

(案)

農薬評価書

ジチアノン

2010年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット①	7
(2) ラット②	9
(3) ヤギ	10
(4) ニワトリ	11
2. 植物体内運命試験	11
(1) りんご	11
(2) オレンジ	12
(3) ほうれんそう	12
(4) 小麦	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 土壌吸着試験	14
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	15
(3) 水中光分解試験（自然水）①	15
(4) 水中光分解試験（自然水）②	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	17

8. 急性毒性試験	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	20
(3) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	20
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(マウス)	24
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	25
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	28
(1) 光感作性試験(モルモット)	28
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)	28
(3) 腎毒性試験(ラット)	28
(4) 腎細胞の細胞増殖活性試験(ラット)	29
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	37
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	42
・参照	43

<審議の経緯>

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	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ネクタリン）
2007年	8月	6日	厚生労働大臣より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）（参照5）
2008年	7月	1日	第17回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照6）
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7）
2009年	9月	30日	第27回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照8）
2010年	2月	12日	第60回農薬専門調査会幹事会（参照9）
2010年	3月	11日	第323回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで） （2009年7月1日から）

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

*：2009年7月9日から

<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	代田真理子	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
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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^{1***}

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
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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
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

¹ 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

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、農薬抄録及び JMPR 資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、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、オレンジ、ほうれんそう及び小麦)、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)、遺伝毒性試験等である。

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: ラット、尿細管拡張: マウス等) 及び肝臓 (肝細胞肥大: イヌ等) 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ような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、遺伝毒性試験及び腎毒性試験の結果から、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、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、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/日であったので、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

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-ジチーイン-2,3-ジカルボニトリル

英名：5,10-dihydro-5,10-dioxonaphtho[2,3-*b*]-1,4-dithiine-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-ジチーイン-2,3-ジカルボニトリル

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

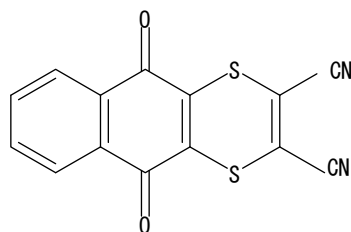
4. 分子式

$C_{14}H_4O_2N_2S_2$

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。

日本においては 1966 年 4 月 5 日に初めて農薬登録された。海外ではドイツ、豪州等で登録が取得されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大（ネクタリン）が申請されており、加えて、インポートトレランスの要請（とうがらし）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009年）及び JMPR 資料（1992年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、3）

各種運命試験[II.1~4]は、ジチアノンのナフトキノンの炭素を ^{14}C で標識したものの（以下「 ^{14}C -ジチアノン」という。）又は ^{13}C で標識したものの（以下「 ^{13}C -ジチアノン」という。）を用いて実施された。標識位置は、特に断りがない場合、ナフトキノンの環の 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ジチアノンに換算した。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①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、 ^{14}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、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 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 時間後には血中放射能濃度は検出限界未満となった。（参照 2、3）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	10 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	
T_{\max} (時間)	6	6	6	6	
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.992	0.813	3.89	3.81	
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	8.4	11.3	9.7	12.3
	β 相	91.4	143.2	71.2	66.1

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吸収率は、38.9~45.9%であった。（参照 2）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -ジチアノンを低用量で単回経口投与し、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、雌雄とも消化管 (内容物を含む、97.0~110 $\mu\text{g/g}$)、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、雌雄とも消化管 (0.028~0.059 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (0.127~0.149 $\mu\text{g/g}$) のみであった。

SD ラット (一群雌雄各 5~6 匹) に、 ^{14}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。比較的放射能濃度が高かったのは、消化管 (0.03~0.05%**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 (0.009~0.014%**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 (0.005~0.008%**TAR**、低用量群 : 0.011~0.016 $\mu\text{g/g}$ 、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}C -ジチアノン及び ^{13}C -ジチアノンの混合物を高用量で単回経口投与した後の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には親化合物は検出されなかった。15 種類の代謝物が確認された。このうち 1.5%**TAR** を超える代謝物は 2~3 種類のみであった。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** 存在した。

糞中には親化合物は検出されなかった。25 以上の代謝物が存在したが、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)④ b.] において、糞中に 40~60%**TAR** が排泄されていることから、糞中の未吸収の親化合物が腸内細菌によって代謝されると考えられた。

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 0.2~0.5%**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) のペンターフルオロベンジル抱合体の存在 (0.6~1.0%**TAR**) が示唆された。

ラット体内における代謝経路は、まずジチアノンのジチイン環の開裂によって代謝物 B、C 及び D が生成され、さらに 1,4-ナフトキノン環の開裂及び抱合化が起こるものと考えられた。(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、 ^{14}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、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みられなかった。排泄は速やかで、投与後 48 時間で 94.2～98.0%TAR が、投与後 120 時間で 95.5～98.8%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。(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 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 ^{14}C -ジチアノン¹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 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量		10 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
尿		31.4	30.1	33.0	23.5
糞		47.6	43.5	60.3	54.6
胆汁		11.6	9.5	7.2	7.5
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
	カーカス ² 及び肝臓	2.41	2.67	1.13	6.56

