3.38
0~24	91.8 ± 8.90	83.5 ± 6.23	85.9 ± 2.27	84.4 ± 1.38
0~48	95.8 ± 4.19	86.4 ± 7.99	91.1 ± 4.22	86.9 ± 0.41
0~72	95.8 ± 4.20	86.5 ± 8.03	91.4 ± 4.03	86.9 ± 0.39
胆汁合計	95.8 ± 4.20	86.5 ± 8.03	91.4 ± 4.03	86.9 ± 0.39
合計回収率	102.1 ± 3.07	99.3 ± 0.60	97.7 ± 1.34	96.1 ± 0.57

数字は3匹の平均値および標準偏差を示す。

表2 [phenyl-¹⁴C] S-2900S をラットに1または50mg/kgの割合で
1回強制経口投与したときの尿、糞および胆汁への累積放射能排泄量

投与量に対する割合 (%)

時間	1mg/kg		50mg/kg	
	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.	雄 平均 ± S. D.	雌 平均 ± S. D.
尿				
0~6	----	----	----	----
0~24	3.2 ± 0.48	13.4 ± 12.53	2.5 ± 1.00	12.8 ± 12.94
0~48	3.5 ± 0.57	13.8 ± 12.42	3.0 ± 0.47	14.1 ± 12.89
0~72	3.5 ± 0.56	13.9 ± 12.44	3.1 ± 0.31	14.6 ± 12.69
尿合計	3.5 ± 0.56	13.9 ± 12.44	3.1 ± 0.31	14.6 ± 12.69
糞				
0~6	----	----	----	----
0~24	2.8 ± 1.86	2.6 ± 1.26	1.6 ± 1.57	1.8 ± 1.66
0~48	3.1 ± 1.69	3.1 ± 1.35	2.1 ± 1.07	2.9 ± 2.35
0~72	3.1 ± 1.70	3.2 ± 1.35	2.4 ± 0.75	3.3 ± 2.09
糞合計	3.1 ± 1.70	3.2 ± 1.35	2.4 ± 0.75	3.3 ± 2.09
胆汁				
0~6	44.0 ± 11.73	42.0 ± 13.06	32.2 ± 23.89	19.4 ± 4.24
0~24	87.9 ± 4.86	78.0 ± 14.11	80.4 ± 18.08	69.0 ± 9.21
0~48	93.1 ± 2.00	80.5 ± 14.75	90.5 ± 3.80	77.7 ± 14.94
0~72	93.4 ± 2.14	80.6 ± 14.75	93.1 ± 0.77	78.1 ± 15.14
胆汁合計	93.4 ± 2.14	80.6 ± 14.75	93.1 ± 0.77	78.1 ± 15.14
合計回収率	100.0 ± 1.23	97.7 ± 1.14	98.6 ± 0.31	96.0 ± 2.65

数字は3匹の平均値および標準偏差を示す。

表3 [phenyl-¹⁴C] ジクロシメットをラットに1または50mg/kgの割合で1回経口投与後48時間までに排泄された胆汁中代謝物の割合

代謝物	投与量に対する割合 (%) ^{a)}			
	1mg/kg		50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
PhOH-S-2900	0.2	0.2	0.3	0.2
tBuOH-S-2900-sulfate	4.6	6.0	5.5	10.5
PhOH-S-2900 抱合体	57.3	48.3	54.5	49.0
G1	16.9	13.2	18.3	14.1
G2	5.1	6.1	2.8	2.8
同定代謝物の合計	84.1	73.8	81.4	76.6
未同定	11.7	12.6	9.7	10.3
未同定各個別	≤3.2	≤3.2	≤3.2	≤3.2
3日間の合計	95.8	86.4	91.1	86.9

a) : 各試料を雌雄別に同一群3匹分をプールして分析した。

G1, G2: PhOH-S-2900, □OH-S-2900-amido-alc. A, tBuOH-□OH-S-2900A, PhOH-S-2900-amide-alc. および tBOH-S-2900 のグルクロン酸抱合体混合物の合計値。

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。

表4 [phenyl-¹⁴C]S-2900S をラットに1または50mg/kgの割合で1回経口投与後48時間までに排泄された胆汁中代謝物の割合

投与量に対する割合 (%) ^{a)}

代謝物	1mg/kg		50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
PhOH-S-2900	0.0	0.1	0.0	0.1
S-2900-lactone	0.1	0.0	0.1	0.0
□OH-S-2900-imide	0.3	0.2	0.3	0.2
tBuCOOH□OH-S-2900	0.8	0.4	0.5	0.2
tBuOH-S-2900-sulfate	3.4	2.9	1.9	1.5
S-2900-imino-ether	0.1	0.1	0.2	0.1
GS1	27.6	25.2	33.8	32.1
GS2	19.0	19.1	24.9	22.1
UKS3	25.4	22.5	16.4	13.8
同定代謝物の合計	76.7	70.5	78.1	70.1
未同定	16.5	9.8	12.4	7.6
未同定各個別	≤2.7	≤2.7	≤2.7	≤2.7
3日間の合計	93.1	80.5	90.5	77.7

a) : 各試料を雌雄別に同一群3匹分をプールして分析した。

GS1, GS2: PhOH-S-2900, □OH-S-2900-imide, □OH-S-2900-amido-alc. A, □OH-S-2900-amido-alc. B, tBuOH-□OH-S-2900A, tBuOH-□OH-S-2900B, 5-PhOH-□OH-S-2900-imide, tBuOH-□OH-S-2900-imide, PhOH-S-2900-amido-alc. および tBuOH-S-2900 のグルクロン酸抱合体混合物の合計値。

UKS3: アグリコンが未同定の抱合体

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。

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:

□OH-S-2900-imide:

□OH-S-2900-amido-alc. A and B:

tBuCOOH-□OH-S-2900:

tBuOH-□OH-S-2900A and B:

tBuOH-S-2900-sulfate:

S-2900-imino-ether:

5-PhOH-□OH-S-2900-imide:

tBuOH-□OH-S-2900-imide:

PhOH-S-2900-amido-alc.:

tBOH-S-2900:

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。

2. 植物体内運命に関する試験

(1) ジクロシメットの水稻における代謝

(資料Ⅱ-1)

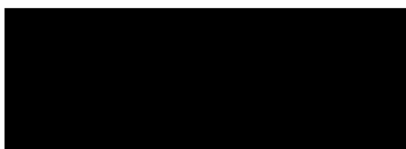
試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1998年

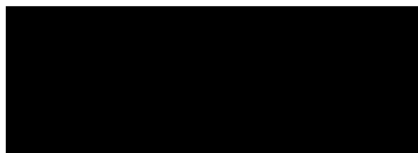
供試化合物

化学名 : (RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミ
ド

化学構造 :

[フェニル-¹⁴C]ジクロシメット[フェニル-¹⁴C]S-2900S

(ジクロシメットのS異性体)

[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット

* : 標識位置

比放射能 : フェニル環¹⁴C標識体 (ジクロシメットおよびS-2900S) ;ブタノイル基¹⁴C標識体 ;放射化学的純度 : フェニル環¹⁴C標識体 (ジクロシメットおよびS-2900S) ;
%ブタノイル基¹⁴C標識体 ; %立体異性体含量比 : [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット ;[フェニル-¹⁴C]S-2900S ;[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット ;

申請者注)

本試験に使用したフェニル環およびブタノイル基¹⁴C標識体には、それぞれ
1.0%、0.9%の4-Cl-S-2900が混在物として含まれていた。

供試作物：水稲（品種：日本晴）

供試土壌：宝塚土壌を用いた。物理化学的性質を表1に示す。

試験方法：試験には[フェニル- ^{14}C]ジクロシメット，[ブタノイル- $2-^{14}\text{C}$]ジクロシメットおよびそのS異性体である[フェニル- ^{14}C]S-2900Sの3種類の標識体を使用した。水稲は5日間浸水処理した種子を播種後，14日間生育させ，2.5葉期の苗を宝塚土壌を詰めた1/5000 aのワグネルポットに移植した。

[田面水処理]：最高分けつ期（種子の浸水処理開始後60日目），出穂期（同122日目-フェニル標識体，同118日目-ブタノイル標識体）および穂揃い期（同129日目-フェニル標識体，同126日目-ブタノイル標識体）の3回に分けて，フェニル ^{14}C 標識ジクロシメット，フェニル ^{14}C 標識S-2900Sまたはブタノイル ^{14}C 標識ジクロシメットの0.1%アセトニトリル水溶液を1回あたり200ml（0.24 mg/ポット，12 g a.i./10 a相当）ずつ1/5000 aのワグネルポット中の田面水に添加した。これを温室内（昼：27℃，夜：25℃）で収穫期まで栽培した。最終処理後25日目（フェニル標識体）または28日目（ブタノイル標識体）に収穫した。水稲を玄米，茎葉部，籾殻，残茎部（刈り入れ後，地上部に残る茎）および根部に分けた。なお，穂および茎葉部については温室内で約1週間乾燥させた後分析を行った。土壌試料は表面からの深さに応じて4つに分画した。

[葉面処理]：穂揃い期（浸水処理開始後115日目-フェニル標識体，同117日目-ブタノイル標識体）の止葉表面にフェニル ^{14}C 標識ジクロシメット，フェニル ^{14}C 標識S-2900Sまたはブタノイル ^{14}C 標識ジクロシメットのアセトニトリル溶液を1葉あたり200 μl （0.024 mg，12 g a.i./10 a相当）ずつ塗布した。これを温室内（昼：27℃，夜：25℃）で収穫期まで栽培した。最終処理後29日目（フェニル標識体）または27日目（ブタノイル標識体）に収穫した。水稲を玄米，処理葉，籾殻および非処理茎葉部に分けた。なお，処理葉，穂および非処理茎葉部については温室内で約1週間乾燥させた後分析を行った。

[穂処理]：穂揃い期（浸水処理開始後115日目-フェニル標識体，同117日目-ブタノイル標識体）の穂表面にフェニル ^{14}C 標識ジクロシメット，フェニル ^{14}C 標識S-2900Sまたはブタノイル ^{14}C 標識ジクロシメットのアセトニトリル溶

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。

液を1穂あたり100 μ l (0.012 mg, 12 g a.i./10 a 相当) ずつ塗布した。これを温室内(昼:27 $^{\circ}$ C, 夜:25 $^{\circ}$ C)で収穫期まで栽培した。最終処理後29日目(フェニル標識体)または27日目(ブタノイル標識体)に収穫した。水稻を玄米、籾殻、穂軸および葍に分けた。なお、穂については温室内で約1週間乾燥させた後分析を行った。

抽出・分析: 田面水処理の玄米・莖葉部、葉面処理の処理葉、穂処理の玄米についてはアセトン/水(4/1)で抽出し、さらにアセトン/0.1NHCl(3/2)で抽出した。玄米の各抽出液並びに莖葉部のアセトン/0.1NHCl抽出液はアセトンを除去した後、酢酸エチルで抽出した。土壌試料(土壌表層から3.5cm間隔で4つに分画した)は表層に近い2つの画分についてアセトン/水(4/1)で抽出し、さらにアセトン/0.1NHCl(3/2)で抽出した。アセトン/0.1NHClの抽出液はアセトンを除去した後、酢酸エチルで抽出した。植物および土壌試料の各抽出液は減圧濃縮後HPLC分析に供し、代謝物の定性・定量を行った。ジクロシメットおよびその代謝・分解物是非標識標品とのHPLCおよび一次元TLCクロマトグラフィーにより同定を行った。

なお、試料中の放射能は、抽出したサンプルについては抽出 14 Cと未抽出残渣 14 Cから算出した。また、抽出しなかったサンプルについてはオキシダイザーによる燃焼分析により測定した。

試験結果: 水稻および土壌中の 14 Cの分布を表2~表4に、植物および土壌試料中のジクロシメットおよびその代謝・分解物の量を表5~表8に示す。

〔田面水処理〕: 処理 14 C量の32.6~39.8%が植物体内に取り込まれた。玄米に処理 14 C量の0.2~0.4%(ジクロシメット換算で0.05~0.09 ppm)、莖葉部に21.7~34.3%(2.80~5.18 ppm)、籾殻に0.8~1.8%(0.80~1.68 ppm)、残莖部に1.2~5.6%(0.42~1.75 ppm)および根部に2.1~5.4%(0.61~1.30 ppm)が分布していた(表2)。玄米にはジクロシメット(玄米中の全 14 C量の75.0~84.1%, 0.04~0.08 ppm)の他に4-Cl-S-2900(4.4~5.1%, <0.01 ppm), tBOH-S-2900(1.7~5.4%, <0.01 ppm), α -OH-S-2900(フェニル標識体のみ, 1.8%, <0.01 ppm)が検出された(表5)。CONH₂-S-2900, tBOH-S-2900の糖抱合体, DCBAおよびCBAは検出されなかった。莖葉部にはジクロシメット(莖葉部中の全 14 C量の75.2~79.7%, 2.15~4.13 ppm)の他に

