

（案）

農薬評価書

ジメテナミド （第 2 版）

2017年10月12日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		8
3	審議の経緯.....	4
4	食品安全委員会委員名簿.....	5
5	食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
6	要 約.....	7
7		
8	. 評価対象農薬の概要.....	8
9	1 . 用途.....	8
10	2 . 有効成分の一般名.....	8
11	3 . 化学名.....	8
12	4 . 分子式.....	8
13	5 . 分子量.....	9
14	6 . 構造式.....	9
15	7 . 開発の経緯.....	9
16		
17	. 安全性に係る試験の概要.....	10
18	1 . 動物体内運命試験.....	10
19	(1) ラット (ラセミ体).....	10
20	(2) ラット (S 体).....	15
21	(3) 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、S 体)	
22	17
23	(4) ラットにおける植物代謝物の検索 (ラセミ体).....	18
24	(5) <i>In vitro</i> (肝及び腎) 代謝の定量的検討 (ラセミ体).....	18
25	(6) 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	
26	合能に関する研究 (ラセミ体).....	19
27	(7) マウスにおけるスルホン酸体の検出 (ラセミ体).....	20
28	(8) ラットにおける経皮吸収試験 (ラセミ体、S 体).....	20
29	(9) ヒト及びラットの皮膚への <i>in vitro</i> 浸透性 (ラセミ体).....	21
30	(10) ヒト及びラットの皮膚への <i>in vitro</i> 浸透性 (ラセミ体).....	21
31	(11) ヤギ (ラセミ体).....	22
32	(12) ニワトリ (ラセミ体).....	23
33	2 . 植物体内運命試験.....	24
34	(1) とうもろこし (ラセミ体).....	24
35	(2) だいず (ラセミ体).....	25
36	(3) だいず (S 体).....	26
37	(4) てんさい (ラセミ体).....	26
38	(5) 後作物 (ラセミ体).....	27

1	3 . 土壤中運命試験	28
2	(1) 好氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)	28
3	(2) 好氣的土壤中運命比較試験 (ラセミ体、S体)	29
4	(3) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)	29
5	(4) 土壤表面光分解比較試験 (ラセミ体、S体)	30
6	(5) 土壤吸着試験 (ラセミ体)	31
7	(6) 土壤吸脱着試験 (S体)	31
8	4 . 水中運命試験	31
9	(1) 加水分解試験 (ラセミ体)	31
10	(2) 加水分解試験 (S体)	31
11	(3) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) (ラセミ体)	32
12	(4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水) (ラセミ体)	32
13	(5) 水中光分解試験 (滅菌自然水) (ラセミ体、S体)	32
14	(6) 水中光分解試験 (緩衝液) (S体)	33
15	5 . 土壤残留試験	33
16	6 . 作物残留試験	34
17	7 . 一般薬理試験	34
18	(1) 一般薬理試験 (ラセミ体)	34
19	(2) 一般薬理試験 (S体、ラセミ体)	35
20	8 . 急性毒性試験	37
21	(1) 急性毒性試験 (ラセミ体)	37
22	(2) 急性毒性試験 (S体)	40
23	(3) 急性神経毒性試験 (ラット) (S体)	41
24	9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
25	(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)	42
26	(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (S体)	42
27	10 . 亜急性毒性試験	42
28	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	42
29	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (S体)	43
30	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (ラセミ体) < 参考資料 >	44
31	(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	44
32	(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) (S体)	45
33	(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)	46
34	(7) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)	46
35	(8) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 M23P)	46
36	(9) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 M27)	47
37	(10) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 M31)	47
38	11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	47

1	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）	47
2	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（ラセミ体）	48
3	(3) 94 週間発がん性試験（マウス）（ラセミ体）	49
4	1 2 . 生殖発生毒性試験	50
5	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）	50
6	(2) 発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）	51
7	(3) 発生毒性試験（ラット）（S 体）	51
8	(4) 発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）	52
9	1 3 . 遺伝毒性試験	52
10	(1) 遺伝毒性試験（ラセミ体）	52
11	(2) 遺伝毒性試験（S 体）	54
12	1 4 . その他の試験	56
13	(1) ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討（ラセミ体）	56
14	(2) 28 日間免疫毒性試験（マウス）（S 体）	58
15	(3) 細胞形質転換試験（ラセミ体）	59
16		
17	. 食品健康影響評価	60
18		
19	・別紙 1：代謝物/分解物略称	68
20	・別紙 2：検査値等略称	72
21	・別紙 3：作物残留試験成績	73
22	・参照	77
23		
24		

1 < 審議の経緯 >

2 - 第 1 版関係 -

- 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 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準値設定依頼（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 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）
- 2008 年 9 月 19 日 第 25 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008 年 11 月 4 日 第 27 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2009 年 3 月 30 日 第 49 回農薬専門調査会幹事会
- 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 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009 年 6 月 9 日 農薬専門調査会座長から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）（参照 113）
- 2010 年 8 月 10 日 残留農薬基準告示（参照 114）
ジメテナミド P 初回農薬登録

3

4 - 第 2 版関係 -

- 2016 年 10 月 6 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡
及び基準値設定依頼（適用拡大：ブロッコリー）
- 2017 年 6 月 15 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 0615 第 5 号）、関
係書類の接受（参照 115～139）
- 2017 年 6 月 20 日 第 654 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017 年 8 月 30 日 第 67 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2017 年 10 月 12 日 第 153 回農薬専門調査会幹事会

5

1 < 食品安全委員会委員名簿 >

（2009 年 6 月 30 日まで）

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

（2017 年 1 月 7 日から）

佐藤 洋（委員長）
 山添 康（委員長代理）
 吉田 緑
 山本茂貴
 石井克枝
 堀口逸子
 村田容常

*: 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

2 < 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

3 （2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）

林 真（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

代田真理子

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

松本清司

本間正充

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

4

（2016 年 4 月 1 日から）

・ 幹事会

西川秋佳（座長）

納屋聖人（座長代理）

浅野 哲

小野 敦

・ 評価第一部会

浅野 哲（座長）

平塚 明（座長代理）

三枝順三

代田真理子

清家伸康

中島美紀

桑形麻樹子

佐藤 洋

長野嘉介

林 真

本間正充*

與語靖洋

平林容子

本多一郎

堀本政夫(座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦(座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

* : 2017 年 9 月 30 日まで

1

2 < 第 67 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿 >

赤池昭紀 藤本成明

3

4 < 第 153 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

赤池昭紀 永田 清 松本清司
上路雅子 本間正充

5

6

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験(ラット)、植物体内運命試験(だいず)、作物残留試験(ブロッコリー、とうもろこし等)、急性神経毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、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、だいず等)、作物残留、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、免疫毒性(マウス)等の試験成績である。

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体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫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、農産物及び畜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。

各試験で得られた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 5.1 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 0.051 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジメテナミドの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験(ラセミ体及び S 体)の総合評価による 50 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 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

1 . 評価対象農薬の概要

2 1 . 用途

3 除草剤

4

5 2 . 有効成分の一般名

6 和名：ジメテナミド

7 英名：dimethenamid (ISO 名)

8

9 和名：ジメテナミド P

10 英名：dimethenamid-P (ISO 名)

11

12 3 . 化学名

13 ジメテナミド

14 IUPAC

15 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-
16 メチルエチル)アセトアミド

17 英名：(RS)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-
18 methylethyl)acetamide

19 CAS (No. 87674-68-8)

20 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-
21 メチルエチル)アセトアミド

22 英名：(RS)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-
23 methylethyl)acetamide

24

25 ジメテナミド P

26 IUPAC

27 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-
28 メチルエチル)アセトアミド

29 英名：(S)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-
30 methylethyl)acetamide

31 CAS (No. 163515-14-8)

32 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-
33 メチルエチル]アセトアミド

34 英名：2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-[(1S)-2- methoxy-1-
35 methylethyl]acetamide

36

37 4 . 分子式

38 C₁₂H₁₈ClNO₂S

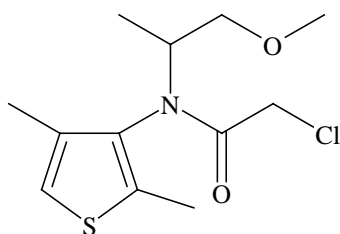
1

5 . 分子量

275.8

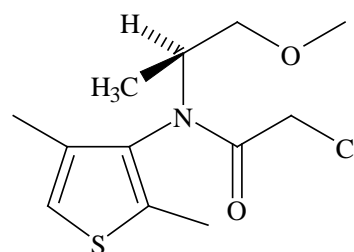
6 . 構造式

ジメテナミド



*S*体:*R*体 = 50:50

ジメテナミド P



*S*体

1 7 . 開発の経緯

2 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
3 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
4 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から吸収
5 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
6 では 1996 年にキャベツ、だいず等に農薬登録された。その後、防除効果は
7 主としてジメテナミドの光学異性体の 1 つであるジメテナミド P（*S* 体）に
8 よることが発見され、2010 年に農薬登録された。ジメテナミド及びジメテ
9 ナミド P は海外では EU、米国等でとうもろこし、だいず等に登録されてい
10 る。

11 今回、ジメテナミド P に関して、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適
12 用拡大：ブロッコリー）がなされている。

13

1 . 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[.1~4]は、ジメテナミドのチオフェン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[thi-3- ^{14}C]ジメテナミド）若しくはチオフェン環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[thi-5- ^{14}C]ジメテナミド）、又はジメテナミド P のチオフェン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[thi-2- ^{14}C]ジメテナミド P）、3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[thi-3- ^{14}C]ジメテナミド P）若しくは 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[thi-5- ^{14}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比放射能（質量放射能）からジメテナミドの濃度（mg/kg 又はmg/g）に換算した値として示した。

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) ラット（ラセミ体）

吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[thi-3- ^{14}C]ジメテナミドを 10 mg/kg 体重（以下[1.(1)及び(2)]において「低用量」という。）で単回経口若しくは静脈内投与、又は 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から得られた薬物動態学的パラメータは表 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、全てのラットで 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。 T_{\max} は雄で 72 時間、雌で 4 時間となったが、これは本試験に特化した現象であり、血中濃度に考慮すべき性差はなかった。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血中濃度の推移が極めて緩徐であったことから、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）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)	10				1,000	
	経口		静脈内		経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌

T _{max} (hr)	48	72	72	4	48	72
C _{max} (mg/g)	5.45	9.83	18.9	18.1	586	434
T _{1/2} (hr)	255	334	359	294	-	-
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・mg/g)	807	1,400	2,810	2,260	87,700	62,000

- : 算出不可

【永田専門参考人より】

表中網掛け部：静脈投与なのになぜ 血中の T_{max} がこのように時間がかかるのでしょうか。

【事務局より】

部会でも同様の御指摘があり、本文の網掛け部分が追記されました。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1) b.]から得られた投与後 168 時間の尿、胆汁及びカーカス¹中放射能の合計から、ジメテナミドの吸収率は雄で少なくとも 94.5%、雌で少なくとも 92.8%と算出された。（参照 4）

分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを低用量又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。血液及び脾臓においては、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 (mg/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)、脾臓(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)、脾臓(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)、脾臓(0.23)、唾液腺(0.16)、脳(0.14)、胸腺(0.11)、

¹ 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。）。

			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)

1

2 代謝物同定・定量

3 排泄試験[1.(1) a.及び b.]で得られた投与後 72 時間の尿、糞及び胆
4 汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

5 尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

6 全ての投与群で同じ代謝物が検出され、投与量、投与条件及び性別に関
7 係なく、ジメテナミドの主要代謝経路はグルタチオン抱合を初発反応とし
8 て、それに続く酸化、加水分解等が生じる経路又は二量体形成、閉環等広
9 範に代謝される経路が考えられた。（参照 5）

10

11

表 3 尿、糞及び胆汁中代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	ジメテナミド	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(<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)、M2、M15、M17、M25、M26 及び M30(<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(0.2)、M3、M9 及び M30(0.1)、M26(<0.1)、未知物質等(24.0)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	ジメテナミド	代謝物
	単回 静脈内		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(<0.1)、未知物質等(29.6)
			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(0.2)、M3、M6、M10 及び M17(0.1)、M9 及び M26(<0.1)、未知物質等(20.4)
		雄	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(0.2)、M1+M7、M10、M26 及び M30(0.1)、M2(<0.1)、未知物質等(40.4)
			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(0.2)、M26(0.1)、未知物質等(23.7)
		雌	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(<0.1)、未知物質等(23.7)
			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)
1,000	単回 経口	雄	糞	1.2	M16(2.0)、M1+M7(0.6)、M19(0.5)、M6(0.4)、M5、M13、M14、M18 及び M21(0.3)、M10 及び M23(0.2)、M3 及び M22(0.1)、M2、M11、M15、M17、M20、M25、M26 及び M30(<0.1)、未知物質等(23.7)
			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(0.2)、M9、M25 及び M26(<0.1)、未知物質等(23.7)
		雌	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(0.1)、M2、M8、M15、M17、M19、M20 及び M23(<0.1)、未知物質等(23.7)
			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(0.2)、M9、M25 及び M26(<0.1)、未知物質等(23.7)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	ジメテナミド	代謝物
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、M12、M13、M15、M17、M25、M26 及び 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(<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(<0.1)、未知物質等(23.7)
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(0.1)、M10(<0.1)、未知物質等(23.7)