(2) ラット②

① 分布

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

投与 6 時間後に、肝臓、腎臓、骨髄及び血漿に存在した放射能の合計は、低用量群で 0.681～0.861%TAR、高用量群で 0.258～0.284%TAR であつた。最も放射能が高かつたのは、低用量群では腎臓 (0.353～0.425%TAR) 及び肝臓 (0.267～

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

³ ラット②の試験には、ジチアノンのナフトキノロン環の 5 及び 10 位の炭素を ^{14}C で標識したもの及び 5 又は 10 位の炭素を ^{13}C で標識したものを用いた。

0.304%TAR)、高用量群では肝臓(0.111~0.137%TAR)及び腎臓(0.105~0.120%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、親化合物は検出されなかった。

尿中には10種類の代謝物が同定され、代謝物の総量は19.1~19.7%TARであった。主要代謝物はABで、9.9~12.9%TAR存在したが、それ以外に3%TARを超える代謝物は存在しなかった。Bは0.80~1.52%TAR(B及びAAの合計)であった。

糞中には、9種類の代謝物が同定され、代謝物の総量は5.8~7.3%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。Bは0.82~1.02%TARであった。

血漿、肝臓及び腎臓には2~7種類の代謝物が存在した。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AB(低用量群で0.020~0.059%TAR、高用量群で0.014~0.021%TAR)であった。

本試験結果より想定されたラットにおける代謝経路は、①イオウ基の酸化、②ジチン環の開裂によるナフトキノンの生成、③ナフトキノンの分解による1,4-ジヒドロキシナフタレンの生成及びそれに続くグルクロニル抱合体の形成、④ジチアノンのカルボニトリル基のアミノ基又はカルボキシル基への置換、であると考えられた。(参照2)

③ 尿及び糞中排泄

SDラット(一群雌雄各10匹)に、¹⁴C-ジチアノン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なかった。主要排泄経路は糞中であり、投与後48時間で、尿中に28.1~28.6%TAR(ケージ洗浄液を含む)、糞中に67.5~70.6%TARが排泄された。(参照2)

(3) ヤギ

ヤギ(品種不明、一群1頭)に、¹⁴C-ジチアノン⁴を5日間カプセル経口投与(0、6及び60mg/頭/日、それぞれ0、3及び30ppm混餌投与による一日摂取量に相当)し、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。

⁴ ヤギ及びニワトリの試験には、ジチアノンのナフトキノンの6及び9位の炭素を¹⁴Cで標識したものをを用いた。

放射能は、投与量にかかわらず試験期間中の糞中に 50.2～53.7%TAR、尿中に 24.2～27.9%TAR 排泄された。乳汁中の放射能は 0.03～0.07%TAR であった。

試験終了時の組織中放射能は、低用量群では腎臓、肝臓及び脂肪でそれぞれ 0.063、0.019 及び 0.003 $\mu\text{g/g}$ であり、筋肉からは放射能は検出されなかった。高用量群では腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.49 及び 0.17 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪及び筋肉で 0.01 $\mu\text{g/g}$ 存在した。胆汁中の放射能濃度は低用量及び高用量でそれぞれ 0.3 $\mu\text{g/g}$ (<0.01%TAR) 及び 2.9 $\mu\text{g/g}$ (0.04%TAR) であった。

それぞれの試料中に、ジチアノンは少量 (1.67～217 ng/g) 存在した。主要な代謝物が 2 種類存在 (2 種類の合計での 3.62～58.1%TRR) したが、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

ニワトリ (品種不明、一群雌 5 羽) に、 ^{14}C -ジチアノンを 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 ppm 混餌投与による一日摂取量に相当) し、動物体内運命試験が実施された。

試験終了時までには排泄物 (ケージ洗液を含む) 中に排泄された放射能は、投与量にかかわらず 89.2～90.0%TAR であった。低用量群では試験終了時までの卵白中に放射能は検出されず、卵黄中の放射能は 0.008 $\mu\text{g/g}$ (<0.01%TAR) であった。高用量群では、卵白中に 0.015 $\mu\text{g/g}$ (<0.01%TAR)、卵黄中に 0.154 $\mu\text{g/g}$ (<0.01%TAR) 存在した。

放射能が検出された組織は肝臓及び腎臓であり、低用量群、高用量群とも 0.02～0.03%TAR であった。

高用量群のみ、排泄物及び組織中の成分を分析した。親化合物は、排泄物中のみ少量 (0.306 $\mu\text{g/g}$) 存在した。また、ヤギにおける試験と同じ成分 (2 種類) が存在した。(参照 2、3)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

乳剤に調製した ^{14}C -ジチアノンを、りんご (品種 : Worcester Pearmain) の果実及び葉 (同一の樹木) の表面に処理 (0.09 mg/果実又は葉) し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。処理は 2 週間間隔で 4 又は 5 回行い、4 回処理区では最終処理 21 日後、5 回処理区では最終処理 15 日後に試料を採取した。

