

(案)

農薬評価書

ジメタメトリン

2011年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

| | |
|-----------------------------|----|
| ○ 審議の経緯 | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○ 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 | 7 |
| 5. 分子量 | 7 |
| 6. 構造式 | 7 |
| 7. 開発の経緯 | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 9 |
| 1. 動物体内運命試験 | 9 |
| (1) 吸収 | 9 |
| (2) 分布 | 9 |
| (3) 代謝 | 10 |
| (4) 排泄 | 11 |
| 2. 植物体内運命試験（水稻） | 11 |
| 3. 土壌中運命試験 | 12 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 | 12 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験 | 12 |
| (3) 土壌吸着試験 | 13 |
| 4. 水中運命試験 | 13 |
| (1) 加水分解試験 | 13 |
| (2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水） | 13 |
| 5. 土壌残留試験 | 14 |
| 6. 作物等残留試験 | 14 |
| (1) 作物残留試験 | 14 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値 | 15 |
| 7. 一般薬理試験 | 15 |
| 8. 急性毒性試験 | 16 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 17 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 17 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①<参考資料> | 17 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料> | 18 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)<参考資料> | 18 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)<参考資料> | 18 |
| (5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 18 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 18 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 18 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 19 |
| (3) 18カ月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) | 21 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験 | 21 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 21 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 22 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 22 |
| 1 3. 遺伝毒性試験 | 23 |
| 1 4. その他の試験 | 24 |
| (1) 肝発がん中期イニシエーション検索試験(ラット) | 29 |
| (2) 膵外分泌腺における細胞増殖能の評価(ラット) | 27 |
| (3) 下垂体-精巣内分泌系に対する影響(ラット) | 24 |
| (4) 膵臓及び精巣に対する細胞増殖能の検討(ラット) | 25 |
| (5) 膵外分泌腺中期発がん性(発がんプロモーター)試験(ラット) | 28 |
| III. 食品健康影響評価 | 31 |
| ・別紙1:代謝物/分解物略称 | 35 |
| ・別紙2:検査値等略称 | 36 |
| ・参照 | 38 |

<審議の経緯>

- 1975年 12月 26日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 8月 2日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2007年 10月 30日 厚生労働大臣から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 1030002 号）、関係書類の接受（参照 2、3）
2007年 11月 1日 第 213 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 11月 12日 第 9 回農薬専門調査会確認評価第三部会
2010年 3月 31日 追加資料受理（参照 4～6）
2010年 9月 3日 第 2 回農薬専門調査会評価第二部会
2011年 6月 16日 追加資料受理（参照 7、8）
2011年 10月 21日 第 77 回農薬専門調査会幹事会
2011年 11月 10日 第 406 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2009年6月30日まで) | (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
|----------------|---------------|---------------|
| 見上 彪（委員長） | 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 小泉直子（委員長代理*） | 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄** | 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 | 村田容常 |

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

| | | |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 布柴達男 |
| 林 真（座長代理） | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀 | 代田真理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 高木篤也 | 藤本成明 |

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
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
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
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
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

トリアジン系除草剤である「ジメタメトリン」(CAS No. 22936-75-0) について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、評価に当たり、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したが、農薬専門調査会はGLPで実施された長期間の毒性試験(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。

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、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。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの膵臓外分泌腺及び精巣間細胞の腫瘍が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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/発がん性併合試験における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：ジメタメトリン

英名：dimethametryn (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-N²-(1,2-ジメチルプロピル)-N⁴-エチル-6-メチルチオ-1,3,5-
トリアジン-2,4-ジアミン

英名：(RS)-N²-(1,2-dimethylpropyl)-N⁴-ethyl-6-methylthio-1,3,5-
triazine-2,4-diamine

CAS (No. 22936-75-0)

和名：N-(1,2-ジメチルプロピル)-Nエチル-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-
2,4-ジアミン

英名：N-(1,2-dimethylpropyl)-Nethyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazine-
2,4-diamine

