

令和 5 年 4 月 17 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第二専門調査会

座 長 堀本 政夫

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 11 月 24 日付け厚生労働省発生食第 1124 第 3 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スルファゼット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

ジメスルファゼット

令和5年（2023年）4月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 物理的・化学的性状.....	6
8. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 土壌中動態試験.....	8
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験.....	8
(2) 好氣的土壌中動態試験.....	8
(3) 土壌吸脱着試験.....	9
2. 水中動態試験.....	9
(1) 加水分解試験.....	9
(2) 水中光分解試験.....	9
3. 土壌残留試験.....	10
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	10
(1) 植物代謝試験.....	10
(2) 作物残留試験.....	11
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	12
(4) 推定摂取量.....	12
5. 動物体内動態試験.....	12
(1) ラット.....	12
6. 急性毒性試験等.....	18
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	18
7. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	18
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	19

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(4) 14日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(5) 14日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	21
(6) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	22
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	24
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	25
9. 神経毒性試験	26
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	26
(2) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	26
10. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	28
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
11. 遺伝毒性試験	29
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	30
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	30
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ①	31
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ②	31
13. その他の試験	31
(1) マウス2週間反復経口投与毒性試験 (膀胱上皮傷害性評価)	32
(2) イヌ尿中のジメスルファゼット及び代謝物Cの濃度測定	32
(3) マウス尿中のジメスルファゼット及び代謝物Cの濃度測定	33
(4) <i>In vitro</i> 細胞毒性試験 (イヌ膀胱上皮細胞)	33
(5) <i>In vitro</i> 細胞毒性試験 (マウス膀胱上皮細胞)	34
(6) <i>In vitro</i> 細胞毒性試験 (ラット膀胱上皮細胞)	34
(7) <i>In vitro</i> 細胞毒性試験 (ヒト膀胱上皮細胞)	35
(8) 復帰突然変異試験 (イヌ尿)	35
(9) 復帰突然変異試験 (マウス尿)	36
(10) ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	36
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	38
1. 動物体内動態試験	38
(1) ラット (代謝物D)	38
(2) ラット肝S9を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 (代謝物D)	38
2. 急性毒性試験等	38

(1) 急性毒性試験 (代謝物 H 及び分解物 B)	38
3. 遺伝毒性試験 (代謝物 C 及び H 並びに分解物 B)	39
IV. 食品健康影響評価	40
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	46
・ 別紙 2 : 検査値等略称	47
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	48
・ 別紙 4 : 推定摂取量	49
・ 参照	50

<審議の経緯>

- 2022年 11月 16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：稲）並びに魚介類への基準値設定依頼
- 2022年 11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（厚生労働省発生食 1124 第3号）、関係書類の接受（参照 1～55）
- 2022年 11月 29日 第880回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 12月 7日 追加資料受理（参照 57）
- 2022年 12月 19日 第23回農薬第二専門調査会
- 2023年 1月 18日 第24回農薬第二専門調査会
- 2023年 2月 21日 第890回食品安全委員会（報告）
- 2023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
- 2023年 4月 17日 農薬第二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>

（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第二専門調査会専門委員名簿>

（2022年4月1日から）

堀本政夫（座長）	清家伸康
平塚 明（座長代理 第一順位）	田中徹也
豊田武士（座長代理 第二順位）	中塚敏夫
稲見圭子	野村崇人
佐藤順子	藤本成明
篠原厚子	森田 健

<第24回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

赤池昭紀（和歌山県立医科大学薬学部教授 兼 京都大学名誉教授）

要 約

スルホンアニリド骨格を有する除草剤「ジメスルファゼット」(CAS No. 1215111-77-5)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。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻)、作物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ジメスルファゼット投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(重量増加等:ラット)及び膀胱(尿路上皮過形成:マウス及びイヌ)に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数増加(心血管系の異常)が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をジメスルファゼット(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0.39 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0.0039 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ジメスルファゼット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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量15 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数増加(心血管系の異常)であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.15 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である125 mg/kg 体重を根拠として、安全係数300(種差:10、個体差:10、最小毒性量を用いたことによる追加係数:3)で除した0.41 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジメスルファゼット

英名：dimesulfazet (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2'-[(3,3-ジメチル-2-オキサゼチジン-1-イル)メチル]-

1,1,1-トリフルオロメタン sulfon アニリド

英名：2'-[(3,3-dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl)methyl]-

1,1,1-trifluoromethanesulfonanilide

CAS (No. 1215111-77-5)

和名：N-[2'-[(3,3-ジメチル-2-オキサ-1-アゼチジニル)メチル]フェニル]-

1,1,1-トリフルオロメタン sulfon アミド

英名：N-[2'-[(3,3-dimethyl-2-oxo-1-azetidiny)methyl]phenyl]-

1,1,1-trifluoromethanesulfonamide

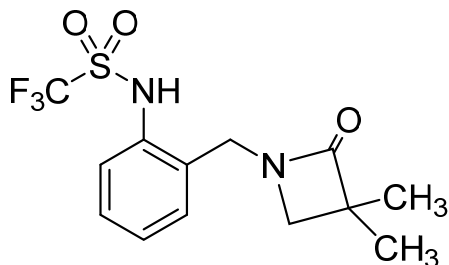
4. 分子式

$C_{13}H_{15}F_3N_2O_3S$

5. 分子量

336.33

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点 : 130.1~131.3℃

沸点 : 226.0℃ (減圧下)

	大気圧下で測定不能
密度	: 1.39 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 3×10 ⁻⁵ Pa (20°C) 6×10 ⁻⁵ Pa (25°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色粉末、無臭
水溶解度	: 75.0 mg/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 2.6 (20.5±1.0°C)
解離定数	: pKa=4.1 (21°C)

8. 開発の経緯

ジメスルファゼットは、日産化学株式会社により開発されたスルホンアニリド骨格を有する除草剤である。本剤は、脂肪酸合成系に作用する可能性が示唆されているが、詳細な作用機序は不明である。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外では登録されていない。

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、ジメスルファゼットのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット」という。）及びラクタム環のカルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $[\text{lac-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット」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）からジメスルファゼットの濃度（ mg/kg 又は $\mu\text{g}/\text{g}$ ）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. 土壌中動態試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験

$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット及び $[\text{lac-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼットを用いて、好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。

ジメスルファゼットは好氣的条件下の湛水土壌中での分解は緩慢であるが、分解物 C 等を経由して $^{14}\text{CO}_2$ に分解されるものと考えられた。（参照 2、3）

表 1 好氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット	0.3 mg/kg 乾土(300 g ai/ha 相当)、 乾土 100 g に超純水 128 g を添加、 25±2°C、暗所、180 日間インキュベート	埴壤土 (福岡)	C、 $^{14}\text{CO}_2$	412 日
$[\text{lac-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット			C、 $^{14}\text{CO}_2$	

(2) 好氣的土壌中動態試験

$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット及び $[\text{lac-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼットを用いて、好氣的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 2 に示されている。

ジメスルファゼットは好氣的条件下の土壌中で、分解物 B、G、H を經由して $^{14}\text{CO}_2$ に分解されるものと考えられた。（参照 2、4）

表 2 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット	0.30 mg/kg 乾土(300 g ai/ha 相当)、 最大容水量の 40%~60%、25±2°C、 暗所、182 日間インキュベート	壤土 (高知)	B、G、 $^{14}\text{CO}_2$	17.1 日
$[\text{lac-}^{14}\text{C}]$ ジメスルファゼット			B、H、 $^{14}\text{CO}_2$	

(3) 土壌吸脱着試験

[phe-¹⁴C]ジメスルファゼットを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。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、5)

表 3 土壌吸脱着試験の概要及び結果

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 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の脱着係数 K_{des}	有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$
壤土(茨城)	—			
砂壤土(米国)	—			
砂壤土(米国)	0.213	9.68	0.305	13.9
砂質埴壤土(米国)	0.197	8.21	0.276	11.5
粘土(英国)	—			
壤土(英国)	0.345	19.2	0.416	23.1

—：予備試験で土壌 pH と吸着度の間に相関がみられ、酸性土壌で吸着性が強くなる傾向が確認された。pH 6.3 以上の 3 種類の土壌において、吸着が認められなかったため、本試験未実施。

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]ジメスルファゼットを用いて、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 4 に示されている。

ジメスルファゼットはいずれの緩衝液においても安定であった。(参照 2、6)

表 4 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
10 mg/L、50±0.5℃、暗所、5 日間インキュベート	pH 4(クエン酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 7(リン酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	検出されず	—

—：分解しなかったことから、推定半減期は算出されなかった。

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ジメスルファゼット及び[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。(参照 2、7、8)

