

平成 30 年 11 月 28 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 29 年 8 月 30 日付け厚生労働省発生食 0830 第 7 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジチアノンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

# 農薬評価書

## ジチアノン (第2版)

2018年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	14
(3) ヤギ.....	15
(4) ニワトリ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) りんご.....	16
(2) オレンジ.....	16
(3) ほうれんそう.....	17
(4) 小麦.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験(緩衝液).....	19
(3) 水中光分解試験(自然水)①.....	19
(4) 水中光分解試験(自然水)②.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21

(2) 推定摂取量 .....	21
7. 一般薬理試験 .....	22
8. 急性毒性試験 .....	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	26
10. 亜急性毒性試験 .....	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	27
(3) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	28
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	29
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) .....	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	30
(4) 18か月間発がん性試験(マウス) .....	31
12. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	32
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	32
(3) 発生毒性試験(マウス) .....	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ)① .....	33
(5) 発生毒性試験(ウサギ)② .....	34
13. 遺伝毒性試験 .....	34
14. その他の試験 .....	37
(1) 光感作性試験(モルモット) .....	37
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット) .....	38
(3) 腎発がん機序に関する試験(ラット) .....	38
(4) DNA共有結合試験 .....	38
III. 食品健康影響評価 .....	41
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称 .....	51
・別紙2: 検査値等略称 .....	52
・別紙3: 作物残留試験成績(国内) .....	54
・別紙4: 作物残留試験成績(海外) .....	62
・別紙5: 推定摂取量 .....	63
・参照 .....	64

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 1966年 4月 5日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 7月 27日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ネクタリン）
- 2007年 8月 6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（厚生労働省発食安第0806001号）、関係書類の接受（参照2～4）
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 7月 1日 第17回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 9月 26日 インポートトレランスの要請（とうがらし）
- 2008年 10月 3日 追加資料受理（参照5）
- 2009年 9月 30日 第27回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 2月 12日 第60回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 3月 11日 第323回食品安全委員会（報告）
- 2010年 3月 11日 から2010年4月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2010年 6月 15日 農薬専門委員会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 6月 17日 第336回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照6）
- 2012年 11月 2日 残留農薬基準告示（参照7）

### －第2版関係－

- 2017年 5月 31日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ）
- 2017年 8月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0830第7号）
- 2017年 8月 31日 関係書類の接受（参照8～26）
- 2017年 9月 5日 第664回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 12月 15日 第70回農薬専門調査会評価第二部会
- 2018年 8月 10日 追加資料受理（参照27～29）
- 2018年 8月 23日 第76回農薬専門調査会評価第三部会
- 2018年 10月 12日 第164回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 10月 23日 第717回食品安全委員会（報告）
- 2018年 10月 24日 から11月22日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 11月 28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

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(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)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三<sup>1\*\*\*</sup>

代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
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

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
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

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
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

<sup>1</sup> 第17回農薬専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明



堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

**<第70回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

永田 清	本間正充	松本清司
------	------	------

**<第164回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

## 要 約

キノン系殺菌剤である「ジチアノン」(CAS No. 3347-22-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(うめ)、急性毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、小麦等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジチアノン投与による影響は、主に腎臓(慢性腎症、尿管拡張等)及び肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌に腎腫瘍の発生が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジチアノン(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2年間慢性毒性/発がん性併合試験の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。

また、ジチアノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量10 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0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ジチアノン

英名：dithianon (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：5,10-ジヒドロ-5,10-ジオキソナフト[2,3-*b*]-1,4-ジチ-イン-2,3-ジカルボニトリル

英名：5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-*b*]-1,4-dithi-in-2,3-dicarbonitrile

#### CAS (No. 3347-22-6)

和名：5,10-ジヒドロ-5,10-ジオキソナフト[2,3-*b*]-1,4-ジチ-イン-2,3-ジカルボニトリル

英名：5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-*b*]-1,4-dithi-in-2,3-dicarbonitrile

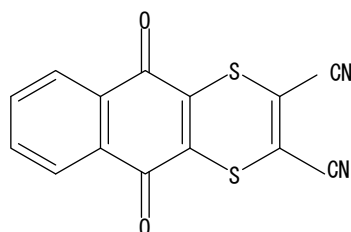
### 4. 分子式

$C_{14}H_4O_2N_2S_2$

### 5. 分子量

296.32

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ジチアノンは、ドイツのエー・メルク社によって1957年に開発されたキノン系殺菌剤であり、酵素のSH基と不可逆的に反応して、菌の代謝経路を阻害することによって殺菌作用を示す。現在はBASFアグロ株式会社が登録を所有している。

日本では1966年4月5日に初回農薬登録された。海外ではドイツ、豪州等で登

録が取得されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：うめ）  
がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、ジチアノンのナフトキノン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -ジチアノン」という。）又は  $^{13}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{13}\text{C}$ -ジチアノン」という。）を用いて実施された。特に断りがない場合、ナフトキノン環の 5、6、9 及び 10 位の炭素が標識されているものを用いた。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）からジチアノンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血漿中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、 $^{14}\text{C}$ -ジチアノンを 10 mg/kg 体重（以下[1. (1) 及び(2)]において「低用量」という。）又は 50 mg/kg 体重（以下[1. (1) 及び(2)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血漿中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{\max}$  は投与量、性別にかかわらず投与 6 時間後であり、投与 240 時間後には血漿中放射能濃度は検出限界未満となった。（参照 2、3）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	
$T_{\max}$ (hr)	6	6	6	6	
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.992	0.813	3.89	3.81	
$T_{1/2}$ (hr)	$\alpha$ 相	8.4	11.3	9.7	12.3
	$\beta$ 相	91.4	143.2	71.2	66.1
AUC (hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$ )	25.4	31.6	156	210	

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における、胆汁中排泄率、尿中排泄率、ケージ洗浄液及び胃腸管を除く組織残留率の合計から算出された投与後 48 時間の吸収率は、38.9%~45.9%であった。

##### ② 分布

##### a. 分布(i)

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -ジチアノンを低用量で単回経口投与して、

体内分布試験が実施された。

各組織で投与 6 時間後の放射能濃度が最も高く、その後減衰した。投与 6 時間後に、全血中 (0.519~0.549  $\mu\text{g/g}$ ) より放射能濃度が高い組織は、雌雄とも腎臓 (2.01~2.73  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓 (0.558~0.585  $\mu\text{g/g}$ ) 及び血漿 (0.754~0.757  $\mu\text{g/g}$ ) であり、雌では卵巣 (0.549  $\mu\text{g/g}$ ) であった。投与 168 時間後には、全血中 (0.026~0.041  $\mu\text{g/g}$ ) より放射能濃度が高い組織は、雌雄とも腎臓 (0.127~0.149  $\mu\text{g/g}$ ) のみであった。(参照 2)

#### b. 分布(ii)

SD ラット (一群雌雄各 5~6 匹) に、 $^{14}\text{C}$ -ジチアノン を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与 (14 日間非標識体を投与後、15 日目に標識体を単回投与) して、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後には、いずれの投与群も各組織中の残留放射能の合計は 0.2%**TAR** 以下であった。放射能濃度が比較的高かったのは、消化管 (0.03%**TAR**~0.05%**TAR**、低用量群 : 0.043~0.053  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群 : 0.145~0.228  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓 (0.009%**TAR**~0.014%**TAR**、低用量群 : 0.12~0.17  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群 : 0.58~0.66  $\mu\text{g/g}$ ) 及び肝臓 (0.005%**TAR**~0.008%**TAR**、低用量群 : 0.011~0.018  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群 : 0.07~0.08  $\mu\text{g/g}$ ) であった。(参照 2、3)

### ③ 代謝

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ジチアノン及び  $^{13}\text{C}$ -ジチアノンの混合物を高用量で単回経口投与し、投与後 6~24 時間の尿及び投与後 24 時間の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中に未変化のジチアノンは検出されなかった。15 種類の代謝物画分が認められ、このうち 1.5%**TAR** を超える代謝物は 2~3 画分のみであった。代謝物として B (アミノナフトキノン体) が同定され、雄で 0.6%**TAR**、雌で 0.2%**TAR** 認められた。

糞中に未変化のジチアノンは検出されなかった。25 種類以上の代謝物画分が認められたが、いずれも雄では 1.5%**TAR** 以下、雌では 1.3%**TAR** 以下であった。胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] において、糞中に 40%**TAR**~60%**TAR** が排泄されていることから、未吸収のジチアノンが腸内細菌によって代謝されたものと考えられた。

同定された代謝物は B 及び C (チオフェン体) であり、存在量は 0.2%**TAR**~0.5%**TAR** であった。また、代謝物 D (ヒドロキシメルカプトナフトキノン体) の存在 (0.6%**TAR**~1.0%**TAR**) が示唆された。(参照 2)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5～6 匹）に、<sup>14</sup>C-ジチアノン<sup>1</sup>を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

性別、投与量及び投与方法によって排泄に差は認められなかった。排泄は速やかで、尿及び糞中に投与後 48 時間で 94.2%TAR～98.0%TAR が、投与後 120 時間で 95.5%TAR～98.8%TAR が排泄され、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、3）

表 2 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与条件	10 mg/kg 体重 単回		50 mg/kg 体重 単回		10 mg/kg 体重/日 反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	31.0	31.4	29.9	31.3	30.8	26.7
糞	66.0	64.0	66.7	65.4	67.0	72.2
ケージ洗浄液	0.11	0.16	0.60	0.68	0.27	0.37
組織合計	0.08	0.20	0.11	0.18	0.17	0.15

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に <sup>14</sup>C-ジチアノン<sup>1</sup>を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は表 3 に示されている。（参照 2、3）

表 3 投与後 48 時間の胆汁中排泄率（%TAR）

投与量		10 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
胆汁		11.6	9.52	7.21	7.49
尿		31.4	30.1	33.0	23.5
糞		47.6	43.5	60.3	54.6
ケージ洗浄液		0.49	1.60	0.38	1.30
組織	胃腸管	6.17	5.79	2.22	8.85
	肝臓	0.05	0.03	0.02	0.03
	カーカス <sup>2</sup>	2.36	2.64	1.11	6.53

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

## (2) ラット②

### ① 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、<sup>14</sup>C-ジチアノン及び <sup>13</sup>C-ジチアノンの混合物<sup>3</sup>を低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 6 時間後に、肝臓、腎臓、骨髄及び血漿に認められた放射能の合計は、低用量群で 0.681%TAR～0.861%TAR、高用量群で 0.258%TAR～0.284%TAR であった。最も放射能が高かったのは、低用量群では腎臓（0.353%TAR～0.425%TAR）及び肝臓（0.267%TAR～0.304%TAR）、高用量群では肝臓（0.111%TAR～0.137%TAR）及び腎臓（0.105%TAR～0.120%TAR）であった。骨髄への分布は非常に少量（0.001%TAR 未満）であった。（参照 2）

### ② 代謝

排泄試験[1. (2)③]における尿及び糞、体内分布試験[1. (2)①]における血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中に、未変化のジチアノンは検出されなかった。

投与後 48 時間の尿中には 10 種類の代謝物が同定され、代謝物の総量は 19.1%TAR～19.7%TAR であった。主要代謝物は AB で、9.92%TAR～12.9%TAR 認められたが、ほかに 3%TAR を超える代謝物は認められなかった。代謝物 B は 0.80%TAR～1.52%TAR（代謝物 B 及び AA の合計）であった。

投与後 48 時間の糞中には 9 種類の代謝物が同定され、代謝物の総量は 5.82%TAR～7.34%TAR であった。代謝物は、単独ではそれぞれ 1.5%TAR 未満であった。代謝物 B は 0.82%TAR～1.02%TAR であった。

