

メトキシ基の脱メチル化及びグルクロン酸抱合化であった。また、副代謝経路としてモルホリン環の酸化及び開裂、それに続くグリシン体生成への経路の存在が裏付けられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

[chl-¹⁴C]ジメトモルフを用いて、ぶどう(品種: Muller-Thurgau)、ばれいしょ(品種: Bintje)及びレタス(品種: Little gem)における植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料は、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 900 mg ai/L の用量で、2本の枝の果房(0.5 mL/果房)及び葉(1.5 mL/枝の全葉)にシリンジを用いて 9、10 及び 9 日間隔で 4 回処理し、成熟果房の収穫時(最初の処理から 63 日後、最終処理から 35 日後)に採取して、処理放射能の移行について調べた。

ジメトモルフの果房及び葉への浸透・移行は少なく、総残留放射能(TRR)の殆どがアセトン洗浄により植物体表面から抽出された(果房で 72.5%、葉で 95.0%)。また、植物体に処理したジメトモルフは比較的安定であり、処理開始から 63 日後の果房及び葉においても、83~87%TRR が未変化のジメトモルフであることが確認された。

ばれいしょ試料は、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 600 mg ai/L の用量で、地上部及び土壌に 10 日間隔で 4 回噴霧処理し、初回散布 37 日後(最終散布 7 日後)の収穫時に茎葉部及び塊茎を採取して放射能を測定した。

散布放射能の殆どが茎葉部から回収され、その大部分(68%TRR)が未変化のジメトモルフであった。塊茎に含まれていた放射能は微量であったことから、ジメトモルフのばれいしょにおける移行はないものと考えられた。

レタス試料は、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 1,280 g ai/ha (1 及び 2 回目散布)及び 1,000 g ai/ha (3 及び 4 回目散布)の処理量で、移植 13 日後に初回散布した。その後 9、10 及び 11 日間隔で合計 4 回散布し、初回散布の 2 時間後及び最終散布の 4 日後に茎葉部を採取して放射能の分布及び代謝物の分析を行った。

散布されたジメトモルフは比較的安定であり、最終散布 4 日後に収穫したレタスに 102 mg/kg 相当濃度が残留しており、91.5%TRR は未変化体の親化合物であった。E 体の存在比が 44.8% (未熟レタス) から 57.6% (成熟レタス) に増加しており、Z 体の不安定性に光の関与が示唆された。代謝物として J と B が各 0.5 mg/kg (0.5%TRR) 検出され、その他に C、ならびに B 及び J の抱合体も確認された。レタスにおける主要代謝経路はモルホリン環の開裂したケト体(J)、及び 3 位メトキシ基の脱メチル化による脱メチル体(B)の生成であり、次いでこれらの抱合化を経る経路であった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験 (好氣的及び嫌氣的土壌)

[chl-¹⁴C]ジメトモルフまたは[mor-¹⁴C]ジメトモルフを用いて、砂壤土(ドイツ)及びシルト質埴壤土(英国)の表面に4.9~5.6 mg/kg 乾土の用量で滴下処理し、好氣的畑土壌条件下及び好氣的畑土壌条件下で30日間経過後、嫌氣的湛水土壌条件として、土壌中運命試験が実施された。

好氣的畑土壌条件下では、親化合物は推定半減期47日([chl-¹⁴C]ジメトモルフ)または80~90日([mor-¹⁴C]ジメトモルフ)で減衰したが、分解物は極性が高く、量が少ないために分離同定は不可能であった。これに対して、非抽出性放射能は120~180日まで漸増し、その後変動は殆どなかった。二酸化炭素は約30日間の遅滞期の後、時間の経過と共に漸増し、処理365日後には17% TAR ([chl-¹⁴C]ジメトモルフ)または28% TAR ([mor-¹⁴C]ジメトモルフ)に達した。親化合物の*E/Z*比は当初50:50であったものが、[chl-¹⁴C]ジメトモルフでは処理90日後には約30:70に、[mor-¹⁴C]ジメトモルフでは処理90日後には約40:60、試験終了時(365日)には約30:70に変化した。

好氣的畑土壌条件下で30日間経過後、嫌氣的湛水土壌条件としてさらに60日間経過させた場合、親化合物はきわめて速やかに分解し、推定半減期は5~10日([chl-¹⁴C]ジメトモルフ)または<20日([mor-¹⁴C]ジメトモルフ)で減衰した。分解物としてB及びCが、嫌氣的湛水条件とした7日後に最大(約15%)に達し、その後速やかに減衰した。嫌氣的湛水条件下では二酸化炭素の生成は殆どみられなかった。

