

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

(2) ラットにおける代謝試験

(資料9-1, 第II、III部)

試験機関：米国ミッドウエストリサーチ研究所

米国モンサント社研究部

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： ^{13}C / ^{14}C -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

() を標識)

^{13}C -ジチオピル

同位体濃度 %

^{14}C -ジチオピル

比放射能 mCi/mM

放射化学的純度 %

供試動物：フィッシャー344系ラット、64~80日齢、体重 雄180~228g、雌
129~166g

方法：

投与：

投 与	用量 (mg/kg)
単回経口 (Mazolaコーンオイル溶液 4 ml /kg)	1,000、5
単回静注 (Emulphor：エタノール：水 1：1：8 溶液 4 ml /kg)	5
反復経口 (14日間毎日1回) (Mazolaコーンオイル溶液 4 ml /kg)	5

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

試料採取；

尿・糞

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>時間 (投与後)</u>
単回経口	1,000	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	4、8、24、72時間、 殺処分時
	5		
単回経口	1,000	雌雄各5匹	4、8、12、24時間、 以後168時間(殺処分 時)まで24時間毎
	5		
単回静注	5	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	4、8、24、72時間の 各殺処分時
	5		
単回静注	5	雌雄各5匹	4、8、12、24時間、 以後168時間(殺処分 時)まで24時間毎
	5		
反復経口	5	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	投与中毎日、投与終了 後4、24時間の殺処分 時
	5		
反復経口	5	雌雄各5匹	投与中毎日、投与終了 後4、8、12および24 時間、以後168時間 (殺処分時)までは24 時間毎
	5		

血液・臓器組織

採材臓器組織：肝、腎、肺、脳、心、脾、眼球、精巣／卵巢、副腎、甲状腺、
骨（大腿部）、骨髓、骨格筋、皮膚、腹腔内背部脂肪、胃（内容物除去後）、
消化管（内容物含む）、カーカス

<u>投与</u>	<u>用量 (mg/kg)</u>	<u>動物数</u>	<u>時間 (投与後)</u>
単回経口	1,000	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	4、8、24、72時間
	5		
単回経口	1,000	雌雄各5匹	168時間
	5		
単回静注	5	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	4、8、24、72時間
	5		
単回静注	5	雌雄各5匹	168時間
	5		
反復経口	5	雌雄各3匹 (各殺処分時につき)	4、8、24、72時間
	5		
反復経口	5	雌雄各5匹	168時間
	5		

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

本試験ではフィッシャー344系ラットの雌雄に $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識ジチオピルを単回経口投与（5 mg/kg又は1,000mg/kg）、単回静注投与（5 mg/kg）または反復経口投与（5 mg/kg）し、吸収、分布、排泄経路、排泄率、組織中分布を調べ、排泄パターン¹の速度論的解析を行った。体内分布については投与後4、8、12、24時間およびその後168時間まで毎日の経時的変化を尿、糞、血液、臓器組織中の放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて定量することによって調べた。さらに尿、糞、血液、脂肪、肝、腎における放射能の定性的評価により、代謝物の組織中での経時的な分布から本剤の代謝運命を調べた。尿、糞の代謝物の同定は、以下に示す各時点に採取したそれぞれのプール試料について行った。

投与群	尿	糞
単回経口 5 mg/kg	4 ~ 96 時間	12 ~ 144 時間
単回経口 1,000mg/kg	8 ~ 96 時間	(雄) 0 ~ 120 時間 (雌) 8 ~ 168 時間
単回静注 5 mg/kg	4 ~ 144 時間	24 ~ 168 時間
反復経口 5 mg/kg	4 ~ 120 時間	24 ~ 168 時間

単回経口1,000mg/kg投与群の糞試料については、雌雄で排泄パターンが著しく異なったため、採取時間が違った。血液、脂肪、肝、腎の代謝物の同定は、各殺処分時の各投与群の雌雄毎に調製したプール試料について行った。血液中の放射能の大部分は血漿中に存在したため、血液については血漿中の遊離代謝物を同定した。代謝物の同定・定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、ガスクロマトグラフィー（GC）、質量分析（MS）、核磁気共鳴スペクトル分析（NMR）、フーリエ変換赤外吸収（FTIR）等を用い、合成標準品と比較しながら行った。

また代謝経路の推定のため、供試薬剤と一部の代謝物

をSD系ラット肝細胞と共に培養する

in vitro 試験を行った。肝細胞はSD系ラット（8～16週齢）の雌雄から、生検選流法を用いてcollagenase I型（シグマ社）で分離し、供試薬剤と一部の代謝物の標識化合物を含有する培地で24、48および72時間培養した後、培地中の放射能を逆相HPLCで分析し、生成物の同定・定量を行った。

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

結 果：

①吸収・分布・排泄

本試験における供試薬剤の体内分布は、先に実施した薬物動態学的試験で得られたものと基本的には同様の結果であった。

単回経口5 mg/kg投与群では、168時間後までの総排泄率は、雄で尿中33%、糞中64%、雌で尿中46%、糞中44%であった（表15、16）。排泄速度（1時間当りの投与量%）のピークは、雌雄ともに尿中8～12時間後、糞中12～24時間後であった。また雌雄ともに1相性の排泄パターンを示し、その半減期は雄17.9時間、雌24.3時間であった。組織中で4～72時間後の各時点で最も放射能濃度が高かったのは消化管で、投与量に対し4時間後に雄で64%、雌で65%、8時間後に雄で63%、雌で49%、24時間後に雄で49%、雌で42%が検出されたが、以後速やかに消失した。

168時間後に有意な残存放射能が認められたのは脂肪だけで、投与量に対し雄で0.6%、雌で3.3%が残存していた（対血中濃度比は、雄で4、雌で7）。その他の組織は、全ての合計で投与量に対し雄で0.25%、雌で1.2%しか含んでいなかった。また雌雄ともに4時間後に、肝で投与量の4%程度が検出されたが、時間経過に伴い速やかに消失した。

単回経口投与1,000mg/kg投与群では、168時間後までの総排泄率は、雄で尿中20%、糞中70%、雌で尿中32%、糞中66%であり、5 mg/kg投与群と比較して雌雄ともに尿中排泄率は低く、糞中排泄率は高かった（表17、18）。これは高用量群では胆汁への排泄が高かったことによる可能性もあるが、むしろ供試薬剤の未吸収部分が糞中に排泄されたことによる可能性が高い。排泄速度のピークは、雄で尿中糞中ともに24～48時間後、雌で尿中24～48時間後、糞中12～24時間後であった。また雌雄ともに1相性の排泄パターンを示し、その半減期は雄18時間、雌21.6時間であった。組織中で4～72時間後の各時点で最も放射能濃度が高かったのは消化管で、投与量に対し4時間後に雄で92%、雌で78%、8時間後に雄で88%、雌で89%、24時間後に雄で22%、雌で31%が検出されたが、以後速やかに消失した。168時間後に有意な残存放射能が認められたのは、5 mg/kg投与群と同様に脂肪だけで、投与量に対し雄で0.6%、雌で1.5%が残存していた（対血中濃度比は、雄で6、雌で20）。

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

その他の組織は、全ての合計で投与量に対し雄で0.4%、雌で0.5%しか含んでいなかった。

単回静注投与群では、168時間後までの総排泄率は、雄で尿中36%、糞中64%、雌で尿中48%、糞中45%であった（表19、20）。排泄速度のピークは、雄は尿中4～8時間後、糞中24～48時間後、雌は尿中12～24時間後、糞中24～48時間後であった。雌雄ともに1相性の排泄パターンを示し、その半減期は雄21.3時間、雌33.2時間であった。組織中で4～72時間後の各時点で最も放射能濃度が高かったのは消化管と脂肪であった。消化管では投与量に対し4時間後に雄で44%、雌で16%、8時間後に雄で48%、雌で26%、24時間後に雄で38%、雌で25%が検出され、脂肪では4時間後に雄で21%、雌で31%、8時間後に雄で21%、雌で30%、24時間後に雄で14%、雌で29%が検出された。168時間後に有意な残存放射能が認められたのは脂肪だけで、投与量に対し雄で0.6%、雌で1.5%が残存していた（対血中濃度比は、雄で7、雌で12）。その他の組織は、全ての合計で投与量に対し雄で1%未満、雌で1.9%しか含んでいなかった。また雌雄ともに肝で4時間後に投与量の3～5%が検出されたが、時間経過に伴い速やかに消失した。静注投与後に消化管から多量の放射能が検出されたことは、供試薬剤およびその代謝物の排泄に胆汁経路が存在することを示唆する。尿中および糞中に放射能が継続的に排泄されたことは、消化管に現れた放射能が再吸収され、後に尿中または糞中に排泄されたと考えられる。

反復経口投与群では、総投与量（14日間分）に対する累積排泄率は、雄で101%（尿中32%、糞中69%）、雌で102%（尿中46%、糞中56%）であった（表21～24）。14日間の投与終了後の排泄速度のピークは、雄で尿中0～4時間後、糞中12～24時間後、雌で尿中4～8時間後、糞中12～24時間後であった。雌雄ともに1相性の排泄パターンを示し、その半減期は雄20.3時間、雌19.8時間で、単回経口投与とほぼ同じであった。組織中での分布パターンも単回経口投与の場合と似ており、4時間後および24時間後に特に放射能濃度が高かったのは消化管と脂肪であった。消化管では、4時間後に雄で68%、雌で69%、24時間後に雄で23%、雌で26%が検出され、脂肪では4時間後に雄で20%、雌で33%、24時間後に雄で21%、雌で30%が検出された。

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

168時間後に有意な残存放射能が認められたのは脂肪だけで、投与量に対し雄で3.3%、雌で7.3%が残存していた。その他の組織は、全ての合計で投与量に対し雄で0.1%、雌で0.2%しか含んでいなかった。これらの結果から、反復経口投与後の供試薬剤およびその代謝物の、尿中糞中への排泄パターンと組織中分布パターンは、単回経口投与後のものと同等であることが示された。

②代謝物の同定・定量

尿中代謝物

の代謝物と親化合物（1）が同定された（表25）。全投与群の雌雄に共通して認められた主要代謝物は、

であった。各投与群内では、代謝物の分布に有意な性差が認められた。単回経口1,000mg/kg投与群以外の低用量の3投与群では、雄の主要代謝物は

であったが、雌の主要代謝物は

であった。単回経口1,000mg/kg投与群では雌雄ともに が主要代謝物であった。低用量の3投与群で雌雄それぞれについて代謝物の種類を比較すると、良く似ていることから、尿中に排泄される代謝物の分布や主要代謝物の種類は、投与経路に関わらず投与量により決定されることが示唆された。

また、代謝物の分布および種類と時間の関係を検討するため、単回経口15 mg/kg投与群と単回経口1,000mg/kg投与群の雌雄について経時的分析を行った（表26～29）。各群とも代謝物の組成に大きな経時的変化はなかった。また、各群とも投与後0～4時間後から 代謝物が排泄されており、供試薬剤の代謝速度が速いことが示唆された。

糞中代謝物

糞試料のアセトニトリル抽出液を、さらにジクロルメタンで分配し、水溶性画分と有機溶媒可溶性画分に分けて分析した。水溶性画分中の放射能の平均対投与量比は、単回経口5 mg/kg投与群で雄28%、雌21%、単回経口1,000mg/kg投与群で雄28%、雌26%、単回静注投与群で雄35%、雌24%、反復経口投与群で雄29%、雌25%であった。有機溶媒可溶性画分中の放射能は、単回経口5 mg/kg投与群で雄20%、雌9.6%、単回経口1,000mg/kg投与群で雄37%、雌43%、単回静注投与群で雄14%、雌10%、反復経口投与群で雄20%、雌15%であった。

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

水溶性画分中に の代謝物、有機溶媒可溶性画分中に の代謝物と親化合物 (I) が同定された。全投与群の雌雄に共通して認められた主要代謝物は、水溶性画分中の であった (表30)。親化合物 (I) は、全投与群の雌雄の有機溶媒可溶性画分中の主要成分であった

血漿中代謝物

全投与群において投与後4～8時間後に が主要代謝物として検出されたが、いずれも投与量の2%未満であった。そのほか、微量 (いずれも0.3%未満) の 、親化合物 (I)、 が同定された。

脂肪内代謝物

全投与群において有意な存在量を示したのは親化合物 (I) だけだった。そのほか、単回経口5 mg/kg投与群の4、8および24時間に殺処分した雌雄だけに、投与量の0.2～0.5%に相当するピークが検出されたが、微量のため同定には至らなかった。

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

肝中代謝物

全投与群において親化合物（I）と [] が主要成分であった（表 31）。親化合物（I）は、一般的に雄より雌の方が多かった。そのほか、 [] が同定された。

腎中代謝物

全投与群において [] が主要代謝物として検出された（投与量の 0.01～0.12%）。そのほか、 [] 親化合物（I）が同定されたがいずれも微量であった。

肝細胞を用いたin vitro試験

雄の肝細胞を24時間培養した後の培地中の主要成分は、親化合物（I）（約 24%）、 [] であった。48時間培養後には親化合物（I）は1%に減少し、主要代謝物である []

[] の代謝物が検出された。

雌の肝細胞でも、主要代謝物は []

[] であった。24時間培養後の培地における親化合物（I）は5%以下で、雌の肝細胞におけるジチオピルの代謝は雄より速やかであることが示唆された。

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

考 察：

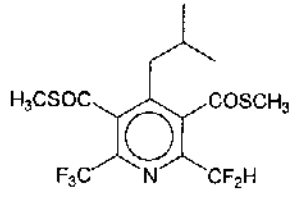
性 差

代謝経路

In vivoおよびin vitro試験の結果から、ラットにおけるジチオピルの代謝経路について考察した。

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

ジチオピルのラット代謝試験における代謝物

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
I	S, S'-ジメチル=2-ジフルオロメチル-4-イソブチル-6-トリフルオロメチルピリジン-3, 5-ジカルボチオアート または S, S-ジメチル2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3, 5-ピリジンジカルボチオアート または 3, 5-ピリジンジカルボチオ酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル), S, S-ジメチルエステル	
	ジチオピル, MON7200, MON15100	

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

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
-----	---------------	-------

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

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
-----	---------------	-------

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

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
-----	---------------	-------

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

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
-----	---------------	-------

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

番 号	化学名 (一般名, 略称等)	構 造 式
-----	----------------	-------

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

表-15 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雄)