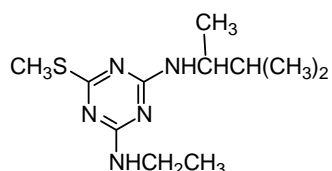
4. 分子式

C₁₁H₂₁N₅S

5. 分子量

255.38

6. 構造式



R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

ジメタメトリンは、スイス国チバ社（現シンジェンタ社）が開発したトリアジン系除草剤であり、水田雑草のコナギ、アゼナ等の広葉雑草や、藻類による表層剥離に卓効を示す。作用機構は、雑草の根部及び茎葉部から吸収され、光合成電子伝達系を阻害することにより枯死させるものと考えられている。

我が国では 1975 年に農薬登録されている。なお、ジメタメトリン原体の所有権は、日産化学工業株式会社がシンジェンタジャパン株式会社より 2004 年 8 月 31 日付けで継承している。また、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。さらに、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
（参照 4～8）

各種運命試験 [II.1～4] は、ジメタメトリンのトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -ジメタメトリン」という。）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タメトリンに換算した。代謝物/分解物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) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ジメタメトリンを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

ジメタメトリンの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、全血中放射能は投与 8 時間後に C_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 187～229 時間であった。高用量群では、 T_{\max} が低用量群と比べ若干遅く投与 12 時間後であったが、概ね低用量群と類似した濃度推移がみられた。（参照 4）

表 1 薬物動態学的パラメータ

| 投与量 | 0.5 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 | |
|---|--------------|------|--------------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (hr) | 8 | 8 | 12 | 12 |
| C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 0.10 | 0.14 | 17.8 | 26.1 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 229 | 187 | 179 | 154 |
| AUC_{168} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$) | 12 | 19 | 2,080 | 3,290 |

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] における尿中及び胆汁中排泄率並びに組織残留量から計算された吸収率は、80.6～87.4%であった。（参照 4）

(2) 分布

① 体内分布-1

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後では、低用量及び高用量群の雌雄ともに血球での残留が最も高

く、低用量群の雄で 0.103 µg/g、雌で 0.162 µg/g、高用量群の雄で 23.7 µg/g、雌で 29.8 µg/g であった。次いで全血で高く、低用量群の雄で 0.084 µg/g、雌で 0.105 µg/g、高用量群の雄で 14.7 µg/g、雌で 19.3 µg/g であった。

それ以外の組織では、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎に比較的高濃度の残留がみられた。血漿への残留は、ほとんどみられなかった。(参照 4)

② 体内分布-2

SD ラット (一群雄 12 匹) に ¹⁴C-ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群の投与 8 時間後 (T_{max} 付近) では、血球での残留放射能濃度が最も高く (0.165 µg/g)、次いで全血 (0.111 µg/g)、肝臓 (0.104 µg/g) 及び腎臓 (0.102 µg/g) で比較的高濃度であった。投与 144 時間後でも血球での残留放射能濃度が最も高く (0.093 µg/g)、次いで全血 (0.074 µg/g)、肺 (0.012 µg/g) 及び肝臓 (0.012 µg/g) で比較的高濃度であった。

高用量群の投与 12 時間後 (T_{max} 付近) では、血球での残留放射能濃度が最も高く (18.6 µg/g)、次いで腎臓 (16.4 µg/g)、肝臓 (15.3 µg/g) 及び全血 (14.3 µg/g) で比較的高濃度であった。投与 168 時間後でも血球の残留放射能濃度が最も高く (19.6 µg/g)、次いで全血 (13.2 µg/g) において比較的高濃度の残留が認められた。(参照 4)

(3) 代謝

① 代謝物同定・定量-1

排泄試験 [1. (4)] で得られた投与後 48 時間の糞及び尿並びに投与後 42 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中では親化合物が 0.4~9.9% TAR、代謝物 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、J、K、L、M、O 及び P がそれぞれ 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。(参照 4)

② 代謝物同定・定量-2

Tif-RAIf ラット (一群雄 18 匹) に ¹⁴C-ジメタメトリンを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 72 時間までの尿中では代謝物 B、H、I、J、M、O、Q 及び T がそれぞれ最大で <1~8% TAR、糞中では親化合物、C、M、Q、R、S 及び V がそれぞれ 0.02~1.7% TAR 検出された。(参照 4)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5～12 匹）に ^{14}C -ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、ジメタメトリンの主要排泄経路は糞中であった。投与後 168 時間の総排泄量（尿、糞、呼気及びケージ洗浄液中排泄の合計）は 96.2～99.4%TAR であった。（参照 4）

