

(案)

農薬評価書

ジクロベンチアゾクス

2019年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

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専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	15
(3) ヤギ(代謝物 M14).....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) 水稻.....	18
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(3) 好氣的土壌中運命試験(分解物 M8).....	23
(4) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験.....	24
(2) 水中光分解試験.....	25
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物残留試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	28
8. 急性毒性試験.....	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	31

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	31
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	32
(4) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M1、ラット)	33
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M2、ラット)	33
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)	36
1 2. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット)	37
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	38
1 3. 遺伝毒性試験	38
III. 食品健康影響評価	42
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	46
・ 別紙 2 : 検査値等略称	47
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	48
・ 参照	51

<審議の経緯>

- 2018年 8月 1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：稲）
- 2018年 11月 21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1121第9号）、関係書類の接受（参照1～60）
- 2018年 11月 27日 第722回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 1月 21日 第79回農薬専門調査会評価第二部会
- 2019年 3月 1日 第168回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 3月 12日 第734回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（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>

（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） 桑形麻樹子 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168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

ベンゾイソチアゾール環及びイソチアゾール環を有する殺菌剤「ジクロベンチアゾクス」(CAS No. 957144-77-3)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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(水稻)、作物残留、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)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジクロベンチアゾクス投与による影響は主に体重(増加抑制)、血液(貧血等:イヌ)、肝臓(胆管肥大/過形成等)及び十二指腸(絨毛上皮肥大/過形成)に認められた。発がん性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロベンチアゾクス(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/発がん性併合試験における5.03 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジクロベンチアゾクス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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロベンチアゾクス

英名：dichlobentiazox

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(3,4-ジクロロ-1,2-チアゾール-5-イルメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール
=1,1-ジオキシド

英名：3-(3,4-dichloro-1,2-thiazol-5-ylmethoxy)-1,2-benzothiazole
1,1-dioxide

CAS (No. 957144-77-3)

和名：3-[(3,4-ジクロロ-5-イソチアゾルイル)メトシキ]-1,2-
ベンズイソチアゾール=1,1-ジオキシド

英名：3-[(3,4-dichloro-5-isothiazoly1)methoxy]-1,2-
benzisothiazole 1,1-dioxide

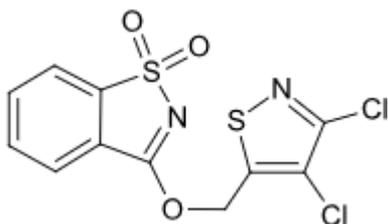
4. 分子式

$C_{11}H_6Cl_2N_2O_3S_2$

5. 分子量

349.21

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロベンチアゾクスは、クマイイ化学工業株式会社により開発されたベンゾイソチアゾール環及びイソチアゾール環を有する殺菌剤であり、植物のサリチル酸経路を活性化して病害抵抗性を誘導することにより防除効果を発揮すると考えられ

ている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）がなされている。海外では登録されていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ジクロベンチアゾクス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]ジクロベンチアゾクス」という。）、イソチアゾール環の 4 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[iso- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス」という。）、代謝物 M8 のイソチアゾール環の 4 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[iso- ^{14}C]M8」という。）並びに代謝物 M14 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]M14」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）からジクロベンチアゾクスの濃度（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. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス又は [iso- ^{14}C]ジクロベンチアゾクスを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (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。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能の吸収は速やかで、 T_{max} は全血及び血漿でほぼ同じであった。[phe- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群に比べて [iso- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群で全血及び血漿の C_{max} は同程度又はやや高く、[iso- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群に比べて [phe- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群で $T_{1/2}$ が長く、AUC は高値を示した。

いずれの標識体においても、高用量投与群における C_{max} 及び AUC はいずれも低用量投与群に対して用量比以下の増加であった。また、AUC の全血/血漿比から、投与放射能は [phe- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群では血漿及び赤血球に均等に分布し、[iso- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群における赤血球への分布は [phe- ^{14}C]ジクロベンチアゾクス投与群より少ないと考えられた。（参照 2、3）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス				[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス			
	投与量	5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	3	2	4	2	1	2	0.5	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.424	0.422	4.08	3.62	0.679	0.396	4.87	3.94
	T _{1/2} (hr)	12	12	24	48	3	4	4	6
	AUC(hr・µg/g)	12.2	11.7	164	162	3.04	2.44	30.3	26.6
血漿	T _{max} (hr)	3	2	4	2	1	1	0.5	0.5
	C _{max} (µg/g)	0.633	0.617	6.12	5.54	1.17	0.679	8.41	6.77
	T _{1/2} (hr)	9	9	24	24	3	4	4	4
	AUC(hr・µg/g)	11.4	11.8	159	155	4.20	3.51	53.2	43.9

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における胆汁、尿、肝臓、ケージ洗浄液及びカーカス¹中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与で 30.8%~32.5%、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与で 63.6%~80.9%であると考えられた。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス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。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いた動物から投与 72 時間後に試料を採取して、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 2 に示されている。

残留放射能濃度は、いずれの投与群においても腎臓、肝臓及び血漿で比較的高く認められ、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では、用量にかかわらず生殖器及び脂肪において雄に比べて雌で高く分布する傾向が認められた。（参照 2、3）

¹ 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2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 72 時間後	
[phe- ¹⁴ C] ジクロ ベンチア ゾクス	5 mg/kg 体重	雄	腎臓(2.57)、肝臓(0.779)、血漿(0.663)、全血(0.453)、肺(0.247)、甲状腺(0.241)、心臓(0.202)、下垂体(0.202)、血球(0.200)、副腎(0.175)、脾臓(0.164)、精巣上体(0.140)、骨髄(0.132)、精巣(0.110)、骨格筋(0.103)、腹部脂肪(0.080)、骨(0.077)、脳(0.027)	血球(0.112)、肝臓(0.103)、全血(0.087)、血漿(0.066)、腎臓(0.042)、肺(0.023)、心臓(0.020)、甲状腺(0.018)、脾臓(0.015)、副腎(0.013)、精巣上体(0.012)、精巣(0.011)、骨(0.009)、骨格筋(0.006)、腹部脂肪(0.005)、脳(0.004)	
		雌	腎臓(1.68)、血漿(0.551)、肝臓(0.466)、全血(0.396)、子宮(0.241)、卵巣(0.219)、肺(0.218)、骨(0.204)、心臓(0.189)、血球(0.188)、甲状腺(0.188)、下垂体(0.186)、副腎(0.183)、骨髄(0.181)、脾臓(0.152)、骨格筋(0.122)、腹部脂肪(0.090)、脳(0.025)	血球(0.107)、全血(0.084)、肝臓(0.069)、血漿(0.067)、腎臓(0.041)、肺(0.025)、子宮(0.020)、卵巣(0.017)、心臓(0.016)、脾臓(0.015)、副腎(0.011)、骨(0.007)、腹部脂肪(0.005)、骨格筋(0.005)、脳(0.003)	
	200 mg/kg 体重	雄	腎臓(17.8)、血漿(9.12)、肝臓(8.18)、全血(6.03)、肺(3.08)、心臓(2.48)、血球(2.29)、甲状腺(2.24)、下垂体(2.08)、副腎(1.84)、脾臓(1.68)、精巣上体(1.66)、骨髄(1.56)、精巣(1.37)、骨格筋(1.00)、腹部脂肪(0.854)、骨(0.748)、脳(0.321)	血球(1.37)、肝臓(1.15)、全血(1.07)、腎臓(0.836)、血漿(0.829)、甲状腺(0.499)、肺(0.400)、脾臓(0.275)、心臓(0.265)、副腎(0.236)、精巣上体(0.222)、精巣(0.172)	
		雌	腎臓(22.5)、血漿(8.02)、肝臓(7.15)、全血(5.28)、甲状腺(3.84)、卵巣(3.27)、肺(2.96)、子宮(2.86)、副腎(2.75)、心臓(2.37)、下垂体(2.23)、脾臓(2.01)、腹部脂肪(1.78)、骨髄(1.74)、血球(1.62)、骨格筋(1.09)、骨(0.908)、脳(0.365)	血球(1.49)、全血(1.12)、肝臓(0.893)、腎臓(0.847)、血漿(0.846)、肺(0.456)、心臓(0.406)、脾臓(0.396)、子宮(0.215)、副腎(0.155)、骨格筋(0.068)、腹部脂肪(0.064)	
	[iso- ¹⁴ C] ジクロ ベンチア ゾクス	5 mg/kg 体重	雄	腎臓(7.87)、肝臓(2.22)、血漿(1.69)、全血(0.980)、肺(0.472)、心臓(0.395)、下垂体(0.390)、腹部脂肪(0.333)、甲状腺(0.285)、精巣上体(0.242)、副腎(0.241)、脾臓(0.211)、骨髄(0.172)、精巣(0.154)、血球(0.128)、骨格筋(0.108)、骨(0.102)、脳(0.047)	腎臓(0.163)、肝臓(0.023)、肺(0.011)、血球(0.010)、脾臓(0.005)、全血(0.004)、心臓(0.003)、精巣上体(0.003)、腹部脂肪(0.003)、精巣(0.002)、骨(0.002)、骨格筋(0.002)、脳(0.001)、血漿(ND)
			雌	腎臓(5.32)、腹部脂肪(1.64)、肝臓(1.47)、血漿(1.12)、卵巣(0.974)、子宮(0.851)、全血(0.626)、肺(0.326)、副腎(0.287)、脾臓(0.259)、心臓(0.246)、甲状腺(0.208)、下垂体(0.178)、骨髄(0.128)、骨格筋(0.070)、骨(0.060)、脳(0.046)、血球(ND)	腎臓(0.141)、肝臓(0.053)、甲状腺(0.018)、肺(0.012)、血球(0.010)、全血(0.004)、子宮(0.004)、脾臓(0.003)、副腎(0.003)、血漿(ND)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 72 時間後
	200 mg/kg 体重	雄	腎臓(30.1)、肝臓(9.11)、血漿(7.14)、全血(4.13)、肺(2.41)、下垂体(1.96)、甲状腺(1.86)、心臓(1.86)、副腎(1.44)、腹部脂肪(1.18)、脾臓(1.11)、精巣上体(0.926)、骨髄(0.715)、骨(0.608)、骨格筋(0.598)、精巣(0.480)、血球(0.477)、脳(0.310)	腎臓(2.12)、肝臓(0.379)、肺(0.179)、血球(0.120)、全血(0.061)、血漿(ND)
		雌	腎臓(18.9)、肝臓(5.79)、血漿(5.33)、全血(3.08)、卵巣(2.21)、子宮(2.21)、腹部脂肪(1.93)、肺(1.79)、甲状腺(1.44)、心臓(1.35)、副腎(1.21)、下垂体(1.11)、脾臓(1.10)、骨髄(0.773)、骨(0.461)、骨格筋(0.428)、脳(0.340)、血球(0.091)	腎臓(1.96)、肝臓(0.758)、肺(0.195)、血球(0.135)、全血(0.064)、脾臓(0.060)、血漿(ND)