投与量	検査組織	単 位	時 間										
			時間	4		8		24		72		168	
1 回投与 (経口) 5 mg/kg	全 血 血 漿 血 球	濃度 ($\mu\text{g Eq/g}$)	時間	4		8		24		72		168	
				1. 533		1. 248		0. 222		0. 109		0. 068	
				2. 789		2. 239		0. 226		0. 024		0. 002	
			0. 119		0. 162		0. 144		0. 164		0. 104		
	尿 糞	排泄率 (投与量%)	時間	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168
				2.437	3.917	11.873	8.526	4.642	1.034	0.425	0.216	0.119	0.185
			0.001	0.030	0.613	33.835	22.223	4.459	1.710	0.783	0.320	0.171	
	肝 腎 肺 脳 心 脾 精 巢 眼 球 副 腎 甲状腺 骨 髄 骨 ^{a)} 筋 ^{a)} 脂 肪 ^{a)} 皮 膚 ^{a)} 胃 消化管 カーカス 尿 糞	濃度 ($\mu\text{g Eq/g}$) (分布率、 対投与量%)	時間	4		8		24		72		168	
				5.272 (4.299)		4.556 (2.897)		0.728 (0.591)		0.173 (0.159)		0.052 (0.047)	
				1.939 (0.304)		1.655 (0.230)		0.386 (0.070)		0.063 (0.011)		0.019 (0.003)	
				0.743 (0.077)		0.208 (0.035)		0.090 (0.017)		0.066 (0.010)		0.020 (0.003)	
				0.232 (0.050)		0.053 (0.015)		0.004 (0.001)		0.000 (0.000)		0.000 (0.000)	
			0.556 (0.042)		0.190 (0.016)		0.040 (0.004)		0.021 (0.002)		0.000 (0.000)		
			0.250 (0.013)		0.091 (0.006)		0.017 (0.001)		0.021 (0.001)		0.012 (0.001)		
			0.279 (0.068)		0.177 (0.031)		0.015 (0.005)		0.004 (0.001)		0.000 (0.000)		
			0.050 (0.001)		0.019 (0.000)		0.003 (0.000)		0.000 (0.000)		0.000 (0.000)		
			0.823 (0.003)		0.585 (0.002)		0.355 (0.002)		0.029 (0.000)		0.001 (0.000)		
			0.700 (0.001)		0.693 (0.001)		0.104 (0.000)		0.000 (0.000)		0.000 (0.000)		
			1.411 (ND)		1.665 (ND)		0.106 (ND)		0.006 (ND)		0.000 (ND)		
			0.225 (0.401)		0.231 (0.400)		0.023 (0.042)		0.007 (0.012)		0.001 (0.002)		
			0.149 (1.326)		0.036 (0.307)		0.018 (0.165)		0.012 (0.104)		0.000 (0.002)		
			1.363 (3.335)		2.194 (5.205)		3.030 (7.529)		1.154 (2.815)		0.246 (0.584)		
			0.592 (2.112)		0.991 (3.428)		0.343 (1.238)		0.109 (0.387)		0.011 (0.036)		
			6.476 (0.609)		6.592 (1.308)		0.296 (0.042)		0.075 (0.009)		0.001 (0.000)		
			35.849 (63.628)		31.973 (63.386)		25.006 (48.868)		1.325 (3.657)		0.042 (0.091)		
	0.545 (8.938)		0.711 (11.315)		0.167 (3.066)		0.092 (1.508)		0.021 (0.368)				
	(2.976)		(12.515)		(26.664)		(39.540)		(33.375)				
	(0.001)		(0.172)		(6.216)		(50.824)		(64.128)				

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-16 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雌)

投与量	検査組織	単 位	時 間									
			4		8		24		72		168	
1 回投与 (経口) 5 mg/kg	全 血 血 漿 血 球	時間	4		8		24		72		168	
		濃度	0.772		0.782		0.294		0.224		0.182	
		($\mu\text{g Eq/g}$)	1.347		1.207		0.192		0.038		0.008	
	尿 糞	時間	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168
		排泄率 (投与量%)	3.446	9.673	10.796	7.375	7.629	3.322	1.577	0.877	0.655	0.688
	肝 腎 肺 脳 心 脾 卵 巢 眼 球 副 腎 甲状腺 骨 髄 骨 ^{a)} 筋 ^{a)} 脂 肪 ^{a)} 皮 膚 ^{a)} 胃 消化管 カーカス 尿 糞	時間	4		8		24		72		168	
		(分布率、 対投与量%)	6.319 (4.655)		5.807 (3.573)		1.046 (0.663)		0.225 (0.176)		0.062 (0.047)	
		1.890 (0.303)		2.045 (0.291)		0.720 (0.116)		0.145 (0.025)		0.042 (0.007)		
		0.492 (0.067)		0.254 (0.005)		0.135 (0.029)		0.097 (0.019)		0.049 (0.010)		
		0.297 (0.113)		0.100 (0.037)		0.018 (0.008)		0.002 (0.001)		0.000 (0.000)		
		0.548 (0.044)		0.286 (0.030)		0.061 (0.006)		0.022 (0.002)		0.007 (0.001)		
		0.211 (0.013)		0.119 (0.009)		0.032 (0.002)		0.034 (0.002)		0.019 (0.001)		
		0.679 (0.009)		0.949 (0.013)		0.619 (0.012)		0.117 (0.001)		0.086 (0.001)		
		0.049 (0.002)		0.043 (0.002)		0.010 (0.000)		0.001 (0.000)		0.000 (0.000)		
		1.961 (0.016)		2.714 (0.015)		0.818 (0.009)		0.100 (0.001)		0.030 (0.000)		
		2.523 (0.002)		3.554 (0.004)		0.392 (0.001)		0.001 (0.000)		0.000 (0.000)		
		4.341 (ND)		11.223 (ND)		1.363 (ND)		0.231 (ND)		0.067 (ND)		
		0.561 (1.023)		1.012 (1.746)		0.211 (0.381)		0.045 (0.080)		0.015 (0.027)		
		0.350 (3.162)		0.068 (0.583)		0.024 (0.221)		0.019 (0.171)		0.008 (0.072)		
		1.609 (4.049)		3.309 (7.868)		4.039 (9.998)		2.495 (6.142)		1.338 (3.294)		
0.600 (2.199)		1.165 (4.028)		0.657 (2.362)		0.303 (1.085)		0.097 (0.345)				
13.843 (1.854)		6.917 (1.298)		0.565 (0.078)		0.231 (0.027)		0.050 (0.009)				
30.999 (64.755)		22.562 (48.597)		17.924 (41.614)		3.870 (10.129)		0.149 (0.361)				
0.595 (10.225)		1.086 (17.930)		0.630 (10.662)		0.331 (5.508)		0.117 (1.941)				
(1.305)		(18.430)		(34.418)		(50.135)		(44.038)				
(0.018)		(0.060)		(8.994)		(31.787)		(45.713)				

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-17 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雄)

投与量	検査組織	単 位	時 間										
			時間	4		8		24		72		168	
1回投与 (経口) 1000mg /kg	全血 血漿 血球	濃度	時間	4		8		24		72		168	
		($\mu\text{g Eq/g}$)		58.513		65.109		59.883		18.963		8.308	
				108.479		121.461		100.411		21.405		0.728	
	尿 糞	排泄率 (投与量%)	時間	0~4	4~8	8~12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168
				4.965	1.636	2.331	2.350	5.920	1.792	0.674	0.359	0.164	0.179
			3.496	8.700	9.208	22.708	23.006	6.139	2.226	0.870	0.463	0.288	
	肝 腎 肺 脳 心 脾 精巣 眼球 副腎 甲状腺 骨髓 骨 ^{a)} 筋 ^{b)} 脂肪 ^{a)} 皮膚 ^{a)} 胃 消化管 カーカス 尿 糞	(分布率、 対投与量%)	時間	4		8		24		72		168	
				169.591		174.244		165.573		41.853		8.124	
				(0.703)		(0.676)		(0.753)		(0.268)		(0.053)	
				62.877		64.470		76.231		15.784		2.186	
				(0.049)		(0.047)		(0.059)		(0.014)		(0.003)	
				38.716		27.542		35.527		4.735		1.268	
				(0.022)		(0.019)		(0.020)		(0.002)		(0.001)	
				14.423		7.248		5.143		0.632		0.003	
				(0.017)		(0.009)		(0.007)		(0.001)		(0.000)	
				36.233		28.437		21.740		5.938		0.297	
				(0.013)		(0.010)		(0.007)		(0.002)		(0.000)	
				27.577		27.245		10.505		2.344		1.229	
				(0.006)		(0.007)		(0.002)		(0.001)		(0.000)	
			16.928		20.460		8.244		1.768		0.124		
			(0.019)		(0.024)		(0.010)		(0.002)		(0.000)		
			5.968		3.043		1.883		0.256		0.011		
			(0.001)		(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)		
			91.569		78.508		41.899		12.889		6.218		
			(0.002)		(0.002)		(0.001)		(0.000)		(0.000)		
	130.438		101.004		32.813		6.418		0.000				
	(0.001)		(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)				
	176.385		207.531		98.892		19.591		1.966				
	(ND)		(ND)		(ND)		(ND)		(ND)				
	20.555		28.602		19.656		3.513		0.526				
	(0.170)		(0.232)		(0.161)		(0.029)		(0.004)				
	12.014		16.054		8.039		1.899		0.106				
	(0.498)		(0.650)		(0.329)		(0.078)		(0.005)				
	127.397		244.925		415.448		563.504		51.136				
	(1.451)		(2.733)		(4.653)		(6.366)		(0.588)				
	48.987		68.306		77.488		29.539		5.538				
	(0.812)		(1.111)		(1.262)		(0.486)		(0.092)				
	2976.938		7760.647		3346.540		128.310		1.968				
	(1.477)		(5.052)		(2.038)		(0.069)		(0.001)				
	11208.592		9481.188		1914.808		174.907		10.515				
	(92.071)		(88.085)		(21.838)		(1.531)		(0.153)				
	75.197		119.475		99.141		57.740		6.062				
	(5.696)		(8.635)		(7.100)		(4.601)		(0.580)				
	(0.566)		(1.224)		(8.833)		(19.028)		(20.371)				
	(0.000)		(0.006)		(56.271)		(70.184)		(70.143)				

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-18 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雌)

投与量	検査組織	単 位	時 間										
			時間	4		8		24		72		168	
1 回投与 (経口) 1000mg /kg	全 血 血 漿 血 球	(μg Eq/g)	時間	4		8		24		72		168	
			濃度	27.749		33.155		36.447		13.550		6.845	
			(μg Eq/g)	45.435		54.335		55.583		11.059		1.184	
	尿 糞	(投与量%)	時間	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168
			排泄率	0.911	0.946	3.523	8.946	10.625	3.755	1.571	0.853	0.407	0.344
	糞	(投与量%)	時間	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168
			排泄率	0.018	0.001	2.112	25.845	23.515	8.823	2.964	1.116	0.686	1.047
	1000mg /kg	(分布率、 対投与量%)	時間	4		8		24		72		168	
			濃度	256.497 (0.879)		211.116 (0.766)		175.387 (0.760)		49.195 (0.278)		8.915 (0.048)	
			(μg Eq/g)	78.950 (0.058)		62.734 (0.047)		61.534 (0.050)		16.165 (0.014)		3.747 (0.004)	
			肝	44.886 (0.038)		16.734 (0.016)		20.741 (0.018)		3.961 (0.003)		1.333 (0.001)	
			腎	24.800 (0.045)		13.694 (0.026)		4.890 (0.009)		0.413 (0.001)		0.000 (0.000)	
肺			41.517 (0.016)		32.258 (0.012)		17.611 (0.006)		2.810 (0.001)		0.418 (0.000)		
脳			24.879 (0.007)		21.728 (0.006)		8.651 (0.003)		2.008 (0.001)		0.983 (0.000)		
心			130.716 (0.006)		113.893 (0.006)		117.188 (0.006)		19.259 (0.001)		8.698 (0.000)		
脾			8.842 (0.001)		4.143 (0.001)		1.368 (0.000)		0.029 (0.000)		0.006 (0.000)		
卵 巢			289.902 (0.008)		166.392 (0.006)		98.092 (0.004)		14.845 (0.000)		2.862 (0.000)		
眼 球			292.287 (0.002)		198.590 (0.001)		61.873 (0.000)		2.715 (0.000)		0.372 (0.000)		
副 腎			751.324 (ND)		718.852 (ND)		236.414 (ND)		16.747 (ND)		2.487 (ND)		
甲 状 腺			61.975 (0.507)		48.055 (0.395)		22.818 (0.188)		2.715 (0.022)		0.663 (0.006)		
骨 髓			19.521 (0.799)		12.301 (0.505)		8.599 (0.354)		0.615 (0.025)		0.005 (0.000)		
骨 ^{a)}			411.042 (4.627)		341.787 (3.863)		591.404 (6.687)		631.095 (7.110)		133.893 (1.517)		
筋 ^{a)}			60.701 (0.994)		90.263 (1.484)		86.903 (1.431)		37.371 (0.612)		10.175 (0.167)		
脂 肪 ^{a)}			5468.882 (4.057)		4806.484 (4.431)		4318.067 (3.866)		297.581 (0.185)		27.127 (0.017)		
皮 膚 ^{a)}			8279.493 (78.422)		7936.099 (88.997)		2359.540 (31.219)		383.057 (4.873)		21.019 (0.249)		
胃			118.767 (8.736)		107.949 (7.847)		104.205 (7.689)		53.201 (3.985)		11.903 (0.903)		
消化管			(0.993)		(2.269)		(14.675)		(31.815)		(31.881)		
カーカス	(0.038)		(0.011)		(34.493)		(54.695)		(65.698)				
尿													
糞													

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-19 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雄)

