

[thi-3-¹⁴C]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 投与量(mg/kg 体重)	ラセミ体				S体		
	0.2 ^a	2.2 ^a	21 ^a	21 ^b	0.2 ^b	1.8 ^b	17 ^b
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

^a: Frontier 6.0 媒体を使用

^b: 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-3-¹⁴C]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-3-¹⁴C]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-3-¹⁴C]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						未同定化合物 ^c
		M23	M26	M27	M30	M31	M32 ^a	
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 ^b		2.5	2.0	0.7	5.6	76.2

ND：検出されず。

a：M32 の他、M9 及び M11 を含む可能性あり。

b：M23 と M26 の合計。

c：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-3-¹⁴C]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
	未成熟子実	0.092	4.7	0.196	6.3
処理 100 日後	茎葉	1.86	95.3	2.94	93.7
	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 ^a
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。

^a: 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-3-¹⁴C]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 ^a
			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。

^a: 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、 β -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 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 HgCl₂ で処理した土壌にそれぞれ混和処理し、暗条件下、25°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。

HgCl₂ 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 CO₂ 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 CO₂ 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		HgCl ₂ 処理土壌	
	%TAR	mg/kg 湿土	%TAR	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 ^a	1.1	0.03	6.1	0.14	7.4	0.17
Fr.4 ^b	0.2	0.01	5.9	0.14	4.6	0.11
¹⁴ CO ₂	—	—	6.1	0.14	17.7	0.41

— : 未分析

a : Fr.1B は M27 によく似た構造の化合物と推定される。

b : 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)

壇壤土 (米国イリノイ州) に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド (ラセミ体) または [thi-3-¹⁴C]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°C 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 ¹⁴CO₂ 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

	¹⁴ CO ₂		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
S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-3-¹⁴C]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°C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。¹⁴CO₂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 ^a	1.1	0.03	2.2	0.05	2.4	0.06	3.5	0.06
Fr.4 ^b	0.2	0.01	2.0	0.05	3.0	0.07	2.4	0.06
¹⁴ CO ₂	—	—	1.5	0.04	2.0	0.05	3.3	0.08

— : 未分析。

^a : Fr.1BはM27によく似た構造の化合物と推定される。

^b : 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)

壇壤土(米国イリノイ州)に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドまたは[thi-3-¹⁴C]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°Cで最長23日間キセノン光(光強度:783 W/m²(ラセミ体)、743 W/m²(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¹⁴CO₂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}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}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°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° 、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°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°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}C]ジメテナミドまたは [thi-5- ^{14}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-3-¹⁴C]ジメテナミド P を pH 7 のリン酸緩衝液に 99.8 µg/mL となるように添加した後、25±0.5°C で最長 16 日間キセノン光（光強度：1,100 W/m²、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 ¹⁴CO₂ 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 ¹⁾	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) ^b	—	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) ^a	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) ^a	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、^aはポリエチレングリコール 200、^b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 ^a (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 ^a (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 ^a (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

^a : 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 ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	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 ^c	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 ^b	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 ^c	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 ^c	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