

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6-15 日に強制経口 (原体: 0, 20, 60, 160 mg/kg 体重/日) 投与し発生毒性試験が実施された。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日と判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、5、6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 8 匹) の妊娠 6-18 日に強制経口 (原体: 0, 135, 300, 650 mg/kg 体重/日) 投与し発生毒性試験が実施された。

本試験において、650 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制、摂餌量減少及び流産数の増加がみられたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 650 mg/kg 体重/日と判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1.4. 遺伝毒性試験

ジメトモルフの各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。染色体異常試験のうちの 2 試験では、細胞毒性のみられる濃度で弱陽性であったが、それ以外の試験結果は全て陰性であった。(参照 2、3、5)

ジメトモルフの原体混在物及び植物代謝物であるケト体 (J) の細菌を用いた復帰突然変異試験も実施された。代謝活性系の存在の有無に係わらず、結果は陰性であった。(参照 2)

表 4 遺伝毒性試験概要 (原体及び原体混在物、農薬抄録より)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i> (ジメトモルフ)	DNA 修復試験 (Rec -assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	20~1000µg/disk (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) <i>E. coli</i> (WP 2 <i>uvrA</i>)	31.3 ~5000µg/plate (+/- S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター-V79 細胞	10~237µg/mL (-S9) 33~333µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	23.4~188µg/mL (-S9) (24 時間処理) 11.7~93.8µg/mL (-S9) (48 時間処理) 93.8~1500µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球培養細胞	10~750µg/mL (-S9) 1~422µg/mL (+S9)	-S9:陰性 +S9:細胞毒性のあ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
				る濃度で陽性
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター-V79 細胞	160µg/mL (-S9) (7,28 時間処理) 12~160µg/mL (-S9) (18 時間処理) 170µg/mL (+S9) (7,28 時間処理) 13~170µg/mL (+S9) (18 時間処理)	-S9:陰性 +S9:細胞毒性のある濃度で弱陽性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5~250µg/mL	陰性
	細胞形質転換試験	シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞	5~50µg/mL (-S9) (6, 48 時間処理) 25~265µg/mL (+S9) (6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i> (ジメトモルフ)	小核試験	マウス骨髄細胞	5000 mg/kg (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vitro</i> (J)	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA98, TA100) <i>E. coli</i> (WP 2 <i>uvrA</i>)	10~50µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジメトモルフ」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内において、低用量では速やかに吸収された。胆汁排泄を介して主に糞中に排泄された。主要代謝経路はメトキシ基の脱メチル化及びグルクロン酸抱合化であり、主要代謝物はB、C及びそのグルクロン酸抱合体であった。

植物体内では、大部分のジメトモルフが植物表面に残留した。レタスにおいて、主要代謝経路はモルホリン環の開裂及びメトキシ基の脱メチル化、それに続く抱合化であり、主要代謝物はJ、B及びその抱合体であった。

作物残留試験がジメトモルフ（E体+Z体）を分析対象化合物として実施されており、最大残留値は、最終散布後7日目に収穫した葉ねぎ（茎葉）の2.94 mg/kgであった。後作物残留試験では、いずれの作物においても残留値は検出限界以下（<0.01 mg/kg）であった。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をジメトモルフ（親化合物のみ）と設定した。

