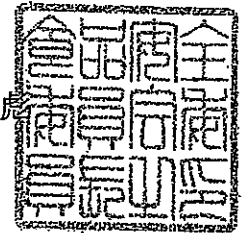


府食第 568 号
平成 21 年 6 月 11 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602005 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジメテナミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジメテナミドの一日摂取許容量を 0.038 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジメテナミド

2009年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 動物体内運命試験 (ラセミ体)	9
(2) ジメテナミド光学異性体の <i>in vitro</i> 代謝の比較検討 (ラセミ体、 <i>S</i> 体)	14
(3) ラットにおける植物代謝物の検索 (ラセミ体)	14
(4) <i>in vitro</i> (肝及び腎) 代謝の定量的検討 (ラセミ体)	15
(5) ジメテナミド及びその誘導体のラット及びヒトヘモグロビンとの共有結合能に関する研究 (ラセミ体)	15
(6) マウスにおけるスルホン酸体の検出 (ラセミ体)	16
(7) ラットにおける経皮吸収試験 (ラセミ体、 <i>S</i> 体)	16
(8) ヒト及びラットの皮膚への <i>in vitro</i> 浸透性 (ラセミ体) ①	17
(9) ヒト及びラットの皮膚への <i>in vitro</i> 浸透性 (ラセミ体) ②	17
2. 植物体内運命試験 (ラセミ体)	18
(1) とうもろこし	18
(2) だいず	19
(3) てんさい	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)	21
(2) 好氣的土壌中運命比較試験 (ラセミ体、 <i>S</i> 体)	22
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)	22
(4) 土壌表面光分解比較試験 (ラセミ体、 <i>S</i> 体)	23

(5) 土壤吸着試験 (ラセミ体)	24
(6) 土壤吸脱着試験 (S体)	24
4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験 (ラセミ体)	24
(2) 加水分解試験 (S体)	24
(3) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) (ラセミ体)	25
(4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水) (ラセミ体)	25
(5) 水中光分解試験 (滅菌自然水) (ラセミ体、S体)	25
(6) 水中光分解試験 (緩衝液) (S体)	26
5. 土壤残留試験	26
6. 作物残留試験	27
7. 一般薬理試験	27
(1) 一般薬理試験 (ラセミ体)	27
(2) 一般薬理試験 (S体、ラセミ体)	28
8. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験 (ラセミ体)	30
(2) 急性毒性試験 (S体)	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)	32
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (S体)	32
10. 亜急性毒性試験	32
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	32
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (S体)	33
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	34
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ①	35
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ②	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)	36
(3) 94週間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体)	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) (ラセミ体)	38
(2) 発生毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	39
(3) 発生毒性試験 (ラット) (S体)	39
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)	40
13. 遺伝毒性試験	40
(1) 遺伝毒性試験 (ラセミ体)	40
(2) 遺伝毒性試験 (S体)	42

1 4. その他の試験.....	43
(1) ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討（ラセミ体）.....	43
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	44
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	47
・別紙2：検査値等略称.....	49
・別紙3：作物残留試験成績.....	50
・参照.....	52

<審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 ジメテナミド（ラセミ体制剤）初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2008年 4月 11日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準設定依頼（新規：キャベツ、えだまめ、だいず
等）
2008年 6月 2日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評
価について要請（厚生労働省発食安第0602005号）、関
係書類の接受（参照2～112）
2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）（参照113）
2008年 9月 19日 第25回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照114）
2008年 11月 4日 第27回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照115）
2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照116）
2009年 4月 23日 第283回食品安全委員会（報告）
2009年 4月 23日 より5月22日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 6月 9日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）	代田真理子	細川正清
林 真（座長代理）	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***
佐々木有

納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
平塚 明
藤本成明

吉田 緑
若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

要 約

酸アミド系除草剤である「ジメテナミド」(ラセミ体)(CAS No. 87674-68-8)及び「ジメテナミドP」(*S*体)(CAS No. 163515-14-8)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス等)、植物体内運命(とうもろこし、だいず及びてんさい)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、ウサギ及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ジメテナミド投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラセミ体及び*S*体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、マウスを用いた94週間発がん性試験の3.8 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.038 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジメテナミド

英名：dimethenamid (ISO 名)

和名：ジメテナミド P

英名：dimethenamid-P (ISO 名)