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、表面洗浄液中に存在した。

表4 りんご試料中放射能分布

	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**	90.2	9.9	91.0	9.1	100	84.2	15.7	94.2	5.7	—

注) *: 処理部位の『表面』は、表面洗浄液中の値、『内部』は、抽出物+残渣中の値

** : 試料中(葉又は果実)の総残留放射能に対する割合(%TRR)

— : 分析せず

処理果実及び処理葉中の主要な成分は親化合物であり、69.7~85.7%TRR(果実1.9~4.4 mg/kg、葉151~415 mg/kg)存在したが、表面洗浄液中にのみ検出された。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)

(2) オレンジ

フロアブル剤に調製した¹⁴C-ジチアノン及び¹³C-ジチアノンの混合物を、オレンジ(品種: Valencia)に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日及び28日後に果実を採取し、オレンジにおける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)が表面洗浄液中に存在した。

表5 オレンジ試料中放射能分布 (mg/kg)

	処理果実		
	表面	果皮	果肉
最終処理 14日後	4.25 (95.1)	0.21 (4.58)	0.02 (0.36)
最終処理 28日後	4.71 (89.4)	0.52 (9.83)	0.04 (0.75)

注) 処理部位の『表面』は、表面洗浄液中の値、それ以外は、抽出物+残渣中の値

()内は、果実(表面+果皮+果肉)の総残留放射能に対する割合(%TRR)

最終処理28日後の表面洗浄液中に、親化合物が80%TRR(4.2 mg/kg: 果実全体の総残留放射能を100%TRR)存在した。親化合物は、果皮抽出液中にも0.26%TRR(0.014 mg/kg)存在した。残りの放射能は多数の成分より構成されていたが、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)

(3) ほうれんそう

フロアブル剤に調製した¹⁴C-ジチアノン及び¹³C-ジチアノンの混合物を、ほうれんそう(品種: Matador)に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、ほうれんそうにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後の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 (94%TRR 以上) は、表面洗浄液中に存在した。

表 6 ほうれんそう試料中放射能分布 (mg/kg)

	茎葉部	
	表面	内部
1 回散布時	86.4 (94.6)	4.93 (5.4)
最終 (3 回) 散布時	293 (95.8)	12.9 (4.2)
最終散布 20 日後	144 (96.2)	5.7 (3.8)

注)* : 処理部位の『表面』は、表面洗浄液中の値、それ以外は、抽出物+残渣中の値 ()内は、茎葉部部の総残留放射能に対する割合 (%TRR)

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すべて親化合物であった。茎葉部抽出物中に親化合物は存在せず、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 以上の未同定成分が存在したが、いずれも 2%TRR を超えなかった。

ほうれんそうにおけるジチアノンの主要代謝経路は、ニトリル基の加水分解による F の生成、ジチン環の開裂による E 及び G の生成に続くキノン環の開裂による H の生成であると考えられた。(参照 2)

(4) 小麦

フロアブル剤に調製した ¹⁴C-ジチアノン及び ¹³C-ジチアノンの混合物を、小麦(品種: Axona) に 1,500 g ai/ha の用量で出穂期より 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、小麦における植物体内運命試験が実施された。

処理後の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。

表 7 小麦試料中放射能分布 (mg/kg)

	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

注) 斜線 : データなし

最終散布 2 時間後の茎葉及び穂では、親化合物が 80～84%TRR 存在した。親化合物は最終散布 20 日後の茎葉及び穂では 66～77%TRR、最終散布 35 日後の各部位では 51%TRR (穀粒) ～66%TRR (もみ殻) (それぞれ 1.1～61 mg/kg) であった。未同定の代謝物は、合計で穀粒中では 21.3%TRR、麦わら及びもみ殻でそれぞれ 6.3 及び 11.4%TRR 存在し、微量の成分が多数存在したが、いずれも同定されなかった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-ジチアノン及び ¹³C-ジチアノン⁵の混合物を軽埴壤土、砂壤土、埴壤土及びシルト質壤土 (ドイツ) に乾土あたり 1.4 mg/kg の濃度で添加し、20℃、暗条件下で 120 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。なお、土壌は非滅菌としたが、軽埴壤土のみ、非滅菌で 20℃の試験区の他に、滅菌試験区及び非滅菌で 10℃の試験区を設けた。

土壌中の親化合物は、処理直後に 93.2～102%TAR であったが、試験終了時 (処理 120 日後) には、非滅菌 20℃試験区では<0.2～16.8%TAR、10℃試験区では 11.5%TAR、滅菌区 10℃の試験で 7.9%TAR と減少した。非滅菌土壌で、¹⁴CO₂ 生成量は時間の経過とともに増加し、処理 120 日後には 20℃で 24.5～42.6%TAR、10℃で 21.9%TAR となった。滅菌土壌でも ¹⁴CO₂ は 2.1%TAR 発生した。土壌抽出物中には多数の少量成分が存在したが、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 日後に最大値に達し (42.5～70.5%TAR)、その後減少した。

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

(2) 土壌吸着試験

ジチアノンの土壌吸着試験が、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)] を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{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_{oc} は 2,160～2,700 であった。(参照 2)

