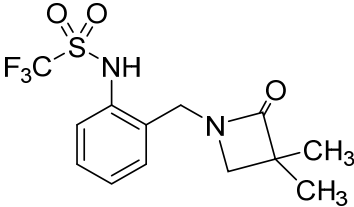


ジメスルファゼット

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
ジメスルファゼット	2'-[(3,3-ジメチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)メチル]-1,1,1-トリフルオロメタンスルホンアニリド		980 g/kg 以上

農薬原体の分析法

農薬原体中のジメスルファゼットの分析法

ジメスルファゼットの農薬原体をアセトニトリルに溶解し、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ (HPLC) によりアセトニトリル/0.05 %リン酸水溶液で分離し、紫外吸収 (UV) 検出器（検出波長：210 nm）によりジメスルファゼットを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

II. ジメスルファゼットの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

日産化学株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

ジメスルファゼット

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сульホンアニリド

2.2 一般名

ジメスルファゼット (Dimesulfazet)

2.3 化学名

IUPAC 名 : 2'-[(3,3-dimethyl-2-oxazetidin-1-yl)methyl]-
1,1,1-trifluoromethanesulfonanilide

CAS 名 : Methansulfonamide, N-[2-(3,3-dimethyl-2-oxo-
1-azetidiny)methyl]phenyl]-1,1,1-trifluoro-
(CAS No. 1215111-77-5)

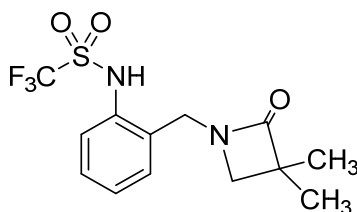
2.4 コード番号

NC-653

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3S$

構造式



分子量 336.33

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果	資料
蒸気圧			100.0	OECD 104 蒸気圧天秤法	3 × 10 ⁻⁵ Pa (20 °C) 6 × 10 ⁻⁵ Pa (25 °C)	3-1
融点			100.0	OECD 102 TG-DTA法	130.1-131.3 °C	3-2
沸点			100.0	OECD 103 TG-DTA法	測定不能 (約270 °Cで分解)	3-3
熱安定性			100.0	OECD 113 TG-DTA法	200 °Cまで安定	3-4
溶解度	水		100.0	OECD 105 フラスコ法	75.0 mg/L (20 °C、蒸留水)	3-5
	有機溶媒	ヘキサン	100.0	OECD 105 フラスコ法	0.24 g/L (20 °C)	3-6
		トルエン			16.2 g/L (20 °C)	
		ジクロロメタン			>250 g/L (20 °C)	
		アセトン			>250 g/L (20 °C)	
		メタノール			172 g/L (20 °C)	
		酢酸エチル			94 g/L (20 °C)	
		1-オクタノール			17.7 g/L (20 °C)	
	解離定数 (pK _a)		100.0	OECD 112 分光光度法	4.1 (21 °C)	3-7
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})		100.0	OECD 117 HPLC法	2.6 (pH 2)	3-8	
加水分解性		97	OECD111 30消安第6278号	安定 (50 °C、5 日間、pH 4、pH 7 及び pH 9)	3-9	
水中光分解性		98.9～99.5	OECD316 30消安第6278号	半減期 43.0～79.9 日 (pH 7緩衝液、25 °C、425 W/m ² 、300～800 nm)	3-10	
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		100.0	極大吸収波長 (nm)			3-11
			吸光度			
			モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)			
			酸性 (pH 3.2)			
			262	0.9593	322	
			268	0.8331	279	
			酸性 (pH 1.4)			
			262	0.8424	283	
アルカリ性 (pH 13.0)						
277	1.5039	1010				

4. 農薬原体の組成分析

ジメスルファゼットの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ジメスルファゼット及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は 996～1001 g/kg であった。

5. 有効成分の毒性

ジメスルファゼットのベンゼン環又はラクタム環の ^{14}C 標識体を用いた動物代謝試験、ジメスルファゼットの農薬原体を用いた急性毒性試験、ジメスルファゼットの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験及びその他（メカニズム等）の結果概要を表 5-1 に示す。

