

## 農薬専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品安全委員会に求められたジクワットに係る食品健康影響評価（平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 第 8 号、平成 25 年 3 月 12 日付け 24 消安第 5895 号及び平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発生食 0123 第 5 号）については、平成 31 年 4 月 22 日に開催された第 81 回農薬専門調査会評価第二部会、令和元年 6 月 3 日に開催された第 82 回農薬専門調査会評価第二部会、令和元年 7 月 12 日に開催された第 173 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

### 2. ジクワットに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

令和元年 8 月 6 日（火）開催の食品安全委員会（第 752 回会合）の翌日の令和元年 8 月 7 日（水）から令和元年 9 月 5 日（木）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

# 農薬評価書

# ジクワット

2019年8月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

	頁
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	13
(3) ラット③.....	14
(4) ラット④.....	16
(5) ラット⑤.....	17
(6) ラット⑥.....	17
(7) ラット⑦.....	18
(8) ヤギ①.....	18
(9) ヤギ②.....	20
(10) ウシ①.....	21
(11) ウシ②.....	23
(12) ウシ③.....	23
(13) ニワトリ①.....	23
(14) ニワトリ②.....	24
(15) ニワトリ③.....	27
(16) ニワトリ④.....	29
2. 植物体内運命試験.....	29
(1) 大麦①.....	29
(2) 大麦②.....	31
(3) えん麦.....	32
(4) 小麦①.....	33

(5) 小麦②	34
(6) なたね①	35
(7) なたね②	36
(8) ばれいしょ①	37
(9) ばれいしょ②	38
(10) トマト	38
(11) 後作物	38
3. 土壌中運命試験	39
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	39
(2) 好氣的土壌中運命試験①	40
(3) 好氣的土壌中運命試験②	40
(4) 好氣的土壌中運命試験③	41
(5) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	42
(6) 土壌表面光分解試験	43
(7) 土壌吸着試験①	43
(8) 土壌吸着試験②<参考資料>	43
(9) 土壌微生物による分解①	44
(10) 土壌微生物による分解②	44
(11) ジクワットジブロミド及び分解物 E の土壌中運命試験	44
(12) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 E)	46
4. 水中運命試験	47
(1) 加水分解試験<参考資料>	47
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	47
(3) 水中光分解試験② (自然水)	47
(4) 水中光分解試験③ (自然水)	48
(5) 水中光分解試験④ (脱イオン水、酸性溶液及び蒸留水)	48
5. 土壌残留試験	49
6. 作物等残留試験	49
(1) 作物残留試験	49
(2) 畜産物残留試験	50
7. 一般薬理試験	51
8. 急性毒性試験	52
(1) 急性毒性試験	52
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	55
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	56
10. 亜急性毒性試験	56
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	56
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	57

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) .....	58
(4) 15 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) .....	59
(5) 15 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌ) <参考資料> .....	60
(6) 2 週間亜急性毒性試験 (代謝物 B、ラット) <参考資料> .....	60
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	60
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	60
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	61
(3) 104 週間発がん性試験 (マウス) .....	63
1 2. 生殖発生毒性試験 .....	64
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	64
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	66
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	67
1 3. 遺伝毒性試験 .....	67
1 4. その他の試験 .....	69
(1) 白内障誘発機序検討試験① (ラット) .....	69
(2) 白内障誘発機序検討試験② (遊離基の生成と眼構成要素との反応) .....	71
(3) ジクワットジブロミドの 2 年間混餌投与による白内障発現観察試験 (ラット) .....	71
(4) ジクワットジブロミドの 90 日間混餌投与による白内障発現観察試験 (ラット) .....	75
(5) ジクワットジクロリドの 2~4 年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	76
(6) 舌及び口蓋の炎症性変化に関する機序解明試験 [90 日間亜急性毒性試験 (マウス)] .....	78
(7) 28 日間免疫毒性試験 (マウス) .....	78
 III. 食品健康影響評価 .....	 79
・別紙 1: 代謝物/分解物略称 .....	88
・別紙 2: 検査値等略称 .....	89
・別紙 3: 作物残留試験成績 (国内) .....	91
・別紙 4: 作物残留試験成績 (海外) .....	102
・別紙 5: 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) .....	103
・参照 .....	104

### <審議の経緯>

1963年	6月	22日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留基準告示（参照1）
2013年	3月	12日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0312第8号）、農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24消安第5895号）、関係書類の接受（参照2～8）
2013年	3月	18日	第467回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	7月	23日	インポートトレランス設定の要請（小豆類、えんどう等）
2019年	1月	23日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0123第5号）、関係書類の接受（参照9～12、15～17）
2019年	1月	29日	第728回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	4月	4日	追加資料受理（参照13、14）
2019年	4月	9日	追加資料受理（参照18）
2019年	4月	22日	第81回農薬専門調査会評価第二部会
2019年	6月	3日	第82回農薬専門調査会評価第二部会
2019年	7月	12日	第173回農薬専門調査会幹事会
2019年	8月	6日	第752回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

(2018年7月1日から)  
佐藤 洋（委員長）  
山本茂貴（委員長代理）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

## <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- ・幹事会
 

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
- ・評価第一部会
 

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
- ・評価第二部会
 

吉田 緑（座長）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
- ・評価第三部会
 

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
- ・評価第四部会
 

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

- ・幹事会
 

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
- ・評価第一部会
 

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- ・評価第二部会
 

吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充

小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栞形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	栞形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充



\* : 2017年9月30日まで

(2018年4月1日から)

- 幹事会
  - 西川秋佳 (座長)                      代田眞理子                      本間正充
  - 納屋聖人 (座長代理)                清家伸康                      松本清司
  - 赤池昭紀                              中島美紀                      森田 健
  - 浅野 哲                                永田 清                        與語靖洋
  - 小野 敦                                長野嘉介
- 評価第一部会
  - 浅野 哲 (座長)                      篠原厚子                      福井義浩
  - 平塚 明 (座長代理)                清家伸康                      藤本成明
  - 堀本政夫 (座長代理)                豊田武士                      森田 健
  - 赤池昭紀                              中塚敏夫                      吉田 充\*
  - 石井雄二
- 評価第二部会
  - 松本清司 (座長)                      栗形麻樹子                      山手丈至
  - 平林容子 (座長代理)                中島美紀                      山本雅子
  - 義澤克彦 (座長代理)                本多一郎                      若栗 忍
  - 小澤正吾                              増村健一                      渡邊栄喜
  - 久野壽也
- 評価第三部会
  - 小野 敦 (座長)                      佐藤 洋                        中山真義
  - 納屋聖人 (座長代理)                杉原数美                      八田稔久
  - 美谷島克宏 (座長代理)                高木篤也                      藤井咲子
  - 太田敏博                              永田 清                        安井 学
  - 腰岡政二
- 評価第四部会
  - 本間正充 (座長)                      加藤美紀                      玉井郁巳
  - 長野嘉介 (座長代理)                川口博明                      中島裕司
  - 與語靖洋 (座長代理)                代田眞理子                      西川秋佳
  - 乾 秀之                                高橋祐次                      根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

<第173回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三

林 真

## 要 約

ビピリジリウム系除草剤である「ジクワット」(CAS No.85-00-7)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(大麦、小麦等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(マウス)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジクワット投与による影響は、主に体重(増加抑制)、眼(白内障:ラット、イヌ)、舌及び口蓋(炎症:ラット)並びに腎臓(尿細管拡張及び尿細管内硝子滴形成:マウス)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジクワット(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.58 mg/kg 体重/日(ジクワットイオン換算値)であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0058 mg/kg 体重/日(ジクワットイオン換算値)を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジクワットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の75 mg/kg 体重(ジクワットイオン換算値)であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.75 mg/kg 体重(ジクワットイオン換算値)を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ジクワット

英名：diquat dibromide、diquat (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：9,10-ジヒドロ-8a,10a-ジアゾニアフェナントレン=ジブロミド

又は

6,7-ジヒドロジピリド[1,2-*a*:2',1'-*c*]ピラジン-5,8-ジイウム=ジブロミド

英名：9,10-dihydro-8a,10a-diazoniaphenanthrene dibromide

or

6,7-dihydrodipyrido[1,2-*a*:2',1'-*c*]pyrazine-5,8-dium dibromide

#### CAS (No. 85-00-7)

和名：6,7-ジヒドロジピリド[1,2-*a*:2',1'-*c*]ピラジンジイウム=ジブロミド

英名：6,7-dihydrodipyrido[1,2-*a*:2',1'-*c*]pyrazinedium dibromide

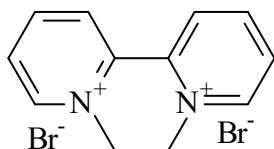
### 4. 分子式

$C_{12}H_{12}Br_2N_2$

### 5. 分子量

344.04

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ジクワットは、英国 ICI 社（現シンジェンタ社）により開発された非選択性接触型のビピリジリウム系除草剤である。植物体内に吸収されたジクワットイオンが、光合成における電子の励起・伝達によりマイナス電子に還元を受けてラジカルになり、このジクワットフリーラジカルが酸素分子によって酸化され、もとのジクワッ

トイオンに戻る際に生じる過酸化物が植物細胞を破壊し、除草効果を示すと考えられている。

国内では、1963年に初回農薬登録された。海外では欧州、アジア等の数多くの国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、インポートトレランス設定（小豆類、えんどう等）及び飼料への残留基準設定の要請がなされている。

残留基準値はジクワット（ジクワットジブロミドを含む。）として設定されているが、各試験はジクワットジブロミド及びジクワットジクロリドで実施されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ジクワットジプロミドのピペリジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[bip- $^{14}\text{C}$ ]ジクワットジプロミド」という。）及びエチレン基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[eth- $^{14}\text{C}$ ]ジクワットジプロミド」という。）並びに代謝/分解物 E のピペリジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[bip- $^{14}\text{C}$ ]E」という。）及びエチレン基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[eth- $^{14}\text{C}$ ]E」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジクワットイオン濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。なお、ジクワットジプロミド及びジクワットジクロリドの遊離体について、「ジクワット」と表記した。

代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[bip- $^{14}\text{C}$ ]ジクワットジプロミドを 1 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収

排泄試験 [1. (1)④] で得られた単回投与後 48 時間の尿及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、吸収率は、低用量投与群で少なくとも 2.92%、高用量投与群で少なくとも 6.30%と算出された。

#### ② 分布

各投与群の動物から、投与 168 時間後に主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

残留放射能分布に性別の違いによる顕著な差は認められなかった。

低用量投与群でほとんどの臓器及び組織中で定量限界未満であった。高用量投与群では、腎臓及び肝臓で比較的高く認められた。（参照 14、18）

表 1 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度\* (µg/g)

標識体	投与方法	投与量#	性別	試料
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	単回 経口	1 mg/kg 体重	雄	測定された臓器及び組織(0.000)
			雌	腎臓(0.001)
		100 mg/kg 体重	雄	腎臓(0.050)、肝臓(0.032)、水晶体(0.025)、大腸(0.025)、全血(0.022)、血漿(0.014)、骨(0.012)
			雌	腎臓(0.102)、肝臓(0.039)、水晶体(0.026)、筋肉(0.020)、大腸(0.017)、脂肪(0.017)、脾臓(0.017)、全血(0.015)、卵巣(0.013)、胃(0.012)、小腸(0.010)、肺(0.010)、骨(0.010)、脳(0.008)、心臓(0.008)、血漿(0.001)

\*: µg 当量/g # : ジクワットイオン換算値

### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた高用量単回経口投与後 48 時間後の尿及び高用量単回投与後 72 時間後の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 2 に示されている。

代謝物のプロファイルに顕著な性差は認められなかった。

尿中には未変化のジクワットが 76.2%TRR~79.8%TRR 認められ、ほかに代謝物として B、C 及び J が認められた。

糞中には未変化のジクワットが 75.4%TRR~86.7%TRR 認められ、ほかに未同定代謝物 2 種が認められた。(参照 14、18)

表 2 尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量#	試料 <sup>a</sup>	性別	ジクワット <sup>b</sup>	代謝物 <sup>b</sup>
単回 経口	100 mg/kg 体重	尿	雄	76.2	B(5.8)、C(5.8)、J(5.8)
			雌	79.8	B(5.2)、C(5.2)、J(5.2)
		糞	雄	86.7	未同定 1(6.4)、未同定 2(6.2)
			雌	75.4	未同定 2(9.3)、未同定 1(6.4)

# : ジクワットイオン換算値

<sup>a</sup> : 尿は投与後 48 時間、糞は投与後 72 時間の試料が用いられた。

<sup>b</sup> : 糞は抽出液中放射能に対する割合(%)で示されている。

### ④ 排泄

各投与群の動物から、投与 8、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間の尿を、投与 24 時間ごとに 7 日間糞及びケージ洗浄液を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの投与群でも排泄は速やかで、投与放射能は投与 168 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞に排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 14、18)

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取 時間 (hr)	投与方法	単回経口投与			
	投与量#	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌
0~48	尿	2.68	3.48	5.31	4.78
	糞	94.7	92.4	77.0	69.5
	ケージ洗浄液	0.24	0.26	2.70	1.52
0~168	尿	2.72	3.55	5.70	5.11
	糞	94.9	92.7	84.2	86.8
	ケージ洗浄液	0.34	0.38	2.90	1.71

# : ジクワットイオン換算値

## (2) ラット②

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各 3 匹)に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 1 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) (以下 [1. (2)] において「低用量」という。) 又は[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 100 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) (以下 [1. (2)] において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。

単回経口投与されたジクワットは投与量及び性別にかかわらず速やかに吸収され、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  及び AUC に顕著な性差は認められなかった。(参照 14、18)

表 4 全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[bip- <sup>14</sup> C]ジクワットジブロミド			
	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
投与量#				
$T_{max}$ (hr)	1	2	1	1
$C_{max}$ (µg/g)	0.013	0.014	1.86	0.993
$T_{1/2}$ (hr)	5.0	3.6	1.6	2.2
AUC <sub>0-24</sub> (hr · µg/g)	0.111	0.096	8.37	9.05

# : ジクワットイオン換算値

## ② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

T<sub>max</sub> 付近における残留放射能濃度は、消化管のほか、低用量投与群では肝臓及び腎臓で、高用量投与群では肝臓、腎臓及び肺で比較的高かった。

投与 24 及び 96 時間後では、雌雄ともに、消化管のほか腎臓で比較的高い残留が認められた。残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。(参照 14、18)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度\* (µg/g)

投与量#	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 24/96 時間後 <sup>b</sup>
1 mg/kg 体重	雄	小腸(2.21)、胃(0.695)、大腸(0.162)、腎臓(0.096)、血漿(0.016)、肝臓(0.014)、肺(0.012)、カーカス <sup>1</sup> (0.010)、全血(0.010)	大腸(0.257)、小腸(0.037)、胃(0.030)、腎臓(0.006)、カーカス(0.004)、肝臓(0.001)、骨(0.001)、脾臓(0.001)、全血(0.001)
	雌	小腸(5.07)、胃(0.752)、大腸(0.485)、腎臓(0.064)、肝臓(0.016)、血漿(0.016)、脾臓(0.013)、全血(0.012)	大腸(0.112)、胃(0.055)、小腸(0.051)、腎臓(0.006)、カーカス(0.002)、全血(0.002)、血漿(0.002)
100 mg/kg 体重	雄	胃(88.6)、小腸(80.3)、大腸(8.60)、腎臓(5.75)、肺(2.43)、肝臓(0.865)、血漿(0.614)、カーカス(0.482)、心臓(0.466)、骨(0.439)、全血 (0.436)	大腸(1.94)、小腸(0.593)、胃(0.236)、腎臓(0.194)、カーカス(0.116)、水晶体(0.074)、肝臓(0.065)、脾臓(0.038)、心臓(0.028)、肺(0.025)、骨(0.024)、脳(0.021)、筋肉(0.017)、精巣(0.014)、全血(0.006)、血漿(0.005)
	雌	胃(134)、小腸(79.0)、大腸(49.7)、肺(3.80)、腎臓(2.27)、肝臓(0.833)、カーカス(0.630)、卵巣(0.570)、心臓(0.440)、血漿(0.420)、骨(0.285)、脾臓(0.279)、筋肉(0.247)、全血(0.235)	大腸(2.54)、小腸(0.833)、胃(0.227)、腎臓(0.251)、脳(0.119)、水晶体(0.097)、脂肪(0.094)、骨(0.085)、脾臓(0.082)、肝臓(0.059)、肺(0.038)、筋肉(0.032)、血漿(0.017)、心臓(0.015)、卵巣(0.011)、カーカス(0.007)、全血(0.000)

\* : µg 当量/g # : ジクワットイオン換算値

a : いずれの投与群も投与 2 時間後

b : 低用量群では投与 24 時間後、高用量群では投与 96 時間後

ラットにおけるジクワットの主要代謝経路は、①ピリジン環の酸化による代謝物 B 及び C の生成、②ピリジン環の開裂による代謝物 J の生成であると考えられる。

### (3) ラット③

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 45 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) を単回経口投与、又は[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 10 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) で単回皮下投与して、動物

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)



体内運命試験が実施された。

## ① 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)②] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。更に、ラット盲腸内容物の 10%ホモジネート上清に [eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを添加し、37°Cで 24 時間インキュベートして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の主要代謝物は表 6 に示されている。

経口投与では、尿中には未変化のジクワットが 5.1%**TAR** 認められ、ほかに代謝物として B 及び C が認められた。糞中には未変化のジクワットが 57.1%**TAR** 認められ、ほかに代謝物 B が認められた。

皮下投与では、尿中には未変化のジクワットが 74.5%**TAR** 認められ、ほかに代謝物として B 及び C が認められた。

*In vitro* 代謝試験では、未変化のジクワットが 88.0%**TAR** 認められ、ほかに代謝物として B が 7.8%**TAR** 認められた。(参照 14、18)

表 6 尿及び糞中の主要代謝物 (%**TAR**)

標識体	投与方法	投与量#	試料	ジクワット	代謝物
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	単回 経口	45 mg/kg 体重	尿	5.1	B(0.2)、C(0.1)、未同定(0.3)
			糞	57.1	B(4.3)、未同定(4.1)
	単回 皮下	10 mg/kg 体重	尿	74.5	C(6.1)、B(2.4)、未同定(4.1)
	<i>in vitro</i>	500 µg	反応液	88.0	B(7.8)

# : ジクワットイオン換算値

## ② 排泄

各投与群の動物から、投与後 24 時間後ごとに 4 日間、尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

経口投与及び皮下投与後の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

経口投与では投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 4 日間の尿に 6.3%**TAR**、糞に 90.3%**TAR** 認められた。

皮下投与では主に尿中に排泄され、投与後 4 日間の尿に 87.1%**TAR**、糞に 4.9%**TAR** 排泄された。(参照 18)

表 7 経口投与及び皮下投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口投与					単回皮下投与					
採取時間(日)		0~1	1~2	2~3	3~4	計	0~1	1~2	2~3	3~4	計	
試料	尿	3.8 (3.5)	1.5 (1.3)	0.9 (0.5)	0.1 (0.02)	6.3 (5.3)	79.0 (74.5)	4.9 (3.5)	1.7 (0.8)	1.5 (0)	87.1 (78.8)	
	糞	酸抽出	32.8 (27.4)	25.9 (21.7)	11.7 (6.7)	3.2 (1.9)	73.6 (57.7)	3.1 (0.6)	0.7 (0)	0.3 (0)	0.15 (0)	4.3 (0.6)
		残渣	9.4	3.3	2.3	1.7	16.7	0.2	0.1	0.2	0.05	0.6
累計		46.0	76.7	91.6	96.6	—	82.3	88.0	90.2	91.9	—	

( ) 内は、ジクワットの比色定量値 — : 該当なし

#### (4) ラット④

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移 (単回経皮投与)

SD ラット (一群雄 4 匹) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 0.05、0.5 及び 5.0 mg/匹の用量で単回経皮 (適用時間 : 2、10 及び 24 時間) 投与して、血中濃度推移が検討された。

血液中濃度の経時変化は表 8 に示されている。

血液中濃度は投与用量に比例して増加した。(参照 18)

表 8 血液中濃度の経時変化\* (ng/g)

適用時間(hr)	投与量		
	0.05 mg/匹	0.5 mg/匹	5.0 mg/匹
2	9.06	62.2	758
10	6.56	66.7	667
24	7.50	56.5	660

\* : 親化合物換算値

##### ② 分布 (単回経皮投与)

SD ラット (一群雄 4 匹) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 0.05、0.5 及び 5.0 mg/匹の用量で単回経皮 (適用時間 : 2、10 及び 24 時間) 投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

全身に吸収された放射能は、いずれの投与群においても回収放射能の 4%以下であった。残留放射能は、尿及びカーカス中で比較的高く認められた。(参照 14、18)

表 9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (%TAR)

