

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

14. 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

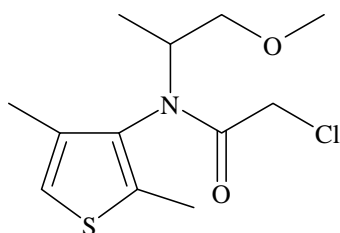
$C_{12}H_{18}ClNO_2S$

#### 5. 分子量

275.8

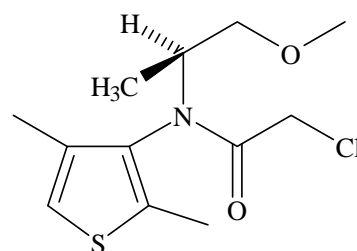
#### 6. 構造式

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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([thi-3- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミド)、チオフェン環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([thi-5- $^{14}\text{C}$ ]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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([thi-3- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]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<sup>1</sup>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)

<sup>1</sup> 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	
投与方法	経口		静脈内		経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	48	72	72	4	48	72
C <sub>max</sub> (μg/g)	5.45	9.83	18.9	18.1	586	434
T <sub>1/2</sub> (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-<sup>14</sup>C]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)、M23(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-<sup>14</sup>C]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	
投与方法		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-<sup>14</sup>C]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  $\mu$ M の用量の [thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミドまたは[thi-3-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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 またはピリドキサーリン酸) の存在下または非存在下で [thi-3-<sup>14</sup>C]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と考えられた。(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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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

[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド P (S体) を 0.2、1.8 または 17 mg/kg 体重の用量で 4 または 8 時間暴露し、経皮吸収試験が実施された。

8 時間暴露の 72 時間後における各試料の放射能分布は表 9 に示されている。

Frontier 6.0 媒体を用いたラセミ体の経皮吸収は約 18%TAR に限定され、用量を上げて吸収は増加せず、皮膚浸透性の飽和が示唆された。一方、S 体の吸収量は最大 27%TAR で、用量相関的に増加し、皮膚浸透性に飽和は示唆されなかった。ラセミ体と S 体にみられた皮膚浸透性の違いは、用いた製剤媒体の違いによるもので、同じ媒体を用いた場合には同等であり、ラセミ体及び S 体固有の浸透性によるものではなかった。(参照 10)

表 9 8 時間暴露の 72 時間後における各試料の放射能分布 (%TAR)

被験物質	ラセミ体				S 体		
	0.2 <sup>a</sup>	2.2 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	21 <sup>b</sup>	0.2 <sup>b</sup>	1.8 <sup>b</sup>	17 <sup>b</sup>
投与量(mg/kg 体重)							
尿	8.9	4.2	3.9	11.6	5.0	10.6	8.4
糞	5.4	3.2	3.5	10.6	6.3	10.9	11.0
ケージ洗浄液	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.3
血球	0.5	0.3	0.2	0.6	0.4	1.3	0.6
血漿	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
肝臓	0.3	0.2	0.1	0.2	0.3	0.3	0.2
カーカス	2.8	1.5	1.3	3.0	2.7	3.8	2.8
合計 (吸収)	18.2	9.6	9.1	25.8	15.2	27.3	23.3

<sup>a</sup>: Frontier 6.0 媒体を使用

<sup>b</sup>: BAS 656 07 H 媒体を使用

#### (8) ヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性 (ラセミ体) ①

Wistar ラット (一群雄 3 匹) の腰背部皮膚及びヒト (白色人種女性、一群 3 人) の死亡直後の胴腹部皮膚に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミドを 5、20 または 80 mg/mL の用量で暴露し、皮膚浸透性について検討された。

0~8 時間で浸透した検体は、ヒト及びラットとも暴露量の 1%未満であり、皮膚のバリア機能が確認された。0~24 時間においては、ヒト及びラットでそれぞれ暴露量の 2.9 及び 2.4%が浸透した。(参照 11)

#### (9) ヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性 (ラセミ体) ②

雌の Wistar ラットの腰背部皮膚 (一群の試料数 10) 及びヒト (白色人種) の背部または腹部皮膚 (一群の試料数 10) に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミドを 0.4、4 または 40 mg/mL の用量で暴露し、皮膚浸透性について検討された。

24 時間の暴露で、ラットでは用量に関係なく暴露量の約 40%が皮膚へ

浸透した。ヒトでは皮膚洗浄液から最も多くの放射能が検出され（中用量及び高用量群で約 80%）、皮膚への浸透は低用量群で最大 26%であった。（参照 12）

## 2. 植物体内運命試験（ラセミ体）

### (1) とうもろこし

とうもろこし（品種：不明）の播種 1 日後に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド乳剤を 1,680 g ai/ha（実使用最高薬量）または 4,480 g ai/ha（過剰薬量）の用量で土壌表面に発芽前処理し、処理 50、116 及び 130 日（収穫期）後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 10 に、実使用最高薬量処理区の茎葉試料における代謝物は表 11 に示されている。