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-Cl-S-2900(2.7~3.7%, 0.10~0.14 ppm), tBOH-S-2900(3.9~5.6%, 0.11~0.20 ppm), tBOH-S-2900 の糖抱合体(1.6~1.8%, 0.05~0.09 ppm), α -OH-S-2900 (0.9~1.5%, 0.03~0.08 ppm), CONH₂-S-2900 (1.8~2.3%, 0.05~0.12 ppm) が検出された(表6)。DCBA および CBA は検出されなかった。土壌中には処理¹⁴C量の54.0~64.0%が残存していた(表2)。表層から0~3.5cmには処理¹⁴C量42.7~55.0%が分布し、ジクロシメット(土壌表層0~3.5cm中の全¹⁴C量の86.3~93.1%, 0.32~0.52 ppm)の他に4-Cl-S-2900(1.6~2.2%, 0.01 ppm), α -OH-S-2900(0.3~0.5%, <0.01 ppm), CONH₂-S-2900(2.4~3.1%, 0.01~0.02 ppm)が検出された。DCBA および CBA もわずかながら検出された(0.2%以下)(表8)。なお、分析した全てのサンプルにおいてジクロシメットの異性化は認められなかった。

[葉面処理]：処理¹⁴C量の62.1~74.3%(ジクロシメット換算で105.10~228.44 ppm)が処理葉中に残存しており、玄米、籾殻、非処理茎葉部に移行した¹⁴C量は、それぞれ<0.1%(<0.01 ppm), 0.1~0.2%(0.09~0.12 ppm), 0.4~0.8%(0.04~0.07 ppm)であった(表3)。全¹⁴Cの回収率は63.2~75.0%であり、消失分については葉表面から揮散したものと考えられた。処理葉にはジクロシメット(処理葉中の全¹⁴C量の94.1~96.7%, 98.89~220.83 ppm)の他に4-Cl-S-2900(0.8~1.2%, 1.05~2.70 ppm), tBOH-S-2900(0.8~1.0%, 0.89~1.82 ppm), tBOH-S-2900の糖抱合体(0.1%, 0.19 ppm, ブタノイル標識体のみ), α -OH-S-2900(0.2%, 0.48 ppm, フェニル標識体のみ)が検出された(表7)。CONH₂-S-2900, DCBA および CBA は検出されなかった。なお、分析した全てのサンプルにおいてジクロシメットの異性化は認められなかった。

[穂処理]：処理¹⁴C量の5.0~11.8%(ジクロシメット換算で0.35~1.03 ppm)が玄米に、47.1~56.1%(15.53~24.07 ppm)が籾殻に、0.4~1.2%(0.52~1.49 ppm)が穂軸に分布していた。藪には7.2~8.7%が検出された(表4)。全¹⁴Cの回収率は65.5~76.3%であり、消失分については穂の表面から揮散したものと考えられた。玄米にはジクロシメット(玄米中の全¹⁴C量の87.9~92.5%, 0.31~0.90 ppm)の他に4-Cl-S-2900(1.8~2.6%, 0.01~0.03 ppm), tBOH-S-2900(0.5~0.9%, \leq 0.01 ppm), α -OH-S-2900(1.2~2.0%, 0.01

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。

～0.02 ppm) が検出された (表 5)。CONH₂-S-2900, tBOH-S-2900 の糖抱合体, DCBA および CBA は検出されなかった。なお, 分析した全てのサンプルにおいてジクロシメットの異性化は認められなかった。

同定された代謝物より推定されたジクロシメットの水稻における予想代謝経路を図 1 に示す。ジクロシメットは水稻において, t-ブチルメチル基が水酸化されて tBOH-S-2900 を生成する。続いてその水酸基に糖が結合して抱合体を生成する。また, ジクロシメットはシアノ基が加水分解を受けた後, さらに水酸基を持つ α -OH-S-2900 に代謝される。土壌中においてジクロシメットはシアノ基が水和された CONH₂-S-2900 および α -OH-S-2900 に代謝される。微量ではあるが土壌中でアミド結合が切れて DCBA および CBA を生成する。土壌中の CONH₂-S-2900, α -OH-S-2900 および 4-Cl-S-2900 については植物体への移行が認められたが, DCBA および CBA については植物体への移行は認められなかった。

申請者注)

本試験において田面水処理した玄米、茎葉部、土壌、および穂処理した玄米で検出された 4-Cl-S-2900 の量は、使用した ¹⁴C 標識体に混在物として含まれていた量を越えており、代謝分解物として生成したと考えられた。

表 1 宝塚土壌の物理化学的性質

土性	砂質埴壤土
粗砂 (%)	41.3
細砂 (%)	28.5
シルト (%)	14.7
粘土 (%)	15.5
有機物含量 (%)	1.8
pH (H ₂ O)	4.8
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	10.3
リン酸吸収係数 (mg/100g 乾土)	290
最大飽和容水量 (g/100g 乾土)	38.5

表2 水稲および土壌中の¹⁴Cの分布（田面水処理）

分画	[フェニル- ¹⁴ C]			[フェニル- ¹⁴ C]			[ブタイル- ¹⁴ C]		
	ジクロシメット			S-2900S			ジクロシメット		
	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾
玄米 ⁴⁾	0.08	0.3	0.8	0.09	0.4	1.0	0.05	0.2	0.7
茎葉部 ⁴⁾	3.13	24.0	67.4	5.18	34.3	86.2	2.80	21.7	66.4
籾殻 ⁵⁾	1.33	1.1	3.1	1.68	1.8	4.5	0.80	0.8	2.5
残茎部 ⁵⁾	1.75	4.8	13.5	0.42	1.2	3.1	1.35	5.6	17.1
根部 ⁵⁾	1.30	5.4	15.2	0.61	2.1	5.2	1.23	4.3	13.3
土壌	0.15	63.1		0.12	54.0		0.14	64.0	
0~3.5cm ⁴⁾	0.53	48.9		0.36	42.7		0.55	55.0	
3.5~7.0cm ⁴⁾	0.08	8.4		0.04	4.7		0.05	5.9	
7.0~10.5cm ⁵⁾	0.03	4.4		0.04	4.4		0.02	2.2	
10.5~14.0cm ⁵⁾	0.01	1.5		0.02	2.3		0.01	1.0	
合計		98.7	100.0		93.8	100.0		96.6	100.0

- 1) ppm : ジクロシメット換算値（生重量）
- 2) 処理¹⁴Cに対する割合（%）
- 3) 水稲中の全¹⁴C量に対する割合（%）
- 4) 抽出¹⁴Cと未抽出¹⁴Cの和より算出
- 5) オキシダイザーによる燃焼分析より算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 水稻における¹⁴Cの分布（葉面処理）

分画	[フェニル- ¹⁴ C]			[フェニル- ¹⁴ C]			[ブタイル- ¹⁴ C]		
	ジクロシメット			S-2900S			ジクロシメット		
	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾
処理葉 ⁴⁾	228.44	69.3	99.2	105.10	62.1	98.8	146.86	74.3	99.0
玄米 ⁵⁾	<0.01	<0.1	<0.1	<0.01	<0.1	<0.1	<0.01	<0.1	<0.1
初殻 ⁵⁾	0.09	0.1	0.2	0.12	0.2	0.3	0.10	0.2	0.3
非処理茎葉部 ⁵⁾	0.05	0.4	0.6	0.07	0.8	1.0	0.04	0.5	0.7
合計		69.9	100.0		63.2	100.0		75.0	100.0

- 1) ppm：ジクロシメット換算値（生重量）
- 2) 処理¹⁴Cに対する割合（%）
- 3) 水稻中の全¹⁴C量に対する割合（%）
- 4) 表面洗浄¹⁴C，抽出¹⁴Cおよび未抽出¹⁴Cの和より算出
- 5) オキシダイザーによる燃焼分析より算出

表4 水稻における¹⁴Cの分布（穂処理）

分画	[フェニル- ¹⁴ C]			[フェニル- ¹⁴ C]			[ブタイル- ¹⁴ C]		
	ジクロシメット			S-2900S			ジクロシメット		
	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	% ³⁾
玄米 ⁴⁾	0.35	5.0	7.5	1.03	9.4	14.3	0.85	11.8	15.4
初殻 ⁵⁾	15.53	52.2	78.8	24.07	47.1	71.9	19.44	56.1	73.6
穂軸 ⁶⁾	0.52	0.4	0.5	1.44	0.6	0.9	1.49	1.2	1.5
葯 ⁶⁾		8.7	13.2		8.4	12.9		7.2	9.5
合計		66.3	100.0		65.5	100.0		76.3	100.0

- 1) ppm：ジクロシメット換算値（生重量）
- 2) 処理¹⁴Cに対する割合（%）
- 3) 水稻中の全¹⁴C量に対する割合（%）
- 4) 抽出¹⁴Cおよび未抽出¹⁴Cの和より算出
- 5) 表面洗浄¹⁴Cと燃焼分析より算出
- 6) オキシダイザーによる燃焼分析より算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 玄米におけるジクロシメットおよびその代謝物の量

	[フェニル- ¹⁴ C]		[フェニル- ¹⁴ C]		[ブタノイル- ¹⁴ C]	
	ジクロシメット		S-2900S		ジクロシメット	
	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾
(田面水処理)						
ジクロシメット ³⁾	0.06	81.5	0.08	84.1	0.04	75.0
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	<0.01	4.4	<0.01	5.1	<0.01	4.4
tBOH-S-2900	<0.01	1.7	<0.01	3.0	<0.01	5.4
α-OH-S-2900	<0.01	1.8	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
その他 ⁵⁾	<0.01	2.1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
水層	<0.01	5.1	<0.01	3.0	<0.01	7.0
未抽出残渣 ¹⁴ C	<0.01	3.4	<0.01	4.8	<0.01	8.2
合計	0.08	100.0	0.09	100.0	0.05	100.0
(穂処理)						
ジクロシメット ³⁾	0.31	90.2	0.90	87.9	0.79	92.5
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	0.01	2.6	0.03	2.6	0.02	1.8
tBOH S 2900	<0.01	0.6	0.01	0.5	0.01	0.9
α-OH-S-2900	0.01	1.7	0.02	2.0	0.01	1.2
その他 ⁶⁾	n. d.	n. d.	0.01	1.4	n. d.	n. d.
水層	0.01	3.0	0.04	3.4	0.02	1.8
未抽出残渣 ¹⁴ C	<0.01	1.9	0.02	2.2	0.02	1.8
合計	0.34	100.0	1.02	100.0	0.85	100.0

n. d. : 検出されず (<0.001 ppm)

1) ppm : ジクロシメット換算値 (生重量)

2) 玄米中の全¹⁴C量に対する割合 (%)

3) S-2900S処理の場合, S-2900S

4) 4-Cl-S-2900の検出量には供試したフェニル環およびブタノイル基¹⁴C標識体にそれぞれ1.0%、0.9%混在していた4-Cl-S-2900の量が含まれる。

5) [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット : 代謝物の数は2個, 各成分は0.001 ppm (1.8%) 以下

6) [フェニル-¹⁴C]S-2900S : 代謝物の数は3個, 各成分は0.01 ppm (0.7%) 以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表6 茎葉部におけるジクロシメットおよびその代謝物の量 (田面水処理)

	[フェニル- ¹⁴ C]		[フェニル- ¹⁴ C]		[ブタノイル- ¹⁴ C]	
	ジクロシメット		S-2900S		ジクロシメット	
	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾
ジクロシメット ³⁾	2.40	75.2	4.13	79.7	2.15	77.1
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	0.12	3.7	0.14	2.7	0.10	3.5
tBOH-S-2900	0.11	3.9	0.20	3.9	0.16	5.6
tBOH-S-2900糖抱合体	0.06	1.8	0.09	1.7	0.05	1.6
α-OH-S-2900	0.03	0.9	0.08	1.5	0.03	0.9
CONH ₂ -S-2900	0.06	1.8	0.12	2.3	0.05	1.9
その他 ⁵⁾	0.22	7.1	0.25	4.8	0.11	3.7
水層	0.03	1.2	0.03	0.5	0.02	0.6
未抽出残渣 ¹⁴ C	0.14	4.4	0.15	2.9	0.14	5.1
合計	3.17	100.0	5.18	100.0	2.80	100.0

1) ppm: ジクロシメット換算値 (生重量)

2) 茎葉部中の全¹⁴C量に対する割合 (%)

3) S-2900S処理の場合, S-2900S

4) 4-Cl-S-2900の検出量には供試したフェニル環およびブタノイル基¹⁴C標識体にそれぞれ1.0%、0.9%混在していた4-Cl-S-2900の量が含まれる。

