

令和 5 年 4 月 3 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第五専門調査会

座 長 本間 正充

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 4 年 11 月 24 日付け厚生労働省発生食第 1124 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジクロロメゾチアズに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

(案)

農薬評価書

ジクロロメゾチアズ

令和5年（2023年）4月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	4
 I. 評価対象農薬の概要.....	 5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 物理的・化学的性状.....	6
8. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 土壌中動態試験.....	7
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	7
(2) 土壌吸脱着試験.....	7
2. 水中動態試験.....	8
(1) 加水分解試験.....	8
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	8
3. 土壌残留試験.....	9
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	9
(1) 植物代謝試験.....	9
(2) 作物残留試験.....	17
(3) 後作物残留試験.....	18
(4) 推定摂取量.....	18
5. 動物体内動態試験.....	18
(1) ラット①.....	18
(2) ラット②＜参考資料＞.....	25
6. 急性毒性試験等.....	28
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	28
7. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）.....	28
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）.....	29

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	30
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	31
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	33
9. 神経毒性試験	33
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	33
10. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	35
11. 遺伝毒性試験	35
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	36
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	36
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
13. その他の試験	36
(1) 内分泌系への影響	36
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物、分解物/原体混在物)	39
1. 急性毒性試験等	39
(1) 急性毒性試験 (経口投与、代謝物及び原体混在物)	39
2. 遺伝毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	39
IV. 食品健康影響評価	43
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	47
・ 別紙 2 : 検査値等略称	49
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	50
・ 別紙 4 : 推定摂取量	56
・ 参照	57

＜審議の経緯＞

2022 年 11 月 10 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：キャベツ、だいこん等）

2022 年 11 月 24 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 1124 第 2 号）、関係書類の接受（参照 1～80）

2022 年 11 月 29 日 第 880 回食品安全委員会（要請事項説明）

2022 年 12 月 21 日 第 20 回農薬第五専門調査会

2023 年 2 月 21 日 第 890 回食品安全委員会（報告）

2023 年 2 月 22 日 から 3 月 23 日まで 国民からの意見・情報の募集

2023 年 4 月 3 日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

＜食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	西川秋佳
乾 秀之	久米利明	古濱彩子
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋
籠橋有紀子		

＜第 20 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

代田真理子（東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター客員教授）

要 約

メソイオン系の殺虫剤「ジクロロメゾチアズ」(CAS No. 1263629-39-5)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、植物代謝（だいこん、レタス等）、作物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性/神経毒性併合（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、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）、急性神経毒性（ラット）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ジクロロメゾチアズ投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で星状膠細胞腫（悪性）及び精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をジクロロメゾチアズ（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世代繁殖試験の122 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ジクロロメゾチアズの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要があると判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロロメゾチアズ

英名：dicloromezotiaz (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-[(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-3-(3,5-ジクロロフェニル)-9-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1λ⁵-ピリド
[1,2-α]ピリミジン-1-イリウム-3-イド

英名：1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-(3,5-dichlorophenyl)-9-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1λ⁵-pyrido
[1,2-α]pyrimidin-1-ylum-3-ide

CAS (No. 1263629-39-5)

和名：1-[(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル]-3-(3,5-ジクロロフェニル)-9-メチル-2,4-ジオキソ-2*H*-ピリド[1,2-α]ピリミジニウム塩

英名：1-[(2-chloro-5-thiazolyl)methyl]-3-(3,5-dichlorophenyl)-9-methyl-2,4-dioxo-2*H*-pyrido[1,2-α]pyrimidinium inner salt

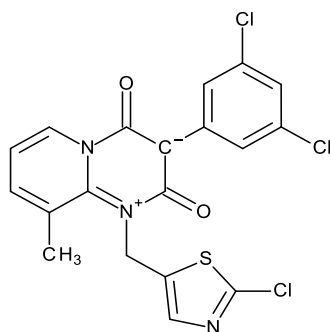
4. 分子式

C₁₉H₁₂Cl₃N₃O₂S

5. 分子量

452.74

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: $202 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$
沸点	: 測定不能 (225°Cで分解)
密度	: $1.66 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$ (20°C)
蒸気圧	: $4.88 \times 10^{-7} \text{ Pa}$ (30°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 黄色固体、無臭
水溶解度	: 0.070 mg/L (20±0.5°C)
オクタノール/水分配係数	: $\log P_{ow} = 3.7 \pm 0.1$
解離定数 (pKa)	: 非解離 (pH 1.0~10.8)

8. 開発の経緯

ジクロロメゾチアズは、全国農業協同組合連合会により開発されたメソイオン系の殺虫剤であり、昆虫の中樞神経に存在するニコチン作動性アセチルコリン受容体と結合することによりイオンチャネルを不活性化し、神経伝達を阻害することによって、殺虫活性を示すと考えられている。

海外では登録されていない。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：キャベツ、だいこん等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、ジクロロメゾチアズのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ」という。）、ピリジン環の 6、9a 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ」という。）及びチアゾール環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ」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）からジクロロメゾチアズの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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. 土壤中動態試験

（1）好氣的土壤中動態試験

[phe- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ又は[thi- ^{14}C]ジクロロメゾチアズを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、3）

表 1 好氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物 ^a	推定半減期
1.6 mg/kg 乾土(400 g ai/ha 相当)、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 120 日間インキュベート	埴壌土(スペイン)	B、F、N、S/I ^b 、 $^{14}\text{CO}_2$	386 日
	壤土(イタリア)	B、F、N、S、 $^{14}\text{CO}_2$	325 日
	壤質砂土(カナダ)	B、N、S/I ^b 、 $^{14}\text{CO}_2$	955 日
	シルト質壤土(米国)	B、N、S、 $^{14}\text{CO}_2$	391 日
	砂壤土(米国)	B、N、S、 $^{14}\text{CO}_2$	633 日

^a：分解物は最大でも 5%TAR 未満であった。

^b：LC/MS 分析の結果、代謝物 I が S と共溶出して認められた。

（2）土壌吸脱着試験

[pyr- ^{14}C]ジクロロメゾチアズを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、4、5）

表 2 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$	K_{des}		$K_{des_{oc}}$	
			1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
シルト質壤土(埼玉)、壤土(埼玉)	88.7～ 243	3,530～ 7,180	166～ 340		6,630～ 10,000	
砂壤土(フランス、米国①及び②)、シルト質壤土(ドイツ)、壤土(ドイツ)	52.9～ 247	5,990～ 22,500	152～ 281	134～ 272	17,400～ 26,400	13,800～ 27,200

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数

$K_{des_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

/ : 実施せず

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ及び[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、6)

表 3 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
0.5 mg/L、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 4.0 (酢酸緩衝液)	20℃	B	169 日
		30℃	B	52.5 日
		50℃	B	5.2 日
	pH 7.0 (リン酸緩衝液)	20℃	B	210 日
		30℃	B	59.8 日
		50℃	B	5.6 日
	pH 9.0 (ホウ酸緩衝液)	20℃	B	91.1 日
		30℃	B	44.5 日
		50℃	B、H ^a	4.7 日

^a : [pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズの 50℃の条件下で、15 日以降の試料のみに認められた。

(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ及び[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、7)

表 4 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	試料	認められた分解物	推定半減期 ^a
0.035 mg/L、25 ± 1℃、キセノンランプ [光強度：454～608 W/m ² (リン酸緩衝液)、 471～559 W/m ² (自然水)]、最長 15 日間光照射	滅菌リン酸緩衝液 (pH 7.0)	光照射区	B、G、S、T	17.1 日 (91.6 日)
		暗所対照区	B、C	166 日
	滅菌自然水 (英国、pH 7.3)	光照射区	B、G、S、T、U	9.4 日 (48.8 日)
		暗所対照区	B、C、G、S	129 日

^a：括弧内は、東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

ジクロロメゾチアズ並びに分解物 B、G、N、S 及び T を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。（参照 2、8）

表 5 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期 ^b	
			ジクロロメゾチアズ	ジクロロメゾチアズ ＋分解物 ^c
ほ場試験 (畑地状態)	600 g ai/ha	火山灰土・壤土 (茨城)	87.0 日 (85.9 日)	139 日 (146 日)
		沖積土・壤土 (高知)	33.1 日 (36.4 日)	35.3 日 (39.6 日)

注) 分解物 G 及び T は、試験期間を通して全て定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった。

^a：20%水和剤が使用された。

^b：上段は土壌深度 0～10 cm の値、下段括弧内は土壌深度 0～20 cm の値

^c：分解物 B、N 及び S の合量値

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① だいこん

ファイトトロン内のポットで栽培しただいこん (品種：からよし) に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを 150 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 2 回散布処理し、最終処理 3、7 及び 14 日後に茎葉及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。

だいこん試料中の残留放射能の分布は表 6、だいこん茎葉中の総放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

最終処理 14 日後の残留放射能濃度は茎葉で 1.94～2.12 mg/kg、根部で 0.0100～0.0335 mg/kg であり、茎葉で多く認められた。

いずれの標識体においても、茎葉中の残留放射能の大部分は未変化のジクロロメゾチアズ (44.1%TRR～73.0%TRR) であった。茎葉中の代謝物として B、G、I、K、L、N、R 及び T が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。根部の代謝物分析の結果、参照とした代謝物と一致したピークは認められず、検出された代謝物はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 2、9)

表 6 だいこん試料中の残留放射能の分布

標識体	試料	処理 後日 数	総残留 放射能	表面洗浄液		抽出液		抽出残渣	
			mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	茎葉	3	2.29	1.85	80.8	0.361	15.7	0.0791	3.45
		7	2.19	1.63	74.6	0.405	18.6	0.149	6.81
		14	2.12	1.54	72.6	0.446	21.1	0.135	6.38
	根部	3	0.0036			0.0027	75.6	0.0009	24.4
		7	0.0062			0.0049	80.1	0.0012	19.9
		14	0.0100			0.0077	76.9	0.0023	23.1
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	茎葉	3	3.11	2.52	80.9	0.441	14.2	0.151	4.86
		7	2.16	1.73	80.1	0.304	14.1	0.126	5.85
		14	1.94	1.32	68.3	0.433	22.4	0.180	9.30
	根部	3	0.0149			0.0091	61.1	0.0058	38.9
		7	0.0157			0.0088	56.0	0.0069	44.0
		14	0.0189			0.0093	49.3	0.0096	50.7
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	茎葉	3	2.71	2.28	84.2	0.333	12.3	0.0956	3.53
		7	2.18	1.90	87.1	0.224	10.3	0.0579	2.65
		14	2.03	1.56	76.7	0.352	17.4	0.120	5.92
	根部	3	0.0226			0.0119	52.8	0.0107	47.2
		7	0.0206			0.0108	44.9	0.0098	47.4
		14	0.0335			0.0157	46.9	0.0178	53.1

