

令和5年2月13日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第四専門調査会

座長 小野 敦

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和4年8月24日付け厚生労働省発生食0824第6号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジメトモルフに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ジメトモルフ (第4版)

令和5年（2023年）2月
食品安全委員会農薬第四専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状.....	10
8. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 土壌中動態試験.....	11
(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	11
(2) 土壌吸着試験.....	12
2. 水中動態試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験（緩衝液、自然水及び蒸留水）.....	13
3. 土壌残留試験.....	14
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	14
(1) 植物代謝試験.....	14
(2) 作物残留試験.....	16
(3) 後作物残留試験.....	16
(4) 家畜代謝試験.....	16
(5) 畜産物残留試験.....	27
(6) 推定摂取量.....	27
5. 動物体内動態試験.....	28
(1) ラット①.....	28
(2) ラット②.....	30
(3) ラットにおける尿及び糞中代謝物プロファイル.....	33

(4) ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いた比較代謝試験 (<i>in vitro</i>)	34
6. 急性毒性試験等	35
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	35
(2) 一般薬理試験	37
7. 亜急性毒性試験	40
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	40
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	40
(3) 28日間亜急性毒性試験 (F体及びZ体、ラット)	41
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	41
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	42
(4) 2年間発がん性試験 (マウス)	42
9. 神経毒性試験	43
(1) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	43
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	44
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	44
10. 生殖発生毒性試験	44
(1) 1世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	46
(3) 発生毒性試験 (ラット)	47
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	47
11. 遺伝毒性試験	47
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	50
(1) 急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与及び吸入ばく露)	50
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	50
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	51
13. その他の試験	51
(1) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	51
(2) 光毒性試験 (<i>in vitro</i>)	51
(3) アンドロゲン及び抗アンドロゲン活性試験 (<i>in vitro</i>)	52
(4) エストロゲン及び抗エストロゲン活性試験 (<i>in vitro</i>)	52
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	53
1. 急性毒性試験等	53
(1) 急性毒性試験 (経口投与、代謝物 J)	53
(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 J)	53

IV. 食品健康影響評価.....	54
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	62
▪ 別紙 2 : 検査値等略称.....	64
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績（国内）.....	65
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績（海外）.....	71
▪ 別紙 5 : 後作物残留試験成績.....	72
▪ 別紙 6 : 畜産物残留試験成績（泌乳牛）.....	73
▪ 別紙 7 : 推定摂取量.....	77
▪ 参照.....	79

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 1997年 1月 31日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2005年 5月 8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：小豆、かぼちゃ等）
- 2006年 5月 23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0523001号）、関係書類の接受（参照2、7）
- 2006年 5月 25日 第144回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718039号）、関係書類の接受（参照3～6、8）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 10日 第1回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2006年 10月 16日 第5回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 12月 25日 第2回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会
- 2007年 2月 22日 から3月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 4月 2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
- 2007年 4月 5日 第185回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照9）
- 2007年 7月 9日 関係書類の接受（参照10）
- 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照11）

—第2版関係—

- 2007年 10月 30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：みかん）
- 2007年 11月 27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1127002号）、関係書類の接受（参照12、13）
- 2007年 11月 29日 第217回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 3月 5日 第37回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 3月 12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
- 2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照14）

2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照 15）

—第3版関係—

- 2013年 5月 24日 インポートトレランス設定の要請（ねぎ、ブロッコリー等）
2013年 8月 8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：ほうれんそう及びぶどう）
2013年 8月 19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 0819 第3号）、関係書類の
接受（参照 16、17）
2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 9月 12日 追加資料受理（参照 18～20）
2013年 11月 11日 第493回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 21）
2015年 2月 20日 残留農薬基準告示（参照 22）

—第4版関係—

- 2022年 2月 25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：キャベツ及び非結球レタス）
2022年 4月 8日 インポートトレランス設定の要請（こまつな、パパイヤ等）
2022年 8月 24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 0824 第6号）、関係書類の
接受（参照 23～55）
2022年 8月 30日 第873回食品安全委員会（要請事項説明）
2022年 9月 26日 追加資料受理（参照 62）
2022年 9月 29日 第19回農薬第四専門調査会
2022年 11月 22日 第879回食品安全委員会（報告）
2022年 11月 24日 から12月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2023年 2月 13日 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2021年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理) 第一順位)
川西 徹 (委員長代理) 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理) 第三順位)
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 真	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

小野 敦 (座長)	楠原洋之	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	小林健一	納屋聖人
石井雄二	杉原数美	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学

<第19回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

高木篤也 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 主任研究官)

本多一郎 (前橋工科大学工学部情報・生命工学群教授)

要 約

ケイ皮酸誘導体の殺菌剤である「ジメトモルフ」(CAS No. 110488-70-5)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。第4版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(キャベツ、サラダ菜等)、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留試験(泌乳牛)、動物体内動態試験(ラット)、急性神経毒性試験(ラット)、1世代繁殖試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(ぶどう、ばれいしょ等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、1世代及び2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性等である。

各種毒性試験結果から、ジメトモルフ投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞空胞化等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、自発運動量減少等が認められたが、神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をジメトモルフ(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年間発がん性試験の11.3 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0.11 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ジメトモルフの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量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の30 mg/kg 体重であり、最小作用量は100 mg/kg 体重であった。一方、動物種は異なるものの、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び発生毒性試験の無毒性量は60 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は120 mg/kg 体重/日以上であったことから、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に考慮し、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び発生毒性試験の無毒性量60 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.6 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジメトモルフ

英名：dimethomorph (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル]モルホリン

英名：(E, Z)-4-[3-(4-chlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acryloyl]morpholine

CAS (No. 110488-70-5)

和名：(E, Z)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキシ-2-プロペニル]モルホリン

英名：(E, Z)-4-[3-(4-chlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]morpholine

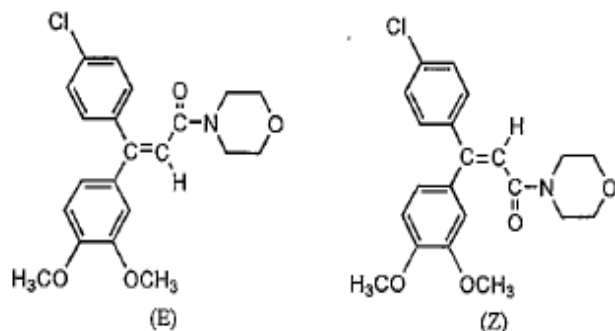
4. 分子式



5. 分子量

387.9

6. 構造式



原体中組成 E:Z ≒ 1:1

7. 物理的・化学的性状

融点	: 138~139°C (<i>E</i> 体) 169~171°C (<i>Z</i> 体)
沸点	: 測定不能 (熱安定性試験において 400°C まで沸点が観察されなかったため)
密度	: 1.32 g/cm ³ (20°C) (<i>EZ</i> 体)
蒸気圧	: 9.7×10 ⁻⁷ Pa (25°C) (<i>E</i> 体) 1.0×10 ⁻⁶ Pa (25°C) (<i>Z</i> 体)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色の結晶性固体、無臭 (<i>EZ</i> 体)
水溶解度	: 60 mg/L (<i>EZ</i> 体) 47 mg/L (<i>E</i> 体) 11 mg/L (<i>Z</i> 体)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 2.63 (20°C) (<i>E</i> 体) log P _{ow} = 2.73 (20°C) (<i>Z</i> 体)
解離定数	: 解離せず (<i>EZ</i> 体)

8. 開発の経緯

ジメトモルフは、1983年にドイツ セラ・メルク社により開発されたケイ皮酸誘導体の殺菌剤であり、作用機構は菌類の菌糸発育阻害作用及び孢子形成阻害作用である。日本では1997年1月に初めて農薬登録され、2021年現在、米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。

第4版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大: キャベツ及び非結球レタス)及びインポートトレランス設定の要請(こまつな、パパイヤ等)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4及び5] は、ジメトモルフのクロロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下[chl- ^{14}C]ジメトモルフという。）、モルホリン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[mor- ^{14}C]ジメトモルフという。）並びにモルホリン環の 2 及び 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下[mor-2,3- ^{14}C]ジメトモルフという。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジメトモルフに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。

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. 土壌中動態試験

(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験

[chl- ^{14}C]ジメトモルフ又は[mor- ^{14}C]ジメトモルフを用いて、好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

好氣的土壌条件下では、ジメトモルフは未知中間体から直接又は土壌との結合物を経由し、 $^{14}\text{CO}_2$ を生成して完全に無機化すると考えられた。嫌氣的湛水条件下では $^{14}\text{CO}_2$ の生成はほとんどみられないが、ジメトモルフの減衰は好氣的土壌条件下よりも速やかで、ジメトキシフェニル環の脱メチル体（分解物 B 及び C）が生成された。（参照 2）

表 1 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件		E: Z比		認められた分解物	推定半減期
			試験開始時	試験開始後		
[chl- ¹⁴ C] ジメトモルフ	5 mg/kg 乾土、土壤水分をほ場容水量の 75%、22±2℃、暗所、362 日間好氣的条件下でインキュベート	砂壤土 (ドイツ)	48:52	28:72 (90 日後)	¹⁴ CO ₂	47 日
	5.6 mg/kg 乾土、土壤水分をほ場容水量の 75%、22±2℃、暗所、好氣的条件下で 30 日間インキュベート後、湛水し嫌氣的条件下で 60 日間インキュベート		44:56	好氣的条件：31:69 (30 日後) 嫌氣的湛水条件：データなし ^a	好氣的条件：— 嫌氣的湛水条件：B、C	好氣的条件： 約 7 週 嫌氣的湛水条件：5～10 日
[mor- ¹⁴ C] ジメトモルフ	4.9 mg/kg 乾土、土壤水分をほ場容水量の 82%、22±2℃、暗所、365 日間好氣的条件下でインキュベート	シルト質埴壤土 (英国)	50:50	27:73 (365 日後)	¹⁴ CO ₂	80～90 日
	4.9 mg/kg 乾土、土壤水分ほ場容水量の 82%、22±2℃、暗所、好氣的条件下で 90 日間インキュベート又は好氣的条件下で 30 日間インキュベート後、湛水し嫌氣的条件下で 60 日間インキュベート		50:50	好氣的条件：36:64 (90 日後) 嫌氣的湛水条件：50:50	好氣的条件： ¹⁴ CO ₂ 嫌氣的湛水条件：B、C	好氣的条件： 80～90 日 嫌氣的湛水条件：20 日未満

^a：ジメトモルフの急速な分解のため、信頼性のあるデータが得られなかった。

—：該当なし

(2) 土壤吸着試験

[chl-¹⁴C]ジメトモルフ及び非標識ジメトモルフを用いて、土壤吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。(参照 2)

表 2 土壌吸着試験の概要及び結果

標識体	供試土壌	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 $K_{ads_{oc}}$
[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ	シルト質壤土、砂壤土、砂土、シルト質砂土(全てドイツ)	2.72~8.51	316~515
非標識ジメトモルフ	埴壤土(北海道)、軽埴土(石川)、シルト質埴壤土(茨城)、砂土(宮崎)	2.74~22.1	183~2,170

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[chl-¹⁴C]ジメトモルフを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
濃度不明、70 及び 90℃、暗所、10 週間インキュベート	pH 4.00(酢酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 7.02(リン酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 9.04(リン酸緩衝液)	検出されず	—

—：分解しなかったことから、算出されなかった。

(2) 水中光分解試験（緩衝液、自然水及び蒸留水）

[chl-¹⁴C]ジメトモルフ、[mor-¹⁴C]ジメトモルフ及び非標識ジメトモルフを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	E:Z比		認められた分解物	推定半減期 ^a
			試験開始時	試験開始後		
[chl- ¹⁴ C] ジメトモルフ	5 mg/L、21.5±1.5℃、キセノンランプ(光強度：約 490 W/m ²)、21 日間照射	酢酸緩衝液 (pH 5.0)	41:58	20:77 (4 日後)	J、 ¹⁴ CO ₂	107 日 (310 日)
	3 mg/L、24.8~25.2℃、キセノンランプ(光強度：約 603 W/m ²)、21 日間照射	自然水[池水(米国)、pH7.4]	40:60	20:80 (3 日後)	J、 ¹⁴ CO ₂	98 日 (830 日)
[mor- ¹⁴ C] ジメトモルフ	5 mg/L、21.5±1.5℃、キセノンランプ(光強度：約 490 W/m ²)、21 日間照射	酢酸緩衝液 (pH 5.0)	46:53	17:74 (4 日後)	J、 ¹⁴ CO ₂	86 日 (249 日)
非標識ジメトモルフ	0.6 mg/L、25℃、キセノンランプ(光強度：950 W/m ²)、192 時間照射	自然水[河川水(埼玉)、pH 7.7]	/			110~170 時間 (29~46 日)
		滅菌蒸留水	/			1,000 時間以上 (268 日以上)

・いずれの試験条件においても暗所対照区ではジメトモルフの分解は認められなかった。

/: 該当せず

a: 括弧内は東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算

3. 土壌残留試験

ジメトモルフの E 体、Z 体及び EZ 体を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 土壌残留試験の概要及び結果

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期		
				E 体	Z 体	EZ 体
容器内試験	畑地状態	1 mg/kg	軽埴土(茨城)	15 日	91 日	25 日
			砂壤土(広島)	23 日	158 日	53 日
ほ場試験		750 g ai/ha	軽埴土(茨城)	25 日	122 日	119 日
			砂壤土(広島)	32 日	166 日	100 日

1): 容器内試験で純品、ほ場試験で 50%水和剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① ぶどう

ぶどう(品種: Muller-Thurgau) 試料は[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 900 mg ai/L

の用量で、2本の枝の果房（0.5 mL/果房）及び葉（1.5 mL/枝の全葉）にシリンジを用いて9、10及び9日間隔で4回処理し、成熟果房の収穫時（最初の処理から63日後、最終処理から35日後）に採取して、処理放射能の移行について調べられた。

ジメトモルフの果房及び葉への浸透・移行は少なく、総残留放射能のほとんどがアセトン洗浄により植物体表面から抽出された（果房で72.5%TRR、葉で95.0%TRR）。また、植物体に処理したジメトモルフは比較的安定であり、処理開始から63日後の果房及び葉においても、83%TRR～87%TRRが未変化のジメトモルフであることが確認された。そのほかに代謝物Jが葉にのみ認められ（1.5%TRR）、未同定成分が複数成分の合計として、果房で11.7%TRR及び葉で12.5%TRR認められた。10%TRRを超える代謝物は認められなかった。（参照2）

② ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）試料は[chl-¹⁴C]ジメトモルフを600 mg ai/Lの用量で、地上部及び土壌に10日間隔で4回噴霧処理し、初回散布37日後（最終散布7日後）の収穫時に茎葉部及び塊茎を採取して放射能が測定された。

散布放射能のほとんどが茎葉部から回収され、その大部分（68%TRR）が未変化のジメトモルフであり、ほかに複数の未同定成分が認められた。10%TRRを超える代謝物は認められなかった。塊茎に含まれていた放射能は微量であったことから、ジメトモルフのばれいしょ塊茎への移行はないものと考えられた。（参照2）

③ レタス

レタス（品種：Little gem）試料は、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを1,280 g ai/ha（1及び2回目散布）及び1,000 g ai/ha（3及び4回目散布）の処理量で、移植13日後に初回散布した。その後9、10及び11日間隔で合計4回散布し、初回散布の2時間後及び最終散布の4日後に茎葉部を採取して放射能の分布及び代謝物の分析が行われた。