5) [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット: 代謝物の数は26個, 各成分は0.03 ppm (0.9%) 以下

[フェニル-¹⁴C]S-2900S: 代謝物の数は8個, 各成分は0.05 ppm (1.0%) 以下

[ブタノイル-¹⁴C]ジクロシメット: 代謝物の数は30個, 各成分は0.02 ppm (0.6%) 以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表7 処理葉におけるジクロシメットおよびその代謝物の量（葉面処理）

	[フェニル- ¹⁴ C]		[フェニル- ¹⁴ C]		[ブタノイル- ¹⁴ C]	
	ジクロシメット		S-2900S		ジクロシメット	
	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾
ジクロシメット ³⁾	220.83	96.7	98.89	94.1	137.73	94.4
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	2.70	1.2	1.05	1.0	1.22	0.8
tBOH-S-2900	1.82	0.8	0.89	0.9	1.52	1.0
tBOH-S-2900 糖抱合体	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.19	0.1
α-OH-S-2900	0.48	0.2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
その他 ⁵⁾	1.21	0.5	3.23	3.0	3.21	2.2
水層	0.04	<0.1	0.06	0.1	0.06	<0.1
未抽出残渣 ¹⁴ C	1.37	0.6	0.95	0.9	2.19	1.5
合計	228.44	100.0	105.10	100.0	146.12	100.0

n. d. : 検出されず (<0.001 ppm)

1) ppm : ジクロシメット換算値 (生重量)

2) 処理葉中の全¹⁴C量に対する割合 (%)

3) S-2900S処理の場合, S-2900S

4) 4-Cl-S-2900の検出量には供試したフェニル環およびブタノイル基¹⁴C標識体のそれぞれ1.0%, 0.9%混在していた4-Cl-S-2900の量が含まれる。

5) [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット: 代謝物の数は4個, 各成分は0.66 ppm (0.3%)以下

[フェニル-¹⁴C]S-2900S: 代謝物の数は17個, 各成分は0.25 ppm (0.2%)以下

[ブタノイル-¹⁴C]ジクロシメット: 代謝物の数は9個, 各成分は0.38 ppm (0.3%)以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表8 土壌中におけるジクロシメットおよびその代謝物の量（田面水処理）

	[フェニル- ¹⁴ C]		[フェニル- ¹⁴ C]		[ブタノイル- ¹⁴ C]	
	ジクロシメット		S-2900S		ジクロシメット	
	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾	ppm ¹⁾	% ²⁾
(表層 0~3.5cm)						
ジクロシメット ³⁾	0.46	86.9	0.32	86.3	0.52	93.1
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	0.01	1.8	0.01	2.2	0.01	1.6
α-OH-S-2900	<0.01	0.3	<0.01	0.5	<0.01	0.4
CONH ₂ -S-2900	0.02	3.1	0.01	2.4	0.02	3.0
DCBA	<0.01	0.2	<0.01	0.2	n. d.	n. d.
CBA	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	<0.01	0.1
その他 ⁵⁾	0.01	2.7	0.01	2.5	0.01	1.4
未分析（水層）	<0.01	0.3	<0.01	0.5	<0.01	0.4
未抽出残渣 ¹⁴ C	0.03	4.7	0.02	5.4	<0.01	<0.1
合計	0.53	100.0	0.36	100.0	0.55	100.0
(表層 3.5~7.0cm)						
ジクロシメット ³⁾	0.07	87.4	0.03	86.1	0.04	84.8
4-Cl-S-2900 ⁴⁾	<0.01	3.0	<0.01	3.3	<0.01	3.3
α-OH-S-2900	<0.01	0.5	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
CONH ₂ -S-2900	<0.01	3.8	<0.01	2.2	<0.01	3.2
その他 ⁶⁾	<0.01	4.3	<0.01	3.6	<0.01	2.1
水層	<0.01	0.9	<0.01	0.5	<0.01	0.8
未抽出残渣 ¹⁴ C	<0.01	0.1	<0.01	4.3	<0.01	5.8
合計	0.08	100.0	0.04	100.0	0.05	100.0

n. d. : 検出されず (<0.001 ppm)

1) ppm : ジクロシメット換算値（生重量）

2) 土壌層（0~3.5cmまたは3.5~7.0cm）中の全¹⁴C量に対する割合（%）

3) S-2900S処理の場合，S-2900S

4) 4-Cl-S-2900の検出量には供試したフェニル環およびブタノイル基¹⁴C標識体のそれぞれ1.0%、0.9%混在していた4-Cl-S-2900の量が含まれる。

5) [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット：代謝物の数は20個，各成分は0.001 ppm(0.3%)以下

[フェニル-¹⁴C]S-2900S：代謝物の数は6個，各成分は0.001 ppm(0.3%)以下

[ブタノイル-¹⁴C]ジクロシメット：代謝物の数は13個，各成分は0.002 ppm(0.4%)以下

6) [フェニル-¹⁴C]ジクロシメット：代謝物の数は11個，各成分は0.001 ppm(0.7%)以下

[フェニル-¹⁴C]S-2900S：代謝物の数は6個，各成分は0.001 ppm(1.4%)以下

[ブタノイル-¹⁴C]ジクロシメット：代謝物の数は1個，各成分は0.001 ppm(2.1%)

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。

図1 ジクロシメットの水稻における予想代謝経路

【参考】

¹⁴C-ジクロシメットの田面水処理における 4-Cl-S-2900 の検出量

分画	[フェニル- ¹⁴ C]ジクロシメット		[アタイル- ¹⁴ C]ジクロシメット	
	処理 ¹⁴ C に対する ¹⁴ C 量 (%)	4-Cl-S-2900 の 検出量 (%)	処理 ¹⁴ C に対する ¹⁴ C 量 (%)	4-Cl-S-2900 の 検出量 (%)
玄米	0.3	0.01	0.2	0.01
茅葉部	24.0	0.89	21.7	0.76
籾殻	1.1	NA	0.8	NA
残莖部	4.8	NA	5.6	NA
根部	5.4	NA	4.3	NA
土壌	63.1		64.0	
0~3.5cm	48.9	0.88	55.0	0.88
3.5~7.0cm	8.4	0.25	5.9	0.19
7.0~10.5cm	4.4	NA	2.2	NA
10.5~14.0cm	1.5	NA	1.0	NA
合計	98.7	2.03	96.6	1.84
供試 ¹⁴ C 標識体中の 4-Cl-S-2900 含量		1.0		0.9

NA：分析を実施していない。

概要（申請者注）

報告書には 4-Cl-S-2900 は被験物質に由来する不純物が主としていることから確認した。本表は、表 2 の水稲および土壌中の ¹⁴C の分布（田面水処理）、および表 5、6、8 の田面水処理での代謝物の割合から、処理した ¹⁴C に対する 4-Cl-S-2900 の割合を算出した。田面水処理で検出された 4-Cl-S-2900 の量は供試した ¹⁴C 標識体中の 4-Cl-S-2900 の含量を上回っていた。

3. 土壌中運命に関する試験

(1) ジクロシメットの好氣的湛水土壌中運命試験

(水田土壌における代謝・分解)

(資料Ⅲ-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1998年

供試化合物

化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

化学構造：

[フェニル-¹⁴C]ジクロシメット[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット

*：標識位置

比放射能：フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；放射化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %，ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %，ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %

立体異性体含量比：

フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；

供試土壌：野市水田土壌を用いた。物理化学的性質を表1に示す。

試験方法：2 mm の篩を通した土壌 20 g (乾土) をビーカー (内径 3.6 cm, 高さ 5 cm) に秤り取り、水深 1 ~ 1.5 cm となるように湛水し、攪拌後 25℃ の暗所で 2 週間 プレインキュベーションを行った。デカンテーションにより上部の水を除去した後、フェニル環の炭素またはブタノイル基の 2 位の炭素を ¹⁴C で標識したジクロシメットのアセトン溶液 50 μl [乾土あたり 0.7 ppm の割合；この処理濃度は年間の総使用量の合計 (66 g a.i./10 a) が表層 10 cm の土壌 (比重 1 とする) に均一に混合するとした場合の濃度に相当] を添加し、十分混合した後、除去し

申請者注)

本試験に使用したフェニル環およびブタノイル基 ¹⁴C 標識体には、それぞれ 0.8%、0.7% の 4-Cl-S-2900 が混在物として含まれていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

た水を元の土壌表面に戻した。これらの土壌サンプルをガラス容器内（25℃の暗所）に静置し、12ヶ月間インキュベーションした。試験系には予め二酸化炭素を除去した空気をたえず通気し、揮散した化合物をエチレングリコールおよび0.5M NaOH水溶液で捕集し、それらの経時変化を調べた。エチレングリコールおよび0.5M NaOH水溶液は1ヶ月ごとに交換した。また、土壌の水深は初期設定値を保つように適宜蒸留水を補給した。

土壌試料は所定期間経過後にサンプリングし、分析に供した。土壌試料に100 mlのアセトン：0.5N塩酸（5：1）を加え、一晩浸漬抽出した。その後、アセトン：0.5N塩酸（5：1）で抽出を一回繰り返した後濃縮し、濃縮液を酢酸エチル80 mlで2回抽出した。酢酸エチル層は減圧濃縮後HPLC分析に供し、代謝・分解物の分離、定量を行った。ジクロシメットおよび代謝・分解物は非標識標品とのHPLCおよび2次元TLCクロマトグラフィーにより同定を行った。水層中に残存する¹⁴Cは、さらにpHをアルカリとした後酢酸エチルで抽出を行い、HPLCおよびTLC分析に供した。

試料中の放射能は直接または燃焼後液体シンチレーションカウンターで測定した。

試験結果：フェニル環またはブタノイル基¹⁴C標識ジクロシメットは水田土壌において徐々に分解され、その消失半減期は、一次反応速度式によりそれぞれ70ヶ月または34ヶ月と計算された。

試験系の各画分における¹⁴C標識ジクロシメットおよび代謝・分解物の割合を表2および表3に示す。12ヶ月間の試験期間を通して、平均回収率は97.7%から103.9%であった。また、試験期間中に生成した¹⁴CO₂は添加¹⁴Cの4.3～11.8%であった。土壌抽出物中¹⁴Cの大部分はジクロシメットから成り、処理後12ヶ月目において添加¹⁴Cの80.5～87.7%であった。分解物としてDCBA, CBA, CONH₂-S-2900, α-OH-S-2900が同定されたが、いずれも添加量の2.9%以下であった。なお、4-Cl-S-2900も検出されたが、その量には経時変化が無いことから土壌中で生成する代謝・分解物ではないと考えられた。

同定された代謝・分解物より、ジクロシメットの土田土壌における予想代謝分解経路を図1に示す。ジクロシメットは主にアミド結合の加水分解によりCBA,

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。

DCBA を生成し、さらに二酸化炭素にまで無機化され则认为られる。他にシアノ基が水和されて $\text{CONH}_2\text{-S-2900}$ となり、さらに $\alpha\text{-OH-S-2900}$ を生成する経路があると认为られる。

また、試験期間を通してジクロシメットの異性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。

表 1 野市土壤の物理化学的性質

土性	堆積土
砂 (%)	43.1
シルト (%)	32.2
粘土 (%)	24.7
粘土鉱物	カオリナイト、クロライト
有機物含量 (%)	2.1
pH (H ₂ O)	6.5
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	9.1
リン酸吸収係数 (mg/100g 乾土)	640
水分含量 (%)	13.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 [フェニル-¹⁴C]ジクロシメットの水田土壌における代謝・分解

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	処理後の経過月数						
	0	1	2	4	6	9	12
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	0.6	1.0	1.8	2.5	3.2	4.3
アルカリトラップ ^o (CO ₂)	-	0.6	1.0	1.8	2.5	3.2	4.3
エレンガ ^o リコ-ルトラップ ^o	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
土壌 ¹⁴ C	102.5	102.3	101.6	98.5	95.2	100.4	97.9
アセトン/塩酸抽出	102.2	100.5	99.9	96.7	93.2	97.6	93.6
酢酸エチル層	102.2	100.2	99.6	96.2	92.7	96.5	89.9
ジクロシメット	101.2	97.9	97.9	93.6	90.2	94.1	87.4
α-OH-S-2900	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.4	0.7
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.9	1.1	1.0	1.0	0.9	0.8	0.7
CONH ₂ -S-2900	n. d.	0.4	0.6	0.9	0.5	0.8	0.9
その他	0.1	0.8	0.1	0.7	1.1	0.4	0.2
水層	<0.1	0.3	0.3	0.5	0.5	1.1	3.7
ジクロシメット	-	-	-	-	-	0.3	0.3
DCBA	-	-	-	-	-	0.5	2.9
その他	-	-	-	-	-	0.3	0.5
残渣	0.3	1.8	1.7	1.8	2.0	2.8	4.3
合計	102.5	102.9	102.6	100.3	97.7	103.6	102.2

