（案）

農薬評価書

ジフルフェニカン

２０１４年３月１２日

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 6

Ⅰ．評価対象農薬の概要 7
１．用途 7
２．有効成分の一般名 7
３．化学名 7
４．分子式 7
５．分子量 7
６．構造式 7
７．開発の経緯 8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 9
１．動物体内運命試験 9
（１）ラット 9
（２）ウシ 16
（３）ニワトリ 17
２．植物体内運命試験 18
（１）小麦（発芽前土壌処理①） 18
（２）小麦（発芽前土壌処理②） 18
（３）小麦（茎葉処理） 19
（４）小麦（播種後発芽前処理） 19
（５）小麦（3 葉期処理） 20
（６）キャベツ、てんさい及び小麦 21
３．土壌中運命試験 23
（１）好気的土壌中運命試験 23
（２）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（滅菌緩衝液①） 25
（３）水中光分解試験（滅菌緩衝液②） 25
（４）水中光分解試験（自然水） 25
５．土壌残留試験 26
６．作物残留試験 26

（１）作物残留試験 26
（２）後作物残留試験 26
７．一般薬理試験 27
８．急性毒性試験 28
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 28
１０．亜急性毒性試験 29
（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 29
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット①） 29
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット②） 29
（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット③） 30
（５）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 30
（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 31
１１．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） 31
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 32
１２．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） 34
１３．遺伝毒性試験 35
１４．その他の試験 36
（１）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 36
Ⅲ. 食品健康影響評価 38
＜別紙１：代謝物/分解物略称＞ 43
＜別紙２：検査値等略称＞ 45
＜別紙３：作物残留試験成績＞ 46
＜参照＞ 47

1　**＜審議の経緯＞**

1997 年	4 月	30 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2010 年	3 月	19 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0319 第 1 号）
2010 年	3 月	23 日	関係書類の接受（参照 2～5）
2010 年	3 月	25 日	第 325 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	10 月	30 日	第 21 回農薬専門調査会評価第三部会
2014 年	2 月	12 日	追加資料の受理（参照 6）
2014 年	3 月	12 日	第 103 回農薬専門調査会幹事会

2

3　**＜食品安全委員会委員名簿＞**

（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

4

5　**＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞**

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至

太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

1

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦

相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍
・評価第二部会		
吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

1

2 **＜第 21 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞**

高木篤也

＜第 103 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	西川秋佳	林　　真

3

要　約

フェノキシニコチンアニリド系除草剤である「ジフルフェニカン」（CAS No.83164-33-4）について、農薬抄録及び各種資料（EU 及び豪州）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、ウシ及びニワトリ）、植物体内運命（小麦、キャベツ等）、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（ラット及びマウス）、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、ジフルフェニカン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加）及び摂餌量減少に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

農産物における暴露評価対象物質はジフルフェニカン（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 90 日間亜急性毒性試験③の 18.5 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 23.3 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見等を検討した結果、ラットの無毒性量は 23.3 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ジフルフェニカン

英名：diflufenican（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：2’,4’-ジフルオロ-2-(α,α,α-トリフルオロ-*m*-トリルオキシ)ニコチンアニリド

英名：2’,4’-difluoro-2-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyloxy)nicotinanilide

CAS（No.83164-33-4）

和名：*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3-ピリジンカルボキサミド

英名：*N*-(2,4-difluorophenyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-3-pyridinecarboxamide

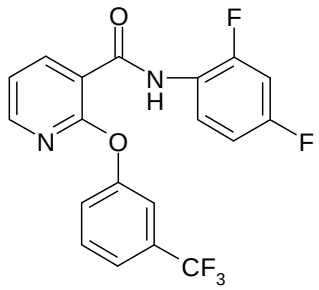
４．分子式

$C_{19}H_{11}F_5N_2O_2$

５．分子量

394.3

６．構造式



７．開発の経緯

ジフルフェニカンは、ローヌ・プーラン リミテッド　アグリカルチャーにより開発されたフェノキシニコチンアニリド系除草剤であり、植物のフィトエンデサチュラーゼを阻害し、カロチノイドの生合成を阻害し、光合成を阻害することによって除草効果を示すと考えられている。豪州及びEU等において登録されている。

国内では 1997 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010 年）、EU 資料（2007 年）及び豪州資料（2009 年）等を基に毒性に関する科学的知見を整理した。（参照 2～4）

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ジフルフェニカンのピリジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン」という。）、2,4-ジフルオロフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン」という。）及びトリフルオロメチルフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン」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）からジフルフェニカンに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解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

ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1　動物体内運命試験（ラット）における試験群

試験群	標識体	投与経路・回数	用量 (mg/kg)	種類（動物数）
Ⅰ	[pyr-^{14}C]	単回経口	5、250	分布、排泄、血中放射能推移、代謝（n=5）
Ⅱ	[pyr-^{14}C]	単回経口	5、250	胆汁排泄、代謝、組織内分布（n=5）
Ⅲ	[pyr-^{14}C]	単回経口	5、250	血中放射能推移（n=3）、分布（n=4）
Ⅳ	[dfp-^{14}C] [tfm-^{14}C]	単回経口	5	ADME（n=4）胆汁排泄（[dfp-^{14}C]のみ：n=5）
Ⅴ	[dfp-^{14}C]	反復経口	5	分布、代謝、排泄（n=5）

①　吸収

a.　血中濃度推移

試験群Ⅰ（SD ラット一群雌雄各 5 匹）、試験群Ⅲ（SD ラット一群雌雄各 3 匹）及び試験群Ⅳ（Wistar ラット一群雌雄各 4 匹）により、血中濃度推移について検討された。

試験群Ⅰにおいては、5 mg/kg 体重投与群では血中総放射能は検出限界未満であり、250 mg/kg 体重投与群においては、T_{max} は 18～19 時間、C_{max} は 1～2 μg/g、$T_{1/2}$ は 50～61 時間と算出された。

試験群Ⅲ及びⅣにおける血漿又は全血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。（参照 2、6）

表 2　血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン				[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン				[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン			
試料	全血				血漿		全血		血漿		全血	
投与量 (mg/kg 体重)	5		250		5		5		5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}(hr)	6	6	6	12	8.10	6.22	5.13	6.13	11.4	5.18	11.2	3.18
C_{max}(μg/g)	0.174	0.123	1.48	1.53	0.141	0.0790	0.143	0.109	0.186	0.106	0.180	0.130
$T_{1/2}$(hr) (吸収)*	2.5	2.75	3	3.75	／	／	／	／	／	／	／	／
$T_{1/2}$(hr) (排泄)*	14	14	32	22.5	22.3	18.3	53.5	61.7	15.6	14.1	23.1	30.4
$AUC_{(0-\infty)}$ (hr・μg/g)	／	／	／	／	2.75	2.14	3.30	3.90	3.52	2.37	3.57	2.84

*：[pyr-14C]ジフルフェニカン投与群においては、1/2C_{max} 到達時間を示す。
／：該当なし

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における尿及び胆汁中排泄率より、ジフルフェニカンの吸収率は少なくとも 55.1%と算出された。（参照 2、6）

②　分布

試験群Ⅰ（SD ラット一群雌雄各 5 匹）、試験群Ⅱ（SD ラット一群雌雄各 5 匹）、試験群Ⅳ（Wistar ラット一群雌雄各 4 匹）及び試験群Ⅴ（Wistar ラット一群雌雄各 5 匹）により、分布について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能量は表 3 に示されている。

