

農薬評価書

ジクロベニル

2014年7月

食品安全委員会

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.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット及びウサギ	8
① 吸収	8
② 代謝	8
③ 排泄	9
(2) ラット及びイヌ	9
① 吸収	9
② 代謝	10
③ 排泄	10
(3) ラットにおける臓器蓄積性	11
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) いんげん幼苗	11
(2) 小麦及び稲幼苗	12
(3) ぶどう	13
(4) りんご	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 土壌における分解試験	15
(2) 砂壤土における分解試験	16
(3) 好氣的土壌中運命試験	16
(4) 好氣的湛水土壌中運命試験	18
(5) 土壌吸着試験	20

(6) 土壤吸着試験 (代謝物 E)	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験	20
(2) 水中光分解試験	21
5. 土壤残留試験	22
6. 作物等残留試験	22
(1) 作物残留試験	22
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)	29
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ハムスター)	29
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
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 年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(4) 発がん性試験 (ハムスター)	33
(5) 2 年間慢性毒性試験 (ラット、代謝物 E) <参考資料>	34
(6) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、代謝物 E)	35
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	36
(4) 3 世代繁殖試験 (ラット、代謝物 E)	37
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、代謝物 E)	37
13. 遺伝毒性試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	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	50

＜審議の経緯＞

1963 年	1 月	23 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	8 月	24 日	農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値設定要請及び暫定基準値見直し依頼
2010 年	9 月	24 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0924 第 2 号）、関係書類の接受（参照 2～6）
2010 年	9 月	30 日	第 349 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年	11 月	28 日	第 12 回農薬専門調査会評価第三部会
2011 年	12 月	21 日	第 13 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	11 月	27 日	追加資料受理（参照 9～14）
2014 年	3 月	5 日	第 34 回農薬専門調査会評価第三部会
2014 年	4 月	23 日	第 104 回農薬専門調査会幹事会
2014 年	5 月	13 日	第 513 回食品安全委員会（報告）
2014 年	5 月	14 日	から 6 月 12 日まで 国民からの意見・情報の募集
2014 年	6 月	19 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年	7 月	1 日	第 520 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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	上安平冽子
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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(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
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田真理子

玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2014 年 4 月 1 日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)

小澤正吾
三枝順三

林 真
本間正充

赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

<第 34 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

要 約

除草剤「ジクロベニル」(CAS No. 1194-65-6)について、各種試験成績等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、ウサギ及びイヌ)、植物体内運命(稲、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス、ハムスター及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ハムスター)、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、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症の頻度増加等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ジクロベニルのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

母動物に毒性の認められる用量で、ラットでは胎児に過剰肋骨が、ウサギでは外表異常又は内臓異常が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジクロベニル(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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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 0.01 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：ジクロベニル（DBN）

英名：dichlobenil（ISO、BSI、ANSI、WSSA）

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロベンズニトリル

英名：2,6-dichlorobenzonitrile

CAS（No. 1194-65-6）

和名：2,6-ジクロロベンズニトリル

英名：2,6-dichlorobenzonitrile

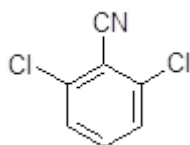
4. 分子式

$C_7H_3Cl_2N$

5. 分子量

172.02

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロベニルは、主として根からの吸収により植物組織内を生長点部に移行し、細胞の異常分化を起こし枯死させると考えられている除草剤であり、適用作物として小麦、大麦、みかん、りんご等への登録がなされている。国内では、1963年に初回農薬登録され、海外では米国及び豪州で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、魚介類の残留基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録及びジクロベニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料、米国資料、豪州資料及び EU 資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～4、6、8）

各種運命試験[II. 1～4]は、ジクロベニルのニトリル基炭素を ^{14}C で標識したものの（以下「[nit- ^{14}C]ジクロベニル」という。）及びフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ジクロベニル」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）からジクロベニルに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）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) ラット及びウサギ

Wistar ラット（一群 10 匹又は 15 匹、性別不明）に[nit- ^{14}C]ジクロベニルを 55.8 及び 95.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又はウサギ（Danish×Flemish Giant の F₁、一群 3 匹又は 4 匹、性別不明）に[nit- ^{14}C]ジクロベニルを 126 及び 102 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験[1. (1)③]から得られた投与 96 時間後までの尿中排泄率から推定される体内吸収率は、ラットで 42.7～56.1%、ウサギで 72.7～84.3%であると考えられた。（参照 2、14）

② 代謝

排泄試験[1. (1)③]から得られた投与 72 時間後までの尿及び投与 48 時間後までの糞を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 1 に示されている。

親化合物のジクロベニルはラット及びウサギとも糞中に 5%TAR 以下の割合で認められたが、尿中にはほとんど認められなかった。尿及び糞の加水分解物から代謝物として B 及び C が確認された。主要代謝物は B であり、主要代謝経路はベンゼン環の水酸化であった。また、検体投与による抱合体の変化として、ウサギの尿中ではグルクロニド、エーテル硫酸及びメルカプツール酸抱合体が増加し、ラットの尿中ではエーテル硫酸及びメルカプツール酸抱合体の増加が認められた。（参照 2、14）

表 1 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物	投与量 (mg/kg 体重)	試料	ジクロ ベニル	代謝物
ラット (15 匹平均)	95.1	尿	0.1	B(22.0)、C(10.1)、G(<0.6)、H(<0.5)、 D(<0.3)、E(<0.05)
		糞	4.8	B(4.0)、C(1.3)、G(<0.5)、E(<0.2)、D(<0.1)、 H(<0.1)
ウサギ (4 匹平均)	102	尿	0.1	B(22.8)、C(2.1)、G(<0.7)、H(<0.1)、 E(<0.01)、D(<0.001)
		糞	2.4	B(0.9)、C(0.2)、D(<0.05)、E(<0.05)、H(0.0)、 G(-)

- : 分析せず

③ 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

ラット及びウサギのいずれにおいても投与後 96 時間までに投与放射能の 97% 以上が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 2、14)

表 2 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		ウサギ	
投与量	55.8 mg/kg 体 重 (10 匹平均)	95.1 mg/kg 体 重 (15 匹平均)	102 mg/kg 体 重 (4 匹平均)	126 mg/kg 体 重 (3 匹平均)
尿	42.7	56.1	84.3	72.7
糞 (抽出物)	39.7	24.4	8.1	14.6
糞 (抽出残渣)	15.8	19.5	8.3	9.9
合計	98.2	100	101	97.2

(2) ラット及びイヌ

Proton SPF ラット (一群雌雄各 6 匹) に[nit-¹⁴C]ジクロベニルを 0.8 mg (雄) 又は 1.3 mg (雌) /動物の用量で単回経口投与又はビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に[nit-¹⁴C]ジクロベニルを 0.92 mg/動物の用量で単回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験[1. (2)③]から得られた投与 96 時間後のラットの尿、皮膚、毛及びカーカス¹の残留放射能から推定される吸収率は、少なくとも雄で 74.3%、雌で 78.5%であると考えられた。(参照 2、14)

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。)