1) 分析せず

2) 処理直後 (0 時点) に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

n. d. : 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表3 [ブタノイル-¹⁴C]ジクロシメットの水田土壌における代謝・分解

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	処理後の経過月数						
	0	1	2	4	6	9	12
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	0.1	0.2	1.0	2.6	6.8	11.8
アルカリトラップ ^o (CO ₂)		0.1	0.2	1.0	2.6	6.8	11.8
エレンガ ^o リコ-ルトラップ ^o	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
土壌 ¹⁴ C	103.9	103.4	101.3	100.0	96.0	91.1	87.2
アセトン/塩酸抽出	103.6	101.8	99.6	98.0	92.4	85.8	82.3
酢酸エチル層	103.6	101.5	99.2	97.7	92.1	85.5	81.9
ジクロシメット	102.8	99.4	95.7	94.9	89.8	83.5	80.5
α-OH-S-2900	n. d.	n. d.	n. d.	0.1	0.4	0.6	0.3
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.8	0.8	0.9	0.9	0.7	0.6	0.6
CONH ₂ -S-2900	n. d.	0.3	0.6	0.4	0.8	0.9	0.5
CBA	n. d.	0.5	0.6	0.4	n. d.	n. d.	n. d.
その他	<0.1	0.5	1.4	1.0	0.4	<0.1	<0.1
水層	<0.1	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4
残渣	0.3	1.6	1.7	2.0	3.6	5.3	4.9
合計	103.9	103.5	101.5	101.0	98.6	97.9	99.0

1) 分析せず

2) 処理直後(0時点)に検出された4-Cl-S-2900は供試した¹⁴C標識体に含まれる混在物に由来する。

n. d.: 検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図1 ジクロシメットの水田土壌中での予想代謝分解経路

(2) [¹⁴C]ジクロシメットの好氣的土壤中運命試験

(資料 III-2)

試験施設: Ricerca Biosciences, LLC

報告書作成年: 2004年 [GLP 対応]

供試標識化合物: [ブタノイル-2-¹⁴C] および [フェニル-¹⁴C] ジクロシメット化学名: (R,S)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-
3,3-ジメチルブチラミド

	[ブタノイル-2- ¹⁴ C]	[フェニル- ¹⁴ C]
構造式: (*; 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度	%	%
立体異性体比		

供試土壌: 畑地上壌 (栃木県農業試験場)

項目	分析値	項目	分析値
砂	73	pH (H ₂ O)	6.7
シルト	16	陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	24.5
粘土	11		
有機炭素含量 (%)	9.5	最大容水量 (%)	98.9
土性	砂壤土		

方法:

処理液の調製: [ブタノイル-2-¹⁴C] および [フェニル-¹⁴C] ジクロシメットをアセトニトリルに溶解して、それぞれ土壌に処理した場合に 0.301 μg/g および 0.299 μg/g の濃度となるように処理液を調製した。

処理方法: 33.3 g の土壌試料 (乾土) に、0.3 ppm 相当量 (乾土重量換算、最大施用量 30 g a. i. / 10 a から換算) の [¹⁴C] ジクロシメットを処理した。これを、好氣的条件下、25 ± 2°C の暗条件で 180 日間、インキュベーションした。この間の土壌の水分含量を最大容水量の 50% に調整した。

採取時期: 処理後 0、30、60、90、120、150 および 180 日目

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。

好氣的条件下における、ジクロシメットの代謝は非常に遅く、180日目においても[ブタノイル-2-¹⁴C] および[フェニル-¹⁴C] ジクロシメット処理した土壌から抽出された未変化のジクロシメットは、それぞれ処理量の90.6%および92.1%であった。少量の二酸化炭素の生成(約1%)と土壌残渣への取り込み(5%未満)が認められた。4-Cl-S-2900の生成は認められなかった。試験期間中、ジクロシメットの光学活性中心での異性化は認められなかった。

[ブタノイル-2-¹⁴C] および[フェニル-¹⁴C] ジクロシメットを処理した好氣的土壌における半減期は、それぞれ6.3年および4.7年であった。

4. 水中運命に関する試験

(1) ジクロシメットの緩衝液中における加水分解

(資料IV-1)

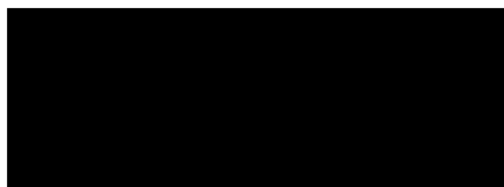
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1998年

供試化合物

化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

化学構造：

[フェニル-¹⁴C]ジクロシメット[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット

*：標識位置

比放射能：フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；放射化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %， ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %， ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %

立体異性体含量比：

フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；

供試水溶液：

(pH 5.0) 酢酸緩衝液

0.05 M 酢酸 / 0.05 M 酢酸ナトリウム (1/2, V/V)

(pH 7.0 および pH 9.0) ホウ酸緩衝液

0.05 M ホウ酸 + 0.05 M 塩化カリウム / 0.05 M 水酸化ナトリウム (適切な容量比)

オートクレーブ (121°C, 1.5 kgf/cm², 20分) で滅菌した。

試験方法：フェニル環の炭素またはブタノイル基の2位の炭素を ¹⁴C で標識したジクロシメットのアセトニトリル溶液 3 ml [1.7 MBq, 0.3 mg (フェニル標識体と非標識ジクロシメットと混合し, 比放射能を 5.7 MBq/mg に調整した) または 1.8 MBq,

申請者注)

本試験に使用したフェニル環およびブタノイル基 ¹⁴C 標識体には、それぞれ 0.7%、0.8%の 4-Cl-S-2900 が混在物として含まれていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

0.3 mg] を 300 ml 容の三角フラスコ中の pH 5, pH 7 および pH 9 の滅菌した各緩衝液 (297 ml) に加え、1.0 ppm に調整した (1%アセトニトリル)。これらの容器を密栓後アルミホイルで包み遮光し、25℃のインキュベーター内に182日間保存した。処理後0日、30日、61日、90日、120日および182日に20 ml 採取した。この採取した溶液から¹⁴C濃度測定用に0.1 ml をLSC分析に供した。また、ジクロシメットおよび分解物定量用に0.25 ml をHPLC分析 (逆相系) に供した。さらに、立体異性体含量比の測定のため5.0 ml を酢酸エチル5 ml で3回抽出した後、HPLC分析 (順相系) に供した。分解物是非標識標品とのHPLCおよび2次元TLCクロマトグラフィーにより同定を行った。

試験結果：各緩衝液中の¹⁴C濃度は0.97~1.03 ppm (添加¹⁴Cの97.3~102.5%) でほぼ一定に保たれており、試験期間中、放射能の揮散による消失や試験容器への吸着はほとんど無視できることがわかった。

各緩衝液中のジクロシメットおよびその分解物の割合を表1および表2に示す。pH 5, 7 および9の緩衝液中において、ジクロシメットの加水分解は認められず、CONH₂-S-2900, DCBA および CBA は検出されなかった。また、ジクロシメットの立体異性体含量比は試験期間を通して一定であり、異性化は認められなかった。4-Cl-S-2900 は経時的に増加する傾向は認められなかったので、加水分解物ではないと考えられた。

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 緩衝液中における[フェニル- ^{14}C]ジクロシメットの分解

	添加 ^{14}C に対する割合 (%)					
	0 日	30 日	61 日	90 日	120 日	182 日
pH 5						
ジクロシメット	96.5	98.5	100.0	101.2	101.0	100.5
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.9	0.9	0.9	0.4	0.6	0.5
合計	97.4	99.4	100.9	101.5	101.6	101.0
pH 7						
ジクロシメット	97.2	101.5	99.8	101.1	100.5	99.0
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.6	0.6	0.8	0.8	0.3	1.1
合計	97.8	102.1	100.6	101.9	100.8	100.1
pH 9						
ジクロシメット	96.4	100.2	99.2	99.5	98.8	99.8
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.9	0.5	0.8	0.9	0.4	0.8
合計	97.3	100.8	100.0	100.4	99.2	100.6

1) 処理直後(0時点)に検出された4-Cl-S-2900は供試した ^{14}C 標識体に含まれる混在物に由来する。

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。

表2 緩衝液中における[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメットの分解

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)					
	0 日	30 日	61 日	90 日	120 日	182 日
pH 5						
ジクロシメット	96.5	101.2	101.5	101.6	101.0	100.1
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.8	0.4	0.3	0.4	0.8	0.7
合計	97.3	101.6	101.9	102.1	101.8	100.8
pH 7						
ジクロシメット	97.4	101.7	100.6	100.3	100.5	100.1
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.7	0.8	0.4	0.5	0.4	0.8
合計	98.1	102.5	101.0	100.8	100.9	100.9
pH 9						
ジクロシメット	97.5	100.7	101.4	100.8	101.1	100.4
4-Cl-S-2900 ¹⁾	0.6	1.0	0.9	0.3	0.5	0.7
合計	98.1	101.7	102.3	101.2	101.6	101.1

1) 処理直後(0時点)に検出された4-Cl-S-2900は供試した¹⁴C標識体に含まれる混在物に由来する。

(2) ジクロシメットの水中における光分解

(資料IV-2)

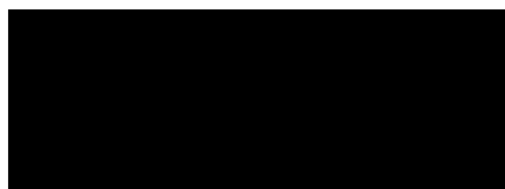
試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1998年

供試化合物

化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

化学構造：

[フェニル-¹⁴C]ジクロシメット[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット

*：標識位置

比放射能：フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；放射化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %，ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %化学的純度：フェニル環 ¹⁴C 標識体； %，ブタノイル基 ¹⁴C 標識体； %

立体異性体含量比：

フェニル環 ¹⁴C 標識体；ブタノイル基 ¹⁴C 標識体；

供試水：蒸留水，土壤浸出水（牛久水田土壤を用いて調製した。土壤の物理化学的性質を表1に示す。）

光源：2 kWキセノンランプ。照射光は反応容器上部のバイレックスガラスプレートにより 290 nm 以下の光をカットした。

光強度：1229 μW/cm² (290~400 nm)

試験方法：蒸留水はビューリックR型純水製造装置（G-10 フィルターを接続）より供給される純水をオートクレーブにより滅菌（121℃，1.5 kgf/cm²，20分）した。土壤浸出水（2 mm の篩を通した牛久土壤に9倍量の純水を加え，1時間振とう

申請者注)

本試験に使用したフェニル環およびブタノイル基 ¹⁴C 標識体には、それぞれ 0.7%、0.8%の 4-Cl-S-2900 が混在物として含まれていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

後一晩放置した)は $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターで濾過滅菌して用いた。フェニル環の炭素またはブタノイル基の2位の炭素を ^{14}C で標識したジクロシメットのアセトニトリル溶液 10 ml [5.7 MBq , 1 mg (フェニル標識体は非標識ジクロシメットと混合し, 比放射能を調整した) または 6.0 MBq , 1 mg] を滅菌した円筒形の光分解試験容器内の試験水 990 ml に加え, 1.0 ppm に調整 (1% アセトニトリル) した後, 容器上部にパイレックス製ガラスフィルターで蓋をした。光照射区は試験容器を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の水槽内で攪拌しながら, 2 kW キセノンランプ光照射装置を用いて 39 日間連続照射した (290~400 nm の光量は北緯 35 度, 東経 135 度, 1993 年 8 月 24 日, 正午測定時の太陽光の 42% であった)。暗所対照区は試験容器 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ のインキュベーター内に攪拌しながら保存した (ただし, フェニル標識体にのみ設けた)。試験系には予め二酸化炭素を除去した空気を絶えず通気した。揮散した化合物をエチレングリコールおよび 0.5N NaOH 水溶液で捕集し, それらの経時変化を調べた。エチレングリコールおよび 0.5N NaOH 水溶液はサンプリングごとに交換した。

所定期間経過後, 各試験容器から 50 ml を採取し, 水中 ^{14}C 濃度測定用に 0.1 ml を LSC に供した。また, ジクロシメットおよび分解物定量用に 0.5 ml を HPLC 分析 (逆相系) に供した。さらに, ジクロシメットの立体異性体含量比測定のため 20 ml を酢酸エチル 20 ml で 3 回抽出し, HPLC 分析 (順相系) に供した。分解物は非標識標品との HPLC および 2 次元 TLCC コクロマトグラフィーにより同定を行った。

