

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

ドジン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ドジンについて、国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下「JMPR」という。)と最新の評価を行っている欧州食品安全委員会(以下「EFSA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

ドジン

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 Jmpr(1974年)	9
3.2 Jmpr(1976年)	31
3.3 Jmpr(1977年)	43
3.4 Jmpr(2000年)	51
3.5 EFSA(2010年)	81

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書 ドジン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちドジンの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

ドジンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR と EFSA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JMPR	1974	297. Dodine (WHO Pesticide Residues Series 4)
JMPR	1976	366. Dodine (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)
JMPR	1977	402. Dodine (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)
JMPR	2000	Pesticide residues in food 2000 : DODINE
EFSA	2010	Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dodine

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

ドジン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1974

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v074pr20.htm>
297. Dodine (WHO Pesticide Residues Series 4)

ドジン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1974) 目次

ドジン(JMPR) 1974 (原文 p.1)	14
一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)	14
生化学的特性 (原文 p.1)	15
毒性試験 (原文 p.1)	15
ヒトでの所見 (原文 p.3).....	18
注釈 (原文 p.3)	18
毒性評価 (原文 p.3)	18
食品中の残留物とその評価 (原文 p.4)	19
使用方法 (原文 p.4).....	19
管理下残留試験の結果 (原文 p.4)	19
残留物の動態 (原文 p.8)	26
残留物の分析方法 (原文 p.8)	27
評価 (原文 p.8)	27
推奨 (原文 p.9)	28
暫定許容量 (原文 p.9)	28
今後の研究又は情報 (原文 p.9).....	28
ドジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1974)	29
略称	30

原文 目次

原文ページ

ドジン	1
一日摂取許容量の評価	1
生化学的特性	1
毒性学的研究	1
発がん性における専門研究	1
生殖についての専門研究	1
急性毒性	2
短期試験	3
長期試験	3
ヒトでの所見	3
注釈	3
毒性学的評価	3
食品中の残留物とその評価	4
使用方法	4
監督された試験から得られた残留物の結果	4
残留物の動態	8
残留物の分析方法	8
評価	8
推奨	9
暫定許容量	9
今後の研究又は情報	9
引用文献	9

DODINE	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	1
Special studies on carcinogenicity	1
Special studies on reproduction	1
Acute toxicity	2
Short term studies	3
Long term studies	3
OBSERVATIONS IN MAN	3
COMMENTS	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	3
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	4
USE PATTERN	4
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS	4
FATE OF RESIDUES	8
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	8
APPRAISAL	8
RECOMMENDATIONS	9
TEMPORARY TOLERANCES	9
FURTHER WORK OR INFORMATION	9
REFERENCES	9

297. ドジン(世界保健機関(WHO)残留農薬シリーズ4)

ドジン(JMPR) 1974 (原文 p.1)

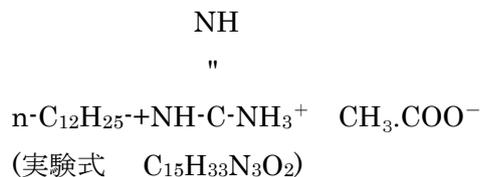
化学名

ドデシルグアニジニウム酢酸

類義語

ドジン酢酸, ドグアジン, ラウリルグアニジン酢酸, シトレックス, メイプレックス(R), サイプレックス(R).

構造式



同一性及び特性における他の情報

分子量: 287

物理的性状: 白色結晶

融点: 136°C

溶解度: 低分子アルコールでは、室温で7%から23%まで変動する。
25°Cで水に0.063重量%。酸に可溶。他のほとんどの溶媒に不溶。

安定性: 常温では、化合物は固体として、あるいは溶液、適度な酸性あるいはアルカリ性条件下で安定である。
強アルカリ性条件下で遊離塩基が放出される。

製剤: 湿潤性粉末65%、水混和性液体24%(重量/体積) .

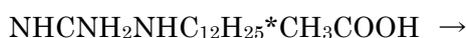
工業用物質の成分情報は、得られなかった。多くの製品がある。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

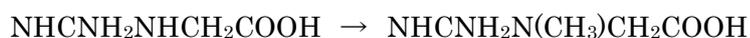
生化学的特性 (原文 p.1)

生体内変化

ドジンの代謝分解についてのデータは得られなかった。リンゴの木の枝へのドジンの散布による、葉から果実へのドジンの移行は認められなかった。ドジンの生分解に関する予備実験から、天然物のみが唯一観察される物質であることが示された(Curry, 1962)。Owenら(1969)は、ドジンの代謝では、ドデシル基のベータ酸化とそれに続くメチル化(メチオニン又はベタインから)の結果、クレアチンが生成されることが示唆された。



ドジン(酢酸)



(CH₃)

クレアチン

植物及び土壌中のドジンの変化は、残留物運命の節で詳細に考察する。

毒性試験 (原文 p.1)

発がん性に関する特殊試験

マウス

マウス(2交雑系、一群雌雄各18匹)に、ドジンを生後7日から21日間投与した(21 mg/kg/日 経口)。その後18ヶ月間、82 ppmを混餌投与し、と殺後、腫瘍を検査した。ドジンは、腫瘍の有意な増加を引き起こさず、本スクリーニング試験では発がん性が陰性であることが示された。(Innes et al., 1969)。

生殖に関する特殊試験

マウス

マウス(CF1系、一群雄8匹、雌16匹)を用い、0、400及び800 mg/kgを交配前に少なくとも5週間混餌投与し、標準的3世代生殖試験(1世代2同腹児)を行った。生殖能、妊娠及び生存率によって証明されたように、生殖に影響は全くなかった。800 ppm投与群において、哺育率が大幅に減少した。剖検及び顕微鏡検査では、一致した異常は観察されなかった。この3世代繁殖試験の無影響量は、400 ppmである(McNerney et al., 1967)。

ラット

2年間混餌試験から除外したラットの2群を2世代繁殖試験に使用した。一群雄9匹雌18匹にドジン0、800 ppmを105日間混餌投与した後、交配した。離乳したF1は90～110日間同じ混餌量で維持し、親動物は元の混餌試験から除外した。F1は3産(F2a、b、c)し、F2も離乳後に試験を実施し、と殺した。対照群及び800 ppm投与群のいずれも、繁殖に注目すべき影響は認められなかった。F2a、b、cの同腹児において、同腹児数にわずかで有意ではない減少がみられた。

F1世代の動物の一部には、800 ppmを混餌投与し、1年間観察された。これらの動物の剖検及び相対臓器重量には、ドジン混餌投与の毒性影響は認められなかった。全投与群について一部の動物に実施された血液学及び顕微鏡検査では、対照群と比較して差は認められなかった。親動物の成長は、800 ppmで遅延が認められた(Levinskas et al., 1961; O' Grady et al., 1958b)。

急性毒性

表1 哺乳動物に対するドジンの急性毒性

種	性	経路	(LD ₅₀) (mg/kg)	引用文献
ラット	M	経口	750-1540	(Levinskas et al., 1961)
	F	経口	660	(Levinskas et al., 1961)
モルモット		経口	176	(Tovstenko, 1973)
マウス	M	経口	266-1720	(Tovstenko, 1973)
ウサギ	M	経皮	2100-10000	(Tovstenko, 1973)
		経口	535	(Tovstenko, 1973)
イヌ		経口	*	(West et al., 1958)

* 2000 mg/kgの投与は、嘔吐を誘発した。

毒性所見には抑制、下痢及び死亡が含まれたが、これらの症状は遅延する可能性がある。剖検では、胃腸管の炎症がわずかに認められた。

ウサギの皮膚への0.12%水性懸濁液の投与では、10 mL/kgで致死には至らないがかなりの皮膚の炎症が認められた。水性ペーストの24時間の皮膚への接触によって、重度の紅斑及び浮腫が

生じた。7日後には、皮下出血、腸間膜リンパ節の腫大、充血及び胃幽門部の肥厚の所見がみられた。

ウサギの結膜嚢への10 mg投与により、重度の結膜炎が認められた。2次感染は回復したが、7日後では完全ではなかった。0.12%懸濁液の0.1 mg用量の投与により、一過性の結膜充血、腫脹が認められた。

マウスへの反復投与により、ADP及びグリコーゲン濃度が変化した(Tovstenko, 1970)。ラットへの急性投与により、低血糖、血液中ATPアーゼ活性の増加、肝臓及び心筋のATP減少、急性ストレスの兆候が認められた(Belonozhko et al., 1973)。

ドジンはモルモットとマウスの両方において緩やかに蓄積することが報告されている。半数致死量(LD₅₀)の1/20を連日投与した後の蓄積係数は、モルモットでは4.0、及びマウスでは5.4である。慢性試験では、閾値が1.33 mg/kg、無影響量が0.67 mg/kgであると報告されている。1.33 mg/kgの投与により、モルモットに大脳皮質における機能変化及び心臓、肝臓、腎臓、脳及び肺における血液動態の変化が認められた(Tovstenko, 1973)。

短期試験

ラット

ラット(一群雄雌各19匹 = 0 ppm; 雄20匹及び雌18匹 = 3200 ppm)に、ドジンを14週間混餌投与した。3200 ppm投与群の動物で成長が著しく低下した。これは、摂餌量の著しい減少に影響した。興奮性及び自発運動の亢進によって示されたように、行動の変化が認められた。いくつかの組織及び臓器の重量の減少は、顕微鏡検査によって観察されたように、病理学的異常を伴わなかった(Levinskis et al., 1961)。

イヌ

イヌ(一群雄雌各2匹)に、乾燥飼料を使用して、ドジン 0、50、200及び800 ppmの1年間混餌投与が行われた。成長、行動、死亡率、血液学又は組織や臓器の最終剖検における影響はなかった。顕微鏡検査では、800 ppm投与群ではすべての動物、200 ppm投与群では雌1匹に甲状腺に変化が認められた。甲状腺の変化は、血管増生、充血と一般的な甲状腺刺激の症状からなっていた。濾胞上皮では、扁平上皮から大部分は立方上皮へ移行することが観察された。これらの変化は高用量群で最も顕著で、200 ppm単回投与群では明らかではなかった。甲状腺は組織化学的に明らかな刺激を受けていたが、過形成は認められなかった(O'Grady, 1958a; Levinskis et al., 1961)。

長期試験

ラット

ラット(一群雄雌各40匹)に、ドジン0、50、200及び800 ppmを2年間混餌投与した。800 ppm投与群で摂餌量及び成長が著しく減少した。生存率、行動、血液学的パラメータ及び剖検については、いずれの動物でも明確な影響は認められなかった。試験終了時に行われた対照群及び800 ppm投与群の一部の動物における組織や器官の顕微鏡検査では、これら2群に差は認められなかった。発がん性試験についてもドジンの混餌投与に関連する影響は認められなかった。この試験の無影響量は、200 ppmである(O'Grady, et al., 1959 ; Levinskas et al., 1961)。

ヒトでの所見 (原文 p.3)

相当量のドジンが製造された1958年～1964年から、米国においてドジンの生産に従事した労働者がモニターされてきた。ドジンへの業務上の暴露は、軽い表面的な影響を及ぼすことが示された。結膜及び角膜熱傷を伴った急性皮膚刺激及び急性眼刺激は急速な可逆性を示し、持続的な影響はない(Hartmann, 1964)。

注釈 (原文 p.3)

ドジンは、カチオン界面活性剤として作用する。ドジン分子が天然物に分解するという示唆は得られているが、動植物における代謝的運命データはほとんど得られていない。活性成分は、眼及び皮膚の刺激性が観察されているが、穏やかな急性毒性を有する。生化学的傷害は哺乳動物では認められておらず、毒性症状は基礎代謝及び栄養の全身衰弱が典型的である。ラット及びマウスを用いた生殖試験の結果は、400 ppm混餌投与で陰性であった。ラット及びイヌの短期及び長期試験では、高用量群でラットの成長に影響がみられ、イヌの甲状腺に組織化学的变化が認められた。ドジンはラット及びマウスを用いた長期試験において発がん性に影響はなかった。

混餌試験に基づき、ラット、マウス及びイヌにおける無影響量が観察された。特異的な生殖の問題は認められなかったが、催奇形性及び突然変異誘発データの不足が指摘された。明らかな代謝データの不足が懸念される。イヌの無影響量に基づいて、ヒトの暫定一日摂取許容量(ADI)は設定された。

毒性評価 (原文 p.3)

毒性学的影響を及ぼさないレベル

ラット: 10 mg/kg 体重.相当の混餌で200 ppm

イヌ: 1.25 mg/kg 体重.相当の混餌で50 ppm

ヒトに対する暫定一日摂取許容量の推定

0-0.01 mg/kg 体重.

食品中の残留物とその評価（原文 p.4）

使用方法（原文 p.4）

ドジンは、多くの主要な作物真菌症の管理に推奨される殺菌剤である。リンゴ及びセイヨウナシ黒星病；サクランボ斑点病；モモ斑点細菌病及び葉巻病；ペカン斑点病 (liver spot)、葉枯病及びべと病 (brown and downy leaf spot)；イチゴ葉枯れ病、輪斑病に対して使用される。

収穫前の使用（原文 p.4）

推奨施用量は、5-10日間隔又は十分な管理の維持に必要な間隔で、湿潤性粉末は有効成分0.016-0.033%、又は液体濃縮製剤は有効成分0.03%である。散布範囲は、1.1-2.2 kg/haである。散布回数は、3-10回と幅がある。Powellら(1958)は最初の3回の散布によって、リンゴ黒星病感染のほぼ完全な制御を保証する可能性を示した。会議で報告された国の使用方法及び使用範囲は表2に示す。

管理下残留試験の結果（原文 p.4）

リンゴ、西洋ナシ、サクランボ、モモ、イチゴ及びブドウの残留物データを、表3-9に要約する。

American Cyanamid Co. (請願書 211) から提供されたデータでは、リンゴ中の残留物は収穫時に概ね低いことが示された(表3)。分析した59サンプルのうち46サンプルの残留物は0.5 mg/kg未満であり、1例のみ1.5 mg/kgを超えた(1.5~5 mg/kg)。これは、乾期において高用量を遅く施用した後であった。ドジンの消失は最初、速やかであるが、0.5 mg/kg以下になると遅くなる(表4)。残留物は約30日で5-8 mg/kgから0.6 mg/kg、あるいはそれ以下まで減少した。

表4に示した結果は、残留量と消失速度がリンゴの種及び噴霧プログラムの違いによりわずかに影響を受けることを示した。1957年と1958年に得られたデータは類似していた。

表2 ドジンの各国使用パターン、許容量及び収穫前日数

国	作物	疫病	有効成分の含有率	施用
カナダ	リンゴ、セイヨウナシ	黒星病	0.02-0.04%	通常の防疫処理 (最初の袋掛けを含む)と 必要に応じて袋を噴霧
		モモ	葉巻病	0.01-0.02%
		褐色腐敗病	0.02%	3回施用
		胴枯れ病		
	サクランボ	褐色腐敗病	0.02%	3回施用
	(サワーチェリー、 セイヨウミザクラ)	胴枯れ病	0.02%	
	イチゴ	黒星病	0.02%	7-10日間隔で反復施用
		葉枯病	0.03-0.035%	1週間間隔で反復施用
オランダ	リンゴ	そうか病	0.06%	開花前に1-2回 (緊急の場合ではその後も)
	サクランボ	Blumeriella	0.04%	開花後1ヶ月まで3回
		Jaapi/Rehm	0.8 kg/ha	
	セイヨウナシ	そうか病	0.06%	リンゴ参照
			1.2 kg/ha	
ニュージー	ピップフルーツ	黒斑病	0.03-0.04%	データなし
ーランド	バラ	黒斑病	0.04%	データなし
米国	リンゴ	データなし	4.5 kg/ha	データなし
			1.8 kg/ha	データなし
	クロクルミ	データなし	7.3 kg/ha	データなし
	サクランボ	データなし	3.7 kg/ha	収穫後又は花が散るまで
	(サワーチェリー、 セイヨウミザクラ)			
	モモ	データなし	1.8 kg/ha	データなし
			7.3 kg/ha	休眠期と/又は 遅延した休眠期散布
	セイヨウナシ	データなし	4.5 kg/ha	データなし
			1.8 kg/ha	データなし
	ピーカン	データなし	5.2 kg/ha	殻が開き始めたら散布しない
イチゴ	データなし	1.5 kg/ha	データなし	

*果物及び野菜

表3 リンゴ(様々な種類)におけるドジンの残留物-管理試験*

濃度	施用 数	間隔 (日)	各濃度のサンプル数				
			n.d.+	<0.1	0.1-0.5	0.5-1	1-1.5
0.025	10	33			1		
0.05	9	77	1				
0.05	10	32-33			2		
0.05	11	56-69		1	2		
0.05	13	32		2	2		
0.05	15	?		1			
0.05-0.10	7-9	50-74		2	3		
0.05-0.10	10	66-86		1	1		
0.05-0.10	10-11	32-33				1	
0.075	7	20			1		
0.075	7-9	71-111	2	2			
0.075	9	42				1	
0.075	10-12	33-66		2	2	3	1
0.075-0.10	10	?			3		
0.1	6-7	66-104			1	1	
0.1	9-12	55-72	1	3	1		
0.1	9-12	32-43			1	1	1
0.2	3	117	1				
0.2	5	61		1			
0.2	6	108	1				
0.2	6-7	27-36			1	1	
0.2	7-8	84-98		2	1	1	
0.2	8-10	54-59			1	1	
計			6	17	23	10	2

* American Cyanamide Co., Petition 211. 米国11州からの検体、1957-1958. 表面か軟化抽出

+ n.d.=検出せず

カリフォルニアで乾燥期間に高用量後期散布に続く残留物。ドジン残留物はない

表4 リンゴのマッキントッシュ及びゴールデンデリシャス種の米国におけるドジン残留物

種	施用		ドジン残留物、mg/kg、間隔後(日)							
	濃度 a.i.%	回数	0	4	6-7	10-11	13-17	21-27	31-35	
マッキントッシュ (American Cyanamid Co. Petition 211)	0.063	1						2.62		
		3					6.7	1.8	0.81	
		3						11.5		
		4	17.1				2.6			
		5	10.8				3.5		1.22	0.95
		5	10.5				1.77		1.01	
		7						6.67		
		8	16.05				2.38			
		9	10.21				3.6			
		10	7.2				1.96			
		11	10.1				2.12			
		12	6.05					2.07		1.04
ゴールデン デリシ ヤス(Frear et al.,1960)		1	7.5	2.3	1.7		1.2	0.9	0.6	
		1	4.2	2.0	1.5		0.9	0.6	0.4	
		1	3.6	1.2	0.7		0.3	0.2	0.2	
ゴールデン デリシ ヤス(American Cyanamid Co, Petition 211 1957 trial)		10	3.6	1.2	0.7		0.6	0.2	0.2	
		10	1.5	0.8	0.65		0.5	0.3	0.2	
		10	7.9	2.1	1.9		1.2	0.8	0.6	
ゴールデン デリシ ヤス(American Cyanamid Co. Petition 211 1958 trial)+		10	4.2	1.6	1.7		0.9	0.7	0.4	
		10	2.05	1.65	1.2		0.95	0.55	0.3	
		10	3.2	1.65	1.45		1.35	1.15	0.65	

* 表面の抽出物で決定した残留物

+ 浸した果物の抽出物で決定した残留物

表5 セイヨウナシにおけるドジン残留物¹

種	施用濃度 a.i.%	回数	ドジン残留物 mg/kg 間隔後(日)				
			0	1	3	7	14
Comice	0.08	1	3.97	2.17	2.29	1.41	1.61
	0.08	6					
	0.16	1					
Bartlett	0.08	5					
Bosc	0.09	6					1.04

¹ American Cyanamid Co. Petition 211.

表6 サクランボにおけるドジン残留物¹

種	施用濃度 a.i.%	回数	ドジン残留物 mg/kg、間隔後(日)				
			1	3	7	12	23-
シュミット	0.02	4					0.4-
エンペラー	0.02	4					0.27
フランシス	0.02	5				0.59-0.63	
	0.04	5				1.06-1.18	
ローヤルア	0.04	1	0.7	0.5	0.2		
ン	0.08	1	2.3	1.2	0.2		

¹ American Cyanamide co., Petition 391.

表7 モモにおけるドジン残留物

種類	場所及び年	施用	回数	ドジン残留物 mg/kg、間隔後(日)			
				0	3	6	10-12
サンハイ	ニュージャージー 1961	ドジン0.02%	6				
		ドジン0.02%+	6				
		硫黄0.03%					
		ドジン0.04%	6				
		ドジン0.04%+	6				
		硫黄0.36%					
		ドジン0.08%	6				
		ドジン0.08%+	6				
			硫黄0.72%				
		ニュージャージー 1962	ドジン0.04%	7		0.58-0. 69	
	ドジン0.08%		7		1.18-1. 52		
エルベルタ	アラバマ1963	ドジン0.04%	3				0.19
		ドジン0.08%	3				0.27
ハル	ミシガン1963	ドジン0.04%	1	0.56		0.49	
データなし	ニュージャージー 1963	ドジン0.08%+ キャプタン 0.72%					3.2

¹ American Cyanamid Co., Petition 416

表8 イチゴにおけるドジン残留物

種類	施用	回数	ドジン残留物 mg/kg、間隔後(日)					
			0-1	2	4	6	7-8	11-12
ジャージーベル	0.12%	4	6.1	8.0	5.3		4.3	
データなし	0.12%	2						
	0.12%	3	10.9		12		7.8	
データなし	0.84 kg/ha	5	12.8		14.4			
	0.56 kg/ha	4			4.9			
ポカホンタス	1.12 kg/ha	5	0.5		0.3			
	0.84 kg/ha	5	2.3		0.9			
	0.84 kg/ha	1						0.52
	1.68 kg/ha	1						0.57
	1.68 kg/ha	データなし	41.5		10.1		3.8	3.8
	3.2 kg/ha	データなし			23-33.4		13.2	13.2
ロビゾン	1.45 kg/ha	4				4.4	4.6	3.0
	2.9 kg/ha	4				6.2	7.1	6.2
ペイマスター	1.45 kg/ha	4						3.5
	2.9 kg/ha	4						6.9
アルモア	1.1 kg/ha	4				1.2		1.1
	4.4 kg/ha	4						1.6
ロビゾン	5.8 kg/ha	1		24.4		23.2		

表9 ラボソブドウにおけるドジン残留物

散布	回数	ドジン残留物 mg/kg、間隔後(日)		
		6	10	20
30	1	0.42	1.22	0.91
30	2	1.96	1.72	1.79
30	3	1.58	3.81	2.81

¹ 本試験はイタリアのボローニャで1973年に行われた。

ナシにおける残留物の挙動は、リンゴと類似していた(表5)。

モモの残留物量はドジンが単独で使用された場合は低かったが、キャプタン又は硫黄と共に噴霧した場合は高かった。

イチゴでは、残留物量が比較的高かった(通常5-20 mg/kgの範囲で約40 mg/kgまで)。しかし、通常、約2週間以内に、5 mg/kg以下に減少した。

ブドウ中の残留物は、使用の回数に伴って増加した(表9)。残留濃度と最終施用後の間隔との間に一定の関係はなかった。これは一部は、高施用量のためであろう。

残留物の動態 (原文 p.8)

リンゴ及びリンゴの木

Curry(1962)は、リンゴの木でドジンの移行及び代謝を試験した。葉の低位置の表面に¹⁴C-ドジンを塗布し(10-14日間隔で7回)、最終塗布の1ヶ月後、葉底部表面の活性の5%のみしか同一の葉の先端で検出できなかったことを見出した。施用した枝のりんご16個のうち8個を分析し、ドジンに換算される総残留物の0.006-0.21 mg/kg相当の放射能が存在することが分かった。これは、その期間に使用されるドジン総量の0.2%未満に相当した。リンゴ中の総残留物は、乾燥原料を基にして果肉>皮>種の順に減少する。

ドジンのみ去感受性のある分析方法では、親化合物のすべての残留物が表面に存在したことが示されたことから、実際の放射能は、代謝物によるものと考えられた。Curryは、代謝物が単アミノ酸及びグアニジン部分としてタンパク質及びペプチドに結合する可能性があるという証拠を議論している。Curryの結果は、世界保健機関がリンゴの木における移行の証拠を報告したHamilton(1958)の結果と異なっている。これは、降雨で洗い流されて移行したものと、施用表面及び未施用表面が接触した結果であろう。

土壌

ドジンはパラコートと同等の低移動性により、ほとんど土壌に固定されることが見出された(Gatterdam, 1973)。Goldberg(1969)は、2種の自然に存在する土壌生物(フラボバクテリウム種とアクロモバクター種)が炭素源としてドジンを利用することを明らかにした。彼は、自然条件下の土壌中のドジンの分解は、60日間でおおよそ5%であると推測した。ドジンは一時的に土壌中の微生物活性を阻害するが、土壌の構造又は安定性には影響しないことが報告されている(Rotini, 1972)。

流通している食品中の残留物

ニュージーランドのみが、ドジンが施用されてきたことが知られているリンゴについての情報を提供した。1969年に9検体が分析され、その残留量は0.1~1.5 mg/kgであったが、1971年には5サンプルが分析され、最大0.1 mg/kgが検出された。

残留物の分析方法 (原文 p.8)

Stellerらにより、ドジンの比色法が開発された(1960)。残留物は、メタノールにより果物の表面から抽出されるか、又はメタノール-クロロホルム(2:1)で軟らかくして果実全体から抽出し、そのドデシルグアニジンをブROMクレゾール紫とアルコール緩衝液中で複合体形成させる。この複合体をクロロホルムで抽出し、アルカリ溶液でナトリウム塩指示薬にまで加水分解する。ナトリウム塩水溶液をクロロホルムから分離し、590 nmの吸光度を測定する。2つの抽出法によって得られた結果は、同じであった(以下の表10参照)。

表10 表面抽出と軟化抽出法によって決定された果物のドジン残留物

	ドジン残留物*、mg/kg、処理後の間隔(日)			
	3	14	35	56
表面抽出	1.3	0.7	0.3	1.0
軟化抽出	0.9	0.5	0.3	0.9

* 植物対照で補正する。

評価 (原文 p.8)

殺菌剤であるドジンは、1955年以来、リンゴ黒星病を管理するために使用されてきた。リンゴ黒星病、サクランボ斑点病、モモ縮葉病、ナシ黒星病及びイチゴ葉枯れ病のような様々な作物の病気に対して有効である。

主な使用法は、5-7日の間隔で、1.1-2.2 kg/haを開花前から最初の袋かけまで、必要な場合は追加で1.1kg/haを10回使用する。

ドジンは湿潤性粉末(65%有効成分)、水混和性原液(24%有効成分)として市販されている。

親化合物の残留物は、表層蓄積物あるいは軟化物(macerate)に比色法を適用して測定される。この分析によって実質的にすべての残留物が果物の表面にあることが示された。比色法は、規制目的に適合する。リンゴ中の残留物運命については限られた情報が得られている。放射能標識実験により、ドジン分解物がわずかに移行し、タンパク質やペプチドと結合した単アミノ酸及びグアニジン型の一部として存在することが示された。哺乳動物の代謝に関するデータは得られなかった。

管理下の残留試験データが米国の各地から得られ、ブドウはイタリアから得られた。

リンゴ中残留物は収穫時には一般に0.5 mg/kg未満と低かったが、乾燥状態ではより高い残留物が生じる可能性がある。ドジンの消失は初めのうちは速やかであるが、0.5 mg/kg以下で遅くなる。残留物は、約30日間で5-8 mg/kgから0.6 mg/kg又はそれ以下まで減少した。

残留量と消失速度は、リンゴの種類又はドジンの使用法の違いにより、わずかに影響を受けることが明らかであった。残留物データは1957年と1958年で類似していた。

セイヨウナシ中の残留物動態は、リンゴと類似している。

サクランボにおける残留物はすべての実験において実験直後に比較的lowく、分解は速やかであった。

モモでは、残留物は、ドジンが単独で使用された場合には低いが、キャプタン又は硫黄と同時に使用された場合は高かった。

ブドウの中の残留物は多様である。それらは使用後の間隔より使用回数に直接的に関係するように見える。ワインの製造過程における残留物運命に関するデータは得られなかった。

推奨（原文 p.9）

提供された情報に照らして、親化合物のみに対する下記の暫定許容量を推奨する。

暫定許容量（原文 p.9）

	許容量 mg/kg	推奨に基づく収穫前の使用間隔
リンゴ、セイヨウナシ	2	21
ブドウ、モモ、イチゴ	5	14
サクランボ	2	7

今後の研究又は情報（原文 p.9）

必要(1976による)

1. 動植物中のドジンの代謝試験。

要望

1. 適切な動物種における催奇形性試験。
2. 乳牛が摂取するリンゴ及びブドウ搾り粕中の残留物運命。
3. 米国以外の国における、様々な穀物に関する管理下試験。
4. 桃及びブドウ、ワインの製造過程における管理下試験で得られる残留物の更に詳細なデータ。

ドジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1974）

試験の種類	供試動物等	経路	投与量	結果
急性毒性 (LD ₅₀)	ラット モルモット マウス ウサギ イヌ	経口 経口 経口 経口 経皮 経口		ラット 雄 750-1540 mg/kg、雌 660 mg/kg モルモット 176 mg/kg、 マウス 雄 266-1720 mg/kg、 ウサギ (経口) 535 mg/kg、 (経皮) 雄 2100-10000mg/kg イヌ 2000 mg/kg 嘔吐誘発
急性毒性	ウサギ	経皮	0.12% 水性懸濁液 10 ml/kg	強い皮膚の炎症
			水性ペースト	24 時間で重度の紅斑と浮腫、7 日後:皮下出血、腸間膜リンパ節腫大、充血と胃幽門部肥厚
		結膜囊	10 mg	重度の結膜炎
			0.1 mg 用量の 0.12%懸濁液	一過性の結膜充血、腫脹
	マウス			マウス反復投与で ADP とグリコーゲンレベルの変化
ラット			ラットで低血糖、血中 ATP アーゼ活性増加、肝臓と心筋の ATP 減少、急性ストレスの兆候	
発がん性試験	マウス	経口 混餌	7-21 日 21 mg /kg/日 (経口) ~18ヵ月 82 ppm (混餌)	腫瘍の増加なし 発がん性なし
亜急性毒性	ラット	混餌	3200 ppm (14 週)	成長低下、興奮性と自発運動の亢進
	イヌ	混餌	0、50、200、800 ppm (1 年間)	顕微鏡検査で 800 ppm(すべての動物)、200 ppm(雌 1 匹)で甲状腺に変化(血管増生、充血、刺激による症状、立方上皮の優勢)、過形成はなし。
2 年間慢性毒性/発がん性	ラット	混餌	0、50、200、800 ppm	摂取量と成長の減少が 800 ppm で著しいことから、NOEL=200 ppm、その他の異常は認められない。 発がん性なし
3 世代生殖	マウス	混餌	0、400、800 mg/kg	生殖能、妊娠、生存率に影響なし。剖検、検鏡で異常なし。 800 ppm で哺育率低下のため NOEL=400 ppm
2 世代生殖	ラット	混餌	0、800 ppm	親動物の成長の遅れから NOEL=800 ppm 剖検、臓器重量、血液検査、検鏡で異常なし
変異原性試験				該当する試験なし
その他				○Tovstenko の報告で蓄積係数、閾値、NOEL 等記載があるが、種、投与条件など不明確 ○ヒト、植物について記載

試験の種類	供試動物等	経路	投与量	結果
評価書のまとめ				
	NOAEL		ラット: 10 mg/kg 体重.相当の混餌で200 ppm。 イヌ: 1.25 mg/kg 体重.相当の混餌で50 ppm	
	ヒトADI	0-0.01 mg/kg 体重.		