散布されたジメトモルフは比較的安定であり、最終散布4日後に収穫したレタスに102 mg/kg相当濃度が残留しており、91.5%TRRは未変化のジメトモルフであった。E体の存在比が44.8%（未熟レタス）から57.6%（成熟レタス）に増加しており、Z体の不安定性に光の関与が示唆された。代謝物としてJとBがそれぞれ0.5 mg/kg（0.5%TRR）検出され、そのほかにC並びにB及びJの抱合体も確認されたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

レタスにおける主要代謝経路はモルホリン環の開裂したケト体（J）及び3位メトキシ基の脱メチル化による脱メチル体（B）の生成であり、次いでこれらの

抱合化を経る経路であった。（参照 2）

（2）作物残留試験

穀類、野菜、果実等を用いて、ジメトモルフ（*E*体及び*Z*体）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果については別紙 3、海外での試験結果については別紙 4 に示されている。

国内での作物残留試験におけるジメトモルフ（*E*体及び*Z*体の含量）の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したサラダ菜（茎葉）の 38.0 mg/kg であった。

海外でのジメトモルフの最大残留値は、最終散布当日に収穫したたかな（葉）の 19.3 mg/kg であった。（参照 2、13、17、19、20、24～32）

（3）後作物残留試験

ジメトモルフを 870 g ai/ha で 1 回、770 g ai/ha で 2 回散布したえだまめほ場でのだいこん（根、葉部）及びはくさいの後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

いずれの作物においてもジメトモルフ（*E* 体及び *Z* 体）の残留値は定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2）

（4）家畜代謝試験

① ヤギ①

泌乳ヤギ（品種不明、雌 2 頭）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 1.0 mg/kg 体重/日（25 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 2 回 7 日間及びその翌日に 1 回強制経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与 6 時間後まで経時的に、その後は各投与の直前、乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与後にそれぞれ採取された。

乳汁中の残留放射能濃度は表 6 に、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は、初回投与後 172 時間で尿中に 15.0%TAR、糞中に 71.7%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。

初回投与後 6 時間における全血中の放射能濃度は、投与 4 時間後に最大となった。投与期間中、全血中の放射能濃度は 0.0159～0.0658 µg/g で推移し、血漿中濃度（0.0163～0.0812 µg/g）に比べて低値であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、初回投与後 8～24 時間以降に定常状態（0.042～0.068 µg/g）に達し、初回投与後 120～128 時間に最大値（0.092 µg/g）を示した。乳汁中に移行した投与放射能は 0.1%TAR 未満であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、胆汁で 12.7 µg/g（0.2%TAR 未満）、肝

臓で 7.14 $\mu\text{g/g}$ (1.7%TAR)、腎臓で 0.288 $\mu\text{g/g}$ (0.1%TAR 未満) 認められ、心臓、筋肉、脂肪及び血液では 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

未変化のジメトモルフは、肝臓 (5.14 $\mu\text{g/g}$ 、73.2%TRR) でもっとも多く認められたが、乳汁及び胆汁中では検出されなかった。ほかに主要代謝物として B が腎臓及び胆汁中で、代謝物 H が乳汁及び胆汁中で、代謝物 I が胆汁中で 10%TRR を超えて認められた。(参照 24、33)

表 6 乳汁中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与開始後の時間(hr)	投与回数	残留放射能濃度
0	1	0.002 ^a
0~8	2	0.016
8~24	3	0.044
24~32	4	0.062
32~48	5	0.042
48~56	6	0.061
56~72	7	0.047
72~80	8	0.051
80~96	9	0.055
96~104	10	0.058
104~120	11	0.059
120~128	12	0.092
128~144	13	0.047
144~152	14	0.068
152~168	15	0.051
168~172 ^b	—	0.105

a : 投与前のバックグラウンド値

b : と殺時に採取された乳汁

表7 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

試料	総残留放射能濃度	抽出液 (有機相及び水相)	抽出液成分								抽出残渣
			ジメトモルフ ^a	B ^a	C ^a	E ^a	F ^a	H ^a	I ^a	未同定	
乳汁	0.103	0.099 (95.3)	ND	ND	ND	ND ^k	ND	0.050 (47.8)	ND	0.031 (29.1) _b	0.005 (4.0)
肝臓	7.13	6.33 (90.5)	5.14 (73.2)	0.279 (4.2)	0.222 (3.05) _k	ND ^k	ND	ND	ND	0.471 (6.85) _c	0.804 (11.5)
腎臓	0.280	0.260 (95.4)	0.027 (9.65)	0.033 (11.9)	ND	ND ^k	0.019 (6.9)	ND	ND	0.150 (55.0) _d	0.020 (7.3)
心臓	0.062	0.057 (96.6)	0.010 (15.8)	ND	ND	ND ^k	ND	ND	ND	0.041 (70.8) _e	0.005 (9.0)
筋肉	0.027	0.024 (99.5)	0.004 (17.9)	ND	ND	ND ^k	ND	ND	ND	0.018 (75.1) _f	0.004 (14.5)
脂肪	0.073	0.069 (99.5)	0.055 (80.2)	ND	ND	ND ^k	ND	ND	ND	0.009 (13.1) _g	0.004 (5.5)
胆汁 ^j	12.7	12.7 (95.1)	ND	4.42 (33.7)	ND	1.22 ^k (7.6)	ND	1.77 (13.0)	1.39 (10.7)	2.92 (20.1) _h	—
血漿	0.065	0.051 (84.9)	0.004 (5.95)	0.005 ^k (8.05)		ND ^k	ND	ND	ND	0.038 (63.4) _i	0.015 (24.1)

(): %TRR

ND: 検出されず

—: データなし

^a: 各試料及び乳汁中の乳清の各成分の残留放射能度は有機相を用いて分析された。各試料の抽出液の水相及び乳汁中の乳脂肪は分析されなかった。

^b: 5個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.012 µg/g (11.6%TRR) であった。

^c: 4個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.252 µg/g (3.7%TRR) であった。

^d: 6個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.045 µg/g (16.3%TRR) であった。

^e: 5個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.012 µg/g (20.7%TRR) であった。

^f: 5個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.007 µg/g (28.6%TRR) であった。

^g: 2個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.002 µg/g (7.3%TRR) であった。

^h: 1~3個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、2.43 µg/g (15.2%TRR) であった。

ⁱ: 7個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.010 µg/g (16.8%TRR) であった。

^j: 塩酸又はグルクロニダーゼ処理後の結果

^k: 1例の値

② ヤギ②

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、無処置群：雌 1 頭、検体投与群：一群雌 2 頭）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフを 20.7～20.9 mg/頭/日（12 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与 24 時間後まで経時的に、乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間後にそれぞれ採取された。

乳汁中の残留放射能濃度は表 8 に、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能は、初回投与後 222 時間で尿中に[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 16.3%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 19.2%TAR、糞中に[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 53.4%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 53.1%TAR 排泄され、いずれの標識体においても主に糞中に排泄された。

初回投与後 24 時間における血漿中の放射能濃度は、標識体の違いにかかわらず投与 6 時間後に最大（[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.017 µg/g 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフで 0.035 µg/g）となった。

乳汁中の残留放射能濃度は、いずれの標識体においても投与 2 日後に定常状態となり、投与 3～4 日に最大値（[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群：投与 4 日午後に 0.009 µg/g、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群：投与 3 日午前に 0.052 µg/g）を示した。また、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群における残留放射能に比べて、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群のほうが高値であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、消化管及びその内容物を除いて、肝臓（[chl-¹⁴C]ジメトモルフで 1.51 µg/g 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフで 1.41 µg/g）でもっとも高く、腎臓、筋肉（脇腹及び腰部）及び脂肪（大網、皮下及び腎周囲）では[chl-¹⁴C]ジメトモルフで 0.1 µg/g 未満、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフで 0.2 µg/g 未満であった。胆汁では[chl-¹⁴C]ジメトモルフで 0.1%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフで 0.15%TAR の残留放射能が認められた。

抽出放射能の成分として、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では、未変化のジメトモルフは乳脂肪及び肝臓で E 体及び Z 体が、腎臓では Z 体が認められた。主要代謝物として、乳脂肪又は腎臓で C、G、H、K、M、O、Q 及び S が 10%TRR を超えて認められた。[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では、未変化のジメトモルフは乳汁及び腎臓で Z 体、乳脂肪及び肝臓で E 体及び Z 体が認められた。主要代謝物として、肝臓及び腎臓で C が認められた。筋肉及び脂肪中の残留放射能は僅か（0.010 mg/kg 以下）であったことから、代謝物は同定されなかった。（参照 24、34）

表 8 乳汁中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取日	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ		[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ	
	午後	午前	午後	午前
投与 1 日	0.004	0.003	0.019	0.037
投与 2 日	0.005	0.005	0.042	0.045
投与 3 日	0.007	0.005	0.050	0.052
投与 4 日	0.009	0.005	0.047	0.041
投与 5 日	0.008	0.004	0.045	0.045
投与 6 日	0.006	0.005	0.047	0.045
投与 7 日	0.007	0.005	0.048	0.046
投与 8 日	0.006	0.006	0.048	0.044
投与 9 日	0.008	0.006	0.048	0.048
最終投与 6 時間後	0.008		0.047	

/: 実施されず

表9 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能濃度	抽出液	ジメト	代謝物	抽出残渣
				モルフ		
[chl- ¹⁴ C] ジメトモルフ	乳脂肪 1	0.012	0.010 (86.9)	<i>E</i> 体 <0.001(2.4) <i>Z</i> 体 0.001(7.5)	H ^a [<i>E</i> 体:0.002(14.5)、 <i>Z</i> 体:0.002(14.5)]、K ^a 0.002(14.5)、 Q ^a 0.002(14.5)、G0.001(11.8)、 F<0.001(3.3)	0.007 (55.3)
	乳脂肪 2	0.012	0.013 (110)	<i>E</i> 体 0.001(8.1) <i>Z</i> 体 0.001(10.5)	M ^a 0.004(35.3)、Q ^a 0.004(35.3)、 H ^a [<i>E</i> 体:0.004(35.3)、 <i>Z</i> 体: 0.002(13.4)]、G0.002(13.4)	0.001 (12.1)
	肝臓	1.51	1.33 (88.0)	<i>E</i> 体 0.457(30.3) <i>Z</i> 体 0.360(23.8)	C[<i>E</i> 体:0.078(5.2)、 <i>Z</i> 体: 0.025(1.6)]、G ^a 0.058(3.8)、 P ^a 0.058(3.8)、Q ^a 0.047(3.1)、 L ^a 0.038(2.5)、K ^a 0.034(2.2)、 N ^a 0.029(1.9)、B ^a [<i>E</i> 体:0.018(1.2)、 <i>Z</i> 体:0.016(1.0)]、H ^a [<i>E</i> 体: 0.018(1.2)、 <i>Z</i> 体:0.016(1.0)]、 M ^a 0.018(1.2)、F0.017(1.1)、 O0.014(0.9)、S ^{a,b} 0.009(0.6)、 S ^{a,c} 0.009(0.6)	0.184 (12.2)
	腎臓	0.073	0.060 (82.6)	<i>Z</i> 体 0.006(7.8)	Q ^a 0.029(39.8)、C ^a [<i>E</i> 体: 0.022(29.8)]、G ^a 0.022(29.8)、 S ^{a,b} 0.013(17.8)、S ^{a,c} 0.013(17.8)、 O ^a 0.013(17.8)、H[<i>E</i> 体 ^a :0.007 (10.0)、 <i>Z</i> 体:0.006(8.7)]、 M ^a 0.007(10.0)	0.010 (13.8)
[mor-2,3- ¹⁴ C] ジメトモルフ	乳汁 1	0.045	0.039 (87.4)	<i>Z</i> 体<0.001(0.5)	H[<i>E</i> 体 ^a :<0.001(0.8)、 <i>Z</i> 体: <0.001(0.5)]、M ^a <0.001(0.8)、 Q ^a <0.001(0.8)、G<0.001(0.5)	0.009 (20.8)
	乳脂肪 1	0.134	0.097 (72.5)	<i>E</i> 体 0.002(1.2) <i>Z</i> 体 0.002(1.8)	C[<i>Z</i> 体:0.003(2.1)]	0.040 (29.7)
	乳脂肪 2	0.134	0.097 (72.7)	ND	Q ^a 0.021(16.1)、H[<i>E</i> 体 ^a :0.012 (9.3)、 <i>Z</i> 体:0.007(5.3)]、 M ^a 0.012(9.3)、G ^a 0.009(6.8)、 R ^a 0.009(6.8)	0.046 (34.0)
	肝臓	1.41	1.16 (82.2)	<i>E</i> 体 0.255(18.1) <i>Z</i> 体 0.385(27.3)	C[<i>E</i> 体:0.108(7.7)、 <i>Z</i> 体: 0.045(3.1)]、G ^a 0.082(5.8)、 P ^a 0.082(5.8)、L ^a 0.080(5.7)、 B[<i>Z</i> 体:0.020(1.5)]	0.202 (14.3)

標識体	試料	総残留放射能濃度	抽出液	ジメトモルフ	代謝物	抽出残渣
	腎臓	0.166	0.125 (75.4)	Z体 0.002(1.3)	C[E体:0.038(22.8)、 Z体: 0.001(0.6)]	0.041 (24.4)

(): %TRR

ND: 検出されず

乳脂肪 1 及び乳汁 1: ジクロロメタン等による抽出

乳脂肪 2: アセトンによる抽出

a: 共溶出成分

b: ジメトキシフェニル環の p 位 O 脱メチル化

c: ジメトキシフェニル環の m 位 O 脱メチル化

③ ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン交雑種、一群雌 6～9 羽）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 2.0 mg/kg 体重/日（40 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 2 回 7 日間及びその翌日に 1 回強制経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与後 8 時間、投与 1～7 日及び最終投与 7 日後まで経時的に、卵は投与期間中に 1 日 2 回及び休薬期間中に 1 日 1 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 3～8 時間後に、それぞれ採取された。

卵白及び卵黄中の残留放射能濃度は表 10 に、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は、初回投与後 171 時間で排泄物中に 84.8%TAR が排泄された。

全血中の放射能濃度は、初回投与 3 時間後に最大（0.0129 µg/g）となり、その後投与 5 日まで定常状態で推移した。最終投与 3 時間後に最大値（0.292 µg/g）を示し、その後約 5 時間で半減した。最終投与 3、5 及び 8 時間後の血漿中の放射能濃度は、全血中と比べて大きな差は認められなかった。

卵黄中の残留放射能濃度は、投与開始 24 時間後以降増加し、最終投与 1 日後に最大値を示したのち、10 日後にはバックグランドレベル近傍まで減少した。卵白中の残留放射能濃度は投与開始後 48～72 時間に定常状態に達し、投与開始後 96～120 時間に最大値を示した。卵黄中の残留放射能濃度は、卵白中に比較して投与開始 48 時間後以降高い値で推移した。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓（1.06 µg/g）で高く、次いで腎臓（0.310 µg/g）であった。心臓、脂肪（腎周囲及び大網の混合）、皮膚（付着脂肪を含む。）、筋胃（砂のう）及び筋肉（胸部及び大腿部の混合）における放射能濃度は 0.025～0.075 µg/g であった。

未変化のジメトモルフは卵黄、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び心臓では検出されず、筋胃（砂のう）、脂肪及び皮膚（付着脂肪を含む。）で認められた。主要代謝物として、肝臓では B/C が、卵黄、腎臓、筋肉、心臓及び血漿中では B/C、F、

G 又は I が 10%TRR を超えて認められた。排泄物中には未変化のジメトモルフ (1.7%TRR) のほか、代謝物 B/C (14.0%TRR) 及び F (3.8%TRR) が認められた。(参照 24、35)

