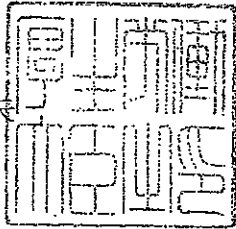


厚生労働省発食安第0521002号
平成19年5月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ジクロトホス

平成19年9月4日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年4月11日厚生労働省発食安第0411004号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくジクロトホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ジクロトホス

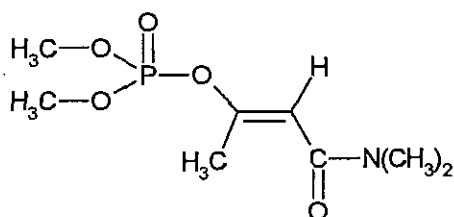
1. 品目名：ジクロトホス (Dicrotophos)

2. 用途：殺虫剤

有機リン系殺虫剤である。作用機構はコリンエステラーゼを阻害することにより作用すると考えられている。原体はE体及びZ体の混合物であるが、E体のみが活性作用を示す。

3. 化学名：(E) -2-ジメチルカルバモイル-1-メチルビニル ジメチル ホスフェート

4. 構造式及び物性



原体中 E 体 ≒ 85%

分子式 $C_8H_{16}NO_5P$ 注1)

分子量 237.2 注1)

水溶解度 1.0×10^6 mg/L 注1)

分配係数 $\log_{10} Pow = -0.49$ 注2)

注1) Interim Reregistration Eligibility Decision for Dicrotophos (2002)

注2) International Chemical Safety Cards ICSC0872

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では農薬取締法に基づく登録はなされていない。

本薬の海外における使用法は以下のとおり注3)。

作物名	適用病害虫	適用量	使用時期	使用方法	使用回数
綿実	アザミウマ ワタミゾウムシ バッタ 等	112~224g ai/ha	初期段階 (開花前まで)	散布	3回以内 (但し、初期段階は1 回、中期~後期段階 は2回以内)
		280~560g ai/ha	中期~後期段階 (開花~収穫30日前まで)		

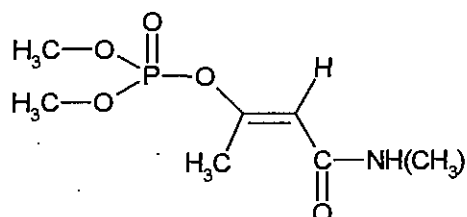
注3) Bidrin® 8 Specimen Labels

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ジクロトホス
- ・モノクロトホス (代謝物)



モノクロトホス

②分析法の概要

試料を酢酸エチルで抽出後、活性炭カラムで精製し、ガスクロマトグラフィーで定量する。分析値はモノクロトホスとジクロトホスの和で示されている。

定量下限 0.02ppm。

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1を参照。

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218007号により食品安全委員会あて意見を求めたジクロトホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：0.02 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類/期間) 慢性毒性/発がん性併合試験/2年間

安全係数：300

ADI：0.000066 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において綿実に基準が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクロトホス本体

ジクロトホスの使用により、代謝物モノクロトホス^{注)}の残留が認められているが、本剤における規制対象は基準設定の参考とした米国での規制対象との整合性を考慮し、ジクロトホスと設定する。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてジクロトホスを設定している。

注) モノクロトホスは、農薬として過去に国際基準が設定されていたこと、国内において農薬取締法に基づく登録がなされていたこと、米国及びカナダにおいて現在も基準値が設定されていることから、ポジティブリスト制度導入に際し、これらの基準を参考に新たな基準を設定している。今後、食品安全委員会に対し、食品健康影響評価を依頼し、基準値の見直しの検討を行うこととしている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のジクロトホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.1
幼小児(1~6歳)	0.5
妊婦	0.1
高齢者(65歳以上)	0.1

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

- (5) ジクロトホスの基準については、その代謝物であり農薬としても使用されるモノクロトホスの基準の検討の結果を踏まえ、今後必要に応じ見直しの検討を行うものとする。

ジクロトホス海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃 場数	試験条件				最大残留量 (ppm) [ジクロトホス及び モノクロトホスの和]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
綿実 (種子)	12	3.33% 顆粒水和剤	269~291g ai/ha 散布 +538~594g ai/ha 散布	1+2回	28~36日	<0.02~0.13

(別紙3)

ジクロトホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
綿実	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
計		0.01	0.01	0.01	0.01
ADI比 (%)		0.1	0.5	0.1	0.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成18年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年12月21日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年12月14日 第39回食品安全委員会農薬専門調査会
平成19年 2月 5日 第2回農薬専門調査会確認評価第三部会
平成19年 3月 7日 第12回農薬専門調査会幹事会
平成19年 3月22日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 4月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年 5月24日 食品安全委員会（報告）
平成19年 5月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年 7月18日 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

●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

【委員】

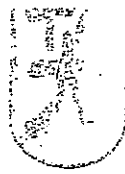
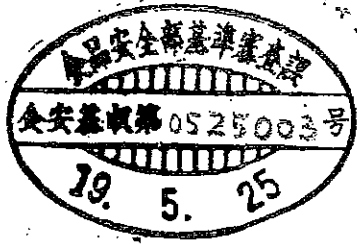
- | | |
|---------|-------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斎藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室助教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 社団法人農林水産先端技術産業振興センター調査広報部 調査役 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

ジクロトホス

食品名	残留基準値 ppm
綿実	0.05



資料 3-7-3

府 食 第 502 号

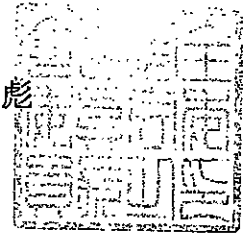
平成 19 年 5 月 24 日

厚生労働大臣

柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218008 号をもって貴省から当委員会に対して求められたジクロトホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロトホスの一日摂取許容量を 0.000066 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジクロトホス

2007年5月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	2
・ 食品安全委員会委員名簿	2
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
・ 要約	3
I. 評価対象農薬の概要	4
1. 用途	4
2. 有効成分の一般名	4
3. 化学名	4
4. 分子式	4
5. 分子量	4
6. 構造式	4
7. 開発の経緯	4
II. 毒性等に関する科学的知見	5
1. 動物体内運命試験	5
(1) 動物体内運命試験	5
(2) ヒトにおける薬物動態	5
2. 植物体内運命試験	5
3. 土壌中運命試験	5
(1) 土壌中運命試験	5
(2) 土壌吸脱着試験	6
4. 作物残留試験	6
5. 急性毒性試験	6
6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	6
7. 亜急性神経毒性試験(ラット)	6
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	7
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	7
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	7
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	7
9. 生殖発生毒性試験	7
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	7
(2) 発生毒性試験(ウサギ)	8
(3) 発生毒性試験(マウス)	8
10. 遺伝毒性試験	8
11. その他の試験(<i>in vitro</i> 試験)	9
III. 総合評価	10
・ 別紙 1:検査値等略称	13
・ 参照	14

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照1)
2006年 12月 18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 1218007号) (参照6)
2006年 12月 19日 同接受
2006年 12月 21日 食品安全委員会第172回会合 (要請事項説明) (参照7)
2007年 2月 5日 農薬専門調査会確認評価第三部会第2回会合(参照8)
2007年 3月 7日 農薬専門調査会幹事会第12回会合 (参照9)
2007年 3月 22日 食品安全委員会第183回会合 (報告)
2007年 3月 22日より4月20日 国民からの意見・情報の募集
2007年 5月 22日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2007年 5月 24日 食品安全委員会第191回会合 (報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

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

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

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

成瀬一郎

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

要 約

有機リン系の殺虫剤である「ジクロトホス」(IUPAC: (*E*)-2-ジメチルカルバモイル-1-メチルビニル ジメチル ホスフェート) について、各種評価書(米国及びオランダの評価書)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命(ラット及びヒト)、土壌中運命、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アセチルコリンエステラーゼの阻害に基づく毒性が認められたものの、発がん性、催奇形性は認められなかった。遺伝毒性が疑われたが、生体内で問題となるようなものではないと考えられた。

無毒性量の最小値を決定できなかったが、各試験の最小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0.02mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数300で除した0.000066mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロトホス

英名：dicrotophos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-ジメチルカルバモイル-1-メチルビニル ジメチル ホスフェート

英名：(E)-2-dimethylcarbamoyl-1-methylvinyl dimethyl phosphate

CAS(No.141-66-2)