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
USA	United States of America	アメリカ合衆国
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
G.I. tract	Gastrointestinal tract	胃腸管
a.i.	active ingredient	有効成分

ドジン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1976

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v076pr13.htm>

366. Dodine (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)

ドジン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1976) 目次

一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1).....	35
生化学的特性 (原文 p.1).....	35
注釈 (原文 p.2).....	36
毒性学的評価 (原文 p.2).....	36
ヒトに対する一日摂取許容量の算定 (原文 p.2).....	36
食物中の残留物と評価 (原文 p.2).....	36
監視下試験から得られた残留物 (原文 p.2)	36
残留物動態 (原文 p.3).....	37
残留物の分析方法 (原文 p.5).....	39
評価 (原文 p.5).....	39
推奨 (原文 p.5).....	39
今後の作業又は情報 (原文 p.5)	39
要望.....	40
ドジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1976)	41
略称.....	41

原文 目次

原文ページ

ドジン	1
一日摂取許容量についての評価	1
生化学的特性	1
注釈	2
毒性学的評価	2
ヒト男性に対する一日摂取許容量の算定	2
食物中の残留物と評価	2
監督された試験から得られた残留物	2
残留物の動態	3
残留物の分析方法	5
評価	5
推奨	5
今後の研究又は情報	5
引用文献	6
DODINE	1
EVALUATION	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
COMMENTS	2
TOXICOLOGICAL EVALUATION	2
ESTIMATE OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN	2
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	2
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS	2
FATE OF RESIDUES	3
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	5
APPRAISAL	5
RECOMMENDATIONS	5
FURTHER WORK OR INFORMATION	5
REFERENCES	6

ドジンは、1974年合同会議で評価された。リンゴ、セイヨウナシ、ブドウ、モモ、イチゴ及びサクランボについて、暫定的残留物限界が推奨された。さらなる試験が動植物中の代謝について必要である。会議では、催奇形性、ドジンを施用したリンゴ、ブドウの搾り粕を摂餌した乳牛の経過、米国以外の国での管理下残留試験、モモ、ブドウ、ワインの製造過程についての管理下試験のさらに詳細な情報が望まれることに言及した。

1976年の会議以降得られたデータはこの補遺論文において評価されている。

一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)

生化学的特性 (原文 p.1)

吸収,分布及び排泄

ラット雄12匹を用いて、グアニジン標識¹⁴C-ドジン 5.15 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。尿及び糞は毎日採取した。24、48、96及び196時間後にラット3匹をと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及びと体を分析した。

投与後24、192時間で、それぞれ投与量の41.6%、43.8%が尿中に排泄され、43.6%及び49.9%が糞中に排泄された。すべての検体(尿、糞、胃腸管、ゲージ洗浄液)からの総回収率は96%であった。

ラット2匹に、放射能標識¹⁴C-ドジン 34 mg/kg 体重を投与した後、呼気、尿及び糞を10日間毎日検査した。

ラット2匹の呼気中では、240時間の実験期間を通じて34 mg/kg投与量の0.24%しか¹⁴C二酸化炭素として排出されなかった。そのため、ドジンのCO₂への酸化は、ラットにおける代謝の主な経路とは考えられない。

¹⁴C-ドジンの尿及び糞中への排泄は速やかに起こった。48時間後には、尿及び糞中に総投与量のそれぞれ約52%及び38%が排泄された。240時間後では、これらの経路による総排泄量はわずかに増加しただけであった。ラット組織(血液、肝臓、腎臓、筋肉)中の放射能(¹⁴C-ドジン相当量をppm表示)の保持は、試験に用いた全組織中で、投与後24時間で0.01~0.21 mg/kg、192時間で0.01 mg/kg未満であった。

脂肪中残留物は24時間で9.5 mg/kg、48時間で2.6 mg/kg、192時間で0.01 mg/kg未満であった。放射能残留物の半減期は、試験に用いた全組織で25時間未満であった。

尿、糞及び脂肪中の放射能の性質は、薄層クロマトグラフィー及び同位体希釈分析(共結晶化)の補助により試験された。尿中の放射能スポット20のうち、4つは放射能60~70%からなり、90%以上はドジンによるものであった。このことから、尿中放射能がドジン複合体又は他の誘導體から生じることが示唆される。親化合物ドジン

は、脂肪中で放射能の99%、糞中で70%を占めていた。3つの少量の糞中代謝物は、移動数値は主要尿中代謝物と同様であり、抽出可能な放射能の20～30%を占めた(Cox and Eisner, 1976)。

注釈 (原文 p.2)

吸収、排泄及び代謝の追加試験が報告されている。ラットでは経口投与後の排泄は速やかであり、主に尿及び糞中に排泄された。ドジンは脂肪中の主な残留化合物で、8日で無視が可能なレベルに低下した。ラットの代謝試験の妥当性については、哺乳動物種による蓄積の差に関連して懸念が示された。たとえば、ドジンは、ラットでは速やかに排泄されたが、それと対照的にモルモット及びマウスでは蓄積された。ラットで行われた実験が全面的に重要であるとは考えられないが、ラットにおける代謝に関する新しい試験結果により、以前検討された経口無影響量の、ラット(200 ppm)、イヌ(50 ppm)を説明する情報が追加されたことから、一日摂取許容量(ADI)を推奨することが可能になった。

毒性学的評価 (原文 p.2)

毒性学的影響を及ぼさない量

ラット: 10 mg/kg 体重 相当の混餌で200 ppm

イヌ: 1.25 mg/kg 体重 相当の混餌で50 ppm

ヒトに対する一日摂取許容量の算定 (原文 p.2)

0-0.01 mg/kg 体重

食物中の残留物と評価 (原文 p.2)

オランダ、ニュージーランド及びスウェーデンから報告を受けた。報告書ではドジンの使用パターンと1974年の会議で利用可能な残留物上限の情報が確認されたのみであった。米国のメーカーは、前述で議論したラット及びリンゴの葉の代謝試験の結果を提出した。ドイツにおける3箇所のリンゴの残留物試験の結果も利用可能であった。

他の「望ましい」と指摘される情報は、入手できなかった。

監視下試験から得られた残留物 (原文 p.2)

1975年に、ドイツの3箇所でリンゴにおけるドジン残留物に関する野外実験が行われた(American Cyanamid, 1976a)。結果を表1に要約する。

表1. ドイツで処理されたリンゴにおけるドジンの残留物

場所	種	散布	間隔 (週)	残留物 (mg/kg)
Hove	紅玉	1.125 kg/ha, 65%を2回散布	16 & 17	<2.0
Jork	マーシュ	W formulation	16 & 17	<2.0
Moorende	グロスター		17 & 22	<2.0

分析は、比色法によって行われた。対照として、0.5 mg/kgの代替ドジン(植物ブランク)が使用された。試料は、サンプリングから分析まで凍結された。強化試料からの回収は、89~109%であった。

残留物動態 (原文 p.3)

植物

1974年の会議(FAO/WHO, 1975)は、¹⁴C標識ドジンを使用したリンゴの木におけるドジンの代謝について Curry(1962)による試験に注目した。試験では、トレーサー実験の性質から、葉及び果実中の総放射能の動態及び分布のみが示された。果実中の放射能がアミノ酸及びグアニジン部分によるタンパク結合残留物である可能性などいくつかの推測を除いて、代謝物を特定する試みは行われなかった。1974年の会議は、変化した代謝物の同定を含めた、追加の代謝データを求めた。

実生リンゴの木に関する1976年の代謝研究の報告は、合同会議で利用された(American Cyanamid Co., 1976b)。植物(温室)に、2 kg a.i./ha.相当の¹⁴C-ドジンを噴霧した。総放射能、及び表面洗浄液、抽出及び非抽出沈着物の放射能分布を8週間追跡した。ドジン放射能代謝物8種が2次元薄層クロマトグラフィーによって分離されたが、同定は行われなかった。本試験は、(a)新たな成長部分への移行はわずかであった(若葉で1 mg/kg) (b)大部分の残留物が未変化ドジンであるというCurryの初期の結論を確認したという点で価値がある。

代謝物は同定されなかったが、本研究は総残留物に占めるドジンの割合を示した点で、毒性学的重要性の評価にいくつかの付加的基礎を提供した。表2は8週間の葉の総非抽出残留物、表3は葉の抽出物中の代謝物と親化合物の相対比を示す。

表2 リンゴの葉中の非抽出物の総放射能(mg/kg ドジンとして表示)

時間(週)	残留物の放射能 ドジンとして表示、mg/kg
0	60.3
1	60.9
2	60.3
4	51.2
8	43.3
8(新たな成長部位への転流)	1.0

表3. リンゴの葉抽出物で検出されたドジン由来代謝物の分布

代謝物番号	スポットの 座標	放射能(ドジン当量、mg/kg)				
		施用後期間(週)				
		0	1	2	4	8
1(ドジン)	55-50	7.3	7.9	9.6	6.9	5.8
2a	50-37		0.8	0.7	-	-
2	50-35		1.0	1.7	2.7	2.1
3	41-25		0.5	-	0.9	0.7
4	38-25		0.5	<0.1	1.2	0.9
5	47-18		<0.1	1.0	0.6	-
6	38-14		0.4	-	1.1	0.7
7	35-16		1.1	1.9	1.2	2.4
総 ¹⁴ C抽出 残留物		7.3	11.8	15.7	14.6	14.0

加工及び調理

ゼネラル・フーズ社及びデルモンテ社(米国環境保護庁(EPA)、1975)によって、ハウレンソウの調理や加工によるドジン残留物の減少に関する試験が実施された。ドジンは野外で施用され、5.4-18.3 mg/kgの残留物を有するハウレンソウが、缶詰製造及び冷凍の前に洗浄された。洗浄したハウレンソウの残留物は、洗浄しないハウレンソウの26%であった。湯通しして冷凍した、又は缶詰にしたハウレンソウでは、洗浄しないハウレンソウ中の残留物のそれぞれ16%及び7%であった。事前に洗浄せずに冷凍、又は缶詰にした場合ではそれぞれ61%及び25%であった。第2の実験では、洗浄によってハウレンソウ残留物は約66%に減少したが、家庭での調理によるドジン残留物のさらなる減少はみられなかった。

残留物の分析方法（原文 p.5）

これまで規制の分析に利用できる方法は、Steller(1960)の比色定量法のみであった。Newsome(1976)による新たなガスクロマトグラフィー(GC)法により、大きく前進した。この方法はメタノール抽出、クロロホルムによる分離及び電気化学(EC)検出によるヘキサフルオロアセチルアセトン誘導体のGCを含む。この方法の変更は、10及び20 mg/kgの強化レベルでハウレンソウを使って規制の分析として有用であることが米国国立研究所において検証された。

評価（原文 p.5）

1974年の会議によって推奨された暫定最大残留物限界は、動植物における催奇形性試験、施用したリンゴ及びブドウ搾り粕を餌とした乳牛の経過、米国以外の国からの多様な作物での監督された試験、モモ、ブドウでの監視下試験のさらなる詳細、ワイン中の残留物に関する追加情報を条件とした。

1974年の会議で必要と指摘された点は部分的に、必要に応じて提供された。望ましいと指摘された項目は、ドイツのリンゴによる限られた残留物試験を除いて利用可能ではなかった。

分析手法の著しい進歩は、誘導体を測定するNewsomeの電子捕獲型GC法の発達による。有用な情報は、加工及び調理における残留物の削減に利用された。ハウレンソウの洗浄、缶詰製造、湯通しによって残留物の著しい減少が認められたが、家庭での調理では目に見える減少はみられなかった。

推奨（原文 p.5）

ADIが今回、割り当てられたため、1974年合同会議によって推奨された暫定最大残留物限界は、最大残留物限界に変更される。付加的限界は推奨されない。

今後の作業又は情報（原文 p.5）

必要（更に最大残留物限界が推奨される前に）

1. リンゴ及びブドウの搾り粕の摂餌が、肉及び乳汁への残留物の原因になるか否かを決定するための、大型動物の混餌投与試験。
2. 1976年の試験で示された濃度がWHOによって毒性学上有意とみなされた場合、作物中に生成した代謝物の同定。

要望

1. ラット以外の種でのドジンの代謝試験(好ましくはモルモット及び(又は)イヌ)。
2. 適切な動物種における催奇形性試験。
3. 適切な変異原性試験。

ドジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1976）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性			該当する試験なし
慢性毒性			該当する試験なし
発がん性			該当する試験なし
生殖			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性			該当する試験なし
その他			放射能標識ドジン投与による薬物動態試験（吸収、分布、排泄）
			植物による試験の記載あり

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
USA	United States of America	アメリカ合衆国
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
a.i.	active ingredient	有効成分
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
EC detection	Electrochemical detection	電気化学検出
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー

ドジン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1977

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v077pr24.htm>

402. Dodine (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)

ドジン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1977) 目次

食品中の残留及びその評価	47
残留物運命	47
評価(原文 p.1)	47
提言(原文 p.2)	48
追加試験及び追加情報(原文 p.2)	48
要望(原文 p.2)	48
ドジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1977)	49
略称.....	49

原文 目次

原文ページ

ドジン	1
説明	1
食品中の残留及びその評価	1
残留物運命	1
リンゴ中	1
評価	1
提言	2
追加試験及び追加情報	2
要望	2
DODINE	1
Explanation	1
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	1
FATE OF RESIDUES	1
In apples	1
APPRAISAL	1
RECOMMENDATIONS	2
FURTHER WORK OR INFORMATION	2
Desirable	2

402 ドジン(食品中の農薬残留物: 1977 年の評価)

ドジン

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR) 1977 年

説明

ドジンは、1974 年の合同会議(FAO/WHO 1975)により再調査され、動植物中における代謝試験が要求された。

さらに、以下の情報が必要であると考えられた。

1. 適切な動物種における催奇形性試験。
2. 乳牛に与えられた、リンゴ及びブドウの搾りかす中の残留物運命。
3. 米国以外の国における、様々な作物の監視下試験。
4. モモ及びブドウの監視下試験及びワインの加工過程で生じる残留物に関するさらなる詳細。

残留農薬に関するコーデックス委員会の第 9 セッション(1977 年)において、暫定許容値が、1976 年合同会議の提言に基づく最大残留物基準値に変更された。

カナダ及びアメリカ合衆国の代表団の要請と、データを支持する国際連合食糧農協機関(FAO)と世界保健機関(WHO)の代表による介入の後、コーデックス委員会はリンゴ及びセイヨウナシの基準値案を 5 mg/kg に変更することを決定した。

食品中の残留及びその評価

残留物運命

リンゴ中

アメリカンシアナミド社(American Cyanamid Co)により、リンゴ中のドジンの運命に関する試験結果が提出された。

65%水和剤中に配合された ^{14}C 標識ドジンをリンゴ果実にスプレーした。

分析によると、ドジンはゆっくり表面から吸収され、収穫時の外表残留物が残存する残留物のかなりの部分を占めている。

ドジン残留物は安定である。

散布から 4 週間後には、残留物は最初の沈着物の 62~80%になる。

最初の沈着のうち 35%~80%は、収穫時においてもまだ残留している。

ドジン残留物のみが観察された。

評価(原文 p.1)

1974 年合同会議及び、リンゴ及びセイヨウナシの最大残留物基準値を変更することを決定した、残留農薬に関

するコーデックス委員会の第9セッションにより要請された、いくつかの追加情報の観点から、この化合物の再評価を行った。

リンゴ中の残留物は安定しており、残留物は主に皮で検出され、それらは親化合物のみで構成されていた。

既存データをわずかな新しい情報と共に再検討することにより、収穫前7日間に基づき、リンゴ及びセイヨウナシの最大残留基準値を5 mg/kg に設定する必要性が裏付けられた。

提言(原文 p.2)

以前推奨されていたリンゴ及びセイヨウナシの最大残留基準値(2 mg/kg)を下記のように改正する。

<u>商品</u>	<u>基準値 mg/kg</u>
リンゴ、セイヨウナシ	5

追加試験及び追加情報(原文 p.2)

要望(原文 p.2)

1. リンゴ搾りかす及びブドウ搾りかすを摂餌した場合、肉及び乳汁への残留に寄与するか否かを決定するための大型動物による混餌投与試験。
2. ラット以外の動物種、好ましくはモルモット及び/又はイヌでのドジンの代謝試験。
3. 適切な動物種での催奇形性試験。
4. 適切な変異原性試験。

ドジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1977）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口又は腹腔内)			該当する試験なし
90日間亜急性経口毒性			該当する試験なし
発がん性試験			該当する試験なし
2年間慢性毒性/発がん性			該当する試験なし
繁殖毒性/胎児毒性			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性:小核試験			該当する試験なし
変異原性(外因性代謝システムあり)			該当する試験なし
その他残留試験	リンゴ果実	65%水和剤 ¹⁴ C標識ドジン	主に皮に残留 残留物は親物質のみ 収穫時にも35~80%が残留 リンゴ及びセイヨウナシの最大残留基準値を5 mg/kgに改正
			ADIについて記載なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

ドジン 評価書和訳と情報整理

JMPR 2000

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr05.htm>

Pesticide residues in food 2000 : DODINE

ドジン 評価書和訳と情報整理 JMPR (2000) 目次

説明 (原文 p.1)	54
1. 生化学的観点 (原文 p.2)	54
(a) 吸収、分布及び排出 (原文 p.2)	54
(b) 生体内変化 (原文 p.2)	55
2. 毒性試験 (原文 p.4)	57
(a) 急性毒性 (原文 p.4)	57
(b) 毒性の短期試験 (原文 p.5)	58
マウス (原文 p.5)	58
ラット (原文 p.6)	59
イヌ (原文 p.10)	62
(c) 長期毒性試験及び発がん性 (原文 p.11)	64
ラット (原文 p.13)	66
(d) 遺伝毒性 (原文 p.15)	67
(e) 生殖毒性 (原文 p.16)	68
(i) 多世代試験 (原文 p.16)	68
ラット (原文 p.16)	69
(ii) 発生毒性 (原文 p.17)	69
ラット (原文 p.17)	69
ウサギ (原文 p.18)	70
(f) 特殊試験: 腸運動性 (原文 p.18)	71
3. ヒトでの観察 (原文 p.19)	71
コメント (原文 p.19)	71
ドジンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JMPR 2000)	78
略称	80

食品中の残留農薬 2000:DODINE (ドジン)

初稿作成者: Virginia A. Dobozy, 米国環境保護庁(ワシントン DC, 米国)

説明

1 日許容摂取量

生化学的観点

吸収、分布及び排出

生体内変化

毒性試験

急性毒性

短期毒性試験

長期毒性試験及び発がん性

遺伝毒性

生殖毒性

多世代試験

発達毒性

特殊試験:腸運動性

ヒトでの観察

コメント

参考文献

説明 (原文 p.1)

ドジンは、1974 年に JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues: FAO/WHO 合同残留農薬会議) で初めて評価され、その時の暫定的な ADI (1 日許容摂取量) 0~0.1 mg/kg 体重という数値は、イヌの甲状腺に及ぼす作用に関する 1 年間試験において、NOAEL (無毒性量) が 50 ppm (1.25 mg/kg 体重/日) であったことに基づいて設定された (補遺 1、参考文献 22)。この時の会議では、ドジンの動植物における代謝試験が必要であり、適した動物種での催奇形性試験の試験結果を得ることが望ましいとされた。このため、1976 年の同会議では、追加的なラットの代謝データが評価された。ADI は 0~0.01 mg/kg 体重 (補遺 1、参考文献 26) のまま維持された。これまでに相当数の試験が実施されている。ドジンは今回の会議では CCPR (残留農薬部会) の定期審査プログラム内で再検討された。

1 日許容摂取量に関する評価

1. 生化学的観点 (原文 p.2)

(a) 吸収、分布及び排出 (原文 p.2)

ラット

40 又は 400 mg/kg 体重の [^{14}C -グアニジン]ドジン (放射化学的純度、99%) の単回投与又は 40 mg/kg 体重/日の未標識ドジンを 14 日間投与した後の 15 日目に 40 mg/kg 体重の放射標識ドジンを単回投与し、ドジンの吸収、分布及び排出を雄雌各 5 匹の Sprague-Dawley ラットの複数群で試験した。予備試験では、雄雌各 1 匹の Sprague-Dawley ラットに 40 又は 400 mg/kg 体重の [^{14}C]ドジンを単回で強制経口投与し、 ^{14}C の呼気中への排出率を測定した。この化合物は静注投与に適した賦形剤中に不溶性であるため、静注投与できなかつた。投与の 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に尿、糞及び呼気を採取した。全被験動物を 72 時間後にと殺した。低用量群のラットは大半の放射能標識を尿中及び糞中に排泄したが、高用量群では放射能標識の排出が不完全であった。このため、主要試験では、動物を 120 時間以上観察した。呼気中に排出されたのは総投与量の 1%未満であったため、二酸化炭素及び呼気は主要試験では収集しなかつた。

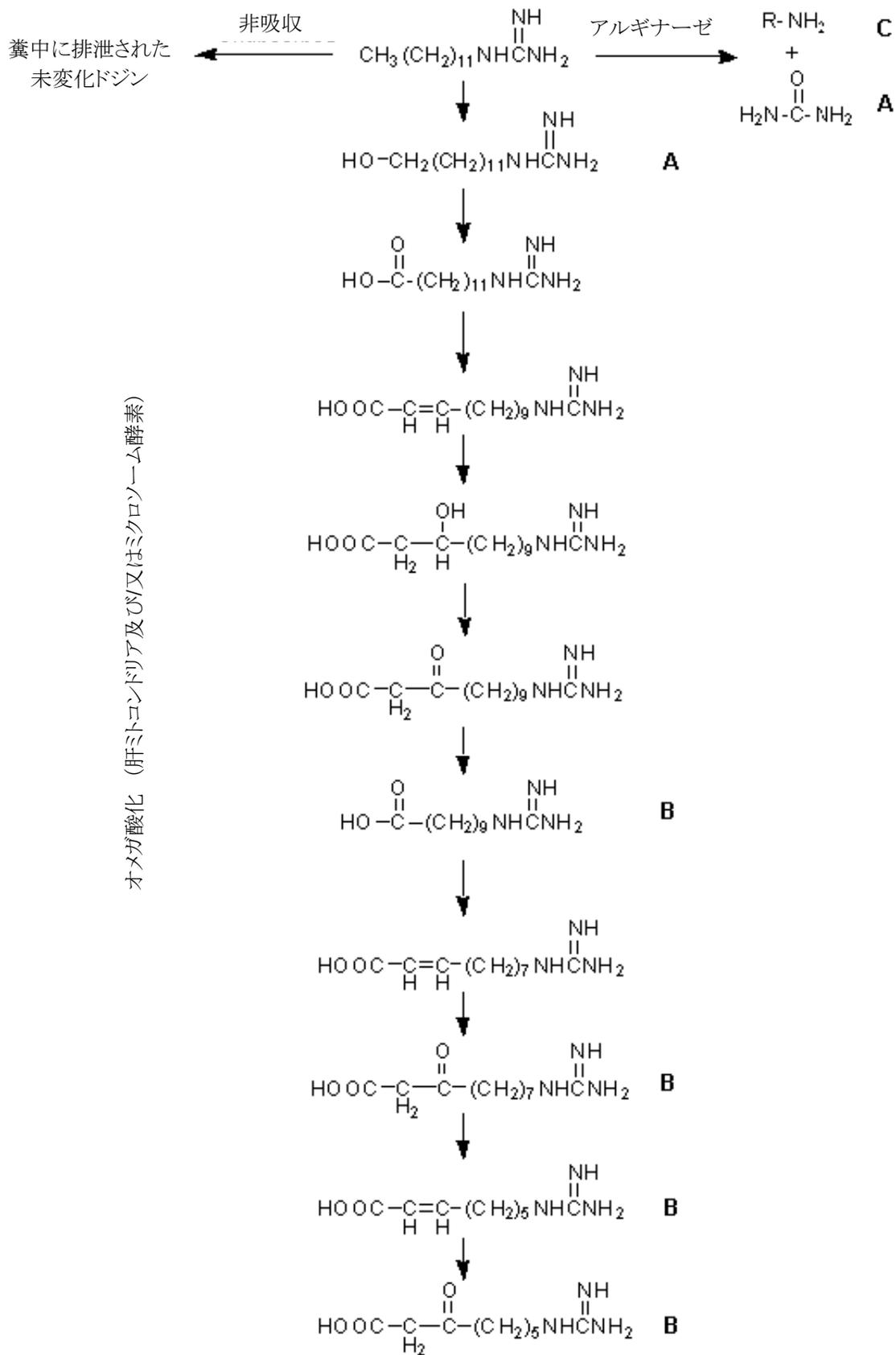
主要試験では、総投与量の 41~45%が尿中に、48~60%が糞中にそれぞれ排泄され、投与した放射能標識の 12 時間後の全回収率は 94~102%であった。低用量を単回及び反復投与した雄雌は、投与後 48 時間以内に大半の放射能標識を尿中 (投与量の 39~44%) 及び糞中 (同 50~56%) に排泄し、高用量を単回及び反復投与した雄雌も投与後 96 時間までに大半の放射能標識を尿中 (投与量の 40~41%) 及び糞中 (同 42~46%) に排泄した。しかし、120 時間までには尿中及び糞中に排泄された量がすべての投与群でほぼ同じになった。実質的には、非放射能標識 (3.4%) は投与後 120 時間以内に組織中で回収された。一般に、組織中の放射能標識量は雄も雌も同程度であった。これよりも大量に検出されたのは消化管 (0.2~1.1%) (投与量中の%で示す)、筋 (0.2~0.6%) 及び皮膚 (0.1~0.2%) であった。投与量の 1.1%を超えた組織はみられなかつた。被験ラットの死骸中の含有率は 0.6~0.9%であった (Reddy ら、1999 年)。

(b) 生体内変化 (原文 p.2)

ドジンの代謝は広範囲に及び、非代謝性の親化合物は尿中で検出されなかつた。一般に、代謝プロフィールは雄雌の間でも、全投与群の間でも類似していた。尿中では 4 種類の代謝物質が検出された。主要な代謝物質はドジンのアルコール、ヒドロキシドデシルグアニジン、オメガ酸化生成物であることが確認され、このような物質が投与量の 11~24%を占めていた。尿中のこの代謝物質の量は、雌は雄よりやや多かつた。これ以外の代謝物質の量は尿素と同定され、投与量の 3.3~5.0%が尿中に排泄されていた。投与量の 7.5~12%を占める代謝物質が確認されず、この物質は暫定的に、ドジンのアルカン副鎖のベータ酸化生成物から生成された酸性物質の混合物のひとつと同定された。最後に残った物質は投与量の 3.7~14%を占めていた。これは、尿サンプルの加水分解酵素による培養からグルクロニド又は硫酸抱合体ではないことが確認された。

糞サンプルでは、この親化合物は主要な化合物 (投与量の 39~55%) であり、高用量で単回で投与されたラットでは低用量で単回又は低用量で反復投与されたラットよりもやや多い糞中への排泄がみられた (Reddy ら、1992 年)。

ドジンの代謝経路の概略を図 1 に示す。



オメガ酸化 (肝ミトコンドリア及び又はミクロソーム酵素)