3. 化学名

ジメテナミド

IUPAC

和名：(RS)-2-クロロ-N-(2,4-ジメチル-3-チエニル)-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド

英名：(RS)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl)acetamide

CAS (No. 87674-68-8)

和名：(RS)-2-クロロ-N-(2,4-ジメチル-3-チエニル)-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド

英名：(RS)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl)acetamide

ジメテナミド P

IUPAC

和名：(S)-2-クロロ-N-(2,4-ジメチル-3-チエニル)-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド

英名：(S)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl)acetamide

CAS (No. 163515-14-8)

和名：2-クロロ-N-(2,4-ジメチル-3-チエニル)-N-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエチル]アセトアミド

英名：2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]acetamide

4. 分子式

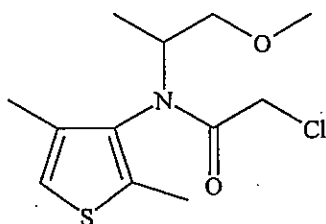


5. 分子量

275.8

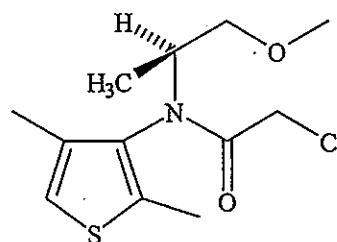
6. 構造式

ジメテナミド



*S*体:*R*体=50:50

ジメテナミドP



*S*体

7. 開発の経緯

ジメテナミドは、サンド社（スイス）によって開発されたチオフェン環を有する酸アミド系除草剤で、光学異性体（*S*体及び *R*体）のラセミ体である。非ホルモン・吸収移行型の除草剤で、雑草の幼芽部及び幼根部より吸収され、雑草の超長鎖脂肪酸の生合成を阻害することにより枯死させる。国内では 1996 年にキャベツ、だいず等に農薬登録されており、海外では EU、米国等でとうもろこし、だいず等に登録されている。

我が国では、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。今回、光学活性体であるジメテナミド P（活性成分である *S*体の純度を高めたもの）に関して、農薬登録申請（新規：キャベツ、えだまめ、だいず等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、ジメテナミドのチオフェン環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([thi-3-¹⁴C]ジメテナミド)、チオフェン環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([thi-5-¹⁴C]ジメテナミド)、またはジメテナミドPのチオフェン環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの([thi-3-¹⁴C]ジメテナミドP)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はジメテナミドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験(ラセミ体)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各3匹)に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを10 mg/kg 体重(以下、[1. (1)]において「低用量」という。)で単回経口または静脈内投与、あるいは1,000 mg/kg 体重(以下、[1. (1)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量単回経口投与群では、血中放射能濃度は雄より雌で高く、すべてのラットでC_{max}への到達は遅かった。静脈内投与後群では、投与0.25~3時間後までの間に血中放射能濃度は上昇し、投与72時間後までほぼ一定であった。高用量単回経口投与群では、投与168時間後までの血中放射能濃度に明らかな低下がみられず、T_{1/2}は算出できなかった。いずれの投与群においても、投与168時間後の血中放射能濃度は高い値を示したことから、放射能は何らかの血液成分に結合していることが考えられた。

(参照4)

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた尿中及び胆汁中排泄率ならびにカーカス¹の残留放射能の合計より、ジメテナミドの体内吸収率は雄で94.5%、雌で92.8%と算出された。(参照4)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下、同じ)。

表 1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	10				1,000	
	経口		静脈内		経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	48	72	72	4	48	72
C _{max} (µg/g)	5.45	9.83	18.9	18.1	586	434
T _{1/2} (時間)	255	334	359	294	—	—