表 10 卵白及び卵黄中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与開始後の時間 (hr)	投与 回数	残留放射能濃度	
		卵黄	卵白
0	0	0.017 ^a	0.011 ^a
0～24	1、2	0.016	0.014
24～48	3、4	0.027	0.023
48～72	5、6	0.076	0.025
72～96	7、8	0.159	0.027
96～120	9、10	0.252	0.028
120～144	11、12	0.337	0.027
144～168	13、14	0.382	0.025
168～171	15	0.434	0.024
最終投与 1 日後	—	0.490	0.022
最終投与 2 日後	—	0.474	0.014
最終投与 3 日後	—	0.414	0.013
最終投与 4 日後	—	0.337	0.011
最終投与 5 日後	—	0.271	0.013
最終投与 6 日後	—	0.193	0.012
最終投与 7 日後	—	0.121	0.012
最終投与 8 日後	—	0.069	0.013
最終投与 9 日後	—	0.045	0.013
最終投与 10 日後	—	0.030	0.012
最終投与 11 日後	—	0.024	0.010
最終投与 12 日後	—	0.023	0.011

注) 投与期間中の卵は各採取日に 2 回採取したものを合わせて試料とした。

—: 投与されず

^a: バックグラウンド値

表 11 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

試料 ^a	総残留放射能濃度 ^b	抽出液	抽出液						抽出残渣
			ジメトモルフ	B/C	F	G	I	未同定	
卵黄	0.381	0.310 (81.4)	ND	0.070 (18.3)	0.018 (4.6)	0.038 (10.0)	0.045 (11.9)	0.037 (9.8) ^c	0.059 (15.5)
肝臓	1.06	0.717 (78.0)	ND	0.132 (14.4)	ND	ND	ND	0.414 (45) ^d	0.334 (36.3)
腎臓	0.310	0.235 (88.4)	ND	0.032 (12.0)	ND	ND	0.018 (6.8)	0.100 (37.9) ^e	0.066 (24.6)
筋肉	0.025	0.014 (105)	ND	0.003 (24.6)	0.002 (13.5)	ND	ND	0.004 (30.5) ^f	0.002 (15.6)
心臓	0.075	0.036 (79.9)	ND	0.008 (18.9)	0.009 (19.9)	ND	ND	0.011 (23.7) ^g	0.013 (29.8)
筋胃 (砂のう)	0.054	0.034 (96.0)	0.005 (13.6)	ND	0.004 (10.8)	ND	ND	0.013 (38.6) ^h	0.004 (12.7)
脂肪	0.060	0.035 (97.8)	0.017 (47.3)	ND	ND	ND	ND	0.014 (38.7) ⁱ	0.002 (7.0)
皮膚	0.059	0.033 (91.6)	0.010 (24.2)	ND	ND	ND	ND	0.021 (54.7) ^j	0.005 (14.3)
血漿	0.174	0.138 (87.6)	ND	0.022 (14.0)	ND	ND	0.025 (15.5)	0.071 (45.1) ^k	0.020 (12.4)

() : %TRR

ND : 検出されず

a : 筋肉は胸部及び大腿部の混合試料、脂肪は腎周囲及び大網の混合試料、皮膚は付着脂肪を含む。

b : 6羽 (血漿は4羽) の平均、無処理動物のバックグラウンド値を反映

c : 3個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.016 µg/g (4.3%TRR) であった。

d : 11個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.105 µg/g (11.4%TRR) であった。

e : 10個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.020 µg/g (7.5%TRR) であった。

f : 2個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.003 µg/g (22.7%TRR) であった。

g : 2個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.008 µg/g (17.0%TRR) であった。

h : 3個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.007 µg/g (19.3%TRR) であった。

i : 3個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.010 µg/g (27.7%TRR) であった。

j : 3個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.010 µg/g (26.7%TRR) であった。

k : 5個の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、0.018 µg/g (11.6%TRR) であった。

④ ニワトリ②

産卵鶏 (ローマンブラウン、対照群 : 雌 2羽、検体投与群 : 一群雌 10羽) に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフをそれぞれ 14.6 mg/kg 飼料又は 15.8 mg/kg 飼料の用量で 1日1回、14日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は1日2回、排泄物は1日1回、臓器及び組織は最終投与3~6時間後に、それぞれ採取された。

卵中の残留放射能濃度は表 12 に、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝

物は表 13 に示されている。

投与放射能は、試験終了までに、排泄物中に[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 87.5%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 82.9%TAR、ケージ洗浄液中に[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 3.88%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 2.88%TAR が排泄された。

全卵中の残留放射能濃度は、いずれの標識体においても投与 8 日に定常状態に達し、投与 10~12 日に最大値を示した。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓 ([chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.770 µg/g 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 1.19 µg/g) 及び腎臓 ([chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.196 µg/g 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.747 µg/g) で高かったが、筋肉 (胸部及び大腿部) 及び脂肪 (大網、皮下及び腎周囲) では[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.03 µg/g 未満、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.4 µg/g 未満であった。また、胆汁では[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.10%TAR 及び[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で 0.02%TAR の残留放射能が認められた。

抽出放射能の成分として、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では未変化のジメトモルフは卵黄のみで E 体が認められ、Z 体はいずれの臓器及び組織でも検出されなかった。主要代謝物として、K のみが卵黄で 10%TRR を超えて認められた。[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では、未変化のジメトモルフは卵黄及び脂肪のアセトン抽出成分として E 体及び Z 体が認められた。代謝物は卵黄及び脂肪では検出されず、肝臓のみで 6~7 種類が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。(参照 24、36)

表 12 卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取日	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ			[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ		
	全卵	卵白	卵黄	全卵	卵白	卵黄
投与 1 日	0.002	0.003	0.001	0.009	0.012	0.003
投与 2 日	0.010	0.004	0.023	0.114	0.120	0.100
投与 3 日	0.021	0.004	0.060	0.176	0.141	0.270
投与 4 日	0.040	0.006	0.106	0.248	0.161	0.477
投与 5 日	0.050	0.007	0.153	0.333	0.172	0.744
投与 6 日	0.052	0.004	0.160	0.412	0.177	0.996
投与 7 日	0.067	0.005	0.198	0.488	0.217	1.15
投与 8 日	0.082	0.004	0.259	0.506	0.173	1.28
投与 9 日	0.090	0.006	0.279	0.524	0.175	1.40
投与 10 日	0.093	0.005	0.284	0.537	0.181	1.44
投与 11 日	0.095	0.007	0.303	0.525	0.176	1.41
投与 12 日	0.095	0.012	0.301	0.524	0.181	1.37
投与 13 日	0.094	0.007	0.305	0.515	0.176	1.35

表 13 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能濃度	抽出液	ジメトモルフ	代謝物	抽出残渣
[chl- ¹⁴ C] ジメトモルフ	卵黄 1	0.256	0.104 (40.6)	ND	B ^a [Z体:0.017(6.6)]、K ^a 0.017(6.6)	0.176 (68.6)
	卵黄 2		0.104 (40.6)	E体 0.001(0.5)	K ⁰ 0.030 ^a (11.8)、N ^a 0.024(9.4)、 B ^a [Z体:0.024(9.3)]、G ^a 0.016(6.3)、 C ^a [E体:0.008(3.1)]、T ^a b0.008(3.1)、W ^a 0.008(3.1)、 T ^c 0.004(1.7)、M ^a 0.004(1.5)、 X ^a 0.004(1.5)	0.186 (72.5)
	肝臓	0.770	0.419 (54.5)	ND	S ^a 0.047(6.3)、K ^a 0.042(5.4)、 N ^a 0.030(3.8)、B ^a [Z体:0.029(3.7)]、 H ^a [Z体:0.029(3.7)]、Y ^a 0.025(3.3)、 U ^a 又はV ^a 0.022(3.0)、 G ^a 0.018(2.3)、C[E体:0.016(2.0)]、 T ^c 0.015(2.0)、Z ^a 0.012(1.6)、 Z' ^a 0.012(1.6)、W ^a 0.012(1.5)、 T ^b 0.009(1.2)	0.291 (37.7)
	腎臓	0.196	0.127 (65.2)	ND	K ^a 0.012(6.2)、T ⁰ 0.012(6.1)、H ^a [Z 体: 0.009(4.8)]、B ^a [Z 体:0.003(1.4)]	0.070 (35.9)
	混合 脂肪 1	0.029	0.023 (79.6)	ND	ND	0.003 (9.4)
[mor-2,3- ¹⁴ C] ジメトモルフ	卵黄 2	1.29	0.716 (55.3)	E体 0.114(8.8) Z体 0.086(6.6)	ND	0.664 (51.3)
	肝臓	1.19	0.695 (58.7)	ND	S ^a 、b0.021(1.7)、T ^a 、c0.020(1.7)、 G ^a 0.015(1.3)、C ^a [E体:0.008(0.7)]、 Y ⁰ 0.008(0.7)、U ^a 又は V ^a 0.008(0.6)、N ^a 0.007(0.6)	0.448 (37.8)
	腎臓	0.747	0.362 (48.5)	ND	ND	0.290 (38.8)
	脂肪 2	0.318	0.295 (92.8)	E体 0.024(7.5) Z体 0.014(4.6)	ND	0.028 (8.8)

() : %TRR

ND：検出されず

卵黄 1：ジクロロメタン等による抽出

卵黄 2 及び脂肪 2：アセトンによる抽出

a：共溶出成分

b：ジメトキシフェニル環の m 位 O-脱メチル化

c：ジメトキシフェニル環の p 位 O-脱メチル化

ジメトモルフの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、ジメトキシフェニル環における脱メチル化による代謝物 B 又は C の生成と、それに続く代謝物 B 又は C のグルクロン酸抱合体の生成であり、ほかにモルホリン環の水酸化による代謝物 M の生成、それに続く酸化的分解、モルホリン環の開裂及び遊離による代謝物 F、G、H 及び K の生成であると考えられた。

（5）畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（フリージアン種、対照群：3 頭、検体投与群：一群 3～6 頭）に、ジメトモルフを 0、50、150 及び 500 mg/頭/日（それぞれ 0、2.5、7.5 及び 25 mg/kg 飼料相当）の用量で、1 日 2 回の搾乳時に飼料に混合して 27～35 日間投与し、ジメトモルフ並びに代謝物 B/C、C 及び H を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。500 mg/頭/日投与群については、6 頭中 3 頭に 7～21 日間の休薬期間が設けられた。

結果は、別紙 6 に示されている。

無加工乳、加熱殺菌乳、無脂肪乳、乳清及びクリームにおけるジメトモルフ、代謝物 B/C 及び代謝物 H の最大残留値は、500 mg/頭/日投与群においてジメトモルフが 0.01 mg/kg（無加工乳及びクリーム）、代謝物 B/C が 0.03 mg/kg（無加工乳）、代謝物 H が 0.02 mg/kg（無加工乳）であった。しかし、無加工乳についてはいずれも最終投与 10～19 日に認められており、最終投与日にはいずれも検出限界（代謝物 B/C：0.02 µg/g、代謝物 H：0.01 µg/g）未満であったことから、この残留値は試料の汚染によるものと考えられた。その他の試料については、いずれにおいても検出限界又は定量限界未満であった。

肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪及び腹腔内脂肪におけるジメトモルフ及び代謝物 C の最大残留値は、ジメトモルフが 0.05 µg/g（肝臓）、代謝物 C が 0.15 µg/g（肝臓）であった。代謝物 B はいずれの試料においても検出されなかった。（参照 24、37）

（6）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験成績及び別紙 6 の畜産物残留試験の分析値に基づき、ジメトモルフ（親化合物のみ）をばく露評価対象化合物とした食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 7 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、ジメトモルフが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中から摂取されるジメトモルフの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	1,080	525	1,220	1,260

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[chl- ^{14}C]ジメトモルフを 10 mg/kg 体重（以下 [Ⅱ. 5 (1)] において「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下 [Ⅱ. 5 (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。

全血中薬物動態学的パラメータは表 15 に示されている。

低用量投与群では吸収は速やかであり、性差はみられなかった。高用量投与群では T_{max} が遅くなったが、これは消化管における吸収が長引いたためと考えられた。（参照 2）

表 15 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$C_{\text{max}}(\mu\text{g}/\text{g})$	0.76	0.96	25.0	39.5
$T_{\text{max}}(\text{hr})$	2.8	1.4	11.0	14.7
$T_{1/2}(\text{hr})$	59.2	68.0	65.4	75.8
$\text{AUC}_{0-\infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{g})$	10.6	15.0	674	1,210

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [Ⅱ. 5 (1) ④b.] における胆汁及び尿中排泄から、低用量投与群の吸収率は約 100%と算出された。（参照 2）

② 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[chl- ^{14}C]ジメトモルフを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[chl- ^{14}C]ジメトモルフを低用量で 7 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

臓器・組織中の残留放射能は、低用量単回投与群では投与 0.5～1.5 時間後に最高濃度となり、消化管、肝臓、腎臓、膵臓、下垂体、甲状腺、副腎及び卵巣に高濃度の残留が認められたが、24 時間後までに低い濃度となり、168 時間後には肝臓 (0.14～0.16 µg/g) を除いて検出限界 (0.023 µg/g) 以下となった。高用量単回投与群では雌の副腎、腎臓、下垂体等で 24 時間後に最高濃度を示したが、それらを除いてほとんどが 8 時間後に最高値を示した。消化管、肝臓、腎臓、膵臓、肺、副腎、脂肪、下垂体、甲状腺、心臓、卵巣、子宮、血漿及び骨髄に高濃度検出されたが、168 時間後までに急速に消失し、肝臓 (3.70～6.23 µg/g) を除いていずれも 1.8 µg/g 以下に減少した。

低用量反復投与群では、臓器・組織中放射能は最終投与 1 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに減少し、24 時間後には 70%以上の減少が認められた。5 日後には肝臓を除いていずれも検出限界 (0.01 µg/g) 未満に減少し、ジメトモルフ及び代謝物はラット体内に蓄積されないと考えられた。(参照 2)

③ 代謝物同定・定量

体内分布に関する試験 [Ⅱ. 5. (1) ②] 及び排泄試験 [Ⅱ. 5. (1) ④a. ~c.] に用いた SD ラットの糞、尿及び胆汁中の代謝物並びに[chl-¹⁴C]ジメトモルフを 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) の糞中の代謝物の分析が行われた。

主な代謝物として、胆汁中で B 及び C が検出 (19.4%TAR～46.6%TAR) され、その大部分はグルクロン酸抱合体となって、主として胆汁中に排泄されることが明らかとなった。尿中では C (雌で 10%TAR、雄では存在が示唆) 及び H (0.6%TAR～2%TAR) が、糞中では B、C (2.1%TAR～9%TAR) 及び K (0.9%TAR～2.7%TAR) が確認された。このほかに、尿中では D、E、G 及び I の存在が、糞中では F の存在が示唆された。(参照 2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[chl-¹⁴C]ジメトモルフを低用量又は高用量で単回経口投与並びに低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与用量にかかわらず 93.1%TAR 以上が糞尿中へ速やかに排泄され、その大部分 (81%TAR～90%TAR) は糞中排泄で、尿中への排泄は少なかった (6%TAR～16%TAR)。雌雄の排泄に若干の差がみられ、低用量投与群では雌の尿中排泄量は雄の約 2 倍であった。(参照 2)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレーションを施した SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

低用量投与群では 93%TAR～95%TAR が胆汁経路で、7%TAR が尿中に排泄された。高用量投与群では胆汁への排泄率は低用量投与群の約 1/2～2/3 と少なく、糞への排泄又は消化管中の滞留放射能が高かった。T_{1/2} は雄で約 11 時間、雌で約 6 時間と長く、吸収/排泄経路が飽和に達していると考えられた。（参照 2）

c. 呼気中排泄

SD ラットに[chl-¹⁴C]ジメトモルフを高用量で単回経口投与し、呼気中への排泄を検討した結果、呼気中に放射能は検出されなかった。（参照 2）

(2) ラット②

① 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフを 10 又は 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、肝臓、腎臓、脾臓、全血及び血漿中の放射能濃度が測定された。試料は、10 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後、500 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後に採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 16 に示されている。

