

表9 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・RBC、Hb、Ht、単球比及び大型非染色細胞比低下 ・ALP 上昇 ・肝及び腎比重量増加 ・精巣間細胞過形成 ・肺胞泡沫細胞集簇 ・胃腺拡張 ・膵外分泌腺空胞化 ・腎小膿瘍 ・肝リポフスチン沈着 ・腎尿細管ヘモジデリンを含む色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・RBC、Hb、Ht、単球比及び大型非染色細胞比低下 ・ALP、Cre 及び尿素値上昇 ・肝、腎及び脾比重量増加 ・膵絶対及び比重量増加 ・肝嚢胞増加 ・脾ヘモジデリン沈着 ・肝胆管嚢胞 ・腎尿細管萎縮 ・腎盂上皮過形成 ・副腎セロイド沈着 ・肺胞泡沫細胞集簇 ・胃腺拡張 ・膵外分泌腺空胞化 ・腎小膿瘍
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・膵絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・肝リポフスチン沈着 ・腎尿細管ヘモジデリンを含む色素沈着 ・慢性進行性腎症
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表10 膵外分泌腺及び精巣間細胞における腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				背景データ
投与量 (ppm)		0	25	250	2,500	
検査動物数		78	80	78	80	—
膵外分泌部	過形成	15	21	19	11	—
	腺腫	3	1	18↑	12↑	—
	腺癌	0	0	3	0	2/50*
	合計	18	22	40	23	18/67*
検査動物数		80	80	80	80	80
精巣間細胞	過形成	7	4	6	16↑	—
	良性腫瘍	4	0	0	9↑	—
	合計	11	4	6	25	8/80*

* : 所見のみられた動物数/検査動物数

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Peto の方法)

(3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

Tif : MAGf マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 ppm) 投与による 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 11 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血等、300 ppm 以上投与群雌で脾へモジデリン沈着増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (34.6 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2.90 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 4)

表 11 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 脾へモジデリン沈着増加 ・ 脾髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 脾、副腎髄外造血 ・ 子宮炎症性ポリープ増加
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	・ 脾へモジデリン沈着増加
30 ppm		毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験⁵

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雄で体重増加抑制が、1,000 ppm 投与群の P 雌及び 300 ppm 以上投与群の F₁ 雌で肝絶対及び比重量増加が、児動物では 300 ppm 以上投与群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雄で 300 ppm (P 雄 : 20.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 28.3 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 9.7 mg/kg 体重/日)、児動物では 100 ppm (P 雄 : 6.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 9.7 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 4~6)

⁵ 農薬抄録に記載された試験成績のうち、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 (1979 年) は、過去にデータ捏造が指摘された試験機関での試験成績であり信頼性に欠けるものがあることから、食品安全委員会は評価の対象としなかった。

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）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	1,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	300 ppm 以上	300 ppm 以下 毒性所見なし	300 ppm 以下 毒性所見なし	300 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
	100 ppm				毒性所見なし
児動物	1,000 ppm				
	300 ppm 以上	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に自発運動の抑制、体重増加抑制、摂餌量減少、50 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間中に流涎が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び第 2 胸骨分節の骨化率低下、50 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋骨発現率上昇が認められた。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋骨発現率上昇等が認められたので、無毒性量は母動物、胎児とも 10 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 4、5）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、15、45 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：PEG）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、毒性所見は認められなかった。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群で低体重、前肢及び後肢指骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、母動物では毒性所見は認められず、胎児では 90 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 90 mg/kg 体重/日、胎児で 45 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 4)

13. 遺伝毒性試験

ジメタメトリンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo/vitro* 復帰突然変異試験 (宿主経路試験) 及びチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、S9 存在下において陽性の結果が得られた。しかしながら、細胞毒性を示す高濃度での成績であること、最大耐量まで実施された *in vivo* 小核試験及び宿主経路試験では陰性であることから、本剤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 4)