② 代謝

排泄試験[1. (2)③]から得られた投与後 96 時間のラットの尿を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿中に未変化のジクロベニルは検出されず、ほとんどが代謝された。加水分解物中の主な代謝物として B が 41.7%TAR 認められ、その他の代謝物として C 及び F が合計で 9.0%TAR 並びに極性成分が 29%TAR 検出された。代謝物 D 及び E はそれぞれ 1%TAR 未満であった。また、加水分解前の尿中代謝物として遊離の B 及び C のほかに、それらのグルクロニド及び芳香族酸のグルクロニドエステル、メルカプツール酸又はメルカプツール酸の前駆物質の抱合体が認められた。(参照 2、14)

③ 排泄

ラットを排泄試験終了後にと殺し、消化管及び内容物、皮膚、毛、カーカス（内臓を含む）の残留放射能を測定し、体内分布率が検討された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 3、体内分布率は表 4 に示されている。

ラットにおいては、投与後 96 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、呼気中への排泄は認められなかった。ラット及びイヌのいずれにおいても主に尿中に排泄された。投与されたジクロベニルは腎臓を経由して排泄され、内臓には蓄積されず、排泄に種差及び性差は認められなかった。(参照 2、14)

表 3 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物 性別	ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌
投与量	0.8 mg/動物 (6 匹平均)	1.3 mg/動物 (6 匹平均)	0.92 mg/動物 (2 匹平均)	0.92 mg/動物 (2 匹平均)
尿	74.0	77.6	62.4	68.3
糞	16.9	15.7	25.2	21.5
合計	90.9	93.3	87.6	89.8

表 4 投与後 96 時間の体内分布率 (ラット : %TAR)

性別	投与量	尿	糞	呼気	消化管及び内容物	皮膚、毛	カーカス	計
雄	0.8 mg/動物	73.9	16.8	<0.02	1.2	0.2	0.2	92.2
雌	1.3 mg/動物	77.6	15.6	<0.03	1.9	0.6	0.3	96.0

(3) ラットにおける臓器蓄積性

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)[11.(3)]における連続混餌投与直後の肝臓、腎臓及び体脂肪を試料としてジクロベニルの残留性が検討された。その結果、ジクロベニルは体脂肪及び肝臓で僅かに検出されたがごく微量であり、腎臓では検出されなかったことから、臓器蓄積性はないものと考えられた。(参照 2、14)

2. 植物体内運命試験

(1) いんげん幼苗

温室内で水耕栽培し発芽後 2 週経過したいんげん幼苗の根を密閉系内で [nit-¹⁴C]ジクロベニルを 10 ppm 含有する溶液に浸漬し、4 日後に根、茎、葉、葉からの蒸散、¹⁴CO₂ 及び器具に付着した放射エネルギーを測定し、分布を調べる植物体内運命試験が実施された。また、開放系で [nit-¹⁴C]ジクロベニルを 11.6 ppm 含有する溶液にいんげん幼苗の根を浸漬し、5 日後に根、茎及び葉中のジクロベニル及び代謝物が定量された。

密閉系における各試料中の残留放射能分布は表 5、開放系における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表 6、開放系における各試料中の代謝物は表 7 に示されている。

根から吸収されたジクロベニルは茎葉に移行し、葉中では 4 日間で 44%TAR が蒸散した。残留放射能の約 70%が代謝されており、葉は根に比べて代謝が盛んに行われていた。葉中では吸収されたジクロベニルの 84%TRR が水酸化され、そのうち 14%TRR が遊離の水酸化物であった(代謝物 B: 10%TRR、代謝物 C: 4%TRR)。グリコシドと思われる抱合体は 52%TRR、植物体ポリマーと抱合して抽出不可能な水酸化物は 18%TRR 認められた。(参照 2、14)

表 5 密閉系における各試料中の残留放射能分布 (%TAR)

経過日数	回収率	分布					
		根	茎	葉	蒸散	¹⁴ CO ₂	器具
4 日	97	33	11	5	44	0	4

表 6 開放系における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

経過日数	ジクロベニル (μg/g)			総代謝物 (μg/g)		
	根	茎	葉	根	茎	葉
5 日	35	22	2	2	4	4

表 7 開放系における各試料中の代謝物 (%TRR)

分画	留出液	加水分解前のエーテル抽出物				加水分解後のエーテル抽出物		加水分解後のエーテル不溶画分		
		pH 4		pH 0.3	pH 11	pH 4		水層		
化合物	ジクロベニル	B	C	D	E	B	C	B	C	未同定
根	97	0.3		-	0.1	0.2		1.5		1
葉	13	10	4	0~2	-	43	9	18		1~3

- : 確認できなかった。

(2) 小麦及び稲幼苗

発芽後 5 週の小麦幼苗を、[nit-¹⁴C]ジクロベニルを 1 及び 9 ppm 含有する溶液に 5 日間浸漬し、根、茎葉上部及び茎葉下部中のジクロベニル及び総代謝物を定量するとともに、代謝物の同定及び主要代謝物の分布を検討した。発芽後 8 週の稲幼苗についても、[nit-¹⁴C]ジクロベニルが 9 ppm 含有する溶液に根を 5 日間浸漬し、根、茎葉上部及び下部中の親化合物及び総代謝物を定量し、小麦と同様に代謝物の同定及び分布を検討した。

小麦幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表 8、代謝物 B の分布率は表 9、稲幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表 10 に示されている。

ジクロベニルは小麦の根から吸収され茎葉に移行し、茎葉上部に比べ茎葉下部に蓄積された。また、稲のジクロベニル濃度は小麦に比べ高く、総代謝物の濃度は小麦の方が高かったことから、小麦においては稲に比べ代謝を受けやすいと考えられた。

小麦で 5 日間吸収後の代謝物は主としてエタノールに可溶なグリコシドで存在すると考えられ、時間の経過に伴いエタノールに不溶な植物体ポリマーとの抱合体に移行し、主要代謝物はいんげん幼苗と同様に B であり、微量の C 及び D も認められた。また、稲の主要代謝物として B が同定され、C も認められた。(参照 2、14)

表 8 小麦幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

溶液濃度	経過日数	ジクロベニル (mg/kg)			総代謝物 (mg/kg)		
		茎葉上部	茎葉下部	根	茎葉上部	茎葉下部	根
9 ppm	5 日	2.5	24	9	22	60	1.2
1 ppm		0.5	3	1.2	2.5	14	0.3
9 ppm	11 日	-*	45	13	41*	124	0.2
1 ppm		1.5	-*	1.4	3.3	22*	0.2

* : 少量のジクロベニルを含む

- : 定量限界以下

表 9 小麦幼苗における代謝物 B の分布率

経過日数	代謝物 B の分布率 (%)		
	遊離体	エタノール抽出された 抱合体	エタノール不溶性、植物体 ポリマーとの抱合体
5 日	20	65	15
11 日	60		40

表 10 稲幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

経過日数	ジクロベニル (mg/kg)			総代謝物 (mg/kg)		
	茎葉上部	茎葉下部	根	茎葉上部	茎葉下部	根
5 日	225	41	20	1.2	2.2	1.4

(3) ぶどう

1,280 本/ha の密度（畝間：3.8 m、樹間：2.2 m）で植えられたぶどう（品種：Emperor）の木 1 本が中心になるように幅 1.22 m、長さ 3.05 m の処理区用の 2 区を隣接して設け、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 2.5 g 含む処理液を 6,720 g ai/ha の用量でじょうろを用いて各処理区の土壌表面に散布し、7.5 cm 厚の無処理土壌で被覆した。収穫時期の 63 及び 32 日前並びに収穫期にぶどうの木から果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実中における残留放射能の経時変化は表 11、収穫期のメタノール抽出液中放射能の各画分への分布は表 12 に示されている。