肝臓、腎臓、脾臓、全血及び血漿中の残留放射能濃度に、標識体及び雌雄の違いによる差は認められなかった。（参照 24、38）

表 16 各試料における残留放射能濃度 (µg/g)

試料	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ				[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ			
	10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	11.4	10.2	130	87.6	8.68	7.49	149	87.1
腎臓	3.76	3.79	47.1	46.8	2.39	2.84	49.1	37.3
脾臓	2.33	2.79	48.2	44.0	1.64	2.26	46.9	40.1
全血	0.865	1.08	17.4	14.2	0.641	0.811	18.2	13.6
血漿	1.11	1.40	21.5	18.5	0.836	1.11	24.9	17.8

② 代謝

分布試験[Ⅱ. 5. (2)①]で得られた血漿、肝臓及び腎臓、尿及び糞中排泄試験[Ⅱ. 5. (2)③a.]で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[Ⅱ. 5. (2)③b.]で得られた胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの試料においても、ジメトモルフの代謝パターンは複雑で、数多くの成

分が観察された。

尿中に未変化のジメトモルフは検出されなかった。ほかの成分として S、N、C (*E* 体)、L 等が最大 2%TAR 認められた。尿中の代謝物は、雌雄で差が認められなかった。標識体の違いによって、モルホリンを含む極性領域成分が [mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で最大 0.95%TAR 認められたが、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では認められなかった。

糞中の主な成分は未変化のジメトモルフで、Z 体が最大 26%TAR、E 体が最大 3%TAR 認められた。ほかの成分として、代謝物 L が最大 18%TAR、C (*E* 体) が最大 13%TAR 及び B (*E* 体) が最大 6%TAR 認められた。糞中の成分は、標識体及び雌雄にかかわらず同様であった。

胆汁中に未変化のジメトモルフは検出されなかった。S を主要代謝物とする成分が最大 33%TAR、Y を主要代謝物とする成分が最大 12%TAR 認められたほか、C (*E* 体)、Z 等を主要代謝物とする成分が最大 7%TRR 認められた。胆汁中の代謝物は、投与量及び雌雄で差が認められなかった。標識体の違いによって、モルホリンを含む極性領域成分が [mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群で少量認められたが、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では認められなかった。

血漿中の主な成分は未変化のジメトモルフで、Z 体が最大 0.15%TAR、E 体が最大 0.01%TAR 認められた。ほかに、M、S 及び T を主要代謝物とする成分が最大 0.06%TAR 認められた。血漿中の成分は、標識体、投与量及び雌雄にかかわらず同様であった。

肝臓における主な成分として未変化のジメトモルフの Z 体が最大 0.43%TAR 認められたが、E 体は検出されなかった。ほかに、N、C (*E* 体)、M、Z、Q、F、G 等を主要代謝物とする成分が最大 0.63%TAR 認められた。肝臓における成分は、標識体、投与量及び雌雄にかかわらず同様であった。

腎臓における主な成分は未変化のジメトモルフで、Z 体が最大 0.06%TAR、E 体が最大 0.01%TAR 認められた。ほかに、N、M、Q、C (*E* 体)、G 等を主要代謝物とする成分が最大 0.07%TAR 認められた。腎臓における成分は、標識体、投与量及び雌雄にかかわらず同様であった。

ラットにおけるジメトモルフの主要代謝経路は、ジメトキシフェニル環における脱メチル化による代謝物 B 又は C の生成と、それに続く代謝物 B 又は C のグルクロン酸抱合化、モルホリン環の水酸化による代謝物 M の生成、それに続く酸化代謝、モルホリン環の開裂、その後の代謝物 H 及び K の生成であると考えられた。(参照 24、38)

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット (雌雄各 6~8 匹) に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメ

トモルフを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。

投与放射能は、標識体及び雌雄にかかわらず投与後 168 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 24、38）

表 17 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ		[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ	
	雄	雌	雄	雌
尿	6.81	11.8	5.89	11.5
糞	89.0	89.7	91.9	84.0
ケージ洗浄液	0.44	0.93	0.13	0.45
臓器 ^a 及び全血	0.08	0.06	0.31	0.30
合計	96.3	102	98.2	96.3

^a：肝臓及び腎臓

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雌雄各 5 匹）に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフを 10 及び 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。試料は、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では投与後 72 時間、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では投与後 48 時間採取された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

投与放射能の多くは、標識体及び雌雄にかかわらず胆汁中に排泄された。10 mg/kg 体重投与群に比べて 250 mg/kg 体重投与群の胆汁中排泄率が低値であったのは、250 mg/kg 体重投与群における消化管からの吸収が飽和に達しているためと考えられた。（参照 24、38）

表 18 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ				[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ			
		10 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
		雄	雌 ^c	雄 ^d	雌 ^d	雄 ^d	雌 ^d	雄	雌 ^c
胆汁	0~24	87.6	60.2	56.2	39.7	73.7	71.0	59.0	48.0
	0~48	87.8	60.4	60.0	45.9	74.4	71.5	59.9	51.5
	0~72	87.9	60.5	60.2	46.3	—	—	—	—
尿	0~24	3.10	22.8	2.79	8.79	3.30	12.3	4.92	11.9
	0~48	3.25	23.1	3.07	10.4	3.66	13.8	5.27	17.3
	0~72	3.31	23.2	3.08	10.4	—	—	—	—
糞	0~24	4.85	6.63	17.3	12.6	3.66	5.01	37.2	14.4
	0~48	5.16	7.14	20.5	12.9	4.75	5.87	39.4	21.6
	0~72	5.17	7.35	20.5	12.9	—	—	—	—
ケージ洗淨液 ^b	0~48 又は 0~72	0.37	1.55	6.72	2.22	0.38	1.06	0.16	2.21
臓器 ^a 及び全血 ^b	0~48 又は 0~72	0.01	0.03	0.27	1.90	0.18	0.14	0.16	0.40
胃及び腸内容物 ^b	0~48 又は 0~72	0.00	0.02	2.65	21.6	0.04	0.05	0.02	1.26
カーカス ^{1, b}	48 又は 72	—	—	—	—	1.43	—	—	1.20
合計 ^b	0~48 又は 0~72	96.8	92.7	93.4	95.3	84.8	92.4	105	95.5

a : 胃及び腸

b : [chl-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では投与後 72 時間、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ投与群では投与後 48 時間に採取された試料における測定値

c : 3 匹の結果

d : 4 匹の結果

— : 試料採取されず

(3) ラットにおける尿及び糞中代謝物プロファイル

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-¹⁴C]ジメトモルフを 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、尿及び糞中代謝物のプロファイルが比較された。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 19 に示されている。

投与放射能は、標識体及び雌雄にかかわらず投与後 72 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。

薄層クロマトグラフィーの結果、標識体及び雌雄にかかわらず尿及び糞中の放射性物質のプロファイルに差は認められず、ジメトモルフのアミド結合の開裂は僅か (1%TAR 未満) であったことから、ジメトモルフからのモルホリンの形成は代謝経路としてごく一部にすぎないと考えられた。(参照 24、39)

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。)

表 19 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取 時間(hr)	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ		[mor- ¹⁴ C]ジメトモルフ	
		雄	雌	雄	雌 ^b
尿	0~24	4.41	6.13	3.24	6.01
	0~48	5.71	12.4	4.10	9.23
	0~72	5.86	13.3	4.27	9.57
糞	0~24	63.7	34.1	76.1	44.4
	0~48	89.6	70.3	90.6	77.9
	0~72	92.0	81.9	91.7	82.3
合計 ^a	0~72	97.8	95.2	96.0	91.9

a : 投与後 72 時間に採取された尿及び糞中放射能の合計

b : 4 匹の平均値

(4) ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いた比較代謝試験 (*in vitro*)

ラット、イヌ及びヒト肝細胞 (いずれも雌雄又は男女混合) を用い、[chl-¹⁴C]ジメトモルフ又は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフを 10 μmol/L の最終濃度で 37°C、180 分間処理して、代謝プロファイルが比較検討された。陽性対照として ¹⁴C-テストステロン及び ¹⁴C-7-エトキシマリンが用いられた。

ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いた代謝物は表 20 に示されている。

同定された成分は、[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ処理群で LC/MS/MS 分析における領域 9 の保持時間 41.4 分 (*m/z* 404) が認められたことを除き、標識体による差は認められず、ヒト細胞において認められた代謝物はイヌ及びラット細胞でも認められ、ヒト細胞に特異的な代謝物は認められなかった。ジメトモルフの *E* 体及び *Z* 体は、いずれも処理時間の経過とともに減少し、その程度はラットで最も大きかったことから、イヌ及びヒトに比べて代謝が速いと考えられた。

陽性対照群では、ラット、イヌ及びヒト肝細胞においてテストステロンはいずれも 40%以上、7-エトキシマリンはそれぞれ 27.9%、83.3%及び 29.9%代謝された。(参照 24、40)

表 20 ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いた代謝物 (%TAR)

動物種	処理時間 (分)	[chl- ¹⁴ C]ジメトモルフ				[mor-2,3- ¹⁴ C]ジメトモルフ			
		領域 9	領域 12	E体	Z体	領域 9	領域 12	E体	Z体
ラット	0	ND	ND	38.8	61.0	ND	ND	42.2	55.7
	30	8.52	6.97	21.7	51.2	8.84	5.22	25.6	46.8
	60	6.99	12.4	12.8	38.7	7.63	9.81	16.0	36.9
	180	5.91	18.1	4.12	17.9	5.24	15.4	5.70	17.7
イヌ	0	ND	ND	38.4	59.7	ND	ND	42.3	55.4
	30	ND	9.29	35.5	48.1	0.95	7.74	38.8	45.2
	60	1.13	13.2	32.9	39.7	1.89	11.3	35.1	36.3
	180	2.64	14.7	28.8	27.9	3.75	13.1	31.5	25.9
ヒト	0	ND	ND	39.1	60.9	ND	ND	41.9	55.5
	30	ND	8.05	33.9	50.6	1.02	6.35	36.5	45.5
	60	1.58	13.8	28.6	40.9	1.45	11.6	31.3	38.2
	180	4.97	16.8	18.3	24.8	4.85	16.1	21.8	24.9

ND：検出されず

領域 9：LC/MS/MS による分析により保持時間 40.6 分 (m/z 406)、40.8 分 (m/z 362)、41.4 又は 41.5 分 (m/z 374)、41.0 分 (m/z 420)、41.3 分 (m/z 420) 及び 41.4 分 (m/z 420) に認められた多成分が検出 [保持時間 41.4 分 (m/z 404) は[mor-2,3-¹⁴C]ジメトモルフ処理群のみで検出]

領域 12：LC/MS/MS による分析により保持時間 43.0 分 (m/z 420)、43.1 分 (m/z 404)、43.6 分 (m/z 374) 及び 43.7 分 (m/z 374) に認められた多成分が検出

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

ジメトモルフ原体及び原体中の幾何異性体 (E体及び Z体) を用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 21 に示されている。

E体及び Z体の急性経口毒性に差は認められなかった。(参照 2、5、24、41)

表 21 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体	SD ラット ^{a①} 雌雄各 5 匹	4,300	3,500	投与量：3,200、4,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重 雄：流涙 雌：流涙及び下痢 4,000 mg/kg 体重 雄：昏睡様状態 3,200 mg/kg 体重以上 雄：立毛、円背位、歩行異常、嗜眠、呼吸数低下、眼瞼下垂及び四肢蒼白 雌：立毛、円背位、歩行異常、嗜眠、呼吸数低下、眼瞼下垂、四肢蒼白及び昏睡様状態 雄：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,200 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar Hannover ラット ^{b,c②} 雌 6 匹	—	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重 全身状態不良、呼吸困難及び立毛 死亡例なし
	ICR マウス ^a 雌雄各 5 匹	>5,000	3,700	投与量 雄：5,000 mg/kg 体重 雌：1,000、1,500、2,230、3,340、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重 雄：虚脱、立毛及び被毛汚染 2,230 mg/kg 体重以上 雌：運動低下及び虚脱 1,500 mg/kg 体重以上 雌：立毛、運動失調及び被毛汚染 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 [死亡例では腸内容物の液化化が認められた。]

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
E体	Emd:Wi-AF/Han ラット ^a 雌雄各 5 匹	4,720	4,750	投与量：4,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重 雄：流涎、側臥位及び円背位 雌：下痢、円背位、淡色便及び肛門の湿潤 4,000 mg/kg 体重以上 雄：立毛、半閉眼、鼻部の血液による汚れ、側腹部の陥凹、運動抑制、呼吸困難及び淡色糞 雌：立毛、半閉眼、側腹部の陥凹、腹臥位、運動抑制、呼吸困難及び淡色糞 4,000 mg/kg 体重 雄：下痢、宿便 雌：血涙、鼻部の血液による汚れ、流涎、側臥位 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例 [死亡例では鼻部の湿潤及び血痕、パルプ様～液状の胃内容物及び前胃潰瘍が認められた。生存例では肺うっ血、眼の混濁が認められた。]
Z体	Emd:Wi-AF/Han ラット ^a 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 淡色糞 死亡例なし

—：実施されず

・溶媒として、a：0.1%Tween 80 水溶液、b：0.5%CMC 水溶液が用いられた。

c：毒性等級法による評価

(2) 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 2、24)

表 22 一般薬理試験概要

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	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	30、100、 300 (強制経口)	30	100	300 mg/kg 体重 雄：ケージ内分散状態の増大 100 mg/kg 体重以上 雌：ケージ内分散状態の増大 雄：感情鈍麻、あえぎ呼吸及び立毛 100 mg/kg 体重 雌：感情鈍麻
	自発運動	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	-	100	睡眠時間の有意な延長
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
	体温	ICR マウス	雄 6	100 (強制経口)	100	-	影響なし
知覚神経系	局所麻酔作用	Hartley モルモット	雄 6	1%溶液 0.1mL (皮内)	1%溶液 0.1mL	-	影響なし
	筋弛緩作用	日本白色種ウサギ	雄 2	1,000、 1,500 (強制経口)	-	1,000	間接刺激による収縮増強あり
		日本白色種ウサギ	雄 1	15、30、50 及び 30、 40 の累積 投与 (耳静脈内)	30	40	40 mg/kg 体重投与群で収縮増強、50 mg/kg 体重で死亡

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・循環器系	血圧 心拍数 心電図 呼吸	ネコ	雌 3	10、30、 100 μg/kg (静脈内)	30 μg/kg	100 μg/kg	心拍数僅かに増加
	瞬膜	ネコ	雌 3	10、30、 100 μg/kg (静脈内)	100 μg/kg	-	瞬膜の収縮に対する影響なし
自律神経系	子宮運動	SD ラット	雌 6	3、10、30 μg/mL (Magunus 法で灌流)	30 μg/mL	-	影響なし
	摘出回腸の自発運動による収縮	NZW ウサギ	雄 5 雌 5	3、10、30 μg/mL (Magunus 法で灌流)	30 μg/mL	-	影響なし
	摘出回腸のアゴニストによる収縮	Hartley モルモット	雄 10 雌 10	3、10、30 μg/mL (Magunus 法で灌流)	30 μg/mL	-	影響なし
	小腸輸送能	SD ラット	雄 6 雌 6	30、100、 300 (強制経口)	雄 300 雌 -	雄 - 雌 30	雄：影響なし 雌：腸管運動亢進
その他	抗炎症作用	SD ラット	雄 8 雌 8	30、100、 300 mg/mL (強制経口)	雄 - 雌 300 mg/mL	雄 30 雌 - mg/mL	雄：低用量で炎症作用促進、高用量で抑制 雌：影響なし
	溶血性	日本白色種 ウサギ	雄 3	最終濃度 10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁷ 、10 ⁸ g/mL	10 ⁻³ g/mL	-	影響なし

