

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^b	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 ^a	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 ^c	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 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,380	>2,380	症状及び死亡例なし
経皮 ^c	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^c	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹		>2,000	>2,000
経皮 ^c	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (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 ^c	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、^aはポリエチレングリコール 200 を、^bはコーン油を用い、^c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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ₅₀ (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、顔部赤色物付着、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"> ・ Alb、Glob 増加 ・ GGT 上昇 ・ T.Chol 増加 ・ 肝補正重量²増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Glob 増加 ・ GGT 上昇
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 肝補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
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³増加が認められたが、組織学的変化を

² 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）。

³ 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"> ・ APTT 延長傾向 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ 肝絶対重量及び対脳重量比⁴増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ GGT 増加 ・ 肝比重量及び対脳重量比増加 ・ 門脈周囲性肝細胞肥大 ・ 門脈周囲好酸性封入体 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 肝比重量増加
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)

⁴ 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"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝暗色化 ・ 肝類洞拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝分葉隆起
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化 ・ 肝類洞拡張
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"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 及び T.Chol 増加 ・ 肝補正重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化 ・ 小葉中間帯肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ 肝補正重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞空胞化 ・ 小葉中間帯肝細胞肥大
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 100 ppm 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"> ・食餌効率低下 ・GGT 増加 ・好酸性変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・肝補正重量増加 ・胆管過形成
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

1 2. 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 ₁ 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 F₁ 雌雄で肝比重量増加が、児動物では 2,000 ppm 投与群で F₁ 及び F₂ 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、F₁ 雄：6.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：33.9 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	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)

表 40 発生毒性試験（ラット）（S体）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・流涙、立毛、過剰流涎、自発運動低下、被毛褐色汚染、眼粘膜腫大、眼瞼下垂、皮膚暗桃色、体温低下	・骨化遅延（胸骨中心）
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・骨化遅延（恥骨）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、37.5、75 及び 150 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、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産/早産（2 例）及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 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 64）

1 3. 遺伝毒性試験

（１）遺伝毒性試験（ラセミ体）

ジメテナミド原体（ラセミ体）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-V79 細胞を用いた HGPRT 前進突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）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 *in vitro* 細胞毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス Balb/c-3T3 細胞を用いた *in vitro* 形質転換試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。Fischer ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験において陽性の結果が得られたが、*in vivo* UDS 試験では陰性であり、マウスの小核試験及びラットの優性致死試験を含め、その他の試験ではすべて陰性であったことから、ジメテナミドには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 65～80）

表 41 遺伝毒性試験概要 (ラセミ体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) 678~21,700 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 10~500 µg/7 [°] V-ト (+/-S9) 50~6,500 µg/7 [°] V-ト (-S9) 100~10,000 µg/7 [°] V-ト (+S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 39~1,250 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	
	HGPRT 前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 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 CHO 細胞 10~100 µg/mL (-S9) 150~400 µg/mL (+S9)	陰性
	細胞毒性試験	Wistar ラット 初代培養肝細胞 試験 1 : 0.228~200 µg/mL 試験 2 : 2.5~70 µg/mL	EC ₅₀ =21.4 EC ₅₀ =8.57
		Fischer ラット 初代培養肝細胞 試験 1 : 0.228~200 µg/mL 試験 2 : 2.5~70 µg/mL	EC ₅₀ =16.9
	UDS 試験	Wistar ラット 初代培養肝細胞 1.19~119 µg/mL	陰性
		Fischer ラット 初代培養肝細胞 0.025~10 µg/mL	陽性
		Wistar ラット 初代培養肝細胞 0.0128~1,000 µg/mL	陰性
形質転換試験	マウスクローン Balb/c-3T3 細胞 15~100 µg/mL	陰性	
in vivo	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹) 0、158、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹) 0、710 mg/kg 体重/日 (強制経口投与、1日1回、2日間)	陰性
		NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹) 0、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 40~75 匹) 0、275、550、1,100 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M23 及び M27 について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた前進突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表 42 に示されているとおりすべて陰性であった。(参照 81~86)