[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンの 250 mg/kg 体重投与群においては、広範な組織に分布が認められ、ほとんどの組織中放射能量は雌雄とも投与 12 時間後までに最高値に達した。雌雄の脂肪及び雌の生殖器、子宮では試験終了まで高濃度で推移又は濃度の上昇が認められた。脂肪、肝臓、腎臓、子宮及び卵巣に比較的高い残留放射能が認められた。5 mg/kg 体重投与群においても 250 mg/kg 体重投与群同様の放射能分布を示し、雌雄の脂肪並びに雌の生殖器及び子宮で高い残留放射能が認められた。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン又は[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン投与 168 時間後には、両標識体投与群において、残留放射能は雌雄とも脂肪で最も高く、次いで腸（内容物含む）に認められた。雌雄とも脾臓、全血、血漿、眼、甲状腺及び脳の残留放射能は低かった。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン 14 日間反復投与 168 時間後において、最も高い残留放射能量は雌雄とも脂肪に認められ、次いで雄では腸（内容物含む）、ハーダー腺、精巣、雌では卵巣及び腸（内容物含む）に高い残留放射能が認められた。（参

1　　照 2、6）
2
3　　表 3　主要臓器及び組織における残留放射能量（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} *	168 時間後
[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	5	雄		脂肪(0.08)、肝臓(0.06)、副腎(0.04)、胃腸管 (0.03)、腎臓(0.01)、心臓(0.01)、肺(0.01)、生殖腺(0.01)、皮膚(0.01)、カーカス[1]（0.01）
		雌		脂肪(0.16)、生殖腺(0.07)、胃腸管 (0.07)、副腎(0.06)、肝臓(0.05)、全血(0.05)、カーカス(0.04)、皮膚(0.03)、腎臓(0.01)、肺(0.01)
	250	雄		脂肪(3.19)、副腎(1.11)、胃腸管(0.66)、脾臓(0.63)、皮膚(0.36)、カーカス(0.30)、腎臓(0.18)、肺(0.14)、生殖腺(0.12)、骨(0.08)、心臓(0.08)、眼(0.07)、肝臓(0.07)、脳(0.05)、全血(0.05)
		雌		脂肪(2.04)、肝臓(0.66)、副腎(0.56)、胃腸管(0.56)、生殖腺(0.43)、皮膚(0.25)、腎臓(0.20)、肺(0.14)、カーカス(0.12)、心臓(0.08)、脾臓(0.06)、全血(0.05)
	5	雄	腹部脂肪(19.0)、肝臓(3.51)、腎臓(1.54)、肺(1.50)、四頭筋(0.753)、心臓(0.728)、脳(0.693)、脾臓(0.481)、生殖器(0.441)、血漿(0.135)、血液(0.132)	
		雌	腹部脂肪(7.76)、肝臓(2.69)、生殖器(2.23)、子宮(1.10)、腎臓(0.915)、肺(0.745)、心臓(0.576)、脳(0.529)、脾臓(0.396)、四頭筋(0.372)、血液(0.105)、血漿(0.104)	

[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。）。

	250	雄	腹部脂肪(81.3)、肝臓(18.5)、肺(11.2)、腎臓(8.67)、心臓(4.77)、脳(4.63)、四頭筋(4.38)、脾臓(3.09)、生殖器(2.39)、血漿(0.990)	
		雌	腹部脂肪(91.2)、生殖器(21.0)、肝臓(15.0)、子宮(12.7)、腎臓(7.12)、肺(5.83)、心臓(3.98)、四頭筋(3.43)、脳(3.22)、脾臓(2.82)	
[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	5	雄		脂肪(0.108)、腸(0.107)、副腎(0.070)、皮膚(0.069)、肝臓(0.061)、精巣(0.042)、甲状腺(0.035)、腎臓(0.014)、ハーダー腺(0.013)、胃(0.012)、カーカス(0.009)、肺(0.007)、筋肉(0.006)、全血(0.005)
		雌		脂肪(1.23)、腸(0.253)、皮膚(0.177)、卵巣(0.146)、子宮(0.124)、甲状腺(0.090)、副腎(0.084)、肝臓(0.051)、筋肉(0.047)、カーカス(0.044)、ハーダー腺(0.042)、胃(0.027)、腎臓(0.023)、心臓(0.014)、肺(0.013)、全血(0.006)
[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	5	雄		腸(0.471)、脂肪(0.441)、皮膚(0.107)、肝臓(0.069)、精巣(0.057)、副腎(0.049)、ハーダー腺(0.026)、カーカス(0.022)、腎臓(0.016)、筋肉(0.012)、肺(0.010)、胃(0.009)、脾臓(0.005)、心臓(0.005)、全血(0.003)
		雌		脂肪（0.488）、腸(0.164)、子宮(0.125)、皮膚(0.106)、卵巣(0.104)、副腎(0.058)、肝臓(0.037)、ハーダー腺(0.026)、筋肉(0.021)、カーカス(0.020)、腎臓(0.015)

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	5 （反復投与）	雄		脂肪(1.19)、腸(0.574)、ハーダー腺(0.367)、精巣(0.204)、皮膚(0.171)、肝臓(0.165)、副腎(0.123)、カーカス(0.102)、筋肉(0.059)、胃(0.057)、腎臓(0.050)、全血(0.035)
		雌		脂肪(1.84)、卵巣(0.466)、腸(0.402)、子宮(0.296)、皮膚(0.245)、膵臓(0.164)、肝臓(0.157)、カーカス(0.140)、副腎(0.130)、ハーダー腺(0.107)、筋肉(0.086)、腎臓(0.081)、胃(0.059)、肺(0.037)、脾臓(0.035)、全血(0.031)

* : 5 mg/kg 体重投与群の雌雄及び 250 mg/kg 体重投与群の雄は 6 時間、250 mg/kg 体重投与群の雌は 12 時間。
注)胃腸管及び腸は内容物、皮膚は被毛、骨は骨髄を含む。
/ : 該当なし

③　代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]及び[1. (1)④b.]における尿、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。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン投与群の尿においては、代謝物 D は雌では検出されたが雄では認められず、250 mg/kg 体重投与群における、糞中放射能の大部分は未変化のジフルフェニカンであった。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン及び[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン投与群の糞中には 22 種の放射能画分が認められ、19 種は両標識体に共通であったことから、ラットにおける代謝では 2 つのフェノール環及びピリジン環が維持されているものと考えられた。尿中の代謝物は同定されず、胆汁中の主要代謝物として D のグルクロン酸抱合体（代謝物 Q）が認められた。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカンの反復経口投与においては、尿中で 25 種、糞中で 13 種の放射能画分が得られた。尿中に未変化のジフルフェニカンは認められず、代謝物として D が認められた。糞中の放射能の大部分は未変化のジフルフェニカンで、D が 10%TAR を超えて認められた。代謝物は各環構造が水酸化されたもの及びグルタチオンとの抱合化ののちにチオールを形成し、チオメチル化及び酸化されたものであると推定された。反復経口投与と単回経口投与による代謝物プロファイルの大きな差はないと考えられた。

ラットに経口投与されたジフルフェニカンの大部分は未変化のまま糞中に排泄され、ラット体内では主として酸化反応により代謝されると考えられた。（参照 2、6）

表 4　尿、糞及び胆汁中の主要代謝物(%TAR)