ND : 検出されず

^a : [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスでは、低用量投与群の雄で投与 3 時間後、雌で投与 2 時間後、高用量投与群の雄で投与 4 時間後、雌で投与 2 時間後。[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスでは、低用量投与群の雌雄で投与 1 時間後、高用量投与群の雌雄で投与 0.5 時間後。

③ 代謝

分布試験 [1. (1)②] で得られた血漿、肝臓及び腎臓、並びに排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 3、尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物プロファイルに明らかな性差は認められなかった。

尿、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓中において、未変化のジクロベンチアゾクスは検出されず、主要代謝物として、尿中では M3、M12、M15 等、胆汁中では M19 等、血漿、肝臓及び腎臓中では M1、M2、M3、M8、M8/M19、M11/12、M15 及び M19 がそれぞれ認められた。

糞中の主要成分として、未変化のジクロベンチアゾクスのほか、代謝物 M1、M3、M22 等が認められた。

ラットにおけるジクロベンチアゾクスの主要代謝経路は、①イミダートの加水分解によるフェニル環代謝物 M3 及びイソチアゾール環代謝物 M1 の生成、②代謝物 M3 のアミノメタン抱合体 (M22) への変換、③代謝物 M1 の酸化による代謝物 M2 の生成及び代謝物 M2 の脱塩素化による代謝物 M8 の生成、④代謝物 M1 のアセチルグルタチオン抱合体 (M21)、グルタミル-システイン抱合体 (M20)、システイン抱合体 (M19) 及びメルカプツール酸抱合体 (M15) の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表3 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与量	性別	試料	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	5 mg/kg 体重	雄	血漿	M11/M12(10.8)、M3(9.8)
			肝臓	M11/M12(22.3)、M3(13.9)
			腎臓	M11/M12(18.6)、M3(7.7)
		雌	血漿	M11/M12(10.8)、M3(9.8)
			肝臓	M11/M12(26.6)、M3(3.6)
			腎臓	M11/M12(22.8)、M3(5.1)
	200 mg/kg 体重	雄	血漿	M3(4.4)、M11/M12(3.7)
			肝臓	M11/M12(12.3)
			腎臓	M11/M12(17.5)、M3(9.9)
		雌	血漿	M3(16.2)、M11/M12(8.2)
			肝臓	M11/M12(19.6)
			腎臓	M3(20.8)、M11/M12(12.8)
[iso- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	5 mg/kg 体重	雄	血漿	M15(66.8)、M2(1.2)
			血漿 ^a	M15(62.7)、M8/M19(22.7)、M2(2.4)
			肝臓	M15(21.3)、M8(2.3)、M1(1.7)、M2(1.1)
			肝臓 ^a	M8/M19(52.4)、M15(23.1)
			腎臓	M8(15.8)、M15(3.4)、M2(1.7)、M1(1.6)
			腎臓 ^a	M19(34.3)、M8(25.9)、M15(4.3)、M2(1.9)
	200 mg/kg 体重	雌	血漿	M15(45.8)、M2(6.6)
			肝臓	M15(27.6)、M1(9.3)、M2(3.0)、M8(1.4)
			腎臓	M8(9.2)、M1(5.3)、M2(4.7)、M15(3.2)
		雄	血漿	M15(43.7)、M2(12.4)
			肝臓	M15(20.0)、M1(9.9)、M2(4.5)
			腎臓	M2(7.8)、M8(7.4)、M1(3.4)
雌	血漿	M15(32.4)、M2(11.3)		
	肝臓	M15(15.0)、M1(7.3)、M2(2.8)		
	腎臓	M8(8.9)、M2(7.3)、M1(3.8)		

注) ・試料採取時間は、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス低用量投与群の雄で投与3時間後、雌で投与2時間後、高用量投与群の雄で投与4時間後、雌で投与2時間後。[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス低用量投与群の雌雄で投与1時間後、高用量投与群の雌雄で投与0.5時間後。

・いずれの試料においても、未変化のジクロベンチアゾクスは認められていない。

a : HPLCによる分析結果。他の試料はTLCによる分析結果。

表 4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	ジクロベンチアゾクス	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	5 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M3(9.0)、M12(6.8)、M11(0.5)
			糞	3.4	M3(9.0)、M11(3.5)、M12(3.5)、M22(1.8)
		雌	尿	ND	M3(7.6)、M12(6.2)、M11(0.4)
			糞	4.0	M3(10.4)、M12(3.8)、M11(2.1)、M22(1.4)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M3(3.3)、M12(0.9)
			糞	29.5	M3(10.6)、M22(3.7)、M11(1.6)、M12(0.6)
		雌	尿	ND	M3(3.2)、M12(1.5)
			糞	22.0	M3(16.0)、M11(3.3)、M22(2.1)、M12(0.6)
[iso- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	5 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M15(49.9)、M2(0.7)、M1(0.3)
			糞	3.7	M1(21.8)
			胆汁① ^a	ND	M19(16.8)、M21(9.4)、M20(3.4)、M15(2.2)
			胆汁② ^b	ND	M19(18.5)、M20(6.2)、M21(2.1)
	雌	尿	ND	M15(36.1)、M2(3.1)、M1(0.6)	
		糞	2.5	M1(20.6)	
	200 mg/kg 体重	雄	尿	ND	M15(13.1)、M2(0.4)、M1(0.3)
			糞	25.9	M1(44.7)
		雌	尿	ND	M15(7.8)、M2(1.0)、M1(0.3)
			糞	29.0	M1(39.7)

注) 試料採取時間はいずれも投与後 24 時間。胆汁のみ HPLC による分析結果、他は TLC による分析結果。

ND : 検出されず

a : Wistar Hannover ラットから採取された試料

b : SD ラットから採取された試料

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを低用量又は高用量で単回経口投与して、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 5 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与放射能は、主に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では糞中、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群の低用量投与群では尿中、高用量投与群では糞中にそれぞれ排泄された。(参照 2、3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス				[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス			
		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-24 時間	27.8	25.9	8.26	7.46	58.9	53.6	15.9	12.1
	0-48 時間	28.7	27.2	8.62	7.68	59.5	54.8	16.3	12.5
	0-72 時間	28.9	27.4	8.66	7.73	59.7	55.1	16.4	12.7
糞	0-24 時間	58.7	55.8	73.2	84.2	31.9	35.8	76.3	75.5
	0-48 時間	62.1	58.2	76.4	85.4	32.6	37.8	77.5	76.8
	0-72 時間	62.8	59.8	76.5	85.5	32.7	38.2	77.7	78.7
ケージ洗浄液 ^a		2.55	2.02	0.48	0.66	2.82	3.07	1.35	1.45
呼気 ^b		ND	ND	ND	ND	0.02	0.03	ND	ND
組織 ^{a, §}		0.36	0.30	0.12	0.11	0.09	0.11	0.02	0.04
カーカス ^a		0.25	0.26	0.09	0.07	0.15	0.13	0.05	0.03

ND：検出されず

§：体内分布試験 [1. (1)②] で得られた主要組織での合算値

a：投与 72 時間後に採取

b：投与後 24 時間の試料

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 6 匹）に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群において、雄に比べて雌で投与放射能の胆汁中排泄率及び総回収率が低かったことから、SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを低用量で単回経口投与する胆汁中排泄試験が追加実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

Wistar Hannover ラットを用いた試験における胆汁中排泄率は、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では雄で 0.55%TAR、雌で 0.43%TAR、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では雄で 36.7%TAR、雌で 16.2%TAR であった。[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群における尿中排泄率は、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における尿中排泄率に比べて低かったことから、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では胆汁中放射能の一部は腸肝循環していると考えられた。

[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを投与した SD ラットの胆汁中排泄率には、Wistar Hannover ラットで認められた性差はなかった。（参照 2、3）