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-ジチアノンを 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 0.07 mg/L の用量で添加後、20±2°C で 30 日間暗所条件下に静置する加水分解試験が実施された。

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、pH 5、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 (フタルジアルデヒド) 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、28.9 及び 29.3% TAR、I は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 9.0、23.6 及び 54.0% TAR 存在した。pH 7 及び 9 では J (ベンゼンジメタノール) の生成も確認された (最大値 15.3~31.0% TAR)。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

¹⁴C-ジチアノンを、pH 4 の滅菌クエン酸緩衝液に 0.13 mg/mL の用量で添加し、20±2°C でキセノンランプ光 (光強度: 765 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を 7 日間照射する水中光分解試験が実施された。

ジチアノンの推定半減期は、1.2 時間未満と算出された。分解物として、H、I 及び J が生成し、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。¹⁴CO₂ は試験開始 1 日後に 3.6% TAR、7 日後に 24.5% に達した。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (自然水) ①

非標識ジチアノンを、自然水 (河川水、神奈川、非滅菌、pH 6.37) に 0.104 mg/mL の用量で添加し、24.6~24.8°C でキセノンランプ光 (光強度: 600 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を 20 分間照射する水中光分解試験が実施された。

ジチアノンの推定半減期は 20.5 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

¹⁴C-ジチアノンを、自然水 (湖水、米国、滅菌、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/m²、測定波長: 300~800 nm) を 7 日間照射する水中光分解試験が実施された。

ジチアノンの推定半減期は 3.6 分と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると、18.3 分であった。

試験水の pH が微アルカリ性であったために、暗所においてもジチアノンの分解

が進み、1 時間後には検出限界未満となった。親化合物の分解は光の照射、非照射に関係なく速やかであった。非照射区では分解物 D2、I 及び H が試験開始 7 日後にそれぞれ 18、10 及び 8%TAR 存在し、他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。

光照射区では試験終了時、分解物として H が 58.5%TAR、¹⁴CO₂ が 2.1%TAR 存在した。その他にナフトキノン、分解物 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 6.4~41.2%TAR に達した後、急速に減衰した。ジチアノン は光分解によりフタル酸になり、最終的に CO₂ 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 (圃場及び容器内) 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
圃場試験	2,630 ^{WP} g ai/ha	沖積土・埴壤土①	11
	3,500 ^{WP} g ai/ha	沖積土・埴壤土②	9.5
	2,670 ^{SC} 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、圃場試験では WP : 水和剤、SC : フロアブルを使用

6. 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。結果は、今回適用拡大申請されているネクタリンを含む国内での適用作物については別紙 3 に、インポートトレランスの要請がされているとうがらしについては別紙 4 に示されている。

国内で栽培される農産物におけるジチアノンの最高値は、可食部においては、最終散布 14 日後に収穫したネクタリン (果実) の 1.84 mg/kg であった。(参照 2)

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 9 に示されている。(参照 2)

表 9 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)	—	30	無関心、下痢、異常歩 行、呼吸促進、異常姿 勢、カタルシス等。 300 mg/kg 体重で全 例死亡。
	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	—	投与による影響なし
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	—	投与による影響なし (10 mg/kg 体重で 筋弛緩作用が認めら れたが、30mg/kg 体 重以上群では影響は 認められなかった)
	運動協調性	ICR マウス	雌 10	0、30、100、 300 (経口)	300	—	投与による影響なし (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、 ノアドレナリン反 応性、旬膜収縮	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	—	投与による影響 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

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	
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	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	—	投与による影響なし
	溶血作用	ヒト赤血球	4名	0、0.03、0.1、0.3、1.0 (in vitro)	1.0	—	投与による影響なし (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

ジチアノンを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、3)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	638		下痢、死亡動物で結腸炎
	SD ラット (雌雄各 8 匹)	541	472	興奮、鎮静、閉眼静止、下痢、動作緩慢、横臥位、衰弱、呼吸困難 胸腺萎縮、副腎肥大、精囊縮小
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	720	678	体重減少、鎮静、呼吸困難、削瘦、下痢、円背位、被毛汚れ
	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	492	528	鎮静、軟便、褐色排泄物、下痢、衰弱、呼吸困難
	イヌ (品種不明) (雌雄各 1~2 匹)	>100	>100	嘔吐及び下痢 死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 8 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	被毛汚染、削瘦、肺暗赤色病巣、適用部位の皮膚に鱗屑 死亡例なし

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
皮下	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	症状及び死亡例なし
腹腔内	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>3,200	>3,200	過敏、運動亢進、鎮静、睡眠 死亡例なし
	SD ラット (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、肝腫大
	ICR マウス (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、子宮 浮腫
吸入	NMRI マウス (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
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (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
		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	

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、ジチアノンには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、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 2、3)

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）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。

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、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）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

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増加が、同群の雌で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少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：3.0 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11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。神経毒性は認められなかった。（参照2）