以上のように、好氣的畑土壌条件下では、親化合物は未知中間体から直接または土壌との結合物を経由し、二酸化炭素を生成して完全に無機化すると考えられた。嫌氣的湛水条件下では二酸化炭素の生成は殆どみられないが、親化合物の減衰は好氣的畑土壌条件下よりも速やかで、ジメトキシフェニル環の脱メチル体が生成した。(参照2)

(2) 土壌吸着試験

4種類のドイツ土壌(シルト質壤土、砂壤土、砂土、シルト質砂土)及び4種類の国内土壌(埴壤土:北海道、軽埴土:石川、シルト質埴壤土:茨城、砂土:宮崎)を用いた吸着試験が実施された。

ドイツ土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.72~8.51、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 316~515、国内土壌における K_{ads} は 2.74~22.1、 K_{oc} は 183~2170 であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[chl-¹⁴C]ジメトモルフを pH 4.00 の酢酸緩衝液、pH 7.02 及び pH 9.04

のリン酸緩衝液に所定濃度添加し、70℃及び90℃の暗所条件下で10週間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの条件下でも親化合物の分解は認められなかった。(参照2)

(2) 水中光分解試験(緩衝液、自然水及び蒸留水)

[chl-¹⁴C]ジメトモルフまたは[mor-¹⁴C]ジメトモルフをpH 5.0の酢酸緩衝液に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを滅菌自然水に、非標識体を自然水及び滅菌蒸留水に添加した後、キセノンランプ照射して、水中光分解試験が実施された。

両標識体において、光照射により殆ど瞬時にE体からZ体への異性化が認められ、E/Z比は、処理前の50:50~40:60であったものが、照射3~4日後には約20:80に変化した。その後の変換は殆どみられなかった。

緩衝液及び滅菌自然水中における推定半減期は86~107日で、少量の分解物としてケト体(J)が同定された。滅菌蒸留水中での光分解はみられなかったが、自然水中での光分解は速やかであり、推定半減期は110~170時間であった。これは、自然光下での推定半減期に換算すると13~20日であった。(参照2)

5. 土壌残留試験

軽埴土(茨城)及び砂壤土(広島)を用いて、土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。推定半減期は表1に示されている。(参照2)

表1 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期(日)		
			E体	Z体	合計
容器内試験	1 mg/kg	軽埴土	15	91	25
		砂壤土	23	158	53
圃場試験	750 g ai/ha	軽埴土	25	122	119
		砂壤土	32	166	100

¹⁾: 容器内試験では原体、圃場試験では50%水和剤を使用。

6. 作物残留試験

ジメトモルフ(E体及びZ体)を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。(参照2、16)

ジメトモルフを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表2に示されている(別紙4参照)。

表2 食品中より摂取されるジメトモルフの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	小児 (1~6歳) (体重：15.8 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	596	603	441	294

7. 後作物残留試験

ジメトモルフを 870 g ai/ha で 1 回、770 g ai/ha で 2 回散布したえだまめ圃場でのだいこん (根、葉部) 及びはくさいの後作物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。いずれの作物においてもジメトモルフ (E 体及び Z 体) の残留値は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 2)

8. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 2)

表3 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	30、100、300 (強制経口)	-	30	全投与群で立毛、皮膚血流量増加、100、300 mg/kg 体重投与群でケージ内分散状態の増大、感情鈍麻、あえぎ呼吸
	自発運動	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	-	100	睡眠時間の有意な延長
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	体温	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
知覚神経系	局所麻酔作用	Hartley モルモット	雄 6	1%溶液 0.1mL (皮内)	1%溶液 0.1mL	-	影響なし
	筋弛緩作用	日本白色種 ウサギ	雄 2	1,000、1,500 (強制経口)	-	1,000	間接刺激による収縮増強あり