標識体	投与量(mg/kg 体重)[投与開始後試料採取時間]	性別	試料	ジフルフェニカン	代謝物
[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	5 [72 時間]	雄	尿	0.65	C(2.68)、P[a](0.25)、F(0.08)
			糞		
		雌	尿	0.58	C(3.80)、P[a] (0.65)、D(0.24)、F(0.14)
			糞		
	250 [96 時間]	雄	尿	0.50	C(0.66)、P[a] (0.50)、F(0.22)
			糞	67.9	D(4.33)、C(1.97)、P[a] (0.65)、E(0.44)
		雌	尿	0.01	C(1.07)、P[a] (0.18)、F(0.06)、D(0.04)
			糞	75.1	C(4.44)、D(3.55)、P[a] (0.87)、E(0.73)
[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	5 [168 時間]	雄	尿	0.04	－
			糞	28.0	D(16.5)、L[a](6.41)、M[a] (6.74)、K[a] (3.45)、G[a] (3.15)
			胆汁	－	Q[a] (12.0)、D(2.02)、G[a] (1.75)、
		雌	尿	0.37	－
			糞	19.3	D(26.5)、M[a] (7.81)、L[a] (6.39)、G[a] (1.88)、K[a] (1.45)
			胆汁	－	Q[a] (9.94)、D(2.22)、G[a] (1.25)
[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン)	5 [168 時間]	雄	尿	0.24	－
			糞	32.4	D(14.1)、L[a] (10.2)、K[a] (4.18)、G[a] (3.79)、M[a] (1.80)
		雌	尿	0.37	－
			糞	25.2	D (20.7)、L[a] (8.94)、G[a] (2.24)、K[a] (2.17)、M[a] (1.97)
[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン(反復経口投与)	5 [480 時間]	雄	尿	－	K[a](0.335)、D(0.331)、N[a] (0.131)、O[a] (0.105)
			糞	55.5	D(15.2)、N[a] (4.03)、J[a] (2.02)、O[a] (1.59)、H[a] (0.36)、I[a] (0.01)
		雌	尿	－	K[a] (0.324)、D (0.311)、O[a] (0.123)、N[a] (0.063)
			糞	51.9	D(13.2)、J[a] (4.46)、N[a] (3.66)、O[a] (0.97)、I[a] (0.09)、H[a] (0.05)

a：推定代謝物
/：5 mg/kg 体重投与群では放射能量が少なかったため代謝物の分析はできなかった。
－：検出されなかった。

④　排泄

a.　尿及び糞中排泄

試験群Ⅰ（SD ラット一群雌雄各 5 匹）、試験群Ⅳ（Wistar ラット一群雌雄各 4 匹）及び試験群Ⅴ（Wistar ラット一群雌雄各 5 匹）により、尿及び糞中排泄について検討された。

[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン、[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン及び [tfm-^{14}C]ジフルフェニカン投与群の投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン投与群においては、雌雄ともいずれの投与量においても大部分の放射能は投与 4 日後までに排泄され、尿中への排泄率は 5 mg/kg 体重投与群で高かった。投与量及び性別にかかわらず放射能は主に糞中に排泄された。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン及び [tfm-^{14}C]ジフルフェニカン投与にでは主に糞中に排泄され、標識体間の差は認められなかった。また、CO_2 トラップに放射能は認められなかった。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカンの反復投与群においては、放射能の排泄は早く、最終投与 24 時間後までに約 87%TAR の放射能が糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞及び尿いずれの排泄パターンも性差は認められなかった。（参照 2、6）

表 5　[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン、[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン及び [tfm-^{14}C]ジフルフェニカン投与群の投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	単回経口投与				反復経口投与	
		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	5.88	7.20	1.95	1.91		
	糞	91.2	96.7	86.7	93.8		
	組織	0.10	0.11	0.18	0.02		
	胃腸管(内容含む)	0.07	0.18	0.28	0.02		
	カーカス	0.14	0.19	2.05	0.01		
	ケージ洗液	0.13	0.39	0.14	0.20		
	総回収率	97.5	105	91.3	96.0		
[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	6.20	5.62			3.10	2.81
	糞	88.0	82.1			91.1	91.1
	組織	0.57	1.62				
	CO_2 トラップ	ND	ND				
	カーカス					0.255	0.304
	ケージ洗液	8.21	13.8			0.384	0.428
	総回収率	103	103			94.8	94.7
[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	7.44	6.05				
	糞	84.6	80.5				
	組織	1.36	1.06				
	CO_2 トラップ	ND	ND				
	カーカス						

	ケージ洗液	6.76	11.7				
	総回収率	100	99.3				

ND：検出限界未満
/：該当せず

b.　胆汁中排泄試験

試験群Ⅱ（SD ラット一群雌雄各 5 匹）及び試験群Ⅳ（Wistar ラット一群雌雄各 5 匹）により、胆汁中排泄について検討された。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン投与群においては、投与後 48 時間に 5 mg/kg 体重投与群では 34.0～49.2%TAR、250 mg/kg 体重群では 12.8～14.1%TAR が胆汁中に排泄された。胆汁中排泄率は 250 mg/kg 体重投与群に比べ 5 mg/kg 体重投与群で高かった。

[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン投与 48 時間後の糞中排泄率に性差(雄:42.8%TAR、雌：3.6%TAR）が認められ、雌において被験物質の胃での通過時間が緩やかであったことが原因と考えられた。（参照 2、6）

表 6　[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	5 mg/kg 体重	
[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	性別	雄	雌
	尿	3.85	4.38
	糞	42.8	3.60
	胆汁	38.8	30.2
	ケージ洗浄液	2.69	6.91
	組織 (胃・腸管内容物除く)	12.4	29.7
	胃腸管内容物	0.816	23.8
	合計	101	98.6

（２）ウシ

泌乳牛（系統及び匹数不明）に[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン及び[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 7 日間混餌［乳牛に対する飼料の推定最大暴露量（0.17 mg/kg）の最大 500 倍の濃度］投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分（70～86%TAR）は排泄され、乳汁中の残留量は 0.1%未満及び組織中で 0.2%未満であった。

乳汁中の抽出成分において、主成分はジフルフェニカンであり（48～52%TRR）、ほかに 2 種類の代謝物が同定された（いずれも 0.01 μg/mL 未満）。非抽出性残留放射能量は、22～26%TRR（0.01 μg/mL 未満）であった。

組織中の抽出成分では、脂肪中の主成分はジフルフェニカン（82～91%TRR）であった。また、肝臓では、ジフルフェニカン、代謝物 W、X、Y 及び C が同定

されたが、C（0.02 μg/g）を除き、いずれも定量限界未満であった。非抽出性残留放射能は、肝臓において最大で 0.26 μg/g であった。腎臓では、X 及び Y として数種類の代謝物が同定され、非抽出性残留放射能が 38%TRR（0.01 μg/g）認められた。（参照 3）

（3）ニワトリ

産卵鶏（系統不明、1 群雌 5 羽）に ^{14}C-ジフルフェニカンを 14 日間カプセル（8.3 及び 167 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

排泄物は初回投与後 24 時間間隔で各投与前に採取した。卵は 1 日 2 回採取し、卵白と卵黄に分離した。動物は最終投与約 23 時間後にと殺し、臓器と組織が採取された。

各組織中の放射能濃度は表 7、各組織中のジフルフェニカン残留濃度は表 8 に示されている。

放射能の大部分が排泄物（83～86%TAR）とケージ洗浄液（1.4～1.5%TAR）から回収された。卵黄中の放射能は 0.20%TAR 以下であり、臓器中の放射能は 0.06%TAR 以下であった。放射能の全回収率は 85～88%TAR であり、167 mg/kg 体重/日投与群と 8.3 mg/kg 体重/日投与群の間に有意な差は認められなかった。

排泄物中の主成分は未変化のジフルフェニカンであり、120 及び 335 時間後に、167 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ 82%TRR 及び 90%TRR、8.3 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ 70%TRR 及び 80%TRR が認められた。（参照 4）

表 7　各組織中の放射能濃度（最終投与 23 時間後）

組織	組織中の放射能濃度(μg/g)	
	8.3 mg/kg 体重/日投与群	167 mg/kg 体重/日投与群
腹部脂肪	0.052	0.641
腎臓	0.006	0.068
肝臓	0.033	0.304
大腿筋	0.004	0.070
皮下脂肪を含む皮膚	0.025	0.369

表 8　各組織中のジフルフェニカン残留濃度（最終投与 23 時間後）

組織	組織中のジフルフェニカン残留濃度(μg/g)	
	8.3 mg/kg 体重/日投与群	167 mg/kg 体重/日投与群
腹部脂肪	0.05 (88)	0.58 (90)
腎臓	ND	ND
肝臓	ND	0.11 (36)
大腿筋	ND	0.07 (97)
皮下脂肪含む皮膚	0.02 (89)	0.33 (89)
5 日目の卵黄	0.01 (65)	0.14 (75)