図1 ラットにおけるドジンの代謝経路

A, 尿中に同定された ;B, 尿中に暫定的に同定された ;C, R 基は未同定

2. 毒性試験（原文 p.4）

(a) 急性毒性（原文 p.4）

経口、皮膚適用、吸入又は眼又は皮膚に対するドジンの急性毒性の試験を表1に要約した。ドジンは経口投与の場合にマウス及びラットに対して軽度の毒性がみられた。ラットでの臨床徴候には、排出又は排泄に起因する異常排便、さまざまな変色部位、機能低下、脱出陰茎及び筋の協応性の障害などが挙げられる。剖検では腹部及び又は腸の膨張及び異常な腹部癒着が観察された。ドジンは皮膚適用の場合にはラット又はウサギに対しては毒性がみられないが、吸入によって暴露した場合にはラットに対して強い毒性が認められた。臨床徴候には過呼吸、不動、無気力、不安定歩行、触れると冷たい、立毛などがみられる。ドジンは1件の試験ではウサギの眼に対してきわめて刺激性であり、皮膚に対しても軽度の刺激性であったほか、別の試験でも強度の刺激性であった。ドジンはモルモットの皮膚感作物質ではなかった。

表 1. ドジンの急性毒性

種	性別	経路	純度 (%)	LD ₅₀ or LC ₅₀ (mg/kg 体重 or mg/L)	参照
マウス	雄	経口	97	1720	Levinskas et al. (1961)
ラット	雄	経口	97	750-1540	Levinskas et al. (1961), JMPR(1975)
	雌			660	
ラット	雄	経口	NR	1931	Environmental Protection Agency(1987)
	雌			1117	
ラット	雌雄	経口	96.7	851	Kern (1999a)
ラット	雌雄	経皮	96.7	> 5000	Kern (1999b)
ウサギ	雌雄	経皮	NR	> 2000	Environmental Protection Agency(1987)
ウサギ	雌雄	経皮	NR	7日目で激しい炎症	Environmental Protection Agency(1987)
ウサギ	雌雄	経皮	96.7	わずかに炎症	Kern (1999c)
モルモット		皮内	96.7	変化なし	Manciaux (1999)
ラット	雄	皮内	100	0.47	Kenny (1999)
	雌			0.44	
ウサギ	雄	眼内	NR	21日目で激しい角膜混濁	Environmental Protection Agency(1987)
ウサギ	雌雄	眼内	96.7	激しい炎症	Kern (1999d)

(b) 毒性の短期試験 (原文 p.5)

マウス (原文 p.5)

範囲測定試験では、ドジン(純度 95.3%)を 0, 100, 250 又は 625 ppm の定濃度で雄雌各 5 匹の CD-1 マウス群の食餌に入れて 8 週間投与した。投与の 3 週間後に 100 ppm で投与した群の濃度を 1,250 ppm に増大させたが、毒性作用は観察されなかった。0, 250, 625 及び 1,250 ppm は雄では 0, 49, 110 及び 230 mg/kg 体重/日、雌では 0, 61, 150 及び 260 mg/kg 体重/日にそれぞれ相当した。死亡及び臨床徴候は 1 日 1 回モニターし、体重及び食餌摂取量は投与の開始前及び投与期間中に毎週測定した。剖検時に対照群及び高用量のマウス群から採取した心臓、腎、肝、肺及び脾臓の重量を測定し、著明な異常のみられる組織については顕微鏡で検査した。

1, 250 ppm で投与した群で雌 1 匹が死亡したことは、このマウスの投与量を増大させた直後であることから投与関連であると考えられたが、死亡の原因は剖検では確認できなかった。剖検での非特異的な所見には、対照群よりも著明な変色、肺の顕微鏡的うっ血、色素沈着の低下及び脾臓の軽度な細胞減少などが挙げられた。1, 250 ppm に投与量を増大させたマウスの体重増加は第 7 週まで止まっていた。この 8 週間での全体的な体重増加については雄が 18%、雌が 34%それぞれ減少した。250 ppm 群の雌の減量率は用量反応相関に欠けることから治療とは無関係であると考えられた。100/1,250 ppm 群のマウスの食餌摂取量は第 5 週から緩やかに減少した。この用量群の雌は脾臓の絶対重量の統計的に有意な減少がみられたが、この作用は体重減少の結果であると考えられ、顕微鏡的变化は認められなかった。100/1,250 ppm 群のすべての雄及び 5 匹中 3 匹の雌には軽度な肝の好酸球増加症がみられたが、その原因は特殊染色法でも確定できなかった。体重増加の減少及び肝の好酸球増加症に基づき、NOAEL(無毒性量)は 110 mg/kg 体重/日に相当する 625ppm とした(Mulhern ら、1998 年)。

スイス CR1:CD@-1(ICR)BR マウスの雄雌各 10 匹の群において、雄には 0, 24, 48, 94, 180 及び 350 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 150, 300, 600, 1,250 又は 2,500 ppm のドジン(純度、94.1%)含有の食餌、雌には 0, 31, 60, 120, 220 及び 300 mg/kg 体重/日に相当する食餌をそれぞれ 13 週間摂取させた。このうちの雌 4 匹には最初の 2 週間だけ 2,500 ppm 含有の食餌を摂取させた。このようなマウスには死亡前に全身性の悪化がみられ、その症状には活動、呼吸数及び体温の低下のほか、振戦、全身性の蒼白又は青みがかかった皮膚、部分的に閉じた眼、脱水症、虚弱及び尾の硬直などが挙げられた。組織学的所見には脾臓のリンパ球萎縮及び又は胸腺のリンパ球萎縮/壊死が含まれていた。このようなマウスの死亡前の状態に加え、生存しているマウスに類似の作用が認められなかったことに基づき、このような所見はストレス関連であると考えられた。最高用量群の雌の 4/10 匹にみられた尾の硬直を除き、投与関連の眼の変化又は異常な臨床徴候は認められなかった。

特に投与した最初の週に、2,500 ppm 群の雄に有意な体重低下(17~24%)及び食餌摂取量の低下(対照群よりも 30~50%低下)が認められ、1,250 ppm 群の雄にも、やや軽度ではあるが同様の低下が認められた。2,500 ppm 群の雌の体重は対照群よりも低値であったが、統計的有意差は認められなかった。2,500 ppm 群の雄(68%)及び雌(36%)及び 1,250 ppm 群の雄(11%)は、対照群と比較して全体的な体重増加率が低かった。食餌摂取量には群間差がみられたが、飼料効率の阻害は示されなかった。血液学的試験では、高用量群の雄の好中球増加症及び好酸球減少症が明らかになった。臨床生化学的分析では、2,500 ppm

群の少数のマウスで、血中尿素窒素の有意な上昇のほか、総ビリルビン値及びアスパラギン酸アミノ酸転移酵素活性のわずかな上昇が明らかになった。2,500 ppm 群の雄ではさまざまな器官の絶対重量及び相対重量に関して対照群との間で有意差が認められ、1,250 ppm 又は 2,500 ppm 群の雌では腎重量が有意に高値となり、2,500 ppm 群の雌では肝重量が有意に高値となった。肉眼的検査及び病理組織学的検査からは投与に起因する変化は示されなかった。血中尿素窒素濃度及びアスパラギン酸アミノ酸転移酵素活性にみられた変化のほか、一部の器官の重量の増大は、マウスの全体的な栄養状態に起因すると考えられた。他の用量群では有害作用は認められなかった。NOAEL は体重ならびに食餌摂取量の低下に基づき、94 mg/kg 体重/日に相当する 600 ppm とした (Kangas, 1994 年)。

ラット (原文 p.6)

雄雌各 10 匹の Sprague-Dawley ラットのうち、雄には 0, 47, 71 及び 87 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 500, 750 及び 1,000 ppm で、雌には 0, 50, 72 及び 92 mg/kg 体重/日で定濃度のドジン (純度、94.07%) をそれぞれ 4 週間以上投与した。エンドポイントは死亡、臨床徴候、体重、食餌摂取量、血液学的検査、臨床化学的検査及び特定器官の重量を評価した。全ラットを肉眼的に剖検し、対照群及び高用量のラット群からの選択した組織を組織学的に試験した。

試験中に死亡及び毒性の投与関連の臨床徴候はみられなかった。雄雌 2 つの高用量群のラットの平均体重は有意に低下したほか、この 4 週間の試験中の平均体重増加率も低下した。対照群との差は 750 ppm 群の雌を除き、統計的に有意であった。平均食餌摂取量については、最高用量群のラットは試験期間を通じて有意に低下し、中間の用量群のラットは 4 週間のうち 3 週間が有意に低下した。投与した雄にみる白血球数の軽度の減少、投与した全ラットにみるアラニンアミノ基転移酵素活性の低下及び高用量の雄のグルコース濃度の低下は毒性学的に有意ではないとされた。いくつかの器官の相対重量にみる治療群と対照群との間の差は、体重の減少が原因であった。NOAEL は、体重増加率及び食餌摂取量の低下に基づき、47 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm とした (Batham, 1994a 年)。

雄雌各 10 匹の Sprague-Dawley ラットのうち、雄には 0, 18 及び 68 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 200 及び 800 ppm で、雌には 0, 19 及び 77 mg/kg 体重/日で定濃度のドジン (純度、98.6%) をそれぞれ 28 日間投与した。試験中に死亡、臨床徴候、体重及び食餌摂取量を測定した。剖検時に腎及び肝の重量を測定した。対照群及び高用量群のラットの消化管器官 (胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、直腸及び肛門) を顕微的に試験した。

試験の 8 日目及び 15 日目に高用量群の雄に統計的に有意な平均体重の 5~7% の低下が認められたほか、この用量群では 1 日~8 日までの体重増加率が雄雌ともに有意に低下した。他の期間で観察された低下率は統計的に有意ではなかった。試験全体 (1~28 日) では、雄の 14% 及び雌の 17% が低下した。この試験で残存したマウスに関する平均食餌摂取量については、試験の 8 日目及び 15 日目に高用量群の雄で 8~10% と有意に低下し、この数値は対照群よりはやや低いものの有意ではなかった。肝の絶対重量及び (体重に対する) 相対重量は高用量群の雌ではやや低下した。消化管では投与関連の肉眼的又は顕微的变化は認められなかった。この高用量群の雌の肝は試験しなかったため、肝重量の低下に及ぼす毒性学的な意味は明らかではない。NOAEL は、両性のラットの体重増加率の低下及び雄の食餌摂取量の

低下に基づき、18 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm とした (Dange, 1997 年)。

雄雌各 10 匹の Sprague-Dawley ラットに 4 週間、0, 75, 100 又は 200 mg/kg 体重/日の用量のドジン (純度、94.7%) の強制経口投与を実施した。対照群の雄雌 10 匹のラットにはビヒクル (0.5%メチルセルロース) を試験群と同じ用量 (5 mL/kg 体重/日) で投与した。高用量群のラットへの投与は、雄 9 匹及び雌 6 匹が死亡したため打ち切りとし、この群の残存したラットは投与の 12 日後にと殺した。第 4 週に生じた 100 mg/kg 体重/日の用量群での雌 4 匹の死亡は、治療関連であると考えられた。75mg/kg 体重/日の用量群の雌 1 匹は投与した最初の週に死亡していた。4 週間全体で観察された用量関連の臨床徴候には、流涎、健康状態の悪化、呼吸困難、腹部硬直、時には粘膜物質を含有した白色及び又は軟便のほか、頭部及び又は尿生殖器部位の汚染などがみられた。

2 つの高用量群及び時には最低用量群のラットにも、体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下が観察された。高用量群のラットでは 2 週間で、中等度の用量群では 4 週間で、白血球ならびに赤血球パラメータの増大を含む臨床病理学的に有意な変化が認められた。臨床化学検査からは、血中尿素窒素濃度、総ビリルビン値及びリン値の増大、アラニンアミノ基転移酵素活性の増大、グルコース濃度、総タンパク、アルブミン、グロブリン、塩化物の値の低下及びアルカリホスファターゼ活性の低下が明らかになった。このような変化の大半は、ラットの食物摂取ならびに体重増加の低下及び消化管への刺激作用に及ぼすドジンの重大な作用と関連していると考えられた。

中等量群の雄 (肝、肺及び脳の平均絶対重量) と低用量ならびに中等量群の雌 (脳の平均絶対重量) との間では、器官の絶対重量及び相対重量に有意差が認められた。最大 12 日間で 200 mg/kg 体重/日のドジンを投与したラットには、腹部、脾臓、胸腺、副腎及び腸に肉眼的病変及び顕微的病変が生じた。75 及び 100 mg/kg 体重/日を投与したラットの消化管検査からは、腹部の浮腫、混合細胞浸潤及び扁平粘膜過形成が示された。また、100 mg/kg 体重/日を投与したラット群では過角化、びらん、前胃の潰瘍も示された。ドジンの肝酵素に及ぼす作用は組織病理学的には反映されなかった。NOAEL はいずれも確認できなかった (Batham, 1994b 年)。

雄雌各 10 匹のウイスターラットの群において、雄には用量 0, 3.6, 14 及び 56 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 50, 200 又は 800 ppm、雌には 0, 3.9, 15 及び 60 mg/kg 体重/日に相当するドジン (純度、95%) を食餌に混ぜ、それぞれ 90 日間投与した。用量 400 ppm の群では成長の抑制が全く生じなかったことから、7 日目に 800 ppm に増量した。ラットの全身状態を毎日観察し、試験開始時及び隔週に体重を記録した。食餌摂取量はケージ (各 5 匹) ごとに毎週測定した。血液学的検査、臨床化学的検査及び尿検査のエンドポイントは、試験の終了時に分析した。試験開始時及び第 12 週目に眼底鏡検査を実施した。剖検時には、全ラットの選択した組織を計量したほか、対照群及び高用量群のラットから選択した組織を顕微的に検査した。

いずれの群でも死亡又は毒性の臨床徴候はみられなかった。眼底鏡検査による異常は検出されなかった。高用量群のラットは雄雌ともに試験全体を通して平均体重が低値であり、一部の期間では対照群との差が有意であった。試験全体 (0~91 日) では、高用量群の体重増加率が雄で 10%、雌で 11%低下した。試験

全体を通して高用量群の雄の平均食餌摂取量は対照群よりも低値であり、その差は小さく、統計的に有意ではないものの、高用量群の雌ではその差が統計的に有意であり、ほとんどの期間で10～15%低下していた。高用量群のラットの平均ヘモグロビン粒子濃度の統計的に有意な低下及びリンパ球と好中球との比率の変化は、毒性学的には有意ではないと判断された。また、臨床化学的パラメータにみるいくつかの有意差も、変化の規模が小さいか又は用量依存性に欠けるという理由から、毒性学的には有意ではないとされた。腎、心臓及び精巣の重量の変化も、このような器官に顕微的变化がみられないことから毒性学的に有意ではないとされた。NOAELは両性のラットの体重及び体重増加率の低下のほか、雌の食餌摂取量の低下に基づき、14 mg/kg 体重/日に相当する200 ppmとした(Linaら、1984年)。

ドジン(純度、98%)を脱イオン水で湿らせ、雄雌各10匹のCrI:CD®-IGS(SD)BRラット群の剃毛した無傷の皮膚に0, 50, 125又は200 mg/kg 体重/日の用量で、計20回塗布した(6時間/日、5日/週×4週間)。この用量は、雄雌各1匹に200, 350又は500 mg/kg 体重/日の用量で連続5日間実施したパイロット試験に基づいて選択したが、著明な臨床徴候又は体重におよぼす作用はみられなかった。炎症の発生率は報告では全群がほぼ同程度であり、きわめて軽微～重篤な紅斑、きわめて軽微な浮腫、落屑、痂皮形成及び皮膚の青白化などがみられた。低用量群の雌1匹に弛緩症が観察された。主要試験では、必要に応じて適用部位を移動させ、重篤な炎症の誘発を軽減した。塗布する前に炎症が観察された場合は、剃毛した領域内で重篤な炎症のみられない部位に塗布した。このため、全体表の10%未満の領域に塗布した。塗布する前に、身体状態、体重及び食餌摂取量を評価した。試験中はラットの死亡及び瀕死の有無を2回/日観察した。身体診察は毎週実施し、その際に適用部位の皮膚炎症の徴候に関して評価した。体重及び食餌摂取量を毎週測定した。最終塗布の時に、血液学的、臨床化学的及び尿検査パラメータを測定した。試験の第3週目の治療前に眼底鏡検査を実施した。最終塗布の時に生存していた全ラットについては、完全な剖検を実施した。選択した器官を計量し、塗布した皮膚及び塗布しなかった皮膚を含む選択した組織を顕微的に検査した。

最終塗布の時に生存していた全ラットには治療関連の毒性の臨床徴候は認められなかった。2つの高用量群では皮膚炎症が広範囲にみられ、雌は雄よりも罹患率が高かったほか、両投与群では軽微～重篤な浮腫及び紅斑が認められた。

また、落屑、局所性痂皮及び痂皮形成、瘡蓋、皮膚の青白化、表皮剥奪及び裂溝も報告されていた。皮膚炎症は低用量群の雌にもみられ、ここでも雌の方が重度であった。すべての雌及び半数の雄に軽微～軽度の紅斑が認められたほか、すべてのラットに落屑が観察された。また、この低用量群でも浮腫、局所性痂皮又は痂皮形成及び皮膚の青白化、瘡蓋、表皮剥奪及び裂溝などの所見がみられた。対照群でみられた唯一の所見は、試験の終了時に雌1匹にみられた局所性痂皮であり、これは剃毛又はテープによる摩擦が原因であった。

第1週で、125及び200 mg/kg 体重/日の用量群の雄には、有意な体重増加の低下が認められた(それぞれ26%及び37%)。血液学的、臨床化学的又は尿検査パラメータ又は眼所見に及ぼす治療関連作用は認められなかった。剖検時の肉眼的検査では、投与したラットの皮膚に用量依存性の痂皮形成が観察され、このような痂皮形成のみられるラットの大半には瘡蓋、痂皮、表皮剥奪及び又は裂溝も認められた。対照群のラット1匹にも痂皮形成がみられたが、この試験中に皮膚炎症はみられなかった。散見的にみられた

器官の重量の有意な変化は、投与とは無関係であると判断された。投与した皮膚の肉眼的検査からは、2つの高用量群のほとんどのラットには、さまざまな程度の炎症を示す単病巣又は多病巣が示された。このなかには、潰瘍、化膿性炎症、表皮過形成、過角化、亜急性炎症、炎症性滲出及び角化不全などが含まれていた。低用量群の雌1匹に小規模の滲出及び角化不全がみられた。全身毒性に関するNOAELは体重減少に基づき、50 mg/kg 体重/日とした(Kern, 1999e 年)。

蒸留水に加えたドジン(純度、35%)を雄雌各5匹のSprague-Dawleyラット群の剃毛した無傷の皮膚に0, 12, 25又は50 mg/kg 体重/日の用量で、5日/週×3週間、塗布した。この用量の選択は、パイロット試験で雄雌各1匹に20, 100又は200 mg/kg 体重/日を8日間投与したところ、全用量群で皮膚炎症が生じ、低用量群で軽微な紅斑及び落屑が観察されたことに基づいている。このような作用の重篤度は用量依存性であり、高用量群ではこれ以外の皮膚炎症の徴候(壊死、痂皮及び弛緩)も認められた。主要試験では、ラットの死亡及び毒性の臨床徴候の有無を2回/日観察した。試験前及び試験中は毎週、体重及び食餌摂取量を記録した。試験の終了時に、血液学的、臨床化学的及び尿検査パラメータを測定した。剖検時に、対照群及び高用量群のラットからの選択した器官を計量し、塗布した皮膚及び塗布しなかった皮膚を含む選択した組織を組織学的に検査した。

全ラットが試験終了時に生存していた。平均体重増加率は、50 mg/kg 体重/日を投与した雄が14～21日では44%低下し、全体(0～21日)では平均体重増加率が9%低下した。食餌摂取量、臨床状態又は器官重量に及ぼす作用は認められなかった。唯一、血液学的パラメータで影響を受けたのは総白血球数であり、高用量群の雄1匹に重度の増加がみられたため、このパラメータが増大した。投与した全群で皮膚炎症が観察された。低用量群の雄雌に軽微～中等度(1匹)の紅斑、落屑及び裂溝が示された。2つの高用量群では、このような炎症の用量依存性の発生率の増大及び痂皮形成、落屑、壊死及び弛緩を伴う炎症の重篤な徴候が示された。剖検時には投与関連の器官重量に及ぼす作用は認められなかった。皮膚の肉眼的検査では、高用量群の大半のラット及び中等量群の少数のラットに皮膚炎症のエビデンスがみられたが、皮膚炎症は低用量群では1匹であり、対照群ではみられなかった。対照群及び高用量群のラットの皮膚の顕微鏡的検査からは、高用量群の大半に炎症細胞の蓄積、過角化及び角化不全、扁平粘膜過形成、上皮の壊死、潰瘍又は糜爛及び亜急性炎症などの病変が示された。全身毒性に関するNOAELは体重増加率の低下に基づき、25 mg/kg 体重/日とした(Auletta, 1989年)。

イヌ(原文 p.10)

範囲測定試験では、雄雌各2匹から成るビーグルの複数群に対し、ドジン(純度、94.1%)含有のゼラチンカプセルを12 mg/kg 体重/日×7日間投与した後、50 mg/kg 体重/日×5週間、25 mg/kg 体重/日×6週間、6.2 mg/kg 体重/日×3週間のいずれかを投与し、その後さらに、60 mg/kg 体重/日×2週間又は1.2 mg/kg 体重/日×5週間投与した。投与の最後の週に、1.2 mg/kg 体重/日を投与した1匹及び50 mg/kg 体重/日を投与した1匹にバリウム造影レントゲン検査を実施し、胃内容排出に及ぼす作用を評価した。試験の36日目に、過剰な体重減少及び食餌摂取量の低下のため、12 mg/kg 体重/日×7日間投与した後、50 mg/kg 体重/日×4週間投与した1匹の雄をと殺した。用量を50 mg/kg 体重/日に増量した場合に観察した臨床徴候は、嘔吐、過剰な流涎、軟便又は液状便、下痢、痩せ、衰弱、活動低下及び青白い目やになどであった。臨床所見及び肉眼的剖検からは脱水及び異化状態が認められた。試験したビーグルの食餌摂取量は貧

弱であったが、胃には未消化の大量の食物が残留していた。25 mg/kg 体重/日以上で投与した群の多くに過剰な痩せ及び嘔吐がみられた。12 mg/kg 体重/日で投与した雌群にも、50 mg/kg 体重/日に増量した群と同じように第 1 週目で嘔吐がみられたが、この第 1 週目にみられた所見は解釈が困難である。25 mg/kg 体重/日以上で投与した場合には時おり液状便が観察されたが、1.2 及び 12 mg/kg 体重/日で投与した群でも各 1 匹に液状便が認められた。50 又は 60 mg/kg 体重/日で投与した群では、体重及び食餌摂取量に有害作用がみられた。食餌摂取量の低下及び体重減少は 25 mg/kg 体重/日群でも 1 匹、観察された。2 つの高用量群では、アルブミン及びグロブリン濃度の低下によって総タンパク濃度が低下した。アルブミン:グロブリンの比は予測した生理学的範囲内であり、総タンパクに認められた変化は両群のイヌの栄養状態と関連していると考えられた。25, 50 又は 60 mg/kg 体重/日の用量のドジンを投与した一部のイヌには、時おり血中尿素窒素濃度の高値が認められた。血中値又は尿検査値のエンドポイント又は器官重量に及ぼす作用は認められなかった。

剖検時に、50 又は 60 mg/kg 体重/日で投与した群のすべてのイヌ及び 25 mg/kg 体重/日で投与した 1 匹には、胃に未消化の大量の食物が残留していた。このようなイヌには胃及び又は十二指腸に暗黒領域、病巣及び又は変色が認められた。バリウム造影レントゲンでは、低用量群のイヌには正常な胃内容排出時間(造影剤のクリアランスが 2 時間以内)が認められたのに対し、50 mg/kg 体重/日で投与したイヌの胃には 2 時間後も未だ造影剤が残存していた。投与後 4 時間経過した高用量群のイヌの胃には造影剤物質は存在しなかったが、食物は未だ残存していた。12 mg/kg 体重/日で 1 週間以上投与した場合の完全な評価は用量を変えたために実施できなかったが、この用量での一貫性のある有害作用は認められなかった (Smith, 1994 年)。

雄雌各 4 匹から成るビーグルの複数群に対し、ドジン(純度、98.6%)含有のゼラチンカプセルを 0, 2, 10 又は 20 mg/kg 体重/日の用量で 52 週間以上投与した。このビーグル群の死亡及び罹患状態については 2 回/日、毒性の臨床徴候については 1 回/日観察した。試験前及び試験中は毎週、体重を測定した。食餌摂取量は毎週測定した。試験前及び試験の 52 週目に眼底鏡検査を実施した。試験前及び試験の 26 週及び 52 週に、血液学的、臨床化学的及び尿検査値のエンドポイントを測定した。試験の終了時に、このビーグル群をと殺し、肉眼的ならびに顕微的に試験した。

いずれのビーグルも試験終了時に生存しており、治療関連の毒性の臨床徴候はみられなかった。2 つの高用量群では流涎の高い発生率が観察されたが、その発生頻度は投与前が投与後よりも高く、条件反射を示していた。嘔吐の発生率は 2 つの高用量群の雌が高値であったが、これも投与前の発生率の方が高値であった。平均体重、体重変化又は食餌摂取量に関して、統計的有意差は認められなかった。中等量群の雌 1 匹及び高用量群の雄 1 匹及び雌 1 匹に著明な体重減少がみられたが、これは試験開始後 2, 3 週目の食餌摂取量が低下したことが原因であった。第 2 週又は 3 週目には、基礎食の補充栄養に水及び又は缶詰のドッグフードを混合したものを投与し、このビーグル群の食欲を促進させ、これ以上の体重減少を防止した。中等量群の雌では 15 週目、高用量群の雄では 8 週目に基礎食を再開したが、高用量群の雌では試験期間全体を通して補充栄養が必要であった。血液学的、臨床化学的、尿検査値又は眼科的エンドポイントのほか、器官重量、肉眼的ならびに顕微的剖検に関して、投与関連の作用は認められなかった。NOAEL は、高用量群の雄雌各 1 匹にみられた補充栄養の必要性に基づいて、10 mg/kg 体重/日とした

(Trutter, 1996 年)。

甲状腺に及ぼす作用に基づき、1.2 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm の NOAEL から ADI (人体 1 日許容摂取量) を設定するために使用した以前のイヌの 1 年間の試験 (Levinskas ら、1961 年) を再評価したところ、現在の標準では許容されないことが明らかになった。この試験では、雄雌各 2 匹のみの群を評価し、実施されたのは最小限の臨床検査だけであった。この試験の顕微鏡的検査は対照群の雄雌各 1 匹、高用量群の雄雌各 2 匹のみで実施されていた。試験したすべてのイヌの甲状腺を顕微鏡的に検査したところ、体内も体表も寄生虫感染のみられることが明らかになった。このため、2 つの高用量群のイヌの甲状腺の顕微鏡的所見には、この群の間でも差がみられたが、毛包上皮腫の扁平上皮から主に立方上皮への移動現象が含まれていた。ドジンを投与したイヌの甲状腺の平均重量は増大したが、甲状腺の大きさとドジンの用量又は甲状腺の顕微鏡的外観との間には相関は認められなかった。

(c) 長期毒性試験及び発がん性 (原文 p.11)

マウス

CrI:CD®-1(ICR)BR マウスの雄雌各 60 匹の群において、雄には 0, 29, 110 及び 220 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 200, 750 又は 1,500 ppm のドジン (純度、98.6%) 含有の食餌、雌にはドジン 0, 38, 140 及び 280 mg/kg 体重/日を含有する食餌をそれぞれ 78 週間摂取させた。これとは別に雄雌各 10 匹の群を 53 週目にと殺した。この試験の用量は先のマウスの 13 週間の試験で食餌中に投与した量に基づいて選択した。このマウス群の死亡及び臨床徴候については 2 回/日、塊の有無に関する触診を含む精密検査は毎週実施した。体重及び食餌摂取量については、試験の初日、13 週目までは毎週、以降の 4 週間隔及び最終日に測定した。体重/食餌摂取量の比率で示される食餌効率は、最初の 13 週間に測定した。血液塗抹標本は 53 週目及び最終日に検査し、この標本は瀕死状態にあってと殺したマウスから採取した。白血球分類は、組織学的検査から試験物質が血中癌細胞を誘発しないことが示されているため、実施しなかった。瀕死状態にあったマウスはいずれも試験中にと殺し、試験終了時に完全な肉眼的剖検を実施した。試験終了時にと殺した対照群ならびに高用量群のマウス及び試験途中で死亡するか又はと殺したマウスからの選択的な組織を計量し、顕微鏡的に検査したほか、試験終了時にと殺した 2 つの低用量群のマウスからの肺、肝 (胆嚢も)、腎、肉眼的病変及び塊についても同様な検査を実施した。

高用量群の雌には第 44 週の初日に誤って 1,500 ppm を上回る量を投与した:この雌群の第 41~44 週の食餌の複合試料を分析したところ、ドジンの平均濃度が 9,000 ppm であったことが示された。この第 44 週の初日の雌群に健康不良及び食餌の撒き散らしがみられたため、この食餌を分析した。その報告には、この食餌を速やかに適切な混合濃度のものと交換したことが記されている。この誤りの結果、6 匹の雌が死亡及びと殺となったが、対照群と比較した全体の死亡率の増大は認められなかった。雄の場合、この用量 (1,500 ppm) での死亡率 (3/70) は対照群 (16/70) と比較して有意に低値であった。全群の生存率は第 52 週が 84~97% であり、第 78 週が 73~93% であった。治療関連の毒性の臨床徴候は認められなかった。

750 ppm の雌群では時おり有意な体重低下 ($\leq 10\%$) が認められた。この用量での雄群でも有意な体重低下が認められたが、わずかに $\leq 5\%$ であった。この用量での雌群では試験全体 (1~78 週) を通して平均体重増加率の有意な低下 (20% 低下) がみられ、食餌摂取量も試験全体を通して対照群と比較して低値であ