1 - : 検出されず

2
3 **排泄**

4 **a. 尿及び糞中排泄**

5 Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを低用
6 量で単回経口若しくは静脈内投与、高用量で単回経口投与、又は低用量の
7 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
8 施された。

9 尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

10 いずれの投与群においても、投与後 168 時間で尿及び糞中に 86%TAR
11 ~ 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
12 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%TAR
13 ~ 53%TAR 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
14 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
15 雌雄とも尿中排泄率が高かった。（参照 4）

1
2

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

3

4 b. 胆汁中排泄

5 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、
6 [thi-3-¹⁴C]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
7 実施された。

8 胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

9 投与後 168 時間における胆汁中排泄は 75%TAR～82%TAR であること
10 から腸肝循環が認められあり、その 90%以上が投与後 24 時間で排泄され
11 た。永田専門参考人修文（参照 4）

12

13

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

14

15

16 (2) ラット (S 体)

17 吸収

18 胆汁中排泄試験[1.(2) b.]で得られた投与後 72 時間の尿中、胆汁、
19 ケージ洗浄液及びカーカス中の放射能の合計より、ジメテナミド P の吸
20 収率は低用量群及び 250 mg/kg 体重投与群（以下[1.(2)]において「高用
21 量」という。）でそれぞれ少なくとも 94.0%及び 84.6%と算出された。（参
22 照 117、139）

代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2) a.及び b.]で得られた尿、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 6 に示されている。

ジメテナミド P の代謝パターンは雌雄で類似しており、広範囲に代謝された。主要代謝経路として、グルタチオン抱合を初発反応として、加水分解によるシステイン抱合体の生成、それに続く C-S 結合開裂により生成したメルカプタンからの二量体形成、酸化及びグルクロン酸抱合が考えられた。（参照 116、139）

表 6 尿、糞及び胆汁中代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	性別	試料	ジメテナミド P	代謝物
10	単回経口	雄	胆汁	-	M25P(20.7)、M34P(5.61)、M17P(4.03)、M98P(3.40)
250	単回経口	雄	尿	-	M98P(3.82)、M96P(3.77)、M95P(1.91)、M34P(1.07)、M2P(0.945)、M93P/M91P(0.316)、M36P(0.260)
			糞	1.48 ^a	M1P(5.21)、M14P(2.02)、M22P(2.02)、M82P(1.46)、M83P(0.747) ^b
		雌	胆汁	-	M25P(11.5)、M17P(4.47)、M34P(2.27)、M98P(0.916)
			尿	-	M96P(4.66)、M95P(4.19)、M17P(3.96)、M98P(3.55)、M2P(1.44)、M34P(0.888)、M36P(0.714)、M93P/M91P(0.435)
糞	1.90 ^a	M22P(4.07)、M1P(2.63)、M83P(1.33) ^b 、M14P(0.945)			

注) 尿は雄で投与後 0～168 時間及び雌で 0～148 時間、糞は雄で投与後 12～120 時間及び雌で 12～96 時間、胆汁は低用量群で投与後 0～18 時間及び高用量群で投与後 0～30 時間に採取した試料を用いた。

- : 検出されず

^a : 代謝物 M67P は未変化のジメテナミド P と分離できなかったため合計値を示した。

^b : 抽出残渣中の代謝物

排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に[thi-5-¹⁴C]ジメテナミド P を高用量で単回経口投与し、尿及び糞を経時的に採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

雌雄とも尿中への排泄は投与後 120 時間までに、糞中への排泄は投与後 72～96 時間までにほぼ終了した。最終試料採取時までの尿中排泄率は雄で 40.9%TAR、雌で 54.9%TAR、糞中排泄率は雄で 46.4%TAR、雌で

1 32.2%TAR であった。（参照 116、139）

2
3 表 7 尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別 投与後経過時間（時間）	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0～6	2.36	NA	3.53	NA
6～12	5.00	0.45	6.14	0.09
12～24	10.0	18.6	17.1	9.63
24～48	14.0	18.3	19.1	17.4
48～72	4.66	5.46	4.70	3.65
72～96	2.54	1.81	2.04	0.74
96～120	1.29	0.93	1.32	0.46
120～144	0.55	0.54	0.87	0.26
144～168	0.46	0.32	NA	NA
回収率	40.9	46.4	54.9	32.2
ケージ洗浄液	2.05		2.37	
合計	89.4		89.4	

4 NA：採取せず

5
6 b. 胆汁中排泄

7 胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3 匹）に [thi-5-¹⁴C]ジメ
8 テナミド P を低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁、尿及び糞を経
9 時的に採取して排泄試験が実施された。

10 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。低用
11 量群における胆汁中への排泄は速やかであり、投与後 3 時間までに
12 68.4%TAR が排泄された。（参照 117、139）

13
14 表 8 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	10	250
胆汁	78.3	50.3
尿	13.1	30.3
糞	4.36	3.76
ケージ洗浄液	0.25	1.10
カーカス	1.93	2.91

15
16 (3) 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）

17 Wistar ラットの肝切片を、12.5、25、37.5 及び 50 mM の用量の
18 [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド又は [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド P と共に培養して、
19 *in vitro* 代謝の比較検討が行われた。

20 ラセミ体及び S 体の主要代謝物の比較は表 9 に示されている。

1 [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド処理群では、主要代謝物として M4、M7、M25、
 2 M33、M34、M35（2 種の異性体）及び M36（3 種の異性体）が同定され
 3 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
 4 チオフェン系環の酸化反応、メトキシ基の脱メチル化、チオフェン環の硫
 5 黄原子のスルホキシド化及び水酸化代謝物のグルクロン酸抱合化反応で
 6 あり、*in vivo* 試験での代謝経路と同様であった。中島専門委員コメント
 7 に基づき事務局修正

8 ジメテナミドの代謝率は、ラセミ体で 56.8%～96.5%、*S*体で 46.0%～
 9 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
 10 体と *S*体で同様であり、*in vitro* 試験でのラセミ体と *S*体の代謝は質的
 11 も量的にも同様であると考えられた。（参照 88）

12
 13 表 9 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	isoM35 ^a	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

14 ^a：代謝物 M35 の光学異性体

15
 【中島専門委員より】
 本文中網掛け部：「基」でしょうか？「環」？

【事務局より】
 ジメチルチオフェン環へ修正しました。

16
 17 (4) ラットにおける植物代謝物の検索（ラセミ体）

18 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
 19 するために、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを
 20 1 又は 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与後 3 日の尿及び糞
 21 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、尿中では代
 22 謝物 M27 及び M31 が、糞中では代謝物 M27 が確認されたが、代謝物
 23 M32 は確認されなかった。（参照 6）

24
 25 (5) *In vitro*（肝及び腎）代謝の定量的検討（ラセミ体）

26 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
 27 トゾール/腎 S9 を用いて、各種補酵素（NADPH、GSH、FAD 又はピリ
 28 ドキサルリン酸）の存在下又は非存在下で [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドをイ
 29 ンキュベートし、代謝物の定量的検討が行われた。中島専門委員コメン
 30 トに基づき事務局修正

31 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

1 広範囲に代謝され、代謝物 M2、M17/24、M25、M27、M30、M31 及び
2 M32 が検出された。*In vitro*において、第一段階としてグルタチオン抱合
3 により代謝物 M24 が生成し、その後硫黄を含む代謝物（M17、M25、M30
4 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
5 れると考えられた。（参照 7）
6

【中島専門委員より】

本文網掛け部：「又は」 or 「/」スラッシュが入る？サイトゾール腎 S9 とは？

【事務局より】

修正しました。

7
8 (6)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
9 合能に関する研究（ラセミ体）

10 ラットにおける血中濃度推移の検討試験[1.(1) a.]において、投与
11 168 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
12 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
13 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。（参照 8）
14

15 **メトヘモグロビンの測定**

16 Wistar ラット（一群雄 6 匹）に、非標識のジメテナミドを 0、25、100、
17 200 又は 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
18 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
19 加は認められなかった。
20

21 **アガロースゲルでのヘモグロビンの電気泳動**

22 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
23 透析溶血液と非標識のジメテナミド又は[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 37
24 で 15 分間培養し、電気泳動による分析が行われた。

25 ジメテナミドを溶血ラット赤血球に反応させた場合、共有結合を示唆す
26 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
27 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
28 気泳動パターンに変化はなかった。
29

30 **ヘモグロビン鎖への結合**

31 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
32 に、前述[1.(6)]の培養液よりグロビン、ヘム蛋白及び遊離放射能を含
33 む上清に分離して放射能が測定された。

34 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

1 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
2 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。

3
4 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
5 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。

7 (7) マウスにおけるスルホン酸体の検出（ラセミ体）

8 ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 1 又は
9 100 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
10 して代謝物の検出・同定が行われた。

11 尿及び糞中排泄率は表 10 に、尿及び糞中の代謝物は表 11 に示されて
12 いる。

13 排泄は雌雄で同等であった。100 mg/kg 体重投与群では尿中排泄が増加
14 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
15 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）
16 が生成することが確認された。（参照 9）

17
18 表 10 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

19
20 表 11 尿及び糞中の代謝物（%TRR）

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

21 (8) ラットにおける経皮吸収試験（ラセミ体、S体）

22 Wistar ラット（一群雄 16 匹）の刈毛した肩背部皮膚に、[thi-3-¹⁴C]
23 ジメテナミド（ラセミ体）を 0.2、2.2 若しくは 21 mg/kg 体重、又は
24 [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド P（S体）を 0.2、1.8 若しくは 17 mg/kg 体重の
25 用量で 4 又は 8 時間暴露し、経皮吸収試験が実施された。

26
27 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 12 に示されて
28 いる。

29 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、用量を上げてても吸収は増加せず、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 12 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				<i>S</i> 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

(9) ヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性（ラセミ体）

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 又は 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）

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

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）の背部又は腹部皮膚（一群の試料数 10）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 0.4、4 又は 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（4 及び 40 mg/mL 暴露群で約 80%）、皮膚への浸透は 0.4 mg/mL 暴露群で最大 26%であった。（参照 12）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

(1 1) ヤギ (ラセミ体)

泌乳ヤギ（1 頭、系統不明）に[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 8.9 mg/kg 体重/日（223 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間カプセル経口投与し、尿、糞及び乳汁を経時的に採取し、最終投与 7 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

主要組織、乳汁、尿及び糞中への放射能分布は表 13 に、主要組織及び乳汁中代謝物は表 14 に示されている。

試験終了時における尿及び糞中への回収率は 36%TAR であり、組織中への残存は 2.3%TAR 以下であった。乳汁中濃度は投与 3 日後に定常状態（0.98 mg/g）となった。また、本試験の排泄物中放射能の回収率が低かったことから、別の泌乳ヤギ 1 頭に[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 10 mg/kg 体重/日（250 mg/kg 飼料相当）の用量で単回経口投与し、投与後 5 日間の尿、糞及び乳汁中放射能を測定した結果、それぞれ 59%TAR、28%TAR 及び 0.09%TAR が認められた。

組織及び乳汁中において、未変化のジメテナミドは検出されなかった。10%TRR を超える代謝物として M7（腎臓及び脂肪）、M17（筋肉）及び M25（乳汁及び筋肉）が認められた。1.0 mg/g 以上の濃度で検出された代謝物は腎臓で M7（2.4 mg/g）、肝臓で M22（1.0 mg/g）及び M25（1.2 mg/g）であった。（参照 143、144）

表 13 主要組織、乳汁、尿及び糞中への放射能分布

試料			初回試験		追加試験 ^c
			%TAR	mg/g	%TAR
乳汁	初回投与後	7 時間		0.51	
		24 時間		0.17	
	2 回投与後	7 時間		0.90	
		24 時間		0.69	
	3 回投与後	7 時間		0.98	
		24 時間		0.62	
	4 回投与後	7 時間		0.59	
	合計		0.022		0.09
肝臓 ^a			0.75	16.6	-
腎臓 ^a			0.08	9.92	-
脂肪 ^a			0.05	0.97	-
筋肉 ^a			1.36	0.97	-
尿 ^b			27.3		59.2
糞			8.94		28.1
合計			38.5		87.3

- 1 a: 初回投与後 79 時間（4 回投与後 7 時間）の試料
 2 b: 初回試験において 3 日目の尿試料は採取せず
 3 c: 投与後 5 日の試料
 4 /: 該当せず
 5 -: 試料採取せず
 6

7 表 14 主要組織及び乳汁中代謝物

代謝物	腎臓		肝臓		乳汁		筋肉		脂肪	
	%TRR	mg/g	%TRR	mg/g	%TRR	mg/g	%TRR	mg/g	%TRR	mg/g
M7	24.1	2.39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	24.3	0.24
M17	8.9	0.89	2.7	0.45	5.2	0.05	11.4	0.11	5.4	0.05
M22	ND	ND	6.1	1.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M24	5.2	0.52	2.2	0.37	7.9	0.07	8.3	0.08	2.1	0.02
M25	1.2	0.12	7.2	1.2	11.2	0.11	14.2	0.14	2.6	0.03
未同定	47.1	4.68	62.4	10.4	31.6	0.3	45.8	0.45	41.2	0.43
合計（抽出画分）	86.6	8.59	80.6	13.4	55.9	0.53	79.7	0.77	75.6	0.73