各種毒性試験結果から、神経毒性、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。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表5に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた2年間発がん性試験の11.3 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0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.11 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表5 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	米国	豪州	EU
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 40, 200, 1000 ppm	雄：73 雌：82	雄：73 雌：82	14.2	15
		雄：0, 2.9, 14.2, 73 雌：0, 3.2, 15.8, 82	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雄：リンパ球数減少 雌：回腸の限局性のうっ血	肝への影響
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 300, 800, 2400 ppm	雄：58.7 雌：69.6	/	/	/
		雄：0, 21.5, 58.7, 177.9 雌：0, 25.5, 69.6, 204.0	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少 (神経毒性は認められない)			
	2年間 慢性毒性 試験	0, 200, 750, 2000 ppm	雄：36.3 雌：11.9	雄：36.2 雌：11.9	10	9
雄：0, 9.4, 36.3, 99.9 雌：0, 11.9, 57.7, 157.7		雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制	雄：体重増加抑制、動脈炎 雌：体重増加抑制、肝のくもり硝子様病巣	雌：体重増加抑制	雌：体重増加抑制、肝細胞の変化	
2年間 発がん性 試験	0, 200, 750, 2000 ppm	雄：33.8 雌：11.3	雄：33.9 雌：11.4	12	(上記慢性毒性試験とあわせて評価)	
	雄：0, 8.8, 33.8, 94.6 雌：0, 11.3, 46.3, 132.5	雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	
2世代 繁殖試験	0, 100, 300, 1000 ppm	親動物 P雄：69.0 P雌：24.0 F ₁ 雄：78.6 F ₁ 雌：27.0	親動物 雄：20.8 雌：24	親動物 6 (100 ppm)	親動物 20	
	P雄：0, 6.9, 20.8, 69.0 P雌：0, 8.0, 24.0, 79.3 F ₁ 雄：0, 7.9, 23.7, 78.6 F ₁ 雌：0, 8.9, 27.0, 89.2	児動物 P雄：69.0 P雌：79.3 F ₁ 雄：78.6 F ₁ 雌：89.2 繁殖能 雌雄：約76 親動物：雌の体重増加抑制、摂餌量減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物 雄：20.8 雌：24.0 繁殖能 雄：69 雌：79.3 親動物：体重増加抑制 児動物：切歯萌出遅延 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物 (1000 ppm) 繁殖能 (1000 ppm) 親動物：雌の体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物 67 繁殖能 67 親動物：交配前期間の体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	米国	豪州	EU
	発生毒性試験	0, 20, 60, 160	母動物：60 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：早期胚吸収 (催奇形性は認められない)	母動物：60 胎児：60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：胚吸収率増加 (催奇形性は認められない)	60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 児動物：着床後胚死亡増加 (催奇形性は認められない)	60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 児動物：着床後胚死亡増加 (催奇形性は認められない)
マウス	2年間発がん性試験	0, 10, 100, 1000 実測値 雄：0, 9.8, 98.0, 978 雌：0, 9.8, 96.8, 977	雄：98.0 雌：96.8 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	100 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	(試験プロトコールの制限により設定されない) 衛星群でのみ1000 mg/kg 体重/日で肝重量増加 (発がん性は認められない)	(設定されていない) (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0, 135, 300, 650	母動物：300 胎児：650 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、流産の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：650 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)	300 自然流産の増加 (催奇形性は認められない)	300 体重増加抑制、摂餌量減少、胚死亡(流産) (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0, 150, 450, 1350 ppm 雄：0, 5.0, 15.3, 43.1 雌：0, 6.0, 15.5, 43.7	雄：15.3 雌：15.5 雄：前立腺重量減少、ALP増加等 雌：毒性所見なし	15 前立腺重量減少、ALP増加	15 前立腺重量減少、ALP増加等	15 肝、精巣、前立腺への影響
	1年間慢性毒性試験	0, 150, 450, 1350 ppm 雄：0, 4.9, 14.7, 44.6 雌：0, 5.0, 15.7, 47.0	雄：14.7 雌：15.7 雌雄：ALP増加、肝重量増加等	雄：14.7 雌：15.7 雄：前立腺重量減少 雌：記載なし	15 前立腺重量減少等	4.9 雄：精巣重量増加 雌：肝重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL：11.3 ADI：0.11 SF：100	NOAEL：11 cRfD：0.11 UF：100	NOAEL：6 ADI：0.06 SF：100	NOAEL：5 ADI：0.05 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット2年間発がん性試験	ラット2年間発がん性試験	ラット2世代繁殖試験	イヌ1年間慢性毒性試験

／：試験記載なし。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル]モルホリン
B	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]モルホリン
C	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]モルホリン
D	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]-2-オキシ-モルホリン
E	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]-3-オキシ-モルホリン
F	<i>N,N</i> ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノアミド
G	<i>N</i> (2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノアミド
H	<i>N</i> [3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノイル]グリシン
I	3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-プロペン酸
J	3,4-ジメトキシ-4'-クロロベンゾフェノン
K	3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリルアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分
ALP	アルカリフォスファターゼ
C _{max}	最高濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	半減期
TAR	総処理放射能
T _{max}	最高濃度到達時間

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E 体		Z 体		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) (乾燥子実) 2003年度	2	800~ 1500	3	7 14 21	0.02 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.03 <0.01 0.01	0.02* <0.01 0.01*	0.03* <0.02 0.02*
あずき (露地) (乾燥子実) 2002年度	2	375~ 500	3	7 14 21	0.01 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.05 0.08 0.06	0.04 0.06 0.05	0.05 0.07 0.06
ばれいしょ (塊茎) 1990年度	2	750	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	2	200	3	7 14 21	<0.0044 <0.0044 <0.0044	<0.004 <0.004 <0.004	<0.0056 <0.0056 <0.0056	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
はくさい (茎葉) 2000年度	2	500~ 750	3	3 7 14	0.38 0.13 0.16	0.26 0.08 0.08	0.41 0.23 0.20	0.32 0.15 0.11	0.57 0.24 0.11
キャベツ (葉球) 2004年度	2	500	3	1 7 14	0.22 0.07 0.02	0.14 0.03 0.02*	0.28 0.09 0.03	0.16 0.05 0.02*	0.30 0.08 0.03*
たまねぎ (鱗茎) 1991年度	2	600	3	7 12 14 20	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02
葉ねぎ (茎葉) 2000年度	2	500~ 750	3	3 7 14	1.70 2.79 0.30	0.87 1.47 0.15*	2.14 2.34 0.43	1.36 1.47 0.20	2.23 2.94 0.36
根深ねぎ (茎葉) 2000年度 2001年度	2	750	3	3 7 14	2.21 1.66 0.31	1.23 0.88 0.18	1.80 1.71 0.36	1.00 0.92 0.24	2.24 1.80 0.42
トマト (施設) (果実) 1987年度	2	500	3	1 3 7	0.21 0.39 0.29	0.18 0.26 0.17	0.20 0.36 0.24	0.16 0.20 0.13	0.34 0.46 0.30
ミニトマト (施設) (へたを除く果実) 2004年度	2	375~ 750	3	1 3 7	0.81 0.90 0.84	0.70 0.77 0.61	0.68 0.68 0.58	0.62 0.58 0.48	1.32 1.35 1.09
きゅうり (施設) (果実) 1987年度	2	500	3	1 3 4 7 8	0.16 0.11 0.05 0.04 0.03	0.09 0.08 0.02* 0.02 0.02*	0.14 0.07 0.01 0.02 <0.01	0.07 0.06 0.01* 0.02 <0.01	0.16 0.14 0.04* 0.04 0.03*
かぼちゃ (施設) (つる以外) 2005年度	2	450	3	3 7 14	0.222 0.209 0.173	0.101 0.101 0.076	0.247 0.231 0.206	0.115 0.116 0.090	0.214 0.218 0.165