表 2 投与後 168 時間の糞及び尿中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 0.5 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 | |
|-----|--------------|------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 糞 | 70.8 | 60.4 | 70.9 | 63.7 |
| 尿 | 27.5 | 34.1 | 23.6 | 30.7 |

注) 尿の値はケージ洗浄液を含まず。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹）に ^{14}C -ジメタメトリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間の総排泄（糞、尿、胆汁及びケージ洗浄液中の合計）は 99.9～106%TAR であった。（参照 4）

表 3 投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 0.5 mg/kg 体重 | | | 100 mg/kg 体重 | | |
|-----------|--------------|------|------|--------------|------|-----|
| | 雄 | | | | | |
| 試料 | 糞 | 尿 | 胆汁 | 糞 | 尿 | 胆汁 |
| 投与後 48 時間 | 15.1 | 47.6 | 31.5 | 11.2 | 72.2 | 6.2 |

注) 尿の値はケージ洗浄液を含まず。

2. 植物体内運命試験（水稻）

移植 2 週間後の水稻（品種：豊年早生）が入ったポットの表面水に、 ^{14}C -ジメタメトリンを含む水溶液を 400 g ai/ha となるように添加し、処理 66 日後に茎葉部及び根部を、処理 129 日後（収穫期）に茎葉部、根部、もみ殻及び玄米を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、茎葉部では処理 66 日後に 0.60 mg/kg (2.4%TAR) であったが、収穫期には 1.37 mg/kg (5.2%TAR) と増加した。収穫期の玄米中では 0.088

mg/kg (0.05%TAR) が検出された。放射能の玄米への移行性は低く、1%TRR 未満であった。

茎葉部では、処理 66 日後に親化合物が 13.5%TRR、代謝物として B、D、E、F、G 及び N がそれぞれ 1.9~2.6%TRR、収穫期には親化合物が 8.3%TRR、代謝物として B、D、E、F、G 及び N がそれぞれ 1.1~5.6%TRR 検出された。

玄米中では、玄米中放射能の 60%TRR が未抽出残渣であり、有機相画分に 0.14%TRR (0.015 mg/kg)、水相画分に 0.19%TRR (0.020 mg/kg) が分配された。

水稻における主要代謝経路は、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。他には D、E、F 及び G 等の生成が認められた。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土 (福岡) に ^{14}C -ジメタメトリンを 1.0 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相からは親化合物が処理直後に 85.8%TAR 検出されたが、処理 180 日後には 1.1%TAR に減少した。分解物としては B、C 及び Y が最大でそれぞれ 1.6%TAR (処理 32 日後)、3.4%TAR (処理直後) 及び 1.5%TAR (処理 32 日後) 検出されたが、処理 180 日後にはすべての分解物が 0.5%TAR 未満に減少した。

土壌抽出液からは、処理 119 日後に親化合物が最大の 72.0%TAR 検出され、処理 180 日後には 60.6%TAR に減少した。分解物としては水相と同様に B、C 及び Y が最大でそれぞれ 1.9%TAR (処理 60 日後)、0.9%TAR (処理 3 日後) 及び 1.4%TAR (処理 60 日後) 検出されたが、処理 180 日後にはそれぞれ 1.4、0.4 及び 0.4%TAR となった。 $^{14}\text{CO}_2$ は最大で処理 180 日後に 0.3%TAR 検出された。

非抽出性放射能は、添加直後の 3.2%TAR から処理 180 日後の 33.4%TAR まで時間の経過とともに増加した。ジメタメトリンの好氣的湛水土壌条件における水相からの消失は速やかであり、推定半減期は 1.7 日であった。一方、水相と土壌中を合わせた推定半減期は 545 日であった。(参照 4)

(2) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (福島) に ^{14}C -ジメタメトリンを 1.0 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C の暗条件下で 181 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後には親化合物が 94.3%TAR 以上検出されたが、試験終了時 (処理 181 日後) には 1.3%TAR まで減少した。分解物としては B、C 及び E が最大でそれぞれ 2.1%TAR (処理 14 日後)、9.3%TAR (処理 14 日後) 及び 28.9%TAR (試

