

## 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料（案）

## ジフルメトリム

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

化学名	(RS)-5-クロロ-N-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル}-6-メチルピリミジン-4-イルアミン				
分子式	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	分子量	327.8	CAS No.	130339-07-0
構造式					

## 2. 作用機構等

ジフルメトリムは、アミノピリミジン骨格を有する殺菌剤であり、その作用機構は、病原菌に対する孢子発芽及び菌糸伸長の阻害である。本邦での初回登録は1997年である。

製剤は乳剤が、適用作物は花きがある。

原体の生産量は、1.8 t（21年度<sup>※</sup>）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧-2011-（（社）日本植物防疫協会）

### 3. 各種物性

ジフルメトリムの各種物性を表 1 に示した。

表 1 ジフルメトリムの物理化学的性状

外観・臭気	無色（白色）の粉状又は鎖状の結晶、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}}=570-1,700 (25^{\circ}C)$
融点	46.9-48.7°C	オクタノール／水分配係数	$\log Pow=4.17 (25 \pm 1^{\circ}C)$
沸点	150°Cで気化するため測定不能	生物濃縮性	BCF <sub>SS</sub> =230 (試験濃度：0.1 µg /L) BCF <sub>SS</sub> =210 (試験濃度：1 µg /L)
蒸気圧	$3.21 \times 10^{-4} Pa (25 \pm 1^{\circ}C)$	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (25.0°C)
加水分解性	半減期 >1年 (pH4、7、9、25°C)	水溶解度	33 mg/L (25 ± 1°C)
水中光分解性	半減期 151 時間 (滅菌純水、25 ± 1°C、31W/m <sup>2</sup> (300-400nm) ) 168 時間 (河川水、25 ± 1°C、31W/m <sup>2</sup> (300-400nm) )		

## II. 試験結果概要

ジフルメトリムの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物/分解物等の略称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

Fischer ラットを用い、ジフルメトリムの  $^{14}\text{C}$  ベンゼン環標識体（以下「B 標識体」という。）又は  $^{14}\text{C}$  ピリミジン環 2 位標識体（以下「P 標識体」という。）を単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### (1) 吸収

##### ①血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を 5 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）に単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与し、血液中濃度推移を測定した。

血液中放射能濃度は、表 2 のとおりである。

低用量投与群では 2~4 時間後に最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) に達し、高用量投与群では、2~12 時間後に  $C_{\max}$  に達し、その後急速に低下した。雌に比べ雄の  $C_{\max}$  の値が高かった。

表 2 血液中放射能濃度推移

投与群	B 標識体				P 標識体
	5 mg/kg		50 mg/kg		5 mg/kg
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T <sub>max</sub> (時間)	2	4	2	12	2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.43	1.53	10.6	7.4	2.39
T <sub>1/2</sub> (時間)、第一相	4.0	3.9	5.6	7.5	3.9
T <sub>1/2</sub> (時間)、第二相	15.3	24.2	—	—	48.0
AUC <sub>0-96h</sub> (µg·hr/mL)	23.2	23.0	217	234	22.0

注) 50mg/kg 投与群での減衰については、第一相として算出

##### ②吸収率

胆汁排泄試験 [1.(4)②] において、尿中及び胆汁中排泄率並びにカーカス中残留率を合計した吸収率は約 50%~80%であった。

## (2) 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 3 及び表 4 のとおりである。

単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$  組織中濃度は、大部分の臓器・組織で血液中濃度の  $T_{\text{max}}$  である 2 時間後付近で最高となった後、投与後 96 時間後にはいずれの臓器・組織においても検出限界以下又は最高値の 5%程度にまで低下し、組織残留性は認められなかった。