土壌処理後、ぶどう果実部に移行したジクロベニル及びその代謝物の総残留量は少なく、収穫期のぶどう果実では 0.357～0.392 mg/kg の放射能が認められた。また、果実中残留放射能の 99%が回収されたメタノール抽出液について、ジクロロメタン分配で得られた有機及び水性画分の放射性成分の解析同定を実施した結果、ジクロロメタン相へ移行した放射能の大部分（75.9%TRR）が代謝物 E であることが確認された。水相中の未同定の放射性成分（22.3%TRR）については E の抱合体及び水酸化体の存在が示唆されたが、完全な分離同定には至らなかった。したがって、ぶどうにおける想定代謝経路としては、大部分が E として果実部に存在し、その一部はその後も代謝を受けて抱合体及び水酸化体などを生成するものと推定された。（参照 2、14）

表 11 ぶどう果実中における残留放射能の経時変化 (mg/kg)

試料	収穫前 63 日	収穫前 32 日	収穫期
処理区 1*	0.322	0.286	0.357
処理区 2**			0.392

*：放射能分析用に均質化した試料 **：代謝物の特性検討用に均質化した試料 /：該当なし

表 12 収穫期のメタノール抽出液中放射能の各画分への分布

画分		帰属	%TRR
ジクロロメタン		代謝物 E	75.9
		未同定	5.7
水相（加水分解前）		代謝物 E	6.0
		未同定	22.3
水相 （加水 分解後）	有機相	代謝物 E	4.3
		未同定	5.2
	水相	代謝物 E	1.9
		代謝物 E の水酸化体	2.1
		未同定	4.1
	残渣	未同定	7.2

（４）りんご

列状に植えられたりんごの木から細長い処理区用の 2 区を隣接して設け、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 5.0 g 含む処理液を 6,720 g ai/ha の用量でじょうろを用いて処理区の土壌表面に散布し、7.5 cm 厚の無処理土壌で被覆した。収穫時期の 63 及び 30 日前並びに収穫期にりんごの木から果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実中における残留放射能の経時変化は表 13、収穫期のメタノール抽出液中放射能のトルエン分配後の各画分への分布は表 14 に示されている。各時期に収穫した果実は、0.012～0.042 mg/kg の放射能を含有していた。有機相へ移行した放射能成分中の主要代謝物は E であった（56.5%TRR）。他の有機画分中には同定された代謝物は認められなかった。（参照 2、14）

表 13 りんご果実中における残留放射能の経時変化（mg/kg）

試料	収穫前 63 日	収穫前 30 日	収穫期
処理区 1*	0.012	0.028	0.025
処理区 2**			0.042

*：放射能分析用に均質化した試料 **：代謝物の特性検討用に均質化した試料 /：該当なし

表 14 収穫期のメタノール抽出液中放射能のトルエン分配後の各画分への分布

画分	残留放射能に対する割合 (%TRR)
代謝物 E	56.5
非抽出性残留	10.7
エチルエーテル分配後の水相	16.7
分配後のエチルエーテル相の HPLC による未同定分	13.2
合計	97.1

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌における分解試験

4 種類の土壌（埴壌土、砂質壤土、壤土及び泥炭土）に、ほ場条件下でジクロベニル粒剤を 9,000 g ai/ha で処理し、処理後一定期間ごとに表面から 0～10.2 cm、10.2～20.3 cm 及び 20.3～30.5 cm の深度ごとにジクロベニル及び分解物残留量を定量し、0～10.2 cm の深度の分析値からジクロベニルの半減期を求める土壌中運命試験が行われた。

各種土壌におけるジクロベニル残留量及び分解物 E の経時変化は表 15 に示されている。

ジクロベニルの推定半減期は泥炭土（3～20 週）を除き短く、埴壌土及び砂質壤土で 1～2 週間、壤土で 3～4 週間であった。また、土壌表面下 10.2 cm 以上の深さでのジクロベニルの残留量は泥炭土を除き少なく、縦浸透性は小さいと考えられた。（参照 2、14）

表 15 各種土壌におけるジクロベニル残留量及び分解物 E の経時変化

深度 (cm)		0～10.2		10.2～20.3		20.3～30.5	
土壌	経過時間(週)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)
埴壌土	0	18	ND	ND	ND	ND	ND
	8	0.48	0.40	ND	ND	ND	ND
	32	0.07	0.15	ND	0.15	ND	0.09

砂質壤土	0	6.8	ND	ND	-	ND	ND
	8	0.85	0.34	0.018	-	ND	ND
	16	0.15	0.20	0.011	-	ND	ND
壤土	0	5.0	ND	ND	-	ND	ND
	8	0.27	0.48	ND	-	ND	ND
	32	0.06	0.09	ND	-	ND	ND
泥炭土	0	6.5	ND	ND	-	ND	ND
	8	3.4	0.3	0.18	-	0.18	ND
	32	2.8	1.1	0.05	-	0.02	ND

ND：検出限界以下 -：分析を実施せず

（２）砂壤土における分解試験

飽和水分状態の砂壤土 60 g (湿重量) に、140 μ g 乾土当たり 2 mg/kg の[nit-¹⁴C]ジクロベニルを処理し、200 mL 三角フラスコに入れ、20 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cの暗黒条件下で経時的にジクロベニル及び分解物を定量した。

その結果、8 か月後の非滅菌土壌中の分解物は約 99%が分解物 E であり、滅菌土壌では大部分がジクロベニルのままであった。ジクロベニルの土壌中での分解は主として微生物によるものであった。（参照 2、14）

（３）好氣的土壌中運命試験

水分含有量を保水量の 45 $\pm$ 5%の範囲で維持した 3 種の英国土壌（壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土）に、乾燥土壌換算約 50 g の土壌に対して[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 8.1 mg/kg の割合で処理し、暗所、20 $\pm$ 2 $^{\circ}$ Cで最長 273 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

所定時間インキュベートした各種土壌における放射能回収率は表 16 に、ラジオ HPLC 分析による放射活性の分布は表 17 に示されている。

標識化合物を土壌処理した後のメタノールによる放射能回収率は、処理 273 日後の壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土でそれぞれ 53.9% TAR、76.5% TAR 及び 56.9% TAR に低下し、揮発した放射能は CO₂ 以外は全て未変化のジクロベニルであり、壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土でそれぞれ 50.2% TAR、12.8% TAR 及び 17.9% TAR であった。¹⁴CO₂ は各種土壌で 0.91～2.55% TAR の範囲内で検出された。埴壤土及びシルト質埴壤土の抽出残渣についてフミン、フルボ酸及びフミン酸に分画した結果、埴壤土（112 日後）でそれぞれ 11.2% TAR、1.32% TAR 及び 0.20% TAR、シルト質埴壤土（273 日後）ではそれぞれ 12.8%

TAR、1.55% TAR 及び 1.68% TAR であった。

処理直後（0 日）における各種土壌抽出物に存在した放射能は全てジクロベニルであった。処理後 273 日の壤質砂土ではジクロベニルが 6.4%TAR が残存し、分解物 E が 47.5%TAR 検出された。埴壤土ではジクロベニルが 7.07%TAR、E が 69.4%TAR、シルト質埴壤土ではジクロベニルが 5.13%TAR、E が 51.7%TAR 検出された。ジクロベニルの揮発を除外した分解速度（50%減衰期：DT₅₀）は、壤質砂土で 101 日、埴壤土で 77.9 日及びシルト質埴壤土で 70.7 日であった。（参照 2、14）