／：該当せず

表7 だいこん茎葉中の総放射能及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理後 日数	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄液 及び 抽出画分	代謝物		抽出 残渣
				ジクロロ メゾチアズ		
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	3	2.29	95.8	67.0	G(3.50)、N(1.99)、L(1.88)、 I(1.23)、K(0.95)、T(0.72)、 未同定(18.5)	3.45
	7	2.19	92.4	54.3	G(4.18)、N(2.21)、L(2.16)、 I(1.22)、K(1.04)、T(1.02)、 B(0.63)、未同定(25.6)	6.81
	14	2.12	93.8	47.3	G(5.09)、N(2.72)、L(2.62)、 I(1.40)、K(1.38)、T(1.03)、 B(0.69)、未同定(31.7)	6.38
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	3	3.11	94.6	62.1	N(2.20)、I(1.52)、K(0.87)、 L(0.79)、T(0.71)、B(0.49)、 未同定(25.9)	4.86
	7	2.16	93.6	53.5	N(2.59)、I(1.72)、K(1.31)、 L(1.28)、T(1.00)、B(0.77)、 未同定(31.5)	5.85
	14	1.94	90.7	44.1	N(2.93)、I(1.54)、L(1.41)、 K(1.18)、T(0.90)、B(0.71)、 未同定(38.0)	9.30
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	3	2.71	95.9	72.6	I(1.26)、K(0.92)、T(0.71)、 R(0.49)、B(0.45)、未同定 (19.4)	3.53
	7	2.18	96.8	73.0	I(1.56)、K(0.99)、T(0.84)、 B(0.50)、R(0.34)、未同定 (19.6)	2.65
	14	2.03	93.2	60.2	I(1.60)、K(1.30)、T(0.95)、 B(0.78)、R(0.59)、未同定 (27.8)	5.92

未同定：複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

② レタス

屋外栽培のレタス（品種：Salad Bowl）に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを 200 g ai/ha の用量で、6 日又は 7 日間隔で 3 回茎葉散布処理し、1 回目処理直後及び 6 日後、2 回目処理直後及び 7 日後、3 回目処理直後、7 日及び 15 日後〔BBCH33～49（茎葉 30%伸長期～成熟期）〕に茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

レタス試料中の残留放射能の分布は表 8、総放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

茎葉において、処理直後の放射能の大部分は表面洗浄液中に分布し、60.3%TRR～75.5%TRR（4.07～10.8 mg/kg）であった。いずれの試料においても、主要成分は未変化のジクロロメゾチアズであり、ほかに代謝物 B、D 及び G

が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、10）

表 8 レタス試料中の残留放射能の分布

標識体	画分		1回目処理		2回目処理		3回目処理		
			直後	6日後	直後	7日後	直後	7日後	15日後
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	表面 洗浄液	mg/kg	5.25	1.14	4.07	3.93	10.4	5.68	1.34
		%TRR	61.4	42.3	60.3	69.8	65.1	50.9	35.2
	洗浄後 茎葉	mg/kg	3.30	1.56	2.68	1.70	5.57	5.35	2.38
		%TRR	38.6	57.7	39.7	30.2	34.9	47.9	62.6
	総残留 放射能	mg/kg	8.55	2.70	6.74	5.64	16.0	11.2	3.80
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	表面 洗浄液	mg/kg	7.72	2.01	7.92	2.98	7.32	5.18	2.45
		%TRR	71.3	55.4	64.9	57.9	70.2	58.1	42.8
	洗浄後 茎葉	mg/kg	3.11	1.62	4.29	2.16	3.11	3.68	3.16
		%TRR	28.7	44.6	35.1	42.1	29.8	41.3	55.3
	総残留 放射能	mg/kg	10.8	3.63	12.2	5.14	10.4	8.92	5.72
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	表面 洗浄液	mg/kg	9.88	2.09	5.60	5.97	10.8	4.90	1.96
		%TRR	75.5	44.9	62.0	76.5	73.7	56.5	43.2
	洗浄後 茎葉	mg/kg	3.21	2.57	3.43	1.83	3.87	3.69	2.48
		%TRR	24.5	55.1	38.0	23.5	26.3	42.5	54.6
	総残留 放射能	mg/kg	13.1	4.66	9.03	7.80	14.7	8.68	4.54

表 9 レタス試料中の総放射能及び代謝物（%TRR）

標識体	処理後 日数 ^a	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄液 及び 抽出画分			抽出 残渣
			ジクロロ メゾチアズ	代謝物		
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	7	11.2	98.8	94.5	G(1.3)、B(<0.1)、未同定 (3.0)	1.2
	15	3.80	97.8	87.0	G(1.8)、未同定(9.0)	2.2
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	7	8.92	98.7	89.9	未同定(8.8)	0.6
	15	5.72	97.1	80.9	未同定(16.2)	1.8
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	7	8.68	98.8	94.1	D(0.1)、B(<0.1)、未同定 (4.6)	1.0
	15	4.54	97.1	82.0	未同定(15.1)	2.3

^a : 3 回目処理後日数

未同定：複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

③ トマト

屋外栽培のトマト（品種：Money market）に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを 200 g ai/ha の

用量で、14 日間隔で 3 回散布処理し、1 回目処理直後及び 14 日後、2 回目処理直後及び 14 日後、3 回目処理直後、5 日、15 日及び 30 日後 [BBCH65～89 (開花中期～収穫期)] に果実及び茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

トマト試料中の残留放射能の分布は表 10、総放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

3 回目処理 30 日後の総残留放射能は果実で 0.022～0.042 mg/kg、茎葉で 1.12～1.37 mg/kg であった。3 回目処理 5 日及び 30 日後の果実及び茎葉中における残留放射能の主要成分は、未変化のジクロロメゾチアズであり、14.0%TRR～75.0%TRR 認められた。ほかに、代謝物 B、C、D、E、F、L、N、O、Q、R、S/I、T、I2 及び 2 種類の未同定物質¹が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、11)

¹ アミド及びオキサジアゾリジノンの異性体と同定したが、化学構造の特定には至らなかった。

表 10 トマト試料中の残留放射能の分布

標識体	試料	画分		3回目処理			
				直後	5日後	15日後	30日後
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	72.7	60.0	49.1	27.6
			mg/kg	0.054	0.064	0.040	0.009
		洗浄後果実	%TRR	27.3	40.0	50.9	72.4
			mg/kg	0.020	0.042	0.042	0.022
		総残留放射能	mg/kg	0.074	0.107	0.082	0.031
	茎葉	表面洗浄液	%TRR	50.1	42.3	80.8	23.6
			mg/kg	1.27	0.687	0.459	0.323
		洗浄後茎葉	%TRR	49.9	57.7	19.2	76.3
			mg/kg	1.26	0.936	0.109	1.04
		総残留放射能	mg/kg	2.53	1.62	0.568	1.37
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	67.5	77.8	50.5	30.7
			mg/kg	0.043	0.043	0.042	0.013
		洗浄後果実	%TRR	32.5	22.2	49.5	69.3
			mg/kg	0.021	0.012	0.041	0.029
		総残留放射能	mg/kg	0.064	0.055	0.083	0.042
	茎葉	表面洗浄液	%TRR	51.8	46.4	37.4	34.4
			mg/kg	0.856	1.37	0.347	0.386
		洗浄後茎葉	%TRR	48.2	53.5	62.6	65.6
			mg/kg	0.797	1.58	0.581	0.737
		総残留放射能	mg/kg	1.65	2.96	0.928	1.12
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	67.2	52.3	48.1	23.8
			mg/kg	0.077	0.040	0.022	0.005
		洗浄後果実	%TRR	32.8	47.7	51.9	76.3
			mg/kg	0.037	0.037	0.023	0.016
		総残留放射能	mg/kg	0.114	0.076	0.045	0.022
	茎葉	表面洗浄液	%TRR	46.1	42.6	35.9	18.4
			mg/kg	1.14	1.01	0.906	0.238
		洗浄後茎葉	%TRR	53.9	57.4	64.1	81.7
			mg/kg	1.33	1.36	1.62	1.05
		総残留放射能	mg/kg	2.47	2.36	2.52	1.29

表 11 トマト試料中の総放射能及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	処理後 日数 ^a	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄液 及び 抽出画分	ジクロロ メゾチアズ	代謝物	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.107	90.2	53.4	I2(1.1)、L(0.3)、S/I(0.3)、 F(0.2)、N(0.2)、未同定(34.7)	9.8
		30	0.031	80.1	14.0	O(6.2)、L(2.6)、F(0.8)、 未同定(56.5)	19.9
	茎葉	5	1.62	96.0	45.6	F(2.1)、L(2.0)、N(0.9)、 B(0.5)、I2(0.5)、S/I(0.5)、 O(<0.1)、未同定(43.9)	1.5
		30	1.37	93.2	16.3	L(2.2)、S/I(1.2)、B(0.7)、 F(0.6)、O(0.2)、未同定(72)	2.7
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.055	94.6	75.0	S/I(0.5)、T(0.5)、F(0.3)、 未同定(18.3)	5.4
		30	0.042	78.3	32.5	F(2.2)、S/I(0.7)、T(0.6)、 未同定(42.3)	21.7
	茎葉	5	2.96	96.1	51.6	N(1.4)、F(0.8)、E(0.5)、 L(0.5)、B(0.4)、I2(0.3)、 S/I(0.3)、未同定(40.3)	0.9
		30	1.12	92.8	31.7	F(2.4)、T(1.7)、N(1.6)、 S/I(0.5)、E(0.1)、O(0.1)、 L(<0.1)、未同定 (54.7)	1.4
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.076	88.5	48.3	B(2.2)、F(0.6)、S/I(0.3)、 T(0.3)、未同定(36.8)	11.5
		30	0.022	80.2	27.7	B(0.9)、未同定(51.6)	19.9
	茎葉	5	2.36	97.0	54.2	R(1.5)、D(1.4)、Q(1.1)、 B(0.5)、C(0.5)、E(0.5)、 F(0.2)、未同定(37.1)	0.9
		30	1.29	92.4	25.1	F(4.5)、S/I(1.5)、R(0.7)、 T(0.7)、E(0.1)、未同定(59.8)	2.5

^a : 3 回目処理後日数

未同定 : 複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

④ りんご

13～14 年生のりんご樹 (品種 : Braeburn) に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを 300 g ai/ha の用量で、34 日間隔で 2 回散布処理し、1 回目処理直後及び 34 日後、2 回目処理直後、5 日、15 日及び 30 日後 [BBCH75～87 (果実の大きさが 1/2 到達期～収穫期)] に果実及び葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

りんご試料中の残留放射能の分布は表 12、総放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

2 回目処理 30 日後の総残留放射能は果実中で 0.089～0.132 mg/kg、葉で 3.98～8.56 mg/kg であった。2 回目処理 5 日及び 30 日後の果実及び葉中における、

残留放射能の主要成分は未変化のジクロロメゾチアズ(66.8%TRR～93.8%TRR)で、ほかに、代謝物 B、C、D、E、F、N、Q、R、S/I、T 及び I2 並びに 2 種類の未同定物質²が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、12)

表 12 りんご試料中の残留放射能の分布

標識体	試料	画分		2回目処理			
				直後	5日後	15日後	30日後
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	96.0	83.9	78.5	70.1
			mg/kg	0.702	0.150	0.087	0.062
		洗浄後果実	%TRR	4.0	16.1	21.5	29.9
			mg/kg	0.029	0.029	0.024	0.026
		総残留放射能	mg/kg	0.731	0.179	0.111	0.089
	葉	表面洗浄液	%TRR	56.8	68.5	55.3	58.7
			mg/kg	15.6	9.56	4.17	3.53
		洗浄後葉部	%TRR	43.2	31.5	44.7	41.4
			mg/kg	11.8	4.40	3.37	2.49
		総残留放射能	mg/kg	27.4	14.0	7.55	6.01
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	75.9	79.9	84.5	71.1
			mg/kg	0.052	0.249	0.213	0.088
		洗浄後果実	%TRR	24.1	20.1	15.5	28.2
			mg/kg	0.016	0.063	0.039	0.035
		総残留放射能	mg/kg	0.068	0.312	0.252	0.123
	葉	表面洗浄液	%TRR	74.8	75.3	64.7	57.3
			mg/kg	15.6	15.2	15.3	4.91
		洗浄後葉部	%TRR	25.2	24.8	35.3	42.7
			mg/kg	5.25	5.00	8.33	3.66
		総残留放射能	mg/kg	20.8	20.2	23.6	8.56
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	表面洗浄液	%TRR	93.4	92.1	77.2	75.1
			mg/kg	0.389	0.243	0.097	0.099
		洗浄後果実	%TRR	6.6	7.9	22.8	24.9
			mg/kg	0.027	0.021	0.029	0.032
		総残留放射能	mg/kg	0.416	0.264	0.126	0.132
	葉	表面洗浄液	%TRR	81.5	63.9	68.1	57.3
			mg/kg	18.4	12.7	10.7	2.28
		洗浄後葉部	%TRR	18.5	36.1	31.9	42.7
			mg/kg	4.18	7.19	4.99	1.70
		総残留放射能	mg/kg	22.6	19.9	15.7	3.98