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス		[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス			
		5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重			
		Wistar Hannover ラット		Wistar Hannover ラット		SD ラット	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	0-24 時間	0.52	0.40	36.6	16.1	34.6	25.8
	0-48 時間	0.55	0.43	36.7	16.2	34.7	25.9
尿	0-24 時間	27.2	27.6	42.1	43.1	31.7	44.4
	0-48 時間	29.0	30.5	43.1	45.1	32.0	45.2
糞	0-24 時間	55.5	41.1	20.4	19.4	36.7	18.4
	0-48 時間	68.0	58.6	21.4	21.7	37.3	19.4
肝臓 ^a		0.08	0.06	0.02	0.03	0.02	0.04
カーカス ^a		0.44	0.46	0.23	0.27	ND	0.12
消化管及び内容物 ^a		0.53	0.94	0.03	0.03	0.01	0.02
ケージ洗浄液 ^a		0.75	1.02	0.84	1.97	0.39	1.32

ND : 検出されず

^a : 投与 48 時間後に採取

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、雌 1 頭）に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 10 mg/kg 体重/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 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 6～10 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

投与放射能は、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では、尿中に 19.7%TAR、糞中に 55.9%TAR、ケージ洗浄液中に 0.6%TAR 排出され、消化管内容物に 15.0%TAR、膀胱尿に 0.8%TAR 認められた。胆汁、乳汁及び組織中の残留放射能はいずれも 0.1%TAR 未満であった。[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では、尿中に 38.2%TAR、糞中に 32.2%TAR、ケージ洗浄液に 2.1%TAR 排出され、消化管内容物に 13.1%TAR、膀胱尿に 1.3%TAR、胆汁に 0.1%TAR 認められた。乳汁及び組織中の残留放射能はいずれも 0.2%TAR 以下であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも投与 2 日に定常状態となり、水溶性画分及び脂肪画分中の残留放射能濃度はほぼ同じであった。組織中の残留放射能濃度は、いずれの投与群においても腎臓で高かった。

乳汁及び組織中で未変化のジクロベンチアゾクスは認められず、主要代謝物として、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では M3（腎臓）及び M12（乳汁、肝臓及び腎臓）がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。[iso-¹⁴C]ジクロベン

チアゾクス投与群では代謝物 M2、M8 及び M15 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。主要成分として認められた極性物質の化学的特徴付けの結果、乳汁及び腎臓中の極性物質に代謝物 M1 のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が含まれると考えられた。

尿中で未変化のジクロベンチアゾクスは認められず、主要代謝物として M12 が認められた。糞中では、未変化のジクロベンチアゾクスのほか、主要代謝物として M1、M3 等が認められた。

ヤギにおけるジクロベンチアゾクスの主要代謝経路は、イミダートの加水分解による代謝物 M1、M3 及び M12 の生成であり、代謝物 M1 は更にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合を受けると考えられた。(参照 2、4)

表 7 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	ジクロベンチアゾクス	代謝物	
[phe- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	乳汁	投与 1 日	0.019		
		投与 2 日	0.028		
		投与 3 日	0.027	ND	M12(77.5)、極性物質(8.0)、M3(3.5)
		投与 4 日	0.027		
	血漿	0.039			
	全血	0.038			
	肝臓 ^{§1}	0.031	ND	極性物質(27.7)、M12(24.5)、M3(2.5)	
	腎臓 ^{§2}	0.115	ND	M12(40.4)、極性物質(33.8) ^a 、M3(11.2)	
	脂肪	皮下	0.002		
		腎周囲	<LOQ		
		大網	<LOQ		
	筋肉	腰部	0.004		
		前肢	0.004		
		臀部	0.005		
	胆汁	0.029			
	尿	—	ND	M12(12.1)、M3(4.8)、極性物質(1.5)	
糞	—	0.3	M3(13.0)、極性物質(3.2)、M12(2.0)、M4(0.6)、M14(0.3)		
[iso- ¹⁴ C] ジクロベンチアゾクス	乳汁	投与 1 日	0.017		
		投与 2 日	0.025		
		投与 3 日	0.024	ND	極性物質(85.1) ^b
		投与 4 日	0.022		
	血漿	0.099			
	全血	0.068			
	肝臓	0.175	ND	極性物質(39.9)、M8(0.4)、M15(0.4)、M2(0.3)	
	腎臓	0.309	ND	極性物質(90.2) ^c 、M2(3.1)、M8(0.8)、M15(0.8)	

標識体	試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	ジクロロベンチアゾクス	代謝物		
	脂肪	皮下	0.004			
		腎周囲	0.004			
		大網	0.003			
	筋肉	腰部	0.006			
		前肢	0.005			
		臀部	0.005			
		胆汁	1.87			
		尿	—		ND	極性物質(34.7)、M15(1.7)、M2(1.6)、M8(0.1)
		糞	—		0.2	M1(19.9)、極性物質(2.4)

注) 血漿及び全血はと殺時、尿及び糞は投与後 5 日に採取。

ND：検出されず、—：該当なし、／：分析されず、<LOQ：定量限界未満

§1：極性 TLC の結果、代謝物 M3 が 13.5%TRR 認められた。

§2：極性 TLC の結果、代謝物 M3 が 9.8%TRR、代謝物 M12 が 36.0%TRR 認められた。

a：酵素処理の結果、代謝物 M3 の抱合体が含まれると考えられた。

b：溶媒抽出画分を酵素処理した結果、代謝物 M1 のグルクロン酸抱合体が 19.3%TRR 認められた。

c：溶媒抽出画分を酵素処理した結果、代謝物 M1 の硫酸抱合体が 29.9%TRR 認められた。

(3) ヤギ (代謝物 M14)

泌乳ヤギ (ブリティッシュザーネン種、雌 1 頭) に [phe-¹⁴C]M14 を 10 mg/kg 体重/日 (10 mg/kg 飼料相当) の用量²で 1 日 1 回、5 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 8 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び主要成分は表 8 に示されている。

投与放射能は尿中に 70.1%TAR、糞中に 13.0%TAR、ケージ洗浄液中に 2.0%TAR 排出され、胆汁、乳汁及び組織中の残留放射能はいずれも 0.1%TAR 未満であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与 1 日から定常状態となり、水溶性画分及び脂肪画分中の残留放射能濃度はほぼ同等であった。組織中の残留放射能濃度は、腎臓で高く認められた。

未変化の M14 は、肝臓、腎臓、尿及び糞中にそれぞれ 74.4%TRR、84.4%TRR、58.9%TRR 及び 11.9%TRR 認められた。また、腎臓で極性物質が 12.0%TRR 認められ、酵素処理の結果、M14 の硫酸抱合体であると考えられた。

代謝物 M14 はヤギ体内で蓄積又は代謝され難く、速やかに排泄されることが考えられた。(参照 2、5)

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出された乳牛における代謝物 M14 の予想飼料最大負荷量 (0.138 mg/kg) に比べて高かった。

表 8 各試料中の残留放射能濃度及び主要成分 (%TRR)

試料		総残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	主要成分
乳汁	投与 1 日	0.005	
	投与 2 日	0.006	
	投与 3 日	0.006	
	投与 4 日	0.006	
血漿		0.042	
全血		0.026	
肝臓		0.012	M14(74.4)、極性物質(11.3)
腎臓		0.091	M14(84.4)、極性物質(12.0) ^a
脂肪	皮下	0.002	
	腎周囲	<LOQ	
	大網	<LOQ	
筋肉	腰部	0.002	
	前肢	0.002	
	臀部	0.002	
胆汁		0.430	
尿		—	M14(58.9)、極性物質(8.8)
糞		—	M14(11.9)

注) 血漿及び全血はと殺時、尿及び糞は投与後 5 日に採取。

— : 該当なし、/ : 分析されず、<LOQ : 定量限界未満

a : β -グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理の結果、代謝物 M14 の硫酸抱合体と考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

育苗箱に水稻（品種：コシヒカリ）を播種し、播種 3~4 週後（3 葉期）に粒剤に調製した [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 200 g ai/ha の用量で散布（以下 [2.] において「育苗箱処理」という。）、又は育苗箱処理後に苗をプラスチック容器に移植し、粒剤に調製した [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 300 g ai/ha の用量で収穫 75~84 日前及び 30 日前に湛水散布し（以下 [2.] において「育苗箱及び水面処理」という。）、収穫 29 日前（中間採取）及び収穫期に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。中間採取試料は青刈茎葉及び根、収穫期試料は稲わら、もみ殻、玄米及び根に分けられ、それぞれ分析試料とされた。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 9 及び 10 に示されている。

育苗箱処理区では、未変化のジクロベンチアゾクスはもみ殻及び根に最大 0.5%TRR 及び 66.8%TRR（収穫期）認められ、主要代謝物として青刈茎葉で M2、M4 及び M14、稲わらで M14、根で M1 及び M2 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

育苗箱及び水面処理区では、未変化のジクロベンチアゾクスは青刈茎葉、もみ殻及び根に最大 14.3%TRR、0.9%TRR 及び 69.6%TRR（収穫期）認められ、主要代謝物として青刈茎葉で M3 及び M14、稲わらで M2、M3 及び M14、根で M1、M2 及び M3 がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

もみ殻及び玄米では処理放射能の大部分（63.1%TRR～96.7%TRR）は非抽出画分に存在し、植物体構成成分として取り込まれることが示唆された。（参照 2、6）