投与 6 時間後の血漿、肝臓及び腎臓中には 2～7 種類の代謝物が認められた。代謝物の種類及び存在量に、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。最も多く検出された代謝物は、腎臓における代謝物 AB（低用量群で 0.020%TAR～0.059%TAR、高用量群で 0.014%TAR～0.021%TAR）であった。（参照 2）

代謝物同定・定量試験[1. (1)③及び 1. (2)②]の結果から、ラットにおける代謝経路は、ジチン環の開裂による代謝物 B、C 及び D の生成並びに 1,4-ナフトキノンの抱合体 AB の生成であると考えられた。

### ③ 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、<sup>14</sup>C-ジチアノン及び <sup>13</sup>C-ジチアノンの混合物<sup>3</sup>を高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

性別によって排泄に差は認められず、投与放射能は主に糞中に排泄され、投与

<sup>3</sup> ジチアノンのナフトキノンの環の 5 及び 10 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したもの並びに 5 又は 10 位の炭素を <sup>13</sup>C で標識したものをを用いた。



後 96 時間で、尿中に 28.1%TAR~28.6%TAR (ケージ洗浄液を含む)、糞中に 67.5%TAR~70.6%TAR が排泄された。(参照 2)

### (3) ヤギ

泌乳ヤギ (品種不明、一群雌 1 頭) に、<sup>14</sup>C-ジチアノン<sup>4</sup>を 5 日間カプセル経口投与 (0、6 及び 60 mg/頭/日、それぞれ 0、3 及び 30 mg/kg 飼料に相当) して、動物体内運命試験が実施された。ヤギは最終投与 5 時間後にと殺された。

放射能は、投与量にかかわらず試験期間中の糞中に 50.2%TAR~53.7%TAR が、尿中 (ケージ洗浄液を含む) に 24.2%TAR~27.9%TAR が排泄された。乳汁中の放射能は 0.03%TAR~0.07%TAR (投与 4 日後までの合計) であった。

試験終了時の組織中放射能は、6 mg/頭/日投与個体では腎臓、肝臓及び腎周囲脂肪でそれぞれ 0.063、0.019 及び 0.003 µg/g であり、筋肉からは放射能は検出されなかった。60 mg/頭/日投与個体では腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.489 及び 0.174 µg/g、脂肪 (腎周囲及び大網) 及び筋肉で 0.013~0.014 µg/g 認められた。胆汁中の放射能濃度は 6 及び 60 mg/頭/日投与個体でそれぞれ 0.332 µg/g (0.01%TAR 未満) 及び 2.89 µg/g (0.04%TAR) 認められた。

それぞれの試料中に、未変化のジチアノンは少量 (0.00167~0.217 µg/g) 認められた。主要な代謝物が 2 種類 [2 種類の合計で 3.62%TRR (糞) ~58.1%TRR (尿)] 認められ、これらはグルクロン酸抱合体であると考えられた。(参照 2、3)

### (4) ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、一群雌 5 羽) に、<sup>14</sup>C-ジチアノン<sup>4</sup>を 5 日間カプセル経口投与 (0、0.36 及び 3.6 mg/羽/日、それぞれ 0、3 及び 30 mg/kg 飼料に相当) して、動物体内運命試験が実施された。ニワトリは最終投与 6 時間後にと殺された。

試験終了時までには排泄物 (床敷き洗液を含む) 中に排泄された放射能は、投与量にかかわらず 89.2%TAR~90.0%TAR であった。0.36 mg/羽/日投与群では、試験終了時までの卵白中に放射能は認められず、卵黄中の放射能は 0.008 µg/g (0.01%TAR 未満) であった。3.6 mg/羽/日投与群では、卵白中に 0.015 µg/g (0.01%TAR 未満)、卵黄中に 0.154 µg/g (0.01%TAR 未満) 認められた。

放射能が認められた組織は肝臓及び腎臓であり、いずれの投与群も 0.02%TAR~0.03%TAR (0.36 mg/羽/日投与群 : 0.017~0.042 µg/g、3.6 mg/羽/日投与群 : 0.178~0.339 µg/g) であった。

3.6 mg/羽/日投与群の排泄物及び組織中の成分について、代謝物の同定・定量試験が実施された。未変化のジチアノンは、排泄物中にもみ 0.306 µg/g 認められた。また、排泄物中の主要な代謝物としてヤギの尿及び糞中と同じ代謝物 (2 種

<sup>4</sup> ジチアノンのナフトキノン環の 6 及び 9 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したものをを用いた。

類) が認められた。(参照 2、3、27、28)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

ほ場で栽培されたりんご(品種: Worcester Pearmain)の果実及び葉(同一の樹木)の表面に、乳剤に調製した<sup>14</sup>C-ジチアノンを0.09 mg/果実又は葉の用量で、2週間間隔で4又は5回処理し、4回処理区では最終処理21日後に、5回処理区では最終処理15日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中放射能分布は表4に示されている。

処理果実及び処理葉で、放射能の大部分(84%TRR以上)は、表面洗浄液中に認められた。

処理果実及び処理葉中の主要な成分は未変化のジチアノンであり、表面洗浄液中にのみ69.7%TRR~85.7%TRR(果実:1.9~4.4 mg/kg、葉:151~415 mg/kg)認められた。表面洗浄液中又は抽出液中に代謝物は同定されなかった。(参照2)

表4 りんご試料中放射能分布

処理区	4回処理区					5回処理区				
	処理果実		処理葉		非処理 果実	処理果実		処理葉		非処理 果実
	表面*	内部*	表面*	内部*		表面*	内部*	表面*	内部*	
濃度(mg/kg)	5.4		217		0.02	2.6		485		0.03
分布割合 (%TRR)	90.2	9.9	91.0	9.1	—	84.2	15.7	94.2	5.7	—

\*: 処理部位の「表面」は表面洗浄液中の値、「内部」は抽出物及び残渣中の値

—: 分析せず

### (2) オレンジ

ほ場で栽培されたオレンジ(品種: Valencia)に、フロアブル剤に調製した<sup>14</sup>C-ジチアノン及び<sup>13</sup>C-ジチアノンの混合物を、0.5 mg ai/果実の用量で4週間間隔で2回散布し、最終散布14及び28日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

オレンジ試料中放射能分布は表5に示されている。

放射能の大部分(89%TRR以上)が表面洗浄液中に認められた。

最終処理28日後において、未変化のジチアノンは、表面洗浄液中に80%TRR(4.2 mg/kg)認められ、果皮抽出液中にも0.26%TRR(0.014 mg/kg)認められた。残りの放射能は多数の成分で構成されていたが、いずれも2%TRR未満であり、同定された代謝物はなかった。(参照2)

表 5 オレンジ試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	処理果実		
	表面洗浄液	果皮*	果肉*
最終処理 14 日後	4.25 (95.1)	0.205 (4.58)	0.016 (0.36)
最終処理 28 日後	4.71 (89.4)	0.518 (9.83)	0.040 (0.75)

\* : 抽出物+残渣中の値  
( ) : %TRR

### (3) ほうれんそう

温室内で容器栽培されたほうれんそう（品種：Matador）に、フロアブル剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -ジチアノン及び  $^{13}\text{C}$ -ジチアノンの混合物を、1,000 g ai/ha の用量で 6 葉初期（播種 38 日後）から 10～13 日間隔で 3 回散布し、それぞれの散布時及び最終散布 20 日後に茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ほうれんそう試料中放射能分布は表 6 に示されている。

放射能の大部分（91.5%TRR～96.2%TRR）は、表面洗浄液中に認められた。

2 回散布時、最終散布時及び最終散布 20 日後の茎葉部において、表面洗浄液中の放射能は全て未変化のジチアノンであった。茎葉部抽出物中に未変化のジチアノンは認められず、代謝物 E（ヒドロキシナフトキノン）、F（ジアミド体）、G（ジヒドロキシナフトキノン）、H（フタル酸）及び 10 以上の未同定画分が認められたが、いずれも 2%TRR を超えなかった。（参照 2）

表 6 ほうれんそう試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	茎葉部	
	表面洗浄液	内部*
1 回散布時	86.4(94.6)	4.93(5.39)
最終（3 回）散布時	293(95.8)	12.9(4.21)
最終散布 20 日後	144(96.2)	5.67(3.79)

\* : 抽出物及び残渣中の値  
( ) : %TRR

### (4) 小麦

容器中で栽培された小麦（品種：Axona）に、フロアブル剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -ジチアノン及び  $^{13}\text{C}$ -ジチアノンの混合物を、1,500 g ai/ha の用量で出穂期から 2 週間間隔で 2 回散布し、最終散布 2 時間及び 20 日後に茎葉及び穂を、最終散布 35 日後に穀粒、もみ殻及び麦わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中放射能分布は表 7 に示されている。

最終散布 35 日後の可食部（穀粒）の放射能濃度は 1.91 mg/kg であった。

最終散布 2 時間後の茎葉及び穂では、未変化のジチアノンが 79.8%TRR～

83.5%TRR 認められた。未変化のジチアノン<sup>5</sup>は、最終散布 20 日後の茎葉及び穂では 65.7%TRR～76.5%TRR、最終散布 35 日後の各部位では 50.9%TRR（穀粒）～66.1%TRR（もみ殻）（それぞれ 1.13～61.1 mg/kg）であった。処理 35 日後において、表面洗浄液及び抽出物中に微量の成分が多数認められ、合計で穀粒中に 21.2%TRR、麦わら及びもみ殻にそれぞれ 6.3%TRR 及び 11.4%TRR 認められたが、いずれも同定されなかった。（参照 2）

表 7 小麦試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	茎葉	穂	麦わら	穀粒	もみ殻
最終散布 2 時間後	61.0	51.9	/	/	/
最終散布 20 日後	74.9	67.6	/	/	/
最終散布 35 日後	/	/	68.1	1.91	60.6

/ : データなし

植物体内運命試験において、残留放射能の主な成分は未変化のジチアノンであった。ほうれんそうでは、ニトリル基の加水分解による F の生成、ジチイン環の開裂による E 及び G の生成並びにキノン環の開裂による H の生成が認められた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

軽埴壤土（ドイツ）、砂壤土（ドイツ）、埴壤土（ドイツ）及びシルト質壤土（ドイツ）に <sup>14</sup>C-ジチアノン及び <sup>13</sup>C-ジチアノン<sup>5</sup>の混合物を 1.4 mg/kg 乾土の用量で添加し、20°C、暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。なお、土壌は非滅菌としたが、軽埴壤土のみ、非滅菌の 20°C 試験区のほかに、非滅菌の 10°C 試験区及び滅菌の 20°C 試験区を設けた。

土壌中の未変化のジチアノンは、処理直後に 93.2%TAR～102%TAR であったが、試験終了時（処理 120 日後）には、非滅菌の 20°C 試験区では定量限界未満（0.2%TAR 未満）～16.8%TAR、10°C 試験区では 11.5%TAR、滅菌の 20°C 試験区では 7.9%TAR に減少した。非滅菌土壌で、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 生成量は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後には 20°C で 24.5%TAR～42.6%TAR、10°C で 21.9%TAR であった。滅菌土壌でも <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 2.1%TAR 認められた。土壌抽出物中には多数の少量成分が認められたが、同定されなかった。非抽出性放射能は、非滅菌試験区ではいずれの土壌でも処理 91 日後に最大値（42.5%TAR～70.5%TAR）に達した後、減少した。

ジチアノンの推定半減期は、非滅菌で 20°C の軽埴壤土、砂壤土、埴壤土及びシルト質壤土でそれぞれ 10.0、12.1、4.1 及び 33.7 日、10°C で 30.8 日、滅菌で 20°C の土壌で 40.7 日と算出された。（参照 2）