った(6~16%)。高用量群では雄(≤10%)も雌(≤15%)も平均体重増加率が有意に低下し、全群の平均体重増加率についても雄(26%)、雌(35%)ともに有意に低下した。平均食餌摂取量は高用量群では雄(25/29(29測定中25回))も雌(同17/29)も有意に低下した。高用量群での全体の食餌効率は雄が21%、雌が39%低下したが、その差は統計的に有意ではなかった。

臨時のと殺時には異常は報告されなかったが、顕微鏡的検査は実施しなかった。高用量群の雌では、右腎の絶対重量及び両側の腎の(身体及び脳に対する)相対重量が有意に増大していた。高用量の雄及び雌では、最終剖検時には肝及び胆嚢の(身体に対する)相対重量の有意な増大(対照群の値よりも14%高値)が認められたほか、この用量の雌では両側の腎の絶対重量が有意に増大していた。雌の2つの高用量群では、両側の腎の(身体に対する)相対重量が有意に増大し、(脳に対する)相対重量も有意に増大していた。しかし、肉眼的又は顕微鏡的变化は発見されなかったため、このような器官の重量の変化の毒性学的重要性は疑わしかった。臨時及び最終の剖検時に、片側又は両側副腎の絶対重量及び又は相対重量の有意な低下が散発的に観察された。このような変化は一時的なものであり、両側副腎に肉眼的及び顕微鏡的变化は認められなかったため、重量の変化の毒性学的重要性は疑わしかった。毒性に関するNOAELは、体重増加率ならびに食餌摂取量の低下に基づき、29 mg/kg 体重/日に相当する200 ppmとした。

雌群にみられる肝細胞腺腫の発生率及び肝細胞腺腫と癌との合計発生率については、その発生率に肯定的な傾向が観察された。腺腫の発症率は相対的に対照群よりも増大したが(4/60匹、6.6%に対して対照群では0/60匹)、統計的に有意ではなかった。肝細胞腺腫と癌との合計発生率については、腺腫の発症率に伴い、高用量群の雌で有意に増大した(投与群5/60匹、8.3%に対して対照群では0/60匹)。雄群では肝腫瘍の治療関連の増大は認められなかった。雄及び雌の腫瘍の発生率を表2に示す。このような用量は、ドジンの発がん性を特徴づけるために適していると考えられる用量とした。別のラボでの対照群に関するデータは、今回の試験よりも以前に実施された試験からのデータであったため、それを引用することは不適切であると考えた(Williams, 1998年)。

表 2.ドジンを投与されたマウスでの肝細胞の腫瘍発生率

	雄				雌			
	0	200	750	1500	0	200	750	1500
試験総数	60	60	60	60	60	58	59	60
腺腫 ^a	8	7	9	14	0	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.6)
癌腫	2	0	3	1	0	1	0	1
腺腫及び癌腫 ^a	10	7	12	15	0	2 (3.4)	1	5* (8.3)

出典 Williams (1998)

^a 雌における有意 $p < 0.05$ な傾向検定

* 有意 $p < 0.05$ に対照群と異なる

ラット (原文 p.13)

雄雌各 60 匹の Sprague-Dawley ラットの群において、雄には用量 0, 10, 20 及び 42 mg/kg 体重/日に相当する濃度 0, 200, 400 及び 800 ppm で、雌には 0, 13, 26 及び 54 mg/kg 体重/日でドジン(純度、98.6%)を食餌に混ぜ、それぞれ 106 週間投与した。これとは別に、雄雌各 10 匹の群に同じ濃度を投与し、53 週目にと殺した。この試験の高用量は、前回の試験で 800 ppm を上回る用量の群に体重増加率の低下が生じたことに基づいて選択した。このラット群の臨床徴候及び死亡については 2 回/日観察した。身体診察については、試験の最初の 13 週間は 2 回/月とし、その後は毎週実施した。体重及び食餌摂取量の記録は最初の 13 週間は毎週とし、その後は 4 週間に 1 回とした。眼底鏡検査は試験前、1 年後及び 2 年後に実施した。血液学的及び臨床化学的エンドポイントは 26, 52, 78 及び 104 週目に実施し、尿検査値のエンドポイントは 25, 51, 79 及び 103 週目に測定した。臨時的な剖検時に全ラットを肉眼的に検査したほか、対照群及び高用量のラット群からの限定的な器官を顕微的に検査した。試験終了時にと殺した全ラットの組織の完全相補は顕微的に検査した。

投与関連の死亡率の増大はみられなかった。毒性の臨床徴候のみられる投与群の雄の多数に用量依存性の増大が認められ、このなかには体位反射(4つの群でそれぞれ 0, 2, 3 及び 4 匹)、不在牽引反射(1, 0, 1 及び 5 匹)、不在把握反射(2, 4, 6 及び 8 匹)及び猫背の姿勢(1, 2, 4 及び 7 匹)などが含まれていた。このようなデータは統計的に分析しなかった。これ以外にも、対照群及び投与したラットに間代性又は持続性の痙攣、自発運動の低下、後肢浮腫、疼痛、硬結又は跛行、後肢麻痺、消耗、痩せ及び立毛などの臨床徴候がみられたが、用量依存性は認められなかった。雄の臨床徴候の発生率には用量依存性の増大がみられたが、その徴候は疼痛性であり、神経毒性は示さなかった。高用量群の 10 匹には体位反射、牽引反射及び又は把握反射が認められず、いずれも最初の徴候がみられた日に死亡するか又は瀕死状態になった。この作用には、極端な不健康状態を示すその他の徴候も付随して報告されていた。

高用量群の雌の平均体重は、試験期間を通して有意に減少した(4~16%)。この用量群の雄及び次に高い用量群の雌にも有意な減少がみられたが、対照群との差は一時的なもので小差であり、毒性学的に重要であるとは考えられなかった。平均累積体重増加率についても、高用量群の雌では試験期間を通して低下した(13~25%低下)。この用量群では平均食餌摂取量が有意に低値であり、対照群との間で差が生じた頻度も差の規模も雌群の方が著明であった。

眼科的パラメータに及ぼす投与関連作用のエビデンスは認められなかった。血液学的及び臨床化学的パラメータにみる対照値からの統計的に有意な変化は小規模で一時的であり、用量依存性ではなかったため、毒性学的に有意であるとは考えられなかった。尿検査パラメータの対照値との有意差は散発的であり、かなり変動的であったため、毒性学的に重要であるとは考えられなかった。器官重量の有意な変化及び肉眼による形態学的外観の変化は用量依存性ではなく、顕微的所見を伴わなかったため、毒性学的に重要であるとは考えられなかった。全ラットについて考察した場合、高用量群の雌では卵巣顆粒膜又は細胞膜の過形成の発生率が增大したが、有意な増大ではなく、卵巣重量の変化は伴わず、卵巣顆粒膜又は細胞膜腫瘍の発生率の増大もみられなかった。死亡又は瀕死状態にと殺した高用量群の雄については、最終と殺時に前立腺萎縮の発生率の増大は確認されなかった。雌及び雄の顕微的所見は、偶発的であると考えられた。毒性に関する NOAEL は、体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下に基づき、20 mg/kg 体重/

日に相当する 400 ppm とした。

臨時のと殺時には腫瘍の発生率の投与関連の増大は認められなかった。剖検した全ラットにみる局所甲状腺 C 細胞過形成の発生率は、対照群が 6/66 匹 (9%) であり、高用量群のラットでは 7/62 匹 (11%) であった。雌雄を別々に分析した場合には甲状腺 C 細胞腺腫と癌の発生率の対的増大はみられなかったが、雄群ではこの腺腫と癌の合計発生率には用量依存性の増大が認められ、その発生率は対照群が 23/66 匹 (35%)、低用量群が 21/52 (40%)、中等用量群が 27/60 (45%) 及び高用量群が 33/62 (53%) であった (表 3)。投与した全雄群にみるこの合計発生率は、1995 年 6 月～1996 年 10 月の 3 つの試験で用いた同じラボの対照群 223 匹に関するデータの平均値を上回った；しかし、この対照群での発生率も過去の対照群のデータと比較して高値であった。雌群は腫瘍の発生率にみる投与関連の増大は認められなかった。雌群に投与した高用量は、体重及び体重増加率の低下に基づいており、ドジンの発癌化膿性を検査するのに十分であったが、雄群に投与した高用量はかろうじて十分な量であったと考えられた。試験中に体重増加率の統計的に有意な低下がみられたが、その対照群との差は小規模であり (5～7%)、第 0～13 週に生じた体重増加率の低下は 14% であった (Dange, 1998 年)。

表 3. ドジンを投与された雄ラットでの甲状腺の C-細胞腫瘍発生率

	用量(ppm)				歴史的対照(平均,範囲)
	0	200	400	800	
試験動物の総数	66	52	60	62	223
甲状腺の C-細胞過形成	6 (9%)	5 (10%)	3 (5%)	7 (11%)	24 (20-32)
甲状腺の C-細胞腺腫	19 (29%)	20 (38%)	20 (33%)	26 (42%)	29 (25-32)
甲状腺の C-細胞癌腫	4 (6%)	1 (2%)	7 (12%)	7 (11%)	6.7 (5.9-10)
甲状腺の腺腫及び癌腫	23 (35%)	21 (40%)	27 (45%)	33 (53%)	33 (27-38)
甲状腺の過形成、腺腫及び/又は癌腫	27 (41%)	26 (50%)	27 (45%)	31 (50%)	49 (39-57)

出典 Dange (1998)

(d) 遺伝毒性 (原文 p.15)

ドジンの遺伝毒性の試験結果を表 4 に示す。

表 4. ドジンの遺伝毒性試験の結果

エンドポイント	試験対象	濃度/用量	純度 (%)	結果	参照
<i>in vitro</i>					
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0-5.0 µg/プレート	95	Negative ^{a,b}	Willems (1981)
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターの 卵巣細胞, Hprt 遺伝子座	0-20 µg/mL S9 活性非存在下	98	Negative ^{a,c}	Davis (1985)
		0-35 µg/mL S9 活性存在下			
染色体異常	ヒトリンパ球	0.37-10 µg/mL S9 活性非存在下	98	Negative ^{a,d}	Wilmer (1985)
		0.56-15 µg/mL S9 活性存在下			
<i>in vivo</i>					
小核形成	Swiss random マウス	500 mg/kg 体重 単回経口	98	Negative ^e	Willems (1985)
小核形成	ICR マウス	100, 200, or 400 mg/kg 体重 単回経口	94	Negative ^f	Murli (1992)

a 代謝活性剤存在下及び非存在下 (S9)

b 陽性対照、S9 活性化非存在下 TA1535 及び TA100 株用アジ化ナトリウム(プレートあたり 0.5 µg/0.1mL 水)、S9 活性化非存在下 TA1537、TA1538、TA98 株用ヒカントンメタンスルホン酸(プレートあたり 12.5 µg/0.1mL 水)、及び S9 活性化存在下 2-アミノアントラセン(プレートあたり 0.5 µg/0.1mLDMSO)では、予想された通りの陽性結果が示された。

c 陽性対照、エチルメタンスルホン酸(S9 非存在下、0.4 µL/ mL)、及び N-ニトロソジメチルアミン(S9 存在下、2 µL/ mL および 5 µL/mL)では、予想された通りの陽性結果が示された。

d 陽性対照、メチルメタンスルホン酸 (S9 非存在下、30 µg/ mL)、及びシクロホスファミド(S9 存在下、20 µg/ mL)では、予想された通りの陽性結果が示された。

e 陽性対照、マイトマイシン C(20 mL 生理食塩水/ kg 体重で 1.5 mg)の腹腔内注射では、予想された通りの陽性結果が示された。

f 陽性対照、シクロホスファミド(80 mg / kg 体重)では、予想に肯定的な結果を与えた。

(e)生殖毒性 (原文 p.16)

(i)多世代試験 (原文 p.16)

ラット (原文 p.16)

ドジン(純度、98.6%)を雄雌各 30 匹の CD Sprague-Dawley ラット群の食餌中に持続投与した。用量は F₀ 雄群には 0, 13, 26 及び 53 mg/kg 体重/日に相当する 0, 200, 400 及び 800 ppm、F₀ 雌群には 0, 18, 35 及び 68mg/kg 体重/日、F₁ 雄群には 0, 15, 30 及び 63 mg/kg 体重/日、F₁ 雌群には 0, 19, 39 及び 77 mg/kg 体重/日とした。F₀ 群のラットに対する投与は生後約 7 週(最長で交配前の生後 10 週まで)から開始し、妊娠期及び授乳期の間でも継続した。生後 4 日目に同腹児を最大で 8 匹に減らし、可能であれば雌雄各 4 匹とした。不要な児ラット及び死亡したか又はと殺したラットには完全剖検を実施した。離乳時に、F₁ 群及び F₂ 群から同腹児ラット雌雄各 10 匹を無作為に選択し、剖検した。F₁ 群から雌雄各 30 匹の児動物を選択し、F₂ 世代を出産させ、この群に生後 21 日から親動物世代と同じ用量で暴露させた。F₁ 世代のラットには、F₂ 同腹のラットを出産させるための交配前に 10 週間ドジンを投与した。F₀ 及び F₁ の成体で生存していた雄は交配後にすべてと殺し、すべての雌はそれぞれの同腹児の離乳後にと殺した。出産しなかった雌も妊娠 26 週後に剖検した。すべての親ラットに対し、死後の完全な体表検査及び内診検査を実施した。

F₀ 及び F₁ の成体には、死亡率及び臨床徴候に投与関連の変化はみられなかった。交配前及び交配中に高用量を投与した F₀ 親ラットの雄及び交配前、妊娠期、授乳期に高用量を投与した同雌ラットに、平均体重の有意な減少がみられたが、対照群との差は通常<10%であった。交配前及び交配中に高用量を投与した F₁ 雄(13~19%)及び交配前(12~15%)、妊娠期(12~14%)、授乳期(8~15%)に高用量を投与した同雌ラットに、平均体重増加率の有意な低下が観察された。中等量群の雌にも交配前、妊娠中及び授乳中に同じく低下が示された(4~6%)。高用量群の F₀ 雌では交配前に(14~36%)、同じ用量群の雄には交配前及び交配中に(13~32%)平均体重増加率の有意な低下が生じた。高用量群の F₁ 雌では交配前(9~16%)及び妊娠中に(11~20%)平均体重増加率の有意な低下が示された。この用量群の F₁ 雄には交配前及び交配中に有意な低下(10~15%)が示された。高用量群の F₀ 雄は交配前に、F₀ 雌は交配前及び授乳期に食餌摂取量の低下が観察された(10~19%)。高用量群の F₁ 雌は交配前(9~18%)、妊娠期(12~17%)及び授乳期(12~20%)に、同じ用量の雄は交配前(6~14%)に食餌摂取量が低下した。

F₁ 及び F₂ の同腹児には、生殖パラメータ又は死亡率、臨床徴候、剖検時の所見に及ぼす投与関連作用はみられなかった。高用量群の F₁ 及び F₂ の児ラットの平均体重は、(雄では)生後 4 日目から(淘汰の前後を経て)21 日目まで低下し(F₁ が 7~17%、F₂ が 8~17%)、雌では生後 7~21 日目まで低下した(9~18%)。親動物の毒性に関する NOAEL は平均体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下に基づき、26 mg/kg 体重/日に相当する 400 ppm とした。生殖毒性に関する NOAEL は試験した最高用量群での 53 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm とした。次世代に対する毒性に関する NOAEL は F₁ 及び F₂ の児動物の体重減少に基づき、26 mg/kg 体重/日に相当する 400 ppm とした(Henwood, 1996 年)。

(ii)発生毒性 (原文 p.17)

ラット (原文 p.17)

ドジン(純度、95.3%)を交配した 25 匹の Sprague-Dawley ラット群に、用量 0, 10, 45 又は 90 mg/kg 体重/日で妊娠 6~16 日目に強制経口投与した。膣洗浄物中又は膣栓の上に精子が検出された日を妊娠 0 日とした。このラット群の死亡及び臨床徴候については 2 回/日観察した。体重は妊娠 0, 6, 9, 13, 17 及び 20 日目に記録した。食餌摂取量は 4 日目から毎日測定した。妊娠 20 日目に、胎仔を外科的に取り出し、生殖

パラメータを評価した。体表検査の後、各同腹児から胎仔の約 50%を固定し、内臓の異常を検査した後、骨格検査のために染色した。残りの胎仔も固定し、軟組織の異常を検査した。

試験中の死亡はみられなかった。過剰な流涎が高用量群の 3 匹のラットに報告された。2 つの高用量群の複数のラットの口周辺に赤～茶色の染色がみられたが、この所見の毒性学的重要性は明らかではなかった。高用量群のラットの平均体重増加率は妊娠 6～9 日目(この群では 1g の体重減少であったのに対し、対照群では 15g の増大)及び同 6～17 日目(20%)に有意に低下した。中等量群のラットでも妊娠 6～9 日目に低下したが(43%)、対照群との差は有意ではなく、全体(妊娠 6～17 日目)の体重増加には影響はみられなかった。高用量群のラットの平均食餌摂取量は投与期間全体にわたって減少したが、その差は統計的に有意ではなかった。生殖又は発達パラメータに及ぼす投与関連作用のエビデンスはみられなかった。母動物毒性に関する NOAEL は平均体重増加率の低下に基づき、10 mg/kg 体重/日とした。発達毒性は試験した最高用量で 90 mg/kg 体重/日とした(Hazelden & Wilson, 1989 年)。

ウサギ (原文 p.18)

ドジン(純度、95.3%)を 16 匹又は 20 匹(高用量のみ)のニュージーランド白ウサギに、用量 0, 10, 45 又は 80 mg/kg 体重/日で妊娠 6～18 日目に強制経口投与した。このウサギは妊娠 1, 2 又は 3 日目には供給業者から入手した。このウサギ群の死亡及び毒性の臨床徴候を連日観察した。体重は妊娠 6, 9, 12, 15, 19, 22, 26 及び 29 日目に記録し、食餌摂取量は 4 日目から連日測定した。妊娠 29 日目に胎仔を外科的に取り出した。肉眼的検査の後、同腹児から生存していた胎仔 2～3 匹をメチル化エタノール中に固定して内臓の異常を検査してから、頭蓋を切除して脳の観察を 1 回実施した後、内臓を除去した後の死骸を骨格異常検査のために染色した。残りの胎仔もブアン液中に固定し、全身解剖を実施した。この試験は GLP 標準に準拠して実施し、品質保証部の署名及び日付を記した承認書を添付した。

試験中に複数の死亡例が生じた。中等量群の 1 匹は妊娠 8 日目に、投与中の事故による死亡が発見された。試験終了前に死亡するか又はと殺した高用量群の 3 匹のうち、2 匹は呼吸困難のほか、肺葉に発赤又は暗黒領域が認められた。2 匹とも投与中に暴れたため、強制投与による事故がこの臨床所見を引き起こした。もう 1 匹のウサギは妊娠 15 日目に不良状態のためにと殺した。高用量群に追加した 2 匹は、妊娠 20～21 日目に胎仔を流産した。残りの 3 匹のウサギには、死亡する前に食餌摂取量の低下及び体重減少(妊娠 6 日目には体重の 10～14%減少)がみられた。剖検では液体の充満した腸が示された。健康不良状態のためにと殺したラットには、粘液様物質で覆われた幽門粘膜及び不規則な白色領域が認められた。対照群及び低用量群から各 1 匹ずつが流産した。流産したウサギを試験の分析から除外したところ、平均体重又は平均体重増加率には投与関連作用はみられなかった。これ以外の母動物毒性のエビデンスは高用量群での投与時の食餌摂取量の低下(23%)のみであった(妊娠 6～18 日目)。発達パラメータに及ぼす投与関連のエビデンスはみられなかった。

母動物毒性に関する NOAEL は投与中の平均食餌摂取量の低下に基づき、40 mg/kg 体重/日とした。80 mg/kg 体重/日群での雌の死亡については投与関連の可能性があった。発達毒性は試験した最高用量で 80 mg/kg 体重/日とした(Hazelden & McCay, 1989 年)。

(f) 特殊試験：腸運動性（原文 p.18）

ドジンを持続的に食餌中に投与したラットの腸運動性を評価するため、機械的な試験を実施した。各用量群からの雌雄各 5 匹のラットをと殺した時点で、雄雌各 10 匹のラット群の食餌中にドジン（純度、98.6%）を濃度 0, 200 又は 800 ppm で 7 日間又は 28 日間持続投与した。剖検時に、強制経口投与で活性炭懸濁液 2.5 mL を投与したラットを 1~2 時間観察した後にと殺した。このラットの消化管を除去して引き延ばし、幽門括約筋から近位ならびに遠位の活性炭の痕跡までの全長を測定した。さらに、活性炭が消化管に沿って位置していた主要部分を測定したところ、その主要部分の活性炭の強度を視覚的に評価した。死亡又は投与関連の臨床徴候はみられなかった。800 ppm 群のラットの体重及び体重増加率は対照群よりもやや低値であった。試験の初期には食餌摂取量に影響がみられた。消化管に沿った活性炭の位置については、投与群と対照群との比較で差がみられなかった (Dange, 1994 年)。

3. ヒトでの観察（原文 p.19）

今回の会議では、医学文献に報告されているポーランドの散剤農薬及び液体農薬を生産する化学工場の作業員に関する 3 件の試験が注目された (Sliwinski ら、1991 年; Kossmann ら、1997 年、1999 年)。

コメント（原文 p.19）

低用量 (40 mg/kg 体重/日) 単回投与及び高用量 (400 mg/kg 体重/日) 反復投与のラット群において、放射性標識ドジンの吸収、分布及び排出を試験した。投与量の 50%未満が吸収された。投与の 120 時間後、投与量のうち尿中 (41~45%) 及び糞中 (48~60%) への排泄量は全群が同程度であった。尿中及び糞中の放射能標識の大半は低用量群では投与後 48 時間以内、高用量群では 96 時間以内に排出された。120 時間後に組織中から回収された放射能標識は少量であり、投与量の 3.4%に留まった。一般に、放射能標識の回収率は雌雄が同程度である。

ドジンは広範囲に代謝され、未代謝の親物質は尿中では検出されなかった。代謝プロフィールは雄雌間及び全投与群間でほぼ同じであった。尿中で 4 種類の代謝物質が同定された。この主要物質のひとつがオメガ酸化生成物の一種であるヒドロキシドデシルグアニジンであり、投与量の 11~24%を占めていた。尿中ではその他の代謝物質も確認されたが、他の 2 つの物質は明確には同定されなかった。糞試料では、親物質が主要な化合物として同定された (39~55%)。

ドジンは単回経口投与したマウス及びラットでわずかな毒性がみられた。雄マウスでは LD₅₀ (50%致死量) が 1,700 mg/kg 体重であった。ラットでは、LD₅₀ が雄では 750~1,900 mg/kg 体重、雌では 660~1,100 mg/kg 体重であった。ドジン化合物は吸入の場合に中等度の毒性がみられ、その LC₅₀ が雄では 0.47 mg/L、雌では 0.44 mg/L であった。ドジンは皮膚への単回適用では毒性はみられず、その LD₅₀ はウサギでは >2,000 mg/kg 体重、ラットでは >5,000 mg/kg 体重/日であった。重篤な眼刺激性及び皮膚刺激性がみられたが、皮膚感作物質ではなかった。WHO (1999 年) はドジンを弱危険性物質に分類した。

齧歯類、ウサギ及びイヌを対象とする短期及び長期試験で最も一貫して観察された作用は、食餌摂取量の減少を伴うことの多かった体重及び体重増加率の低下であった。このようなパラメータに関する NOAEL は短期と長期試験との比較、及び種族間の比較では類似していた。このような試験群では、その他の毒性

作用の報告はまれであった。

食餌中の濃度 0, 100, 250 又は 625 ppm によるマウスの 8 週間の毒性試験で、3 週間後に 100 ppm を 1,250 ppm に増大したところ、試験した最高用量である 230 mg/kg 体重/日に相当する 1,250 ppm 群では、投与関連の可能性のある 1 匹の死亡、体重増加率の低下及び肝細胞の細胞質中の好酸球増多症が観察された。この試験での NOAEL は 110 mg/kg 体重/日に相当する 625 ppm であった。マウスの 90 日間の毒性試験で、食餌中の濃度を 0, 150, 300, 600, 1,250 又は 2,500 ppm にしたところ、2,500 ppm 群では治療開始後 2 週間以内に雌 5 匹中 4 匹が死亡した。

180 mg/kg 体重/日に相当する 1,250 ppm 群では体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下が観察された。この試験での NOAEL は 94 mg/kg 体重/日に相当する 600 ppm であった。ラットの 28 日間の毒性試験で、食餌中の濃度を 0, 500, 750 又は 1,000 ppm にしたところ、71 mg/kg 体重/日に相当する 750 ppm 群では体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下が観察された。この試験での NOAEL は 47 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm であった。別のラットの 28 日間の試験で、食餌中の濃度を 0, 200 又は 800 ppm にしたところ、68 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm 群では体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下が報告された。この試験の NOAEL は 18 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。ラットの 4 週間の試験で、0, 75, 100 又は 200 ppm の用量を強制経口投与したところ、75 mg/kg 体重/日の用量群で死亡率、毒性の臨床徴候が増大し、体重、体重増加率及び食餌摂取量が低下したほか、消化管に組織学的変化(浮腫、混合細胞浸潤及び胃の扁平粘膜の過形成)が報告された。NOAEL は確認されなかった。ラットの 90 日間の毒性試験で、0, 50, 200 又は 800 ppm の食餌中濃度で投与したところ、56 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm の用量群で体重、体重増加率が低下した。この試験の NOAEL は 14 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。5 週間の範囲測定試験で、イヌに 1.2~60 mg/kg 体重/日の漸増用量でドジンのゼラチンカプセルを投与したところ、25 mg/kg 体重/日の用量で、毒性の臨床徴候(流涎、嘔吐、液状糞)、体重及び食餌摂取量の低下のほか、消化管の剖検での異常な肉眼的変化(1 匹に胃内の未消化の食物、胃粘膜の変色がみられた)が示された。用量 12 mg/kg 体重/日×1 週間まではドジンの投与後に一貫性のある有害作用は観察されなかったが、次の 5 週間は用量を 50 mg/kg 体重/日に増量したため、この用量及び投与期間に関する完全な評価は実施できなかった。イヌの 1 年間の毒性試験で 0, 2, 10 又は 20 mg/kg 体重/日の用量のゼラチンカプセルを投与したところ、20 mg/kg 体重/日の用量で 2 匹に食餌摂取量の低下がみられたため、試験全体で補充栄養を必要としたが、これが観察された唯一の有害作用であった。この試験では投与群でも対照群でも投与前後に流涎及び嘔吐が報告されたが、この発生率はドジンの 2 つの高用量群が高値であった。このような所見は、剖検時の肉眼的及び顕微鏡的検査で、消化管の変化に関するエビデンスがみられなかったことから、毒性学的な重要性はないとされた。この NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とした。

作用に関する機械的試験では、7 日間又は 28 日間にわたって最大 800 ppm のドジンを食餌中に投与した後、活性炭懸濁液を投与したラットからは、消化管運動性の変化の徴候は示されなかった。バリウム造影による測定では、5 週間の範囲測定試験の用量 50 mg/kg 体重/日のイヌ 1 匹に胃排出遅延が観察された。

ラットの 21 日間及び 28 日間の皮膚毒性からは、ドジンが 12 mg/kg 体重/日の低用量でも重篤な炎症をもたらすことが示された。50 mg/kg 体重/日の低用量での皮膚適用が全身毒性(体重及び体重増加率の低下)を引き起こすことに関する複数のエビデンスがみられたが、重篤な皮膚炎症がこのような所見に寄与し

ていた可能性があった。

マウスの食餌中濃度 0, 200, 750 又は 1,500 ppm での 78 週間の発がん性試験では、毒性の唯一のエビデンスは 110 mg/kg 体重/日に相当する 750 ppm 群での体重増加率及び食餌摂取量の低下であった。この試験は、第 41～44 週の雌のドジンの用量 1,500 ppm を約 9,000 ppm にするという不注意の誤った投与によって複雑化した。この試験の毒性に関する NOAEL は 29 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。肝細胞腺腫の発生率に肯定的な傾向が観察されたが、750 ppm 群の雌にみる肝細胞腺腫の発生率の増大は統計的に有意ではなかった。マウスでのドジンの発がん性の試験には高用量が適していると考えられた。文献対照に関する妥当なデータは入手できなかった。この会議では、肝細胞腫瘍の発生率の増大は、観察されたのが良性腫瘍(腺腫)のみであり、それも最大許容量を超える用量で生じ、さらに一方の性でのみ報告されたことから、ヒトでのリスク評価には不適切であるという結論に至った。

ラットの長期毒性及び発がん性試験で、食餌中の濃度を 0, 200, 400 又は 800 ppm にしたところ、唯一の毒性エビデンスは、42 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm 群での体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下であった。この試験での NOAEL は 20 mg/kg 体重/日に相当する 400 ppm であった。800 ppm 群では統計的に有意ではなかったが、甲状腺 C 細胞腺腫と癌の発生率の対的増大が認められ、投与した雄全例での発生率は文献対照の平均値及び上限値を超えていた。しかし、同時対照群での発生率も文献対照の平均値を超えていた。化学的な発がん性の試験に関しては、高用量群の方がやや適していると考えられた。今回の会議では、甲状腺 C 細胞腺腫及び癌の発生率の増大は、腫瘍の発生率に統計的に有意な増大がみられず、一方の性でのみ発生しており、さらに良性腫瘍(腺腫)及び悪性腫瘍(癌)の発生率に明確な用量依存性の増大がみられなかったことから、ヒトのリスク評価には不適切であるという結論に至った。