表 9 各試料における放射能分布及び代謝物（[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区）

処理区	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分								非抽出画分
			溶媒抽出 ^a	ジクロベンチアゾクス	M3	M4	M12	M12抱合体	M14	極性物質	
育苗箱処理	青刈茎葉	0.779	82.6 (0.643)	ND	5.4 (0.042)	10.6 (0.083)	ND	ND	41.3 (0.322)	16.5 (0.129)	17.4 (0.136)
	稲わら	0.906	64.3 (0.583)	ND	5.2 (0.047)	8.0 (0.072)	ND	ND	41.5 (0.376)	6.3 (0.058)	35.7 (0.323)
	もみ殻	0.182	9.9 (0.018)	0.5 (0.001)	0.7 (0.001)	0.8 (0.002)	0.6 (0.001)	ND	1.4 (0.003)	3.8 (0.007)	90.1 (0.164)
	玄米	0.185	3.7 (0.007)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	96.3 (0.178)
	根 (中間採取)	1.05	88.7 (0.931)	55.8 (0.585)	8.2 (0.086)	ND	ND	ND	7.9 (0.083)	12.8 (0.134)	11.3 (0.119)
	根 (収穫期)	1.27	90.6 (1.15)	66.8 (0.846)	3.8 (0.048)	ND	ND	ND	8.2 (0.104)	6.5 (0.082)	9.4 (0.119)
育苗箱及び水面処理	青刈茎葉	1.04	84.7 (0.878)	1.1 (0.011)	10.0 (0.104)	8.2 (0.085)	1.6 (0.017)	3.0 (0.032)	37.5 (0.389)	13.9 (0.144)	15.3 (0.159)
	稲わら	1.26	71.5 (0.899)	ND	12.2 (0.153)	7.1 (0.090)	1.7 (0.022)	6.2 (0.078)	31.0 (0.388)	9.3 (0.118)	28.5 (0.358)
	もみ殻	0.500	13.2 (0.066)	0.9 (0.004)	0.4 (0.002)	0.7 (0.004)	2.3 (0.011)	ND	1.3 (0.007)	4.4 (0.022)	86.8 (0.434)
	玄米	0.505	3.3 (0.017)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	96.7 (0.488)
	根 (中間採取)	3.27	93.5 (3.06)	64.3 (2.10)	10.8 (0.352)	ND	1.6 (0.051)	1.2 (0.039)	4.1 (0.133)	5.7 (0.187)	6.5 (0.213)
	根 (収穫期)	2.46	87.9 (2.16)	69.6 (1.71)	4.9 (0.120)	ND	ND	ND	3.4 (0.085)	4.1 (0.102)	12.1 (0.298)

上段：%TRR、下段（）：mg/kg

ND：検出されず、NA：分析されず

a：アセトニトリル/水及びメタノール/水抽出画分の合計

表 10 各試料における放射能分布及び代謝物([iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区)

処理区	試料	総残留放射能 (mg/kg)	溶媒抽出 ^a	ジクロベンチアゾクス	M1	M2	M8	極性物質	非抽出画分
育苗箱処理	青刈茎葉	0.644	60.9 (0.392)	ND	ND	12.9 (0.083)	ND	42.7 (0.275)	39.1 (0.252)
	稲わら	1.74	62.8 (1.09)	ND	ND	3.7 (0.064)	ND	55.7 (0.97)	37.2 (0.648)
	もみ殻	0.340	36.9 (0.125)	ND	ND	ND	ND	28.1 (0.095)	63.1 (0.215)
	玄米	0.293	20.6 (0.060)	ND	ND	ND	ND	17.9 (0.053)	79.4 (0.233)
	根 (中間採取)	1.30	88.5 (1.15)	7.5 (0.097)	30.7 (0.397)	47.1 (0.610)	ND	1.6 (0.021)	11.5 (0.149)
	根 (収穫期)	2.62	84.4 (2.21)	ND	77.6 (2.03)	0.1 (0.004)	ND	2.7 (0.071)	15.6 (0.408)
育苗箱及び水面処理	青刈茎葉	0.692	70.9 (0.491)	14.3 (0.099)	ND	6.1 (0.042)	1.4 (0.010)	39.2 (0.272)	29.1 (0.201)
	稲わら	2.12	68.6 (1.46)	ND	5.1 (0.109)	11.5 (0.244)	1.1 (0.023)	43.9 (0.932)	31.4 (0.667)
	もみ殻	0.457	34.9 (0.159)	ND	ND	ND	ND	24.9 (0.114)	65.1 (0.298)
	玄米	0.295	18.1 (0.053)	ND	ND	ND	ND	13.7 (0.041)	81.9 (0.242)
	根 (中間採取)	0.417	70.9 (0.296)	42.0 (0.175)	9.5 (0.040)	12.9 (0.054)	ND	4.4 (0.018)	29.1 (0.121)
	根 (収穫期)	1.08	72.4 (0.778)	32.7 (0.352)	26.9 (0.290)	0.3 (0.003)	ND	10.7 (0.115)	27.6 (0.297)

上段：%TRR、下段()：mg/kg

ND：検出されず

a：アセトニトリル/水及びメタノール/水抽出画分の合計

水稻におけるジクロベンチアゾクスの主要代謝経路は、①イミダートの加水分解による代謝物 M1、M3 及び M12 の生成、②代謝物 M1 の酸化による代謝物 M2 の生成及び代謝物 M2 の脱塩素化による代謝物 M8 の生成、③代謝物 M3 の水酸化による代謝物 M14 の生成又は加水分解による代謝物 M4 の生成であり、その後、極性代謝物の生成又は植物体構成成分として取り込まれると考えられた。

3. 土壌中運命試験³

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂質埴壤土又は壤土/埴壤土⁴ (英国) に蒸留水を加えて湛水し、22 日間プレイ

³ 土性は USDA 分類に基づく。

⁴ 主試験では砂質埴壤土、延長試験では壤土/埴壤土が用いられた。

ンキュベートした後、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 0.30 mg/kg 乾土 (300 g ai/ha 相当) の用量で混合し、25±2°C、暗条件下で 30 日間 (主試験) 又は 210 日間 (延長試験) インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、30 日間 (主試験) 又は 180 日間 (延長試験) インキュベートする滅菌土壤区が設けられた。

非滅菌土壤における放射能分布及び分解物は表 11 及び 12 に示されている。

水層中の放射能は経時的に増加し、処理 210 日後に 13.4%TAR～22.7%TAR となった。土壤層中の放射能は経時的に減少し、処理 210 日後に 74.1%TAR～89.0%TAR となった。いずれの処理区においても、揮発性成分として ¹⁴CO₂ が最大 3.1%TAR 認められた。

いずれの処理区においてもジクロベンチアゾクスは速やかに分解され、主要分解物として、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では M3、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では M1、M2 及び M8 が認められた。ほかに、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では分解物 M4、M12、M14 及び M18、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では分解物 M18 がそれぞれ認められた。滅菌土壤区では主要分解物として M1、M2、M3 及び M4 が認められ、非滅菌土壤区に比べて分解は緩やかであった。

好氣的湛水土壤におけるジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1 及び M3 の推定半減期は、それぞれ 0.143、30.7 及び 1,130 日と算出された。

好氣的湛水土壤中におけるジクロベンチアゾクスの主要分解経路は、①イミダートの加水分解による分解物 M1 及び M3 の生成、②分解物 M1 の酸化による分解物 M2 の生成、③分解物 M2 の脱塩素化による分解物 M8 の生成であると考えられた。(参照 2、7)

表 11 非滅菌土壤区における放射能分布及び分解物
([phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区、%TAR)

画分及び分解物	処理後日数(日)							
	主試験					延長試験		
	0	0.33	3	7	30	0	180	210
水層	2.1	6.5	18.0	19.1	24.8	1.9	22.9	22.7
ジクロベンチアゾクス	1.1	0.1	ND	ND	ND	0.6	ND	ND
M3	0.8	5.8	16.7	17.4	22.7	1.0	19.9	19.2
M4	ND	ND	0.2	0.6	0.6	ND	2.0	2.7
M12	ND	0.2	0.7	0.7	0.3	ND	ND	ND
M14	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND	ND
その他	0.2	0.4	0.4	0.3	1.1	0.3	1.0	0.8
土壤層	93.5	90.8	78.7	78.3	71.0	103	76.8	74.1
抽出画分	88.0	73.8	55.5	54.3	44.2	90.3	46.0	43.8

画分及び分解物		処理後日数(日)							
		主試験					延長試験		
		0	0.33	3	7	30	0	180	210
ジクロベンチアゾクス		68.7	28.0	2.5	2.0	0.6	73.3	ND	ND
	M3	13.3	36.0	47.2	47.2	38.5	13.5	38.7	34.6
	M4	ND	ND	ND	0.4	0.6	ND	3.6	4.6
	M12	ND	3.1	3.7	3.5	2.6	ND	1.7	2.1
	M18	1.8	0.6	ND	ND	ND	1.3	ND	ND
	その他	4.2	6.1	2.1	1.2	1.9	2.2	2.0	2.5
抽出残渣		5.5	17.0	23.2	24.0	26.8	12.5	30.8	30.3
CO ₂		—	ND	<0.1	<0.1	<0.1	—	1.5	2.5

ND：検出されず、—：該当なし

表 12 非滅菌土壌区における放射能分布及び分解物
([iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区、%TAR)