— : 算出不可。

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを低用量または高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血液及び脾臓を除くほとんどの組織において、残留放射能濃度は投与 1 時間後に最高に達した後減少した。血液及び脾臓では投与 168 時間後まで高い濃度が持続した。(参照 4)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 1 時間後	投与 168 時間後
10	雄	肝臓(8.2)、腎臓(7.0)、血液(6.2)、甲状腺(2.2)、肺(2.1)、脾臓(1.6)、副腎(1.5)、骨髄(1.1)、腎脂肪(0.8)、血漿(0.72)	血液(5.6)、脾臓(2.4)、肺(0.98)、肝臓(0.82)、腎臓(0.68)、甲状腺(0.45)、心臓(0.38)、骨髄(0.31)、副腎(0.27)、膵臓(0.18)、唾液腺(0.12)、リンパ球(0.11)、皮膚(0.10)、脳(0.09)、胸腺(0.08)、腎脂肪(0.07)、副睾丸(0.06)、筋肉(0.06)、血漿(0.04)
	雌	腎臓(14.3)、血液(13.1)、肝臓(10.9)、甲状腺(4.9)、肺(4.7)、脾臓(4.6)、腎脂肪(4.5)、骨髄(3.0)、副腎(2.3)、卵巣(2.0)、膵臓(1.2)、心臓(1.2)、皮膚(1.0)、血漿(1.0)	血液(7.5)、脾臓(4.6)、肺(1.8)、腎臓(1.1)、肝臓(0.75)、心臓(0.61)、甲状腺(0.55)、副腎(0.50)、卵巣(0.49)、骨髄(0.42)、膵臓(0.23)、唾液腺(0.16)、脳(0.14)、胸腺(0.11)、リンパ球(0.11)、子宮(0.10)、腎脂肪(0.09)、皮膚(0.08)、筋肉(0.08)、血漿(0.03)
1,000	雄	副腎(824)、膵臓(770)、腎臓(633)、脾臓(585)、血液(538)、肝臓(399)、腎脂肪(237)、肺(180)、骨髄(144)、甲状腺(110)、心臓(100)、血漿(59)	血液(491)、脾臓(191)、肺(83)、腎臓(76)、肝臓(55)、心臓(48)、甲状腺(34)、骨髄(28)、副腎(23)、唾液腺(14)、膵臓(13)、皮膚(11)、リンパ球(10)、副睾丸(8)、脳(8)、筋肉(7)、胸腺(7)、腎脂肪(5)、血漿(4)
	雌	腎脂肪(98)、腎臓(94)、血液(87)、肝臓(72)、副腎(58)、脾臓(40)、肺(31)、卵巣(25)、甲状腺(21)、骨髄(18)、子宮(18)、膵臓(16)、心臓(13)、皮膚(13)、リンパ球(11)、血漿(10)	血液(567)、脾臓(494)、肺(119)、腎臓(86)、肝臓(62)、心臓(47)、副腎(45)、骨髄(44)、甲状腺(40)、卵巣(32)、皮膚(24)、膵臓(19)、胸腺(16)、唾液腺(15)、子宮(11)、脳(11)、筋肉(11)、リンパ球(9)、腎脂肪(7)、血漿(5)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④a. 及び b.]で得られた投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

投与量、投与条件及び性別に関係なく、ジメテナミドはグルタチオン抱合を初発反応として、それに続く酸化、加水分解等が生じる経路、または二量体形成、閉環等、広範に代謝されると考えられた。すべての投与群で同じ代謝物が検出され、代謝経路には性別及び投与量による差はみられなかった。(参照 5)