表 5 水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
[phe- ¹⁴ C] ジメスル ファゼット	9.72~10.3 mg/L、25±2℃、 キセノンアーク ランプ(光強度： 425 W/m ²)、7日 間照射	リン酸緩衝液 (pH 7)	¹⁴ CO ₂	79.9 日 (344 日)
		自然水 (河川水、茨城、 pH 7.7)	¹⁴ CO ₂	33.5 日 (144 日)
リン酸緩衝液 (pH 7)		H、 ¹⁴ CO ₂	43.0 日 (185 日)	
自然水 (河川水、茨城、 pH 7.7)		H、 ¹⁴ CO ₂	25.5 日 (109 日)	

・暗所対照区ではジメスルファゼットの分解は認められなかった。

^a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

ジメスルファゼット及び分解物 H を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。（参照 2、9）

表 6 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期	
			ジメスル ファゼット	ジメスルファゼット ＋分解物 H
ほ場試験 (水田)	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土(茨城)	9.0 日	10.1 日
		沖積土・軽埴土(福岡)	19.7 日	23.7 日

^a：1.5%粒剤が使用された。

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 水稻

移植 13 及び 28 日後の水稻（品種：日本晴）に、[phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを 150 g ai/ha（通常処理量）の用量で田面水処理し、2 回目処理 72 日後に未成熟茎葉、2 回目処理 132 又は 134 日後に、稲わら、もみ殻、玄米及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

玄米における残留放射能濃度は 0.008~0.038 mg/kg であった。

未変化のジメスルファゼットは玄米では検出されず、ほかの試料においても 5%TRR 未満であった。未成熟茎葉、稲わら及び根部中の残留放射能の主要成分は代謝物 D で、最大で 14.2%TRR を占めた。ほかに代謝物 C 及び H が少量検出された。また、未成熟茎葉、稲わら及び根部の抽出残渣をタンパク画分、スター

チ画分及びリグニン画分に分画したところ、それぞれ 15.9%TRR～28.6%TRR、4.3%TRR～7.5%TRR 及び 11.3%TRR～35.1%TRR であった。(参照 2、10)

表 7 水稲各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	ジメスルファゼット	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 H	抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] ジメスル ファゼット	未成熟茎葉	0.173	58.6 (0.101)	4.6 (0.008)	0.9 (0.002)	13.4 (0.023)	/	41.4 (0.071)
	稲わら	0.212	67.2 (0.143)	4.8 (0.010)	1.8 (0.004)	12.5 (0.027)	/	32.8 (0.070)
	もみ殻 ^a	0.017	51.3 (0.009)	/	/	/	/	48.7 (0.008)
	玄米 ^b	0.008	/	/	/	/	/	/
	根部	1.37	30.5 (0.417)	1.5 (0.020)	2.0 (0.027)	13.4 (0.183)	/	69.5 (0.951)
[lac- ¹⁴ C] ジメスル ファゼット	未成熟茎葉	0.224	58.3 (0.130)	0.3 (0.001)	0.8 (0.002)	9.9 (0.022)	4.3 (0.010)	41.7 (0.093)
	稲わら	0.402	66.7 (0.268)	2.6 (0.011)	1.4 (0.006)	10.2 (0.041)	3.9 (0.016)	33.3 (0.134)
	もみ殻	0.070	61.5 (0.043)	ND	ND	ND	3.5 (0.002)	38.5 (0.027)
	玄米	0.038	56.6 (0.021)	ND	ND	ND	0.9 (0.000)	43.4 (0.016)
	根部	0.863	31.1 (0.269)	2.1 (0.018)	1.8 (0.015)	14.2 (0.122)	0.6 (0.005)	68.9 (0.595)

/ : データなし ND : 検出されず () : mg/kg

注) いずれの試料からも複数の未同定代謝物が検出されたが、含まれる各成分は最大で 8.0%TRR であった。

a : 含水アセトニトリル相の残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 未満であったことから、更なる分析は行われなかった。

b : 総残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 未満であったことから、抽出は行われなかった。

植物におけるジメスルファゼットの主要代謝経路は、①アニリン環パラ位の水酸化による代謝物 C の生成とそれに続くグルコース抱合化による代謝物 D の生成、②アニリン環とラクタム環の結合の開裂による代謝物 H の生成であると考えられた。

(2) 作物残留試験

水稲を用いて、ジメスルファゼット並びに代謝物 C 及び D 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。

ジメスルファゼット並びに代謝物 C 及び D はいずれの試料においても定量限界（ジメスルファゼット：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg、代謝物 D：0.007 mg/kg）未満であった。（参照 2、11、12）

（3）魚介類における最大推定残留値

ジメスルファゼットの水域環境中予測濃度（水域 PEC）及び推定生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ジメスルファゼットの水域 PEC は 0.44 µg/L、BCF は 36.3（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.079 mg/kg だった。（参照 2）

（4）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値 [4. (3)] を用いて、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をジメスルファゼットとした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 8 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からジメスルファゼット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、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 8 食品中から摂取されるジメスルファゼットの推定摂取量

	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 (µg/人/日)	7.35	3.13	4.20	9.07

5. 動物体内動態試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを 1 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「高用量」という。）の用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 9 に示されている。

血漿及び全血中濃度推移に標識位置の違いによる明らかな差はみられなかった。経口投与された [phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は [lac-¹⁴C]ジメスルファゼットは速やかに吸収され、投与 0.25～1 時間後に C_{max} となった。雄の T_{1/2} は雌よ

り長く、低用量群における雄の AUC は雌より高かったが、高用量群においては雌のほうが高かった。C_{max} 及び AUC について、用量比以上の増加がみられた。
(参照 2、13)

表 9 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe- ¹⁴ C]ジメスルファゼット				[lac- ¹⁴ C]ジメスルファゼット			
		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T _{max} (hr)	0.5	0.5	1	1	0.5	0.25	1	1
	C _{max} (µg/g)	0.611	1.02	133	228	0.556	0.622	109	188
	T _{1/2} (hr)	8.3	3.4	7.8 ^a	3.9 ^b	7.1	5.7 ^a	5.4	2.3
	AUC _{0-∞} (hr · µg/g)	2.47	1.75	771	1,040	1.98	1.08	453	784
全血	T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.25	1	1
	C _{max} (µg/g)	0.372	0.600	79.8	145	0.360	0.378	73.2	121
	T _{1/2} (hr)	11.4 ^a	3.5	9.4	2.9	13.7 ^a	2.6	5.7	2.5
	AUC _{0-∞} (hr · µg/g)	1.57	1.09	461	635	1.34	0.733	298	482

a : データ処理の基準を満たしていない (データポイントの期間が半減期の 2 倍未満)

b : データ処理の基準を満たしていない (回帰直線によって算出値に対して、実測値の分散程度が 0.90 未満)

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた投与後 48 時間における胆汁、尿、肝臓、カーカス¹及びケージ洗浄液中放射能の合計から、雄での投与後 48 時間における吸収率は、低用量投与群で少なくとも 91.8%、高用量投与群で少なくとも 93.9%であった。尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた投与後 120 時間における尿、組織及びカーカス並びにケージ洗浄液中放射能の合計から、投与後 120 時間の吸収率は、雄で少なくとも 43.5%、雌で少なくとも 80.3%と算出された。(参照 2、13)

② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は [lac-¹⁴C]ジメスルファゼット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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、両投与群の全ての時点において、肝臓及び腎臓で高い値を示した。残留放射能濃度について標識体及び性別による差は認められず、各組織から速やかに減少した。(参照 2、13)

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 10 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 120 時間後
[phe- ¹⁴ C] ジメスル ファゼット	1.0 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.34)、腎臓(2.76)、血漿(0.729)	腎臓(0.084)、肝臓(0.055)、全血(0.001)、血漿(<LOQ)
		雌	肝臓(4.09)、腎臓(2.77)、甲状腺(0.694)、血漿(0.595)	腎臓(0.026)、肝臓(0.005)、血漿(<LOQ)
	100 mg/kg 体重	雄	肝臓(139)、血漿(123)、腎臓(104)	肝臓(1.66)、腎臓(1.17)、血球(0.198)、全血(0.117)、血漿(0.055)
		雌	肝臓(134)、血漿(110)、腎臓(90.1)	腎臓(0.575)、肝臓(0.436)、血球(0.100)、全血(0.074)、血漿(0.056)
[lac- ¹⁴ C] ジメスル ファゼット	1.0 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.13)、腎臓(2.61)、血漿(0.653)	腎臓(0.065)、肝臓(0.042)、全血(0.001)、血漿(<LOQ)
		雌	肝臓(5.49)、腎臓(3.50)、血漿(0.872)	腎臓(0.029)、肝臓(0.006)、血漿(<LOQ)
	100 mg/kg 体重	雄	肝臓(115)、腎臓(108)、血漿(84.3)	肝臓(1.41)、腎臓(0.733)、血漿(<LOQ)
		雌	血漿(180)、肝臓(159)、腎臓(116)、	腎臓(0.441)、肝臓(0.379)、全血(0.050)、血漿(<LOQ)