投与量	検査組織	単 位	時 間												
			時間	4		8		24		72		168			
1 回投与 (静脈) 5 mg/kg	全 血	濃度	4		8		24		72		168				
	血 漿	($\mu\text{g Eq/g}$)	1. 7 4 8		0. 7 7 9		0. 3 7 0		0. 1 5 0		0. 1 1 4				
	血 球		2. 9 7 1		1. 3 2 7		0. 4 1 7		0. 0 5 9		0. 0 1 3				
			0. 2 0 1		0. 1 9 7		0. 2 9 2		0. 3 0 9		0. 2 3 2				
	尿	排泄率	0-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168			
	糞	(投与量%)	6.625	7.239	3.788	6.484	7.029	2.331	0.975	0.631	0.371	0.222			
			0.021	0.007	0.012	20.427	27.701	15.053	3.369	1.301	0.996	0.430			
			時間	4		8		24		72		168			
	肝	濃度	7.622 (4.841)		2.172 (1.669)		1.274 (0.810)		0.299 (0.227)		0.067 (0.057)				
	腎		2.699 (0.345)		1.096 (0.163)		0.662 (0.101)		0.125 (0.019)		0.029 (0.006)				
	肺	($\mu\text{g Eq/g}$)	0.830 (0.065)		0.657 (0.058)		0.227 (0.020)		0.161 (0.012)		0.063 (0.006)				
	脳		0.073 (0.013)		0.054 (0.012)		0.026 (0.005)		0.057 (0.012)		0.000 (0.000)				
	心		0.591 (0.033)		0.393 (0.025)		0.127 (0.008)		0.038 (0.003)		0.006 (0.000)				
	脾		0.191 (0.008)		0.114 (0.005)		0.052 (0.002)		0.161 (0.007)		0.027 (0.001)				
	精 巢		0.337 (0.064)		0.159 (0.033)		0.048 (0.010)		0.017 (0.004)		0.003 (0.000)				
眼 球		0.108 (0.002)		0.035 (0.001)		0.019 (0.000)		0.001 (0.000)		0.012 (0.000)					
副 腎	(分布率、 対投与量%)	2.707 (0.006)		0.688 (0.002)		0.501 (0.002)		0.116 (0.000)		0.016 (0.000)					
甲状腺		2.642 (0.004)		0.696 (0.000)		0.287 (0.000)		0.050 (0.000)		0.010 (0.000)					
骨 髓		3.005 (ND)		1.012 (ND)		0.335 (ND)		0.066 (ND)		0.036 (ND)					
骨 ^{a)}		0.775 (1.299)		0.247 (0.404)		0.113 (0.190)		0.030 (0.047)		0.008 (0.013)					
筋 ^{a)}		0.177 (1.484)		0.110 (0.894)		0.049 (0.412)		0.005 (0.045)		0.000 (0.003)					
脂肪 ^{a)}		9.075 (20.926)		9.193 (20.574)		5.909 (13.689)		3.000 (6.624)		0.828 (1.924)					
皮膚 ^{a)}		2.181 (7.310)		1.235 (4.036)		0.643 (2.167)		0.232 (0.745)		0.075 (0.254)					
胃		7.040 (0.626)		15.450 (1.682)		5.028 (0.442)		0.380 (0.028)		0.034 (0.003)					
消化管		24.575 (44.157)		26.549 (47.656)		26.726 (37.862)		3.832 (8.807)		0.180 (0.343)					
カーカス		1.919 (29.475)		1.374 (19.936)		0.968 (14.295)		0.188 (2.620)		0.094 (1.417)					
尿		(4.504)		(14.057)		(22.923)		(37.838)		(35.695)					
糞		(0.008)		(0.027)		(19.046)		(42.542)		(63.764)					

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-20 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雌)

投与量	検査組織	単 位	時 間											
			時間	4		8		24		72		168		
1回投与 (静脈) 5 mg/kg	全 血	濃度	0.750		0.523		0.368		0.337		0.256			
	血 漿	($\mu\text{g Eq/g}$)	1.008		0.540		0.266		0.057		0.018			
	血 球		0.339		0.361		0.630		0.639		0.512			
	尿	排泄率 (投与量%)	時間	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168	
				8.614	5.456	5.360	9.561	8.503	4.109	2.301	1.739	1.120	0.885	
	糞		0.024	0.004	0.017	11.694	15.333	8.475	4.519	2.072	1.506	1.203		
	肝	濃度 ($\mu\text{g Eq/g}$)	時間	4		8		24		72		168		
				5.352 (3.042)		2.017 (1.324)		1.198 (0.769)		0.327 (0.222)		0.080 (0.066)		
			腎	2.038 (0.267)		0.860 (0.127)		0.687 (0.099)		0.176 (0.024)		0.040 (0.009)		
			肺	0.926 (0.088)		1.004 (0.099)		0.424 (0.047)		0.252 (0.021)		0.141 (0.015)		
			脳	0.221 (0.052)		0.083 (0.024)		0.055 (0.015)		0.013 (0.003)		0.003 (0.001)		
			心	0.570 (0.035)		0.365 (0.025)		0.173 (0.011)		0.049 (0.003)		0.017 (0.001)		
			脾	0.184 (0.009)		0.169 (0.008)		0.095 (0.005)		0.082 (0.004)		0.052 (0.003)		
			卵 巢	2.828 (0.025)		1.425 (0.011)		1.646 (0.016)		0.630 (0.005)		0.231 (0.002)		
			眼 球	0.071 (0.002)		0.035 (0.001)		0.028 (0.001)		0.004 (0.000)		0.000 (0.000)		
			副 腎	(分布率、 対投与量%)	4.479 (0.022)		1.720 (0.009)		1.249 (0.008)		0.377 (0.002)		0.080 (0.000)	
			甲状腺		3.970 (0.004)		0.889 (0.001)		0.529 (0.001)		0.135 (0.000)		0.035 (0.000)	
			骨 髄		12.549 (ND)		5.954 (ND)		1.324 (ND)		0.469 (ND)		0.183 (ND)	
			骨 ^{a)}		1.857 (3.152)		1.135 (1.851)		0.302 (0.514)		0.088 (0.138)		0.028 (0.047)	
			筋 ^{a)}		0.173 (1.466)		0.067 (0.548)		0.061 (0.519)		0.012 (0.096)		0.002 (0.017)	
脂肪 ^{a)}				13.304 (31.013)		13.444 (30.157)		12.389 (28.963)		7.116 (15.199)		3.082 (7.176)		
皮膚 ^{a)}				3.004 (10.190)		2.849 (9.293)		1.553 (5.279)		0.492 (1.540)		0.252 (0.855)		
胃				3.572 (0.401)		9.029 (1.047)		2.531 (0.265)		0.511 (0.041)		0.118 (0.015)		
消化管				9.015 (16.202)		15.160 (26.067)		11.665 (24.815)		3.982 (7.994)		0.228 (0.474)		
カーカス				2.947 (46.052)		2.097 (31.195)		1.458 (22.541)		0.454 (6.346)		0.340 (5.419)		
尿		(4.494)		(17.908)		(28.455)		(45.239)		(47.648)				
糞		(0.036)		(0.016)		(7.019)		(29.796)		(44.826)				

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-21 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雄)

投与量	検査組織	単 位	時 間									
			1		24		168					
反復投与 (経口) 5 mg/kg	全 血 血 漿 血 球	最終投与 後 時 間	1		24		168					
		濃度	2. 6 4 4		0. 9 5 9		0. 5 5 6					
		($\mu\text{g Eq/g}$)	3. 4 1 0		0. 2 7 3		0. 0 1 7					
	尿 糞	最終投与 後 時 間	0-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168
		排泄率 (投与量%)	9.420	9.028	7.974	9.344	5.675	2.119	1.144	0.600	0.508	0.485
	肝 腎 肺 脳 心 脾 精 巢 眼 球 副 腎 甲状腺 骨 髄 骨 ^{a)} 筋 ^{a)} 脂肪 ^{a)} 皮 膚 ^{a)} 胃 消化管 カーカス 尿 糞	最終投与 後 時 間	4		24		168					
		濃度	7.048 (5.494)		1.403 (1.145)		0.232 (0.223)					
		($\mu\text{g Eq/g}$)	2.885 (0.476)		0.650 (0.105)		0.139 (0.025)					
		(分布率、 対最終 投与量%)	0.902 (0.107)		0.347 (0.051)		0.168 (0.017)					
			0.234 (0.068)		0.020 (0.006)		0.005 (0.001)					
			0.723 (0.055)		0.114 (0.008)		0.025 (0.002)					
			0.432 (0.026)		0.174 (0.010)		0.101 (0.005)					
			0.279 (0.071)		0.048 (0.013)		0.016 (0.004)					
			0.093 (0.003)		0.059 (0.002)		0.007 (0.000)					
			1.982 (0.009)		0.421 (0.002)		0.086 (0.000)					
			1.120 (0.001)		0.383 (0.000)		0.055 (0.000)					
			4.369 (ND)		1.012 (ND)		0.115 (ND)					
			0.681 (1.187)		0.134 (0.232)		0.019 (0.034)					
			0.189 (1.651)		0.038 (0.328)		0.001 (0.011)					
		8.213 (19.702)		8.983 (21.281)		1.419 (3.391)						
		1.780 (6.209)		1.047 (3.614)		0.131 (0.454)						
	16.724 (1.745)		1.302 (0.158)		0.034 (0.003)							
	30.293 (68.191)		12.297 (23.187)		0.104 (0.256)							
	1.454 (23.896)		1.060 (17.648)		0.122 (2.092)							
	(6.938)		(33.967)		(46.297)							
	(6.955)		(64.691)		(108.660)							

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-22 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雄)

投与量	検査組織	単 位	時 間												
			日	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9	9~10	10~11	11~12	12~13
反復投与 (経口) 5 mg/kg	尿 糞	排泄率 (各回投与 量%)	17.030	25.102	30.438	29.872	33.638	28.690	29.834	30.587	29.737	30.133	28.972	30.867	27.188
			44.260	66.042	65.484	66.568	65.038	60.772	58.267	59.842	69.745	60.525	58.171	64.352	60.331
		最終投与 後 時 間	4			24			168						
	肝	濃度	7.048 (0.392)			1.403 (0.082)			0.232 (0.016)						
	腎		2.885 (0.034)			0.650 (0.007)			0.139 (0.002)						
	肺		0.902 (0.008)			0.347 (0.004)			0.168 (0.001)						
	脳	($\mu\text{g Bq/g}$)	0.234 (0.005)			0.020 (0.000)			0.005 (0.000)						
	心		0.723 (0.004)			0.114 (0.001)			0.025 (0.000)						
	脾		0.432 (0.002)			0.174 (0.001)			0.101 (0.000)						
	精 巢		0.279 (0.005)			0.048 (0.001)			0.016 (0.000)						
	眼 球		0.093 (0.000)			0.059 (0.000)			0.007 (0.000)						
	副 腎	(分布率、 対総投与量%)	1.982 (0.001)			0.421 (0.000)			0.086 (0.000)						
	甲状腺		1.120 (0.000)			0.383 (0.000)			0.055 (0.000)						
	骨 髄		4.369 (ND)			1.012 (ND)			0.115 (ND)						
	骨 ^{a)}		0.681 (0.085)			0.134 (0.017)			0.019 (0.002)						
	筋 ^{a)}		0.189 (0.118)			0.038 (0.023)			0.001 (0.001)						
	脂 肪 ^{a)}		8.213 (1.408)			8.983 (1.520)			1.419 (0.242)						
	皮 膚 ^{a)}		1.780 (0.444)			1.047 (0.258)			0.131 (0.033)						
	胃		16.724 (0.125)			1.302 (0.011)			0.034 (0.000)						
	消化管		30.293 (4.871)			12.297 (1.656)			0.104 (0.018)						
カーカス		1.454 (1.707)			1.060 (1.261)			0.122 (0.149)							
尿		(30.530)			(30.158)			(31.616)							
糞		(60.643)			(67.366)			(69.309)							

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。

ND=計算せず。

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

表-23 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移(雌)

投与量	検査組織	単 位	時 間									
			4				24				168	
反復投与 (経口) 5mg/kg	全血 血漿 血球	最終投与後時間	4				24				168	
		濃度	2.136				1.178				0.805	
		($\mu\text{g Eq/g}$)	1.839				0.206				0.021	
	尿 糞	最終投与後時間	0-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168
		排泄率 (投与量%)	12.063	17.532	11.430	11.423	7.507	3.359	2.006	1.269	1.026	0.922
	肝 腎 肺 脳 心 脾 卵巣 眼球 副腎 甲状腺 骨髄 骨 ^{a)} 筋 ^{a)} 脂肪 ^{a)} 皮膚 ^{a)} 胃 消化管 カーカス 尿 糞	最終投与後時間	4				24				168	
		濃度	7.723 (6.102)				1.342 (1.021)				0.206 (0.177)	
		($\mu\text{g Eq/g}$)	3.100 (0.531)				0.660 (0.113)				0.185 (0.031)	
		(分布率、 対最終 投与量%)	0.830 (0.143)				0.471 (0.083)				0.262 (0.034)	
			0.224 (0.082)				0.027 (0.010)				0.010 (0.003)	
			0.641 (0.052)				0.106 (0.008)				0.030 (0.002)	
			0.378 (0.025)				0.201 (0.013)				0.178 (0.010)	
			2.257 (0.027)				1.127 (0.015)				0.197 (0.002)	
			0.113 (0.004)				0.028 (0.001)				0.007 (0.000)	
			2.871 (0.026)				0.674 (0.005)				0.153 (0.001)	
		1.766 (0.001)				0.281 (0.000)				0.063 (0.000)		
		6.241 (ND)				0.756 (ND)				0.242 (ND)		
	0.802 (1.364)				0.135 (0.232)				0.047 (0.082)			
	0.122 (1.040)				0.022 (0.188)				0.013 (0.115)			
	13.924 (32.653)				12.721 (29.991)				3.096 (7.356)			
	2.086 (7.113)				1.281 (4.390)				0.230 (0.794)			
	12.037 (1.464)				0.955 (0.133)				0.083 (0.008)			
	25.801 (69.495)				11.118 (25.884)				0.227 (0.636)			
	1.310 (20.677)				0.792 (12.627)				0.175 (2.932)			
	(15.572)				(43.883)				(68.537)			
	(5.916)				(64.941)				(94.222)			

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

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

表-24 ジチオピルのラットにおける体内分布の時間的推移 (雌)

投与量	検査組織	単 位	時 間												
			日	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13
	尿 糞	排泄率 (各回投与 量%)	24.750	37.067	42.883	44.307	45.828	42.542	44.290	41.740	41.747	41.652	42.033	45.652	41.405
			19.841	40.052	49.269	45.298	58.024	56.709	45.679	48.216	52.184	45.660	52.630	55.981	53.000
反復投与 (経口) 5mg/kg		最終投与 後時間	4			24			168						
	肝	濃度	7.723 (0.436)			1.342 (0.073)			0.206 (0.013)						
	腎		3.100 (0.038)			0.660 (0.008)			0.185 (0.002)						
	肺		0.830 (0.010)			0.471 (0.006)			0.262 (0.003)						
	脳	($\mu\text{g Eq/g}$)	0.224 (0.006)			0.027 (0.001)			0.010 (0.000)						
	心		0.641 (0.004)			0.106 (0.001)			0.030 (0.000)						
	脾		0.378 (0.002)			0.201 (0.001)			0.178 (0.001)						
	卵 巢		2.257 (0.002)			1.127 (0.001)			0.197 (0.000)						
	眼 球		0.113 (0.000)			0.028 (0.000)			0.007 (0.000)						
	副 腎	(分布率、 対総投与量%)	2.871 (0.002)			0.674 (0.000)			0.153 (0.000)						
	甲状腺		1.766 (0.000)			0.281 (0.000)			0.063 (0.000)						
	骨 髄		6.241 (ND)			0.756 (ND)			0.242 (ND)						
	骨 ^{a)}		0.802 (0.098)			0.135 (0.017)			0.047 (0.006)						
	筋 ^{a)}		0.122 (0.075)			0.022 (0.013)			0.013 (0.003)						
	脂肪 ^{a)}		13.924 (2.332)			12.721 (2.142)			3.096 (0.525)						
	皮膚 ^{a)}		2.086 (0.508)			1.281 (0.314)			0.230 (0.057)						
	胃		12.037 (0.105)			0.955 (0.010)			0.083 (0.001)						
	消化管		25.801 (4.964)			11.118 (1.849)			0.227 (0.045)						
	カーカス		1.310 (1.477)			0.792 (0.902)			0.175 (0.150)						
	尿		(44.176)			(43.409)			(45.582)						
糞		(46.257)			(52.772)			(55.703)							

a) 対投与量%の計算は、骨、筋、脂肪、及び皮膚の重量がそれぞれ体重の8%、40%、11%、及び16%を占めるという仮定に基づいている。ND=計算せず。

表-25 尿中代謝物の分布 (投与量%)