13 日目の卵黄	0.02 (66)	0.25 (73)

ND：検出されず
（）：%TRR 値

２．植物体内運命試験

（１）小麦（発芽前土壌処理①）

温室内で埴壌土を充填したポットに小麦（品種：Timmo）を播種し、発芽前に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを約 500 g ai/ha の用量で土壌処理し、処理当日、3 葉期（処理 14 日及び 22 日後）、5 葉期（処理 28 日及び 29 日後）、伸長期（処理 36 日及び 41 日後）、穂ばらみ期（処理 43 日及び 48 日後）及び収穫期（処理 92 日及び 98 日後）に植物及び土壌試料をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 9 に示されている。

収穫期の土壌処理放射能の 83.4%TAR は土壌中に認められ、植物体には 1.7%TAR 認められた。穂（種子及びもみ殻）における放射能は僅かで、揮発性物質中の放射能は 0.01%TAR 以下であった。

収穫時の種子に分布する放射能は 0.10 mg/kg であり、そのうち未変化のジフルフェニカンが 0.02 mg/kg(20%TRR)であった。残留量が微量のため代謝物の同定はできなかった。（参照 2、6）

表 9　各試料中の放射能分布

採取時期	試料	抽出画分		抽出残渣		ジフルフェニカン	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
処理当日	地下部	0.02	na	<0.01	na	－	－
3 葉期	茎葉	0.15	66.7	0.055	11.1	0.20	83.3
	地下部	0.68	27.8	0.085	<11.1	－	－
5 葉期	茎葉	0.09	55.8	0.025	17.6	－	－
	地下部	0.225	17.6	0.095	5.9	－	－
伸長期	茎葉	0.06	48.9	0.02	13.0	－	－
	地下部	0.495	26.1	0.205	10.9	－	－
穂ばらみ期	茎葉	0.07	37.3	0.03	15.9	－	－
	地下部	0.245	25.4	0.205	21.4	－	－
収穫期	茎葉	0.680	65.9	0.095	9.4	0.255	32.9
	地下部	0.395	9.4	0.255	5.8	－	－
	種子	0.045	2.1	0.055	2.5	0.02	20.0
	もみ殻	0.19	3.7	0.06	1.2	0.03	12.0

－：分析せず　na：計算できず

（２）小麦（発芽前土壌処理②）

温室内で、砂質埴壌土に小麦（品種：Timmo）を播種し、発芽前に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを約 500 g ai/ha の用量で土壌処理し、播種後 129 日目に種子を採取して植物体内運命試験が実施された。

種子中には約 0.07 mg/kg の残留放射能が認められたが、種子中の放射能の50%は抽出できなかった。未変化のジフルフェニカンは検出限界（0.001 mg/kg）未満であったが、種子の酵素処理によりジフルフェニカンが 0.008 mg/kg 検出された。酸加水分解により、代謝物 C の抱合体の存在が示唆された。（参照 2、6）

（３）小麦（茎葉処理）

温室内で、埴壌土を充填したポットに小麦（品種：Timmo）を播種し、[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを約 416 g ai/ha の用量で 3 葉期の葉に塗布し、処理当日（3 葉期）、5 葉期（処理 13 日及び 14 日後）、伸長期（処理 27 日及び 28 日後）、穂ばらみ期（処理 34 日後）及び収穫期（処理 88 日後）に植物及び土壌試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

収穫期試料における処理放射能の大部分（約 86%TAR）が処理葉で検出された。無処理葉及びその他の植物部位への移行は僅かで、種子中に 0.01 mg/kg（0.25%TAR）の放射能が認められた。

処理葉では、処理した放射能は植物組織内にほとんど移行せず、処理葉の表面に残留していると考えられた。

処理葉において、洗浄又は抽出により回収された放射能の大部分は未変化のジフルフェニカンであり、9.89～84.7 mg/kg（78.2～94.7%TAR）であった。9 種の未同定代謝物が認められたが、いずれも少量であり同定できなかった。また、抱合体の存在は、確認できなかった。（参照 2、6）

（４）小麦（播種後発芽前処理）

屋外で、シルト質壌土を充填したポットに小麦（品種：Malacca）を播種し、播種 1 週間後に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン、[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン若しくは[tfm-^{14}C]ジフルフェニカンを 188 g ai/ha（通常処理区）又は 938 g ai/ha（過剰処理区）の用量で土壌表面に散布し、散布 272 日後に穀粒、もみ殻及びわら（上部及び下部に分割採取）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 10 に示されている。

通常処理区において残留放射能が 0.01 mg/kg を超える部位は、わら（上部及び下部）であった。穀粒における残留放射能は 0.002 mg/kg 以下であった。

穀粒、もみ殻及びわら（上部）における抽出放射能の大部分は極性成分であり、[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン処理区のわら（下部）では主要成分は未変化のジフルフェニカン及び極性成分であった。いずれの試料においても、未変化のジフルフェニカン及び極性代謝物以外の代謝物は 0.001 mg/kg 未満であった。（参照 2、6）

表 10　各試料中の放射能分布

試料	標識体	抽出画分	通常処理区	過剰処理区	ジフルフェニカン

							（通常処理区）	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
穀粒	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	―		0.052	54.8		
		抽出残渣			0.043	45.2		
もみ殻	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.006	75.0	0.109	67.3		
		抽出残渣	0.002	25.0	0.053	32.7		
わら（上部）	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.006	62.7	0.030	70.7	0.0002	2.0
		抽出残渣	0.004	37.3	0.013	29.3		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.008	94.7	0.101	75.2	0.003	3.6
		抽出残渣	<0.001	5.26	0.033	24.8		
わら（下部）	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.019	79.3	0.081	79.5	0.0072	30.0
		抽出残渣	0.005	20.7	0.021	20.5		
	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.009	71.8	0.079	77.0	0.0007	6.4
		抽出残渣	0.004	28.2	0.024	23.0		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.015	88.7	0.109	89.8	0.0013	8.2
		抽出残渣	0.002	11.3	0.012	10.2		

－：抽出せず
/：該当せず

（５）小麦（3 葉期処理）

屋外で、シルト質壌土を充填したポットに小麦（品種：Malacca）を播種し、播種 1 週間後に [dfp-^{14}C]ジフルフェニカン若しくは [tfm-^{14}C]ジフルフェニカンを 188 g ai/ha（通常処理区）又は 400 g ai/ha（過剰処理区）の用量で小麦 3 葉期の土壌表層に散布し、散布 134 日後に中間試料（全体）及び散布 201 日後に穀粒、もみ殻、わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 11 に示されている。

[tfm-^{14}C]ジフルフェニカンの過剰処理区における中間試料及び穀粒の放射能は主に極性成分に認められた。通常処理区のわらでは、放射能は、未変化のジフルフェニカン及び極性成分に認められ、HPLC で代謝物 C と同じ保持時間のピークが認められたが、非常に少量（0.0004 mg/kg）であったため、同定は行われなかった。（参照 2、6）

表 11　各試料中の放射能分布

試料	標識体	抽出画分	通常処理区		過剰処理区		ジフルフェニカン（通常処理区）	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
中間試料	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	―		0.002	57.6		
		抽出残渣			0.002	41.4		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	―		0.012	83.5		
		抽出残渣			0.002	15.9		

穀粒	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	－		0.008	72.8		
		抽出残渣			0.003	27.2		
わら	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.0041	57.2	0.018	53.2	0.0009	12.2
		抽出残渣	0.003	42.8	0.016	46.8		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	抽出性	0.011	83.9	0.032	61.0	0.002	16.3
		抽出残渣	0.002	16.2	0.021	39.0		

