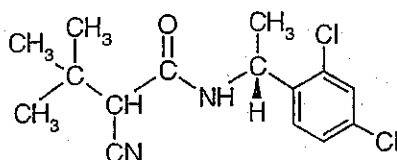


ジクロシメット

1. 品目名：ジクロシメット (Diclocymet)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O$

分子量 : 313.23

水溶解度 : $6.38\mu\text{g/L}$ (25°C)

分配係数 : $\log P_{ow}=3.97$ (25°C)

蒸気圧 : $2.6 \times 10^{-4}\text{Pa}$

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SD ラットを用いた経口 (1mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は 0.5~1 時間、 C_{max} は 0.083~0.105 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は 18~32 時間である。 T_{max} 時の組織内濃度は肝で高く 0.79~1.07 $\mu\text{g eq./g}$ 、その他の組織内濃度は血液中濃度以下である。糞尿への排泄比率には性差が認められ、投与 7 日後までの尿中への累積排泄は雄で 5~11%、雌で 31~49%、糞中へは雄で 80~97%、雌で 48~67% である。主要な代謝経路は、フェニル基 3 位の水酸化、*t*-ブチルメチル基の水酸化及びシアノ基のカルボン酸への変換と考えられる。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、田面水処理 (12g a.i./10a)、葉面処理 (12g a.i./10a)、穂処理 (12g a.i./10a) 後の玄米の残留量はそれぞれ、0.05~0.09ppm、0.01ppm 以下、0.35~1.03ppm である。主要な代謝経路は、*t*-ブチルメチル基の水酸化、シアノ基の加水分解である。

(3) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD_{50} は、マウス及びラットで $>5000\text{mg/kg}$ と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (5、50、500ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験において、500ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌効率の低下、肝重量の増加、小葉中心性リンパ球／炎症性細胞浸潤、類洞及び血管周囲の色素沈着、雄で明細胞性肝変異細胞巣、空胞化を伴う肝細胞変性、雌で肝の退色、好酸性肝変異細胞巣、肝細胞腺腫、50ppm 以上投与群の雄で肝の腫瘤、隆起及び退色、好酸性肝変異細胞巣、肝細胞腺腫が認められる。本試験における無毒性量は 5ppm (0.8mg/kg/day) と考えられる。

上記試験で認められる肝細胞腺腫に対し、その発がんメカニズムを肝薬物代謝酵素誘導試験にて確認した結果、薬物代謝酵素誘導を強く示唆する肝細胞肥大が認められること、フェノバルビタール様酵素誘導が示唆されたこと、また下記の *in vitro* に限定されるものの遺伝毒性試験の結果が陰性であることから、総合的に判断すると本薬の発がん機序は非遺伝毒性メカニズムと考えられる。

SD ラットを用いた混餌 (10、500、2000ppm) 投与による 104 週間の反復投与／発がん性併合試験において、2000ppm 投与群の雌雄で摂餌効率の低下、体重増加抑制、雄で肝比重量の増加、明細胞性肝変異細胞巣、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化、雌で摂水量の増加、500ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は 10ppm (0.5mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (5、50、500mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において、500mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で ALP の増加、肝重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 50mg/kg/day と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (10、200、2000ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 2000ppm 投与群の F₀ 及び F₁ の雌雄で体重増加抑制、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、F₁ の雌で甲状腺重量の増加、200ppm 以上投与群の F₁ の雄で甲状腺重量の増加で、雌で体重増加抑制が認められる。児動物では、200ppm 以上投与群の F₁ で体重増加抑制が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験における無毒性量は 10ppm (0.8mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (10、100、1000mg/kg) 投与による催奇形性

試験において、母動物では 1000mg/kg 群に流涎、被毛の濡れ、褐色汚れ、もつれ、脱毛、投与初期の体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 100mg/kg/day、胎児動物で 1000mg/kg/day と考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10、60、300mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 300mg/kg 群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 60mg/kg/day、胎児動物で 300mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムイスター培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験の結果は全て陰性であり、本薬は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.5mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	10ppm/混餌
試験期間	104 週間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.005mg/kg/day

7. 基準値案

別添 2 の基準値案のとおりである。各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量 (理論最大摂取量) のADIに対する比率は 62.7% である。

(別添1)