試料中の放射能は直接液体シンチレーションカウンターで測定した。

試験結果：(分解半減期)

蒸留水の光照射区および暗所対照区および土壌浸出水の暗所対照区において ^{14}C 標識ジクロシメットはほとんど分解されず, 擬一次反応速度式による半減期の算出は不可能であった。また, 土壌浸出水の光照射区のジクロシメットの分解は擬一次反応速度式に従わなかったため, 半減期をグラフから読みとると, 約 17 日 (ブタノイル標識体) ~ 約 20 日 (フェニル標識体) であった。自然太陽光 (東京, 春 (4-6 月)) 換算でそれぞれ約 27 日および約 32 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

推定半減期

供試水	光照射区		暗所対照区
	試験条件下	自然太陽光換算*	
蒸留水	---	---	---
土壌浸出水	約 17~20 日	約 27~32 日	---

--- : 分解しないため、算出不可能

* : 東京、春(4-6月)

(分解物の消長)

蒸留水および土壌浸出水中のジクロシメットおよびその光分解物の割合を表 2, 4 および表 5, 7 に示す。物質収支は添加 ^{14}C の 92.8~101.7% と良好であった。蒸留水中においてジクロシメットの光分解はほとんど認められなかったが、土壌浸出水中において顕著な分解が認められ、ジクロシメットは光照射 30 日目に添加 ^{14}C の 2.8~8.3%, 39 日目には 0.7% 以下となった。分解物として CBamide, CBA および DCBA が生成したが、それぞれ光照射 30 日目に最大値（各々添加 ^{14}C の 28.9%, 12.6%, 3.1%）を経てその後減少した。その他多くの分解物が生成したが、いずれも 6.0% 以下であった。また、光照射に伴い揮散性 ^{14}C 量が増加したが、その大部分は $^{14}\text{CO}_2$ であり、照射 39 日目には添加 ^{14}C の 18.6~73.2% に達した。一方、暗条件下においては蒸留水中および土壌浸出水中のいずれにおいてもジクロシメットはほとんど分解されなかった（表 3 および表 6）。また、試験期間を通してジクロシメットの光異性化は認められなかった。4-Cl-S-2900 は、経時的に増加する傾向は認められなかったため、水中光分解物ではないと考えられた。

(分解経路)

同定された分解物より、ジクロシメットの水中における予想光分解経路を図 1 に示す。ジクロシメットは CBamide, CBA, DCBA や他の多くの分解物を経て、二酸化炭素にまで無機化されると考えられる。

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。

表1 牛久水田土壌の物理化学的性質

土性	壤土
砂 (%)	51.6
シルト (%)	41.2
粘土 (%)	7.2
粘土鉱物	アロフィン
pH (H ₂ O)	5.7
有機物含量 (%)	13.1
陽イオン交換容量 (meq/100g 乾土)	32.5
リン酸吸収係数 (mg/100g 乾土)	1450

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 [フェニル-¹⁴C]ジクロシメットの蒸留水中での光分解（光照射区）

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0日	3日	8日	14日	21日	30日	39日
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	n. d.	n. d.	0.1	0.3	0.6	0.9
エレング' リコ-ルトラップ'	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.1	0.2
アルカリトラップ' (CO ₂)	-	n. d.	n. d.	0.1	0.3	0.5	0.7
水中 ¹⁴ C	100.2	100.3	100.5	99.4	98.0	98.4	100.8
ジクロシメット	99.8	99.8	100.1	98.9	97.6	98.0	99.8
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
その他 ³⁾	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.6 [2]
合計	100.2	100.3	100.5	99.5	98.3	99.0	101.7

1) 分析せず。

2) 処理直後（0時点）に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

3) その他の各成分は 0.4% 以下。「 [] 」内は分解物の数を示す。

n. d. : 検出限界未満

表3 [フェニル-¹⁴C]ジクロシメットの蒸留水中での光分解（暗所対照区）

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0日	3日	8日	14日	21日	30日	39日
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
エレング' リコ-ルトラップ'	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
アルカリトラップ' (CO ₂)	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
水中 ¹⁴ C	100.7	-	100.7	97.5	99.3	99.6	100.6
ジクロシメット	100.2	-	100.2	97.0	98.8	99.2	100.1
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.5	-	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4
合計	100.7	-	100.7	97.5	99.3	99.6	100.6

1) 分析せず

2) 処理直後（0時点）に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

n. d. : 検出限界未満

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 [ブタノイル-2-¹⁴C] ジクロシメットの蒸留水中での光分解 (光照射区)

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0日	3日	8日	14日	21日	30日	39日
揮散性 ¹⁴ C	1)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.1
エチレン*リコルトラップ*	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.1
アルカリトラップ* (CO ₂)	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
水中 ¹⁴ C	101.4	100.0	101.6	99.4	100.4	100.9	99.6
ジクロシメット	100.9	99.5	101.0	98.9	99.9	100.4	98.7
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6
CBamide	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.2
合計	101.4	100.0	101.6	99.4	100.4	100.9	99.7

1) 分析せず。

2) 処理直後 (0時点) に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

n. d. : 検出限界未満

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 [フェニル-¹⁴C]ジクロシメットの土壌浸出水中での光分解 (光照射区)

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0日	3日	8日	14日	21日	30日	39日
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	0.4	3.0	11.2	30.2	58.9	73.9
エレンク [®] リコ-ルトラップ [®]	-	n. d.	n. d.	0.1	0.4	0.7	0.7
アルカリトラップ [®] (CO ₂)	-	0.4	3.0	11.1	29.8	58.2	73.2
水中 ¹⁴ C	100.4	100.1	94.3	86.4	65.3	35.7	18.8
ジクロシメット	99.7	98.9	91.9	77.2	41.8	8.3	0.7
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.7	0.9	1.0	1.1	1.1	0.6	n. d.
DCBA	n. d.	n. d.	n. d.	0.2	3.1	3.1	n. d.
その他 ³⁾	n. d.	0.3 [1]	1.4 [1]	7.9 [14]	19.3 [31]	23.7 [31]	18.1 [21]
合計	100.4	100.5	97.4	97.6	95.5	94.6	92.8

1) 分析せず。

2) 処理直後 (0 時点) に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

3) その他の各成分は 3.0% 以下。 [] 内は分解物の数を示す。

n. d. : 検出限界未満

表6 [フェニル-¹⁴C]ジクロシメットの土壌浸出水中での光分解 (暗所対照区)

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0日	3日	8日	14日	21日	30日	39日
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
エレンク [®] リコ-ルトラップ [®]	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
アルカリトラップ [®] (CO ₂)	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
水中 ¹⁴ C	99.9	-	99.8	99.3	98.0	97.2	95.0
ジクロシメット	99.0	-	99.1	98.5	97.2	96.5	94.2
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.9	-	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8
合計	99.9	-	99.8	99.3	98.0	97.2	95.0

1) 分析せず

2) 処理直後 (0 時点) に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

n. d. : 検出限界未満

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 [ブタノイル-2-¹⁴C] ジクロシメットの上壤浸出水中での光分解 (光照射区)

	添加 ¹⁴ C に対する割合 (%)						
	0 日	3 日	8 日	14 日	21 日	30 日	39 日
揮散性 ¹⁴ C	- ¹⁾	n. d.	n. d.	0.2	1.6	7.6	18.8
エチレン ^o リコ-ルトラップ ^o	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.2	0.2
アルカリトラップ ^o (CO ₂)	-	n. d.	n. d.	0.2	1.6	7.4	18.6
水中 ¹⁴ C	98.2	98.6	97.5	97.7	97.4	89.6	74.9
ジクロシメット	97.6	97.4	92.5	75.6	28.8	2.8	n. d.
4-Cl-S-2900 ²⁾	0.7	0.7	0.7	0.6	0.3	n. d.	n. d.
CBamide	n. d.	n. d.	1.0	4.6	22.1	28.9	25.0
CBA	n. d.	n. d.	n. d.	1.1	7.0	12.6	10.5
UK-1 ³⁾	n. d.	n. d.	0.7	4.0	5.3	5.7	3.3
UK-2 ³⁾	n. d.	n. d.	0.3	1.9	5.2	6.0	3.9
UK-3 ³⁾	n. d.	n. d.	n. d.	0.2	2.6	5.6	7.3 ⁵⁾
その他 ⁴⁾	n. d.	0.5 [1]	2.3 [5]	9.7 [20]	26.1 [36]	28.0 [38]	24.9 [27]
合計	98.2	98.6	97.5	97.9	99.0	97.2	93.8

1) 分析せず。

2) 処理直後 (0 時点) に検出された 4-Cl-S-2900 は供試した ¹⁴C 標識体に含まれる混在物に由来する。

3) UK-1, 2, 3 : 逆相系 HPLC 分析において 5.0% を越えた未同定分解物ピーク。

4) その他の各成分は 4.0% 以下。[] 内は分解物の数を示す。

5) 少なくとも 5 種の成分からなり、各成分は 3.6% 以下。

n. d. : 検出限界未満

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。

図1 ジクロシメットの水中での予想光分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(参考1) 代謝物の土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン/0.5N 塩酸 (5/1) 混液で抽出し、カラムマトグラフィー等で精製後、ガスロマトグラフ (FTD) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

(3) 残留試験結果

水田状態の圃場試験

分析機関：住友化学工業株式会社

試料調製および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤施用 年 月 日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
日本植物防疫協会 研究所 (高知) (沖積・埴塚土)	粒剤 (3%)	平成8年6月18日	—	—	<0.01	<0.01
	1 kg/10a	平成8年8月5日	1	0	<0.01	<0.01
	1回散布	平成8年8月12日	1	3	<0.01	<0.01
	粉剤 (0.3%)	平成8年8月19日	1	7	<0.01	<0.01
	4 kg/10a		1	14	<0.01	<0.01
	3回散布		1	30	<0.01	<0.01
			1	48	<0.01	<0.01
			2	48	<0.01	<0.01
			3	55	<0.01	<0.01
			4	62 (0)	<0.01	<0.01
			4	69 (7)	<0.01	<0.01
			4	76 (14)	<0.01	<0.01
			4	92 (30)	<0.01	<0.01
			4	122 (60)	<0.01	<0.01
		4	152 (90)	<0.01	<0.01	
		4	192 (130)	<0.01	<0.01	

() 内は最終散布からの経過日数を示す。

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。

試料調製および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤施用 年 月 日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)	
					最高値	平均値
熊本県農業 研究センター (農業園芸研究所) (火山灰・埴壤土)	粒剤 (3%) 1 kg/10a	平成8年6月20日	—	—	<0.01	<0.01
		平成8年8月23日	1	0	<0.01	<0.01
	1回散布	平成8年8月30日	1	3	<0.01	<0.01
		平成8年9月6日	1	7	<0.01	<0.01
	粉剤 (0.3%) 4 kg/10a 3回散布	1	14	<0.01	<0.01	
		1	30	<0.01	<0.01	
		1	64	<0.01	<0.01	
		2	64	<0.01	<0.01	
		3	71	<0.01	<0.01	
		4	78 (0)	<0.01	<0.01	
		4	85 (7)	<0.01	<0.01	
		4	92 (14)	<0.01	<0.01	
		4	108 (30)	<0.01	<0.01	
		4	138 (60)	<0.01	<0.01	
		4	168 (90)	<0.01	<0.01	
4		208 (130)	<0.01	<0.01		

() 内は最終散布からの経過日数を示す。

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。

(参考2) 代謝物の水中残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をヘキサンで抽出し、カラムマトグラフィーで精製後、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

(3) 残留試験結果

分析機関：株式会社 化学分析コンサルタント

試料調製および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	CBamide の分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
埼玉県農業試験場 灰色低地上・ 埴壌土 平成9年度	粒剤 (3%) [ジクロシット粒剤] 50 g/育苗箱 [有効成分量： 1.5g/育苗箱]	0	—	<0.001	—	<0.001
		1	0*	<0.001	2	<0.001
		1	1	<0.001	2	<0.001
		1	2	<0.001	2	<0.001
		1	3	<0.001	2	<0.001
		1	7	<0.001	2	<0.001
		1	14	<0.001	2	<0.001
		0	—	<0.001	—	<0.001
埼玉県農業試験場 多湿黒ボク土・ 砂壌土 平成9年度	粒剤 (3%) [ジクロシット粒剤] 50 g/育苗箱 [有効成分量： 1.5g/育苗箱]	1	0*	<0.001	2	<0.001
		1	1	<0.001	2	<0.001
		1	2	<0.001	2	<0.001
		1	3	<0.001	2	<0.001
		1	7	<0.001	2	<0.001
		1	14	<0.001	2	<0.001
		0	—	<0.001	—	<0.001
		0	—	<0.001	—	<0.001