とうもろこしは土壌よりジメテナミドを吸収し、総残留放射能は処理量に比例して増加した。放射能吸収率は両処理区とも処理 50 日後に採取した茎葉試料において最大であり、処理量の 0.7%であった。両処理区の試料において、植物体内における茎葉部から穂軸及び穀粒への放射能の移行は小さく、90%TRR 以上が茎葉部に存在した。植物の生育に伴いメタノール抽出性放射能が減少し、非抽出残渣に多くの放射能が残留した。

代謝物の内訳は両処理区の茎葉試料でほぼ同様であり、親化合物はいずれの試料からも検出されなかった。代謝物として M23、M26、M27、M30、M31 及び M32 が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、未同定化合物が 30 以上分離されたが、それらの生成量はいずれも 10%TRR 及び 0.05 mg/kg 以下であった。穀粒試料については、総残留放射能が少なかったため代謝物の同定は行われなかった（0.01 mg/kg）。（参照 13）

表 10 各試料における放射能分布

試料		実使用最高薬量処理区		過剰薬量処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
処理 50 日後	茎葉	0.308	100	0.752	100
	穂軸	0.403	96.7	1.120	96.2
処理 116 日後	穂軸	0.012	0.9	0.039	1.0
	未成熟穀粒	0.021	2.4	0.051	2.8
処理 130 日後	茎葉	0.504	91.8	1.600	91.5
	穂軸	0.021	1.9	0.056	1.9
	成熟穀粒	0.022	6.3	0.059	6.5

表 11 実使用最高薬量処理区の茎葉試料における代謝物 (%TRR)

茎葉試料	親化合物	代謝物						
		M23	M26	M27	M30	M31	M32 <sup>a</sup>	未同定化合物 <sup>c</sup>
処理 50 日後	ND	3.6	2.3	6.1	1.6	1.7	3.7	64.4
処理 116 日後	ND	0.6	1.2	7.4	3.7	2.9	0.6	69.5
処理 130 日後	ND	1.4 <sup>b</sup>		2.5	2.0	0.7	5.6	76.2

ND：検出されず。

<sup>a</sup>：M32 の他、M9 及び M11 を含む可能性あり。

<sup>b</sup>：M23 と M26 の合計。

<sup>c</sup>：10%TRR 以下、0.05 mg/kg 以下の 30 種以上の化合物を含む。

## (2) だいず

だいず（品種：不明）の播種 1 日後に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド乳剤を 1,680 g ai/ha（実使用最高薬量）または 3,370 g ai/ha（過剰薬量）の用量で土壌表面に発芽前処理し、処理 49、100 及び 118 日（収穫期）後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 12 に、実使用最高薬量処理区の各試料における代謝物は表 13 に示されている。

だいずは土壌よりジメテナミドを吸収し、総残留放射能は処理量と比例して増加した。両処理区の試料において、吸収された放射能のほとんどが根及び茎葉部に留まることが示された。

代謝物の内訳は、処理 49 及び 100 日後の茎葉及び 118 日後の子実においてほぼ同様であり、親化合物はいずれの試料からも検出されなかった。主要代謝物は M23、M27、M30 及び M31 であった。また、30 種以上の未同定化合物が検出されたが、それぞれの生成量はいずれも 5%TRR 及び 0.02 mg/kg 以下であった。（参照 14）

表 12 各試料における放射能分布

試料		実使用最高薬量処理区		過剰薬量処理区	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
処理 49 日後	茎葉	2.16	100	3.72	100
処理 100 日後	茎葉	1.86	95.3	2.94	93.7
	未成熟子実	0.092	4.7	0.196	6.3
処理 118 日後	茎葉	2.12	58.3	2.37	54.9
	子実	0.24	5.6	0.483	4.1
	根	2.64	36.2	5.08	38.3

表 13 実使用最高薬量処理区の各試料における代謝物 (%TRR)

試料	親化合物	代謝物			
		M23	M27	M30+M31	未同定化合物 <sup>a</sup>
処理 49 日後 茎葉	ND	16.8	7.0	6.0	52.5
処理 100 日後 茎葉	ND	5.3	10.6	7.8	61.9
処理 118 日後 子実	ND	3.7	7.5	11.7	56.0

ND：検出されず。

<sup>a</sup>：5%TRR 以下、0.02 mg/kg 以下の 30 種以上の化合物を含む。

### (3) てんさい

てんさい（品種：GALA）の子葉展開後に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド乳剤を 450 g ai/ha（実使用最高薬量）の用量で 3 回（処理間隔を 9～12 日として合計 1,350 g ai/ha 処理）、または 900～1,800 g ai/ha（過剰薬量）の用量で 4 回（処理間隔を 8～21 日として合計 5,400 g ai/ha）を植物体全体に散布し、最終処理 126 日日後（実使用最高薬量処理区）または 105 日日後（過剰薬量処理区）に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