資料No.	試験の種類・ 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 2000, 5000	住友化学 (1996年)
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 2000, 5000	住友化学 (1996年)
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	住友化学 (1996年)
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀:0, 1180 mg/m ³	HLS (1998年)
1-5 (GLP)	急性毒性 (3%粒剤) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-6 (GLP)	急性毒性 (3%粒剤) 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-7 (GLP)	急性毒性 (3%粒剤) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	ボソ (1998年)
1-8 (GLP)	急性毒性 (0.3%粉剤 DL) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-9 (GLP)	急性毒性 (0.3%粉剤 DL) 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-10 (GLP)	急性毒性 (0.3%粉剤 DL) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	ボソ (1998年)
1-11 (GLP)	急性毒性 (7.5%7077 ^μ ル) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-12 (GLP)	急性毒性 (7.5%7077 ^μ ル) 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 5000	ボソ (1998年)
1-13 (GLP)	急性毒性 (7.5%7077 ^μ ル) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:0, 2000	ボソ (1998年)
2-1 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♂♀各3	眼への適用	0.1 g/眼	住友化学 (1996年)
	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂♀各3	皮膚貼付	0.5 g/皮膚	住友化学 (1996年)

ボソ : ボソリサーチセンター

HLS : Huntingdon Life Sciences LTD.

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
2-2 (GLP)	眼刺激性 (3%粒剤) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	眼への適用	0.1 g/眼	ボゾ (1998年)
2-3 (GLP)	皮膚刺激性 (3%粒剤) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	皮膚貼付	0.5 g/皮膚	ボゾ (1998年)
2-4 (GLP)	眼刺激性 (0.3%粉剤DL) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	眼への適用	0.1 g/眼	ボゾ (1998年)
2-5 (GLP)	皮膚刺激性 (0.3%粉剤DL) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	皮膚貼付	0.5 g/皮膚	ボゾ (1998)
2-6 (GLP)	眼刺激性 (7.5%707 TM) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	眼への適用	0.1ml/眼	ボゾ (1998年)
2-7 (GLP)	皮膚刺激性 (7.5%707 TM) 3日間観察	ウサギ	♀: 6	皮膚貼付	0.5ml/皮膚	ボゾ (1998年)
3-1 (GLP)	皮膚感作性	モルモット	♂: 20	Maximi- zation 法	皮内感作: 各0.1ml/部位 1) 蒸留水:FCA等量乳化物 2) 0.2%検体溶液 3) 0.4%検体/FCA溶液と 水の等量乳化物 経皮感作: 0.4gの25%検体ワリン 軟膏貼付 誘発: 0.2gの10%, 25% 検体ワリン軟膏貼付	住友化学 (1996年)
3-2 (GLP)	皮膚感作性 (3%粒剤)	モルモット	♀: 20	Buehler 法	0.2g/皮膚で感作(3回) および誘発	ボゾ (1998年)
3-3 (GLP)	皮膚感作性 (0.3%粉剤DL)	モルモット	♀: 20	Buehler 法	0.2g/皮膚で感作(3回) および誘発	ボゾ (1998年)
3-4 (GLP)	皮膚感作性 (7.5%707 TM)	モルモット	♀: 20	Buehler 法	0.2ml/皮膚で感作(3回) および誘発	ボゾ (1998年)
4-1 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	ラット	主群 ♂♀各10 副群 ♂♀各5	飼料混入	♂♀: 0, 50, 2000, 6000, 20000 ppm ♂: 3.7, 148, 450, 1483 ♀: 4.2, 165, 505, 1681	HLS (1997年)
4-2 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	イヌ	♂♀各4	経口 (カプセル)	♂♀: 0, 10, 100, 1000	HLS (1998年)
5-1 (GLP)	慢性・発癌性 (2年)	ラット	主群 ♂♀各50 副群 ♂♀各20	飼料混入	♂♀: 10, 500, 2000 ppm ♂: 0.5, 26.1, 107 ♀: 0.7, 33.9, 139	HLS (1998年)

ボゾ : ボゾリサーチセンター

HLS : Huntingdon Life Sciences LTD.