－：抽出せず
/：該当せず

（６）キャベツ、てんさい及び小麦

屋外で、ポットにシルト質土壌を充填し、土壌表層に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン、[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン若しくは [tfm-^{14}C]ジフルフェニカンを 364 g ai/ha 又は 728 g ai/ha の用量（[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン処理区では 364 g ai/ha のみ）で土壌表層に散布し、散布 12 週間後にキャベツ苗（品種：Duchy F1）、てんさい種子（品種 : Roberta）若しくは小麦種子（品種 : Chablis）を作付けし、キャベツの地上部、てんさいの葉部及び根部並びに小麦の穀粒、もみ殻、わら及び切り株を作付後の中間収穫試料（キャベツ：42 日後、てんさい：76 日後及び小麦：83 日後）又は成熟期の最終収穫試料（キャベツ：83 日後、てんさい：196 日後及び小麦：125 日後）として採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布（364 g ai/ha 処理区）は表 12、各試料中の代謝物は表 13 に示されている。

キャベツにおいては、収穫時期における残留放射能量に差は認められなかった。残留放射能は[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン処理区で最も高く、最終収穫時の残留量は 364 g ai/ha 処理区で 0.012 mg/kg、728 g ai/ha 処理区で 0.025 mg/kg であった。[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン処理区の残留放射能濃度が最も低い値を示した。

てんさいにおいては、最終収穫時で[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン処理区において最も高い値を示し、364 g ai/ha 処理区の葉部で 0.050 mg/kg、根部で 0.055 mg/kg、728 g ai/ha 処理区の葉部で 0.084 mg/kg、根部で 0.085 mg/kg であった。

小麦においては、最終収穫小麦の穀粒に 0.012～0.037 mg/kg、わらに 0.081～0.174 mg/kg 認められた。中間収穫小麦及び最終収穫小麦（穀粒及びわら）では、処理量の増加に対する残留放射能の増加量に標識体による差が認められ、[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン処理区では 2 倍に増加したが、[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン処理区ではほとんど増加は認められなかった。

各植物体において未変化体のジフルフェニカン、代謝物 B、C、及び R が認められた。B 及び C は土壌分解物でもあり、植物体内におけるジフルフェニカンの代謝又は土壌からの取り込みによるものと考えられた。

植物体内における推定代謝経路はジフルフェニカンから直接又は B 又は C を経由して極性代謝物に代謝され、特に、てんさいでは、代謝物 R に代謝されると

考えられた。（参照 2、6）

表 12　各試料中の放射能分布（364 g ai/ha 処理区）

標識体		試料	抽出画分		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
中間収穫	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	－	－	－	－
		てんさい	0.009	78.3	0.002	21.7
		小麦	0.019	69.4	0.008	30.6
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.016	93.7	0.001	6.34
		てんさい	0.019	95.5	0.001	4.50
		小麦	0.025	91.0	0.002	8.98
	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.009	82.2	0.002	17.8
		てんさい	0.011	87.4	0.002	12.6
		小麦	0.024	76.1	0.008	23.9
最終収穫	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	－	－	－	－
		てんさい(葉部)	0.012	73.1	0.004	26.9
		てんさい(根部)	0.011	74.3	0.004	25.7
		小麦(穀粒)	0.005	57.4	0.004	42.6
		小麦(わら)	0.065	48.4	0.069	51.6
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.010	91.1	0.001	8.90
		てんさい(葉部)	0.043	88.8	0.005	11.2
		てんさい(根部)	0.043	93.2	0.003	6.82
		小麦(穀粒)	0.030	89.1	0.004	10.9
		小麦(わら)	0.084	76.0	0.027	24.0
	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.011	84.3	0.002	15.8
		てんさい(葉部)	0.027	81.3	0.006	18.7
		てんさい(根部)	0.038	95.4	0.002	4.60
		小麦(穀粒)	0.020	53.3	0.018	46.7
		小麦(わら)	0.095	64.2	0.053	35.9

－：総残留放射能量が他の標識体の 1/4 程度であったため、溶媒抽出は行われなかった。

表 13　各試料中の代謝物（364 g ai/ha 処理区）

標識体		試料	ジフルフェニカン		B		C		R	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
中間収穫	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	－	－	－	－	－	－		
		てんさい	0.006	53.7	ND	ND	ND	ND		
		小麦	0.001	4.65	ND	ND	ND	ND		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.001	6.90	0.002	9.46	0.005	27.2		
		てんさい	0.003	17.1	0.003	13.8	0.002	7.96		

		小麦	0.001	5.08	0.002	7.69	0.0001	0.23		
	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.001	11.0	0.001	11.3	0.004	35.4		
		てんさい	0.003	26.8	0.003	24.9	0.002	14.6		
		小麦	0.001	3.82	0.004	12.5	0.0003	0.98		
最終収穫	[dfp-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	－	－	－	－	－	－	－	－
		てんさい(葉部)	0.009	53.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		てんさい(根部)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.001	6.40
		小麦(穀粒)	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
		小麦(わら)	0.006	4.75	ND	ND	ND	ND		
	[tfm-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.001	5.52	0.001	8.75	0.002	21.1		
		てんさい(葉部)	0.004	7.39	0.003	6.48	0.003	5.82	0.007	15.2
		てんさい(根部)	0.005	9.79	ND	ND	0.001	3.37	0.034	74.6
		小麦(穀粒)	ND	ND	ND	ND	0.001	1.54		
		小麦(わら)	0.006	5.51	0.006	5.04	0.002	2.19		
	[pyr-^{14}C]ジフルフェニカン	キャベツ	0.001	10.1	0.001	7.87	0.004	29.0		
		てんさい(葉部)	0.005	13.8	0.003	9.62	0.003	8.04	0.012	37.7
		てんさい(根部)	0.003	7.89	ND	ND	0.003	6.58	0.029	72.2
		小麦(穀粒)	ND	ND	ND	ND	0.002	5.21		
		小麦(わら)	ND	ND	0.002	1.00	0.003	1.84		

ND：検出限界未満
／：該当せず
－：総残留放射能量が他の標識体の 1/4 程度であったため、代謝物の同定は行われなかった。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

砂壌土又は埴壌土に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 2.5 mg/kg 乾土となるように混和処理し、22±2℃の暗条件下で最長 52 週間インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 14 に示されている。

ジフルフェニカンは好気的条件下で一次反応速度式に従って分解し、砂壌土及び埴壌土における推定半減期は 8 か月及び 6 か月と算出された。時間経過とともに $^{14}CO_2$（52 週後には 42.8～51.2%TAR）及び結合残渣が増加した。結合残渣は、砂壌土ではフミン酸画分、埴壌土ではフミン画分にそれぞれ約半分の残留放射能が認められた。

ジフルフェニカンは分解物 B 及び C の生成を経て最終的に結合残渣及び二酸化炭素になると考えられた。（参照 2、6）

表 14　各試料中の残留放射能濃度（%TAR）

土壌	処理後期日(週)	抽出画分	ジフルフェニカン	B	C	M4*	非抽出性	$^{14}CO_2$
砂壌土	0	94.4	93.5	0.1	<0.1	－	0.2	－
	4	93.0	90.4	0.6	1.2	0.5	4.1	2.5
	16	74.4	69.4	1.4	1.1	0.5	11.1	17.5
	52	45.6	40.6	0.6	0.3	0.4	12.8	42.8
埴壌土	0	94.1	92.6	0.3	<0.1	－	0.1	－
	4	88.4	85.8	0.1	1.5	0.7	7.4	2.5
	16	62.7	51.1	0.5	3.7	1.0	18.9	18.9
	52	27.5	21.9	0.1	0.1	1.5	18.5	51.2

*M4：ジフルフェニカンのピリドン体又はピリジン体と推定されている。
－：未検出

（２）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌[埴壌土（福島）、軽埴土（石川）、微砂質埴壌土（茨城）及び砂質埴壌土（岡山）]にジフルフェニカンを添加して、土壌吸着試験が実施された。