8 ND: 検出されず

9
 10 (12) ニワトリ（ラセミ体）

11 産卵鶏（3羽、系統不明）に[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 10 mg/kg 体重/
 12 日（167 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間カプセル経口投与し、排泄物
 13 及び卵を毎日採取し、最終投与 7 時間後にと殺して、動物体内運命試験
 14 が実施された。

15 投与放射能の排泄は速やかであり、77%TRR 以上が排泄物中に認めら
 16 れ、肝臓に 0.5%TRR 以下、筋肉に 0.3%TRR ~ 0.4%TRR、脂肪に
 17 0.07%TRR、卵に 0.02%TRR 以下が認められた。卵白中残留放射能濃度
 18 は、投与 1 日の 0.19 mg/g から投与 4 日に 0.3 mg/g となり、卵黄中では同
 19 じく 0.01 から 0.62 mg/g となった。脂肪、筋肉（胸筋）、筋肉（大腿筋）
 20 及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.29、0.45、0.58 及び 8.3 mg/g であった。

21 未変化のジメテナミドが脂肪中に 0.1 mg/g（36%TRR）認められた。代
 22 謝物として肝臓で M3（0.43 mg/g、5%TRR）及び M8（0.65 mg/g、7.8%TRR）
 23 が認められた。ほかに組織及び卵中に合計 21 種類の未同定代謝物が検出
 24 されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 143、144）

25
 26 畜産動物における主要代謝経路は、ラットとほぼ同様であり、グルタチ
 27 オン抱合を經由したシステイン抱合体、チオグリコール酸抱合体のスルホ
 28 キシド体の生成及びメルカプタン中間体からの二量体形成であり、他の経
 29 路として O-脱メチル化及び還元的脱塩素化が考えられた。

30

2 . 植物体内運命試験

(1) とうもろこし (ラセミ体)

とうもろこし(品種:不明)の播種 1 日後に、乳剤に調製した[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 1,680 g ai/ha (実使用最高薬量)又は 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 15 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 16 に示されている。

とうもろこしは土壌から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、0.7%TRR 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。

代謝物の種類は両処理区の茎葉試料でほぼ同様であり、未変化のジメテナミド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 種以上分離されたが、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(0.01 mg/kg)ため代謝物の同定は行われなかった。(参照 13)

表 15 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	0.012	0.9	0.039	1.0
処理 116 日後	茎葉	0.403	96.7	1.120	96.2
	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 16 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	ジメテナミド	代謝物						
		M23	M26	M27	M30	M31	M32 ^a	未同定化合物 ^c
処理 50 日後	ND	3.6	2.3	6.1	1.6	1.7	3.7	64.4
処理 116	ND	0.6	1.2	7.4	3.7	2.9	0.6	69.5

日後								
処理 130 日後	ND	1.4 ^b	2.5	2.0	0.7	5.6	76.2	

1 ND：検出されず

2 a：M32 のほか、M9 及び M11 を含む可能性あり。

3 b：M23 と M26 の合計

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

6 (2) だいず（ラセミ体）

7 だいず（品種：不明）の播種 1 日後に、乳剤に調製した[thi-3-¹⁴C]ジメ
8 テナミドを 1,680 g ai/ha（実使用最高薬量）又は 3,370 g ai/ha（過剰薬
9 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
10 期）後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

11 各試料における放射能分布は表 17 に、実使用最高薬量処理区の各試料
12 における代謝物は表 18 に示されている。

13 だいずは土壌からジメテナミドを吸収し、総残留放射能は処理量と比例
14 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
15 根及び茎葉部に留まることが示された。

16 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
17 いてほぼ同様であり、未変化のジメテナミドはいずれの試料からも検出さ
18 れなかった。主要代謝物は M23、M27 及び M30 + M31 であり、10%TRR
19 を超えて認められた。また、30 種以上の未同定化合物が検出されたが、
20 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
21 照 14）

22
23 表 17 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

24
25 表 18 実使用最高薬量処理区の各試料における代謝物（%TRR）

試料	ジメテナミド	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) だいず (S 体)

だいず(品種：Pioneer 9091)を播種した直後に、乳剤に調製した [thi-2-¹⁴C]ジメテナミド P 又は [thi-5-¹⁴C]ジメテナミド P を 1,000 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 119 日後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料における代謝物は表 19 に示されている。

総残留放射能濃度は葉で最も高く 2.82 mg/kg であり、他の試料中濃度の 3~4 倍であった。抽出された放射能の割合は葉で最も高く 70.2%TRR であり、次いで種子の 47.1%TRR、残りの部位の 38.0%TRR 及びさやの 25.6%TRR であった。

いずれの試料中においても未変化のジメテナミド P は検出されなかった。主要代謝物として、いずれの試料においても極性成分が最も多く認められ(13.2%TRR~51.7%TRR)、葉において M27P が 10%TRR を超えて認められた。ほかに代謝物 M11P、M14P、M23P、M26P、M30P、M31P、M40P、M50P、M51P 及び M81P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 118、139)

表 19 各試料における代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ジメテナミド P	代謝物
葉	2.82	ND	M27P(12.4)、M14P/M30P/その他(5.2)、M81P(3.6)、M23P/M51P(2.1)、M26P/M11P(1.5)、M40P(1.3)、M31P(1.0)、M50P(0.7)、極性成分 ^a (13.2)
種子	0.648	ND	極性成分 ^a (51.2)
さや	0.719	ND	M23P/M51P(1.9)、M14P/M30P/その他(1.2)、M27P(1.1)、M31P(0.8)、極性成分 ^a (51.7)
残りの部位	0.666	ND	M27P(2.6)、M81P(1.7)、M31P(1.6)、M14P/M30P/その他(1.2)、M23P/M51P(0.7)、極性成分 ^a (29.4)

ND：検出されず

^a：一部はグルコース、フルクトース、スクロース等の糖類から成る。

(4) てんさい (ラセミ体)

てんさい(品種：GALA)の子葉展開後に、乳剤に調製した [thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを 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)、又は 900~1,800 g ai/ha(過

1 剩薬量)の用量で4回(処理間隔を8~21日として合計5,400 g ai/ha)
2 を植物体全体に散布し、最終処理126日後(実使用最高薬量処理区)又
3 は105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
4 施された。

5 実使用最高薬量処理区各試料における代謝物は表20に示されている。

6 茎葉部及び根部のいずれにおいても未変化のジメテナミドは検出され
7 なかった。主要代謝物として、根部ではM23、M27、M28及びM29が、
8 茎葉部ではM27、M29及びM30が同定されたが、いずれも10%TRR未
9 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
10 の生成量はいずれも10%TRR以下であった。(参照15)

11
12 表20 実使用最高薬量処理区各試料における代謝物(%TRR)

試料	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	ジメテ ナミド	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

13 ND: 検出されず

14 ^a: 10%TRR以下の50種以上の化合物を含む。

15
16 ジメテナミド及びジメテナミドPの主要代謝経路は、塩素と水酸基の
17 置換反応、その後の水酸基の酸化、グルタチオン抱合に続く加水分解及び
18 脱アミノ化とそれに次ぐ酸化、b-リアーゼ開裂及び酸化反応又はマロン酸
19 との反応が考えられた。

20 21 (5) 後作物(ラセミ体)

22 とうもろこし及びだいずを用いた植物体内運命試験[2.(1)及び(2)]を
23 1作目とし、乳剤に調製した[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド処理141日後に冬小
24 麦、322日後に春小麦、332日後にレタス及びにんじんを後作物として作
25 付けして植物体内運命試験が実施された。

26 にんじん(根部)、にんじん(地上部)、レタス(葉部)、小麦(穀粒)
27 及び小麦(青刈り)には0.01~0.06 mg/kg、冬小麦(わら)及び春小麦
28 (わら)にはそれぞれ0.12及び0.17 mg/kgの残留放射能が認められた。
29 1作目のだいずに2倍の過剰薬量を処理した場合、後作物中には約2倍の
30 残留濃度が認められ、1作目のとうもろこしに2.6倍の過剰薬量を処理し
31 た場合、後作物中には2~3倍の残留濃度が認められた。

32 後作物中には未変化のジメテナミドは検出されなかった。代謝物M27
33 が小麦(青刈り)で12.5%TRR、代謝物M30がレタス(葉部)で10.7%TRR

認められ、ほかに代謝物 M23 が 4.3%TRR 認められたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 143、144）

3 . 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験（ラセミ体）

壤土(米国)を用いて、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを乾土当たり 2.93 mg/kg（湿土当たり 2.36 mg/kg）となるように湿潤土壤及び HgCl₂ で処理した土壤にそれぞれ混和処理し、暗条件下、25℃ で最長 365 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤における残留放射能は表 21 に、湿潤土壤における抽出放射能の主要成分は表 22 に示されている。

HgCl₂ 処理土壤では、この処理を行っていない土壤と比べて土壤中残留放射能の減少が緩慢であったことから、好氣的土壤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。

好氣的土壤中では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 ¹⁴CO₂ であった。分解物 M23 は試験の経過とともに増加し、処理 90 日後に最大（14.8%TAR）となった後徐々に減少した。¹⁴CO₂ の生成は試験の経過とともに増加し、処理 365 日後には 17.7%TAR に達した。抽出残渣は処理 365 日後には 22.3%TAR まで増加した。また、分解物 M27、Fr.1B 及び Fr.4（それぞれ分解物 M27 及び M23 に類似した構造を持つ）並びに数種の未同定分解物が検出されたが、その生成量はいずれも 10%TAR 未満であった。

好氣的土壤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 21 各土壤における残留放射能

	湿潤土壤		HgCl ₂ 処理土壤	
	%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 22 湿潤土壤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
ジメテナミド	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

1 - : 未分析

2 a : Fr.1B は M27 によく似た構造の化合物と推定される。

3 b : Fr.4 は M23 によく似た構造の化合物と推定される。

4
5 (2) 好氣的土壤中運命比較試験(ラセミ体、S体)

6 堆壤土(米国)に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド(ラセミ体)又は[thi-3-¹⁴C]
7 ジメテナミド P (S体)を乾土当たり 1.9 mg/kg (1,400 g ai/ha 相当量)
8 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
9 ートして好氣的土壤中運命試験が実施された。さらに、5 倍量の過剰量処
10 理区を設定し分解物の同定試験が実施された。

11 処理 182 日後における放射能分布は表 23 に示されている。

12 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
13 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、
14 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
15 解し、処理 182 日後には 1.5%TAR ~ 1.6%TAR (0.023 ~ 0.025 mg/kg)ま
16 で減少した。分解物として M11、M23、M26、M27、M30、M31 及び
17 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
18 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
19 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
20 物に分解された後、無機化されると考えられた。

21 推定半減期は両化合物とも 10 日であった。

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

24
25 表 23 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

26
27 (3) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験(ラセミ体)

28 壤土(米国)に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミドを乾土当たり 2.93 mg/kg (湿
29 土当たり 2.36 mg/kg)となるように混和処理し、暗条件下、25 で、最
30 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
31 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。

32 抽出放射能の主要成分は表 24 に示されている。

33 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
34 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

1 　　る放射能の減少はみられなかった。

2 　　嫌氣的土壤中ではジメテナミドは経時的に分解し、処理 93 日後には
3 36.2%TAR まで減少した。主要分解物は M23 であり、M23 は試験の経過
4 とともに増加し、処理 93 日後に 8.7%TAR 生成した。¹⁴CO₂ の生成量は
5 処理 93 日後で 3.3%TAR であった。抽出残渣は処理 93 日後には
6 19.2%TAR まで増加した。

7 　　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
8 った。（参照 17）

表 24 抽出放射能の主要成分（%TAR）

與語専門委員コメントに基づき事務局修正

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
ジメテナミド	100	2.29 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。

【與語専門委員より】

処理 0 日後のジメテナミドの mg/kg でのフォントサイズを揃える。

【事務局より】

修正しました。

（ 4 ） 土壤表面光分解比較試験（ラセミ体、S 体）

17 　　堆壤土（米国）に、[thi-3-¹⁴C]ジメテナミド又は[thi-3-¹⁴C]ジメテナミ
18 ド P を乾土当たり 1.9 mg/kg（1,400 g ai/ha 相当量）となるように添加
19 した後、22±1 で最長 23 日間キセノン光 [光強度：783 W/m²（ラセミ
20 体）、743 W/m²（S 体）、波長：300～800 nm] を照射して土壤表面光
21 分解試験が実施された。

22 　　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
23 57.6%TAR 及び 64.3%TAR の親化合物が残存していた。主要分解物は
24 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%TAR
25 及び 10.1%TAR であった。ほかに多数の未知分解物が認められたが、い
26 ずれも 10%TAR 以下であった。

27 　　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
28

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、壤土、砂壤土、埴壤土及びシルト質壤土] 並びに 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^{ads}_{oc} 、脱着係数 K^{des} 及び有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は表 25 に示されている。（参照 91、92）

表 25 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^{ads}_{oc}	K^{des}	K^{des}_{oc}
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 mg/mL となるように添加した後、暗条件下、 25 ± 1 で最長 6 か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の分解は認められなかった。（参照 19）

（2）加水分解試験（S体）

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 [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド P を 100 mg/mL となるよ

1 うに添加した後、暗条件下、 25 ± 1 で最長 31 日間インキュベートして
2 加水分解試験が実施された。

3 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、
4 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
5 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）