表 16 各種土壌における放射能回収率

土壌	経過日数	処理放射能に対する回収率（%TAR）					
		メタノール抽出物	¹⁴ CO ₂	揮発した ¹⁴ C	抽出残渣	器具の洗浄液	合計
壤質砂土	0	105	-	-	0.48	-	105
	84	58.5	0.41	39.9	4.57	0.01	103
	273	53.9	0.91	50.2	5.69	0.01	111
埴壤土	0	99.8	-	-	1.77	-	102
	84	77.3	0.68	12.6	11.8	0.00	102
	273	76.5	1.86	12.8	12.3	0.00	103
シルト質埴壤土	0	103	-	-	2.11	-	105
	84	75.7	0.73	17.8	8.86	0.00	103
	273	56.9	2.55	17.9	17.4	0.00	94.6

-: 試料なし

表 17 ラジオ HPLC 分析による放射活性の分布

土壌	経過日数	処理放射能に対する各成分の割合（TAR%）	
		ジクロベニル	分解物 E
壤質砂土	0	105	ND
	84	18.7	39.8
	273	6.4	47.5

埴壤土	0	99.8	ND
	84	19.9	57.3
	273	7.07	69.4
シルト質 埴壤土	0	103	ND
	84	17.0	58.8
	273	5.13	51.7

ND：検出されず

(4) 好氣的湛水土壌中運命試験

2 種の水／底質系（Goorven 試験系：オランダ土壌（砂土）及び Engelse Di jk 試験系：オランダ土壌（微砂質埴壤土））を用い、褐色の 1L 容代謝試験用フラスコに湿った各底質（Goorven 試験用：約 250 g、Engelse Di jk 試験系：約 125 g）及び水 470 mL を入れて、底質層が約 2 cm 及び水層が約 6 cm になるようにして約 20℃でブレインキュベーションした。その後、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを水層中濃度が 2.7 mg/L（最大ほ場処理薬量 8,100 g ai/ha に相当）となるように添加し、20±2℃で両試験系とも最長 100 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

両試験系における放射能の分布は表 18 に、ジクロベニル及び主要分解物の各画分への分布は表 19 に示されている。

2 種の試験系とも、ジクロベニルは水層と底質層間で急速に分配されるとともに、添加したジクロベニルの多くが揮散によって失われ、また、これに伴って水層と底質層間の連続的な再配分が認められた。水及び底質中のジクロベニルは、分解物 E、I 及び数種のマイナーな分解物に分解したが、分解物 I 及び数種のマイナーな分解物への分解は、Goorven 系に比べ Engelse Di jk 系において顕著であった。完全な無機化及び結合残留の形成は、両試験系において主要なプロセスではなかった。水＋底質層の揮散を除いた分解による推定半減期（標準化）は、それぞれの試験系で、307 日及び 65.6 日であった。（参照 2、14）

表 18 両試験系における放射能の分布 (%TAR)

試験系	経過 日数	揮発 性物 質 (合 計)	水層			底質層			物質 収支
			全体	DCM 抽出 液合 計	抽出 残分	MeOH/ SOX 抽 出液の 合計	抽出 残分	合計	
Goorven	0	-	98.5	98.3	0.56	1.42	0.04	1.46	100
	3	3.54	54.3	54.2	0.50	41.0	0.42	41.4	99.2
	15	9.61	31.4	31.0	0.66	45.6	1.27	56.8	97.9
	30	15.7	26.1	25.7	0.98	55.2	1.44	56.7	98.5
	100	37.0	18.8	15.6	3.34	39.3	3.03	42.3	98.2
Engelse Dijk	0	-	98.8	99.6	0.85	2.07	0.09	2.16	101
	3	4.85	65.6	64.1	0.83	28.4	1.69	30.6	101
	15	11.3	37.6	36.5	1.25	49.8	2.43	52.3	101
	30	17.0	34.7	32.4	2.65	45.2	3.41	48.6	100
	100	31.6	27.4	11.2	1.66	32.0	7.75	39.8	98.8

- : 該当せず、DCM : ジクロロメタン、MeOH : メタノール、SOX : ソックスレー

表 19 ジクロベニル及び主要分解物の各画分への分布 (%TAR)

試験系	経過 日数	水				底質			揮発性物質	
		ジクロ ベニル	分解 物 E	分解 物 I	その 他 ¹	ジクロ ベニル	分解 物 E	その 他 ²	ジクロ ベニル	その 他
Goorven	0	97.5	0.00	ND	1.36	1.41	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	54.0	0.00		0.67	41.0	0.00	0.00	3.49	0.00
	15	30.4	0.43		0.79	55.6	0.00	0.00	9.48	0.00
	30	24.4	1.17		1.08	55.2	0.00	0.00	15.5	0.00
	100	11.1	4.46		3.34	37.6	1.73	0.00	36.4	0.00

Engelse Di jk	0	98.3	0.00	0.00	2.09	2.07	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	63.9	0.00	0.00	0.98	26.8	0.00	2.02	4.74	0.09
	15	33.1	0.70	0.00	4.00	47.1	0.00	2.77	10.5	0.63
	30	20.7	3.38	3.35	7.59	40.0	1.76	3.41	16.6	0.00
	100	7.24	5.32	7.91	7.55	22.7	2.04	7.25	25.9	1.21

ND：不検出 (<0.01)

¹：非抽出性残留を含む。Goorven 系で最多 4 種、Engelse Di jk 系で最多 8 種の代謝物を含む。

²：非抽出性残留を含む。Engelse Di jk 系で最多の 4 種の代謝物を含む。

(5) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔水田土壌（茨城：軽埴土）、水田土壌（高知：軽埴土）、畑地土壌（茨城：重埴土）及び畑地土壌（宮崎：壤質砂土）〕に、ジクロベニルを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.01～16.4 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 407～492 であった。（参照 2、14）

(6) 土壌吸着試験（代謝物 E）

4 種類の国内土壌〔水田土壌（茨城：軽埴土）、水田土壌（高知：軽埴土）、畑地土壌（茨城：重埴土）及び畑地土壌（宮崎：壤質砂土）〕に、代謝物 E を添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.186～0.534 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 15.4～23.6 であった。（参照 2、14）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH5（フタル酸緩衝液）、pH 7（フタル酸緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、ジクロベニルを 7～9 ppm となるように添加した後、22℃で 150 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中におけるジクロベニル濃度は表 20 に示されている。

いずれの pH においても、ジクロベニルの分解はほとんど認められなかった。

（参照 2、14）

表 20 各緩衝液中におけるジクロベニル濃度

経過日数	ジクロベニル濃度 ppm (初期濃度に対する割合%)		
	pH 5	pH 7	pH 9
0	7.24	8.90	8.93
30	7.14 (98.6)	8.64 (97.1)	8.65 (96.8)
150	6.83 (94.3)	8.24 (92.6)	8.18 (91.6)

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 5、pH 7 及び pH 9) 及び滅菌自然水 [湖沼水 (米国)、pH 6.67] に、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 1.04 mg/L となるように添加した後、設定温度 25 ±2℃で 168 時間、キセノンランプ (光強度:123 W/m²、波長範囲:290~800 nm) を照射するか、同温度に維持したインキュベーター内の暗所に設置して水中光分解試験が実施された。