表 42 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M23	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA102, TA1535, TA1537 株)	250~4,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	313~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	
		HGPRT 前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	84.4~2,700 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 6 匹)	0, 75, 150, 300 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
M27	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/7 ^h V-1 (+/-S9)	陰性
		HGPRT 前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	106~3,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 6 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(2) 遺伝毒性試験 (S体)

ジメテナミド P 原体 (S体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター CHO 細胞を用いた前進突然変異試験、染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験の 1 試験において、代謝活性化系非存在下の TA100 株でのみ陽性の結果が得られたが、他の 2 試験では陰性であり、再現性は認められなかった。その他の *in vitro* 試験の結果はすべて陰性であり、マウスを用いた小核試験の結果も陰性であったことから、ジメテナミド P 原体には生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 104~111)

表 43 遺伝毒性試験概要 (S体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	TA100 のみ -S9 で 陽性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	4~5,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	100~5,000 µg/7 [°] レト (-S9)	陰性	
	HGPRT 前進突然 変異試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	100~400 µg/mL (-S9) 100~450 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	0.5~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	7~125 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄 15 匹)	0、103、205、410 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討 (ラセミ体)

SD ラット (一群雄 6 匹) に、原体を 0、25、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日の濃度で 4 日間連続強制経口投与して、肝酵素 (P450、EROD、PROD、NCPR、UDPGT、GSH 及び GST) の誘導について検討された。また、400 mg/kg 体重/日投与群には、別途回復群 (4 日間休薬) 及び相当する対照群が設けられた。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝絶対重量、比重量及び対脳重量比の有意な増加が認められた。回復群では絶対及び比重量に有意な増加が認められたが、その増加率は主群より低く、回復傾向がみられた。

ミクロゾームにおける P450、EROD、NCPR 及び UDPGT は 400 mg/kg 体重/日投与群で、PROD は 100 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な増加を示した。サイトゾールにおける GSH には有意差はみられなかったが、GST 活性は全投与群で用量関連的に増加した。肝酵素活性の増加及び休薬による回復傾向は肝重量の変化と一致していた。

4 日間連続経口投与により、肝重量の増加及び肝薬物代謝酵素の用量関連性のある誘導が確認され、休薬により回復傾向がみられたことから、これらの変化は可逆的なものであると考えられた。(参照 87)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジメテナミド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したジメテナミドの動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたジメテナミドは、投与後168時間で86~97%TARが糞尿中に排泄された。低用量群では尿中排泄率は雄より雌の方が高く、糞中排泄率は雄の方が高かったが、高用量群では雌雄とも尿中排泄が優位であった。胆汁中排泄は、投与後168時間で75~82%TARであり、その90%以上が投与後24時間で排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、血液及び脾臓を除くほとんどの組織で投与1時間後に最大となった後減少したが、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。これはジメテナミドとラットヘモグロビンとの共役結合を示唆する強力な結合によるもので、ヒトの血液とは結合しないことが示されており、種特異的な反応と考えられた。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。

¹⁴Cで標識したジメテナミドのとうもろこし、だいず及びてんさいを用いた植物体内運命試験の結果、植物体に吸収された放射能は、ほとんどが根または茎葉部に留まり、穀粒及び種子への移行は少なかった。いずれの植物においても親化合物は検出されず、主要代謝物はM23、M27、M30及びM31であった。代謝経路としては、塩素と水酸基の置換反応に続く酸化反応、またはグルタチオン抱合を初発反応とし、その後の酸化、脱アミノ化、各種抱合体の生成等が考えられた。

ジメテナミド、代謝物M23及びM27を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、作物中のジメテナミド及び代謝物の残留値はいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジメテナミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表44に示されている。

S体のラットを用いた90日間亜急性毒性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量でみられた影響は、肝重量の増加を伴わない低頻度の軽微な小葉中心性肝細胞肥大のみであり、無毒性量は最小毒性量（40 mg/kg 体重/日）付近と考えられ、ラセミ体の無毒性量とほぼ同等であると