² アミド及びオキサジアゾリジノンの異性体と同定したが、化学構造の特定には至らなかった。

表 13 りんご試料中の総放射能及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	処理後 日数 ^a	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄液 及び 抽出画分			抽出 残渣
				ジクロロ メゾチアズ		代謝物	
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.179	95.6	87.5	I2(0.5)、B(0.4)、S/I(0.1)、 未同定(7.1)	4.4
		30	0.089	89.4	70.1	I2(1.0)、S/I(0.9)、N(0.8)、 B(0.5)、未同定(16.1)	10.6
	葉	5	14.0	99.5	92.2	未同定(7.3)	0.4
		30	6.01	97.6	80.7	T(0.9)、S/I(0.5)、N(0.3)、 未同定(15.2)	1.9
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.312	94.1	81.1	未同定(13.0)	5.9
		30	0.123	91.0	71.7	S/I(1.0)、B(0.5)、E(0.2)、 未同定(17.6)	8.9
	葉	5	20.2	99.7	92.3	N(0.5)、未同定(6.9)	0.4
		30	8.56	96.7	72.3	N(1.3)、S/I(0.8)、B(0.6)、 T(0.5)、C(0.2)、未同定(21.0)	2.4
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	果実	5	0.264	98.1	93.8	B(0.5)、未同定(3.8)	1.9
		30	0.132	92.6	71.0	B(1.9)、C(1.8)、S/I(0.8)、 I2(0.7)、R(0.5)、未同定(15.9)	7.3
	葉	5	19.9	99.4	89.3	Q(0.5)、B(0.4)、D(0.3)、 R(0.3)、I2(0.2)、S/I(0.2)、 C(0.1)、未同定(8.1)	0.5
		30	3.98	95.3	66.8	D(1.6)、I2(0.6)、Q(0.2)、 F(0.1)、S/I(0.1)、未同定(25.9)	2.8

^a : 2 回目処理後日数

未同定：複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

植物におけるジクロロメゾチアズの代謝経路は、①チアゾール環メチレン炭素とピリミジン環窒素間の開裂による代謝物 N 及び Q の生成、続く代謝物 Q の酸化による代謝物 R の生成、②ピリミジン環の開環による代謝物 B の生成、続く転移による代謝物 I、S 及び T の生成、③代謝物 B のアミド結合の開裂による代謝物 C 及び G の生成、続く代謝物 C の酸化による代謝物 D 及び E の生成、④代謝物 B のピリジン環の N オキシド体の代謝物 F の生成と考えられた。

(2) 作物残留試験

キャベツ、はくさい、だいこん等を用いて、ジクロロメゾチアズ及び代謝物 G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ジクロロメゾチアズの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫された、だいこん（葉部）の 7.58 mg/kg であった。代謝物 G の最大残留値は、最終散布 7 及び 14 日後に収穫された、だいこん（葉部）の 0.03 mg/kg であった。（参照 2、13～31）

(3) 後作物残留試験

結球レタス（品種：ラプトル）の栽培中に 276 g ai/ha の用量でジクロロメゾチアズを 2 回散布処理した土壌に、後作物としてかぶ、だいこん、こまつな及びキャベツを栽培して、ジクロロメゾチアズを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

いずれの作物においても、ジクロロメゾチアズは定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、32）

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ジクロロメゾチアズをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ジクロロメゾチアズが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中から摂取されるジクロロメゾチアズの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	144	57.2	159	166

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ、[pyr- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ又は[thi- ^{14}C]ジクロロメゾチアズを 10 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [5. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 15 に示されている。

T_{max} は低用量投与群では標識体及び性別にかかわらず、投与 4 時間後であったが、高用量投与群では投与 1～12 時間後と差が認められた。 $T_{1/2}$ は、[phe- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ投与群で 64.7～93.1 時間、[pyr- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ投与群で 9.67～24.1 時間、[thi- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ投与群で 42.2～69.8 時間であり、 AUC_{0-t} は[phe- ^{14}C]ジクロロメゾチアズ投与群で 30.4～295 hr・ $\mu\text{g}/\text{g}$ 、

[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ投与群で 20.9～60.0 hr・μg/g、[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ投与群で 29.9～131 hr・μg/g であった。いずれも標識体によって差が認められ、AUC には、用量比に応じた増加は認められなかった。（参照 2、33）

表 15 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	投与量	10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	T _{max} (hr)	4	4	2	1
	C _{max} (μg/g)	1.56	1.26	9.85	11.1
	T _{1/2} (hr)	69.8	64.7	77.1	93.1
	AUC _{0-t} (hr・μg/g)	30.4	34.8	257	295
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	32.7	34.7	294	370
[pyr- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	T _{max} (hr)	4	4	8	6
	C _{max} (μg/g)	1.27	1.52	2.81	2.15
	T _{1/2} (hr)	24.1	NC	9.67	17.2
	AUC _{0-t} (hr・μg/g)	20.9	30.9	60.0	56.6
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	21.7	NC	76.2	71.9
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	T _{max} (hr)	4	4	12	6
	C _{max} (μg/g)	0.579	0.755	2.16	1.79
	T _{1/2} (hr)	60.2	58.2	69.8	42.2
	AUC _{0-t} (hr・μg/g)	31.4	29.9	131	83.5
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	36.4	33.4	252	96.0

NC：算出されず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔5.（1）④b.〕で得られた胆汁、尿、消化管及びカーカス³中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で 10.7%～16.0%、高用量投与群で 3.0%～5.0%と算出された。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ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 16 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は、主に肝臓、副腎、腎臓、脾臓及び脂肪で高く認められた。

³ 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。）。

表 16-1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度
 ([phe-¹⁴C] シクロロメゾチアズ投与群、μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.15)、副腎(3.07)、腎臓(2.02)、脂肪(1.85)、脾臓(1.82)、肺(1.53)、血漿(1.46)、甲状腺(1.20)、心臓(1.16)、下垂体(1.15)、膀胱(1.00)、骨髓(0.94)、脾臓(0.84)、胸腺(0.81)、全血(0.75)	肝臓(0.54)、血漿(0.39)、腎臓(0.24)、膀胱(0.23)、全血(0.21)	肝臓(0.05)、副腎(0.03)、腎臓(0.03)、血漿(0.03)、赤血球(0.03)、全血(0.03)
	雌	肝臓(6.22)、副腎(4.62)、脾臓(3.06)、脂肪(2.95)、腎臓(2.79)、肺(2.12)、卵巣(2.02)、甲状腺(1.99)、骨髓(1.94)、下垂体(1.86)、心臓(1.72)、血漿(1.32)、脾臓(1.29)、子宮(1.27)、胸腺(1.19)、膀胱(1.12)、筋肉(1.03)、皮膚(0.84)、全血(0.75)	肝臓(1.21)、副腎(0.92)、腎臓(0.62)、脂肪(0.55)、脾臓(0.53)、肺(0.38)、血漿(0.36)、骨髓(0.34)、甲状腺(0.33)、心臓(0.32)、下垂体(0.32)、卵巣(0.29)、子宮(0.26)、脾臓(0.23)、膀胱(0.22)、胸腺(0.22)、全血(0.21)	肝臓(0.10)、血漿(0.05)、全血(0.05)
200 mg/kg 体重	雄	肝臓(12.2)、血漿(9.11)、腎臓(8.14)、副腎(6.31)、肺(4.33)、赤血球(4.23)、脾臓(4.10)、脂肪(3.80)、甲状腺(3.62)、心臓(3.28)、膀胱(3.27)、下垂体(3.12)、骨髓(2.68)、脾臓(2.21)、胸腺(1.90)、全血(1.67)	肝臓(3.13)、血漿(2.49)、膀胱(1.76)、副腎(1.60)、腎臓(1.43)、全血(1.27)	下垂体(1.03)、血漿(0.65)、肝臓(0.48)、甲状腺(0.41)、副腎(0.39)、腎臓(0.36)、赤血球(0.32)、全血(0.32)
	雌	肝臓(13.8)、血漿(12.2)、腎臓(8.37)、副腎(8.07)、赤血球(6.22)、脂肪(5.45)、肺(5.35)、脾臓(5.24)、全血(4.79)	肝臓(4.27)、下垂体(3.36)、副腎(3.09)、卵巣(2.70)、脂肪(2.40)、血漿(2.28)、腎臓(2.23)、甲状腺(1.83)、脾臓(1.75)、肺(1.49)、全血(1.29)	肝臓(0.78)、副腎(0.56)、血漿(0.52)、骨髓(0.40)、下垂体(0.35)、甲状腺(0.34)、脂肪(0.31)、腎臓(0.30)、膀胱(0.27)、赤血球(0.26)、全血(0.26)