*：処理後時間：2時間

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。

試料調製および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	CBamide の分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
埼玉県農業試験場 灰色低地土・ 砂壌土 平成9年度	粉剤 (0.3%) [ジクロシト粉剤] 4 kg/10a [有効成分量: 1.2 g/10a]	0	—	<0.001	—	<0.001
		1	0*	<0.001	2	<0.001
		1	1	<0.001	2	<0.001
		1	2	<0.001	2	<0.001
		1	3	<0.001	2	<0.001
		1	7	<0.001	2	<0.001
		1	14	<0.001	2	<0.001
		0	—	<0.001	—	<0.001
埼玉県農業試験場 多湿黒ボク土・ 壤土 平成9年度	粉剤 (0.3%) [ジクロシト粉剤] 4 kg/10a [有効成分量: 1.2 g/10a]	1	0*	<0.001	2	<0.001
		1	1	<0.001	2	<0.001
		1	2	<0.001	2	<0.001
		1	3	<0.001	2	<0.001
		1	7	<0.001	2	<0.001
		1	14	<0.001	2	<0.001
		0	—	<0.001	—	<0.001
		1	0*	<0.001	2	<0.001

* : 処理後時間 : 1時間

5. 土壌吸着性試験

(1) ジクロシメットの土壌吸着係数の測定

(資料V-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1998年

供試化合物

化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

[ブタノイル-2-¹⁴C]ジクロシメット

*：標識位置

比放射能：

放射化学的純度： %、化学純度： %、光学純度： %

供試土壌：日本植物防疫協会より入手した4種の水田標準土壌、植調占川試験地土壌、石川農試内土壌、植調研圃場土壌および宮崎試験農場土壌を用いた。土壌の物理化学的性質を表1に示す。

試験方法：すべての試験は2連で実施した。

[吸着試験]

1) 土壌-水系での吸着平衡時間の測定試験

2 mm の篩を通した試験土壌 5g (乾土当たり) を遠沈管 (内径3 cm×長さ10 cm) に秤り取り、純水5 mlを加え一昼夜放置した。¹⁴C 標識ジクロシメットの0.5ppmの0.01M塩化カルシウム水溶液20 mlを遠沈管内に加え、25±2°Cで1、2、4、8、16および24時間振盪した。その後、3000 rpmで10分間遠心し、上清と土壌に分離した。上清は体積測定後その一定量を取り、液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射エネルギーを測定した。土壌中の放射エネルギーは添加量から上清の放射エネルギーを差し引くことにより求めた。

2) フロイントリッヒ吸着等温式の適用試験

前述の様に試験土壌 5g (乾土当たり) に純水5 mlを加え一昼夜放置後、¹⁴C 標識ジクロシ

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。

メットの0.05、0.1、0.5および1.0 ppmの0.01M塩化カルシウム水溶液20 mlを遠沈管内に加え、25±2℃で24時間（上記吸着平衡試験より求めた吸着平衡時間）振盪した。その後、3000 rpmで10分間遠心し、上清と土壌に分離した。放射エネルギーは前述と同様に測定した。さらに、物質収支を確認するため、土壌を乾燥した後、その一定量をオキシダイザーで燃焼し、放射エネルギーを測定した。

[吸着試験中のジクロシメットの安定性]

前述の様に試験土壌 5g（乾土当たり）に純水5 mlを加え一昼夜放置後、¹⁴C 標識ジクロシメットの1.0 ppmの0.01M塩化カルシウム水溶液20 mlを遠沈管内に加え、25±2℃で24時間振盪した。その後、3000 rpmで10分間遠心し、上清と土壌に分離した。上清は前述の様に放射エネルギーを測定した後、一定量をPTFEメンブランフィルターで濾過し、HPLC分析に供した。土壌はアセトン/0.5NHC1（5/1）混合液25 mlを加えて振盪し、一晩放置した後抽出し、さらに前述の混合液25 mlを加えて振盪抽出した。土壌抽出液は減圧濃縮後酢酸エチルで25mlで2回抽出した。酢酸エチル層は減圧濃縮後、1 mlのアセトンに溶解し、PTFEメンブランフィルターで濾過した後、HPLC分析に供した。土壌残渣は乾燥した後、その一定量をオキシダイザーで燃焼し、放射エネルギーを測定した。

試験結果：

[吸着試験]

ジクロシメットはいずれの土壌においても24時間以内に吸着平衡に達した（表2）。平衡後（24時間）にはジクロシメットは添加量の72.1～90.1%が土壌に吸着し、吸着割合はジクロシメットの設定濃度（0.05～1.0ppm）にかかわらずほぼ一定の値であった（表3）。フロイントリッヒの吸着等温式を最小2乗法により求めた結果、吸着パターンはフロイントリッヒ吸着等温式によく一致しており、吸着係数（K）は11.0～30.7であり、これより算出した有機炭素吸着係数（Koc）は531～1060であった（表4）。全体の物質収支は93.6～100.2%であり、ジクロシメットの土壌-水系からの揮散、ガラス壁への吸着はないものと考えられる（表5）。

[吸着試験中のジクロシメットの安定性]

いずれの上清においても上清および土壌抽出物中の放射能のそれぞれ98.1～99.3%および99.2～99.6%がジクロシメットであり、他の分解物は認められなかった（表6）。このことより、ジクロシメットは吸着試験中安定であったことが確認された。

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。

供試土壌	$1/n^{1)}$	$K^{1)}$	$r^{1)}$	O. C. (%) ²⁾	$Koc^{3)}$
植調古川試験地	0.961	30.7	1.000	3.37	912
石川農試内	0.923	12.9	1.000	1.22	1060
植調研圃場	0.927	15.0	1.000	2.83	531
宮崎試験農場	0.965	11.0	1.000	1.49	741

1) フロイントリッヒの吸着等温式による定数項と相関係数

2) 土壌中の有機炭素含有率

3) K値を各土壌のO. C. で割り求めた有機炭素吸着係数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 土壌の物理化学的性質*

	植調古川試験地	石川農試内	植調研圃場	宮崎試験農場
土性	軽埴土	軽埴土	軽埴土	砂質壤土
土壌群名	細粒強グライ土	細粒灰色低地土	洪積埴壤土	灰色低地上
砂 (%)	14.0	45.8	39.8	73.2
シルト (%)	44.1	25.6	24.0	13.5
粘土 (%)	41.9	28.6	36.2	13.3
粘土鉱物	モンモリロナイト カオリン鉱物	モンモリロナイト イライト	アロフェン ハロサイト	パーミキュライト カオリン鉱物
有機炭素含量 (%)	3.37	1.22	2.83	1.49
陽イオン交換容量 (meq/100g乾土)	27.7	24.9	22.9	8.3
pH (H ₂ O)	5.7	6.8	6.4	6.0
リン酸吸収係数 (mg/100g乾土)	830	800	920	490
水分含量 (%)	5.5	7.2	5.1	2.5

* 日本植物防疫協会の資料による

表2 ¹⁴C-ジクロシメットの土壌への吸着割合の経時変化

土壌	土壌への吸着割合 (%) *					
	振盪時間 (hr)					
	1	2	4	8	16	24
植調古川試験地	85.1	85.9	87.1	88.6	89.4	89.9
石川農試内	71.7	73.1	75.1	77.3	78.7	80.1
植調研圃場	73.8	76.0	77.8	79.6	81.1	82.1
宮崎試験農場	60.9	63.8	66.6	68.4	70.1	72.5

* 数値は2連の平均値

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。

表3 ^{14}C -ジクロシメットの土壌-水系吸着平衡後(24時間振盪)の吸着割合

土壌	土壌への吸着割合 (%) *			
	設定濃度 (ppm)			
	0.05	0.1	0.5	1.0
植調古川試験地	89.7	90.1	89.0	88.5
石川農試内	77.7	76.2	75.5	72.8
植調研圃場	82.8	83.3	80.9	79.9
宮崎試験農場	72.8	74.2	73.4	72.1

* 数値は2連の平均値

表4 ^{14}C -ジクロシメットのフロイントリッヒ吸着等温式測定のための吸着平衡時の土壌および水中濃度の線形回帰分析^{a)}

土壌	1/n	r ^{b)}	K	Koc ^{c)}
植調古川試験地	0.961	1.000	30.7	912
石川農試内	0.923	1.000	12.9	1060
植調研圃場	0.927	1.000	15.0	531
宮崎試験農場	0.965	1.000	11.0	741

a) $\ln C_s = \ln K + 1/n \ln C_w$

b) 相関係数

c) $K_{oc} = K \times 100 / (\% \text{ O.C.})$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表5 ^{14}C -ジクロシメットの土壌-水系吸着試験時の物質収支

土壌	設定濃度 (ppm)	添加 ^{14}C 量に対する割合 (%) *		
		水層	土壌	合計
植調古川試験地	0.05	9.3	89.7	99.0
	0.1	9.3	90.1	99.4
	0.5	9.8	89.0	98.8
	1.0	10.3	88.5	98.8
石川農試内	0.05	17.3	77.7	95.0
	0.1	17.7	76.2	93.9
	0.5	20.1	75.5	95.6
	1.0	21.0	72.8	93.8
植調研圃場	0.05	15.8	82.8	98.6
	0.1	16.4	83.3	99.7
	0.5	18.1	80.9	99.0
	1.0	19.3	79.9	99.2
宮崎試験農場	0.05	24.8	72.8	97.6
	0.1	25.0	74.2	99.2
	0.5	25.8	73.4	99.2
	1.0	26.3	72.1	98.4

* 数値は2連の平均値

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。

表6 吸着試験中の¹⁴C-ジクロシメットの安定性

土壌	添加 ¹⁴ C量に対する割合 (%) ^{a)}						合計
	土壌				上清		
	抽出 ^{b)}	ジクロシメット ^{c)}	水層	残渣	水層	ジクロシメット ^{d)}	
植調古川試験地	83.7	99.6	0.1	2.6	10.3	98.2	96.7
石川農試内	73.2	99.4	<0.1	2.0	20.8	99.2	96.0
植調研圃場	76.1	99.4	<0.1	1.6	18.9	99.2	96.6
宮崎試験農場	65.5	99.4	<0.1	1.0	27.5	98.9	94.0

a) 数値は2連の平均値

b) 酢酸エチル抽出層

c) 土壌抽出物のHPLCクロマトグラム上でのジクロシメットの割合 (%)

d) 上清のHPLCクロマトグラム上でのジクロシメットの割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

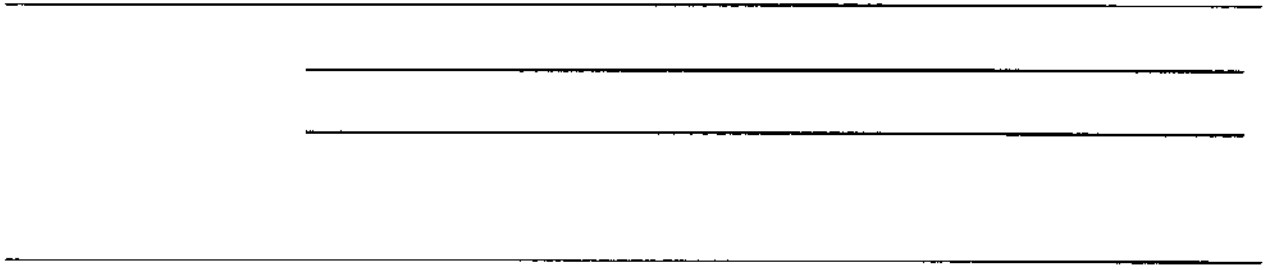
6. 分解要因



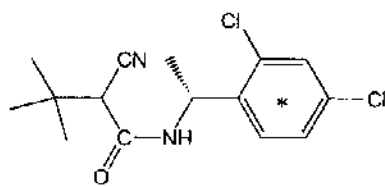
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

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。



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。



*：標識位置

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。

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。

7. 生物濃縮性試験

(1) ジクロシメットの魚類濃縮性試験

(資料 VII-1)

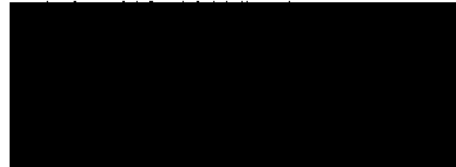
試験機関：Springborn Smithers Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

供試標識化合物：[フェニル-¹⁴C] ジクロシメット

構造式：



*；標識位置

化学名： (RS)-2-シアノ-N-1(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルプチラミド

標識位置：

放射化学的純度： %

比放射能：

供試生物： ブルーギル (学名 *Lepomis macrochirus*)