尿中代謝物 画分番号	保持時間 (分)	単回経口 5 mg/kg		単回経口 1,000mg/kg		単回静注 5 mg/kg		反復経口 5 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
U-1	3.9-5.1	8.26	4.75	2.05	3.45	17.94	7.04	23.52	8.76
U-2	7.2-8.7	2.97	1.09			2.16	0.73	2.13	
U-3	9.9-10.5		1.48				1.27		
U-4	17.4-17.7	0.91		1.11	0.76	0.80			0.75
U-5	18.0-18.3		1.26	1.34	2.83		1.46		0.71
U-6	29.7-30.3	1.89	18.84	7.22	16.22		19.20		13.20
U-7	32.1-33.6	0.96	2.31		0.77		3.46	0.55	0.50
U-8	44.1-45.0								

註1) 群IVの対投与量%は総投与量に基づいている。

註2) 尿中代謝物画分 U-9、U-10、及び U-11は対投与量の0.5%以上検出されることはなかった。

画分	代謝物番号	投与量の0.5%未満の画分	代謝物番号
U-1	:		U-9
U-2	:		U-10
U-3	:		U-11
U-4	:		
U-5	:		
U-6	:		
U-7	:		
U-8	:	I	

表-26 尿中代謝物分布の時間的推移 (単回経口 (5mg/kg) 雄)

投与後 経過時間 (時間)	U-1	U-2	U-3	U-6	U-7	U-11
4	1.18			0.06	0.15	0.18
8	4.40			0.08	0.10	0.05
12	4.02			0.13		0.31
24	2.06			0.83		1.36
48	0.50	0.45				4.82
72	0.26					0.29
96	0.19		0.01	0.02		0.11
120	0.13					0.02
144	0.08					0.01
168	0.08					0.05
合 計	12.90	0.45	0.01	1.12	0.15	7.20

註1) 尿中代謝物画分1-11に含まれる対投与量%の合計は、尿中对投与量%より少なかった。残りの放射能は検出限界以下の低いレベルの成分に分布していた。

註2) 空欄は、対投与量%0.01%以下の代謝物画分を示している。

註3) 尿中代謝物画分4、5、8、9、及び10の検出結果は対投与量>0.01%であった。

表-27 尿中代謝物分布の時間的推移 (単回経口 (5mg/kg) 雌)

投与後 経過時間 (時間)	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-6	U-7	U-8 ジチオピル	U-11
4	0.44			0.08		0.04	0.79	0.02	0.04
8	2.43				0.08	0.61	8.82	0.15	0.09
12	0.32				0.36	0.17	2.82	0.13	0.35
24	0.69				0.26	0.16	2.88	1.61	
48	0.75	0.23		0.04		0.12	2.10	0.95	
72	0.46	0.13				0.06	1.23	0.41	0.02
96	0.43	0.05	0.03	0.01	0.05	0.04	0.51	0.04	0.03
120	0.19	0.01	0.01	0.02		0.02	0.25		0.03
144	0.22					0.01	0.17	0.01	
168	0.12	0.06				0.01	0.19	0.02	
合 計	6.05	0.48	0.04	0.15	0.75	1.24	19.76	3.34	0.56

註1) 尿中代謝物画分1-11に含まれる対投与量%の合計は、尿中対投与量%より少なかった。残りの放射能は検出限界以下の低いレベルの成分に分布していた。

註2) 空欄は、対投与量%0.01%以下の代謝物画分を示している。

註3) 尿中代謝物画分9及び10の検出結果は対投与量>0.01%であった。

表-28 尿中代謝物分布の時間的推移 (単回経口 (1000mg/kg) 雄)

投与後 経過時間 (時間)	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-6	U-7	U-8 ジチオピル
8	0.45				0.02	0.06	0.16	0.03
12	0.26				0.03	0.30	0.96	
24	0.21				0.12	0.33	1.26	
48	0.26				0.27	0.16	1.05	
72	0.96				0.35	0.22	1.83	
96	0.42		0.01	0.01	0.06	0.06	0.36	0.02
120	0.34				0.01	0.01	0.09	
144	0.21	0.08	0.02		0.01		0.02	
168	0.07							
合計	3.18	0.08	0.03	0.01	0.87	1.14	5.73	0.05

註1) 尿中代謝物画分1-11に含まれる対投与量%の合計は、尿中对投与量%より少なかった。残りの放射能は検出限界以下の低いレベルの成分に分布していた。

註2) 空欄は、対投与量%0.01%以下の代謝物画分を示している。

註3) 尿中代謝物画分9、10、及び11の検出結果は対投与量>0.01%であった。

表-29 尿中代謝物分布の時間的推移 (単回経口 (1000mg/kg) 雌)

投与後 経過時間 (時間)	U-1	U-2	U-3	U-4	U-5	U-6	U-8 ジチオピル	U-11
4	0.18				0.07	0.62	0.02	0.01
8	0.04				0.06	0.43	0.01	0.02
12	0.24			0.02	0.36	2.21	0.02	0.02
24	0.68				1.25	6.15	0.13	
48	1.81	0.06	0.09		0.80	4.50	0.11	0.07
72	1.36	0.16			0.13	1.40	0.02	
96	0.53	0.02	0.02		0.03	0.44	0.01	
120	0.20	0.04			0.02	0.32	0.01	
144	0.06	0.01			0.02	0.17		0.01
168	0.07	0.01			0.01	0.08		
合計	5.17	0.30	0.11	0.02	2.75	16.32	0.33	0.13

註1) 尿中代謝物画分1-11に含まれる対投与量%の合計は、尿中対投与量%より少なかった。残りの放射能は検出限界以下の低いレベルの成分に分布していた。

註2) 空欄は、対投与量%0.01%以下の代謝物画分を示している。

註3) 尿中代謝物画分4、9及び10の検出結果は対投与量>0.01%であった。

表-30 糞中主要代謝物の分布

画 分	単回経口 5 mg/kg		単回経口 1,000mg/kg		単回静注 5 mg/kg		反復経口 5 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
有機溶媒可溶性 F10 (I) F11	15.81	3.87	44.49	31.75	1.53	3.15	3.06	6.52
	-	-	1.23	1.12	1.11	0.38	1.19	-
水溶性 F6 F5 F1 F8	2.56	3.93	3.02	3.23	3.55	5.88	7.95	3.29
	0.60	0.86	1.30	2.12	0.82	1.62	0.56	1.04
	8.93	9.54	8.26	10.72	16.16	10.17	13.78	7.69
	6.03	1.53	2.32	0.96	8.49	3.87	1.86	4.20

(対投与量%)

表-31 肝中代謝物の分布

(対投与量%)

投与方法		経過時間	L-1	L-2	L-3	L-4	L-5	L-6	L-7
単回経口 (5mg/kg)	雄	4	0.12	0.96	1.31	0.25	0.17	0.24	1.06
		8	0.12	0.56	0.95	0.17	0.07	0.14	0.40
		24	0.03	0.06	0.08	0.02	0.01	0.02	0.02
	雌	4	0.10	0.80	0.96	0.22	0.18	0.16	1.83
		8	0.07	0.78	0.64	0.22	0.15	0.13	1.17
		24	0.05	0.06	0.09	0.01	0.01	0.01	0.14
単回経口 (1.000mg/kg)	雄	4	0.03	0.05	0.19	0.01	0.01		0.28
		8	0.02	0.07	0.22	0.01	0.02		0.21
		24	0.05	0.06	0.20	0.02	0.02		0.08
		72	0.03	0.01	0.06				0.01
	雌	4		0.04	0.08				0.62
		8	0.04	0.02	0.12	0.01	0.01		0.46
		24	0.05	0.07	0.17	0.03	0.03		0.14
		72	0.02	0.02	0.03	0.01	0.01		0.01
静脈内 (5mg/kg)	雄	4	0.57	0.53	1.23	0.53	0.58	0.19	0.26
		8	0.29	0.13	0.48	0.09	0.08	0.05	0.14
		24	0.14	0.06	0.18	0.02	0.04	0.03	0.06
	雌	4	0.24	0.24	0.40	0.18	0.22	0.13	0.77
		8	0.11	0.15	0.21	0.08	0.04	0.06	0.37
		24	0.08	0.03	0.11	0.06	0.02	0.03	0.17
反復経口 (5mg/kg ×14回)	雄	4	0.05	0.03	0.10	0.02	0.01	0.01	
		24	0.01		0.01				
	雌	4	0.01	0.03	0.07	0.02	0.01	0.01	
		24			0.01				

註1) 空欄は、対投与量%が0.01%以下であった。

画分	代謝物番号
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	
L-6	(微量のため、同定不可)
L-7	I

図-5 ジチオピルの解毒代謝経路Ⅰ

図-6 ジチオピルの解毒代謝経路Ⅱ

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

(3) ラットにおける全身オートラジオグラフィ

(資料9-2)

試験機関：米国モンサント社環境衛生研究所

報告書作成年：1989年

方法：

動物；フィッシャー-344系ラット 13-14週齢、体重 169 - 277 g 1群雌雄各2匹

供試化合物； ^{14}C -ジチオピル (標識)

投与； _____ 方法 _____ 用量 (mg/kg) _____

コーンオイル溶液

単回経口 (0.3ml / 100g体重) 1 mg/kgおよび100mg/kg

オートラジオグラフィ；投与1日後および5日後に各1匹をクロロホルムで殺処

分し、凍結後カルボキシメチルセルロース溶液に包埋し、

40ミクロンの切片を切り出しX線フィルムにはりつけた。

結果：

1 mg/kgおよび100mg/kg、両投与群において投与後1日の時点で放射能は腸、盲腸、胃にありその他の局在部位として体腔脂肪、腸間膜脂肪、肝、心および肺があった。

5日目の時点でも放射能は腸、盲腸、胃内容物、および脂肪に局在した。やや弱い局在がやはり肝、心、肺にもみられた。

これらの結果はジチオピルが急速に吸収され排泄されるというこれまでの知見と一貫性をもっている。5日目の時点でも腸に放射能が局在することは、腸肝循環を経る排泄経過と合致する。投与量による局在部位の差はほとんど認められなかった。

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

(4) ラットにおける胆汁排泄試験

(資料 9-3)

試験機関：米国モンサント社環境衛生研究所

モンサントアグリカルチュラルカンパニー 研究部

報告書作成年：1992年

供試標識化合物： ^{13}C / ^{14}C -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

放射化学的純度： % 放射化学的純度： %

^{13}C -ジチオピル

^{14}C -ジチオピル

供試動物：フィッシャー344系ラット、20~22週齢、

平均体重 雌雄151~250g

方 法：

投 与：

投与群	用量 (mg/kg)	動物数
1 単回静脈内投与 アルコール:コーンオイル:生理食塩水 (1:1:8) 溶液	5	雌雄各5*
2 単回強制経口投与 コーンオイル溶液	5	雌雄各5*

*：経口投与群では少なくとも3匹以上のラットで90%以上の総回収率を得るために余分のラットを加えた5匹の動物に投与し、分析は3匹の試料について実施した。静脈内投与群にはこの基準はあてはまらなかったが、分析については同様に5匹中3匹のラット試料について実施した。

試料採取；

1) 胆汁

投与群	採取時間 (投与後)
1	0.5、1、2、3、4、6時間
2	6、12、18、24、30、36、42、48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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 尿、糞

投与群	採取時間 (投与後)
2 *	6、12、24、48時間

3) 血液、消化管内容物、カーカス

投与群	採取時間 (投与後)
2 *	48時間

*: 尿、糞、血液、消化管内容物、カーカスの試料は単回経口投与群のみより採取した。

既報告のラットにおける代謝試験 (資料 9 - 1) において、胆汁排泄がジチオピルの有意な体外排泄経路であることが示唆されたことから、本試験では、胆管をカニューレートしたラットの雌雄に¹³C/¹⁴C-標識ジチオピルを単回静脈内または単回経口投与し、投与後 6 時間または 48 時間にわたり胆汁中に排泄された放射エネルギーおよび排泄速度を求めた。経口投与群については、尿、糞中の放射エネルギーの定量も行なうと共に 48 時間後 (殺処分時) の血液、消化管内容物、カーカス中放射エネルギーの定量も行なった。放射エネルギーの測定は液体シンチレーションカウンターを用いて行なった。ジチオピル由来放射エネルギーの胆汁中排泄速度の薬理動態学的解析は、非線型回帰分析法を用いて行なった。また、高速液体クロマトグラフィー、質量分析、誘導体化、加水分解等の手法を用いて静脈内投与群 (雌雄各 1 ラットの 6 時間プール胆汁試料) および経口投与群 (雌雄各 3 ラットの 48 時間混成試料) の胆汁中代謝物の同定、定量を可能な限り行った。経口投与群については採取した尿、糞試料中代謝物の同定、定量を試みた。

更に、*in vivo*代謝の速度および経路を理解するための一助として、Fisher 344 系の雌雄ラット (体重雄 190~206g、雌 133~150g) の肝ホモジネートによる *in vitro*代謝試験を実施した。反応は 10mM グルコース 6-リン酸、5mM ニコチン酸アミド、5mM 塩化マグネシウム、1.3mM β -NADP⁺、5mM グルタチオンまたは 20mM システイン、10 ユニットのグルコース 6-リン酸脱水素酵素、

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

13-14mgの雄または雌ラット肝ホモジネート蛋白、および0.2Mリン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) 存在下で行った。37°Cで5分間プレインキュベーションした後、標識ジチオピルのメタノール溶液0.01mLを添加することにより反応を開始した。反応は37°Cで行い、冷メタノールを加えることにより反応を停止した。

また、コントロール反応として、ラット肝ホモジネート蛋白を煮沸して失活させた後に *in vitro*系の他の成分を加えたものおよびNADPH生成系 (グルコース6-リン酸、ニコチン酸アミド、 β -NDAP+およびグルコース6-リン酸脱水素酵素)を除いたものについても試験を行った。代謝物の分析は、反応停止後の反応液の一部を88%のギ酸で酸性化した後、高速液体クロマトグラフィーで行った。

結 果：

① 胆汁排泄および薬理動態学的解析

静脈内投与群 (群1) については、胆汁試料しか採取しなかったため物質収支は求められなかった。

静脈内投与後、ジチオピル由来放射能は胆汁中に広範に排泄され、投与後6時間に、雄で投与量の $37.2 \pm 0.3\%$ 、雌で $19.3 \pm 0.72\%$ に達した (表32および図8)。ジチオピル由来放射能の胆汁中への排泄において雌雄に統計学的有意差 ($P < 0.01$) が認められた。薬理動態学的解析の結果、胆汁への排泄半減期は雄では0.805時間、雌では1.14時間で、1相性1次速度過程であった。(表33)