表 5-1：有効成分の遺伝毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料 5-1、5-2）		
単回経口投与ラットにおいて、投与 120 時間後までに、高用量（100 mg/kg 体重）雄では総投与放射性物質（TAR）の 26～32 %が糞中、61～65 %が尿中に、雌では 14～15 %が糞中、77～79 %が尿中に排泄され、低用量（1 mg/kg 体重）雄では、39～53 %が糞中、41～52 %が尿中に、雌では 8.5～10 %が糞中、79～83 %が尿中に排泄された。尿中排泄率は、雄より雌の方が高かった。 単回経口投与胆管カニューレ挿入ラット雄において、投与 48 時間後までに、高用量では 1.1～1.5 %TAR が糞中、70～74 %TAR が尿中、20～22 %TAR が胆汁中に、低用量では 2.9～3.3 %TAR が糞中、59～61 %TAR が尿中、29～35 %TAR が胆汁中に排泄された。 胆汁、尿、肝臓、カーカス及びケージ洗浄液中放射能の合計から、雄での投与 48 時間後におけるジメスルファゼットの吸収率は、高用量で少なくとも 94 %、低用量で少なくとも 92 %であった。 単回経口投与ラットにおいて、臓器及び組織中の放射性物質濃度は高用量及び低用量、Tmax 付近及び 120 時間後のいずれにおいても、肝臓及び腎臓で高かった。 単回経口投与ラットにおいて、糞中のジメスルファゼットは 0.2 %TAR 以下であり、主要な代謝物は代謝物 C（高用量：9.9～20 %TAR、低用量：5.6～22 %TAR）であった。尿中のジメスルファゼットは雄で 0.7 %TAR 以下、雌で 2.7～13 %TAR であり、主要な代謝物は代謝物 C（高用量：雄 49～53 %TAR、雌 57～59 %TAR、低用量：雄 23～35 %TAR、雌 68～71 %TAR）であった。胆汁中のジメスルファゼットは 0.8 %TAR 以下であり、主要な代謝物は代謝物 E（雄：高用量 13～14 %TAR、低用量 14～19 %TAR）であった。 ジメスルファゼットのラット体内における主要代謝経路は、ベンゼン環の水酸化による代謝物 C の生成、それに続くグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成と考えられた。		
急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-3）	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	投与量：300、2000 mg/kg 体重 2000 mg/kg 体重 死亡例(1 例、投与 2 時間後) 運動失調(投与 30 分～1 時間後) 300 mg/kg 体重以上 円背位(投与 30 分～2 時間後)

急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-4）	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし	
急性吸入毒性（ダスト） ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-5）	4 時間 LC ₅₀ 雄：>5.19 mg/L	死亡例なし 流涎、顎擦り及び体重減少	
試験	結果		
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-6）	刺激性なし		
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-7）	中程度の刺激性が認められた。		
皮膚感作性 (LLNA 法) マウス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-8）	陰性		
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T171006 純度 99.9% GLP（資料 5-9）	雌雄：0、30、100、300、 1000 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	1000 ppm 雄：前肢握力低下、MCV 増加 雌：後肢握力低下 300 ppm 以上 雄：自発運動量(立ち上がり及び床行動)増 加、Hb 及び Ht 減少 雌：体重増加抑制(投与 8、9、12～14 週)、 Hb 減少 100 ppm 以上 雄：体重増加抑制(投与 9 週以降及び累積)、 後肢握力低下、RBC 減少