吸着平衡化試験において、ジフルフェニカンは塩化カルシウム溶液に対する溶解度が低く、水相中濃度が検出限界値と同レベルであったため(<0.0007～0.0020 μg/mL)、Freundlich の吸着係数を求めることができなかった。（参照 2、6）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5.0（水酸化ナトリウムーフタル酸水素カリウム緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）又は pH 9.0（水酸化ナトリウムーホウ酸ー塩化カリウム緩衝液）の各緩衝液に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 0.01 mg/L となるよう添加し、22℃、暗黒下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

その結果、試験開始 30 日後の残存放射能は pH 5.0 で 95.2%TAR、pH 7.0 で 94.2%TAR 及び pH 9.0 で 99.1%TAR であり、ジフルフェニカンは試験条件下で安定であった。（参照 2、6）

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液①）

滅菌緩衝液（pH 9.0）に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 0.01 mg/L となるよう添加し、22℃で最長 30 日間インキュベートし、Blacklight Blue 蛍光灯 a（量子量（350 nm）：1x10^{17} quanta/min、波長範囲：300～450 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

照射開始 30 日後において、未変化のジフルフェニカンの残存量は 80.9%TAR であった。分解物として 3 種が得られ、主要分解物としてジフルフェニカンの分子内転移によって生成すると考えられる V が 11%TAR 相当認められた。揮発成分は認められなかった。

ジフルフェニカンの推定半減期は約 97 日と算出された。（参照 2、6）

（３）水中光分解試験（滅菌緩衝液②）

滅菌緩衝液（pH 7.0）に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 0.025 mg/L となるよう添加し、25±2℃で最長 17 日間インキュベートし、キセノンランプ（光強度：336 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

照射 17 日後におけるジフルフェニカンの残存量は 92.1%TAR であり、分解物として V が最大で 2.1%TAR、B が 0.3%TAR、C が 2.0%TAR 以下認められた。非照射区においては、ジフルフェニカンの残存量は試験終了時で 99.7%TAR であり、ほとんど変化しなかった。

ジフルフェニカンの推定半減期は 133 日、北緯 35 度、春季太陽光換算値は 1.8 年と算出された。（参照 2、6）

（４）水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水（河川水（英国）、pH 8.2）に[pyr-^{14}C]ジフルフェニカンを 0.0275 mg/L となるように添加し、25±2℃で最長 17 日間インキュベートし、キセノンランプ（光強度：336 W/m^2、波長範囲：290～800 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

照射 17 日後におけるジフルフェニカンの残存量は 87.7%TAR であり、分解物として V が最大で 8.3%TAR、B が 0.9%TAR 認められた。非照射区においては、ジフルフェニカンは試験終了時で 99.8%TAR 残存し、分解物はほとんど認められなかった。

ジフルフェニカンの推定半減期は 80 日、北緯 35 度、春季太陽光換算値で 388 日（1.1 年）と算出された。（参照 2、6）

５．土壌残留試験

沖積・埴壌土（埼玉）、沖積・埴土（佐賀）及び火山灰・軽埴土（茨城）を用いたジフルフェニカンを分析対象とした土壌残留試験（ほ場又は容器内）が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 2、6）

表 15　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
ほ場試験	畑地	100 g ai/ha[1)]（1 回）	沖積・埴壌土	126～151
			沖積・埴土	120～150
容器内試験	畑地状態	0.1 mg/kg[2)]（1 回）	沖積・埴壌土	90～120
			沖積・埴土	30～60
			火山灰・軽埴土	30～60

1)水和剤を使用。
2)純原体を使用。

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

国内において、大麦及び小麦を用いてジフルフェニカンを分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、全て定量限界未満であった。（参照 2、6）

（２）後作物残留試験

ジフルフェニカンを 105 kg ai/ha の用量で処理されたほ場において、最終処理 131 日後にえだまめ及びにんじんを播種し、ジフルフェニカンを分析対象とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 2、6）

表 16　後作物残留試験結果

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)	ジフルフェニカン	
					最高値	平均値
えだまめ （露地） [さや] 平成 18 年度	1	105	2	194	<0.002	<0.002
にんじん （露地）	1	105	2	210	<0.002	<0.002

[根部] 平成 18 年度						

7．一般薬理試験

ジフルフェニカンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2、6）

表 17　一般薬理試験

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 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	0、800、2,000、5,000 (経口)	5,000	－	影響なし
	自発運動量(回転かご法)	ICR マウス	雄 10	0 、 800 、 2,000、5,000 (経口)	5,000	－	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数、呼吸振幅、血圧心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 5	0、1、3、10 (静脈内)	1	3	3 mg/kg 体重以上投与群で心拍数増加、R-R 間隔の短縮、10mg/kg 体重投与群で血圧降下、Q 波、R 波の低下、ST 波の下降
自律神経系	摘出回腸自発運動 (*in vitro*)	Hartley モルモット	雄 3	10^{-6}～10^{-4} (g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上で回腸の自発運動を惹起
消化器系	小腸輸送能	マウス	雄 10	0、800、2,000、5,000 (経口)	5,000	－	影響なし
血液系	溶血作用 (*in vitro*)	日本白色種ウサギ	雄 3	10^{-6}～10^{-4} (g/mL)	10^{-4} g/mL	－	影響なし
末梢神経系	横隔膜神経筋 (*in vitro*)	Wistar ラット	雄 7	10^{-6}～10^{-4} (g/mL)	10^{-4} g/mL	－	影響なし

経口投与：5%アラビアゴム溶液、静脈内投与：0.5%CMC 生理食塩溶液、摘出臓器試験：DMSO、

溶血試験：10%DMSO
－：最小作用量は設定されず。

８．急性毒性試験

ジフルフェニカン原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、6）

表 18　急性毒性試験概要（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 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし （雌 1 例に子宮角膨満が認められた。）
経口 2)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 3)	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 4)	ビーグル犬	>5,000	>5,000	雌雄：投与 5 時間～21 時間後に軟らかい淡色便 死亡例なし
経口 4)	ウサギ 系統不明	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮 5)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与部位に落屑及び皮膚表面のひび割れ(雌 4 例)、散在性の小型のかさぶた(雌 3 例) 死亡例なし
経皮 6)	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし （雌 1 例が投与 8 日目に死亡したが、投与との関連はないと考えられた）
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m^3）		症状及び死亡例なし
		>5,120	>5,120	

溶媒：1)コーン油、2)ピーナッツ油、3)0.5%CMC 水溶液、4)0.25%トラガントガム/0.5%Tween80 水溶液、5)ピーナッツ油、6)蒸留水

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して僅かな刺激性が認められ、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。その結果いずれにおいても陰性であった。（参照 2、6）

１０．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[2]＞

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：0、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/日）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、6）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット①）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	32.4	339	3,520
	雌	40.0	418	4,040

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び Glu 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：32.4 mg/kg 体重/日、雌：40.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 20　90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm		・RBC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・Chol 及び T.Bil 増加 ・Fe 減少
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Glu 減少	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Glu 減少
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット②）

SD ラット(一群雌雄各 15 匹)を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 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②）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
検体摂取量	雄	1.6	8.0	38.1

[2] 投与期間が短いことから、参考資料とした。

（mg/kg 体重/日）	雌	1.7	8.7	44.3

本試験において、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は、雌雄とも本試験最高用量の 500 ppm（雄：38.1 mg/kg 体重/日、雌：44.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット③）

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹、4 及び 8 週間回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25、250 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット③）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.36	1.80	18.5	185
	雌	0.40	2.01	20.5	208

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

体重については、投与終了後 4～8 週間に回復性が認められた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：18.5 mg/kg 体重/日、雌：20.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 23　90 日間亜急性毒性試験（ラット③）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・肝細胞肥大§	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：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）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、500、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	79.0	826	3,600
	雌	104	1,020	4,000

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、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、ALP 増加、肝絶対及び比重量[3]増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：79.0 mg/kg 体重/日、雌 104 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、6）