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E 体		Z 体		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
すいか (施設) (果実) 2001 年度	2	500~ 750	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
メロン (施設) (果肉) 2004 年度	2	558~ 758	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
えだまめ (花梗を除く さや) 2004 年度	2	770~ 900	3	1	1.78	1.06	2.99	1.72	2.78
				3	1.13	0.72	2.06	1.20	1.93
				7	1.19	0.64	1.86	1.10	1.74
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1990 年度	2	1000	2	45	3.14	1.72	1.90	0.96	2.69
				61	1.09	0.87	0.63	0.55	1.42
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1991 年度	1	625~ 1000	2	30	0.88	0.86	0.53	0.48	1.35
				45	0.37	0.30	0.19	0.16	0.47
				60	0.29	0.26	0.16	0.15	0.42
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1992 年度	2	1000	2	60	0.68	0.37	0.71	0.38	0.74
				75	0.04	0.03	0.05	0.03	0.06
				90	0.01	0.01*	0.01	0.01*	0.02*
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 1991 年度	2	1000	2	28	0.65	0.54	0.39	0.36	0.90
				30	1.33	1.22	0.71	0.64	1.86
				44	0.58	0.48	0.46	0.58	0.84
				45	1.32	1.26	0.76	0.73	2.00
				58	0.51	0.45	0.31	0.27	0.72
60	1.20	0.91	0.74	0.53	1.44				
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 1992 年度	2	1000	2	59	1.03	0.86	0.84	0.72	1.58
				60	0.27	0.20	0.24	0.19	0.39
				73	0.39	0.36	0.35	0.32	0.68
				75	0.04	0.03	0.04	0.03	0.06
				90	0.05	0.03*	0.06	0.04*	0.06*

注)・合計値=E 体 (平均値) + Z 体 (平均値)

- ・ 散布には水和剤を使用した。
- ・ 一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は、検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・ 全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
- ・ 複数の試験機関で、検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した (例えば A 機関で <0.004、B 機関で <0.0044 の場合、<0.0044 とした)。

<別紙 4：後作物残留試験成績>

前作			作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
作物名 実施年度	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				E 体		Z 体		合計
						最高値	平均値	最高値	平均値	
えだまめ 2004 年度	870 ×1 770 ×2	3	だいこん (根部) 2004 年度	1	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			だいこん (葉部) 2004 年度	1	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			はくさい 2004 年度	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注)・合計値=E 体 (平均値) + Z 体 (平均値)

- ・ 散布には 50%水和剤を使用した。
- ・ 全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 農薬抄録ジメトモルフ（殺菌剤）（平成18年4月6日改訂）：
BASF アグロ株式会社
- 3 US EPA : Federal Register/Vol.67, No.188, 60916-60923 (2002)
- 4 US EPA : Federal Register/Vol.68, No.188, 55826-55833 (2003)
- 5 Australia NRA : Toxicology Evaluation of DIMETHOMORPH (NRA No. P48117A, P48103A) (1996)
- 6 European Food Safety Authority : EFSA Scientific Report (2006) 82, 1-69, Conclusion on the peer review of dimethomorph.
(URL; <http://www.efsa.europa.eu>)
- 7 食品健康影響評価について：食品安全委員会第144回会合資料1-1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai144/dai144kai-siryou1-1.pdf>)
- 8 「ジメトモルフ」、「ペントキサゾン」及び「ヨウ化メチル」の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく、食品中の残留基設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第144回会合資料1-3
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai144/dai144kai-siryou1-3.pdf>)
- 9 食品健康影響評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-1-b
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>)
- 10 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-4
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>)
- 11 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第1回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai1/index.html)
- 12 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第5回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai5/index.html)
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第2回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai2/index.html)
- 14 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第10回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai10/index.html)