90日間 反復経口投与毒性 マウス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-10）	雌雄：0、100、300、1000 ppm 雄：0、12.8、37.1、126 雌：0、17.2、47.8、166	雄：37.1 雌：17.2	1000 ppm 雄：体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1～13 週)、ALP・クロール増加、Alb 減少、肝絶対及び比重量増加 雌：体重減少(投与 1 週)、Hb・Ht・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 雌：TP 減少
90日間 反復経口投与毒性 イス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-11）	雌雄：0、3、10、30	雄：10 雌：3	30 mg/kg 体重/日 雄：体重増加抑制(投与期間累積)、Glu・カリウム減少、BUN・クロール増加、胸腺萎縮、膀胱尿路上皮び慢性過形成 雌：体重増加抑制(投与期間累積)、Hb・MCHC 減少、Glu 減少、クロール増加 10 mg/kg 体重/日以上 雌：BUN 増加
1年間反復経口投与 イス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-12）	雌雄：0、1.5、5、15	雌雄：5	15 mg/kg 体重/日 雄：嘔吐、軟便及び粘性便(投与 12～50 週)、BUN 増加 雌：体重増加抑制(投与 10 週以降)
21日間 反復経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-13）	雌雄：0、100、300、1000 6～7 時間/日	雄：<100 雌：300	1000 mg/kg 体重/日 雄：RBC 減少、腎乳頭部間質の変性/鉍質沈着 雌：Ret 減少 300 mg/kg 体重/日以上 雄：Hb 減少、腎比重量増加、腎髄質集合管の拡張/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 100 mg/kg 体重/日以上 雄：体重増加抑制(投与 7 日以降)及び摂餌量減少(投与 14 日)
21日間 反復経皮毒性 ¹ ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-14）	雄：0、3、10、30 6～7 時間/日	雄：30	毒性影響は認められなかった。

¹ ラットを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験 [資料 9-13] 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実施された。

遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-15）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5～5000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②50～5000 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 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-16）	ヒト末梢血リンパ球	①500～2000 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
小核 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-17）	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
長期毒性及び発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2 年間 慢性毒性／発がん性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-18）	雌雄：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	300 ppm 雌：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 雄：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・ RDW 減少、MCV 増加、クロール増加、 カリウム減少 雌：体重増加抑制(投与期間累積)、Hb・Ht・ RBC 減少、WBC・Neu・Lym 増加、クロ ール増加 30 ppm 以上 雄：腎比重量増加、BUN 増加 発がん性なし
18 か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-19）	0、20、60、200、600 ppm 雄：0、2.04、6.40、20.7、 62.8 雌：0、2.42、7.12、25.7、 75.7	雄：2.04 雌：2.42	600 ppm 雌雄：肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥 大 200 ppm 以上 雄：摂餌量減少(投与期間累積) 雌：体重増加抑制(投与期間累積) 60 ppm 以上 雄：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 雌：盲腸色素(リポフスチン)性マクロファ ージ増加 発がん性なし

生殖・発生毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-20）	雌雄：0、60、200、600 ppm 交配前 P 雄：0、3.8、12.8、38.8 P 雌：0、4.7、15.6、46.7 F ₁ 雄：0、5.2、17.3、52.6 F ₁ 雌：0、5.4、17.8、53.8 妊娠期間 P 雌：0、4.0、13.4、38.8 F ₁ 雌：0、3.7、12.4、37.4 哺育期間 P 雌：0、9.1、30.7、91.1 F ₁ 雌：0、8.7、28.8、86.3	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 600 ppm 雌：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 雄：体重増加抑制(投与 15 日)及び摂餌量 減少(投与 1～3 週) 雌：体重増加抑制(投与 43～71 日)、妊娠 期間延長 児動物 600 ppm 雌雄：体重増加抑制 繁殖能に対する影響なし
発生毒性 ² ラット 農薬原体 Lot. 653T171006 純度 99.9% GLP（資料 5-21）	0、5、15、50 (妊娠 6～19 日投与)	母動物：50 胎児：15	50 mg/kg 体重/日 胎児：低体重 催奇形性は認められない
発生毒性 ³ ウサギ 農薬原体 Lot. 653T171006 純度 99.9% GLP（資料 5-22）	0、5、15、50 (妊娠 6～27 日投与)	母動物：15 胎児：15	50 mg/kg 体重/日 母動物：排糞減少(1 例、妊娠 13 日以降)、体 重減少(3 例、妊娠 8 日以降) 胎児：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)

² 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。

³ 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。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。