注) 前立腺及び精嚢で高濃度の放射能が検出されたが、膀胱尿による汚染と判明したため、記載しなかった。

a : 低用量投与群では投与 0.5 時間後 ([lac-¹⁴C]ジメスルファゼット投与群の雌のみ 0.25 時間)。
高用量投与群では投与 1 時間後。

<LOQ : 定量限界未満

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [5. (1)④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [5. (1)④b.] で得られた尿、糞、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 11 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 12 に示されている。

標識体、投与量及び性別の違いによる代謝物プロファイルの顕著な差は認められなかった。尿、糞及び胆汁中において、未変化のジメスルファゼットが少量認められた。尿及び糞中の主要成分は代謝物 C であり、ほかに代謝物 F が少量認められた。胆汁中では代謝物 C が少量認められ、代謝物 C のグルクロン酸抱合体である代謝物 E が主要代謝物として認められた。血漿、肝臓及び腎臓中では未変化のジメスルファゼット並びに代謝物 C 及び F が認められた。(参照 2、13)

表 11 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	ジメスル ファゼット	代謝物 C	代謝物 E	代謝物 F	その他
[phe- ¹⁴ C] ジメス ルファ ゼット	1 mg/kg 体重	雄	尿	ND	23.4	ND	1.4	15.5
			糞	ND	21.7	ND	0.8	9.2
		雌	尿	3.8	71.1	ND	2.5	4.2
			糞	0.1	5.6	ND	0.1	0.8
	100 mg/kg 体重	雄	尿	0.4	53.3	ND	1.4	9.5
			糞	ND	15.4	ND	0.5	4.0
		雌	尿	9.7	58.7	ND	1.9	5.5
			糞	0.2	11.8	ND	0.3	1.1
[lac- ¹⁴ C] ジメス ルファ ゼット	1 mg/kg 体重	雄	尿	ND	35.0	ND	1.6	14.9
			糞	ND	15.3	ND	0.7	6.8
		雌	尿	2.7	67.8	ND	2.3	5.2
			糞	ND	6.4	ND	0.2	1.8
	100 mg/kg 体重	雄	尿	0.7	49.4	ND	1.4	8.8
			糞	ND	20.3	ND	0.9	5.8
		雌	尿	13.3	57.4	ND	1.9	4.9
			糞	0.2	9.9	ND	0.3	2.1
[phe- ¹⁴ C] ジメス ルファ ゼット	1 mg/kg 体重	雄	胆汁	ND	1.2	14.0	ND	12.0
	100 mg/kg 体重	雄	胆汁	0.5	2.9	14.3	ND	4.3
[lac- ¹⁴ C] ジメス ルファ ゼット	1 mg/kg 体重	雄	胆汁	ND	1.1	18.6	ND	13.9
	100 mg/kg 体重	雄	胆汁	0.8	2.4	12.8	ND	3.1

注) 試料採取時間:

尿及び糞; 投与 0~48 時間後、胆汁; 投与 0~12 時間後

ND: 検出されず

その他: 複数の未知代謝物の合計で、含まれる各成分は尿中では全て 3.1%TAR 以下、糞中では全て 0.4%TAR 以下、胆汁中では全て 1.0%TAR 以下であった。

表 12 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与量	性別	試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	ジメスルファゼット	代謝物 C	代謝物 F	その他	抽出残渣
[phe- ¹⁴ C]ジメスルファゼット	1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.729	95.4	20.9	68.7	ND	5.8	4.6
			肝臓	5.34	71.2	24.0	1.0	2.5	43.0	28.8
			腎臓	2.76	79.4	3.8	41.6	3.9	29.6	20.6
		雌	血漿	0.595	94.7	45.1	44.1	ND	5.5	5.3
			肝臓	4.09	85.4	79.8	ND	2.6	2.6	14.6
			腎臓	2.77	88.9	11.5	45.4	5.6	26.1	11.1
	100 mg/kg 体重	雄	血漿	123	97.4	58.2	35.5	ND	3.7	2.6
			肝臓	139	89.6	44.6	6.3	ND	38.3	10.4
			腎臓	104	92.1	17.7	54.7	ND	19.3	7.9
		雌	血漿	110	96.6	71.6	24.6	ND	0.4	3.4
			肝臓	134	92.7	86.8	ND	ND	5.5	7.3
			腎臓	90.1	94.0	31.0	43.6	6.4	12.7	6.0
[lac- ¹⁴ C]ジメスルファゼット	1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.653	96.8	18.9	73.7	4.1	0.2	3.2
			肝臓	5.13	79.9	23.3	ND	1.6	54.5	20.0
			腎臓	2.61	83.0	3.8	46.1	5.5	26.9	17.0
		雌	血漿	0.872	96.6	66.2	26.3	ND	4.2	3.4
			肝臓	5.49	92.9	87.0	ND	ND	5.5	7.0
			腎臓	3.50	91.5	14.6	49.0	3.1	24.4	8.5
	100 mg/kg 体重	雄	血漿	84.3	96.8	51.3	40.0	ND	5.5	3.2
			肝臓	115	86.5	43.8	8.5	ND	33.5	13.5
			腎臓	108	93.3	19.2	59.6	ND	14.1	6.7
		雌	血漿	180	97.0	74.4	17.1	ND	5.5	3.0
			肝臓	159	91.7	87.1	ND	ND	4.0	8.3
			腎臓	116	96.9	33.3	48.1	4.3	11.1	3.1

注) ・ 試料採取時間 :

低用量投与群 ; 投与 0.5 時間後 ([lac-¹⁴C]ジメスルファゼット投与群の雌のみ投与 0.25 時間後)

高用量投与群 ; 投与 1 時間後

- ・その他: 複数の未知代謝物の合計で、含まれる各成分は肝臓中では全て 6.3%TRR 以下であった。腎臓中では、両標識体の 1 mg/kg 体重投与群で単一の未知代謝物が 10.5%TRR~13.5%TRR 検出されたが、アミノ酸抱合体である可能性は低いと考えられた。

ラットにおけるジメスルファゼットの主要代謝経路は、①アニリン環パラ位の水酸化による代謝物 C の生成とそれに続くグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成、②ラクタム環のメチル基の水酸化による代謝物 F の生成であると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを低用量又は高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 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

投与放射能は、[phe-¹⁴C]ジメスルファゼットの低用量群雄を除き、標識位置及び投与量にかかわらず主に尿中に排泄され、いずれの投与群においても投与後 120 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿中排泄率は、標識位置及び投与量にかかわらず、雄より雌のほうが高かった。

なお、予備試験において呼気（投与後 48 時間）への排泄は、0.04%TAR 以下であった。（参照 2、13）

表 13 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量		[phe- ¹⁴ C]ジメスルファゼット				[lac- ¹⁴ C]ジメスルファゼット			
		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
試料	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	投与後 24 時間	38.5	79.9	61.5	73.0	49.9	76.7	58.8
投与後 120 時間		41.1	82.7	65.3	76.8	52.4	78.6	61.1	78.8
糞	投与後 24 時間	42.3	7.08	19.1	10.8	33.3	9.32	28.4	11.8
	投与後 120 時間	53.2	8.49	26.0	14.9	38.6	10.4	32.3	13.9
消化管(内容物含む)		0.06	0.02	0.03	0.03	0.04	0.01	0.04	0.02
組織及びカーカス		0.08	0.34	0.19	0.28	0.11	0.41	0.29	0.40
ケージ洗浄液		2.32	2.29	2.77	3.25	2.74	3.73	2.85	2.21
総計		96.8	93.8	94.3	95.3	93.8	93.1	96.6	95.3

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雄 5 又は 6 匹）に [phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を採取して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。

胆汁中排泄率は低用量投与群で 28.7%TAR～35.2%TAR、高用量投与群で 20.3%TAR～21.5%TAR であった。（参照 2、13）

表 14 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]ジメスルファゼット		[lac- ¹⁴ C]ジメスルファゼット	
	1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
性別	雄	雄	雄	雄
胆汁	28.7	21.5	35.2	20.3
尿	61.0	74.4	58.7	69.9
糞	2.88	1.51	3.34	1.09
肝臓	0.20	0.06	0.24	0.07
消化管(内容物含む)	0.25	0.26	0.36	0.62
カーカス	0.83	0.35	1.15	2.95
ケージ洗浄液	1.05	0.43	1.66	0.72