和名：(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-メチル-3-オキシ-1-プロペニル

ジメチル ホスフェート

英名：(E)-3-(dimethylamino)-1-methyl-3-oxo-1-propenyl

dimethyl phosphate

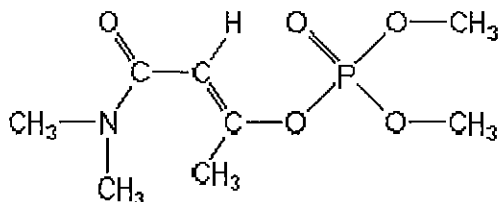
4. 分子式

$C_8H_{16}NO_5P$

5. 分子量

237.2

6. 構造式



原体中 E 体 ≒ 85%

7. 開発の経緯

ジクロトホスは 1964 年アメリカで Shell Oil Company によって開発された有機リン系殺虫剤であり、ワタ及び種子作物への使用が登録された。1972 年、1982 年には非食用樹木への適用が登録された。ジクロトホスは 1986 年 DuPont Corporation に、1994 年には Amvac Chemical Company に登録が移されている。

ジクロトホスは幾何異性体 E-体及び Z-体の混合物であるが、殺虫活性を有するのは E-体である。日本では農薬として登録されていない。(参照 2、3、5)

II. 毒性等に関する科学的知見

米国 EPA(2002年、1999年)及びオランダ the Health Council の評価書(2003年)を
基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験

^{32}P -ジクロトホスをラット(雌雄)に1 mg/kg 体重で経口投与したところ、24時間以
内に45~51%、48時間以内に63~71%の放射能が尿中に排泄された。 ^{32}P -ジクロトホ
スをラットに皮下投与したところ、6時間以内に65%、24時間以内に83%の放射能が
排泄された。哺乳類(ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ヤギ)における代謝では、脱メ
チル化によってデス・*O*-メチルジクロトホスが産生され、また加水分解によってジメチル
ホスフェート及び *N,N*-メチルアセトアセタミドが生じた。*N*-メチル基の水酸化に続いて
N-脱メチル化が起こる代謝経路も存在し、結果として *N,N*-メチル-*N*-ヒドロキシメチルジ
クロトホス、モノクロトホス及び *N*-ヒドロキシメチルモノクロトホスを生じた。*N*-脱メ
チル化反応によって生じる代謝物はジクロトホスよりも強力に AChE を阻害した。

ジクロトホスは24時間以内にはほぼ完全に体外に排出された。(参照4)

動物における代謝試験が家禽及び反芻動物において実施された。家禽の組織及び卵、
反芻動物の組織及び乳中に、ジクロトホス及びモノクロトホスは両方とも検出されな
かった。動物体内で生成した代謝物はワタにおいて見られた代謝物と構造的に同じであ
った。(参照3)

(2) ヒトにおける薬物動態

ジクロトホスの重症中毒患者の尿中にジメチルホスフェートが5 mg/L 検出された。ヒ
トにおいてはジクロトホスまたはジクロトホスの酸化物に存在するビニル-ホスフェ
ート結合の加水分解がジクロトホスを解毒するための主要な反応と考えられた。(参照4)

2. 植物体内運命試験

植物体内運命試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行
っていない。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

ジクロトホスの砂壤土(Hanford: pH5.7)における好氣的及び嫌氣的条件での土壌中
運命試験が実施された。好氣的条件では土壌中半減期は2.7日であった。主要分解物は
N,N-ジメチルアセトアセタミドであり、試験開始5日後に20% TAR 存在したが、14日
後には1.0% TAR に減少した。嫌氣条件での土壌中半減期は7日であった。主要分解物
は *N,N*-ジメチルアセトアセタミド及びその水酸化物であり、試験開始33日後にはそれ
ぞれ48%及び13% TAR 存在した。

ジクロトホスは主に微生物による分解及び表層及びごく浅い地下水中への流出によ
って土壌から消失し、加水分解及び光分解は主要な分解経路ではないことが示された。

ミシシッピ州及びジョージア州において屋外での土壌中運命試験が実施された。ジクロトホスの半減期は 2.2 日であった。この試験での分解物の生成及び消失については不明であった。(参照 2、3)

(2) 土壌吸脱着試験

土壌吸脱着試験により、ジクロトホスの土壌中移動性が高いことが示され、砂土、砂壤土、シルト質壤土、埴土における吸着係数は $K_{F^{ads}} oc = 11 \sim 187$ であった。主要分解物は *N,N*-ジメチルアセトアセタミドであり、砂土及び砂壤土での流動性が非常に高かった。(参照 2)