神経毒性						
急性神経毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-23）	雌雄：0、125、250、500	雄：- 雌：125	500 mg/kg 体重 雌：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/日以上 雄：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 雌：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/日以上 雄：自発運動量(立ち上がり回数、床行動)減少(投与 2 時間後) 急性神経毒性は認められなかった			
90 日間 反復経口投与神経毒性 ラット 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% GLP（資料 5-24）	雌雄：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	300 ppm 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 亜急性神経毒性は認められない			
その他（メカニズム等）						
試験	結果					
2 週間 反復経口投与毒性 （膀胱上皮傷害性評価） マウス 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 非 GLP（資料 5-25）	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 1000 ppm、平均検体摂取量は下表）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：平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)					
	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	
	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下表に示されている。 ジメスルファゼットの 1000 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。					
	表：各投与群で認められた影響					
	検査項目	投与量	投与群			
	体重増加量 (g)	0	1日間	3日間	7日間	14日間
		600	-0.1	0.7	1.7	3.1
1000		-0.1	0.6	1.6	2.9	
膀胱上皮細胞 に傷害が生じた動物数 ^a	0	0.0	0.5	1.5	0.2 *	
	600	0	1	0	0	
	1000	0	0	1	0	
*：p<0.05（Dunnnett 検定） a：Cohen ら 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。						

イヌ尿中のジメスルファゼット及び代謝物 AnL-3 の濃度測定 農薬原体 Lot. 653S161027 純度 100% 代謝物 C Lot. AnL-3-S180126 純度 91.6% 非 GLP（資料 5-26）	イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [資料 13] 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。																																								
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 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 代謝物 C Lot. AnL-3-S180126 純度 91.6% 非 GLP（資料 5-27）	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 1670 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。																																								
in vitro 細胞毒性 イヌ膀胱上皮細胞 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 代謝物 C Lot. AnL-3-S190130 純度 99.5% 非 GLP（資料 5-28）	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 1000 μg/mL（溶媒：DMSO）又は代謝物 C を 62.5、125、250、500、1000、1500 及び 2000 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。 細胞生存率は下表に示されている。 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 2000 μg/mL においても細胞生存率の低下は認められなかった。 表：細胞生存数字及び IC₅₀ <table><tr><th>被験物質</th><th>濃度(μg/mL)</th><th>細胞生存率(%)</th><th>IC₅₀(μg/mL)</th></tr><tr><td rowspan="8">ジメスルファゼット</td><td>0</td><td>100</td><td rowspan="8">344</td></tr><tr><td>15.6</td><td>100</td></tr><tr><td>31.3</td><td>103</td></tr><tr><td>62.5</td><td>102</td></tr><tr><td>125</td><td>88</td></tr><tr><td>250</td><td>63</td></tr><tr><td>500</td><td>25</td></tr><tr><td>1000</td><td>27</td></tr><tr><td rowspan="8">代謝物C</td><td>0</td><td>100</td><td rowspan="8">>2,000</td></tr><tr><td>62.5</td><td>106</td></tr><tr><td>125</td><td>106</td></tr><tr><td>250</td><td>110</td></tr><tr><td>500</td><td>114</td></tr><tr><td>1000</td><td>121</td></tr><tr><td>1500</td><td>118</td></tr><tr><td>2000</td><td>113</td></tr></table>	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	1000	27	代謝物C	0	100	>2,000	62.5	106	125	106	250	110	500	114	1000	121	1500	118	2000	113
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																																							
	1000	27																																							
代謝物C	0	100	>2,000																																						
	62.5	106																																							
	125	106																																							
	250	110																																							
	500	114																																							
	1000	121																																							
	1500	118																																							
	2000	113																																							