経口投与群 (群2) の物質収支を表34にまとめた。経口投与後48時間の総排泄率は、雄で投与量の $92.7 \pm 2.0\%$ 、雌で $91.9 \pm 0.61\%$ 、うち尿中に雄で4.7%、雌で6.7%、糞中に雄で32.6%、雌で24.5%が排泄された。また48時間後の消化管内容物、カーカス、ケージ洗液には、雄で各々投与量の7.1%、6.1%、および4.0%、雌では5.1%、15%、および5.1%であった。このうち、カーカス中の残留放射能レベルにおいて、雌雄に統計学的有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

経口投与群 (群2) では、投与後48時間に、雄で投与量の $38.0 \pm 1.4\%$ 、雌で $35.7 \pm 3.0\%$ が胆汁中に排泄された (表34および図10)。胆汁中に排泄された放射能の対投与量%に、雌雄間に有意差は認められなかった。薬理動態学的解析の結果、胆汁への排泄半減期は雄では9.2時間、雌では10時間で、1相性1次速度過程であった (表36)。これらの半減期は、静脈内投与後の半減期よりもはるかに長く、

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

経口投与では見かけの吸収速度が見かけの胆汁中排泄速度よりも遅いことを示唆している。

先に実施した試験（資料9-1）では、胆管カニュレーションを施していないラットにジチオピルを5 mg/kgの投与量で経口投与すると、投与量の約31~39%が投与後2日以内に尿中に排泄された。しかし、今回胆管カニュレーションを施したラットにジチオピルを経口投与した結果、尿中に排泄されたジチオピル由来放射能は雄で4.7%、雌で6.7%と投与量の極く一部のみであった。これらのデータから、胆管カニュレーションをしていないラットの尿中放射能の多くが、胆汁排泄後に再吸収（腸肝循環）された物質に由来することが示唆された。

一方糞中の排泄率については、前回の試験（資料9-1）においては雄で投与量の57%、雌で30%であったのに対し、今回の試験では雄で投与量の32.6%、雌で24.5%が糞中に認められた。先に述べたように、胆汁中には雄で38.0%、雌で35.7%が排泄されており、これらのデータは、胆汁排泄が糞中排泄にわずかしき寄与していないことを示唆しており、胆管カニュレーションをしたラット糞中のジチオピル由来物質は未吸収物を反映していると考えられる。

これらの結果は、ジチオピルまたはその代謝物が胆汁中に広範に排泄されることを実証しており、胆汁排泄とそれに続く腸肝循環が経口投与後のジチオピルの消失に大きく寄与することを示している。

② 代謝物の同定・定量

胆汁中代謝物

静脈内投与群の各個別ラット試料中代謝物は、個々のレベルは異なるが、経口投与群の同性のラット3匹の混成試料から得られた代謝物と同様であった（表37）。

いずれの胆汁試料中においても、が
主要代謝物であり、それぞれ投与量のを占めた。

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

尿、糞中代謝物

経口投与後、尿中には少量のジチオピル由来放射能が排泄された（4.6～6.7％）。

糞中には、雌雄ともに未代謝のジチオピル（1、I）のみが検出された。これは明らかに未吸収によるものであり、投与量の24.5～32.6％を占めた。

In vitro代謝試験

グルタチオンおよびNADPH生成系存在下における雄ラット肝ホモジネートによるin vitro試験の結果、1時間のインキュベーションで約84.5％のジチオピルが代謝され、NADPH生成系
を除いた系またはジチオピルの添加前に肝ホモジネートを煮沸して失活させた系ではジチオピルは代謝されなかった。

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

雌ラットの肝ホモジネートを用いた試験では1時間のインキュベーションで、31.9%のジチオピルが代謝されたにすぎず、雄の代謝速度は、雌に比べ2.7倍であった。

これらの結果は雄の酸化活性レベルが雌より高いことによるものと考えられる。また、雄の胆汁中（特に静脈内投与後）グルタチオン抱合レベルが雌より雄で高かったことにも関連すると考えられる（表37）。雄と同様雌の肝ホモジネートによるジチオピルの代謝でも、NADPHおよび未失活の酵素蛋白が必要であった。

グルタチオンの代わりにシステインを添加してジチオピルの雄肝ホモジネート代謝への影響を調べたところ、

胆汁中代謝物の運命

本試験において胆管カニュレーションを施したラットにおいては、投与48時間後までに経口投与量の4.6~6.7%が尿中に排泄されたにすぎなかったが、先に実施した試験（資料9-1）では胆管カニュレーションを施していないラットにおいて同一時間内に投与量の31~39%が排泄されたことから、通常のラットでは尿中代謝物が元来胆汁中代謝物に由来することが示唆された。非胆管カニュレーションラットの尿中代謝物中には、

先の試験（資料9-1）では経口投与後の糞中における

の存在が明らかになっているが、これらの物質も胆汁代謝物に由来した可能性がある。

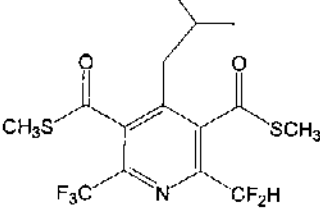
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝経路

胆汁中および尿中代謝物の同定、定性の結果および肝ホモジネートの *invitro* 代謝試験の結果に基づくジチオピルのラットにおける推定代謝経路を図11に示した。この経路の重要な特徴は、

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

ジチオピルのラット胆汁排泄試験における代謝物

<u>番 号</u>	<u>化学名 (一般名、略称等)</u>	<u>構 造 式</u>
I	S, S'-ジメチル-2-ジフルオロメチル-4-イソブチル-6-トリフルオロメチルピリジン	
I	3, 5-ジカルボチオアト (ジチオピル)	

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

番 号	化学名 (一般名、略称等)	構 造 式
-----	---------------	-------

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

表32 群1 静脈内投与ラットにおける胆汁中放射能排泄率^a

(対投与量%)

雄ラット		雌ラット	
M01 002	37.7	F01 003	18.0
M01 003	31.8	F01 005	19.3
M01 005	42.1	F01 006	20.5
平均	37.2 ^b	平均	19.3
± SEM	3.0	± SEM	0.72

a: 群1ラットについては胆汁中排泄率のみを測定し、尿、糞試料は採取しなかった。

b: Student の T-検定 (p<0.01) において雌雄間に有意差あり。

表33 群1 静脈内投与ラットにおける胆汁排泄速度の薬理動態学的解析

	動物番号	t 1/2 α (時間)
雄	M001 002	0.850
	M001 003	0.733
	M001 005	0.833
	平均	0.805
	± SEM	0.04
雌	F001 003	1.18
	F001 005	1.15
	F001 006	1.08
	平均	1.14 a
	± SEM	0.03

a: StudentのT-検定 (p<0.01) において雌雄間に有意差あり。

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

表34 群2 経口投与群ラットにおける放射能回収率

	(対投与量%) (平均±SEM)	
	雄 (3匹)	雌 (3匹)
尿	4.65 ± 0.77	6.65 ± 1.8
糞	32.6 ± 1.5	24.5 ± 7.1
胆汁	38.0 ± 1.4	35.7 ± 3.0
消化管内容物	7.14 ± 1.3	5.12 ± 2.4
カーカス	6.10 ± 1.2	14.6 ± 1.1 a
ケージ洗浄液	4.03 ± 0.41	5.10 ± 1.4
カニューレ洗浄液	0.09 ± 0.06	0.01 ± 0.0004
血液	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.004
その他 b	0.01 ± 0.01	0.09 ± 0.07
総回収率	92.7 ± 2.0	91.9 ± 0.61

a: Student の T-検定 (p<0.01) において雌雄間に有意差あり。

b: げっ歯類用胴覆い、およびカーカスを処理する前にラット体外で見つけた糞ペレットからの抽出を含む。

表35 群2経口投与ラットにおける総放射能回収率 a

雄ラット		雌ラット	
M02_001	90.1	F02_001	92.4
M02_002	91.3	F02_002	92.6
<u>M02_005</u>	<u>96.6</u>	<u>F02_004</u>	<u>90.7</u>
平均	92.7	平均	91.9
± SEM	2.0	± SEM	0.60

a: 尿、糞、胆汁、カーカス、消化管内容物およびケージ洗浄液を含む。

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

表36 群2経口投与ラットにおける胆汁排泄速度の薬理動態学的解析

	動物番号	$t_{1/2\alpha}$ (時間)
雄	M02 001	15
	M02 002	6.7
	M02 005	5.8
	平均	9.2
	±SEM	2.9
雌	F02 001	9.8
	F02 002	13
	F02 004	8.6
	平均	10.0
	±SEM	1.3

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

表37 胆汁中代謝物の分布 (対投与量%)

代謝物 a 番 号	保持時間 b (分)	一般名または 略称	群1雄ラット (M01005)	群1雌ラット (F01005)	群2雄ラット (混成試料)	群2雌ラット (混成試料)
1 I		ジチオピル	0	0	0	0
	23.26-23.32		0.96	0.22	1.39	0.78
	22.64-22.7		0.22	0	0	0
	18.96-19.01		0	1.41	1.15	5.81
	} 18.39-18.5		} 1.86	} 2.06	} 1.19	} 3.87
	17.37-17.43		20.45	7.78	19.74	11.82
	16.52		11.22	5.00	6.19	4.13
	15.73-15.78		0.67	0.41	0.61	1.05
					0.10	1.11
	} 11.25		} 3.62	} 2.24	2.63	2.60
					0.59	0.99
					0.16	0.37
	} 10.46		} 2.04	} 0.19	1.76	0.49
			0	0		
合 計			41.0	19.3	35.51	33.02

a: 算用数字の代謝物番号は、本報告書中の代謝物番号を示している。

ローマ数字は本抄録中での代謝物の一連番号である。

b: HPLC7プログラム#3

表38 群2経口投与ラット尿中代謝物の分布 (対投与量%)

代謝物 番号	一般名または 略称	雄ラット (混成試料)	雌ラット (混成試料)
1 I	ジチオピル	0	0
		0.80	5.64
		0	0.38
その他	未同定	3.42 a	0.63 b
		4.22	6.65

a: 未同定代謝物6種が雄ラット尿試料から単離された。

個々の代謝物の対投与量は1.3%以下であった。

b: 未同定代謝物2種が雌ラット尿試料から単離された。

個々の代謝物の対投与量は0.34%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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

図7 群1 静脈内投与ラットにおける平均胆汁中放射能排泄率の経時的変化

図8 群1 静脈内投与ラットにおける累積胆汁中放射能排泄率

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

図9 群2 経口投与群ラットにおける平均胆汁中放射能排泄率の経時的変化

図10 群2 経口投与群ラットにおける累積胆汁中放射能排泄率

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

図11 ラットにおけるジチオピルの推定代謝経路

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

2. 植物体における代謝試験 (資料10-1、2)

(1) ジチオピルの稲植物体における代謝 (資料10-1)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル
カンパニー研究部

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

比放射能； mCi/mM

放射化学的純度； % 化学的純度； %

^{13}C -ジチオピル；同位体濃度 % ^{14}C -ジチオピル；比放射能 mCi/mM

供試植物：水稲 米国S-201 (短粒、早稲)

方法：

①ジチオピルの植物体への吸収移行

温室および育成室で土壌処理した場合のジチオピルの稲植物体内への吸収移行および土壌、田面水中への分布を調べた。また水耕法、オートラジオグラフィでも実施した。

土壌処理法：2.5～3葉期の苗を湛水水田条件として直径6インチ深さ6.25インチのプラスチックポットに移植し、水深3cmに保った。移植1日後にアセトンに溶解した $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピルを0.25kg/ha相当処理した。処理後、1、3、7、14および28日、その後出穂期と成熟期に茎葉部、根部、土壌および田面水を採取した。出穂期および成熟期には子実を分離して採取した。

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

水耕法：試験管内に育成させた苗の2.5葉期に培養液中に $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ —ジチオピルを0.03、0.08、0.4および0.8ppmで注入処理した。茎葉、根培養液、ポリウレタンフォーム栓（揮発性物質捕集用）を処理後0.5、1、3及び7日後に採取した。

オートラジオグラフィー：水耕法により、 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ —ジチオピルを0.7ppmとなるように処理し、4日間暴露後、稲植物体のオートラジオグラフィーを実施した。対照として ^{14}C —ブタクロールを処理した場合のオートラジオグラフィーも実施した。

②代謝分解

各試料を40%アセトン／水、70%メタノール／アンモニア水で抽出し、イオン交換樹脂で精製した試料について放射能の定性定量を液体シンチレーションカウンター、HPLCで実施した。必要に応じ、ジアゾメタンによる誘導體化、標準物質との比較を行なった。

結 果：

①植物体への吸収移行

表 - 1 にポット試験による吸収率の比較を示す。

ポット試験で茎葉部、根部および土壌中の濃度が最大となったのは処理後1日で、ジチオピル換算としてそれぞれ1.65、0.149 および0.421ppmで、植物体内の含有放射能の89.8%は茎葉部にあり、10.2%が根部にあった。成熟期にこの濃度は茎葉部、根部および土壌でそれぞれ0.0249、0.0334および0.0105ppmに下がり、茎葉部、根部における放射能は全植物体中の含有放射能のそれぞれ44.7および55.3%であった。成熟期のもみ（もみがら、玄米を含む）中の残留濃度は0.0011ppmの検出下限以下であった。温室内の植物体内のジチオピルの吸収はごくわずかで、成熟期において処理放射能の0.7%が茎葉部に、0.8%が根部において検出された。処理後1日時に温室内の田面水中の放射能は処理量の4.8%であり、成熟期にはわずか0.006%に下がった。

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

表-2に水耕法による吸収率を示す。

水耕法による実験では、処理後7日に茎葉部に検出された放射能は処理量の1~3%にすぎなかった。この間培養液中の放射能が減少しつつ、培養管のポリウレタンフォーム栓中の放射能が時間とともに増加した。ポリウレタンフォーム栓中には処理後7日時に処理時の23~44%の放射能が検出され、培養液中には12~22%が残っていた。培養液に直接接触していた根部には処理量の20~60%の間で変動した後、処理後7日で処理量の34~54%の放射能が検出された。全体として水耕法での回収率は80~120%だった。

植物体内への真の吸収率を調べるため茎葉部と根部を洗浄したところ、水洗により、茎葉部から含有放射能の7~15%が、根部からは34~41%が除去された。アセトンでは茎葉部の41~59%、根部の76~78%の放射能が除去された。このことからこれらの部位で検出された放射能の相当量は、組織中に吸収されたのではなく表面へ吸着していたことがわかった。

オートラジオグラフィーを実施した結果、ジチオピルは根部から茎葉部にはほとんど移行しないことが示された。

②代謝分解

表-3に各試料の抽出効率を示す。

温室内で生育させた植物を処理後14、28日および出穂時、成熟時に採取して分析した場合、検出放射能の68~89%が抽出され、13~35%が抽出不能ないし結合残留物となった。