画分及び分解物		処理後日数(日)							
		主試験					延長試験		
		0	0.33	1	7	30	0	180	210
水層		9.2	6.5	8.4	14.1	15.4	1.8	13.6	13.4
	ジクロベンチアゾクス	5.9	0.2	ND	ND	ND	0.9	ND	ND
	M1	2.7	5.3	3.8	1.9	0.5	0.7	ND	ND
	M2	ND	0.9	4.4	8.1	3.5	ND	1.4	0.9
	M8	ND	ND	ND	2.3	9.3	ND	12.1	11.6
	その他	0.6	0.1	0.2	1.8	2.0	0.2	0.1	0.8
土壌層		90.0	99.3	96.7	91.6	86.5	99.8	82.3	89.0
抽出画分		86.1	88.8	80.7	56.9	53.3	91.7	38.4	41.9
	ジクロベンチアゾクス	62.0	32.1	14.6	1.5	1.4	55.2	ND	ND
	M1	16.9	46.4	61.4	46.7	33.8	30.5	13.2	16.5
	M2	ND	ND	2.9	6.4	ND	ND	2.6	1.0
	M8	ND	ND	ND	ND	16.5	ND	21.7	23.7
	M18	3.0	6.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	その他	4.2	4.2	1.8	2.3	1.7	6.0	0.9	0.6
抽出残渣		3.9	10.5	16.0	34.7	33.2	8.1	43.9	47.1
CO ₂		—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	—	3.1	2.5

ND：検出されず、—：該当なし

(2) 好氣的土壤中運命試験

埴壤土（英国）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 0.31 mg/kg 乾土（300 g ai/ha 相当）の用量で混合し、25±2℃、暗条件下で 90 日間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。また、30 日間インキュベートする滅菌土壤区が設けられた。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 13 に示されている。

ジクロベンチアゾクスは速やかに分解され、処理直後の 85.9%TAR から処理 7 日後には 7.6%TAR となった。

主要分解物として M3 が最大 65.3%TAR 認められた。ほかに分解物 M4、M11 及び M18 が認められた。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が処理 90 日後に 35.9%TAR 認められた。

滅菌土壤区においてもジクロベンチアゾクスは速やかに分解され、主要分解物として M3 及び M18 が認められた。¹⁴CO₂ は検出されなかった。

好氣的土壤におけるジクロベンチアゾクス及び分解物 M3 の推定半減期は、それぞれ 0.18 及び 19.1 日と算出された。

好氣的土壤におけるジクロベンチアゾクスの主要分解経路は、①イミダートの加水分解による分解物 M3 の生成、②分解物 M3 の水酸化による分解物 M11 の生成又は加水分解による分解物 M4 の生成であり、土壤残渣への取り込みを経て、最終的に CO₂ へ無機化されると考えられた。（参照 2、8）

表 13 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験区	処理後日数(日)	抽出画分	放射能分布						CO ₂	抽出残渣
			ジクロベンチアゾクス	M3	M4	M11	M18	その他		
非滅菌	0	99.4	85.9	5.0	ND	ND	8.3	0.2	—	4.9
	7	79.7	7.6	65.3	0.7	ND	ND	1.1	4.3	18.8
	30	44.1	3.6	28.9	1.5	3.8	ND	0.9	18.8	32.9
	90	14.1	3.8	5.2	0.4	3.1	ND	0.5	35.9	47.6
滅菌	0	97.8	83.7	1.4	ND	ND	12.5	0.4	—	4.5
	7	95.4	3.3	87.9	ND	ND	2.6	1.7	ND	7.7
	30	91.0	0.9	88.1	ND	ND	0.5	1.6	ND	9.9

ND：検出されず、—：該当なし

(3) 好氣的土壤中運命試験（分解物 M8）

埴壤土（英国）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、[iso-¹⁴C]M8 を 0.13 mg/kg 乾土（ジクロベンチアゾクス 300 g ai/ha 相当）の用量で混合し、25±2℃、暗条件下で 58 日間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。

M8 は処理直後の 91.6%TAR から処理 58 日後には 2.3%TAR となった。分解

物として極性成分が処理 22 日後に最大 9.0% TAR 認められた。抽出残渣中の放射能は処理 58 日後に 38.2% TAR 認められた。揮発性成分として $^{14}\text{CO}_2$ は試験期間を通して増加し、処理 58 日後に 48.5% TAR 認められた。

好氣的土壤における M8 の推定半減期は 8.84 日と算出された。（参照 2、9）

（4）土壤吸着試験

5 種類の土壤 [砂土（宮崎）、火山灰土・壤土（埼玉）、壤土（福島）、シルト質埴土（埼玉）及び火山灰土・シルト質壤土（茨城）] に [phe- ^{14}C] ジクロベンチアゾクスを添加して、土壤吸着試験が実施された。

いずれの処理区においても、5 時間の吸着振とうで水層中のジクロベンチアゾクス濃度の急激な減少が認められ、平衡化状態に達しなかった。また、吸着振とう 24 時間後における水層中のジクロベンチアゾクス濃度は、シルト質埴土を除く 4 種類の土壤で検出限界未満であったことから、吸着平衡試験は実施されなかった。（参照 2、10）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe- ^{14}C] ジクロベンチアゾクス又は [iso- ^{14}C] ジクロベンチアゾクスを 0.15 mg/L の用量で添加し、25°C、暗条件下で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物は表 14 に示されている。

いずれの処理区においてもジクロベンチアゾクスは速やかに加水分解され、主要分解物として M1、M3 及び M18 が認められた。

各緩衝液におけるジクロベンチアゾクスの推定半減期は、pH 4 で 2.44 時間、pH 7 で 1.59 時間及び pH 9 で 3.67 分と算出された。（参照 2、11）

表 14 各緩衝液における分解物 (%TAR)

pH	試料採取 時期	[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス				[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス				
		ジクロ ベンチア ゾクス	M3	M18	その他	ジクロ ベンチア ゾクス	M1	M2	M18	その他
4	0 時間	96.7	ND	ND	1.5	98.1	ND	ND	ND	2.0
	3 時間	43.9	19.2	39.0	0.2	38.5	20.2	ND	37.2	1.8
	6 時間	17.8	52.0	31.9	1.9	17.0	49.3	ND	31.9	1.4
	1 日	4.9	91.3	NA	3.8	ND	94.7	ND	NA	1.9
	15 日	ND	98.6	NA	2.0	ND	97.8	ND	NA	2.1
	30 日	ND	98.0	NA	4.0	ND	93.9	ND	NA	5.1
7	0 時間	88.6	2.6	4.0	6.1	96.6	2.6	ND	ND	0.4
	2 時間	33.6	64.0	3.2	1.2	42.5	55.1	ND	ND	1.0
	4 時間	13.2	84.1	3.5	4.3	17.7	79.1	ND	ND	3.8
	15 日	ND	94.2	ND	3.5	ND	95.2	3.9	ND	2.8
	30 日	ND	101	ND	1.9	ND	95.5	ND	ND	3.5
9	0 時間	86.1	12.8	ND	7.9	87.8	10.3	ND	ND	1.4
	20 分	2.2	98.8	ND	3.9	5.0	96.0	ND	ND	1.9
	1 時間	ND	109	ND	1.0	ND	98.7	ND	ND	1.7
	15 日	ND	105	ND	1.6	ND	98.7	ND	ND	0.9
	30 日	ND	97.7	ND	3.9	ND	97.0	ND	ND	3.8

注) pH 4 の処理後 6 時間に採取された試料は HPLC による分析値。他は TLC による分析値。
 ND: 検出されず、NA: 分析されず

(2) 水中光分解試験

① 蒸留水

pH 5.8 の滅菌蒸留水に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 0.15 mg/L の用量で添加し、25±2°C でキセノンランプ光 (光強度: 41.3 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を 168 時間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のジクロベンチアゾクスは、光照射区では処理直後の 72.7%TAR ~ 77.2%TAR から処理 24 時間後には 0.5%TAR ~ 0.7%TAR となり、暗所対照区では処理 24 時間後には検出されなかった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では M3 が光照射区で処理 24 時間後に最大 100%TAR、暗所対照区で処理 72 時間後に最大 99.9%TAR 認められ、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では M1 が光照射区及び暗所対照区とも処理 24 時間後に最大 98.2%TAR 及び 101%TAR 認められた。光照射区では、¹⁴CO₂ を含む揮発性物質が最大 1.7%TAR ~ 4.0%TAR 認められた。

ジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1 及び M3 の推定半減期は、表 15 に示されている。(参照 2、12)

表 15 ジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1 及び M3 の推定半減期

試験区	[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス	[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス	M1	M3
照射区	1.49 時間 (7.90 時間)	1.58 時間 (8.42 時間)	14 日 (74 日)	144 日 (765 日)
暗所対照区	2.10 時間 (11.2 時間)	2.36 時間 (12.5 時間)	289 日 (1,530 日)	289 日 (1,530 日)

(): 太陽光 (東京 : 北緯 35°、4~6 月) 換算

② 自然水

滅菌自然水 [河川水 (静岡)、pH 7.8] に [phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス又は [iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクスを 0.15 mg/L の用量で添加し、25±2°C でキセノンランプ光 (光強度 : 41.3 W/m²、波長 : 290 nm 以下をフィルターでカット) を 168 時間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のジクロベンチアゾクスは、光照射区では処理直後の 55.6%TAR ~ 55.8%TAR から処理 2 時間後には 0.7%TAR ~ 1.2%TAR となり、暗所対照区では処理 2 時間後に 1.4%TAR ~ 1.9%TAR となった。主要分解物として、[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では、光照射区及び暗所対照区とも M3 が処理 4 時間後に 98.8%TAR 及び 100%TAR 認められ、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス処理区では、M1 が光照射区で処理 4 時間後に 99.0%TAR、暗所対照区で処理 24 時間後に 100%TAR 認められた。光照射区では、¹⁴CO₂ を含む揮発性物質が最大 0.7%TAR ~ 1.3%TAR 認められた。

ジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1 及び M3 の推定半減期は、表 16 に示されている。(参照 2、12)

表 16 ジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1 及び M3 の推定半減期

試験区	[phe- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス	[iso- ¹⁴ C]ジクロベンチアゾクス	M1	M3
照射区	0.32 時間 (1.63 時間)	0.37 時間 (1.92 時間)	10 日 (54 日)	36 日 (190 日)
暗所対照区	0.38 時間 (2.04 時間)	0.41 時間 (2.18 時間)	289 日 (1,530 日)	289 日 (1,530 日)

(): 太陽光 (東京 : 北緯 35°、4~6 月) 換算

水中におけるジクロベンチアゾクスの主要光分解経路は、イミダートの加水分解による分解物 M1 及び M3 の生成であり、その後 CO₂ へ無機化されると考えられた。

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・埴壤土（千葉）を用いて、ジクロベンチアゾクス並びに分解物 M1、M2、M3、M4 及び M8 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 17 に示されている。（参照 2、13）

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)			
			ジクロベンチアゾクス	ジクロベンチアゾクス+M1 及び M2	ジクロベンチアゾクス+M3	
ほ場試験	水田	800 g ai/ha	火山灰土・壤土	1.2	1.1	0.9
			沖積土・埴壤土	0.9	3.2	0.9

注) 分解物 M4 及び M8 は、全ての試料で定量限界(0.01 mg/kg)未満であったことから、推定半減期の算出に含まれていない。

^a : 2.0%粒剤を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ジクロベンチアゾクス並びに代謝物 M1、M2、M3、M4 及び M14 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。

ジクロベンチアゾクス並びに代謝物 M1、M2 及び M3 は、全ての試料において定量限界（ジクロベンチアゾクス：0.01 mg/kg、代謝物 M1、M2 及び M3：0.02 mg/kg）未満であった。代謝物 M4 の最大残留値は、処理 112 日後に収穫された稲わらの 0.05 mg/kg、代謝物 M14 の最大残留値は、処理 108 日後に収穫された稲わらの 0.21 mg/kg であったが、可食部（玄米）においてはいずれも定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。

可食部においてジクロベンチアゾクスは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しなかった。（参照 2、14～16）

7. 一般薬理試験

ジクロベンチアゾクスのラットを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 18 に示されている。(参照 2、17~19)

表 18 一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の 概要
中枢 神経 系	一般状態、体温、 自発運動量 (Irwin 法)	Wistar Hannover ラット	雄 6 雌 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸 器系	呼吸数、1 回換気 量、分時呼吸量	Wistar Hannover ラット	雄 8	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧、心拍数	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として、1%CMC 水溶液が用いられた。

— : 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

ジクロベンチアゾクス原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 19 に示されている。(参照 2、20～23)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 6 匹 ^a	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 軟便(1 例、投与 5 時間後) 死亡例なし
	Fischer ラット 雌 3 匹<参考資料 ⁵ >		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 下痢(2 例)及び自発運動低下(1 例)(投与 6 時間後) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^c	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：体重減少(暴露 1 日後)、気管気管支リンパ節腫大 雌：肺重量の僅かな増加 死亡例なし
		>4.90	>4.90	

注) 溶媒は、経口投与では 0.5%又は 1%CMC 水溶液、経皮投与では 1%CMC 水溶液が用いられた。
/：該当なし

a：毒性等級法により実施された。

b：24 時間閉塞塗布

c：4 時間暴露 (ダスト)

代謝物 M1、M2、M3、M4、M8 及び M14 並びに原体混在物のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 2、24～30)

⁵ 動物数及び試験期間についてガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

表 20 急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M1	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	300～ 2,000	2,000 mg/kg 体重： 運動失調、立毛、呼吸数低下、嗜眠、 衰弱、努力性呼吸、異常呼吸音及び昏 睡(投与 30 分以降)、体重減少(投与 1 週) 300 mg/kg 体重以上： 円背位及びつま先歩行(投与 30 分～4 時間後) 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例(投 与 2 時間及び 1 日後：各 1 匹)
M2	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹		300～ 2,000	2,000 mg/kg 体重： 運動失調、円背位、つま先歩行、流涎、 眼瞼下垂、立毛、衰弱、呼吸数増加、 あえぎ呼吸/努力性呼吸及び間代性痙 攣(投与 1～4 時間) 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例(投 与 4 時間後：1 匹、1 日後：2 匹)
M3	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
M4	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	>2,000	円背位及び異常呼吸音 死亡例なし
M8	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	>2,000	運動失調、円背位、立毛及び異常呼吸 音 死亡例なし
M14	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/	>2,000	異常呼吸音 死亡例なし
原体 混在物	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

注) いずれの試験も毒性等級法により実施され、溶媒は代謝物にはラッカセイ油、原体混在物には 0.5%CMC-Na 水溶液がそれぞれ用いられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジクロベンチアゾクス原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する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 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された結果、いずれにおいても皮膚感作性が認められた。(参照 2、31～34)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、900 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	900 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22	65	236
	雌	25	74	263

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌で肝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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、900 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管硝子滴等、3,000 ppm 投与群の雌で十二指腸絨毛上皮肥大/過形成が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (22 mg/kg 体重/日)、雌で 900 ppm (74 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、35）

表 22 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
3,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 0～1 週) ・ TP 及び Alb 減少 ・ 尿 pH 増加 ・ 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成	・ 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成
900 ppm 以上	・ 腎比重量増加 ・ 腎皮質尿細管硝子滴 ^a	900 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

^a : α_{2u} -グロブリン沈着について、確認されていない。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）⁶

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、450 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁶ 機能検査、尿検査及び眼科学的検査が行われていないが、動物数等がガイドラインを充足し、病理組織学的検査が行われていることから、評価資料とした。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	450 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	65	315
	雌	19	80	381

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で肝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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で十二指腸絨毛上皮肥大/過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：65 mg/kg 体重/日、雌：80 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 ・ Chol 及び TG 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性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 25 に示されている。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓胆管過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、37）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便(投与 2 週以降) ・ 体重増加抑制[§](投与 0～13 週) ・ TG 増加 ・ 肝門脈炎症細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§](投与 0～13 週) ・ 摂餌量減少[§](投与 0～13 週) ・ TP、Alb 及び A/G 比減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 肝門脈炎症細胞浸潤
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓胆管過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓胆管過形成
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 一般状態及び病理組織学的所見について、統計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。

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 28日間亜急性毒性試験（代謝物 M1、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（代謝物 M1：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 250 mg/kg 体重/日投与群においては回復群（一群雌雄各 5 匹）が設けられ、投与終了後 14 日間の回復期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

250 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中間帯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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、38）

表 26 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M1、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼(投与 1 日)、流涎(投与 4 週)^{§1} ・ 体重増加抑制^{§2}(投与 26 及び 28 日) ・ 摂餌量減少(投与 3 日) ・ AST 及び ALT 増加 ・ TG 減少 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 小葉中間帯性肝細胞肥大及び核小体明瞭化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼(投与 1 日)、流涎(投与 4 週)^{§1}
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) いずれの毒性所見も回復群では認められなかった。

§1：統計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：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 28日間亜急性毒性試験（代謝物 M2、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（代謝物 M2：0、14、70 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 350 mg/kg 体重/日投与群においては回復群（一群雌雄各 5 匹）が設けられ、投与終了後 14 日間の回復期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、350 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃のび慢性扁平上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、39）

表 27 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 M2、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
350 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(投与 1 週以降)^a ・TG 増加^a ・前胃のび慢性扁平上皮過形成、境界縁扁平上皮過形成、粘膜固有層及び粘膜下層の水腫、びらん及び粘膜下層の出血^{§、b} 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(投与 1 週以降)^a ・TG 増加^a ・肝比重量増加^a ・前胃のび慢性扁平上皮過形成、境界縁扁平上皮過形成、粘膜固有層及び粘膜下層の水腫^{§、b} ・腎髄質外帯外層の近位尿細管単細胞壊死^{§、a}
70 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計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。

^a：回復群では認められなかった。

^b：回復群では雌雄で前胃の境界縁扁平上皮過形成、雄でび慢性扁平上皮過形成が認められたが、投与終了時に比べて所見の程度は軽減していた。

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）を用いたカプセル経口（原体：0、5、50 及び 500/200 mg/kg 体重/日⁷）投与による 1 年間慢性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 28 に示されている。

本試験において、500/200 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓胆管肥大等、雌で RBC、Ht 及び Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、40）

⁷ 500 mg/kg 体重/日の投与群において、雌 2 例が、状態悪化のため投与 9 及び 12 週に切迫と殺されたことから、投与 24 週以降は投与量が 200 mg/kg 体重/日に変更された。

表 28 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
500/200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> TP 及び Alb 減少 肝臓胆管肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 切迫と殺(2 例、投与 9 及び 12 週)[摂餌量減少、Ht、Hb 及び RBC 減少、Alb 減少、髄外造血亢進、胸腺細胞数減少、肝臓胆管肥大等] 体重増加抑制^{§1}(投与 0~24 週) 摂餌量減少^{§1}(投与 0~52 週) RBC、Ht 及び Hb 減少 WBC、Neu 及び Mon 増加 ALP 及び AST 増加 Alb 及び A/G 比減少 肝及び腎絶対及び比重量増加^{§2}
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について、統計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。

[]: 切迫と殺動物で認められた所見。1 例では重度の貧血を示す所見、ほかの 1 例では重度の低 Alb 血症、多臓器の浮腫及び腹水等が認められた。PLT 減少は 2 例ともに認められた。