投与量		0.05 mg/匹			0.5 mg/匹			5.0 mg/匹		
		適用時間(hr)			適用時間(hr)			適用時間(hr)		
試料		2	10	24	2	10	24	2	10	24
皮膚表面	石鹼水/水洗浄液	95.7	94.2	91.8	97.0	94.5	95.2	97.2	95.3	95.5
	メタノール型板洗浄液	0	0	<0.1	0.1	0	0.1	<0.1	0.2	0.2
	アセトン洗浄液	0.4	0.7	2.3	0.5	0.5	1.7	0.4	0.4	0.4
皮内	皮膚残渣	2.6	3.1	3.3	1.2	1.3	1.0	0.6	0.8	0.7
全身	血液	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
	尿	0.4	1.1	1.4	0.5	2.4	0.9	0.4	1.9	2.2
	糞	0	0.1	0.2	0	0.3	0.1	0	0.2	0.3
	カーカス	0.7	0.6	0.8	0.5	0.7	0.9	1.2	1.2	0.7
	メタノールケージ洗浄液	0	<0.1	0	0	0.2	0	<0.1	<0.1	<0.1

(5) ラット⑤

ラット（系統及び性別不明、一群 5 匹）に、<sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識位置不明）を散布し、2 週間後に収穫した大麦わら（大麦わら中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 参照。）を最大 20 日間混餌投与し、各臓器及び組織を投与 4、8 及び 20 日後に採取して、体内分布試験が実施された。

表 10 大麦わら中の残留放射能濃度及び代謝物

総残留放射能# (mg/kg)	抽出放射能に対する割合(%)				
	ジクワット	代謝物 B	代謝物 E	代謝物 J	未同定
25	20~30	2	10~15	2	60

#: ジクワットイオン換算値

20 日間投与後の残留放射能は、筋肉で 0.007 µg/g、脂肪で 0.008 µg/g、腎臓で 0.03 µg/g、肝臓で 0.02 µg/g、心臓で 0.01 µg/g、肺で 0.01 µg/g であり、最大残留値は腎臓の 0.03 µg/g（ジクワットイオン換算値）であった。（参照 5、14）

(6) ラット⑥

Wistar ラット（雄、匹数不明）に、<sup>14</sup>C 標識ジクワットジブロミド（標識位置

不明) を 5 及び 10 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) 若しくは  $^{14}\text{C}$  標識ジクワットジクロリド<sup>2</sup> (標識位置不明) を 22 及び 24 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) の用量で単回経口、又は  $^{14}\text{C}$  標識ジクワットジブロミドを 5 及び 6 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値) の用量で単回皮下投与し、投与後 96 時間の尿及び糞を採取して、動物体内運命試験が実施された。

経口投与及び皮下投与ともに、投与 2 日以内に投与放射能の大部分が尿及び糞中に認められ、投与 3 日後に少量が排泄された。経口投与群では、糞中に 84%TAR ~97%TAR が、尿中に 4%TAR ~11%TAR が排泄された。皮下投与群では、主に尿中に排泄された。

経口投与群では、尿中に僅かに代謝物が検出された。皮下投与群では代謝物は認められなかったことから、経口投与群の尿中に認められた代謝物は、腸管内で生成されたものである可能性が考えられた。(参照 14)

## (7) ラット⑦

Wistar ラット (雌雄各 3 匹) に、 $^{14}\text{C}$  標識ジクワット (標識位置不明) で処理された小麦のもみ殻を 100 mg の用量で 3 日間強制経口投与し、投与後 120 時間の尿及び糞並びに臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雌雄各 3 匹) に同様に小麦のもみ殻を 100 mg の用量で単回強制経口投与し、投与後 48 時間の胆汁及び尿並びに臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

胆管カニューレ挿入ラットの投与後 48 時間の尿中排泄率は雄で 4.2%TAR、雌で 2.9%TAR であり、胆汁排泄率は雌雄ともに 0.7%TAR 未満であった。非挿入ラットの投与後 120 時間の尿中排泄率は雄で 2.2%TAR、雌で 2.4%TAR であった。胆管カニューレ挿入ラット及び非挿入ラットともに、投与放射能は主に糞中に排泄された。

いずれの投与群においても、臓器及び組織における残留放射能は非常に低く、 $^{14}\text{C}$  標識ジクワット処理された小麦のもみ殻に含まれる放射能はほとんど吸収されなかった。(参照 14)

## (8) ヤギ①

成熟した大麦に [eth- $^{14}\text{C}$ ]ジクワットジブロミド又は [bip- $^{14}\text{C}$ ]ジクワットジブロミドを 1.1 又は 770 g/ha 相当の用量で散布し、2 週間後に採取し、ペレット化して飼料として、泌乳ヤギ (系統不明、雌 3 頭) に第一胃瘻孔から単回投与し、投与後 10 日間、糞、尿及び乳汁は 1 日 1 回採取して、動物体内運命試験が実施された。

<sup>2</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

飼料中残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

表 11 飼料中残留放射能濃度及び代謝物

標識体	総残留放射能# (mg/kg)	抽出液中の割合 <sup>a</sup> (%TRR)					
		ジクワット	代謝物				
			B	C	E	J	その他
[eth- <sup>14</sup> C]ジクワット	30	30	NA	NA	11	NA	59
[bip- <sup>14</sup> C]ジクワット	24.7	21	2	1	12	2	62

# : ジクワットイオン換算値

NA : 分析されず

<sup>a</sup> : 同位体希釈法による

乳汁中の排泄率は表 12 に、各試料の主要代謝物は表 13 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 10 日で糞中に 76.6%TAR～102%TAR が、尿中に 3.31%TAR～5.5%TAR が排泄された。乳汁中への移行は少なく、残留放射能濃度は最大で 0.0050 µg/g であった。

糞中において、未変化のジクワット及び代謝物 E が認められ、飼料中の割合と大きな変化はみられなかった。

尿中で未変化のジクワットのほか、代謝物として C、E 及び J が認められた。

乳汁中では未変化のジクワット及び代謝物 E が認められた。乳汁中の残留放射能のほとんどは、ラクトース、タンパク質及び脂質中に認められた。(参照 5、18)

表 12 乳汁中の排泄率

試料採取日	乳汁中残留量# (µg/g)		
	雌 1	雌 2 <sup>a</sup>	雌 3
1 日	0.0028	0.0030	0.0050
2 日	0.0014	0.0009	0.0031
3 日	0.0013	0.00016	0.0009
4 日	0.0014	0.00009	0.0004
5 日	0.0008	0.00006	0.0003
6 日	0.0010	0.00006	0.0002
7 日	0.0012	0.00004	0.0001
8 日	0.0010	0.00004	0.0001
9 日	0.0009	0.00001	0.00003
10 日	0.0008	NA	0.0001

# : ジクワットイオン換算値

NA : 分析されず

<sup>a</sup> : 投与日の夜、ヤギが胃瘻孔を外したため、内容物の一部が消失

表 13 乳汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	動物 No.	試料	試料採取日	ジクワット	代謝物
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	雌 1	糞	投与 2 日	33	E(10.4)
	雌 2	乳汁	投与 1 日	1	E(1)
			投与 2 日	2	E(4.5)
		尿	投与 1 日	24	C(13)、E(10)
		糞	投与 1 日	16.7	E(10.5)
			投与 2 日	13.4	E(9.0)
	投与 3 日	12.0	E(8.3)		
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	雌 3	尿	投与 1 日	10	E(12)、J(8)、C(3)

### (9) ヤギ②

泌乳ヤギ（系統不明、雌 1 頭）に[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 100 mg/kg 飼料相当 [平均摂取量は：90.2 mg/kg 飼料（ジクワットイオン換算値）] の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 14 に、各試料中の主要代謝物は表 15 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿中に 0.8%TAR、糞中に 83.9%TAR 排泄された。乳汁中への移行は少なく、残留放射能濃度は定常的に推移した。

肝臓中で未変化のジクワットは 22.3%TRR 認められ、主要な代謝物として B 及び C がそれぞれ 12.7%TRR (0.007 µg/g) 及び 33.3%TRR (0.017 µg/g) 認められた。腎臓中では未変化のジクワットは 4.3%TRR 認められ、代謝物 B 及び C がそれぞれ 21.3%TRR (0.017 µg/g) 及び 29.2%TRR (0.023 µg/g) 認められた。筋肉中では未変化のジクワットは検出されず、代謝物 B 及び C がそれぞれ 13.0%TRR (0.001 µg/g) 及び 45.7%TRR (0.005 µg/g) 認められた。脂肪中では未変化のジクワットが 3.5%TRR 認められ、代謝物 C が 20.3%TRR (0.003 µg/g) 認められた。

ヤギにおけるジクワットの主要代謝経路は、ピリジン環の酸化による代謝物 B 及び C の生成であると考えられた。（参照 13、18）

表 14 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料	試料採取日 (日)		残留量	
			μg/g <sup>#</sup>	%TAR
乳汁	1	午後	0.007	<0.1
		午前	0.005	
	2	午後	0.009	<0.1
		午前	0.005	
	3	午後	0.010	<0.1
		午前	0.005	
	4	午後	0.012	<0.1
		午前	0.007	
	5	午後	0.013	<0.1
		午前	0.008	
	6	午後	0.013	<0.1
		午前	0.008	
	7	午後	0.015	<0.1
	肝臓	7	0.052	/
腎臓	7	0.079		
筋肉	7	0.010		
脂肪(皮下)	7	0.016		

# : ジクワットイオン換算値

表 15 各試料中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 <sup>#</sup> (μg/g)	ジク ワット	代謝物	抽出残渣
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワッ トジプロ ミド	肝臓	0.052	22.3	C(33.3)、B(12.7)	36.3
	腎臓	0.079	4.3	C(29.2)、B(21.3)	17.0
	筋肉	0.010	ND	C(45.7)、B(13.0)	9.1
	脂肪	0.016	3.5	C(20.3)	20.5
	乳汁	0.012	ND	C(81.8)	6.2

# : ジクワットイオン換算値

ND : 検出されず

### (10) ウシ①

泌乳ウシ（フリージアン種、雌1頭）に[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジプロミドを含むペレット飼料（飼料中残留放射能濃度及び代謝物は表 16 に示されている。）を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与後 10 日間、糞・尿は 1 日 1 回、乳汁は 1 日 2 回採取し、最初の採取は投与 1 時間後であった。なお、投与された飼料は、成熟した大麦に[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジプロミドを 1,100 g/ha 相当散布し、4 日間日光に当てた後、採取して、ペレット化して飼料とされた。

飼料中残留放射能濃度は表 16 に示されている。

表 16 飼料中残留放射能濃度及び代謝物

総残留放射能# (mg/kg)	抽出率 <sup>a</sup> (%TRR)	抽出液中の割合(%)						
		ジクワット	代謝物					
			B	C	E	I	J	その他
33.7	90	39.7	1.6	1.0	4.6	0.3	1.0	51.8

# : ジクワットイオン換算値

<sup>a</sup> : 2 mol/L 塩酸による抽出率

乳汁中の排泄率は表 17 に、乳汁、尿及び糞中の主要代謝物は表 18 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿中に 0.37%TAR、糞中に 99%TAR 以上排泄された。乳汁中への移行は少なく (0.08%TAR)、残留放射能濃度は最大で 0.00135 µg/g であった。

糞中において、未変化のジクワット及び代謝物 E が認められ、飼料中の割合と大きな変化はみられなかった。

尿中で未変化のジクワットのほか、代謝物として B、E、I 及び J が認められた。

乳汁中では未変化のジクワットのほか、代謝物は B、E、I 及び J が認められたが、いずれも 1%TRR 以下であった。乳汁中の残留放射能のほとんどは、ラクトース、タンパク質及び脂質中に認められた。(参照 18)

表 17 乳汁中の排泄率

試料採取日		乳汁中残留量#	
		µg/g	%TAR
投与 1 日 <sup>a</sup>	午前	0.00135	0.031
	午後	0.000136	0.002
投与 2 日 <sup>a</sup>	午前	0.00041	0.007
	午後	0.0010	0.026
投与 3 日		0.00015	0.006
投与 4 日		0.00005	0.002
投与 5 日		<0.00005	0.001
投与 6 日		<0.00005	0.0009
投与 7 日		<0.00005	0.0007
投与 8 日		<0.00005	0.0005
投与 9 日		<0.00005	0.0005
投与 10 日		<0.00005	0.0002
合計		—	0.08

# : ジクワットイオン換算値

<sup>a</sup> : 投与 1 及び 2 日のみ午前/午後に分けて分析された。

— : 該当なし



表 18 乳汁、尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	試料	試料採取日	総残留放射能# (µg/g)	ジクワット	代謝物
[bip- <sup>14</sup> C]ジクワットジブロミド	乳汁	投与 1 日午前	0.00135	0.3	E(0.6)、J(0.6)、I(0.5)、B(0.3)
		投与 2 日午前	0.000136	1.9	B(1.0)、E(0.6)
		投与 2 日午後	0.0010	0.8	B(0.6)、E(0.4)
	尿	投与 1 日	/	10	E(10)、J(10)、B(4)、I(<1)
		投与 3 日	/	13	E(8)、B(5)、J(2)、I(<1)
		投与 5 日	/	6	B(12)、E(7)、J(2)
	糞	投与 1 日	/	39.7	E(7.9)
		投与 2 日	/	22.8	E(4.1)
		投与 3 日	/	39.7	E(1.2)
		投与 4 日	/	44.6	E(2.2)

#: ジクワットイオン換算値

/: 該当なし

### (11) ウシ②

泌乳ウシ（系統及び頭数不明）に、<sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識部位不明）を 5 及び 20 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）の用量で単回投与又は 30 mg/kg 飼料相当（ジクワットイオン換算値）の用量で 7 日間反復投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、尿中に 0.4% TAR ~ 3% TAR、糞中に 91% TAR 排泄された。乳汁中に 0.015% TAR (0.004 µg/g) 排泄された。

乳汁中で未変化のジクワット、代謝物 B 及び E が認められ、ラクトース、脂質及びタンパク質に取り込まれていた。（参照 5）

### (12) ウシ③

子牛（系統及び性別不明、1 頭）に、<sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識部位不明）を 5 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）の用量で単回投与して、投与 1 日後にと殺して筋肉、腎臓及び肝臓が採取され、動物体内運命試験が実施された。

未変化のジクワット及び代謝物は筋肉で 0.01 µg/g 未満であった。残留放射能濃度は腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.66 及び 0.20 µg/g 認められた。（参照 5）

### (13) ニワトリ①

産卵鶏（系統不明、雌 5 羽）に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットを約 2.4 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値、約 32 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は投与 2 日目、各臓器及び組織は最終投与 1 日後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 19 に、各試料中の主要代謝物は表 20 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は肝臓で最大 0.045 µg/g、腎臓で最大 0.058 µg/g

認められ、卵、筋肉及び脂肪中では 0.01 µg/g 未満であった。

肝臓及び腎臓中の主要成分として、未変化のジクワットがそれぞれ 48.0%TRR 及び 12.0%TRR 認められ、代謝物 B が最大で 15.1%TRR (腎臓) 認められた。ほかに代謝物 C 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 5、13、18)

表 19 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取日	残留放射能濃度# (µg/g)
卵黄	投与 2 日	<0.001
卵白		0.004
肝臓	最終投与 1 日後	0.030~0.045
腎臓		0.042~0.058
筋肉(脚/胸)		0.003
脂肪(腹部/皮下)		0.004

# : ジクワットイオン換算値

表 20 各試料の主要代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分 <sup>a</sup>			抽出 残渣
		ジクワット	代謝物		
肝臓	0.045	94.1~97.4	48.0	B(3.9)、C(3.1)、E(1.8)	2.6
腎臓	0.058	98.0	12.0	B(15.1)、C(6.6)、E(3.9)	1.9

<sup>a</sup> : アセトニトリル/水画分及び 2 mol/L 塩酸画分の合計

#### (14) ニワトリ②

産卵鶏 (系統不明、雌 3 羽) に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを含むペレット状飼料を経口投与して、動物体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は表 21 に示されている。

表 21 動物体内運命試験（ニワトリ②）の試験設計概要

試験	投与方法	動物数	試料	試料採取時間
I	単回強制経口投与 (4~5 mg/kg 飼料相当)	1	排泄物、呼気	排泄物：投与後 3 日間 呼気：投与 1 日に 4 時間、投与 2 日に 7 時間
II	5 日間 1 日 1 回強制経口投与 (4~5 mg/kg/日飼料相当)	1	排泄物、卵、 腎臓、肺、肝臓、 筋肉(胸)及び脂肪	排泄物：投与 1~5 日 及び最終投与終了後 3 日間に毎日採取 卵：毎日採取 臓器及び組織：最終投 与 7 日間後に採取
III	14 日間 1 日 1 回強制経口投与 (0.4~0.5 mg/kg/日飼料相当)	1	卵、腎臓、肺、 肝臓、筋肉 (胸)、脂肪及 び血液	卵：毎日 臓器及び組織：最終投 与 4 時間後に採取

試験 I において、投与放射能は主に排泄物中に排泄され、試料採取 1~3 日に採取した排泄物中に 98.5%TAR（抽出：96.5%TAR、非抽出：2%TAR）認められた。呼気中に投与放射能は認められなかった。

試験 II 及び III における卵中の残留放射能濃度は表 22 に、試験 II 及び III における各試料中の残留放射能濃度は表 23 に、試験 II における卵黄中の主要代謝物は表 24 に示されている。

試験 II において、投与放射能は主に排泄物中に排泄され、試料採取 1~8 日に採取した排泄物中に 94.5%TAR 認められた。

排泄物中で未変化のジクワットが検出され、そのほかに代謝物 B 及び E がそれぞれ 4%TRR 及び 2%TRR 認められた。

臓器及び組織における残留放射能濃度はいずれも低く、蓄積性は認められなかった。

卵中の主要成分として、卵黄中で未変化のジクワットが 35%TRR~39%TRR (0.0045~0.0082 µg/g) 認められた。10%TRR を超える代謝物として B が 54%TRR~61%TRR (0.0082~0.014 µg/g) 認められた。ほかに代謝物 E が 2%TRR~7%TRR (0.0002~0.001 µg/g) 認められた。なお、卵白中の残留放射能濃度が低いことから、更なる同定は行われなかった。

試験 III において、各臓器及び組織における残留放射能濃度はいずれも低く、蓄積性は認められなかった。

卵黄中残留放射能濃度は投与 6 日に最大値 (0.0014 µg/g) に達した。なお、投与 8 日でみられた高値 (0.0032 µg/g) は、そのほかの測定値と比較して著しく高いことから、外れ値と考えられた。

卵黄中の主成分として、未変化のジクワットが 26%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B 及び E がそれぞれ 85%TRR 及び 10%TRR 認められた。（参照 13、18）

表 22 試験Ⅱ及びⅢにおける卵中の残留放射能濃度# (µg/g)

試料採取日 (日)	試験Ⅱ		試験Ⅲ	
	卵白	卵黄	卵白	卵黄
1	0.0001	0.0004	0.0002	0
2	0.0003	0.0017	0.0002	0.0002
3	0.0002	0.0088	0.0007	0.0005
4	0.0005	0.0136	0.0002	0.0009
5	/	/	0.0003	0.0012
6	0.0001	0.0203	0.0003	0.0014
7	0.00004	0.0209	0.0001	0.0014
8	/	/	0.0012	(0.0032)
9	0.0001	0.0128	0.0004	0.0014
10	— <sup>a</sup>	0.0033	0.0003	0.0013
11	— <sup>a</sup>	0.0011	0.0003	0.0013
12	/	/	0.0002	0.0009
13	/	/	0.0003	0.0007
14	/	/	0.0002	0.0003

# : ジクワットイオン換算値 / : 該当なし

a : バックグラウンドと同程度

( ) : 投与 8 日に残留放射能が卵黄中に 0.0032 µg/g 検出されたが、そのほかの測定値と比較して著しく高いことから、外れ値と考えられた。

表 23 試験Ⅱ及びⅢにおける各試料の残留放射能濃度# (µg/g)

試料	試験Ⅱ <sup>a</sup>	試験Ⅲ <sup>b</sup>
腎臓	0.035	0.00045
肺	0.0008	0.00016
肝臓	0.0004	0.00042
筋肉(胸)	ND	0.00019
脂肪	0.0008	0.00010
血液	/	0.00043

# : ジクワットイオン換算値 ND : 検出されず (検出限界 : 0.0001 µg/g)

/ : 該当なし

a : 試料採取日は最終投与 7 日後

b : 試料採取日は最終投与 4 時間後

表 24 試験Ⅱにおける卵黄中の主要代謝物 (%TRR)

試料採取日	ジクワット	代謝物 B	代謝物 E
6 日	36 (0.0073)	54 (0.012)	7 (0.001)
7 日	39 (0.0082)	61 (0.014)	6 (0.001)
9 日	35 (0.0045)	59 (0.0082)	2 (0.0002)