表 13 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20~2,000 µg/7° イク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr ⁻ 株)	10~5,000 µg/7° ヴ-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 hcr ⁻ 株)	10~5,000 µg/7° ヴ-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10~5,000 µg/7° ヴ-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL/IU 細胞	15.0~120 µg/mL (-S9) 11.3~90 µg/mL (+S9) 25.0~45.0 µg/mL (+S9)	陰性 陽性
宿主経路試験	復帰突然変異試験	Swiss Webster マウス (一群雄 5~10 匹)	<急性暴露> 750、1,500、3,000 mg/kg 体重	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1538 株)	単回強制経口投与 <亜急性暴露> 375、750、1,500 mg/kg 体重 1日1回、5日間連続強制経口投与 < <i>S. typhimurium</i> > 検体投与終了後に腹腔内投与、4時間後に回収し培養	
<i>in vivo</i>	小核試験 チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各5匹)	単回強制経口投与 ①5,000 mg/kg 体重 (16、24及び48時間処理) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (24時間処理)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

本剤のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、精巣間細胞及び睪外分泌腺に腫瘍の発現頻度上昇が認められたことから、ジメタメトリンの催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、以下の試験が追加実施された。

(1) 下垂体－精巣内分泌系に対する影響 (ラット)

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた精巣間細胞の増殖性病変の増加が黄体形成ホルモン (LH) 及びテストステロンの分泌刺激によるものか否かを検討する目的で、Tif: RAIf ラット (一群雄10匹) を用いた混餌 (原体: 0、250、2,500、及び5,000 ppm: 平均検体摂取量は表14参照) 投与による29日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 ラット下垂体－精巣内分泌系に対する影響試験の平均検体摂取量

投与群	250	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	20.2	178	332

血清中のLH濃度は表15に、テストステロン濃度は表16に示されている。

LH濃度は、250及び2,500 ppm投与群ではいずれの検査時期においても影響はみられなかった。5,000 ppm投与群では、投与15日に1.57 ng/mLと対照群の74%に減少したが、投与2及び29日では影響はみられなかった。

テストステロン濃度は、250 ppm投与群では影響がみられなかった。2,500 ppm投与群では投与29日に2.49 ng/mLと対照群の43%に減少したが、その他の検査時点では変化はみられなかった。5,000 ppm投与群では、投与15日に3.37

ng/mL と対照群の 54%に減少したが、投与 2 及び 29 日後には影響はみられなかった。

以上の結果から、ジメタメトリンを雄ラットに 250、2,500 及び 5,000 ppm の用量で 1 カ月間混餌投与しても、LH の上昇はみられなかった。したがって、本試験からは、ジメタメトリン投与により LH 上昇が誘導されて間細胞腫瘍が誘発されるという証拠は得られなかった。(参照 4)

表 15 血清中 LH 濃度

投与群(ppm)	投与量 (ppm)	LH (ng/mL)			
		-1日	2日	15日	29日
対照	0	2.76	2.23	2.13	2.09
ジメタメトリン	250	2.55	2.06	2.11	2.06
	2,500	2.33	1.71	1.80	2.00
	5,000	2.40	1.86	↓1.57	2.24
オキシリン酸 (陽性対照)	2,500	2.28	1.70	↓1.55	1.80

Dunnett の比較検定 ↑ ↓ : p<0.05

表 16 血清中テストステロン濃度

投与群	投与量 (ppm)	テストステロン (ng/mL)			
		-1日	2日	15日	29日
対照	0	3.46	1.55	6.23	5.77
ジメタメトリン	250	2.81	2.67	6.41	3.68
	2,500	3.20	1.97	3.81	↓2.49
	5,000	3.10	2.23	↓3.37	3.43
オキシリン酸 (陽性対照)	2,500	3.53	1.80	↓2.40	4.66

Dunnett の比較検定 ↑ ↓ : p<0.05

(2) 膵臓及び精巣に対する細胞増殖能の検討 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた膵腺房細胞及び精巣間細胞の腫瘍性病変増加がジメタメトリンの膵臓及び精巣の細胞増殖能に対する刺激によるものか否かを検討する目的で、SD ラット (一群雄 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。指標としてオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) 活性及び BrdU 標識率が用いられた。

表 17 ラット膵臓及び精巣に対する細胞増殖能試験の平均検体摂取量

投与群	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	18.9	235

2,500 ppm 投与群において、体重増加抑制、膵絶対及び比重量増加、精巣比重量増加が認められた。250 ppm 投与群において、膵比重量増加及び膵絶対重量増加傾向が認められた。

膵外分泌腺及び精巣間細胞の免疫組織化学的 BrdU 染色による定量解析結果は表 18 に、ODC 活性測定結果は表 19 に、病理組織学的検査による膵腺房細胞のチモーゲン顆粒は表 20 に示されている。