^{§1}: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}: 肝絶対重量について、統計学的有意差はないが、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）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、120、550 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29 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		120 ppm	550 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	5.93	27.4	127
		雌	7.91	37.0	165
	発がん性 試験群	雄	5.03	23.5	108
		雌	7.01	31.9	144

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 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。

2,500 ppm 投与群の雄で肝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、適応性変化であると考えられた。

本試験において、550 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸絨毛上皮肥大/過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 120 ppm（雄：5.03 mg/kg 体重/日、雌：7.01 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、41）

表 30-1 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 色素涙 体重増加抑制(投与 0~20 週) 尿蛋白増加 腎絶対及び比重量増加 腎尿細管上皮肥大 腎皮質尿細管硝子滴^a 	
550 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成 涙腺リンパ球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~20 週) 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成 涙腺ハーダー腺化生(harderianisation)
120 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着について、確認されていない。

表 30-2 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~20 週) 尿蛋白増加 腎絶対及び比重量増加 腎尿細管上皮肥大 腎皮質尿細管硝子滴^a 	
550 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成 涙腺リンパ球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~20 週) 十二指腸絨毛上皮肥大/過形成
120 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着について、確認されていない。

(3) 78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、50、325、2,000 ppm⁸：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 31 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	325 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.8	38	247
	雌	6.6	42	258

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。

325 ppm 以上投与群の雌で卵巣嚢胞と関連したと考えられる卵巣絶対及び比重量増加が認められたが、卵巣嚢胞には毒性学的意義はないと考えられたことか

⁸ 用量設定試験として実施された 90 日間亜急性毒性試験（マウス） [10. (2)] において、2,000 ppm 投与群で雌雄ともに十二指腸絨毛上皮肥大/過形成が認められたことから、最高用量が 2,000 ppm と設定された。

ら、検体投与の影響ではないと判断された。

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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 ppm（雄：247 mg/kg 体重/日、雌：258 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、42）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット [一群雌雄各 28 匹（P 世代）及び 24 匹（F₁ 世代）] を用いた強制経口（原体：0、62.5、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物の雄では 250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、親動物の雌及び児動物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ため、無毒性量は親動物の雄で 62.5 mg/kg 体重/日、親動物の雌及び児動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、43）

表 32 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	1,000 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(投与 6 及び 10 週)	毒性所見なし	・ 摂餌量減少	毒性所見なし
	250 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与 5 週) ^a		・ 体重増加抑制	
	62.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	1,000 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、62.5、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～7 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）、同投与群の胎児で骨化遅延（第 5/6 胸骨分節未骨化）が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 250 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、44）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で軟便 (5 例、妊娠 18 日以降)、退色便 (1 例、妊娠 18 日)、体重減少/増加抑制 (妊娠 6~13 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6 日以降) が認められた。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児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ため、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 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、45)

1 3. 遺伝毒性試験

ジクロベンチアゾクス (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肺由来細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されているとおり全て陰性であったことから、ジクロベンチアゾクスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、46~49)

表 33 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	15～1,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	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、TA100 株： 7.81～500 µg/プレート(+S9) 3.91～250 µg/プレート(-S9) TA1535、TA1537 株： 3.91～250 µg/プレート(+S9) 0.98～62.5 µg/プレート(-S9)	陰性
		7.81～500 µg/プレート(+/-S9)	
染色体異常試験 チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	①0.1～40 µg/mL(+S9) 10～40 µg/mL(-S9) (3 時間処理、21 時間培養) ②5～50 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性	
<i>in vivo</i>	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5～6 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終 投与 18～24 時間後に標本作成)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として、動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 M1 及び M3、動物、植物及び土壌由来の代謝物 M2、植物由来の代謝物 M4 及び M14、動物及び土壌由来の代謝物 M8 並びに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、代謝物 M1 及び M2 について、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されている。

いずれの代謝物及び原体混在物も復帰突然変異試験は陰性であった。代謝物 M1 及び M2 において、*in vitro* 染色体異常試験で陽性（構造異常誘発）であったが、参考資料ではあるものの *in vivo* 小核試験では陰性であった。（参照 2、50～60）

表 34 遺伝毒性試験結果概要（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
M1	<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> /pKM101 株)	15～1,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞(CHL/IU)	①35.0～75.0 µg/mL(+S9) 460～651 µg/mL(-S9) (6 時間処理、18 時間培養) ②230～460 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^a
	<i>in vivo</i>	小核試験 <参考資料 ⁹ >	ICR マウス(末梢血) (一群雄 3 匹)	232 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 48 及び 72 時間後に採血)	陰性
M2	<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> /pKM101 株)	5～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞(CHL/IU)	①600～1,000 µg/mL(+S9) ②800～1,200 µg/mL(-S9) (6 時間処理、18 時間培養) ③400～600 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陽性 ^b
	<i>in vivo</i>	小核試験 <参考資料 ⁹ >	ICR マウス(末梢血) (一群雄 3 匹)	720 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 48 及び 72 時間後に採血)	陰性
M3		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> /pKM101 株)	15～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
M4	<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> /pKM101 株)	15～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
M8		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> /pKM101 株)	15～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

⁹ 動物数及び用量設定についてガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
M14	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> /pKM101 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.3~1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : +S9 条件下で染色体の構造異常が認められた。

b : +S9 条件下及び-S9 の 24 時間処理条件下で染色体の構造異常が認められた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロベンチアゾクス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したジクロベンチアゾクスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与で 30.8%～32.5%、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与で 63.6%～80.9%であると考えられた。残留放射能濃度は腎臓、肝臓及び血漿で高く、投与放射能は、主に[phe-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群では糞中、[iso-¹⁴C]ジクロベンチアゾクス投与群の低用量では尿中、高用量では糞中にそれぞれ排泄された。主要成分として、尿中では代謝物 M3、M12 及び M15、糞中では未変化のジクロベンチアゾクスのほかに代謝物 M1、M3 及び M22、胆汁中では代謝物 M19、臓器及び組織中には代謝物 M1、M2、M3、M8、M8/M19、M11/12、M15 及び M19 がそれぞれ認められた。

¹⁴C で標識したジクロベンチアゾクスのヤギ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代謝物 M1 のグルクロン酸及び硫酸抱合体、M3 並びに M12 が 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識したジクロベンチアゾクスの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、玄米及び稲わらに未変化のジクロベンチアゾクスは認められず、主要成分として稲わらでは代謝物 M2、M3 及び M14、青刈茎葉では未変化のジクロベンチアゾクスのほかに代謝物 M2、M3、M4 及び M14 が 10%TRR を超えて認められた。

水稻を用いたジクロベンチアゾクス並びに代謝物 M1、M2、M3、M4 及び M14 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジクロベンチアゾクス並びに代謝物 M1、M2 及び M3 はすべての試料において定量限界未満であった。代謝物 M4 及び M14 の最大残留値は、それぞれ稲わらの 0.05 及び 0.21 mg/kg であり、可食部（玄米）においてはいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ジクロベンチアゾクス投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（貧血等：イヌ）、肝臓（胆管肥大/過形成等）及び十二指腸（絨毛上皮肥大/過形成）に認められた。発がん性、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。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、水稻の飼料として利用される部位に M2、M3、M4 及び M14 が認められ、代謝物 M2 及び M3 はラットにおいて認められた。代謝物 M4 及び M14 はラットで認められなかったが、いずれも急性毒性は弱く（LD₅₀：2,000 mg/kg 体重超）、復帰突然変異試験の結果は陰性であった。以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質をジクロベンチアゾクス（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 35 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 5.03 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を

一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジクロベンチアゾクス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	0.05 mg/kg 体重/日
（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）	5.03 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 35 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	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、900、3,000 ppm	雄：22 雌：74	雄：65 雌：263	雄：腎皮質尿細管硝子滴 等 雌：十二指腸絨毛上皮肥 大/過形成
		雄：0、22、65、236 雌：0、25、74、263			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、120、550、2,500 ppm	雄：5.03 雌：7.01	雄：23.5 雌：31.9	雌雄：十二指腸絨毛上皮 肥大/過形成等 (発がん性は認められな い)
		雄：0、5.03、23.5、 108 雌：0、7.01、31.9、 144			
2 世代 繁殖試験	0、62.5、250、1,000	親動物 雄：62.5 雌：1,000 児動物 雌雄：1,000	親動物 雄：250 雌：－ 児動物 雌雄：－	親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は 認められない)	
発生毒性 試験	0、62.5、250、1,000	母動物：250 胎児：250	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：骨化遅延(第 5/6 胸 骨分節未骨化) (催奇形性は認められな い)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、450、2,000 ppm	雄：65 雌：80	雄：315 雌：381	雌雄：十二指腸絨毛上皮 肥大/過形成等
		雄：0、14、65、315 雌：0、19、80、381			
	78 週間 発がん性 試験	0、50、325、2,000 ppm	雄：247 雌：258	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
		雄：0、5.8、38、 247 雌：0、6.6、42、 258			
ウサギ	発生毒性 試験	0、15、50、150	母動物：50 胎児：150	母動物：150 胎児：－	母動物：体重減少/増加抑 制、摂餌量減少等 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⁾
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、70、500	雌雄：10	雌雄：70	雌雄：肝臓胆管過形成
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、50、500/200	雌雄：50	雌雄：500/200	雄：肝臓胆管肥大等 雌：RBC、Ht 及び Hb 減少等
ADI			NOAEL：5.03 SF：100 ADI：0.05		
ADI 設定根拠資料			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、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

