

## ジメテナミドの毒性試験の概要

ビーエーエスエフジャパン株式会社 化学品本部 農薬グループ

ジメテナミドはチオフェン環を有する酸アミド系除草剤で、イネ科一年生雑草に対しては、雑草発芽前処理だけでなく、雑草発生始期処理でも安定して効果を示し、加えて広葉雑草の中のキク科一年生雑草に対しても活性を示す。

日本におけるジメテナミドの開発は1988年より日本植物調節剤研究協会を通じて大豆、とうもろこしの一年生雑草に対する公的試験を開始し、ジメテナミドのみを有効成分とするフィールドスター乳剤が1996年4月に、ジメテナミドとリニュロンを含有するエコトップ乳剤が1997年8月に農薬登録された。

ジメテナミドの化学構造および物理的・化学的性質は以下のとおりである。

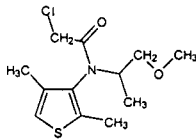
一般名：ジメテナミド dimethenamid (ISO)

商品名：フィールドスター乳剤

化学名：(R,S)-2-クロロ-N-(2,4-ジメチル-3-チエニル)-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド

(R,S)-2-chloro-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl)acetamide

構造式：



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S

表1

	試験の種類及び期間	動物種	投与方法	LD50値(mg/kg)	試験機関(報告年)
ジメテナミド	急性毒性14日間観察	ラット	経口	♂ 2360 ♀ 2100	サンド社(1985)
		マウス		♂ 3170 ♀ 2360	サンド社(1986)
		ウサギ		♂ ♀ 998	BRL(1991)
76%乳剤		ラット	経皮	♂ ♀ >2380	サンド社(1988)
			吸入	♂ ♀ >4990(mg/m <sup>3</sup> )	RCC(1987)
		ウサギ	経口	♂ 2000 ♀ 2800	HLA(1990)
	♂ 739~800 ♀ 922			BRL(1991)	
ラット	経皮	♂ ♀ >2000	HLA(1990)		
	ラット	吸入	♂ ♀ >3390(mg/m <sup>3</sup> )	HRC(1990)	

分子量：275.8

外観：黄褐色粘稠液体

比重：1.188

沸点：122.8℃/0.1mmHg

蒸気圧：2.76×10<sup>-4</sup>mmHg (25℃) (Gas Saturation法)

引火点：91℃

溶解度：水1174±12mg/l (25℃)、二硫化炭素、ヘキサン、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、DMSO等の有機溶媒に易溶

分配係数 (n-オクタノール/水)：141±6 (25℃)、log Pow=2.15

### 急性毒性試験

ジメテナミド原体(以下「ジメテナミド」とする)及びジメテナミドを76%含有する乳剤(以下「76%乳剤」とする)についての各試験の結果を表1に示した。

### 刺激性試験

#### 1. 眼一次刺激性試験

ジメテナミドについてはニュージーランドホワイト系ウサギ、76%乳剤ではニュージーランドアルビノウサギを用いて試験を行った。加えて、76%乳剤について洗眼効果並びに希釈液の刺激性について日本白色種ウサギを用いて試験した。各試験の結果を表2にまとめた。

表2

	動物種	投与方法	結果	試験機関(報告年)
ジメテナミド	ウサギ	点眼	微弱	HLA(1988)
76%乳剤			軽度~重度	HLA(1990)
			洗眼効果あり	ボゾリサーチ (1994)
			刺激性なし	

### 2. 皮膚一次刺激性試験

ジメテナミドについてはニュージーランドホホワイト系ウサギ、76%乳剤ではニュージーランドホホワイト系SPFウサギを用いて試験を行った。得られた結果を表3にまとめた。

表3

	動物種	投与方法	結果	試験機関(報告年)
ジメテナミド	ウサギ	塗布	刺激性なし	HLA(1988)
76%乳剤			軽度	HLA(1990)

### 3. 皮膚感作性試験

ジメテナミドについてはDUHA系アルビノモルモットを用いてMaximization法で皮内注射及び貼付、76%乳剤ではDH系SPFアルビノモルモットを用いてBuehler法で貼付により試験した。試験の結果、ジメテナミドには皮膚感作性は認められなかったが、76%乳剤には皮膚感作性が認められた(表4)。

## 亜急性毒性試験

### 1. ラットを用いた試験

ジメテナミドを0、50、150、500、1500、3000ppmの濃度で混入した飼料をSD系ラットに13週間投与した。回復群として0、3000ppm投与群を設けて13週間投与し、更に4週間ジメテナミドを混入しない飼料のみを投与した。