7 (3) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（ラセミ体）

8 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
9 mg/mL となるように添加した後、25 で最長 19 日間キセノン光（光強度：
10 855 W/m^2 、波長：300~800 nm）を照射して水中光分解試験が実施され
11 た。

12 未変化のジメテナミドは徐々に分解し、処理 19 日後には 42.7% TAR ま
13 で減少した。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であり、処理 19 日後に 7.8% TAR 生成
14 した。分解物として M-PC1、M3、M9 及び M11 が同定されたが、生成
15 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
16 物が認められたが、いずれも 4% TAR 以下であった。

17 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）
18 であった。（参照 20）

20 (4) 水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）（ラセミ体）

21 滅菌蒸留水（pH 6.94）及び自然水（荒川水系河川水、pH 7.21）に、
22 ジメテナミドを 1.5 mg/mL となるように添加した後、滅菌蒸留水では
23 25 で最長 7 日間キセノン光（光強度： $25.4 \sim 27.6 \text{ W/m}^2$ 、波長：310~
24 400 nm）を、自然水では 25 で最長 3 日間キセノン光（光強度： $27.1 \sim$
25 29.5 W/m^2 、波長：310~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施され
26 た。

27 滅菌蒸留水では、未変化のジメテナミドは処理 7 日後に 74% TAR まで
28 減少し、推定半減期は 333 時間であった。自然水では、未変化のジメテ
29 ナミドは処理 3 日後に 26% TAR まで減少し、推定半減期は約 36 時間で
30 あった。（参照 21）

32 (5) 水中光分解試験（滅菌自然水）（ラセミ体、S 体）

33 滅菌自然水 [池水（米国）、pH 7.4] に、[thi-5- ^{14}C]ジメテナミド又は
34 [thi-5- ^{14}C]ジメテナミド P を 5 mg/mL となるように添加した後、 25 ± 2
35 で最長 17 日間キセノン光（光強度： 597 W/m^2 、波長：300~800 nm）
36 を照射して水中光分解試験が実施された。

37 ラセミ体及び S 体とも親化合物は徐々に分解し、処理 17 日後にはそれ
38 ぞれ 24.4% TAR 及び 29.8% TAR まで減少した。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であ

り、処理 17 日後の生成量はラセミ体及び *S* 体でそれぞれ 35.1%TAR 及び 26.9%TAR であった。ほかに 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 の合計が処理 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成り、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）

pH 7 のリン酸緩衝液に [thi-3-¹⁴C]ジメテナミド P を 99.8 mg/mL となるように添加した後、25 ± 0.5 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、処理 16 日後には 43.5%TAR まで減少した。主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、処理 16 日後に 6.5%TAR 生成した。ほかに分解物 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。

本試験の結果から、*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（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 26 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 26 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
ほ場試験	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、ほ場試験では乳剤を使用。

6 . 作物残留試験

野菜、豆類等を用いて、ジメテナミド（ラセミ体又は S 体）並びに代謝物 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。

ジメテナミド並びに代謝物 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、119、138、139）

なお、作物残留データは全て定量限界未満であったため、食品中から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 Maus 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 27 に示されている。（参照 25～29）

表 27 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	2,000 mg/kg 体重で異常呼吸、異常歩行、躯幹筋緊張度増加、握力低下、眼瞼下垂、体温下降及び麻痺 600 mg/kg 体重以上で円背姿勢及び驚愕反応低下 200 mg/kg 体重以上で触反応及び疼痛反応亢進
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	1,500 mg/kg 体重の雌、300 mg/kg 体重の雄でヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長 1,500 mg/kg 体重で雄全例、雌 2 例死亡、300 mg/kg 体重で雌 1 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	30 mg/kg 体重で呼吸深度及び呼吸速度増加 3 mg/kg 体重以上で、用量依存性の一過性の血圧降下及び心拍数減少 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	2,000 mg/kg 体重で振戦、5 例死亡 400 mg/kg 体重以上で筋弛緩作用増強及び痙攣
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

1 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
2 400 を用いた。

3 - : 最大無作用量が設定できなかった。

4

5 (2) 一般薬理試験 (S 体、ラセミ体)

6 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
7 ウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。

8 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
9 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
10 同程度であると考えられた。(参照 95)

11

12

表 28 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	1,500 mg/kg 体重で全例死亡 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、流涙及び接近反応消失 4 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	ラセミ体： 0、1,500	-	1,500	腹臥位/円背位、流涎、歩行異常、潮紅、移動性減少及び接触反応の過反応 全例死亡	
			S体：0、150、500、1,500	雄：150 雌：500	雄：500 雌：1,500	1,500 mg/kg 体重の雄で正向反射の着地不全、呼吸困難、異常歩行、流涎、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/呼吸困難及び低体温 2 例死亡 500 mg/kg 体重以上で雄に眼瞼下垂、呼吸数減少及び潮紅	
			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、異常歩行及び低体温 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）

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
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
腎機能	SD ラット	雄 5	S 体：0、 150、500、 1,500	150	500	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 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 泄量減少及び浸 透圧上昇
			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 少及びナトリウム/ 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：投与経路は全て経口、溶媒は 0.5%CMC-Na 溶液を用いた。

-：最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。

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 29 に示されている。（参照 30～44）

表 29 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		投与量：1,000、1,600、2,500 及び 4,000 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重で腹臥位及びあ えぎ呼吸 2,500 mg/kg 体重以上で反応低下、

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				呼吸速度減少及び呼吸困難 1,600 mg/kg 体重以上で運動低下 1,000 mg/kg 体重以上で衰弱、無関心及び粗毛 2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌 5 匹		2,100	投与量：1,000、1,600、2,500 及び 4,000 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重で間代性痙攣 2,500 mg/kg 体重以上で眼球突出及び反応低下、 1,600 mg/kg 体重以上で振戦 1,000 mg/kg 体重以上で衰弱、無関心、運動低下及び粗毛 1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	371	427	投与量：雌雄 150、300 及び 600 mg/kg 体重 600 mg/kg 体重の雌雄で呼吸低下、雌で不規則歩行、振戦、不規則呼吸、尿着染及び虚脱 300 mg/kg 体重以上の雄で鼻からの分泌物、糞の着染、軟便及び活動低下、雌で湿潤ラ音及び腹部痙攣 150 mg/kg 体重以上の雌雄で口腔、眼等からの分泌物、摂餌量減少及び活動低下（雌のみ） 雄：300 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：600 mg/kg 体重で死亡例
経口 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,140	1,300	投与量：雌雄 1,000、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重で雌雄とも全例死亡 2,000 mg/kg 体重の雌雄で行動抑制、鼻/眼の赤色汚染、粗毛、痙攣及び円背位 2,000 mg/kg 体重の雄で軟便 1,000 mg/kg 体重の雌で軽度な行動抑制 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	451	501	投与量：雌雄 310、620 及び 1,250 mg/kg 体重 620 mg/kg 体重以上の雌雄で呼吸低下、鼻/眼からの分泌物、不規則呼吸、尿の着染、腹部締付け及び閉眼 310 mg/kg 体重以上の雌雄で口か

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				らの分泌物、粗毛、自発運動低下及び摂餌量減少 雄：310 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：620 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	Wistar ラット 雌 5 匹		500	投与量：470、510 及び 770 mg/kg 体重 770 mg/kg 体重で振戦、流涙及び下痢 470 mg/kg 体重以上で行動不活発、無関心、立毛、流涎及び呼吸緩徐 510 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,250	1,250	投与量：雄 1,030、2,030 及び 2,960 mg/kg 体重、雌 820、1,240 及び 2,050 mg/kg 体重 1,030 mg/kg 体重以上の雄、820 mg/kg 体重以上の雌で行動不活発、無関心、立毛、流涎、呼吸緩徐及び下痢 雄：1,030 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,240 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^a	NMRI マウス 雄 5 匹	3,170		投与量：500、1,250、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で振戦及び呼吸困難 2,000 mg/kg 体重以上で筋肉弛緩 500 mg/kg 体重以上で衰弱、無関心、間代性痙攣、横臥位、運動減少（500 mg/kg 体重のみ）及び呼吸速度減少 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス 雌 5 匹		2,360	投与量：500、1,250、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で呼吸困難 1,250 mg/kg 体重以上で横臥位 500 mg/kg 体重以上で衰弱、無関心、痙攣、呼吸速度減少、運動減少及び筋肉弛緩 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ^c	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	998	998	投与量：雌雄 850、907、967、1,031 及び 1,100 mg/kg 体重 1,031 mg/kg 体重の雌で会陰の汚れ 967 mg/kg 体重以上の雄で会陰の汚れ 967 mg/kg 体重の雄で正向反射の減少又は消失、腹臥位

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				907 mg/kg 体重以上の雌で呼吸困難及び正向反射の減少又は消失 907 mg/kg 体重の雌で運動失調、腹臥位、痙攣及び鳴き声 850 mg/kg 体重以上の雌雄で散瞳、縮瞳、眼瞼下垂、活動低下、食欲減少及び頻呼吸 雄：850 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：907 mg/kg 体重以上で死亡例
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 ¹⁾ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^c	NZW ウサギ ²⁾ 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。

¹⁾: 参照 41、²⁾: 参照 42

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 30 に示されている。(参照 45、46)

表 30 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 31 に示されている。(参照 96 ~ 98、120、139)

表 31 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	投与量：雌雄 350、400 及び 500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重の雌雄で鼻、四肢の黒色又は茶色着染、雄で低体温、雌で行動不活発 400 mg/kg 体重以上の雄で口、頬の黒色又は茶色着染、行動不活発、傾眠及び呼吸緩徐、雌で脱毛、肛門・生殖器部黄色汚染及び流涎 350 mg/kg 体重以上の雌雄で流涎、摂餌量減少及び糞減少、雄で肛門・生殖器部黄色汚染、鼻の赤色着染、流涎及び湿潤ラ音 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
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、流涎、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
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2.2	>2.2	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5.16	>5.16	円背位、立毛、呼吸数の増加、軽微な体重減少（暴露 1 日後のみ） 死亡例なし

注) 検体は無希釈のまま使用した。

(3) 急性神経毒性試験（ラット）（S体）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、60、200 及び 600 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC）投与による急性神経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 32 に示されている。

神経病理学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、600 mg/kg 体重投与群の雌で立ち上がり回数の減少、立毛等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 600 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 121、139）

表 32 急性神経毒性試験（ラット）（S体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重	600 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・立ち上がり回数減少、立毛 ^a 、 眼瞼閉鎖 ^a 、流涎 ^a 、流涎 ^a 、 鼻からの赤色分泌物 ^a 、呼吸 亢進 ^a 、探索行動の減少 ^a 、

		不安定歩行 ^a （投与当日）
200 mg/kg 体重 以下		毒性所見なし

^a：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

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 33 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 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）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 34 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 500 ppm（雄：33.5 mg/kg 体重/日、雌：

1 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、
2 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）

3
4 表 34 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（投与 0 ~ 13 週） ・ TP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 0 ~ 13 週） ・ 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

5
6 (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（S 体）

7 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500
8 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急
9 性毒性試験が実施された。

10
11 表 35 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

12
13 各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

14 雌の 3,000 ppm 投与群で肝絶対重量及び対脳重量比³増加、1,500 ppm
15 以上投与群で肝比重量⁴増加、500 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥
16 大が認められたが、ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討 [14.(1)]
17 において肝薬物代謝酵素誘導が認められること、肝毒性を示唆する血液生
18 化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことか
19 ら、適応性変化であると考えられた。

20 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
21 が、同投与群の雌で体重増加抑制傾向が認められたので、無毒性量は雌雄
22 とも 500 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：40 mg/kg 体重/日）であると
23 考えられた。（参照 102）

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 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

4 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

1
2

表 36 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
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向（投与 1 週以降） ・ 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（投与 1 週以降）
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

3

4 (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）（ラセミ体）＜参考資料⁵＞

5 ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、700、
6 2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 90 日間
7 亜急性毒性試験が実施された。本試験はマウスを用いた発がん性試験の用
8 量設定を目的に実施された。病理組織学的検査は対照群、300 及び 5,000
9 ppm 投与群の肝臓及び腎臓について実施された。

10

11 表 37 90 日間亜急性毒性試験（マウス、ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	700 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.9	105	301	805
	雌	59.5	137	383	972

12

13 5,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,000 ppm 投与群の雄で投与初期に鎮静
14 化が観察された。5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少
15 （投与 1 週以降）が認められた。

16 肝絶対及び比重量増加が 700 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上
17 投与群の雌で認められた。病理組織学的変化は認められなかった。（参照
18 145）

19

20 (4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）

21 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、750 及
22 び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性
23 毒性試験が実施された。

24

⁵ 用量設定のための試験であり、血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されておらず、ガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

1 表 38 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

2

3 各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

4 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
 5 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：
 6 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
 7 照 56)

8

9 表 39 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（投与 0～13 週） ・ 肝絶対重量増加 ・ 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
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（投与 0～13 週） ・ 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

10

11 (5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）（S 体）

12 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000
 13 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急
 14 性神経毒性試験が実施された。

15

16 表 40 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）（S 体）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	63	323
	雌	23	71	390

17

18 4,500 ppm 投与群の雌雄で投与初期に一過性の摂餌忌避が認められた。

19 本試験において、4,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雌雄：投与
 20 2 日以降）が認められ、同群の雄で腎絶対及び比重量増加が認められたの
 21 で、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm(雄：63 mg/kg 体重/日、雌：71 mg/kg
 22 体重/日)であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参
 23 照 122、139)