<sup>5</sup> ジチアノンのナフトキノン環の 5 又は 6 位の炭素を <sup>13</sup>C で標識したものをを用いた。

## (2) 土壤吸着試験

3種類の海外土壌〔壤質砂土（ドイツ）、砂壤土（スイス及びドイツ）〕に<sup>14</sup>C-ジチアノンを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_F^{ads}$ は18.4～56.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は2,160～2,700であった。（参照2）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に<sup>14</sup>C-ジチアノンを0.07 mg/Lの用量で添加し、20±2℃、暗条件下で最長30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

未変化のジチアノンは、pHが高いほど分解が速やかであり、推定半減期は、pH5、7及び9でそれぞれ10.7日、0.6日及び9.8分と算出された。

分解物として、いずれのpHでもH及びIが経時的に増加し、試験終了時にHはpH 5、7及び9でそれぞれ8.0%TAR、28.9%TAR及び29.3%TAR、IはpH 5、7及び9でそれぞれ9.0%TAR、23.6%TAR及び54.0%TAR認められた。pH 7及び9ではJが最大31.0%TAR及び15.3%TAR認められた。（参照2）

### (2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 4の滅菌クエン酸緩衝液に、<sup>14</sup>C-ジチアノンを0.13 mg/mLの用量で添加し、20±2℃でキセノンランプ光（光強度：765 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm以下をフィルターでカット）を最長7日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のジチアノンは、処理開始時の90.3%TARから処理60分後の53.5%TARに減少した。暗所対照区では、処理開始時期の94.6%TARから処理7日後に87.4%TARとなった。分解物として、H、I及びJが認められ、Hは試験開始320分後に最大値38.5%TARに達し、試験終了時に34.4%TAR、Iは試験開始320分後に最大値11.2%TARに達し、試験終了時に2.8%TAR、Jは試験開始1日後に最大値20.9%TARに達し、試験終了時に8.9%TARとなった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は試験開始1日後に3.6%TAR、7日後に24.5%TARに達した。

ジチアノンの推定半減期は、1.2時間未満と算出された。また、緩衝液中における分解物H、I及びJの推定半減期は、それぞれ16、1.4及び4.8日であった。暗所対照区におけるジチアノンの推定半減期は65日であった。（参照2）

### (3) 水中光分解試験（自然水）①

非滅菌自然水（河川水、神奈川、pH 6.37）に、非標識ジチアノンを0.104 mg/mLの用量で添加し、24.6～24.8℃でキセノンランプ光（光強度：600 W/m<sup>2</sup>、波長：

290 nm 以下をフィルターでカット) を 20 分間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区では、未変化のジチアノン処理開始時の 0.094 mg/L から処理 20 分後の 0.047 mg/L に減少した。暗所対照区では、処理開始時の 0.094 mg/L から処理 20 分後の 0.066 mg/L に減少した。

ジチアノンの推定半減期は 20.5 分、東京の春季太陽光換算で 124 分と算出された。暗所対照区におけるジチアノンの推定半減期は 42.0 分と算出された。分解物の分析は実施されなかった。(参照 2)

#### (4) 水中光分解試験(自然水)②

<sup>14</sup>C-ジチアノンを、滅菌自然水(湖水、米国、pH 8.3)に 0.18 mg/L の用量で添加し、25±1°C でキセノンランプ光(光強度: 502 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット)を最長 7 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

光照射区では、未変化のジチアノンは照射 1 時間後には検出限界未満となった。試験開始 7 日後に、分解物として H が 58.5% TAR、J が 5.05% TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 2.08% TAR 認められた。ほかに分解物 AH、C 及び未同定の 1 成分が、試験期間中 3 時間以内に最大値 6.4% TAR~41.2% TAR に達した後、急速に減衰した。

暗所対照区では、試験水の pH が微アルカリ性であったため、暗所においても未変化のジチアノンの分解が進み、1 時間後には検出限界未満となった。分解物 AH、I 及び H が試験開始 7 日後にそれぞれ 18.4% TAR、9.56% TAR 及び 8.16% TAR 認められた。ほかに多数の未同定分解物が検出され、30% TAR に達する成分もあった。

ジチアノンの推定半減期は 3.6 分と算出され、東京の春季太陽光換算で 18.3 分であった。

ジチアノンは光分解により分解物 H になり、最終的に CO<sub>2</sub> に分解されると考えられた。(参照 2)

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土(①鳥取及び②長野)、沖積土・埴壤土(①愛媛及び②徳島)及び沖積土・砂質埴壤土(和歌山)を用いて、ジチアノンを分析対象化合物とした土壌残留試験(ほ場及び容器内)が実施された。

結果は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)
			ジチアノン
容器内試験	10 mg/kg	火山灰土・埴壤土①	3
		沖積土・埴壤土①	9
	2.5 mg/kg	火山灰土・埴壤土②	3
		沖積土・砂質埴壤土	1
ほ場試験	2,630 <sup>WP</sup> g ai/ha	沖積土・埴壤土①	11
	3,500 <sup>WP</sup> g ai/ha	沖積土・埴壤土②	9.5
	2,670 <sup>SC</sup> g ai/ha	火山灰土・埴壤土②	10
		沖積土・砂質埴壤土	15

注) \*: 容器内試験では純品、ほ場試験では WP : 70%水和剤、SC : 40%フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜及び果実を用い、ジチアノンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果については別紙 3、海外での試験結果については別紙 4 にそれぞれ示されている。

国内におけるジチアノンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したもも（果皮）の 31.5 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、最終散布 30 日後に採取した温州みかん（果皮）の 12.4 mg/kg であった。

海外におけるジチアノンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉部）の 25.0 mg/kg であった。（参照 2、5、9、10）

### (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ジチアノンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 5 参照）。

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

表 9 食品中から摂取されるジチアノンの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重 : 16.5kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	25.2	15.6	23.1	36.4

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ネコ、イヌ及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。  
結果は表 10 に示されている。(参照 2)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 4	0、30、100、300 (経口) (24時間間隔で 2 回投与)	—	30	初回投与後： 30 mg/kg 体重以上で無関心、下痢、異常歩行、呼吸促迫、異常姿勢及びカタレプシー  2 回目投与後： 300 mg/kg 体重で触覚反応低下、驚愕反応低下、正向反射低下、不活動、全身緊張低下、握力低下、低体温及び毛づくろい低下 100 mg/kg 体重以上で眼瞼下垂及び下痢 30 mg/kg 体重以上で無関心、呼吸促迫、異常姿勢、異常歩行、カタレプシー及び立毛  300 mg/kg 体重で全例死亡 (2 回目投与後)
	ヘキソバルビタール麻酔作用	ICR マウス	雄 6	0、10、30、100 (経口)	100	—	影響なし
末梢神経系	筋弛緩作用	Wistar ラット	雄 5 雌 5	0、10、30、100 (経口)	100	—	影響なし (10 mg/kg 体重で筋弛緩作用が認められたが、30 mg/kg 体重以上群では影響は認められなかった)



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
	運動協調性	ICR マウス	雌 10	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし (30 mg/kg 体重で運動持続期間が短縮したが、100 mg/kg 体重以上群では影響は認められなかった)
自律神経系	血圧、心拍、ノルアドレナリン反応性、瞬膜収縮	ネコ (麻酔)	雌 3	0、30、100、300 (十二指腸内)	—	30	30 mg/kg 体重以上で血圧降下。心拍数、瞬膜収縮、NA 誘発性の血圧・心拍数の変化には影響なし。 100 mg/kg 体重で死亡例
呼吸・循環器系	血圧 心拍数 呼吸、 心電図	ビーグル 犬	雄 3~4	0、30、100、300 (十二指腸内)	300	—	影響なし
消化器系	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	—	30	30 mg/kg 体重以上で胃液量及び電解質濃度が用量相関性に減少
	腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	—	30	30 mg/kg 体重以上で炭末輸送能が増加
泌尿器系	尿量及び尿中電解質	Wistar ラット	雄 10	0、1、3、10 (経口)	3	10	10 mg/kg 体重で尿タンパク増加 尿量及び尿中電解質には投与による影響なし
血液	血液凝固作用	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	300	—	影響なし
	溶血作用	ヒト 赤血球	4 名	0、0.03、0.1、 0.3、1.0 g/L ( <i>in vitro</i> )	1.0 g/L	—	影響なし (生物学的に意義のある溶血は認められなかった)

注) —：最小作用量又は最大無作用量を設定できなかった。

検体は、ネコの試験では 0.5%CMC 添加 0.9%生理食塩水に、*in vitro* の試験では等張生理食塩水に、その他の試験では 0.5%CMC 溶液に懸濁して用いた。

## 8. 急性毒性試験

ジチアノン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。  
結果は表 11 に示されている。（参照 2、3、9、11～13）

表 11 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット <sup>a</sup> (雌雄各 5 匹)	638		雌雄：250、500、750、1,000、1,500 mg/kg 体重 下痢、体重減少(投与 6 日後まで)(発現用量不明)、死亡動物で結腸炎 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット <sup>b</sup> (雌雄各 8 匹)	541	472	雌雄：0、100、200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 1,000 mg/kg 体重：横臥位、衰弱及び呼吸困難 600 mg/kg 体重以上：胸腺萎縮、副腎肥大及び精嚢縮小(雄) 400 mg/kg 体重以上：下痢及び動作緩慢並びに胸腺萎縮及び副腎肥大(雌) 200 mg/kg 体重以上：軟便 100 mg/kg 体重以上：興奮、鎮静及び閉眼静止 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット <sup>c</sup> (雌雄各 5 匹)	720	678	雌雄：100、400、600、1,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重：側腹臥位(雌雄) 1,000 mg/kg 体重以上：運動失調、振戦及び色素涙(雌雄) 600 mg/kg 体重以上：削瘦(雄) 400 mg/kg 体重以上：呼吸困難、円背位、下痢(雌雄)及び削瘦(雌) 100 mg/kg 体重以上：鎮静及び被毛汚れ(雌雄)、体重減少 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：600 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット <sup>1) a</sup> (雌 3~6 匹)	/		雌：50、300、500 mg/kg 体重  300 mg/kg 体重以上：よろめき歩行、被毛の汚れ及び立毛 50 mg/kg 体重以上：一般状態悪化、呼吸困難及び下痢  雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス <sup>b</sup> (雌雄各 10 匹)	492	528	雌雄：0、100、200、400、800、1,600 mg/kg 体重  400 mg/kg 体重以上：衰弱及び呼吸困難 200 mg/kg 体重以上：鎮静、軟便、褐色排泄物及び下痢  雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	イヌ(品種不明) <sup>d</sup> (雌雄各 1~2 匹)	>100	>100	雌雄：25、50、100 mg/kg 体重  100 mg/kg 体重：下痢 50 mg/kg 体重以上：嘔吐  死亡例なし
経皮	SD ラット <sup>b</sup> (雌雄各 8 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット <sup>c</sup> (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	被毛汚染、削瘦、肺暗赤色病巣及び適用部位の皮膚に鱗屑  死亡例なし
	Wistar ラット <sup>a</sup> (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	適用部位の皮膚に紅斑  死亡例なし
	ICR マウス <sup>b</sup> (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット <sup>a</sup> (雌雄各 10 匹)	104	96	軟便、鎮静、下痢、運動減少、横臥位、衰弱、呼吸困難、体躯の屈伸、後肢麻痺 剖検例で脾肥大、腹部臓器癒着、腹水貯留及び肝腫大  雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	ICR マウス <sup>a</sup> (雌雄各 9 匹)	100	77	鎮静、軟便、静止、褐色排泄物、下痢、衰弱、呼吸困難 剖検例で内臓臓器癒着、脾肥大及び子宮浮腫  雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：50 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス <sup>a</sup> (雌雄各 10 匹)	49		よろめき歩行、後肢麻痺 死亡例で小腸炎、胃粘膜出血、出血性梗塞を伴う腸閉塞、生存動物で腸癒着、肝線維症  32 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット <sup>b</sup> (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
	ICR マウス <sup>b</sup> (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	過敏、運動亢進、鎮静、睡眠 死亡例なし
吸入 <sup>e</sup>	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		鎮静、呼吸困難、立毛、血涙、腹臥位、円背位、削瘦 死亡例で肺、気管支及び鼻からの泡沫排出、肺部分的暗色化、斑状暗赤色化及び機能不全  雄：3.58 mg/L 以上で死亡例 雌：1.17 mg/L 以上で死亡例
		1.82	2.36	
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	0.31	0.58	呼吸緩徐の後呼吸促進、異常呼吸音、うずくまり姿勢、立毛、無関心状態 死亡例で肺浮腫、全肺葉暗赤色化  雄：0.25 mg/L 以上で死亡例 雌：1.26 mg/L で死亡例
Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	0.280	0.368	呼吸異常、しゃがみ込み姿勢、鼻及び眼痙攣、無関心、流涎、立毛並びに被毛の汚れ  雄：0.26 mg/L 以上で死亡例 雌：0.52 mg/L 以上で死亡例	