実使用最高薬量処理区の各試料における代謝物は表 14 に示されている。

茎葉部及び根部のいずれにおいても親化合物は検出されなかった。主要代謝物として、根部では M23、M27、M28 及び M29 が、茎葉部では M27、M29 及び M30 が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、50 種以上の未同定化合物が検出されたが、それぞれの生成量はいずれも 10%TRR 以下であった。（参照 15）

表 14 実使用最高薬量処理区の各試料における代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	親化合物	代謝物					未同定化合物 <sup>a</sup>
			M23	M27	M28	M29	M30	
根	0.078	ND	1.1	6.0	2.3	5.7	ND	61.2
茎葉	0.284	ND	ND	6.5	ND	1.0	9.4	75.1

ND：検出されず。

<sup>a</sup>：10%TRR 以下の 50 種以上の化合物を含む。

以上より、植物における代謝には植物種間で大きな差はみられず、主要代謝経路は、塩素と水酸基の置換反応、その後の水酸基の酸化による M23 の生成（とうもろこし、だいず及びてんさい）、グルタチオンの抱合による M24 生成、その加水分解による M25 の生成、M25 の脱アミノ化による M26（とうもろこし）及び M32（とうもろこし）の生成、またはマロン酸との反応による M29（てんさい）の生成、次いで酸化による M28（てんさい）、M30（とうもろこし、だいず及びてんさい）及び M31（とうもろこし及び

だいず)の生成、 $\beta$ -リアーゼ開裂及び酸化による M27 (とうもろこし、だ  
いず及びてんさい)の生成と考えられた。M23 の一部は土壌からも吸収さ  
れると推定された。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)

壤土 (米国アイオワ州) を用いて、[thi-3- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミドを乾土あた  
り 2.93 mg/kg(湿土あたり 2.36 mg/kg)となるように湿潤土壌及び  $\text{HgCl}_2$   
で処理した土壌にそれぞれ混和処理し、暗条件下、 $25^\circ\text{C}$ で最長 365 日間  
インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における残留放射能は表 15 に、湿潤土壌における抽出放射能の  
主要成分は表 16 に示されている。

$\text{HgCl}_2$  処理土壌では、この処理を行っていない土壌と比べて土壌中残留  
放射能の減少が緩慢であったことから、好氣的土壌におけるジメテナミド  
の分解に微生物が関与していることが示唆された。

好氣的土壌中でジメテナミドは経時的に分解し、処理 365 日後には  
2.2%**TAR** まで減少した。主要分解物は M23 及び  $^{14}\text{CO}_2$  であった。M23  
は試験の経過とともに増加し、90 日後に最大 (14.8%**TAR**) となった後  
徐々に減少した。 $^{14}\text{CO}_2$  の生成は試験の経過とともに増加し、365 日後に  
は 17.7%**TAR** に達した。抽出残渣は 365 日後には 22.3%**TAR** まで増加し  
た。また、M27、Fr.1B 及び Fr.4 (それぞれ M27 及び M23 に類似した構  
造を持つ)、さらに数種の未同定代謝物が検出されたが、その生成量はい  
ずれも 10%**TAR** 未満であった。

好氣的土壌中でのジメテナミドの推定半減期は 38 日であった。(参照  
16)

表 15 各土壌における残留放射能

	湿潤土壌		$\text{HgCl}_2$ 処理土壌	
	% <b>TAR</b>	mg/kg 湿土	% <b>TAR</b>	mg/kg 湿土
処理 0 日後	98.1	2.25	87.6	2.01
処理 365 日後	51.6	1.18	79.5	1.82

表 16 湿潤土壌における抽出放射能の主要成分

分解物	処理 0 日後		処理 90 日後		処理 365 日後	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
親化合物	100	2.29	18.3	0.42	2.2	0.05
M23	0.9	0.02	14.8	0.34	6.6	0.15
M27+ Fr.1B <sup>a</sup>	1.1	0.03	6.1	0.14	7.4	0.17
Fr.4 <sup>b</sup>	0.2	0.01	5.9	0.14	4.6	0.11
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	—	—	6.1	0.14	17.7	0.41

—：未分析

<sup>a</sup>：Fr.1BはM27によく似た構造の化合物と推定される。

<sup>b</sup>：Fr.4はM23によく似た構造の化合物と推定される。

## (2) 好氣的土壌中運命比較試験（ラセミ体、*S*体）

埴壤土（米国イリノイ州）に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド（ラセミ体）または[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド P（*S*体）を乾土あたり 1.9 mg/kg（1,400 g ai/ha 相当量）となるように混和処理し、暗条件下、23±1℃で最長 182 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。さらに、5 倍量の過剰量処理区を設定し分解物の同定試験が実施された。

処理 182 日後における放射能分布は表 17 に示されている。

ラセミ体及び *S* 体のいずれにおいても、試験の経過に伴いメタノール系溶媒による抽出性放射能が減少した。結合性放射能は経時的に増加し、その 55%の 21.9%TAR がフミン酸画分に存在した。親化合物は徐々に分解し、処理 182 日後には 1.5～1.6%TAR（0.023～0.025 mg/kg）まで減少した。分解物として M11、M23、M26、M27、M30、M31 及び M32 が同定されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。未同定分解物は 10%TAR を超えたが、それぞれが 5%TAR 未満の多種の分解物を含んでいた。主要分解物は約 30%TAR 生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、多種の極性化合物に分解された後、無機化されると考えられた。