24

1 (6) 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、50、150 及
3 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
4 れた。

5 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
6 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
7 角化又は円形細胞浸潤）が認められたが、全身性の毒性所見は認められな
8 かったので、無毒性量は雌雄とも皮膚に対して 50 mg/kg 体重/日未満、一
9 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。
10 （参照 57）

11
12 (7) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）

13 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
14 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。

15 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
16 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
17 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ので、無
18 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
19 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
20 58）

21
22 (8) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M23P）

23 Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 M23P：0、1,200、
24 4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 28 日
25 間亜急性毒性試験が実施された。

26
27 表 41 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M23P）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	357	1,390
	雌	106	349	1,060

28
29 12,000 ppm 投与群の雄で TG の有意な増加が認められたが、その他の
30 検査において異常所見は認められないことから、毒性学的意義のない変化
31 と考えられた。

32 本試験において、雌雄ともいずれの投与群においても毒性所見は認めら
33 れなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm（雄：
34 1,390 mg/kg 体重/日、雌：1,060 mg/kg 体重/日）であると考えられた。
35 （参照 127、139）

1
2 (9) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M27）

3 Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(代謝物 M27:0、1,200、
4 4,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 28 日
5 間亜急性毒性試験が実施された。

6
7 表 42 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M27）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	364	1,060
	雌	144	341	1,250

8
9 本試験において、雌雄ともいずれの投与群においても毒性所見は認めら
10 れなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm(雄 :
11 1,060 mg/kg 体重/日、雌 : 1,250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
12 (参照 128、138、139)

13
14 (1 0) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M31）

15 Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(代謝物 M31:0、1,200、
16 4,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 28 日
17 間亜急性毒性試験が実施された。

18
19 表 43 28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M31）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	108	342	1,070
	雌	111	352	1,140

20
21 本試験において、雌雄ともいずれの投与群においても毒性所見は認めら
22 れなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm(雄 :
23 1,070 mg/kg 体重/日、雌 : 1,140 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
24 (参照 129、138、139)

25
26 1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

27 (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）

28 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
29 1,250 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 1 年間慢性毒性試
30 験が実施された。

31
32 表 44 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 45 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 45 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（投与 0～52 週） ・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（投与 0～52 週） ・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 46 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 46 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 47 に示されている。

700 ppm 投与群の雌で肝補正重量増加が認められたが、ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討[14.(1)]において肝薬物代謝酵素誘導が認められること、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

腫瘍性病変として、雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度 **が**、雌で卵巣管状腺腫の発生頻度 **が** の増加 **し** 傾向 **検定で有意差** が認められた。しかし、肝腫瘍については Fisher 検定で有意差が認められず、卵巣管状腺腫については病理組織学的な再評価 **後の** **が実施され** 傾向検定で有意差が認められなかったため、これらの変化は検体投与の影響

1 ではないと考えられた。西川専門委員修文

2 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
3 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：
4 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。
5 （参照 60）

6
7 表 47 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）（ラセミ体）で
8 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 ・肝補正重量増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 0 ～ 80 週） ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 0 ～ 80 週） ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・胆管過形成
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9
10 (3) 94 週間発がん性試験（マウス）（ラセミ体）

11 ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、30、
12 300、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による
13 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、
14 対照群及び 3,000 ppm 投与群（一群雌雄各 16 匹）が設けられた。

15
16 表 48 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

17
18 各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

19 300 及び 1,500 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、300 ppm 投
20 与群の雌で小葉全域に及ぶ肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する
21 変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

22 本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認めら
23 れたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：40.8 mg/kg 体重/日、雌：
24 40.1 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。
25 （参照 61）

26
27 表 49 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（投与 0～52 週）	・体重増加抑制（投与 0～52 週） ・肝及び腎補正重量増加 ・小葉全域に及ぶ肝細胞肥大
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2 12. 生殖発生毒性試験

3 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）

4 Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500
5 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試
6 験が実施された。

7

8 表 50 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

9

10 各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

11 親動物において、P 及び F₁ 雌雄の 500 ppm 投与群で肝比重量増加が認
12 められたが、ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討 [14.(1)] におい
13 て肝薬物代謝酵素誘導が認められること、肝毒性を示唆する病理組織学的
14 変化はみられないことから、他の一般毒性試験の結果も考慮し適応性変化
15 と判断した。

16 本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雌雄で肝絶
17 対及び比重量増加等が認められ、児動物では 2,000 ppm 投与群で F₁ 及び
18 F₂ で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動
19 物とも 500 ppm (P 雄：34.1 mg/kg 体重/日、P 雌：44.1 mg/kg 体重/日、
20 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
21 れた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 62）

22

23 表 51 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 (投与 8 日以 降)	・摂餌量減少 (投与 22 日 以降)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比 重量増加

		・摂餌量減少 （投与 36 日 以降） ・肝絶対及び比 重量増加	・肝絶対及び比 重量増加	重量増加	
	500 ppm 以下	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	

1

2 (2) 発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）

3 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、
4 215 及び 425 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験
5 が実施された。

6 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（425
7 mg/kg 体重/日で妊娠 7 日以降、215 mg/kg 体重/日で妊娠 9 日以降）、腹
8 部被毛汚れ（妊娠 9 日以降）、体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）並びに
9 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
10 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、
11 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
12 かった。（参照 63）

13

14 (3) 発生毒性試験（ラット）（S体）

15 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、
16 150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験
17 が実施された。

18 各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

19 150 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つた
20 が低体重傾向が認められた。

21 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
22 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と
23 も 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つた。
24 （参照 103）

25

26 表 52 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	・体温低下（妊娠 6 日）、自 発運動低下、眼粘膜腫大、 流涙（妊娠 6 日以降）、皮	・骨化遅延（胸骨中心）

	膚暗桃色（妊娠 8 日以降）、立毛、過剰流涎、被毛褐色汚染、眼瞼下垂（妊娠 9 日以降）	
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降） ・摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）	・骨化遅延（恥骨）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2 (4) 発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）

3 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、
4 75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験
5 が実施された。

6 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：
7 妊娠 26 及び 28 日）及び摂餌量減少が認められ、胎児では検体投与によ
8 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、
9 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
10 性は認められなかった。（参照 64）

11

12 1.3. 遺伝毒性試験

13 (1) 遺伝毒性試験（ラセミ体）

14 ジメテナミド原体（ラセミ体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰
15 突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *Hgpert* 遺伝子
16 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
17 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
18 を用いた小核試験並びにラットを用いた *in vivo* UDS 試験及び優性致死
19 試験が実施された。

20 結果は表 53 に示されている。

21 Fischer ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験において一
22 部陽性の結果が得られたが、より高濃度で実施した Wistar ラット初代培
23 養細胞を用いた試験では陰性を示したことから、全ての試験で陰性と判断
24 され、ジメテナミドには遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 65～
25 79）

26

27 表 53 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
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	678～21,700 mg/ディスク (+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	10~500 mg/プレート (+/-S9) 50~6,500 mg/プレート (-S9) 100~10,000 mg/プレート (+S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39~1,250 mg/プレート (+/-S9)	
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスターV79細胞	33~333 mg/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 mg/mL (-S9) 150~400 mg/mL (+S9)	陰性
	UDS試験	Wistarラット初代培養肝細胞	1.19~119 mg/mL (液体シンチレーション法)	陰性
		Fischerラット初代培養肝細胞	0.025~10 mg/mL (オートラジオグラフ法)	判定不能*
		Wistarラット初代培養肝細胞	0.0128~1,000 mg/mL (オートラジオグラフ法)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS試験	Fischerラット(肝細胞) (一群雄6匹)	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)	710 mg/kg 体重/日 (強制経口投与、1日1回、2日間:2回目投与後24、48時間で採取)	陰性
		NMRIマウス(骨髄細胞) (一群雌雄5匹)	1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与後24、48、72時間で採取)	陰性
	優性致死試験	SDラット (一群雄40~75匹)	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

*: 試験結果に濃度依存性及び再現性が認められないことから判定不能とされた。より高濃度で試験した Wistar ラット肝細胞での試験結果から、総合的に *in vitro* UDS 試験は陰性と判断された。

代謝物 M23(動物、植物、土壌由来)、M27(植物由来)及び M32(植物由来)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 *Hgpert* 遺伝子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54に示されているとおり全て陰性であった。(参照81~86、131、138、139)

表54 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 mg/プレート (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	313 ~ 5,000 mg/プレート (+/-S9)	
		遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp</i> rt 遺伝子)	チャイニーズハムスター V79 細胞	84.4 ~ 2,700 mg/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)	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 mg/プレート (+/-S9)	陰性
			遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp</i> rt 遺伝子)	チャイニーズハムスター V79 細胞	106 ~ 3,400 mg/mL (+/-S9)
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
M32	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	プレート法 : 33 ~ 2,800 mg/プレート(+/-S9) プレインキュベーション 法 : 33 ~ 333 mg/プレート (+/-S9)	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 細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター 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* UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 55 に示されているとおり、試験は全て陰性と判断されることから、ジメテナミド P に遺伝毒性はないと考えられた。(参照 104 ~ 111、123 ~ 125、139)

表 55 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>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、	100 ~ 5,000 mg/プレート (+/-S9)	TA100 のみ

		TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		-S9 で 陽性*
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20 ~ 5,000 mg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4 ~ 5,000 mg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	100 ~ 5,000 mg/プレート (-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	33 ~ 5,200 mg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験 (<i>Hgprt</i> 遺 伝子)	チャイニーズハムスター CHO 細胞	100 ~ 400 mg/mL (-S9) 100 ~ 450 mg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	6.25 ~ 400 mg/mL (-S9) 3.13 ~ 200 mg/mL (+S9) (暴露時間 : 4 時間) 3.13 ~ 200 mg/mL (-S9) (暴露時間 : 24 時間)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	15 ~ 120 mg/mL (-S9) 63 ~ 500 mg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	7.8 ~ 125 mg /mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 15 匹)	103、205、410 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
		NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	125、250、500 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

* : 本陽性知見は、同一バッチ又はより高純度の原体を用いた試験で確認されず、総合的に復帰突然変異試験は陰性と判断された。

【本間専門委員より】

ジメテナミドの(S)体は TA100 の-S9 で陽性となっています。注記で「本陽性知見は、同一バッチ又はより高純度の原体を用いた試験で確認されず、総合的に復帰突然変異試験は陰性と判断された。」とありますので、表からは削除してもいいかと思えます。

代謝物 M30P (植物及び土壌由来) 及び M31P (植物及び土壌由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞又はチャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズ

1 ハムスター-V79 細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター
2 CHO 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試
3 験が実施された。

4 結果は表 56 に示されている。

5 代謝物 M30P のチャイニーズハムスター-CHO 細胞を用いた *in vitro* 小
6 核試験において代謝活性化系非存在下で陽性が認められたが、マウスを用
7 いた *in vivo* 小核試験の結果は陰性であった。代謝物 M31P の試験結果は
8 全て陰性であった。（参照 130～137、139）

10 表 56 遺伝毒性試験概要（S 体代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M30P	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	33～5,000 mg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	239～3,820 mg/mL (+/-S9)	陰性
		小核試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞	955、1,910、3,820 mg/mL (+/-S9)	-S9 で 陽性*
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雄 7 又は 14 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性
M31P	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20～5,000 mg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 （ <i>Hgp_rt</i> 遺伝子）	チャイニーズハムスター-CHO 細胞	219～3,500 mg/mL (-S9) 219～3,500 mg/mL 又は 250～3,500 mg/mL (+S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞	219～3,500 mg/mL (+/-S9)	陰性

11 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

12 *：最高濃度（10 mM）で有意差を認めた。

14 14 . その他の試験

15 (1) ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討（ラセミ体）

16 SD ラット（一群雄 6 匹）に、原体を 0、25、100、200 及び 400 mg/kg
17 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、

1 PROD、NCPR、UDPGT、GSH 及び GST) の誘導について検討された。
 2 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
 3 当する対照群が設けられた。

4 肝酵素測定結果は表 57 に示されている。

5 100 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
 6 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
 7 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。

8 ミクロゾームにおける P450 及び EROD は 400 mg/kg 体重/日投与群で、
 9 UDPGT は 200 mg/kg 体重/日以上投与群で、PROD は 100 mg/kg 体重/
 10 日以上投与群で、NCPR は全投与群で有意な増加を示した。サイトゾー
 11 ルにおける GSH 量には有意差はみられなかったが、GST 活性は全投与群
 12 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
 13 重量の変化と一致していた。[中島専門委員修文]

14 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
 15 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
 16 れらの変化は可逆的なものであると考えられた。

17 本試験で、200 mg/kg 体重/日投与群の PROD の誘導倍率が 6.61 倍で
 18 最も高く、400 mg/kg 体重/日投与群の EROD は 2.49 倍、同投与群での
 19 UDPGT は 1.87 倍であった。この薬物代謝酵素誘導プロファイルは核内
 20 受容体 Constitutive Androstane Receptor (CAR) の刺激作用を通じた
 21 肝薬物代謝酵素誘導プロファイルに類似しており、このようなプロファイ
 22 ルを示す物質の、肝細胞肥大を伴う肝腫瘍プロモーション作用との関連は
 23 フェノバルビタールをはじめとする物質について指摘されてきた。また、
 24 このような一連の物質の肝薬物代謝酵素誘導や、肝細胞肥大は休薬により
 25 回復することが知られており、本試験の肝薬物代謝酵素誘導は休薬により
 26 回復傾向がみられることとも一致している。以上のことから、本試験の結
 27 果は、ジメテナミドがげっ歯動物の肝臓に対して肝細胞肥大等の影響を示
 28 すこととの関連を示唆している。（参照 87）