試験の結果、1500及び3000ppm投与群の雌雄において摂餌量及び体重増加抑制が、500ppm投与群ではごくわずかな体重増加抑制が認められた。3000ppm投与群の雌雄においてはγGTの上昇、1500及び3000ppm投与群の雌雄で蛋白及びコレステロールの増加、肝重量の増加並びに同群の雌で小葉中心性肝細胞腫大が認められた。

これらの所見より、ラットに対する最大無作用量は雌雄とも150ppm(雄10.0mg/kg/日、雌11.8mg/kg/日)

表4

	試験の種類	動物種	投与方法	結果	試験機関(報告年)
ジメテナミド	Maximization法	モルモット	皮内注射及び貼付	陰性	サンド社(1987)
76%乳剤	Buehler法		貼付	陽性	HLA(1990)

日)と判断された。

(ハンティンドンリサーチセンター、1987年)

### 2. イヌを用いた試験

ジメテナミドを0、100、750、2000ppmの濃度で混入した飼料をビーグル犬に13週間投与した。

試験の結果、2000ppm投与群の雌雄に肝機能への影響、肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、肝細胞の空胞化、肝臓の類洞の拡張、750ppm投与群の雌雄で肝臓対体重比の増加が認められた。

従って、ジメテナミドのイヌに対する最大無作用量は雌雄とも100ppm(雄4.72mg/kg/日、雌4.98mg/kg/日)と判断された。

(インベレスクリサーチインターナショナル、1987年)

## 慢性毒性試験

### 1. ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験

ジメテナミドを0、100、700、1500ppmの濃度で混入した飼料をSD系ラットに24ヵ月間投与した。投与量は前述の亜急性毒性試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、700及び1500ppm投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量の低下が、1500ppm投与群の雄でγGT活性の増加、同群雌でコレステロールの増加が認められた。また、1500ppm投与群の雄で肝臓重量の増加、肝細胞好酸性変異巣の発生頻度の増加等が認められた。

これらの所見より、ジメテナミドのラットの慢性毒性/発がん性併合試験における最大無作用量は100ppm(雄5.1mg/kg/日、雌6.8mg/kg/日)で、ジメテナミドには催腫瘍性はないものと判断された。

(ハンティンドンリサーチセンター、1990年)

### 2. イヌを用いた慢性毒性試験

ジメテナミドを0、50、250、1250ppmの濃度で混入した飼料をビーグル犬に52週間投与した。投与量は前述の亜急性毒性試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、1250ppm投与群の雌雄に血中コレステロール、アルカリフォスファターゼの増加が認められ、同群雄の2例及び雌全例に小葉周辺性肝細胞空胞化が認められた。

これらの所見より、ジメテナミドのイヌの慢性毒性試験における最大無作用量は250ppm(雄9.8mg/kg/日、雌8.8mg/kg/日)と判断された。

(インベレスクリサーチインターナショナル、1989年)

### 3. マウスを用いた発がん性試験

ジメテナミドを0、30、300、1500、3000ppmの濃度で混入した飼料をICR (CD-1) 系マウスに94週間投与した。投与量は別途実施した0、300、700、2000、5000ppm濃度混入の13週間投与予備試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、1500及び3000ppm投与群の雌雄において体重増加抑制が認められ、中間計画殺動物の3000ppm投与群の雌雄と最終計画殺時の1500及び3000ppm投与群の雌に肝臓重量の増加、300、1500、3000ppm投与群の雌雄に肝細胞腫大(びまん性)、3000ppm投与群の雌雄で前・腺胃境界粘膜の角化亢進の発生頻度のわずかな増加が認められた。

これらの所見より、ジメテナミドのマウスの発がん性試験における最大無作用量は30ppm (雄3.8mg/kg/日、雌4.1mg/kg/日)で、ジメテナミドには催腫瘍性はないものと判断された。

(ハンティンドンリサーチセンター、1990年)

## 繁殖及び催奇形性

### 1. ラットを用いた繁殖試験

ジメテナミドを0、100、500、2000ppmの濃度で混入した飼料をWistar系ラットP世代に対しては投与開始からF1離乳時までの20週間、F1世代に対しては離乳時からF2子離乳時までの24週間投与した。投与量は別途実施した0、100、300、900、3000ppm濃度混入飼料の1世代に対する投与による予備試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、2000ppm投与群では、P世代の雌雄とF1世代の雄の摂餌量に減少が認められ、平均体重はP世代とF1世代の雄で低かった。F1哺育仔とF2哺育仔の体重増加量が哺育期間中低下した。P世代とF1世代の親動物に、肝臓の絶対重量と相対重量の統計学的に有意な増加が認められた。500ppm投与群ではP世代とF1世代の雌雄の親動物で肝臓の相対重量がわずかに増加し、P世代の雌では統計学的に有意であった。この所見は2000ppm投与群でも同様に認められていることから、ジメテナミドの投与に関連した変化と考えられた。100ppm投与群ではジメテナミド投与に起因すると考えられる異常所見はP世代とF1世代の親動物及びF1、F2哺育仔のいずれにも認められなかった。