^a : 低用量では投与 4 時間後、高用量では投与 2 時間後

表 16-2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度
([thi-¹⁴C] シクロロメゾチアズ投与群、μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 又は 30 時間後 ^b	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(4.89)、副腎(2.71)、腎臓(1.73)、脂肪(1.68)、脾臓(1.66)、膀胱(1.44)、肺(1.20)、甲状腺(1.08)、下垂体(0.88)、骨髓(0.85)、心臓(0.83)、胸腺(0.75)、脾臓(0.74)、皮膚(0.62)、血漿(0.58)、筋肉(0.54)、全血(0.43)	肝臓(0.73)、皮膚(0.33)、腎臓(0.28)、赤血球(0.27)、全血(0.27)、血漿(0.26)	皮膚(0.23)、肝臓(0.16)、赤血球(0.08)、全血(0.08)、腎臓(0.07)、甲状腺(0.06)、血漿(0.06)
	雌	肝臓(5.34)、副腎(4.32)、脾臓(2.86)、脂肪(2.85)、腎臓(2.41)、肺(1.96)、骨髓(1.89)、卵巣(1.83)、甲状腺(1.72)、心臓(1.47)、下垂体(1.42)、脾臓(1.24)、胸腺(1.12)、子宮(0.97)、皮膚(0.89)、膀胱(0.85)、血漿(0.78)、筋肉(0.77)、全血(0.51)	肝臓(1.26)、副腎(0.69)、腎臓(0.66)、脾臓(0.49)、骨髓(0.46)、脂肪(0.45)、肺(0.44)、甲状腺(0.42)、膀胱(0.37)、卵巣(0.34)、心臓(0.31)、血漿(0.31)、皮膚(0.29)、下垂体(0.28)、全血(0.26)	骨髓(0.17)、肝臓(0.12)、下垂体(0.11)、甲状腺(0.09)、腎臓(0.08)、皮膚(0.07)、赤血球(0.07)、全血(0.07)、膀胱(0.06)、肺(0.06)、卵巣(0.05)、血漿(0.05)
200 mg/kg 体重	雄	肝臓(10.8)、副腎(9.01)、脾臓(5.70)、脂肪(5.62)、腎臓(5.51)、膀胱(3.94)、甲状腺(3.80)、肺(3.58)、下垂体(3.27)、心臓(3.08)、骨髓(2.47)、脾臓(2.32)、胸腺(2.15)、筋肉(1.78)、血漿(1.77)、皮膚(1.73)、精巣(1.47)、全血(1.28)	肝臓(3.09)、副腎(1.68)、腎臓(1.39)、皮膚(1.36)、血漿(1.31)、赤血球(1.20)、全血(1.14)	皮膚(3.47)、肝臓(2.31)、赤血球(1.99)、全血(1.49)、血漿(1.38)
	雌	肝臓(15.9)、副腎(14.3)、脂肪(10.4)、脾臓(10.2)、腎臓(8.29)、卵巣(6.08)、肺(5.72)、下垂体(5.67)、甲状腺(5.53)、心臓(5.12)、骨髓(4.16)、脾臓(4.04)、子宮(3.83)、胸腺(3.82)、膀胱(3.57)、筋肉(3.02)、皮膚(2.58)、血漿(2.12)、脳(1.82)、骨ミネラル(1.52)、全血(1.48)	肝臓(5.12)、副腎(3.07)、腎臓(2.66)、脾臓(2.31)、脂肪(2.01)、肺(1.78)、甲状腺(1.50)、下垂体(1.47)、卵巣(1.43)、心臓(1.40)、骨髓(1.18)、血漿(1.13)、脾臓(1.06)、胸腺(1.03)、子宮(1.01)、膀胱(0.97)、皮膚(0.94)、全血(0.91)	下垂体(0.55)、肝臓(0.42)、赤血球(0.38)、甲状腺(0.34)、全血(0.29)、腎臓(0.29)、皮膚(0.24)、肺(0.22)、卵巣(0.22)、血漿(0.22)

a : 低用量では投与 4 時間後、高用量では投与 8 時間後

b : 低用量では投与 24 時間後、高用量では投与 30 時間後

③ 代謝

血中濃度推移試験 [5. (1) ① a.] で得られた尿及び糞並びに体内分布試験 [5. (1) ②] で得られた血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 17 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 18 に示されている。

尿中には未変化のジクロロメゾチアズは認められず、代謝物として L、N 及び N のグルクロン酸抱合体、糞中では主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが 58.1%TAR～90.2%TAR 検出され、代謝物として A1、B、I1、J1、K、L、M、N 等が認められ、いずれも 9.57%TAR 以下であった。

肝臓、腎臓及び血漿中では、主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが認められ、代謝物として肝臓では C、I1、J、K、M、N 及び S が、腎臓では J、K、L、N 及び S が、血漿中では K、N 及び N のグルクロン酸抱合体が認められ、いずれも 1.39 µg/g 以下であった。

表 17 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料 ^a	ジクロロ メゾチアズ	代謝物	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	L(0.81)、N(0.62)、未同定(1.56)	0
			糞	63.2	N(9.57)、I1(3.32)、M(3.04)、 L(0.69)、J1(0.16)、K(0.02)、未同 定(0.23)	1.6
		雌	尿	ND	N(0.93)、L(0.87)、未同定(1.61)	0
			糞	61.1	M(6.34)、N(5.36)、K(3.54)、L(1.13)、 I1(0.72)、J1(0.61)、A1(0.45)	1.6
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	L(0.40)、N-gln(0.30)、N(0.13)、未 同定(0.75)	0
			糞	58.3	N(2.11)、B(1.33)、M(0.28)、 J1(0.27)、L(0.18)、未同定(0.53)	1.2
		雌	尿	ND	N-gln(0.39)、L(0.06)、N(0.06)、未 同定(0.60)	0
			糞	63.1	M(0.54)、K(0.53)	0.4
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	未同定(2.81)	0
			糞	60.2	M(2.70)、I1(0.62)、K(0.57)、 J1(0.35)、A1(0.15)、未同定(0.19)	1.9
		雌	尿	ND	未同定(2.78)	0
			糞	58.1	M(6.40)、K(3.15)、A1(1.05)、 I1(0.98)、J1(0.62)、C(0.21)、I(0.17)、 未同定(0.42)	2.7
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	未同定(1.82)	0
			糞	80.4	B(0.68)、M(0.11)、未同定(2.29)	1.0
		雌	尿	ND	未同定(0.89)	0
			糞	90.2	K(1.74)、M(0.65)、未同定(0.95)	0.7

-gln：グルクロン酸抱合体

^a：尿は投与後 0～72 時間、糞は投与後 6～96 時間の合計値。

未同定：単一又は複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 2.29%TAR であった。

表 18 組織及び血漿中の主要代謝物 (µg/g)

標識体	投与量	性別	試料 ^a	ジクロロ メゾチアズ	代謝物	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾ チアズ	10 mg/kg 体重	雄	血漿	0.457	N(0.521)、N-gln(0.191)、未同定(0.111)	0.040
			肝臓	2.98	N(0.887)、K(0.123)、未同定(0.611)	0.170
			腎臓	1.11	N(0.170)、S(0.063)、K(0.052)	0.059
		雌	血漿	0.746	N(0.200)、K(0.041)、N-gln(0.023)、未同定(0.195)	0.029
			肝臓	4.25	K(0.372)、N(0.339)、S(0.053)、未同定(0.508)	0.137
			腎臓	1.41	S(0.210)、J(0.206)、K(0.149)、N(0.081)、L(0.057)、未同定(0.261)	0.092
	200 mg/kg 体重	雄	血漿	0.575	N-gln(1.00)、未同定(7.21)	0.365
			肝臓	4.27	N(0.888)、未同定(5.81)	0.583
			腎臓	0.305	未同定(5.67)	0.244
		雌	血漿	0.429	未同定(10.5)	0.462
			肝臓	4.97	N(0.648)、S(0.528)、K(0.265)、J(0.263)、未同定(6.11)	0.789
			腎臓	1.35	未同定(4.58)	0.402
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾ チアズ	10 mg/kg 体重	雄	血漿	0.350	K(0.014)、未同定(0.142)	0.009
			肝臓	2.29	C(0.24)、K(0.141)、M(0.131)、I1(0.11)、未同定(1.11)	0.582
			腎臓	0.785	K(0.052)、未同定(0.328)	0.066
		雌	血漿	0.608	K(0.026)、未同定(0.022)	0.005
			肝臓	2.48	K(0.266)、S(0.085)、I1(0.032)、J(0.023)、未同定(0.231)	0.235
			腎臓	1.34	K(0.203)、S(0.124)	0.077
	200 mg/kg 体重	雄	血漿	1.03	未同定(0.372)	0.028
			肝臓	2.05	C(0.203)、K(0.151)、M(0.105)、未同定(6.41)	1.09
			腎臓	2.86	未同定(1.17)	0.347
		雌	血漿	1.84	ND	0.019
			肝臓	9.99	K(1.39)、S(0.531)、未同定(1.00)	0.699
			腎臓	4.14	K(0.947)、S(0.262)	0.390

ND：検出されず、-gln：グルクロン酸抱合体

^a：採取時間は 10 mg/kg 体重投与群で 4 時間後、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ 200 mg/kg 体重投与群で 2 時間後、[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ 200 mg/kg 体重投与群で 8 時間後

未同定：複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は 5.52 µg/g であった。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] で得られた投与 168 時間後までの尿及び糞並びに投与後 48 時間後までの呼気を試料として排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 19 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。投与後 168

時間で 87.4%TAR 以上が糞中へ排泄され、尿中（ケージ洗浄液を含む。）への排泄は 1.4%TAR～4.9%TAR と僅かであった。呼気中への排泄は、0.2%TAR～2.6%TAR 認められた。体内残存放射能（組織＋カーカス）は最大 0.8%TAR であった。

表 19 尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

試料	試料採取時間 (hr)	[phe- ¹⁴ C]ジクロロメゾチアズ				[thi- ¹⁴ C]ジクロロメゾチアズ			
		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～48	3.3	4.3	2.5	2.2	3.1	3.8	1.7	1.3
	0～168	3.8	4.9	3.1	2.4	3.6	4.5	2.5	1.4
糞	0～48	96.2	91.3	93.3	95.9	86.3	90.7	74.9	96.3
	0～168	97.3	93.0	94.8	96.9	87.4	96.9	93.0	97.0
呼気	0～48					2.6	1.3	0.7	0.2
組織 ^a ＋カーカス	168	0.1	0.1	0.1	0.1	0.8	0.4	0.4	0.1

注) 尿はケージ洗浄液を含む。／：測定せず

a：膀胱、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、皮膚、脾臓、精巣/子宮、消化管の各組織及び消化管内内容物

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを低用量又は高用量で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率については表 20 に示されている。

投与放射能は、投与後 48 時間の糞中に 83.4%TAR～99.3%TAR、胆汁中に 1.2%TAR～13.1%TAR、尿中に 0.6%TAR～3.4%TAR が排泄された。

表 20 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	性別	尿	胆汁	糞	ケージ洗液	消化管	カーカス
[phe- ¹⁴ C] ジクロロメゾチアズ	10 mg/kg	雄	1.6	13.1	83.4	0.5	0	0.3
		雌	3.4	11.9	84.8	0.4	0.2	0.5
	200 mg/kg	雄	1.5	1.2	97.2	0.2	0.1	0.2
		雌	1.1	1.5	99.3	0.1	0.4	0.4
[thi- ¹⁴ C] ジクロロメゾチアズ	10 mg/kg	雄	1.7	8.0	88.7	0.1	0.2	0.8
		雌	2.0	8.0	91.6	0.2	0.5	1.2
	200 mg/kg	雄	0.6	2.4	98.1	0.1	0.1	0.3
		雌	1.2	1.2	96.8	0.1	1.5	1.1

(2) ラット②<参考資料⁴>

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に、[phe-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ、[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ又は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。（参照 2、34）

① 吸収

排泄試験[5.(2)④]における投与後 168 時間の尿中（ケージ洗浄液を含む。）、組織中（腎臓、肝臓、脾臓、消化管及びカーカスの合計）並びに投与後 48 時間の呼気中の残留放射能の合計から、吸収率は 4.9%～21%と算出された。

② 分布

各組織中の放射能濃度について、表 21 に示されている。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で最も高く、次いで赤血球及び腎臓で高かった。[pyr-¹⁴C]ジクロロメゾチアズにおける残留放射能濃度は、ほかの標識体に比べ低かった。

表 21 各組織中の放射能濃度^a (µg/g)

試料	[phe- ¹⁴ C] ジクロロメゾチアズ		[pyr- ¹⁴ C] ジクロロメゾチアズ		[thi- ¹⁴ C] ジクロロメゾチアズ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球	0.180	0.052	0.044	0.060	0.296	0.068
腎周辺脂肪	0.042	0.044	0.006	0.026	0.071	0.017
皮下脂肪	0.037	0.036	0.007	0.013	0.090	0.027
腎臓	0.138	0.058	0.026	0.050	0.213	0.058
肝臓	0.272	0.128	0.076	0.081	0.444	0.104
脾臓	0.041	0.060	0.011	0.019	0.116	0.023
血漿	0.085	0.048	0.011	0.024	0.203	0.052