BrdU 標識率に検体投与による影響は認められなかった。

チモーゲン顆粒の増加が膵臓でみられたが、精巣では変化はみられなかった。

以上の結果から、膵臓では投与量に相関して膵絶対重量が増加し、腺房細胞のチモーゲン顆粒の増加がみられた。しかし、細胞増殖の指標である BrdU 標識率は対照群と差がなく、さらに ODC 活性は投与量に関連した低下を示した。したがって、ジメタメトリンは膵腺房細胞に対して細胞増殖能亢進を示さないが、腺房細胞の機能を亢進する可能性が推察された。精巣では、間細胞に病理組織学的変化がみられず、ODC 活性及び BrdU 標識率とも増加はみられなかった。

ジメタメトリンは最高用量の 2,500 ppm (235 mg/kg 体重/日) においても、ラットの膵臓及び精巣に対して細胞増殖能を有さないことが明らかとなった。(参照 4)

表 18 膵臓及び精巣の BrdU 標識率

投与量	0 ppm	250 ppm	2,500 ppm
膵臓	0.78	0.64	0.69
精巣	0.05	0.07	0.05

表 19 膵臓及び精巣の ODC 活性

投与量	0 ppm	250 ppm	2,500 ppm
膵臓	9.54	↓ 2.94	↓ 1.71
精巣	151	172	163

Student t 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表 20 膵腺房細胞のチモーゲン顆粒

投与量		0 ppm	250 ppm	2,500 ppm
検査動物数		10	10	10
膵臓	チモーゲン顆粒 (+)	0	6	5
	チモーゲン顆粒 (++)	0	1	3
	チモーゲン顆粒 (+++)	0	0	1

() 内は程度を示す。(+) : 軽度、(++) : 中等度、(+++) : 強度

(3) 膵外分泌腺における細胞増殖能の評価 (ラット)

ジメタメトリンにより膵外分泌腺における細胞増殖能が増大するか否かを検索するために、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で12カ月時に中間と殺された雄ラット(1群各10匹)の膵臓を用い、膵臓3切片の増殖細胞核抗原(PCNA)を免疫組織化学的に染色して細胞増殖能を評価した。

PCNA陽性指数は表21に、単位面積当りのPCNA陽性細胞核数は表22に示されている。

PCNA陽性指数(%)は同程度であり差は認められなかった。

2,500 ppm投与群で単位面積当りのPCNA陽性細胞核数の減少が認められた。250 ppm投与群でも有意差はないものの軽度の減少が認められた。これは腺房細胞の軽度の肥大により、細胞の代謝状態が変化し、その結果、腺房細胞の機能に対する負荷を含む膵機能の変化を示すためと考えられた。(参照4)

表 21 PCNA 陽性指数

投与量 (ppm)	動物数	PCNA陽性指数 (%)
0	10	0.17±0.11
25	10	0.20±0.11
250	10	0.16±0.07
2,500	9	0.14±0.07

表 22 単位面積当りのPCNA陽性細胞核数

投与量 (ppm)	動物数	単位面積当たりの細胞核数
0	10	506±56.0
25	10	500±44.3
250	10	480±55.3
2,500	9	↓447±49.4

Mann-Whitney Rank Test ↑ ↓ : p<0.05

(4) 腭外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験（ラット）

本剤は非遺伝子傷害性物質であるが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の腭外分泌腺に増殖性病変の増加が認められたことから、腭外分泌腺発がんに対するプロモーション作用の可能性について、前癌病変である好酸性小増殖巣を指標として検討した。

SD ラット（一群雄 15 匹）を用い、試験開始当日に全動物にイニシエーターとして生理食塩水に溶解した HAQO (4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide) を 7 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、腭外分泌腺に対する発がんイニシエーション処置が実施された。その 1 週間後よりジメタメトリンを 0、25、250 及び 2,500 ppm（平均検体摂取量は表 23 参照）、陽性対照のソイビンプラワーを 50,000 ppm で 19 週間混餌投与された。

20 週後にラットをと殺し、腭外分泌腺の好酸性小増殖巣を定量解析し、また腺房細胞の BrdU 標識細胞数が測定された。

表 23 ラット腭外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験の平均検体摂取量

投与群	25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.37	14.4	176

腭外分泌腺の好酸性小増殖巣の定量解析結果は表 24 に、腺房細胞の BrdU 標識細胞数の測定結果は表 25 に示されている。

腭外分泌腺の好酸性小増殖巣の定量解析において、2,500 ppm 投与群で好酸性小増殖巣の単位面積当たりの個数及び面積とも対照群に比して増加傾向がみられたものの、統計学的有意差は認められなかった。