推定半減期は両化合物とも 10 日であった。

両化合物間には、好氣的土壌中における挙動及び分解に差はないものと考えられた。（参照 89）

表 17 処理 182 日後における放射能分布

	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		抽出性放射能		フルボ酸画分		フミン酸画分		非抽出画分	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
ラセミ体	28.5	0.455	26.8	0.427	8.0	0.128	21.9	0.350	9.6	0.153
<i>S</i> 体	29.2	0.465	24.8	0.396	7.6	0.120	21.9	0.350	10.4	0.165

## (3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験（ラセミ体）

壤土（米国アイオワ州）に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミドを乾土あたり 2.93 mg/kg（湿土あたり 2.36 mg/kg）となるように混和処理し、暗条件下、

25℃で、最初の 30 日間は好氣的条件で、その後は嫌氣的条件で最長 93 日間インキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出放射能の主要成分は表 18 に示されている。

土壤中残留放射能は、好氣的条件下の 30 日後で 97.6%TAR、嫌氣的条件下の 58 及び 93 日後で 92.8%TAR 以上であり、揮発性成分の生成による放射能の減少はみられなかった。

嫌氣的土壤中ジメテナミドは経時的に分解し、93 日後には 36.2%TAR まで減少した。主要代謝物は M23 であった。M23 は試験の経過とともに増加し、93 日後に 8.7%TAR 生成した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量は 93 日後で 3.3%TAR であった。抽出残渣は 93 日後には 19.2%TAR まで増加した。

好氣的及び嫌氣的土壤中でのジメテナミドの推定半減期は 53.8 日であった。(参照 17)

表 18 抽出放射能の主要成分 (%TAR)

分解物	好氣的条件下				嫌氣的条件下			
	処理 0 日後		処理 30 日後		処理 58 日後		処理 93 日後	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
親化合物	100	2.29	55.9	1.28	45.0	1.03	36.2	0.83
M23	0.9	0.02	3.9	0.09	7.4	0.17	8.7	0.20
M27 + Fr.1B <sup>a</sup>	1.1	0.03	2.2	0.05	2.4	0.06	3.5	0.06
Fr.4 <sup>b</sup>	0.2	0.01	2.0	0.05	3.0	0.07	2.4	0.06
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	—	—	1.5	0.04	2.0	0.05	3.3	0.08

—：未分析。

<sup>a</sup>：Fr.1B は M27 によく似た構造の化合物と推定される。

<sup>b</sup>：Fr.4 は M23 によく似た構造の化合物と推定される。

#### (4) 土壤表面光分解比較試験 (ラセミ体、S体)

埋壊土 (米国イリノイ州) に、[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミドまたは[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド P を乾土あたり 1.9 mg/kg (1,400 g ai/ha 相当量) となるように添加した後、22±1℃で最長 23 日間キセノン光 (光強度：783 W/m<sup>2</sup> (ラセミ体)、743 W/m<sup>2</sup> (S体)、波長：300~800 nm) を照射して土壤表面光分解試験が実施された。

ラセミ体及び S体はいずれも緩やかな分解を示し、23 日後にそれぞれ 57.6 及び 64.3%TAR の親化合物が残存していた。主要分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、23 日後の生成量はラセミ体及び S体でそれぞれ 12.3 及び 10.1%TAR であった。その他多数の未知分解物が認められたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

推定半減期は、ラセミ体及び S体でそれぞれ 29.9 及び 44.7 日 (北緯



40°、正午の春季太陽光換算でそれぞれ 40 及び 56.8 日)であった。

両化合物間には、土壤表面光分解における挙動及び分解に差はないものと考えられた。(参照 90)

#### (5) 土壤吸着試験 (ラセミ体)

4 種類の国内土壤 [埴壤土 (福島)、砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知) 及び砂土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.5~1.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 32~87 であった。(参照 18)

#### (6) 土壤吸脱着試験 (S体)

5 種類のヨーロッパ土壤 [砂質埴壤土 (イタリア)、埴壤土 (ギリシャ)、砂壤土 (英国)、シルト質壤土 (フランス) 及び砂土 (ドイツ)]、5 種類の米国土壤 [埴土 (アリゾナ州)、壤土及び砂壤土 (カリフォルニア州) ならびに埴壤土及びシルト質壤土 (イリノイ州)] 及び 1 種類の国内土壤 [砂壤土 (茨城)] を用いて土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$ 、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$ 、脱着係数  $K_{des}$ 、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K_{desoc}$  は表 19 に示されている。(参照 91、92)