^a : 雌雄各 2 匹の平均値

③ 代謝

尿及び糞中の主要代謝物は表 22 に示されている。

尿中には、未変化のジクロロメゾチアズが最大 0.2%TAR 検出された。ほかには、代謝物 E、G、L、Lp、N、O、O のグルクロン酸抱合体、Op、R が認められた。

糞中では、主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが 23.6%TAR～74.3%TAR 検出された。ほかには、代謝物 B、C、K、L、Lp、M、N、O、Op 及び V が認められた。

⁴ 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 22 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	性別	試料	ジクロロ メゾチアズ	代謝物	抽出 残渣
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	尿 ^a	0.1	L(6.7)、N(3.7)、Op(2.4)、O(1.6)、 O-gln(0.6)、Lp(0.4)、G(0.1)、未同 定(1.0)	0.6
		糞 ^a	23.6	M(8.1)、Lp(7.6)、K(6.3)、N(5.6)、 B(4.5)、L(3.8)、V(2.9)、O(0.5)、未 同定(0.4)	9.2
	雌	尿 ^a	ND	L(1.3)、N(1.2)、Op(0.8)、O-gln(0.1)、 Lp(0.1)、未同定(0.4)	<0.1
		糞 ^a	67.4	M(6.4)、B(6.2)、K(3.6)、Lp(2.9)、 N(1.7)、V(1.3)、L(1.0)、Op(0.6)、 未同定(2.6)	3.7
[pry- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	尿 ^b	0.2	L(1.5)、N(1.1)、O (0.2)、O-gln(0.2)、 Lp(0.1)、未同定(0.2)	0.1
		糞 ^c	63.2	M(6.9)、N(6.6)、L(4.1)、V(2.2)、 Lp(1.9)、K(0.6)、未同定(2.0)	3.5
	雌	尿 ^b	ND	L(1.8)、N(1.8)、Op (0.6)、 O-gln(0.3)、E(0.1)、Lp(0.1)、未同 定(0.3)	<0.1
		糞 ^c	61.5	M(6.9)、K(4.8)、N(3.7)、Lp(2.7)、 L(2.3)、V(1.9)、B(0.9)、Op (0.3)、 未同定(0.8)	3.1
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	尿 ^c	ND	E(0.1)、R(0.1)、未同定(6.3)	<0.1
		糞 ^c	70.5	M(5.9)、V(2.1)、K(0.9)、B(0.3)、 未同定(3.6)	5.7
	雌	尿 ^c	ND	未同定(2.6)	<0.1
		糞 ^c	74.3	M(10.3)、K(4.8)、V(2.3)、C(0.8)、 B(0.2)、未同定(3.7)	3.4

ND：検出されず、-gln：グルクロン酸抱合体

a：0～96時間の合計値、b：0～48時間の合計値、c：0～72時間の合計値

未同定：単一又は複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は1.9%TARであった。

④ 排泄

尿、糞及び呼気中累積排泄率は表 23 に示されている。

排泄は速やかで、投与後 72 時間で投与放射能のほぼ全てが尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。呼気中排泄は[thi-¹⁴C]ジクロロメゾチアズ投与投与群のみで認められ、最大 6.5%TAR であった。

表 23 尿、糞及び呼気中累積排泄率 (%TAR)

標識体	性別	試料	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	呼気	0	0		
		尿	5.4	17.0	19.9	20.7
		糞	23.8	61.6	80.5	81.7
		組織 ^a				0.3
	雌	呼気	0	0		
		尿	2.3	3.8	4.4	4.8
		糞	43.4	77.6	97.1	98.6
		組織 ^a				0.2
[pry- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	呼気	0	0		
		尿	5.2	7.1	7.2	7.3
		糞	84.7	93.5	94.2	94.3
		組織 ^a				0.1
	雌	呼気	0	0		
		尿	2.5	4.7	5.1	5.3
		糞	71.6	87.7	91.4	91.9
		組織 ^a				0.1
[thi- ¹⁴ C] ジクロロ メゾチアズ	雄	呼気	4.3	6.3	6.5	
		尿	3.6	6.5	7.1	7.8
		糞	69.3	86.5	91.6	92.5
		組織 ^a				1.9
	雌	呼気	1.1	1.3	1.3	
		尿	2.0	2.8	3.0	3.3
		糞	90.4	100	101	101
		組織 ^a				0.3

注) 尿はケージ洗浄液を含む。表中の数字は 2 匹の平均値

／：測定せず

^a：腎臓、肝臓、脾臓、消化管及びカーカスの合計

ジクロロメゾチアズのラットにおける主要代謝経路は、①チアゾール環メチレン炭素とピリジン環窒素間の開裂による代謝物 N の生成、続く N のピリジン環メチル基の水酸化による代謝物 L の生成、②ピリジン環の開環による代謝物 B の生成と代謝物 G の脱離による代謝物 C の生成、③フェニル環及びピリジン環メチル基の水酸化による代謝物 K 及び M の生成、④フェニル環の酸化的脱塩素化による代謝物 I1 の生成、⑤代謝物 N のピリジン環のグルクロン酸抱合化反応と考えられた。また、チアゾール環の開裂による CO₂ への無機化が考えられた。

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

ジクロロメゾチアズ（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 2、35）

表 24 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット ^a 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

^a：溶媒として、0.1%Tween80 含有 0.5%MC 水溶液が用いられた。

7. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（0、600、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、本試験において肝臓の薬物代謝酵素活性が測定された。

表 25 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.2	147	446	902
	雌	46.0	152	439	902

肝薬物代謝酵素活性測定結果は表 26 に示されている。

肝薬物代謝酵素活性測定の結果、検体投与群の雌雄で CYP1A1、CYP2B 及び CYP2E1 並びに雌で CYP4A 活性の増加が認められた。

2,000 ppm 以上投与群の雄において小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓の絶対及び比重量⁵増加が認められ、600 ppm 以上投与群の雌では肝臓の比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化と考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm（雌雄：902 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、36）

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 肝薬物代謝酵素活性測定結果

検査項目	性別	投与量(ppm)				
		0	600	2,000	6,000	12,000
β-酸化活性 (nmol/mg/min)	雄	6.1	6.4	6.2	6.9	6.3
	雌	7.3	7.6	7.7	7.9	9.8*(134)
総 P450 含量 (nmol/mg 蛋白)	雄	0.481	0.492	0.599*(125)	0.581	0.601*(125)
	雌	0.407	0.431	0.509*(125)	0.445	0.468
CYP1A1 (基質:Resorufin) (pmol/mg/min)	雄	32.1	39.1	51.1*(159)	43.0	49.3*(154)
	雌	20.4	34.7*	42.3*(207)	36.8*(180)	39.4*(193)
CYP2B (基質:Resorufin) (pmol/mg/min)	雄	27.9	30.3	46.0*(165)	30.6	44.3
	雌	2.2	2.8	3.0	4.4*(200)	4.6*(210)
CYP2E1 (基質:4-Nitrocatechol) (pmol/mg/min)	雄	442	506	613*(139)	601*(136)	511
	雌	432	494	542*(126)	488	507*(118)
CYP3A (基質:6β-Hydroxy testosterone) (pmol/mg/min)	雄	3,200	3,260	3,590	2,400	2420
	雌	269	225	200*(74)	225	184*(68)
CYP4A (基質:12-hydroxy dodecanoic acid) (nmol/mg/min)	雄	687	659	640	546	490
	雌	342	384	521*(152)	394	645*(188)

注) 数字は各群 5 匹の平均、括弧内の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

* : Dunnet's test P<0.05

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、600、2,000、6,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.1	110	330	1,110
	雌	40.8	135	393	1,330

神経行動試験 (FOB 検査及び自発運動量) 並びに神経病理学的検査において、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、20,000 ppm 投与群の雌雄で副腎皮質束状帯空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 6,000 ppm (雄 : 330 mg/kg 体重/日、雌 :

393 mg/kg 体重/日) 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 2、37)

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料⁶>

ICR マウス (一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.1	148	461	914
	雌	60.0	186	569	1,190

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、6,000 ppm 投与群の雌で胸腺及び子宮の絶対及び比重量の増加が認められた。
(参照 2、38)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	47.2	150	469	1,130
	雌	63.0	212	657	1,500

3,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の比重量の増加及び 7,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例に軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学パラメータ及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化と考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄 : 1,130 mg/kg 体重/日、雌 : 1,500 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、39)

⁶ 本試験は 90 日間亜急性毒性試験の予備試験として実施された試験であることから、参考資料とした。

(5) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁷⁾＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌投与（原体：0、2,000、10,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	10,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	78.5	443	1,400
	雌	73.6	438	1,350

本試験において、40,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められた。（参照 2、40）

(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.5	110	353	1,160
	雌	42.5	109	388	1,210

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 30,000 ppm（雄：1,160 mg/kg 体重/日、雌：1,210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、41）

8. 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）を用いた混餌投与（原体：0、1,250、5,000、15,000 及び 30,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	41.7	175	551	937
	雌	43.0	183	498	972

⁷⁾ 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 30,000 ppm（雄：937 mg/kg 体重/日、雌：972 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、42）

（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 70 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、600、2,000、6,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）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 33 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		600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.8	103	321	1,070
	雌	33.1	112	347	1,150

各投与群で認められた腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄で星状膠細胞腫（悪性）及び精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄において星状膠細胞腫及び精巣間細胞腫が認められ、雌では、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 6,000 ppm（321 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（雌：1,150 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、43）

表 34 腫瘍性病変の発生頻度

所見		性	投与群(ppm)				
			0	600	2,000	6,000	20,000
神経 膠腫	星状膠細胞腫 (悪性)	雄	0/70	0/69	1/70	0/70	4/70* (5.71)
		雌	1/70	0/51	0/49	0/48	0/70
	混合膠腫(悪性)	雄	0/70	0/69	0/70	1/70	0/70
		雌	0/70	0/51	0/49	0/48	0/70
精巣	間細胞腫	雄	1/70	1/70	1/70	2/70	6/70* (8.57)

・星状膠細胞腫（悪性）の発生頻度の試験実施施設の背景データ：0%～1.47%

・精巣間細胞腫の発生頻度の試験実施施設の背景データ：0%～5.80%

*：p<0.05(Chochran-Armitage の傾向検定)

注) 下段括弧内は発生率 (%)

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.6	134	404	948
	雌	49.0	159	495	1,140

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。

3,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化と考えられた。

いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：948 mg/kg 体重/日、雌：1,140 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 2、44）

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、300、700 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動学的検査及び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、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、45）

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300、2,000 及び 15,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	300 ppm	2,000 ppm	15,000 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重 /日)	P 世代	雄	6.01	18.3	122	925
		雌	7.02	21.7	145	1,070
	F ₁ 世代	雄	7.17	21.6	148	1,120
		雌	8.05	24.7	172	1,270

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

15,000 ppm 投与群において、P 世代の雄で肝臓の絶対及び比重量、雌で肝臓の比重量並びに F₁ 世代の雄で肝臓の比重量の統計学的に有意な増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

児動物において、15,000 ppm 投与群の F₁ 世代雄で包皮分離遅延が認められた。包皮分離遅延は発育遅延によるものではないと考えられたが、精子検査及び繁殖能に対するパラメータにおいて検体投与による影響は認められず、内分泌系への影響を調べる各試験 [13.(1)] においても影響は認められなかった。

本試験において、親動物及び児動物の 15,000 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、親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、雌 : 145 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 148 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 172 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 2、46)

表 37 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm	15,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 副腎皮質の空胞化	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 副腎皮質の空胞化
	2,000 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 包皮分離遅延	15,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口投与（原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.1%Tween80 含有 0.5%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物、胎児ともに毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物