表 3 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR : 総投与放射能)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	親化合物	代謝物
10	単回経口	雄	尿	0.2	M2(3.3)、M14(1.0)、M13 及び M16(0.9)、M19(0.5)、M1+M7 及び M18(0.4)、M5、M12 及び M17(0.3)、M3 及び M4(0.2)、M6 及び M26(0.1)、M9、M10、M11、M25 及び M30(いずれも<0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	0.9	M16(2.9)、M1+M7(2.7)、M13(1.5)、M14(1.4)、M23(1.3)、M6(0.8)、M10 及び M22(0.7)、M3(0.6)、M19、M20 及び M18(0.5)、M5 及び M21(0.4)、M11(0.3)、M8(0.2)、M15、M17、M2、M25、M26 及び M30(いずれも<0.1)、未知物質等(37.9)
		雌	尿	0.7	M2(6.4)、M13(2.9)、M14(2.2)、M17(1.7)、M1+M7(1.6)、M16(1.2)、M5(1.1)、M18(0.6)、M21(0.5)、M6 及び M19(0.3)、M10、M11、M12 及び M25(いずれも 0.2)、M3、M9 及び M30(0.1)、M26(<0.1)、未知物質等(24.0)
			糞	1.2	M16(3.3)、M23(2.2)、M13(1.9)、M1+M7 及び M14(1.8)、M18(0.5)、M5 及び M19(0.4)、M3、M6、M20 及び M21(0.3)、M10 及び M11(0.2)、M22(0.1)、M2、M17、M25、M26 及び M30(いずれも<0.1)、未知物質等(29.6)
	単回静脈内	雄	尿	0.2	M2(2.4)、M16(1.1)、M14(1.0)、M13(0.9)、M4 及び M21(0.5)、M18(0.4)、M1、+M7 及び M12(0.3)、M5、M11、M19、M25 及び M30(いずれも 0.2)、M3、M6、M10 及び M17(いずれも 0.1)、M9 及び M26(<0.1)、未知物質等(20.4)
			糞	2.1	M23(3.2)、M16(2.4)、M11(1.5)、M14(0.9)、M18(0.7)、M3(0.5)、M5(0.4)、M9(0.3)、M6、M17、M19、M21、M22 及び M25(いずれも 0.2)、M1+M7、M10、M26 及び M30(いずれも 0.1)、M2(<0.1)、未知物質等(40.4)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	親化合物	代謝物
		雌	尿	0.5	M1+M7(3.9)、M2(3.4)、M14(2.5)、M13(2.3)、M17(1.9)、M16(1.0)、M25(0.9)、M18 及び M21(0.7)、M4 及び M5(0.6)、M6(0.5)、M19(0.4)、M10 及び M12(0.3)、M3、M9、M11 及び M30(いずれも 0.2)、M26(0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	0.8	M23(2.6)、M1+M7(2.1)、M16(1.3)、M14(0.6)、M11(0.5)、M18(0.4)、M3 及び M6(0.3)、M5、M21 及び M22(0.2)、M10(0.1)、M2、M15、M17、M19、M20、M25、M26 及び M30(いずれも <0.1)、未知物質等(23.7)
1,000	単回経口	雄	尿	—	M5(7.5)、M1+M7(5.3)、M2(5.0)、M16(2.8)、M14(2.7)、M17(2.5)、M21 及び M18(0.9)、M13 及び M19(0.5)、M11、M12 及び M26(0.4)、M3(0.3)、M30(0.2)、M25(0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	1.2	M16(2.0)、M1+M7(0.6)、M19(0.5)、M6(0.4)、M5、M13、M14、M18 及び M21(いずれも 0.3)、M10 及び M23(0.2)、M3 及び M22(0.1)、M2、M11、M15、M17、M20、M25、M26 及び M30(いずれも <0.1)、未知物質等(23.7)
		雌	尿	0.2	M2(6.8)、M1+M7(5.9)、M5(5.0)、M14(3.9)、M17(3.7)、M16(1.7)、M13(1.5)、M4(1.1)、M18(0.9)、M19(0.6)、M12(0.5)、M21 及び M8(0.3)、M3、M10、M11 及び M30(いずれも 0.2)、M9、M25 及び M26(<0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	1.3	M16(1.0)、M1+M7(0.4)、M6 及び M11(0.3)、M3 及び M21(0.2)、M5、M10、M13、M14、M22 及び M18(いずれも 0.1)、M2、M8、M15、M17、M19、M20 及び M23(いずれも <0.1)、未知物質等(23.7)
10	反復経口	雄	尿	—	M2(3.7)、M16(1.4)、M14(0.9)、M18(0.6)、M1+M7 及び M12(0.4)、M13 及び M19(0.3)、M5、M17 及び M26(0.2)、M11(0.1)、M3、M25 及び M30(<0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	1.4	M16(4.7)、M1、7(2.9)、M14(2.1)、M 23(1.8)、M19(0.8)、M3(0.5)、M5(0.5)、M18(0.4)、M6(0.3)、M2(<0.1)、M12(<0.1)、M13(<0.1)、M15(<0.1)、M17(<0.1)、M25(<0.1)、M26(<0.1)、M30(<0.1)、未知物質等(23.7)
		雌	尿	<0.1	M2(9.9)、M1、7(2.7)、M14(2.4)、M13 及び M16(2.1)、M5 及び M17(1.2)、M18(1.1)、M12(0.7)、M21(0.3)、M11 及び M19(0.2)、M3、M15 及び M26(0.1)、M6、M8、M10、M25 及び M30(いずれも <0.1)、未知物質等(23.7)
			糞	1.1	M1+M7(4.5)、M23 及び M16(1.7)、M13(1.1)、M14(0.9)、M6(0.6)、M18 及び M19(0.3)、M3、M5、及び M10(0.2)、M2、M8、M12、M15、M17、M21、M25、M26 及び M30(いずれも <0.1)、未知物質等(23.7)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	親化合物	代謝物
10	単回経口	雄	胆汁	<0.1	M5(6.0)、M1+M7(5.0)、M17(2.7)、M21(2.0)、M4(1.8)、M16 及び M23(0.7)、M8(0.5)、M14 及び M19(0.4)、M11 及び M2(0.3)、M18、M26 及び M30(0.2)、M10(0.1)、M9(<0.1)、未知物質等(23.7)
		雌	胆汁	<0.1	M1+M7(4.8)、M17(3.2)、M5(2.0)、M21(1.8)、M4(1.3)、M8(0.8)、M2(0.7)、M23(0.6)、M30(0.4)、M16(0.3)、M11(0.2)、M14、M18、M19 及び M26(いずれも 0.1)、M10(<0.1)、未知物質等(23.7)