表 19 各土壤における吸着係数及び脱着係数

供試土壤	吸着係数		脱着係数	
	$K_{ads}$	$K_{oc}$	$K_{des}$	$K_{desoc}$
ヨーロッパ土壤	1.23~13.5	90~474	2.40~20.9	110~609
米国土壤	0.72~3.02	105~247	1.40~3.89	138~357
国内土壤	3.34	58.0	4.19~4.98	72.5~86.2

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験 (ラセミ体)

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、ジメテナミドを 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加した後、暗条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で最長 6 カ月間インキュベートして加水分解試験が実施された。

試験期間中、pH 4~9 の各緩衝液中でのジメテナミド分解は認められなかった。(参照 19)

#### (2) 加水分解試験 (S体)

[thi-3- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミド P を、pH 5 (リン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるよ

うに添加した後、暗条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で最長 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジメテナミド P は、pH 5~9 の各緩衝液中で試験期間中安定であり、推定半減期は 30 日以上であった。ラセミ体と同様に、*S* 体において加水分解は環境中での分解要因ではないと考えられた。(参照 93)

### (3) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) (ラセミ体)

滅菌した pH 7 のリン酸緩衝液に、[thi-3- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミドを 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加した後、 $25^\circ\text{C}$ で最長 19 日間キセノン光 (光強度:  $855 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

親化合物は徐々に分解し、19 日後には 42.7 %TAR まで減少した。主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  であり、19 日後に 7.8 %TAR 生成した。分解物として M-PC1、M3、M9 及び M11 が同定されたが、生成量は試験期間を通して 1.9 %TAR 以下であった。また、多数の未同定化合物が認められたが、いずれも 4%TAR 以下であった。

推定半減期は 16.4 日 (北緯  $40^\circ$ 、正午の春季太陽光換算で 23.9 日) であった。(参照 20)

### (4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水) (ラセミ体)

滅菌蒸留水 (pH 6.94) 及び自然水 (荒川水系河川水、pH 7.21) に、ジメテナミドを 1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加した後、滅菌蒸留水では  $25^\circ\text{C}$ で最長 7 日間キセノン光 (光強度:  $25.4 \sim 27.6 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長: 310~400 nm) を、自然水では  $25^\circ\text{C}$ で最長 3 日間キセノン光 (光強度:  $27.1 \sim 29.5 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長: 310~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水では、親化合物は 7 日後に 74%TAR まで減少し、推定半減期は 333 時間であった。自然水では、親化合物は 3 日後に 26%TAR まで減少し、推定半減期は約 36 時間であった。(参照 21)

### (5) 水中光分解試験 (滅菌自然水) (ラセミ体、*S*体)

滅菌自然水 [池水 (米国ミネソタ州)、pH 7.4] に、[thi-5- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミドまたは [thi-5- $^{14}\text{C}$ ]ジメテナミド P を 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加した後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 17 日間キセノン光 (光強度:  $597 \text{ W}/\text{m}^2$ 、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ラセミ体及び *S* 体とも親化合物は徐々に分解し、17 日後にはそれぞれ 24.4 及び 29.8%TAR まで減少した。主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  であり、17 日後の生成量はラセミ体及び *S* 体でそれぞれ 35.1 及び 26.9%TAR であった。

その他に M11、M15、M15 酸化体、側鎖水酸化体及びアルデヒド誘導体が同定された。ラセミ体では M11 及び M15 の合計が 8 日後に 15.9% TAR 検出されたが、その他の分解物は試験期間を通していずれも 10% TAR 未満であった。未同定化合物はラセミ体で 21.9% TAR、*S* 体で 20.6% TAR を占めたが、これらは多数の分解物からなり、個々の生成量はすべて 10% TAR 以下であった。

推定半減期は、ラセミ体及び *S* 体でそれぞれ 8 及び 9 日、平均 8.5 日であり、春季東京（北緯 35°）の照射条件換算では 67 日であった。

両化合物間には、滅菌自然水中光分解における挙動及び分解に差はないものと考えられた。（参照 22）

#### （6）水中光分解試験（緩衝液）（*S*体）

[thi-3-<sup>14</sup>C]ジメテナミド P を pH 7 のリン酸緩衝液に 99.8 µg/mL とするよう添加した後、25±0.5°C で最長 16 日間キセノン光（光強度：1,100 W/m<sup>2</sup>、波長：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

親化合物は徐々に分解し、16 日後には 43.5% TAR まで減少した。主要分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、16 日後に 6.5% TAR 生成した。その他に M-PC1、M3、M9 及び M11 が同定されたが、生成量は試験期間を通して 1.8% TAR 以下であった。また、多数の未同定化合物が認められたが、いずれも 5% TAR 以下であった。

推定半減期は 13.7 日（北緯 40°、正午の春季太陽光下で 25.7 日）であった。

本試験の結果より、*S* 体の緩衝液中での光分解による挙動はラセミ体と同様であると考えられた。（参照 94）

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（北海道）及び沖積土・壤土（岡山）を用いて、ジメテナミド（ラセミ体）及び M23 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 20 に示されている。M23 の残留値はいずれの時点においても定量限界（0.04 mg/kg）以下であった。（参照 23）