一群各 150 尾、体長：4.8~5.5 cm (平均 5.1 cm, n = 30)、

体重：1.4~2.1 g (平均 1.8 g)、試験開始前の 2 週間馴化した。

方法： 魚は以下に示すとおり、連続流水式にてジクロシメット試験水に 28 日間（取込期間）暴露後、清水に移し、15 日間の排泄期間を設定した。経時的に魚・試験水を採取し各試料中のジクロシメット濃度の時間的推移を測定し、濃縮係数、排泄速度定数、排泄半減期を求めた。

暴露条件： 連続流水式

試験期間： 取込期間；28 日間

排泄期間；15 日間

試験濃度区：ジクロシメット試験区（2 濃度）と溶媒対照区（アセトン水溶液：0.01 mL/L）の 3 試験区を設けた。試験濃度はジクロシメットのブルーギル

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。

における急性毒性推定値 (96 hr-LC50) である $> 1.0 \text{ mg/L}$ の $1/1000$ および $1/100$ の値である 0.0010 および 0.010 mg/L とした。

試験水の調製：[フェニル- ^{14}C] 標識体と非標識体をアセトン中にて混合し、ジクロシメット原液(高濃度区の比放射能: $96,686 \text{ dpm}/\mu\text{g}$ 、低濃度区: $195,261 \text{ dpm}/\mu\text{g}$) を調製した。この原液および希釈水(井水)をポンプにて混合器に各々 $0.0042 \text{ mL}/\text{分}$ と $420 \text{ mL}/\text{分}$ の流速で送水した。試験水容量は 73 L であり、試験水の交換率は約 8 回/日であった。

排泄期間は希釈水の交換率が暴露期間中と同じになるよう流量を設定した。

環境条件： 希釈水として井水を用いた。水温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、明/暗条件は 16 時間/8 時間にて試験を実施した。試験開始前の馴化(14 日間) および濃縮度試験中の 1 日あたりの給餌量はそれぞれ体重の 1% および $1.0 \sim 2.0\%$ とし、余剰の餌はサイフォンにより取り除き、水質を清潔な状態に保った。なお、試験水槽は供試生物を導入する 14 日前から試験と同一条件にて送水し設定試験濃度の安定性を確認した。

観察および測定：ジクロシメット試験区並びに溶媒対照区の水温 ($^\circ\text{C}$)、溶存酸素濃度 (mg/L)、pH を毎日測定した。魚の生死、異常行動についても毎日観察し、その結果を記録した。

試料採取時期： 取込期間；3、7、14、21、28 日目

排泄期間；1、3、7、15 日目

取込期間終了後、魚は新たに別の水槽に移して排泄期間に移行した。

採取試料： 魚試料；5 尾/試料採取日

さらに取込 21 日目に 25 尾、取込 28 日目に 56~57 尾

試験水試料；取込期間 $15 \text{ mL}/\text{日}$ (1、13 日目を除く)

$500 \text{ mL}/0、3、7、14、21、28 \text{ 日目}$

排泄期間 $500 \text{ mL}/1、3、7、15 \text{ 日目}$

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。

分析方法： 全魚体（5尾）を細断してクロロホルム/メタノール（1/1）で粉砕抽出を行った。その後、濾過して有機層と抽出残渣に分離した。有機層を回収し、抽出残渣については上記とほぼ同様の方法にて再度抽出を行った。回収した有機層をたし合わせ、飽和食塩水で分配した。得られたクロロホルム層およびメタノール/水層は濃縮後、LSCで放射能を測定後HPLC分析に供し、標品とのHPLCコクロマトグラフィーにより「魚体中の被験物質濃度（ C_f ）」を求めた。なお、抽出残渣は燃焼分析した。

さらに、クロロホルム層については濾過・乾固して得られた残留物の重量を測定し脂質含量を求めた。主要代謝物についてはLC/MS分析を行った。

試験水試料 500 mL については、酢酸エチルにて液/液分配に供した。有機層をエバポレーターで濃縮した。有機層中の放射能をLSCで測定し、標品とのHPLCコクロマトグラフィーにより「試験水中の被験物質濃度（ C_w ）」を求めた。

計算： 濃縮係数は安定的な平衡状態である取込 14、21、28 日目における C_w と C_f の平均値より計算し（ $BCF = C_f / C_w$ ）、「平衡状態での濃縮係数（実測値：BCF_{ss}）」とした。

結果：

(1) 魚体（全体）中の被験物質濃度

試験区 (mg/L)	取込期間（日）					排泄期間（日）			
	3	7	14	21	28	1	3	7	15
0.001	0.008	0.015	0.010	0.008	0.008	ND	ND	ND	ND
0.01	0.364	0.082	0.067	0.061	0.065	ND	ND	ND	ND

ND：検出せず、5尾を一群にて濃度測定を実施

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。

魚体中の被験物質濃度は取込期間開始後非常に速やかに平衡状態に達した。また、排泄期間において被験物質濃度は速やかに消失しており、排泄期間開始後1日目から魚体中で被験物質は検出されなかった。魚体中の代謝物として水酸化されたジクロシメットのグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体が検出された。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (ppm)

試験区 (mg/L)	取込期間 (日)					
	0	3	7	14	21	28
0.001	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0011	0.0010
0.01	0.0098	0.0096	0.0080	0.0093	0.0100	0.0107

排泄期間の試験水中の被験物質濃度は放射能が定量限界未満であったため測定しなかった。

試験水中の被験物質濃度は取込期間中安定しており、0.001 mg/L 試験区では 0.0010 ~ 0.0011 mg/L、0.01 mg/L 試験区では 0.0080 ~ 0.0107 mg/L であった。

(3) 濃縮係数

①BCF_{ss}

試験区 (mg/L)	C _f	C _w	BCF _{ss}
0.001	0.009	0.0011	8
0.01	0.064	0.0100	6

ジクロシメットの排泄半減期は両試験区において1日未満であった。

②BCF_k

ジクロシメットは魚体中で非常に速やかに定常状態に達し、かつ、排泄されたため、その正確な取込速度定数および排泄速度定数が算出できず、被験物質の BCF_k は求めなかった。なお、総放射性残留物の排泄速度定数は 1.9341 ~ 2.5034/日と算出された。

(4) 観察

試験期間中、試験区および溶媒対照区の水温は22～24℃、pHは6.1～7.6の範囲であった。溶存酸素濃度は5.4～9.8 mg/Lで、飽和溶存酸素量の60%以上であった。また、魚の暴露期間中、試験区において2%の死亡が認められたが、異常行動等は認められなかった。

(5) 脂質含量

各試料採取時に脂質含量を測定したところ0.001 mg/L試験区では1.52～2.65%、0.01 mg/L試験区では1.51～2.76%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。

ジクロシメットの代謝分解のまとめ

ジクロシメットの哺乳動物、植物、土壌および水系等による代謝・分解は下記の通りであり、予想経路を図1～図3に、また、結果の概要は添付の表にまとめた。

哺乳動物：

ジクロシメットは、哺乳動物の体内で速やかに代謝・排泄され（SCN⁻以外の代謝物）、特定の臓器・組織への残留性は認められなかった。主要な代謝反応は、(1)フェニル基3位の水酸化であり、その他、(2)*tert*-ブチル基のメチル基の酸化、(3)イミドカルボニル基の還元、(4)シアノ基のカルボン酸への加水分解、(5)シアノ基の脱離、(6)(5)で生成したCN⁻からSCN⁻およびCO₂の生成、(7)(2)で生成したアルコールと(4)で生成したカルボン酸によるラクトン環の形成、(8)(2)で生成したアルデヒドとアミドカルボニルによるアミドアルコールの形成、(9)(2)で生成したアルコールとシアノ基によるイミノエーテルの形成、(10)(9)で生成したイミンの加水分解によるラクトン環の形成、(11)シアノ基の水酸基への置換、(12)(2)で生成したカルボン酸とアミドカルボニルによるイミド環の形成、(13)(1)、(2)等で生成したフェノール性およびアルコール性水酸基のグルクロン酸抱合および硫酸抱合が認められた。主要代謝物は、雄では(1)で生成するPhOH-S-2900、(1)および(7)あるいは(10)で生成するPhOH-S-2900-lactone および(9)で生成するS-2900-imino-etherであり、雌では(1)で生成するPhOH-S-2900、(1)および(13)で生成するPhOH-S-2900のグルクロン酸抱合体および(2)および(13)で生成するtBuOH-S-2900-sulfateであった。(6)の反応で、わずかに生成するSCN⁻については、ラット体内等に存在する食物由来のSCN⁻により希釈され体内を循環するが、毒性上の懸念はないと考えられた。ジクロシメットのラットにおける経口吸収率は、胆汁排泄試験の結果から92.5%以上と考えられた。

また、ジクロシメットの異性体で不純物であるS-2900Sも、哺乳動物の体内で速やかに代謝・排泄され（SCN⁻以外の代謝物）、特定の臓器・組織への残留性は認められなかった。ラット体内でおこる代謝反応としては、ジクロシメットとほとんど同様であったが、加えて(14)フェニル基5位の水酸化反応が若干認められ、主要代謝反応は、(2)、(6)、(9)および(11)であった。主要代謝物は、雌雄とも(9)で生成するS-2900-imino-ether、(11)および(12)で生成するαOH-S-2900-imide、(11)、(12)および(3)、あるいは、(8)および(11)で生成するαOH-S-2900-amido-alc.AおよびB、(6)で生成するSCN⁻であった。ジクロシメットと同様、SCN⁻については、ラット体内等に存在する食物由来のSCN⁻により希釈され体内を循環するが、毒性上の懸念はないと考えられた。S-2900Sのラットにおける経口吸収率は、胆汁排泄試験の結果から92.7%以上と考えられた。

植物：

ジクロシメットを田面水処理、葉面処理および穂処理し、水稻における代謝を調べた。処理方法にかかわらず、ジクロシメットは水稻においてあまり代謝を受けなかった。しかし、一部ジクロシメットは*tert*-ブチル基のメチル基が水酸化されてtBOH-S-2900を生成

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。

し、続いてその水酸基に糖が結合して抱合体を生成した。また、シアノ基が水和されて $\text{CONH}_2\text{-S-2900}$ に変換され、さらに $\alpha\text{-OH-S-2900}$ を生成する経路があると考えられる。他に 4-Cl-S-2900 は、供試標識化合物中に不純物として混在しているが、その量よりも若干多く検出された。ガラス表面光分解試験で微量検出されたことから、処理後の植物体の表面上での光分解によっても若干生成するものと考えられた。これらの代謝物は、各植物画分（玄米、茎葉部、処理葉）あたり、10%を超えることはなかった。また、水稻においてジクロシメットの S-2900S への光学異性化は認められなかった。

また、ジクロシメットの異性体で不純物である S-2900S も、水稻においてあまり代謝を受けなかったが、ジクロシメットと同様の経路で一部代謝を受けることがわかった。

土壌：

ジクロシメットは、水田土壌中で徐々に分解し、その消失半減期は 34~70 ヶ月と計算された。ジクロシメットは主にアミド結合の加水分解を受け、 CBA および DCBA を生成し、最終的には CO_2 にまで無機化された。他にシアノ基が水和されて $\text{CONH}_2\text{-S-2900}$ に変換され、さらに $\alpha\text{-OH-S-2900}$ を生成する経路があると考えられる。これらの代謝分解物は、 CO_2 (4~12%) を除いて、試験期間を通して処理量の 3%を超えることはなかった。

ジクロシメットは、畑地上壌中で徐々に分解し、その消失半減期は 4.7~6.3 年と計算された。 CO_2 (0.2~1.0%) への無機化および少量の代謝分解物が検出されたが、試験期間を通して処理量の 3%を超えることはなかった。

また、水田および畑地土壌中においてジクロシメットの S-2900S への光学異性化および 4-Cl-S-2900 の生成は認められなかった。

水田土壌から単離した糸状菌 5 株を用いてジクロシメットの分解性について検討した。その結果、ジクロシメットは液体培地中で培養 14 日後に 2.7~82.5%まで減少し、土壌中に広く分布する糸状菌により代謝分解を受けることが示唆された。

水田土壌を用いてジクロシメットの土壌吸着係数を測定した結果、24 時間以内に吸着平衡に達し、吸着係数は 11.0~30.7、有機炭素吸着係数(Koc)は 531~1060 であった。

水系等：

ジクロシメットは加水分解的に安定であり、182 日間の試験期間中、分解は認められなかった。

ジクロシメットは蒸留水中では光分解を受けなかったが、土壌浸出水中で徐々に分解し、その消失半減期は自然太陽光換算で 27~32 日と計算された。10%を超える代謝分解物は CBA および CBamide であった。水系においてジクロシメットの S-2900S への光学異性化および 4-Cl-S-2900 の生成は認められなかった。

ジクロシメットの光分解物である CBamide は、土壌/水系中において光分解により消失半減期 1.9 日で速やかに消失し、分解物として生じた CBA もすばやく分解した。