表-4に各試料中の各代謝物の分布を示す。

植物体の抽出物のクロマトグラフィーおよび質量分析を用いた同定・定量の結果、根部および茎葉部に存在した放射能の主要成分は未変化のジチオピルであることがわかった。処理後14日、28日、出穂時および成熟期に茎葉部に存在したジチオピル親化合物は各時点で茎葉部に存在した放射能のそれぞれ31.5%、28.7%、25.8%および8.9%だった。同様の時点で根部においては、ジチオピルとして75.6%、47.5%、41.1%および26.1%であった。

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

同定された主要代謝物は であ
った。茎葉部において は処理後14日で茎葉部含有放射能の6.2%で
あったが成熟期には、2.7%に減少していた。 は処理後14日で茎葉

部含有放射能の3.7%であったが、成熟期は1.9%に減少していた。一方、

は、同じ時期に2.7%から9.0%に増加した。これらのことは水稻の栽培条
件下においてジチオピルは へと代謝され、さらにこれら
が へと変換することを示した。

根部においては代謝物の量の経時的変動はあまりなかった。処理後14日および
成熟期の各代謝物の含有率は根部含有放射能に対し、処理14日目において

で3.4%、 で2.8%、 で1.0%、成熟期におい
ても で2.3%、 で1.3%、 で2.9%であ

った。成熟期における茎葉部の結合残留物を6N水酸化ナトリウム中で加水分解し
て可溶化し、クロマトグラフィーにより分析したところ、含有放射能の大部分は
 であったかあるいは に変換したものであったことがわ

かった。出穂時および成熟期におけるポット中の土壌にはそれぞれジチオピル換
算で0.0092および0.0105ppmの放射能が含まれていた。抽出効率はおよび成
熟期の土壌でそれぞれ100%および93%でそのうち87%および80%はジチオピル親
化合物として同定された。代謝物としては

が検出されたが、含有率は土壌中に検出された放射能の3%未満であり、この
結果は土壌代謝試験の結果と一貫性をもっていた。

出穂時および成熟期の田面水中の放射能は処理量のそれぞれ0.004%および0.00
6%であった。出穂時には水中放射能の41%が、ジチオピル親化合物であったが、
成熟期には6%に減少し、 として30%、 として20
%、 として19%が同定・定量された。

これらのことから、水稻の生育条件下においてジチオピルの水田土壌から根部
を通じ茎葉部への吸収移行は極めて少なく、代謝分解経路としては

へと変換することが示された。

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

表-1 ジチオピルの稲植物体各部及び田面水への吸収分布率

処 理	分析部位	¹⁴ C 吸収率 (処理量に対する%, 株毎) ():ppm						
		処 理 後					出穂時	成熟期
		1日	3日	7日	14日	28日		
土壌処理 (0.25kg /ha)	茎葉部	0.08 (1.65)	0.06 (0.891)	0.03 (0.264)	0.07 (0.089)	0.1 (0.021)	0.8 (0.020)	0.7 (0.025)
	根 部	0.009 (0.149)	0.007 (0.073)	0.02 (0.195)	0.02 (0.064)	0.08 (0.033)	0.9 (0.043)	0.8 (0.033)
	も み	—	—	—	—	—	0.003 (0.0009)	(<0.0011)
	田面水 (ポット毎)	4.768	1.345	0.273	0.165	0.119	0.004	0.006

表-2 水耕法によるジチオピルの吸収分布

処理量	分析部位	¹⁴ C-吸収率 (処理量に対する%)						
		処 理 後						
		30分	1時間	3時間	6時間	1日	3日	7日
0.03 ppm	ポリウレタンフォーム栓*	17	7	19	19	10	20	44
	培 養 液	69	54	64	60	45	16	20
	茎 葉 部	0	0	0	0	0	1	3
	根 部	31	17	35	69	35	59	54
0.08 ppm	ポリウレタンフォーム栓*	22	7	14	18	10	18	33
	培 養 液	61	54	64	51	45	21	12
	茎 葉 部	0	0	0	0	0	1	2
	根 部	29	24	28	53	31	62	42
0.4 ppm	ポリウレタンフォーム栓*	7	5	8	11	6	15	23
	培 養 液	67	48	68	55	51	24	22
	茎 葉 部	0	0	0	0	0	0	2
	根 部	23	35	28	61	33	58	34
0.8 ppm	ポリウレタンフォーム栓*	5	5	4	8	6	18	28
	培 養 液	61	60	66	57	52	19	19
	茎 葉 部	0	0	0	0	0	1	1
	根 部	28	24	24	59	30	51	34

* : 揮発性物質捕集用

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

表-3 ポット試験試料の抽出効率 (含有放射能に対する%)

試料		アセトン/水	メタノール/ アンモニア水	総抽出率	抽出不能な 結合残留	回収率
茎葉部	14日目	6.6	1.3	7.9	1.6	9.5
	28日目	7.1	1.3	8.4	2.2	10.6
	出穂時	6.3	2.6	8.9	3.2	12.1
	成熟期	5.3	1.5	6.8	3.5	10.3
根部	14日目	7.7	2	7.9	1.7	9.6
	28日目	7.7	3	8.0	1.8	9.8
	出穂時	6.3	6	6.9	1.3	8.2
	成熟期	6.8	7	7.5	1.7	9.2

表-4 ジチオピルの稲植物体各部及び田面水における代謝分解

分析部位	14C処理量に対する% (各分析部位に存在した総放射能に対する%)									
	ジチオピル(I)							未同定	抽出不能 結合残留	総回収率
根 部	処理14日	0.01 (75.6)	0.0006 (3.4)	0.0005 (2.8)	0.0002 (1.0)	0.003 (14.4)	0.003 (17.0)	0.02 (114.2)		
	28日	0.04 (47.5)	0.003 (3.2)	0.001 (1.6)	0.002 (2.1)	0.007 (8.2)	0.02 (18.0)	0.07 (80.6)		
	出穂時	0.3 (41.1)	0.02 (2.4)	0.01 (1.5)	0.02 (2.8)	0.092 (10.8)	0.1 (13.0)	0.6 (71.6)		
	成熟期	0.2 (26.1)	0.02 (2.3)	0.01 (1.3)	0.02 (2.9)	0.1 (12.7)	0.1 (17.0)	0.5 (62.3)		
茎葉部	処理14日	0.02 (31.5)	0.004 (6.2)	0.003 (3.7)	0.002 (2.7)	0.01 (19.3)	0.01 (16.0)	0.06 (79.4)		
	28日	0.03 (28.7)	0.008 (6.5)	0.005 (4.0)	0.003 (2.3)	0.03 (22.2)	0.03 (22.0)	0.1 (85.7)		
	出穂時	0.2 (25.8)	0.03 (4.0)	0.01 (1.4)	0.04 (5.9)	0.2 (25.8)	0.2 (32.0)	0.7 (94.9)		
	成熟期	0.06 (8.9)	0.02 (2.7)	0.01 (1.9)	0.06 (9.0)	0.2 (32.3)	0.2 (35.0)	0.6 (89.8)		
田面水	出穂時	0.002 (41.0)	0.0005 (12.0)	0.0004 (9.0)	0.0002 (6.0)	0.0008 (19.0)	-	0.004 (87.0)		
	成熟期	0.0004 (6.0)	0.002 (30.0)	0.001 (20.0)	0.001 (19.0)	0.002 (25.0)	-	0.006 (100.0)		

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

(2) 土壌中のジチオピルのニンジン、キュウリ、小麦への吸収 (資料10-2)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル
カンパニー研究部

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

比放射能； mCi/mM

放射化学的純度； % 化学的純度； %

^{13}C -ジチオピル；同位体濃度 % ^{14}C -ジチオピル；比放射能 mCi/mM

方法：

除草剤ジチオピルが処理した水田に残留した場合、後作に栽培される作物に残留物が吸収される可能性を調べる目的で、 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピルをDupo微砂壤土に混和処理し湛水条件で2週間放置した後、田面水を除去し、土壌が乾いた状態で作物を播種（ニンジン、小麦）また移植（キュウリ）した。

作物は成熟期まで生育させて部位別に試料として採取した。作物の各部位は放射能を測定した後、可能ならばその定性を行った。処理量は収量に影響が出ない量を選びニンジンおよびキュウリについては120g/ha相当、小麦については75g/ha相当とした。

ニンジン

まびきを播種後21日に行い、試料採取は播種後92日に行った。まびき時の幼植物、成熟根部、茎葉部および収穫時の土壌は燃焼分析/液体シンチレーションカウンター、HPLCにより分析した。

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

キュウリ

移植後15日にまびきを行い最終試料採取は移植後76日に行った。この間に移植後55、62および69日にも果実を採取した。まびき時の幼植物、果実、茎葉部および根部は燃焼分析/液体シンチレーションカウンター、HPLCにより分析した。

小 麦

播種後33および34日にまびきを行った。試料採取は播種後91日および115日に行った。まびき時の幼植物の茎葉部と根部、成熟植物のもみがら、穀粒、茎葉部、根部および上壤は燃焼分析/液体シンチレーションカウンター、HPLCにより分析した。

結 果：

ニンジン

処理直後の土壤中（乾土）にはジチオピル換算で、0.069ppm、播種時に0.0784ppm、収穫時（処理後92日）に0.054ppmの放射能が存在した。まびき時の幼植物中には0.0625ppmの放射能が存在したが成熟時には茎葉部で0.022ppm、根部で0.052ppmに減少した。成熟時の植物体中の放射能の主要成分はジチオピル親化合物で根部、茎葉部含有放射能のそれぞれ87.0 および51.6%に相当した。これらの濃度はそれぞれ0.046ppmおよび0.011ppmに相当した。その他の成分は0.004ppm未満の濃度にすぎなかった。

キュウリ

処理直後の土壤中（乾土）にはジチオピル換算で0.080ppm、移植時には0.088ppm、収穫時には0.044ppmの放射能が存在した。処理55～76日の間の果実中の放射能は生重量換算で0.001～0.002ppmであった。まびき時の幼植物の茎葉部および根部はそれぞれ0.004および0.031ppmの放射能を含有しており、収穫時にはそれぞれ0.009および0.052ppmとなった。キュウリ根部の放射能の主要成分は親化合物ジチオピルで含有放射能の71.4%を占めた。根部含有放射能はジチオピル換算濃度で0.037ppmであった。

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

小 麦

処理直後の土壌中（乾土）にはジチオピル換算で0.047ppm、播種時に0.046ppm、収穫時に0.036ppmの放射能が存在した。最も高濃度の放射能を含有していたのは根部で、生重量換算で、まびき時に0.198ppm、収穫時に0.262ppmとなった。茎葉部はまびき時で0.0158ppm、収穫時で0.093ppmの放射能（生重量換算）を含有していた。もみ殻中の放射能は、0.040ppmで、種子中には0.002ppmが検出された。茎葉部のクロマトグラフィーによる分析によって含有放射能を親化合物ジチオピルと そして の3つの成分に分離した。ジチオピルは茎葉部含有放射能の8.3%で濃度としては0.008ppmに相当した。

茎葉部の未同定成分は30.8%（0.028ppm）あった。

茎葉部の抽出不能成分は含有放射能の18.6%（0.017ppm）あった。

これらの結果から、処理土壌を通じた後作物への吸収はごく少量であり、吸収された後生成する代謝物の特性は水稻で観察されたものとはほぼ同様であることがわかった。

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

3. 土壌における運命 (資料11-1, 2)

(1) 畑地条件好氣的代謝 (資料11-1)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル
カンパニー研究所

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

^{13}C -ジチオピル

比放射能； mCi/mM

放射化学的純度； %

化学的純度； %

^{14}C -ジチオピル

比放射能； mCi/mM

放射化学的純度； %

化学的純度； %

供試土壌：畑地条件の好氣的代謝では以下の5種の土壌を用いた。

土 壤	Sarpy	茨城火山灰 水 田	茨城火山灰 畑 地	Dupo	Sharkey
略 号	SAR	VAP	VAU	DUP	SHA
土 性	砂壤土	壤 土	壤 上	微妙壤土	埴 土
砂 (%)	59	52	52	24	12
シルト (%)	31	35	31	68	29
粘 土 (%)	8	13	17	8	59
有 機 質 (%)	0.8	3.2	2.9	1	3.2
有 機 炭 素 (%)	0.58	5.37	4.28	0.74	1.85
容 水 量 (%) (1/3atm)	12.99	90.8	50.7	18	36.4
密 度 (g/ml)	1.11	0.71	0.86	1.06	1.17
pH	8	6.1	6.2	7.5	6.2
CEC (meq/100g)	10.3	27.1	30.8	10.7	40.3

CEC：陽イオン交換容量

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

方 法：

最大容水量の75%の水分を滅菌脱イオン水添加により保った試験土壌50gを250ml容三角フラスコに10~14日インキュベーション（25℃暗条件）した後、¹³C/¹⁴C-標識ジチオピルの土壌中濃度1.0ppm相当をエタノールまたはアセトンに溶解して処理した。フラスコの栓には揮発成分を捕集するためのトラッピングタワーをつけポリウレタンフォーム栓、アスカライト等によって捕集した。試験期間中水分は最大容水量の75%を滅菌脱イオン水の添加により保ち25℃、暗条件とした。処理後0、1、3、7、14日および1、2、3、4、6、9および12ヶ月時に試料を採取し分析に供した。茨城火山灰水田土壌については、この他に15ヶ月目に、Dupo土壌については16および18ヶ月目にも試料を採取した。

土壌中のジチオピルおよび代謝物はアセトニトリルで抽出し液体シンチレーションカウンターで放射能を計測し、HPLC/MSにより、標準物質との比較から代謝物の定性、定量を行なった。

結 果：

表-1に代謝生成物のまとめを示す。試験終了時（12ヶ月後）¹⁴C O₂として無機化した放射能は処理量の1.3%未満（6ヶ月で0.7%以下）となることが推定された。ポリウレタンフォーム栓に捕集された揮発（蒸発）物質は処理量の7.4~25.9%に相当したが土壌の種類によってその量は異なった。揮発物質のクロマトグラフィーによる分析の結果、3種の代謝物と親化合物が同定されたが、各代謝物の量は処理量の6%未満にすぎなかった。代謝物として同定されたのは

であった。もう1つの代謝物画分は未同定だが、高圧電気泳動、液液分配および誘導體化によって特性を調べたところ、非極性の酸性物質で、処理量の2%未満であった。各土壌に処理した放射能の53.0~72.9%は未変化のジチオピルとして同定された。

結合残留物すなわち水/アセトニトリルで抽出されなかった放射能の大部分は酢酸エチルの環流によるソックスレー抽出で溶出した。この放射能は一部水/アセトニトリルで抽出可能な代謝物を含んでいた。したがって、これらの代謝物は土壌粒子に化学的に吸着していたのではなく、土壌団粒構造の中にはさまっていた可能性がある。