**表 3 主要組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (低用量)**

投与条件		臓器・組織	投与 2 時間後	投与 24 時間後	投与 96 時間後
B 標識体 5 mg/kg	雄	血漿	2.89	0.146	0.005
		肝臓	6.95	0.883	0.107
		腎臓	5.58	0.493	0.030
		副腎	3.56	0.641	0.191
		褐色脂肪	5.53	0.657	0.027
		脂肪	3.89	1.41	0.083
		胃	9.21	0.181	0.007
		小腸	6.84	0.522	0.010
	雌	血漿	1.85	0.184	N.D.
		肝臓	5.74	0.816	0.071
		腎臓	3.75	0.507	0.031
		副腎	4.07	0.986	0.215
		褐色脂肪	6.70	0.978	0.034
		脂肪	3.34	2.37	0.117
		胃	10.5	0.259	0.008
		小腸	6.15	0.708	0.009
P 標識体 5 mg/kg	雄	血漿	2.90	0.134	0.005
		肝臓	7.04	0.943	0.131
		腎臓	4.99	0.512	0.057
		副腎	3.73	1.38	0.519
		褐色脂肪	5.54	0.534	0.017
		脂肪	3.94	1.23	0.028
		胃	11.1	0.183	0.012
		小腸	7.95	0.506	0.014

N.D. : 未検出

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/mL) (高用量)

投与条件	臓器・組織	投与 12 時間後	投与 48 時間後	投与 96 時間後	
B 標識体 50 mg/kg	雄	血漿	17.5	0.301	0.054
		肝臓	47.3	2.23	0.992
		腎臓	32.1	0.916	0.346
		副腎	25.4	2.31	1.28
		褐色脂肪	42.2	0.992	0.298
		脂肪	57.6	3.12	1.16
		胃	78.8	0.253	0.103
		小腸	38.9	0.902	0.117
	雌	血漿	11.8	0.641	0.061
		肝臓	37.4	3.26	0.788
		腎臓	21.6	1.89	0.376
		副腎	31.1	5.15	1.79
		褐色脂肪	61.9	3.13	0.492
		脂肪	75.6	9.27	1.94
胃	82.8	0.813	0.103		
小腸	32.1	2.15	0.093		

### (3) 代謝

尿中及び糞中排泄試験 ((4)①)、胆汁排泄試験 ((4)②) 及び体内分布試験 (2) で得られた尿、糞及び胆汁におけるジフルメトリムの代謝物同定・定量試験が実施された。各試験における主要な代謝物は表 5 のとおりである。

ジフルメトリムは、糞中にわずかに検出された。尿及び糞中からは代謝物として [M-8]、[M-9]、[M-10]、[M-12] 及び [M-13] が同定された。胆汁中では、[M-8] のグルクロン酸抱合体、[M-10] 及び [M-12] が同定された。

尿及び糞中での代謝物パターンは、いずれの投与群においても性差が認められた。高用量では [M-8] から [M-9]、[M-10]、[M-12]、[M-13] 等への代謝率が低用量に比べて低下すること、雌雄間で [M-12] 及び [M-13] への代謝率が異なることが示唆された。

主要代謝経路としては、生体内に吸収されたジフルメトリムは、ピリミジン環 6 位メチル基が水酸化され [M-8] を生じ、さらにカルボキシル化され [M-9] を生じると推定された。

表5 尿<sup>1)</sup>、糞<sup>1)</sup>及び胆汁中<sup>2)</sup>の代謝物比率 (%)

投与群		低用量			高用量	
		B 標識体	B 標識体	P 標識体	B 標識体	B 標識体
性別		雄	雌	雄	雄	雌
投与量 (mg/kg)		5	5	5	50	50
M-1	尿	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	糞	0.4	0.5	0.5	0.5	0.8
	胆汁	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
M-8	尿	<0.1	1.0	<0.1	<0.1	0.8
	糞	2.9	7.2	3.4	7.0	10.7
	胆汁	0.4	0.4	0.8	1.4	0.7
M-8Gluc	胆汁	18.5	27.9	16.2	17.7	21.1
M-9	尿	32.3	36.6	31.6	40.7	44.8
	糞	4.0	1.8	3.2	5.0	2.6
	胆汁	1.7	0.6	1.8	2.0	0.9
M-10	尿	15.9	10.5	15.7	12.9	7.7
	糞	6.5	2.9	5.8	4.6	1.7
	胆汁	4.4	1.2	4.5	3.3	0.7
M-11	尿	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	糞	0.3	<0.1	0.6	<0.1	<0.1
	胆汁	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
M-12	尿	9.3	4.6	8.7	5.8	2.9
	糞	3.1	0.3	3.0	2.2	<0.1
	胆汁	4.2	4.5	3.0	2.3	2.9
M-13	尿	1.2	5.8	1.1	<0.1	1.8
	糞	1.6	4.3	1.7	0.4	2.1
	胆汁	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