( ) : µg/g

### (15) ニワトリ③

産卵鶏（系統不明、雌3羽）に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを含むペレット状飼料（飼料中の残留放射能濃度及び代謝物は表25に示されている。）を強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。なお、投与された飼料は、成熟した大麦に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを1,100 g/ha相当散布し、4日間日光に当てた後、採取して、ペレット化して飼料とされた。

本試験の試験設計概要は表26に示されている。

表25 飼料中の残留放射能濃度及び代謝物

総残留放射能 (mg/kg)	抽出率 <sup>a</sup> (%TRR)	抽出液中の割合(%)						
		ジクワット	代謝物					
			B	C	E	I	J	未同定
73	85.4	19.4	1.3	0.1	10.2	1.2	2.1	69.7

<sup>a</sup> : 2 mol/L 塩酸による抽出率

表26 動物体内運命試験（ニワトリ③）の試験設計概要

試験	投与方法	動物数	試料	試料採取時間
I	単回強制経口投与 (73 mg/kg 飼料相当)	1	排泄物	排泄物：投与後5日間
II	11日間1日1回強制経口投与 (1~1.5 mg/kg/日飼料相当)	1	排泄物、卵、筋肉、心臓、腎臓、肺、肝臓、脂肪	排泄物及び卵：毎日採取 臓器及び組織：最終投与7日後に採取
III	11日間1日1回強制経口投与 (1~1.5 mg/kg/日飼料相当)	1	排泄物、卵、筋肉、心臓、腎臓、肺、肝臓、脂肪	排泄物及び卵：毎日採取 臓器及び組織：最終投与4時間後に採取

各試験群の排泄物及び卵中排泄率は表27に示されている。

いずれの試験群においても、投与放射能の約84%TAR以上が排泄物中に排泄された。卵には0.1%TAR未満が移行した。

表27 各試験群における排泄物及び卵中排泄率 (%TAR)

試料	試験 I	試験 II	試験 III
排泄物	95.9	89.0	83.9
卵	—	0.079	0.054
合計	95.9	89.0	84.0

— : 記載なし

試験IIにおける排泄物中の主要代謝物は表28に示されている。

排泄物中で最も多く検出されたのは未変化のジクワットであり、そのほかに代

謝物 B、C、E、I 及び J が認められ、飼料中の割合と類似していた。

表 28 試験Ⅱにおける排泄物中の主要代謝物

試料	試料採取日	抽出率 <sup>a</sup> (%TRR)	抽出液中の割合(%)						
			ジクワ ット	代謝物					
				B	C	E	I	J	その他
排泄物	10日	73.2	21.7	3.3	1.4	4.9	0.7	0.6	67.5

<sup>a</sup> : 2 mol/L 塩酸による抽出率

試験Ⅱ及びⅢにおける卵中の残留放射能濃度は表 29 に、試験Ⅱ及びⅢにおける臓器及び組織における残留放射能濃度は表 30 に示されている。

卵における残留放射能濃度は卵白で最大 0.0006 µg/g、卵黄で最大 0.0039 µg/g 認められた。蓄積性は認められなかった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、腎臓で最大 0.014 µg/g 認められ、そのほかの臓器では 0.005 µg/g 未満であった。

試験Ⅲにおいて、卵黄中では未変化のジクワットが 0.9 %TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び E がそれぞれ 3.5%TRR 及び 3.0%TRR が認められた。また、卵黄の残留放射能は脂質及びタンパク質中にそれぞれ 31%TRR 及び 29%TRR 認められた。(参照 5、13、18)

表 29 試験Ⅱ及びⅢにおける卵中の残留放射能濃度<sup>#</sup> (µg/g)

試料採取日 (日)	試験Ⅱ		試験Ⅲ	
	卵白	卵黄	卵白	卵黄
1	0.0002	<0.0005	<0.0001	<0.0005
2	0.0003	<0.0005	0.0002	<0.0005
3	/	/	0.0004	0.0009
5	0.0005	0.0011	0.0004	0.0017
6	0.0005	0.0019	0.0004	0.0025
7	0.0005	0.0034	0.0005	0.0030
8	0.0005	0.0037	0.0004	0.0033
10	午前	0.0006	0.0038	0.0005
	午後			0.0035
11	0.0006	0.0038	/	/
13	0.0004	0.0039	/	/
14	0.0001	0.0030	/	/
15	<0.0001	0.0027	/	/
17	<0.0001	0.0025	/	/
18	<0.0001	0.0015	/	/

<sup>#</sup> : ジクワットイオン換算値 / : 該当なし

表 30 試験Ⅱ及びⅢにける各試料の残留放射能濃度# (µg/g)

試料	試験Ⅱ <sup>a</sup>	試験Ⅲ <sup>b</sup>
筋肉	0.0002	0.0009
心臓	0.0003	0.0008
腎臓	0.0012	0.014
肺	0.0007	0.0014
肝臓	0.0004	0.0046
脂肪	0.0011	0.0022

# : ジクワットイオン換算値

a : 試料採取日は最終投与 7 日後

b : 試料採取日は最終投与 4 時間後

## (16) ニワトリ④

産卵鶏（系統及び羽数不明、雌）に、<sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識部位不明）を 4～5 mg/kg 飼料相当（ジクワットイオン換算値）の用量で 14 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は排泄物中に 95%**TAR**～99%**TAR** 排泄された。

排泄物中の主要成分は未変化のジクワット（70%**TAR**～80%**TAR**）であり、ほかに代謝物として **B** 及び **E** がそれぞれ 2%**TAR** 及び 4%**TAR** 認められた。卵中の残留放射能濃度は非常に低く、0.003 µg/g 未満であった。

卵黄中の成分として未変化のジクワット、代謝物 **B** 及び **E** がそれぞれ 35%**TAR**～39%**TAR**、61%**TAR** 及び 2%**TAR**～7%**TAR** 認められた。（参照 5）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 大麦①

ポットで栽培された成熟期の大麦（品種不明）に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 300、600 及び 1,100 g ai/ha の用量又は、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 770 g ai/ha の用量で枯凋処理して、植物体内運命試験が実施された。[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区では、処理 7 及び 14 日後に茎及び穀粒が、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区では、処理直後並びに処理 1、3、7、14 及び 49 日後に茎が試料として採取された。

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区における各試料中の残留放射能分布は表 31 に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区における各試料中の代謝物濃度は表 32 に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区における茎試料中の放射能分布及び代謝物は表 33 に示されている。

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区では、いずれの試料においても 1,100 g ai/ha の処理区において残留放射能濃度は最も高く、茎及び穀粒でそれぞれ 90.7～98.3 mg/kg 及び 14.6～14.8 mg/kg であった。

残留放射能の主な成分は未変化のジクワットであり、茎では 8.7%**TRR**～18.5%**TRR** 認められ、穀粒では 36.3%**TRR** 認められた。代謝物として、茎では

E が 11.5%TRR～16.5%TRR、B が 4.6%TRR、穀粒では E が 9.4%TRR 認められた。

[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区では、茎の総残留放射能は、処理 1 日後に最大 277 mg/kg 認められたが、49 日後には 34 mg/kg となった。残留放射能の主な成分は未変化のジクワットであり、代謝物として E が処理 14 日後に最大 8.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、C 及び J（画分中に代謝物 I を含む可能性あり）が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。（参照 18）

表 31 [eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理区における各試料中の残留放射能分布

標識体	試料	処理量 (g ai/ha)	300		600		1,100	
		処理後 日数(日)	7	14	7	14	7	14
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロ ミド	茎	総残留放射能濃度 (mg/kg)#	17.3	16.9	31.8	22.6	90.7	98.3
		臭化水素酸抽出 (%TRR)	87.5	79.8	79.9	92.1	92.3	78.9
		ジクワット (%TRR)	16.5	15.5	17.8	18.0	14.3	9.5
		ジクワット (mg/kg)#	2.9	2.6	6.5	4.3	13.0	9.3
	穀粒	総残留放射能濃度 (mg/kg)#	4.6	2.6	5.9	6.5	14.8	14.6
		臭化水素酸抽出 (%TRR)	85.2	88.3	92.1	90.0	90.2	92.8
		ジクワット (%TRR)	21.1	39.3	31.7	26.2	29.0	31.4
		ジクワット (mg/kg)#	1.0	0.9	1.8	1.7	4.3	4.6

# : ジクワット換算値



表 32 [eth-<sup>14</sup>C] ジクワットジプロミド処理区における  
各試料中の代謝物濃度 (%TRR)

標識体	処理量	試料	抽出方法	処理後 日数 (日)	抽出 画分	ジクワット	代謝物 B	代謝物 E
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワッ トジプロ ミド	600 g ai/ha	茎	臭化水素酸 抽出	14	84.6	15.6 (1.9)	NA	NA
			ギ酸抽出		95	NA	NA	11.5 (1.4)
	1,100 g ai/hg	茎	臭化水素酸 抽出	7	91.8	18.5 (16.8)	4.6 (4.2)	12.8 (11.6)
			臭化水素酸 抽出	14	82.8	10.4 (10.0)	NA	13.2 (12.8)
			水及びギ酸 抽出		74.9	8.7 (8.7)	NA	NA
		穀粒	臭化水素酸 抽出	14	94.7	36.3 (5.0)	NA	9.4 (1.3)

( ) : mg/kg(ジクワット換算値)  
NA : 分析されず / : 該当なし

表 33 [bip-<sup>14</sup>C] ジクワットジプロミド処理区における  
茎試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理量	試料	処理後 日数 (日)	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出 画分	ジクワッ ト	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 E	代謝物 J <sup>a</sup>
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワッ トジプロ ミド	770 g ai/ha	茎	0	253	99.5	NA	NA	NA	NA	NA
			1	277	93.5	34.6 (95.8)	NA	NA	1.9 (5.2)	NA
			3	207	88.5	29.9 (61.9)	NA	NA	5.9 (12.3)	NA
			7	124	87.5	15.8 (19.5)	NA	NA	6.4 (7.9)	NA
			14	183	66.7	14.0 (25.6)	1.3 (2.4)	0.7 (1.2)	8.0 (14.6)	1.3 (2.4)
			49	34	76.8	6.6 (2.2)	NA	NA	4.5 (1.5)	NA

( ) : mg/kg (ジクワット換算値)  
NA : 分析されず  
a : 代謝物 I も含まれる可能性がある。

## (2) 大麦②

成熟期の大麦 (品種不明) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジプロミドを 1,100 g ai/ha の用量で処理し、処理 4 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

代謝物 E が検出され、更に複数の成分が検出された。これらの <sup>14</sup>C-成分のうち

単独で大きな部分を占める成分は認められず、代謝物の同定は実施されなかった。  
(参照 18)

### (3) えん麦

ポットで栽培された成熟期のえん麦（品種不明）に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 300、600 及び 1,100 g ai/ha の用量で枯凋処理し、処理 7 及び 14 日後に茎及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 34 に、各試料中の総残留放射能濃度は表 35 に示されている。

いずれの試料においても 1,100 g ai/ha の処理区で残留放射能濃度は茎で最大 42.2 mg/kg 検出され、穀粒では 8.1 mg/kg 検出された。

えん麦における残留放射能の主な成分は、未変化のジクワットであり、茎で 44.4%TRR、穀粒で 23.1%TRR 検出された。代謝物として E が茎で 5.3%TRR、穀粒で 13.4%TRR 検出された。（参照 18）

表 34 各試料中の残留放射能分布

標識体	試料	処理量 (g ai/ha)	300		600		1,100	
		処理後日数 (日)	7	14	7	14	7	14
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロ ミド	茎	総残留放射能濃度 (mg/kg)#	10.0	7.3	16.0	18.8	27.2	42.2
		臭化水素酸抽出液 (%TRR)	83.7	83.8	85.5	85.1	80.9	86.1
		ジクワット (%TRR)	34.9	32.5	52.6	39.8	38.7	45.7
		ジクワット (mg/kg)#	3.4	2.4	8.4	7.5	10.9	19.3
	穀粒	総残留放射能濃度 (mg/kg)#	1.7	1.5	3.8	4.6	8.1	6.9
		臭化水素酸 抽出液 (%TRR)	93.5	89.7	89.5	87.6	92.2	89.7
		ジクワット (%TRR)	51.8	33.3	45.2	25.2	54.4	25.7
		ジクワット (mg/kg)#	0.8	0.5	1.7	1.1	4.8	1.8

# : ジクワット換算値

表 35 各試料中の代謝物濃度 (%TRR)

標識体	処理量 (g ai/ha)	試料	抽出方法	処理後 日数 (日)	抽出画分	ジクワット	代謝物 B	代謝物 E
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロ ミド	300	茎	臭化水素 酸抽出	7	78.6	44.4 (4.0)	NA	5.3 (0.5)
	1,100	穀粒		14	87.8	23.1 (1.6)	ND	13.4 (0.9)

( ) : mg/kg (ジクワット換算値)

ND : 検出されず NA : 分析されず

ジクワットの大麦及びえん麦における主要代謝経路は、代謝物 B、C、E 及び J がいずれも水中光分解試験 [Ⅱ. 4. (3)] で検出されるものと同じ分解物であることから、植物体上での光分解と考えられた。

#### (4) 小麦①

成熟小麦 (Maris Huntsman) に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 836 又は 164,000 g ai/ha の用量 (ジクワットイオン換算値) で散布し、処理 9 日後に麦わら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物濃度は表 36 に示されている。

836 g ai/ha 処理区において、麦わら及び穀粒で未変化のジクワットがそれぞれ 12%TRR 及び 25%TRR 認められた。一方、164,000 g ai/ha 処理区において、麦わら及び穀粒で未変化のジクワットがそれぞれ 39%TRR 及び 42%TRR 認められた。

麦わらにおける残留放射能の主な成分は未変化のジクワットであり、代謝物として E が 10%TRR 認められ、ほかに O 及び B が認められた。ゲルろ過及びイオン交換クロマトグラフィーにより、35%TRR は分子量 700 以上の化合物であったことから、光分解により生成した放射性化合物が天然の植物構成成分中に取り込まれた可能性が考えられた。

穀粒における残留放射能について、水抽出物にもある程度の量のジクワット及び代謝物 E が認められたが、放射能の大部分は TLC クロマトグラム上で分離できない成分として検出された。(参照 18)

表 36 各試料中の代謝物濃度 (%TRR)

標識体	処理量 (g ai/ha)	試料	ジクワット	代謝物 E	代謝物 O	抽出残渣
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワット ジプロミド	836	麦わら <sup>a</sup>	12	10	2	7
		穀粒	25	—	—	—
	164,000	麦わら	39	—	—	—
		穀粒	42	—	—	—

— : 分析されず

a : TLC により代謝物 B が画分中に検出されたが、低濃度であることから定量されなかった。

## (5) 小麦②

成熟期の小麦(品種: Brimstone)に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジプロミドを 10,200 g ai/ha の用量(ジクワットイオン換算値)で枯凋処理し、処理 7 日後にもみ殻、麦わら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

0.5 mol/L 硫酸抽出法による各試料の放射能分布及び代謝物は表 37 に、逐次抽出法による各試料の放射能分布及び代謝物は表 38 に示されている。

もみ殻、麦わら及び穀粒中の総残留放射能濃度は、それぞれ 167~168、111~136 及び 2.79~3.79 mg/kg であった。

もみ殻、麦わら及び穀粒における残留放射能の主な成分は未変化のジクワットであり、代謝物として B、C 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

もみ殻試料の一部を植物構成成分(アミノ酸、タンパク質、サッカライド、リグニン、でんぷん及びセルロース等)に分画したところ、いずれの画分からも放射能が検出され、植物構成成分への取り込みが示唆された。(参照 18)

小麦におけるジクワットの主な代謝経路は、植物体表面上で光分解を受け、代謝物 B 及び E が生成され、代謝物の一部は天然の植物構成成分に取り込まれると考えられた。

表 37 0.5 mol/L 硫酸抽出法による各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能濃度# (mg/kg)	抽出画分				抽出残渣
				ジクワット	代謝物 B	代謝物 E	
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	もみ殻	168	79.0 (133)	34.4 (57.8)	4.7 (7.9)	6.7 (11.3)	21.0 (35.3)
	麦わら	136	79.3 (108)	32.1 (43.7)	3.6 (4.9)	5.9 (8.0)	20.3 (27.6)
	穀粒	3.79	89.4 (3.39)	51.0 (1.93)	8.9 (0.34)	4.9 (0.19)	10.6 (0.40)

( ): mg/kg

# : ジクワット換算値

表 38 逐次抽出法による各試料中の放射能及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能濃度# (mg/kg)	ジクワット	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 E	抽出残渣
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	もみ殻 <sup>a</sup>	167	22.5 (37.6)	2.8 (4.7)	0.1 (0.2)	9.0 (15.0)	19.1 (31.9)
	麦わら <sup>b</sup>	111	14.9 (16.5)	3.5 (3.9)	ND	7.6 (8.4)	22.6 (25.1)
	穀粒 <sup>c</sup>	2.79	42.4 (1.18)	7.5 (0.21)	ND	4.7 (0.13)	21.4 (0.60)

( ): mg/kg ND : 検出されず

# : ジクワット換算値

a : クロロホルム及び水により抽出され、更に 2 mol/L 塩酸及び 6 mol/L 塩酸を用いて還流条件下で煮沸させて抽出され、それぞれの抽出後の残渣は遠心又はろ過により分離された。

b : クロロホルム、水及び 2 mol/L 塩酸を用いて抽出され、それぞれの抽出後の残渣は遠心又はろ過により分離された。

c : 水に浸漬して抽出され、更に 2 mol/L 塩酸を用いて還流条件下で煮沸させて抽出され、それぞれの抽出後の残渣は遠心又はろ過により分離された。

## (6) なたね①

成熟期 (BBCH80-87) のなたね (品種 : BELINDA) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 575 g ai/ha (ジクワットイオン換算値) の用量で枯凋処理し、処理 5 日後に種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 39 に示されている。

種子の総残留放射能濃度は 0.969 mg/kg であった。

種子における残留放射能の主な成分は未変化のジクワットで、48.0%TRR 認められた。ほかに代謝物 B 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

なたねにおけるジクワットの主な代謝経路は、ジクワットの酸化による B の生

成及び環の開裂による E の生成と考えられた。(参照 13、18)

表 39 試料中の総残留放射能及び代謝物# (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能濃度# (mg/kg)	抽出画分				抽出残渣
				ジクワット	代謝物 B	代謝物 E	
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	種子	0.969	82.1 (0.796)	48.0 (0.465)	2.0 (0.020)	7.8 (0.075)	17.9 (0.173)

# : ジクワットイオン換算値  
( ) : mg/kg、ジクワット換算値

### (7) なたね②

成熟期のなたね(品種: Zollerngold)に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 300、600 及び 1,100 g ai/ha の用量で枯凋処理し、処理 7 及び 14 日後に種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 40 に示されている。

なたね油中の残留放射能は、処理 7 日後で検出限界 (0.003 mg/kg) 未満であり、処理 14 日後では最大 0.02 mg/kg (1,100 g ai/ha 処理区) 検出された。油かす中では処理 14 日後では最大 3.22 mg/kg (1,100 g ai/ha 処理区) (汚染の可能性のある試料を除く。)であった。本試験における油かす中の主な成分は未変化のジクワットであり、代謝物は僅かであると考えられた。油かす中の残留放射能のうち、67%TRR~89%TRR が臭化水素酸で抽出されたが、600 g ai/ha 処理区の 14 日後試料では、その一部 (55.4%TRR~58.5%TRR) が未変化のジクワットであった。(参照 18)

表 40 各試料中の残留放射能分布

標識体	試料	処理量 (g ai/ha)	300		600		1,100	
		処理後 日数(日)	7	14	7	14	7	14
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワットジブロ ミド	なたね 油	残留 放射能 濃度 (mg/kg) <sup>#</sup>	ND、 ND	0.003、 0.006	ND、 ND	0.01、 0.003	ND、 ND	0.004、 0.02
	油か す	残留 放射能 濃度 (mg/kg) <sup>#</sup>	0.18(80)、 0.37(83)	0.52(86)、 10.0(76) <sup>a</sup>	0.94(85)、 0.96(85)	1.49(75) <sup>b</sup> 、 1.51(71) <sup>c</sup>	0.48(67)、 0.66(75)	1.87(89)、 3.22(85)

( ) : 油かす中の抽出放射能の割合%TRR ND : 検出されず (検出限界 : 0.003 mg/kg)

<sup>#</sup> : ジクワット換算値

<sup>a</sup> : 試料が標識化合物に汚染された可能性あり。

<sup>b</sup> : 同位体希釈法により定量されたジクワット量 : 0.87 mg/kg、58.5%TRR

<sup>c</sup> : 同位体希釈法により定量されたジクワット量 : 0.84 mg/kg、55.4%TRR

### (8) ばれいしょ①

容器で栽培されたばれいしょ (品種 : BELANA) の塊茎成熟期 (BBCH44-48) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 969 g ai/ha (ジクワットイオン換算値) の用量で枯凋処理し、処理 10 及び 20 日後に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。なお、塊茎は、土を除去した上で洗浄後、皮及び塊茎 (皮を除く。) 並びに洗浄液を分析試料とした。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 41 に示されている。