∴ 最小作用量又は最大無作用量が設定できない。

・筋弛緩作用及び消化器系への影響試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、回復群として別に 2 群（一群雌雄各 10 匹、0 及び 1,000 ppm 混餌投与後、28 日間休薬）が設けられた。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	14.2	73
	雌	3.2	15.8	82

1,000 ppm 投与群の雄で WBC の減少が、雌で肝及び心比重量²の増加がみられたが、Lym は背景データの範囲内にあり、肝及び心重量変化の裏付けとなるような病理学的変化は認められなかったことから、これらの変化に毒性学的な意義はないものと考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも有意な毒性所見はみられなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 ppm（雄：73 mg/kg 体重/日、雌：82 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、3、24）

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.0	15.3	43.1
	雌	6.0	15.5	43.7

1,350 ppm 投与群で雄に ALP の増加及び前立腺の線維症を伴う重量減少がみられた。同群の雌では ALP の有意な増加はみられなかったが、1 年間慢性毒性試験 [8. (2)] では同用量で、投与 13 週から有意な増加が認められていることから、ALP の増加は雌でもあるものと考えられた。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：15.3 mg/kg 体重/日、雌：15.5 mg/kg 体

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5、24)

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (E 体及び Z 体、ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 7 匹) を用いた E 体及び Z 体の強制経口投与 (検体 : 0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、E 体及び Z 体のいずれにおいても、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝重量の増加及び肝細胞脂肪空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、24)

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、200、750 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照) による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 2 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	750 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	36.3	99.9
	雌	11.9	57.7	158

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄 : 投与 68 週以降、雌 : 投与 1 週以降) 及び軽度の貧血、雄で腸間膜血管拡張及び動脈炎 (特に脾臓) の発現頻度の増加等がみられ、750 ppm 投与群の雌で体重増加抑制 (投与 1 週以降) が認められたことから、無毒性量は雄で 750 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (11.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、24)

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.9	14.7	44.6
	雌	5.0	15.7	47.0

本試験において、1,350 ppm 投与群の雌雄で ALP の増加及び肝重量の増加、雄で肝脂肪滴の増加及び前立腺重量の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：14.7 mg/kg 体重/日、雌：15.7 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、3、5、24）

（3）2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、750 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	750 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	33.8	94.6
	雌	11.3	46.3	133

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雌雄：投与 1 週以降）及び肝細胞のくもり硝子様病巣の出現頻度の増加、雄に腸間膜血管の拡張及び動脈炎（特に脾臓）の出現頻度の増加等が、750 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で 750 ppm（33.8 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（11.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、24）

（4）2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 28 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。また、52 週間投与の衛星群（対照群：雄 4 匹、雌 6 匹、1,000 mg/kg 体重/日投与群：雌雄各 15 匹）が設定された。衛星群では、投与 14 週後に対照群の全動物と 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 8 匹を中間と殺した。

表 28 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.8	98.0	978
	雌	9.8	96.8	977

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

衛星群の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与 14 週時に肝重量の増加がみられた。投与 52 週時には対照群を設けなかったため、肝重量に関して直接比較ができなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の肝重量は背景データを上回っていた（雄で 17%、雌で 32%）。しかし、投与 14 週時の検査で肝臓には投与に関連した病理組織学的変化がみられなかったことから、これら肝重量変化の毒性的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 17 週以降、雌：投与 104 週間の累積）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日（実測値；雄：98.0 mg/kg 体重/日、雌：96.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、24）

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、250、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）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 29 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 24、42）

表 29 急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・歩行不能 ^a (投与当日)	・死亡(1 例、投与 2 日後[投与当日に体温低下、栄養状態悪化及び一般状態悪化]) ・探索行動低下 ^a (投与当日)
500 mg/kg 体重以上	・探索行動低下 ^b (投与当日)	・歩行不能 ^b (投与当日)
250 mg/kg 体重以上	・立ち上がり回数減少 ^c (投与当日) ・自発運動量減少(投与当日)	・立ち上がり回数減少(投与当日) ・自発運動量減少(投与当日)

^a：統計学有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

^b：統計学的検定は実施していないが、検体投与による影響と考えられた。

°: 250 mg/kg 体重投与群では統計学有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

Wistar Hannover ラット (一群雌 10 匹) を用いた単回強制経口投与 (原体: 0、30、60 及び 120 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) による急性神経毒性試験が実施された。本試験は、急性神経毒性試験① [9. (1)] において、雌雄とも無毒性量が設定できなかつたことから、より検体感受性が高い雌を用いて、無毒性量を明らかにする目的で実施された。

本試験において、120 mg/kg 体重投与群で自発運動量減少 (投与当日) が認められたことから、無毒性量は 60 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 24、43)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、300、800 及び 2,400 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照) による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	800 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.7	58.7	178
	雌	25.7	69.6	204

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかつた。

本試験において、2,400 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少を伴う体重増加抑制 (雄: 投与 1 週以降、雌: 投与 3 週以降) がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄: 58.7 mg/kg 体重/日、雌: 69.6 mg/kg 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つた。(参照 2、24)

10. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、300、800 及び 1,600 ppm 並びに親動物雌の哺育期間中における投与濃度は、0、150、400 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) による 1 世代繁殖試験が実施された。F₁ 動物 (一群雌雄各 20 匹) は F_{1A} 及び F_{1B} とされた。本試験において、P 及び F₁ 動物 (F_{1A} 群) 並びに F₁ 調整後の余剰動物 (生後 4 及び 22 日) について、一群雌雄各 10 匹から採血して TSH 及び総 T₄ 濃度が測定された。また、F₁ 動物 (F_{1A} 群) の雄について一群 10 匹から採血してテストステロン及び LH 濃度が測定された。

表 31 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			300/150 ppm	800/400 ppm	1,600/800 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	23.4	63.0	128	
		雌	交配前	25.0	66.8	137
			妊娠期	21.9	58.9	118
			哺育期 ^a	28.0	75.7	147
	F ₁ 世代	F _{1A}	雄	28.1	73.7	154
			雌	28.0	73.4	159
		F _{1B}	雄	27.8	75.8	152
			雌	28.7	74.1	158

^a : 親動物雌の哺育期間中は、飼料中の検体濃度が 0、150、400 及び 800 ppm に変更された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

TSH、総 T₄、テストステロン及び LH 濃度には、いずれも検体投与による影響は認められなかった。

800/400 ppm 投与群の親動物の雌において、肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、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認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,600 ppm 投与群の雄及び 800/400 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 800/400 ppm 以上投与群の雄で肛門生殖突起間距離短縮等及び同投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物では雄で 800 ppm (63.0 mg/kg 体重/日)、雌で 300/150 ppm (25.0 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄で 300/150 ppm (雄: 27.8~28.1 mg/kg 体重/日、雌: 28.0~28.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 24、44)

表 32 1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁ （F _{1A} 及びF _{1B} ）	
		雄	雌
親動物	1,600/800 ppm	・ 体重増加抑制(投与 35～49 日)	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^a ・ 肝細胞アポトーシス増加 ^a ・ 肝リンパ球浸潤 ^a
	800/400 ppm 以上	800 ppm 以下毒性所見なし	・ 体重増加抑制(妊娠期間)及び摂餌量減少(哺育期間)
	300/150 ppm		毒性所見なし
児動物	1,600/800 ppm	・ 低体重及び摂餌量減少	・ 低体重 ・ 膣開口遅延 ・ 肝絶対及び比重量増加 ^a ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^a ・ 肝リンパ球浸潤 ^a
	800/400 ppm 以上	・ 体重増加抑制(離乳後) ・ 肛門生殖突起間距離短縮 ^b ・ 包皮分離遅延 ^b	・ 体重増加抑制(離乳後)
	300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a：統計学的検定は実施していないが、検体投与による影響と考えられた。

b：母動物の体重増加抑制による二次的影響と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	20.8	69.0
		雌	8.0	24.0	79.3
	F ₁ 世代	雄	7.9	23.7	78.6
		雌	8.9	27.0	89.2

1,000 ppm 投与群で P 世代の雌に体重増加抑制（投与 1～5 週）及び摂餌量減少（投与 1～5 週）が認められた。同群では児動物（F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b}）に切歯萌出の僅かな遅延もみられたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量 1,000 ppm（P 雄：69.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：78.6 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（P 雌：24.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：27.0 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 1,000 ppm（P

雄：69.0 mg/kg 体重/日、P 雌：79.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：78.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：89.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、24）

（3）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、20、60 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～20 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～15 日）が、胎児で着床後胚死亡率の軽度な増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、5、6、24）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、135、300 及び 650 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween 80 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

650 mg/kg 体重/日投与群の 3 例がそれぞれ妊娠 16、17 及び 21 日に流産のためと殺され、また、同投与群の 1 例で、体重減少及び摂水量減少が認められたのち、妊娠 13 日に死亡した。これらは検体投与の影響と考えられた。

135 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が妊娠 7 及び 19 日、300 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が妊娠 7 及び 9 日並びに 650 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が妊娠 8、14 及び 15 日に死亡又は流産したが、肺の所見等からいずれも誤投与によるもの又はその可能性が考えられた。また、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 14 日に死亡したが、右前肢の所見から動物の不適切な取扱いのため死亡したと考えられた。

本試験において、650 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～18 日）、摂餌量減少（妊娠 6～18 日）及び流産数の増加が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 650 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、24）

1 1. 遺伝毒性試験

ジメトモルフ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）、肺線維芽細胞（V79）及びヒト末梢血リンパ球培養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 UDS 試

験、シリアンハムスター胚細胞（SHE）を用いた細胞形質転換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 34 に示されている。

染色体異常試験のうちの 2 試験では、代謝活性化系存在下、細胞毒性のみられる濃度で陽性であったが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、ジメトモルフに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、5、24、45）

表 34 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～1,000 µg/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) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	31.3～5,000 µg/プレート (+/- S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	10～237 µg/mL(-S9) 33～333 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	23.4～188 µg/mL(-S9) (24 時間処理) 11.7～93.8 µg/mL(-S9) (48 時間処理) 93.8～1,500 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)	160 µg/mL(-S9) (7, 28 時間処理) 12～160 µg/mL(-S9) (18 時間処理) 170 µg/mL(+S9) (7, 28 時間処理) 13～170 µg/mL(+S9) (18 時間処理)	-S9 で陰性 +S9 で弱陽性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	10～750 µg/mL(-S9) 1～422 µg/mL(+S9)	-S9 で陰性 +S9 で陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	2.5～250 µg/mL	陰性
	細胞形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞(SHE)	5～50 µg/mL(-S9) (6, 48 時間処理) 25～265 µg/mL(+S9) (6 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 24、48 及び 72 時間後に骨髄採取)	陰性
	小核試験	スイスマウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	20、100 及び 200 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24、48 及び 72 時間後に骨髄採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与及び吸入ばく露）

ジメトモルフ（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 35 に示されている。（参照 2、23、24、46～49）

表 35 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経皮	Fischer ラット① ^a 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		Wistar Hannover ラット② ^b 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		Wistar Hannover ラット③ ^b 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重増加抑制 死亡例なし
	吸入	Wistar ラット① ^c 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		全閉眼、半閉眼、 異常な呼吸パターン、 異常姿勢及び 被毛汚染 死亡例なし
			>2.39	>2.39	
		Wistar Hannover ラット② ^c 雌雄各 5 匹	>5.2	>5.2	呼吸亢進、立毛、 被毛汚染、体重増 加抑制、腹式呼吸、 呼吸音、流涎及び 眼の赤色痂皮 死亡例なし
Wistar Hannover ラット③ ^c 雌雄各 5 匹	>5.2	>5.2	呼吸抑制、呼吸亢 進、体重増加抑制、 眼の痂皮、鼻部の 赤色痂皮、立毛、 及び被毛汚染 死亡例なし		
腹腔内 ¹⁾	Emd:Wi:AF/Han ラット	327	297	—	

—：記載なし

1)：このデータは豪州評価書にのみ記載されている。

a：閉塞塗布（24 時間）

b：半閉塞塗布（24 時間）

c：4 時間ばく露（ダスト）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジメトモルフ（原体）の NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験並びに CrI:(HA)BR モルモット（Maximization 法）及び Hartley モ

ルモット（Buehler 法）を用いた皮膚感作性試験が実施された。眼に対する刺激性は軽微であり、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2、5、24、50）

（3）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 24、51）

13. その他の試験

（1）28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 8 匹）に混餌投与（原体：0、300、800 及び 2,400 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）して、29 日間免疫毒性試験が実施された。投与 24 日に、全ての動物に SRBC が腹腔内投与された。

表 36 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	800 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23	61	184

2,400 ppm 投与群で、体重増加抑制（投与 1～8 日以降）が認められた。

血清中の抗 SRBC IgM 抗体力価、脾臓及び胸腺重量には、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 24、52）

（2）光毒性試験（*in vitro*）

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いて、ジメトモルフを 2.2～464 µg/mL 添加し、紫外線 A 波領域（照射量：約 5 J/cm²）を 50 分間照射して光毒性試験が実施された。

本試験の結果、光毒性係数（PIF）が 2 以下であったことから、ジメトモルフに光毒性はないと考えられた。（参照 24、53）

(3) アンドロゲン及び抗アンドロゲン活性試験 (*in vitro*)

hAR 酵母³をクロロフェノールレッド-β-D-ガラクトピラノシドを含む培地に播種し、ジメトモルフを 10^{-10} ~ 10^{-4} mol/L の最終濃度で添加して 44~52 時間インキュベート後、570 nm (アンドロゲン受容体依存性酵素の発現に伴う発色) 及び 690 nm (酵母の生育による混濁) の吸光度差からアンドロゲン及び抗アンドロゲン活性が評価された。

本試験の結果、ジメトモルフは 10^{-4} mol/L の濃度においてもアンドロゲン活性を示さなかった。ジメトモルフの 10^{-4} mol/mL の濃度は 5×10^{-9} mol/L の 5α -ジヒドロテストステロンに対して抗アンドロゲン活性 (少なくとも 20%阻害) を示すと考えられた。(参照 24、54)

(4) エストロゲン及び抗エストロゲン活性試験 (*in vitro*)

hER α 酵母⁴をクロロフェノールレッド-β-D-ガラクトピラノシドを含む培地に播種し、ジメトモルフを 10^{-10} ~ 10^{-4} mol/L の最終濃度で添加して 44~52 時間インキュベート後、570 nm (エストロゲン受容体依存性酵素の発現に伴う発色) 及び 690 nm (酵母の生育による混濁) の吸光度差からエストロゲン及び抗エストロゲン活性が評価された。

本試験の結果、ジメトモルフはエストロゲン及び抗エストロゲン活性を示さなかった。(参照 24、55)

³ この酵母は、構造的に発現するヒトアンドロゲン受容体 (hAR) をコード化する遺伝子プラスミド及びレポーター酵素β-ガラクトシダーゼをコードするアンドロゲン応答配列及び *LacZ* 遺伝子が組み込まれたレポーター遺伝子プラスミドに安定的に形質転換されたものである。

⁴ この酵母は、構造的に発現するヒトエストロゲン受容体 α (hER α) をコード化する遺伝子プラスミド及びレポーター酵素β-ガラクトシダーゼをコードするエストロゲン応答配列及び *LacZ* 遺伝子が組み込まれたレポーター遺伝子プラスミドに安定的に形質転換されたものである。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 J）

代謝物 J のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。
結果は表 37 に示されている。（参照 2、5）