／：実施せず

<sup>d</sup>：毒性等級法による評価

<sup>a</sup>：溶媒として 0.5%CMC が用いられた。<sup>b</sup>：溶媒としてコーン油が用いられた。

<sup>c</sup>：溶媒として PEG400 が用いられた。<sup>d</sup>：ゼラチンカプセルが用いられた。

<sup>e</sup>：4 時間鼻部に暴露

## 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試験が実施された。その結果、

ジチアノンがウサギの眼に対しては強度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

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、軽度 (DUHA) 又は強い (HsdPoc : DH) 皮膚感作性が認められた。(参照 2、3、9、14~16)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体:0、30、180 及び 1,080 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、別の一群 (雌雄各 10 匹) に 1,080 ppm で 90 日間混餌投与後、4 週間の回復期間を設けた。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	180 ppm	1,080 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.53	14.6	86.7
	雌	2.97	16.3	99.5

対照群の雌 1 例、30 ppm 投与群の雌 1 例及び 1,080 ppm 投与群の雌 3 例が、一般状態が悪化したため試験開始 86 日後にと殺された。

1,080 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雌雄:投与 4 週以降)、RBC、Hb 及び Ht の減少並びに網状赤血球数の増加が、同群の雌で腎及び副腎絶対重量増加並びに腎臓の水腫性変化及び尿細管上皮細胞の過形成が認められた。90 日間の投与期間中及び投与終了時に認められた変動及び異常は、4 週間の回復期間を通じ軽減又は消失し、本試験で認められた諸変化は回復可能なものと判断された。

本試験において、1,080 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 180 ppm (雄:14.6 mg/kg 体重/日、雌:16.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体:0、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.63	2.95	12.6
	雌	0.66	3.00	12.6

死亡例はなかった。1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加並びに腎、肝及び脾絶対及び比重量<sup>6</sup>増加が、同群の雌で体重増加抑制傾向（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）並びに胸腺重量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：2.95 mg/kg 体重/日、雌：3.00 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

### （3）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：再蒸留水）投与による 28 日間亜急性神経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 14 に示されている。

脳絶対及び比重量並びに神経組織の病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。60 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた立ち上がり回数及び自発運動量の減少は、一般毒性に関連した影響であると考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肛門生殖器周辺尿汚染が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 14 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛（投与 14 日以降）及び流涎（投与 13 日以降）</li> <li>体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少（投与 7 日以降）</li> <li>立ち上がり回数（投与 27 日）及び自発運動量減少（投与 27 日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛（投与 22 日以降）</li> <li>体重増加抑制（投与 28 日以降）及び摂餌量減少（投与 7 日以降）</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肛門生殖器周辺尿汚染<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肛門生殖器周辺尿汚染（投与 14 日以降）</li> </ul>
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：60 mg/kg 体重/日投与群では投与 14 日以降、30 mg/kg 体重/日投与群では投与 27 日

### （4）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、21 日間連続）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎尿細管好塩基性細胞の増加が、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚の病変（紅斑、浮腫、落屑等）並びに RBC、Ht

<sup>6</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

及び Hb 減少傾向が、同群の雄で体重増加抑制が、同群の雌で肝臓、副腎及び腎臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で皮膚の病変、RBC、Ht 及び Hb 減少傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、3)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 15 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	6.7	28.3
	雌	1.6	7.6	35.0

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

死亡例はなく、投与に関連した体重の変化も認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Hb の減少等が、200 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (6.7 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 16 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少並びに PLT 増加</li> <li>・カリウム減少及び ALT 増加</li> <li>・腎及び肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎尿細管色素沈着</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝組織球内色素沈着<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht 及び MCHC 減少並びに PLT 増加</li> <li>・カリウム減少並びに ALT、AST、ALP 及び T.Chol 増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝組織球内色素沈着<sup>a</sup></li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少</li> <li>・尿潜血</li> <li>・腎及び肝絶対及び比重量増加*</li> <li>・腎尿細管上皮細胞内の色素沈着</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
40 ppm		毒性所見なし

\* : 200 ppm 投与群では統計学的有意差なし

<sup>a</sup> : 沈着色素は、鉄染色で陽性であることを確認。

## (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、40、400 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	13.8	35.7
	雌	1.4	13.6	27.7

死亡例はなかった。1,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の減少 (投与 1~12 週)、RBC、Hb 及び Ht の減少、PLT の増加、ALP、TP 及びβ-Glob の増加、下垂体、膵及び腎絶対及び比重量増加、肝比重量増加、炎症性細胞浸潤並びに褐色色素 (リポフスチン) 沈着を伴う肝細胞肥大が認められた。400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対重量の増加、同群の雌雄各 1 例で肝細胞肥大が認められた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 1.3 mg/kg 体重/日、雌: 1.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

## (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、120 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 18 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 18 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 (計算値<sup>7</sup>)

投与群		20 ppm	120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	6	30
	雌	1	6	30

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に、腎細胞腫瘍の発生頻度は表 20 に示されている。

腫瘍性病変として、600 ppm 投与群の雌で腎細胞腺腫が認められた。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雄で GGT 及び Glu 増加が、雌で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、21、27、28)

(腎発がん機序に関しては[14. (3)]を参照)

<sup>7</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 20)。以下同じ。



表 19 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
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 1～24 週）及び摂餌量減少（投与 1～4 週、9～12 週及び 24 週）</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少</li> <li>・BUN 及びリン増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・T<sub>3</sub> 減少</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・慢性腎症の重篤度化</li> <li>・上皮小体過形成</li> <li>・睪及び精巣動脈炎</li> <li>・前立腺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛汚染（投与 13 週以降）及び粗毛（投与 13 週以降）</li> <li>・体重増加抑制（投与 1～60 週）及び摂餌量減少（投与 1～104 週）</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・T<sub>3</sub> 減少傾向</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> </ul>
120 ppm 以上	・GGT 及び Glu 増加	・慢性腎症の重篤度化
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 腎細胞腫瘍の発生頻度（全動物）

性別	雄				雌			
	0	20	120	600	0	20	120	600
投与群 (ppm)	0	20	120	600	0	20	120	600
検査数	70	68	70	69	70	68	70	69
腎細胞腺腫	0	1	0	0	0	0	0	10*
腎細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	2

\* : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

#### (4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.20	13.5	67.1
	雌	2.86	16.5	84.6

各投与群で認められた毒性所見は表 22 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。

雄においては、用量の増加に伴って、傾向検定では死亡率に統計学的に有意な上昇傾向 (p<0.05) が認められたが、対照群との群間比較では統計学的有意差は認められなかった。雌においては対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で尿細管拡張が、雄で腎比重量増

加等、雌で腎絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：2.20 mg/kg 体重/日、雌：2.86 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、3）

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・被毛汚れ（投与 9 週以降） ・腎絶対重量増加	・被毛汚れ（投与 9 週以降） ・腎比重量増加
100 ppm 以上	・飲水量増加 ・腎比重量増加 ・尿細管拡張（好酸性物質を含む）	・腎絶対重量増加 ・尿細管拡張（好酸性物質を含む）
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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 25 又は 28 匹）を用いた混餌（原体：0、35、200 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	200 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.3	13.1	38.1
		雌	2.8	15.8	46.1
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.6	14.6	44.2
		雌	2.8	15.7	46.8

親動物では、600 ppm 投与群の雌雄（P、F<sub>1</sub> 世代）で体重増加抑制（P 雌雄：投与 1～8 日以降）及び摂餌量減少（P 雄：投与 8～10 日以降、P 雌：投与 17～20 日以降）が認められた。

児動物では、いずれの世代も検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、親動物では雌雄とも 200 ppm（P 雄：13.1 mg/kg 体重/日、P 雌：15.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：14.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：15.7 mg/kg 体重/日）、児動物では雌雄とも本試験の最高用量 600 ppm（P 雄：38.1 mg/kg 体重/日、P 雌：46.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：44.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：46.8 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、3）

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 又は 32 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、20、50、70 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が

実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で5例（妊娠11、13、15、16及び17日に各1例）が死亡、70 mg/kg 体重/日投与群で1例（妊娠14日）が一般状態の悪化のため切迫と殺された。70 mg/kg 体重/日以上投与群で胃腸管の液体充満、赤色化又は暗色化及び噴門付近の緑色層が認められた。また、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠6～9日以降）、摂餌量減少（妊娠6～9日以降）及び全胚吸収個体数の増加が認められた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群で低体重が、50 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚損失率の上昇、子宮内死亡数の増加及び着床数に対する生存胎児数の割合の低下が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2、3）

### （3）発生毒性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌24匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、3.3、10、30及び90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MHEC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 mg/kg 体重/日投与群で鎮静（妊娠6日以降）及び運動失調（妊娠7日以降）等の全身症状が認められ、妊娠7～15日の間に全例が死亡し、剖検では実質臓器の蒼白及び腸の出血性液体充満が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少（妊娠6日以降）が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠6～15日）が認められた。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胎盤重量減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも3.3 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、3）

### （4）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌17匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、10、25及び40 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0、10、25及び40 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ0、4、3及び4例の死亡が認められたが、これらは誤投与及び偶発的な原因で死亡したと考えられた。40 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠6～9日）及び流産（3例：妊娠18、19及び22日に各1例）が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠6～9日以降）及び摂餌量減少（妊娠6～9日以降）が認められた。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で早期吸収胚数の増加に起因する着床後胚損失率の上昇及び生存胎児数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 25 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、3)

### (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 12 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、3.3、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MHEC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 mg/kg 体重/日投与群で鎮静 (妊娠 6 日)、歩行失調 (妊娠 6 日)、流動又は液状便 (妊娠 7 日) 並びに体重減少及び摂餌量減少 (妊娠 6 日) が認められ、妊娠 8~12 日に全例が死亡 (妊娠 8 日: 2 例、妊娠 9 日: 6 例、妊娠 10 日: 3 例、妊娠 12 日: 1 例) し、剖検では実質臓器の蒼白及び腸の液体充満が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制 (妊娠 6~18 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 7 日以降)、早期胚吸収数の増加、着床後胚損失率の上昇並びに胎盤重量の減少が認められた。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で胎児数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 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、3)

## 1 3. 遺伝毒性試験

ジチアノン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスを用いた宿主経路復帰突然変異試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、ラット及びマウスを用いた小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験及びコメット試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。