4. 作物残留試験

ジクロトホスの綿実及び繊維採取後の副産物における残留試験が実施された。269～291g ai/ha で栽培初期に 1 回、538～594 g ai/ha で栽培中期及び後期にそれぞれ 1 回ずつ散布し、散布後 28～36 日後 (PHI) に採取した試料を分析した。繊維を取る前の綿実において、ジクロトホスとモノクロトホスの残留量は検出限界以下 (<0.02mg/kg) ～0.13mg/kg の範囲であった。繊維採取後の副産物におけるジクロトホス及びモノクロトホスを合わせた残留量は 0.12～1.8mg/kg であった。(参照 3)

5. 急性毒性試験

ラットにおける急性経口 LD_{50} は雄で 21 mg/kg 体重、雌で 16 mg/kg 体重であった。別の試験¹⁾での LD_{50} は雄で 11 mg/kg 体重、雌で 8 mg/kg 体重であった。マウスにおける急性経口 LD_{50} は 11 mg/kg 体重 (雌雄不明) であった。ラットにおける急性経皮 LD_{50} は、非閉塞試験で雄 43 mg/kg 体重、雌 42 mg/kg 体重であったが、別の試験²⁾では雄 876 mg/kg 体重、雌 476 mg/kg 体重であった。ウサギにおける急性経皮 LD_{50} は 168 mg/kg 体重 (雌雄不明) であった。ラットを用いた 4 時間急性吸入毒性試験での LC_{50} は 90 mg/m³ (0.09mg/L) であった。

ジクロトホスをマウスの静脈内、腹腔内及び皮下に投与した場合の LD_{50} は 9.5～11.2 mg/kg 体重であった。(参照 2、3、4) (注：EPA 評価書には 1) の試験のみ記載)

6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ジクロトホスは眼に対し刺激性を有するが、皮膚への刺激性はなかった。皮膚感作性は強いと判断された。(参照 2、3、4)

7. 亜急性神経毒性試験 (ラット)

ラットを用いた経口投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

0.04mg/kg 体重/日以上で体重及び摂餌量の減少、血漿 ChE、赤血球 AChE 及び脳 AChE 活性阻害が見られた。神経病理学的検査では異常は見られなかった。無毒性量は設定できなかった。(参照 2、3、4)

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹、対照群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (0、0.004、0.04 及び 0.4 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施された。試験開始 52 週より、第 5 群 (雌雄各 2 匹) を追加し、2.5 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与を 52 週間継続した。

臨床症状として 0.004~0.4 mg/kg 体重/日投与群で若干の流涎が見られたが、2.5mg/kg 体重/日投与群ではより多くの流涎及び振戦が見られた。試験 104 週目で血漿 ChE 活性の低下に用量相関性が見られたが、統計学的に有意であったのは 0.4 mg/kg 体重/日投与群 (34 %抑制された) のみであった。0.4 mg/kg 体重/日投与群でのみ、赤血球 AChE 活性が有意に阻害された (雄で 49 %、雌で 42 %抑制)。脳 AChE 活性の阻害は赤血球 AChE よりは弱く、0.4 mg/kg 体重/日投与群で 29%であった。2.5 mg/kg 体重/日投与群における血漿、赤血球及び脳 AChE 活性は 52 週目でそれぞれ 60 %、100 %、58 %阻害された。0.4 mg/kg 体重/日投与群で脳及び赤血球 AChE 活性の阻害が見られたので、無毒性量は雌雄とも 0.04 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4、5)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

ラット (一群雌雄各 25 匹、対照群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.05、0.5 及び 5 mg/kg 体重/日) 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。

5 mg/kg 体重/日投与群で雌雄とも体重及び摂餌量の減少が見られ、振戦が観察された。また同群で肝細胞空胞化の発現頻度が他の群より低かった。腫瘍性病変の発生率に検体投与量との相関性は見られなかった。血漿、赤血球及び脳 AChE 活性には用量相関性の阻害が見られた。試験 78 週において、血漿 ChE 活性は全投与群雌で有意に阻害された (34~93 %阻害)。雄では 0.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群で阻害が見られた (それぞれ 55 及び 80 %阻害)。赤血球 AChE 活性は 0.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群雌 (それぞれ 58 及び 94 %阻害) 及び 5mg/kg 体重/日投与群雄 (81 %阻害) で有意に阻害された。試験終了時に、脳 AChE 活性は低用量群より雄ではそれぞれ 19、35 及び 88 %、雌では 4、12 及び 62 %阻害された。0.5 mg/kg 体重/日で脳及び赤血球 AChE の阻害が有意であったので、本試験における無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラットにジクロトホスを混餌投与し、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。1.25 mg/kg 体重/日投与群でコリン作動性の毒性所見及び白血球数の増加が見られた。また 2.0mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加した。血漿、赤血球及び脳 AChE 活性阻害に関する最小毒性量は 0.02 mg/kg 体重/日であり、無毒性量は設定できなかった。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4)

9. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代繁殖試験 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (0、0.1、0.25、0.75 及

び 2.5 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群の親動物及び児動物にコリン作動性の毒性所見 (虚弱、体重増加抑制、中枢神経への影響) が見られた。同群では繁殖性に関する指標及び妊娠率、及び同腹児数の低下も見られた。2.5 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代児動物で死亡率が高く、十分な個体数が得られなかったため、以降の世代でこの用量群の試験は実施しなかった。0.25 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 世代の児動物及び 0.75 mg/kg 体重/日投与群の F₃ 世代以外の児動物全てで、死亡率が有意に上昇した。しかし、児動物の体重に検体投与の影響は見られなかった。試験終了時に親動物及び F₃ 児動物を検査したところ、臓器の肉眼所見で異常は見られなかった。また、F₃ 児動物では臓器の相対重量の変化は見られず、0.25 及び 0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肺に軽微な影響が見られた他は組織学的検査でも異常は認められなかった。親動物に対する無毒性量は 0.75 mg/kg 体重/日であり、繁殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(2) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (一群雌 18 匹、対照群一群雌 36 匹) の妊娠 6~18 日に検体を投与 (0、1.3、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。高用量群中の 8 匹は最初 12 mg/kg 体重/日で試験を実施したが、うち 3 匹が死亡したので、用量を 8 mg/kg 体重/日とした。8 mg/kg 体重/日投与群の多くの個体にコリン作動性の毒性所見 (流涎及び振戦) が見られ、重篤な症状を示した 1 匹が投与 5 日目に死亡した。4.0 mg/kg 体重/日以下投与群では影響は見られなかった。繁殖能、胎児生存率、胎児の大きさ及び体重等に投与の影響は見られず、また胎児の内臓及び骨格の異常の発生は対照群と同等であった。本試験における無毒性量は母動物で 4.0 mg/kg 体重/日、胎児で 8.0 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(3) 発生毒性試験 (マウス)

マウスに検体 (0、1、2、4 及び 7.5 mg/kg 体重/日) を妊娠 11 日または 13 日に単回、または妊娠 10~12 日に一日一回連続して腹腔内投与し、発生毒性試験が実施された。マウスは妊娠 19 日目にと殺した。胎児吸収率には検体投与の影響は見られなかった。7.5 mg/kg 体重/日投与群では母動物の死亡率が上昇し、胎児体重の減少が見られた。内臓及び骨格の異常は認められなかった。ジクロトホスに出生前に暴露されることで胎児の脳における AChE またはコリンアセチルトランスフェラーゼの発達は影響を受けないことが示された。(参照 4)

10. 遺伝毒性試験

ジクロトホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母菌を用いた有糸分裂組換え試験、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験が実施された。結果は表 1 に示されている。in vivo での試験の結果は得られていない。

ジクロトホスは in vitro 試験において、変異原性試験の一部で陽性の結果が得られている。(参照 4)

表1 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98株	0.5~5000 μ g/7 ^o v- (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA100株	0.5~5000 μ g/7 ^o v- (+/-S9)	陽性 ¹⁾
		<i>S. typhimurium</i>	- ²⁾	陰性 ³⁾
		<i>E. coli</i> WP2株 <i>S. marcescens</i>	- ²⁾	陰性 ⁴⁾
		<i>E. coli</i> WP2, CM561, CM571, CM611, WP12株	- ²⁾	陰性 ³⁾
		<i>E. coli</i> K12株	3~30 mM (0.71~7.1 mg/mL)	陽性
		<i>E. coli</i>	30~300 mM (7.1~71 mg/mL)	陽性
		<i>E. coli</i> WP2uvrA, WP67株	- ²⁾	陽性 ³⁾
	有糸分裂組換え試験	<i>S. cerevisiae</i>	- ²⁾	陽性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター 一卵巣 (CHO) 細胞	0.3 mM (0.071 mg/mL)	陽性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化系の存在下 (最高用量から3段階下まで: 50 μ g/plate 以上) 及び非存在下 (最高用量のみ) で突然変異の発生頻度を上昇