表 11 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"> ・立毛、流涎 ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・立ち上がり回数及び自発運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少
30 mg/kg 体重/日以上	・肛門生殖器周辺尿汚染	・肛門生殖器周辺尿汚染
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（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 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 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）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 12 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 12 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"> ・摂餌量減少傾向 ・RBC、Hb、Ht、MCHC 減少、PLT 増加 ・カリウム減少、ALT 増加 ・腎及び肝絶対及び比重量増加 ・腎尿細管色素沈着 ・肝細胞肥大 ・肝組織球内色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少傾向 ・Hb、Ht、MCHC 減少、PLT 増加 ・カリウム減少、ALT、AST、ALP、T.Chol 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝組織球内色素沈着
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・尿潜血 ・腎及び肝絶対及び比重量増加* ・腎尿細管上皮細胞内の色素沈着 ・肝細胞肥大
40 ppm		毒性所見なし

* : 200 ppm 投与群では統計学的有意差なし

(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）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。1,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の減少、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、肝表面凹凸、肝小葉明瞭化、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（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、20、120 及び 600 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に、腎細胞腫瘍の発生頻度は表 14 に示されている。

600 ppm 投与群の雌で腎細胞腺腫が観察された。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雄で GGT 及び Glu 増加が、雌で慢性腎症等が認められたので、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）

（腎発がん機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 13 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"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Hb、Ht、MCV 減少 ・ BUN、リン増加、T.Chol 減少 ・ T₃減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 腎表面不整、蒼白、腫大、嚢胞 ・ 眼蒼白 ・ 肺膨張 ・ 精巣萎縮 ・ 心臓蒼白及び肥大 ・ 胃暗色巣及び隆起域増加 ・ 慢性腎症の重篤度化 ・ 上皮小体過形成 ・ 睪及び精巣動脈炎 ・ 前立腺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被毛汚染、粗毛 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Hb、Ht、MCV 減少 ・ BUN 増加、T.Chol 減少 ・ T₃減少傾向 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 腎表面不整、腫瘤
120 ppm 以上	・ GGT、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 14 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

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.01

(4) 18 カ月間発がん性試験（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）投与による 18 カ月間発がん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 15 に示されている。

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。また、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、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、雌で腎絶対重量増加等が認められたので、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 15 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 被毛汚れ 腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 被毛汚れ 腎比重量増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 飲水量増加 腎比重量増加 尿細管拡張（綿状物質を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対重量増加 尿細管拡張（綿状物質を含む）
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（一群雄 25 又は 28 匹）を用いた混餌（原体：0、35、200 及び 600 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、600 ppm 投与群の雌雄（P、F₁ 世代）で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

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、F₁ 雄：14.6 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：44.2 mg/kg 体重/日、F₁ 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 例が死亡、70 mg/kg 体重/日投与群で 1 例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、赤色化又は暗色化並びに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、摂餌量減少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及び子宮内死亡率の増加並びに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、母動物及び胎児で 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/日投与群で鎮静及び運動失調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た。30 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で低体重、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、母動物及び胎児で 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 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及び流産 (3 例) が、25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

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増加、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/日投与群で沈静、歩行失調、流動又は液状便、体重減少及び摂餌量減少が認められ、妊娠 8～12 日に全例が死亡した。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、摂餌量減少、早期胚吸収及び着床後胚損失率の増加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、母動物及び胎児で 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 V79 細胞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試験、マウス及びラットを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、腎をターゲットとしたコメットアッセイ、DNA 共有結合試験並びに *in vivo* UDS 試験が実施された。

結果は表 16 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 4 試験のうち 1 試験で、チャイニーズハムスターV79 細胞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。陽性反応はいずれも代謝活性化系存在下で極めて弱いものであった。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、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験ではすべて陰性であった。*in vitro* 試験の代謝活性化系存在下でみられた弱い陽性反応は、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* 試験ではすべて陰性であったことを考えると、生体内で問題となるものではないと考えられた。したがって、ジチアノン生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、3)

表 16 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①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	10~2,000 µg/ディスク	陰性
	DNA 修復試験②	<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①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.1~5 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	1.0~333 µg/プレート(-S9) 33.3~3,330 µg/プレート(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0.1~333 µg/プレート(-S9) 10.0~3,330 µg/プレート(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.05~25.6 µg/プレート(-S9) 3.75~240 µg/プレート(+S9)	陽性 ¹⁾
	遺伝子突然変異試験① (HGPRト 遺伝子)	チャイニーズハムスター V79 細胞	20~200 ng/mL(-S9) 60~600 ng/mL (+S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	遺伝子突然変異試験② (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.03~1.33 µg/mL(-S9) 0.10~1.33 µg/mL (+S9)	陽性 ²⁾
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	①600 ng/mL (-S9) 5,000 ng/mL (+S9) (処理時間 7 時間) ②25~600 ng/mL (-S9) 500~5,000 ng/mL (+S9) (処理時間 18 時間) ③300 ng/mL(-S9) 3,500 ng/mL(+S9) (処理時間 28 時間)	陽性 ³⁾
	UDS 試験	Wistar ラット初代培養肝細胞	0.1~20.0 µg/mL	陰性
<i>in vitro/ in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 3 匹)	25, 50 mg/kg 体重 (投与後 3 及び 14 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	宿主経路試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50, 200 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1, 10, 100 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与後 24, 48 及び 72 時間)	陰性
	小核試験	Wistar ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①75, 150 mg/kg 体重 (投与後 6 時間) ②25, 50, 75, 100, 150 mg/kg 体重 (投与後 24 時間) ③75, 150 mg/kg 体重 (投与後 48 時間) (①②③とも単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 15 匹)	22.3, 106, 394 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与後 6, 24 及び 48 時間)	陰性
	コメットアッセイ	Wistar ラット (腎臓細胞) (一群雌雄各 5~10 匹)	①12.5, 25, 50 mg/kg 体重 ②25, 50, 75 mg/kg 体重 ③75 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
DNA 共有結合試験	SD ラット (肝臓及び腎臓) (一群雌 3 匹)	①2.2, 8.8 mg/kg 体重 ②1.7, 7.0 mg/kg 体重 ⁴⁾	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 株で極めて弱い陽性