これらの所見より、ジメテナミドの親動物に対する最大無作用量は100ppm (P世代雄6.9mg/kg/日、雌9.1

mg/kg/日、F1世代雄6.7mg/kg/日、雌8.6mg/kg/日)、仔動物に対しては500ppm (P世代雄34.1mg/kg/日、雌44.2mg/kg/日、F1世代雄33.9mg/kg/日、雌44.2mg/kg/日)と考えられた。また、ジメテナミドには最高投与量においても繁殖毒性は認められず、各世代の哺育仔について外表検査を行ったが催奇形性作用は認められなかった。

(リサーチアンドコンサルティングカンパニー、1990年)

### 2. ラットを用いた催奇形性試験

ジメテナミドを0、50、215、425mg/kgの用量でSD系ラットに妊娠6日から15日までの10日間毎日1回経口投与した。投与量は別途実施した0、16、32、60、130、260mg/kgを妊娠6～15日まで投与した予備試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、ジメテナミド投与に関連した母動物の変化として、215、425mg/kg/日投与群で投与期間中、流産の増加及び腹部被毛の汚れ、対照群に対して有意な体重増加抑制並びに肝重量の増加が認められた。ジメテナミド投与に関連した発生毒性学的な影響として、215、425mg/kg/日投与群で胚/胎仔死亡の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

これらの所見より、ジメテナミドの母動物に対する最大無作用量は50mg/kg/日であり、胚/胎仔動物に対しては425mg/kg/日であった。また、催奇形性は最高投与量の425mg/kg/日においても陰性であった。

(アーガスリサーチラボラトリーズ、1987年)

### 3. ウサギを用いた催奇形性試験

ジメテナミドを0、37.5、75、150mg/kgの用量でニュージーランドホワイト系ウサギに妊娠6日から18日までの13日間毎日1回経口投与した。投与量は別途実施した0、37.5、75、150、300、425mg/kgを妊娠6～18日まで投与した予備試験の結果に基づき設定した。

試験の結果、ジメテナミド投与に関連した母動物の変化として、150mg/kg/日投与群で2例の流/早産が認められ、また75、150mg/kg/日投与群ではジメテナミド投与期間中に体重増加が軽度に抑制され、同群では更に摂餌量も対照群と比して低下した。胚/胎仔の発生についての毒性的影響は高用量群での低頻度の流/早産で、帝王切開時の観察ではジメテナミド投与に関連した変化は認められなかった。

これらの所見より、ジメテナミドの母動物に対する最大無作用量は37.5mg/kg/日であり、胚/胎仔動物

に対しては75mg/kg/日であった。また、催奇形性は最高投与量の150mg/kg/日においても陰性であった。

(アーガスリサーチラボラトリーズ、1988年)

## 変異原性試験

### 1-1. 細菌を用いた復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (TA1537、TA1538、TA98、TA1535、TA100) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化系S9の存在下及び非存在下でAmesらの方法でジメテナミド0、10、33、100、333、500 $\mu$ g/plateでの変異原性を検討した。

ジメテナミドは独立した反復試験それぞれにおいて、代謝活性化系の有無に関わらず、復帰変異コロニー数の用量相関性を伴う統計学的に有意な増加を誘発しなかったことから、ジメテナミドには突然変異誘発性はないものと考えられる。

(NOTOX、1985年)

### 1-2. 細菌を用いた復帰変異試験

トリプトファン要求性の大腸菌 (WP2 uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化系S9の存在下及び非存在下でAmesらの方法でジメテナミド0、39、78、156、313、625、1250 $\mu$ g/plateでの変異原性を検討した。

ジメテナミドは、代謝活性化系の有無に関わらず、陰性対照と比較して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、ジメテナミドには突然変異誘発性はないものと考えられる。

(ビー・エム・エル、1992年)

## 2. DNA修復試験

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組替修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて代謝活性化法及び非活性化法によりジメテナミドについてDNA損傷誘発性について検定した。濃度設定試験の結果に基づき、試験濃度は活性化法及び非活性化法いずれも0、678、1356、2713、5425、10850、21700 $\mu$ g/diskとした。

ジメテナミドは、代謝活性化系の有無に関わらず、生育阻止域に顕著な差を認めなかったことから、ジメテナミドにはDNA損傷誘発性はないものと判断される。

(ビー・エム・エル、1992年)