遺伝子突然変異に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験で 3 試験のうち 1 試験で、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験では 2 試験のうち 1 試験で陽性であった。肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験では DNA 損傷性は認められなかった。染色体異常に関しては、*in vitro* 染色体異常試験で陽性の結果が得られたが、ラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット及びマウスの骨髓細胞を用いた *in vivo* 小核試験並びにラット腎臓をターゲットとしたコメット試験では全て陰性であった。*in vitro* 試験の代謝活性化系存在下で認められた陽性反応は、代謝物のナフトキノン体に起因する可能性も考えられるが、肝 UDS 試験及び *in vivo* 試験では全て陰性であったことから、ジチアノンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、3、27~29)

表 24 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	10~2,000 µg/ディスク	陰性
DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	10.2~1,000 µg/ディスク(-S9) 20.5~2,000 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)	1.0~333.3 µg/プレート(-S9) 33.3~3,333.3 µg/プレート (+S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	・TA98、TA1537 及び TA1538 : 0.3~66.6 µg/プレート(-S9) 10~2,000 µg/プレート(+S9) ・TA1535 : 0.1~20 µg/プレート(-S9) 10~2,000 µg/プレート(+S9) ・TA100 : 1.0~333.3 µg/プレート(-S9) 10~3,333.3 µg/プレート(+S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	・TA98、TA1537 : 0.10~3.20 µg/プレート(-S9) 3.75~120 µg/プレート(+S9) ・TA100、TA1535 : 0.05~1.60 µg/プレート(-S9) 3.75~120 µg/プレート(+S9) ・WP2 <i>uvrA</i> : 0.80~25.6 µg/プレート(-S9) 7.50~240 µg/プレート(+S9)	陽性 <sup>1)</sup>
復帰突然変異試験 <参考資料 <sup>8)</sup> >	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.1~5 µg/プレート(+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験 ( <i>Hgp</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	0.020~0.200 µg/mL(-S9) 0.060~0.600 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
遺伝子突然変異試験 ( <i>Hgp</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	0.03~1.33 µg/mL(-S9) 0.10~1.33 µg/mL (+S9) (2 時間処理)	陽性 <sup>2)</sup>
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	①0.600 µg/mL (-S9) 5.00 µg/mL (+S9) (7 時間処理) ②0.025~0.600 µg/mL (-S9) 0.500~5.00 µg/mL (+S9) (18 時間処理) ③0.300 µg/mL(-S9) 3.50 µg/mL(+S9) (28 時間処理)	陽性 <sup>3)</sup>
UDS 試験	Wistar ラット初代培養 肝細胞	0.1~20.0 µg/mL	陰性

<sup>8)</sup> 最高用量が不足していることから、参考資料とした。

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
宿主 経路	復帰突然 変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50 及び 200 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット(肝細胞) (一群雌 3 匹)	25 及び 50 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 3 及び 14 時間後に採取、4 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①75(雌)及び 150(雄) mg/kg 体 重 (投与 6 時間後に採取) ②25(雌)、50(雌雄)、75(雌)、 100(雄)及び 150(雄) mg/kg 体 重 (投与 24 時間後に採取) ③75(雌)及び 150(雄) mg/kg 体 重 (投与 48 時間後に採取) (いずれも単回経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①1 及び 10 mg/kg 体重 (投与 24 時間後に採取) ②100 mg/kg 体重 (投与 24、48 及び 72 時間後に 採取) (いずれも単回経口投与)	陰性
	染色体異常 試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄雌雄各 5 匹)	22.3、106.0 及び 393.5 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、24 及び 48 時間後に採 取)	陰性
	コメット試験	SD ラット(腎臓) (一群雌雄各 6 匹)	20、50、100 及び 200 mg/kg 体 重 (単回経口投与) (投与 6 及び 24 時間後に採取)	陰性
	コメット試験 <参考資料 <sup>9</sup> >	Wistar ラット(腎臓) (一群雌雄各 5~10 匹)	①12.5、25 及び 50 mg/kg 体重 (雌雄) (投与 6 及び 24 時間後に採取) ②25、50 及び 75 mg/kg 体重(雌) (投与 24 時間後に採取) ③75 mg/kg 体重(雌) (投与 24 時間後に採取) (いずれも単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : +S9 において TA98 及び TA1537 株で陽性

2) : +S9 において陽性 (4 回の試験で 2 回陽性)

3) : +/-S9 において陽性

原体混在物 D7 及び D8 の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに原体混在物 D8  
のマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

<sup>9</sup> 実験手技に技術的な問題があり、結果の再現性が低いことから、参考資料とした。

結果は表 25 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 9、17～19）

表 25 遺伝毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
原体混在物 D7	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プレート法 20～5,000 µg/プレート(+/-S9)</li> <li>・プレインキュベーション法① TA1535：2～500 µg/プレート(-S9) 10～2,500 µg/プレート(+S9) TA98、TA100、TA1537 及び WP2 <i>uvrA</i>：20～5,000 µg/プレート(+/-S9)</li> <li>・プレインキュベーション法② TA100 及び TA1535：4～5,000 µg/プレート(+/-S9) TA1537：0.8～1,000 µg/プレート(+/-S9)</li> </ul>	陰性
原体混在物 D8	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プレート法 TA98、TA100、TA1535、TA1537：0.1～33 µg/プレート(+/-S9) WP2 <i>uvrA</i>：33～5,000 µg/プレート(+/-S9)</li> <li>・プレインキュベーション法 TA98、TA100、TA1535、TA1537：0.01～3.3 µg/プレート(+/-S9) WP2 <i>uvrA</i>：0.33～100 µg/プレート(+/-S9)</li> </ul>	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) ①一群雌雄各 6 匹 ②一群雄 6 匹	<ul style="list-style-type: none"> <li>①雄：62.5、125、250 mg/kg 体重 雌：125、250、500 mg/kg 体重 (投与 24 時間後に採取)</li> <li>②雄：62.5、250 mg/kg 体重 (投与 48 時間後に採取) (いずれも単回強制経口投与)</li> </ul>	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 光感作性試験（モルモット）

Iva：PDH モルモット（一群雌 8 匹）及び Hartley モルモット（一群雌雄各 5

四) を用いて、光感作性試験が実施されたが、いずれの試験でも光照射によって感作性は増強されなかった。(参照 2、3)

## (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) にジチアノン を 28 日間混餌 (原体 : 0 及び 600 ppm、平均検体摂取量は雄 : 58.7 mg/kg 体重/日、雌 : 61.1 mg/kg 体重/日) 投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

投与群では、雌雄で肝絶対及び比重量増加 (雌では統計学的有意差なし)、雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で体重増加抑制が認められたが、肝薬物代謝酵素活性に投与による影響は認められなかった。(参照 2)

## (3) 腎発がん機序に関する試験 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、雌雄で慢性腎症の悪化、雌で腎腫瘍が認められたので、腎臓に対する傷害性及び発がん機序に関する試験が実施された。

### ① 7 日間混餌投与試験

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) にジチアノン を 7 日間混餌 [原体 : 0、120、600 及び 1,080 ppm、平均検体摂取量 : 0、12、60、108 mg/kg 体重/日 (計算値)] 投与し、投与 2、4 及び 7 日にと殺して、腎臓について検査が実施された。

1,080 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少傾向 (投与 2 及び 4 日) 及び腎比重量増加 (投与 2、4 及び 7 日) が、雄で体重増加抑制 (投与 2、4 及び 7 日) が、600 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮水腫性変性 (投与 4 及び 7 日) が認められた。また、水腫性変性に続く腎尿細管上皮細胞の再生が認められた。観察された腎病変は雄より雌で重篤であった。また、電顕検査により、腎尿細管上皮細胞におけるミトコンドリアの傷害が観察された。

近位尿細管上皮水腫性変性は投与 2 日には認められず、投与 4 及び 7 日に認められたが、ジチアノン又はその代謝物が腎臓に比較的高濃度で長時間分布すること及び認められた所見の程度が強いことから、食品安全委員会農薬専門調査会は本所見が単回経口投与等により生ずる可能性があるかと判断した。(参照 2、3)

### ② 28 日間混餌投与試験

SD ラット (一群雌 5 匹) にジチアノン を 28 日間混餌 [原体 : 0、20、120 及び 600 ppm、平均検体摂取量 : 0、2、12、60 mg/kg 体重/日 (計算値)] 投与し、投与 7、14 及び 28 日にと殺して、腎臓について検査が実施された。また、と殺 7 日前から 1 週間 BrdU を持続投与した。

600 ppm 投与群で腎絶対重量増加傾向及び比重量増加 (投与 7、14 及び 28 日)、近位尿細管水腫性変性 (投与 7、14 及び 28 日) 並びに再生尿細管 (投与 7、14



及び 28 日) が認められた。腎における BrdU 標識細胞数は 600 ppm 投与群で有意に増加した。

腎発がん機序に関する試験①及び②[14. (3)①及び②]から、ジチアノン投与による尿細管傷害及びその後の細胞の再生が、雌ラットにおける腎腫瘍発生の誘因となっていることが示唆された。(参照 2)

### ③ 腎細胞の細胞増殖活性試験 (ラット)

#### a. 7 日間混餌投与試験

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) にジチアノンを 7 日間混餌 (原体 : 0、120 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与する試験が実施された。また、と殺 7 日前から 1 週間 BrdU を持続投与した。

表 26 7 日間混餌投与試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.5	32.6
	雌	8.0	40.6

死亡例は認められなかった。600 ppm 投与群の雌で腎絶対及び比重量増加、肝比重量増加並びに尿細管上皮細胞空胞変性が、120 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮細胞 (好塩基性) 増加が認められた。

BrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性は、600 ppm 投与群の雌及び 120 ppm 以上投与群の雄で、いずれも腎髄質外層外帯において認められた。

TUNEL 免疫染色によるアポトーシス検査では、120 ppm 以上投与群の雄で、腎皮質でアポトーシス増加が認められた。雌ではアポトーシス増加は認められなかった。(参照 2)

#### b. 28 日間混餌投与試験

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) にジチアノンを 28 日間混餌 (原体 : 0、120 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与する試験が実施された。また、と殺 7 日前から 1 週間 BrdU を持続投与した。

表 27 28 日間混餌投与試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.8	33.5
	雌	8.2	43.5

死亡例は認められなかった。600 ppm 投与群の雄で肝及び腎絶対及び比重量増加が、雌で体重増加抑制 (投与 14 日以降)、腎比重量増加及び尿細管上皮細胞

空胞変性が、120 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管上皮細胞増加（好塩基性）が認められた。

BrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性は、600 ppm 投与群の雌及び 120 ppm 以上投与群の雄で認められた。

TUNEL 免疫染色によるアポトーシス検査では、600 ppm 投与群の雄で腎臓髄質外層外帯において、600 ppm 投与群の雌で腎臓皮質においてアポトーシス増加が認められた。

以上から、ジチアノンを 7 又は 28 日間混餌投与したラットの腎臓において、雌雄とも尿細管上皮細胞に水腫性変性又は空胞変性が認められ、投与初期から細胞増殖活性上昇が認められた。腎臓における腫瘍発生率の増加の一因として、細胞毒性に由来する二次的影響が考えられた。（参照 2）

#### （4）DNA 共有結合試験

SD ラットを用いて、DNA 共有結合試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 2）

表 28 DNA 共有結合試験

対象	処理濃度・投与量 <sup>1)</sup>	結果
SD ラット(肝臓及び腎臓) (一群雌 3 匹)	①2.2 及び 8.8 mg/kg 体重 ②1.7 及び 7.0 mg/kg 体重 (投与 24 時間後に採取)	陰性