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

ジメスルファゼット (原体) を用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 2、14)

表 15 急性毒性試験概要 (経口投与、原体)

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar Hannover ラット ^a 雌 6 匹 ^b	/		投与量 : 300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重で運動失調(投与 30 分~1 時間後) 300 mg/kg 体重以上で円背位(投与 30 分~2 時間後) 2,000 mg/kg 体重で死亡例(1 例、投与 2 時間後)

/ : 実施されず

^a : 固定用量法による評価。溶媒として 1%MC 水溶液が用いられた。

^b : 300 mg/kg 体重投与群は雌 1 匹。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (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、30、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	7.9	24.3	78.8
	雌	2.9	10.5	29.8	115

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄、300 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 30 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (10.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、15)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・前肢握力低下 ・MCV 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢握力低下
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量(立ち上がり及び床行動)増加 ・Hb 及び Ht 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^b(投与 8、9、12～14 週) ・Hb 減少
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与 9 週以降及び累積) ・後肢握力低下 ・RBC 減少 	100 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

^a : 300 ppm 以上投与群では投与 8 週以降及び累積

^b : 1,000 ppm 投与群では投与 3 週以降及び累積

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 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 18 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、病理組織学的検査は、膀胱及び腎臓についてのみ実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）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)	雄	12.8	37.1	126
	雌	17.2	47.8	166

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

膀胱及び腎臓の病理組織学的検査の結果、尿路上皮び慢性過形成（軽微～軽度）が 1,000 ppm 投与群の雌 12 例中 5 例に認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (37.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (17.2 mg/kg 体重/日) である

と考えられた。(参照 2、16、17)

(尿路上皮び慢性過形成メカニズムに関しては、[13.(1)~(10)]を参照。)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1~13 週) ・ ALP 及びクロール増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1 週) ・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ Alb 減少 ・ 膀胱尿路上皮び慢性過形成 ・ 肝比重量増加
300 ppm 以上	300 ppm 以下	・ TP 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口投与 (原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

30 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の比重量増加、同投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加並びに 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、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、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で BUN 増加が認められたことから、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、18)

(尿路上皮び慢性過形成メカニズムに関しては、[13.(1)~(10)]を参照。)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§](投与期間累積) ・ Glu 及びカリウム減少 ・ BUN 及びクロール増加 ・ 胸腺萎縮 ・ 膀胱尿路上皮び慢性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§](投与期間累積) ・ Hb 及び MCHC 減少 ・ Glu 減少 ・ クロール増加
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下	・ BUN 増加
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 14日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²＞

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.7	109	321
	雌	33.5	114	327

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で A/G 比減少等、3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められた。（参照 19）

表 22 14 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC 及び Ret 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ カリウム減少
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ^a	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ クロール及び BUN 増加 ・ A/G 比減少 	

^a：3,000 ppm 投与群では投与 7 日以降及び累積。

(5) 14日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料³＞

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 14 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	52.6	159	412
	雌	58.9	175	393

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

² 90 日間亜急性毒性試験（ラット） [7.(1)] の用量設定試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから参考資料とした。

³ 90 日間亜急性毒性試験（マウス） [7.(2)] の用量設定試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから参考資料とした。

1,000 ppm 投与群の雄並びに 300 及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の比重量増加、1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対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、300 ppm 以上投与群の雄で WBC 減少が、雌で MCHC 減少等が認められた。（参照 20）

表 24 14 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌 ^{§ §}
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ RBC 及び Neu 減少 ・ MCV 及び Ret 増加 ・ ALP、ALT、AST、ナトリウム、クロール及び ChE 増加 ・ Glu 減少 ・ 脾絶対重量減少 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少及び摂餌量減少 ・ 切迫と殺(3 例、投与 4、5 及び 6 日)[自発運動低下、麻痺性歩行及び体温低下] ・ ALP 及び ALT 増加 ・ 肝比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ Ret 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Lym 減少 ・ ナトリウム増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 脾比重量増加
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 減少[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ WBC[§]、MCHC 及び Mon 減少

[]：切迫と殺動物で認められた所見

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§ §：3,000 ppm 投与群では切迫と殺により例数が少ないため、統計学的検定は行われなかったが、検体投与の影響と考えられた。

（6）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁴＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められた。（参照 21）

⁴ 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[7.（3）]の用量設定試験であり、動物数が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。

表 25 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例、投与 20 日) [摂餌量減少、無排便、削瘦、自発運動減少、腹臥位、大腿骨及び胸骨骨髓細胞密度減少、前立腺小型化及び未成熟、精巣未成熟、カルシウム及び無機リン減少、BUN 及びクロール増加等] ・嘔吐[§] ・体重減少 ・Ret 減少 ・胸腺萎縮^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例、投与 19 日) [摂餌量減少、粘性便、無排便、削瘦、自発運動減少、横隔膜暗赤色斑、大腿骨及び胸骨骨髓細胞密度減少、副腎皮質細胞好酸性化^a、萎縮性変化^a(頸部及び腸間膜リンパ節、肝細胞、顎下腺腺房細胞、耳下腺腺房細胞及び大腿部骨格筋)、カルシウム及び無機リン減少等] ・嘔吐及び流涎 ・Ret 減少 ・BUN、Cre 及びクロール増加 ・胸腺萎縮^a
30 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・体重減少/増加抑制
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 死亡又は切迫と殺動物で認められた所見

[§] : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 全身状態の悪化に起因する二次的な影響と考えられた。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、1.5、5 及び 15 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

15 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の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、15 mg/kg 体重/日投与群の雄で BUN 増加等、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、22）

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、軟便及び粘性便(投与 12～50 週)[§] ・BUN 増加 	・体重増加抑制(投与 10 週以降)
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、30、150 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）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 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	150 ppm	300 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性試験群	雄	0.39	1.18	5.87	11.9
		雌	0.49	1.53	7.71	15.7
	52 週と殺群	雄	0.47	1.43	7.18	14.1
		雌	0.59	1.76	8.86	18.7

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28 に示されている。

発がん性群 300 ppm 投与群の雄で膵島細胞腺腫の有意な増加が認められたが、その発生頻度（11.5%）は試験実施施設の背景データ（3.6%～12.0%）の範囲内であること、また、対照群の発生頻度（1.92%）は背景データを下回っていたことから、膵島細胞腺腫の増加は偶発的なものと考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で腎臓の比重量増加及び BUN 増加が、150 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm（0.39 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（1.53 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、23）

表 28-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm		<ul style="list-style-type: none"> • A/G 比減少 • 腎比重量増加 • 腎尿路上皮細胞過形成 • 腎盂/腎盂周囲鉍質沈着
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制及び摂餌量減少(いずれも投与期間累積) • Hb、Ht、RBC、MCHC 及び RDW 減少 • MCV 増加 • クロール増加 • カリウム減少 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与期間累積) • Hb、Ht 及び RBC 減少 • WBC、Neu 及び Lym 増加 • クロール増加
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 腎比重量増加 • BUN 増加 	30 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

表 28-2 1年間慢性毒性群（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ A/G 比減少 ・ 腎比重量増加
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与期間累積) ・ Hb、Ht、RBC、MCHC 及び RDW 減少 ・ MCV 増加 ・ クロール増加 ・ カリウム減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び RBC 減少 ・ WBC、Neu 及び Lym 増加 ・ クロール増加
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎比重量増加 ・ BUN 増加 	30 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、60、200 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.04	6.40	20.7	62.8
	雌	2.42	7.12	25.7	75.7

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に示されている。

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。

病理組織学的検査で認められた盲腸色素性マクロファージ増加について、この色素は、シュモール染色によりリポフスチンである可能性が高いと判断された。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸色素（リポフスチン）性マクロファージ増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：2.04 mg/kg 体重/日、雌：2.42 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、24）

表 30 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与期間累積) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与期間累積)
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与期間累積) 盲腸色素(リポフスチン)性マクロファージ増加 	<ul style="list-style-type: none"> 盲腸色素(リポフスチン)性マクロファージ増加
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、125、250 及び 500 mg/kg 体重、溶媒：1%MC 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 31 に示されている。

認められた毒性影響は全て一過性であった。また、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。

本試験において、125 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 250 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重未満、雌で 125 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、25）

表 31 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 自発運動量(立ち上がり回数)減少(投与 2 時間後)
250 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> 活動低下、立ち上がり回数減少(投与 2 時間後) 着地開脚幅減少 	<ul style="list-style-type: none"> 活動低下、立ち上がり回数減少(投与 2 時間後) 自発運動量(床行動)減少(投与 2 時間後)
125 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量(立ち上がり回数、床行動)減少(投与 2 時間後) 	125 mg/kg 体重 毒性所見なし

