

<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)
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	より4月9日 国民からの御意見・情報の募集
2010年	6月	15日	農薬専門委員会座長より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)

<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
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

(2010年3月31日まで)

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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

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

福井義浩

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

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

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

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

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

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

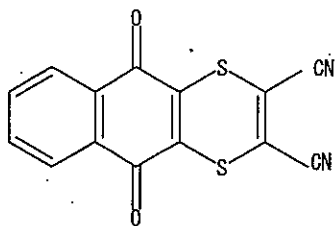
4. 分子式

$C_{14}H_4O_2N_2S_2$

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環の炭素を¹⁴Cで標識したものの（以下「¹⁴C-ジチアノン」という。）又は¹³Cで標識したもの（以下「¹³C-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、¹⁴C-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	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	6	6	6	6
C _{max} (µg/mL)	0.992	0.813	3.89	3.81
T _{1/2} (時間)	α相	8.4	11.3	9.7
	β相	91.4	143.2	71.2

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¹⁴C-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ンの 5 及び 10 位の炭素を ^{14}C で標識したものと及び 5 又は 10 位の炭素を ^{13}C で標識したものをを用いた。

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 ^{14}C -ジチアノン及び ^{13}C -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

^{14}C -ジチアノン及び ^{13}C -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°C、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°C の試験区の他に、滅菌試験区及び非滅菌で 10°C 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°C 試験区では <0.2~16.8%TAR、10°C 試験区では 11.5%TAR、滅菌区 10°C の試験で 7.9%TAR と減少した。非滅菌土壌で、 $^{14}\text{CO}_2$ 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 24.5~42.6%TAR、10°C で 21.9%TAR となった。滅菌土壌でも $^{14}\text{CO}_2$ 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°C 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°C で 30.8 日、滅菌で 10°C 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ンの 5 又は 6 位の炭素を ^{13}C 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、 $^{14}\text{CO}_2$ が 2.1% TAR 存在した。その他にナフトキノ、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 CO_2 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、カレプシー等。 300 mg/kg 体重で全例死亡。
	ヘキサバルビタール 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、 ノルアドレナリン反 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	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 (<i>in vitro</i>)	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
	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	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) 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	<ul style="list-style-type: none"> ・肛門生殖器周辺尿汚染 	<ul style="list-style-type: none"> ・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）