— : 検出されず。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを低用量で単回経口または静脈内投与、高用量で単回経口投与、あるいは低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に標識体を単回投与して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 168 時間で糞尿中に 86~97% TAR が排泄された。尿及び糞中への排泄に、投与経路及び反復投与の影響は認められなかった。低用量群における尿中排泄率は 31~53% で、その 3/4 が投与後 24 時間で排泄された。尿中排泄率は雄より雌の方が高く、糞中排泄率は雌より雄の方が高かった。高用量群では雌雄とも尿中への排泄が優位であった。(参照 4)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
		単回経口		単回静脈内		単回経口		反復経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
投与後 24 時間	尿	23.2	35.5	24.4	36.5	11.9	16.4	24.5	38.5
	糞	34.0	32.1	45.1	18.3	4.5	2.7	36.1	20.3
	計	57.2	67.6	69.5	54.8	16.4	19.1	60.6	58.8
投与後 168 時 間	尿	35.3	46.9	31.2	49.4	61.6	63.1	34.9	53.3
	糞	57.7	47.6	56.4	36.6	30.1	26.1	61.6	39.9
	計	93.0	94.5	87.6	86.0	91.7	89.2	96.5	93.2

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを低用量で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 168 時間における胆汁中排泄は 75~82%TAR であり、その 90% 以上が投与後 24 時間で排泄された。(参照 4)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別		雄	雌
投与後 24 時間	胆汁	74.5	72.0
	尿	5.8	9.9
	糞	—	—
投与後 168 時間	胆汁	82.2	75.1
	尿	7.6	12.4
	糞	2.2	3.7
	カーカス	4.7	5.3

—: 検出されず。

(2) ジメテナミド光学異性体の *in vitro* 代謝の比較検討 (ラセミ体、*S*体)

Wistar ラットの肝切片を、12.5、25、37.5 及び 50 μ M の用量の [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドまたは[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド P と共に培養して、*in vitro* 代謝の比較検討が行われた。

ラセミ体及び *S*体の主要代謝物の比較は表 6 に示されている。

[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド処理群では、主要代謝物として M4、M7、M25、M33、M34、M35 (2 種の異性体) 及び M36 (3 種の異性体) が同定された。*in vitro* 試験における主要代謝経路は、グルタチオン抱合、ジメチルチオフェン系の酸化反応、メトキシ基の脱メチル化、スルホキシド形成のための硫黄原子の酸化及びグルクロン酸抱合体形成のための水酸化代謝物のグルクロン酸化反応であり、基本的には *in vivo* 試験での代謝経路と同様であった。

in vitro 試験での代謝率は、ラセミ体で 56.8~96.5%、*S*体で 46.0~76.5% であり、有意差は認められなかった。主要代謝物の相対量はラセミ体と *S*体と同様であり、*in vitro* 試験でのラセミ体と *S*体の代謝は質的にも量的にも同様であると考えられた。(参照 88)

表 6 ラセミ体及び *S*体の主要代謝物の比較

	HPLC 測定で得られたピークの百分率 (平均値)						
	未同定	M4	M25	M33	M35	iso M35	M36
ラセミ体	9.9	28.4	8.8	23.0	15.6	6.7	7.5
<i>S</i> 体	8.5	31.9	9.3	15.7	20.3	6.7	7.8

(3) ラットにおける植物代謝物の検索 (ラセミ体)

植物代謝物である M27、M31 及び M32 がラットで生成することを確認するために、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 1 または 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与後 3 日間の尿及