1) 非カニューレションラットの 48 時間プール試料

2) カニューレションラットの 48 時間プール試料

#### (4) 排泄

##### ①尿中及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する排泄試験が実施された。各投与群の投与後 96 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 のとおりである。

いずれの投与群においても、排泄は速やかで、投与 24 時間後までに 57~88% TAR、96 時間で 98% TAR 以上が回収された。主要排泄経路は尿中であった。尿排泄率に性差はなかった。糞中には 96 時間で 30~33%が排泄された。この糞排泄は胆汁排泄に起因することが胆汁排泄試験から示唆された。

表 6 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体 投与群	B 標識体				P 標識体 5 mg/kg
	5 mg/kg		50 mg/kg		
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	66.0	68.9	67.1	68.7	64.2
糞	32.0	30.3	33.2	32.3	33.2
呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.6
カーカス	0.8	0.6	1.0	1.0	1.2
合計	98.8	99.8	101.3	102.0	99.1

## ②胆汁排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、B 標識体を低用量又は高用量で単回経口投与、又は Fischer ラット（雄 4 匹）に、P 標識体を低用量で単回経口投与する胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 のとおりである。

いずれの投与群においても、投与直後から胆汁中への排泄が始まり、投与後 48 時間までに 30%TAR 以上が胆汁中に排泄された。投与後 48 時間までの尿中排泄量は胆汁中排泄量を下回っていた一方、尿中及び糞中排泄試験（(4)①）では尿中排泄が主要な排泄経路であったことから、胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体が腸管内の腸内細菌によって加水分解を受け、脱抱合体が消化管から再吸収される腸肝循環の存在が示唆された。

表 7 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与群	B 標識体				P 標識体 5 mg/kg
	5 mg/kg		50 mg/kg		
性別	雄	雌	雄	雌	雄
胆汁	36.4	43.8	31.1	30.9	33.0
尿	20.3	33.5	15.8	20.7	21.1
糞	1.0	3.3	0.5	0.6	1.3
消化管内残留物	36.9	15.3	48.6	40.6	42.1
カーカス	2.9	2.8	3.3	5.4	1.9
合計	97.5	98.7	99.3	98.2	99.5

## 2. 環境中運命試験

ジフルメトリムについて、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 8 のとおりである。

ジフルメトリムは好氣的土壌条件下において代謝分解が緩慢であった。水中では加水分解しないものと考えられるが、光照射下においては、速やかに分解した。

表 8 ジフルメトリムの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
好氣的土壤中 運命試験 [非 GLP、1996 年]	灰色低地土 (山口)	28℃、 暗条件 52 週間	B 標識体	4.5 ヶ月	[M-7]10.3%TAR(44 週後)
			P 標識体		[M-7]10.8%TAR(44 週後)
	黒ぼく土 (牛久)		B 標識体	4.5 ヶ月	[M-7]10.8%TAR(52 週後)
			P 標識体		[M-7]8.6%TAR(44 週後)
加水分解試験 [非 GLP、1996 年]	50℃ 5 日間	pH 4	フタル酸緩衝液	1 年以上	—
		pH 7	リン酸緩衝液	1 年以上	—
		pH 9	ほう酸緩衝液	1 年以上	—
水中光分解試験 (滅菌蒸留水/非滅菌自然水) [非 GLP、1996 年]	光強度：31 W/m <sup>2</sup> 波長：300~400 nm	滅菌蒸留水：25±1℃、 pH 5.69 193 時間		151 時間	—
		非滅菌自然水：25±1℃、 pH 6.22 251 時間		168 時間	—
水中光分解運命試験 (滅菌蒸留水/ 滅菌自然水) [GLP、2007 年]	光強度：35.88 W/m <sup>2</sup> 波長：300~400 nm	B 標識体 滅菌蒸留水：25±2℃、 pH6.7-6.8 11 日間 滅菌自然水：25±2℃、 pH6.9 11 日間		蒸留水 9.2 日 <sup>2)</sup> 自然水 11.1 日 <sup>2)</sup>	[M-16] 29.3%TAR (11 日後) [M-14] 8.6%TAR (3 日後) [M-15] 11.1%TAR (11 日後)
		P 標識体 滅菌蒸留水：25±2℃、 pH6.7-6.8 11 日間 滅菌自然水：25±2℃、 pH6.9 11 日間		蒸留水 7.4 日 <sup>2)</sup> 自然水 12.5 日 <sup>2)</sup>	[M-16] 6.2%TAR (2 日後) [M-14] 8.2%TAR (5 日後)