<sup>1)</sup>：試験①ではジチアノンのナフトキノロン環の 5 及び 10 位の炭素をそれぞれ <sup>14</sup>C で標識したもの、試験②ではジチアノンの 2,3-シアノ基の炭素をそれぞれ <sup>14</sup>C で標識したものをを用いた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジチアノン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（うめ）、急性毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  又は  $^{13}\text{C}$  で標識したジチアノンを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジチアノンは速やかに吸収され、吸収率は 38.9%~45.9%であった。吸収されたジチアノンは速やかに排泄され、投与後 48 時間で 90%TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。体内では消化管、腎臓、肝臓及び卵巣に比較的多く分布したが、いずれも速やかに排泄された。排泄物中に未変化のジチアノンは認められず、代謝物として尿中に AB 及び B、糞中に B、C 及び D が認められ、ほかに多くの少量代謝物が認められた。

$^{14}\text{C}$  又は  $^{13}\text{C}$  で標識したジチアノンの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のジチアノンであった。ほうれんそうでのみ、代謝物 E、F、G 及び H が検出されたが、いずれも 2%TRR 以下であった。

ジチアノンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるジチアノンの最大残留値は、国内においては温州みかん（果皮）の 12.4 mg/kg、海外においてはとうがらし（葉部）の 25.0 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジチアノン投与による影響は、主に腎臓（慢性腎症、尿細管拡張等）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌に腎腫瘍の発生が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジチアノン（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 29 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 30 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 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。

また、ジチアノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量 10 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 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合

(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①及び②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR (2010 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	腎発がん機序に関する試験
(動物種)	ラット
(期間)	7日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2010 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量) 1 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

ARfD 0.12 mg/kg 体重  
(ARfD 設定根拠資料) 腎発がん機序に関する試験  
(動物種) ラット  
(期間) 7 及び 28 日間  
(投与方法) 混餌  
(無毒性量) 12 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

< EPA (2006 年) >

cRfD 0.006 mg/kg 体重/日  
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合  
(動物種) ラット  
(期間) 2 年間  
(投与方法) 混餌  
(無毒性量) 6 mg/kg 体重/日  
(不確実係数) 1,000  
(ウサギを用いた発生毒性試験が適切に実施されなかったことによる不確実係数 10 の追加)

aRfD 設定の必要なし  
(一般の集団)

aRfD 0.02 mg/kg 体重  
(13~49 歳の女性)  
(aRfD 設定根拠資料) 発生毒性試験  
(動物種) ラット  
(期間) 妊娠 6~15 日  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 20 mg/kg 体重/日  
(不確実係数) 1,000  
(ウサギを用いた発生毒性試験が適切に実施されなかったことによる不確実係数 10 の追加)

< 豪州 >

ADI 0.007 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.66 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 21～26)

表 29 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) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、180、1,080 ppm 雄：0、2.53、14.6、 86.7 雌：0、2.97、16.3、 99.5	14.6  雌雄：体重増加抑制、 腎臓、肝臓及び甲状腺絶対及び比重量増加等 雌：尿細管上皮細胞 変性及び過形成	/	雄：14.6 雌：16.3  雌雄：体重減少及び 体重増加抑制	雄：14.6 雌：16.3  雌雄：体重増加抑制 等	雄：14.6 雌：16.3  雌雄：体重増加抑制 等
	28 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、15、30、60	15  肛門生殖器周辺尿汚 染等  (亜急性神経毒性は 認められない)	15  (亜急性神経毒性は 認められない)	/	雌雄：15  雌雄：肛門生殖器周 辺尿汚染  (亜急性神経毒性は 認められない)	雌雄：15  雌雄：肛門生殖器周 辺尿汚染  (亜急性神経毒性は 認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、120、600 ppm 雌雄：0、1、6、30	1  雌：腎障害  雌で腎腫瘍増加	1.0  腎臓に対する慢性毒 性  雌で腎腫瘍増加	6  雌雄：体重増加抑制、 腎比重量増加等  雌で腎細胞腺腫増加	雌雄：1  雄：GGT 及び Glu 増加 雌：慢性腎症  雌で腎細胞腺腫発生 増加	雌雄：1  雄：GGT 及び Glu 増加 雌：慢性腎症  雌で腎腫瘍発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				参考 (農薬抄録)
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	
	2世代 繁殖試験	0、35、200、600 ppm	親動物：9 児動物：27.6	親動物 雄：9.0 雌：11.4 児動物 雄：27.6 雌：34.9	親動物 雄：12.6 雌：14.5 児動物 雄：37.8 雌：42.7	親動物 P雄：13.1 P雌：15.8 F <sub>1</sub> 雄：14.6 F <sub>1</sub> 雌：15.7 児動物 P雄：38.1 P雌：46.1 F <sub>1</sub> 雄：44.2 F <sub>1</sub> 雌：46.8	親動物 P雄：13.1 P雌：15.8 F <sub>1</sub> 雄：14.6 F <sub>1</sub> 雌：15.7 児動物 P雄：38.1 P雌：46.1 F <sub>1</sub> 雄：44.2 F <sub>1</sub> 雌：46.8
		P雄：0、2.3、 13.1、38.1 P雌：0、2.8、 15.8、46.1 F <sub>1</sub> 雄：0、2.6、 14.6、44.2 F <sub>1</sub> 雌：0、2.8、 15.7、46.8	親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見な し	親動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 児動物：毒性所見な し	親動物：体重減少、 体重増加抑制及び摂 餌量減少 児動物：毒性所見な し	親動物 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 児動物：毒性所見な し	親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見な し
	発生毒性 試験	0、20、50、70、100	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20
			母動物： 体重増加抑制等 胎児：胚吸収増加等	胎児：胚吸収増加等	母動物：体重減少、 体重増加抑制及び摂 餌量減少 胎児：着床後胚損失 率上昇等	母動物：体重増加抑 制等 胎児：着床後胚損失 率上昇等	母動物： 体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失 率上昇等



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	率上昇等	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、2.20、13.5、 67.1 雌：0、2.86、16.5、 84.6	3 雌雄：腎絶対及び比 重量増加等  (発がん性は認められない)	/	15 雄：死亡率上昇、腎 障害重篤化 雌：腎重量増加、腎 障害重篤化  (発がん性は認められない)	雄：2.20 雌：2.86 雌雄：尿細管拡張等  (発がん性は認められない)	雄：2.20 雌：2.86 雌雄：慢性腎症等  (発がん性は認められない)
	発生毒性 試験	0、3.3、10、30、90	/	/	/	母動物及び胎児：3.3 母動物：体重増加 抑制 胎児：骨化遅延  (催奇形性は認められない)	母動物：3.3 胎児：10 母動物：体重増加 抑制 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、25、40	母動物：10 胎児：25  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：着床後胚損失率上昇等  (催奇形性は認められない)	母動物：10 児動物：25  胎児：着床後胚損失上昇等  (催奇形性は認められない)	/	母動物：10 胎児：25  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：着床後胚損失率上昇等  (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：25  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：着床後胚損失率上昇等  (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、3.3、10、30、90	/	/		母動物及び胎児：10  母動物： 体重増加抑制等 胎児：胎児数減少  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10  母動物： 体重増加抑制等 胎児：胎児数減少  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000 ppm ----- 雄：0、0.63、2.95、 12.6 雌：0、0.66、3.0、 12.6	2.95  雌雄：ALP 増加等	/	雄：2.95 雌：3.00  雌雄：ALP 増加等	雄：2.95 雌：3.00  雌雄：ALP 増加等	雄：2.95 雌：3.00  雌雄：ALP 増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				参考 (農薬抄録)
			JMPR	EFSA	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	
	1年間慢性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.5、6.7、28.3 雌：0、1.6、7.6、35.0	7.3 雌雄：腎及び肝重量増加	1.6 肝臓及び腎臓に対する影響	雄：6.7 雌：7.6 雌雄：肝及び腎絶対及び比重量増加、ALP 増加等	雄：6.7 雌：1.6 雄：RBC 及び Hb 減少等 雌：肝細胞肥大等	雄：6.7 雌：1.6 雄：RBC、Hb 減少等 雌：RBC、Cre 減少等
	2年間慢性毒性試験	0、40、400、1,000 ppm 雄：0、1.3、13.8、35.7 雌：0、1.4、13.6、27.7				雄：1.3 雌：1.4 雌雄：肝絶対重量増加等	雄：1.3 雌：1.4 雌雄：肝絶対重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1.0 ADI : 0.01 SF : 100	NOAEL : 6 UF : 1,000 cRfD : 0.006	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/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年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

<sup>1)</sup>：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。

表 30 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験	雄：0、30、100、300	— 異常歩行等
	急性毒性試験①	雌雄：0、100、200、400、600、800、1,000	雌雄：— 雌雄：鎮静等
	急性毒性試験②	雌雄：100、400、600、1,000、5,000	雌雄：— 雌雄：鎮静等
	急性毒性試験③	雌：50、300、500	— 呼吸困難等
	発生毒性試験	0、20、50、70、100	母動物：20 母動物：体重増加抑制等 <sup>2)</sup>
	腎発がん機序に関する試験	雌雄：0、12、60、108	雌雄：12 雌雄：近位尿細管上皮水腫性変性
マウス	急性毒性試験	雌雄：0、100、200、400、800、1,600	雌雄：100 雌雄：鎮静等
	発生毒性試験	0、3.3、10、30、90	母動物：30 母動物：鎮静、運動失調、体重増加抑制等
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、25、40	母動物：10 母動物：体重増加抑制等 <sup>2)</sup>
	発生毒性試験②	0、3.3、10、30、90	母動物：10 母動物：体重増加抑制等 <sup>2)</sup>
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①及び②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

—：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<sup>2)</sup> 強制経口投与による検体の局所刺激による影響の可能性が考えられたが、全身影響による所見である可能性が否定できないことから、ARfD のエンドポイントとした。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略号	化学名
B	アミノナフトキノン体	2-アミノ-1,4-ナフトキノン
C	チオフェン体	4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロナフト[2,3-b] チオフェン-2,3-ジカルボニトリル
D	ヒドロキシメルカプト ナフトキノン体	2-ヒドロキシ-3-メルカプト-1,4-ナフトキノン
E	ヒドロキシナフトキノン体	2-ヒドロキシナフトキノン
F	ジアミド体	5,10-ジオキソ-5,10-ジヒドロ-ナフト[2,3-b] チオフェン-2,3-ジカルボキサミド
G	ジヒドロキシナフトキノン体	2,3-ジヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
H	フタル酸	フタル酸
I	フタルジアルデヒド	フタルジアルデヒド
J	ベンゼンジメタノール体	1,2-ベンゼンジメタノール
AA	—	<i>N</i> -[(5,10-ジオキソ-3,4,5,10-テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ナフト [2,3-b][1,4]チアジン-3-イル)カルボニル]グリシン
AB	—	4-ヒドロキシナフタレン-1-イルグルクロン酸
AH	ナフトキノン	1,4-ジヒドロ-1,4-ジケトナフタレン
D7	原体混在物	—
D8	原体混在物	—

<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
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
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
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MHEC	メチルヒドロキシエチルセルロース
NA	ノルアドレナリン
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