資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
5-1-1 5-5-2	性ホルモン 検討試験 (4週間)	ラット	♂10 ♀16	飼料混入	♂♀ : 10, 500, 2000 ppm ♂ : 0.5, 24.4, 90.6 ♀ : 0.6, 26.1, 99.0	住友化学 (1999年)
5-2 (GLP)	発癌性 (1.5年)	マウス	♂♀各 50	飼料混入	♂♀ : 5, 50, 500 ppm ♂ : 0.8, 8.4, 86 ♀ : 1.0, 9.9, 108	HLS (1998年)
5-2-1	毒性発現機構 検討試験 (4週間)	マウス	♂♀各 6	飼料混入	♂♀ : 5, 50, 500 ppm ♂ : 0.7, 7.1, 71.5 ♀ : 0.8, 8.4, 87.0	住友化学 (1998年)
5-3 (GLP)	慢性毒性 (1年)	イヌ	♂♀各 4	経口 (カプセル)	♂♀ : 5, 50, 500	HLS (1998年)
6-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀各 28	飼料混入	♂♀ : 10, 200, 2000ppm ♂ : 0.8, 16.3, 163 ♀ : 1.0, 19.9, 193	HLS (1998年)
6-2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ : 25	経口	♀ : 0, 10, 100, 1000	HLS (1998年)
6-3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ : 16	経口	♀ : 0, 10, 60, 300	HLS (1997年)
7-1 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	細菌			最高用量: 5000 μg /plate (-S9, +S9) 公比 : 2	住友化学 (1996年)
7-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター肺 由来培養細胞			直接法 : 0, 4.5, 9, 18, 36, 72 μg/ml 代謝活性化法 : 0, 12.5, 25, 50, 100, 200 μg/ml	住友化学 (1996年)
7-3 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	細菌			最高用量 : 25000 μg/disk (-S9) 12500 μg/disk (+S9) 公比 : 2	安評センター (1996年)
8	一般薬理	マウス ウサギ モルモット イヌ モルモット マウス ラット ラット				住友化学 (1997年)

HLS : Huntingdon Life Sciences LTD.
安評センター : 食品農医薬品安全性評価センター

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法	投与量・処理量	試験機関 (報告年)
I-1	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	フェニル標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	HLS (1998)
I-2	代謝・分解 (動物) [吸収・排泄]	ラット	経口投与	シアノ標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg	住友化学 (1998)
I-3	代謝・分解 (動物) [組織分布]	ラット	経口投与	フェニル標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	HLS (1998)
I-4	代謝・分解 (動物) [薬物動態]	ラット	経口投与	フェニル標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	HLS (1998)
I-5	代謝・分解 (動物) [胆汁排泄]	ラット	経口投与	フェニル標識体： 1回投与 低用量 1mg/kg 高用量 50mg/kg	住友化学 (1998)
II	代謝・分解 (植物)	水稻	田面水処理 葉面処理 穂処理	フェニル標識体 ブタノイル標識体 フェニル標識 S-2900 S 田面水：0.24mg/ポット 葉面：24μg/葉 穂：12μg/葉 いずれも 12g ai/107-ℓ相当	住友化学 (1998)

HLS : Huntingdon Life Science

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法	投与量・処理量	試験機関 (報告年)
Ⅲ-1	代謝・分解 (土壌)	水田土壌 (野市)	土壌混和	フェニル標識体 ブタノイル標識体 乾土あたり 0.7ppm	住友化学 (1998)
Ⅲ-2	土壌吸着性	水田標準土 壌(4種)	土壌-水系 に添加	ブタノイル標識体 濃度: 0.05-1ppm	住友化学 (1998)
Ⅳ-1	分解要因 (水中光分解)	蒸留水 土壌浸出水 (牛久水田土 壌)	水に添加	フェニル標識体 ブタノイル標識体 添加濃度: 1 ppm	住友化学 (1998)
Ⅳ-2	分解要因 (水中光分解) Cbamide	土壌/水 (牛久水田土 壌)	土壌に水 溶液とし て添加	ブタノイル標識 Cbamide 添加濃度: 1 ppm	住友化学 (1997)
Ⅳ-3	分解要因 (加水分解)	緩衝液 (pH5、7、9)	水に添加	フェニル標識体 ブタノイル標識体 添加濃度: 1 ppm	住友化学 (1998)
Ⅳ-5	分解要因 (ガラス表面 光分解)	ガラス	ガラス表面 に添加	フェニル標識体 添加濃度: 1.2 μg/cm ²	住友化学 (1998)
V	後作物残留	はくさい だいこん 小麦 きゅうり だいず	水稲に散 布	ジクロシット3%粒剤: 1kg/10a 或いは 50g/育苗箱 1回処理 ジクロシット0.3%粉剤: 4kg/10a 3回散布	住友化学 (1998)

H L S : Huntingdon Life Science

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)	0.5		○	0.5				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類								
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい 上記以外の豆類								
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも 上記以外のいも類								
てんさい さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜								
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜								
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜								
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜								
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜								
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろり すいか メロン類果実 まくわうり 上記以外のうり科野菜								