—：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
M1	(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)-methanol
M2	3,4-dichloroisothiazole-5-carboxylic acid
M3	2 <i>H</i> -1λ ⁶ ,2-benzothiazol-1,1,3-trione
M4	2-sulfamoylbenzoic acid
M8	4-chloroisothiazole-5-carboxylic acid
M11	4-hydroxybenzo[<i>d</i>]isothiazol-3(2 <i>H</i>)-one 1,1-dioxide
M12	3-[(2-hydroxyethyl)amino]benzo-[<i>d</i>]isothiazole 1,1-dioxide
M14	6-hydroxybenzo[<i>d</i>]isothiazol-3(2 <i>H</i>)-one 1,1-dioxide
M15	2-acetamido-3-[(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)methylthio]-propanoic acid
M18	(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)-methyl 2-sulfamoylbenzoate
M19	<i>S</i> -(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)-methyl cysteine conjugate
M20	<i>S</i> -(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)-methyl γ-glutamylcysteine conjugate
M21	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -(3,4-dichloroisothiazol-5-yl)-methyl glutathione conjugate
M22	3-(methylamino)benzo[<i>d</i>]isothiazole 1,1-dioxide
原体混在物	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Eos	好酸球数
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	消失半減期
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [品種] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ 箱)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 ^a (mg/kg)					
					ジクロ ベンチア ゾクス	M1	M2	M3	M4	M14
水稲 [コシヒカリ BL] (もみ米) 平成 27 年度	1	1	1	126	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [ハナエチゼン] (もみ米) 平成 27 年度	1	1	1	107	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [ハナエチゼン] (もみ米) 平成 27 年度	1	1	1	110	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [ヒノヒカリ] (もみ米) 平成 27 年度	1	1	1	112	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [コシヒカリ BL] (玄米) 平成 27 年度	1	1	1	126	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [ハナエチゼン] (玄米) 平成 27 年度	1	1	1	107	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [ハナエチゼン] (玄米) 平成 27 年度	1	1	1	110	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [ヒノヒカリ] (玄米) 平成 27 年度	1	1	1	112	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [コシヒカリ BL] (稲わら) 平成 27 年度	1	1	1	126	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
水稲 [ハナエチゼン] (稲わら) 平成 27 年度	1	1	1	107	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.07

作物名 [品種] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ 箱)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 ^a (mg/kg)					
					ジクロ ベンチア ゾクス	M1	M2	M3	M4	M14
水稲 [ハナエチゼン] (稲わら) 平成 27 年度	1	1	1	110	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04
水稲 [ヒノヒカリ] (稲わら) 平成 27 年度	1	1	1	112	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	0.05	0.14
水稲 [コシヒカリ] (もみ米) 平成 28 年度	1	1	1	121	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [コシヒカリ] (もみ米) 平成 28 年度	1	1	1	115	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [ヒノヒカリ] (もみ米) 平成 28 年度	1	1	1	108	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 [コシヒカリ] (玄米) 平成 28 年度	1	1	1	121	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [コシヒカリ] (玄米) 平成 28 年度	1	1	1	115	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [ヒノヒカリ] (玄米) 平成 28 年度	1	1	1	108	<0.01	<0.02	NA	<0.02	NA	<0.02
水稲 [コシヒカリ] (稲わら) 平成 28 年度	1	1	1	121	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
水稲 [コシヒカリ] (稲わら) 平成 28 年度	1	1	1	115	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
水稲 [ヒノヒカリ] (稲わら) 平成 28 年度	1	1	1	108	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0.21

作物名 [品種] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ 箱)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 ^a (mg/kg)					
					ジクロ ベンチア ゾクス	M1	M2	M3	M4	M14
水稻 [ハナエチゼン] (植物全体) 平成 28 年度	1	1	1	97	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
水稻 [コシヒカリ] (植物全体) 平成 28 年度	1	1	1	109	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
水稻 [ヒノヒカリ] (植物全体) 平成 28 年度	1	1	1	97	<0.02	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04

NA：測定せず

- ・全ての試験において 2.0%粒剤が用いられた。
- ・代謝物の残留値は、換算係数（M1: 1.90、M2: 1.76、M3: 1.91、M4: 1.74、M14: 1.75）を用いてジクロベンチアゾクスに換算した値。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

a：表中の値はいずれも平均値

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成30年11月21日付け厚生労働省発生食1121第9号）
2. 農薬ドシエ ジクロベンチアゾクス（殺菌剤）（2018年）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. KIF-1629: Metabolism in Rats after Single Oral Doses (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
4. KIF-1629: Metabolism in the Lactating Goat (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
5. KIF-1629-M-14: Metabolism in the Lactating Goat (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
6. KIF-1629: Metabolism in Rice (GLP) : Envigo CRS Limited、2016年、未公表
7. KIF-1629: Metabolic Fate in Flooded Aerobic Soil (Paddy Soil) (GLP) : Envigo CRS Limited、2016年、未公表
8. KIF-1629: Route of Degradation in Aerobic Soil (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
9. KIF-1629-M-8: Route of Degradation in Aerobic Soil (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
10. [¹⁴C]KIF-1629: 土壌吸着性に関する試験 (GLP) : 一般財団法人残留農薬研究所、2017年、未公表
11. KIF-1629: Hydrolysis in Water (GLP) : Envigo CRS Limited、2016年、未公表
12. KIF-1629の水中光分解動態試験 (GLP) : クミアイ化学工業株式会社、2015年、未公表
13. 土壌残留分析結果報告書：クミアイ化学工業株式会社、2016年、未公表
14. KIF-1629 (KUF-1629) 箱粒剤 水稻 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
15. KIF-1629 (KUF-1629) 箱粒剤 水稻 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表
16. KIF-1629 (KUF-1629) 箱粒剤 稲WCS 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
17. KIF-1629: Modified Irwin Study in Rats (Single Oral Administration) (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
18. KIF-1629: Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in Male Rats (Oral administration) (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
19. KIF-1629: Evaluation of Respiratory Parameters in the Conscious Male Rat using Whole Body Bias Flow Plethysmography (Single Oral Administration) (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
20. KIF-1629: Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method) (GLP) : Envigo CRS Limited、2012年、未公表

21. KIF-1629慢性毒性試験用新原体 (Lot.14TA001) のラットを用いた急性経口毒性試験 : クミアイ化学工業株式会社、2017年、未公表
22. KIF-1629: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP) : Huntingdon Life Sciences、2012年、未公表
23. KIF-1629 TGAI: Acute (Four-Hour) Inhalation (Snout-Only Exposure) Study in Rats (GLP) : Envigo CRS Limited、2013年、未公表
24. KIF-1629-M-1: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
25. KIF-1629-M-2: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
26. KIF-1629-M-3: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
27. KIF-1629-M-4: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
28. KIF-1629-M-8: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
29. KIF-1629-M-14: Acute Oral Toxicity in the Rat – Acute Toxic Class Method (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
30. 新規開発病害防除剤KIF-1629原体中不純物のラットを用いた急性経口毒性試験 : クミアイ化学工業株式会社、2017年、未公表
31. KIF-1629: Skin Irritation to the Rabbit (GLP) : Huntingdon Life Sciences、2017年、未公表
32. KIF-1629: Eye Irritation to the Rabbit (GLP) : Huntingdon Life Sciences、2017年、未公表
33. KIF-1629 TGAIの皮膚感作性試験 (Buehler Test) (GLP) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2012年、未公表
34. KIF-1629 TGAIの皮膚感作性試験 (Maximization Test) (GLP) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2012年、未公表
35. KIF-1629: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 weeks (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
36. KIF-1629: Preliminary Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 weeks (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
37. KIF-1629: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 13 weeks (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
38. MITのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2016年、未公表
39. ICAのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2016年、未公表

40. KIF-1629: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 52 weeks (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
41. KIF-1629: Combined Toxicity and Carcinogenicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 weeks (GLP): Envigo CRS Limited、2017年、未公表
42. KIF-1629: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 weeks (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
43. KIF-1629: Two Generation Reproductive Performance Study by Oral (Gavage) Administration to Han Wistar Rats (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
44. KIF-1629: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rats by Oral (Gavage) Administration (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
45. KIF-1629: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Oral (Gavage) Administration (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
46. KIF-1629: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP): Huntingdon Life Sciences、2012年、未公表
47. KIF-1629 TGAI: 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 一般財団法人残留農薬研究所、2017年、未公表
48. KIF-1629: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in CHL Cells (GLP) : Envigo CRS Limited、2016年、未公表
49. KIF-1629: CD1 Mouse In Vivo Micronucleus Test (GLP) : Envigo CRS Limited、2016年、未公表
50. KIF-1629 M-1: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Huntingdon Life Sciences、2012年、未公表
51. MITの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2016年、未公表
52. FKI-1630のマウスを用いた *in vivo* 小核試験 : クミアイ化学工業株式会社、2017年、未公表
53. KIF-1629-M-2: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表
54. ICAの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP) : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2016年、未公表
55. CPF-503のマウスを用いた *in vivo* 小核試験 : クミアイ化学工業株式会社、2017年、未公表
56. KIF-1629-M-3: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Envigo CRS Limited、2017年、未公表

57. KIF-1629-M-4: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Envigo CRS Limited、
2017年、未公表
58. KIF-1629-M-8: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Envigo CRS Limited、
2017年、未公表
59. KIF-1629-M-14: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) : Envigo CRS Limited、
2017年、未公表
60. 新規開発病害防除剤 KIF-1629 原体中不純物の細菌を用いた復帰突然変異試験：
クミアイ化学工業株式会社、2017年、未公表