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
		日本白色種 ウサギ	雄 1	15、30、50 及び 30、40 の累積投与 (耳静脈内)	30	40	40 mg/kg 体重 投与群で収縮 増強、50 mg/kg 体重で死亡
呼吸・循環器系	血圧 心拍数 心電図 呼吸	ネコ	雌 3	10、30、100 µg/kg (静脈内)	30 µg/kg	100 µg/kg	心拍数わずかに増加
	瞬膜	ネコ	雌 3	10、30、100 µg/kg (静脈内)	100 µg/kg	-	瞬膜の収縮に 対する影響なし
	子宮運動	SD ラット	雌 6	3、10、30 µg/mL (Magunus 法で灌流)	30 µg/mL	-	影響なし
	摘出回腸の 自発運動による収縮	NZW ウサギ	雄 5 雌 5	3、10、30 µg/mL (Magunus 法で灌流)	30 µg/mL	-	影響なし
自律神経系	摘出回腸の アゴニストによる収縮	Hartley モルモット	雄 10 雌 10	3、10、30 µg/mL (Magunus 法で灌流)	30 µg/mL	-	影響なし
	消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄 6 雌 6	30、100、 300 (強制経口)	雄 300 雌 -	雄 - 雌 30
その他	抗炎症作用	SD ラット	雄 8 雌 8	30、100、 300 mg/mL (強制経口)	雄 - 雌 300 mg/mL	雄 30 雌 - mg/mL	雄では低用量 で炎症作用促 進、高用量で抑 制、雌では影響 なし
	溶血性	日本白色種 ウサギ	雄 3	最終濃度 10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁸ g/mL	10 ⁻³ g/mL	-	影響なし

-：作用量または無作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

ジメトモルフ原体、原体中の幾何異性体（E体及びZ体）、ならびに代謝物Jの急性毒性試験が実施された。

結果は表4に示されている。急性経口LD₅₀値は普通物相当であり、E体及びZ体の急性経口毒性に差は認められなかった。（参照2、5）

表 4 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,300	3,500	立毛、円背位、歩行異常、嗜眠、呼吸数低下、眼瞼下垂、四肢蒼白、昏睡様状態
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	3,700	運動低下、虚脱、立毛、運動失調、被毛汚染
	経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		全閉眼、半閉眼、異常な呼吸パターン、異常姿勢、被毛汚染死亡例なし
			>2.39	>2.39	
	腹腔内 ¹⁾	Emd:Wi:AF/Han ラット	327	297	
E 体	経口	Emd:Wi:AF/Han ラット 雌雄各 5 匹	4,720	4,750	運動抑制、呼吸困難、立毛、前胃潰瘍、肺うっ血、眼の混濁
Z 体	経口	Emd:Wi:AF/Han ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	淡色糞 死亡例なし
代謝物 J	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鎮静、呼吸困難、硬直、うずくまり姿勢、粗毛 死亡例なし

¹⁾: このデータは豪州評価書にのみ記載されている。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験、CrI:(HA)BR 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

眼に対する刺激性は軽微であり、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、5)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、回復群として別に 2 群 (一群雌雄各 10 匹、0 及び 1,000 ppm 混餌投与後、28 日間休薬) が用意された。

1,000 ppm 投与群の雄で WBC の減少が、雌で肝及び心比重量の増加がみられたが、Lym は背景データの範囲内にあり、肝及び心重量変化の裏付けとなるような病理学的変化は認められなかったことから、これらの変化に毒性学的な意義はないものと考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも有意な毒性所見はみられなかった
ので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄:73 mg/kg 体重/日、雌:82 mg/kg
体重/日) と考えられた。(参照 2、3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体:0、150、450 及び
1,350 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,350 ppm 投与群で雄に ALP の増加及び前立腺の線維症を伴う重量減少
がみられた。同群の雌では ALP の有意な増加はみられなかったが、1 年間
慢性毒性試験では同用量で、13 週から有意な増加が認められていることか
ら、ALP の増加は雌でもあるものと考えられた。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雌雄に ALP 増加等が認められたの
で、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄:15.3 mg/kg 体重/日、雌:15.5mg/kg
体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体:0、300、800 及
び 2,400 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,400 ppm 投与群で雌雄に摂餌量減少を伴う体重増加
抑制がみられたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄:58.7 mg/kg 体重
/日、雌:69.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められな
かった。(参照 2)

(4) 28 日間亜急性毒性試験 (♂及び♀異性体、ラット)

Fischer ラット (一群雌雄 7 匹) を用いた ♂及び♀異性体の強制経口 (検
体:0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試
験が実施された。

本試験において、♂及び♀異性体のいずれにおいても、100 mg/kg 体重/
日以上投与群の雌雄に、肝重量の増加及び肝細胞脂肪空胞化が認められた
ので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体:0、200、750 及び
2,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 ppm 投与群で雌雄に体重増加抑制及び軽度の貧
血、雄に腸間膜血管拡張及び動脈炎 (特に脾臓) の発現頻度の増加等がみ
られ、750 ppm 投与群で雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は

雄で 750 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (11.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、450 及び 1,350 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、1,350 ppm 投与群で雌雄に ALP の増加、肝重量の増加、雄に肝脂肪滴の増加、前立腺重量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄 : 14.7 mg/kg 体重/日、雌 : 15.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、3、5)