残留放射能は、塊茎及び皮のいずれの試料でも 0.05 mg/kg 未満であった。

塊茎における主な成分は未変化のジクワットで、73.9%TRR~78.7%TRR 認められた。ほかに処理 10 日後の試料で未同定代謝物が微量 (0.001 mg/kg 未満) 認められた以外に、代謝物は認められなかった。

皮における主な成分は未変化のジクワットで、71.7%TRR~72.7%TRR 認められた。代謝物は認められなかった。(参照 13、18)

表 41 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	処理後 日数 (日)	総残留 放射能 濃度# (mg/kg)	抽出 画分# (mg/kg)		抽出 残渣
					ジクワ ット	
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワット ジブロミド	塊茎 (皮を除く)	10	0.029	97.1 (0.028)	78.7 (0.023)	2.9 (0.001)
		20	0.032	97.1 (0.031)	73.9 (0.024)	2.9 (0.001)
	皮	10	0.044	95.3 (0.042)	71.7 (0.031)	4.7 (0.002)
		20	0.039	96.3 (0.037)	72.7 (0.028)	3.7 (0.001)

注) 洗浄液中の残留放射能は極めて低いことから、更なる分析は実施されなかった。

#: ジクワットイオン換算値

( ): mg/kg (ジクワットイオン換算値)

### (9) ばれいしょ②

ポットで栽培されたばれいしょ (品種: Majestic) に、[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 1,700 g ai/ha の用量で枯凋処理し、処理 2 週間後に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎の残留放射能濃度は 0.012~0.047 mg/kg (平均 0.021 mg/kg) であった。塊茎中に未変化のジクワットは、0.010~0.046 mg/kg (平均 0.023 mg/kg) 認められた。また、抽出液を陽イオン交換樹脂に添加後、2.5%塩化アンモニウム水溶液で溶出した洗浄液中の放射能は、0.02~0.09 µg (0.2%TRR~1.2%TRR) であり、代謝物 E の存在は確認されなかった。(参照 18)

### (10) トマト

容器にトマト (品種: VITELLA) の種子を播種し、その 4 日後 (BBCH7: 発芽直前) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 1,030 g ai/ha (ジクワットイオン換算値) の用量で土壌散布処理し、処理 112 日後 (BBCH86-89) に果実 (成熟) 及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実(成熟)及び葉の総残留放射能濃度はそれぞれ 0.001 mg/kg 未満及び 0.002 mg/kg (いずれもジクワットイオン換算値) であり、更なる分析は行われなかった。(参照 13、18)

### (11) 後作物

[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 1,120 g ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30、120 及び 365 日後ににんじん、レタス及び小麦を播種し、成熟期に採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能濃度は表 42 に、各試料中の残留放射能濃度は表 43 に示さ



れている。

土壌試料中では、0～3 インチ層において残留放射能が 0.3 mg/kg 以上検出され、成分として未変化のジクワットのみが認められた。3～6 インチ層の残留放射能は 0.03 mg/kg 以下であった。

作物試料中では、残留放射能が、にんじんの葉部で 0.017 mg/kg、小麦のわらで 0.022～0.024 mg/kg 検出されたが、その他の試料では検出限界 (0.008 mg/kg) 未満であった。にんじん及び小麦中の成分として、未変化のジクワットのみが認められた。(参照 13、18)

表 42 土壌中の残留放射能濃度<sup>#</sup> (mg/kg)

処理後エージング日数	土壌相			
	0～3 インチ		3～6 インチ	
	播種時	収穫時	播種時	収穫時
30 日	0.61 <sup>a</sup>	0.38	0.00 <sup>a</sup>	0.01
120 日	0.34	0.54	0.01	0.01
365 日	0.80	0.38	0.03	0.01

<sup>#</sup>: 親化合物換算値

<sup>a</sup>: 処理後エージング 30 日の播種時の土壌中濃度は湿重量当たりの濃度で示されている。それ以外は乾燥重量当たりの濃度で示されている。

表 43 各試料中の残留放射能濃度<sup>#</sup> (mg/kg)

作物		処理後エージング日数(日)		
		30	120	365
にんじん	葉	ND	ND	0.017
	根	ND	ND	ND
レタス		ND	ND	ND
小麦	わら	ND	0.022	0.024
	もみ殻	ND	ND	ND
	穀粒	ND	ND	ND

<sup>#</sup>: 親化合物換算値 ND: 検出されず (検出限界: 0.008 mg/kg)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂土 (米国) に、通気した 25°C、pH 7.83 の池水を添加し、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 2.68 mg/kg 乾土 (ジクワットイオン換算値) の用量で処理し、24.9±0.2°C の暗条件下で 31 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 44 に示されている。

残留放射能は水層で経時的に減少し、水層中放射能は処置直後の 10.2%TAR から処理 31 日後には 1.6%TAR に減少した。水層及び土壌層のいずれにおいても未変化のジクワット以外の成分は検出されず、好氣的湛水条件下の土壌中で安定であった。(参照 18)

表 44 好氣的湛水土壌の放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数(日)	0	1	2	7	14	21	31	
水層		10.2	3.6	2.2	4.2	1.6	0.9	1.6
	ジクワット	9.7	3.4	2.0	3.8	1.4	0.7	1.5
土壌層	抽出画分	73.5	101	82.1	107	85.3	100	92.5
	ジクワット	70.2	99.5	80.2	103	82.7	97.8	89.4
	抽出残渣	1.1	0.7	0.9	1.5	1.0	1.2	1.3
揮発物質	NA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

ND：検出されず（検出限界：0.05 mg/kg）

NA：分析されず

## (2) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土（米国）に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 2.68 mg/kg 乾土（ジクワットイオン換算値）の用量で処理し、25.2±0.4℃の暗条件下で 9 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 45 に示されている。

土壌の抽出残渣は処理直後に最大 1.16%TAR 認められ、揮発性物質は試験期間を通じて全く認められなかった。抽出画分の残留放射能はほとんどが未変化のジクワットであり、ほかに分解物は認められなかった。

ジクワットは好氣的土壌において 9 か月間安定であり、半減期は算出できなかった。（参照 18）

表 45 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

処理後日数	抽出画分	揮発性物質	抽出残渣
	ジクワット		
0 日	103	NA	1.16
3 日	105	ND	0.33
14 日	102	ND	0.26
1 か月	98.1	ND	0.28
3 か月	104	ND	0.62
6 か月	94.3	ND	0.40
9 か月	92.1	ND	0.36

ND：検出されず（検出限界：0.024 mg/kg）

NA：分析されず

## (3) 好氣的土壌中運命試験②

4 種類の海外土壌 [壤土（スイス）、砂質埴壤土（英国及び米国）、シルト質壤土（フランス）] に <sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識位置不明）を 540 g ai/ha の用量で単回処理し、20℃の暗所で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、これらの 4 種類の土壌を 364 日間インキュベートして、

揮発性成分の定量試験が実施された。

好氣的土壤における DT<sub>50</sub> は表 46 に示されている。

各土壤試料で試験 0～120 日間の総回収放射能は 93%TAR～103%TAR であった。各土壤における抽出放射能は、試験当日で 97%TAR～99%TAR、試験 120 日で 96%TAR～101%TAR であった。塩化カルシウムを用いた抽出水相では少量の放射能（試験当日で抽出された 0.3%以下）が検出された。

各土壤において、未変化のジクワットの分解は遅く、試験当日で 96%TAR、試験 120 日で 86%TAR～98%TAR であった。分解物として B 及び 3 種類の未同定成分が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。

壤土及び砂質埴壤土①において、試験 120 日間で未抽出放射能は一定であった（0.4%TAR～3.2%TAR）。シルト質壤土及び砂質埴壤土②において、試験 7 日間で未抽出放射能はそれぞれ 9.5%TAR 及び 8.1%TAR であり、その後低下した。

揮発性成分（CO<sub>2</sub>）への分解は試験終了時に 5%TAR 未満であった。（参照 13）

表 46 好氣的土壤における DT<sub>50</sub>

土壤	DT <sub>50</sub>
壤土 (スイス)	662 日
砂質埴壤土① (英国)	>1,000 日
砂質埴壤土② (米国)	>1,000 日
シルト質壤土 (フランス)	>1,000 日

#### （4）好氣的土壤中運命試験③

4 種類の海外土壤 [砂質埴壤土、壤土、砂土及び砂壤土（いずれもブラジル）] に <sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識位置不明）を 500 g ai/ha の用量で処理し、土壤水分を最大容水量の 40%に調整し、20℃の暗所でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における DT<sub>50</sub> は表 47 に示されている。

ジクワットの分解は遅く、砂質埴壤土、壤土、砂土及び砂壤土において、未変化のジクワットは試験当日でそれぞれ 99%TAR、101%TAR、104%TAR 及び 99%TAR であり、試験 119 日でそれぞれ 86%TAR、77%TAR、80%TAR 及び 83%TAR であった。

砂質埴壤土、砂土及び砂壤土において、試験終了時に単一の未同定分解物が認められたが、2.8%TAR 未満であった。（参照 13）

表 47 好氣的土壤における DT<sub>50</sub>

土壤	DT <sub>50</sub>
砂質埴壤土 (ブラジル)	976 日
壤土 (ブラジル)	290 日
砂土 (ブラジル)	468 日
砂壤土 (ブラジル)	568 日

(5) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂土（米国）に通気した 25°C、pH 7.83 の池水を添加し、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 2.68 mg/kg 乾土（ジクワットイオン換算値）の用量で処理し、その後、25.3±0.4°Cの嫌氣的（窒素ガス通気）、暗条件下で 9 か月間インキュベートして、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的土壤における放射能分布は表 48 に、嫌氣的土壤における分解物は表 49 に示されている。

残留放射能は、水層では処理 2 か月後に最大 12.3%TAR 認められ、試験終了時には 1.4%TAR であり、土壤層中に 74.8%TAR～98.1%TAR 認められた。揮発性成分は試験期間を通じて認められなかった。抽出画分の主要成分は未変化のジクワットであり、未同定の分解物が認められたが、10%TRR 以下であった。

ジクワットは試験期間中僅かに減少したが、半減期を求めることはできなかった。（参照 18）

表 48 嫌氣的土壤における放射能分布（%TAR）

処理後日数	水層	土壤層	揮発性物質
0 日	1.8	96.4	NA
1 日	1.8	98.1	ND
7 日	2.9	98.1	ND
1 か月	3.1	81.0	ND
2 か月	12.3	90.8	ND
3 か月	2.7	74.8	ND
9 か月	1.4	84.8	ND

ND：検出されず（検出限界：0.024 mg/kg）

NA：分析されず

表 49 嫌氣的土壤における分解物 (%TRR)

処理後日数	抽出画分 <sup>a</sup>	
	ジクワット	未同定分解物
0 日	98.8	0.0
1 日	97.0	0.0
7 日	100	0.0
1 か月	91.4	8.2
2 か月	92.0	7.9
3 か月	89.6	9.5
9 か月	94.1	5.5

a : 水層及び土壤層の合計

### (6) 土壤表面光分解試験

海外土壤（壤土、スイス）の乾燥土壤及び湿潤土壤に <sup>14</sup>C 標識ジクワット（標識位置不明）を 540 g ai/ha の用量で添加し、20℃で夏の太陽光として約 30 日間に相当するキセノンランプ光 [光強度：24.3 W/m<sup>3</sup>] を照射して、土壤表面光分解試験が実施された。

平均物質収支は、光照射区で 97%～101%であり、暗所で 98%～101%であった。（参照 13）

### (7) 土壤吸着試験①

4 種類の国内土壤 [微砂質埴土（宮城）、微砂質壤土（茨城）、壤土①（高知）及び壤土②（熊本）] を用いたジクワットジブロミドの土壤吸着試験の予備試験が実施された。

その結果、いずれの試験溶液中においても水相中にジクワットジブロミドが認められなかったことから、本試験は実施されず、各土壤における Freundlich の吸着係数は算出できなかった。ジクワットは土壤に強く吸着すると考えられた。（参照 18）

### (8) 土壤吸着試験②<参考資料<sup>3</sup>>

32 種類の海外土壤（デンマーク、1 種のピート、9 種の砂土、20 種の砂壤土及び 2 種の壤質砂土）を用いて、強吸着容量-小麦生物検定により、ジクワットジブロミドの土壤吸着試験が実施された。

各土壤における土壤吸着係数  $K_{ads}$  は 1,200～92,000、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{ads_{oc}}$  は 32,000～7,900,000 であった。（参照 18）

<sup>3</sup> 強吸着容量-小麦生物検定により実施された試験であることから、参考資料とした。

## (9) 土壤微生物による分解①

[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを、2種類の砂壤土（いずれも英国）から調整した微生物培養液及び酵母（*Lipomyces strakeyi*）培養液に 10 又は 100 mg/L（ジクワット換算値）となるように添加し、20℃、暗条件下で 43 日振盪培養して、土壤微生物による分解が検討された。

砂壤土①由来微生物では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が 10 mg/L 添加の培養 31 日で 28.8%TAR～73.0%TAR、100 mg/L 添加の培養 43 日で 74.1%TAR～78.0%TAR 検出された。

砂壤土②由来微生物では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が 10 mg/L 添加の培養 26 日で 2.9%TAR～57.4%TAR、100 mg/L 添加の培養 42 日で 2.6%TAR～49.8%TAR 検出された。

酵母では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が 10 mg/L 添加の培養 16 日で 35.0%TAR～38.8%TAR、100 mg/L 添加の培養 19 日で 38.5%TAR 検出された。微生物無添加対照からは <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> はほとんど検出されなかった。

培養液中の残留放射能の 85%以上を占める主要成分として分解物 O が認められた。（参照 13、18）

## (10) 土壤微生物による分解②

壤質砂土及び砂質埴壤土（いずれも英国）の滅菌抽出液に、各土壌から調整した微生物培養液及び酵母（*Lipomyces*）培養液を添加し、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを約 10 mg/L（ジクワット換算値）添加し、20℃、暗条件下で 237 時間振盪培養して、土壤微生物による分解が検討された。

各土壌由来微生物及び酵母存在下では、試験終了時（培養 165～237 時間後）に、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が 56.4%TAR～74.0%TAR 認められた。微生物無添加対照では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は認められなかった。

各土壌微生物及び酵母の存在下における半減期は 0.44～2.71 日と算出され、ジクワットは速やかに分解されることが示唆された。（参照 13、18）

## (11) ジクワットジブロミド及び分解物 E の土壌中運命試験

### ① ジクワットジブロミド

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを成熟大麦に散布し、光を照射してジクワットを分解させた後、大麦を採取して粉末とし、又は[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを散布した大麦を同様に処理し、粉末（茎葉部）及び小片（種子及びもみ等）とした。上記の[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド 1.4 mg/kg 又は[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理大麦粉末を 1.1 mg/kg になるように砂壤土、砂土、泥炭土、埴壤土及び埴壤土（いずれも英国）に添加し十分に混和し、又は[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理した大麦小片を 3.0～4.0 mg/kg になるように土壌中に積層又は土壌表面に置いて、暗条件下及び好氣的条件下で、若しくは大麦粉末処理の土壌の一部のポットを 34～40 週後に嫌氣的条件下（窒素ガス）を通気でインキュベートして、分解物の同定・定量試験が実施された。

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミド処理した大麦粉末（滅菌）、滅菌及び非滅菌の大麦小片を滅菌土壌に上記同様に処理し、好氣的条件下で同様にインキュベートされた。この滅菌土壌のうち埴壤土のポットには処理 34 週後に無滅菌の同一土壌を添加し、インキュベートして、分解物の同定・定量が実施された。

<sup>14</sup>C 標識ジクワット処理区における試験結果概要は表 50 に示されている。

大麦に散布された <sup>14</sup>C 標識ジクワットは光により分解され、粉末及び小片に加工された時点の 17%TRR～24%TRR に減少した。いずれの条件下においても認められた揮発性物質は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> のみであった。

大麦粉末を処理し、好氣的にインキュベートした場合、処理 58～64 週後に処理量の 13%TAR～30%TAR の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が認められ、これはアルカリ性土壌ほど急速であった。一方、大麦小片では土壌中に混合した場合も表面に置いた場合も <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生に土壌による差はなく（処理 58～64 週後で 19%TAR～21%TAR）、更に大麦小片を土壌なしでインキュベートしても <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が発生したことから、小片上の微生物もジクワット及びその光分解物 E の分解にある程度関与すると考えられた。

好氣的に 34～40 週間インキュベートした後に嫌氣的条件下に移されると、それ以降ほとんど <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生が認められなかった（1.4%TAR～2.0%TAR）。滅菌土壌を用いた試験では、33 週間後においても <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 2.5%TAR～4%TAR であったが、これに無滅菌土壌を混合するとその後に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は速やかに増加した。

表 50 <sup>14</sup>C 標識ジクワットジブロミド処理区の試験結果概要

標識体	条件 <sup>a</sup>	残留放射能(%TAR)					
		処理直後		34～40 週		58～64 週	
		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	土壌中	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	土壌中	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	土壌中
[eth- <sup>14</sup> C] ジクワットジ ブロミド	好氣的	0	97.7	17.9	78.4	22.5	74.5
	好氣的/滅菌 (34～40 週まで)	0	91.7 (滅菌)	4.2	104 (滅菌)	6.9	91.0 (非滅菌)
	嫌氣的 (34～40 週以降)	0	90.4 (好氣的)	23.1	68.8 (好氣的)	24.5	72.5 (嫌氣的)
[bip- <sup>14</sup> C] ジクワットジ ブロミド	好氣的	0	93.5	15.2	90.7	19.5	84.6
	嫌氣的 (34～40 週以降)	0	100 (好氣的)	20.2	73.5 (好氣的)	22.2	69.7 (嫌氣的)

<sup>a</sup> : 大麦粉末が処理された。

## ② 分解物 E

[bip-<sup>14</sup>C]E 及び[eth-<sup>14</sup>C]E を用いて土壌中運命試験が実施された。

[bip-<sup>14</sup>C]E 及び[eth-<sup>14</sup>C]E の水溶液を、それぞれ 0.05 mg/kg になるように埴壤土（英国）を入れたポットに添加し、更に、2 種の標識分解物 E を散布した大麦を標識ジクワットジブロミドの場合と同様に処理して大麦小片が得られた。こ

の小片をそれぞれ 0.05 mg/kg になるように埴壤土中に重層し、これらのポットを好氣的条件下でジクワットジブロミド処理と同様にインキュベートして、分解物の同定・定量が実施された。

<sup>14</sup>C 標識 E 処理区における試験結果概要は表 51 に示されている。

土壌から発生した揮発性分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量は [bip-<sup>14</sup>C]E 処置では [eth-<sup>14</sup>C]E 処置に比べて約 2 倍であったが、処理法による <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量の差は認められなかった。

土壌中におけるジクワット及びその光分解物 E の分解には土壌微生物が関与していると考えられた。(参照 18)

表 51 <sup>14</sup>C 標識分解物 E 処理区における試験結果概要

標識体	条件		残留放射能(%TAR)					
			処理直後			25 週間後		
			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	植物中	土壌中	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	植物中	土壌中
[eth- <sup>14</sup> C] E	好氣的	水溶液	0	—	107	9.9	—	87.3
		大麦小片	0	61.0	41.2	12.1	2.1	82.5
[bip- <sup>14</sup> C] E	好氣的	水溶液	0	—	104	22.1	—	78.6
		大麦小片	0	53.5	40.9	22.5	1.5	79.9

— : 該当なし

### (1 2) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 E)

4 種類の海外土壌 [砂質埴壤土 (英国)、壤土 (スイス)、シルト質壤土 (フランス)、土性不明な土壌)] に <sup>14</sup>C 標識分解物 E (標識位置不明) を 150 g ai/ha になるように単回処理し、20°C の暗所条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された

好氣的土壌における DT<sub>50</sub> は表 52 に示されている。

壤土及びシルト質壤土では、分解物 E は試験開始時に 93%TAR~94%TAR、試験 120 日で 3.8%TAR~46%TAR であった。砂質埴壤土及び土性不明土壌では、分解物 E は試験開始時に 94%TAR~95%TAR、試験 120 日に 82%TAR~85%TAR であった。砂質埴壤土及び土性不明な土壌では、生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は試験 120 日に最大で 2.2%TAR であった。壤土及びシルト質壤土では、生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は試験 120 日にそれぞれ 53%TAR 及び 46%TAR であった。(参照 13)



表 52 好氣的土壤における DT<sub>50</sub> (分解物 E)

土壤	DT <sub>50</sub>
砂質埴壤土 (英国)	750 日
壤土 (スイス)	27.8 日
シルト質壤土 (フランス)	159 日
土性不明	757 日