2)- : データ不明

3)代謝活性化系非存在下でのみ試験

4)用いた試験法での感受性が低かった可能性がある。

11. その他の試験 (*in vitro* 試験)

培養腎上皮細胞 (LLC-PK1) を用いた *in vitro* 試験が実施された。腎近位尿細管細胞をジクロトホス存在下でインキュベーションすることによって過酸化水素が発生し、脂質過酸化及び細胞傷害が生じた。また、抗酸化剤により脂質過酸化及びフリーラジカルの産生は抑制され、この細胞傷害を防ぐことが示された。本試験により、ジクロトホスが活性酸素を生じることがヒト及びラットにおける腎毒性の原因となっていると考えられた。(参照4)

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロトホス」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、ジクロトホスは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要な代謝物はデス・Oメチルジクロトホス、ジメチルホスフェート、Nメチルアセトアセタミド、Nメチル・Nヒドロキシメチルジクロトホス、モノクロトホス、Nヒドロキシメチルモノクロトホスであった。

植物体内運命試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

in vitro 試験において変異原性試験の一部で陽性との報告もあるが、発がん性、催奇形性は認められなかったことから、生体にとって特段問題とすべき遺伝毒性はないものと考えられた。

食品安全委員会では、有機リン系殺虫剤の毒性を、主に赤血球中 AChE 活性の阻害作用の程度で判断していたが、今回参照した資料では詳細を確認することができなかったため、一部の試験に関してはこれと異なるエンドポイントで毒性を判断しているものがある。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をジクロトホス（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 2 に示されている。

無毒性量の最小値を決定できなかったため、最小毒性量を用いて一日摂取許容量（ADI）を設定した。EPA では最小毒性量から ADI を設定したことを理由に安全係数として 300 を採用していたが、食品安全委員会もこれを妥当なものとして判断した。最小毒性量の最小値はラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.02mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 300 で除した 0.000066mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.000066 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 年間慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(最小毒性量)	0.02 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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2 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	オランダ
ラット	90日間亜急性 神経毒性試験	不明	無毒性量：設定できず 最小毒性量：0.04	無毒性量：設定できず 最小毒性量：0.04 血漿中、赤血球中及び脳中 AChE 活性抑制
	2年間慢性毒性 ／発がん性併合 試験①	0,0.05,0.5,5		雌雄：0.05 脳及び赤血球中 AChE 抑制 (発がん性は認められない)
	2年間慢性毒性 ／発がん性併合 試験②	不明	無毒性量：設定できず 最小毒性量：0.02 血漿中 ChE、赤血球中及 び脳中 AChE 活性抑制	無毒性量：設定できず 最小毒性量：0.02 血漿中 ChE、赤血球中及び脳 中 AChE 活性抑制
	3世代繁殖試験	0,0.1,0.25,0.75,2.5		親動物：0.75 繁殖能に対する 無毒性量：0.1 親：妊娠率、平均産子数減少 繁殖能：児の死亡率上昇
マウス	発生毒性試験	0,1,2,4,7.5 (腹腔内投与)		母動物及び児動物：4 ²⁾ 母動物：死亡率上昇 児動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0,1,3,4.0,8.0		母動物：4.0 児動物：8.0 母動物：流産、振戦等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
イヌ	2年間慢性毒性 試験	0,0.004,0.04,0.4		雌雄：0.04 脳及び赤血球 AChE 活性の 阻害
ADI (chronicRfD)			LOAEL：0.02 UF：300 cRfD：0.00007	
ADI (chronicRfD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発 がん性併合試験	

斜線：試験等記載なし LOAEL:最小毒性量 UF：不確実係数 chronicRfD (c RfD)：慢性参照用量

- 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。
- 2) 使用した資料には無毒性量は明確に記載されていないが、事務局で判断して記載した。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ChE	コリンエステラーゼ
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
TAR	総処理放射能

<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、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 US EPA : Interim Reregistration Eligibility Decision for Dicrotophos (2002)
- 3 US EPA : Dichrotophos HED Revision to Risk Assessment for Reregistration Eligibility Document(RED.) DP Barcode: D260602 MRID: None (1999)
- 4 Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands : Dicrotophos Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits (2003)
- 5 The Pesticide Manual(Thirteenth Edition) :British Crop Protection Council
- 6 食品健康影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>）
- 7 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1-2（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/dai158kai-siryou1-2.pdf>）
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第2回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai2/index.html）
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第12回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_12.html）