TUNEL	TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ジチアノン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいこん <sup>a</sup> [露地] (根部) 2001年度	1	520 <sup>WP</sup>	3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
だいこん <sup>a</sup> [露地] (葉部) 2001年度	1	520 <sup>WP</sup>	3	35	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	
	1			42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
はくさい <sup>a</sup> (茎葉部) 2001年度	1	260 <sup>WP</sup> + 390 <sup>WP</sup> + 520 <sup>WP</sup>	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			42	0.03	0.03	<0.01	<0.01	
トマト <sup>a</sup> [施設] (果実) 1977年度	1	780 <sup>WP</sup>	2	1	<0.05	<0.05	0.09	0.09	
				3	<0.05	<0.05	0.06	0.06	
				7	<0.05	<0.05	0.13	0.12	
				14	<0.05	<0.05	0.09	0.08	
	1		780 <sup>WP</sup>	4	1	<0.05	<0.05	0.08	0.08
					3	<0.05	<0.05	0.09	0.08
					7	<0.05	<0.05	0.11	0.10
					14	<0.05	<0.05	0.06	0.05
	1	780 <sup>WP</sup>	4	1	<0.05	<0.05	0.20	0.20	
				3	<0.05	<0.05	0.17	0.16	
				7	<0.05	<0.05	0.14	0.13	
				14	<0.05	<0.05	0.13	0.13	
1	780 <sup>WP</sup>	4	1	0.06	0.06	0.03	0.02		
			3	<0.05	<0.05	0.16	0.16		
			7	<0.05	<0.05	0.13	0.12		
			14	<0.05	<0.05	0.07	0.06		
きゅうり <sup>a</sup> [施設] (果実) 1977年度	1	520 <sup>WP</sup>	4	1	0.11	0.11	0.14	0.13	
				3	0.08	0.08	0.13	0.12	
				7	0.08	0.06	0.07	0.06	
	1	780 <sup>WP</sup>	4	1	0.13	0.12	0.19	0.18	
				3	0.11	0.11	0.16	0.14	
				7	0.08	0.08	0.12	0.12	
すいか [施設] (果実) 1998年度	1	1,944 <sup>WP</sup>	5	1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
	1			1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	



作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジチアノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん [露地] (果肉) 1984年度	1	4,200 <sup>WP, a</sup>	3	14 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				30	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				45	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
			5 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
	30	<0.04		<0.04	<0.01	<0.01		
	45	<0.04		<0.04	<0.01	<0.01		
	1	3,500 <sup>WP</sup>	3	16 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
				32	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01
46				<0.04	<0.04	0.01	0.01	
5 <sup>a</sup>			16 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	0.03	0.03	
	32	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01			
	46	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01			
みかん [露地] (果皮) 1984年度	1	4,200 <sup>WP, a</sup>	3	14 <sup>a</sup>	8.05	7.86	10.6	9.42
				30	2.12	2.09	3.57	3.49
				45	2.16	2.15	2.75	2.60
			5 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	3.49	3.44	5.83	5.64
	30	5.05		4.94	6.13	5.42		
	45	5.44		5.40	4.74	4.46		
	1	3,500 <sup>WP</sup>	3	16 <sup>a</sup>	10.4	10.2	13.2	13.1
				32	5.96	5.95	4.83	4.68
46				2.64	2.56	2.20	1.72	
5 <sup>a</sup>			16 <sup>a</sup>	6.70	6.64	9.44	9.23	
	32	3.37	3.34	1.29	1.20			
	46	1.80	1.79	3.17	2.89			
温州みかん [施設] (果肉) 1990年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	21 <sup>a</sup>	0.24	0.23	0.21	0.20
				30	0.06	0.05	0.09	0.09
	1		3	20 <sup>a</sup>	0.08	0.08	0.11	0.11
				29 <sup>a</sup>	0.06	0.06	0.05	0.04
温州みかん [施設] (果皮) 1990年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	21 <sup>a</sup>	15.8	15.5	12.9	12.8
				30	12.2	11.6	12.4	12.3
	1		3	20 <sup>a</sup>	1.57	1.54	2.23	2.06
				29 <sup>a</sup>	2.69	2.64	2.79	2.64
夏みかん (果肉) 1990年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	23 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02	0.01	0.01
				32	<0.02	<0.02	0.01	0.01
				45	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				60	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1	3	20 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02	0.02	0.02	
			30	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
			46	<0.02	<0.02	0.08	0.08	
			60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ジチアノン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
夏みかん (果皮) 1990年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	23 <sup>a</sup>	3.78	3.77	4.40	4.10	
				32	3.45	3.40	3.74	3.72	
				45	1.17	1.14	2.82	2.66	
				60	3.24	3.14	4.18	4.11	
	1		3	20 <sup>a</sup>	4.95	4.73	3.66	3.42	
				30	4.29	4.18	4.86	4.61	
				46	3.50	3.50	3.93	3.78	
				60	3.57	3.44	4.37	4.30	
夏みかん (全果実) 1990年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	23 <sup>a</sup>	1.11	1.11	1.24	1.16	
				32	1.01	1.00	1.05	1.05	
				45	0.35	0.34	0.80	0.76	
				60	0.95	0.92	1.18	1.16	
	1		3	20 <sup>a</sup>	1.55	1.48	1.18	1.11	
				30	1.34	1.31	1.56	1.48	
				46	1.10	1.10	1.31	1.26	
				60	1.12	1.08	1.41	1.38	
かぼす [無袋] (果実) 2001年度	1	2,560 <sup>SC</sup>	3	21 <sup>a</sup>	/	/	2.35	2.26	
				28 <sup>a</sup>			2.53	2.46	
				42			0.94	0.94	
すだち [無袋] (果実) 2001年度	1	1,600 <sup>SC</sup>	3	21 <sup>a</sup>	/	/	1.30	1.20	
				28 <sup>a</sup>			0.88	0.84	
				42			0.71	0.66	
りんご [無袋] (果実) 1986年度	1	3,500 <sup>WP</sup>	1	46 <sup>a</sup>	0.13	0.12	0.12	0.12	
				61	0.04	0.04	0.09	0.09	
				91	0.03	0.03	<0.03	<0.03	
	45 <sup>a</sup>			0.08	0.08	0.14	0.13		
	60			0.06	0.06	0.06	0.06		
	90			<0.02	<0.02	<0.03	<0.03		
	1	3,500 <sup>WP</sup>	3	46 <sup>a</sup>	0.08	0.08	0.07	0.06	
				61	0.04	0.04	0.05	0.05	
				91	0.03	0.02	<0.03	<0.03	
				45 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.06	0.05	
				60	<0.02	<0.02	0.03	0.03	
				90	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
りんご [無袋] (果実) 1991年度	1	2,800 <sup>SC</sup>	3	60	0.17	0.16	0.17	0.16	
				90	0.01	0.01	0.04	0.04	
	1	2,800 <sup>SC</sup> × 2 + 4,900 <sup>WP, a</sup>	3	3	60	0.07	0.06	0.09	0.08
					60	0.07	0.06	0.09	0.08
					60	0.07	0.06	0.09	0.08
					60	0.07	0.06	0.09	0.08

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジチアノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [無袋] (果実) 1991年度	1	2,400 <sup>SC</sup>	3	60 90	0.13 <0.01	0.12 <0.01	0.05 0.01	0.05 0.01
	1	2,400 <sup>SC</sup> ×2 + 4,200 <sup>WP, a</sup>	3	60	0.03	0.02	0.03	0.03
りんご [無袋] (果実) 1992年度	1	2,800 <sup>SC</sup>	3	60	/	/	0.06	0.05
	1			60			0.06	0.05
	1	2000 <sup>SC</sup>	3	59 <sup>a</sup>			0.08	0.07
	1		3	60			0.06	0.06
	1		3	59 <sup>a</sup>			0.05	0.04
	1		3	60			0.16	0.16
なし [無袋] (果実) 1980年度	1	4,200 <sup>WP</sup>	3	30 <sup>a</sup>	0.32	0.32	0.16	0.14
				44 <sup>a</sup>	0.14	0.13	0.18	0.18
				62	0.08	0.08	0.13	0.12
	1			36 <sup>a</sup>	0.27	0.24	0.16	0.16
				50	0.17	0.16	0.24	0.23
				66	0.22	0.22	0.20	0.19
	1	4,200 <sup>WP</sup>	5	30 <sup>a</sup>	0.41	0.38	0.46	0.45
				44 <sup>a</sup>	0.16	0.16	0.25	0.24
62				0.17	0.15	0.14	0.14	
36 <sup>a</sup>				0.50	0.49	0.16	0.16	
なし [無袋] (果実) 1985年度	1	2,100 <sup>WP</sup>	3	14 <sup>a</sup>	0.51	0.51	1.03	1.02
				30 <sup>a</sup>	0.15	0.14	0.05	0.04
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
	1			14 <sup>a</sup>	0.80	0.78	0.89	0.78
				30 <sup>a</sup>	0.48	0.46	0.10	0.10
				45	0.18	0.18	0.01	0.01
1	2,100 <sup>WP</sup>	5	14 <sup>a</sup>	0.78	0.76	1.49	1.48	
			30 <sup>a</sup>	0.16	0.16	0.04	0.03	
			45	0.03	0.03	0.03	0.03	
			14 <sup>a</sup>	0.84	0.84	1.93	1.86	
なし [無袋] (果実) 1987年度	1	2,100 <sup>WP</sup>	5	30 <sup>a</sup>	/	/	0.17	0.15
				45			0.08	0.08
	1			30 <sup>a</sup>			0.20	0.17
				45			0.15	0.12