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

4) 試験①ではジチアノンのナフトキノン環の 5 及び 10 位の炭素をそれぞれ ¹⁴C 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 ¹⁴C で標識したものを用了。

14. その他の試験

(1) 光感作性試験 (モルモット)

Iva : PDH モルモット及び Hartley モルモット (一群雌雄各 5 匹) 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) 投与し、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) 投与し、腎毒性試験が実施された。

1,080 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少傾向及び腎比重量増加が、雄で体重増加抑制が、600 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮水腫性変性が認められた。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。(参照 2)

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) 投与し、腎毒性試験が実施された。

600 ppm 以上投与群で腎絶対重量増加傾向及び比重量増加、近位尿細管水腫性変性、再生尿細管が認められた。また、BrdU 免疫染色したところ、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]より、ジチアノン投与による尿細管傷害と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）投与する試験が実施された。

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並びに肝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で認められた。

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）投与する試験が実施された。

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、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 投与群の雄では腎臓髄質外層外帯で、600 ppm 投与群の雌では腎臓皮質でアポトーシス増加が認められた。

以上より、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、投与初期より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 2 次的影響が考えられた。（参照 2）

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。

¹⁴C 又は ¹³C 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 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。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。排泄物中に親化合物は確認されず、多くの少量成分が存在した。主要代謝経路はジチン環の開裂に続くキノン体又は水酸化体への抱合と考えられた。

植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物であつた。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 以下であつた。主要代謝経路はニトリル基の加水分解、ジチン環の開裂に続くナフトキノン環の開裂と考えられた。

ジチアノンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。国内で実施された作物残留試験では、可食部におけるジチアノンの最高値は、最終散布 14 日後に収穫したネクタリン（果実）の 1.84 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ジチアノン投与による影響は、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特段問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

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、以下の理由により閾値を設定することが可能であると考えられた。

1. 腎細胞傷害に伴う細胞増殖が発生機序の一因と考えられる試験結果が得られている。
2. 腎を用いた遺伝毒性試験で陰性結果が得られており、がん発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠は得られなかつた。

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 17 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最小値が、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/日であつたので、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)	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

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

表 17 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⁾		
			JMPR	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
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	雄：14.6 雌：2.97 雄：体重増加抑制等 雌：腎絶対及び比重 量増加傾向	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	/	雌雄：15 雌雄：肛門生殖器周辺 尿汚染 (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 (神経毒性は認めら れない)
ラット	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	雌雄：1 雄：GGT 及び Glu 増加 雌：腎障害 雌で腎臓腫瘍増加	雌雄：1 雄：GGT 及び Glu 増加 雌：慢性腎症 雌で腎腫瘍発生増加	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
	2 世代 繁殖試験	0、35、200、600 ppm ----- P 雄：0、2.3、13.1、 38.1 P 雌：0、2.8、15.8、 46.1 F ₁ 雄：0、2.6、14.6、 44.2 F ₁ 雌：0、2.8、15.7、 46.8	親動物 P 雄：13.1 P 雌：15.8 F ₁ 雄：14.6 F ₁ 雌：15.7 児動物 P 雄：38.1 P 雌：46.1 F ₁ 雄：44.2 F ₁ 雌：46.8 親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P 雄：13.1 P 雌：15.8 F ₁ 雄：14.6 F ₁ 雌：15.7 児動物 P 雄：38.1 P 雌：46.1 F ₁ 雄：44.2 F ₁ 雌：46.8 親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P 雄：13.1 P 雌：15.8 F ₁ 雄：14.6 F ₁ 雌：15.7 児動物 P 雄：38.1 P 雌：46.1 F ₁ 雄：44.2 F ₁ 雌：46.8 親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する影 響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	発生毒性 試験	0、20、50、70、100	母動物及び胎児：20 母動物： 体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失 率増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物及び胎児：20 母動物： 体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失率 増加等 (催奇形性は認めら れない)	母動物及び胎児：20 母動物： 体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失率 増加等 (催奇形性は認めら れない)
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0、20、100、500 ppm	雄：2.20 雌：2.86	雄：2.20 雌：2.86	雄：2.20 雌：2.86
		雄：0、2.20、13.5、 67.1 雌：0、2.86、16.5、 84.6	雌雄：慢性腎症等 (発がん性は認めら れない)	雌雄：慢性腎症等 (発がん性は認めら れない)	雌雄：尿細管拡張等 (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)	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)
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 率の増加等 (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 の増加等 (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 率の増加等 (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)	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：2.95 雌：3.0 雌雄：ALP 増加等	雄：2.95 雌：3.0 雌雄：ALP 増加等	雄：2.95 雌：3.0 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) ¹⁾		
			JMPR	農薬抄録	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	雄：6.7 雌：1.6 雄：RBC、Hb 減少等 雌：RBC、Cre 減少 等	雄：6.7 雌：1.6 雄：RBC、Hb 減少等 雌：RBC、Cre 減少等	雄：6.7 雌：1.6 雄：RBC、Hb 減少等 雌：RBC 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：肝絶対重量の 増加	雄：1.3 雌：1.4 雌雄：肝絶対重量の増 加	雄：1.3 雌：1.4 雌雄：肝絶対重量の増 加等
ADI (cRfD)			NOAEL：1 NOAEL：1.6 NOAEL：1.3 ADI：0.01 SF：100	NOAEL：1 ADI：0.01 SF：100	NOAEL：1 ADI：0.01 SF：100
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 イヌ1年間慢性毒性試 験 イヌ2年間慢性毒性試 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