(3) 2年間発がん性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、750 及び 2,000 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、2,000 ppm 投与群で雌雄に体重増加抑制、肝細胞のくもり硝子様病巣の出現頻度の増加、雄に腸間膜血管の拡張及び動脈炎 (特に脾臓) の出現頻度の増加等が、750 ppm 投与群で雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 750 ppm (33.8 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (11.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

(4) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。また、52 週間投与の衛星群 (対照群 : 雄 4 匹、雌 5 匹、高用量群 : 雌雄各 15 匹) が設定された。衛星群では、投与 14 週後に対照群の全動物と投与群の雌雄各 8 匹を中間と殺した。

衛星群の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与 14 週時に肝重量の増加がみられた。52 週時には対照群を設けなかったため、肝重量に関して直接比較ができなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の肝重量は背景データを上回っていた (雄で 17%、雌で 32%)。しかし、14 週時の検査で肝臓には投与に関連した病理組織学的変化がみられなかったことから、これら肝重量変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で雌雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日 (実測値 ; 雄 : 98.0 mg/kg 体重/日、雌 : 96.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代: 一群雌雄 30 匹、F₁ 世代: 一群雌雄 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

1,000 ppm 投与群で P 世代の雌に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。同群では児動物 (F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}) に切歯萌出の僅かな遅延もみられたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄: 69.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 78.6 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌: 24.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 27.0 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄: 69.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 79.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 78.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 89.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 2、3)

(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 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.1% Tween 80 水溶液) 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/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、胎児で着床後胚死亡率の軽度な増加が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。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 及び 650 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.1% Tween 80 水溶液) 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/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少及び流産数の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 650 mg/kg 体重/日であると考えられた。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 (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)、肺線維芽細胞 (V79) 及

びヒト末梢リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞を用いた細胞形質転換試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。染色体異常試験のうちの 2 試験では、代謝活性化系存在下、細胞毒性のみられる濃度で陽性であったが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、5)

ジメトモルフの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 5 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
ジメトモルフ (原体)			
<i>in vitro</i>			
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.3 ~5,000 µg/プレート (+/- 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肺線維芽細胞 (V79)	10~237 µg/mL (-S9) 33~333 µg/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)	23.4~188 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 11.7~93.8 µg/mL (-S9) (48 時間処理) 93.8~1,500 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)	160 µg/mL (-S9) (7, 28 時間処理) 12~160 µg/mL (-S9) (18 時間処理) 170 µg/mL (+S9) (7, 28 時間処理) 13~170 µg/mL (+S9) (18 時間処理)	-S9 で陰性 +S9 で弱陽性
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球培養細胞	10~750 µg/mL (-S9) 1~422 µg/mL (+S9)	-S9 で陰性 +S9 で陽性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5~250 µg/mL	陰性
細胞形質転換試験	シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞	5~50 µg/mL (-S9) (6, 48 時間処理) 25~265 µg/mL (+S9) (6 時間処理)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 J				
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、 TA98、TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10~50 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。胆汁中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 7 日後に収穫した葉ねぎ (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定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

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。

各種試験結果から、農産物中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。

各試験における無毒性量等は表 6 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がラットを用いた 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

表6 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	0,40,200,1,000ppm	雄: 73 雌: 82	雄: 73 雌: 82	14.2	15
		雄: 0,29,142,73 雌: 0,32,158,82	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	0,300,800,2,400ppm	雄: 58.7 雌: 69.6	/	/	/
		雄: 0,215,587,178 雌: 0,255,696,204	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	0,200,750,2,000ppm	雄: 36.3 雌: 11.9	雄: 36.2 雌: 11.9	10	9
雄: 0,94,363,999 雌: 0,119,577,158		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	0,200,750,2,000ppm	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: 0,88,338,946 雌: 0,113,463,133	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	0,100,300,1,000ppm	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: 0,69,208,69.0 P雌: 0,80,24.0,79.3 F ₁ 雄: 0,79,23.7,78.6 F ₁ 雌: 0,89,27.0,89.2	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 79 親動物 雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制、 摂餌量減少 児動物: 毒性所見なし (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 (1,000 ppm) 繁殖能 (1,000 ppm) 親動物: 体重増加抑制 (雌) (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、摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡率軽度増加 (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：着床後胚死亡率増加 (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, 1,000 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1,000 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 胎児：毒性所見なし (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, 1,350 ppm 雄：0, 5.0, 15.3, 43.1 雌：0, 6.0, 15.5, 43.7	雄：15.3 雌：15.5 雌雄：ALP 増加等	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, 1,350 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	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
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-オキソ-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-オキソ-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-オキソ-2-プロペニル]-2-オキソ-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-オキソ-2-プロペニル]-3-オキソ-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