各試験液におけるジクロベニル及び主要分解物の経時変化は表 21 に示されている。

回帰直線分析の結果から、実験室条件下での推定半減期はそれぞれ pH 5 ; 71.4 時間 (2.98 日)、pH 7 ; 56.7 時間 (2.36 日)、pH 9 ; 48.3 時間 (2.01 日) 及び自然水 ; 28.4 時間 (1.18 日) であり、蒸留水に比べ自然水の方が速やかに光分解することが予測された。暗対照では各試験液ともジクロベニルの有意な減少はみられなかった。なお、東京 (北緯 35℃) の春の太陽光換算による推定半減期は、pH 5 ; 6.81 日、pH 7 ; 5.39 日、pH 9 ; 4.59 日及び自然水 ; 2.19 日であった。

10%TAR 以上生成した光分解物の構造決定を行った結果、分解物 K 及び L が同定された。分解物 K は pH 7 で最高 17.5%TAR、L は pH 7 で最高 24.5%TAR 認められた。(参照 2、14)

表 21 各試験液におけるジクロベニル及び主要分解物の経時変化 (%TAR)

試験水	pH 5			pH 7			pH 9			自然水		
経過時間	24	72	168	24	72	168	24	72	168	24	72	144
ジクロベニル	86.8	45.5	23.0	94.3	68.1	10.9	88.0	44.3	32.1	75.8	22.4	1.2
K	-	2.1	14.7	-	5.4	17.5	0.3	3.6	0.3	5.3	15.2	11.0
L	-	0.9	3.9	-	11.8	24.5	1.0	5.6	0.9	1.0	5.6	0.9

- : 未検出

5. 土壌残留試験

沖積埴壌土（岡山、福岡及び新潟）、洪積埴壌土（福島）、火山灰壌土（長野）及び洪積壌土（長野）を用いて、ジクロベニル及び代謝分解物 E を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場・容器内）が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2、14）

表 22 土壌残留試験成績

試験	土壌		処理濃度	推定半減期（日）		
				ジクロベニル	ジクロベニル+E	E
ほ場試験	水田土壌	沖積埴壌土	3,000 g ai/ha ¹⁾ (1 回)	約 39 日	約 40 日	
		沖積埴壌土	2,000 g ai/ha ¹⁾ (1 回)	約 2 日	約 2 日	
	畑土壌	洪積埴壌土	8,040 g ai/ha ²⁾ (1 回／2 回)	約 6 日	約 8 日	
		火山灰壌土		約 6~8 日	約 9 日	
容器内試験	水田土壌	沖積埴壌土	ジクロベニル 1 ppm (乾土換算 2.06 ppm)	約 20 日		
			E 1 ppm (乾土換算 2.06 ppm)			約 120 日
		沖積埴壌土	ジクロベニル 1 ppm (乾土換算 2.16 ppm)	約 12 日		
			E 1 ppm (乾土換算 2.16 ppm)			約 220 日
	畑土壌	洪積壌土	ジクロベニル 7.5 ppm	約 11 日		
			E 3.77 ppm			約 108 日
		沖積埴壌土	ジクロベニル 8.0 ppm	約 30 日		
			E 4.01 ppm			300 日以上

1) : 2.5%粒剤を使用 2) : 6.7%粒剤を使用 / : 該当なし

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果樹、稲、小麦等を用いて、ジクロベニル及び代謝物 E 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。ジクロベニル及び代謝物 E とともに可食部においては定量限界未満であり、最大残留値はいずれも散布 98 日後の稲わらで認められた 0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg であった。（参照

2、14)

(2) 魚介類における最大推定残留値

ジクロベニルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ジクロベニルの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF は 44（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.048 mg/kg であった。（参照 6）

7. 一般薬理試験

ジクロベニルのラット、ネコ、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 23 に示されている。（参照 2、14）

表 23 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種 [#]	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
呼吸・循環器系	心電図、心拍数、動脈血圧、呼吸数	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	100 (腹腔内)	-	100	15 分後に一過性の心拍数低下 その後徐々に増加 2 時間後に血圧及び呼吸数の軽度な低下
	心電図、心拍数、動脈血圧、呼吸数	ネコ (系統不明)	100 (腹腔内)	-	100	心拍数は投与後 30 分に一過性の低下 2 回目投与後には低下せず持続的に増加 血圧は投与後 15 分以内に収縮期血圧の低下、2 回目投与後も同様 呼吸数は 1 回目投与後には変化なく、2 回目投与後に増加
	摘出心臓	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	20*	-	影響なし
	摘出耳介	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	血管の拡張を示唆する血流量の軽度な増加

試験の種類		動物種 [#]	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
泌尿生殖器系	利尿作用	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	100 (腹腔内)	-	100	抗利尿作用を示唆する尿排泄量の低下
	摘出子宮	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出精管	Pirbright モルモット	20* (<i>in vitro</i>)	20*		影響なし
自律神経系	摘出回腸	Pirbright モルモット	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出小腸	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出横隔膜	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	20* (<i>in vitro</i>)	20*	-	影響なし
中枢神経系	脳波	ネコ (系統不明)	100 (腹腔内)	-	100	脳波電位の低下
	鎮痛作用	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	100 (腹腔内)	100	-	影響なし

[#] : 性別、例数不明 - : 最大無作用量又は最小作用量は設定されず * : ppm

8. 急性毒性試験

ジクロベニルのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 2、14）

表 24 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	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	>2,150	>2,150	死亡例なし
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,250	4,250	鎮静状態、呼吸困難、昏睡状態、筋硬直、昏迷 死亡例剖検所見：黄疸症状（皮下組織、粘膜）、肝臓の黄変、膀胱内赤黒色尿貯留 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,680	1,330	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄：1,210 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：930 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,540	3,930	自発運動低下、眼瞼下垂、流涎、不整呼吸、血涙、血尿、鎮静、体温下降 歩行異常、立毛、体重増加抑制 死亡例剖検所見：肝臓退色、胃膨満、胸腺暗赤色化、胸腺萎縮、腎臓退色、腺胃の暗赤色斑
経口	マウス (系統不明) 雌雄各 10 匹	2,140	2,100	雄：1,230 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：675 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	マウス (系統不明) 雌雄各 10 匹	2,060	1,920	雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,000	2,040	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,440 mg/kg 体重以上で死亡例

経口	モルモット (系統不明) 雌雄各 5 匹	501	501	雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	16,000	7,750	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄：7,800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：6,000 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	9,300	9,100	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雄：8,640 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：7,200 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	641	1,000	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄：507 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：857 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	マウス (系統不明) 雌 10 匹	-	603	非活動的、食欲低下、鎮静状態、昏睡 雌：482 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,260	1,340	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見：死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雌雄：977 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雄 4 匹	1,350	-	不活発、衰弱、倦怠、食欲欠如、昏睡 雄：1,350 mg/kg 体重以上で死亡例

経皮	NZW ウサギ 雌 5 匹	-	>2,000	死亡例なし
吸入 (全身 暴露)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難（軽微）、体重減少（雄）、 体重増加抑制傾向（雌） 死亡例なし
		>5.0 (設定) >0.045 (実測)	>5.0 (設定) >0.045 (実測)	

-：設定されず

9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された結果、ジクロベニルの皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、ジクロベニルの皮膚感作性はないものと考えられた。(参照 2、14)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、140 及び 480 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	140 ppm	480 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	10.2	34.5
	雌	3.5	13.4	41.3