び糞を採取して代謝物の同定・定量試験が実施された。その結果、尿中では M27 及び M31 が、糞中では M27 が確認されたが、M32 は確認されなかった。(参照 6)

(4) *in vitro* (肝及び腎) 代謝の定量的検討 (ラセミ体)

雄ラットの肝サイトゾール、肝ミクロゾーム及び肝ミクロゾーム/サイトゾール腎 S9 を用いて、各種補酵素 (NADPH、GSH、FAD またはピリドキサルリン酸) の存在下または非存在下で [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドをインキュベートし、代謝物の定量的検討が行われた。

ジメテナミドは *in vitro* でラット肝及び肝/腎酵素により急速に、かつ広範囲に代謝され、M2、M17/24、M25、M27、M30、M31 及び M32 が検出された。*in vitro* における代謝経路は、第一段階としてグルタチオン抱合により M24 が生成し、その後硫黄を含む代謝物 (M17、M25、M30 及び M32) が肝及び腎の連続的な酵素反応 (主に酸化) によって生成されることが考えられた。(参照 7)

(5) ジメテナミド及びその誘導体のラット及びヒトヘモグロビンとの共有結合能に関する研究 (ラセミ体)

ラットにおける血中濃度推移の検討試験 [1. (1) ①b.] で、投与 168 時間後においても血中放射能濃度は高い値を示していたことから、放射能はラットの血液成分と結合していることが考えられたので、ラット及びヒトヘモグロビンとの共有結合能に関する試験が実施された。

① メトヘモグロビンの測定

Wistar ラット (一群雄 6 匹) に、非標識のジメテナミドを 0、25、100、200 または 400 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間連続経口投与後、血液を採取してメトヘモグロビン値が測定された。その結果、メトヘモグロビンの増加は認められなかった。(参照 8)

② アガロースゲルでのヘモグロビンの電気泳動

検体のヘモグロビンへの結合特性を検討するために、ラット及びヒトの透析溶血液と非標識のジメテナミドまたは [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 37°C で 15 分間培養し、電気泳動による分析が行われた。

ジメテナミドを溶血ラット赤血球に反応させた場合、共役結合を示唆するラットヘモグロビンとの強力な結合を示し、溶解したヘモグロビンへの放射能の取り込みが認められた。一方、溶血ヒト赤血球に反応させても電気泳動パターンに変化はなかった。(参照 8)

③ ヘモグロビン鎖への結合

検体とラット血液との相互作用を特定し、ヒトに対する外挿を行うために、前述[1. (5)②]の培養液よりグロビン、ヘム蛋白及び遊離放射能を含む上清に分離して放射能が測定された。

ラット及びヒトヘモグロビンのいずれのヘム分画にも放射能はほとんど検出されなかったが、ラットのグロビンに大部分の放射能が含まれ、ヒトのグロビンには極めて少量の放射能しか検出されなかった。(参照 8)

以上より、ジメテナミドとラットヘモグロビンとの相互作用は種特異的な反応であり、ヒトの血液とは結合しないことが示された。

(6) マウスにおけるスルホン酸体の検出 (ラセミ体)

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 1 または 100 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、投与後 96 時間の尿及び糞を採取して代謝物の検出・同定が行われた。

尿及び糞中排泄率は表 7 に、尿及び糞中の代謝物は表 8 に示されている。

排泄は雌雄で同等であった。高用量投与群では尿中排泄が増加し、糞中排泄は低下した。マウスにおいて、ジメテナミドは代謝されてスルホン酸体 (M27) 及びチオグリコール酸抱合体のスルホキシド (M31) が生成することが確認された。(参照 9)

表 7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	44.0	46.3	59.6	59.9
糞	47.3	42.1	33.6	28.3
ケージ洗浄液	1.7	2.9	1.0	0.6
合計	93.0	91.3	94.2	88.8

表 8 尿及び糞中の代謝物 (%TRR : 総残留放射能)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	尿	糞	尿	糞
M27	0.060	0.25	0.096	0.25
M31	0.25	0.25	0.24	0.40

(7) ラットにおける経皮吸収試験 (ラセミ体、S 体)

Wistar ラット (一群雄 16 匹) の刈毛した肩背部皮膚に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド (ラセミ体) を 0.2、2.2 または 21 mg/kg 体重、あるいは