表 37 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 J）

被験物質 ^a	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 J	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鎮静、呼吸困難、硬直、う ずくまり姿勢、粗毛 死亡例なし

^a：溶媒として 0.1%Tween 80 水溶液が用いられた。

（2）遺伝毒性試験（代謝物 J）

主として植物及び光由来の代謝物 J の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されている。

代謝活性系の存在の有無に関わらず、結果は陰性であった。（参照 2）

表 38 遺伝毒性試験概要（代謝物 J）

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、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	1.0~1,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジメトモルフ」の食品健康影響評価を実施した。第4版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（キャベツ、サラダ菜等）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（泌乳牛）、動物体内動態試験（ラット）、急性神経毒性試験（ラット）、1世代繁殖試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

¹⁴Cで標識したジメトモルフの植物代謝試験の結果、残留放射能中の主要成分は主に未変化のジメトモルフであった。10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

ジメトモルフ（E体及びZ体）を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内でのジメトモルフの最大残留値は、サラダ菜（茎葉）の38.0 mg/kgであった。海外でのジメトモルフの最大残留値は、たかな（葉）の19.3 mg/kgであった。

¹⁴Cで標識したジメトモルフの家畜代謝試験の結果、ヤギでは代謝物B、C、G、H、I、K、M、O、Q及びSが、ニワトリでは代謝物B/C、F、G、I及びKが10%TRRを超えて認められた。

ジメトモルフ並びに代謝物B/C、C及びHを分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ）の結果、ジメトモルフの最大残留値は肝臓における0.05 µg/g、代謝物Cの最大残留値は肝臓における0.15 µg/gであった。代謝物B/C、Hはいずれの試料においても検出限界又は定量限界未満であった。

¹⁴Cで標識したジメトモルフのラットを用いた動物体内動態試験の結果、低用量では速やかに吸収され、吸収率は約100%と算出された。胆汁中排泄を介して主に糞中に排泄された。主要代謝物は胆汁中でB、C、S及びY、尿中ではC、H及びL、糞中ではB、C及びKであった。このほかに、血漿中にM、S及びT、肝臓にC、F、G、M、N、Q及びZ、腎臓にC、G、M、N及びQ、胆汁中にZ、尿中にD、E、G、I、N及びS、糞中にF及びL等が認められた。

各種毒性試験結果から、ジメトモルフ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞空胞化等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、自発運動量減少等が認められたが、神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物は認められず、家畜代謝試験の結果、ヤギでは代謝物B、C、G、H、I、K、M、O、Q及びSが、ニワトリでは代謝物B/C、F、G、I及びKが10%TRRを超えて認められた。代謝物B、C、F、G、H、I、K、M、Q及びSはいずれもラットにおいても認められていること、代謝物Oはラットでは認められていないが10%TRRを超えたのがヤギの腎臓のみであることから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をジメトモルフ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 40 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間発がん性試験の 11.3 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 0.11 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、ジメトモルフの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量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の 30 mg/kg 体重であり、最小作用量は 100 mg/kg 体重であった。一方、動物種は異なるものの、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び発生毒性試験の無毒性量は 60 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 120 mg/kg 体重/日以上であったことから、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に考慮し、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び発生毒性試験の無毒性量 60 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.11 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	急性神経毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料②)	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)	60 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR、2007年>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	13 週間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	15.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重/日
(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)	60 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国、2015年>

cRfD	0.1 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口

(最小毒性量)	250 mg/kg 体重
(不确实係数)	1,000

<豪州、1997、2022 年>

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	6 mg/kg 体重/日
(不确实係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<EU、2006 年>

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.6 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)	60 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 6、56~60)

表 39 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) ¹⁾				
			米国	豪州	EU	食品安全 委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 ppm	雄：73 雌：82	14.2	15	雄：73 雌：82	雄：73 雌：82
		雄：0、29、142、73 雌：0、32、158、82	雌雄：毒性所見 なし	雄：リンパ球数 減少 雌：回腸の限局 性のうっ血	肝への影響	雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所見 なし
	2年間 慢性毒性 試験	0、200、750、2,000 ppm	雄：36.2 雌：11.9	10	9	雄：36.3 雌：11.9	雄：36.3 雌：11.9
		雄：0、94、363、999 雌：0、119、577、158	雄：体重増加抑 制、動脈炎 雌：体重増加抑 制、肝のくもり 硝子様病巣	雌：体重増加抑 制	雌：体重増加抑 制、肝細胞の変 化	雄：体重増加抑 制等 雌：体重増加抑 制等	雄：体重増加抑 制等 雌：体重増加抑 制
	2年間 発がん性 試験	0、200、750、2,000 ppm	雄：33.9 雌：11.3	12	(上記慢性毒性 試験とあわせて 評価)	雄：33.8 雌：11.3	雄：33.8 雌：11.3
		雄：0、88、338、946 雌：0、113、463、133	雌雄：体重増加 抑制等 (発がん性は認 められない)	雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)	(発がん性は認 められない)	雄：体重増加抑 制等 雌：体重増加抑 制等 (発がん性は認 められない)	雄：体重増加抑 制等 雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)
	急性神 経毒性 試験①	0、250、500、 2,000	雌雄：250未満 雌雄：自発運動 量減少等			雌雄：250未満 雌雄：自発運動 量減少等	雌雄：250未満 雌雄：自発運動 量減少等
急性神 経 毒性試 験②	雌：0、30、60、 120				雌：60 雌：自発運動量 減少	雌：60 雌：自発運動量 減少	
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、800、2,400 ppm	雄：58.7 雌：69.6			雄：58.7 雌：69.6	雄：58.7 雌：69.6	
	雄：0、215、587、178 雌：0、255、696、204	体重増加抑制 (神経毒性は認 められない)			雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減 少 (亜急性神経毒 性は認められ ない)	雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減 少 (神経毒性は認 められない)	
1世代 繁殖試 験	0、300/150、 800/400、1,600 /800 ppm				P 雄：63.0 P 雌：25.0 F ₁ 雄：27.8～ 28.1 F ₁ 雌：28.0～ 28.7	親動物 P 雄：23.4 P 雌：25.0 F ₁ 雄：27.8 F ₁ 雌：28.7	
	P 雄：0、23.4、 63.0、128 P 雌：0、25.0、 66.8、137 F ₁ 雄：0、27.8～ 28.1、73.7～ 75.8、152～154				P 雌雄：体重増 加抑制 F ₁ 雄：肛門生殖 突起間距離短	P 雌雄：体重増 加抑制等 F ₁ 雌雄：体重 増加抑制等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	豪州	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		F ₁ 雌 : 0、28.0 ~ 28.7、73.4 ~ 74.1、158 ~ 159				縮等 F ₁ 雌 : 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	繁殖能 P 雄 : 152 P 雌 : 158 P 雌雄 : 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代繁殖試験	0、100、300、1,000 ppm P 雄 : 0、69、20.8、69.0 P 雌 : 0、80、24.0、79.3 F ₁ 雄 : 0、7.9、23.7、78.6 F ₁ 雌 : 0、8.9、27.0、89.2	親動物 雄 : 20.8 雌 : 24 <u>児動物</u> 雄 : 20.8 雌 : 24.0 繁殖能 雄 : 69 雌 : 79.3 親動物 : 体重増加抑制 児動物 : 切歯萌出遅延 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 6 (100 ppm) <u>児動物</u> (1,000 ppm) 繁殖能 (1,000 ppm) 親動物 : 体重増加抑制 (雌) (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 20 <u>児動物</u> 67 繁殖能 67 親動物 : 交配前期間の体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄 : 69.0 P 雌 : 24.0 F ₁ 雄 : 78.6 F ₁ 雌 : 27.0 <u>児動物</u> P 雄 : 69.0 P 雌 : 79.3 F ₁ 雄 : 78.6 F ₁ 雌 : 89.2 親動物 雄 : 毒性所見なし 雌 : 体重増加抑制等 児動物 : 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄 : 69.0 P 雌 : 24.0 F ₁ 雄 : 78.6 F ₁ 雌 : 27.0 <u>児動物</u> P 雄 : 69.0 P 雌 : 79.3 F ₁ 雄 : 78.6 F ₁ 雌 : 89.2 繁殖能 雌雄 : 約 79 親動物 雄 : 毒性所見なし 雌 : 体重増加抑制、摂餌量減少 児動物 : 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 20, 60, 160	母動物 : 60 胎児 : 60 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児 : 着床後胚死亡率増加 (催奇形性は認められない)	60 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 児動物 : 着床後胚死亡率増加 (催奇形性は認められない)	60 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 児動物 : 着床後胚死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 60 胎児 : 60 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 : 着床後胚死亡率軽度増加 (催奇形性は認められない)	母動物 : 60 胎児 : 60 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 : 着床後胚死亡率軽度増加 (催奇形性は認められない)
マウス	2年間発がん性試験	0, 10, 100, 1,000 表則値 雄 : 0, 9.8, 98.0, 978 雌 : 0, 9.8, 96.8, 977	100 雄 : 体重増加抑制	(試験プロトコールの制限により設定されない) 衛星群でのみ 1,000 mg/kg 体重/日で肝重量増加	(設定されていない)	雄 : 98.0 雌 : 96.8 雌雄 : 体重増加抑制	雄 : 98.0 雌 : 96.8 雌雄 : 体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	豪州	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0,135,300,650	母動物：300 胎児：650 母動物：流産増加 (催奇形性は認められない)	300 自然流産の増加 (催奇形性は認められない)	300 体重増加抑制、 摂餌量減少、胚 死亡(流産) (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：650 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少、流産の増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：300 胎児：650 母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少、流産の増加 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	0、150、450、1,350 ppm ----- 雄：0.50,15.3,43.1 雌：0.60,15.5,43.7	15 前立腺重量減少、	15 前立腺重量減少、ALP増加等	15 肝、精巣、前立腺への影響	雄：15.3 雌：15.5 雌雄：ALP増加等	雄：15.3 雌：15.5 雌雄：ALP増加等
	1年間慢性毒性試験	0、150、450、1,350 ppm ----- 雄：0.49,14.7,44.6 雌：0.50,15.7,47.0	14.7 前立腺重量減少	15 前立腺重量減少等	4.9 雄：精巣重量増加 雌：肝重量増加	雄：14.7 雌：15.7 雌雄：ALP増加、 肝重量増加等	雄：14.7 雌：15.7 雌雄：ALP増加、 肝重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：11 cRfD：0.11 UF：100	NOAEL：6 ADI：0.06 SF：100	NOAEL：5 ADI：0.05 SF：100	NOAEL：11.3 ADI：0.11 SF：100	NOAEL：11.3 ADI：0.11 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット2年間発がん性試験	ラット2世代繁殖試験	イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間発がん性試験	ラット2年間発がん性試験

／：試験記載なし。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 40 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 ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験 ①	3,200、4,000、5,000	雌雄：－ 雌雄：立毛、円背位、歩行異常、嗜眠、呼吸数低下、眼瞼下垂、四肢蒼白等
	急性毒性試験 ②	2,000	雌：－ 雌：全身状態不良、呼吸困難及び立毛
	急性毒性試験 (E体)	4,000、5,000	雌雄：－ 雌雄：立毛、半閉眼、側腹部の陥凹、運動抑制、呼吸困難、淡色糞等
	急性毒性試験 (Z体)	4,000、5,000	雌雄：－ 雌雄：淡色糞
	急性神経毒性 試験①	0、250、500 及び 2,000	雌雄：－ 雌雄：立ち上がり回数減少及び自発運動量減少
	急性神経毒性 試験②	雌：0、30、60、120	雌：60 雌：自発運動量減少
	発生毒性試験	0、20、60、160	母動物：60 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	雄：5,000 mg/kg 雌：1,000、1,500、2,230、 3,340、5,000 mg/kg	雄：－ 雌：1,000 雄：虚脱、立毛及び被毛汚染 雌：立毛、運動失調及び被毛汚染
	一般薬理試験 (一般症状)	30、100、300	雄：30 雄：感情鈍麻、あえぎ呼吸及び立毛 雌：ケージ内分散状態の増大及び感情鈍麻
ウサギ	発生毒性試験	0、135、300、650	母動物：300 母動物：摂餌量減少
ARfD			NOAEL：60 SF：100 ARfD：0.6
ARfD 設定根拠資料			ラットを用いた急性神経毒性試験②及び発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定されなかった。

^a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]モルホリン
C	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]モルホリン
D	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-2-オキソ-モルホリン
E	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-3-オキソ-モルホリン
F	<i>N,N</i> -ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノアミド
G	<i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノアミド
H	<i>N</i> -[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノイル]グリシン
I	3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-プロペン酸
J	3,4-ジメトキシ-4'-クロロベンゾフェノン
K	3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリルアミド
L	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-アクリロイル]-モルホリン
M	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-アクリロイル]-ヒドロキシモルホリン
N	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-アクリロイル]-ジヒドロキシモルホリン 又は <i>N</i> -[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノイル]- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)グリシン
O (Lのグルクロン酸抱合体)	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-アクリロイル]-モルホリンのグルクロン酸抱合体
P	<i>N</i> -(2-エトキシエタノール)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノアミド
Q	<i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)- <i>N</i> -(2-エトキシメチルカルボン酸)
R	<i>N</i> -[3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペノイル]- <i>N</i> -(アセチル)グリシン
S (B、Cのグルクロン酸抱合体)	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3又は4-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]モルホリンのグルクロン酸抱合体

記号	化学名
T (Gの脱メ チル化 体)	<i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3又は4-ヒドロキシ フェニル)-2-プロペノアミド
U (Fの脱メ チル化 体)	<i>N,N</i> -ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジヒドロキシ フェニル)-2-プロペノアミド
V (Qの脱メ チル化 体)	<i>N</i> -(2-エトキシエタノール)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3又は4-メトキシ-4又は 3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノアミド
W (Kの脱メ チル化 体)	3-(4-クロロフェニル)-3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)アクリルアミド
X (Kの脱メ チル化 体)	3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
Y (Tのグル クロン酸 抱合体)	<i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3- 又は4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノアミド のグルクロン酸抱合体
Z (W、Xの グルクロ ン酸抱合 体)	3-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリルアミドの グルクロン酸抱合体
Z'	(<i>E,Z</i>)-4-[3-(4-クロロフェニル)-3-(3又は4-ヒドロキシ-4 又は3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-ヒドロキシモルホリン のグルクロン酸抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルフォキシド
GC-MSD	質量選択検出器付きガスクロマトグラフィー
GC-NPD	窒素リン検出器付きガスクロマトグラフィー
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
Lym	リンパ球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与(処理)放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) (乾燥子実) 2004年度	2	800~ 1500	3 ^a	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.03 <0.01 0.01	0.03 <0.01 0.01	0.05 <0.02 0.02
だいず (露地) (乾燥子実) 2015年度	3	367~ 406	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
だいず (露地) (乾燥子実) 2016年度	3	339~ 355	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 0.01	0.01 <0.01 0.01	0.02 <0.02 0.02
あずき (露地) (乾燥子実) 2003年度	2	375~ 500	3 ^a	7 ^a 14 ^a 21 ^a	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01	0.05 0.08 0.06	0.05 0.08 0.06	0.06 0.09 0.07
あずき (露地) (乾燥子実) 2015年度	3	365~ 400	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.04 0.05	0.02 0.04 0.05	0.03 0.05 0.06
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1990年度	2	750	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2005年度	2	200	3	7 ^a 14 21	<0.0044 <0.0044 <0.0044	<0.0044 <0.0044 <0.0044	<0.0056 <0.0056 <0.0056	<0.0056 <0.0056 <0.0056	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2008年度	2	398	3	1 ^a 3 ^a 7 ^a	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2009年度	2	199	3	1 ^a 3 ^a 7 ^a	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
はくさい (露地) (茎葉) 2000年度	2	500~ 750	3	3 7 14	0.38 0.13 0.16	0.38 0.12 0.16	0.41 0.23 0.20	0.41 0.22 0.20	0.79 0.32 0.36