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

Irwin の多次元観察法を参考にした症状観察並びに正向反射、視覚、聴覚、握力及び自発運動量の機能検査において検体投与の影響はみられなかった。本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.9 mg/kg/日、雌: 3.5 mg/kg/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、14)

表 26 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
480 ppm	・ T.Chol、PL、TP、Alb 及びカルシウム増加 ・ クロール低下 ・ 肝絶対及び比重量増加² ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎尿細管上皮細胞内に好酸性小体増加/硝子滴変性	・ 網状赤血球増加 ・ 桿状核好中球増加 ・ Alb 増加 ・ 血清 ChE 活性低下 ・ 腎尿細管上皮細胞内に好酸性小体増加/硝子滴変性
140 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ Lym 減少[§] ・ 分節核好中球増加 ・ T.Chol、PL、TP 及び TG 増加 ・ クロール低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：480 ppm では有意差はないが減少傾向が認められた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹：ただし 10,000 ppm 投与群は雄 6 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）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 27 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雄で 5 例が死亡した。本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（5 mg/kg 体重/日（計算値³））であると考えられた。（参照 2、14）

表 27 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
10,000 ppm	・ 死亡（5 例）	
3,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞の空胞変性及び顆粒状腫大	・ Hb 及び RBC 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞の空胞変性及び顆粒状腫大
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	・ 肝絶対及び比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/：該当なし

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（以下同じ。）（参照 7）。

(3) 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス [一群雌雄各 10 匹（対照群は雌雄各 20 匹）] を用いた混餌（原体：0、25、125、625 及び 3,130 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は発がん性試験の用量設定を目的として実施された。

表 28 13 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	125 ppm	625 ppm	3,130 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	19	95	473
	雌	4	19	95	473

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、625 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄雌とも 125 ppm (19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 10）

表 29 13 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,130 ppm	・ 自発運動低下、円背位、立毛及び眼瞼下垂 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Chol 及び PL 増加 ・ 肝、胸腺絶対及び比重量増加 ・ グリコーゲン蓄積の増加[§] ・ 間質性腎炎[§] ・ 好塩基性皮質尿細管の増加[§]	・ 自発運動低下、円背位、立毛及び眼瞼下垂 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Chol 及び PL 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
625 ppm 以上	・ Glu 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 腎盂炎[§]	・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ グリコーゲン蓄積の増加[§]
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は行われていない。

(4) 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）

シリアンハムスター [主群：一群雌雄各 10 匹（対照群は雌雄各 20 匹）、4 週間回復群：一群雌雄各 10 匹（対照及び最高用量群）] を用いた混餌（原体：60、300、1,500 及び 7,500/5,000 ppm⁴：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による

⁴ 最高用量は 7,500 ppm の 2 週間投与で顕著な体重増加抑制がみられたため、3 週目より 5,000 ppm とした。

13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は発がん性試験の用量設定を目的として実施された。

表 30 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500/5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	16	79	395/263
	雌	3	16	79	395/263

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で前立腺絶対及び比重量減少等が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 11)

表 31 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500/5,000 ppm	・体重増加抑制[§] ・摂餌量減少 ・RBC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・Chol、PL、Alb 及び Ure 増加 ・精囊絶対及び比重量減少 ・精巣の精細管変性 ・精巣上体の精母細胞減少 ・胆嚢結石[#]	・体重増加抑制^{§ §} ・摂餌量減少 ・MCV 増加 ・WBC 及び Neu 減少 ・Alb、Ure 及び TP 増加 ・子宮及び脾臓の絶対及び比重量減少 ・胆嚢結石[#]
1,500 ppm 以上	・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以上	・前立腺絶対及び比重量減少 ・前立腺石灰化	・PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加
60 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 各投与群の実測値：60→41 ppm、300→209 ppm、1,500→1,290 ppm 及び 5,000→4,650 ppm。

§：投与 9 週間後まで認められた。§§：投与 3 週間後まで認められた。

#：4 週間の回復期においても認められた。

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹：ただし 450 ppm は雄 3 匹、雌 1 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 450 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	4.9	14.7
	雌	1.6	4.9	14.7

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、450 ppm 投与群の雌及び 150 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.6 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (4.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、14)

表 33 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
450 ppm		・ ALT 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 脾絶対及び比重量増加[§]
150 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 [§]	150 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§] : 有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

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 5 頭) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、6 及び 36 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol、TG 及び PL 増加、貧血、肝絶対重量及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、14)

表 34 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
36 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少[§] ・ カルシウム減少 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質空胞化^{§ §}	・ ALP 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 子宮絶対及び比重量減少 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大^{§ §} ・ 副腎皮質空胞化^{§ §}
6 mg/kg 体重/日以上	・ Hb、RBC 及び MCV 減少 ・ T.Chol、TG、PL 及び ALP 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大^{§ §}	・ T.Chol、TG 及び PL 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差は認められないが検体投与による影響と考えられた。

^{§ §} : 有意差検定は実施されていないが検体投与による影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50 及び 350 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	1.3	9.0
	雌	0.4	1.3	9.0

本試験において、350 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加並びに多量のグリコーゲン蓄積を伴った小葉中心性肝細胞の肥大及び軽い炎症が認められ、また同群雌では肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（1.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 36 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 36 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.18	29.0	241 [§]
	雌	3.16	26.3	248

[§]：98 週まで

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に、各投与群における腫瘍発生数は表 38 に示されている。

腫瘍性病変については、3,200 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。精巣に認められた間細胞腫は自然発生的病変と考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で、体重増加抑制、肝絶対及び比重量の増加並びに慢性腎症の発症頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.18 mg/kg 体重/日、雌：3.16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

表 37 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
3,200 ppm	・全例死亡[#] ・摂餌量及び食餌効率低下[§] ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・無機リン増加 ・Glu 及び Alb 減少 ・尿糖増加[§] ・肝脂肪変性[§] ・肝細胞巣状壊死 ・ラ氏島好酸性細胞の出現[§] ・骨萎縮及び線維化[§] ・胃粘膜、腎及び血管の石灰沈着[§] ・骨髓血管拡張[§] ・結節状肝細胞増殖（過形成）[§]	・摂餌量及び食餌効率低下[§] ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少 ・T.Chol、BUN 及び無機リン増加 ・Alb 減少 ・尿糖増加傾向[§] ・尿黄褐色化[§] ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞巣状壊死 ・ラ氏島好酸性細胞の出現[§] ・上皮小体肥大[§] ・骨萎縮[§] ・結節状肝細胞増殖（過形成）[§]
400 ppm 以上	・体重増加抑制^{§§} ・T.Chol 及び BUN 増加 ・尿量増加及び尿比重低下[§] ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・慢性腎症の頻度増加[§] ・上皮小体肥大[§]	・体重増加抑制^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・慢性腎症の頻度増加[§] ・肝脂肪変性[§]
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：73 週以降に死亡例増加。102 週までに全例死亡。

[§]：有意差検定は行われていないが検体投与による影響と考えられた。

^{§§}：400 ppm 投与群では軽度ながら検体投与の影響と考えられた。

表 38 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた腫瘍の発生数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	400	3,200	対照	50	400	3,200
精巣	間細胞腫	42**	38	49	42				
肝臓	肝細胞腺腫	(1)	0	0	4	0*	0	2	6
	肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1(1)
	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	1 [#]	0 [#]	0 [#]	5 [#]	0*	0	2	8