遺伝毒性のエビデンスは *in vivo* でも *in vitro* でも認められなかった。今回の会議ではドジンが遺伝毒性物質である可能性は低いという結論に至った。

ドジンは遺伝毒性物質ではないが、ドジンが明確な毒性を示す濃度でのみ腫瘍が検出されたことから、この会議では、ドジンはヒトに発癌リスクをもたらす可能性が低い物質であるという結論に至った。

ドジンが発達毒性物質であるというエビデンスはみられなかった。生殖毒性に関する唯一の可能性のあるエビデンスは、ラットの 2 世代での生殖毒性試験でみられた次世代の体重低下及び同じ用量群で観察された母動物毒性であった。このラットの 2 世代での試験では、食餌中濃度を 0, 200, 400 又は 800 ppm としたところ、53 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm 群の親動物世代及び F₁ 世代の両者に体重、体重増加率及び食餌摂取量の低下が観察された。生殖パラメータに及ぼす投与関連作用のエビデンスはみられなかった。800 ppm 群の F₁ 世代及び F₂ 世代の両者の児動物(次世代)は、生後 4 日～21 日にかけて平均体重が低値であった。親動物世代と次世代の毒性に関する NOAEL は 400 ppm (26 mg/kg 体重/日に相当)とした。発達毒性の試験では、強制経口投与でラットに 0, 10, 45 又は 90 mg/kg 体重/日を投与したところ、45 mg/kg 体重/日の母動物に体重増加率の低下が認められた。この試験の母動物毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とした。90 mg/kg 体重/日での発達毒性のエビデンスはみられなかった。ウサギの発達毒性の試験では、強制投与で 0, 10, 40 又は 80 mg/kg 体重/日を投与したところ、80 mg/kg 体重/日の用量群

で投与関連の死亡及び食餌摂取量の低下などの母動物毒性のエビデンスがみられた。この試験の母動物毒性に関するNOAELは40 mg/kg 体重/日とした。80 mg/kg 体重/日の用量群での発達毒性のエビデンスはみられなかった。

この会議では、既存のデータベースはドジンの胎児、幼児及び小児に対するハザードの可能性を特徴づけるのに十分であるという結論に至った。産前産後にドジンの暴露を受けた次世代が、同じ実験の成体よりも感受性が高いというエビデンスはみられなかった。

この会議では、イヌでの1年間の試験でみられたNOAELの10 mg/kg 体重/日に基づき、この数値がラットの発達毒性試験での母動物毒性に関するNOAELと同じであるという裏づけのほか、100という安全係数も適用し、0~0.1 mg/kg 体重/日というドジンのADIを設定した。前回のADI(甲状腺への作用に基づくNOAELは1.25 mg/kg 体重/日に相当する50ppm)を設定するのに用いたイヌの1年間の試験は、再評価したところ、現在の標準では許容されないことが明らかになった。

今回の会議では、イヌの1年間の試験において、20 mg/kg 体重/日の単回投与で毒性が存在しなかったことに基づき、100という安全係数も適用し、0.2 mg/kg 体重/日という急性RfD(急性参照用量)を設定した。

安全性評価に係るレベル

種	試験	影響	NOAEL	LOAEL
マウス	78 週間の毒性及び発がん性試験 ^a	毒性	200 ppm, 29 mg/kg 体重/日 相当	750 ppm, 110 mg/kg 体重/日 相当
		発がん性	1500 ppm, 225 mg/kg 体重/日 相当 ^b	-
ラット	104 週間の毒性及び発がん性試験 ^a	毒性	400 ppm, 20 mg/kg 体重/日 相当	800 ppm, 42 mg/kg 体重/日 相当
		発がん性	> 800 ppm, 42 mg/kg 体重/日 相当 ^b	-
	生殖毒性の 2 世代試験 ^a	親動物の毒性	400 ppm, 26 mg/kg 体 重/日 相当	800 ppm, 53 mg/kg 体重/日 相当
		生殖毒性	800 ppm, 53 mg/kg 体 重/日 相当 ^b	-
		子の毒性	400 ppm, 26 mg/kg 体 重/日 相当	800 ppm, 53 mg/kg 体重/日 相当
	発達毒性 ^c	母動物毒性	10 mg/kg 体重/日	45 mg/kg 体重/日
		胚及び胎児毒 性	90 mg/kg 体重/日 ^b	-
ウサギ	発達毒性 ^c	母動物毒性	40 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日
		胚及び胎児毒 性	80 mg/kg 体重/日 ^b	-
イヌ	1 年間の毒性試験 ^d	毒性	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日

a 飼料投与

b 試験での最高用量

c 強制飼養

d カプセル投与

ヒトの一日摂取許容量の推定

0-0.1 mg/kg bw

急性参照用量の推定

0.2 mg/kg bw

この化合物のさらなる評価に役立つ情報を提供する試験

・ヒトにおける観察

危機的なエンドポイントのまとめ

哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝	
経口吸収率と程度、ラット	50%未満が吸収、尿において41-45% が排泄、糞において48-60% が排泄
経皮吸収	試験なし
分布	消化管、筋肉、皮膚に最も多い。投与量の> 1.1% を含有している組織なし
蓄積可能性	不明
排泄の比率と程度	単回及び反復低容量投与(40 mg / kg 体重)のほとんどが 48 時間以内に消失; 単回高用量投与(400 mg/kg bw)は 120 時間以内に消失
動物における代謝	広範囲;尿中代謝物 4 種;主要代謝物は水酸化ドデシルグアニジン
毒性に影響のある化合物	親化合物; 代謝物の有意性は未知
急性毒性	
ラット、LD50	雄: 750-1900 mg/kg 体重 雌: 660-1100 mg/kg 体重
ラット、LD50, 経皮	> 5000 mg/kg 体重
ラット、LC50, 吸入	雄: 0.47 mg/L 雌: 0.44 mg/L
ウサギ、皮膚刺激性	激しい皮膚刺激
ウサギ、眼刺激性	激しい眼刺激
モルモット、皮膚感作性	感作なし
短期毒性	
標的/臨界 効果	体重及び摂取量が減少
関連する最低経口 NOAEL、イス	10 mg/kg bw per day
関連する最低経皮 NOAEL、ラット	25 mg/kg 体重/日 (decreased body weight evidence of possible systemic effects)
関連する最低吸入 NOAEC	決定できず
遺伝毒性	
	遺伝毒性はありそうもない
長期毒性と発がん性	
標的/臨界 効果	体重及び摂取量が減少
関連する最低 NOAEL、ラット	20 mg/kg 体重/日 (毒性及び発がん性)
発がん性	ラットではマウスやでマウスにおける肝細胞癌及びラットにおける甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度増加は、ヒトのリスク評価とは無関係

生殖毒性	
生殖の 標的/臨界 効果, ラット	子の体重が減少
関連する最低生殖 NOAEL, ラット	26 mg/kg 体重/日
発達の標的/臨界 効果	全くみられず
関連する最低発生 NOAEL, ウサギ	80 mg/kg 体重/日
神経毒性 / 遅発性神経毒性	神経毒性の兆候なし
医学的データ	関連するデータなし

まとめ	評価	試験	安全率
ADI	0-0.1 mg/kg 体重	イヌにおける 1 年間試験	100
急性 RfD	0.2 mg/kg 体重	イヌにおける 1 年間試験	100

ドジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 2000）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
表「安全性評価に関するレベル」参照			
急性毒性	表 1 参照		
8 週間亜急性毒性 (経口)	マウス	0、100、250 又は 625 ppm (純度 95.3%) (雄:0, 49, 110 及び 230 mg/kg 体重/ 日、雌:0, 61, 150 及び 260 mg/kg 体重/日 に相当)	NOAEL=625ppm (110 mg/kg 体重/日) 体重増加の減少及び 肝の好酸球増加症に基づく
13 週間亜急性毒 性 (経口)	マウス (スイス CR1 : CD®-1(ICR)BR)	0, 150, 300, 600, 1,250 又 は 2,500 ppm (純度、94.1%) (雄:0, 24, 48, 94, 180 及び 350 mg/kg 体重/日、雌:0, 31, 60, 120, 220 及び 300 mg/kg 体重/日に相当)	NOAEL=600 ppm (94 mg/kg 体重/日) 体重ならびに食餌摂 取量の低下に基づく
4 週間以上亜急性 毒性	ラット (Sprague-Dawley)	0, 500, 750 及び 1,000 ppm (純度、94.07%) (雄:0, 47, 71 及び 87 mg/kg 体重/日、雌:0, 50, 72 及び 92 mg/kg 体重/日に相当)	NOAEL=500 ppm (47 mg/kg 体 重/日) 体重増加率及び食餌摂 取量の低下に基づく
28 日間亜急性毒 性	ラット (Sprague-Dawley)	0, 200 及び 800 ppm (純 度、98.6%) (雄:0, 18 及び 68 mg/kg 体重/日、雌:0, 19 及び 77 mg/kg 体重/日に相 当)	NOAEL=200 ppm (18 mg/kg 体重/日) 両性のラットの体重増 加率の低下及び雄の食餌摂取量 の低下に基づく
4 週間亜急性毒性 (強制経口)	ラット (Sprague-Dawley)	0, 75, 100 又は 200 mg/kg 体重/日 (純度、94.7%)	高用量群では雄 9 匹及び雌 6 匹、100 mg/kg 体重/日用量群で は雌 4 匹、75mg/kg 体重/日用量 群では雌 1 匹が死亡。最大 12 日 間で 200 mg/kg 体重/日で腹部、 脾臓、胸腺、副腎及び腸に肉眼 的病変及び顕微的病変。75 及び 100 mg/kg 体重/日投与の消化 管検査からは、腹部の浮腫、混合 細胞浸潤及び扁平粘膜過形成。 100 mg/kg 体重/日投与では過 角化、びらん、前胃の潰瘍。肝酵 素に及ぼす作用は組織病理学的 には反映されなかった。NOAEL は確認できなかった
90 日間亜急性毒 性 (経口)	ウイスターラット	0, 50, 200 又は 800 ppm (純度、95%) (雄:用量 0, 3.6, 14 及び 56 mg/kg 体重 /日、雌:0, 3.9, 15 及び 60 mg/kg 体重/日に相当 用量 400 ppm 群では 7 日目 に 800 ppm に増量	NOAEL = 雌雄: 200 ppm (14 mg/kg 体重/日に相当) 体重及 び体重増加率の低下のほか、雌 の食餌摂取量の低下に基づく

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
4 週間亜急性毒性 (経皮)	ラット (CrI : CD®-IGS (SD) BR)	0, 50, 125 又は 200 mg/kg 体重/日 (純度、98%)	全身毒性に関する NOAEL は体 重減少に基づき、50 mg/kg 体重 /日。
3 週間亜急性毒性 (経皮)	ラット (Sprague-Dawley)	0, 12, 25 又は 50 mg/kg 体 重/日 (純度、35%)	NOAEL は体重増加率の低下に 基づき、25 mg/kg 体重/日とした (Auletta, 1989 年)。
52 週間亜慢性毒 性(経口)	イヌ	0, 2, 10 又は 20 mg/kg 体重 /日週間(純度、98.6%)	NOAEL は、高用量群の雄雌各 1 匹にみられた補充栄養の必要 性に基づいて、10 mg/kg 体重/ 日とした(Trutter, 1996 年)。
長期試験の再評価	イヌ	記載なし	甲状腺に及ぼす作用に基づき、 1.2 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm の NOAEL から ADI(人体 1 日許容摂取量)を設定するた めに使用した以前のイヌの 1 年間の 試験(Levinskis ら、1961 年)を 再評価:現在の標準では許容さ れない。
78 週間長期毒性 試験/発がん性試 験	マウス	雄:0, 29, 110 及び 220 mg/kg 体重/日、雌:0, 38, 140 及び 280 mg/kg 体重/ 日	毒性に関する NOAEL は、体重 増加率ならびに食餌摂取量の低 下に基づき、29 mg/kg 体重/日 に相当する 200 ppm とした。
遺伝毒性	表 4 参照		
多世代繁殖試験	ラット	F ₀ 雄:0, 13, 26 及び 53 mg/kg 体重/日 F ₀ 雌:0, 18, 35 及び 68mg/kg 体重/日 F ₁ 雄:0, 15, 30 及び 63 mg/kg 体重/日 F ₁ 雌:0, 19, 39 及び 77 mg/kg 体重/日	親動物の毒性に関する NOAEL は平均体重、体重増加率及び食 餌摂取量の低下に基づき、26 mg/kg 体重/日に相当する 400 ppm とした。生殖毒性に関する NOAEL は試験した最高用量群 での 53 mg/kg 体重/日に相当す る 800 ppm とした。次世代に対 する毒性に関する NOAEL は F1 及び F2 の児動物の体重減少に 基づき、26 mg/kg 体重/日に相 当する 400 ppm とした (Henwood, 1996 年)。
発生毒性	ラット	0, 10, 45 又は 90 mg/kg 体 重/日	母動物毒性に関する NOAEL は 平均体重増加率の低下に基づ き、10 mg/kg 体重/日とした。発 達毒性は試験した最高用量で 90 mg/kg 体重/日とした(Hazelden & Wilson, 1989 年)。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
発生毒性試験	ウサギ	0, 10, 45 又は 80 mg/kg 体重/日	母動物毒性に関する NOAEL は投与中の平均食餌摂取量の低下に基づき、40 mg/kg 体重/日とした。80 mg/kg 体重/日群での雌の死亡については投与関連の可能性があった。発達毒性は試験した最高用量で 80 mg/kg 体重/日とした。
28 日間特殊試験： 腸運動性	ラット	(純度、98.6%)を濃度 0, 200 又は 800 ppm	800 ppm 群のラットの体重及び体重増加率は対照群よりもやや低値であった。試験の初期には食餌摂取量に影響がみられた。消化管に沿った活性炭の位置については、投与群と対照群との比較で差がみられなかった。
その他			ADI:0-0.1 mg/kg bw 急性参照用量の推定:0.2 mg/kg 体重

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
RfD	Reference dose	参照用量

ドジン 評価書和訳と情報整理

EFSA 2010

ウェブサイト:<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1631.pdf>

Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dodine

ドジン 評価書和訳と情報整理 JMPR (2010) 目次

要旨 (原文 p.1).....	84
目次 (原文 p.3).....	86
背景 (原文 p.4).....	87
有効成分及び製剤 (原文 p.7).....	89
評価の結論 (原文 p.7).....	89
1. 同一性、物理的・化学的性質・原体特性及び分析方法 (原文 p.7).....	89
2. 哺乳類への毒性 (原文 p.7).....	89
3. 残留性 (原文 p.7).....	90
4. 環境中の運命及び挙動 (原文 p.8).....	91
5. 環境毒性 (原文 p.8).....	92
6. 環境コンパートメントの残留物定義に含まれている化合物のリスク評価の概要 (原文 p.11).....	94
6.1. 土壌 (原文 p.11).....	94
6.2. 地下水 (原文 p.11).....	94
6.3. 上層水及び底質 ^(a) (原文 p.11).....	95
6.4. 大気 (原文 p.12).....	95
計画中、進行中又は完了済みだがピアレビューは未実施の試験のリスト (原文 p.13).....	96
確認されたリスクの管理のために考慮すべき特定の条件 (原文 p.13).....	96
確定できなかった問題 (原文 p.13).....	96
重大な問題領域 (原文 p.14).....	96
付録 (原文 p.16).....	97
略語.....	131
ドジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EFSA 2010).....	136
略称.....	136

農薬ピアレビューに関する結論

有効成分ドジンの農薬リスク評価ピアレビューに関する結論¹

欧州食品安全機関²

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

要旨 (原文 p.1)

ドジンは、委員会規則 (EC) No 1490/2002³ とその後修正の委員会規則 (EC) No 1095/2007⁴ で規定された再評価プログラムの第 3 ステージ・パート B の 84 種類の物質の 1 つである。EFSA は規則に従って、欧州連合委員会 (以下「委員会」) の要請に応じて初期評価、すなわち報告担当加盟国 (RMS) 指定国のポルトガルから提出された評価報告書素案 (DAR) のピアレビューを実施した。ピアレビュープロセスは、申請者が 11e 条に従って理事会指令 91/414/EEC 付属書 I へのドジンの収載維持をとりやめる決定によって終了した。

理事会指令 91/414/EEC 付属書 I からのドジンの除外に関する 2008 年 12 月 5 日の委員会決定 (2008/934/EC)⁵ とドジン含有植物保護剤の承認の取り消し後、申請者 Agriphar S.A. は委員会規則 (EC) No 33/2008⁶ の III 章の規定に従って付属書 I へのドジンの収載の再申請を行った。再申請資料には DAR で確認された問題に対応した追加データが収録されていた。

委員会規則 (EC) No 33/2008 の 18 条に従って、RMS 指定国のポルトガルは追加データ評価を追加報告書として提出した。EFSA は 2009 年 8 月 14 日に追加報告書を受領した。

委員会規則 (EC) No 33/2008 の 19 条に従って、EFSA は 2009 年 8 月 18 日に追加報告書を加盟国及び申請者に頒布してコメントを求めた。EFSA はすべてのコメントを整理して 2009 年 10 月 1 日に委員会に提出した。

20 条に従って、委員会は追加報告書、コメント、そして必要に応じて DAR の内容を検討した後、哺乳類への毒性及び生態毒性の領域に焦点を絞ったピアレビューを実施してドジンに関する結論を提示するように EFSA に要請した。

本報告書に示す結論は、申請者が提案している仁果類・石果類用殺菌剤としてのドジンの代表的使用法の評価に基づいて得られたものである。代表的使用法の詳細は本報告書の付録 A に収録されている。

同一性及び物理的・化学的性質・原体特性のセクションでデータギャップが確認されている。

哺乳類への毒性のセクションにデータギャップ又は重大な問題領域は確認されていない。

果実作物群については、リンゴ、イチゴ及びペカンを用いて実施された代謝試験に基づいて、モニタリング及びリスク評価の対象の残留物はドジンのみに決定された。代表的な使用法では動物マトリックスに重要な残留物は予想されないため、動物製品については残留物定義又は最大残留基準値(MRL)が提案されていない。仁果類については、収穫前日数(PHI)28日間のGAPによって急性参照用量(ARfD)を超過することが明らかになっているので、PHIを60日間としたAlternative GAPに基づいてリンゴ及びモモのMRLが提案された。しかし、EU北部では管理された農薬残留試験が行われていないため、仁果類についてはEU北部GAPによる消費者リスク評価が確定できなかった。

ドジンの環境中の運命及び挙動に関しては、水/堆積物試験で生成した未知の分解生成物M2の同定/特性評価、そしてトリガーがあった場合の表層水汚染の追加評価に関するデータギャップが確認されている。地下水汚染の可能性に関する重大な問題領域は確認されていない。

ミツバチ、その他の非標的節足動物、ミミズ、土壌生物、土壌微生物及び生物学的下水処理法へのリスクは低いと判定された。圃場外の非標的植物を保護するためには、3 mの圃場内無散布緩衝帯などのリスク軽減措置が必要である。モモに使用する場合に水生生物を保護するためには、14 mの無散布緩衝帯が必要である。鳥類及び哺乳類への急性リスクは低いと判定された。現有のデータから、鳥類及び哺乳類に対する高い長期リスクの可能性が確認された。また、リンゴ/洋ナシ及びチェリーへの代表的な使用法における水生無脊椎動物及び植物への低いリスクを確認することは不可能であった。

キーワード

ドジン、ピアレビュー、リスク評価、農薬、殺菌剤

¹ 欧州委員会の質問 No EFSA-Q-2009-000914 (2010年5月28日付)で要請された。

² 連絡先: praper@efsa.europa.eu

³ OJ L224, 21.08.2002, p.25

⁴ OJ L246, 21.9.2007, p.19

⁵ OJ L333, 11.12.2008, p.11

⁶ OJ L15, 18.01.2008, p.5

引用例: European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dodine, EFSA Journal 2010; 8(6):1631. [54 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1631. Available online: www.efsa.europa.eu

目次 (原文 p.3)

要旨

目次

背景

有効成分及び製剤

評価の結論

1. 同一性、物理的・化学的性質・原体特性及び分析方法
2. 哺乳類への毒性
3. 残留性
4. 環境中の運命及び挙動
5. 生態毒性
6. 環境コンパートメントの残留物定義に含まれている化合物のリスク評価の概要
 - 6.1. 土壌
 - 6.2. 地下水
 - 6.3. 上層水及び底質
 - 6.4. 大気

計画中、進行中又は完了済みだがピアレビューは未実施の試験のリスト

確認されたリスクの管理のために考慮すべき特定の条件

確定できなかった問題

重大な問題領域

参考文献

付録

略語

背景 (原文 p.4)

法的枠組み

委員会規則 (EC) No 1490/2002⁷ とその後修正の委員会規則 (EC) No 1095/2007⁸ には、理事会指令 91/414/EEC の 8(2) 条に記載されている作業プログラムの第 3 ステージの実行のための詳細な規則が規定されている。これは、欧州食品安全機関 (EFSA) が欧州共同体委員会 (以下「委員会」) の要請に応じて初期評価、すなわち報告担当加盟国指定国から提出された評価報告書素案 (DAR) のピアレビューを実施する手順を定めた規則である。

委員会規則 (EC) No 33/2008⁹ には、理事会指令 91/414/EEC の 8(2) 条に記載されている作業プログラムの一部だが付属書 I には収載されていなかった有効成分の評価のための標準手続及び略式手続に理事会指令 91/414/EEC を適用するための詳細な規則が規定されている。これは、EFSA が加盟国及び申請者と協議して RMS 指定国から提出された追加報告書に関するコメントを求め、委員会の要請に応じてピアレビューを実施して有効成分に関する結論を提示する手順を定めた規則である。

委員会規則 (EC) No 1490/2002 に従って実施したピアレビュー

ドジンは、委員会規則 (EC) No 1490/2002 とその後修正の委員会規則 (EC) No 1095/2007 で規定された再評価プログラムの第 3 ステージ・パート B の 84 種類の物質の 1 つである。EFSA は規則に従って、委員会の要請に応じて報告担当加盟国指定国のポルトガルから提出されて 2006 年 9 月 20 日に EFSA が受領した DAR (Portugal, 2006) のピアレビューを実施した。

ピアレビューは、協議とコメントを求めするために DAR を加盟国及び申請者 Chimac-Agriphar S.A. に発送することによって 2007 年 3 月 26 日に開始された。また、EFSA は DAR に関する意見公募も実施した。

ピアレビュープロセスは、申請者が 11e 条に従って理事会指令 91/414/EEC 付属書 I へのドジンの収載維持をとりやめる決定によって終了した。

委員会規則 (EC) No 33/2008 に従って実施したピアレビュー

理事会指令 91/414/EEC 付属書 I からのドジンの除外に関する 2008 年 12 月 5 日の委員会決定 (2008/934/EC)¹⁰ とドジン含有植物保護剤の承認の取り消しの後、申請者 Agriphar S.A. は委員会規則 (EC) No 33/2008 の III 章の規定に従って付属書 I へのドジンの記載の再申請を行った。再申請資料には DAR で確認された問題に対応した追加データが収録されていた。

18 条に従って、RMS 指定国のポルトガルは追加データ評価を追加報告書 (Portugal, 2009) として提出した。EFSA は 2009 年 8 月 14 日に追加報告書を受領した。

19 条に従って、EFSA は 2009 年 8 月 18 日に追加報告書を加盟国及び申請者に頒布してコメントを求めた。また、EFSA は追加報告書に関する意見公募も実施した。EFSA はすべてのコメントを整理して 2009 年 10 月 1 日に委員会に提出した。整理したコメントは RMS にも送付し、報告表の形に編集するように依頼した。申請者に対して、報告表の第 3 列にコメントに対する回答を示すように要請した。コメント及び申請者の回答について RMS が第 3 列で評価を行った。

20 条に従って、委員会は追加報告書、コメント、そして必要に応じて DAR の内容を検討した後、EFSA とさらなる協議を行うことを決定した。2009 年 11 月 3 日に EFSA が受領した依頼書によって、委員会は加盟国の専門家と適宜協議して依頼書の受領日から 6 ヶ月以内(20(2)条に従って申請者が提出すべき追加情報が必要となった場合は最大 90 日間の延長が可能)にドジンに関する結論を提示するように EFSA に要請した。

ピアレビューの適用範囲及び 20(2)条に従って申請者が提出すべき追加情報の必要性(新しい試験に関するものではない)について、2009 年 11 月 5 日に EFSA、RMS 及び委員会が電話会議で検討した。申請者にも追加情報の必要性に関する見解を示すように要請した。コメント、コメントに対する申請者の回答及び RMS のその後の評価に基づいて、EFSA が哺乳類への毒性及び生態毒性の領域について加盟国の専門家との協議を実施すること、そして生態毒性の領域について申請者から追加情報を求めることが決定された。

電話会議と EFSA によるコメントの詳細な検討の結果は、報告表の第 4 列に示される結論に反映されている。コメント評価終了後に未解決であることが確認されて詳細な検討が必要とされたすべてのポイント(加盟国の専門家との協議で検討すべき問題を含む)及び申請者が提出した追加情報を EFSA が評価表の形に編集した。

評価表に明示されたポイントについての EFSA の検討(必要に応じて RMS の検討も)から得られた結論を、専門家との協議の結果とともに、評価表の最後の列に記載した。

リスク評価ピアレビューから得られた結論に関する最終結論は、加盟国によって 2010 年 4 月～5 月に文書化された。

この結論報告書は、申請者が提案している仁果類・石果類用の殺菌剤としての代表的使用法に基づいて実施した有効成分及び代表的製剤のリスク評価のピアレビューの結果をまとめたものである。有効成分及び代表的製剤の重要なエンドポイントのリストを付録 A に示す。さらに、この結論を裏付ける重要な補助文書がピアレビュー報告書であり、初期段階から結論に至るピアレビューで明らかになった重要な問題を評価してそれに対応するために作成した文書記録のまとめである。ピアレビュー報告書(EFSA, 2010)の内容は以下のとおりである。

- ・ コメント
- ・ 報告表(1-1 版、2009 年 11 月 5 日)
- ・ 評価表(2010 年 5 月 26 日)
- ・ 加盟国の専門家との科学的協議の報告書(該当する場合)

DAR と補遺を含む追加報告書(個別に提出されたすべての補遺を含む 2010 年 4 月編集版)(Portugal,

2010) 及びピアレビュー報告書の重要性を考慮して、両文書をそれぞれこの結論の背景文書 A 及び B とみなす。

有効成分及び製剤 (原文 p.7)

ドジンは 1-ドデシルグアニジニウムアセタート(IUPAC) の ISO 一般名である。

評価に用いた代表的製剤は、400 g/L ドジンを含有するフロアブル製剤、「Syllit 400 SC」である。

評価した代表的使用法は、リンゴ及び洋ナシの黒星病ならびにモモ及びチェリーの縮葉病及び斑点病に対する葉面散布である。GAP の詳細はこの結論報告書の付録 A のエンドポイントのリストに記載されている。

評価の結論 (原文 p.7)

1. 同一性、物理的・化学的性質・原体特性及び分析方法 (原文 p.7)

ドジン原体の最低純度は 950 g/kg であり、FAO 規格 101/TC/S(1988) (AGP: CP/236) の要求基準を満たしている。

データパッケージの評価の結果、ドジン又は製剤の同一性、物理的・化学的性質・原体特性に関して重大な問題領域とすべき問題はなかった。製剤に含まれている補助剤のエトキシ化のレベルに関するデータギャップが確認されている。ドジンの同一性及び物理的・化学的性質に関する主要データはこの結論報告書の付録 A に収録されている。

適切な分析方法によって原体中及び代表的製剤中のドジンを定量することができる。植物中のドジン残留物は GC-MSD によって LOQ 0.05 mg/kg で定量可能である(高含水率果実)。MRL が提案されていないため、動物由来食品用の分析方法はない。適切な分析方法(GC-MSD、LC-MS/MS)によって環境マトリックス中、体液中及び組織中のドジン残留物をモニターすることができる。

2. 哺乳類への毒性 (原文 p.7)

毒性試験に使用した各バッチの原体仕様に関する情報はなかった。

哺乳類では、ドジンは飲み込むと有害であり(Xn, R22(案))、吸入毒性があり(T, R23(案))、皮膚・眼刺激性があり(Xi R38 及び R41(案))、皮膚感作性はない。反復投与試験における重要影響は体重増加の抑制及び摂餌量の減少であり、短期試験及び長期試験における無毒性量(NOEL)は 10 mg/kg 体重/日(イヌ)及び 20 mg/kg 体重/日(ラット)であった。ドジンはヒトに対する遺伝毒性又は発がん性を示さない(ラットを用いた長期試験における甲状腺 C 細胞腺腫及び癌の発生率の上昇は、発生率の上昇が統計学的に有意でなく、腫瘍が発生したのは一方の性のみであり、明確な用量反応関係がなかったことから、人体リスク評価では重要とは扱

わなかった。また、遺伝毒性がなく、ドジンが明らかに毒性を示す濃度でのみ腫瘍が発生したことから、本化合物がヒトに発癌リスクをもたらす可能性は低いと結論された)。ドジンには生殖毒性又は発生毒性はない。親動物及び児動物のNOAELは26 mg/kg 体重/日であり、生殖に関するNOAELは52.61 mg/kg 体重/日であった。発生毒性試験における母動物及び発生に関するNOAELは、ラットでは10及び90 mg/kg 体重/日であり、ウサギでは40及び80 mg/kg 体重/日である。イヌを用いた1年間及び90日間試験に基づく一日摂取許容量(ADI)は0.1 mg/kg 体重/日である(安全係数:100)。ラットを用いた発生毒性試験における45 mg/kg 体重/日での体重増加の抑制(6日目以降)及び摂餌量の減少に基づく急性参照用量(ARfD)は0.1 mg/kg 体重/日である(NOAEL 10 mg/kg 体重/日、安全係数:100)。イヌを用いた1年間及び90日間試験(NOAEL 10 mg/kg 体重/日)に基づく許容作業暴露量(AOEL)は0.045 mg/kg 体重/日である(安全係数:100、経口吸収率:45%)。作業暴露量はAOEL以下である(German modelによる推定暴露量では個人防護具の必要はない)。労働者及び傍観者の推定暴露量もAOEL以下である。