ジチオピルの土壌中からの消失を一次反応と仮定した場合、本実験条件下での容器内半減期はDupo土壌で523日、茨城畑地土壌で1125日、Sarpy土壌で625日、茨城水田土壌で2300日、Sharkey土壌で639日となった。ただし実際の圃場条件では光、温度等の環境要因によって消失は著しく速くなる可能性が他の試験から示唆されている。

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

表-1 ジチオピルの畑地条件での好氣的土壤代謝生成物

土 壤	成分	処 理 量 に 対 す る %										
		1日	3日	7日	14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
Dupo 微砂壤土	揮発分											
	CO ₂	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.10	0.12	0.18	0.25	0.33	0.43
	ジチオピル	0.12	0.34	0.56	1.33	2.42	4.00	5.16	7.38	11.08	14.53	20.69
	土壤中 ジチオピル	90.8	95.2	90.4	90.0	86.4	79.5	77.0	73.3	64.5	59.1	53.0
	< 0.4	< 0.5	0.4~ 0.7	1.0	1.8	2.8	3.7	4.0	4.7	6.0	4.9	
	< 0.4	< 0.5	0.4~<0.9	0.7	1.1	1.5~1.8	2.2	2.2	2.7	3.0	2.5	
	< 0.2	< 0.3	< 0.3	< 0.2	< 0.5	0.9	1.3	1.6	3.2	5.7	5.1	
	総回収率	90.21	95.07	93.23	98.30	98.43	95.19	98.01	95.76	96.09	98.23	97.77
茨城 火山灰 壤土 (畑地)	揮発分											
	CO ₂	0	0	0.01	0.02	0.05	0.09	0.12	0.15	0.21	0.29	0.36
	ジチオピル	0.03	0.14	0.27	0.25	1.16	2.45	3.97	4.71	5.33	6.92	8.94
	土壤中 ジチオピル	95.3	94.1	93.0	90.7	88.3	82.0	87.3	82.6	80.2	77.0	72.9
	0.2~0.3	0.2~0.4	0.6	0.7	1.0	1.3	1.6	1.6	1.6	1.7~2.4	1.7	1.6
	< 0.3	0.4	0.5	0.6~ 0.9	0.9	1.2	1.2	1.1~1.4	1.4	1.1~1.4	1.1~1.3	
	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.2	< 0.3	0.4~ 0.6	0.5~ 0.6	0.8~1.0	1.2~1.4	1.0~1.6	1.8~ 2.0	
	総回収率	99.26	99.01	99.72	100.40	100.91	100.69	93.27	100.33	101.05	101.09	99.94
茨城 火山灰 壤土 (水田)	揮発分											
	CO ₂	0	0	0	0.02	0.08	0.209	0.31	0.49	0.74	1.06	1.33
	ジチオピル	0.03	0.13	1.30	0.35	0.84	1.82	2.62	2.62	4.90	5.52	7.35
	土壤中 ジチオピル	88.6	88.4	81.3	86.8	90.2	85.8	83.0	81.5	77.9	73.4	67.9
	< 0.1	0.1~0.3	<0.2~0.4	0.7	1.3	1.7	2.4	2.9	3.2	4.3	3.2~ 3.4	
	< 0.1	0.2	<0.1~0.3	0.4~ 0.5	0.8	0.8~ 1.4	1.6	1.8	1.9	1.8~ 2.3	1.9	
	0	0	0	0	0	0	< 0.1	< 0.2	0.4~ 0.7	1.1	1.4	
	総回収率	98.91	99.41	99.87	99.40	100.09	100.30	100.46	97.99	100.40	99.96	101.94
Sarpy 壤土	揮発分											
	CO ₂	0	0	0	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.06	0.08	0.10
	ジチオピル	0.09	0.46	0.57	1.04	3.05	5.51	7.98	11.29	15.99	22.71	25.86
	土壤中 ジチオピル	98.3	95.1	95.8	94.6	91.9	87.2	83.4	79.8	74.6	62.2	61.6
	0	< 0.2	0.3	0.4~ 0.6	0.7~ 1.0	1.6	2.5	2.5	2.9	3.2~ 3.3	4.0	
	0	< 0.2	< 0.2	0.3~<0.4	0.5~ 0.8	0.7~ 1.2	1.4	1.7	1.7	1.5~ 1.8	2.0	
	0	0	0	0	< 0.2	0.4~<0.7	0.4~ 1.1	0.6~ 1.2	0.9~ 1.1	1.2~ 1.5	1.6~ 1.7	
	総回収率	100.16	98.92	99.43	99.76	100.94	100.45	100.44	101.39	100.87	96.18	99.60
Sharkey 壤土	揮発分											
	CO ₂	0	0	0	0.01	0.02	0.05	0.07	0.10	0.13	0.19	0.24
	ジチオピル	0.04	0.16	0.70	0.74	2.01	3.21	5.85	5.78	8.90	14.44	16.83
	土壤中 ジチオピル	95.3	94.8	91.6	81.0	93.9	88.7	84.7	84.9	77.4	65.8	63.7
	< 0.1	0	< 0.2	0.1~ 0.3	0.7	0.7	0.3~ 0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8~ 1.0
	0	0	0.2~ 0.3	0.1	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.5	0.3~ 0.5	
	0	0	0	0	0.3~ 0.4	0.9~ 1.2	1.3~ 1.9	1.7~ 1.9	2.7~ 3.2	2.7~ 2.8	3.0~ 3.4	
	総回収率	97.64	96.66	95.56	88.36	99.92	97.69	97.73	98.15	96.45	95.45	94.39

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

(2) 水田条件好氣的代謝

(資料11-2)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル
カンパニー研究所

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

^{13}C -ジチオピル

^{14}C -ジチオピル

比放射能； mCi/mM

比放射能； mCi/mM

放射化学的純度； %

放射化学的純度； %

化学的純度； %

化学的純度； %

供試土壌：水田条件の好氣的代謝では以下の2種の土壌を用いた。

土 壌	茨城火山灰：水 田	Sharkey
略 号	VAP	SHA
土 性	壤 土	埴 土
砂 (%)	52	12
シルト (%)	35	29
粘 上 (%)	13	59
有 機 質 (%)	3.2	3.2
有 機 炭 素 (%)	5.37	1.85
容 水 量 (%) (1/3atm)	90.8	36.4
密 度 (g/m ³)	0.71	1.17
pH	6.1	6.2
CEC (meq/100g)	27.1	40.3

CEC：陽イオン交換容量

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

方 法：

試験土壌50gを250mℓ 容三角フラスコに入れ、水田水（米国アーカンソー州）を約120 mℓ 添加し、ほぼ2 cmの水深となるようにし、10～14日インキュベーション（25℃暗条件下）した後¹⁴C/¹⁴C-標識ジチオピルの土壌中濃度1.0ppm相当をエタノールまたはアセトンに溶解して処理した。フラスコの栓には揮発成分を捕集するためのトラッピングタワーをつけポリウレタンフォーム栓、アスカライト等によって捕集した。試験期間中25℃暗条件を保った。処理後1、3、7、14日および1、2、3、4、6および9ヶ月時に試料を採取し、分析に供した。

土壌中のジチオピルおよび代謝物はアセトニトリルで抽出し液体シンチレーションカウンタで放射能を計測し、HPLC/MSにより、標準物質との比較から代謝物の定性、定量を行った。

結 果：

表-2に代謝生成物のまとめを示す。試験終了時（9ヶ月後）に¹⁴CO₂として回収された放射能は処理量の0.1%未満だった。揮発（蒸発）物質は処理量の24.1～29.1%に相当し、Sharkey土壌でやや多かった。揮発性物質はジチオピル親化合物と同定された。

土壌抽出物のクロマトグラフィーによる分析の結果、親化合物ジチオピルと代謝物が同定・定量された。処理9ヶ月時に処理量の49.2～50.9%の放射能は未変化のジチオピルとして存在した。

が、各土壌中で検出された量は処理量の3.3%未満にすぎなかった。水/アセトニトリル抽出で抽出されなかった結合残留物は酢酸エチルの還流によるソックスレー抽出により溶出させたが、その組成はほとんど水/アセトニトリル抽出物と同一であった。

本実験条件下で、ジチオピルの土壌中からの消失を一次反応と仮定した場合、その容器内半減期はSharkey埴土で490日、茨城火山灰埴土で390日であった。

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

表-2 ジチオピルの水田条件での好氣的土壤代謝生成物

土 壤	処 理 後 成 分	処 理 量 に 対 す る %									
		1日	3日	7日	14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	9ヶ月
Sharkey 埴土	揮発分 CO ₂	0	0	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.07	0.08	0.10
	ジチオピル	2.97	5.71	8.18	9.31	15.72	19.06	20.05	24.57	27.16	29.44
	土 壌 中 ジチオピル	83.1	79.7	80.0	80.6	75.6	68.5	64.1	64.5	57.7	49.2
		0.7	0.9	0.3~0.6	0.9	1.3~1.4	0.9~1.9	1.9	1.8	2.4	3.0~3.2
		0.4~0.5	0.5~0.8	<0.4	0.7	0.8~0.9	0.7~1.2	0.9~1.4	1.1	1.3	1.7
		ND	ND	ND	ND	0.3~0.4	0.4~1.1	0.3~1.4	0.4~0.7	1.5~2.0	1.2~1.7
	未同定	<0.1	<0.2~0.5	<0.2~0.3	0.3	<0.2	ND~0.4	0.3	<0.2	<0.2~0.3	1.6~2.1
総回収率	91.53	92.25	93.87	95.77	96.94	96.72	92.81	99.28	94.82	94.62	
茨城 火山灰 埴土 (水田)	揮発分 CO ₂	0	0	0	0	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03	0.05
	ジチオピル	2.20	3.15	4.22	7.55	9.52	14.09	16.39	16.04	15.85	24.12
	土 壌 中 ジチオピル	84.5	88.1	87.1	83.9	77.1	77.5	74.4	73.2	67.6	50.9
		<0.1	<0.1	<0.2	0.4	0.5	0.8~1.1	1.2~1.4	1.5~1.7	2.3~2.5	3.3
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.3	0.3~0.5	0.3~0.6	0.8	1.0	1.5	1.8
		ND	ND	ND	ND<0.1	<0.2	ND<0.1	<0.2	<0.2	0.3~0.5	0.8~0.9
	未同定	ND	ND<0.1	ND	<0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.2	0.8~2.0	2.3
総回収率	97.44	99.11	99.05	100.72	95.52	101.95	101.63	103.09	102.88	104.39	

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

4. 環境中運命 (資料11-3~10)

(1) 揮散 (資料11-3)

試験機関：日本モンサント株式会社
生物科学研究所

報告書作成年：1987年

検体純度： %

方法：

ジチオピルをアセトンに溶解し、水500mlを入れた1000ml容丸底フラスコに添加し、初濃度0.07ppm（水溶解度の1/10程度）としてロータリーエバポレータで減圧蒸留した。試料を40℃、30mmHgで蒸留しながら、適当な時間間隔で丸底フラスコをはずして溶液をメスシリンダーに移して容量を測定後10mlを濃度測定用に採取した。試料は4回採取した。採取した試料をヘキサンで2回抽出し、脱水後ガスクロマトグラフィーによりジチオピル濃度を測定した。

得られた残液量と、濃度の関係から下式により蒸発係数Kを求めた。

$$\text{Log} (L_n / L_0) = K \times \text{Log} (X_n / X_0)$$

$$L_n = L_{n-1} \times l_n / (l_{n-1} - S)$$

L_n = 蒸留操作毎の残液量 (ml)

X_n = 蒸留操作毎の残液中のジチオピル濃度 (ppm)

S = 試料採取量 (ml)

l_n = 実測液量

結果：

ロータリーエバポレータを用いた水溶液中からの蒸発を調べた実験から求められた蒸発係数Kは0.074で、揮散しやすいことが明らかになった。これはジチオピルの蒸気圧は 4.0×10^{-6} と低いですが、水の存在下においては揮散が起こりやすいことを示している。

また、土壌残留試験における容器内試験において、易揮散性と難揮散性の2つの条件、すなわちピーカー上部をアルミホイルで緩く覆った場合と、水分が飛ばないようにきつく覆った場合の間に、消失半減期の有意な差が認められたことも一貫性をもっている。

すなわち、水の存在下における揮発はジチオピルの環境中での主要な消失経路であると考えられる。

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

(2) 加水分解

(資料11-4)

試験機関：米国モンサントアグリカル
チュラルカンパニー研究部
報告書作成年：1989年

供試標識化合物： ^{13}C / ^{14}C -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)
(標識)

^{13}C -ジチオピル

^{14}C -ジチオピル

比放射能 mCi/mM

放射化学的純度 %、化学的純度 %

方法：

滅菌脱イオン水、滅菌水田水、および滅菌した0.05Mフタル酸-カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液 (pH5.0)、0.05Mリン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液 (pH7.0)、0.1M ホウ酸/塩化カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液 (pH9.0) を用いて加水分解試験を行った。

水田水の特性は下記の通り。

水田水 (米国アーカンソー州 Keiser)

	濾過後	濾過前
pH	7.80	8.00
溶存酸素 (ppm)	8.80	8.80
懸濁固形物 (mg/ml)	<0.03	0.04
溶解固形物 (mg/ml)	0.35	0.38
電気伝導度 ($\mu\text{V}/\text{cm}$, 25°C)	541.50	555.00
有機物量 (ppm)	<10	<10

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

試験水およびガラス器具をあらかじめ滅菌し、これに¹³C/¹⁴C-標識ジチオピルをアセトニトリルに溶かして、約1ppmとなるように（アセトニトリルとして0.4%未満）添加しインキュベーション（25℃暗条件下）した。実験開始後0、2、4、9、15、20、25および30日に試料水を採取して液体シンチレーションカウンターで放射能の消失を調べクロマトグラフィーによる分解生成物の定性、定量を試みた。

結 果：

脱イオン水、水田水（pH7.8）、pH5およびpH7の緩衝液においてジチオピルの有意な加水分解は実験開始30日間でおこらなかった。pH9の緩衝液中では処理した放射能の2.0%にあたる が30日後に検出された（表1）。

これに基づく加水分解の半減期は1053日（2.9年）であり、ジチオピルの環境中での加水分解は主要な消失経路ではないことがわかった。

表1. pH9における物質収支 (回収放射能中における%)

化合物	0日	2日後	4日後	9日後	15日後	21日後	25日後	30日後
ジチオピル	100	100	100	100	99.1	98.7	98.1	98.1
	0	0	0	0	0.95	1.4	2.0	2.0

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

(3) 光分解

(資料11-5)

試験機関：米国モンサントアグリカル
チュラルカンパニー研究部
報告書作成年：1989年

供試標識化合物： $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ジチオピル (^{13}C 標識体と ^{14}C 標識物体の混合物)

(標識)