## 3. 染色体異常試験

チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞を用い、用量設定試験で細胞毒性を示さない濃度を確認

し、非代謝活性化法では5~150 $\mu$ g/ml、代謝活性化法では25~500 $\mu$ g/mlでジメテナミドについて試験した。各濃度で200個の中期分裂像を観察し、染色体異常を染色体型と染色体型に大別し、各々について型別に分類し計測した。

各濃度のジメテナミド処理区では、染色体異常の発現頻度において対照に比して有意な上昇はなく、また、5%を超えるものはなかったことから、ジメテナミドのCHO細胞における染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(ヘーゼルトンバイオテクノロジー社、1985年)

## 一般薬理試験

ジメテナミドの生体機能に及ぼす影響について以下の試験を行った。

- ①中枢神経系に対する作用：Irwin法による一般症状観察；マウス、経口  
2000mg/kg投与群に異常呼吸、驚き反応の減少、異常歩行等種々の症状が投与30分後をピークに発現したが、投与150分後には消失した。200mg/kg及び600mg/kg投与群でも幾つかの症状が投与30分後の時点で観察された。7日間の観察期間中、遅延毒性症状及び死亡は認められなかった。
- ②中枢神経系に対する作用：ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に及ぼす影響；マウス、経口  
雄では300mg/kg投与群、雌では1500mg/kg投与群で有意にヘキソバルビタール誘発睡眠を延長した。1500mg/kg投与群では雄全例、雌2例が死亡した。全ての用量群の雌雄動物に弓なり姿勢、眼瞼下垂、軽度の攣縮等の毒性症状が観察された。
- ③循環器及び呼吸に対する作用：ラット、静脈内  
全ての用量群において用量依存性の一過性血圧降下、心拍数の減少が観察され、30mg/kg投与群では呼吸の深さの増加が認められた。全ての用量群で心電図における異常は認められなかった。
- ④骨格筋に対する作用：マウス、経口  
2000mg/kg投与群では全体的な毒性のためと思われる筋弛緩作用が観察され、投与0.5時間までに供試10例中7例が痙攣を起こし、その内2例が死亡した。その後の0.5~1時間では生存動物8例中5例が痙攣を起こし、3例が死亡した。残った5例中2例は観察期間中振戦/痙攣を起こしていた。400mg/kg投与群で筋弛緩作用が観察されたが有意ではなかった。

## ⑤血液凝固に対する作用：ラット、経口

1500mg/kg投与群では、対照群に比較して有意な全血凝固時間の延長が認められたが、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間には影響が認められなかった。また、同群では一般症状として運動失調、感情鈍麻、眼瞼下垂等が観察された。

(ハンティンドンリサーチセンター、1993年)

## 要約

ジメテナミド原体及びその76%乳剤の安全性評価のために各種毒性試験を実施した。

試験の結果、原体及び76%乳剤の急性毒性は弱く普通物に相当し、又特異的な薬理作用も認められなかった。眼刺激性は原体で微弱であったが、76%乳剤では軽度～重度な作用が認められた。しかしながら、製剤での症状は洗眼することで解消された。原体に皮膚刺激性は認められなかったが、76%乳剤では軽度な皮膚刺激性が観察された。皮膚感受性は原体は陰性であったが76%乳剤では陽性であった。マウス、ラット及びビーグル犬での亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験においては高用量群において摂餌量や体重増加抑制、肝重量の増加、 $\gamma$ GT及び/あるいは蛋白、コレステロールの増加や肝機能への影響等、肝臓に対する作用が主として認められた。ラット及びマウスでの発がん性試験では、ジメテナミド投与に起因する腫瘍性病変の増加はいずれの試験動物にも認められなかった。変異原性の結果はいずれも陰性であった。繁殖毒性は認められず、各世代の哺育仔に外表異状等の催奇形性作用も観察されなかった。ラット及びウサギでの催奇形性試験ではいずれの試験動物においても催奇形性は認められなかった。

以上の毒性試験の結果よりジメテナミドのADIはマウスを用いた発がん性試験における雄に対する最大無作用量に基づき0.038mg/kgと設定された。

ジメテナミドは1996年に登録され、本剤については下記の基準が設定されている。

食品規格残留農薬基準 (平成10年8月7日)

とうもろこし：	0.1ppm
(とうもろこし以外の穀物：0.01ppm)	
キャベツ、芽キャベツ：	0.1ppm
大豆：	0.1ppm
小豆類(含いんげん、ささげ)：	0.01ppm
落花生：	0.01ppm

登録保留基準 (平成10年12月22日改正)

小麦以外の麦・雑穀：	0.1ppm
第一葉菜類：	0.1ppm

ジメテナミドは定められた使用基準を遵守すれば安全性の高い農薬であり、有用な農業資材の一つである。

## 問合せ

ビーエーエスエフジャパン株式会社 化学品本部  
農薬グループ

102-8570 東京都千代田区紀尾井町三番三号