3. 残留性 (原文 p.7)

グアニジンカーボン標識 ¹⁴C-ドジンを用いてリンゴ、イチゴ及びペカンの果実作物群でのみ植物代謝が調べられた。実験デザインは代表的用法を反映しており、0.8 N~2.5 Nの用量での合計3~4回の葉面散布を行った。代謝は類似しており、リンゴ及びイチゴ中の残留物の主要成分は未変化のドジンであり、施用7~33日後に採取したサンプル中のTRRの72%~89%に相当していた。しかし、ペカンの仁中のドジンはTRRの13%に過ぎず、主要成分は代謝物グアニジン(TRRの36%)及び脂肪酸部分を有した放射能の多くの部分を占める他の代謝物であった。植物では、切断によるグアニジンの生成後にドデシル鎖が主に炭素1で酸化され、グアニジンはさらに酸化されて尿素になるという代謝が起こる。これらの試験に基づいて、モニタリング及びリスク評価の対象とする残留物はドジンのみと決定された。

チェリー及びモモのMRLを提案するための管理された農薬残留試験の結果が十分提出されている。これらの試験では2回ではなく5回の施用が行われていたため、代表的GAPに従ったモモの試験は実施されていない。しかし、最初の3回の施用を生育期の非常に早い時期(「出芽/開花」期)に行っていたことから、最終残留濃度への影響は無視可能と考えられ、これらの試験はモモのMRLの決定に使用できると考えた。リンゴについては、多数の試験があったが、その多くはGAPに従って実施されておらず、最後の2回の施用の間隔が1ヶ月間以上であったのに対し、cGAPの推奨間隔は7~10日間であった。したがって、仁果類ではPHI 28日間の最初のMRL案は主に洋ナシの残留試験に依拠していた。しかし、この最初の案ではARfDを超過することが明らかになったため、PHI 60日間で申請者がAlternative GAPに基づく新しいMRL案を提出した。このAlternative GAPを裏づけるEU北部で実施された仁果類の試験はない。

ドジン残留物が含水マトリックス中で-18°Cで冷凍保存した場合に最長18ヶ月間安定であったという保存安定性試験の結果によって残留データが裏付けられている。ドジンは低温殺菌、焼成及び滅菌を模した標準的な加水分解条件下で安定であり、リンゴ果汁及び搾りかすについての加工係数の案が出された。代表的用法が樹木作物のみであるため、輪作/連作作物中の残留物は考慮していない。

ヤギ代謝試験では、動物に0.4 mg/kg 体重/日の用量(約10N/30N用量、乳/肉家畜)のドジンを5日間連続で与えた。様々なヤギマトリックスについて1N用量ベースで求めたTRRを考慮した結果、食用組織中及び乳汁中の総残留濃度は非常に低いと予想されるので動物由来製品についての残留物定義及びMRLは提案しないという結論に達した。

消費者リスク評価に関しては、PHI 28 日間でリンゴ及び洋ナシに使用した場合に急性参照用量(ARfD)を超過することが確認されており、HR 1.3 mg/kg で IESTI はそれぞれ ARfD の 127%及び 118%であった。チェリー及びモモについての MRL 案ならびに 60 日間 PHI 試験から得られたリンゴ及び洋ナシの MRL を用いて摂取量計算を行った場合に急性リスク又は慢性リスクは確認されなかった。しかし、EU 北部では管理された農薬残留試験が行われていないため、仁果類については EU 北部 GAP による消費者リスク評価が確定できなかった。

4. 環境中の運命及び挙動 (原文 p.8)

好氣的条件下で暗所で室内土壌中培養を行った結果、ドジンは低い残留性を示し、主要(投与放射能(AR)の10%以上)代謝物を生成しなかった。100 日後の無機化率は $[^{14}\text{C}\text{-グアニジン}]$ と $[^{14}\text{C}\text{-鎖}]$ のどちらの標識位置でも非常に高かった(それぞれ 95.4%AR 及び 81.4%AR)。非抽出性放射能は 100~120 日後に 1.9~17.2% AR であった。嫌氣的条件下では分解は非常に遅く、一次 DT_{50} の推定値は 1 年以上であった。ドジンの光分解の結果を考慮すると、光分解は土壌中でのドジンの分解に重要な役割を果たさないと結論することができる。米国内の 4 種類の土壌で野外消失試験を実施したが、FOCUS カイネティクスガイダンス(FOCUS, 2006)による有効な野外 DT_{50} 値は求められなかった。ドジンは土壌中で移動しない。EFSA は、ドジンに関する結論の草稿の作成中に追加報告書及び LoEP に記載されている Freundlich 定数(1/n 値)がはっきりしないことを確認した(吸着等温線の相関係数を表す値)。しかし、ドジンは吸着性が強いいため、正しい 1/n 値を使用すべきとしても地下水汚染評価結果が変わる可能性は低い。ドジンの吸着が pH に依存するという証拠はなかった。

暗所で好氣的自然水底質系(2 つの系を評価)で室内培養を行った結果、ドジンは無機化によって水相から速やかに消失し($\text{DT}_{50\text{water}} < 1$ 日間、84 日後に 89%AR)、底質に分配された(1 時間後に AR の 27.5%)。底質中でドジンは速やかに消失し、5 日後に <5%AR に減少した。非抽出性底質残留物が 1 日後に 58%AR 及び 35%AR に増加し、試験終了時に系全体で 33%AR 及び 14%AR に減少した。水相中に極性代謝物が生成し、そのうち 1 つ(M2)は 2 日後に 14.5%AR に達した。自然上層水系中での有効な分解経路を得るために、この未知の放射能の同定/特性評価に関するデータギャップが確認されている。上層水中及び底質中のドジンの環境中予測濃度(PEC)を、FOCUS SW プロシージャ(FOCUS, 2001)を用いてワーストケース施用シナリオ(仁果類・石果類の 900 g a.s./ha を 4 回連続施用というシナリオ)について推定した¹¹。水生生物リスク評価に基づいて、散布飛散を低減するために 14 m までの緩衝帯を設けてステップ 4 PEC_{sw} 及び PEC_{sed} 計算を実施した(FOCUS, 2007)。自然上層水系中で生成する可能性のある主要代謝物(未知の放射能 M2)の水生生物リスク評価を行う必要があると考えられる。

地下水汚染評価では、FOCUS PELMO(3.3.2)、FOCUS PEARL(2.2.2)、FOCUS PRZM(2.4.1)及び MACRO を用いてドジンによる地下水汚染の可能性を評価した(FOCUS, 2000)¹¹。モデル化施用パターンはリンゴ園の GAP シナリオに従っていた。シミュレーションの結果、ドジンの 80 パーセントマイル年間平均濃度は 20 年間のシミュレーション期間にわたって飲用水基準値(0.1 $\mu\text{g/L}$)より十分に低かった。したがって、FOCUS 地下水シナリオで想定した状況での代表的な使用法による地下水汚染の可能性は低いと考えられる。

代表的な使用法での土壌中、上層水中、底質中及び地下水中の PEC は、この結論報告書の付録 A に収録され

ている。

¹¹ 2.2 の Q10 をシミュレーションに利用した。

5. 環境毒性 (原文 p.8)

追加報告書に記載されている鳥類及び哺乳類へのリスクについて、PPR の見解に従って評価を行った (EFSA, 2008)。しかし、鳥類及び哺乳類のリスク評価に関する新しいガイダンス文書 (EFSA, 2009) が追加報告書の提出の時点で正式に採択されていなかったため、古いガイダンス文書 (European Commission, 2002a) に従ったリスク評価を要請し、その後 2010 年 2 月に補遺 1 に収録された (Portugal, 2010)。

鳥類への急性リスク及び短期リスクを評価した結果、古いガイダンス文書に従って評価した代表的使用法での直接摂食暴露レベルは低かった。また、PPR の見解に従った評価の結果、鳥類への急性リスクは低かった。長期リスク評価については、古いガイダンス文書と PPR のどちらを用いるとしても、リスクの詳細な評価のために高次改良が必要であった。どちらの場合も、2 回散布後の節足動物中の残留濃度及び減少を明らかにする野外試験に基づく高次リスク評価を行った (Schneider, 2008、追加報告書中の報告書番号 R08021-1、Portugal, 2009)。PRAPeR 75 専門家会議で残留試験について討議した。加盟国の専門家は、残留試験が代表的使用法を網羅していなかったこと、そして新しいガイダンス文書に記載されているように著しく高い残留濃度の初期値を置き換えるために 1 つの残留試験では十分ではないことを確認した。より低い残留濃度やより速い消失速度を立証するには追加データが必要であると結論された。さらに、焦点生物種に関する PD 及び PT の改良の文書記録 (補遺 1) は再申請資料に収録されていないデータに基づいているため、委員会規則 (EC) 33/2008 で規定されている制限のもとで検討することができないことが PRAPeR 75 会議で確認された。鳥類への長期リスクを詳細に検討するためのデータギャップが確認されている。

古いガイダンス文書によると、哺乳類の急性リスク評価と長期リスク評価のどちらにも高次改良が必要であった。PPR パネルの見解に従うと、モリアカネズミ (*Apodemus sylvaticus*) を一般的な焦点生物種とした場合の哺乳類への急性リスクはすべての代表的使用法について低いと判定された。スクリーニングステップ及び Tier 1 ステップでの長期 TER 値は付属書 VI トリガーを満たしていなかった。高次長期リスク評価の改良については、ピアレビューの開始段階で複数の加盟国からの疑問があり、代表的使用法についての哺乳類への長期リスク評価に対応するためにさらなる改良が必要であると考えられる。しかし、文献データに基づく PD 及び PT の改良案を委員会規則 (EC) 33/2008 で規定されている制限のもとで検討することはできなかった。ドジンに暴露した草地でユーラシアハタネズミの給餌を行った野外試験の結果、ネズミへの影響はなかった (Blankenhagen, 2008、追加報告書中の報告書番号 R08102、Portugal, 2009)。EFSA は、この野外試験を哺乳類の長期リスク評価の改良のための補助情報として利用できると考えている。結論すると、現有のデータに基づいて鳥類及び哺乳類への長期リスクの可能性が確認され、長期リスクに対応するためにさらなる改良が必要である。汚染した飲用水の摂取による鳥類及び哺乳類へのリスクは低いと判定された。log $P_{ow} < 3$ であるため、鳥類及び哺乳類の二次中毒のリスク評価のトリガーはなかった。

ドジンは水生生物への毒性が非常に強い。無脊椎動物及び藻類への影響が水生生物リスク評価の推進要因であった。FOCUS_{sw} ステップ 3 によって、リンゴ/洋ナシ及びチェリーへのワーストケース使用法での水生生物に関

する付属書 IV トリガーより低い TER が得られた。14 m の無散布緩衝帯などのリスク軽減措置はリンゴ/洋ナシ及びチェリーへの代表的用法での魚類への低リスクを確認するには十分であった。しかし、水生無脊椎動物及び藻類についてはさらなる改良が必要である。無脊椎動物及び水生植物へのリスクに対応するためのメソコス試験が実施されている。PRAPeR 75 会議で加盟国の専門家は、メソコス試験で最も感受性が高かった種について、適度な時間枠内で回復が起こることを確認するためにリンゴ/洋ナシ及びチェリーへのワーストケース使用法(4 回散布)での暴露プロファイルを反映した室内試験で詳細に評価する必要があるという点で合意した。PRAPeR 75 会議後、メソコス試験での 2 回暴露はモモへの代表的施用パターンを反映していないことから、EFSA は現有のメソコス試験のエンドポイントに基づいてモモへの使用による水生生物へのリスクに対応することはできないと判断した。モモに使用する場合のワーストケース暴露及びリスク軽減措置(14 m の無散布緩衝帯など)を考慮した結果、メソコス NOAEC に基づいて TER トリガー5 が満たされていた。リンゴ/洋ナシ及びチェリーへのワーストケース使用法に関する結論を考慮した結果、14 m の無散布緩衝帯を設けてモモに使用する場合の魚類へのリスクは低いと判定された。上層水中での代謝物の評価は行われていない(セクション 4 を参照)。自然上層水系中で生成する可能性のある主要代謝物に関する水生生物リスク評価を行う必要があると考えられる。結論すると、現有のデータに基づくと、リンゴ/洋ナシ及びチェリーへの代表的用法による水生無脊椎動物及び植物への低いリスクを確認することは不可能であった。

圃場外での代表的用法による非標的植物への高いリスクの可能性が確認された。圃場外の非標的植物を保護するためには、3 m の圃場内無散布緩衝帯などのリスク軽減措置が必要である。

ミツバチ、その他の非標的節足動物、ミミズ、土壌生物、土壌微生物及び生物学的下水処理法へのリスクは低いと判定された。

有効成分ドジンの農薬リスク評価ピアレビュー

EFSA Journal 2010; 8(6):1631

6. 環境コンパートメントの残留物定義に含まれている化合物のリスク評価の概要 (原文 p.11)

6.1. 土壌 (原文 p.11)

化合物 (名称又はコード)	残留性	生態毒性
ドジン	低残留性 一次DT ₅₀ 3.3 - 10.5日 (20°C、pF2土壌水分)	すべての代表的使用法について、土壌生物へのリスクは低いと判定された。

6.2. 地下水 (原文 p.11)

化合物 (名称又はコード)	土壌中での可動性	代表的使用法による深さ 1 mの濃度 > 0.1 µg/L (最低1のFOCUSシナリオ 又は適切なライシメーター)	農薬活性	毒性学的意義	生態毒性
ドジン	不動性 K _{foc} 423x10 ⁴ - 1.29x10 ⁷ mL/g	否	あり	あり	あり

6.3. 上層水及び底質^(a)(原文 p.11)

化合物 (名称又はコード)	生態毒性
ドジン (水中DT ₉₀ <3日)	ドジンは水生生物への毒性が非常に強い。リンゴ/洋ナシ及びチェリーへの代表的用法による水生無脊椎動物及び植物への低いリスクを確認することは不可能であった。軽減措置(14 mの無散布緩衝帯)に基づくと、モモへの代表的用法による水生生物へのリスクは低いと判定された。

(a) : 水コンパートメント中のドジンの分解経路が確定されていないため、暫定的な残留物定義である(水/底質試験の水相中で 14.5%と測定された未知の放射能 M2 の同定/特性評価に関するデータギャップ)。

6.4. 大気(原文 p.12)

化合物 (名称又はコード)	毒性
ドジン	吸入毒性あり

計画中、進行中又は完了済みだがピアレビューは未実施の試験のリスト (原文 p.13)

- ・ 製剤に含まれている補助剤のエトキシ化のレベル(すべての代表的使用方法に関連、申請者が提案した提出日:不明、セクション 1 を参照)。
- ・ Alternative GAP (PHI 60 日間)に基づいて EU 北部で実施された仁果類の残留試験が必要である(リンゴ/洋ナシへの代表的使用方法に関連、申請者が提案した提出日:不明、セクション 3 を参照)。
- ・ 水/底質系試験で認められた未知の放射能 M2 の同定/特性評価、そしてトリガーがあった場合の上層水汚染に関して同定された主要代謝物の適切な暴露量評価(すべての代表的使用方法に関連、申請者が提案した提出日:不明、セクション 4 を参照)。
- ・ 鳥類及び哺乳類への長期リスクに対応するために追加データが必要である(すべての代表的使用方法に関連、申請者が提案した提出日:不明、セクション 5 を参照)。
- ・ メソコスム試験でワーストケース GAP 暴露プロファイルに暴露した場合に最も感受性が高い水生生物種の回復に対応するために追加データが必要である(リンゴ/洋ナシ及びチェリーへの代表的使用方法に関連、申請者が提案した提出日:不明、セクション 5 を参照)。

確認されたリスクの管理のために考慮すべき特定の条件 (原文 p.13)

- ・ PHI 28 日間で仁果類に観察された残留濃度が ARfD を超過していた。
- ・ モモへの使用によるリスクから水生生物を保護するためには、14 m の無散布緩衝帯などのリスク軽減措置が必要である。
- ・ 圃場外の非標的植物を保護するためには、3 m の圃場内無散布緩衝帯などのリスク軽減措置が必要である。

確定できなかった問題 (原文 p.13)

全体として、どの代表的使用方法についてもリスク評価を確定することはできなかった。付録 A の代表的使用方法の概要とともに各使用方法について確定されなかった問題の詳細についての以下のリストを参照のこと。

- ・ EU 北部では管理された農薬残留試験が行われていないため、仁果類については EU 北部 GAP による消費者リスク評価が確定できなかった。
- ・ 自然上層水系中での分解経路が確定できなかった。
- ・ 自然上層水系中で生成する可能性のある主要代謝物に関する水生生物の暴露及びリスク評価が確定できなかった。
- ・ リンゴ/洋ナシ及びチェリーについて、水生無脊椎動物及び植物のリスク評価が確定できなかった。

重大な問題領域 (原文 p.14)

- ・ 現有のデータに基づいて、すべての代表的使用方法による鳥類及び哺乳類に対する高い長期リスクの可能性が確認された。鳥類及び哺乳類への長期リスクを詳細に検討するための追加データに関するデータギャ

ップが確認されている。

参考文献

付録 (原文 p.16)

付録 A-有効成分及び代表的製剤のエンドポイントのリスト

同一性、物理的・化学的性質、使用法の詳細、追加情報

有効成分 (ISO一般名) ‡	ドジン
作用 (殺菌剤など)	殺菌剤

報告担当加盟国	ポルトガル
共同報告担当加盟国	

同一性 (付属書IIA、ポイント1)

化学名 (IUPAC) ‡	1-ドデシルグアニジニウムアセタート
化学名 (CA) ‡	ドデシルグアニジニウムモノアセタート
CIPAC番号 ‡	101
CAS番号 ‡	2439-10-3
EC番号 (EINECS又はELINCS) ‡	219-459-5
FAO規格 (発表年を含む) ‡	101/TC/S (1988) (AGP:CP/236) ドジン: 950 g/kg以上 (滴定法) 水分: 10 g/kg以下
製造時の有効成分の最低純度 ‡	950 g/kg (HPLC法)
製造時の有効成分中の (毒性、生態毒性又は環境問題に関して) 重要な不純物の同定	なし
分子式 ‡	C ₁₅ H ₃₃ N ₃ O ₂
分子量 ‡	287.4 g/mol
構造式 ‡	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{NHCNH}_2^+ \text{CH}_3\text{CO}_2^-$

物理的・化学的性質(付属書IIA、ポイント2)

融点(純度を記載)‡	133.2 °C(1000 g/kg)								
沸点(純度を記載)‡	分解のため測定できず								
分解温度(純度を記載)	200.5 °C(1000 g/kg)								
性状(純度を記載)‡	無臭の淡黄色粉末(1000 g/kg及び982 g/kg)								
蒸気圧(温度、純度を記載)‡	< 5.49 x 10 ⁻⁶ Pa(20°C)(1000 g/kg)								
ヘンリー定数‡	< 1.69 x 10 ⁻⁶ Pa m ³ mol ⁻¹ (20°C)								
水溶解度(温度、純度及びpHを記載)‡	(1000g/kg) pH 4.9:0.87 g/L(20 °C) pH 6.9:0.93 g/L(20 °C) pH 9.1:0.79 g/L(20 °C)								
有機溶媒への溶解度‡(温度、純度を記載)	(982 g/kg) n-ヘプタン:0.018 g/L(20 °C) キシレン:<0.004 g/L(20 °C) アセトン:0.048 g/L(20 °C) 酢酸エチル/ジクロロメタン:0.015 g/L(20 °C) エタノール:57 g/L(20 °C) n-オクタノール:16.54 g/L(20 °C) アセトニトリル:0.044 g/L(20 °C)								
表面張力‡(濃度及び温度、純度を記載)	50.6 mN/m(90%溶解度)、20°C(982 g/kg)								
分配係数‡(温度、pH及び純度を記載)	20°C(計算:20°Cでの水/オクタノールへのドジンの溶解度に基づく、982 g/kg) <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">pH(水相)</th> <th style="text-align: left;">Log Pow</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.9</td> <td>1.28</td> </tr> <tr> <td>6.9</td> <td>1.25</td> </tr> <tr> <td>9.1</td> <td>1.32</td> </tr> </tbody> </table>	pH(水相)	Log Pow	4.9	1.28	6.9	1.25	9.1	1.32
pH(水相)	Log Pow								
4.9	1.28								
6.9	1.25								
9.1	1.32								
解離定数(純度を記載)‡	ドジンのpKaは決定できなかった								
UV/VIS吸光度(吸収極大)及びε ‡(純度、pHを記載)	ε max = 2600 Lmol ⁻¹ cm ⁻¹ (λ = 200 nm) ε < 1.5 L mol ⁻¹ cm ⁻¹ (λ ≥ 290 nm)								
引火性‡(純度を記載)	低引火性(983 g/kg及び962 g/kg) 自然発火性なし(983 g/kg)								
爆発性‡(純度を記載)	爆発性なし(983 g/kg)								
酸化性‡(純度を記載)	酸化性なし(982 g/kg)								

評価した代表的使用法の概要(ラジン)*

作物又は状況	EU内地域	製品名	FGI _i	駆除する病害虫/病害虫群	製剤		施用				施用量			PH ⁱⁱ (日)	備考
					タイプ	有効成分の濃度	方法種類	生育段階及び季節	回数 最低・最高	最低施用 間隔(日)	kg a.s./hl 最低・最高	水L/ha 最低・最高	kg a.s./ha 最低・最高		
リンゴ/洋ナシ	EU (北部～南部)	Syllit 400 SC	F	黒星病 <i>(Venturia inaequalis / Venturia piri)</i>	SC	400 g/L	葉面散布	出芽(BBCH 01)～収穫 28日前	最高4 (2+2) *	7～10日後 に再施用	0.045～0.18	500～1500L	0.68～0.90	28	1.7～2.25 L Syllit/ha * 2回目と3日目の間に最低5週間の間隔をおいて最高2回連続施用。 A), B), C), E)
リンゴ/洋ナシ (Alternative GAP、cf ADI/ARfD 設定)	EU (北部～南部)	Syllit 400 SC	F	黒星病 <i>(Venturia inaequalis / Venturia piri)</i>	SC	400 g/L	葉面散布	出芽(BBCH 01)～収穫 60日前	最高4 (2+2) *	7～10日後 に再施用	0.045～0.18	500～1500L	0.68～0.90	60	1.7～2.25 L Syllit/ha * 2回目と3日目の間に最低5週間の間隔をおいて最高2回連続施用。 A), B), D), E)
モモ	EU南部	Syllit 400 SC	F	モモ縮葉病 <i>(Taphrina deformans)</i>	SC	400 g/L	葉面散布	膨芽(BBCH 01)～落花 (BBCH 69)	最高2	7～10日後 に再施用	0.06～0.18	500～1500L	0.90	75	2.25 L Syllit/ha A), E)
チェリー	EU (北部～南部)	Syllit 400 SC	F	チェリー斑点病 <i>(Blumeriella jaapii = Cocomyces hiemalis)</i>	SC	400 g/L	葉面散布	開花(BBCH 60)収穫2週間前(BBCH 79)及び収穫後	最高4 (2+2) *	7～10日後 に再施用	0.05～0.16	500～1500L	0.8	14	2 L Syllit/ha * 2回目と3日目の間に最低5週間の間隔をおいて収穫前に最高2回連続施用;収穫後に最高2回連続施用(果実ではなく樹木に施用)。 A), B), E)

- A) 現有のデータに基づいて鳥類及び哺乳類への高い長期リスクの可能性が確認された。
 B) 現有のデータに基づいて水生無脊椎動物及び植物への低いリスクを確認することは不可能であった。
 C) PHI 28日間では残留濃度がARfDを超過する。
 D) EU北部では消費者リスク評価が確定できなかった。
 E) 自然上層水系中での分解経路が確定できなかった。

‡ 屋外/野外使用 (F)、温室内施用 (G) 又は室内施用 (I)。

‡ PHI – 最低収穫前日数

* 「備考」の列に灰色マーカーがついている用法については詳細な検討が必要である。届出者がこの用法を取り消す場合は用法を棒線で消す。

(a) 作物については、EU及びCodexの分類(両方)を考慮に入れ、該当する場合は使用状況(建物の燻蒸など)を記述する。

(b) 屋外/野外使用 (F)、温室内施用 (G) 又は室内施用 (I)。

(c) 刺咬昆虫、吸汁昆虫、土壌昆虫、葉部菌、雑草など。

(d) 水和剤 (WP)、乳剤 (EC)、顆粒 (GR) など。

(e) GCPFコード – GIFAPテクニカルモノグラフNo 2, 1989

(f) すべての略語に説明をつけなければならない。

(g) 方法: 多量散布、少量散布、拡散 (spreading)、散粉 (dusting)、ドレンチなど。

(h) 種類: 全体、広域散布 (broadcast)、空中散布、列、畝 (row)、各植物、植物間など – 使用する装置のタイプを明記しなければならない。

(i) g/kg又はg/L。通常施用量は様々なバリエントに使用されている同じ有効成分の量を比較するためにバリエントではなく(ISOに従って)有効成分の量で示す(フルオキシピルなど)。1つのバリエントのみが合成されるような一部の場合はバリエントの量を示す(ベンチアバリカルブイソプロピルなど)。

(j) 最終施用時の生育段階 (BBCHモノグラフ、植物の生育段階、1997, Blackwell, ISBN 3-8263-3152-4)、該当する場合は施用時のシーズンに関する情報も示す。

(k) 実際の使用条件下で可能な最低・最高施用回数。

(l) 数値はg又はkgの扱いやすいほうの単位で示す(200 000 g/haではなく200 kg/ha、0.0125 kg/haではなく12.5 g/haなど)。

(m) PHI – 最低収穫前日数。

分析方法

有効成分の分析方法(付属書IIA、ポイント4.1)

原体(分析法)	HPLC-示差屈折率 LC-MS/MS(同定)
原体中の不純物(分析法)	HPLC-示差屈折率とCIPAC MT 17及び30 LC-MS/MS(同定)
植物保護剤(分析法)	HPLC-示差屈折率

残留物の分析方法(付属書IIA、ポイント4.2)

モニタリング目的の残留物定義

植物由来食品	ドジン
動物由来食品	不要/MRLは提案されていない
土壌	ドジン
上層水	ドジン
飲料水/地下水	ドジン
大気	ドジン
身体組織及び体液	ドジン

モニタリング/実施方法

植物由来食品/飼料(分析法及びモニタリング目的の方法のLOQ)	GC-MSD(誘導体化)– LOQ 0.05 mg/kg(高含水率果実) LC-MS/MS - LOQ 0.05 mg/kg(高含水率果実)
動物由来食品/飼料(分析法及びモニタリング目的の方法のLOQ)	該当しない。LMRは提案されていない。
土壌(分析法及びLOQ)	GC-MSD(誘導体化)– LOQ 0.01 mg/kg
水(分析法及びLOQ)	LC-MS/MS – LOQ - 0.05 µg/L
大気(分析法及びLOQ)	LC-MS/MS – LOQ - 0.0085 mg/大気中吸収剤(36°C、82%RH) (11.8 µg/m ³ 大気に相当)
体液及び組織(分析法及びLOQ)	LC-MS/MS: LOQ – ドジン2 µg/L(ヒト尿及び血液) LC-MS/MS: LOQ – 0.01 mg/kg(肝臓)

物理的・化学的データに関する分類及びラベリング案(付属書IIA、ポイント10)

有効成分	RMS/ヒアレビュー案 未分類
------	--------------------

ヒト及び動物の健康への影響

吸収、分布、排泄及び代謝(トキシコキネティクス)(付属書IIA、ポイント5.1)

経口吸収率及び程度‡	約45%(24時間以内の尿中排泄に基づく)。最高血漿中濃度は投与後4時間以内に生じる。
分布‡	最初は広く分布する。残留濃度が高い組織は(主に)脂肪、卵巣、甲状腺及び皮膚(96時間後)である。
蓄積の可能性‡	蓄積の証拠はない。
排泄率及び程度‡	>90%(40 mg/kg体重での48時間後又は400 mg/kg体重での120時間後)。約45%が尿中排泄、45%が糞中排泄。
動物における代謝‡	広範な代謝を受けて尿中に排泄される。β-酸化経路で生成するヒドロキシドデシルグアニジン(M2、11~23%、尿中の主要代謝物)、β-酸化の酸性生成物混合物(M4、尿中8~13%)、その他の尿中代謝物M3(7~11%、未同定)及びM5(尿素、3~5%)。55%が親化合物として糞中に排泄される(M1)。
毒性学的意義のある化合物‡(動物及び植物)	親化合物
毒性学的意義のある化合物‡(環境)	親化合物

急性毒性(付属書IIA、ポイント5.2)

ラット経口LD ₅₀ ‡	851 mg/kg体重	Xn、 R22
ラット皮膚LD ₅₀ ‡	>5000 mg/kg体重	
ラット吸入LC ₅₀ ‡	>0.45 mg/L 4h、鼻のみ、微粒子エアロゾル	T、R23
皮膚刺激性‡	刺激性あり	Xi、 R38
眼刺激性‡	眼の重大な損傷のリスクあり	Xi、 R41
皮膚感作性‡	感作性なし(Magnusson & Kligman)	

短期毒性(付属書IIA、ポイント5.3)