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	略号	化学名
B	アミノナフトキノン体 D 33	2-アミノ-1,4-ナフトキノン
C	チオフェン体 D 8	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
D2	ナフトキノン	1,4-ジヒドロ-1,4-ジケトナフタレン
E	ヒドロキシナフトキノン体 R 1 CL231509	2-ヒドロキシナフトキノン
F	ジアミド体 D 8 WL343835 CL902200	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-ジカルボニトリル
G	ジヒドロキシナフトキノン体 D 21 CL39705	2,3-ジヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
H	フタル酸 R 2	フタル酸
I	フタルジアルデヒド CL42806	フタルジアルデヒド
J	ベンゼンジメタノール体 CL278303	1,2-ベンゼンジメタノール
AA	M216F019	<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	M216F020	4-ヒドロキシナフタレン-1-イルグルクロン酸
M	M216F026	

<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)]
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	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
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ぺプチダーゼ (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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
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 _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	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 _{max}	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 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	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 (根部) 2001年度	1	520 ^{WP} ×3	3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
だいこん (葉部) 2001年度	1	520 ^{WP} ×3	3	35	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01	
	1			42	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
はくさい (茎葉部) 2001年度	1	260 ^{WP} + 390 ^{WP} + 520 ^{WP}	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1			42	0.03	0.03	<0.01	<0.01	
トマト (果実) 1977年度	1	780 ^{WP} ×2	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 ^{WP} ×2	2	2	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 ^{WP} ×4	4	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 ^{WP} ×4	4	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 (果実) 1977年度	1	520 ^{WP} ×4	4	1	0.11	0.11	0.14	0.13	
				3	0.08	0.08	0.13	0.12	
	1	780 ^{WP} ×4	4	4	7	0.08	0.06	0.07	0.06
					1	0.13	0.12	0.19	0.18
すいか (果実) 1998年度	1	1,944 ^{WP} ×5	5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
				1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
	1	1,944 ^{WP} ×5	5	5	3	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
					1	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
温州みかん (果肉) 1990年度	1	2,000 ^{SC} ×3	3	30	0.06	0.05	0.09	0.09	
温州みかん (果皮) 1990年度	1	2,000 ^{SC} ×3	3	30	12.2	11.6	12.4	12.3	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	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 (果肉) 1990年度	1	2,000 ^{SC} ×3	3	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			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						
夏みかん (果皮) 1990年度	1	2,000 ^{SC} ×3	3	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			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 ^{SC} ×3	3	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			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 (果実) 2001年度	1	1,600 ^{SC} ×3	3	42			0.94	0.94		
すだち (果実) 2001年度	1	2,560 ^{SC} ×3	3	42			0.71	0.66		
りんご (果実) 1986年度	1	3,500 ^{WP}	1	61	0.04	0.04	0.09	0.09		
				91	0.03	0.03	<0.03	<0.03		
	1			60	0.06	0.06	0.06	0.06		
				90	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03		
1	3,500 ^{WP} ×3	3	61	0.04	0.04	0.05	0.05			
			91	0.03	0.02	<0.03	<0.03			
1			60	<0.02	<0.02	0.03	0.03			
			90	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03			
りんご (果実) 1991年度	1	2,800 ^{SC} ×3	3	60	0.17	0.16	0.17	0.16		
				90	0.01	0.01	0.04	0.04		
	1			2,800 ^{SC} ×2 + 4,900 ^{SC}	3	60	0.07	0.06	0.09	0.08
						1	2,400 ^{SC} ×3	3	60	0.13
90	<0.01	<0.01	0.01						0.01	
1	2,400 ^{SC} ×2 + 4,200 ^{SC}	3	60			0.03			0.02	0.03