験終了時) 検出された。B 及び C は試験終了時にそれぞれ 0.4 及び 0.3% TAR まで減少した。E は時間とともに増加する傾向であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は試験終了時に 6.8% TAR 検出された。

非抽出性放射能は、処理直後の 6.0% TAR から試験終了時の 41.1% TAR まで時間の経過とともに増加した。放射能の大部分はヒューミン画分 (23% TAR) 及びフルボ酸画分 (13.6% TAR) に検出された。

ジメタメトリンの好氣的土壤中における推定半減期は 28 日であった。

好氣的土壤中におけるジメタメトリンの主要分解経路は、メチルチオ基の S 酸化に伴うトリアジン環の水酸化 (E)、続いて極性中間分解物を經由した CO_2 への無機化と考えられた。(参照 4)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (宮城及び新潟)、埴壤土 (高知) 及び砂壤土 (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 7.76~271 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 641~8,040 であった。(参照 4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識ジメタメトリンを pH 5 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 10 mg/L となるように添加し、30、50 及び 70°C の遮光下で 28 日間インキュベートし、ジメタメトリンの加水分解試験が実施された。

各温度及び各緩衝液中において、ジメタメトリンは処理 28 日後に 92% 以上検出され、加水分解に対し安定であることが確認された。(参照 4)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

^{14}C -ジメタメトリンを滅菌蒸留水 (pH 7.7) 及び滅菌自然水 (英国、河川水、pH 7.2) に 1 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノンアークランプ光 (光強度: 432 W/m²、波長: 300~800 nm) を 7 日間照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中において、ジメタメトリンは試験終了時 (処理 7 日後) に 92.7% TAR 存在し、推定半減期は 89 日であった。これは、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 496 日であった。一方、滅菌自然水中では、処理直後の 99% TAR から試験終了時の約 74.9% TAR まで経時的に減少した。これは、滅菌自然水中に存在する光増感物質の影響により、試験終了時の残留量が滅菌蒸留水よりも低下したものと考えられた。推定半減期は 19 日であった。これは、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 104 日であった。

滅菌蒸留水中から検出された分解物は B、C、E 及び Y であり、それぞれ 0.4～1.7%TAR 検出された。

滅菌自然水からも同様に B、C、E 及び Y が検出された。分解物 B、E 及び Y は増加傾向にあり、試験終了時にそれぞれ最大値 9.1、2.4 及び 6.1%TAR を示した。C は処理 6 日後に最大値 2.2%TAR を示した。

$^{14}\text{CO}_2$ の発生は、滅菌蒸留水中で 0.1%TAR であり、滅菌自然水中では検出されなかった。(参照 4)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（青森、秋田及び福井）及び火山灰土・埴土（茨城）を用いて、ジメタメトリン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 4 に示されている。(参照 4)

表 4 土壌残留試験成績

| 試験 | 濃度* | 土壌 | 推定半減期 (日) |
|-------|-------------|---------|-----------|
| | | | ジメタメトリン |
| 容器内試験 | 1.0 mg/kg | 沖積土・埴壤土 | 50 |
| | | 火山灰土・埴土 | 60 |
| 圃場試験 | 520 g ai/ha | 沖積土・埴壤土 | 17 |
| | | 沖積土・埴壤土 | 30 |

※容器内試験で純品、圃場試験で 1.3%粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

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。

結果は表 5 に示されている。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。(参照 4)

表 5 作物残留試験成績

| 作物名 (分析部位) 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | |
|----------------------|-----------|------------------|-----------|------------|-------------|--------|
| | | | | | ジメタメトリン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 水稻(玄米) 1972年 | 2 | 520 ^G | 1 | 95-115 | <0.03 | <0.02 |
| 水稻(稲わら) 1972年 | 2 | 520 ^G | 1 | 95-115 | <0.1 | 0.06* |
| 水稻(玄米) 1976年 | 3 | 440 ^G | 1 | 77-127 | <0.01 | <0.006 |