(2) 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、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 32 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		30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.12	6.93	21.0
	雌	2.77	9.26	28.2

機能観察総合検査（FOB）、自発運動量及び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。

本試験において、雄では 300 ppm 投与群で、統計学的有意差はないが体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。雌では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。以上のことから、無毒性量は雄で 100 ppm (6.93 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 300 ppm (28.2 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った。（参照 2、26）

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、60、200 及び 600 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				60 ppm	200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	交配前	3.8	12.8	38.8
			交配後	4.7	15.6	46.7
		雌	妊娠期	4.0	13.4	38.8
			哺育期	9.1	30.7	91.1
	F ₁ 世代	雄	交配前	5.2	17.3	52.6
			交配後	5.4	17.8	53.8
		雌	妊娠期	3.7	12.4	37.4
			哺育期	8.7	28.8	86.3

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

60 ppm 以上投与群の P 親動物雄並びに 600 ppm 投与群の P 及び F₁ 親動物雌で肝臓の比重量増加が認められたが、ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験 [7.(1)] で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化や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 200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物で 60 ppm (P 雄：3.8 mg/kg 体重/日、P 雌：4.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：5.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm

(P雄：12.8 mg/kg 体重/日、P雌：15.6 mg/kg 体重/日、F₁雄：17.3 mg/kg 体重/日、F₁雌：17.8 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、27、57)

表 34 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	600 ppm		・摂餌量減少(投与2、3、7週及び授乳2週)		・膈開口の遅延 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・妊娠期間延長
	200 ppm 以上	・体重増加抑制(投与15日) ^a 及び摂餌量減少(投与1~3週)	・体重増加抑制(投与43~71日) ^b ・妊娠期間延長	・体重増加抑制及び摂餌量減少	毒性所見なし
	60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	600 ppm	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]
	200 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

^a : 600 ppm 投与群では投与8日以降

^b : 600 ppm 投与群では投与15~71日

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌20匹)の妊娠6~19日に強制経口投与(原体：0、5、15及び50 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC水溶液)して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められず、胎児では50 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量50 mg/kg 体重/日、胎児で15 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。

なお、本試験に先立って実施された同系統のラット(一群雌7~8匹)を用いた用量設定試験(原体：0、5、15及び150 mg/kg 体重/日)において、母動物では15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、対照群に対する抑制率がそれぞれ15 mg/kg 体重/日投与群で16%、50 mg/kg 体重/日投与群で21%、150 mg/kg 体重/日投与群で29%であったことから150 mg/kg 体重/日は最大耐量を超過していると考えられた。胎児では150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。以上のことから、50 mg/kg 体重/日が最高用量として選択された。(参照2、28)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZWウサギ(一群雌24匹)の妊娠6~27日に強制経口投与(原体：0、5、

15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

胎児では、胎児内臓観察において 50 mg/kg 体重/日投与群で、異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数増加が認められた。胎児に認められた大動脈弓拡張、動脈幹遺残、心室壁菲薄等の異常は各 1 例の発現であったが、いずれも心血管系の異常であることから、食品安全委員会農薬第二専門調査会は検体投与の影響である可能性を否定できないと判断した。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で排糞減少及び体重減少、同投与群の胎児で異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数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 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。

なお、本試験に先立って実施された同系統の妊娠ウサギ（一群雌 4～6 匹）を用いた用量設定試験（原体：0、5、15、50、60、100 及び 150 mg/kg 体重/日）では、母動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で不妊動物 1 例が死亡、妊娠動物 1 例が切迫と殺されたことから 60 mg/kg 体重/日は最大耐量を超過していると考えられた⁵。このため、生存胎児が十分得られることが予想される 50 mg/kg 体重/日が、最高用量として選択された。（参照 2、29）

表 35 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	・排糞減少(1 例、妊娠 13 日以降) [§] ・体重減少(3 例、妊娠 8 日以降) ^{§§}	・異常胎児を有する母動物数増加 ・異常胎児数増加(心血管系の異常)
15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

1 1. 遺伝毒性試験

ジメスルファゼット（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 36 に示されている。

全て陰性であったことから、ジメスルファゼットに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、30～32）

⁵ 100 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠 13～20 日、150 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8～10 日の間にそれぞれ 5/6 例が死亡又は切迫と殺となったため、投与途中で試験が中止された。

表 36 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②50～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①500～2,000 µg/mL (+/-S9、3 時間処理し、18 時間培養後標本作製) ②100～500 µg/mL (-S9、21 時間処理後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験	Wistar Hannover ラット (骨髓細胞) (一群雌雄 5 匹)	雄：100、200、400 mg/kg 体重 雌：100、200、300 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 18～24 時間後に採取)	陰性

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ジメスルファゼット（原体）を用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 37 に示されている。（参照 2、33、34）

表 37 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

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		
経皮 ^a	Wistar Hannover ラット 雌 2 匹	/		>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar Hannover ラット 雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		/	流涎、顎擦り及び体重減少
		>5.19			死亡例なし

/: 実施されず

a: 24 時間半閉塞塗布、溶媒として 1%MC 水溶液が用いられた。

b: 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

日本白色種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。ウサギの眼に対して中等度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、35～37）

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮投与 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6~7 時間/日) による 21 日間亜急性経皮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 38 に示されている。

本試験において、雄では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、雌では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で Ret 減少が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、38)

表 38 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ RBC 減少 ・ 腎乳頭部間質の変性/鉍質沈着	・ Ret 減少
300 mg/kg 体重/日以上	・ Hb 減少 ・ 腎比重量増加 ・ 腎髓質集合管の拡張/細胞残屑 ・ 腎乳頭部集合管/尿路上皮の硝子滴 ・ 腎盂尿路上皮の肥大/過形成	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与 7 日以降)及び 摂餌量減少(投与 14 日)	

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) ②

ラットを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験① [12.(3)] において、雄で無毒性量が得られなかったため、ラットの亜急性経皮毒性試験における無毒性量を求めることを目的として、SD ラット (一群雄 5 匹) を用いた経皮投与 (原体: 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、6~7 時間/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。なお、体重及び摂餌量に限定して検査が実施された。

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ず、無毒性量は本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、39)

ラットを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

13. その他の試験

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(2)] 及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(3)] において、尿路上皮び慢性過形成の発生頻度増加が認められたことから、膀胱に対するジメスルファゼット投与の影響及び発生機序解明のため、以下の試験が実施された。

(1) マウス 2 週間反復経口投与毒性試験（膀胱上皮傷害性評価）

ICR マウス（一群雌 5 匹）にジメスルファゼットを 1、3、7 及び 14 日間混餌投与（原体：0、600 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）して、ジメスルファゼットの膀胱上皮に対する影響を検討するため、走査型電子顕微鏡による観察が実施された。

表 39 マウス 2 週間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 日間投与群	3 日間投与群	7 日間投与群	14 日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	600 ppm	123	128	141	116
	1,000 ppm	245	183	192	176

各投与群で認められた影響は表 40 に示されている。

ジメスルファゼットの 1,000 ppm (176~245 mg/kg 体重/日) 投与により膀胱上皮細胞に傷害を誘発することが認められた。（参照 2、40）

表 40 各投与群で認められた影響

検査項目	投与量(ppm)	投与群			
		1 日間	3 日間	7 日間	14 日間
体重増加量 (g)	0	-0.1	0.7	1.7	3.1
	600	-0.1	0.6	1.6	2.9
	1,000	0.0	0.5	1.5	0.2 *
膀胱上皮細胞に傷害 が生じた動物数 ^a (匹)	0	0	1	0	0
	600	0	0	1	0
	1,000	0	4	5	4 ^b

* : $p < 0.05$ (Dunnett 検定)

^a : Cohen ら⁶による分類法でクラス 2、3 及び 4 に該当する動物数の合計

^b : 再生性変化と考えられる 1 匹を加えた。

(2) イヌ尿中のジメスルファゼット及び代謝物 C の濃度測定

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7. (3)] で得られた雄の尿を用いて、ジメスルファゼット及び代謝物 C の定量試験が実施された。

ジメスルファゼットを 30 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間投与した後の雄尿中のジメスルファゼットの濃度は 668 µg/mL、代謝物 C の濃度は、233 µg/mL であった。代謝物 C のほかに、ジメスルファゼットの 5%以上の MS ピーク強度を有する代謝物は検出されなかった。（参照 2、41）

⁶ Cohen SM., et al. Comparative analysis of the proliferative response of the rat urinary bladder to sodium saccharin by light and scanning electron microscopy and autoradiography. Scanning Microscopy. 4(1):135-142. 1990.