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験<参考資料<sup>4</sup>>

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジクロリドを約 55 mg/L (ジクワットイオン換算値) となるように添加し、25°C、暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジクワットは、pH 5 及び pH 7 の緩衝液において安定であった。pH 9 においては、僅かに分解が認められ、推定半減期は約 222 日と算出された。(参照 18)

##### (2) 水中光分解試験① (緩衝液)

滅菌緩衝液 (pH 7) に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 20.1 mg/L (ジクワットイオン換算値) となるように添加し、25±1°C で 92 日間 (東京春換算)、キセノンランプ [光強度: 54.5 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット] を照射して水中光分解試験が実施された。

ジクワットは、試験開始時の 97.7%TRR~98.0%TRR から、試験終了時には 72.7%TRR~73.9%TRR まで減少した。検出された主要分解物は E であり、試験終了時に最大 11.8%TRR~11.9%TRR 認められた。暗所対照区では、ジクワットの分解は認められなかった。

推定半減期は東京春季の太陽光換算で 225~227 日と算出された。(参照 18)

##### (3) 水中光分解試験② (自然水)

滅菌自然水 [池水 (英国)、pH 7.02] に、[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 10 mg/L (ジクワットイオン換算値) となるように添加し、25±2°C で 3 日間、キセノンランプ [光強度: 38.7 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット] を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水における光分解物は表 53 に示されている。

<sup>4</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

ジクワットは比較的速やかに分解され、光照射における主要分解物は D 及び E で、それぞれ最大 12.1%TAR 及び 23.0%TAR 認められた。ほかに分解物 B、F 及び G も認められた。暗所対照区では、ジクワットの分解は認められなかった。

ジクワットの半減期は、東京春季の太陽光換算で 6.5 日と算出された。(参照 13、18)

表 53 滅菌自然水における光分解物 (%TAR)

処理後時間 (hr)	0	2	4	12	24	48	72	72 (暗所)
ジクワット	90.9	88.1	81.4	60.2	61.7	32.0	15.8	94.2
B	0	0	0	1.9	2.2	3.4	4.3	0
D	0	0	0	5.3	7.1	12.1	11.4	0
E	0	0	3.5	10.7	11.1	18.6	23.0	0
その他 <sup>a</sup>	3.7	7.6	7.4	14.8	17.8	25.2	36.0	0
揮発性物質	0	0	0	0.2	0.5	2.1	3.8	0

<sup>a</sup>: 分解物 F 及び G を含む。

#### (4) 水中光分解試験③ (自然水)

河川水 (英国、pH 7.9) に、非標識ジクワットジブロミドを約 5 mg/L (ジクワットイオン換算値) となるように添加し、25°C で 60 時間、キセノンランプ [光強度: 43.6 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット] を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 60 時間後のジクワットイオン濃度は、試験開始時の 36.1% まで減少した。暗所対照区では、ジクワットの分解は認められなかった。

ジクワットの半減期は、東京春季の太陽光換算で 10.4 日と算出された。(参照 18)

#### (5) 水中光分解試験④ (脱イオン水、酸性溶液及び蒸留水)

##### ① 脱イオン水

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 0.37 mg/L (ジクワット換算値)、又は [bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 0.31 mg/L (ジクワット換算値) の用量で、脱イオン水に添加し、屋外で 1 週間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

太陽光下において 1 週間後にジクワットは 10%TAR に減少し、分解物 B、E 及び少量の C が検出された。(参照 18)

##### ② 酸性溶液

[bip-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 0.32 mg/L (ジクワット換算値) の用量で、6×10<sup>-4</sup> mol/L 塩酸に添加し、屋外で 77 日間インキュベートして、水中光分解試

験が実施された。

太陽光下において、77 時間後にジクワットは極めて少量検出され、分解物として B、C、E、H、I、J、L 及び M が検出された。揮発性分解物は 1.8%TAR 認められた。(参照 18)

### ③ 蒸留水

[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジブロミドを 100 mg/L (ジクワット換算値) の用量で、蒸留水に添加し、紫外線照射下で 40 時間インキュベートして水中光分解試験が実施された。

紫外線照射 40 時間後にジクワットは 20.9%TAR に減少し、分解物として N が 2.0%TAR、P が 2.2%TAR、O が 4.5%TAR 認められた。また、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 25.0%TAR 認められた。(参照 18)

水中に溶解したジクワットは太陽光及び紫外線によって速やかに分解物 N、P 及び O 並びに CO<sub>2</sub> 等の低分子化合物にまで分解されると考えられた。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土(栃木)、洪積土・砂壤土(愛知)、火山灰土・砂壤土(群馬)、洪積火山灰土・埴壤土(茨城)及び沖積土・埴土(福岡)を用いて、ジクワットを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 54 に示されている。(参照 18)

表 54 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内 試験	畑地	5 mg/kg <sup>1)</sup>	洪積土・砂壤土	いずれの土壌においてもジクワットは安定であったことから、半減期は算出されなかった。
			火山灰土・砂壤土	
	水田	1.5 mg/kg <sup>1)</sup>	洪積火山灰土・埴壤土	
			沖積土・埴土	
ほ場 試験	畑地	1,500 g ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰土・壤土	いずれの土壌においてもジクワットは安定であったことから、半減期は算出されなかった。
			洪積土・砂壤土	
	水田	1,500 g ai/ha <sup>2)</sup>	洪積火山灰土・埴壤土	
			沖積土・埴土	

1) : 純品、2) : 30%液剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

稲、野菜、茶等を用いて、ジクワットを分析対象化合物とした作物残留試験が

実施された。

国内における試験結果は別紙 3 に、海外における試験結果は別紙 4 に示されている。

国内におけるジクワットの最大残留値は、最終散布 25 日後に収穫したたまねぎ（鱗茎）の 0.014 mg/kg であった。

海外におけるジクワットの最大残留値は、最終散布 4 日後に収穫したひよこ豆（子実）の 0.65 mg/kg であった。（参照 10、13、18）

## （2）畜産物残留試験

### ① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、一群雌 3 頭）にジクワットジブロミド処理 4 日後に採取したイネ科牧草を 30 日間混餌（ジクワット濃度：0、20、50 及び 100 mg/kg 飼料）投与し、ジクワットを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は週 3 回採取し、投与終了時に各群 2 頭を、投与終了 1 週間後に各群 1 頭をと殺し、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉（心筋、胸筋及び内転筋）が採取された。

いずれの投与群においても、ジクワットは乳汁中で検出限界（0.001 µg/g）未満、臓器及び組織中で検出限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 5、13、18）

### ② ヒツジ

ヒツジ（系統、性別及び頭数不明）にジクワットを 8 日間混餌（6 及び 13 mg/kg 飼料）投与し、ジクワットを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

ジクワットは、肝臓及び腎臓中で検出限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 5）

### ③ ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 30 羽）にジクワットジブロミド一水和物を 28 日間混餌 [0、1、5 及び 10 mg/kg 飼料（ジクワットイオン換算値）] 投与し、ジクワットを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は投与 1、14、21 及び 28 日並びに投与終了 7 日（回復期間 7 日）に採取し、ジクワット飼料投与群で投与 21 及び 28 日並びに投与終了 7 日に各群 10 羽をと殺し、脂肪、筋肉、砂嚢、肝臓、皮膚及び心臓が採取された。対照群では投与終了 7 日にと殺し、臓器及び組織を採取した。

結果は別紙 5 に示されている。

いずれの投与群においても、ジクワットは脂肪、筋肉、肝臓及び心臓中で検出限界（0.005 µg/g）未満であった。臓器及び組織中の最大残留値は、10 mg/kg 飼料投与群の砂嚢の 0.022 µg/g（ジクワットイオン換算値）であった。（参照 5、13、18）

## 7. 一般薬理試験

ジクワットジブロミド（原体）のラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 55 に示されている。（参照 18）

表 55 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup> (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup>	最小作用量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup>	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	Wistar ラット	雄 2	0、160、200、 240、280 (経口)	—	160	160 mg/kg 体重以上： 下痢、流涙、散瞳、立毛(投与 24 時間後)、活動性低下、呼吸異常、反射低下、脱水、脱力、体温低下、音に対する反応性低下、安定性低下、側腹部陥凹(sides pinched in)、脊柱の上方弯曲、毛づくろい低下及び体重減少(投与 48 時間後)  160 mg/kg 体重以上で切迫と殺 200 mg/kg 体重で死亡例
	筋弛緩作用	Wistar ラット	雄 10	0、80、240 (経口)	240	—	影響なし
	睡眠時間	Wistar ラット	雌 5	0、40、50、80、 150 (経口)	40	50	50 mg/kg 体重以上：ハロタンによる睡眠の延長
自律神	摘出気管	Hartley モルモット	雌 3	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	イソプレナリンによる作用に影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup> (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup>	最小作用量 (mg/kg 体重) <sup>#</sup>	結果の概要	
経系	摘出精管	Wistar ラット	雄 3	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	メトキサミンによる作用に影響なし
		Wistar ラット	雄 3	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	クロニジンによる抑制作用に影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	2 (性別 不明)	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	ACh、His による収縮に影響なし
		Hartley モルモット	2 (性別 不明)	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	アトロピンによる抑制作用に影響なし
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、心拍力、呼吸数、心電図	Wistar ラット	雄 3	0、240 (経口)	240	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能(炭末輸送能)	ICR マウス	雄 10	0、40、160 (経口)	40	160	160 mg/kg 体重で炭末輸送能の低下(投与 2 時間後)
骨格筋	横隔神経付半横隔膜	Wistar ラット	雄 5	0、10 <sup>-5</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> mol/L	—	ツボクラリンの抑制作用に影響なし
血液	溶血作用	NZW ウサギ	1 (性別 不明)	0、 0.00027、 0.00081、 0.0027、 0.0081、 0.027%w/v ( <i>in vitro</i> )	0.027%w/v	—	影響なし

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

溶媒: 脱イオン水

—: 最小作用量又は最大無作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ジクワットジブロミド (原体) のラット、ウサギ及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 56 に示されている。(参照 14、18)

表 56 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) <sup>#</sup>		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	214	222	投与量：100、150、200、225、250 mg/kg 体重  200 mg/kg 体重：雄で脊椎上方彎曲、下痢(投与 3 日以降) 150 mg/kg 体重以上：雌雄で立毛、側腹部陥凹(sides pinched in)、不活発、脱水、尿失禁、口及び鼻周囲汚れ、呼吸異常及び低体温、雌で脊椎上方彎曲、下痢(投与 2 日以降)  雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	ラット <sup>a</sup> 系統及び性別不明 5 匹 <参考資料 <sup>5</sup> >	400~440 mg/kg 体重 (原体)		投与量：200、400、440、500 mg/kg 体重(原体)  症状不明  400 mg/kg 以上で死亡例
	ウサギ <sup>a</sup> 系統及び性別不明、3 匹 <参考資料 <sup>6</sup> >	190 mg/kg 体重 (原体)		投与量：125、158、198、250 mg/kg 体重(原体)  症状不明  198 mg/kg 体重以上：胃粘膜破壊、胃穿孔 125 mg/kg 以上で死亡例
	イヌ <sup>a</sup> 系統及び性別不明、2 匹 <参考資料 <sup>7</sup> >	>200 mg/kg 体重 (原体)		①溶媒：水 投与量：50、100、200、400 mg/kg 体重(原体)  100 mg/kg 体重以上：嘔吐(投与 2 時間後)、吐血(投与 12 時間後)  100 mg/kg 体重以上で死亡例  ②溶媒：乳汁 投与量：200、400 mg/kg 体重(原体)

<sup>5</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>6</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>7</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

				400 mg/kg 体重:動作不活発及び食欲低下(投与 48~72 時間後) 200 mg/kg 体重以上:嘔吐(投与 3~4 時間後)
経皮 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>424 [>2,000 mg/kg 体重 (原体)]	>424 [>2,000 mg/kg 体重 (原体)]	雌雄:投与部皮膚に紅斑、落屑及び痂皮形成 死亡例なし
	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌 3 匹	50~100		自発運動低下、痩せ及び尿失禁 100 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット <sup>c</sup> 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		斜視、流涎、呼吸困難、異常呼吸音、呼吸数増加、鼻、口及び眼の赤色分泌物、摂餌量減少、糞の減少、よろめき歩行、脱力、黄色又は褐色の肛門性器分泌物、軟便又は下痢、咽部分のびらん又は脱毛、被毛粗剛及び体重減少並びに肺の炎症、うっ血、浮腫及び肺胞中隔肥厚 雌雄: 0.118 mg/kg 体重以上で死亡例
		>0.121	>0.132	
	ラット <sup>a, d</sup> 系統不明、雄 1 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		0.023 mg/L (原体)		

#: 投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値で示されている。

/: 実施されず

溶媒: 脱イオン水又は水が用いられた。但し、イヌを用いた試験では水又は乳汁が用いられた。

a: 原体純度不明

b: 24 時間閉塞

c: 4 時間暴露(ダスト)

d: 15 又は 30 分間暴露(ダスト)

ジクワットジクロリドのラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 57 に示されている。(参照 18)

表 57 急性毒性試験概要 (ジクワットジクロリド) <参考資料<sup>8</sup>>

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) <sup>#</sup>		観察された症状
		雄	雌	
経口	ラット 系統不明、 雌 10 匹		421 mg/kg 体重 (原体)	投与量: 278、350、441、556 mg/kg 体重 (原体) 症状不明 350 mg/kg 体重以上で死亡例

<sup>8</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。



	マウス 系統及び 性別不明、 一群 10 匹	174 mg/kg 体重 (原体)		投与量：125、157、198、250 mg/kg 体重 (原体)  症状不明  125 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌 3 匹	/	50~100	自発運動減少、痩せ、尿失禁及び立毛  100 mg イオン/kg 体重以上で死亡例
	ウサギ 系統不明、 雌雄各 2 匹		500~ 1,000 mg/ kg 体重 (原体)	>1,000 mg /kg 体重 (原体)  運動協調性失調を伴う軽度のチアノーゼ、衰弱、四肢振戦、不活発及び塗布部位の蒼白  雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例

注) 試験に用いられたジクワットジクロリドの純度は不明であった。

#：投与量は「(原体)」と記載しない限りジクワットイオン換算値で示されている。

/：実施されず

<sup>a</sup>：24 時間閉塞

代謝物 B 及び E を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 58 に示されている。(参照 14、18)

表 58 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	Alderley Park ラット 雌雄各 6 匹	>4,000	>4,000	尿失禁及び軽度な便失禁  死亡例なし
E	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,450	2,940	鎮静、振戦、立毛、脊椎上方弯曲、呼吸数減少及び呼吸深度増加  雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 [原体 (ジクワットジブロミド) : 0、25、75 及び 150 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)、溶媒：脱イオン水] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 75 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 6、14、15、18)

表 59 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重#	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日)及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・下痢(投与 1 日)、立毛(投与 3 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(1 例、投与 6 日) [低体温、円背位、側腹部陥凹(sides pinched in)、自発運動低下、鼻及び口周囲汚れ、下痢、尿失禁、立毛、脊椎上方彎曲、つま先歩行等(投与 2 日以降)]</li> <li>・体重増加抑制(投与 8 日)及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・下痢、立毛(投与 2～9 日)、尿失禁、脊椎上彎曲、つま先歩行、円背位、自発運動低下(投与 3～6 日)</li> </ul>
75 mg/kg 体重# 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

# : ジクワットイオン換算値

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジクワットジブロミド（原体）及びジクワットジクロリド<sup>9</sup> [原体（純度不明）] の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験並びに NZW ウサギ及び Alderley Park ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、眼刺激性試験では、いずれの塩においても軽度の刺激性が認められた。

ジクワットジブロミドのウサギを用いた皮膚刺激性試験では、中等度～重度の刺激性が認められた。ジクワットジブロミド及びジクワットジクロリド<sup>10</sup>のラットを用いた皮膚刺激性試験では、いずれの塩においても軽微～軽度の刺激性が認められた。

ジクワットジブロミド（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陽性であった。（参照 14、18）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジブロミド）：0、20、100 及び 500 ppm（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表 60 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>9</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

<sup>10</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

表 60 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm <sup>#</sup>	100 ppm <sup>#</sup>	500 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	1.70	8.53	39.5
	雌	1.89	9.20	41.5

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で白内障等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：8.53 mg/kg 体重/日、雌：9.20 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 14、15、18）

表 61 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ Glu、Chol、TG、Alb 及び TP 減少</li> <li>・ 尿比重及びタンパク減少並びに尿 pH 上昇</li> <li>・ 眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 眼球不透明化及び蒼白化(投与 10 ~14 週以降、肉眼観察)</li> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 8 週以降、眼科学的検査)<sup>§</sup></li> <li>- 両側性及び片側性白内障、硝子体タンパク様沈殿物(病理組織学的検査)<sup>§</sup></li> </ul> </li> <li>・ 舌及び口蓋上皮炎症<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ Ure、Glu、Alb 及び TP 減少</li> <li>・ 尿比重減少及び尿 pH 上昇</li> <li>・ 眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 眼球不透明化及び蒼白化(投与 10 ~14 週以降、肉眼観察)</li> <li>- 白内障様変化<sup>b</sup>(投与 8 週以降、眼科学的検査)<sup>§</sup></li> <li>- 両側性及び片側性白内障、硝子体タンパク様沈殿物(病理組織学的検査)<sup>§</sup></li> </ul> </li> <li>・ 舌及び口蓋上皮炎症<sup>§</sup></li> </ul>
100 ppm <sup>#</sup> 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

<sup>§</sup>: 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>: 水晶体混濁、後極白内障、部分的不透明化/白内障、不明瞭な後部白内障、空胞、全白内障、2/3 白内障及び不明瞭な全白内障の所見を含む。

<sup>b</sup>: 水晶体混濁、後極白内障、部分的不透明化/白内障、全白内障、2/3 白内障及び後部白内障の所見を含む。

## (2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジブロミド）：0、20、100 及び 400 ppm（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表 62 参照] 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 62 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm <sup>#</sup>	100 ppm <sup>#</sup>	400 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	1.6	7.9	32.4
	雌	1.9	9.5	38.5

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 63 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、400 ppm 投与群の雌雄で白内障様変化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.9 mg/kg 体重、雌：9.5 mg/kg 体重）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 6、14、15、18）

表 63 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・視覚性置き直し反応低下(投与 4 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1~2 週)</li> <li>・眼球病変：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 眼球混濁及び蒼白(投与 12~14 週以降、肉眼観察)</li> <li>- 白内障様変化及び関連病変<sup>a</sup> (投与 13 週、眼科学的検査)<sup>§2</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・視覚性置き直し反応低下(投与 4 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週)<sup>§1</sup></li> <li>・眼球病変：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 眼球混濁及び蒼白(投与 12~14 週以降、肉眼観察)</li> <li>- 白内障様変化及び関連病変<sup>b</sup> (投与 13 週、眼科学的検査)<sup>§2</sup></li> </ul> </li> </ul>
100 ppm <sup>#</sup> 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

<sup>§1</sup>：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：全白内障、水晶体の後部混濁、縫合線隆起、虹彩のうっ血及び部分的固着の所見を含む。

<sup>b</sup>：全白内障、水晶体の後部混濁及び虹彩のうっ血の所見を含む。

<sup>§2</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

### (3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮 [原体（ジクワットジブロミド）：0、5、20、40 及び 80 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）、6 時間/日、7 日/週] 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 64 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で死亡、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で切迫と殺が認められたことから、全身性の毒性に関する無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で急性化膿性皮膚炎が認められたことから、皮膚の局所

作用に対する無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、18)

表 64 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・Hb、RBC 及び PLT 増加<sup>§</sup></li> <li>・AST、BUN、BUN/Cre<sup>§</sup> 及び尿酸増加</li> <li>・Alb、TP、Chol 及び TG 減少<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> </ul>
40 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡<sup>a</sup>(1 例、投与 18 日)[低体温、活動性低下、呼吸困難、チアノーゼ、四肢蒼白、糞量減少又は無糞、全身状態悪化、削瘦]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 増加<sup>§</sup></li> <li>・Alb 及び TP 減少<sup>§</sup></li> </ul>
20 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・急性化膿性皮膚炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺<sup>b</sup>(1 例、投与 18 日)[低体温、活動性低下、呼吸困難、チアノーゼ、四肢蒼白、糞量減少又は無糞、全身状態悪化、削瘦]</li> <li>・急性化膿性皮膚炎</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup>	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

[ ]: 死亡例及び切迫と殺例で認められた所見

<sup>a</sup>: 80 mg/kg 体重/日投与群における死亡例及び切迫と殺例は 5 例(投与 6~12 日)

<sup>b</sup>: 40 mg/kg 体重/日投与群における死亡例及び切迫と殺例は 4 例(投与 8~21 日)、80 mg/kg 体重/日投与群における死亡例及び切迫と殺例は 6 例(投与 6~21 日)