30 表 57 肝酵素測定結果

投与群(mg/kg 体重/日)		0	25	100	200	400
主群						
A	P450 (nmol/mg)	0.902 ± 0.092	0.942 ± 0.153	1.20 ± 0.22	1.25 ± 0.27	1.39* ± 0.26
	EROD (pmol/min/mg)	13.1 ± 6.2	14.4 ± 7.5	28.8 ± 19.7	30.6 ± 18.8	32.6 ± 19.1
	PROD (pmol/min/mg)	3.89 ± 2.07	5.74 ± 1.81	14.8** ± 5.0	25.7* ± 11.1	22.0** ± 4.2

	NCPR (nmol/min/mg)	135 ± 12	172* ± 22	200* ± 44	220* ± 53	326** ± 53
	UDPGT (mmol/min/mg)	47.9 ± 10.6	55.5 ± 14.9	55.6 ± 11.5	66.8* ± 3.8	89.6** ± 7.8
B	GSH (nmol/mg)	27.1 ± 6.7	26.3 ± 4.0	25.0 ± 6.8	28.3 ± 8.2	18.2 ± 4.8
	GST (mmol/min/mg)	0.841 ± 0.081	0.996* ± 0.098	1.24** ± 0.19	1.56** ± 0.29	2.12** ± 0.42
回復群						
A	P450 (nmol/mg)	0.887 ± 0.137	/			0.998 ± 0.234
	EROD (pmol/min/mg)	9.05 ± 1.99				17.2 ± 9.1
	PROD (pmol/min/mg)	3.84 ± 1.14				5.82* ± 1.25
	NCPR (nmol/min/mg)	155 ± 24				199* ± 32
	UDPGT (mmol/min/mg)	26.7 ± 3.9				48.3 ± 22.2
B	GSH (nmol/mg)	37.1 ± 4.8	/			43.2 ± 8.2
	GST (mmol/min/mg)	0.984 ± 0.158				1.71** ± 0.36

1 注) 測定値は平均値±SDを示す。
2 A: ミクロゾーム B: サイトゾール
3 ANOVA+Dunnett 検定: *p<0.05、**p<0.01
4 Kruskal-Wallis+Mann-Whitney 検定: p<0.05
5 /: 該当せず

7 (2) 28日間免疫毒性試験(マウス)(S体)

8 C57BL/6JRj マウス(一群雌8匹)にジメテナミド(S体)を混餌(原
9 体: 0、500、1,500及び4,000 ppm: 平均検体摂取量は表58参照)投与
10 し、投与終了の7日前にSRBCを腹腔内投与して、28日間免疫毒性試験
11 が実施された。

13 表58 28日間免疫毒性試験(マウス)(S体)の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	120	385	1,170

14 本試験において、1,500 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認め
15 られた。いずれの投与群においても抗SRBC IgM抗体の抗体価に変化は
16

1 認められず、本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 126、
2 139）

3

4 (3) 細胞形質転換試験（ラセミ体）

5 マウス Balb/c-3T3 細胞を用いた細胞形質転換試験が実施された。結果
6 は表 59 に示されている。（参照 80）

7

8

表 59 細胞形質転換試験（ラセミ体）

対象	処理濃度・投与量	結果
マウス Balb/c-3T3 細胞	15 ~ 100 mg/mL (+S9)	陰性

9

10

1 . 食品健康影響評価

2 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
3 施した。なお、今回、動物体内運命試験（ラット）、植物体内運命試験（だ
4 いず）、作物残留試験（ブロッコリー、とうもろこし等）、急性神経毒性試
5 験（ラット）、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

6 ¹⁴C で標識したジメテナミド（ラセミ体）の動物体内運命試験の結果、ラ
7 ットに経口投与後の吸収率は雄で少なくとも 94.5%、雌で少なくとも 92.8%
8 と算出された。投与後 168 時間で 86%TRR ~ 97%TRR が尿及び糞中に排泄
9 された。胆汁中排泄は、投与後 168 時間で 75%TRR ~ 82%TRR であり、そ
10 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、
11 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
12 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
13 はジメテナミドとラットヘモグロビンとの共有結合を示唆する強力な結合
14 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
15 反応と考えられた。主要代謝物は、M1、M2 及び M25 であった。¹⁴C で標
16 識したジメテナミド P（S 体）のラットを用いた動物体内運命試験の結果、
17 吸収、体内分布、代謝及び排泄パターンはジメテナミドとほぼ同様であった。

18 ¹⁴C で標識したジメテナミドの畜産動物（泌乳ヤギ及び産卵鶏）を用いた
19 動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、M7、M17 及び
20 M25 が認められた。

21 ¹⁴C で標識したジメテナミドの植物体内運命試験の結果、植物体に吸収さ
22 れた放射能は、ほとんどが根又は茎葉部に留まり、穀粒及び種子への移行は
23 少なかった。いずれの植物においても未変化のジメテナミドは検出されず、
24 主要代謝物として M23、M27、M30 及び M31 が 10%TRR を超えて認めら
25 れた。¹⁴C で標識したジメテナミド（S 体）の植物体内運命もラセミ体とほ
26 ぼ同様であった。後作物における植物体内運命試験の結果、代謝物 M27 及
27 び M30 が 10%TRR を超えて認められたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であ
28 った。

29 ジメテナミド並びに代謝物 M23 及び M27 を分析対象化合物とした作物残
30 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
31 界未満であった。

32 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体重（増加抑
33 制）、肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、
34 催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。ラセミ体及び S 体
35 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
36 び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

37 植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、
38 10%TRR を超える代謝物として M7、M17、M23、M25、M27、M30 及び

1 M31 が認められたが、いずれもラットでも検出される代謝物であることから、
2 農産物及び畜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)
3 と設定した。

4 各試験における無毒性量等は表 60 に、単回経口投与等により惹起されると
5 考えられる毒性影響等は表 61 に示されている。

6 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は 4.72 mg/kg/日
7 であったが、1 年間慢性毒性試験においては 9.1 mg/kg 体重/日の無毒性量
8 が得られている。これは用量設定の差によるものであり、より長期に低用量
9 で実施された 1 年間慢性毒性試験の 9.1 mg/kg 体重/日がイヌの無毒性量と
10 考えられた。したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラッ
11 トを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.1 mg/kg 体重/日であった
12 ことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.051 mg/kg 体重/日
13 を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

14 また、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性
15 量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験 (S 体) の 25 mg/kg 体重
16 /日であったが、ラットを用いた発生毒性試験 (ラセミ体) では 50 mg/kg
17 体重/日の無毒性量が得られている。各種毒性試験の結果から両者の毒性プ
18 ロファイルはほぼ同等と考えられることから、これは用量設定の差によるも
19 のであり、これらの試験の総合評価としてラットを用いた発生毒性試験の無
20 毒性量を 50 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。したがって、食品
21 安全委員会農薬専門調査会はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.5
22 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.051 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験 (ラセミ体)
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験 (ラセミ体及び S 体) の総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6 ~ 15 日
(投与方法)	強制経口

（無毒性量） 50 mg/kg 体重/日
 （安全係数） 100

1

2 < 参考 >

3 < JMPR、2005 年 >

ADI 0.07 mg/kg 体重/日
 （ADI 設定根拠資料） 慢性/発がん性併合毒性試験
 （動物種） ラット
 （期間） 2 年間
 （投与方法） 混餌
 （無毒性量） 7 mg/kg 体重/日
 （安全係数） 100

4

ARfD 0.5 mg/kg 体重
 （ARfD 設定根拠資料） 発生毒性試験
 （動物種） ラット
 （期間） 妊娠 6 ~ 15 日
 （投与方法） 強制経口
 （無毒性量） 50 mg/kg 体重/日
 （安全係数） 100

5

6 < EPA、2015 年 >

cRfD 0.05 mg/kg 体重/日
 （cRfD 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） 5 mg/kg 体重/日
 （不确实係数） 100

7

aRfD 2 mg/kg 体重
 * 一般集団
 （aRfD 設定根拠資料） 急性神経毒性試験
 （動物種） ラット
 （期間） 単回
 （投与方法） 強制経口
 （無毒性量） 200 mg/kg 体重
 （不确实係数） 100

1	<p>aRfD</p> <p>* 13 ~ 49 歳の女性</p> <p>（ aRfD 設定根拠資料）</p> <p>（動物種）</p> <p>（期間）</p> <p>（投与方法）</p> <p>（無毒性量）</p> <p>（不确实係数）</p>	<p>0.75 mg/kg 体重</p> <p>発生毒性試験</p> <p>ウサギ</p> <p>妊娠 6 ~ 18 日</p> <p>強制経口</p> <p>75 mg/kg 体重/日</p> <p>100</p>
2		
3	<p>< EFSA、2005 年 ></p> <p>ADI</p> <p>（ ADI 設定根拠資料）</p> <p>（動物種）</p> <p>（期間）</p> <p>（投与方法）</p> <p>（無毒性量）</p> <p>（安全係数）</p>	<p>0.02 mg/kg 体重/日</p> <p>慢性毒性試験</p> <p>イヌ</p> <p>1 年間</p> <p>混餌</p> <p>2 mg/kg 体重/日</p> <p>100</p>
4	<p>ARfD</p> <p>（ ARfD 設定根拠資料）</p> <p>（動物種）</p> <p>（期間）</p> <p>（投与方法）</p> <p>（無毒性量）</p> <p>（安全係数）</p>	<p>0.25 mg/kg 体重</p> <p>作用機序試験（肝薬物代謝 酵素誘導）</p> <p>ラット</p> <p>4 日間</p> <p>強制経口</p> <p>25 mg/kg 体重/日</p> <p>100</p>
5		（参照 140 ~ 145）
6		
7		

1

表 60 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重 /日)	最小毒性量 (mg/kg 体重 /日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 (ラセミ体)	0、50、150、 500、1,500、 3,000 ppm	雄：33.5 雌：40.1	雄：98.0 雌：119	雌雄：体重増加 抑制等
		雄：0、3.5、 10.0、33.5、 98.0、204 雌：0、3.9、 11.8、40.1、 119、238			
	90 日間 亜急性 毒性試験 (S体)	0、500、1,500、 3,000 ppm	雄：37 雌：40	雄：110 雌：125	雄：門脈周囲性 肝細胞肥大等 雌：体重増加抑 制傾向
		雄：0、37、110、 222 雌：0、40、125、 256			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験 (S体)	0、300、1,000、 4,500 ppm	雄：63 雌：71	雄：323 雌：390	雄：体重増加抑 制、腎絶対及び 比重量増加 雌：体重増加抑 制 (亜急性神経 毒性は認めら れない)
雄：19、63、 323 雌：23、71、 390					
2 年間慢性毒 性/発がん性 併合試験 (ラセミ体)	0、100、700、 1,500 ppm	雄：5.1 雌：6.8	雄：36.0 雌：49.0	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は 認められない)	
	雄：0、5.1、 36.0、80.0 雌：0、6.8、 49.0、109				
2 世代繁殖 試験 (ラセミ体)	0、100、500、 2,000 ppm	親動物及び 児動物	親動物及び 児動物	親動物 雌雄：肝絶対及 び比重量増加 等 児動物 雌雄：体重増加 抑制 (繁殖能に対 する影響は認 められない)	
	P 雄：0、6.9、 34.1、138 P 雌：0、9.1、 44.1、175 F ₁ 雄：0、6.7、 33.9、142 F ₁ 雌：0、8.6、 44.2、177	P 雄：34.1 P 雌：44.1 F ₁ 雄：33.9 F ₁ 雌：44.2	P 雄：138 P 雌：175 F ₁ 雄：142 F ₁ 雌：177		

	発生毒性試験 (ラセミ体)	0、50、215、 425	母動物：50 胎児：215	母動物：215 胎児：425	母動物：体重増加抑制等 胎児：早期吸収胚増加 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 (S体)	0、25、150、 300	母動物：25 胎児：25	母動物：150 胎児：150	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	94 週間発がん性試験 (ラセミ体)	0、30、300、 1,500、3,000 ppm 雄：0、3.8、 40.8、205、431 雌：0、4.1、 40.1、200、411	雄：40.8 雌：40.1	雄：205 雌：200	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験 (ラセミ体)	0、37.5、75、 150	母動物：75 胎児：150	母動物：150 胎児：-	母動物：流/早産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験 (ラセミ体)	0、100、750、 2,000 ppm 雄：0、4.72、 33.6、89.6 雌：0、4.98、 39.7、87.4	雄：4.72 雌：4.98	雄：33.6 雌：39.7	雌雄：病理組織学的変化を伴う肝比重量増加等
	1 年間慢性毒性試験 (ラセミ体)	0、50、250、 1,250 ppm 雄：0、1.9、 10.1、48.7 雌：0、2.1、 9.1、49.3	雄：10.1 雌：9.1	雄：48.7 雌：49.3	雌雄：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：5.1 SF：100 ADI：0.051		
ADI 設定根拠資料			ラット慢性毒性/発がん性併合試験		

- 1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
-：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