標的/重要影響‡	体重増加の抑制及び摂餌量の減少	
該当する経口NOAEL ‡	10 mg/kg体重/日(90日間及び1年間、イヌ)	
該当する経皮NOAEL ‡	50 mg/kg体重/日(28日間、ラット、全身作用) <50 mg/kg体重/日(28日間、ラット、局所作用)	
該当する吸入NOAEL ‡	データなし – 不要	

遺伝毒性 (付属書 IIA、ポイント 5.4)

ドジンに遺伝毒性はないと考えられる。

長期毒性及び発がん性 (付属書 IIA、ポイント 5.5)

標的/重要影響

ラット及びマウスにおける体重減少、体重増加の抑制及び摂餌量の減少。雄ラットにおける甲状腺C細胞腺腫及び癌の発生率のドジン毒性量での統計学的に有意でない用量非依存性の上昇。

該当するNOAEL

20 mg/kg体重/日、2年間、ラット
29 mg/kg体重/日、18ヶ月間、マウス

発がん性

ドジンに発がん性はないと考えられる。

生殖毒性 (付属書 IIA、ポイント 5.6)

生殖毒性

生殖標的/重要影響

母動物毒性量での児動物体重の減少。

該当する母動物NOAEL

26 mg/kg体重/日

該当する生殖NOAEL

52.61 mg/kg体重/日

該当する児動物NOAEL

26 mg/kg体重/日

発生毒性

発生標的/重要影響

ラット及びマウスに母動物毒性量で発生への影響は現れない。

該当する母動物NOAEL

ラット: 10 mg/kg体重/日
ウサギ: 40 mg/kg体重/日

該当する発生NOAEL

ラット: 90 mg/kg体重/日
ウサギ: 80 mg/kg体重/日

神経毒性 (付属書 IIA、ポイント 5.7)

急性神経毒性

データなし、不要

反復投与神経毒性

データなし、不要

遅延型神経毒性

データなし、不要

その他の毒性試験 (付属書 IIAポイント 5.8)

機序試験

なし

代謝物又は不純物について実施された試験

なし

医学的データ‡(付属書IIA、ポイント5.9)

製造作業者の健康への有害な影響はない。ドジン中毒の実際の症例については十分な記録がない。古くから(50年以上)存在している本剤に関する重大な中毒事件が知られていないことは、偶発的な又は作業による中毒が起こりにくいことを示唆している。

概要(付属書IIA、ポイント5.10)

	数値	試験	安全係数
ADI ‡	0.1 mg/kg体重/日	イヌ1年間及び 90日間試験	100
AOEL ‡	0.045 mg/kg体重/ 日	イヌ1年間及び 90日間試験、ラ ット発生試験	100(経口吸収率 45%)
ARfD ‡	0.1 mg/kg体重	ラット発生試験	100

皮膚吸収‡(付属書IIIA、ポイント7.3)

代表的製剤:Syllit 400 SC、ドジン400 g/L含有

1%濃縮・スプレー希釈
*in vivo*ラット、*in vitro*ラット及びヒト

暴露シナリオ(付属書IIIA、ポイント7.2)

作業者

UK POEM
トラクタ搭載型装置
2.25 l Syllit 400SC/ha、施用量500 l/ha、容器サイズ1 L及び5 L(63 mmクロージャ付き)
PPEなし:AOELの151%(1 L容器)
PPEあり:AOELの80%(1 L容器)(混合/充填/施用中は手袋着用)
PPEなし:AOELの111%(5 L容器)
PPEあり:AOELの77.7%(5 L容器)(混合/充填/施用中は手袋着用)

GERMAN MODEL
トラクタ搭載型装置
PPEなし:AOELの35.5%

手持型装置
PPEなし:AOELの80%

労働者
傍観者

4回施用後のスプレー乾燥直後にPPEなしでAOELの23.6%
AOELの0.5%

毒性データに関する分類及びラベリング案(付属書IIA、ポイント10)

ドジン	RMS/ピアレビュー案	
	T	有毒
	R22	飲み込むと有害
	R23	吸入毒性あり
	R38	皮膚刺激性あり
	R41	眼の重大な損傷のリスクあり

残留物

植物中の代謝(付属書IIA、ポイント6.1及び6.7、付属書IIIA、ポイント8.1及び8.6)

対象植物群	果実(リンゴ、イチゴ、ペカン)- 葉面散布
輪作作物	該当しない
輪作作物における代謝が一次作物と同様か?	該当しない
加工品	低温殺菌、焼成/醸造/沸騰及び滅菌による著しい分解は認められない。
加工品における残留物パターンが未加工品と同様か?	ドジンは高温、pH 4、5又は6で加水分解に対して安定である。
モニタリングのための植物中残留物定義	ドジン
リスク評価のための植物中残留物定義	ドジン
変換係数(モニタリングからリスク評価への変換)	該当しない

家畜における代謝(付属書IIA、ポイント6.2及び6.7、付属書IIIA、ポイント8.1及び8.6)

対象動物	ヤギ
乳汁中及び卵中でプラトー濃度に達するまでの時間	乳汁中で3～5日間
モニタリングのための動物中残留物定義	代表的使用法を考慮すると不要である。
リスク評価のための動物中残留物定義	不要
変換係数(モニタリングからリスク評価への変換)	なし
ラットと反芻動物の代謝が同様である(はい/いいえ)	はい
脂溶性残留物である(はい/いいえ)	いいえ

連作作物中の残留物(付属書IIA、ポイント6.6、付属書IIIA、ポイント8.5)

該当しない

残留物の安定性(付属書IIA、ポイント6導入部、付属書IIIA、ポイント8導入部)

ドジンの残留物は-18/-20°Cで保存した場合にリンゴ、リンゴ果汁、リンゴ搾りかす、モモ及びチェリーの中で18ヶ月間安定である。

家畜給餌試験から得られた残留物(付属書IIA、ポイント6.4、付属書IIIA、ポイント8.3)

	反芻動物:	家禽:	豚:
	給餌試験の要求基準の状態		
家畜の予想摂取量 ≥ 0.1 mg/kg飼料(乾燥重量換算値)(はい/いいえ -「はい」の場合はレベルを明記)	はい 0.40/1.21 mg/kg DM (乳牛/肉牛)	いいえ	いいえ
蓄積の可能性(あり/なし)	なし	-	-
代謝試験の結果:食用組織中の残留物濃度 ≥ 0.01 mg/kg(はい/いいえ)	いいえ	-	-
	給餌試験(牛及び家禽の試験では適切と考えられる給餌量を明記) マトリックス中の残留物濃度:平均(最大)mg/kg		
筋肉	-	-	-
肝臓	-	-	-
腎臓	-	-	-
脂肪	-	-	-
乳汁	-		
卵		-	

注:動物由来製品には残留物定義及び MRL は提案されていない。その理由は、ヤギ代謝試験で観察された TRR を考慮した場合に 1 N 用量での総残留物が筋肉、脂肪及び乳汁では 0.003 mg/kg 未満、肝臓及び腎臓では 0.02 mg/kg 未満と予想されるからである。

農産物及び飼料原料への代表的用法による残留データの概要(付属書IIA、ポイント6.3、付属書IIIA、ポイント8.2)

作物	北部/南部 野外/温室内	代表的用法に関連した試験結果 (mg/kg) (a)	指針/コメント	MRL 代表的用法による試験から推定 (mg/kg)	HR (mg/kg) (c)	STMR (mg/kg) (b)
リンゴ/洋ナシ (PHI 28日間)	北部	<u>0.18</u> 、2x <u>0.37</u> 、 <u>0.45</u> 、 <u>0.54</u> 、2x <u>0.61</u> 、 <u>1.30</u>	PHI 28日間で定義されたGAPに基づいて提案された2 mg/kgのMRLでは急性参照用量を超過する(HR 1.3 mg/kgでリンゴ及び洋ナシについてのIESTIがARfDの127%及び118%) (洋ナシの残留値は下線付)。	MRLは提案されていない ARfDを超過する	1.30	0.50
	南部	0.097; <u>0.16</u> ; <u>0.25</u> ; <u>0.26</u> ; <u>0.29</u> ; <u>0.31</u> ; 0.36; <u>0.40</u> ; <u>0.42</u> ; <u>0.54</u> ; <u>0.56</u> ; <u>0.87</u> ; 1.20			1.20	0.36
リンゴ/洋ナシ (PHI 60日間) Alternative GAP	北部	EU北部ではcGAPに従った試験は実施されていない。	南部での試験から得られたMRL、STMR及びHR R _{max} :0.67 R _{ber} :0.71	1	0.49	0.28
	南部	0.031、0.062;0.12;0.125;0.135; 0.26;0.296、0.30;0.35;0.355; 0.474;0.49				
チェリー	北部	3x 0.14、0.17、0.27、2x 0.70	R _{max} :1.2、R _{ber} :1.4	2	0.70	0.17
	南部	0.096;0.14、0.36、0.46、0.56、 0.77、1.25	R _{max} :1.9、R _{ber} :1.5			
モモ	南部	5x<0.05、0.053、0.073	試験は合計5回施用で実施された(cGAPでは2回のみ)。しかし、最初の3回の施用を生育期の非常に速い時期(出芽/開花期)に行っていたことから、最終残留濃度への影響は無視可能と考えられ、これらの試験はモモのMRLの決定に使用できると考えた。 R _{max} :0.08、R _{ber} :0.11	0.1	0.073	0.05

(a) 特定の残留物の濃度が報告されている試験の数(例:3 x<0.01、1 x 0.01、6 x 0.02、1 x 0.04、1 x 0.08、2 x 0.1、2 x 0.15、1 x 0.17)

(b) Supervised Trials Median Residue(代表的用法に関する管理された試験に基づく推定残留濃度の中央値)

(c) 最高残留濃度

消費者リスク評価(付属書IIA、ポイント6.9、付属書IIIA、ポイント8.8)

ADI	0.1 mg/kg体重/日
EFSA PRIMo rev2によるTMDI(%ADI)	<u>PHI 28日間で定義されたリンゴ/洋ナシのGAP</u> 最大値: 26%ADI (DE Child) <u>リンゴ/洋ナシのAlternative GAP (PHI 60日間)</u> 最大値: 13%ADI (DE Child)
EFSA PRIMo rev2によるIEDI(%ADI)	<u>PHI 28日間で定義されたリンゴ/洋ナシのGAP</u> 最大値: 7%ADI (DE Child) <u>リンゴ/洋ナシのAlternative GAP (PHI 60日間)</u> 最大値: 4%ADI (DE Child)
IEDIに關与する係数	STMR、加工係数なし
ARfD	0.1 mg/kg体重
EFSA PRIMo rev2によるIESTI(%ARfD)	<u>PHI 28日間で定義されたリンゴ/洋ナシのGAP</u> 最大値: 127%ARfD (リンゴ)、118%ARfD (洋ナシ)、HRを採用 <u>リンゴ/洋ナシのAlternative GAP (PHI 60日間)</u> 最大値: 98%ARfD (リンゴ)、91%ARfD (洋ナシ)、MRLを採用 最大値: 48%ARfD (リンゴ)、45%ARfD (洋ナシ)、HRを採用
EFSA PRIMo rev2によるIESTI(%ARfD)	-
全国(未確定)大量消費データに基づく NESTI(%ARfD)	-
IESTI及びNESTIに關与する係数	-

加工係数(付属書IIA、ポイント6.5、付属書IIIA、ポイント8.4)

作物/プロセス/加工製品	試験数	加工係数		移行量 (%) (任意)
		移行係数	収率係数	
リンゴ/果汁	3	希釈係数 0.15	-	未計算
リンゴ/搾りかす	3	濃縮係数 3.3	-	未計算

MRL 案(付属書 IIA ポイント 6.7、付属書 IIIA、ポイント 8.6)

リンゴ及び洋ナシ	1 mg/kg (EU南部での試験のみに基づく、PHI 60日間)
チェリー	2 mg/kg
モモ	0.1 mg/kg

LOQ での MRL が提案されている場合は数値の後の星印(*)で示す。

環境中の運命及び挙動

土壌中での分解経路(好氣的)(付属書IIA、ポイント7.1.1.1.1)

100日後の無機化率‡	100日後:91.2~95.4%AR、[¹⁴ C-グアニジン]標識(n=5) 120日後:81.4%AR、[¹⁴ C-鎖]標識(n=1)
100日後の非抽出性残留物‡	100日後:1.4~1.9%AR、[¹⁴ C-グアニジン]標識(n=5) 120日後:17.2%AR、[¹⁴ C-鎖]標識(n=1)
詳細な検討が必要な代謝物‡ - 名称又はコード、施用量に対する%(範囲及び最大値)	なし

土壌中での分解経路 - 補助試験(付属書IIA、ポイント7.1.1.1.2)

嫌氣的分解‡

100日後の無機化率	369日後:0.08%、[¹⁴ C-グアニジン]標識(n=1) 無菌条件:推定されていない
100日後の非抽出性残留物	2.9%~4.49%AR、[¹⁴ C-グアニジン]標識(n=1)
リスク評価のための詳細な検討が必要な代謝物 - 名称又はコード、施用量に対する%(範囲及び最大値)	なし

土壌中光分解‡

リスク評価のための詳細な検討が必要な代謝物 - 名称又はコード、施用量に対する%(範囲及び最大値)	なし
---	----

土壌中での分解速度(付属書IIA、ポイント7.1.1.2、付属書III A、ポイント9.1.1)

室内試験(範囲又は中央値、n値、r ² 値)‡	DT _{50lab} (10°C、好氣的):なし
	DT _{50lab} (20°C、嫌氣的):2492日間(n=1)、非常に遅い分解
	飽和域での分解:該当しない

土壌中での分解速度(付属書IIA、ポイント7.1.1.2、付属書IIIA、ポイント9.1.1)

室内試験‡

親化合物		1. 好氣的条件					
土壌タイプ	2.	t.°C/% MWHC	DT ₅₀ /DT ₉₀ (日)	DT ₅₀ (日) 20°C pF2/10kPa	St. (r ²) 一次	モデル	DT ₅₀ (日) (20°C、 pF 2.0)
砂質壤土	5.3	25°C/16%	8.2/27.23	6.0	0.988	SFO	10,54
砂質壤土	5.9	25°C/17%	5.87/22.7	5.7	0.972	DFOP	9,81
砂質シルト壤土	6.6	20°C/pF 2.5	4.28/14.2	4.3	0.987	SFO	3,94
埴壤土	7.4	20°C/pF 2.5	2.62/10.56	2.7	0.990	DFOP	3,32
砂	6.7	20°C/pF 2.5	4.29/14.25	4.4	0.985	SFO	4,29
幾何平均/中央値			4.7/16.8	4.3			5.66

pH依存性‡

(あり/なし) (「あり」の場合は依存性のタイプを明記)

土壌蓄積及びプラトー濃度‡

なし
該当しない

室内試験‡

親化合物				嫌氣的条件			
土壌タイプ	X ²	pH	t.°C / % MWHC	DT ₅₀ /DT ₉₀ (日)	DT ₅₀ (日) 20°C pF2/10kPa	St. (r ²)	計算方法
砂質壤土		6.8	25°C/11.6	2492/ -	2553	0.3	一次
幾何平均/中央値				2553			

土壌吸着/脱着(付属書IIA、ポイント7.1.2)

親化合物‡							
土壌タイプ	OC%	土壌pH	Kd (mL/g)	Koc (mL/g)	Kf (mL/g)	Kfoc(mL/g)	1/n
砂	0.05	7.6			6440	1.29x10 ⁷	*
砂質壤土	0.40	6.5			2202	5.51x10 ⁵	*
粘土壤土	0.65	6.4			18019	2.77x10 ⁶	*
シルト壤土	2.10	7.4			15228	7.15x10 ⁵	*
算術平均/中央値					10472	423.65x10 ⁴	*
pH依存性、ありなし				なし			

* EFSA は、ドジンに関する結論の草稿の作成中に追加報告書及び LoEP に記載されている Freundlich 定数(1/n 値)の不確実性を確認した(吸着等温線の相関係数を表す値)。しかし、ドジンは吸着性が強い為、正しい 1/n 値を使用すべきとしても地下水汚染評価結果が変わる可能性は低い。

2X 分解速度に特定の影響を及ぼすと考えられる他の性質があればそれをこの列に記入する。

土壌中での移動性(付属書IIA、ポイント7.1.3、付属書IIIA、ポイント9.1.2)

カラムリーチング試験‡

経過残留物浸出‡

提出データなし
経過期間(日):3.25 時間(日):2.7 溶出(mm)273 mm
経過後の土壌残留物の分析(浸出前の土壌残留物):有効成分99.6%、<0.1%Met
浸出物:<2%浸出物中の総残留物/放射能 >88%上層に残った総残留物/放射能

ライシメーター/野外リーチング試験‡

提出データなし

PEC(土壌) (付属書III A、ポイント9.1.3)

親化合物
計算方法
施用データ

DT ₅₀ (モデル化): 10.54日間、FOCUSガイダンス(2006) SANCO/10058/2005に基づく計算
作物: 果樹 土壌層の深さ: 5 cm 土壌かさ密度: 1.5 g/cm ³ %植物遮断率: 0 施用回数: 4 間隔(日): 7 施用量: 900 g a.s./ha

PEC _(s) (mg/kg)	単回施用 実測値	単回施用 時間加重平均	反復施用 実測値	反復施用 時間加重平均
初期	1.20		2.74	
初期 短期				
24時間	1.12	1.16	2.56	2.65
2日間	1.05	1.12	2.4	2.56
4日間	0.92	1.05	2.1	2.41
長期				
7日間	0.76	0.96	1.73	2.19
28日間	0.19	0.55	0.43	1.25
50日間	0.05	0.35	0.1	0.8
PEC _(s) (mg/kg)	単回施用 実測値	単回施用 時間加重平均	反復施用 実測値	反復施用 時間加重平均
プレート濃度	該当しない			

水中での分解経路及び速度(付属書II A、ポイント7.2.1)

有効成分及び代謝物の加水分解 > 10% ‡

pH 5: 25°C(一次)で576日 10%未満のレベルで検出された代謝物
pH 7: 25°C(一次)で914日 10%未満のレベルで検出された代謝物
pH 9: 25°C(一次)で1198日 10%未満のレベルで検出された代謝物

有効成分及び代謝物の光分解 > 10% ‡

DT ₅₀ : 12.6日 自然光、40°N、DT ₅₀ 34~38日間 Met I(グアニジン): 最高42%AR(自然サンプル、放射線照射)、最高13%AR(自然サンプル、暗所) グアニジンのDT ₅₀ は推定されていない。
--

Σ > 290 nmでの水中直接光変換の量子収率

不要。吸着性は強くない(λ > 290 nmでの最高ε < 1.5 l mol ⁻¹ cm ⁻¹)
--

生分解性 ‡ (易分解性/難分解性)

難分解性

水/底質中での分解

親化合物	分布(水中:0日後に最高96.1%AR、底質中:1時間後に最高27.5%AR)									
水/底質系	水相のpH	底質のpH	温度(°C)	系全体のDT ₅₀ -DT ₉₀	St. (r ²)	水のDT ₅₀ -DT ₉₀	St. (r ²)	底質のDT ₅₀ -DT ₉₀	St. (r ²)	計算方法
湖	7.6	8.4	20°C	0.32/3.43	0.99	0.27/2.10	0.99	28.6*	0.94	HS
プール	7.3	8.1	20°C	0.34/4.50	0.99	0.12/1.09	1.0	3.9**	0.99	HS
幾何平均/中央値				0.33/3.93		0.18/1.51		9.55		

* モデル化目的でDT₉₀ DFOP/3.32カインेटクスから求めたSFO DT₅₀sed。

** モデル化目的でDT₉₀ FOMC/3.32カインेटクスから求めたSFO DT₅₀sed。

水/底質系試験の水相に14.5%AR検出された未知の放射能M2の同定/特性評価に関するデータギャップが確認されている。

無機化率及び非抽出性残留物					
水/底質系	水相のpH	底質のpH	無機化率	底質中の非抽出性残留物(最大値)	底質中の非抽出性残留物
湖	8.22	8.1	84日後(試験終了時)に89.3%	34.6%(1日後)	84日後(試験終了時)に13.8%
プール	7.45	7.7	84日後(試験終了時)に72.1%	57.7%(1日後)	84日後(試験終了時)に33.4%

PEC(上層水)及びPEC(底質)(付属書 IIIA、ポイント 9.2.3)

親化合物

FOCUS_{sw}ステップ1及び2用のパラメータ

FOCUS計算機のバージョン管理:Version 1.1
分子量(g/mol):287.4
水溶解度(mg/L):20°Cで930
K _{oc} (L/kg):423.65x10 ⁴ (4土壌から求めた幾何平均)
土壌のDT ₅₀ (日):10.54(Arissen, 2008の推定に基づくワー ストケース)
水/底質系のDT ₅₀ (日):1.18(幾何平均モデルWillem, 2008)
水のDT ₅₀ (日):1.18(幾何平均モデルWillem, 2008)
底質のDT ₅₀ (日):9.55(幾何平均モデルWillem, 2008)
作物遮断率(%):0%(ステップ1及び2)
初期値(ステップ3及び4)

FOCUS_{sw}ステップ3用のパラメータ(実施した場合)

FOCUSソフトウェアのバージョン管理(SWASH version 2.1; Drift Calculator 1.1; MACRO version 4.4.2; PRZM version 1.1.1 and TOXSWA version 2.2.1)
 蒸気圧: 50°Cで 5.49×10^{-6}
 Kom/Koc: 30000(プログラムを正しく実行するための実用値)
 1/n: 0.9(初期値)

施用量

作物: 仁果類・石果類
 作物遮断率: 0%(ステップ1及び2)、初期値(ステップ3及び4)
 施用回数: 4
 間隔(日): 7
 施用量: 900 g a.s./ha
 施用期間: 58日間(3~5月)
 侵入経路: スプレードリフト、流出及び排水

FOCUSステップ1 仁果類・石果類へのドジン施用のためのPEC_{sw}及びPED_{sed}

FOCUSステップ1 シナリオ	最大値後の日数	PEC _{sw} (µg/L)		PEC _{sed} (µg/kg)	
		実測値	TWA	実測値	TWA
	0	87.644		2.25E+03	
	1	0.0381	43.8411	1.62E+03	1.93E+03
	2	0.0212	21.9350	897.7135	1.58E+03
	4	0.0065	10.9737	277.2793	1.05E+03
	7	0.0011	6.2720	47.5978	657.3189
	14	0.000	3.1361	0.7795	334.3525
	21	0.000	2.0908	0.0128	222.9638
	28	0.000	1.5681	0.0002	167.2236
	42	0.000	1.0454	0.000	111.4824

FOCUSステップ2 仁果類・石果類へのドジン施用のためのPEC_{sw}及びPED_{sed}

FOCUSステップ2 シナリオ	最大値後の日数	PEC _{sw} (µg/L)		PEC _{sed} (µg/kg)	
		実測値	TWA	実測値	TWA
EU北部及びEU南部	0	70.82		1510	
	4	0.133	12.879	1720	2000
	21	0.009	2.471	499.848	1180

FOCUSステップ3 仁果類・石果類へのドジン施用のためのPEC_{sw}及びPED_{sed}

FOCUSステップ3 シナリオ	水 主体	最大値後の 日数	PECSW (µg/L)		PECSED (µg/kg)	
			実測値	TWA	実測値	TWA
R1	池	0	0.74		41.01	
		4	0.131	0.330	34.05	39.75
		21	0.0551	0.194	23.51	30.73
R1	川	0	11.251		52.064	
		4	0.0030	0.384	31.247	40.946
		21	0.0036	0.190	24.266	27.548
R2	川	0	15.535		52.345	
		4	0.0024	1.140	30.080	40.382
		21	0.001	0.434	7.550	27.082
R3	川	0	16.388		143.229	
		4	0.0314	1.097	88.117	116.279
		21	0.0071	0.629	22.713	83.787
R4	川	0	11.322		29.08	
		4	0.000	0.541	24.390	26.793
		21	0.000	0.268	9.324	18.784
D3	排水溝	0	14.53		276.19	
		4	0.327	2.457	184.041	244.906
		21	0.0149	1.253	41.791	165.883
D4	池	0	0.72		34.35	
		4	0.0938	0.348	27.307	32.992
		21	0.0132	0.186	7.377	27.299
D4	川	0	14.90		76.31	
		4	0.0078	0.612	42.896	58.907
		21	0.0004	0.282	9.633	37.140
D5	川	0	15.94		57.26	
		4	0.0076	0.555	31.319	43.476
		21	0.0005	0.148	6.507	20.378
D5	池	0	0.70		33.58	
		4	0.147	0.335	29.069	32.813
		21	0.218	0.162	25.179	24.332

FOCUSステップ4 仁果類・石果類へのドジン施用のためのPEC_{sw}及びPED_{sed}(8 m緩衝)

FOCUSステップ4	水 主体	最大値後の 日数	PEC _{sw} ($\mu\text{g/L}$)		PEC _{sed} ($\mu\text{g/kg}$)	
			実測値	TWA	実測値	TWA
R1	川	0	6.327		29.680	
		4	0.0034	0.249	18.089	23.527
		21	0.0016	0.121	14.425	15.937
R2	川	0	8.739		30.020	
		4	0.0013	0.216	17.590	23.383
		21	0.0001	0.107	4.472	15.854
R3	川	0	9.219		82.630	
		4	0.0167	0.618	51.690	67.594
		21	0.0039	0.355	13.475	48.796
R4	川	0	6.367		28.169	
		4	0.0002	0.304	23.626	25.950
		21	0.0000	0.151	9.032	18.185
D3	排水溝	0	7.35		143.89	
		4	0.158	1.253	96.110	127.868
		21	0.0074	0.638	21.856	86.772
D4	川	0	8.38		43.45	
		4	0.00412	0.345	24.832	33.812
		21	0.00023	0.159	5.597	21.429
D5	川	0	8.97		32.43	
		4	0.0040	0.312	18.093	24.865
		21	0.00027	0.0831	3.780	11.758

FOCUSステップ4 仁果類・石果類へのドジン施用のためのPEC_{sw}及びPED_{sed}(14 m緩衝)

FOCUSステップ4	水 主体	最大値後の 日数	PEC _{sw} ($\mu\text{g/L}$)		PEC _{sed} ($\mu\text{g/kg}$)	
			実測値	TWA	実測値	TWA
R1	川	0	3.269		15.580	
		4	0.0007	0.129	9.659	12.457
		21	0.0009	0.063	8.119	8.650
R2	川	0	4.518		15.977	
		4	0.0006	0.112	9.589	12.591
		21	0.00003	0.0554	2.493	8.711
R3	川	0	4.766		44.322	
		4	0.0081	0.321	28.321	36.603
		21	0.002	0.184	7.538	26.418
R4	川	0	3.29		27.603	
		4	0.0002	0.157	23.152	25.427
		21	0.0000	0.078	8.851	17.814
D3	排水溝	0	3.79		76.47	
		4	0.0774	0.652	51.424	68.104
		21	0.00375	0.332	11.702	46.307
D4	川	0	4.33		22.78	
		4	0.00198	0.179	13.259	17.882
		21	0.00012	0.0821	3.003	11.401
D5	川	0	4.64		16.90	
		4	0.0091	0.162	9.636	13.093
		21	0.00014	0.043	2.028	6.257

PEC(地下水) (付属書III A、ポイント9.2.1)

計算方法及び試験タイプ(モデル化、野外リーチング、ライシメーター)

FOCUS gwモデル化に用いた数値 –
 FOCUSモデルを利用したモデル化、適切なFOCUSgwシナリオ、FOCUSガイダンスに準拠
 使用したモデル: FOCUSモデル: Pelmo 3.3.2、Pearl 2.2.2、PRZM 2.4.1及びMACRO
 シナリオ: Chateaudun、Hamburg、Jokioinen、Kremsmunster、Okehampton、Piacenza、Porto、Sevilla及びThiva
 作物: リンゴ: 0%作物遮断率(ワーストケース)
 最高DT50(モデル化)-室内試験: 10.54日間(10kPa又はpF2に標準化、20°C、Q10は2.2)
 KFoc: ドジン 423.65×10^4 、算術平均、 $1/n = 0.9$ (初期値)
 代謝物; 該当しない

施用量

施用量: 900 g/ha.
 施用回数: 4
 施用期間: 3~5月
 PECgw計算のためのドジンの施用日:

施用番号	モデル		
	PEARL 及び PELMO	PRZM (出芽後の日数)	MACRO
1	3月10日	+10	3月10日
2	3月17日	+20	3月17日
3	4月20日	+50	4月20日
4	4月27日	+60	4月27日

PEC(gw)- FOCUS モデル化結果 (1 m での 80 パーセントイル年間平均濃度)

Pelmo及びPearl/リンゴ	シナリオ	親化合物 (µg/L)	代謝物(µg/L)
	Chateaudun	0.000	na
	Hamburg	0.000	na
	Jokioinen	0.000	na
	Kremsmunster	0.000	na
	Okehampton	0.000	na
	Piacenza	0.000	na
	Porto	0.000	na
	Sevilla	0.000	na
	Thiva	0.000	na

na- 該当しない

大気中の運命及び挙動(付属書IIA、ポイント7.2.2、付属書III、ポイント9.3)

大気中での直接光分解‡

Atkinsonに基づく推定値: $\geq 2.47 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \text{ molecule}^{-1} \text{ s}^{-1}$)

直接光変換の量子収率

データなし、不要

大気中での光酸化的分解‡

Atkinson法を適用、推定DT50は3.9時間未満

揮発‡

未評価

未評価

代謝物

未評価

PEC(大気)

計算方法

蒸気圧、無次元ヘンリー定数に基づく専門家の判断

PEC(a)