<sup>§</sup>: 統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

#### (4) 15 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各 4 匹）を用いた吸入〔原体（ジクワットジブロミド、純度不明）：0.0005 及び 0.002 mg/L（ダスト）、6 時間/日、15 日間〕暴露による 15 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.002 mg/L 暴露群の雌雄で体重増加抑制が、雌で軽度な呼吸音異常が認められた。肺の病理組織学的検査において、気管支周囲性のリンパ組織過形成、軽度の血管周囲性浮腫及び肺胞内へのマクロファージ浸潤が認められた（性別不明）。

本試験における無毒性量は雌雄とも 0.0005 mg/L であると考えられた。(参照 18)

**(5) 15日間亜急性吸入毒性試験（ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌ）  
＜参考資料<sup>11</sup>＞**

ラット（系統不明、雌雄各4匹）、マウス（系統不明、雌雄各5匹）、モルモット（系統不明、雌雄各4匹）、ウサギ（系統不明、雌2匹）及びイヌ（系統不明、雄1匹）を用いた吸入〔原体（ジクワットジプロミド、純度不明）：0.00106 mg/L（ダスト）、6時間/日、15日間〕投与による15日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

いずれの動物種においても死亡例は認められなかった。

本試験において、ウサギのみに浅い呼吸がみられたが、試験終了時には回復した。そのほかの動物種では、暴露期間を通じて毒性影響は認められなかった。（参照18）

**(6) 2週間亜急性毒性試験（代謝物B、ラット）＜参考資料<sup>12</sup>＞**

Alderley Park ラット（一群雌雄各10匹）を用いた強制経口（代謝物B、1,000 mg/kg 体重/日）投与による2週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。（参照18）

**1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

**(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）**

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌〔原体（ジクワットジプロミド）：0、0.5、2.5及び12.5 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表65参照〕投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表65 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		0.5 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup>	2.5 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup>	12.5 mg/kg 体重/日 <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	0.46	2.42	11.5
	雌	0.53	2.53	13.2

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表66に示されている。

本試験において、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄及び2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で白内障等が認められたことから、無毒性量は雄で2.5 mg/kg 体重/日（2.42 mg/kg 体重/日）、雌で0.5 mg/kg 体重/日（0.53 mg/kg 体重/日）である

<sup>11</sup> 設定用量が1用量のみであることから、参考資料とした。

<sup>12</sup> 設定用量が1用量のみであることから、参考資料とした。

と考えられた。(参照 6、14、15、18)

表 66 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12.5 mg/kg 体重 /日#	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1~4 週)</li> <li>・眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 16 週以降、眼科学的検査)<sup>§1</sup></li> <li>- 両側性及び片側性白内障(病理組織学的検査)<sup>§2</sup></li> </ul> </li> <li>・腎絶対及び補正重量<sup>13</sup>増加</li> <li>・結腸及び直腸慢性腸炎</li> <li>・慢性盲腸炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・PLT 減少</li> <li>・APTT 増加</li> <li>・眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 24 週以降、眼科学的検査)<sup>§1</sup></li> <li>- 両側性白内障(病理組織学的検査)<sup>§2</sup></li> </ul> </li> <li>・腎絶対及び補正重量増加</li> <li>・慢性盲腸炎</li> </ul>
2.5 mg/kg 体重 /日#以上	2.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球病変 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 52 週以降、眼科学的検査)<sup>§1</sup></li> <li>- 片側性白内障(病理組織学的検査)<sup>§2</sup></li> </ul> </li> <li>・結腸及び直腸慢性腸炎</li> </ul>
0.5 mg/kg 体重 /日#		毒性所見なし

# : ジクワットイオン換算値

a : 12.5 mg/kg 体重/日投与群では両側性水晶体混濁、2.5 mg/kg 体重/日投与群では片側性水晶体混濁の所見を含む。

§1 : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、52 週と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (ジクワットジブロミド) : 0、5、15、75 及び 375 ppm (ジクワットイオン換算値) : 平均検体摂取量は表 67 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 67 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm#	15 ppm#	75 ppm#	375 ppm#
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)#	雄	0.19	0.58	2.91	14.9
	雌	0.24	0.72	3.64	19.4

# : ジクワットイオン換算値

腫瘍性病変として、375 ppm 投与群の雄で骨肉腫の発生頻度増加傾向 [3/59 例 (5.1%) ] が認められ、発生頻度は試験実施施設における背景データ (0.0%

<sup>13</sup> 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という (以下同じ。)

～2.0%)を上回っていた。しかし、統計学的有意差がないこと、明確な用量相関性が認められないこと、及び3例の発生部位がそれぞれ異なることから、検体投与の影響でないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 68 に示されている。

また、試験実施後に、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査のピアレビューが実施され、眼球病変については当該ピアレビューの結果が採用された。

本試験において、75 ppm 以上投与群の雌雄で白内障等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：0.58 mg/kg 体重/日、雌：0.72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、14、15、18）

表 68-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
375 ppm <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～6 週以降)及び摂餌減少(1～6 週以降)</li> <li>・ 眼球病変：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 虹彩炎(投与 104 週、眼科学的検査)</li> <li>- 虹彩炎、水晶体残屑排泄、網膜剥離、虹彩癒着形成及び硝子体癒着(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～6 週以降)及び摂餌減少(1～6 週以降)</li> <li>・ 眼球病変               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 虹彩炎及び癒着(投与 104 週、眼科学的検査)</li> <li>- 虹彩炎、水晶体残屑排泄、網膜剥離、虹彩癒着形成及び硝子体癒着(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>
75 ppm <sup>#</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 眼球病変：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 13 週以降、眼科学的検査)<sup>§1</sup></li> <li>- 両側性及び片側性<sup>§3</sup>白内障(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 眼球病変：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 13 週以降、眼科学的検査)<sup>§2</sup></li> <li>- 両側性及び片側性白内障(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>
15 ppm <sup>#</sup> 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

<sup>a</sup>：後極水晶体包下混濁点、三角形後極水晶体包下混濁及び完全白内障の所見を含む。

<sup>§1</sup>：投与 13 週に認められた後極水晶体包下混濁点を除き、75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：投与 78 週に認められた三角形後極水晶体包下混濁を除き、75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§3</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。



表 68-2 52 週と殺群（慢性毒性試験群）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
375 ppm <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～6 週以降)及び摂餌量減少(1～6 週以降)</li> <li>・ 眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 網膜剥離、硝子体癒着及び両側性白内障(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～6 週以降)及び摂餌量減少(1～6 週以降)</li> <li>・ 眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 両側性白内障(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> </ul>
75 ppm <sup>#</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 眼球病変： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 13 週以降、眼科学的検査)<sup>§1</sup></li> <li>- 両側性及び片側性白内障(病理組織学的検査)<sup>§3</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 眼球病変 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白内障様変化<sup>a</sup>(投与 13 週以降、眼科学的検査)<sup>§2</sup></li> <li>- 片側性白内障(病理組織学的検査)<sup>§3</sup></li> </ul> </li> </ul>
15 ppm <sup>#</sup> 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

<sup>a</sup>：後極水晶体包下混濁点、三角形後極水晶体包下混濁及び完全白内障の所見を含む。

<sup>§1</sup>：投与 13 週で認められた後極水晶体包下混濁点を除き、75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§3</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (3) 104 週間発がん性試験（マウス）

C57BL マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジプロミド）：0、30、100 及び 300 ppm（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表 69 参照] 投与による 104 週間発がん性試験が実施された。

表 69 104 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm <sup>#</sup>	100 ppm <sup>#</sup>	300 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	3.56	12.0	37.8
	雌	4.78	16.0	48.3

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 70 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で尿細管拡張等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.56 mg/kg 体重/日、雌：4.78 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、14、15、18）

表 70 104 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm <sup>#</sup>	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び 摂餌量減少(投与 1 週以降)	・眼脂(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び 摂餌量減少(投与 2 週以降) ・腎補正重量増加
100 ppm <sup>#</sup> 以上	・眼脂(投与 35~106 週) <sup>a</sup> ・腎補正重量増加 ・尿細管拡張 <sup>§</sup>	・尿細管拡張 <sup>§</sup> ・尿細管硝子滴変性
30 ppm <sup>#</sup>	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

<sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>: 300 ppm 投与群では投与 1 週以降

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジブロミド）：0、16、80 及び 400/240 ppm<sup>14</sup>（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表 71 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 71 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		16 ppm <sup>#</sup>	80 ppm <sup>#</sup>	400/240 ppm <sup>#</sup>	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	P 世代	雄	7.2	35.8	
		雌	1.6	7.9	38.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.4	7.2	24.0
		雌	1.6	8.0	31.2

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 72 に示されている。

本試験において、親動物では 400/240 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、白内障等が、80 ppm 投与群の雌で白内障様変化等が認められ、児動物では 80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 80 ppm（P 雄：7.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：7.2 mg/kg 体重/日）、雌で 16 ppm（P 雌：1.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.6 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 16 ppm（P 雄：1.5 mg/kg 体重/日、P 雌：1.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 6、14、15、18）

<sup>14</sup> 400 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の親動物の雌雄において、口蓋及び舌の潰瘍形成、白内障、立毛及び毛づくろい低下の毒性影響が認められたことから、F<sub>1</sub> 世代の親動物は選抜から約 4 週間後の 9 週齢から 240 ppm に減量された。

表 72 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物 400/240 ppm <sup>#,a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>着色尿(投与 1 週以降)</li> <li>立毛(投与 4~20 週)及び毛づくろい低下 (投与 6~26 週)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>眼球病変：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>眼球不透明化(投与 12~23 週以降、肉眼観察)</li> <li>白内障様変化及び関連病変<sup>c</sup>(眼科学的検査)</li> <li>白内障、網膜剥離、網膜変性、硝子体癒着、虹彩後癒着及び水晶体原性炎症(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> <li>硬口蓋潰瘍形成</li> <li>舌潰瘍形成、乳頭/乳頭間隆起の正常配列欠如、膿瘍形成、表皮肥厚、肉芽腫性炎症及び混合型炎症細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛(投与 4 週以降)</li> <li>摂餌減少(投与 1 週以降)</li> <li>眼球病変：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>眼球不透明化(投与 12~23 週以降、肉眼観察)</li> <li>白内障様変化及び関連病変<sup>c</sup>(眼科学的検査)</li> <li>白内障、網膜剥離、網膜変性、硝子体癒着、虹彩後癒着及び水晶体原性炎症(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> <li>舌潰瘍形成及び肉芽腫性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口蓋及び舌潰瘍形成</li> <li>立毛及び毛づくろい低下</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>眼球病変：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>眼球不透明化(肉眼観察)</li> <li>白内障様変化<sup>d</sup>(眼科学的検査)</li> <li>白内障、網膜剥離、網膜変性、硝子体癒着、虹彩後癒着及び水晶体原性炎症(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> <li>硬口蓋潰瘍形成</li> <li>舌乳頭・乳頭間隆起の正常配列欠如、表皮肥厚、角化亢進、混合型炎症細胞浸潤</li> <li>腎集合管上皮肥大/過形成及び乳頭管拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>口蓋及び舌潰瘍形成</li> <li>立毛及び毛づくろい低下</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>眼球病変：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>眼球不透明化(肉眼観察)</li> <li>白内障様変化<sup>d</sup>(眼科学的検査)</li> <li>白内障、網膜剥離、網膜変性、硝子体癒着、虹彩後癒着及び水晶体原性炎症(病理組織学的検査)</li> </ul> </li> <li>硬口蓋潰瘍形成、乳頭/乳頭間隆起の正常配列欠如、表皮肥厚、肉芽腫性炎症及び混合型炎症細胞浸潤</li> <li>舌乳頭・乳頭間隆起の正常配列欠如</li> <li>腎集合管上皮肥大/過形成及び乳頭管拡張</li> </ul>	
	80 ppm <sup>#</sup> 以上	80 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与 1 週)<sup>b</sup></li> <li>舌の潰瘍形成</li> </ul>	80 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼球病変：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>白内障様変化<sup>e</sup>(眼科学的検査)</li> </ul> </li> <li>舌乳頭・乳頭間隆起の正常配列欠如</li> </ul>
	16 ppm <sup>#</sup>		毒性所見なし		毒性所見なし

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
児動物	400/240 ppm <sup>#</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存児数減少</li> <li>・尿失禁、腹部膨満及び立毛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿失禁</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・硬口蓋潰瘍形成</li> <li>・腎臓風船状変性、皮質尿細管拡張、皮質壊死/梗塞、腎乳頭壊死、腎盂炎/腎盂腎炎</li> <li>・膀胱炎</li> <li>・尿管炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・硬口蓋潰瘍形</li> <li>・腎臓風船状変性、皮質尿細管拡張、皮質壊死/梗塞、腎盂炎/腎盂腎炎</li> <li>・膀胱炎</li> <li>・尿管炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・皮質尿細管拡張及び腎盂炎/腎盂腎炎</li> <li>・膀胱炎</li> </ul>
	80 ppm <sup>#</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・舌潰瘍形成</li> </ul>	80 ppm 以下 毒性所見なし
	16 ppm <sup>#</sup>	毒性所見なし	毒性所見なし	

注)：眼科学的検査及び病理組織学的検査について、統計学的検定は実施されなかった。

#：ジクワットイオン換算値

a：F<sub>1</sub>世代の親動物は選抜から約4週間後の9週齢から240 ppmに減量された。

b：400/240 ppm投与群では投与1週以降

c：部分白内障/全白内障及び虹彩炎の所見を含む。

d：部分白内障/全白内障の所見を含む。

e：部分的白内障の所見を含む。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 23~24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 (ジクワットジブロミド) : 0、4、12 及び 40 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)、溶媒 : 脱イオン水] 投与による発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 73 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、14、15、18)

表 73 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
40 mg/kg 体重/日#	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例、妊娠14日)[削瘦、立毛、円背位及び尿失禁]</li> <li>・立毛(妊娠12～21日)</li> <li>・鎮静(妊娠13～21日)</li> <li>・体重増加抑制(妊娠6～9日以降)及び摂餌減少(妊娠6～9日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・腎臓出血</li> <li>・骨化遅延（頸椎椎体、頸椎腹側結節、胸骨分節、踵骨）</li> </ul>
12 mg/kg 体重/日# 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：ジクワットイオン換算値

[ ]：死亡例で認められた所見

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口 [原体（ジクワットジブロミド）：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）、溶媒：脱イオン水] 投与による発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 74 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重並びに前肢及び後肢の指骨骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 6、14、15、18）

表 74 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
10 mg/kg 体重/日#	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(3例)</li> <li>・流産(2例)</li> <li>・鎮静(妊娠12～21日)、削瘦(妊娠8～22日)、糞量減少(妊娠7～16日)、無排便(妊娠7～14日)、粘液排泄(妊娠12～15日)及び出血(妊娠23～28日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・前肢指骨<sup>§</sup>及び後肢指骨骨化遅延</li> </ul>
3 mg/kg 体重/日# 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠6～9日、10 mg/kg 体重/日#：妊娠6～9日以降)</li> </ul>	3 mg/kg 体重/日#以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日#	毒性所見なし	

#：ジクワットイオン換算値

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### 1 3. 遺伝毒性試験

ジクワットジブロミド（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験及び *in vivo* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 75 に示されている。

マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vitro* 染色体異常試験で疑陽性又は陽性であったが、*in vivo* UDS 試験及び *in vivo* 染色体異常試験並びに小核試験及び優性致死試験では陰性であったことから、ジクワットに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6、14、18)

表 75 遺伝毒性試験概要 [原体 (ジクワットジプロミド)]

試験	対象	処理濃度・投与量#	結果
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1.07~107 µg/ディスク(-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.01~26.78 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	①0.05~26.78 µg/プレート (-S9) 0.27~53.55 µg/プレート (+S9) ②0.01~26.78 µg/プレート (-S9) 0.03~53.55 µg/プレート (+S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	①0.03~53.55 µg/プレート (+/-S9) ②0.001~10.7 µg/プレート (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異誘発試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	3.35~53.55 µg/mL (-S9) 1.67~26.78 µg/mL (+S9)	陽性 (+S9)
遺伝子突然変異誘発試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )	①3.35~53.55 µg/mL (+/-S9) ②3.35~26.78 µg/mL (-S9) 1.67~13.39 µg/mL (+S9)	疑陽性 (+/-S9)
染色体異常試験	ヒトリンパ球 (男女各 1 名)	①26.7~267.4 µg/mL (+/-S9) ②13.4~107.0 µg/mL (-S9) 26.7~534.8 µg/mL (+S9)	疑陽性 (-S9) 陽性 (+S9)
染色体異常試験	ヒトリンパ球 (男女各 1 名)	12.9~129 µg/mL (+/-S9)	疑陽性 (+/-S9)

<i>in vivo</i>	UDS 試験	Alderley Park ラット (肝細胞) (一群雄 4~5 匹)	58.1、116、232 mg/kg 体重/日 (単回経口投与 4 及び 12 時間後 に採取)	陰性
	染色体異常 試験 <sup>a</sup>	Alderley Park ラット (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	4.4、9.5、14.0 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与、最終投与 6 時 間後に標本作製)	陰性
	小核試験	C57BL マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	62.5、100 mg/kg 体重/日 (単回経口投与、投与 24、48 及 び 72 時間後に標本作製)	陰性
	優性致死 試験	ICR マウス	0.1、1.0、10 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

# : ジクワットイオン換算値

a : 検体として、ジクワットジブロミド一水和物が用いられた。

植物及び水中由来の代謝物/分解物 E の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 76 に示されているとおり全て陰性であった。(参照 14、18)

表 76 遺伝毒性試験概要 (代謝物/分解物 E)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
E	DNA 修復 試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200~10,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 白内障誘発機序検討試験①<sup>15</sup> (ラット)

ジクワットの長期混餌投与によりラット及びイヌで白内障が認められることから、水晶体内の生化学的変化及び病理学的変化との関係を検討するため、以下の試験が実施された。

- a. Wistar ラット (性別及び匹数不明) を用いた 16~70 週間混餌 [原体 (ジクワットジブロミド) : 0.05%又は 0.075%含有] 投与による眼房水成分 (アスコル

<sup>15</sup> 文献 [A. Pirie and J.R. Rees : Exp. Eye Res., 9, 198-203 (1970)] に基づき記載された。

### ビン酸、タンパク質、GSH) に対する影響及び水晶体病理所見の変化

眼房水成分の変化及び水晶体の病理所見は表 77 に、水晶体成分の変化及び病理所見は表 78 に示されている。ジクワットを投与したラットで、白内障が発生するとともに眼房水及び水晶体中のアスコルビン酸が減少した。このアスコルビン酸減少は水晶体において後極混濁が唯一の異常である時期にも認められた。一方、GSH は白内障形成過程においてほとんど変化しなかった。(参照 18)

表 77 眼房水成分の変化及び水晶体の病理所見

検査時期 (週)	アスコルビン酸量 (mg/100 mL)	水晶体 病理所見
16	ND	重度白内障
18	ND	重度白内障
19	10.0(77)	後極混濁のみ
27	8.0(54)	後極混濁のみ
34	2.0(29)	後極混濁のみ
34	2.0(100)	核性白内障
63	痕跡	核性白内障
70	痕跡	収縮性白内障

注) 数値は同時期に検査された対照動物の値を 100 とした場合の値が示されている。  
ND: 検出されず

表 78 水晶体成分の変化及び病理所見

水晶体重量	タンパク質	GSH	アスコルビン 酸	水晶体 病理所見
100	100	137	73	後極混濁のみ
100	100	—	73	後極混濁のみ
100	100	—	—	後極混濁のみ
109	100	94	20	核性白内障
108	100	100	43	核性白内障
108	100	—	54	核性白内障
146	100	90	16	核性白内障
124	78	—	23	重度白内障
121	80	99	—	重度白内障
120	62	105	130	収縮性白内障

注) 数値は同時期に検査された対照動物の値を 100 とした場合の値が示されている。  
—: 測定されず

#### b. Wistar ラット (性別及び匹数不明) を用いた単回腹腔内 (10 mg/kg 体重、ジクワットイオン換算値) 投与による水晶体上皮の有糸分裂数に対する影響

ジクワット投与後 2~3 日間は水晶体上皮細胞の分裂が急速に減少し、その後僅かな増加が 7 日間の観察期間中にみられた。水晶体上皮細胞の核には損傷がみられなかった。(参照 18)



c. **Wistar ラット（雄 4 匹）を用いた[eth-<sup>14</sup>C]ジクワットジプロミドの単回腹腔内投与による眼への吸収**

各組織中の残留放射能濃度の結果は表 79 に示されている。

残留放射能は眼内容物中に比較的高い濃度で検出されたが、水晶体中濃度は腹腔液及び血清中濃度と比較して低かった。（参照 18）

表 79 各組織中における残留放射能濃度

投与後経過時間(hr)	1	2	2	3	
検体投与量(mμmol/g)	25	28	19	38	
組織中濃度 (mμmol/g)	水晶体	0.6(2.3)	1.0(3.4)	0.4(2.0)	0.3(0.8)
	眼内容物	4.3(18)	2.7(9.6)	2.5(13)	3.5(9.2)
	腹腔内	25(102)	—	2.4(13)	1.6(4.2)
	血清	10(41)	2.4(8.8)	2.0(11)	1.3(3.3)