<i>in vitro</i> 細胞毒性 マウス膀胱上皮細胞 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 代謝物 C Lot. AnL-3-S190130 純度 99.5% 非 GLP （資料 5-29）	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 1000 µg/mL（溶媒：DMSO）又は代謝物 C を 62.5、125、250、500、1000、1500 及び 2000 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。 細胞生存率は下表に示されている。 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。 表：細胞生存数字及び IC₅₀ <table><tr><th>被験物質</th><th>濃度(µg/mL)</th><th>細胞生存率(%)</th><th>IC₅₀(µg/mL)</th></tr><tr><td rowspan="8">ジメスルファゼット</td><td>0</td><td>100</td><td rowspan="8">136</td></tr><tr><td>15.6</td><td>88</td></tr><tr><td>31.3</td><td>83</td></tr><tr><td>62.5</td><td>68</td></tr><tr><td>125</td><td>70</td></tr><tr><td>250</td><td>26</td></tr><tr><td>500</td><td>3</td></tr><tr><td>1000</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="8">代謝物C</td><td>0</td><td>100</td><td rowspan="8">>2,000</td></tr><tr><td>62.5</td><td>120</td></tr><tr><td>125</td><td>120</td></tr><tr><td>250</td><td>131</td></tr><tr><td>500</td><td>126</td></tr><tr><td>1000</td><td>114</td></tr><tr><td>1500</td><td>90</td></tr><tr><td>2000</td><td>72</td></tr></table>	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	1000	0	代謝物C	0	100	>2,000	62.5	120	125	120	250	131	500	126	1000	114	1500	90	2000	72
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																																							
	1000	0																																							
代謝物C	0	100	>2,000																																						
	62.5	120																																							
	125	120																																							
	250	131																																							
	500	126																																							
	1000	114																																							
	1500	90																																							
	2000	72																																							
<i>in vitro</i> 細胞毒性 ラット膀胱上皮細胞 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 非 GLP （資料 5-30）	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 1000 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。 細胞生存率は下表に示されている。 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。 表：細胞生存数字及び IC₅₀ <table><tr><th>被験物質</th><th>濃度(µg/mL)</th><th>細胞生存率(%)</th><th>IC₅₀(µg/mL)</th></tr><tr><td rowspan="8">ジメスルファゼット</td><td>0</td><td>100</td><td rowspan="8">88.9</td></tr><tr><td>15.6</td><td>99</td></tr><tr><td>31.3</td><td>91</td></tr><tr><td>62.5</td><td>69</td></tr><tr><td>125</td><td>35</td></tr><tr><td>250</td><td>1</td></tr><tr><td>500</td><td>-2</td></tr><tr><td>1000</td><td>-3</td></tr></table>	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	1000	-3																		
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																																							
	1000	-3																																							

<i>in vitro</i> 細胞毒性試験 ヒト膀胱上皮細胞 農薬原体 Lot. 653T180417 純度 99.2% 非 GLP（資料 5-31）	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 1000 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。細胞生存率は下表に示されている。 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、IC ₅₀ 値は 371 µg/mL であった。				
	表：細胞生存数字及び IC ₅₀				
	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		
1000		13			
試験	試験系	試験濃度	結果		
復帰突然変異 （イヌ尿） 非 GLP（資料 5-32）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia 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		
復帰突然変異 （マウス尿） 非 GLP（資料 5-33）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia 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		
試験	結果				
ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 マウス、ラット、イヌ及びヒト 非 GLP（資料 5-34）	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- ¹⁴ C]ジメスルファゼット又は[lac- ¹⁴ C]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℃で 30 分間インキュベートして、 <i>in vitro</i> 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下表に示されている。 全ての動物肝ミクロソーム中で代謝物として AnL-3 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。				
	表：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%					

ジメスルファゼットは、食品安全委員会において評価（資料 9-30）がなされており、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/日が許容一日摂取量（ADI）として設定されている。

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 体重と設定されている。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）と設定されている。

食品安全委員会による評価

（URL：<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20221124210&fileId=210>）

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるジメスルファゼットの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるジメスルファゼットの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
—	2023	農薬原体の組成に係る審査報告書 ジメスルファゼット 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	
3-1	2019	NC-653: Vapour Pressure Envigo CRS Limited、報告書番号: JV21CW (P0301) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-2	2019	Melting point of NC-653 日産化学株式会社、NCI-2019-059 (P0101) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-3	2020	NC-653: Determination of Boiling Point 一般財団法人残留農薬研究所、IET 19-6001-1 (P0104) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-4	2020	NC-653: Thermal Stability 一般財団法人残留農薬研究所、IET 19-6001-2 (P0103) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-5	2019	NC-653: Water Solubility 日産化学株式会社、NCI-2019-161 (P0601) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-6	2021	NC-653: Solubility in Organic Solvents 日産化学株式会社、NCI-2020-167 (P0701) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-7	2019	NC-653: Dissociation Constant Envigo CRS Limited、MG84CR (P0901) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-8	2020	NC-653: Partition Coefficient (n-octanol/water) 日産化学株式会社、NCI-2019-128 (P0801) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-9	2019	NC-653: Hydrolysis in Water Covance CRS Limited.、FR30LN (M0501) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-10	2021	NC-653: Photodegradation in Buffer Solution 日産化学株式会社、NCI-2020-059 (M0601) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-11	2019	NC-653: UV/Vis Spectra Envigo CRS Limited、TV02CX (P0501) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-12	2021	NC-653: MS, NMR and IR spectra 日産化学株式会社、NCI-2020-195 (P0502) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-13	2019	NC-653 (pure grade): Appearance Envigo CRS Limited、SG63YJ (P0401) GLP、未公表	日産化学 (株)
3-14	2019	NC-653 (pure grade): Relative Density Envigo CRS Limited、NB12WB (P0201) GLP、未公表	日産化学 (株)
4-1	2021	Five Batch Analysis of NC-653 Technical Product 日産化学株式会社、NCI-2020-203 GLP、未公表	日産化学 (株)