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (露地) (茎葉) 2015年度	3	254~ 334	3	3	0.04	0.04	0.10	0.10	0.14
				7	0.04	0.04	0.08	0.08	0.12
				14	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02
はくさい (露地) (茎葉) 2016年度	3	292~ 387	3	3	0.20	0.20	0.47	0.46	0.66
				7	0.13	0.13	0.33	0.32	0.45
				14	0.05	0.05	0.11	0.11	0.16
キャベツ (露地) (葉球) 2004年度	2	500	3	1	0.22	0.21	0.28	0.27	0.48
				7	0.07	0.07	0.09	0.08	0.15
				14	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05
キャベツ (露地) (葉球) 2015年度	3	231~ 398	3	1	0.165	0.165	0.327	0.324	0.49
				3	0.349	0.342	0.506	0.502	0.84
				7	0.104	0.103	0.197	0.196	0.30
キャベツ (露地) (葉球) 2016年度	3	338~ 406	3	1	0.964	0.948	1.78	1.77	2.72
				3	1.08	1.07	1.77	1.76	2.83
				7	1.70	1.68	2.89	2.87	4.55
結球レタス (施設) (茎葉) 2006年度	2	300~ 450	3	3	1.01	0.992	0.594	0.590	1.42
				7	1.19	1.18	0.809	0.793	1.97
				14	0.416	0.415	0.288	0.287	0.64
結球レタス (施設) (茎葉) 2011年度	2	287~ 398	3	1 ^a	1.35	1.32	2.42	2.42	3.74
				3	1.01	0.990	1.61	1.60	2.59
				7	1.17	1.16	1.44	1.44	2.60
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2016年度	3	242~ 271	3	1 ^a	25.6	25.6	28.3	28.0	53.6
				3	19.7	19.0	19.5	19.0	38.0
				7	12.1	12.0	14.9	14.9	26.9
リーフレ タス (施設) (茎葉) 2016年度	2	226~ 235	3	1 ^a	10.2	10.2	14.2	14.1	24.3
				3	6.64	6.54	7.78	7.60	14.1
				7	4.72	4.66	5.31	5.20	9.86
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1991年度	2	600	3 ^a	7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				12 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				14 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				20 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2008年度	2	265	3	1 ^a 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
葉ねぎ (露地) (茎葉) 2000年度	2	500~ 750	3	3 ^a 7 ^a 14	1.70 2.79 0.30	1.66 2.72 0.30	2.14 2.34 0.43	2.10 2.26 0.42	3.76 4.98 0.72
葉ねぎ (露地) (茎葉) 2011年度	2	237~ 245	3	1 ^a 3 ^a 7 ^a 14	0.534 0.456 0.231 0.020	0.521 0.452 0.228 0.020	1.36 1.02 0.487 0.043	1.30 1.00 0.484 0.043	1.82 1.45 0.71 0.06
根深ねぎ (茎葉) 2000年度 2001年度	2	750	3	3 ^a 7 ^a 14	2.21 1.66 0.31	2.81 1.64 0.30	1.80 1.71 0.36	1.74 1.66 0.36	3.92 3.30 0.66
根深ねぎ (露地) (茎葉) 2011年度	2	242~ 271	3	1 ^a 3 ^a 7 ^a 14	0.403 0.156 0.043 0.015	0.402 0.156 0.042 0.014	0.918 0.375 0.121 0.041	0.908 0.372 0.118 0.040	1.31 0.53 0.16 0.05
ほうれん そう (施設) (茎葉) 2011年度	2	390~ 473	3	1 3 7 14	17.9 20.8 19.1 8.36	17.8 20.8 18.8 8.22	18.7 14.0 14.5 6.23	18.5 13.9 14.4 6.19	36.3 34.7 33.2 14.4
トマト (施設) (果実) 1987年度	2	500	3	1 3 7	0.21 0.39 0.29	0.20 0.39 0.28	0.20 0.36 0.24	0.20 0.36 0.23	0.40 0.75 0.51
ミニトマト (施設) (へたを 除く果 実) 2004年度	2	375~ 750	3	1 3 7	0.81 0.90 0.84	0.80 0.90 0.84	0.68 0.68 0.58	0.68 0.66 0.58	1.42 1.46 1.42
ミニトマト (施設) (果実) 2008年度	2	332~ 398	3	1 7 14	0.38 0.51 0.30	0.37 0.50 0.30	0.30 0.35 0.23	0.30 0.34 0.22	0.59 0.84 0.50

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (施設) (果実) 2006年度	2	300~ 600	3	1 ^a	0.177	0.175	0.161	0.160	0.34
				3 ^a	0.128	0.126	0.149	0.148	0.26
				7	0.060	0.060	0.078	0.078	0.14
きゅうり (施設) (果実) 1987年度	2	500	3	1	0.16	0.16	0.14	0.14	0.30
				3	0.11	0.10	0.07	0.06	0.16
				4	0.05	0.04	0.01	0.01	0.05
				7	0.04	0.04	0.02	0.02	0.06
				8	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04
きゅうり (施設) (果実) 2008年度	2	398	3	1	0.093	0.093	0.143	0.142	0.24
				3	0.056	0.053	0.102	0.100	0.15
				7	0.009	0.009	0.017	0.017	0.03
かぼちゃ (施設) (つる以外) 2005年度	2	450	3	3	0.222	0.212	0.247	0.236	0.448
				7	0.209	0.207	0.231	0.231	0.438
				14	0.173	0.169	0.206	0.204	0.373
すいか (施設) (果実) 2001年度	2	500~ 750	3 ^a	3 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				14 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
メロン (施設) (果肉) 2004年度	2	558~ 758	3 ^a	1 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				3 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
えだまめ (露地) (花梗を 除くさ や) 2004年度	2	770~ 900	3	1	1.78	1.74	2.99	2.94	4.68
				3	1.13	1.10	2.06	2.04	3.14
				7	1.19	1.18	1.86	1.84	2.74
みかん (施設) (果肉) 2005年度 2006年度	2	880~ 1,040	2	14 ^a	0.089	0.088	0.070	0.070	0.16
				21 ^a	0.0643	0.0628	0.0586	0.0584	0.12
				28 ^a	0.059	0.057	0.058	0.057	0.11
みかん (施設) (果皮) 2005年度 2006年度	2	880~ 1,040	2	14 ^a	4.97	4.80	4.22	4.05	8.85
				21 ^a	4.54	4.43	4.05	4.04	8.47
				28 ^a	3.77	3.64	3.30	3.22	6.84

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (施設) (果実全体) 2005年度 2006年度	2	880~ 1,040	2	14 ^a 21 ^a 28 ^a	0.825 0.780 0.638	0.797 0.758 0.616	0.702 0.692 0.577	0.675 0.689 0.563	1.47 1.45 1.16
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1990年度	2	1,000	2	45 61	3.14 1.09	3.14 1.04	1.90 0.63	1.86 0.62	5.00 1.66
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1991年度	1	625~ 1,000	2	30 ^a 45 60	0.88 0.37 0.29	0.87 0.36 0.28	0.53 0.19 0.16	0.52 0.19 0.16	1.39 0.55 0.42
ぶどう 「小粒」 (施設、無袋) (果実) 1992年度	2	1,000	2	60 75 90	0.68 0.04 0.01	0.68 0.04 0.01	0.71 0.05 0.01	0.70 0.05 0.01	1.38 0.09 0.02
ぶどう 「小粒」 (施設) (果実) 2008年度	2	299~ 318	3 ^a	7 ^a 14 ^a 21 ^a 28 ^a	1.88 1.80 1.33 1.27	1.76 1.72 1.31 1.15	1.04 0.97 1.11 0.91	0.98 0.92 1.10 0.90	2.74 2.64 2.41 2.00
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 1991年度	2	1,000	2	28 ^a 30 44 45 58 60	0.65 1.33 0.58 1.32 0.51 1.20	0.64 1.32 0.56 1.31 0.50 1.20	0.39 0.71 0.46 0.76 0.31 0.74	0.38 0.70 0.43 0.74 0.30 0.70	1.02 2.02 0.99 2.03 0.80 1.90
ぶどう 「大粒」 (雨よけ) (果実) 1992年度	2	1,000	2	59 60 73 75 90	1.03 0.27 0.39 0.04 0.05	1.01 0.27 0.37 0.04 0.05	0.84 0.24 0.35 0.04 0.06	0.83 0.24 0.33 0.04 0.06	1.84 0.51 0.69 0.08 0.11
ぶどう 「大粒」 (施設) (果実) 2008年度	2	299	3 ^a	7 ^a 14 ^a 21 ^a 28 ^a	1.22 1.12 1.23 1.16	1.21 1.08 1.17 1.14	0.96 0.97 0.97 0.87	0.94 0.94 0.92 0.84	2.13 2.02 2.09 1.98

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)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					E体		Z体		合量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
バジル (施設) (茎葉) 2015年度	2	500	2	3 ^a 7 ^a 14	15.9 11.4 2.25	15.8 11.4 2.24	19.4 13.5 3.09	19.2 13.2 3.08	35.0 24.6 5.32

注) ・合量 = E体 (平均値) + Z体 (平均値)

- ・散布には水和剤を使用した。
- ・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。
- ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した (例えば A 機関で<0.004、B 機関で<0.0044 の場合、<0.0044 とした)。
- ・使用回数及び時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、該当箇所に a を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年 実施国名	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	ジメトモルフ最大残留値 (mg/kg)
グリーン オニオン (食用部位*)	3	662~ 696	3	0 1 3 7 10	6.60 3.28 2.78 1.04 0.75
ブロッコリー (花蕾) 2008年 カナダ、米国	10	663~ 721	3	0 1 3 7 10	2.14 2.62 1.46 0.98 0.79
キャベツ (外葉あり結球) 2008年 カナダ、米国	10	662~ 694	3	0 1 3 7 10	4.61 4.21 3.65 1.27 0.97
キャベツ (外葉なし結球) 2008年 カナダ、米国	10	662~ 694	3	0 1 3 7 10	0.56 0.84 0.51 0.27 0.07
たかな (葉) 2008年 カナダ、米国	7	659~ 681	3	0 1 3 7 10	19.3 14.3 9.18 5.69 4.47
セロリ (茎葉)	9	672~ 692	3	0 1 3 7 10	8.82 7.89 5.12 5.37 3.32
パパイヤ (果実) 2011年 ブラジル	1	500	4	0 3 7 14	0.39 0.38 0.19 0.07
	1	500	4	0 3 7 14	0.40 0.18 0.26 0.03
	1	500	4	7	0.44
	1	500	4	7	0.67

*：根を除く全体。

・散布には水和剤が使用された。

<別紙5：後作物残留試験成績>

前作			作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
作物名 実施年度	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				E体		Z体		合量
						最高値	平均値	最高値	平均値	
えだまめ 2004年度	870×1 770×2	3	だいこん (根部) 2004年度	1	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			だいこん (葉部) 2004年度	1	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			はくさい 2004年度	1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注) ・合量 = E体 (平均値) + Z体 (平均値)

・散布には 50%水和剤が使用された。

・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。

<別紙6：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

- ・無加工乳、加熱殺菌乳、無脂肪乳、乳清及びクリーム

投与量	試料	初回 投与後日数	残留値(μg/g)		
			ジメトモルフ	代謝物 B/C	代謝物 H
50 mg/頭/日	無加工乳	7	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		14	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		21	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	加熱殺菌乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	無脂肪乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	乳清	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	クリーム	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
150 mg/頭/日	無加工乳	7	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		14	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		21	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	加熱殺菌乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	無脂肪乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	乳清	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	クリーム	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
500 mg/頭/日	無加工乳	7	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		14	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		21	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		35	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
		45(10)	0.01[2] ^a	0.03[2] ^a	0.02[2] ^a
		54(19)	0.01[1] ^a	<0.02[1]	<0.01[1]
		56(21)	<0.01[1]	<0.02[1]	<0.01[1]
	加熱殺菌乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]

投与量	試料	初回 投与後日数	残留値(μg/g)		
			ジメトモルフ	代謝物 B/C	代謝物 H
	無脂肪乳	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	乳清	28	<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			<0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
	クリーム	28	0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]
			0.01[3]	<0.02[3]	<0.01[3]

・加熱殺菌乳、無脂肪乳、乳清及びクリームについては、2連による分析値が示されている。

・投与開始 1 日前及び対照群では分析されなかったか又は全て定量限界未満であった。

() : 最終投与後日数

[] : 分析例数

a : 試料の汚染によるものと考えられた。

・肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪及び腹腔内脂肪（GC-NPDによる分析）

投与量	動物 番号	試料 採取日	残留値(μg/g)					
			肝臓		腎臓		骨格筋 ^a	
			ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C
50 mg/頭/日	4	29	<0.01	<0.01	ND	0.01	ND	ND
	5	30	<0.01	<0.01	ND	<0.01	ND	ND
	6	29	<0.01	<0.01	ND	<0.01	ND	ND
150 mg/頭/日	7	30	<0.01	0.01	ND	<0.01	ND	ND
	8	29	<0.01	0.01	ND	<0.01	<0.01	ND
	9	30	<0.01	0.01	ND	<0.01	ND	ND
500 mg/頭/日	10	29	0.01	0.06	ND	0.11	ND	ND
	11	36	0.04	0.11	ND	0.04	<0.01	<0.01
	12	36	0.01	0.07	ND	0.08	ND	ND
	13	43(7)	<0.01	<0.01	ND	<0.01	ND	ND
	14	50[(4)	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND
	15	57(21)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

投与量	動物 番号	試料 採取日	残留値(μg/g)			
			皮下脂肪		腹腔内脂肪 ^b	
			ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C
50 mg/頭/日	4	29	<0.01	ND	<0.01	ND
	5	30	ND	ND	ND	ND
	6	29	<0.01	ND	<0.01	ND
150 mg/頭/日	7	30	<0.01	ND	<0.01	ND
	8	29	<0.01	<0.01	<0.01	ND
	9	30	<0.01	ND	<0.01	ND
500 mg/頭/日	10	29	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
	11	36	0.03	<0.01	0.03	0.01
	12	36	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
	13	43(7)	ND	ND	ND	ND
	14	50[(4)	ND	ND	ND	ND
	15	57(21)	ND	ND	ND	ND

分析値はいずれも E 体及び Z 体の含量

対照群では全て検出限界未満又は定量限界未満であった。

ND：検出されず

()：最終投与後日数

a：胸筋及び大腿筋のプール試料

b：腎周囲及び大網脂肪のプール試料

・肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪及び腹腔内脂肪（GC-MSDによる分析）

投与量	動物 番号	試料 採取日	残留値(μg/g)					
			肝臓		腎臓		骨格筋 ^a	
			ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C
50 mg/頭/日	4	29	<0.01	0.02	ND	0.01	—	—
	5	30	<0.01	ND	ND	ND	—	—
	6	29	<0.01	<0.01	ND	0.02	—	—
150 mg/頭/日	7	30	<0.01	0.02	ND	ND	—	—
	8	29	<0.01	0.02	ND	ND	—	—
	9	30	<0.01	0.01	ND	0.02	—	—
500 mg/頭/日	10	29	0.01	0.06	<0.01	0.14	—	—
	11	36	0.05	0.15	ND	0.05	ND	ND
	12	36	0.01	0.07	<0.01	0.07	—	—
	13	43(7)	ND	ND	—	—	—	—