(3) マウス尿中のジメスルファゼット及び代謝物 C の濃度測定

ICR マウス（雌 6 匹）にジメスルファゼットを 170 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.5%MC400 懸濁液）し、投与後 24 時間の尿を用いて、ジメスルファゼット及び代謝物 C の定量試験が実施された。

マウス尿中のジメスルファゼットの濃度は 259 µg/mL であった。主要成分として代謝物 C が検出され、濃度は 1,670 µg/mL であった。代謝物 C の 5%~12.2% の MS ピーク強度を有する代謝物として、3 つのマイナーな未知代謝物（ジメスルファゼット酸化体及びその *O*-グルクロン酸抱合体、ジメスルファゼットの水付加体）が検出された。（参照 2、42）

(4) *In vitro* 細胞毒性試験（イヌ膀胱上皮細胞）

イヌ尿路上皮癌細胞に、ジメスルファゼットを 15.6、31.3、62.5、125、250、500 及び 1,000 µg/mL（溶媒：DMSO）又は代謝物 C を 62.5、125、250、500、1,000、1,500 及び 2,000 µg/mL（溶媒：DMSO）の濃度で 48 時間処理し、細胞生存率が測定された。

細胞生存率は表 41 に示されている。

ジメスルファゼット処理群では濃度依存的な細胞生存率の低下が認められ、IC₅₀ 値は 344 µg/mL であった。代謝物 C 処理群では、最高処理濃度である 2,000 µg/mL においても細胞生存率の低下は認められなかった。（参照 2、43）

表 41 細胞生存率及び IC₅₀

被験物質	濃度(µg/mL)	細胞生存率 (%)	IC ₅₀ (µg/mL)
ジメスル ファゼット	0	100	344
	15.6	100	
	31.3	103	
	62.5	102	
	125	88	
	250	63	
	500	25	
	1,000	27	
代謝物 C	0	100	>2,000
	62.5	106	
	125	106	
	250	110	
	500	114	
	1,000	121	
	1,500	118	
	2,000	113	

(5) *In vitro* 細胞毒性試験 (マウス膀胱上皮細胞)

マウス膀胱癌細胞 (MBT2 細胞) に、ジメスルファゼットを 15.6、31.3、62.5、125、250、500 及び 1,000 µg/mL (溶媒 : DMSO) 又は代謝物 C を 62.5、125、250、500、1,000、1,500 及び 2,000 µg/mL (溶媒 : DMSO) の濃度で 48 時間処理し、細胞生存率が測定された。

細胞生存率は表 42 に示されている。

ジメスルファゼット処理群では濃度依存的な細胞生存率の低下が認められ、IC₅₀ は 136 µg/mL であった。代謝物 C 処理群では、顕著な細胞毒性を示さなかった。(参照 2、44)

表 42 細胞生存率及び IC₅₀

被験物質	濃度(µg/mL)	細胞生存率 (%)	IC ₅₀ (µg/mL)
ジメスル ファゼット	0	100	136
	15.6	88	
	31.3	83	
	62.5	68	
	125	70	
	250	26	
	500	3	
	1,000	0	
代謝物 C	0	100	>2,000
	62.5	120	
	125	120	
	250	131	
	500	126	
	1,000	114	
	1,500	90	
	2,000	72	

(6) *In vitro* 細胞毒性試験 (ラット膀胱上皮細胞)

ラット膀胱癌細胞 (NBT-II 細胞) に、ジメスルファゼットを 15.6、31.3、62.5、125、250、500 及び 1,000 µg/mL (溶媒 : DMSO) の濃度で 48 時間処理し、細胞生存率が測定された。

細胞生存率は表 43 に示されている。

ジメスルファゼット処理群では濃度依存的な細胞生存率の低下が認められ、IC₅₀ 値は 88.9 µg/mL であった。(参照 2、45)

表 43 細胞生存率及び IC₅₀

被験物質	濃度(μg/mL)	細胞生存率 (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
ジメスル ファゼット	0	100	88.9
	15.6	99	
	31.3	91	
	62.5	69	
	125	35	
	250	1	
	500	-2	
	1,000	-3	

(7) *In vitro* 細胞毒性試験 (ヒト膀胱上皮細胞)

ヒト膀胱癌細胞 (T24 細胞) に、ジメスルファゼットを 15.6、31.3、62.5、125、250、500 及び 1,000 μg/mL (溶媒 : DMSO) の濃度で 48 時間処理し、細胞生存率が測定された。

細胞生存率は表 44 に示されている。

ジメスルファゼット処理群では濃度依存的な細胞生存率の低下が認められ、IC₅₀ 値は 371 μg/mL であった。(参照 2、46)

表 44 細胞生存率及び IC₅₀

被験物質	濃度(μg/mL)	細胞生存率 (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
ジメスル ファゼット	0	100	371
	15.6	113	
	31.3	120	
	62.5	113	
	125	90	
	250	79	
	500	26	
	1,000	13	

(8) 復帰突然変異試験 (イヌ尿)

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(3)] で得られた 30 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間投与した後の雄の尿を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 45 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、47)

表 45 遺伝毒性試験結果概要 (イヌ尿)

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> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2 倍濃縮した尿 0.2 mL/プレート (-S9) (プレート法)	陰性

(9) 復帰突然変異試験 (マウス尿)

マウス尿中のジメスルファゼット及び代謝物 C の濃度測定試験 [13. (3)] で得られた投与後 24 時間の尿を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 46 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、48)

表 46 遺伝毒性試験結果概要 (マウス尿)

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> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2 倍濃縮した尿 0.2 mL/プレート (-S9) (プレート法)	陰性

(10) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験

ICR マウス (雄)、Wistar Hannover ラット (雄)、ビーグル犬 (雄) 及びヒト (男性) 由来の肝ミクロソームに、[phe-¹⁴C]ジメスルファゼット又は[lac-¹⁴C]ジメスルファゼットを 0.005 mmol/L となるように添加した後、37°C で 30 分間インキュベートして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料中のジメスルファゼット及び代謝物の残留及び生成量は表 47 に示されている。

全ての動物肝ミクロソーム中で代謝物として C が検出されたが、マウス及びイヌにおける量は 0.9%~8.6% で、少なかった。未変化のジメスルファゼットの残留量は、ラットでは 38.3%~39.6% であるのに対し、マウス及びイヌでは 90.6%~98.3% と多かった。(参照 2、49)

表 47 各試料中のジメスルファゼット及び代謝物の残留及び生成量 (%^a)

標識体	動物種	ジメスル ファゼット	代謝物 C	その他
[phe- ¹⁴ C] ジメスルファゼット	マウス	95.6	4.1	0.4
	ラット	39.6	59.7	0.7
	イヌ	98.3	1.5	0.2
	ヒト	62.1	33.1	4.8
[lac- ¹⁴ C] ジメスルファゼット	マウス	90.6	8.6	0.8
	ラット	38.3	60.5	1.2
	イヌ	98.2	0.9	0.9
	ヒト	60.8	33.8	5.4

a : HPLC において検出された%

<膀胱に対するジメスルファゼット投与の影響及び尿路上皮び慢性過形成に関する機序検討試験のまとめ>

膀胱に対するジメスルファゼットの投与の影響及び発生機序検討試験 [13. (1)～(10)] の結果から、マウス及びイヌで認められた尿路上皮び慢性過形成の発生頻度増加は、尿中のジメスルファゼットによって生じた膀胱上皮の傷害に起因して発生したと考えられ、発現の種差はジメスルファゼットの代謝能の種差に起因すると推察された。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 動物体内動態試験

（1）ラット（代謝物 D）

Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）に、代謝物 D を 8.05 mg/kg 体重又は 80.5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、代謝物 D 及び C の血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 48 に示されている。

投与量による差はなく、代謝物 D は投与 0.7～0.8 時間後に、代謝物 C は投与 2.5～3.0 時間後に C_{max} に達した。代謝物 C の血漿中での最高濃度は代謝物 D のほぼ 20 倍であった。（参照 2、50）

表 48 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 化合物	8.05 mg/kg 体重		80.5 mg/kg 体重	
	代謝物 D	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 C
$T_{max}(hr)$	0.7	2.5	0.8	3.0
$C_{max}(\mu g/mL)$	0.0156	0.354	0.151	3.36
$AUC_{\infty}(hr \cdot \mu g/mL)$	0.0457	6.66	0.430	87.7
$AUC_{\infty}(\mu mol/L \cdot 時間)$	0.0888	18.9	0.836	249