1
2
3
4

1 表 61 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、150、500、 1,500 (S 体)	150 腹臥位、呼吸緩徐等
		雄：0、1,500 (ラセミ体)	- 腹臥位/円背位、歩行異常等
	一般薬理試験 (中枢神経・ 自発運動量)	雄：0、150、500、 1,500 (S 体)	500 自発運動量抑制傾向
	一般薬理試験 (腎機能)	雄：0、150、500、 1,500 (S 体)	150 尿量、ナトリウム/カリウム比低下、クロール 排泄量減少及び浸透圧上昇
		雄：0、1,500 (ラセミ体)	- 尿量、ナトリウム、カリウム及びクロール減 少（全例死亡）
	急性毒性試験	雄：1,000、1,600、 2,500、4,000 (ラセミ体)	- 衰弱、無関心等
		雌：1,000、1,600、 2,500、4,000 (ラセミ体)	- 衰弱、無関心、運動低下等
		雌雄：150、300、 600 (ラセミ体)	雌雄：- 雌雄：口腔及び眼からの分泌物、摂餌量減少 等
		雌雄：1,000、 2,000、3,000 (ラセミ体)	雄：1,000 雌：- 雄：円背位、痙攣等 雌：軽度な行動抑制
		雌雄：310、620、 1,250 (ラセミ体)	雌雄：- 雌雄：自発運動の低下等
		雌：470、510、770 (ラセミ体)	- 行動不活発、立毛等
		雄：1,030、2,030、 2,960 雌：820、1,240、 2,050 (ラセミ体)	雌雄：- 雌雄：行動不活発、立毛等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
		雌雄：350、400、 500 (S体)	雌雄：- 雌雄：流涙、摂餌量減少等
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、60、200、 600 (S体)	雌：200 雌：立ち上がり回数の減少、立毛等
	発生毒性試験 (ラセミ体)	0、50、215、425 (ラセミ体)	母動物：50 母動物：体重増加抑制
	発生毒性試験 (S体)	0、25、150、300 (S体)	母動物：25 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験(ラセミ体)及び(S 体)の総合評価		母動物：50
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、60、200、 600、2,000 (ラセミ体)	60 触反応及び疼痛反応亢進
		雌雄：0、150、500、 1,500 (S体)	雄：150 雌：500 雌雄：異常歩行、眼瞼下垂等
		雌雄：0、1,500 (ラセミ体)	雌雄：- 雌雄：振戦、歩行失調等
	急性毒性試験	雄：500、1,250、 2,000、5,000 (ラセミ体)	- 衰弱、間代性痙攣、横臥等
		雌：500、1,250、 2,000、5,000 (ラセミ体)	- 衰弱、痙攣、運動減少等
ウサギ	急性毒性試験	雌雄：850、907、 967、1031、1,100 (ラセミ体)	雌雄：- 雌雄：散瞳、縮瞳、活動低下等
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験(ラセミ体及びS体)の 総合評価

1 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 -：無毒性量は設定できなかった。

4

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylthio)-acetamide
M1P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylthio)-acetamide
M2	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide
M2P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide
M3	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M4	2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide- <i>S</i> -oxide
M5	2-chloro- <i>N</i> -(2-hydroxymethyl-4-methyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M6	1,5-Dihydro-1-(2-methoxy-1-methylethyl)-8-methyl-thieno[2,3- <i>f</i>][4,1]oxazepin-2(3H)-one
M7	2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-acetamide
M8	3,4-dihydro-4-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-5-methyl-2H-1,4-oxazin-3-one
M9	4-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-5-methyl-3-morpholinone
M10	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide
M11	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)-2-hydroxy- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M11P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)-2-hydroxy- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M12	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-acetamide
M13	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide
M14	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfonyl)-acetamide
M14P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfonyl)-acetamide
M15	4-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-6-hydroxy-5-methyl-3-morpholinone
M16	<i>N</i> -(2-hydroxymethyl-4-methyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide
M17	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -{2-[<i>N'</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N'</i> -(2-methoxy-1-methyl-ethyl)amino]-2-oxoethyl}-cysteine
M17P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -{2-[<i>N'</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N'</i> -(2-methoxy-1-methyl-ethyl)amino]-2-oxoethyl}-cysteine

記号	化学名
M18	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-2-methylthio-acetyl)-alanine
M19	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -[(methysulfonyl)acetyl]-alanine
M20	1,5-dihydro-1-(2-methoxy-1-methylethyl)-8-methyl-thieno[3,4-f][4,1]oxazepin-2(3H)-one
M21	4-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-6-hydroxy-5-methyl-3-thiomorpholinone
M22	2,2'-dithiobis[<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M22P	(<i>S</i>)-2,2'-dithiobis[<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M23	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-oxamic acid
M23P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-oxamic acid
M24	<i>S</i> -(2- <i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino-2-oxoethyl)-glutathione
M25	<i>S</i> -(2- <i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino-2-oxoethyl)-cysteine
M25P	(<i>S</i>)- <i>S</i> -(2- <i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino-2-oxoethyl)-cysteine
M26	3-[[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]thio]-2-hydroxy-propanoic acid
M26P	(<i>S</i>)-3-[[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]thio]-2-hydroxy-propanoic acid
M27	<i>N</i> -((1-methyl-2-methoxy)ethyl)- <i>N</i> -(2,4-dimethylthienyl)acetamide-2-sulfonic acid
M27P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((1-methyl-2-methoxy)ethyl)- <i>N</i> -(2,4-dimethylthienyl)acetamide-2-sulfonic acid
M28	3-[<i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]sulfinyl]alanine
M29	<i>N</i> -(carboxyacetyl)- <i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-amino-2-oxoethyl]cysteine
M30	3-[<i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]sulfinyl]-2-hydroxy-propionic acid
M30P	(<i>S</i>)-3-[<i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]sulfinyl]-2-hydroxy-propionic acid
M31	3-[<i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]sulfinyl]-acetic acid
M31P	(<i>S</i>)-3-[<i>S</i> -[2-[<i>N</i> '-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> '-(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]sulfinyl]-acetic acid
M32	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-carboxymethylenethionyl acetamide

記号	化学名
M33	g-glutamyl- <i>S</i> -{3-[(chloroacetyl)(1-methoxypropan-2-yl)amino]-2-methyl-4-sulfanylidene-pentanoyl}cysteinylglycine
M34	Glucuronic acid conjugate of 2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-thiophen-3-yl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide
M34P	Glucuronic acid conjugate of (<i>S</i>)-2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-thiophen-3-yl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-acetamide
M35	Hydroxylated 2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-thiophen-3-yl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide
M36	Glucuronic acid conjugate of hydroxylated 2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-thiophen-3-yl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide
M36P	Glucuronic acid conjugate of hydroxylated (<i>S</i>)-2-chloro- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-thiophen-3-yl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamide
M40P	Glycosylic conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -2,4-dimethyl-3-thienyl)-2-hydroxy- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamide
M50P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-oxamic acid
M51P	(<i>S</i>)-3-[<i>S</i> -[2-[<i>N'</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N'</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]sulfonyl-acetic acid
M67P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -[1-methoxypropan-2-yl]-2-(methylsulfonyl)-acetamide
M81P	Glycosylic conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfonyl)-acetamide
M82P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-1-oxide-3-thienyl)- <i>N</i> -(1-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfonyl acetamide
M83P	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(1-methoxypropan-2-yl) glycinamide
M91P	Glucuronic acid conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -[2-(hydroxymethyl)-4-methyl-3-thienyl]- <i>N</i> -(1-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfonyl acetamide
M93P	<i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>O</i> -methyl- <i>N</i> -(sulfonylacetyl)- <i>D</i> -serine
M95P	Glucuronic acid conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylthio)-acetamide
M96P	Glucuronic acid conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(methylsulfonyl)-acetamide
M98P	Glucuronic acid conjugate of (<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-3-thienyl)- <i>N</i> -(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylsulfinyl)-acetamide

記号	化学名
M-PC1	1-(1-methoxy-2-methylethyl)-7-methyl-thieno[2,3-e]-piperidine-2-one

1
2
3

1 < 別紙 2 : 検査値等略称 >

略称	名称
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EC ₅₀	50%効果濃度
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FAD	フラビンアデニンジヌクレオチド
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)]
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸
NCPR	NADPH-シトクローム P450 還元酵素
P450	シトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デアアルキラーゼ (~デペンチラーゼ)
PT	プロトロンビン時間
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
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
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3:作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関					社内分析機関						
					ジメテナミド		M23		M27		ジメテナミド ^a		M23		M27	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし [露地] (子実) 1992年度	2	1,140 ^{EC} (ラセミ体)	1	92 90	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/
とうもろこし [露地] (子実) 1993年度	2		1	115 110	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
飼料用とうもろこし [露地] (乾燥子実) 1992年度	2		1	154 139	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/
飼料用とうもろこし [露地] (乾燥子実) 1993年度	2		1	142 149	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
とうもろこし [露地] (青刈り) 1992年度	2		1	84 118	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/
とうもろこし [露地] (青刈り) 1993年度	2		1	86 141	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
とうもろこし [露地] (子実) 2010年度	2		788 ^{EC} (ラセミ体 /S体)	1	56 72	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/	/	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/	/	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ジメテナミド		M23		M27		ジメテナミド ^a		M23		M27	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
飼料用とうもろこし [露地] (乾燥子実) 2010年度	2		1	66	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				93	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
飼料用とうもろこし [露地] (青刈り) 2010年度	2		1	68	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				93	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
だいず [露地] (乾燥子実) 1992年度	2	1,140 ^{EC} (ラセミ体)	1	131	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				162	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
だいず [露地] (乾燥子実) 1993年度	2	1,140 ^{EC} (ラセミ体)	1	149	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				143	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2012年度 [GLP]	2	788 ^{EC} (ラセミ体 /S体)	1	96	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				99	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
てんさい [露地] (根部) 2004年度	2	1,140 ^{EC} (ラセミ体)	1	29	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				44	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				60	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				40	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				50	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				60	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ジメテナミド		M23		M27		ジメテナミド ^a		M23		M27	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ [露地] (葉球) 1996年度	2		1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (茎薹) 2005年度	1		1	29	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				44	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				59	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
ブロッコリー [露地] (茎薹) 2004年度	1		1	30	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				40	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
				50	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
ブロッコリー [露地] (花薹) 2014年度 [GLP]	2	480 ^{EC} (S体)	1	30	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				45	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				60	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				30	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				44	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
60	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2010年度	2	788 ^{EC} (ラセミ体 /S体)	1	94	<0.002	<0.002	/	/	/	/	<0.002	<0.002	/	/	/	/
				190	<0.002	<0.002	/	/	/	<0.002	<0.002	/	/	/	/	
えだまめ [露地] (さやを含む子実) 1992年度	2	1,140 ^{EC} (ラセミ体)	1	103	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				101	<0.01	<0.01	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	
えだまめ [露地] (さやを含む子実) 1993年度	2		1	118	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				114	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					ジメテナミド		M23		M27		ジメテナミド ^a		M23		M27	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
えだまめ [露地] (さや、花梗を除去) 2004年度	2		1	79	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				67	<0.01	<0.01	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/

注) EC: 乳剤

^a: とうもろこし(子実・乾燥子実・青刈り、2010年度)、ばれいしょ(塊茎、2012年度)及びたまねぎ(鱗茎、2010年度)の試験については、ジメテナミドS体を分析対象とした。

・全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。

< 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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 ジメテナミド（ラセミ体）（除草剤）（平成 20 年 3 月 31 日改訂）：BASF アグロ株式会社、一部公表
- 3 農薬抄録 ジメテナミド P（除草剤）（平成 20 年 3 月 31 日改訂）：BASF アグロ株式会社、一部公表
- 4 単回及び反復投与後のラットにおける吸収、分布及び排泄（ラセミ体）（GLP 対応）：サンド社（スイス）、1988 年、未公表
- 5 ラットにおける代謝（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1992 年、未公表
- 6 ラットにおける植物代謝物の検索（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1992 年、未公表
- 7 *in vitro*（肝及び腎）代謝の定量的検討（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1993 年、未公表
- 8 [¹⁴C]-ジメテナミド（SAN582H）またはその誘導体のラットおよびヒトヘモグロビンとの共役結合能に関する研究（ラセミ体）：サンドアグロ社（スイス）、1992 年、未公表
- 9 マウスにおけるスルホン酸代謝物の検出（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1992 年、未公表
- 10 ラットにおける ¹⁴C-標識 RS-ジメテナミド及び ¹⁴C- S-ジメテナミドの経皮吸収試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、1999 年、未公表
- 11 ¹⁴C-標識体のヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1993 年、未公表
- 12 ¹⁴C-標識体のヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性（ラセミ体）（GLP 対応）：コーヴァンス（英国）、2001 年、未公表
- 13 とうもろこしにおける植物体内運命試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドクロップ プロテクション社（米国）、1995 年、未公表
- 14 大豆における植物体内運命試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドクロップ プロテクション社（米国）、1991 年、未公表
- 15 てんさいにおける植物体内運命試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス、フランス）、1999 年、未公表
- 16 好氣的土壤中運命に関する試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドクロップ プロテクション社（米国）、1990 年、未公表
- 17 嫌氣的土壤中運命に関する試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドクロップ プロテクション社（米国）、1990 年、未公表
- 18 ジメテナミドの土壌吸着試験：エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所、1992 年、未公表
- 19 加水分解運命試験（ラセミ体）：エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所、1992