最高濃度

無視可能

詳細な検討が必要な残留物

他の分野(毒性及び生態毒性)での詳細な評価が必要な環境中代謝物

土壌:	ドジン:
上層水:	ドジン(暫定。水/底質系試験の水相に 14.5%AR 検出された未知の放射能 M2 の同定/特性評価に関するデータギャップが確認されたため。)
底質:	ドジン
地下水:	ドジン
大気中:	ドジン

モニタリングデータ(ある場合)(付属書IIA、ポイント7.4)

土壌(場所及び試験タイプを明記)	提出データなし - 不要
上層水(場所及び試験タイプを明記)	提出データなし - 不要
地下水(場所及び試験タイプを明記)	提出データなし - 不要
大気(場所及び試験タイプを明記)	提出データなし - 不要

運命及び挙動に関するラベリング案に関連したポイント

R53 - 難分解性

生態毒性

陸生脊椎動物への影響(付属書IIA、ポイント8.1、付属書IIIA、ポイント10.1及び10.3)

種	被験物質	タイムスケール	エンドポイント (mg/kg体重/日)	エンドポイント (mg/kg体重/日)
鳥類‡				
マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	有効成分	急性	-	857
ウズラ	有効成分	急性		981
幾何平均				917
	製剤	急性	-	-
	代謝物1	急性	-	-
	有効成分	短期	280	2263
	有効成分	長期	20	200
哺乳類‡				
ラット	有効成分	急性	851	-
マウス	有効成分	急性	1354	
幾何平均			1073	
	製剤	急性	-	-
	代謝物1	急性	-	-
	有効成分(2世代)	長期	18.6	-
	有効成分(催奇形性)	長期	45	
追加高次試験‡				
提出されていない				

陸生脊椎動物における毒性/暴露量比(付属書IIIA、ポイント10.1及び10.3)

施用量(kg a.s./ha)	作物	区分	タイムスケール	TER	付属書VIト リガー
0.9*	果樹	食虫鳥	急性 (マガモ、ウズラ)	15.5	10
0.9*	果樹	食虫鳥	短期 (マガモ、ウズラ)	>10 (Tier II)	10
0.9*	果樹	食虫鳥	長期 (マガモ)	0.8(TierI)	5
0.9*	果樹	小型哺乳類	急性 (ラット、マウス)	6.2(Tier I) >10(Tier II)	10
0.9*	果樹	小型哺乳類	長期 - ラット	0.2(Tier I)	5

* 2回連続施用(7日間隔)の2ブロック(5週間隔)

水生生物種(各群の最も感受性が高い種)の毒性データ(付属書IIA、ポイント8.2、付属書IIIA、ポイント10.2)

群	被験物質	タイムスケール (試験タイプ)	エンドポイント	毒性 ¹ (mg/L)
室内試験‡				
魚類				
コイ(<i>C. carpio</i>)	a.s.	96時間(daily renewal)	死亡率、EC50	0.6(mm)
フアットヘッドミノー (<i>Pimephales promelas</i>)	a.s.	30日間(flow through)	成長、NOEC	0.099(mm)
コイ(<i>C. carpio</i>)	ドジン400 SC	96時間(daily renewal)	死亡率、EC50	3.4 mg/L (nom) 1.36 mg a.s./L
	製剤	28日間(flow through)	成長、NOEC	
	代謝物1	96時間(flow through)	死亡率、EC50	
水生無脊椎動物				
オオミジンコ(<i>D. magna</i>)	a.s.	48時間(flow through)	死亡率、EC50	0.018(mm)
オオミジンコ(<i>D. magna</i>)	a.s.+底質	48時間(静的)	死亡率、EC50	0.146(mm)
オオミジンコ(<i>D.</i>	a.s.	21日間(flow	生殖能力、NOEC	0.0044(mm)

<i>magna</i>)		through)		
オオミジンコ(<i>D. magna</i>)	Syllit 400 SC	48時間(半静的)	死亡率、EC50	製剤0.123 mg/L(0.049 mg a.s./L) (mm)
	製剤	21日間(静的)	生殖能力、NOEC	
	代謝物1	48時間(静的)	死亡率、EC50	
底質生息生物				
<i>C. riparius</i>	a.s.	28日間(静的)	NOEC	3.2(mm)
	代謝物2	28日間(静的)	NOEC	
藻類				
<i>S. capricornutum.</i>	a.s.	120時間(静的)	バイオマス: EbC50 成長速度:ErC50	0.0028(mm) 0.0044(mm)
<i>S. capricornutum.</i>	ドジン400 SC	72時間(静的)	バイオマス: EbC50 成長速度:ErC50	0.014(製剤) 0.0056(有効成分) 0.022(製剤) 0.0088(有効成分)(mm)
群	被験物質	タイムスケール (試験タイプ)	エンドポイント	毒性 ¹ (mg/L)
高等植物				
提出されていない				
マイクロコスム又はメソコスム試験				
ドジン400 SCに5日間隔で2回暴露した水生メソコスムのNOAEC = 41µg a.s./l ³				
施用(有効成分ドジン)	説明		作用クラス	
2x3 µg/L	軽微な作用		2	
2x6 µg/L	軽微な作用		2	
2x16 µg/L	軽微な作用		2	
2x41 µg/L	顕著な短期作用(第2回施用の32日後に完全回復)		3	
2x109 µg/L	顕著な長期作用(第2回施用の58日後に未回復)		5	

³ このメソコスムから得られたNOAECは試験で採用した暴露パターンに該当する使用法(2回施用)にのみ当てはまると考えられる(PRAPeR 75で討議)。

¹ 表示濃度(nom)と平均実測濃度(mm)のどちらに基づくデータかを表す。製剤の場合はエンドポイントを製剤と有効成分のどちらで表しているかを示す。

最も感受性が高い水生生物種における毒性暴露量比(付属書III A、ポイント10.2)

ドジンの PEC_{sw} 及び TER の最大値 - 4 x 900g a.s./ha での果樹園への施用

シナリオ	PEC最大値 (mg/L)	魚類・急性	魚類・長期	ミジンコ・急性	ミジンコ・長期	藻類・急性	底質中の生物・長期
		コイ(<i>C. carpio</i>)	ファットヘッドミノー (<i>P. promelas</i>)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	オオミジンコ(<i>Daphnia magna</i>)	<i>S. subspicatus</i>	<i>C. riparius</i>
		LC ₅₀	NOEC	EC ₅₀	NOEC	ErC ₅₀	NOEC
		0.6 mg/L	0.099 mg/L	0.018 mg/L	0.044 mg/L	0.0044 mg/L	3.2 mg/L
FOCUSステップ1							
	0.087	6.90	1.14	0.21	0.51	0.051	36.78
FOCUSステップ2							
欧州北部	0.071	8.45	1.39	0.25	0.62	0.062	45.07
欧州南部							
FOCUSステップ3							
D3/排水溝	0.015	40	6.6	1.2	2.9	0.29	213
D4/池	0.00072	833	137.5	25	61.1	6.11	4,444
D4/川	0.015	40	6.6	1.2	2.9	0.29	213
D5/池	0.016	37.5	6.19	1.125	2.75	0.275	200
D5/川	0.0007	857	141.43	25.71	62.86	6.286	4,571
R1/池	0.00074	811	133.78	24.32	59.46	5.946	4,324
R1/川	0.011	54.55	9	1.64	4	0.4	291
R2/川	0.0155	38.71	6.39	1.16	2.84	0.284	206
R3/川	0.016	37.5	6.19	1.125	2.75	0.275	200
R4/川	0.011	54.55	9	1.64	4	0.4	291291
付属書VIトリガー**		100	10	100	10	10	10

**有効成分のリスク評価中に付属書 VI トリガーを調整した場合はそれを脚注に示す。たとえば、メソコスムのリスク評価中にトリガー値 5 が必要という合意が形成された場合は、それを製品承認に関連した MS の最低要求基準として示す。

FOCUS_{sw}ステップ4

FOCUSステップ4シナリオにおける様々な軽減措置を含む最重要エンドポイントのTER計算 - 4 x 900 g a.s./haでの果樹園への施用

軽減措置	無散布緩衝帯		TER									
	PEC _{sw} (mg/L)		魚類・急性		魚類・長期		ミジンコ・急性		ミジンコ・長期		藻類・急性	
	8 m	14 m	コイ(<i>C. carpio</i>)		ファットヘッドミノー(<i>P. promelas</i>)		オオミジンコ(<i>Daphnia magna</i>)		オオミジンコ(<i>Daphnia magna</i>)		<i>S. subspicatus</i>	
			LC ₅₀		NOEC		EC ₅₀		NOEC		ErC ₅₀	
			0.6 mg/L		0.099 mg/L		0.018 mg/L		0.044 mg/L		0.0044 mg/L	
FOCUSステップ4*			8 m	14 m	8 m	14 m	8 m	14 m	8 m	14 m	8 m	14 m
D3/排水溝	0.0074	0.0038	81.1	157.90	13.38	26.05	2.43	4.74	5.95	11.58	0.595	1.16
D4/川	0.0084	0.004	71.43	150	11.79	24.75	2.14	4.5	5.24	11	0.524	1.1
D4/川	0.009	0.0046	66.67	130.43	11	21.52	2	3.91	4.89	9.57	0.489	0.96
R1/川	0.0063	0.00327	95.23	183.49	15.71	30.28	2.86	5.50	6.98	13.46	0.698	1.35
R2/川	0.0087	0.0045	68.97	133.33	11.38	22.0	2.07	4	5.06	9.78	0.506	0.98
R3/川	0.0092	0.0048	65.22	125	10.76	20.63	1.96	3.75	4.78	9.17	0.478	0.92
R4/川	0.0063	0.0033	95.24	181.82	15.71	30.0	2.86	5.45	6.98	13.33	0.698	1.33
付属書VIトリガー**			100		100		10		10		10	

* 適切なトリガーレベルを得るために30 m以下である必要がある。

** (FOCUS_{sw} ステップ 3 で付属書 VIトリガーが満たされないシナリオのみをステップ 4 に取り入れる)。

モモへの使用による水生無脊椎動物及び藻類の高次リスク評価

	NOAEC _{mesocosm} (mg/L)	PEC (mg/L)		TER	トリガー値
		ステップ1	0.08764	0.47	
水生無脊椎動物及び藻類	0.041	ステップ2	0.07082	0.58	5
		ステップ3	0.01639	2.50	
		ステップ4(8m)	0.00922	4.45	
		ステップ4 (14m)	0.00477	8.60	

生物濃縮				
	有効成分	代謝物1	代謝物2	代謝物3
logP _{ow}	1.25-1.33	-	-	-
生物濃縮係数(BCF) ^{1 ‡}	X*	-	-	-
生物濃縮係数に関する付属書VIトリガー	-	-	-	-
消失時間(日)(CT ₅₀)	-	-	-	-
(CT ₉₀)	-	-	-	-
14日間浄化期の生体内の残留物(%)のレベル及び性質	-	-	-	-

¹ log P_{ow} > 3の場合にのみ必要。

* 総 ¹⁴C 又は特定の化合物に基づく。

ミツバチへの影響(付属書 IIA、ポイント 8.3.1、付属書 IIIA、ポイント 10.4)

被験物質	急性経口毒性 (LD ₅₀ µg/1匹)	急性接触毒性 (LD ₅₀ µg/1匹)
a.s. ‡	> 200	> 100
製剤 ¹	61.2 µg a.s./1匹	> 40.0 µg a.s./1匹
代謝物1		
野外試験又は半野外試験	提出されず	
不要の場合はその旨を明記	不要	

¹ 製剤の場合はエンドポイントを有効成分と製剤のどちらで表しているかを示す。

ミツバチに関するハザード比(付属書 IIIA ポイント 10.4)

作物及び施用量

被験物質	経路	ハザード比	付属書VIトリガー
a.s.	接触	< 9.9	50
a.s.	経口	< 4.95	50
製剤	接触	< 24.75	50
製剤	経口	16.18	50

他の節足動物種への影響(付属書IIA、ポイント8.3.2、付属書IIIA、ポイント10.5)

標準的な感受性の種を用いた室内試験

種	被験物質	エンドポイント	作用(LR ₅₀ g/ha ¹)
<i>Typhlodromus pyri</i> ‡	Syllit 400 SC	死亡率	> 7512 g a.s./ha (自然物、豆類の葉)
<i>Aphidius rhopalosiphi</i> ‡	Syllit 400 SC	死亡率	> 1800 g a.s./ha

¹ 製剤の場合はエンドポイントを有効成分と製剤のどちらで表しているかを示す。

被験物質	種	作用(LR ₅₀ g/ha)	圃場内HQ	圃場外HQ ¹	トリガー
Syllit 400 SC	<i>Typhlodromus pyri</i>	7512	0.13	0.013	2
Syllit 400 SC	<i>Aphidius rhopalosiphi</i>	1800	0.55	0.056	2
Syllit 400 SC	<i>Aphidius rhopalosiphi</i>	900 (ER ₅₀)	1.1	0.111	

¹ ドリフト量の計算に用いた距離を示す。

追加室内試験及び延長室内試験‡

種	成長段階	被験物質、基質及び期間	用量(g/ha) ^{1,2}	エンドポイント	%作用 ³	トリガー値
<i>C. carnea</i>	幼虫 (2~3日齢)	Syllit 400 SC 19 days 暴露 + 4 週間生殖相	1800 g a.s./ha	有益容積削減 (Reduction of beneficial capacity)	15.3%	50%
<i>C. septempunctata</i>	幼虫 (2~3日齢)	Syllit 400 SC 21日間暴露 + 4週 間生殖相	1800 g a.s./ha	有益容積削減	18.2%	50%
<i>O. insidiosus</i>	第一若虫 (5日齢)	Syllit 400 SC 10日間暴露 + 10 日間生殖相	1800 g a.s./ha	有益容積削減	21.3%	50%

¹ 初期の残留物が経過残留物かを表す。

² 製剤の場合は用量を製剤と有効成分のどちらで表しているかを示す。

³ 正の百分率が有害な作用に関連しているかどうかを示す。

野外試験又は半野外試験	提出されていない
不要の場合はその旨を明記	不要

ミミズ、他の土壌生物及び土壌微生物への影響(付属書IIA、ポイント8.4及び8.5、付属書IIIA、ポイント10.6及び10.7)

供試生物	被験物質	タイムスケール	エンドポイント ¹
ミミズ			
	a.s. ‡	急性、14日間	LC ₅₀ =547 mg a.s./kg土壌乾燥重量 NOEC=171 mg a.s./kg土壌乾燥重量
	a.s. ‡	慢性、8週間	NOEC mg a.s./kg土壌乾燥重量(mg a.s./ha)
	製剤	急性	毒性を製剤と有効成分のどちらで表しているかを示す
	製剤	慢性	NOEC=66.1 mg a.s./kg
	代謝物1	急性	
	代謝物1	慢性	
他の土壌生物			
土壌ダニ	a.s. ‡	-	
	製剤	-	
	代謝物1	-	
トビムシ 提出データなし			
	a.s. ‡	慢性	NOEC mg a.s./kg土壌乾燥重量(mg a.s./ha)
	製剤	-	
	代謝物1	-	
土壌微生物			
窒素無機化	a.s. 分‡	28 days	<25%作用、28日目・900及び9000 g a.s./ha
	代謝物1		
炭素無機化	a.s. ‡	42 days	<25%作用、28日目・900 g a.s./ha、42日目・9000 g a.s./ha
	代謝物1		
野外試験 ² 提出データなし			
不要の場合はその旨を明記	不要		

¹ log Pow > 2.0によってエンドポイントを補正した場合はそれを明記する(LC_{50corr}など)。

² 上記の 8.3.2/10.5 に収録されていないリターバッグ、節足動物を用いた野外試験、ならびにミミズを用いた野外試験。

土壌生物における毒性/暴露量比

作物及び施用量

供試生物	被験物質	タイムスケール	土壌PEC ²	TER**	トリガー
ミミズ					
	a.s. ‡	急性	2.74 *	199.64	10
	a.s. ‡	慢性	2.74 *	62.41	5
	製剤	急性			10
	製剤	慢性	2.74 *	25.12	5
* 反復施用の実際のPEC初期値。					
** 毒性値を土壌の有機物含量について補正した(1.73)。					
他の土壌生物					
土壌ダニ	a.s. ‡				
	製剤				
	代謝物1				
トビムシ	a.s. ‡				
	製剤				
	代謝物1				

1 最初のTierトリガーの違反があった場合に記入する。

2 どの土壌 PEC を使用したかを示す(プラトーPEC など)。

非標的植物への影響(付属書IIA、ポイント8.6、付属書IIIA、ポイント10.8)

予備スクリーニングデータ

ER50試験が提出されているので、除草剤には不要である。

室内ドーズレスポンス試験

最も感受性が高い種	被験物質	ER ₅₀ (g/ha) ² 生長力	ER ₅₀ (g/ha) ² 出芽	暴露量 ¹ (g/ha) ²	%ドリフト (距離)	TER	トリガー
非標的植物	ドジン	EC ₅₀ > 2.9 kg a.s./ha	EC ₅₀ > 2.9 kg a.s./ha	990	100(0 m)	2.9	≥10
					29.20(3 m)	10	

¹ 施用量は 900 g a.s./ha であるが、ESCORT 2 に基づき MAF 係数 1.1 を掛ける。非標的節足動物(ミツバチ)のリスク評価も同様。したがって、

² 2回連続施用(2回施用の1ブロック)についての補正施用量は 990 g a.s./ha である。

追加試験(半野外試験、野外試験など)

提出されていない

生物学的下水処理法への影響(付属書 IIA 8.7)

試験タイプ/生物	エンドポイント
活性化汚泥	EC ₅₀ =52 mg a.s./L
<i>Pseudomonas sp</i>	

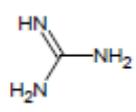
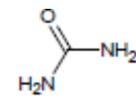
生態毒学的意義のある化合物(運命のセクションから追加評価が必要とされた親化合物及び該当するすべての代謝物を考慮する)

コンパートメント	
土壌	親化合物(ドジン)
水	親化合物(ドジン)
底質	
地下水	

生態毒性データに関する分類及びラベリング案(付属書 IIA、ポイント 10 及び付属書 IIIA、ポイント 12.3)

有効成分	RMS/ピアレビュー案
	R50
製剤	RMS/ピアレビュー案
	R50

付録 B – 使用した化合物コード

コード/慣用名	化学名	構造式
グアニジン	グアニジン	
尿素	尿素	

略語

1/n	Freundlich吸着等温線の傾き
ε	モル吸光係数
°C	摂氏温度
μg	マイクログラム
μm	マイクロメートル(ミクロン)
a.s.	有効成分
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ADE	実際の皮膚暴露量
ADI	1日摂取許容量
AF	評価係数
AOEL	許容作業者暴露量
AP	アルカリホスファターゼ
AR	投与放射能
ARfD	急性参照用量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)
AV	回避係数
BCF	生物濃縮係数
BUN	血中尿素窒素
bw	体重
CAS	化学情報検索サービス機関
CFU	コロニー形成単位
ChE	コリンエステラーゼ
CI	信頼区間
CIPAC	国際農薬分析法協議会
CL	信頼限界
d	日
DAA	施用後の日数
DAR	評価報告書素案
DAT	投与後の日数
DFOP	double first order in parallel kinetics
DM	乾燥物
DT50	50%消失までの期間(推定方法を規定)
DT90	90%消失までの期間(推定方法を規定)
dw	乾燥重量
EbC50	有効濃度(バイオマス)
EC50	有効濃度
ECHA	欧州化学物質庁

EEC	欧州経済共同体
EINECS	欧州既存商業化学物質リスト
ELINCS	欧州届出化学物質リスト
EMDI	推定最大1日摂取量
ER50	半数出芽率/有効率
ErC50	半数生長阻害濃度
EU	欧州連合
EUROPOEM	欧州作業者暴露予測モデル
f(twa)	時間加重平均係数
FAO	国際連合食糧農業機関
FIR	摂食率
FOB	機能観察総合評価法
FOCUS	Forum for the Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use
FOMC	一次マルチコンパートメント
g	グラム
GAP	適正農業規範
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-MSD	ガスクロマトグラフィー/質量選択検出
GCPF	世界作物保護連盟(旧GIFAP)
GGT	□-グルタミルトランスフェラーゼ
GM	幾何平均
GS	成長段階
GSH	グルタチオン
h	時間
ha	ヘクタール
Hb	ヘモグロビン
Hct	ヘマトクリット
hL	ヘクトリットル
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー又は高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高圧液体クロマトグラフィー/質量分析
HQ	ハザード比
HR	最高残留濃度
IEDI	国際推定1日摂取量
IENTI	国際推定短期摂取量
ISO	国際標準化機構
IUPAC	国際純正応用化学連合
JMPR	FAO/WHO合同残留農薬専門家会議
Kdoc	有機炭素線形吸着係数

kg	キログラム
KFoc	Freundlich有機炭素吸着係数
L	リットル
LC	液体クロマトグラフィー
LC50	半数致死濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD50	50%致死量
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
m	メートル
M/L	混合/充填
MAF	反復施用係数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
mg	ミリグラム
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル
MRL	最大残留基準値
MS	質量分析
MSDS	製品安全データシート
MTD	最大耐量
MWHC	最大水分保持量
NESTI	全国推定短期摂取量
ng	ナノグラム
NOAEC	無毒性濃度
NOAEL	無毒性量
NOEC	無作用濃度
NOEL	無作用量
OM	有機物含量
Pa	パスカル
PD	proportion of different food types
PEC	予測環境中濃度
PECair	大気中の予測環境中濃度
PECgw	地下水中の予測環境中濃度

PECsed	底質中の予測環境中濃度
PECsoil	土壌中の予測環境中濃度
PECsw	上層水中の予測環境中濃度
PF	加工係数
pH	pH値
PHED	農薬使用者の暴露データ
PHI	収穫前日数
PIE	潜在的吸入暴露
pKa	解離定数の負の常用対数(log10)
Pow	水分分配係数
PPE	個人防護具
ppm	parts per million (10 ⁻⁶)
ppp	植物保護剤
PT	施用区域で得られた食品の割合
PTT	部分トロンボプラスチン時間
QSAR	定量的構造活性相関
r ²	決定係数
RPE	呼吸保護具
RUD	単位投与量当たりの残留
SC	フロアブル製剤
SD	標準偏差
SFO	単純一次
SSD	種の感受性分布
STMR	管理された農薬残留試験
t _{1/2}	半減期(推定方法を規定)
TER	毒性/暴露量比
TERA	急性毒性の毒性/暴露量比
TERLT	慢性毒性の毒性/暴露量比
TERST	反復暴露後の毒性/暴露量比
TK	原体
TLV	暴露限界
TMDI	理論的 maximum 1日摂取量
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン(チロトロピン)
TWA	時間加重平均
UDS	不定期DNA合成
UV	紫外
W/S	水/底質

w/v	weight per volume (重量体積濃度)
w/w	weight per weight (重量重量濃度)
WBC	白血球
WG	顆粒水和劑
WHO	世界保健機關
wk	週
yr	年

ドジンの毒性試験と結果の概要（評価書：EFSA 2010）

該当する毒性試験の記載なし

略称

a.i.	Active ingredient	有効成分
AChE	Acetyl choline esterase	アセチルコリンエステラーゼ
ADI	acceptable daily intake	1日摂取許容量
AF	Accessment factor	評価係数
AOEL	Acceptable operator exposure level	許容作業者暴露量
AP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AR	Applied radioactivity	投与放射能
ARfD	acute reference dose	急性参照用量
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCF	Bioconcentration factor	生物濃縮係数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
bw	Body weight	体重
CAS	Chemical Abstracts Service	化学情報検索サービス機関
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
ChE	Choline esterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CIPAC	Collaborative International Pesticides Analytical Council Limited	国際農薬分析法協議会
CL	Confidence limit	信頼限界
DAA	Day after application	施用後の日数
DAR	Draft assessment report	評価報告書素案
DAT	Day after treatment	投与後の日数
DM	Dry matter	乾燥物
DT ₅₀	50% decay time	50%消失までの期間(推定方法を規定)
DT ₉₀	90% decay time	90%消失までの期間(推定方法を規定)
dw	Dry weight	乾燥重量
EbC ₅₀	EC50 values of biomass	バイオマスの半数影響濃度値
ECHA	European Chemical Agency	欧州化学物質庁
EC50	effective concentration	有効濃度
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EFSA	European Food Safety Agency	欧州食品安全庁

a.i.	Active ingredient	有効成分
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances	欧州既存商業化学物質リスト
ELINCS	European List of New Chemical Substances	欧州届出化学物質リスト
EMDI	Estimated maximum daily intake	推定最大1日摂取量
ER ₅₀	Effective rate 50%	半数出芽率/有効率
EU	European Union	欧州連合
EUROPOEM	European Predictive Operator Exposure Model	欧州作業者暴露予測モデル
FAO	Food and Agriculture Organisation of the United Nations	国際連合食糧農業機関
FIR	Food intake rate	摂食率
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
FOCUS	Forum for the co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use	Forum for the Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use
GAP	Good agricultural practice	適正農業規範
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MSD	Gas chromatography-Mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー/質量選択検出
GCPF	Global Crop Protection Federation	世界作物保護連盟(旧GIFAP)
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM	Geometric mean	幾何平均
GS	Growth stage	成長段階
GSH	Glutathione	グルタチオン
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	haematocrit	ヘマトクリット
hL	hectolitre	ヘクトリットル
HPLC	high-performance liquid chromatography	高圧液体クロマトグラフィー又は高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	Hematocrit	高圧液体クロマトグラフィー/質量分析
HQ	Hazard Quotient	ハザード比
HR	highest residue	最高残留濃度
IEDI	international estimated daily intake	国際推定1日摂取量
IESTI	international estimated short-term intake	国際推定短期摂取量
ISO	International Organisation for Standardisation	国際標準化機構

a.i.	Active ingredient	有効成分
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正応用化学連合
JMPR	Joint Meeting on the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues (Joint Meeting on Pesticide Residues)	FAO/WHO合同残留農薬専門家会議
Kdoc	organic carbon linear adsorption coefficient	有機炭素線形吸着係数
KFoc	Freundlich organic carbon adsorption coefficient	Freundlich有機炭素吸着係数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC ₅₀	50%lethal concentration	半数致死濃度
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-Mass Spectrography-Mass Spectrography	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	50%Lethal Dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
LOAEL	lowest observable adverse effect level	最小毒性量
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantitation	定量限界
M/L	mixing and loading	混合/充填
MAF	multiple application factor	反復施用係数
MCH	multiple application factor	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MRLs	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
MS	mass spectrometry	質量分析
MSDS	material safety data sheet	製品安全データシート
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
MWHC	maximum water holding capacity	最大水分保持量
NESTI	national estimated short-term intake	全国推定短期摂取量
NOAEC	no observed adverse effect concentration	無毒性濃度

a.i.	Active ingredient	有効成分
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEC	No Observed Effect Concentration	無作用濃度
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
OM	organic matter content	有機物含量
PD	proportion of different food types	
PT	proportion of diet obtained in the treated area	
PEC	predicted environmental concentration	予測環境中濃度
PECair	predicted environmental concentration in air	大気中の予測環境中濃度
PECgw	predicted environmental concentration in ground water	地下水中の予測環境中濃度
PECsed	predicted environmental concentration in sediment	底質中の予測環境中濃度
PECsoil	predicted environmental concentration in soil	土壌中の予測環境中濃度
PECsw	predicted environmental concentration in surface water	上層水中の予測環境中濃度
PF	processing factor	加工係数
pH	potential Hydrogen	pH値
PHED	pesticide handler's exposure data	農薬使用者の暴露データ
PHI	pre-harvest interval	収穫前日数
PIE	Personal Protective Equipment	潜在的吸入暴露
pKa	negative logarithm (to the base 10) of the dissociation constant	解離定数の負の常用対数 (log ₁₀)
Pow	<i>partition coefficient Octanol / Water</i>	<i>n</i> -オクタノール/水分配係数
PPE	Personal Protective Equipment	個人防護具
ppm	parts per million	parts per million (10 ⁻⁶)
ppp	plant protection product	植物保護剤
PT	proportion of diet obtained in the treated area	施用区域で得られた食品の割合
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
QSAR	quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
r ²	coefficient of determination	決定係数
RPE	respiratory protective equipment	呼吸保護具

a.i.	Active ingredient	有効成分
RUD	residue per unit dose	
SC	suspension concentrate	フロアブル製剤
SD	Standard deviation	標準偏差
SFO	single first-order	単純一次
SSD	species sensitivity distribution	種の感受性分布
STMR	supervised trials median residue	管理された農薬残留試験
t _{1/2}	half-life time	半減期(推定方法を規定)
TER	toxicity exposure ratio	毒性/暴露量比
TERA	toxicity exposure ratio for acute exposure	急性毒性の毒性/暴露量比
TERLT	toxicity exposure ratio following chronic exposure	慢性毒性の毒性/暴露量比
TERST	toxicity exposure ratio following repeated exposure	反復暴露後の毒性/暴露量比
TK	toxicokinetic	原体
TLV	threshold limit value	暴露限界
TMDI	Theoretical Maximum Daily Intake	理論的 maximum 1日摂取量
TRR	total radioactive residue	総残留放射能
TSH	thyroid stimulation hormone	甲状腺刺激ホルモン(チロトロピン)
TWA	time-weighted average	時間加重平均
UDS	unscheduled DNA synthesis	不定期DNA合成
UV	ultraviolet	紫外
W/S	water/sediment	水/底質
w/v	weight per volume	重量体積濃度
w/w	weight per weight	重量重量濃度
WBC	White blood cell	白血球
WG	water dispersible granule	顆粒水和剤
WHO	World Health Organization	世界保健機関