及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 2、47）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物、胎児ともに毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 2、48）

1 1. 遺伝毒性試験

ジクロロメゾチアズ（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K₁-BH₄）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ジクロロメゾチアズに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、49～52）

表 38 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) Escherichia coli (WP2uvrA 株)	50～5,000 μg/プレート (+/-S9) (プレート法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (Hgp ^r t 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	10～40 μg/プレート (+/-S9) (プレート法)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①250～1,000 μg/mL (-S9) (4 時間処理) ②100～500 μg/mL (-S9) (22 時間処理) ③100～500 μg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後及び 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ジクロロメゾチアズ（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 39 に示されている。（参照 2、53、54）

表 39 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.4	>5.4	

^a : 24 時間閉塞貼付

^b : 4 時間ばく露（エアロゾル）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジクロロメゾチアズ（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して投与 1 時間後に軽度の刺激性（結膜に発赤及び分泌物）が認められたが、投与 24 時間後には回復した。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、軽度な皮膚感作性が認められた。（参照 2、55～57）

1 3. その他の試験

(1) 内分泌系への影響

① アンドロゲン受容体結合試験（*in vitro*）

去勢 24 時間後の SD ラット（雄、匹数不明）から摘出した前立腺のサイトゾルに、ジクロロメゾチアズ（原体）及び ³H 標識メチルトリエノロンを添加して、アンドロゲン受容体結合性が検討された。

DMSO に対する溶解限度濃度である 1×10^{-4} mol/L までの試験濃度では、被験物質の IC₅₀ を算出することができなかった。放射性リガンドに対するアンドロゲン受容体結合活性の最小値は 66% であった。被験物質がアンドロゲン受容体の結合に影響を与えるかどうかの判断はできなかった。（参照 2、58）

② 雌ラットを用いた子宮肥大試験（エストロゲン作用）

卵巣を摘出した SD ラット（一群雌 6 匹）にジクロロメゾチアズを 3 日間反復強制経口投与（原体：0、50、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1% Tween80 含有 0.5% MC 水溶液）し、最終投与翌日にと殺して、子宮肥大試験が実施された。

いずれの投与群においても、子宮の重量及び肉眼病理検査において毒性影響は

認められなかった。本試験条件下でジクロロメゾチアズは、卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン様作用を示さなかった。（参照 2、59）

③ 雄ラットを用いた 15 日間反復投与試験

SD ラット（一群雄 15 匹）にジクロロメゾチアズを 15 日間強制経口投与〔0、25、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%MC 水溶液（対照区は 1%エタノール含有コーン油）〕して、内分泌系への影響が検討された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、臓器重量測定〔肝臓、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺を含む）〕、血清中ホルモン濃度測定及び病理組織学的検査（甲状腺、精巣及び精巣上体）が行われた。

臓器重量及び血清中ホルモン濃度測定結果は表 40 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の絶対及び比重量の増加並びに副生殖器官の比重量の減少が認められたが、本試験では肝臓の病理組織学的検査を実施していないため、重量増加又は減少に対する組織学的関連性を明らかにすることはできなかった。

ジクロロメゾチアズ投与群において血清中の T_4 濃度の低下が認められたが、 T_3 及び TSH の濃度並びに甲状腺の組織学的検査では変化が認められないことから、 T_4 濃度の変化には毒性学的意義がないと考えられた。

本試験条件下でジクロロメゾチアズは雄ラットに対し、内分泌系への作用を示さないと考えられた。（参照 2、60）

表 40 臓器重量及び血清中ホルモン濃度測定結果

検査項目		投与量(mg/kg 体重/日)			
		0	25	150	1,000
最終体重(g)		424	434(102)	415(97.7)	437(103)
臓器重量(g) ^a	肝臓	15.6	16.9(108)	15.3(98)	17.2*(110)
		3.67	3.89*(106)	3.68(100)	3.93*(107)
	副腎	0.068	0.063(93)	0.064(93)	0.071(104)
		0.016	0.014(88)	0.015(94)	0.016(100)
	前立腺	0.567	0.557(98)	0.475*(84)	0.500(88)
		0.136	0.128(94)	0.115(85)	0.115(85)
	精囊	1.98	1.91(96)	1.74(88)	1.82(92)
		0.466	0.440(94)	0.419(90)	0.417(89)
	副生殖器 ^b	2.55	2.47(97)	2.21(87)	2.32(91)
		0.601	0.569(95)	0.534(89)	0.532*(89)
	精巣	3.39	3.46(102)	3.36(91)	3.56(105)
		0.798	0.799(100)	0.810(102)	0.816(102)
	精巣上体	1.09	1.17(107)	1.16(106)	1.09(100)
血清中ホル モン濃度		0.259	0.271(105)	0.279(108)	0.251(97)
	T ₃ (ng/dL)	61.9±10.1	54.5±11.7 (88)	53.5±13.1 (86)	65.0±7.46 (105)
	T ₄ (μg/dL)	4.30±0.962	3.31±0.905* (77)	3.54±1.05 (82)	3.43±0.589* (80)
	TSH(ng/mL)	11.2±5.57	12.2±6.41 (109)	11.5±6.29 (103)	14.3±8.08 (128)
	LH(ng/mL)	1.32±0.191	1.48±0.377 (112)	1.20±0.304 (91)	1.54±0.220 (117)
	テストステロン (ng/mL)	4.02±1.97	4.04±2.54 (100)	3.19±2.08 (79)	5.00±2.42 (124)
	エストラ ジオール (pg/mL)	2.60±1.06	2.50±1.93 (96)	2.18±0.663 (84)	2.48±1.09 (95)

注) 括弧内の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

^a : 上段は絶対重量、下段は比重量、^b : 前立腺+精囊

* : p<0.05 (Dunnett 検定)

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物、分解物/原体混在物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物及び原体混在物）

代謝物 B、C、F、G、N 及び S 並びに原体混在物①、②及び③のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 41 に示されている。（参照 2、61～69）

表 41 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物及び原体混在物）

被験物質 ^a	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 B	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 C	SD ラット 雌 3 匹 ^c	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 G	SD ラット 雌 9 匹 ^b	50～300	300 mg/kg 体重： 振戦、排便減少 50 mg/kg 体重以上： 歩行異常 300 mg/kg 体重投与群で 死亡例
代謝物 N	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 S	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物①	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	2,000 mg/kg 体重： 体重減少(投与 7 日後) 死亡例なし
原体 混在物②	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物③	SD ラット 雌 12 匹 ^b	>2,000	2,000 mg/kg 体重： 体重減少(投与 3 日後) 死亡例なし

a：溶媒として 0.5%MC が用いられた。

b：毒性等級法による評価

c：上げ下げ法による評価

2. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）

代謝物 B（動物、植物、土壌及び水中由来）、C（動物、植物及び土壌由来）、F（植物及び土壌由来）、N（動物、植物及び土壌由来）及び S（動物、植物、土壌及び水中由来）並びに原体混在物①、②及び③について、細菌を用いた復帰突然変異試験が、代謝物 G（動物、植物、土壌及び水中由来）について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウ

スを用いた *in vivo* 小核試験がそれぞれ実施された。

結果は表 42 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。代謝物 G のヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下又は非存在下で構造異常及び代謝活性化非存在下で数的異常が認められたが、経口投与により実施されたマウスを用いた *in vivo* 小核試験では陰性であった。（参照 2、70～80）

表 42 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<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/pKM101)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)	陰性
代謝物 C	<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/pKM101)	TA98 株 156～5,000 µg/プレート(+/-S9) TA100 株 156～5,000 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9) TA1535 株 313～5,000 µg/プレート(-S9) 156～5,000 µg/プレート(+S9) TA1537 株、WP2 <i>uvrA</i> 株 /pKM101 156～5,000 µg/プレート(-S9) 39.1～1,250 µg/プレート(+S9) (プレート法)	陰性
代謝物 F	<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)	TA98、TA1535 株、WP2 <i>uvrA</i> 株 333～5,000 µg/プレート(+/-S9) TA100、TA1537 株 33.3～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)	陰性
代謝物 G	<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)	333～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	500～700 µg/mL(-S9) 500～800 µg/mL(+S9) (4 時間処理、22 時間培養後標本作成)	陽性 ^a
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄：125、250、500 mg/kg 体重 雌：62.5、125、250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 時間後に採取)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 N	<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> (WP2uvrA 株)	333～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法)	陰性
代謝物 S	<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> (WP2uvrA 株/pKM101)	TA98 株 39.1～1,250 µg/プレート(-S9) 313～5,000 µg/プレート(+S9) TA100、TA1535 株、WP2uvrA 株 /pKM101 313～5,000 µg/プレート(+/-S9) TA1537 株 313～5,000 µg/プレート(-S9) 156～5,000 µg/プレート(+S9) (プレート法)	陰性
原体 混在物 ①	<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> (WP2uvrA /pKM101 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
原体 混在物 ②	<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> (WP2uvrA /pKM101 株)	39.1～1,250 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
原体 混在物 ③	<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> (WP2uvrA /pKM101 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 600 µg/mL(+/-S9)以上の用量で構造異常細胞及び 700 µg/mL(-S9)の用量で数値的異常の有意な増加が認められた。

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロロメゾチアズ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したジクロロメゾチアズを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のジクロロメゾチアズであり、ほかに代謝物B、C、D、E、F、G等の多数の代謝物が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。

ジクロロメゾチアズ及び代謝物Gを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジクロロメゾチアズの最大残留値は、だいこん（葉部）の7.58 mg/kgであった。代謝物Gの最大残留値は、だいこん（葉部）の0.03 mg/kgであった。

¹⁴Cで標識したジクロロメゾチアズのラットを用いた動物体内動態試験の結果、投与後48時間の吸収率は低用量投与群で10.7%~16.0%、高用量投与群で3.0%~5.0%であった。残留放射能濃度は主に肝臓、副腎、腎臓、脾臓及び脂肪で高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後168時間で糞中に87.4%TAR以上、尿中に1.4%TAR~4.9%TARが排泄された。投与後48時間の胆汁中排泄率は1.2%TAR~13.1%TARであった。尿中では代謝物L、N及びNのグルクロン酸抱合体、糞中では未変化のジクロロメゾチアズ、代謝物A1、B、I1、J1、K、L、M、N等、肝臓、腎臓及び血漿中では、主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが認められ、代謝物として肝臓ではC、I1、J、K、M、N及びSが、腎臓ではJ、K、L、N及びSが、血漿中ではK、N及びNのグルクロン酸抱合体が認められた。

各種毒性試験結果から、ジクロロメゾチアズ投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で星状膠細胞腫（悪性）及び精巢間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験において10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をジクロロメゾチアズ（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43に示されている。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、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世代繁殖試験の122 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ジクロロメゾチアズの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	1.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	122 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