腺房細胞の BrdU 標識細胞数の測定において、2,500 ppm 投与群で単位面積あたりの BrdU 標識細胞数が対照群に比して有意な増加がみられた。25 及び 250 ppm 投与群及び陽性対照のソイビンプラワーでは BrdU 標識細胞の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から、ジメタメトリン 2,500 ppm 投与により好酸性小増殖巣の単位面積あたりの個数及び面積の増加並びに単位面積あたりの BrdU 標識細胞数の増加が認められた。

ジメタメトリンは腭外分泌腺に対して弱い発がんプロモーターとして作用している可能性が示唆された。（参照 4）

表 24 膵外分泌腺の好酸性小増殖巣

群	HAQO	検体	投与量 (ppm)	動物数	好酸性小増殖巣	
					個数/cm ²	面積/cm ²
1	+	基礎飼料	0	15	0.180±0.360	0.017±0.040
2	+	ジメタメトリン	25	15	0.125±0.219	0.011±0.019
3	+	ジメタメトリン	250	15	0.272±0.398	0.046±0.096
4	+	ジメタメトリン	2,500	14	1.10±2.49	0.095±0.229
5	+	ソイビンフラワー	50,000	15	↑ 1.35±1.94	↑ 0.138±0.207

Student t-検定 ↑ ↓ : p<0.05

表 25 腺房細胞の BrdU 標識細胞数

群	HAQO	検体	投与量 (ppm)	供試 動物数	BrdU標識細胞 数 (数/cm ²)
1	+	基礎飼料	0	15	0.0±0.0
2	+	ジメタメトリン	25	15	0.0±0.0
3	+	ジメタメトリン	250	15	0.0±0.0
4	+	ジメタメトリン	2,500	14	↑ 1.5±1.9
5	+	ソイビンフラワー	50,000	15	0.2±0.4

Student t-検定 ↑ ↓ : p<0.01

(5) 肝発がん中期イニシエーション検索試験 (ラット) <参考資料>

実験開始日に Fischer ラットの肝部分切除術を行い、その 12 時間後にオリーブ油に溶解したジメタメトリンを 30、100 及び 300 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、肝発がん中期イニシエーション検索試験が実施された。陽性対照物質である B [a] P (Benzo [a] pyrene) はオリーブ油に懸濁して 200 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、また、DEN (*N*-nitrosodiethylamine) は生理食塩水に溶解して 10 mg/kg 体重を単回腹腔内投与した。検体投与 2 週間後より、発がんプロモーターとして S. PB (Sodium Phenobarbital) 500 ppm を 14 週間混餌投与した。S. PB 投与 1 週間後に、肝細胞壊死後の肝細胞の再生を促進してイニシエートされた細胞の出現を顕著にするために、肝壊死物質である DGA (*D*-Galactosamine) を単回腹腔内投与した。16 週間の試験終了時に全生存動物をと殺し、肝臓を摘出して肝臓に発生した GST-P 陽性巣を定量的に解析した。

GST-P 陽性巣の解析結果は表 26 に示されている。

ジメタメトリン投与群の GST-P 陽性細胞巣の個数及び面積は、対照群 (第 1 群) と比較して有意差が認められなかった。一方、陽性対照の B [a] P 及び DEN 投与群では、GST-P 陽性細胞巣の個数及び面積はともに顕著な増加を示した。

以上の結果から、陽性対照の B [a] P 及び DEN はイニシエーション作用を示したが、ジメタメトリンは肝臓に対しイニシエーション作用を示さなかった。な

お、試験系は慢性毒性・発がん性試験で増加した膵臓腫瘍の評価に適さないと判断されたために、本試験は参考資料とした。(参照 4)