1) : CO<sub>2</sub> を除く

2) : 東京春季太陽光換算値

### 3. 土壤残留性試験

火山灰埴壤土及び沖積砂壤土を用い、ジフルメトリンの土壤残留試験が実施された。分析はジフルメトリン及び代謝物 [M-7] を対象に行われた。

推定半減期は表 9 のとおりである。

**表 9 ジフルメトリンの土壤残留性試験概要**

試験条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
容器内試験 25 µg/乾土 25 g (1.0 ppm) 温度：28°C	火山灰／埴壤土	ジフルメトリン	140 日
		ジフルメトリン + [M-7]	194 日
	沖積／砂壤土	ジフルメトリン	120 日
		ジフルメトリン + [M-7]	189 日
ほ場試験 乳剤 (10%) 1,000 倍希釈液 250L/10 a	火山灰／埴壤土	ジフルメトリン	93 日
		ジフルメトリン + [M-7]	97 日
	沖積／砂壤土	ジフルメトリン	57 日
		ジフルメトリン + [M-7]	58 日

### 4. 毒性試験

#### (1) 一般薬理試験

ジフルメトリン原体について、ICR マウス、SD ラット、Hartley モルモット、日本白色種ウサギ及びビーグル犬を用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は、表 10 のとおりである。

表 10 ジフルメトリムの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与経路	無作用量 (mg/kg 体重) (作用量)	観察された作用	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス (一群雄 6 匹)	5 (50)	死亡 (200 mg/kg の 1 例)、 活動性の低下、腹筋緊張度 の低下、発声、四肢緊張度 の低下、握力の減少、躯幹 筋緊張度の低下、散瞳、眼 瞼下垂、異常歩行、脱糞の 抑制	
		SD ラット (一群雄 6 匹)	50 (126)	においをかぐ動作、散瞳、 眼瞼下垂、流涎、体温上昇	
	誘発睡眠	ICR マウス (一群雄 8 匹)	50 (200)	睡眠延長	
	体温	SD ラット (一群雄 8 匹)	5 (50)	死亡 (126 mg/kg の 2 例)、 体温低下	
	協調運動 (回転棒法)	ICR マウス (一群雄 8 匹)	200 (-)	死亡 (200 mg/kg の 1 例)、 それ以外は検体投与による 影響なし	
	協調運動 (傾斜板法)	ICR マウス (一群雄 8 匹)	200 (-)	検体投与による 影響なし	
運動神経系及び骨格筋	坐骨神経腓腹筋 に対する作用	SD ラット (一群雄 5 匹)	十二指腸内 3 (30)	死亡 (30 mg/kg の 1 例)、 収縮力の増強、筋緊張の亢進	
自律神経系及び平滑筋 (摘出回腸)	アセチルコリンとの相互作用	Hartley モルモット (一群雄 5 匹)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-6}$ g/mL ( $1 \times 10^{-5}$ )	一過性の収縮、 アセチルコリン誘発収縮 の抑制
	ヒスタミンとの相互作用	Hartley モルモット (一群雄 5 匹)		$1 \times 10^{-6}$ g/mL ( $1 \times 10^{-5}$ )	一過性の収縮、 ヒスタミン誘発収縮の抑制
	塩化バリウムとの相互作用	Hartley モルモット (一群雄 5 匹)		$1 \times 10^{-7}$ g/mL ( $1 \times 10^{-6}$ )	一過性の収縮、 塩化バリウム誘発収縮の抑制
	自動運動に対する作用	日本白色種ウサギ (一群雄 5 匹)		$1 \times 10^{-7}$ g/mL ( $1 \times 10^{-6}$ )	休止期の緊張の低下、収縮 力の減弱及び収縮頻度の減少
呼吸・循環器系	呼吸運動、 血圧、心拍数、 血流量、心電図	ビーグル犬 (一群雄 3 匹)	十二指腸内 30 (300)	呼吸数の増加	
			静脈内 0.03 (0.3)	一過性の呼吸数の増加、一過性の 大腿動脈血流量の増加の傾向、 昇圧の傾向	
消化器系	小腸炭末 輸送能	SD ラット (一群雄 8 匹)	経口 50 (126)	抑制の傾向	
血液系	血液凝固作用	SD ラット (一群雄 8 匹)	経口 126 (-)	検体投与による 影響なし	
	溶血作用	日本白色種ウサギ (一群雄 3 匹)	<i>in vitro</i> $1 \times 10^{-5}$ g/mL (-)	検体投与による 影響なし	