表 43 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、600、2,000、6,000、 12,000 ppm	雄：902 雌：902	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、45.2、147、446、 902 雌：0、46.0、152、439、 902			
	90 日間 亜急性 毒性/神経毒性 併合試験	0、600、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：330 雌：393	雄：1,110 雌：1,330	雌雄：副腎皮質 束状帯空胞化 (亜急性神経毒 性は認められな い)
		雄：0、32.1、110、330、 1,110 雌：0、40.8、135、393、 1,330			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、600、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：321 雌：1,150	雄：1,070 雌：－	雄：星状膠細胞 腫（悪性）、精 巣間細胞腫 雌：毒性所見な し
		雄：0、31.8、103、321、 1,070 雌：0、33.1、112、347、 1,150			
	2 世代 繁殖試験	0、100、300、2,000、 15,000 ppm	親動物 P 雄：122 P 雌：145	親動物 P 雄：925 P 雌：1,070	親動物： 体重増加抑制等
		P 雄：0、6.01、18.3、 122、925 P 雌：0、7.02、21.7、 145、1,070 F ₁ 雄：0、7.17、21.6、 148、1,120 F ₁ 雌：0、8.05、24.7、 172、1,270	F ₁ 雄：148 F ₁ 雌：172 児動物 P 雄：122 P 雌：145 F ₁ 雄：148 F ₁ 雌：172	F ₁ 雄：1,120 F ₁ 雌：1,270 児動物 P 雄：925 P 雌：1,070 F ₁ 雄：1,120 F ₁ 雌：1,270	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、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：毒性所 見なし 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm	雄：1,130 雌：1,500	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、47.2、150、469、 1,130 雌：0、63.0、212、657、 1,500			
	18 か月 発がん性試験	0、300、1,000、3,000、 7,000 ppm	雄：948 雌：1,140	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認められない)
		雄：0、40.6、134、404、 948 雌：0、49.0、159、495、 1,140			
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：毒性所見 なし 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、 10,000、30,000 ppm	雄：1,160 雌：1,210	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、35.5、110、353、 1,160 雌：0、42.5、109、388、 1,210			
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1,250、5,000、 15,000、30,000 ppm	雄：937 雌：972	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、41.7、175、551、 937 雌：0、43.0、183、498、 972			
ADI			NOAEL：122 SF：100 ADI：1.2		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
A1	1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-(3-chloro-5-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-9-methyl-2,4-dioxo-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-1-ium-3-ide
B	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)- <i>N</i> -(3-methyl-2-pyridyl)acetamide
C	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-methylpyridine-2-amine
D	{2-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methylamino]-3-pyridyl}methanol
E	2-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]amino}pyridine-3-carboxylic acid
F	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)- <i>N</i> -(3-methyl-1-oxidopyridin-1-ium-2-yl)acetamide
G	3,5-dichlorobenzoic acid
H	3-methyl-1 <i>H</i> -pyridin-2-one
I	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)- <i>N</i> -(3-methyl-2-pyridyl)-2-oxoacetamide
I1	2-(3-chloro-5-hydroxyphenyl)- <i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]- <i>N</i> -(3-methyl-2-pyridyl)-2-oxoacetamide
I2	構造未知
J	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxy- <i>N</i> -(3-methyl-2-pyridyl)acetamide
J1	2-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl(3-methyl-2-pyridyl)amino]-1-(3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxyethanone
K	1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-(3,5-dichlorophenyl)-9-(hydroxymethyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-1-ium-3-ide
L	3-(3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxy-9-(hydroxymethyl)-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one
Lp	(<i>E</i>)-2-(3,5-dichlorophenyl)-3-hydroxy-3-{(<i>Z</i>)-[3-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyridin-2-ylidene]amino}prop-2-enoic acid
M	1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-9-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-1-ium-3-ide
N	3-(3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxy-9-methyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one
O	3-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-9-methyl-1 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one
Op	2-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-3-[(3-methyl-2-pyridyl)amino]-3-oxopropionic acid
Q	(2-chlorothiazol-5-yl)methanol
R	2-chlorothiazole-5-carboxylic acid
S	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)-2-[(3-methyl-2-pyridyl)oxy]acetamide
T	<i>N</i> [(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-2-(3,5-dichlorophenyl)-2-(3-methyl-2-pyridyl)acetamide
U	2-[(2-chlorothiazol-5-yl)methyl-(3-methyl-2-pyridyl)amino]-2-oxo-acetic acid
V	—

記号	化学名
原体 混在物①	-
原体 混在物②	-
原体 混在物③	-

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
Hgprt	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロキシン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 2015 年	1	138	2	1 ^a 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1	79.1	2	1 ^a 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1	102	2	1 ^a 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1	138	2	1 ^a 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
だいこん (露地) (根部) 2017 年	1	101~115	2	3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01		
	1	114	2	3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01		
だいこん (露地) (根部) 2018 年	1	138	2	3 7 14	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	138	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいこん (露地) (葉部) 2015 年	1	138	2	1 ^a 3 7	4.44 5.21 2.30	4.32 5.09 2.28		
	1	79.1	2	1 ^a 3 7	4.65 4.64 5.71	4.58 4.46 5.54		
	1	102	2	1 ^a 3 7	2.22 2.23 1.07	2.20 2.20 1.06		
	1	138	2	1 ^a 3 7	6.48 4.50 3.60	6.36 4.46 3.60		

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 2017 年	1	101~115	2	3 7 14 21	3.99 2.61 1.75 1.10	3.94 2.60 1.74 1.08		
	1	114	2	3 7 14 21	7.58 5.63 5.43 4.40	7.56 5.60 5.39 4.32		
だいこん (露地) (葉部) 2018 年	1	138	2	3 7 14	5.62 3.97 3.04	5.36 3.88 2.88	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01
	1	138	2	3 7 14	6.47 5.79 4.98	6.24 5.67 4.96	0.02 0.03 0.03	0.02 0.03 0.03
かぶ (施設) (根部) 2020/21 年	1	86.9	2	1 3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	82.3	2	1 3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	76.8	2	1 3 7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	86.9	2	1 3 7 14 21	2.63 3.13 2.20 0.36 0.23	2.62 3.11 2.19 0.36 0.22	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	82.3	2	1 3 7 14 21	5.07 5.22 4.30 2.29 1.69	5.06 5.19 4.27 2.27 1.69	<0.01 0.01 0.01 <0.01 <0.01	<0.01 0.01 0.01 <0.01 <0.01
	1	76.8	2	1 3 7 14 21	6.43 5.36 4.70 1.22 0.46	6.42 5.35 4.61 1.22 0.46	<0.01 0.01 0.02 <0.01 <0.01	<0.01 0.01 0.02 <0.01 <0.01

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 2015 年	1	132	2	1	0.14	0.14		
				3	0.07	0.07		
				7	0.10	0.10		
	1	102	2	1	0.99	0.98		
				3	0.81	0.81		
				7	0.82	0.80		
	1	115	2	1	0.17	0.17		
				3	0.11	0.11		
				7	0.13	0.12		
	1	115	2	1	1.12	1.11		
				3	1.21	1.20		
				7	0.65	0.64		
はくさい (露地) (茎葉) 2017 年	1	115	2	3	0.36	0.36		
				7	0.28	0.28		
				14	0.09	0.09		
				21	0.09	0.09		
	1	115~125	2	3	0.39	0.38		
				7	0.29	0.29		
				14	0.24	0.24		
				21	0.18	0.18		
キャベツ (露地) (葉球) 2015 年	1	123	2	1	0.59	0.58		
				3	0.47	0.46		
				7	0.32	0.32		
	1	123	2	1	0.02	0.02		
				3	<0.01	<0.01		
				7	<0.01	<0.01		
	1	93.8	2	1	0.10	0.10		
				3	0.13	0.13		
				7	0.07	0.07		
	1	78.7	2	1	0.16	0.16		
				3	0.23	0.22		
				7	0.10	0.10		
キャベツ (露地) (葉球) 2017 年	1	115	2	1	0.20	0.20		
				3	0.24	0.24		
				7	0.19	0.19		
	1	129	2	1	0.27	0.27		
				3	0.13	0.13		
				7	0.13	0.12		

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな (施設) (茎葉) 2019 年	1	86.9	2	1	2.92	2.92	<0.01	<0.01
				3	1.38	1.32	<0.01	<0.01
				7	0.38	0.38	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	88.3	2	1	3.24	3.22	<0.01	<0.01
				3	3.31	3.26	0.01	0.01
				7	1.40	1.38	<0.01	<0.01
				14	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				21	0.06	0.06	<0.01	<0.01
	1	73.1	2	1	3.25	3.24	<0.01	<0.01
				3	2.08	2.08	<0.01	<0.01
				7	1.02	1.02	<0.01	<0.01
				14	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みずな (施設) (茎葉) 2019 年	1	88.3	2	1	1.88	1.88		
				3	1.78	1.77		
				7	0.91	0.88		
				14	0.27	0.26		
				21	0.08	0.08		
	1	73.6/ 78.2	2	1	2.22	2.17		
				3	2.33	2.32		
				7	1.52	1.50		
		74.1	2	14	0.86	0.84		
				21	0.52	0.51		
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 2019 年	1	86.9	2	1	1.45	1.38	<0.01	<0.01
				3	0.93	0.88	<0.01	<0.01
				7	0.82	0.82	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92	2	1	2.44	2.38	<0.01	<0.01
				3	1.97	1.86	<0.01	<0.01
				7	1.42	1.40	<0.01	<0.01
				14	0.63	0.62	<0.01	<0.01
				21	0.30	0.28	<0.01	<0.01
	1	76.8	2	1	3.20	3.09	<0.01	<0.01
				3	2.66	2.61	0.01	0.01
				7	1.45	1.44	<0.01	<0.01
				14	0.13	0.13	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2015 年	1	132	2	1 ^a 3 7	0.32 0.31 0.17	0.32 0.31 0.16		
	1	138	2	1 ^a 3 7	0.71 0.65 0.57	0.71 0.64 0.56		
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2017 年	1	128	2	3 7 14	0.39 0.24 0.23	0.39 0.24 0.23		
	1	121	2	3 7 14	0.86 0.75 0.44	0.84 0.74 0.42		
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2018 年	1	129	2	3 7 14	0.37 0.22 0.10	0.36 0.22 0.10	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	129 130	2	3 7 14	0.29 0.31 0.20	0.28 0.30 0.19	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なばな (施設) (茎葉) 2019 年	1	73.6	2	1 3 7 14 21	1.54 1.01 0.35 0.08 <0.01	1.52 1.00 0.35 0.08 <0.01		
	1	88.8	2	1 3 7 14 21	0.47 0.30 0.14 0.04 0.02	0.46 0.30 0.14 0.04 0.02		
結球レタス (施設) (茎葉) 2017 年	1	102	2	1 3 7 14 21	1.37 0.89 0.64 0.09 0.03	1.36 0.88 0.64 0.08 0.03		
	1	115	2	1 3 7 14 21	1.13 0.82 0.80 0.41 0.23	1.12 0.81 0.80 0.41 0.23		

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)			
					ジクロロメゾチアズ		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値
結球レタス (施設) (茎葉) 2018 年	1	132	2	1	0.16	0.16	<0.01	<0.01
				3	0.16	0.16	<0.01	<0.01
				7	0.12	0.12	0.01	0.01
				14	0.12	0.12	0.01	0.01
				21	0.07	0.07	<0.01	<0.01
	1	115	2	1	0.97	0.96	<0.01	<0.01
				3	0.80	0.80	<0.01	<0.01
				7	0.14	0.14	<0.01	<0.01
				14	0.40	0.39	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	136	2	1	0.63	0.62	<0.01	<0.01
				3	0.57	0.56	<0.01	<0.01
				7	0.25	0.25	<0.01	<0.01
		133	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	138	2	1	0.63	0.62	<0.01	<0.01
				3	0.48	0.48	<0.01	<0.01
				7	0.41	0.41	<0.01	<0.01
				14	0.28	0.28	<0.01	<0.01
				21	0.22	0.20	<0.01	<0.01
リーフレタス (施設) (茎葉) 2019 年	1	90.2	2	1	5.33	5.12		
				3	6.12	6.00		
				7	5.67	5.46		
				14	4.26	4.10		
				21	3.15	3.14		
	1	73.6～ 91.1	2	1	2.67	2.66		
				3	1.96	1.94		
				7	0.94	0.92		
				14	0.04	0.04		
				21	<0.01	<0.01		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2019 年	1	92	2	1	2.06	2.00		
				3	1.03	1.02		
				7	0.53	0.52		
				14	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01		
	1	87.4	2	1	4.96	4.75		
				3	4.19	3.98		
				7	1.92	1.90		
				14	0.43	0.42		
				21	0.03	0.03		