表 26 肝臓の GST-P 陽性巣

群	試験化合物	投与量 (mg/kg)	S.PB	動物数	GST-P陽性巣	
					個数/cm ²	μm ² /cm ²
1	対照 (オリーブ油)	-	+	18	2.33 ± 1.19	21,900 ± 39,500
2	ジメタメトリン	30	+	20	2.69 ± 1.73	12,400 ± 9,900
3	ジメタメトリン	100	+	20	1.90 ± 1.20	5,300 ± 3,840
4	ジメタメトリン	300	+	18	2.05 ± 1.52	12,800 ± 12,500
5	B [a] P	200	+	19	▲80.6 ± 26.9	▲627,000 ± 258,000
6	生理的食塩水	-	+	19	2.47 ± 1.84	10,400 ± 9,630
7	DEN	10	+	20	▲89.3 ± 21.3	▲957,000 ± 347,000
8	対照 (オリーブ油)	-	-	8	0.73 ± 0.57	2,500 ± 1,940
9	ジメタメトリン	300	-	8	0.67 ± 0.70	1,170 ± 1,380

Student t-検定 ▲▼ : p<0.01

以上のように、膵臓及び精巣腫瘍の増加の機序について複数の試験が実施された。いずれも発がん機序を同定するには至らなかったが、膵臓腫瘍の増加については、膵外分泌腺中期発がん性試験 [14. (4)] の結果から、ジメタメトリン投与がラットの膵臓にプロモーターとして作用している可能性が示唆された。しかし、遺伝毒性試験の結果より、本剤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、いずれの腫瘍の増加も遺伝毒性機序によるものでないと結論した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジメタメトリン」の食品健康影響評価を実施した。

ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)～(4)]は、実施された年代も古く、内容的に信頼性に欠けるものがあることから、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。このため、評価にあたりラット、マウス及びイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足であると考えられたが、食品安全委員会は GLP で実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた 18 カ月間慢性毒性/発がん性試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた結果を勘案すれば、評価は可能であると判断した。

¹⁴C-ジメタメトリンを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与されたジメタメトリンは低用量群では投与 8 時間後、高用量群では投与 12 時間後に C_{max} に達した。経口吸収率は 80.6～87.4%であった。血漿中 T_{max} 付近での残留放射能は、血球、全血、肝臓及び腎臓で比較的高濃度に認められた。糞中では親化合物が 0.4～9.9%TAR、B が 2.2～4.0%TAR、尿中からは数種類の未同定代謝物、胆汁中では B 等が 0.2～0.8%TAR 検出された。尿及び胆汁中からは親化合物は検出されなかった。主な排泄経路は糞中であった。

¹⁴C-ジメタメトリンを用いた植物体内運命試験において、水稻に処理された放射能の玄米への移行性は低く、1%TRR 未満であった。主要代謝経路は、メチルチオ基の酸化 (C)、*N*-アルキル基の水酸化 (N) 及び *N*-脱エチル化 (B) であった。

水稻を用いて、ジメタメトリン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、可食部 (玄米) においてジメタメトリンは定量限界未満であった。魚介類におけるジメタメトリンの最大推定残留値は 0.16mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジメタメトリン投与による影響は主に肝臓 (単細胞壊死等)、腎臓 (尿細管上皮色素沈着等) 及び膵臓 (外分泌腺空胞化等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で膵外分泌腺及び精巢間細胞に腫瘍が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。ラットを用いた発生毒性試験において骨格変異 (腰肋骨) の増加がみられたが、検体投与に関連した奇形は認められず、ウサギにおいては検体投与に関連した変異及び奇形のいずれも認められなかった。したがって、ジメタメトリンに催奇形性はないものと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジメタメトリン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量は表 27 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.94 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安

全係数 100 で除した 0.0094 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0094 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.94 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が行われる際に確認することとする。