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	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 (果実) 1992年度	1	2,800 ^{SC} ×3	3	60	/	/	0.06	0.05
	1			60			0.06	0.05
	1	2000 ^{SC} ×3	3	60			0.06	0.06
	1			2400 ^{SC} ×3			3	60
なし (果実) 1980年度	1	4,200 ^{WP} ×3	3	62	0.08	0.08	0.13	0.12
	1			50	0.17	0.16	0.24	0.23
	1			66	0.22	0.22	0.20	0.19
	1	4,200 ^{WP} ×5	5	62	0.17	0.15	0.14	0.14
	1			50	0.32	0.31	0.24	0.24
	1			66	0.15	0.13	0.18	0.18
なし (果実) 1985年度	1	2,100 ^{WP} ×3	3	45	0.02	0.02	0.02	0.02
	1			45	0.18	0.18	0.01	0.01
	1	2,100 ^{WP} ×5	5	45	0.03	0.03	0.03	0.03
	1			45	0.14	0.14	0.05	0.04
なし (果実) 1987年度	1	2,100 ^{WP} ×5	5	45	/	/	0.08	0.08
	1			45			0.15	0.12
なし (果実) 1991年度	1	3,500 ^{WP} ×5	5	45	/	/	0.18	0.13
なし (果実) 1992年度	1	3,500 ^{WP} ×5	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	1	2,000 ^{SC} ×3	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 (果肉) 1990年度	1	2,667 ^{SC} ×4	4	7	<0.02	<0.02	0.03	0.03
	1			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 (果皮) 1990年度	1	2,667 ^{SC} ×4	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 (果実) 2004年度	1	2,000 ^{SC} ×2	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 ^{SC} ×2	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

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	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
ネクタリン (果実) 2005年度	1	1,800 ^{SC}	1	60 75 90	0.24 0.04 <0.01	0.24 0.04 <0.01		
	1	2,000 ^{SC}	1	61 76 90	0.20 0.28 0.09	0.20 0.28 0.09		
うめ (果実) 1988年度	1	1,050~ 1,400 ^{WP}	1	45 60 75	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03
	1	1,050 ^{WP}	1	45 64 73	0.10 <0.02 <0.02	0.10 <0.02 <0.02	0.12 0.03 <0.03	0.12 0.03 <0.03
	1	245 ^{WP}	1	45 61 76			<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03
うめ (果実) 1991年度	1	1,200 ^{SC}	1	45 60	0.04 <0.01	0.04 <0.01	0.03 <0.01	0.03 <0.01
	1	600 ^{SC}	1	45 60	0.03 <0.01	0.03 <0.01	0.03 <0.01	0.03 <0.01
いちご (果実) 1991年度	1	1,400 ^{WP} ×3	3a	135	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
	1			141	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
いちご (果実) 1991-1993年度	1	800 ^{SC} ×3	3a	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) (果実) 1979年度	1	1,750 ^{WP} ×2	2	88	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
	1			88	<0.04	<0.04	0.02	0.02
ぶどう (小粒種) (果実) 1993年度	1	6,000 ^{SC} + 1,600 ^{SC} ×2	3	75 90	0.04 0.01	0.04 0.01	0.05 <0.01	0.05 <0.01
	1			75 90	0.13 0.01	0.12 0.01	0.08 0.01	0.08 0.01
	1	6,000 ^{SC} + 1,600 ^{SC} + 2,800 ^{WP}	3	75	0.06	0.06	0.08	0.08
	1			75	0.13	0.13	0.09	0.09

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	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) (果実) 1993 年度	1	6,000 ^{SC} +	3	77	0.02	0.02	0.06	0.06
	1	1,600 ^{SC} ×2		90	0.02	0.02	0.04	0.04
	1	6,000 ^{SC} +	3	75	0.04	0.04	0.02	0.02
	1	1,600 ^{SC} +		90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		2,800 ^{WP}		77	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				75	0.11	0.10	0.10	0.10
かき (果実) 1998 年度	1	1,400 ^{SC}	5	90	<0.01	<0.01	0.12	0.10
	1	×5		90	0.06	0.06	0.14	0.14
	1	2,800 ^{SC}	5	90	0.39	0.39	0.22	0.22
	1	×5		90	0.26	0.26	0.24	0.24
いちじく (果実) 2003-2004 年	1	2000 ^{SC} ×3	3	75	0.04	0.04	/	/
				82	0.03	0.03		
				89	0.01	0.01		
	1		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。
 - ・農薬の使用回数が申請された使用回数より多い場合は、回数に 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 ^{WDG} ×4	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 ^{WDG} ×4	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。

<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、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、一部公表予定
- 3 JMPR : Dithianon : Pesticide residues in food : 1992 evaluation Part II Toxicology (1992)
- 4 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-dithianon_190806.pdf)
- 5 第 202 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
- 6 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai17/index.html)
- 7 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
- 8 第 27 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai27/index.html)
- 9 第 60 回食品安全委員会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai60/index.html)