／：データなし

- ・試験にはフロアブル剤が用いられた。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・農薬の使用時期（PHI）が、申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

<別紙4：推定摂取量>

農産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいこん類 (根)	0.01	33.0	0.33	11.4	0.11	20.6	0.21	45.7	0.46
だいこん類 (葉)	7.56	1.7	12.9	0.6	4.54	3.1	23.4	2.8	21.2
かぶ類(葉)	6.42	0.3	1.93	0.1	0.64	0.1	0.64	0.6	3.85
はくさい	1.20	17.7	21.2	5.1	6.12	16.6	19.9	21.6	25.9
キャベツ	0.58	24.1	14.0	11.6	6.73	19.0	11.0	23.8	13.8
こまつな	3.26	5.0	16.3	1.8	5.87	6.4	20.9	6.4	20.9
きょうな	2.32	2.2	5.10	0.4	0.93	1.4	3.25	2.7	6.26
チンゲン サイ	3.09	1.8	5.56	0.7	2.16	1.8	5.56	1.9	5.87
ブロッコ リー	0.84	5.2	4.37	3.3	2.77	5.5	4.62	5.7	4.79
その他のあ ぶらな科野 菜	1.52	3.4	5.17	0.6	0.91	0.8	1.22	4.8	7.30
レタス	6.00	9.6	57.6	4.4	26.4	11.4	68.4	9.2	55.2
合計			144		57.2		159		166

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数によるジクロロメゾチアズの平均残留値のうち最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照81）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたジクロロメゾチアズの推定摂取量（μg/人/日）
- ・かぶ（根）は、全データが定量限界（0.01 mg/kg）未満であったことから、摂取量の計算には用いなかった。
- ・『きょうな』については、みずなの値を用いた。
- ・『その他のあぶらな科野菜』については、なばなの値を用いた。
- ・『レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）』については、結球レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の高いリーフレタスの値を用いた。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 2 年 6 月 11 日付け厚生労働省発生食 0611 第 5 号）
- 2 ジクロロメゾチアズ 有効成分に関する試験成績の概要及び考察（2022 年 3 月 8 日）：全国農業協同組合連合会、一部公表
- 3 [¹⁴C] Dicloromezotiaz：Rate of Degradation in Five Aerobic Soils (GLP 対応)：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（イギリス）、2017 年、未公表
- 4 ¹⁴C-Dicloromezotiaz：Batch Equilibrium (Adsorption/ Desorption) in Five Soils (GLP 対応)：Advinus Therapeutics Ltd.（インド）、2015 年、未公表
- 5 [¹⁴C] Dicloromezotiaz：Adsorption/Desorption in Japanese Soils (GLP 対応)：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（イギリス）、2020 年、未公表
- 6 ¹⁴C-Dicloromezotiaz：Laboratory Study of Hydrolysis as a Function of pH (Revision No. 1) (GLP 対応)：Eurofins Advinus Ltd.（インド）、2021 年、未公表
- 7 Photodegradation of Dicloromezotiaz in pH 7 Buffer and Natural Water (GLP 対応)：Charles River.（イギリス）、2015 年、未公表
- 8 Dicloromezotiaz：土壌残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、2022 年、未公表
- 9 Metabolism Study of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in Radish (Japanese Daikon) (GLP 対応)：The Institute of Environmental Toxicology Project、2019 年、未公表
- 10 The Metabolism of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in Lettuce (GLP 対応)：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（イギリス）、2016 年、未公表
- 11 The Metabolism of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in Tomatoes Report Amendment 2 (GLP 対応)：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（イギリス）、2020 年、未公表
- 12 The Metabolism of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in Apples Report Amendment 1 (GLP 対応)：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（イギリス）、2019 年、未公表
- 13 ジクロロメゾチアズ キャベツ作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 14 ジクロロメゾチアズ キャベツ作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
- 15 ジクロロメゾチアズ はくさい作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 16 ジクロロメゾチアズ はくさい作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
- 17 ジクロロメゾチアズ だいこん作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表

- 18 ジクロロメゾチアズ だいこん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 19 ジクロロメゾチアズ だいこん作物残留試験:全国農業協同組合連合会営農技術センター、未公表
- 20 ジクロロメゾチアズ 20SC ブロッコリー作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 21 ジクロロメゾチアズ ブロッコリー作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
- 22 ジクロロメゾチアズ ブロッコリー作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
- 23 ジクロロメゾチアズ こまつな作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
- 24 ジクロロメゾチアズ みずな作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2020 年、未公表
- 25 ジクロロメゾチアズ なばな作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2020 年、未公表
- 26 ジクロロメゾチアズ 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 27 ジクロロメゾチアズ 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
- 28 ジクロロメゾチアズ リーフレタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2020 年、未公表
- 29 ジクロロメゾチアズ サラダ菜作物残留試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2020 年、未公表
- 30 ジクロロメゾチアズ チンゲンサイ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
- 31 ジクロロメゾチアズ かぶ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
- 32 ジクロロメゾチアズ 後作物残留試験:全国農業協同組合連合会営農技術センター、2019 年、未公表
- 33 Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in the Sprague Dawley Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (イギリス)、2019 年、未公表
- 34 Metabolism of 3 Radiolabeled Forms of [¹⁴C] Dicloromezotiaz in the Rat – Pilot Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (イギリス)、2017 年、未公表
- 35 Dicloromezotiaz Technical: Acute Oral Toxicity – Limit Test in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs. (米国)、2015 年、未公表

- 36 Dicloromezotiaz Technical: Repeated-Dose Oral Toxicity 28-Day Feeding Study in Rats : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、未公表
- 37 Dicloromezotiaz Technical: Subchronic Toxicity and Neurotoxicity 90-Day Feeding Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、Experimental Pathology Laboratories, Inc. (米国)、Histo-Scientific Research Laboratories, Inc. (米国)、2014 年、未公表
- 38 Dicloromezotiaz Technical: Repeated-Dose Oral Toxicity 28-Day Feeding Study in Mice (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers Laboratory. (米国)、2013 年、未公表
- 39 Dicloromezotiaz Technical: Subchronic Oral Toxicity 90-Day Feeding Study in Mice (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2014 年、未公表
- 40 Dicloromezotiaz Technical: 28-Day Oral Toxicity/Palatability Study in Beagle Dogs (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、2014 年、未公表
- 41 Dicloromezotiaz Technical: Subchronic Oral Toxicity 90-Day Feeding Study in Beagle Dogs (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2014 年、未公表
- 42 Dicloromezotiaz Technical: Chronic Toxicity 1-Year Feeding Study in Beagle Dogs (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2017 年、未公表
- 43 Dicloromezotiaz Technical: Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity 2-Year Feeding Study in Rats (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、2020 年、未公表
- 44 Dicloromezotiaz Technical: Oncogenicity 18-Month Feeding Study in Mice (GLP 対応) : Korea Institute of Toxicology. (韓国)、2019 年、未公表
- 45 Dicloromezotiaz Technical: Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、Experimental Pathology Laboratories, Inc. (米国)、2016 年、未公表
- 46 Dicloromezotiaz Technical: Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
- 47 Dicloromezotiaz Technical: Developmental Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2014 年、未公表
- 48 An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of Dicloromezotiaz Technical in Rabbits (GLP 対応) : WIL Research. (米国)、2014 年、未公表
- 49 Dicloromezotiaz Technical: Bacterial Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : BioReliance Corporation & Alliance Pharma. Inc. (米国)、2014 年、未公表
- 50 Dicloromezotiaz Technical: *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (CHO/HGPRT Assay) (GLP 対応) : BioReliance Corporation & Alliance

- Pharma. Inc. (米国)、2014 年、未公表
- 51 Dicloromezotiaz Technical: *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers & Alliance Pharma. Inc. (米国)、2014 年、未公表
 - 52 Dicloromezotiaz Technical: Mouse Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers & Alliance Pharma. Inc. (米国)、2014 年、未公表
 - 53 Dicloromezotiaz Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2016 年、未公表
 - 54 Dicloromezotiaz Technical: Inhalation Median Lethal Concentration (LC₅₀) Study in Rats (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2013 年、未公表
 - 55 Dicloromezotiaz Technical: Dermal Sensitization – Magnusson Kligman Maximization Method (GLP 対応) : Eurofins Product Safety Labs. (米国)、2013 年、未公表
 - 56 Dicloromezotiaz Technical: Primary Skin Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Labs. (米国)、2013 年、未公表
 - 57 Dicloromezotiaz Technical: Primary Eye Irritation in Rabbits (GLP 対応) : Product Safety Labs. (米国)、2013 年、未公表
 - 58 Dicloromezotiaz: In Vitro Androgen Receptor Binding Assay Using Rat Prostate Cytosol : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2012 年、未公表
 - 59 Dicloromezotiaz Technical: 3-Day Uterotrophic Assay for Detecting Estrogenic Activity : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2012 年、未公表
 - 60 Dicloromezotiaz Technical: 15-Day Intact Male Assay for Detecting Endocrine Activity : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2013 年、未公表
 - 61 Acute Oral Dose Toxicity Study of Metabolite B in Sprague -Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 62 Metabolite C: Acute Oral Toxicity Study in Rats -Up-and-Down Procedure (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2014 年、未公表
 - 63 Acute Oral Dose Toxicity Study of Metabolite F in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 64 Acute Oral Dose Toxicity Study of Metabolite G in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 65 Acute Oral Dose Toxicity Study of Metabolite N in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表

- 年、未公表
- 66 Acute Oral Dose Toxicity Study of Metabolite S in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 67 Acute Oral Dose Toxicity Study of Impurity ①in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 68 Acute Oral Dose Toxicity Study of Impurity ②in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
 - 69 Acute Oral Dose Toxicity Study of Impurity ③in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
 - 70 Bacterial Reverse Mutation Test of Metabolite B (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 71 Bacterial Reverse Mutation Test of Metabolite C (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 72 Metabolite F: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2016 年、未公表
 - 73 Metabolite G: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2016 年、未公表
 - 74 Metabolite G: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2016 年、未公表
 - 75 *In Vivo* Micronucleus Test of Metabolite G in ICR Mice (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 76 Metabolite N: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : DuPont Haskell Global Centers. (米国)、2016 年、未公表
 - 77 Bacterial Reverse Mutation Test of Metabolite S (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2019 年、未公表
 - 78 Bacterial Reverse Mutation Test of Impurity ① (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
 - 79 Bacterial Reverse Mutation Test of Impurity ② (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
 - 80 Bacterial Reverse Mutation Test of Impurity ③ (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
 - 81 平成 17～19 年度食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

**ジクロロメゾチアズに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 令和5年2月22日～令和5年3月23日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 ジクロロメゾチアズに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

農薬「ジクロロメゾチアズ」評価書の変更点

修正箇所	第 895 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
4 ページ 上から 19 行目	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 世代繁殖試験の 122 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) 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 世代繁殖 <u>毒性</u> 試験の 122 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

※ 修正箇所は、第 890 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：削除部分