（2）ラット肝 S9 を用いた *in vitro* 代謝試験（代謝物 D）

SD ラット肝 S9 に代謝物 D を 0.5 $\mu g/mL$ の濃度で処理し、37°C で 15 及び 60 分間インキュベートし、ラット肝 S9 における *in vitro* 代謝試験が検討された。その結果、いずれの時点でも代謝物 D は代謝されなかった。（参照 2、50）

2. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（代謝物 H 及び分解物 B）

代謝物 H 及び分解物 B 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 49 に示されている。（参照 2、51、54）

表 49 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 H 及び分解物 B）

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	
代謝物 H	Wistar Hannover ラット、雌 6 匹	/	>2,000	自発運動低下、体重減少又は増加抑制 死亡例なし
分解物 B	Wistar Hannover ラット、雌 6 匹	/	>2,000	死亡例及び症状なし

/: 実施されず

3. 遺伝毒性試験（代謝物 C 及び H 並びに分解物 B）

主として植物及び土壌由来の代謝物 C 及び H 並びに分解物 B について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 50 に示されているとおり、代謝物 C 及び H 並びに分解物 B は陰性であった。（参照 2、52、53、55）

表 50 遺伝毒性試験概要（代謝物及び分解物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	<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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法)	陰性
代謝物 H	<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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法)	陰性
分解物 B	<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)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法)	陰性

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジメスルファゼット」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したジメスルファゼットを用いた植物代謝試験の結果、主要成分として未変化のジメスルファゼットのほか、10%TRR を超える代謝物として D が認められた。

ジメスルファゼット並びに代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジメスルファゼット並びに代謝物 C 及び D とも、全ての試料において定量限界（ジメスルファゼット：0.01 mg/kg、代謝物 C：0.01 mg/kg、代謝物 D：0.007 mg/kg）未満であった。

魚介類におけるジメスルファゼットの最大推定残留値は 0.079 mg/kg であった。

¹⁴C で標識したジメスルファゼットのラットを用いた動物体内動態試験の結果、胆汁中排泄試験における投与 48 時間の吸収率は、雄の低用量投与群で少なくとも 91.8%、高用量投与群で少なくとも 93.9%、尿及び糞中排泄試験における投与後 120 時間の吸収率は、雄で少なくとも 43.5%、雌で少なくとも 80.3%であった。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 120 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中の主な成分としてジメスルファゼット及び代謝物 C が認められ、ほかに代謝物 F が認められた。胆汁中の主な代謝物として代謝物 E が認められた。

各種毒性試験結果から、ジメスルファゼット投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（重量増加等：ラット）及び膀胱（尿路上皮過形成：マウス及びイヌ）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数増加（心血管系の異常）が認められた。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 D が認められた。代謝物 D は作物残留試験における残留値が全ての試料において定量限界未満であったこと、ラットにおいて代謝物 D のアグリコンである代謝物 C が認められることから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をジメスルファゼット（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 51 に、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 52 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、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 0.39 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 0.0039 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ジメスルファゼット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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 15 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は異常胎児を有する母動物数増

加及び異常胎児数増加（心血管系の異常）であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数100で除した0.15 mg/kg体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である125 mg/kg体重を根拠として、安全係数300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した0.41 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0039 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.39 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.41 mg/kg 体重
※一般の集団	
（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
（最小毒性量）	125 mg/kg 体重
（安全係数）	300 （種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数3）
ARfD	0.15 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～27 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	15 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 51 各試験における無毒性量の比較

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	0、30、100、300、 1,000 ppm 雄：0、2.2、7.9、 24.3、78.8 雌：0、2.9、10.5、 29.8、115	雄：2.2 雌：10.5	雄：7.9 雌：29.8	雌雄：体重増加 抑制等
	2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、10、30、150、 300 ppm 発がん性試験群 雄：0、0.39、1.18、 5.87、11.9 雌：0、0.49、1.53、 7.71、15.7 52週と殺群 雄：0、0.47、1.43、 7.18、14.1 雌：0、0.59、1.76、 8.86、18.7	雄：0.39 雌：1.53	雄：1.18 雌：7.71	雄：腎比重量増 加及びBUN増 加 雌：体重増加抑 制等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、30、100、300 ppm 雄：0、2.12、6.93、 21.0 雌：0、2.77、9.26、 28.2	雄：6.93 雌：28.2	雄：21.0 雌：—	雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 雌：毒性所見な し
	2世代繁殖 試験	0、60、200、600 ppm P世代 雄：0、3.8、12.8、 38.8 雌：0、4.7、15.6、 46.7 F ₁ 世代 雄：0、5.2、17.3、 52.6 雌：0、5.4、17.8、 53.8	親動物 P雄：3.8 P雌：4.7 F ₁ 雄：5.2 F ₁ 雌：5.4 児動物 P雄：12.8 P雌：15.6 F ₁ 雄：17.3 F ₁ 雌：17.8	親動物 P雄：12.8 P雌：15.6 F ₁ 雄：17.3 F ₁ 雌：17.8 児動物 P雄：38.8 P雌：46.7 F ₁ 雄：52.6 F ₁ 雌：53.8	親動物 雄雌：体重増加 抑制等 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)
	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：50 胎児：15	母動物：— 胎児：50	母動物：毒性所 見なし 胎児：低体重 (催奇形性は認 められない)

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⁾
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000 ppm	雄：37.1 雌：17.2	雄：126 雌：47.8	雄：体重増加抑制等 雌：TP 減少
		雄：0、12.8、37.1、 126 雌：0、17.2、47.8、 166			
	18か月間 発がん性試験	0、20、60、200、 600 ppm	雄：2.04 雌：2.42	雄：6.40 雌：7.12	雌雄：盲腸の色 素(リボフスチ ン)性マクロフ ァージ増加等
		雄：0、2.04、6.40、 20.7、62.8 雌：0、2.42、7.12、 25.7、75.7			
ウサギ	発生毒性試験	0、5、15、50	母動物：15 胎児：15	母動物：50 胎児：50	母動物：排糞減 少及び体重減少 胎児：異常胎児 を有する母動物 数増加及び異常 胎児数増加(心 血管系の異常)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、30	雄：10 雌：3	雄：30 雌：10	雄：体重増加抑 制等 雌：BUN 増加
	1年間 慢性毒性試験	0、1.5、5、15	雌雄：5	雌雄：15	雄：BUN 増加等 雌：体重増加抑 制
ADI			NOAEL：0.39 SF：100 ADI：0.0039		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

—：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 52-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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)
ラット	急性毒性試験	雌：300、2,000	雌：－ 雌：円背位
	急性神経毒性試験	雌雄：0、125、250、 500	雄：－ 雌：125 雄：自発運動量減少 雌：活動低下、立ち上がり回数減少及び自 発運動量減少
ARfD			LOAEL：125 SF：300 ARfD：0.41
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 52-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (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/日)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、15、50	胎児：15 胎児：異常胎児を有する母動物数増加及び異常胎児数増加(心血管系の異常)
ARfD			NOAEL：15 SF：100 ARfD：0.15
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：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	2,2-dimethyl-3-((2-((trifluoromethyl)sulfonamido)benzyl)amino)propanoic acid
C	<i>N</i> -(2-((3,3-dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl)methyl)-4-hydroxyphenyl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide
D	<i>N</i> -(2-((3,3-dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl)methyl)-4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)phenyl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamid
E	<i>N</i> -(2-((3,3-dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl)methyl)-4-hydroxyphenyl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide, <i>O</i> -glucuronide
F	1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -(2-((3-(hydroxymethyl)-3-methyl-2-oxoazetidin-1-yl)methyl)phenyl)methanesulfonamide
G	2-((trifluoromethyl)sulfonamido)benzoic acid
H	3,3-dimethylazetidin-2-one

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IC ₅₀	半数阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
MS	質量分析計
PT	プロトロンビン時間
Neu	好中球数
Ret	網状赤血球数
RBC	赤血球数
RDW	赤血球体積分布幅
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] 実施年	分析 部位	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
						ジメスルファゼット		代謝物C		代謝物D		含量*
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 [露地] 2019年	玄米	1	150	2	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
水稲 [露地] 2019年	玄米	1	150	2	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
水稲 [露地] 2020年	玄米	1	150	2	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
水稲 [露地] 2020年	玄米	1	150	2	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
水稲 [露地] 2020年	玄米	1	150	2	85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
水稲 [露地] 2020年	玄米	1	150	2	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	もみ米					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03
	稲わら					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.007	<0.007	<0.03