表中の()内数字は 52、78 週における腫瘍発生数 *：p≤0.05 **：p<0.01 (Peto 検定)

[#]：統計検定は実施されていない /：該当なし

（４）発がん性試験（ハムスター）

ゴールデンハムスター（一群雌雄各 50 匹：対照群は雌雄各 100 匹）を用いた混餌（原体：0、5、26、132 及び 675 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による雄 88 週間及び雌 80 週間の発がん性試験が実施された。マウス及びハムスターを用いた 13 週間混餌投与の亜急性毒性試験〔10. (3) 及び(4)〕において、ハムスターではマウスに比べてより低い用量で肝臓に影響が認められたことから

本試験の使用動物とした。

表 39 発がん性試験（ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	26 ppm	132 ppm	675 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	1.69	9.39	45.6
	雌	0.35	1.78	9.20	48.9

腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、675 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が、雌で小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質過形成が認められ、その他の投与群では検体投与による変化が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 132 ppm（雄：9.39 mg/kg 体重/日、雌：9.20 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、14）

（5）2 年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）＜参考資料＞

SD ラット（一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（原体：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間（106 週間）慢性毒性試験が実施された。

表 40 2 年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	3.6	6.5	18.8
	雌	2.8	4.7	8.5	23.8

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、180 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少、雌で Hb 及び Ht 減少が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

代謝物 E は殺菌剤フルオピコリドの代謝物 M-1 と同じ物質（2,6-ジクロロベンズアミド：BAM）であり、本試験の内容は原報告書を用いて評価が行われたフルオピコリド評価書（第 2 版）にも収載されている。フルオピコリドの評価においては、病理組織学的変化について解析例数が適切でないこと等から参考資料とされていることから、食品安全委員会では本評価書においても参考資料とした。（参照 2、14）

表 41 2 年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂餌効率減少[§] ・ RBC 及び MCHC 減少
180 ppm 以上	・ RBC 減少	・ Ht 及び Hb ^{§ §} 減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：軽度ながら検体投与の影響と考えられた。

§ §：180 ppm のみで認められた所見。

（6）2 年間慢性毒性試験（イヌ、代謝物 E）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 42 2 年間慢性毒性試験（イヌ、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.19	3.83	6.95	20.5
	雌	2.31	4.08	7.52	23.4

本試験において、500 ppm 投与群の雄雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm（雄：6.95 mg/kg 体重/日、雌：7.52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、350 及び 2,000 ppm）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 43 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、児動物では同群雌及び 350 ppm 投与群雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で 350 ppm（雄：24.9 mg/kg 体重/日、雌：29.9 mg/kg 体重/日）、児動物で 60 ppm（雄：4.60 mg/kg 体重/日、雌：5.18 mg/kg 体重/日）であると考えられた⁵。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

⁵ 申請者の計算値から求めた検体摂取量。

表 43 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	2,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
	350 ppm 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
児動物	2,000 ppm		・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	350 ppm 以上	・ 体重増加抑制	350 ppm 以下毒性所見なし	350 ppm 以下毒性所見なし	350 ppm 以下毒性所見なし
	60 ppm	毒性所見なし			

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントゴム溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児においては 60 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、母動物に影響の認められる用量である 180 mg/kg 体重/日投与群の胎児において過剰肋骨が認められた。（参照 2、14）

表 44 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日		・ 過剰肋骨（両側）
60 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 骨化遅延
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、15、45 及び 135 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントゴム溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、135 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制及び摂餌量の有意な減少が認められた。

胎児においては、135 mg/kg 体重/日投与群で外表又は内臓異常を示す胎児の発現率が有意に高かった。これらの同腹児では胎児体重の低下も認められたので、

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響の認められる用量で胎児に外表異常又は内臓異常が認められた。（参照 2、14）

（４）３世代繁殖試験（ラット、代謝物 E）

Long-Evans ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、60、100 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 45 ３世代繁殖試験（ラット、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.5	7.5	13.5

親動物では、毒性所見は認められなかった。児動物では、生存率低下、体重増加抑制、腎及び肝重量増加等が散見されたが、これらの所見は用量相関性がない又は世代間で共通の所見でない等の理由から、米国は毒性所見でないと評価している。食品安全委員会はこの見解を支持した。

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 180 ppm (13.5 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、12、14、15）

（５）発生毒性試験（ウサギ、代謝物 E）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントゴム溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、対照群を含めた各群で母動物の死亡（と殺）が観察され、その発現例数は対照群で 2 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 5 例であった。また、90 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で平均体重の低値傾向が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 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、13、14）

表 46 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 E）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
90 mg/kg 体重/日	・死亡（5 例）[§] ・消瘦、被毛の汚れ ・体重減少[§]、体重増加抑制[§] ・摂餌量減少	・体重低値 ^{§ §}
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：切迫と殺（3 匹：流産、2 匹：健康状態の悪化）

^{§ §}：有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

1 3. 遺伝毒性試験

ジクロベニル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 47 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ジクロベニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、14）

表 47 遺伝毒性試験概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~5,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	①5~50 µL/mL (-S9) 1.5~50 µL/mL (+S9) ②1.5~50 µL/mL (-S9) 1.5~50 µL/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	0.1、0.5、1 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	①45~100 µg/mL (-S9) ②25~100 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	300、600、1,200 mg/kg 体重 （2 回強制経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物及び土壌由来の代謝物 E の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験並びにマウスを用いた宿主経路復帰突然変異試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、代謝物 E に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、14）

表 48 遺伝毒性試験概要（代謝物 E）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (G46 株)	1~5,000 µg/プレート(-S9)	
	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット由来初代培養肝細胞	3~1,000 µg/mL (-S9)	陰性
宿主経路	復帰突然変異試験	ICR マウス（一群 5~6 匹） <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	20、100 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss マウス（骨髓細胞） (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重 (3 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジクロベニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したジクロベニルのラット、ウサギ及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、いずれの動物種でも投与後 96 時間までに大部分の放射能が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿、皮膚、毛及びカーカス中の残留放射能から推定されたラットにおける吸収率は少なくとも雄で 74.3%、雌で 78.5%であった。ラット及びウサギの尿及び糞中における主要代謝物として B が検出され、そのほか C、F 及びグルクロニドやメルカプツール酸等との抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したジクロベニルを用いた植物体内運命試験の結果、いんげん、小麦及び稲においては未変化のジクロベニルのほか、主要代謝物として B（いんげん：10%TRR）が検出され、抱合体の存在も認められた。ぶどう及びりんごにおいては、果実部へ移行した放射能は少量であったが、その大部分が代謝物 E（ぶどう：75.9%TRR、りんご：56.5%TRR）として検出された。

ジクロベニル及び代謝物 E を分析対象とした作物残留試験が実施され、ジクロベニル及び代謝物 E とともに可食部においては定量限界未満であり、最大残留値はいずれも稲わらで認められた 0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg であった。魚介類におけるジクロベニルの最大推定残留値は 0.048 mg/kg であった。

各種毒性試験の結果から、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、腎臓（重量増加、慢性腎症の頻度増加等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ジクロベニルのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

母動物に毒性の認められる用量で、ラットでは胎児に過剰肋骨が、ウサギでは外表異常又は内臓異常が認められた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B 及び E が認められたが、B はラットにおいても検出される代謝物であること、E は作物残留試験における残留量が低かったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジクロベニル（親化合物のみ）と設定した。