表 27 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 400, 1,200, 3,500 ppm 雄 : 0, 21.8, 67.1, 198 雌 : 0, 25.0, 75.8, 214	雄 : 21.8 雌 : 25.0 雌雄 : 体重増加抑制等	雄 : 21.8 雌 : 25.0 雌雄 : 体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0, 25, 250, 2,500 ppm 雄 : 0, 0.94, 9.20, 112 雌 : 0, 1.09, 10.8, 132	雄 : 0.94 雌 : 1.09 雄 : 腓絶対及び比重量増加等 雌 : 肝リポフスチン沈着等 (雄で腓外分泌腺腺腫並びに精巣間細胞腫及び過形成増加)	雄 : 0.94 雌 : 1.09 雄 : 腓絶対及び比重量増加等 雌 : 肝リポフスチン沈着等 (雄で腓外分泌腺腺腫並びに精巣間細胞腫及び過形成増加)
	2 世代 繁殖試験	0, 100, 300, 1,000 ppm P 雄 : 0, 6.7, 20.5, 66.7 P 雌 : 0, 8.5, 25.4, 82.7 F ₁ 雄 : 0, 9.4, 28.3, 94.1 F ₁ 雌 : 0, 9.7, 29.6, 97.3	親動物 P 雄 : 20.5 P 雌 : 8.5 F ₁ 雄 : 28.3 F ₁ 雌 : 9.7 児動物 P 雄 : 6.7 P 雌 : 8.5 F ₁ 雄 : 9.4 F ₁ 雌 : 9.7 親動物 : 肝絶対及び比重量増加 児動物 : 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄 : 20.5 P 雌 : 8.5 F ₁ 雄 : 28.3 F ₁ 雌 : 9.7 児動物 P 雄 : 6.7 P 雌 : 8.5 F ₁ 雄 : 9.4 F ₁ 雌 : 9.7 親動物 : 肝絶対及び比重量増加 児動物 : 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 10, 50, 250	母動物 : 10 胎児 : 10 母動物 : 流涎 胎 児 : 腰肋骨発現率上昇 (催奇形性は認められない)	母動物 : 10 胎児 : 10 母動物 : 流涎 胎 児 : 腰肋骨発現率上昇 (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 30, 300, 3,000 ppm 雄 : 0, 3.18, 34.6, 378 雌 : 0, 2.90, 31.6, 370	雄 : 34.6 雌 : 2.90 雄 : 脾髄外造血等 雌 : 脾へモジデリン沈着増加 (発がん性は認められない)	雄 : 34.6 雌 : 2.90 雄 : 脾髄外造血等 雌 : 脾へモジデリン沈着増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 15, 45, 90	母動物 : 90 胎児 : 45 母動物 : 毒性所見なし 胎 児 : 低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物 : 15 胎児 : 45 母動物 : 摂餌量減少 胎 児 : 低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0, 50, 500, 3,500 ppm 雄 : 0, 1.38, 14.4, 98 雌 : 0, 1.40, 16.2, 104	雄 : 14.4 雌 : 16.2 雌雄 : RBC 減少等	雄 : 14.4 雌 : 16.2 雌雄 : RBC 減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	ADI		NOAEL : 0.94 ADI : 0.0094 SF : 100	NOAEL : 0.94 ADI : 0.0094 SF : 100
	ADI 設定根拠		ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数、ADI : 一日摂取許容量

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等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	N^2 -(3-メチルブタン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
C	N^2 -エチル- N^4 -(3-メチルブタン-2-イル)-6-(メチルスルフィニル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
D	4-アミノ-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール
E	4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール
F	N^2 -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン
G	N^2 -エチル- N^4 -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン
H	6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
I	2-アセトアミド-3-(4, 6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸
J	2-アセトアミド-3-(4-アミノ-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸
K	2-アセトアミド-3-(4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸
L	2-アミノ-3-(4-エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパン酸
M	2-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン-1-オール 3-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-1-オール
N	3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-X-オール
O	3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン酸
P	3-(4-(エチルアミノ)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン-X-O- β -グルクロニド
Q	3-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-2-メチルブタン酸
R	2-(4-アミノ-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン酸
S	2-(アミノ-3-(4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルチオ)プロパンアミド)酢酸
T	4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-S- β -グルクロニド
U	2-(4-アミノ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-3-メチルブタン-1-オール
V	4-(エチルアミノ)-6-(3-メチルブツ-3-エン-2-イルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-オール
W	N^2 -エチル-6-メトキシ- N^4 -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
X	6-メトキシ- N^2 -(3-メチルブタン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン
Y	N^2 -エチル-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
GLP	Good Laboratory Practice
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HAQO	4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Hb	ヘモグロビン
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NE	ノルエピネフリン
ODC	オルニチン脱炭酸酵素
PCNA	増殖細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PT	プロトロンビン時間

RBC	赤血球量
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 19 年 8 月 3 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について（平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030002 号）
- 4 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 22 年 2 月 17 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 5 ジメタメトリンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日産化学工業株式会社、2010 年、未公表
- 6 ジメタメトリンのラットを用いた混餌投与による繁殖毒性試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表
- 7 農薬抄録ジメタメトリン（除草剤）平成 23 年 6 月 13 日改訂：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 8 ジメタメトリンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日産化学工業株式会社、2011 年、未公表