## (2) 急性毒性試験

ジフルメトリムの原体、代謝物及び製剤について、SD ラット及び ICR マウスを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。本試験の結果の概要は、表 11 のとおりである。

表 11 ジフルメトリムの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/L)		GLP 実施年
			雄	雌	
原体	経口/14 日間/126、200、316、500、791	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	448	534	GLP 1995 年
	経口/14 日間/200、252、317、400、504	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	468	387	GLP 1995 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 1995 年
	吸入/14 日間/0.34、1.02、3.58 mg/L	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	0.61 mg/L	0.61 mg/L	GLP 1995 年
製剤 (10%乳剤)	経口/14 日間/1,006、1,418、2,000、2,820、3,976	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	2,478	2,142	GLP 1996 年
	経口/14 日間/500、707、1,000、1,414、2,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,366	1,366	GLP 1996 年
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 1996 年
	吸入/14 日間/0.20、1.01、2.24、5.01 mg/L	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	2.86 mg/L	0.85 mg/L	GLP 1996 年
代謝物 M-8	経口/14 日間/125、250、500、1,000、2,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,598	695	GLP 1996 年
代謝物 M-7	経口/14 日間/219、438、875、1,750、3,500	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>3,500	>3,500	GLP 1996 年
代謝物 M-9	経口/14 日間/125、250、500、1,000、2,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	3,564	>2,000	GLP 1996 年

## (3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジフルメトリム（原体及び製剤）について、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験、NZW ウサギ及び日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験、並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表 12 のとおりである。

皮膚刺激性試験の結果、原体で軽度な、製剤で中等度な刺激性が認められた。

眼刺激性試験の結果、原体で軽微な、製剤で強度な刺激性が認められた。なお、製剤の 1,000 倍希釈液に刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤ともに Maximisation 法で実施し、原体では、20 例中 4 例が感作反応陽性となり、軽度の感作性ありと判断した。一方 10% 乳剤では、モルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