^{13}C -ジチオピル

^{14}C -ジチオピル

比放射能 mCi/mM

放射化学的純度 %、化学的純度 %

光源：500ワットキセノンランプ (300nm以下カット) 198mW/cm²

測定波長：300~750nm

方法：

水中光分解

5mM滅菌リン酸緩衝液 (pH7)、25.8mg/l フミン酸 (増感剤) 添加の5mM 滅菌リン酸緩衝液 (pH7) および滅菌水田水 (加水分解に使用のものと同じ) に、 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -標識ジチオピルを0.7ppmとなるように添加し、キセノンランプを連続照射した。通常太陽光1日12時間の日照としてキセノンランプの24時間照射は太陽光の6.83日に相当した。照射容器は25℃を保つように冷却した。試験水をランプ照射日数として5.33日まで定期的に採取した (太陽光として36.4日相当)。暗黒下においた試験水と照射した試験水をクロマトグラフィーにより定性定量した。

土壌表面光分解

滅菌Dupon土壌を1mmの厚さにペトリ皿に敷き、標識ジチオピルをヘキサンに溶解して滴下し、キセノンランプを連続照射した。暗黒下においた処理土壌と照射した処理土壌定期的に採取し、クロマトグラフィーにより定性定量した。

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

結 果：

水中

各種条件下での物質収支は表 1～3 に示す。

非増感条件下での光分解による半減期は17.6日で、増感条件下（フミン酸および水田水）ではそれぞれ20.6日および16.7日であった。非増感条件下の分解生成物の組成は対処理放射能比で親化合物ジチオピル24.5%、

だった。処理した放射能の7.3%に相当する他の生成物については構造の推定を行い、10%以下の極性生成物の特性を調べた。分解生成物の組成において、非増感条件と増感条件の間に有意な差はなかった。暗条件では親化合物以外には検出されなかった。したがって、水中光分解はジチオピルの環境中での分解消失の主要な経路であることがわかった。

上層表面

土壌中においてほとんど光分解はおこらず、が処理量
の5%生成したのにとどまった。これに基づく半減期は444.23日で、土壌表面での光分解は本剤の主要な分解消失経路ではないと考えられる。

表 1 非増感緩衝液での水中光分解試験の物質収支 (添加放射能に対する%)

キノンランプ 照射(日)	太陽光換 算(日)	ジチオピル					
0.02	0.14	100	0	0	0	0	0
0.04	0.28	100	0	0	0	0	0
0.08	0.55	100	0	0	0	0	0
0.17	1.16	96.1	3.9	0	0	0	0
0.36	2.46	85.7	8.9	5.5	0	0	0
0.90	6.15	73.6	14.4	6.6	0	0	5.4
1.23	8.40	69.2	15.6	10.3	0	0	5.0
2.00	13.67	56.9	17.8	11.6	0	0	5.9
2.34	15.98	53.0	19.0	14.9	0	0	6.6
2.92	19.94	48.6	23.3	17.6	4.5	0	6.0
3.92	26.77	38.6	22.3	15.5	5.7	5.9	6.7
5.33	36.40	24.5	27.3	14.2	4.4	4.7	7.3

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

表2 フミン酸添加緩衝液での水中光分解試験の物質収支 (添加放射能に対する%)

セノランブ 照射(日)	太陽光換 算(日)	ジチオピル					
0.02	0.14	100	0	0	0	0	0
0.04	0.28	100	0	0	0	0	0
0.08	0.55	100	0	0	0	0	0
0.17	1.16	92.4	3.9	3.7	0	0	0
0.33	2.25	85.8	8.5	5.8	0	0	0
1.00	6.83	75.7	12.2	12.1	0	0	0
2.00	13.66	61.0	17.3	18.3	3.4	0	0
3.00	20.49	52.4	20.6	15.6	2.6	0	2.8
4.01	27.39	40.3	19.5	18.2	7.0	0	5.6
5.24	35.79	33.0	24.1	17.4	7.0	0	2.5

表3 水田水での水中光分解試験の物質収支 (添加放射能に対する%)

セノランブ 照射(日)	太陽光換 算(日)	ジチオピル					
0.02	0.14	100	0	0	0	0	0
0.04	0.28	100	0	0	0	0	0
0.08	0.57	92.8	7.2	0	0	0	0
0.17	1.16	84.3	9.2	6.5	0	0	0
0.33	2.25	74.7	14.8	10.6	0	0	0
1.01	6.90	70.5	14.9	14.6	0	0	0
2.00	13.67	51.4	21.8	13.8	0	0	13.0
3.00	20.49	42.1	31.2	14.6	0	0	12.1
4.08	27.87	41.8	22.8	14.7	0	0	7.5
5.98	40.84	22.4	31.3	15.2	11.9	0	7.85

(申請者注)

ジチオピルの水田水中での実測値半減期は16.7日で、自然太陽光下での推定半減期(東京春換算値)は36.8日と計算された。

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

(4) 土壌に対する吸脱着

(資料11-6)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル
カンパニー研究部

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：¹⁴C-ジチオピル (標識)

比放射能； mCi/mM、放射化学的純度； %、化学的純度： %

方法：

¹⁴C-ジチオピルの0.1M硫酸カルシウム水溶液(0.3、0.1、0.05および0.01ppm)を6種の土壌(Drummer微砂壤土、Dupo微砂壤土、茨城火山灰水田壤土、茨城火山灰畑地壤土、Sarpy砂壤土およびSharkey埴土)に混和し、25℃で16時間連続的に攪拌した。水溶液/土壌の混合物を遠心分離し上澄液のジチオピル濃度を液体シンチレーションカウンタで分析した。

各土壌の土性、物理化学的性質を表2に示す。

結果：吸着試験の結果を表1に示した。

ジチオピルの土壌に対する吸着性は高く、その傾向はSharkey埴土で最も強く、Drummer微砂壤土で弱かった。

表1 K及びKoc'

土壌	1/n 1)	K 1)	r 1)	OC% 2)	Koc' 3)
茨城火山灰壤土(水田)	0.91	64.77	0.9995	5.37	1206
茨城火山灰壤土(畑地)	0.90	34.74	0.9990	4.28	812
Sharkey埴土	0.86	26.92	0.9989	1.85	1455
Drummer微砂壤土	0.80	10.93	0.9996	1.78	614
Dupo微砂壤土	0.83	7.91	0.9988	0.74	1069
Sarpy砂壤土	0.93	6.59	0.9912	0.58	1136

1): Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数 2): 土壌中の有機炭素含有率

3): Kを土壌のOC%で除して求めた有機炭素吸着係数(申請者の計算による)

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

表2 供試土壌の物理化学的性質

土 壤	SARPY	茨城火山灰 水田土壌	茨城火山灰 畑地土壌	DUPO	DRUMMER	SHARKEY
略 号	SAR	VAP	VAU	DUP	DRU	SHIA
土 性	砂壤土	壤 土	壤 土	微砂壤土	微砂壤土	埴 土
砂 (%)	59	52	52	24	1.11	12
シルト (%)	31	35	31	68	53	29
粘 土 (%)	8	13	17	8	24	59
有 機 物 (%)	0.8	8.6	10.7	1	2.1	3.2
有機炭素 (%)	0.58	5.37	4.28	0.74	1.78	1.85
CaCO ₃ (%)	4.58	0.75	0.17	0.42	1.25	0.08
%容水量 (1/3atm)	12.99	90.8	50.7	18	27.1	36.4
%容水量 (15atm)	6.6	48.3	35.5	6.34	14.16	24.6
密 度 (g/m ³)	1.11	0.71	0.86	1.06	1.1	1.17
pH (1:1水)	8	6.1	6.2	7.5	6.9	6.2
陽イオン交換容量 (meq/100g)	10.3	27.1	30.8	10.7	22.1	40.3
Ca	1200	710	910	790	1500	2910
Mg	225	88	138	220	455	832
Na	120	27	18	340	240	12
K	131	82	127	96	114	333
H						
粘 土 鉱 物						
% KAOLIN	20	10	10	10	20	
% MICA	10	5	10	15	20	
% SMECTITE	25			45	30	
% VERMICULITE	25	15	10	30	10	
% CHLORITE	10					
% QUARTZ	10	10	10		20	

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

(5) 代謝物の土壌に対する吸脱着

(資料11-7)

試験機関：米国モンサントアグリカルチュラル

カンパニー研究部

報告書作成年：1989年

供試標識化合物：

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

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

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

(6) 土壌中における3種の主要代謝物の生成と消失の速度 (資料11-10)

試験機関：米国モンサントアグリカル

デュラルカンパニー研究部

報告書作成年：1989年

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

(7) 魚類における生物濃縮性 (資料11-8、9)

試験機関：米国モンサントアグリカル
チュラルカンパニー研究部
アナリティカルバイオケミ
ストリー研究所

報告書作成年：1989年

供試標識化合物： ^{14}C -ジチオピル (標識)

比放射能； mCi/mM、放射化学的純度； %、化学的純度； %

①ブルーギル・サンフィッシュにおける生物濃縮性 (資料11-8)

方 法：

ブルーギル・サンフィッシュを標識ジチオピル0.0062ppmを含有する水槽で35日間暴露し、その後14日間はジチオピルを含まない水槽においた。暴露期間中、開始後、0、2-6時間、1、3、7、14、21、28および35日に魚体各部（全身、魚肉部、内臓部）の組織を採取して分析した。同様に暴露終了後の14日間（浄化期間）にも、1、3、7、10および14日目に組織を採取して分析した。分析は放射能濃度の測定および代謝物の定性定量を実施した。

結 果：

各試料採取時における生物濃縮係数は、全身、魚肉、および内臓に対しそれぞれ81~930、25~320および120~1400の範囲にあった。魚全体のBCF_{ss}およびBCF_kは下表に示す。暴露期間中の水中の ^{14}C -放射能の分析から、主要な成分は親化合物ジチオピル（水中放射能の64.5~83.6%）で

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

図-1に魚体各部の放射能濃度の消長を示す。14日の浄化期間後には、各部分での残留は除去され、全身、魚肉および内臓における除去率はそれぞれ94%、92%および93%であった。

魚体各部の¹⁴C-放射能の定性、定量の結果、全身含有放射能の69.0~80.4%は親化合物ジチオピルであった。魚肉中においては59.3~83.4%、内臓においては59.3~83.4%が親化合物ジチオピルであった。これらの濃度は全身においては1.6~3.9ppm、魚肉においては0.77~1.7ppm、内臓においては2.8~6.1ppmであった。

以上のことから、ジチオピルはブルーギル・サンフィッシュの体内に吸収され濃縮される可能性はあるが、水中濃度の減少に伴って速やかに排泄されることがわかった。

表 BCFssおよびBCFk

BCFss	760*
BCFk	780±90

* : 7~35日の平均

②コイにおける生物濃縮性

(資料11-9)

方 法 :

コイを標識ジチオピル0.0043ppm(高用量)または0.00044ppm(低用量)を含有する水槽で56日間暴露させその後14日間はジチオピルを含まない水槽においた。暴露期間中開始後、0、2-6時間、1、3、7、14、21、28、35、42、49、56日に魚体各部(全身、魚肉部、内臓部)の組織を採取し、分析した。同様に暴露終了後14日間(浄化期間)にも1、3、7、10、14日目に組織を採取して分析した。分析は放射能濃度の測定および代謝物の定性定量を実施した。

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

結 果：

各試料採取時における生物濃縮係数は高用量および低用量でそれぞれ 800 ± 230 および 1100 ± 140 であった。しかし、56日間の暴露期間後、清水にもどすと、魚体中の ^{14}C -放射能は14日間の浄化期間中に除去され、全身、魚肉、内臓からそれぞれ86%、94%および93%（高用量）あるいは96%、97%および95%（低用量）が消失した。下表に魚全体のBCF_{ss}およびBCF_kを示すし、図-2および3に魚体各部における放射能濃度の消長を示す。高用量処理液を処理3日後に採取した結果、57.0～89.7%が親化合物ジチオピルで、魚体内の残留成分の分析から、全身、魚肉および内臓それぞれ残留した放射能中の親化合物の比率は、53.3～86.7%、83.7～95.9%および66.9～89.4%であった。これらは濃度としてそれぞれ1.1～3.3ppm、1.2～2.6ppmおよび3.3～5.2ppmに対応した。低濃度処理ではこれらの濃度はそれぞれ0.45ppm、0.20ppmおよび0.58ppmであった。

これらのことから、コイにおいても、ジチオピルは生体内濃縮の可能性はあるが、清水中できわめて速く排泄されることがわかった。

ブルーギル・サンフィッシュにおいてもコイにおいても代謝物は植物、動物と同様の化合物が少量生成することがわかった。

表 BCF_{ss}およびBCF_k

	高用量 (0.0043ppm)	低用量 (0.00044ppm)
BCF _{ss}	744*	962*
BCF _k	800 ± 230	1100 ± 140

* : 1～56日の平均

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

図-1 水中およびブルーギル・サンフィッシュの魚体各部位での放射能の消長

図-2 水中およびコイの魚体各部分での放射能の消長(高用量)

図-3 水中およびコイの魚体各部での放射能の消長（低用量）

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

代謝分解のまとめ

動物：ラットに投与するとジチオピルは急速に吸収され、特に雌で脂肪組織に親和性を示したが、尿及び糞から連続的に排泄され、組織中に蓄積濃縮することはない。代謝には胆汁排泄を通じた腸肝循環が関与していることが示唆されたことから、胆管にカニューレを施したラットを用いてジチオピルの胆汁排泄を調査した。その結果、胆汁への排泄がジチオピルの消失に大きな役割を果たしていることが実際に確認された。

尿中、糞中から少なくとも23種以上同定された代謝物のうち主要代謝物は

植物、土壌で同定されたもの

と同じであった。排泄物及び組織中の代謝物の分析によりジチオピルのラットにおける解毒機構としては、

脂肪組織において

検出されたのは親化合物ジチオピルだけであった。

植物：ジチオピルの稲における吸収は極めて少なく根からほとんど茎葉部へ移行しなかった。植物体内で検出された代謝物は親化合物及び、

であった。

土壌：ジチオピルは土壌中で非常にゆっくりとした代謝をうけ、

を生成した。ジチオピルは化学的加水分解をほとんど

受けないが、水中で光分解を受け、を生成

成する。また、ジチオピルは土壌に強く吸着し、浸透移行しない。水田及び畑地の圃場条件においては、揮散、光分解、土壌代謝により消失する。土壌中のジチオピルは後作物に有意に吸収されることはなかった。また、水生生物における蓄積性も認められなかった。

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

水中での挙動：pH5、7及び9の緩衝液並びに水田水を用いた加水分解試験では、30日後でもジチオピルの分解は認められず、半減期は1053日であった。一方、pH7の緩衝液及び水田水を用いた光分解試験では、露光時間の増加に伴い、ジチオピルの濃度が指数関数的に減少し、半減期はそれぞれ17.6及び16.7時間であった。

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

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

図 I ジチオピルの動物、植物、土壌中での代謝分解経路図

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

[附] ジチオピルの開発年表