- 年、未公表
- 20 水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1992 年、未公表
 - 21 水中光分解運命試験（緩衝液及び自然水）（GLP 対応）：エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所、1992 年、未公表
 - 22 水中光分解運命試験（滅菌自然水）（ラセミ体及び S 体）（GLP 対応）：BASF 農業研究所（米国）、2006 年、未公表
 - 23 土壌残留試験成績：エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所、1992~1993 年、未公表
 - 24 作物残留試験成績：エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所、残留農薬研究所、1992~2004 年、未公表
 - 25 Irwin 法を用いた一般症状観察：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1993 年、未公表
 - 26 ヘキソバルビタール誘導睡眠時間に及ぼす影響：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1993 年、未公表
 - 27 循環器及び呼吸に及ぼす影響：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1993 年、未公表
 - 28 骨格筋に及ぼす影響（傾斜試験）：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1993 年、未公表
 - 29 血液凝固に及ぼす影響：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1993 年、未公表
 - 30 雄ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：サンド社（スイス）1985 年、未公表
 - 31 雌ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：サンド社（スイス）1985 年、未公表
 - 32 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：バイオダイナミクス社（米国）1991 年、未公表
 - 33 ラットを用いた急性経口毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・ラボラトリーズ（米国）1989 年、未公表
 - 34 ラットを用いた急性経口毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：バイオダイナミクス社（米国）1991 年、未公表
 - 35 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）1992 年、未公表
 - 36 雄マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：サンド社（スイス）1986 年、未公表
 - 37 雌マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：サンド社（スイス）1986 年、未公表
 - 38 ウサギにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：バイオリサーチ ラボラトリーズ社（カナダ）1991 年、未公表
 - 39 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：サンド社（スイス）1985 年、未公表
 - 40 ラットを用いた急性経皮毒性試験（ラセミ体）（非 GLP）：サンドアグロ社（スイス）1986 年、未公表
 - 41 ウサギにおける急性経皮毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：バイオダイナミクス（米

- 国) 1991 年、未公表
- 42 ウサギを用いた急性経皮毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国) 1991 年、未公表
- 43 ラットにおける急性吸入毒性試験(GLP 対応): リサーチ・アンド・コンサルティング・カンパニー(スイス)、1987 年、未公表
- 44 ラットを用いた急性吸入毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): リサーチ・アンド・コンサルティング・カンパニー(スイス)、1989 年、未公表
- 45 ジメテナミドのオキサミド体(動植物土壤中代謝物・M23)のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応): ファルマコ LSR 社(英国)、1995 年、未公表
- 46 ジメテナミドのスルホン酸体(動植物土壤中代謝物・M27)のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国)、1992 年、未公表
- 47 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験(GLP 対応): ヘーゼルトン・ラボラトリーズ アメリカ(米国)、1988 年、未公表
- 48 ウサギを用いた皮膚刺激性試験(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国)、1991 年、未公表
- 49 ウサギを用いた皮膚刺激性試験(ラセミ体)(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国)、1991 年、未公表
- 50 ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(GLP 対応): ヘーゼルトン・ラボラトリーズ アメリカ(米国)、1988 年、未公表
- 51 ウサギを用いた眼刺激性試験(ラセミ体)(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国)、1988 年、未公表
- 52 ウサギを用いた眼刺激性試験(ラセミ体)(GLP 対応): バイオ/ダイナミクス(米国)、1988 年、未公表
- 53 モルモットを用いた皮膚感作性試験(GLP 対応): サンド社(スイス)、1987 年、未公表
- 54 モルモットにおける皮膚感作性試験(GLP 対応): RCC(スイス)、1995 年、未公表
- 55 ラットを用いた亜急性経口毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): ハンティンドン・リサーチ・センター(英国)、1987 年、未公表
- 56 イヌを用いた亜急性経口毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): インバレスク・リサーチ・インターナショナル(英国)、1987 年、未公表
- 57 ウサギを用いた 3 週間経皮毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): サンドアグロ社(スイス)、1990 年、未公表
- 58 ウサギを用いた 3 週間限界経皮毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): サンドアグロ社(スイス)、1990 年、未公表
- 59 イヌを用いた飼料混入投与による 52 週間経口毒性試験(ラセミ体)(GLP 対応): インバレスク・リサーチ・インターナショナル(英国)、1989 年、1993 年、未公表
- 60 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験(ラセミ体)(GLP 対応): ハンティンドン・リサーチ・センター(英国)、1990 年、1993 年、未公表

- 61 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ハンティンドン・リサーチ・センター（英国）、1990 年、1995 年、未公表
- 62 ラットを用いた繁殖毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：リサーチ・アンド・コンサルティング・カンパニー（スイス）、1990 年、未公表
- 63 ラットにおける催奇形性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：アーガス リサーチ ラボラトリーズ（米国）、1987 年、未公表
- 64 ウサギにおける催奇形性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：アーガス リサーチ ラボラトリーズ（米国）、1988 年、未公表
- 65 細菌を用いた復帰変異試験（ラセミ体）（GLP 対応）：NOTOX（オランダ）、1985 年、未公表
- 66 細菌を用いた復帰変異試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ビー・エム・エル、1985 年、未公表
- 67 復帰変異原性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・ラボラトリーズ（米国）、1989 年、未公表
- 68 チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン バイオテクノロジーズ社（オランダ）、1985 年、未公表
- 69 マウス骨髄における小核試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・マイクロテスト（英国）、1993 年、未公表
- 70 マウス骨髄細胞を用いた小核試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1986 年、未公表
- 71 細菌を用いた DNA 修復試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ビー・エム・エル、1992 年、未公表
- 72 チャイニーズハムスター-V79 細胞（HGPRT）を用いた *in vitro* 前進突然変異試験（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1986 年、未公表
- 73 ラットの初代肝細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・マイクロテスト（英国）、1992 年、未公表
- 74 ラットの初代肝細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン（米国）、1992 年、未公表
- 75 ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1986 年、未公表
- 76 ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1989 年、未公表
- 77 ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・マイクロテスト（英国）、1990 年、未公表
- 78 ラットの肝臓における *in vitro* 不定期 DNA 合成（ラセミ体）（GLP 対応）：ヘーゼルトン・マイクロテスト（英国）、1993 年、未公表
- 79 ラットにおける優性致死試験（ラセミ体）（GLP 対応）：マイクロバイロジカル・アソシエイツ（米国）、1995 年、未公表

- 80 マウス Balb/c-3T3 細胞を用いた *in vitro* 形質転換（GLP 対応）：ヘーゼルトン・バイオテクノロジー（オランダ）、1986 年、未公表
- 81 ジメテナミドのオキサミド体（動植物土壤中代謝物・M23）のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：ヘーゼルトン ヨーロッパ社（英国）、1995 年、未公表
- 82 ジメテナミドのスルホン酸体（動植物土壤中代謝物・M27）のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：ヘーゼルトン ヨーロッパ社（英国）、1995 年、未公表
- 83 代謝物（M23）のマウス骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：RCC（スイス）、1998 年、未公表
- 84 代謝物（M27）のマウス骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：RCC（スイス）、1998 年、未公表
- 85 代謝物（M23）のチャイニーズ・ハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験（GLP 対応）：RCC（スイス）、2000 年、未公表
- 86 代謝物（M27）のチャイニーズ・ハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験（GLP 対応）：RCC（スイス）、2000 年、未公表
- 87 ラットにおける肝酵素誘導の検討（ラセミ体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（スイス）、1994 年、未公表
- 88 BAS 656 H 光学異性体の *in vitro* 代謝の比較検討（ラセミ体、S 体）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2002 年、未公表
- 89 好氣的土壤代謝比較試験（ラセミ体、S 体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1997 年、未公表
- 90 土壤表面光分解比較試験（ラセミ体、S 体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1997 年、未公表
- 91 土壤吸着性試験（S 体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1997 年、未公表
- 92 日本土壤における土壤吸着及び脱着試験（S 体）（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2006 年、未公表
- 93 加水分解運命試験（S 体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1997 年、未公表
- 94 水中光分解運命試験（緩衝液）（S 体）（GLP 対応）：サンドアグロ社（米国）、1997 年、未公表
- 95 生体機能に及ぼす影響（S 体及びラセミ体）（GLP 対応）：日精バイリス（株） 滋賀研究所、2006 年、未公表
- 96 ラットにおける急性経口毒性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 97 ウサギにおける急性経皮毒性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 98 ラットにおける急性吸入毒性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 99 ウサギにおける皮膚刺激性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表

- 100 ウサギにおける眼刺激性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 101 モルモットにおける皮膚感作性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 102 ラットを用いた 90 日間反復混餌投与毒性試験（S 体）（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社（米国）、1996 年、未公表
- 103 ラットを用いた催奇形性試験（S 体）（GLP 対応）：アーガス リサーチ ラボラトリーズ（米国）、1996 年、未公表
- 104 細菌を用いた復帰変異原性試験（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1996 年、未公表
- 105 細菌を用いた復帰突然変異試験（S 体）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、1997 年、未公表
- 106 細菌を用いた復帰突然変異試験（参考標準品）（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、1997 年、未公表
- 107 細菌を用いた復帰突然変異試験（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1997 年、未公表
- 108 チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞（CHO）を用いた in vitro 染色体異常試験（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1996 年、未公表
- 109 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1996 年、未公表
- 110 チャイニーズ・ハムスターCHO 細胞を用いた in vitro 遺伝子突然変異試験（HGPRT 前進突然変異試験）（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1996 年、未公表
- 111 ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験（S 体）（GLP 対応）：マイクロバイオリジカルアソシエーツ社（米国）、1996 年、未公表
- 112 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日付け、厚生労働省発食安第 0602005 号）
- 113 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 6 月 11 日付け府食第 568 号）
- 114 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 22 年 8 月 10 日付け、平成 22 年厚生労働省告示第 326 号）
- 115 食品健康影響評価について（平成 29 年 6 月 15 日付け、厚生労働省発生食 0615 第 5 号）
- 116 ¹⁴C-ジメテナミド P のラットにおける排泄及び代謝試験：BASF SE [GLP]、2014 年、未公表
- 117 ¹⁴C-ジメテナミド P のラットにおける胆汁排泄試験：BASF SE [GLP]、2012 年、未公表
- 118 だいずを用いた植物代謝試験：BASF SE [GLP]、2012 年、未公表
- 119 作物残留試験成績：BASF ジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 120 ラットを用いた急性吸入毒性試験（P 体）：ハーラン・ラボラトリーズ社 [GLP]、2012 年、未公表

- 121 ラットを用いた急性神経毒性試験（P 体）：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 122 ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（P 体）：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 123 細菌を用いた復帰突然変異試験（P 体）：BASF SE [GLP]、2014 年、未公表
- 124 マウスを用いた小核試験（P 体）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH [GLP]、2014 年、未公表
- 125 マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（TK 前進突然変異試験）（P 体）：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 126 マウスを用いた免疫毒性試験（P 体）：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 127 P 体代謝物（P 体の M23）のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験：BASF SE [GLP]、2014 年、未公表
- 128 代謝物（M27）のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験：BASF SE [GLP]、2014 年、未公表
- 129 代謝物（M31）のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 130 P 体代謝物（P 体の M30）の細菌を用いた復帰突然変異試験：BASF SE [GLP]、2014 年、未公表
- 131 代謝物（M32）の細菌を用いた復帰突然変異試験：BASF SE [GLP]、2013 年、未公表
- 132 P 体代謝物（P 体の M30）のマウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（TK 前進突然変異試験）：Harlan Cytotest Cell Research GmbH [GLP]、2014 年、未公表
- 133 P 体代謝物（P 体の M30）のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験：Harlan Cytotest Cell Research GmbH [GLP]、2014 年、未公表
- 134 P 体代謝物（P 体の M30）のマウスを用いた小核試験：Harlan Cytotest Cell Research GmbH [GLP]、2014 年、未公表
- 135 P 体代謝物（P 体の M31）の細菌を用いた復帰突然変異試験：BASF SE [GLP]、2008 年、未公表
- 136 P 体代謝物（P 体の M31）のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験：BASF SE [GLP]、2008 年、未公表
- 137 P 体代謝物（P 体の M31）のチャイニーズハムスター卵母細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異）：BASF SE [GLP]、2008 年、未公表
- 138 農薬抄録 ジメテナミド（ラセミ体）（除草剤）（平成 28 年 3 月 31 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表予定
- 139 農薬抄録 ジメテナミド P（除草剤）（平成 27 年 9 月 30 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表予定
- 140 EPA : Dimethenamid/Dimethenamid-P. Human Health Risk Assessment for Proposed New Use on Cottonseed Subgroup 20C. MEMORANDUM (2014)
- 141 EPA : Dimethenamid; Pesticide Tolerances. Federal Register/Vol.80, No.34 (2015)
- 142 EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the

active substance, Dimethenamid. EFSA Scientific Report 53 (2005)

143 JMPR : Pesticide residues in food. Report (2005)

144 JMPR : Pesticide residues in food. Evaluations. Part 1 – Residues. Dimethenamid-P (2005)

145 JMPR : Pesticide residues in food. Evaluations. Part 2 – Toxicological. Dimethenamid-P/Racemic Dimethenamid (2005)