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジチアノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし [無袋] (果実) 1991年度	1	3,500 <sup>WP</sup>	5	45			0.18	0.13
なし [無袋] (果実) 1991年度	1	3,500 <sup>WP</sup>	5	44 <sup>a</sup>			0.11	0.10
なし [無袋] (果実) 1992年度	1	3,500 <sup>WP</sup>	5	45			0.18	0.13
	1			45			0.18	0.16
	1			45			0.16	0.14
	1			45			0.09	0.08
なし (果実) 1990-1991年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	3	60	0.07	0.07	0.08	0.08
	1			60	0.08	0.08	0.13	0.13
	1			60	0.14	0.12		
	1			60	0.13	0.13		
もも [無袋] (果肉) 1990年度	1	2,667 <sup>SC</sup>	4	7	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				14	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	1			7	<0.02	<0.02	0.05	0.05
				14	<0.02	<0.02	0.02	0.02
もも [無袋] (果皮) 1990年度	1	2,667 <sup>SC</sup>	4	7	31.5	31.0	29.7	29.0
				14	17.3	17.0	20.2	19.8
	1			7	13.3	12.6	15.5	15.4
				14	7.29	7.04	5.61	5.53
ネクタリン [露地、無袋] (果実) 2004年度	1	2,000 <sup>SC</sup>	2	14	0.90	0.88	1.45	1.45
				21	0.63	0.62	1.33	1.32
				28	0.51	0.49	1.29	1.28
	1	3,333 <sup>SC</sup>	2	14	1.53	1.51	1.84	1.84
				21	1.00	0.98	1.72	1.70
				28	0.69	0.67	1.49	1.48
ネクタリン [露地、無袋] (果実) 2005年度	1	1,800 <sup>SC</sup>	1	60	0.24	0.24		
				75	0.04	0.04		
				90	<0.01	<0.01		
	1	2,000 <sup>SC</sup>	1	61	0.20	0.20		
				76	0.28	0.28		
				90	0.09	0.09		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジチアノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ [無袋] (果実) 1988 年度	1	1,050~ 1,400 <sup>WP</sup>	1	45	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				60	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				75	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			2 <sup>a</sup>	45	0.03	0.02	<0.03	<0.03
				60	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
				75	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	1	1,050 <sup>WP</sup>	1	45	0.10	0.10	0.12	0.12
				64	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				73	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			2 <sup>a</sup>	45	0.37	0.36	0.29	0.28
				59	0.09	0.09	0.12	0.12
				73	0.02	0.02	0.03	0.03
1	245 <sup>WP, a</sup>	1	45	/	/	<0.03	<0.03	
			61	/	/	<0.03	<0.03	
			76	/	/	<0.03	<0.03	
		2 <sup>a</sup>	45	/	/	<0.03	<0.03	
			61	/	/	<0.03	<0.03	
			76	/	/	<0.03	<0.03	
うめ [無袋] (果実) 1991 年度	1	1,200 <sup>SC</sup>	1	30	0.24	0.24	0.28	0.28
				45	0.04	0.04	0.03	0.03
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	600 <sup>SC</sup>	1	30	0.07	0.06	0.06	0.06
				45	0.03	0.03	0.03	0.03
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
うめ [露地] (果実) 2013 年度	1	997 <sup>SC</sup>	2	7 <sup>a</sup>	2.64	2.64	/	/
				14	2.35	2.26	/	/
				21	2.55	2.53	/	/
うめ [露地] (果実) 2014 年度	1	1,120 <sup>SC</sup>	2	7 <sup>a</sup>	7.69	7.63	/	/
				14	3.94	3.94	/	/
				21	4.04	4.02	/	/
	1	997 <sup>SC</sup>	2	7 <sup>a</sup>	2.49	2.48	/	/
				14	1.70	1.68	/	/
				21	2.96	2.90	/	/
うめ [露地] (果実) 2015 年度	1	1,120 <sup>SC</sup>	2	7 <sup>a</sup>	6.58	6.52	/	/
				14	3.65	3.60	/	/
				21	2.02	1.93	/	/
	1	840 <sup>SC</sup>	2	7 <sup>a</sup>	3.97	3.88	/	/
				14	2.80	2.72	/	/
				21	1.95	1.87	/	/
いちご <sup>a</sup> [施設] (果実) 1991 年度	1	1,400 <sup>WP</sup>	3	135	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
	1			141	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ジチアノン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちご [施設] (果実) 1991-1993 年度	1	800 <sup>SC</sup>	3 <sup>a</sup>	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			162	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ぶどう (小粒種) [露地、無袋] (果実) 1979 年度	1	1,750 <sup>WP</sup>	2	44 <sup>a</sup>	0.20	0.20	0.28	0.26	
				59 <sup>a</sup>	0.18	0.18	0.19	0.17	
				73 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	0.04	0.04	
				88	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
	1		2	45 <sup>a</sup>	3.37	3.16	4.15	4.14	
				60 <sup>a</sup>	1.88	1.88	3.34	3.31	
				73 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	0.02	0.02	
				88	<0.04	<0.04	0.02	0.02	
	1		4 <sup>a</sup>	44 <sup>a</sup>	0.76	0.76	0.58	0.56	
				59 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	0.04	0.04	
				73 <sup>a</sup>	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
				88	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	
	1		4 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	2.72	2.72	3.69	3.68	
				60 <sup>a</sup>	2.12	2.12	3.58	3.58	
				73 <sup>a</sup>	0.05	0.05	0.02	0.02	
				88	<0.04	<0.04	0.03	0.02	
	1		2	29 <sup>a</sup>	1.62	1.60	1.62	1.61	
				45 <sup>a</sup>	0.80	0.78	0.93	0.92	
				60 <sup>a</sup>	0.17	0.14	0.04	0.04	
	1		2	29 <sup>a</sup>	6.80	6.65	5.01	4.98	
				45 <sup>a</sup>	2.88	2.82	2.09	2.07	
				60 <sup>a</sup>	0.42	0.40	0.29	0.28	
	1		4 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	1.42	1.39	1.67	1.66	
				45 <sup>a</sup>	1.32	1.30	1.07	1.06	
60 <sup>a</sup>		<0.05		<0.05	0.03	0.03			
1	4 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	4.90	4.55	2.50	2.48			
		45 <sup>a</sup>	2.28	2.24	2.66	2.66			
		60 <sup>a</sup>	1.18	1.17	2.30	2.28			
ぶどう (小粒種) [施設、無袋] (果実) 1993 年度	1	6,000 <sup>SC</sup> + 1,600 <sup>SC</sup> × 2	3	60 <sup>a</sup>	0.67	0.64	0.91	0.90	
				75	0.04	0.04	0.05	0.05	
				90	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
	1		6,000 <sup>SC</sup> + 1,600 <sup>SC</sup> × 2	3	60 <sup>a</sup>	1.00	0.98	1.27	1.24
					75	0.13	0.12	0.08	0.08
					90	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	6,000 <sup>SC</sup> + 1,600 <sup>SC</sup> + 2,800 <sup>WP</sup>	3	75	0.06	0.06	0.08	0.08	
				75	0.13	0.13	0.09	0.09	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジチアノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (大粒種) [施設、無袋] (果実) 1993 年度	1	6,000 <sup>SC</sup> + 1,600 <sup>SC</sup> ×2	3	59 <sup>a</sup>	0.20	0.19	0.18	0.18
				77	0.02	0.02	0.06	0.06
				90	0.02	0.02	0.04	0.04
	1	6,000 <sup>SC</sup> + 1,600 <sup>SC</sup> + 2,800 <sup>WP</sup>	3	60 <sup>a</sup>	0.39	0.38	0.31	0.30
				75	0.04	0.04	0.02	0.02
	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
1	77	<0.01	<0.01	0.02	0.02			
1	75	0.11	0.10	0.10	0.10			
かき [無袋] (果実) 1998 年度	1	1,400 <sup>SC</sup>	5	42 <sup>a</sup>	0.46	0.46	0.26	0.24
				59 <sup>a</sup>	0.12	0.12	0.16	0.15
				90	<0.01	<0.01	0.12	0.10
	1	2,800 <sup>SC</sup> , a	5	42 <sup>a</sup>	0.23	0.22	0.52	0.52
				75 <sup>a</sup>	0.16	0.16	0.21	0.19
				90	0.06	0.06	0.14	0.14
	1	2,800 <sup>SC</sup> , a	5	42 <sup>a</sup>	1.01	1.01	0.69	0.68
				59 <sup>a</sup>	0.79	0.79	0.39	0.38
				90	0.39	0.39	0.22	0.22
	1	2,800 <sup>SC</sup> , a	5	42 <sup>a</sup>	0.65	0.64	1.11	1.09
				75 <sup>a</sup>	0.44	0.44	0.40	0.38
				90	0.26	0.26	0.24	0.24
いちじく [露地、無袋] (果実) 2003-2004 年	1	2000 <sup>SC</sup>	3	75	0.04	0.04		
				82	0.03	0.03		
				89	0.01	0.01		
	1	2000 <sup>SC</sup>	3	75	0.06	0.06		
				82	0.03	0.03		
				89	0.03	0.02		

注) 試験には WP : 水和剤、SC : フロアブルを用いた。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・定量限界未満のデータの場合は、定量限界値に<を付して記載した。
- ・農薬の使用量、使用回数又は使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に a を付した。また、適用のない作物又は剤型については、作物に a を付した。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年度	例 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ジチアノン	
					最高値	平均値
とうがらし (果実) 2005年度 (韓国)	3	110 <sup>WDG</sup>	4	1	0.85	0.79
				3	0.73	0.67
				5	0.46	0.38
				7	0.22	0.19
とうがらし (葉部) 2005年度 (韓国)	3	110 <sup>WDG</sup>	4	1	25.0	23.3
				3	13.3	12.5
				5	6.64	6.38
				7	3.52	3.24

注) 試験には WDG：顆粒水和剤を用いた。



<別紙 5 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1 kg)		小児 (1~6 歳) (体重 : 16.5kg)		妊婦 (体重 : 58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
みかん	0.09	17.8	1.60	16.4	1.48	0.6	0.05	26.2	2.36
なつみか んの果皮	4.61	0.1	0.46	0.1	0.46	0.1	0.46	0.1	0.46
なつみか んの果実 全体	1.48	1.3	1.92	0.7	1.04	4.8	7.10	2.1	3.11
その他の かんきつ 類果実	0.94	5.9	5.55	2.7	2.54	2.5	2.35	9.5	8.93
りんご	0.16	24.2	3.87	30.9	4.94	18.8	3.01	32.4	5.18
日本なし	0.31	6.4	1.98	3.4	1.05	9.1	2.82	7.8	2.42
もも	0.05	3.4	0.17	3.7	0.19	5.3	0.27	4.4	0.22
ネクタ リン	1.84	0.1	0.18	0.1	0.18	0.1	0.18	0.1	0.18
うめ	4.02	1.4	5.63	0.3	1.21	0.6	2.41	1.8	7.24
ぶどう	0.13	8.7	1.13	8.2	1.07	20.2	2.63	9.0	1.17
かき	0.14	9.9	1.39	1.7	0.24	3.9	0.55	18.2	2.55
その他の 果実	0.06	1.2	0.07	0.4	0.02	0.9	0.05	1.7	0.10
その他の スパイス	12.3	0.1	1.23	0.1	1.23	0.1	1.23	0.2	2.46
合計			25.2		15.6		23.1		36.4

- ・作物残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数による各試験区のジチアノンの平均残留値の最大値を用いた（参照別紙 3）。
- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 30）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたジチアノンの推定摂取量（µg/人/日）。
- ・『その他かんきつ類果実』の残留値は、かぼす（果実）の値を用いた。
- ・『その他の果実』の残留値は、いちじく（果実）の値を用いた。
- ・『その他のスパイス』の残留値は、温州みかん（果皮）の値を用いた。
- ・すいか及びいちごについては、残留値が定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<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 農薬抄録ジチアノン（殺菌剤）（平成 21 年 9 月 11 日改定）：BASF アグロ株式会社、一部公表
- 3 JMPR : Dithianon : Pesticide residues in food – 1992 evaluations. Part II Toxicology. (1992)
- 4 食品健康影響評価について(平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806001 号)
- 5 Dithianon66%WG の作物（唐辛子）残留性試験：韓国化学試験研究会、2005 年、未公表
- 6 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 6 月 17 日付け府食第 474 号）
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 24 年 11 月 2 日付け厚生労働省告示第 588 号）
- 8 食品健康影響評価について（平成 29 年 8 月 30 日付け厚生労働省発食 0830 第 7 号）
- 9 農薬抄録ジチアノン（殺菌剤）（平成 28 年 2 月 16 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 10 ジチアノン水和剤の作物残留試験成績：BASF ジャパン株式会社、2015 年、未公表
- 11 Wistar 系ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2011 年、未公表
- 12 BAS 216 F（ジチアノン）ーラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
- 13 BAS 216 F（ジチアノン）ーラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）、BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
- 14 BAS 216 F（ジチアノン）ーウサギを用いた急性皮膚刺激性/腐蝕性試験（GLP 対応）、BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
- 15 BAS 216 F（ジチアノン）ーウサギを用いた急性眼刺激性試験（GLP 対応）、BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
- 16 BAS 216 F(ジチアノン)ーモルモットを用いた Maximization 試験(GLP 対応)、BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
- 17 原体混在物 D7 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2007 年、未公表
- 18 原体混在物 D8 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2013 年、未公表
- 19 原体混在物 D8 のマウス骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：Harlan CCR

- (ドイツ)、2013年、未公表
- 20 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
  - 21 JMPR : Dithianon : Pesticide residues in food – 2010 evaluations. Part II Toxicological. (2010)
  - 22 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance dithianon in light of confirmatory data submitted. (2015)
  - 23 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dithianon. (2010)
  - 24 EPA : Dithianon. Human Health Risk Assessment for Proposed Food Uses of the Fungicide on Imported Pome Fruit and Hops. (2006)
  - 25 EPA : Federal Register : Dithianon ; Pesticide Tolerance, P54917-54922 (2006)
  - 26 APVMA : Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. (2017)
  - 27 農薬抄録ジチアノン (殺菌剤) (平成 30 年 6 月 5 日改訂) : BASF ジャパン株式会社、2018 年、一部公表
  - 28 ジチアノンの食品健康影響評価に係る追加提出資料(平成 30 年 4 月 26 日) : BASF ジャパン株式会社、2018 年、未公表
  - 29 ラットの腎臓細胞における *in vivo* コメントアッセイ (GLP 対応) : BioReliance (米国)、2011 年、未公表
  - 30 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

**ジチアノンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成30年10月24日～平成30年11月22日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 ジチアノンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。