| 作物名 (分析部位) 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | |
|----------------------|-----------|------------------------------------|-----------|------------|-------------|--------|
| | | | | | ジメタメトリン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 水稲(稲わら) 1976年 | 3 | 440 ^G | 1 | 77-127 | 0.056 | 0.034* |
| 水稲(玄米) 1987年 | 2 | 30 ^G +440 ^G | 2 | 86-94 | <0.01 | <0.01 |
| 水稲(玄米) 1987年 | 2 | 330 ^G +440 ^G | 2 | 86-94 | <0.01 | <0.01 |
| 水稲(稲わら) 1987年 | 2 | 30 ^G +440 ^G | 2 | 86-94 | 0.08 | 0.05 |
| 水稲(稲わら) 1987年 | 2 | 330 ^G +440 ^G | 2 | 86-94 | 0.13 | 0.09 |
| 水稲(玄米) 1998年 | 2 | 100 ^{SC} | 1 | 92-94 | <0.01 | <0.01 |
| 水稲(稲わら) 1998年 | 2 | 100 ^{SC} | 1 | 92-94 | <0.02 | <0.02 |

注) G: 粒剤、SC: フロアブル剤

- ・複数の試験圃場で定量限界が異なる場合の最高値は大きい値を示した(例えばA圃場で0.02定量され、B圃場で<0.1の場合、<0.1とした)。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を定量したものとして計算し、(*)印を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

(2) 魚介類における最大推定残留値

ジメタメトリンの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ジメタメトリンのPECは0.29 ppb、BCFは110、魚介類における最大推定残留値は0.16 mg/kgであった。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表6に示されている。(参照4)

表 6 一般薬理試験概要

| 試験項目 | | 動物種 | 動物数 /群 | 投与量 (mg/kg) (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 | |
|-------------|--|--|---------------------------------|---|---|-------------------------|---|--|
| 中枢神経系 | 筋弛緩作用 ／ 運動協調性 | ロータ ロッド法 | ICR マウス | 雄 10～11 | 0、100、300、 1,000、3,000 (経口) | 100 | 300 | 有意な落下例の増加 |
| | | 斜板法 | ICR マウス | 雄 12 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 1,000 | 3,000 | 有意な落下例の増加 |
| | | ヘキソ バルビツール 睡眠 | ICR マウス | 雄 10 | 0、100、 300、1,000 (経口) | 300 | 1,000 | 睡眠時間延長 |
| 呼吸・ 循環器系 | 呼吸数、 心拍数、 血圧、心電図 血流量、 AChの降圧作用、 NEの昇圧作用 | 雑種 イヌ | 雌雄 4 ----- (予備試験) 雌雄 2 | 0、3,000 (腹腔内) ----- 10、30、100、 300、1,000、 3,000、5,000 (腹腔内) | 30* | 100* | 呼吸数及び心拍数増加、 血圧及び血流量減少 ACh及びNEによる降圧 及び昇圧の抑制 | |
| 自律神経系 | 摘出 回腸 | 単独作用 ----- ACh 収縮 作用に及ぼす 影響 ----- His 収縮 作用に及ぼす 影響 | Hartley モルモット | 雄 4 | 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} M (<i>in vitro</i>) | 1×10^{-6} M | 1×10^{-5} M | 影響なし ----- 1×10^{-4} M 投与群で ACh 作用を軽度抑制 ----- 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} M 投 与群で His 作用を有意に 抑制 |
| | 摘出 子宮 | 単独作用 ----- オキシトシン 収縮作用 | Wistar ラット | 雌 4 | 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} M (<i>in vitro</i>) | 1×10^{-5} M | 1×10^{-4} M | 影響なし ----- 1×10^{-4} M 投与群でオキシ トシン作用を有意に抑制 |
| 消化器系 | 腸管 輸送能 | ICR マウス | 雄 10 | 0、100、 300、1,000 (経口) | 1,000 | — | 影響なし | |

ACh：アセチルコリン His：ヒスタミン NE：ノルエピネフリン

*：予備試験の結果から引用。

—：最小作用量が設定できない。

・溶媒は、*in vitro* の試験では Tween80 含有生理食塩水、その他の試験ではコーン油が用いられた。

8. 急性毒性試験

ジメタメトリン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。

(参照 4)