表 20 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期(日)
			ジメテナミド
容器内試験	1.35 mg/kg	火山灰土・壤土	10～14
		沖積土・壤土	26～28
圃場試験	1,140 g ai/ha	火山灰土・壤土	7～20
		沖積土・壤土	8～11

1)：容器内試験では標準溶液、圃場試験では乳剤を使用。

## 6. 作物残留試験

とうもろこし、だいず、キャベツ及びえだまめを用いて、ジメテナミド(ラセミ体)、M23 及び M27 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。ジメテナミド、M23 及び M27 の残留値は、いずれも定量限界未満であった。(参照 24)

なお、作物残留データはすべて定量限界未満であったため、食品中より摂取される推定摂取量は算出されなかった。

## 7. 一般薬理試験

### (1) 一般薬理試験 (ラセミ体)

ジメテナミドのマウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 25～29)

表 21 一般薬理試験 (ラセミ体)

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、60、200、 600、2,000 (経口) a	60	200	200 mg/kg 体重で触反応及び疼痛反応亢進 600 mg/kg 体重で円背姿勢、驚愕反応低下、躯幹筋緊張度低下 2,000 mg/kg 体重で異常呼吸、驚愕反応低下、異常歩行、触反応増加、躯幹筋緊張度増加、握力低下、眼瞼下垂、体温下降、麻痺
ヘキソバル ビタール 睡眠時間	ICR マウス	雄 5 雌 5	0、60、300、 1,500 (経口) a	60	300	300 mg/kg 体重の雄、1,500 mg/kg 体重の雌でヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長、雌 1 例死亡、1,500 mg/kg 体重で雄全例、雌 2 例死亡

試験の種類	動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸、 循環器	SD ラット	雄 2	0、3、7、15、 30 (静脈内) <sup>b</sup>	—	3	3 mg/kg 体重以上で、用量依存性の一過性の血圧降下、心拍数減少 30 mg/kg 体重で呼吸深度及び呼吸速度増加 心電図に対する影響なし
骨格筋 (傾斜試験)	ICR マウス	雄 10	0、16、80、 400、2,000 (経口) <sup>a</sup>	80	400	400 mg/kg 体重で筋弛緩作用増強(有意差なし)、痙攣 2,000 mg/kg 体重で筋弛緩作用増強、痙攣、振戦、5例死亡
血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、60、300、 1,500 (経口) <sup>a</sup>	300	1,500	1,500 mg/kg 体重で全血凝固時間延長 PT、APTT に対して影響なし

注) 溶媒として、<sup>a</sup> はポリエチレングリコール 200、<sup>b</sup> は 20%ポリエチレングリコール 400 を用いた。

— : 最大無作用量が設定できない。

## (2) 一般薬理試験 (S体、ラセミ体)

ジメテナミド P (S体) 及びジメテナミド (ラセミ体) のラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。

本試験結果から、薬理作用においてマウスの電撃痙攣及びラットの血圧上昇作用では S体 がやや強めであったが、S体 及びラセミ体の毒性はほぼ同程度であると考えられた。(参照 95)

表 22 一般薬理試験 (S体、ラセミ体)

試験の種類	動物種	動物数 ／群	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	150	500	500 mg/kg 体重以上で流涎、覚醒状態低下、潮紅、腹臥位、呼吸緩徐、接触反応の過反応、軟便、流涙、接近反応消失等、4例死亡 1,500 mg/kg 体重で全例死亡
			ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	腹臥位/円背位、流涎、歩行異常、潮紅、移動性減少、接触反応の過反応等、全例死亡

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
	ICR マウス	雄 3 雌 3	S 体 : 0、150、 500、1,500	雄 : 150 雌 : 500	雄 : 500 雌 : 1,500	500 mg/kg 体重で雄に眼瞼下垂、呼吸数減少、潮紅 1,500 mg/kg 体重の雄で眼瞼下垂、正向反射の着地不全、呼吸数減少/呼吸困難、潮紅、異常歩行、流涙、軟便等、雌で眼瞼下垂、警戒性低下、受動性低下、疼痛反応低下、振戦、腹臥位、歩行失調、異常歩行、正向反射の着地不全、肢筋緊張度低下、呼吸数減少/呼吸困難、低体温等、2 例死亡	
			ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	振戦、歩行失調、正向反射着地不全、耳介反射低下、異常歩行、低体温等、雄 2 例、雌全例死亡	
中枢神経系	自発運動量	SD ラット	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	500	1,500	1,500 mg/kg 体重で 3 例死亡、自発運動量抑制傾向 (有意差なし)
				ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	1 例死亡、自発運動量に影響なし
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	500	1,500	1,500 mg/kg 体重で強直性伸展痙攣誘発閾値低下
				ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	強直性伸展痙攣誘発閾値低下傾向 (有意差なし)
血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	500	1,500	1,500 mg/kg 体重で 4 例死亡、収縮期血圧上昇 心拍数に影響なし。	
			ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	2 例死亡、血圧、心拍数に影響なし	