表 25　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
20,000 ppm	・ALT 増加 ・Glu 減少	・摂餌量低下
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・Glu 減少 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（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）を用いた強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 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。

本試験において 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で本試験最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 250 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2、6）

１１．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 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で ALP 増加及び肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、6）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（発がん性試験群：対照群雌雄各 85 匹、投与群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 30 匹；52 週時雌雄各 10 匹、105 週時全生存動物と殺）を用いた混餌（原体：0、500、2,500、5,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 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。

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26　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		500 ppm	2,500 ppm	12,500 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	23.3	120	614
	雌	27.8	143	749

各投与群における毒性所見は表 27 に示されている。

12,500 ppm 投与群の雄において、皮膚の良性線維腫発現動物数が有意に増加した（22%）が、背景データ（4～26%）の範囲内であり、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：23.3 mg/kg 体重/日、雌：27.8 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、6）

表 27　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

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・摂餌量低下	・尿量減少 ・尿タンパク低下 ・Glu 減少
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F1 マウス（発がん性試験群：対照群雌雄各 84 匹、投与群雌雄各 52 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄 40 匹；25 週時雄 10 匹雌 5 匹、52 週時雌雄各 10 匹、79 週時全生存動物と殺）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 12,500 ppm、平均検体摂取量は表 28 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 28　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	12,500 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	62.2	322	1,620
	雌	73.6	384	1,990

各投与群における毒性所見は表 29 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：62.2 mg/kg 体重/日、雌：73.6 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、6）

表 29　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・RBC 低下 ・ALP 上昇
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・Chol 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大（52 週）	・体重増加抑制 ・AST、ALT 上昇・Glu、Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 32 匹、F_1 世代：一群雌雄各 28 匹、F_2 世代：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 12,500 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			500	2,500	12,500
平均検体摂取（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	35.5	176	888
		雌	41.9	206	1,040
	F_{1a} 世代	雄	38.8	198	1,040
		雌	47.3	224	1,170

各投与群における毒性所見は表 31 に示されている。

P 世代において、2,500 ppm 投与群の雌 1 例（妊娠 22 日）、12,500 ppm 投与群の雌 2 例（妊娠 22 日 1 例、分娩後 8 日 1 例）、F_{1a} 世代において 12,500 ppm 投与群の雌 4 例（分娩後 3 日 1 例、分娩後 8 日 1 例、分娩後 0 日 2 例）の死亡例が認められ、12,500 ppm 投与群では分娩障害も認められたが、死亡や体重増加抑制などの全身状態の悪化が原因と推察され、繁殖毒性ではなく、親動物の全身に対する一般毒性に起因する変化であると判断した。

本試験において、親動物では 2,500 ppm 投与群以上で母動物の死亡例が認められ、同群において体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。児動物では、2,500 ppm 投与群以上の哺育期間中の体重増加抑制、12,500 ppm 投与群で哺乳期間中の死亡率の増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 500 ppm（P 世代雄：35.5 mg/kg 体重/日、P 世代雌：41.9 mg/kg 体重/日、F_1 世代雄：38.8 mg/kg 体重/日、F_1 世代雌：47.3 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、6）

表 31　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_{1a}、児：F_2		F_{2a}（離乳後）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	12,500 ppm						
	2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	12,500 ppm	・死亡率増加	・死亡率増加	・死亡率増加	・死亡率増加		
	2,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制		
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし		

／：該当なし

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、500 及び 5,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25% トラガントガム/0.2% Tween 80 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において母動物及び胎児ともに検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は、本試験最高用量の 5,000 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、6）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、50、350 及び 2,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25% トラガントガム/0.2% Tween 80 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、2,500 ppm 投与群で、統計学的に有意な摂餌量の低下が認められ、統計学的に有意ではないが、体重増加抑制が認められた。

胎児において、肺中葉が欠損している胎児が 50 及び 2,500 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 3 例（3.54%）及び 4 例（3.17%）認められたが、背景データ（0.55～4.51%、平均 1.53%）の範囲内であり、発生頻度に用量相関がみられなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

また、13 肋骨の発生頻度が 2,500 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加（42.2%）したが、対照群の発現頻度が低かったために統計学的有意差が生じたもので、過剰肋骨の発生率の背景データ（13.6～50%、平均 34.3%）の範囲内であり、投与

に関連した変化とは考えられなかった。

本試験において、2,500 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量低下等が認められ、胎児には検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 350 mg/kg 体重/日、胎児で本試験最高用量の 2,500 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、6）

１３．遺伝毒性試験

ジフルフェニカン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞及びチャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79 細胞）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。

マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験において代謝活性化系非存在下の細胞毒性が強く認められた濃度において陽性であったが、より高濃度での遺伝子突然変異試験において陰性であり、*in vivo* 染色体異常試験において陰性であったことから、ジフルフェニカンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、6）

表 32　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	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H-17 及び M-45 株）	①93.8～3,000 μg/ディスク(-S9) ②46.9～1,500 μg/ディスク(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	①50～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA102 株）	①16～5,000 μg/プレート(+/-S9)（プレート法） ②16～5,000 μg/プレート(+/-S9)（プレインキュベーション法）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞（L5178Y）	①1.0～3.5 μg/mL（-S9） ②2.5～15 μg/mL（+S9）	陽性(-S9)
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞（L5178Ytk$^{+/-}$）	①1～50 μg/mL（-S9） ②1～100 μg/mL（+S9） ③1～20 μg/mL（-S9） ④1～100 μg/mL（+S9）	陰性

	遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 試験）	チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79）	1.6～1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	18.75～150 μg/mL（+/-S9）	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5～250 μg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット （骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	6,300 mg/kg 体重（腹腔内投与） （投与 6、24 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

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されており、いずれの試験においても陰性であった。（参照 2、6）

表 33　遺伝毒性試験概要（代謝物 C）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	①0.15～5,000 μg/プレート(+/-S9) ②15～5,000 μg/プレート(+/-S9) ③50～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①710～2,840 μg/mL(+/-S9) ②178～710 μg/mL(-S9) ③710～2,840 μg/mL(+S9) ④710～2,840 μg/mL(+S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ラット慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において高用量群で肝重量の増加がみられたので、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に 14 日間又は 21 日間混餌（原体：0、5,000 ppm、平均検体摂取量は雄：1,820～2,020 mg/kg 体重/日、雌：1,820～1,950 mg/kg 体重/日）投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

21 日間投与の後 7 日間基礎飼料で飼育した回復群が設けられた。また、陽性対照として、PB75 mg/kg 体重/日、メチルコラントレン 20 mg/kg 体重/日が 3 日間腹腔内投与された。

ジフルフェニカン投与群及び陽性対照群の雌雄において、肝比重量の増加傾向が認められた。ジフルフェニカン投与群の肝ミクロゾーム総蛋白量は 14 日間投

与で有意に増加したが、21 日間投与では減少した。総シトクロム P450 含有量は雄で軽度の増加が認められたが、雌では変化が認められなかった。陽性対照群においては、肝ミクロゾーム総蛋白量及び総シトクロム P450 含有量の増加が認められた。

ジフルフェニカンは軽度の肝薬物代謝酵素誘導作用を有すると考えられた。（参照 2、6）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジフルフェニカン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたジフルフェニカンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ジフルフェニカンは 5 mg/kg 体重投与群では 3.18～11.4 時間で T_{max} に達し、250 mg/kg 体重投与群では 6～19 時間で T_{max} に達した。ジフルフェニカンの吸収率は少なくとも 55.1%と算出された。

投与後 168 時間において、低用量単回投与群で 86.6～104%TAR、高用量単回投与群で 88.7～95.7%TAR、低用量反復投与後 168 時間に 93.9～94.2%TAR が糞尿中に排泄され、主に糞中に排泄された。未変化のジフルフェニカンは尿中に 0.01～0.65%TAR、糞中に 19.3～75.1%TAR 排泄され、胆汁中には認められなかった。