表 7 急性毒性試験概要

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|------------------------|-----------------------------|--------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | Wistar ラット 雌雄各 8 匹 | 2,560 | 2,120 | 自発運動低下、筋緊張低下、脱力状態、伏臥、衰弱、横臥、閉眼、流涙、流涎及び失禁 雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経口 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | 2,240 | 1,980 | 嘔吐、流涎、流涙、軽度の全身痙攣及び運動能低下 雌雄とも 1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 軽度の鼻出血 死亡例なし |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イングリッシュシルバーウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。（参照 7）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 4）

10. 亜急性毒性試験¹

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ことから、農薬専門調査会は、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①<参考資料>

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹²）を用いた強制経口（原体：0、50、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎糸球体浮腫様腫脹等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

¹ 農薬抄録に記載された試験成績のうち、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験（1975 年）及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験（1975 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、農薬専門調査会は評価の対象としなかった。

² 血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査については、試験 30 日に 5 匹、90 日に 10 匹の計 15 匹を無作為に抽出して実施された。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料>

Tif.RAI ラット（一群雌雄各 20～25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 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。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 上昇、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：25.0 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料>

ddY マウス（一群雌雄各 20 匹²）を用いた混餌（原体：0、75、150、300 及び 600 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓での細胞浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料>

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 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。

本試験において、最高用量の 1,000 ppm 投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：27 mg/kg 体重/日、雌：31 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、1,200 及び 3,500 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、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：21.8 mg/kg 体重/日、雌：25.0 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 4）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験³

(1) 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、50、500 及び 3,500 ppm）投与による 1 年間慢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 8 に示されている。

³ 農薬抄録に記載された試験成績のうち、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（1979 年）及びマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（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、農薬専門調査会は評価の対象としなかった。

本試験において、3,500 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：14.4 mg/kg 体重/日、雌：16.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 8 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 3,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 匹） ・攻撃性、流涎、振戦、威嚇咀嚼行動 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・網赤血球数増加 ・PT 短縮 ・TP、Alb、T.Chol、リン脂質及びカルシウム減少 ・塩素増加 ・AST、ALT 及び ALP 上昇 ・GGT 上昇 ・尿素減少 ・肝壊死、肝胆管線維化、肝クッパー細胞色素沈着（ヘモジデリン）、肝単細胞壊死、肝炎症性細胞浸潤 ・腎尿細管上皮細胞色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、HDW 及び MCHC 減少 ・MCV 増加 ・好酸球数減少傾向 ・PT 短縮 ・TP、Alb、T.Chol、リン脂質及びカルシウム減少 ・塩素増加 ・AST、ALT 及び ALP 上昇 ・Glu 減少 ・肝及び腎比重量⁴上昇 ・肝クッパー細胞色素沈着（ヘモジデリン）、肝単細胞壊死、肝炎症性細胞浸潤 ・腎尿細管上皮細胞色素沈着 |
| 500 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）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250 及び 2,500 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 9、膵外分泌腺及び精巢間細胞における腫瘍性病変の発生頻度は表 10 に示されている。

250 ppm 以上投与群の雄で膵外分泌腺の腺腫、2,500 ppm 投与群の雄で精巢間細胞過形成及び良性腫瘍が有意に増加した。

本試験において、250 ppm 群の雄で膵絶対及び比重量増加等、雌で肝リポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：0.94 mg/kg 体重/日、雌：1.09 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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 ・腎尿細管へ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 ・脾へモジデリン沈着 ・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 ・腎尿細管へ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 以上投与群雌で脾ヘ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 ・ 脾ヘ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 | ・ 脾ヘ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、農薬専門調査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）

1 3. 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/ディスク (-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/プレート (+/-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/プレート (+/-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/プレート (+/-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は示さないが、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) 膵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、雄の膵外分泌腺に増殖性病変の増加が認められたことから、膵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、膵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フラワーを 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、膵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 ラット膵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 |

膵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。

膵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フラワーでは 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。

ジメタメトリンは膵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、農薬専門調査会は 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巣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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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 農薬専門調査会 | 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 農薬専門調査会 | 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-ブロモ-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ペプチダーゼ (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