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
腎機能	SD ラット	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	150	500	500 mg/kg 体重 以上で尿量、ナト リウム/カリウム 比低下、クロール 排泄量減少、浸透 圧上昇 1,500 mg/kg 体重でナ トリウム、カリウ ム排泄量減少、全 例死亡
			ラセミ体 : 0、1,500	—	1,500	尿量、ナトリウ ム、カリウム、クロ ール減少、ナトリウ ム/カリウム比低 下、全例死亡
血液凝固	SD ラット	雄 5	S 体 : 0、150、 500、1,500	1,500	—	影響なし
			ラセミ体 : 0、1,500	1,500	—	影響なし

<sup>a</sup> : 投与経路はすべて経口、溶媒は 0.5%CMC-Na 溶液を用いた。

— : 最大無作用量または最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (ラセミ体)

ジメテナミド原体 (ラセミ体) のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 及び 24 に示されている。(参照 30～44)

表 23 急性毒性試験概要 (ラセミ体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雄 5 匹	2,360	/	衰弱、無関心、粗毛、腹臥、運動減少、あえぎ呼吸、反応低下、呼吸速度減少、呼吸困難
	Wistar ラット 雌 5 匹	/	2,100	衰弱、無関心、振戦、間代性痙攣、運動減少、眼球突出、反応低下
経口 <sup>c</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	371	427	口腔、眼、鼻からの分泌物、活動低下、湿潤ラ音、糞の着染、軟便、腹部痙攣、不規則歩行、振戦、呼吸低下、不規則呼吸、尿着染、虚脱
経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,140	1,300	行動不活発、軟便、粗毛、喘鳴、呼吸困難、死戦期痙攣
経口 <sup>c</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	451	501	口、眼、鼻からの分泌物、糞の着染、軟便、呼吸低下、呼吸困難、虚脱
経口 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌 5 匹	/	500	行動不活発、無関心、立毛、流涎、呼吸緩徐、振戦

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,250	1,250	行動不活発、無関心、立毛、流涎、呼吸緩徐、振戦、下痢
経口 <sup>a</sup>	NMRI マウス 雄 5 匹	3,170	/	衰弱、無関心、振戦、間代性痙攣、横臥、運動減少、筋肉弛緩、呼吸速度減少、呼吸困難
	NMRI マウス 雌 5 匹	/		2,360
経口 <sup>c</sup>	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	998	998	散瞳、縮瞳、眼瞼下垂、活動低下、食欲減少、頻呼吸、呼吸困難、会陰の汚れ、運動失調、腹臥姿勢、痙攣、鳴き声、正向反射の減少及び消失
経皮 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,380	>2,380	症状及び死亡例なし
経皮 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 <sup>c</sup>	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 <sup>c</sup>	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		鎮静、呼吸困難、湾曲姿勢、粗毛死亡例なし
		>4.99	>4.99	
吸入 <sup>c</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>6.6	>6.6	呼吸困難、被毛の乱れ死亡例なし

注) 溶媒として、<sup>a</sup>はポリエチレングルコール 200 を、<sup>b</sup>はコーン油を用い、<sup>c</sup>は媒体による希釈を行わずに投与した。

ジメテナミドの代謝物 (M23 及び M27) のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 45、46)

表 24 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M23	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動性低下、蒼白、立毛、背彎姿勢、流涎死亡例なし
M27	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	水様便、軟便、肛門生殖器周囲の汚れ死亡例なし

## (2) 急性毒性試験 (S体)

ジメテナミド P 原体 (S体) のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。(参照 96~98)



表 25 急性毒性試験概要 (S体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	429	531	流涙、流涎、湿潤ラ音、行動不活発、肛門・生殖器部黄色汚染、鼻、口、頬の黒色または茶色着染、傾眠
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸困難、湿潤ラ音、流涙、血涙、鼻部からの澄明/赤色分泌物、顔部赤色物附着、死亡例なし
		>2.2	>2.2	

注) 検体は無希釈のまま使用した。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

### (1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が、皮膚に対してごく軽微から軽度の刺激性が認められた。(参照 47~52)

DUHA アルビノモルモット及び Ibm:GOHI モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施された。その結果、DUHA アルビノモルモットでは皮膚感作性は陰性であったが、Ibm:GOHI モルモットでは陽性であった。(参照 53~54)

### (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (S体)

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が、皮膚に対して弱い刺激性が認められた。(参照 99~100)

Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であった。(参照 101)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150、500、1,500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、衛星群として、雌雄の対照群及び 3,000 ppm 投与群を設け、検体混入飼料を 90 日間与えた後、4 週間の回復期間をおいた。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラセミ体、ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	10.0	33.5	98.0	204
	雌	3.9	11.8	40.1	119	238

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.5 mg/kg 体重/日、雌：40.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、4 週間回復試験群では、投与終了時にみられた変化のほとんどに回復性が認められた。（参照 55）