( ) : 投与量に対する割合を濃度の比(%)として示されている。

— : 測定されず

(2) **白内障誘発機序検討試験②<sup>16</sup>（遊離基の生成と眼構成要素との反応）**

ジクワットの除草剤作用は、光合成をしている細胞内でジクワットが還元されて生じる遊離基の酸化作用による過酸化水素の発生に起因していると考えられる。また、ジクワット投与ラットでは白内障の発生とともに水晶体と眼球内液のアスコルビン酸量が低下することが示されたことから [14. (1)]、アスコルビン酸の減少と水晶体混濁の発現は眼球内での遊離基の発生に関係すると考えられた。そこで、太陽光による光触媒性の遊離基形成及びグルタチオン還元酵素による遊離基形成と眼構成要素との反応が検討された。

本試験の試験結果概要は表 80 に示されている。

ジクワット投与により後極混濁が生じ、水晶体収縮が生じる後期にのみみられる皮質性混濁を伴う濃縮性の核性白内障に至ると考えられた。

ジクワット投与ラットでは、重度の白内障が認められた例でも水晶体の GSH が高レベルで維持されていた。また、太陽光は眼房水又は水晶体抽出物存在下でジクワット遊離基の形成を触媒した。更に、ジクワット添加時に太陽光下でアスコルビン酸が減少していることから、ジクワット遊離基により眼房水中のアスコルビン酸の酸化が触媒されると考えられた。（参照 18）

<sup>16</sup> 文献 [A. Pirie, J.R. Rees and N.J. Holmberg : Exp. Eye Res., 9, 204-218 (1970)] に基づき記載された。

表 80 ジクワットによる白内障誘導試験②試験概要

試験	供試動物等	試験方法及び投与量	結果概要
試験 a ジクワットによる眼房水中アスコルビン酸の光触媒的酸化( <i>in vitro</i> )	ウシ眼房水	ウシ眼房水にジクワットを 0.05、0.1 及び 0.2 mmol/L 添加し、22～26℃で太陽光下又は遮光下でインキュベートし、0～2.0 時間後にアスコルビン酸が定量された。0.1 mmol/L 添加した試験では、過酸化水素も定量された。	ジクワット 0.2 mmol/L を添加し太陽光暴露により、眼房水中のアスコルビン酸の酸化による減少が促進された。0.05 及び 0.1 mmol/L の濃度でも同様な触媒作用が認められた。
試験 b ジクワット腹腔内投与による眼への到達( <i>in vivo</i> )	ウサギ	Dutch ウサギにジクワットジクロリド <sup>17</sup> を 0、30 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与して、眼房水及び硝子体液のアスコルビン酸が定量された。	ジクワットが投与されたウサギ眼房水及び硝子体液では対照群に比べて急速にアスコルビン酸が減少したことから、眼のアスコルビン酸が酸化されることが示唆された。
試験 c 培養水晶体中のアスコルビン酸に対するジクワット添加の影響( <i>in vitro</i> )	ラット培養水晶体	ラットから採取した水晶体をジクワット 0.05～5 mmol/L 存在下/非存在下で、微弱光下で約 4～7 時間培養し、水晶体及び反応液中のアスコルビン酸が定量された。	0.5 mmol/L 以上のジクワット存在下で水晶体及び培養液のアスコルビン酸は減少し、0.3 mmol/L 以下では水晶体のアスコルビン酸には変化がなかったが、培養液中のアスコルビン酸は減少した。
試験 d 暗所における水晶体抽出物によるジクワットの還元( <i>in vitro</i> )	ウシ水晶体	ウシ水晶体抽出物にジクワット(最終濃度 3.5～15 mmol/L)を添加し、20℃の暗所、嫌気条件下でインキュベートした。また、ジクワット遊離基の生成過程をみるために NADPH の産生系が添加された。	暗所、嫌气的条件下で 16 時間培養により約 6%のジクワットが水晶体抽出物によって遊離基に還元された。透析後の水晶体抽出物に、グルコース 6 リン酸、NADPH 又は NADP <sup>+</sup> を加えると遊離基生成が 80%回復した。また、水晶体中の NADPH 依存性酵素であるアルドース還元酵素にジクワット及び NADPH を添加して暗所、嫌气的条件下でインキュベートしても、極めて僅かしか遊離基が形成されなかった。

<sup>17</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

<p>試験 e グルタチオン還元酵素と NADPH によるジクワットの還元 (<i>in vitro</i>)</p>		<p>グルタチオン還元酵素(5~10 µg)、リン酸緩衝液(50 µmol/L、pH 7.0)、ジクワット(30 µmol/L)、NADPH(0.2~0.8 µmol/L)を含む反応液を暗所、嫌気的条件下でインキュベートして、NADPH の酸化が測定された。</p>	<p>グルタチオン還元酵素存在下で、反応液は緑色を呈した。添加された酵素又はジクワット量の増加に伴い、僅かに色が濃くなったが、20 時間後の色調に影響はなかった。当初及び最終の色調ともに存在する NADPH 量にほぼ比例し、生成した遊離基の最終量は NADPH の約 60% に相当した。</p>
<p>試験 f グルタチオン還元酵素とジクワットによる NADPH の酸化 (<i>in vitro</i>)</p>		<p>分光光度計セルにグルタチオン還元酵素(10 µg)、ジクワット(30 µmol/L)、リン酸緩衝液(200 µmol/L、pH 7.3)、NADPH(0.2 µg)を含む反応液中の NADPH の酸化を OD<sub>340</sub> の変化として測定された。</p>	<p>グルタチオン還元酵素及びジクワットを含む反応液の OD<sub>340</sub> は経時的にゆっくり低下し、1 時間後にはほとんど全ての NADPH が酸化された。</p>
<p>試験 g グルタチオン還元酵素とジクワット遊離基による GSSG の還元 (<i>in vitro</i>)</p>		<p>ジクワット(2 µmol/L)、GSSG (2.0 µmol/L)、グルタチオン還元酵素(5 µg)及びカタラーゼ(690 単位)を含むリン酸緩衝液(pH 7.3)に EDTA(2 µmol/L)若しくは NADP<sup>+</sup>(0.2 µmol/L)又はその両方を添加し、太陽光下及び暗所でインキュベートして、ジクワット遊離基の生成を緑色の呈色反応で判定し、更に GSH が定量された。</p>	<p>EDTA を添加すると、太陽光暴露によりジクワット遊離基が生成され、グルタチオン還元酵素及びジクワット遊離基により GSSG から少量の GSH が生成された。更に NADP<sup>+</sup>を添加すると多量の GSH が生成された。NADP<sup>+</sup>添加で反応液の緑色が薄くなったことから、ジクワット遊離基により NADP<sup>+</sup>が還元され、次いで GSSG が還元され、GSH が生成すると考えられた。</p>
<p>試験 h 眼房水あるいは水晶体抽出物存在下でのジクワット遊離基及びグルタチオン還元酵素による GSSG の還元 (<i>in vitro</i>)</p>	<p>ウシ 眼房水及び水晶体抽出物</p>	<p>ジクワット(2 µmol/L)、GSSG (2.0 µmol/L)、グルタチオン還元酵素(5 µg)及びカタラーゼ(690 単位)を含むリン酸緩衝液(pH 7.3)に眼房水又は水晶体抽出物及び NADP<sup>+</sup>(0.2 µmol/L)を添加し、太陽光下暴露後、暗所でインキュベートされ、反応後生成した GSH が定量された。水晶体抽出物の場合はグルタチオン還元酵素を添加せず、試験終了時にタンパクを除去した上清の GSH が定量された。</p>	<p>眼房水及び水晶体抽出物はいずれも EDTA に代わる電子供与体となり、太陽光暴露でジクワット遊離基が形成された。また、NADP<sup>+</sup>とグルタチオン還元酵素及び眼房水あるいは水晶体抽出物存在下で、ジクワット遊離基により GSSG が還元されることが示唆された。</p>

<p>試験 i 水晶体抽出物中 GSH に対する好氣的条件下でのジクワットの影響 (<i>in vitro</i>)</p>	<p>ウシ水晶体抽出物</p>	<p>水晶体抽出物にジクワット (0、0.5、1.0 及び 2.0 mmol/L) が添加された。別に水晶体抽出物を透析し、透析液に 4 mmol/L GSH を含むリン酸緩衝液(pH 7)及びジクワット(0、0.5、1.0 及び 2.0 mmol/L)を添加し、35℃でインキュベートして、GSH が定量された。</p>	<p>ジクワットを水晶体抽出物と好氣的に培養すると GSH は経時的に減少したが、アスコルビン酸が添加されていない透析水晶体抽出物ではジクワットによる GSH 減少は認められなかった。</p>
<p>試験 j 透析水晶体に添加された GSH 消失に対するアスコルビン酸及びジクワットの影響 (<i>in vitro</i>)</p>	<p>ウシ水晶体抽出物</p>	<p>透析した水晶体抽出物にリン酸緩衝液(pH7.0、100 µmol/L)及び GSH(2 µmol/L)を加えた溶液にジクワット及びアスコルビン酸を添加して 35℃でインキュベートされた。添加量はジクワット一定(2 mmol/L)でアスコルビン酸を 0~0.80 mmol/L で変化させ、又はアスコルビン酸一定(0.27 mmol/L)でジクワットを 0~4 mmol/L で変化させた。反応開始時及び 3.5 時間後に GSH が定量された。</p>	<p>アスコルビン酸を添加することにより、透析水晶体抽出物でも GSH が減少した。また、ジクワット又はアスコルビン酸濃度の増加に伴い GSH が減少した。</p>

／：該当なし

### (3) ジクワットジブロミドの2年間混餌投与による白内障発現観察試験 (ラット)

ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、白内障がみられたことから、Wistar ラット (一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 [原体 (ジクワットジブロミド一水和物)、0、15、25 及び 75 ppm (ジクワットイオン換算値) : 平均検体摂取量は表 81 参照] 投与による 2 年間混餌投与による白内障発現観察試験が実施された。

表 81 白内障発現観察試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		15 ppm <sup>#</sup>	25 ppm <sup>#</sup>	75 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	0.66	1.07	3.20
	雌	0.87	1.35	4.11

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた眼科学的検査における白内障例数は表 82 に示されている。

本試験において、75 ppm 投与群の雌雄で白内障例数増加が認められたが、25

ppm 以下（雄：1.07 mg/kg 体重/日、雌：1.35 mg/kg 体重/日）投与群では、白内障例数増加は認められなかった。（参照 18）

表 82 眼科学的検査における白内障例数

検査 時期 (月)	投与量(ppm) <sup>#</sup>							
	雄				雌			
	0	15	25	75	0	15	25	75
6	0	0	0	2	0	0	1	0
9	—	—	0 <sup>a</sup>	12	—	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	14
18	2	4	4	24	3	4	8	18
24	3	3	5 <sup>b</sup>	25 <sup>***</sup>	6	1	6	21 <sup>***</sup>

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値 —：検査されず

<sup>\*\*\*</sup>：p<0.001（Fisher 検定）

<sup>a</sup>：ほとんどの動物では検査が実施されなかった。

<sup>b</sup>：投与 24 か月の検査結果に記載はないが、投与 18 か月の検査では白内障がみられていることから、転記漏れと考えられ、白内障の可能性のある 1 例を含む。

#### （4）ジクワットジプロミドの 90 日間混餌投与による白内障発現観察試験（ラット）

ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、白内障がみられたことから、SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジプロミド）：0、30、60 及び 300 ppm（ジクワットイオン換算値）：平均検体摂取量は表 83 参照] 投与による 90 日間混餌投与による白内障発現観察試験が実施された。

表 83 白内障発現観察試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm <sup>#</sup>	60 ppm <sup>#</sup>	300 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	雄	2.4	4.7	23.2
	雌	2.7	5.0	25.3

<sup>#</sup>：ジクワットイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 84 に、眼科学的検査結果は表 85 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で白内障例数増加が認められたが、雌雄で 60 ppm 以下（雄：4.7 mg/kg 体重/日、雌：5.0 mg/kg 体重/日）投与群では、白内障例数増加は認められなかった。（参照 14、18）

表 84 白内障発現観察試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~7 週)	・体重増加抑制(投与 1 <sup>§</sup> 及び 2 週) ・摂餌量減少(投与 1 及び 2 <sup>§</sup> 週)
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 85 眼科学的検査結果

性別	雄				雌			
	0	30	60	300	0	30	60	300
投与量(ppm)	0	30	60	300	0	30	60	300
所見\動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
水晶体： 後極混濁	0	0	0	7	0	0	0	4
三角形 後極混濁	0	0	0	3	0	0	0	3
後極/三角形 後極混濁	0	0	0	0	0	0	0	2
混濁 プラーク	0	0	0	0	0	0	0	1

#### (5) ジクワットジクロリドの2～4年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>18)</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 1～3 匹）を用いた混餌 [原体（ジクワットジクロリド一水和物）：0～10 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）] 投与による 2～4 年間慢性毒性試験が実施された。

試験方法概要及び眼科学的検査結果は表 86 に示されている。

本試験において、いずれの投与群にも白内障以外の毒性所見は認められなかった。

3.4 mg/kg 体重/日の雌雄で、投与 11 か月に 1 例に、投与 15～17 か月に全例にそれぞれ水晶体混濁が、10 mg/kg 体重/日の雌雄で、投与 10～11 か月までに全例に両眼性の水晶体混濁がみられた。

1.1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では4年間の投与でも水晶体に変化は認められなかった。（参照 18）

<sup>18)</sup> ジクワットジクロリドを用いた試験であることから、参考資料とした。

表 86 試験方法概要及び眼科学的検査結果

試験	動物数	投与量		投与期間	眼科学的検査結果 (水晶体混濁)	
		(mg/kg 体重/日)	(mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>		発現動物数	発現時期 (月)
試験 1	雌雄各 1	0	0	26 か月	0	—
	雌雄各 3	5	3.4		1 <sup>a</sup>	11
	雌雄各 3	15	10		雌雄各 3	15~17
試験 2	雌雄各 2	0	0	48 か月	0	—
	雌雄各 3	1.7	1.1		0	—
試験 3	雌雄各 3	0	0	37 か月	0	—
	雌雄各 3	0.4	0.27		0	—
	雌雄各 3	0.8	0.54		0	—

# : ジクワットイオン換算値 ( ) : 眼科学的検査所見

a : 性別不明

< 白内障誘発機序のまとめ >

ラット及びイヌにおいて認められた白内障について、各種試験等の結果、ジクワット投与により後極混濁が生じ、水晶体収縮が生じる後期にみられる皮質性混濁を伴う濃縮性の核性白内障に至ると考えられた。

白内障は、加齢や酸化的ストレスによって水晶体構成タンパク質に構造変化が生じ、凝集等が起こることによる水晶体混濁が原因と考えられていることから、ジクワットが還元されて生じる遊離基の酸化的ストレスによるものかどうか、その発生機序について検討された。*In vitro* 試験では、太陽光が眼房水又は水晶体抽出物存在下でジクワット遊離基の生成を触媒し、更にジクワット添加時に太陽光下でアスコルビン酸が減少したことから、ジクワット遊離基が眼房水中のアスコルビン酸の酸化を触媒すると考えられた。一方、アスコルビン酸の摂取によって白内障を予防することができなかったこと、ジクワットを投与したラットでは、重度の白内障が認められた例であっても活性酸素種を還元して消去する GSH は水晶体中に高濃度で維持されていたことから、その機序は完全には解明されなかった。

また、近年では、ウサギの硝子体にジクワットを投与した場合、ジクワットのフリーラジカルが生成され、これと酸素が反応して生じる過酸化水素により白内障が誘発されることを示唆する論文が報告されている<sup>19</sup>。

<sup>19</sup> D.K. Bhuyan *et al.* : Free Rad. Res. Comms., 12-13, 621-627 (1991)

## (6) 舌及び口蓋の炎症性変化に関する機序解明試験 [90 日間亜急性毒性試験 (マウス)]

ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、舌及び口蓋に炎症性変化がみられたことから、マウスにおいても同様の所見が認められるかを調べるため、C57BL マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (ジクワットジプロミド) : 0、250 及び 350 ppm (ジクワットイオン換算値)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験の結果から、ジクワットの混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験における影響として、350 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 2 週以降) がみられたが、舌及び口蓋の炎症性病変は認められなかった。(参照 18)

## (7) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 [原体 (ジクワットジプロミド) : 0、100、200 及び 350 ppm (ジクワットイオン換算値) : 平均検体摂取量は表 87 参照] 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 87 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm <sup>#</sup>	200 ppm <sup>#</sup>	350 ppm <sup>#</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) <sup>#</sup>	23	44	81

<sup>#</sup>: ジクワットイオン換算値

200 ppm 以上投与群で体重増加抑制 (投与 0~28 日) が認められた。抗ヒツジ赤血球 IgM には、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。(参照 14、15、18)



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクワット」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したジクワットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジクワットの吸収率は、2.92%～6.30%であった。投与 168 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、主に腎臓及び肝臓で高かった。尿中には未変化のジクワットのほかに、主な代謝物として、B、C 及び J が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したジクワットの畜産動物（ヤギ、ウシ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のジクワットが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、B、C 及び E が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したジクワットの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のジクワットであった。10%TRR を超える代謝物として E が認められた。

国内において、ジクワットを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はたまねぎ（鱗茎）の 0.014 mg/kg であった。

海外において、ジクワットを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はひよこ豆の 0.65 mg/kg であった。

ジクワットを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、ニワトリにおける最大残留値は 0.022 µg/g（砂嚢）であった。ウシ及びヒツジでは、ジクワットは全ての試料において検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ジクワット投与による影響は、主に体重（増加抑制）、眼（白内障：ラット、イヌ）、舌及び口蓋（炎症：ラット）並びに腎臓（尿細管拡張及び尿細管内硝子滴形成：マウス）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で E が認められ、畜産動物の可食部で B、C 及び E が認められた。代謝物 B 及び C はラットにおいても認められ、畜産動物（ヤギ）を用いた体内運命試験においてジクワットよりも高い残留値が認められたが、予想飼料負荷量における残留値は僅かと考えられた。代謝物 E はラットにおいて認められなかったが、代謝物 E の急性毒性はジクワットより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジクワット（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 88、ジクワットの単回投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 89 に示されている。

食品安全委農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年慢性毒性/発がん性併合試験の雄の 0.58 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）であったことから、これを根拠として、安全係数 100 を除した 0.0058 mg/kg 体重/日（ジクワットイオン換算値）を一日摂取許容量（ADI）と設

定した。

また、ジクワットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 75 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.75 mg/kg 体重（ジクワットイオン換算値）を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0058 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.58 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

ARfD	0.75 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	75 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

#### 参考

<JMPR : 2013 年>

ADI	0.006 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.58 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

ARfD	0.8 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	75 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

< EFSA : 2015 年 >

ADI	0.002 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.2 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重 (ジクワットイオン換算値)
(安全係数)	100

< EPA : 2002 年 >

cRfD	0.005 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日 (ジクワットイオン換算値)

(不確実係数) 100

aRfD 0.75 mg/kg 体重  
(ジクワットイオン換算値)  
(ARfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験  
(動物種) ラット  
(期間) 単回  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 75 mg/kg 体重/日  
(ジクワットイオン換算値)  
(不確実係数) 100

<豪州：2002年、2018年>

ADI 0.002 mg/kg 体重/日  
(ジクワットイオン換算値)  
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験  
(動物種) ラット  
(期間) 2年間  
(投与方法) 混餌  
(無毒性量) 0.2 mg/kg 体重/日  
(ジクワットイオン換算値)  
(安全係数) 100

ARfD 0.8 mg/kg 体重  
(ジクワットイオン換算値)  
(ARfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験  
(動物種) ラット  
(期間) 単回  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 75 mg/kg 体重/日  
(ジクワットイオン換算値)  
(安全係数) 100

(参照 7、14、15～17)