5-1	2023	農薬評価書 ジメスルファゼット 食品安全委員会 公表	日産化学(株)
5-2	2021	NC-653: Metabolism in Rats after Single Oral Administration GLP、未公表	日産化学(株)
5-3	2019	NC-653: Acute Oral Toxicity in the Rat – Fixed Dose Method GLP、未公表	日産化学(株)
5-4	2019	NC-653: Acute Dermal Toxicity Study in the Rat – Fixed Dose Procedure GLP、未公表	日産化学(株)
5-5	2020	NC-653: Acute (Four-Hour) Inhalation Study in Han Wistar Rats GLP、未公表	日産化学(株)
5-6	2019	NC-653: Skin Irritation Study in Rabbits GLP、未公表	日産化学(株)
5-7	2019	NC-653: Eye Irritation Study in Rabbits GLP、未公表	日産化学(株)
5-8	2019	NC-653: A skin sensitization study in mice by local lymph node assay (BrdU-ELISA method) GLP、未公表	日産化学(株)
5-9	2019	NC-653: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks GLP、未公表	日産化学(株)
5-10	2019	NC-653: Preliminary Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks GLP、未公表	日産化学(株)
5-11	2020	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、未公表	日産化学(株)
5-12	2021	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、未公表	日産化学(株)
5-13	2020	NC-653 : ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 GLP、未公表	日産化学(株)
5-14	2020	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、未公表	日産化学(株)
5-15	2019	NC-653: Bacterial Reverse Mutation Test GLP、未公表	日産化学(株)
5-16	2019	NC-653: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes GLP、未公表	日産化学(株)
5-17	2019	NC-653: Wistar HanTM Rat In Vivo Micronucleus Test GLP、未公表	日産化学(株)
5-18	2021	NC-653: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks GLP、未公表	日産化学(株)
5-19	2021	NC-653: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks GLP、未公表	日産化学(株)
5-20	2020	NC-653 : ラットを用いた混餌投与による繁殖毒性試験 GLP、未公表	日産化学(株)
5-21	2019	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、未公表	日産化学(株)
5-22	2019	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、未公表	日産化学(株)

5-23	2020	NC-653: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Han Wistar Rats Followed by a 14 Day Observation Period GLP、未公表	日産化学(株)
5-24	2020	NC-653: Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks GLP、未公表	日産化学(株)
5-25	2021	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） 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-26	2021	NC-653: Analysis of the dog urine concentration of NC-653 and AnL-3 after 90-day repeated oral dosing of NC-653 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-27	2021	NC-653: Analysis of the mouse urine concentration of NC-653 and AnL-3 after single oral dosing of NC-653 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-28	2021	Cytotoxicity by NC-653 and AnL-3 to Cultured Canine Urinary Bladder Cells 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-29	2021	Cytotoxicity by NC-653 and AnL-3 to Cultured Mouse Urinary Bladder Cells 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-30	2021	Cytotoxicity by NC-653 to Cultured Rat Urinary Bladder Cells 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-31	2021	Cytotoxicity by NC-653 to Cultured Human Urinary Bladder Cells 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-32	2021	「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 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-33	2021	NC-653 投与マウスの尿の細菌を用いる復帰変異試験 非 GLP、未公表	日産化学(株)
5-34	2021	NC-653: In vitro metabolism assay of NC-653 in animal liver microsome 非 GLP、未公表	日産化学(株)