尿中の主な代謝物は C、D、K、P 及び F、糞中の主要成分は未変化のジフルフェニカンで、主な代謝物として、C、D、J、N、L 及び M が認められた。

^{14}C で標識されたジフルフェニカンの畜産動物（ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部では未変化のジフルフェニカンが認められたほか、代謝物 C、W、X 及び Y が同定された。

^{14}C で標識されたジフルフェニカンを用いた植物体内運命試験の結果、主要残留成分は未変化のジフルフェニカンであり、10%TRR を超える代謝物として B、C 及び R が認められた。

大麦及び小麦を用いジフルフェニカンを分析対象とした作物残留試験の結果、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ジフルフェニカン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加）及び摂餌量減少に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物として B、C 及び R が認められたが、B 及び C はいずれもラットにおける代謝物であり、R は C の *O*-結合性グリセロール抱合体であることに加え、ジフルフェニカン（親化合物）のラットを用いた経口投与による急性毒性試験における LD_{50} が 5,000 mg/kg 体重以上であったことから、農産物における暴露評価対象物質はジフルフェニカン（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 34 に示されている。

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 90 日間亜急性毒性試験③の 18.5 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 23.3 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見等を検討した結果、ラットの無毒性量は 23.3 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を一日

摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.23 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）	23.3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1

表 34　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）[1)]		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査	参考 （農薬抄録）
ラット	90 日間 亜急性毒性①	0、500、5,000、50,000 ppm 雄:0、32.4、339、3520 雌:0、40.0、418、4,040	亜急性毒性試験（ラット、マウス及びイヌ）全体の無毒性量として 19.5 mg/kg 体重/日を設定	雄：32.4 雌：40.0 雌雄：体重増加抑制等	雄：32.4 雌：40.0 雌雄：体重増加抑制
	90 日間 亜急性毒性②	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.6、8.0、38.1 雌：0、1.7、8.7、44.3		雄：38.1 雌：44.3 雌雄：毒性所見なし	雄：38.1 雌：44.3 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性毒性③	0、5、25、250、2,500 ppm 雄：0、0.36、1.80、18.5、185 雌：0、0.40、2.01、20.5、208		雄：18.5 雌：20.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：18.5 雌：20.5 雌雄：体重増加抑制
	2 年間慢性毒性/発がん性試験	0、500、2,500、12,500 ppm 雄:0、23.3、120、614 雌:0、27.8、143、749	一般毒性：23.3 発がん性：614 (発がん性は認められない)	雄：23.3 雌：27.8 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：23.3 雌：27.8 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、500、2,500、12,500 ppm P 雄：0、35.5、176、888 P 雌：0、41.9、206、1,040 F_1 雄：0、38.8、198、1,040 F_1 雌：0、47.3、224、1,170	親動物：35.5 児動物：41.9 繁殖能：206 親動物：体重減少、臓器重量及び腎臓への影響 児動物：児動物体重減少、同腹児動物体重減少 繁殖能：難産発生頻度、児動物生存率減少	親動物及び児動物とも P 世代雄：35.5 P 世代雌：41.9 F_1 世代雄：38.8 F_1 世代雌：47.3 親動物：死亡例、体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制（哺育期間） (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物とも P 世代雄：35.5 P 世代雌：41.9 F_{1a} 世代雄:38.8 F_{1a} 世代雌:47.3 F_{2a} 世代雄:42.9 F_{2a} 世代雌:50.9 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制（哺育期間） (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査	参考 （農薬抄録）
	発生毒性試験	0、50、500、5,000	母動物：50 児動物：500 母動物：体重増加抑制 児動物：内臓異常発生事例の増加、同腹児動物大きさ、体重減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児とも：5,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児とも：5,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性	0、500、5,000、20,000 ppm 雄：0、79.0、826、3600 雌：0、104、1,020、4,000	ラット亜急性毒性試験欄に記載	雄：79.0 雌：104 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：79.0 雌：104 雌雄：肝絶対及び比重量増加
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、500、2,500、12,500 ppm 雄：0、62.2、322、1,620 雌：0、73.6、384、1,990	一般毒性：62.2 発がん性：1,620 体重減少、体重増加抑制、肝比重量増加、肝細胞肥大 発がん性は認められない	雄：62.2 雌：73.6 雌雄：体重増加抑制 発がん性は認められない	雄：62.2 雌：73.6 雌雄：体重増加抑制 発がん性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	0、50、350、2,500	母動物：350 胎児：350 母動物：体重増加抑制 児動物：過剰肋骨の発生頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：350 胎児：2,500 母動物：摂餌量低下等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：350 胎児：2,500 母動物：摂餌量低下 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	0、250、500、1,000	ラット亜急性毒性試験欄に記載	雄：1,000 雌：250 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：1,000 雌：250 雄：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）1)		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査	参考 （農薬抄録）
					雌：体重増加抑制
	1 年間慢性毒性	0、100、300、1,000	100 肝重量増加、Chol 増加、ALP 増加	雄：300 雌：100 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：300 雌：100 雌雄：肝絶対及び比重量増加
ADI			NOAEL：23.3 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：23.3 SF：100 ADI：0.23	NOAEL：23.3 SF：100 ADI：0.23
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量　ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

1　＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	ニコチンアミド体（AE0542291）	2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
C	ニコチン酸体（AE B107137）	2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボン酸
D	ヒドロキシ体 1	N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
E	ヒドロキシ体 2	*N*-(2,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
F	ジヒドロキシ体 1	*N*-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
G*	ヒドロキシ体 3	－
H*	ヒドロキシ体 4	－
I*	ジヒドロキシ体 2	*N*-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
J*	ジヒドロキシ体 3	－
K*	スルフィド体	*N*-[2-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
L*	スルホキシド体	*N*-[2-フルオロ-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
M*	スルホン体	*N*-[2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド
N*	ヒドロキシ/スルフィド体	－
O*	ヒドロキシ/スルホキシド体	－
P*	推定代謝物 1	－
Q*	D のグルクロン酸抱合体	－
R*	C-O-結合性グリセロール抱合体	2,3-ジヒドロキシプロピル 2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキシラート　又は 1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル 2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキシラート
S*	ピリドン体	1-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-4(1*H*)-オン
T*	ピリジン体	－
U*	ピリジン体 1	－
V	MB44085	*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-*N*-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド
W	ヒドロキシ体 5	ヒドロキシジフルフェニカン
X	ヒドロキシアニリン類	水酸基の位置が異なるヒドロキシアニリン類
Y	脱フッ素化ヒドロキシア	水酸基の位置が異なる脱フッ素ヒドロキシアニリン類

	ニリン類	

*：同定されなかった推定代謝分解物、－：参照した資料に記載なし

1　＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
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
DMSO	ジメチルスルフォキシド
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
MCH	平均赤血球血色素量
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TBil.	総ビリルビン
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

2

3

＜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)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 （露地） ［種子］ 1991 年度	1	130[EC]	1	167	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	130[EC]	1	97	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
大麦 （露地） ［種子］ 1993 年度	1	140[WP]	1	143	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	140[WP]	1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小麦 （露地） ［種子］ 1991 年度	1	111[EC]	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	130[EC]	1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小麦 （露地） ［種子］ 1988 年度	1	100[WP]	1	150	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100[WP]	1	120	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

EC：乳剤、WP：水和剤

・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。

＜参照＞

1　食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2　農薬抄録　ジフルフェニカン（除草剤）（2010 年 3 月 8 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
3　EU EFSA：Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance DIFLUFENICAN,EFSA Scientific Report 122,1-84, 2007
4　Australia APVMA：Residues evaluation report ‘Diflfenican’（2001）
5　食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発令食安 0319 第 1 号）
6　農薬抄録　ジフルフェニカン（除草剤）（2014 年 2 月 3 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表