注) *: ジメスルファゼットの残留値 (平均値) 並びに代謝物 C 及び D の残留値 (平均値: 親化合物換算値) の含量

- ・試験では粒剤が散布された。
- ・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4：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:16.5 kg)		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)
魚介類	0.079	93.1	7.35	39.6	3.13	53.2	4.20	115	9.07
合計			7.35		3.13		4.20		9.07

注) ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 56)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スルファゼットの推定摂取量 (μg/人/日)

・米(玄米)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。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（令和4年11月24日付け厚生労働省発生食1124第3号）
2. 農薬ドシエ ジメスルファゼット（除草剤）（令和元年11月22日）：日産化学（株）、一部公表
3. NC-653: Metabolic Fate in Flooded Aerobic Soil (Paddy Conditions) (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
4. NC-653: Route and Rate of Degradation in Aerobic Soil (GLP 対応) : 日産化学（株）生物科学研究所、2021年、未公表
5. NC-653: Adsorption/Desorption in Six Soils NC-653: Metabolism in Rats after Single Oral Administration NC-653: Hydrolysis (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
6. NC-653: Hydrolysis (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd.、2019年、未公表
7. NC-653: Photodegradation in Buffer Solution (GLP 対応) : 日産化学（株）生物科学研究所、2021年、未公表
8. NC-653: Photodegradation in Natural Water (GLP 対応) : 日産化学（株）生物科学研究所、2021年、未公表
9. NC-653 の土壌残留試験：日産化学（株）生物科学研究所、2020年（2021年修正）、未公表
10. NC-653: Metabolism in Rice (GLP 対応) : 日産化学（株）生物科学研究所、2020年、未公表
11. NC-653 の水稲への作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
12. NC-653 の水稲への作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
13. NC-653: Metabolism in Rats after Single Oral Administration (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2021年、未公表
14. NC-653: Acute Oral Toxicity in the Rat – Fixed Dose Method (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2019年、未公表
15. NC-653: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2019年、未公表
16. NC-653: Preliminary Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
17. NC-653: Histopathological Assessment of Tissues from CD-1 Mice Originally Collected from Covance Study No. CY77JC (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2021年、未公表
18. NC-653 : ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式

- 会社ボゾリサーチセンター 函南研究所、2020年、未公表
19. ジメスルファゼットのラットを用いる 14 日間反復投与試験（混餌）：日産化学（株）生物科学研究所、2017年、未公表
 20. ジメスルファゼットのマウスを用いる 14 日間反復投与試験（混餌）：日産化学（株）生物科学研究所、2017年、未公表
 21. ジメスルファゼットのビーグル犬を用いた 28 日間反復経口投与毒性試験：株式会社ボゾリサーチセンター 函南研究所、2017年、未公表
 22. NC-653：ビーグル犬を用いた 1年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター 函南研究所、2021年、未公表
 23. NC-653: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2021年、未公表
 24. NC-653: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2021年、未公表
 25. NC-653: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Han Wistar Rats Followed by a 14 Day Observation Period (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2020年、未公表
 26. NC-653: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2020年、未公表
 27. NC-653：ラットを用いた混餌投与による繁殖毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2020年、未公表
 28. NC-653：ラットを用いた経口投与による出生前発生毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2019年、未公表
 29. NC-653：ウサギを用いた経口投与による出生前発生毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2019年、未公表
 30. NC-653: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
 31. NC-653: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
 32. NC-653: Wistar Han™ Rat In Vivo Micronucleus Test (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2019年、未公表
 33. NC-653: Acute Dermal Toxicity Study in the Rat – Fixed Dose Procedure (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd.、2019年、未公表
 34. NC-653: Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Han Wistar Rats (GLP 対応) : Covance CRS Ltd.、2020年、未公表
 35. NC-653: Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 函南研究所、2019年、未公表
 36. NC-653: Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセ

- ンター 函南研究所、2019年、未公表
37. NC-653: A skin sensitization study in mice by local lymph node assay (BrdU-ELISA method) (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2019年、未公表
 38. NC-653 : ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2020年、未公表
 39. NC-653 : 雄ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2020年、未公表
 40. NC-653 のマウスを用いる 1, 3, 7 及び 14 日間反復投与試験 (混餌) : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 41. NC-653: Analysis of the dog urine concentration of NC-653 and metabolite after 90-day repeated oral dosing of NC-653 : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 42. NC-653: Analysis of the mouse urine concentration of NC-653 and metabolite after single oral dosing of NC-653 : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 43. Cytotoxicity by NC-653 and metabolite to Cultured Canine Urinary Bladder Cells : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 44. Cytotoxicity by NC-653 and metabolite to Cultured Mouse Urinary Bladder Cells : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 45. Cytotoxicity by NC-653 to Cultured Rat Urinary Bladder Cells : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 46. Cytotoxicity by NC-653 to Cultured Human Urinary Bladder Cells : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 47. 「NC-653: ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験」で採取された尿サンプルの細菌を用いる復帰変異試験 : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 48. NC-653 投与マウスの尿の細菌を用いる復帰変異試験 : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 49. NC-653: In vitro metabolism assay of NC-653 in animal liver microsome : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 50. NC-653: Rat Pharmacokinetics Study of metabolite (GLP 対応) : 日産化学 (株) 生物科学研究所、2021年、未公表
 51. Metabolite: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2021年、未公表
 52. Metabolite: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、2021年、未公表
 53. Metabolite: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサ

- ーチセンター 御殿場研究所、2021年、未公表
54. Metabolite: Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : 株式会社ボゾリ
ーチセンター 御殿場研究所、2021年、未公表
55. Metabolite: A bacterial reverse mutation test (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサ
ーチセンター 御殿場研究所、2021年、未公表
56. 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)
57. ジメスルファゼットの回答書 : 日産化学株式会社、2022 年、未公表

ジメスルファゼット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5年2月22日～令和5年3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 2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二専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第二専門調査会の回答
<p>【意見1】 ADI 設定根拠となったラット長期試験の無毒性量については、30 ppm 以上投与群の雄で腎臓の比重量増加及び BUN 増加が認められたため、雄で 10 ppm (0.39 mg/kg 体重/日) としたとあります。一方、議事録中では血液生化学的検査における腎障害マーカーや腎臓の病理組織学的検査において関連する所見が認められなかったことから報告書中では毒性ではないと考察されているとあり、毒性学的にこの考察は妥当であると考えます。今回、他の毒性試験で認められた影響等を考慮し最終的にエキスパートジャッジにより、これらの変化を有害影響と判断されたことは、より安全サイドに立ったジャッジがなされたものと認識しております。しかしながら、今回認められた BUN 及び腎重量の変動は、腎障害マーカーであるクレアチニンの変動や病理変化を伴っていないことから、生体の恒常性が維持されている範囲での適応性変化ととらえるべき所見と思いますので、今回は過度に有害影響と判断しているように感じました。農薬においてリスク評価は慎重に行う必要がありますが、今回のようなジャッジがなされたことは今後の農薬評価への影響も懸念されます。</p>	<p>【意見1】 ・食品安全委員会農薬第二専門調査会では、「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日付け食品安全委員会決定）、「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」（令和3年2月22日付け農薬第一専門調査会決定）等に基づき、客観的かつ中立公正に残留農薬の食品健康影響評価を行っています。 ・ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 30 ppm 以上投与群雄で認められた腎臓の比重量増加及び血液尿素窒素 (BUN) の増加については、腎障害マーカーや腎臓の病理組織学的検査において関連する所見が認められていないが、これらの変化の用量相関性が認められること、ほかの試験でも同様の変動が発現していること等を総合的に勘案して毒性所見と判断しました。</p>
<p>【意見2】 フッ素を含んでおり、また胎児への影響もあるようであることから、使用は望ましくないと考える。 同様の効果を持つ除草剤は他にも存在する</p>	<p>【意見2】 ・ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において胎児への影響が認められましたが、いずれの試験においても胎児に対する無毒性量が得られており、その結果を</p>

<p>であろうし、特段に使用に必須性・代替不可能性が無いのであれば、使用は行われな いべきと考える。</p>	<p>踏まえて妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）を設定 しています。</p> <ul style="list-style-type: none">• 食品安全委員会農薬第二専門調査会は、 今回設定した許容一日摂取量（ADI）及び ARfD に基づく適切なリスク管理措置が 実施されれば、本剤の食品を介した安全 性は担保されると考えています。• 農薬の登録に関するご意見は、リスク管 理に関するものと考えられることから、 農林水産省に情報提供いたします。
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。

農薬「ジメスルファゼット」評価書の変更点

修正箇所	第 897 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)
4 ページ 上から 8 行目	第 880 回食品安全委員会 (要請事項説明)	第 882 回食品安全委員会 (要請事項説明)

※ 修正箇所は、第 890 回会合資料におけるページ数、行数等