表 88 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量# (mg/kg 体重/日)	無毒性量#(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.70、8.53、39.5 雌：0、1.89、9.20、41.5	8.5  雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等	/	/	雄：8.53 雌：9.20  雌雄：白内障等	雄：8.5 雌：9.2  雌雄：白内障、体重増加抑制及び摂餌量減少等
	90日週間亜急性神経毒性試験	0、20、100、400 ppm 雄：0、1.6、7.9、32.4 雌：0、1.9、9.5、38.5	7.9  眼病変、体重増加抑制及び摂餌量減少、  (亜急性神経毒性は認められない)	7.9  眼病変、体重増加抑制  (亜急性神経毒性は認められない)	雄：8.0 雌：9.5  雌雄：白内障、体重増加抑制、摂餌量減少  (亜急性神経毒性は認められない)	雄：7.9 雌：9.5  雌雄：白内障様変化等  (亜急性神経毒性は認められない)	雄：7.9 雌：9.5  雄：白内障様変化等  (亜急性神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、5、15、75、375 ppm 雄：0、0.19、0.58、2.91、14.9 雌：0、0.24、0.72、3.64、19.4	0.58  白内障  (発がん性は認められない)	0.2  白内障  (発がん性は認められない)	雄：0.58 雌：0.72  眼球白濁、白内障、後極水晶体病変  (発がん性は認められない)	雄：0.58 雌：0.72  雌雄：白内障等  (発がん性は認められない)	雄：0.19 雌：0.24  雌雄：白内障等  (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量# (mg/kg 体重/日)	無毒性量#(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全 委員会 農薬専門 調査会	参考 (農薬抄録)
	2世代繁殖 試験	0、16、80、400/240 ppm ----- P雄：0、1.5、7.2、 35.8 P雌：0、1.6、7.9、 38.3 F <sub>1</sub> 雄：0、1.4、7.2、 24.0 F <sub>1</sub> 雌：0、1.6、8.0、 31.2	親動物：1.6 児動物：7.9  親動物：口腔炎症 性病変、白内障  児動物：体重増加 抑制  (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物：1.4 児動物：6.7 繁殖能：6.7  親動物：白内障  児動物：体重増加 抑制及び摂餌減 少、腎組織学的変 化、白内障  繁殖能：F <sub>1a</sub> にお ける生存児減少	母動物：0.8 児動物：4 繁殖能：4  母動物：白内障 児動物：体重増加 抑制 繁殖能：生存児数 減少	親動物 P雄：7.2 P雌：1.6 F <sub>1</sub> 雄：7.2 F <sub>1</sub> 雌：1.6 児動物 P雄：1.5 P雌：1.6 F <sub>1</sub> 雄：1.4 F <sub>1</sub> 雌：1.6  親動物 雄：体重増加抑 制、白内障等 雌：白内障様変 化等  児動物：体重増 加抑制等  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 P雄：1.5 P雌：1.6 F <sub>1</sub> 雄：1.4 F <sub>1</sub> 雌：1.6 児動物 P雄：1.5 P雌：1.6 F <sub>1</sub> 雄：1.4 F <sub>1</sub> 雌：1.6  親動物 雄：体重増加 抑制等 雌：口腔炎症 性病変等  児動物：体重 増加抑制等  (繁殖能に対す る影響は認め られない)
	発生毒性試 験	0、4、12、40	母動物：12 胎児：12	母動物：4 胎児：4	母動物：－ 胎児：12	母動物：12 胎児：12	母動物：12 胎児：12

動物種	試験	投与量# (mg/kg 体重/日)	無毒性量#(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：体重増加抑制、腎臓出血、内臓及び骨格異常  (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制 胎児：骨化遅延、腎臓出血  (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：腎臓出血、骨化遅延等  (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等  胎児：低体重及び骨化遅延  (催奇形性は認められない)
マウス	104週間発がん性試験	0、30、100、300 ppm 雄：0、3.56、12.0、37.8 雌：0、4.78、16.0、48.3	3.56  体重増加抑制、腎比重量増加、眼漏  (発がん性は認められない)	3.6  尿細管拡張  (発がん性は認められない)	雄：3.56 雌：4.78  雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められない)	雄：3.56 雌：4.78  雌雄：尿細管拡張等  (発がん性は認められない)	雄：3.56 雌：4.78  雌雄：尿細管拡張  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、3、10	母動物：1 胎児：3  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨格異常	母動物：1 胎児：3  母動物：体重増加抑制 胎児：流産、肝病変	母動物：1 胎児：3  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：肝病変、骨化遅延	母動物：1 胎児：3  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重及び前肢及び後肢の指骨骨化遅延	母動物：1 胎児：3  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延

動物種	試験	投与量# (mg/kg 体重/日)	無毒性量#(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、0.5、2.5、12.5 雄：0、0.46、2.42、11.5 雌：0、0.53、2.53、13.2	0.53  雌：白内障	雌：0.5  白内障、体重増加抑制、精巣上体重量減少	0.5  雄：副腎比重量減少及び精巣上体絶対及び比重量増加 雌：片側性白内障	雄：2.42 雌：0.53  雌雄：白内障等	雄：0.46 雌：0.53  雌雄：白内障等
ADI			NOAEL：0.58 SF：100 ADI：0.006	NOAEL：0.2 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005	NOAEL：0.58 SF：100 ADI：0.0058	NOAEL：0.19 SF：100 ADI：0.0019
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、UF：不確実係数、NOAEL：無毒性量、LOAEL：最小毒性量

注) —：無毒性量は設定できない。斜線：試験記載なし。

#：ジクワットイオン換算値

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。



表 89 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量# (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)#
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、160、200、240、 280	雄：－ 下痢、流涙等
	急性毒性試験	雌雄：100、150、200、 225、250	雌雄：100 雌雄：立毛等
	急性神経毒性試験	雌雄：0、25、75、150	雌雄：75 雌雄：下痢、立毛等
ARfD			NOAEL：75 SF：100 ARfD：0.75
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

#：ジクワットイオン換算値

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	一般名又は略称	化学名
B	ジクワット モノピリドン	1,1'-エチレン-2,2'-ビピリジン-6-(1H)-オン
C	ジクワット ジピリドン	1,1'-エチレン-2,2'-ビピリジン-6,6'-(1H,1H')-ジオン
D	—	1-ヒドロキシ-3,4-ジハイドロ-1H-ピリド-(1,2- <i>a</i> )-ピラジン-2-カルボン酸
E	TOPPS	1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソピリド-(1,2- <i>a</i> )-5-ピラジニウム
F	—	1,4-ジハイドロ-ピリド-(1,2- <i>a</i> )-ピラジン-5-イリウム
G	—	3,4-ジヒドロ-ピリド-(1,2- <i>a</i> )-ピラジン-3-イリウム
H	TOPPS モノピリドン	1,2,3-トリヒドロ-1,4-ジオキソピリド-(1,2- <i>a</i> )-5-ピラジニウム
I	—	ピコリン酸アミド
J	—	ピコリン酸
L	—	マレイン酸
M	—	フマル酸
N	—	グリオキサール
O	—	シュウ酸
P	—	ギ酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロポプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	<b>B</b> iologische <b>B</b> undesanstalt <b>B</b> undessortenamt and <b>C</b> hemical industry : 植物成長の段階を表す
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
DT <sub>50</sub>	半減期
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
Glu	血糖値
GSH	還元型グルタチオン
GSSG	酸化型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
IgM	イムノグロブリン M
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ酸
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフ
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

Ure	尿素
-----	----

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 [耕起前] (玄米) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	67	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1			125	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
水稻 [耕起前] (稲わら) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	67	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			125	0.01	0.01	<0.01	<0.01
水稻 [耕起前、畦畔] (玄米) 2002年度	1	耕起前 1,750 <sup>SL2</sup> ×2 + 畦畔 3,500 <sup>SL2</sup> ×3	5 <sup>a</sup>	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [耕起前、畦畔] (稲わら) 2002年度	1	3,500 <sup>SL2</sup> ×3	5 <sup>a</sup>	4	0.01	0.01	<0.05	<0.05
	1			5	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
水稻 [乾田直播] (玄米) 2013年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	2 <sup>a</sup>	151	<0.01	<0.01		
	1			148	<0.01	<0.01		
水稻 [乾田直播] (稲わら) 2013年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	2 <sup>a</sup>	151	<0.01	<0.01		
	1			148	<0.01	<0.01		
小麦 (種実) 1974年度	1	1,200 <sup>SL1</sup>	1	221	<0.03	<0.03		
	1			94	<0.03	<0.03		
小麦 (種子) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	297	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1			198	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
小麦 (青刈) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	242	<0.003	<0.003	<0.01	<0.01
	1			183	<0.003	<0.003	<0.01	<0.01
小麦 (玄麦) 2007年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1			1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
大麦 (玄麦) 1997年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	2	199	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1			171	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (種子) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		4	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
未成熟 とうもろこし (種子：外皮、ひげ 及びしんを除く) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	5	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (乾燥) (種子：外皮、ひげ 及びしんを除く) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	5	14 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	42 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
はとむぎ [露地] (脱穀した子実) 2017年度	1	700 <sup>SL2</sup>	2	60	<0.005	<0.005		
				74	<0.005	<0.005		
				88	<0.005	<0.005		
	1		2	60	<0.005	<0.005		
					74	<0.005		
				89	<0.005	<0.005		
だいず [露地] (乾燥子実) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
いんげんまめ [露地] (乾燥子実) 2003年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ばれいしょ (塊茎) 1973年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	36	<0.03	<0.03		
	1		1	9	<0.03	<0.03		
ばれいしょ (塊茎) 1978年度	1	1,800 <sup>SL1</sup>	2	3	<0.03	<0.03		
	1		2	4	<0.03	<0.03		
ばれいしょ (塊茎) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	88	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	102	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ばれいしょ (塊茎) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	2	9	<0.003	<0.003	0.004	0.004
	1	+ 900 <sup>SL1</sup>	2	11	0.005	0.005	0.005	0.004

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	3 <sup>a</sup>	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3 <sup>a</sup>	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
さといも (塊根) 2003年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	1	0.003	0.003	<0.003	<0.003
かんしょ (塊根) 1986年度	1	1,050 <sup>SL1</sup>	3	27 <sup>a</sup>	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
やまのいも (塊根) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	2	36	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
やまのいも (むかご) 2005年度	1	700 <sup>SL2</sup>	3	7	/	/	<0.005	<0.005
	1		3	7	/	/	<0.005	<0.005
こんにゃくいも (球茎) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	27	<0.003	<0.003	0.003	0.003
	1		3	50	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
さとうきび (茎：皮を除く) 2005年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (根部) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
だいこん (葉部) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	30	<0.003	<0.003	0.004	0.004
だいこん (つまみ菜) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	/	/	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	1	/	/	<0.005	<0.005
だいこん (間引き菜) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	/	/	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	1	/	/	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (茎葉) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	29	0.004	0.004	0.003	0.003
	1		3	60	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
はくさい [露地] 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (葉球) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	35	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
カリフラワー (花蕾) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	24~ 26 <sup>a</sup>	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	67	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ブロッコリー (花蕾) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ごぼう (根部) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
レタス (茎葉) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	30	0.004	0.004	0.009	0.008
	1		3	30	<0.003	<0.003	0.004	0.004
レタス [露地] 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ふき (葉柄) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	2	21 42	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	21 42	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
たまねぎ (鱗茎) 1986年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	18	0.005	0.005	<0.003	<0.003
	1		3	25	0.014	0.014	0.008	0.008
たまねぎ (鱗茎：外皮及び根 を除く) 2005年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005



作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (茎葉：外皮及び根 を除く) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	27	0.008	0.008	0.010	0.010
	1		3	60	0.004	0.004	0.004	0.004
ねぎ (茎葉：外皮及び根 を除く) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんにく (鱗茎) 2007年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	3	3	/	/	<0.005	<0.005
	1		3	3	/	/	<0.005	<0.005
アスパラガス (若茎) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	31	0.004	0.004	<0.003	<0.003
	1		3	18	<0.003	<0.003	0.003	0.003
アスパラガス (茎) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
アスパラガス [露地] (茎) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	1	<0.005	<0.005	0.008	0.007
アスパラガス (茎) 2009/2010年度	1	700 <sup>SL2</sup>	3	13	/	/	<0.005	<0.005
				17	<0.005	<0.005		
				24	<0.005	<0.005		
	1		3	6	/	/	<0.005	<0.005
10	<0.005	<0.005						
17	<0.005	<0.005						
にんじん (根部) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	31	0.004	0.004	<0.003	<0.003
	1		3	30	0.004	0.004	0.004	0.004
にんじん [露地] 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
パセリ (茎葉) 2005年度	1	700 <sup>SL2</sup>	3	7	<0.005	<0.005	/	/
	1		3	7	/	/	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
せり (茎葉部) 2005年度	1	700 <sup>SL2</sup>	3	60			<0.005	<0.005
	1		3	51			<0.005	<0.005
トマト (果実) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	13 <sup>a</sup>	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ピーマン [露地] (果実) 1988年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	15	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なす [露地] (果実) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なす (果実) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (果実) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	17	0.006	0.006	<0.003	<0.003
	1		3	14	0.006	0.005	<0.003	<0.003
かぼちゃ (果実) 1988年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すいか [施設] (果実) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	25	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	117	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すいか [施設] (果実) 2006年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン [露地] (果実) 1986年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	1	101	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	97	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
メロン [施設] (果実) 2006年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう [露地] (茎葉) 1988年度	1	1,050 <sup>SL2</sup>	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	15	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
たけのこ (幼茎) 2008年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
しょうが [露地] (塊茎) 2007年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
えだまめ (さや) 2008年度	1	700 <sup>SL2</sup>	4 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		4 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.02	0.02	<0.01	<0.01
7 <sup>a</sup>	0.01	0.01		<0.01	<0.01			
13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
うど (可食部) 2003年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	3 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	/	/	<0.003	<0.003
	1		3 <sup>a</sup>	71 <sup>a</sup>	/	/	<0.003	<0.003
温州みかん (果肉) 1973年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	7	<0.03	<0.03	/	/
	1		5	9	<0.03	<0.03	/	/
温州みかん (果皮) 1973年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	7	<0.03	<0.03	/	/
	1		5	9	<0.03	<0.03	/	/
温州みかん [露地] (果肉) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	27	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	32	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
温州みかん [露地] (果皮) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	27	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
	1		5	32	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
温州みかん (外果皮) 2006年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (果肉) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なつみかん (果実全体) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すだち、かぼす (果実全体) 2005年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	1			<0.003	<0.003
	1		5	1			<0.003	<0.003
りんご [有袋] (果実) 1973年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	7	<0.03	<0.03		
	1		5	7	<0.03	<0.03		
りんご [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
りんご [有袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なし [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
びわ [有袋] (果実) 1987年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
もも (果肉) 1979年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	28	<0.03	<0.03		
もも (果肉) 1979年度	1	1,290 <sup>SL1</sup>	4	52	<0.03	<0.03		
もも (果皮) 1979年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	28	<0.03	<0.03		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1979年度	1	1,290 <sup>SL1</sup>	4	52	<0.03	<0.03		
もも (果皮を含む果実) 1979年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	28			<0.01	<0.01
もも (果皮を含む果実) 1979年度	1	1,290 <sup>SL1</sup>	4	52			<0.01	<0.01
もも [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
もも [無袋] (果皮) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
うめ [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	35	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
うめ (果実) 2003年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
おうとう [無袋] (果実) 1986年度	1	700~ 1,750 <sup>SL2</sup>	5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
おうとう [無袋] (果実) 1986年度	1	700 <sup>SL2</sup>	5	28	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
いちご [施設] (果実) 1986年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	1	117	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	113	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
いちご [施設] (果実) 2009/2010年度	1	700 <sup>SL2</sup>	3	1	0.005	0.005	<0.003	<0.003
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [有袋] (果実) 1973年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	5	7	<0.03	<0.03		
	1		5	7	<0.03	<0.03		
ぶどう (大粒種) [有袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ぶどう (大粒種) [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
かき [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	32	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
キウイフルーツ (果肉) 1987年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
キウイフルーツ (果肉) 1988年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
キウイフルーツ (果皮) 1987年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	31	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
キウイフルーツ (果皮) 1988年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	30	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
キウイフルーツ (果実) 2006年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	6 <sup>a</sup>	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
くり [無袋] (果実) 1986年度	1	1,750 <sup>SL2</sup>	5	37	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
茶 (荒茶) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	6 <sup>a</sup>	<0.03	<0.03	0.03	0.03
	1		3	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクワット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (浸出液) 1985年度	1	1,500 <sup>SL1</sup>	3	6 <sup>a</sup>	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		3	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
茶 (荒茶) 1985年度	1	700 <sup>SL3</sup>	1	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
茶 (浸出液) 1985年度	1	700 <sup>SL3</sup>	1	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
みょうが (花穂) 2004年度	1	1,400 <sup>SL2</sup>	2	30 60	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	31 61	/	/	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005

注) SL1 : 液剤(ジクワット 30.0%)、SL2 : 液剤(ジクワット 7.0%+パラコート 5.0%)、  
SL3 : 液剤(ジクワット 14.0%)

- ・データが検出限界未満の場合には検出限界値に<を付して記載した。
- ・農薬の使用回数及び使用時期(PHI)が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、使用回数及び PHI に<sup>a</sup>を付した。

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (国) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)
					ジクワット
豆類(Peas) (カナダ) [子実] 2015年	8	500 <sup>SL</sup>	1	<u>1</u> 、 <u>4</u> 、7、11	<0.18
				<u>1</u> 、3、7、10	<0.10
				4	0.020
				4	0.062
				5	0.015
				5	0.039
				4	0.045
				3	0.089
ひよこ豆 (カナダ) [子実] 2015年	9	500 <sup>SL</sup>	1	<u>1</u> 、5、7、9	<0.20
				4	0.21
				4	0.65
				4	0.39
				<u>1</u> 、4、7、10	<0.79
				5	0.11
				5	0.31
				5	0.33
レンズ豆 (カナダ) [子実] 2015年	8	500 <sup>SL</sup>	1	<u>1</u> 、4、8、10	<0.27
				<u>1</u> 、4、7、 <u>10</u>	<0.57
				4	0.24
				5	0.083
				5	0.059
				4	0.40
				5	0.12
				5	0.18
豆類(Beans) (カナダ) [子実] 2015年	10	500 <sup>SL</sup>	1	5	0.21
				<u>1</u> 、4、7、10	<0.012
				4	0.012
				1、4、 <u>7</u> 、11	<0.019
				5	0.52
				5	0.081
				4	0.051
				5	0.05
5	0.22				
4	0.17				

注) SL : 液剤

# : ジクワットイオン換算値

複数の PHI のうち、最大残留値を認めた日数に下線を付した。



<別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) >

臓器及び組織中残留値

試料	投与開始後 日数	ジクワット残留値(μg/g) <sup>#</sup>		
		1 mg/kg 飼料 <sup>#</sup> 投与群	5 mg/kg 飼料 <sup>#</sup> 投与群	10 mg/kg 飼料 <sup>#</sup> 投与群
脂肪	21	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	28	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	35 <sup>a</sup>	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
筋肉	21	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	28	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	35 <sup>a</sup>	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
肝臓	21	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	28	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
	35 <sup>a</sup>	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>cb</sup> (<0.005、<0.005)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)
心臓	21	<0.005	<0.005	<0.005
	28	<0.005	<0.005	<0.005
	35 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005
皮膚	21	<0.005	<0.005	0.006
	28	<0.005	<0.005	<0.005
	35 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005	<0.005
砂囊	21	0.006 <sup>b</sup> (0.006、0.006)	0.0095 <sup>b</sup> (0.012、0.007)	0.019 <sup>b</sup> (0.015、0.022)
	28	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	0.009 <sup>b</sup> (0.011、0.007)	0.018 <sup>b</sup> (0.015、0.021)
	35 <sup>a</sup>	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)	0.0055 <sup>b</sup> (0.005、0.006)	<0.005 <sup>b</sup> (<0.005、<0.005)

注) 検出限界 (0.005 μg/g) 未満の測定値は、<0.005 と記載した。

# : ジクワットイオン換算値

a : 7 日間の回復期間終了時

b : 2 連の平均値、( ) は個別の分析値を示す。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 第 8 号）
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付け 24 消安第 5895 号）
4. 農薬抄録、ジクワット（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 30 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
5. JMPR①：“Diquat”, Pesticide residues in food-1994 Evaluations, Part I. Residues p.397-467 (1994)
6. US EPA①：Reregistration Eligibility Decision (RED) for Diquat Dibromide. (1995)
7. US EPA②：Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for Diquat Dibromide. (2002)
8. EFSA①：Review report for the active substance diquat. (2001)
9. 食品健康影響評価について（平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発生食 0123 第 5 号）
10. ジクワットの海外における残留基準および適正農業規範：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
11. Diquat：Diquat SL(A1412)-Magnitude of the Residues in or on Chickpea, Lentil and Dry Beans Canada 2015 Final Report：Syngenta Canada Inc. (2015)、未公表
12. Fludioxonil/Cyprodinil and Diquat：Fludioxonil/Cyprodinil WG(A9219B) & Diquat SL(A1412H) Magnitude of the Residues in or on Dry Pes (Representative Commodities for Crop Group 6C) Canada 2015 Final Report：Syngenta Canada Inc. (2015)、未公表
13. JMPR②：“Diquat”, Pesticide residues in food-2013 Evaluations, Part I. Residues. p.725-801 (2013)
14. JMPR③：“Diquat”, Pesticide residues in food-2013 Evaluations, Part II. Toxicological. p.177-214 (2013)
15. EFSA②：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diquat. (2015)
16. APVMA①：Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. (2018)
17. APVMA②：Acute Reference Doses (ARfD) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. (2018)
18. 農薬抄録、ジクワット（除草剤）（平成 28 年 6 月 21 日改訂）：シンジェンタジ

ジャパン株式会社、一部公表