ジクロベニルの各試験における無毒性量等は表 49 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当該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。

表 49 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⁾				
			米国	豪州	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性毒性/ 神経毒性併合試験	0、40、140、 480 ppm 雄：0、2.9、 10.2、34.5 雌：0、3.5、 13.4、41.3				雄：2.9 雌：3.5 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：2.9 雌：3.5 雌雄：腎尿管好酸性小体増加/硝子滴変性、肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性毒性試験	0、100、 1,000、 3,000、 10,000 ppm	5 肝及び腎絶対及び比重量増加			雄：5 雌：5 雌雄：肝絶対及び比重量増加	雄：10 雌：10 雌雄：肝細胞変性、肝絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0、50、400、 3,200 ppm 雄：0、3.18、 29.0、241 雌：0、3.16、 26.3、248	2.3 肝絶対及び比重量増加等			雄：3.18 雌：3.16 雌雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等 (雌で肝細胞腫瘍増加)	雄：3.18 雌：3.16 雌雄：体重増加抑制、肝臓絶対及び比重量増加等

	2 世代繁殖試験	0、60、350、2,000 ppm	親動物：17.5 児動物：3 親動物：体重減少、摂餌量減少 児動物：体重減少		親動物：4 児動物：4 親動物：体重減少、摂餌量減少 児動物：体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物雄：24.9 雌：29.9 児動物雄：4.60 雌：5.18 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物雄：24.9 雌：29.9 児動物雄：4.60 雌：5.18 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、20、60、180	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：胸部肋骨の過剰骨形成		母動物：20 胎児：180 母動物：体重減少、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延 (過剰肋骨が認められた)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延等
マウス	13 週間亜急性毒性試験	0、25、125、625、3,130 ppm 雌雄：0、4、19、95、473				雄：19 雌：19 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	
ハムスター	13 週間亜急性毒性試験	0、60、300、1,500、7,500/5,000 ppm 雌雄：0、3、16、79、395/263				雌雄：3 雄：前立腺絶対及び比重量減少等 雌：肝絶対及び比重量増加等	

	発がん性試験	0、5、26、132、675 ppm 雄：0、0.34、1.69、9.39、45.6 雌：0、0.35、1.78、9.20、48.9	9.20 脾島細胞過形成、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)		9.20 (発がん性は認められない)	雄：9.39 雌：9.20 雄：体重増加抑制 雌：小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)	雄：9.39 雌：9.20 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞腫大及び副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、45、135	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後胚損失率及び後期吸収の増加、外表、内臓及び骨格異常		母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下 (催奇形性は認められない)	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下等 (外表異常又は内臓異常が認められた)	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、50、150、450 ppm 雌雄：0、1.6、4.9、14.7				雄：1.6 雌：4.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：1.6 雌：4.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0、1、6、36			1 肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等	雄：1 雌：1 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：1 雌：1 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2年間慢性毒性試験	0、20、50、350 ppm 雌雄：0、0.4、1.3、9.0	1.25 ALP 増加、肝小葉中心性白血球浸潤等		1.3 雌雄：ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大等	雄：1.3 雌：1.3 雌雄：ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大等	雄：1.3 雌：1.3 雌雄：ALP 増加、肝小葉中心性肝細胞肥大等

ADI (cRfD)	NOEL : 1.25 SF : 100 cRfD : 0.013	NOEL : 1.25 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01
ADI 設定根拠資料	イヌ 2 年間 慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験

注) NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 参照
用量 / : 資料なし ¹⁾ 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	3-ヒドロキシ DBN	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル
C	4-ヒドロキシ DBN	2,6 ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル
D	2,6-CBA	2,6-ジクロロ安息香酸
E	BAM	2,6 ジクロロベンズアミド
F	3-ヒドロキシ CBA	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸
G	3-ヒドロキシ BAM	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシベンズアミド
H	4-ヒドロキシ BAM	2,6 ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミド
I	2-CBA	2-クロロ安息香酸
K	4-ヒドロキシ BOZ	4-ヒドロキシ-2(3H)ベンゾオキサゾロン
L	4-クロロ BOZ	4-クロロ-2(3H)ベンゾオキサゾロン

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
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)]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培地] (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			
					ジクロベニル		E		ジクロベニル		E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 昭和 50 年 度	1	1,000 ^G	1	98	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	126	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
稲 (稲わら) 昭和 50 年 度	1	1,000 ^G	1	98	0.003	0.003	<0.05	<0.05	0.006	0.005	0.036	0.036
	1		1	126	<0.003	<0.003	<0.05	<0.05	0.002	0.002	<0.01	<0.01
小麦 (子実) 昭和 56 年 度	1	900 ^{WP}	1	253	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	164	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん [露地] (果肉) 昭和 46 年 度	1	6,700 ^G	1	92					<0.003	<0.003		
	1		1	91					<0.003	<0.003		
みかん [露地] (果皮) 昭和 46 年 度	1	6,700 ^G	1	92					<0.003	<0.003		
	1		1	91					<0.003	<0.003		
みかん [露地] (果肉) 平成 6 年度	1	3,600 ^G	1	1 7 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		1	1 7 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					ジクロベニル		E		ジクロベニル		E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん [露地] (果皮) 平成 6 年度	1	3,600 ^G	1	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
	1		1	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
りんご [露地] (果実) 昭和 46 年 度	1	8,040 ^G	1	153					<0.003	<0.003		
	1		1	177					<0.003	<0.003		
ぶどう [露地] (果実) 昭和 46 年 度	1	6,700 ^G	1	103					<0.003	<0.003		
	1		1	50					<0.003	<0.003		

G：粒剤 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、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 ジクロベニル（除草剤）（平成 22 年 3 月 23 日改訂）：アグロカネシヨウ株式会社、一部公表
- 3 EPA①: Reregistration eligibility decision (RED). Dichlobenil. List A. Case 0263 (1998)
- 4 Japanese Priority List Response in Support of Australian MRLs for Dichlobenil (2009)
- 5 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 第 2 号）
- 6 ジクロベニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 7 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 8 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlobenil (2010)
- 9 平成 24 年 1 月 24 日付け「食品健康影響評価に係る追加資料の提出依頼について」への回答書、平成 25 年、未公表
- 10 A 13-Week (Dietary) Toxicity Study with Dichlobenil in Male and Female Mice. Duphar B.V. (1987) 未公表
- 11 A 13-Week Toxicity Study with Dichlobenil in Male and Female Hamster Followed by a 4-Week Recovery Period. Duphar B.V. (1988) 未公表
- 12 Results of Reproduction Study of Rats Fed Diets Containing 2,6-Dichlorobenzamide(BAM) Over Three Generations. The Hine Laboratories. (1970) 未公表
- 13 2,6-Dichlorobenzamide: Oral (Gavage) Teratology Study in the Rabbit. Hazleton Laboratories. (1986) 未公表
- 14 農薬抄録 ジクロベニル（除草剤）（平成 25 年 11 月 5 日改訂）：アグロカネシヨウ株式会社、一部公表
- 15 EPA ②： 2,6-Dichlorobenzamide (BAM) as a Metabolite/Degradate of Fluopicolide and Dichlobenil. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses of Fluopicolide on Tuberous and Corm Vegetables, Leafy Vegetables (except *Brassica*), Fruiting Vegetables, Cucurbit Vegetables, Grapes, Turf, and Ornamentals, and for Indirect or Inadvertent Residues on the Rotational Crop Wheat (2007)