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alb、Glob 増加</li> <li>GGT 上昇</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝補正重量<sup>2</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>Glob 増加</li> <li>GGT 上昇</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>TP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>TP 増加</li> <li>T.Chol 増加</li> <li>肝補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）（S 体）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（S 体）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	110	222
	雌	40	125	256

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で肝比重量<sup>3</sup>増加が認められたが、組織学的変化を

<sup>2</sup> 最終体重を共変数として共分散分析した肝重量（以下、同じ）。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下、同じ）。

伴っていないことから一般的な適応による生理学的反応であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で門脈周囲性肝細胞肥大等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (37 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (40 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 102)

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (S 体) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 延長傾向</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ 肝絶対重量及び対脳重量比<sup>4</sup>増加</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞肥大</li> <li>・ 門脈周囲好酸性封入体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 毒性所見なし	・ 小葉中心性肝細胞肥大

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、750 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	750 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.72	33.6	89.6
	雌	4.98	39.7	87.4

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄に病理組織学的変化を伴う肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 4.72 mg/kg 体重/日、雌 : 4.98 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 56)

<sup>4</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下、同じ)。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 肝暗色化</li> <li>・ 肝類洞拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 肝分葉隆起</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞空胞化</li> <li>・ 肝類洞拡張</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）①

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても、投与部位の皮膚に検体の軽度な刺激性に由来するものと思われる所見（紅斑、浮腫、表皮肥厚、過角化または円形細胞浸潤）が認められたが、全身性の毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも皮膚に対して 50 mg/kg 体重/日未満、一般毒性に対して本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 57）

#### （５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）②

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0 及び 1,190 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、投与群では投与部位の皮膚に検体の軽度な刺激性に由来するものと思われる所見（紅斑、浮腫、表皮肥厚、過角化及び炎症性細胞浸潤）が認められたが、全身性の毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも皮膚に対して 1,190 mg/kg 体重/日未満、一般毒性に対して本試験の最高用量 1,190 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 58）

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### （１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.9	10.1	48.7
	雌	2.1	9.1	49.3

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：10.1 mg/kg 体重/日、雌：9.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 59）

表 33 1年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALP 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝補正重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞空胞化</li> <li>・ 小葉中間帯肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝補正重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞空胞化</li> <li>・ 小葉中間帯肝細胞肥大</li> </ul>
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、700 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	700 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.1	36.0	80.0
	雌	6.8	49.0	109

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

腫瘍性病変として、1,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雌で卵巣管状腺腫、700 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞状腺腫ならびに 100 ppm 投与群の雌で乳腺癌の発生頻度増加または増加傾向がみられた。

肝腫瘍については、肝細胞腺腫、肝細胞癌及び合計腫瘍の発生頻度に統計学的有意差は認められなかった。卵巣管状腺腫については、腺腫及び腺腫＋過形成の発生頻度に有意差は認められなかった。700 ppm 投与群における甲状腺ろ胞細胞腺腫及び 100ppm 投与群における乳腺癌の発生頻度には有意差が認められたが、いずれもより高用量の投与群では統計学的に有意でなく、発生数も増加していないことから、これらの変化は検体の

影響ではないと考えられた。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 5.1 mg/kg 体重/日、雌: 6.8 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 60)

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・好酸性変異肝細胞巢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> </ul>
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・肝補正重量増加</li> <li>・胆管過形成</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 94 週間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300、1,500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 94 週間発がん性試験が実施された。また、衛星群 (中間と殺群) として、対照群及び 3,000 ppm 群 (一群雌雄各 16 匹) が設けられた。

表 36 94 週間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.8	40.8	205	431
	雌	4.1	40.1	200	411

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 3.8 mg/kg 体重/日、雌: 4.1 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 61)

表 37 94 週間発がん性試験（マウス）（ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・肝補正重量増加 ・小葉全域に及ぶ肝細胞肥大	
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝、腎補正重量増加
300 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉全域に及ぶ肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	34.1	138
		雌	9.1	44.1	175
	F <sub>1</sub> 世代	雄	6.7	33.9	142
		雌	8.6	44.2	177

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雌雄で肝比重量増加が、児動物では 2,000 ppm 投与群で F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 100 ppm（P 雄：6.9 mg/kg 体重/日、P 雌：9.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：6.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.6 mg/kg 体重/日）、児動物では 500 ppm（P 雄：34.1 mg/kg 体重/日、P 雌：44.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：33.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：44.2 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 62）

表 39 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加	・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対重量増加	・ 肝絶対重量増加
	500 ppm 以上	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	・ 体重増加抑制		・ 体重増加抑制	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

### (2) 発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、215 及び 425 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、215 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流涎、腹部被毛汚れ、体重増加抑制ならびに肝絶対及び比重量増加が認められ、425 mg/kg 体重/日投与群の胎児で早期吸収胚増加が認められたので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 215 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 63）

### (3) 発生毒性試験（ラット）（S体）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

150 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児では、統計学的有意差はなかったが低体重傾向が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 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 103）