**表 12 ジフルメトリンの皮膚・眼に対する刺激性、皮膚感作性試験概要**

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP実施年
原体	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (雄 4 匹、雌 2 匹)	貼付/0.5 g	軽度の刺激性	GLP 1995 年
	眼刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (一群雄 2 匹、雌 4 匹)	点眼/65 mg/片眼	軽度の刺激性	GLP 1995 年
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (感作群：雌 20 匹 非感作群；雌 10 匹)	Maximisation 法/ 感作： 皮内:1%, 0.1 mL 経皮:50%, 0.2~0.3 mL 惹起： 25 及び 50%, 0.1~0.2 mL	軽度の感作性	GLP 1995 年
製剤 (10%乳剤)	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (雄 3 匹、雌 3 匹)	貼付/0.5 mL	中等度以上の 刺激性	GLP 1996 年
	眼刺激性 /21 日間	日本白色種ウサギ (非洗眼群雄 6 匹、 洗眼群雄 3 匹)	点眼/0.1 mL/片眼	強度の刺激性 洗眼効果なし	GLP 1996 年
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (検体群：雌 20 匹 対照群；雌 10 匹)	Maximisation 法/ 感作： 皮内:0.1%, 0.1 mL, 経皮:25%, 0.2~0.3 mL 惹起： 10 及び 25%, 0.1~0.2 mL	感作性なし	GLP 1996 年
製剤 (10%乳剤 の 1,000 倍 液)	眼刺激性 /72 時間	日本白色種ウサギ (非洗眼群雄 6 匹、 洗眼群雄 3 匹)	点眼/0.1 mL/片眼	刺激性なし	GLP 1996 年

#### (4) 亜急性毒性試験

ジフルメトリン原体について、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

##### ①90 日間反復経口投与毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(0、20、200 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 13 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		20	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	13.8	67.6
	雌	1.6	16.0	74.9

各投与群において認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

200 及び 1,000 ppm 投与群の雌でグルコースの低下が認められたが、変動の幅が小さいことから毒性学的意義は低いものと考えられた。200 及び 1,000ppm

群の雌雄で AST の減少が認められたが、低下であることから毒性学的意義ある変化であるとは考えられなかった。

尿検査では、1,000 ppm 投与群の雄において、尿沈渣中の結晶物の減少が認められたが、病理組織学的検査において腎臓や膀胱に異常が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、1,000 ppm 投与群の雌に尿沈渣中の細菌の減少が認められたが、毒性を示す変化と逆の変化であるため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量では、副腎の絶対重量と対体重比重量の増加が 1,000 ppm 投与群の雌に、副腎の対体重比重量の増加が 1,000 ppm 投与群の雄に認められたが、軽度な増加であり病理組織学的変化を伴わなかったため、毒性影響である可能性は低いと考えられた。また、1,000 ppm 投与群の雄において精巣上体を含む精巣対体重比重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、低体重を反映したもので検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群の雄、1,000ppm 投与群の雌で CHOL の増加、肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（16.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

**表 14 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験で認められた毒性所見**

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 赤血球数減少</li> <li>・ CHOL・BUN・ALB・A/G の増加</li> <li>・ TG の減少</li> <li>・ 血漿コリンエステラーゼの増加</li> <li>・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加、腎重量増加(対体重比)</li> <li>・ びまん性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量の低下</li> <li>・ Hb の減少</li> <li>・ CHOL・TP・ALB・A/G の増加</li> <li>・ TG の減少</li> <li>・ 血漿コリンエステラーゼの減少</li> <li>・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加</li> </ul>
200	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CHOL・ALB・A/G の増加</li> <li>・ 肝臓重量（絶対重量、対体重比重量）の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

## (5) 生殖発生毒性試験

ジフルメトリム原体について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

### ①催奇形性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 24 匹)の妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日一回強制経口(原体 : 0、10、30 及び 100 mg/kg/日) 投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

胎児において、胚・胎児致死及び発育抑制を示す作用は認められなかった。胎児の形態学的な所見では 100mg/kg/日投与群で舌骨化骨不全の増加が認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、母動物では、100mg/kg/日投与群において、一般状態の変化及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 30 mg/kg/日、胎児に対して 100 mg/kg/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 15 催奇形性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・一般状態の変化(嗜眠、円背位、立毛、うずくまり姿勢、呼吸頻度の減少、流涎) ・体重増加抑制	・毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

### ②催奇形性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 18 匹)の妊娠 6~18 日までの 13 日間、毎日一回強制経口(投与量 : 0、10、25 及び 50 mg/kg/日) 投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は、表 16 のとおりである。

親動物の 10 mg/kg/日で 1 例、25 mg/kg/日で 2 例の死亡が認められたが、いずれも誤投与によるものと考えられた。

本試験において、母動物では 25 mg/kg/日投与群で一般状態の変化及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 10 mg/kg/日、胎児に対して 50 mg/kg/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