ガラス表面上におけるジクロシメットは、光分解により消失半減期 98 日で減少し、 4-Cl-S-2900 が徐々に増加したが、光学異性体である S-2900S への異性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。

図1 ジクロシメットの動植物・土壌等における予想代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図2 S-2900Sの動植物・土壌等における予想代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

図3 ジクロシメットおよびS-2900Sの動植物・土壌等における予想代謝経路（まとめ）

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。

S-2900Sの代謝概要(続き)

代謝物(既号) 代謝物略号は「代謝物一覧表」参照	S-2900S (5#)		α-OH- S-2900- amide-alc.A	tBuOH-α-OH- S-2900- amide-alc.A	tBuOH-α-OH- S-2900- amide-alc.B	α-OH- S-2900- amide-alc.B	PhOH- S-2900- amide-alc.B	tBuOH- S-2900- amide-alc.B	S-2900- imide- ster	S-PhOH- α-OH-S- 2900-imide	S-PhOH- α-OH-S- 2900-imide	tBuOH- S-2900- imide	SON ¹⁾	EUSI ²⁾	GUS2 ³⁾	α-OH- S-2900- amide-alc.B	4-OH- S-2900	COMU2- S-2900	tBuOH- S-2900- amide-alc.B	DOBA	CBA	その他	未抽出	合計				
	用量 50mg/kg	1 st 時間後																										
動物ラット	血液	用量	1.70	0.22	ND	ND	0.30	ND	0.27	ND	ND	0.03 ⁴⁾	0.14	ND	ND	0.18	-	-	-	-	-	-	-	-	0.62	3.61		
		時間後 6 th	2.71	<0.01	ND	ND	0.07	ND	<0.01	ND	<0.01	ND	0.17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.33	3.32	
		時間後 18 th	2.39	0.32	ND	ND	0.30	ND	0.31	ND	0.11 ⁵⁾	ND	0.34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.30	4.25	
		時間後 18 th	4.44	0.09	ND	ND	0.09	ND	0.05	ND	<0.01	ND	0.63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.17	5.64	
		時間後 18 th	0.13	0.53	ND	ND	0.17	ND	0.67	ND	<0.01	ND	<0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	2.22	
		時間後 18 th	0.34	1.93	ND	ND	0.21	ND	0.43	ND	<0.01	ND	0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.20	4.00	
	肝臓	1時間後	20.52	1.04	ND	ND	0.95	ND	1.47	ND	0.04	3.20	ND	4.45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.02	43.2	
		6時間後	18.79	0.60	ND	ND	0.82	ND	0.85	ND	0.16 ⁶⁾	1.86	ND	1.45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.99	31.5	
		18時間後	14.30	1.84	ND	ND	1.56	ND	2.83	ND	0.42	4.72	ND	7.46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.20	47.2	
		時間後 18 th	23.93	0.73	ND	ND	0.58	ND	0.84	ND	0.47	2.74	ND	13.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.80	52.7	
		時間後 18 th	1.34	8.18	ND	ND	0.58	ND	3.41	ND	0.33	2.80	ND	1.42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.30	20.9	
		時間後 18 th	4.81	0.68	ND	ND	2.51	ND	3.32	ND	0.26	2.69	ND	3.10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.82	29.2	
	腎臓	1時間後	8.80	0.06	ND	ND	0.12	ND	0.05	ND	0.14 ⁶⁾	0.34	ND	0.12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44	11.3	
		6時間後	7.49	0.94	ND	ND	0.42	ND	1.27	ND	<0.02	0.71	ND	0.14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.55	15.7	
		18時間後	15.98	0.33	ND	ND	0.09	ND	0.24	ND	0.13	0.63	ND	0.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.76	21.9	
		時間後 18 th	0.07	1.87	ND	ND	0.34	ND	1.96	ND	0.35	0.78	ND	<0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	6.54	
		時間後 18 th	0.97	5.14	ND	ND	0.46	ND	1.49	ND	0.12	0.86	ND	1.80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75	12.3	
		時間後 18 th	3.51	0.44	ND	ND	0.11	ND	0.62	ND	0.04 ⁶⁾	0.89	ND	2.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.46	8.63	
尿	1時間後	8.20	0.17	ND	ND	<0.01	ND	0.14	ND	0.05	1.27	ND	1.88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.17	12.0		
	6時間後	5.18	0.98	ND	ND	0.11	ND	0.94	ND	0.08	1.20	ND	3.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.54	12.0		
	18時間後	13.18	0.25	ND	ND	<0.02	ND	0.21	ND	<0.02	1.15	ND	4.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.63	18.5		
	時間後 18 th	0.22	1.05	ND	ND	0.12	ND	1.15	ND	0.03	0.48	ND	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.29	3.64		
	時間後 18 th	0.61	3.75	ND	ND	0.15	ND	1.20	ND	0.02	0.66	ND	2.07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.23	8.86		
	時間後 18 th	0.8	-	-	-	ND	-	ND	0.1	12.8	-	1.0	ND	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.1	13.2	
シアン	血液	5日後	2.1	-	-	ND	-	ND	0.2	11.9	-	1.0	ND	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.6	10.4		
		5日後	ND	-	-	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	20.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.2	25.9		
		5日後	ND	-	-	ND	-	ND	-	ND	ND	ND	ND	24.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.0	34.7	
		168時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40.5	12.0	
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39.5	10.6	
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.7	3.9	
	尿	168時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0	4.3
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45.2	9.0
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40.6	7.5
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	72.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.2	10.9
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	77.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18.8	4.2
		120時間後	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.8	13.7

ND:検出されず、-:分析せず、a):投与量に対する割合(%), b):μgS-2900S相当量/組織, c):血液中14C濃度最高時の1/2の時点, d):血液中14C濃度最高時, e):PhOH-S-2900, α-OH-S-2900-amido-alc.A, α-OH-S-2900-amido-alc.B, tBuOH-α-OH-S-2900-amido-alc.B, tBuOH-α-OH-S-2900-imide, PhOH-S-2900-imide, tBuOH-α-OH-S-2900-imide, PhOH-S-2900-amido-alc.Bおよび tBuOH-S-2900のグルクロン酸抱合体混合物, f):アグリコン未同定の抱合体, g):α-OH-S-2900-amido-alc.Aおよびα-OH-S-2900-amido-alc.Bのグルクロン酸抱合体一部を含む, h):未同定代謝物一部を含む, i):組織中¹⁴C量に対する割合(%), j):t:BuOH-S-2900S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。

(年)	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
有用動植物等に及ぼす影響				---	---	---	---	---			
薬効・薬害	---	---	---	---	---	---	---	---			
農薬残留	---	---									
製剤毒性											
ラット/マウス急性		--	--					---			
眼・皮膚刺激性		--	--					---			
皮膚感作性		--	--					---			
代謝											
土壌					---						
製造	---	---	---	---	---	---	---	---			

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2] ジクロシメット毒性試験の実施年度一覧

			1995年	1996年	1997年	1998年
資料 番号	毒性試験 の種類	試験機関	O N D	O N D	O N D	O N D
1-1	ラット急性経口	住友化学		---		
1-2	マウス急性経口	住友化学		---		
1-3	ラット急性経皮	住友化学		---		
1-4	ラット急性吸入	HLS				---
2-1	ウサギ眼・皮膚刺激性	住友化学	0--			
3-1	モルモット皮膚感受性	住友化学	---			
5-1	ラット亜急性経口	HLS	-----			
5-2	イヌ90日亜急性経口(予備+本試)	HLS	0-----			
7-1	ラット慢性発癌性	HLS	-----			
7-2	マウス発癌性	HLS		-----		
7-3	イヌ慢性毒性	HLS			-----	
8-1	ラット繁殖性	HLS	-----			
8-2	ラット催奇形性(経口)	HLS		-----		
8-3	ウサギ催奇形性(経口)	HLS		-----		
9-1	復帰変異性(Ames)	住友化学		-----		
9-2	In Vitro染色体異常	住友化学	N---			
9-3	DNA修復試験	安群センター		--		
9-4	小核試験	住友化学				2002.10~2003.3
10	一般薬理試験	住友化学		-----N		

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2] ジクロシメット毒性試験の実施年度一覧

			1995年	1996年	1997年	1998年
資料 番号	毒性試験 の種類	試験機関	O N D	O N D	O N D	O N D
混1	マウス急性経口 (S-2900 S体)	住友化学		--		
混2	Ames試験 (S-2900 S体)	住友化学		-		
製1-1	ラット急性経口 (3%粒剤)	ホソリサーチ				---
製1-2	マウス急性経口 (3%粒剤)	ホソリサーチ				---
製1-3	ラット急性経皮 (3%粒剤)	ホソリサーチ				---
製1-4	ウサギ皮膚刺激性 (3%粒剤)	ホソリサーチ				--
製1-5	ウサギ眼刺激性 (3%粒剤)	ホソリサーチ				--
製1-6	モルモット皮膚 感作性(3%粒 剤)	ホソリサーチ				--
製2-1	ラット急性経口 (0.3%粉剤DL)	ホソリサーチ				---
製2-2	マウス急性経口 (0.3%粉剤 DL)	ホソリサーチ				---
製2-3	ラット急性経皮 (0.3%粉剤DL)	ホソリサーチ				---
製2-4	ウサギ皮膚刺 激性(0.3%粉 剤DL)	ホソリサーチ				--
製2-5	ウサギ眼刺 激性(0.3%粉 剤DL)	ホソリサーチ				--
製2-6	モルモット皮膚 感作性(0.3%粉 剤DL)	ホソリサーチ				--
製4-1	ラット急性経口 (7.5%フロア ブル)	ホソリサーチ				---
製4-2	マウス急性経口 (7.5%フロア ブル)	ホソリサーチ				---
製4-3	ラット急性経皮 (7.5%フロア ブル)	ホソリサーチ				---
製4-4	ウサギ皮膚刺 激性(7.5%フロ アブル)	ホソリサーチ				--
製4-5	ウサギ眼刺 激性(7.5%フロ アブル)	ホソリサーチ				--

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2] ジクロシメット毒性試験の実施年度一覧

			1995年	1996年	1997年	1998年
資料 番号	毒性試験 の種類	試験機関	O N D	O N D	O N D	O N D
製4-6	モルモット皮膚 感作性(7.5%フロ アール)	ボゾリサーチ				--
I-1	ラット代謝 (低/高用量)	HLS	N	-----	-----	-----
I-2	ラット代謝	住友化学		N	-----	-----
I-3	ラット代謝 (組織内分布)	HLS	N	-----	-----	-----
I-4	ラット代謝 (血中動態)	HLS		-----	-----	-----
I-5	ラット代謝(胆 汁排泄)	住友化学			-----	-----
II-1	植物代謝	住友化学	-----	-----	-----	-----
III-1	水田土壌代謝	住友化学		-----	-----	-----
III-2	畑地土壌代謝	Ricerca		2004.1~12		
IV-1	加水分解	住友化学		-----	-----	-----
IV-1	水中光分解	住友化学	-----	-----	-----	-----
V-1	土壌吸着係数	住友化学	-----	-----	-----	-----
VI-1	分解要因 土壌/水系に おける光分解 試験	住友化学		-----	-----	0
VI-2	分解要因 土壌微生物分 解	住友化学	-----	-----	-----	-----
VI-3	分解要因 ガラス表面光分 解	住友化学	-----	-----	-----	-----

HLS: Huntingdon Life Science

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2] ジクロシメット毒性試験の実施年度一覧

			1995年	1996年	1997年	1998年
資料 番号	毒性試験 の種類	試験機関	O.N.D.	O.N.D.	O.N.D.	O.N.D.
			1998年	1999年	2002年	2007年
11-1 11-2	性ホルモン検 討試験	住友化学		---		
11-3	肝薬物代謝酵 素誘導検討試 験	住友化学	--			
製3-1	ラット急性経口 (5%粉剤DL)	パナファーム				-----
製3-2	ラット急性経皮 (5%粉剤DL)	パナファーム				-----
製3-3	ウサギ眼刺激 性(5%粉剤DL)	ホゾリサーチ				-----
製3-4	ウサギ皮膚刺 激性(5%粉剤 DL)	ホゾリサーチ				-----
製3-5	モルモット皮膚 感作性(5%粉剤 DL)	ホゾリサーチ				-----
製5-1	ラット急性経口 (60%水和剤)	ホゾリサーチ			-----	
製5-2	ラット急性経皮 (60%水和剤)	ホゾリサーチ			-----	
製5-3	ウサギ眼刺激 性(60%水和剤)	ホゾリサーチ			-----	
製5-4	ウサギ皮膚刺 激性(60%水和 剤)	ホゾリサーチ			-----	
製5-5	モルモット皮膚 感作性(60%水 和剤)	ホゾリサーチ			-----	