投与量	動物 番号	試料 採取日	残留値(μg/g)			
			皮下脂肪		腹腔内脂肪 ^b	
			ジメト モルフ	代謝物 C	ジメト モルフ	代謝物 C
50 mg/頭/日	4	29	—	—	—	—
	5	30	—	—	—	—
	6	29	—	—	—	—
150 mg/頭/日	7	30	—	—	—	—
	8	29	—	—	—	—
	9	30	—	—	—	—
500 mg/頭/日	10	29	<0.01	ND	<0.01	ND
	11	36	0.03	ND	0.04	ND
	12	36	—	—	<0.01	ND
	13	43(7)	—	—	—	—

分析値はいずれも E 体及び Z 体の含量で示されている。

対照群では全て検出限界未満又は定量限界未満であった。

代謝物 B は、いずれの試料においても検出限界未満であった。ND：検出されず

—：測定されず

()：最終投与後日数

a：胸筋及び大腿筋のプール試料

b：腎周囲及び大網脂肪のプール試料

<別紙7：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)
大豆	0.02	39	0.78	20.4	0.41	31.3	0.63	46.1	0.92
小豆類	0.06	2.4	0.14	0.8	0.05	0.8	0.05	3.9	0.23
はくさい	0.79	17.7	14.0	5.1	4.03	16.6	13.1	21.6	17.1
キャベツ(芽 キャベツを 含む。)	4.55	24.1	110	11.6	52.8	19	86.5	23.8	108
レタス(サラ ダ菜及びち しゃを含 む。)	38.0	9.6	365	4.4	167	11.4	433	9.2	350
ねぎ(リーキ を含む。)	0.72	9.4	6.77	3.7	2.66	6.8	4.90	10.7	7.70
トマト	1.46	32.1	46.9	19	27.7	32	46.7	36.6	53.4
なす	0.14	12	1.68	2.1	0.29	10	1.40	17.1	2.39
きゅうり(ガ ーキンを含 む。)	0.30	20.7	6.21	9.6	2.88	14.2	4.26	25.6	7.68
かぼちゃ(ス カッシュを 含む。)	0.448	9.3	4.17	3.7	1.66	7.9	3.54	13	5.82
ほうれんそ う	36.3	12.8	465	5.9	214	14.2	515	17.4	632
えだまめ	4.68	1.7	7.96	1	4.68	0.6	2.81	2.7	12.6
みかん	0.11	17.8	1.96	16.4	1.80	0.6	0.07	26.2	2.88
ぶどう	5.00	8.7	43.5	8.2	41.0	20.2	101	9	45.0
その他のス ライス	6.84	0.1	0.68	0.1	0.68	0.1	0.68	0.2	1.37
その他のハ ーブ	5.32	0.9	4.79	0.3	1.60	0.1	0.53	1.4	7.45
牛・筋肉と脂 肪	0.04	15.3	0.61	9.7	0.39	20.9	0.84	9.9	0.40
牛・肝臓	0.05	0.1	0.01	0	0.00	1.4	0.07	0	0.00
牛・その他食 用部分	0.05	0.5	0.03	0	0.00	3.4	0.17	0.4	0.02
豚・筋肉と脂 肪	0.04	42	1.68	33.4	1.34	43.2	1.73	30.6	1.22
豚・肝臓	0.05	0.1	0.01	0.5	0.03	0	0.00	0.1	0.01
豚・その他食 用部分	0.05	0.6	0.03	0.3	0.02	0.1	0.01	0.4	0.02
その他陸棲	0.05	0.4	0.02	0.1	0.01	0.4	0.02	0.4	0.02

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/ 日)
哺乳類・筋肉 と脂肪と肝 臓と腎臓と 食用部分									
合計			1,080		525		1,220		1,260

注) ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数ジメトモルフの含量値の最大値を用いた。(別紙3参照)

- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照61)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたジメトモルフの推定摂取量(μg/人/日)
- ・ばれいしょ及びたまねぎについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
- ・みかん(果肉)及びみかん(果皮)については、登録されている使用時期又は回数の試験結果がなかったことから、登録とは異なる使用条件での試験結果のうち、登録されている使用条件に最も近い条件の値を用いた。
- ・『レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)]については、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『ねぎ(リーキを含む。)]については、葉ねぎ及び根深ねぎのうち、残留値の高い葉ねぎの値を用いた。
- ・『トマト』については、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかん(果皮)の値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、バジルの値を用いた。
- ・『牛・その他食用部分』については、肝臓の値を用いた。
- ・豚の残留値は、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
- ・『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値を用いた。

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ジメトモルフ（殺菌剤）（平成 18 年 4 月 6 日改訂）：BASF アグロ株式会社、一部公表
3. US EPA①：Federal Register/Vol.67, No.188, 60916-60923（2002）
4. US EPA②：Federal Register/Vol.68, No.188, 55826-55833（2003）
5. Australia NRA：Toxicology Evaluation of DIMETHOMORPH（NRA No. P48117A, P48103A）（1996）
6. European Food Safety Authority：EFSA Scientific Report（2006）82, 1-69, Conclusion on the peer review of dimethomorph.
7. 食品健康影響評価について（平成 18 年 5 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0523001 号）
8. 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718039 号）
9. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 4 月 5 日付け府食第 334 号）
10. 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 19 年 7 月 5 日付け食安基発第 0705001 号）
11. 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 19 年 10 月 26 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 347 号）
12. 食品健康影響評価について（平成 19 年 11 月 27 日付け厚生労働省発食安第 1127002 号）
13. 農薬抄録 ジメトモルフ（殺菌剤）（平成 19 年 10 月 19 日改訂）：BASF アグロ株式会社、一部公表
14. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 3 月 13 日付け府食第 283 号）
15. 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 21 年 6 月 4 日付け平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
16. 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 3 号）
17. ジメトモルフ海外作物残留試験成績：BASF ジャパン株式会社、2010 年、未公表
18. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（適用拡大申請）（平成 25 年 9 月 10 日付け食安基発 0910 第 1 号）
19. 農薬抄録 ジメトモルフ（殺菌剤）（平成 23 年 9 月 26 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
20. ジメトモルフ剤の作物残留試験成績：BASF ジャパン株式会社、2013 年、未公表
21. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 11 月 11 日付け府食第 912

- 号)
22. 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 27 年 2 月 20 日付け厚生労働省告示 30 号）
 23. 食品健康影響評価について（令和 4 年 8 月 6 日付け厚生労働省発生食 0824 第 6 号）
 24. 農薬抄録 ジメトモルフ（殺菌剤）（令和 3 年 4 月 26 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
 25. ジメトモルフ【インポートトレランス】（あぶらな科野菜・パパイヤ）：BASF ジャパン株式会社、2022 年、未公表
 26. Study of Dimethomorph Residues in Papaya (Fruits), after Treatment with Forum,® Under Field Conditions in Brazil (GLP 対応) : Global Environmental and Consumer Safety Laboratory、2011 年、未公表
 27. Residue in Leafy Brassica Vegetables Following Applications of a Tank Mix (GLP 対応) : BASF Agricultural Research Center、2010 年、未公表
 28. アメトクトラジン・ジメトモルフ（ザンプロ DM）フロアブル サラダ菜 作物 残留試験における残留分析試験：株式会社日曹分析センター小田原事業所、2017 年、未公表
 29. アメトクトラジン・ジメトモルフ（ザンプロ DM）フロアブル サラダ菜 作物 残留試験における残留分析試験：株式会社日曹分析センター小田原事業所、2017 年、未公表
 30. アメトクトラジン・ジメトモルフ（ザンプロ DM）フロアブル リーフレタス 作物 残留試験における残留分析試験：株式会社日曹分析センター小田原事業所、2017 年、未公表
 31. アメトクトラジン・ジメトモルフ（ザンプロ DM）フロアブル キャベツ 作物 残留試験(GLP 対応)：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
 32. アメトクトラジン・ジメトモルフ（ザンプロ DM）フロアブル キャベツ 作物 残留試験 (GLP 対応)：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
 33. ¹⁴C-Dimethomorph: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion After Repeated Oral Administration to Lactating Goats (GLP 対応) : RCC Umweltch AG、1990 年（1991 年修正）、未公表
 34. Dimethomorph: Metabolism in the Lactating Goat (GLP 対応) : Quotient Bioresearch (Rushden) Ltd、2015 年、未公表
 35. ¹⁴C-Dimethomorph: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion After Repeated Oral Administration to Laying Hen (GLP 対応) : RCC Umweltchemie AG、1990 年（1991 年修正）、未公表
 36. Dimethomorph: Metabolism in the Laying Hen (GLP 対応) : Quotient Bioresearch (Rushden) Ltd.、2015 年（2016 年修正）、未公表

37. Dimethomorph Technical Residues in Milk and Tissues of Dairy Cows (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1991 年、未公表
38. Dimethomorph: Excretion and Metabolism in the Rat After Oral Administration (GLP 対応): Quotient Bioresearch (Rushden) Ltd.、2015 年、未公表
39. ¹⁴C-Dimethomorph: Investigation of the Metabolite Profiles in the Rat Following with Two Different Labels (GLP 対応) : Shell Forschung GmbH、1993 年、未公表
40. ¹⁴C-Dimethomorph: Comparative in-vitro Metabolism Studies with Rat, Dog and Human Cryopreserved Hepatocytes (GLP 対応) : Quotient Bioresearch (Rushden) Ltd.、2015 年、未公表
41. Dimethomorph Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische analytische GmbH、2010 年、未公表
42. Dimethomorph Acute Oral Neurotoxicity study in Wistar Rats Administration via Gavage (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表
43. Dimethomorph Acute Oral Neurotoxicity Study in Wistar Rats Administration by Gavage (GLP 対応): BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2018 年、未公表
44. Dimethomorph Extended One-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2016 年、未公表
45. Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Mouse with Dimethomorph (GLP 対応) : RCC NOTOX B.V.、1991 年、未公表
46. Dimethomorph Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytische GmbH、2010 年、未公表
47. Dimethomorph Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytische GmbH、2010 年、未公表
48. Dimethomorph Acute Inhalation Toxicity Study in Wistar Rats 4-hour Dust Exposure (head-nose only) (GLP 対応): BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2010 年、未公表
49. Dimethomorph Acute Inhalation Toxicity Study in Wistar Rats 4-hour Dust Exposure (head-nose only) (GLP 対応): BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表
50. Dimethomorph-Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice (CBA/CaCr1) (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2012 年、未公表
51. Dimethomorph Repeated-dose 28-day Dermal Toxicity Study in Wistar Rats

- (GLP 対応) : Experimental Toxicology and Ecology BASF SE、2010 年、未公表
52. Dimethomorph Immunotoxicity Study in Male Wistar Rats Administration via the Diet for 4 weeks (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2010 年、未公表
 53. Dimethomorph In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2013 年、未公表
 54. Dimethomorph Testing for Potential Androgenic and Antiandrogenic Activity Using the YAS-Assay [AR] (Yeast Androgenic Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表
 55. Dimethomorph Testing for Potential Estrogenic and Antiestrogenic Activity Using the YES-Assay [ER α] (Yeast Estrogen Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表
 56. JMPR : ‘Dimethomorph’ Pesticide residue in food, Evaluations 2007, Part II-Toxicology (2007)
 57. APVMA①:Public release summary on dimethomorph in the Acrobat MZ690 fungicide (1997)
 58. APVMA②:Acute reference doses for agricultural and veterinary chemicals (2022)
 59. US EPA③: Federal Register/ Vol. 80, No. 168 (2015)
 60. US EPA④:Dimethomorph: Human Health Risk Assessment to Support Establishment of a Permanent Tolerance For Residues in/on Strawberry. (2015)
 61. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
 62. 食品健康影響評価に係る提出資料について (令和 4 年 9 月 26 日) : BASF ジャパン株式会社、未公表

ジメトモルフに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年11月24日～令和4年12月23日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
<p>殺菌剤ですから、食物そのものへの悪影響のみならず、環境中の生物への影響も懸念されます。特定の菌を殺せば、環境のバランスは崩れるのは間違いなく、それがすぐに出るかどうかが、現在の検証方法でわかるかわからないだけで、こういうものは使用自体を禁止すべき。</p> <p>また、評価対象は実際に使われる製剤としてではなく、個別の成分のみで評価されており、補助成分等の影響は全く考慮されていないし、他の農薬との複合影響も全く検証していないのは、相変わらずで残念。参照資料に非公表が多いのは、この案件でも同様に問題。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・ 農薬の登録、環境中の生物への影響に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び環境省に情報提供いたします。 ・ 食品安全基本法に基づき評価要請を受けたジメトモルフについては、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月1日食品安全委員会決定）に従って評価を行っています。また、製剤に用いる補助成分の規制については、農林水産省で導入に向けた手続きが進められているものと承知しており、いただいた御意見は、農林水産省に情報提供いたします。 ・ 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 ・ 参照資料は、「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日食品安全委員会決定）に基づき、原則として公開することとされていますが、公開することに

	<p>より、個人の秘密、企業の知的財産等が開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については、非公開としております。資料のうち、試験の概要を記載した農薬抄録等については、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意点について」（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）に基づき、専門調査会での審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスキングされた閲覧用資料を事務局において公開しています。</p>
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。

農薬「ジメトモルフ（第4版）」評価書の変更点

修正箇所	第 890 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
80 ページ 上から 3 行目	26 Study of Dimethomorph Residues in Papaya (Fruits), after Treatment with Forum,® Under Field Conditions in Brazil (GLP 対応) : Global Environmental and Consumer Safety <u>Laboratory</u> 、2011 年、未公表	26 Study of Dimethomorph Residues in Papaya (Fruits), after Treatment with Forum,® Under Field Conditions in Brazil (GLP 対応) : Global Environmental and Consumer Safety <u>Laboratorie</u> 、2011 年、未公表
81 ページ 上から 14 行目	46 Dimethomorph <u>Acute</u> Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytic GmbH、2010 年、未公表	46 Dimethomorph <u>Acite</u> Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytic GmbH、2010 年、未公表
81 ページ 上から 16 行目	47 Dimethomorph <u>Acute</u> Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytic GmbH、2010 年、未公表	47 Dimethomorph <u>Acite</u> Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Bioassay labor für biologische Analytic GmbH、2010 年、未公表
81 ページ 下から 5 行目	54 Dimethomorph Testing for Potential Androgenic and Antiandrogenic Activity Using the YAS-Assay [AR] (<u>Yeast</u> Androgenic Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表	54 Dimethomorph Testing for Potential Androgenic and Antiandrogenic Activity Using the YAS-Assay [AR] (<u>Yest</u> Androgenic Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公表
81 ページ 下から 2 行目	55 Dimethomorph Testing for Potential Estrogenic and Antiestrogenic Activity Using the <u>YES</u> -Assay [ERα] (<u>Yeast</u> Estrogen Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公	55 Dimethomorph Testing for Potential Estrogenic and Antiestrogenic Activity Using the <u>YAS</u> -Assay [ERα] (<u>Yest</u> Estrogen Screening) (GLP 対応) : BASF SE Experimental Toxicology and Ecology、2011 年、未公

修正箇所	第 890 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
	表	表
82 ページ 上から 6 行目	58 APVMA②:Acute reference doses for agricultural and veterinary <u>chemicals</u> (2022)	58 APVMA②:Acute reference doses for agricultural and veterinary <u>chemivals</u> (2022)
82 ページ 上から 8 行目	60 US EPA④:Dimethomorph: Human Health Risk Assessment to Support <u>Establishment</u> of a Permanent Tolerance For Residues in/on Strawberry. (2015)	60 US EPA④:Dimethomorph: Human Health Risk Assessment to Support <u>Establishment</u> of a Permanent Tolerance For Residues in/on Strawberry. (2015)

※ 修正箇所は、第 879 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：修正部分