**表 16 催奇形性試験(ウサギ)で認められた毒性所見**

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例)</li> <li>・一般状態の変化 (嗜眠、正向反射の喪失、呼吸頻度の増加、円背位、運動失調、鎮静)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の減少</li> </ul>	・毒性所見なし
25 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態の変化 (嗜眠、呼吸頻度の増加)</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	・毒性所見なし
10 mg/kg/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし

**(6) 遺伝毒性試験**

ジフルメトリムの原体及び代謝物について、細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験、チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施された。また、3 種の代謝物 (M-8、M-7、M-9) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

本試験の結果は表 17 のとおりである。いずれの試験においても陰性であったことから、ジフルメトリム及びその代謝物に遺伝毒性はないものと考えられた。

表 17 遺伝毒性試験の概要

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果	GLP 実施年
原体	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> <sup>-</sup> 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S-9 mix)	陰性	GLP 1995 年
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL)	連続処理法 (24, 48 時間) (-S9mix) 0.025~0.10 µg/mL 短時間処理法 (6 時間) (-S-9 mix) 6.25~25.0 µg/mL (+S-9 mix) 12.5~75.0 µg/mL	陰性	GLP 1995 年
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45)	625~20,000 µg/disk	陰性	GLP 1995 年
代謝物 M-8	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> <sup>-</sup> 株)	15~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix)	陰性	GLP 1996 年
代謝物 M-7	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> <sup>-</sup> 株)	50~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix)	陰性	GLP 1996 年
代謝物 M-9	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> <sup>-</sup> 株)	50~5,000 µg/ plate (+/-S-9 mix)	陰性	GLP 1996 年
原体	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	56、111、222 mg/kg 体重 ×2 回 (強制経口投与)	陰性	GLP 1996 年

注) S-9mix : ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系

### (7) 解毒試験（マウス）（参考データ）

ICR マウス（一群雄各 8 匹）を用いて、ジフルメトリムを単回強制経口（原体：0、400、768 mg/kg）投与し、その後ジアゼパム、活性炭又は活性炭混合物を投与し解毒作用が検討された。

解毒薬の投与方法、投与量及び死亡率は表 18 のとおりである。

活性炭投与群では 500 及び 1,000 mg/kg/回投与群とともに死亡数の減少が見られた。活性炭混合物投与群では 500mg/kg/回投与群において死亡率の減少が見られたが、1,000mg/kg/回投与群では死亡数の減少効果は少なくなった。

**表 18 解毒薬の投与方法、投与量及び死亡率**

原体 投与量 mg/kg	解毒剤			累積死亡数/供試動物数		
	種類	投与時期	投与量 mg/kg/回	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後
400	無処置対照	ジフルメトリムのみ投与	—	6/8	6/8	6/8
	ジアゼパム	30 分後と 3 時間後の 2 回	5	5/8	5/8	5/8
	活性炭	直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回	500	5/8	5/8	5/8
			1,000	2/8	2/8	2/8
	活性炭 混合物*	直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回	500	4/8	4/8	4/8
			1,000	6/8	6/8	6/8
768	無処置対照	ジフルメトリムのみ投与	—	7/8	7/8	7/8
	ジアゼパム	30 分後と 3 時間後の 2 回	5	8/8	8/8	8/8
	活性炭	直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回	500	6/8	6/8	6/8
			1,000	3/8	3/8	3/8
	活性炭 混合物*	直後、投与 6 時間、 投与 24 時間後の 3 回	500	4/8	4/8	4/8
			1,000	6/8	6/8	6/8

\*活性炭混合物：活性炭、酸化マグネシウム、タンニン酸の 2：2：1 混合物

### Ⅲ. 総合評価

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジフルメトリンは速やかに吸収された。

排泄は速やかで、96 時間後までに大部分が糞中及び尿中に排泄された。主要な排泄経路は尿中であった。一方、投与後 48 時間までに投与量の 30%TAR 以上が胆汁中に排泄されることから、腸肝循環の存在が示唆された。組織中の残留は肝臓、脂肪及び副腎でやや高かったが、96 時間後にはほとんど消失し、組織残留性は認められなかった。主な代謝経路は、吸収されたジフルメトリンのピリミジン環 6 位メチル基が水酸化され[M-8]を生じ、さらにカルボキシル化され[M-9]を生じる経路であると推定された。

ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から、ジフルメトリン投与における影響は、主に肝臓に認められた。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 19 に示す。

**表 19 各試験における無毒性量及び最小毒性量**

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見	国外での評価
ラット	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：1.4 (13.8) 雌：16.0 (74.9) 雄：CHOL・ALB・A/G の増加、肝臓重量 (絶対重量、対体重比重量) の増加 雌：摂餌量の低下、Hb の減少、CHOL・ TP・ALB・A/G の増加、TG の減少、 血漿コリンエステラーゼの減少、肝臓 重量 (絶対重量、対体重比重量) の増 加	なし
ラット	催奇形性試験	母動物：30 (100) 胎児：100 (—) 母動物：一般状態の変化 (嗜眠、円背位、 立毛、うずくまり姿勢、呼吸頻度 の減少、流涎)、体重増加抑制 催奇形性なし	なし
ウサギ	催奇形性試験	母動物：10 (25) 胎児：50 (—) 母動物：一般状態の変化 (嗜眠、呼吸頻度 の増加)、体重増加抑制 催奇形性なし	なし

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の雄における 1.4 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とした。また慢性毒性、発がん性および繁殖性に関する試験並びに非げっ歯類の一般毒性試験が実施されていないことから、データ不足による追加の係数を 10 とし、安全係数 1,000 とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、ジフルメトリムに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.0014 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	反復経口投与毒性試験
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌投与
無毒性量	1.4 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000（種間差、個体差、慢性毒性試験未実施）

<別紙 1> 代謝物/分解物等の略称

記号	化学名
M-1	( <i>RS</i> )-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン
M-2	5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-アミン
M-3	( <i>RS</i> )-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン-1-オキシド
M-4	( <i>RS</i> )- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン
M-5	( <i>RS</i> )-5-クロロ- <i>N</i> -[1-(4-ヒドロキシフェニル)=プロピル]-6-メチルピリミジン-4-アミン
M-6	( <i>RS</i> )-1-(5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-プロパノール
M-7	( <i>RS</i> )-5-クロロ- <i>N</i> -[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-2-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン-4-イルアミン
M-8	( <i>RS</i> )-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]ピリミジン-6-イルメタノール
M-9	( <i>RS</i> )-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]ピリミジン-6-イルカルボン酸
M-10	( <i>RS</i> )-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-ヒドロキシプロピルアミノ]ピリミジン-6-イルカルボン酸
M-11	( <i>RS</i> )-1-(5-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸
M-12	( <i>RS</i> )-1-[5-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イルアミノ]-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピオン酸
M-13	( <i>RS</i> )-5-クロロ-4-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピルアミノ]-2-ヒドロキシピリミジン-6-イルメタノール
M-14	( <i>RS</i> )-5-ヒドロキシ- <i>N</i> -{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-6-メチルピリミジン-4-イルアミン
M-15	<i>N</i> -( <i>RS</i> )-{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-2-ヒドロキシブチルアミン
M-16	<i>N</i> -( <i>RS</i> )-{(1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)}-1-アミノブチルアミン

<別紙 2> 検査値等の略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
A/G	アルブミン/グロブリン比
ALB	アルブミン
AST	アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
BCF <sub>ss</sub>	Steady-state bio concentration factor 定常状態生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
CHL	チャイニーズハムスター肺細胞
CHOL	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
DT <sub>50</sub>	土壌中半減期
GLP	Good Laboratory Practice
Gluc	グルコース
Hb	ヘモグロビン量
<i>In vitro</i>	生体外
ICR	Institute of Cancer Research
K <sub>F<sup>ads</sup> oc</sub>	有機炭素吸着定数
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
NZW	New Zealand White
ppm	Parts per million
SD	Sprague-Dawley
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセライド
T <sub>max</sub>	最高血中濃度に達する時間
TP	総タンパク質