

(F₂の雄のみ 250 ppm 以上投与群) で肝の白色斑が認められた。25 ppm 投与群では対照群と発生頻度に有意差は認められなかったが、用量相関性が認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 25 ppm 以上投与群雌雄で肝白色斑が認められたので、無毒性量は親動物で 25 ppm (P 雄: 1.70 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.91 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.26 mg/kg 体重/日)、児動物では 25 ppm 未満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)

表 15 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・体重増加抑制 ・腎絶対重量増加 ・肝臓調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大	・摂餌量減少 ・腎絶対重量増加 ・肝臓調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大	・肝及び腎絶対重量増加 ・肝臓調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大	・腎絶対重量増加 ・肝臓調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大
	250 ppm 以上	・肝絶対重量の増加	・肝絶対重量の増加	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	250 ppm 以上	・び慢性肝細胞壊死	・び慢性肝細胞壊死	・肝白色斑 ・び慢性肝細胞壊死 ・肝線維化、石灰沈着	・び慢性肝細胞壊死 ・肝線維化、石灰沈着
	25 ppm	・肝白色斑	・肝白色斑	毒性所見なし	・肝白色斑

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

児動物における無毒性量を知るために、SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、3 及び 10 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。

児動物では 3 ppm 投与群雌 (F₁) の 1 例で軽微な肝の白色斑が認められ、巣状肝細胞壊死であることが判明したが、10 ppm 投与群においては肝の異常は全く観察されなかったため、検体投与の影響と認められなかった。

本試験において、児動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は児動物の雌雄で 10 ppm (P 雄: 0.66 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.749 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.815 mg/kg 体重、F₁ 雌: 0.868 mg/kg 体重) 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) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1 %カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 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）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で下痢、軟便あるいは白色ゼリー状糞の排泄及び摂餌量減少が 4 匹に認められた。これらのうち 1 匹が死亡し、1 匹が流産した。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 750 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）

1 3. 遺伝毒性試験

ジチオピルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた HGPRT 遺伝子座突然変異試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成（UDS）試験及びげっ歯類を用いた小核試験が実施された。結果は表 16 に示されており、全て陰性であったことから、ジチオピルに遺伝毒性はないものと考えられた。

（参照 2）

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	<i>Bacillus subtilis</i> (H17,M45 株)	200～20,000 µg/disk (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535,TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537,TA1538 株)	10～5,000 µg/7° V-ト (+/-S9) 1～1,000 µg/7° V-ト(+/-S9)	陰性 陰性
復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537,TA1538 株)	30～3,110 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性

	HGPRT 遺伝子座突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞	10~300 µg/mL (-S9) 3~30 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞	1.0×10 ⁻⁵ ~1.0×10 ⁻³ M (-S9, 24 時間及び 48 時間後に細胞採取) 1.0×10 ⁻⁵ ~1.0×10 ⁻³ M (+S9, 12 時間及び 18 時間後に細胞採取)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	Fischer ラット初代培養肝細胞	①0.1~1,000 µg/mL ②10~1,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジチオピル」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、ジチオピルは脂肪に多く分布した。尿中及び糞中に同程度排泄され、尿中排泄には胆汁排泄を通じた腸肝循環の関与が示唆された。主要代謝物は B、C 及び D であった。

植物体内運命試験の結果、植物体内の主要成分は親化合物であり、代謝物は B、C 及び D も存在したがいずれも 10%TRR 未満であった。

ジチオピル及び代謝物 D を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm であった。

各種毒性試験結果から、ジチオピル投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をジチオピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 17 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の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 0.362 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 0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.362 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	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、0.606、6.03、60.6、362 雌：0、0.662、6.62、67.0、379	雄：6.03 雌：0.662 雄：Ht 及び Hb の減少等 雌：T.Chol 増加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、10、100、300 ppm 雄：0、0.109、0.362、3.63、11.1 雌：0、0.129、0.433、4.33、13.2	雄：0.362 雌：0.433 雌雄：Alb 及び T.Chol の増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験①	0、25、250、2,500 ppm P 雄：0、1.70、16.4、170 P 雌：0、1.91、18.6、187 F ₁ 雄：0、2.0、19.9、218 F ₁ 雌：0、2.26、22.5、230	親動物 P 雄：1.70 F ₁ 雄：2.0 P 雌：1.91 F ₁ 雌：2.26 児動物：25ppm 未満 親動物：体重増加抑制等 児動物：肝白色斑 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2 世代 繁殖試験②	0、1、3、10 ppm P 雄：0、0.0654、0.201、0.66 P 雌：0、0.0741、0.223、0.749 F ₁ 雄：0、0.0787、0.237、0.815 F ₁ 雌：0、0.0867、0.255、0.868	児動物 P 雄：0.66 F ₁ 雄：0.815 P 雌：0.749 F ₁ 雌：0.868 親動物：毒性所見なし 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)
	発生毒性 試験	0、30、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、1.16、11.8、116、611 雌：0、1.48、14.2、153、813	雄：1.16 雌：1.48 雌雄：び慢性肝細胞腫大等
	18 ヲ月間 発がん性 試験	0、3、30、300 ppm 雄：0、0.314、3.27、32.2 雌：0、0.373、3.77、38.4	雄：3.27 雌：3.77 雌雄：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、150、750	母動物：150 胎児：750 母動物：下痢、軟便等 胎児：毒性所見なし

			(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、30	雌雄：1 雌雄：肝胆汁色素沈着等
	1年間 慢性毒性試験	0、0.5、5、25	雌雄：0.5 雌雄：肝胆汁色素沈着
ADI			NOAEL：0.362 ADI：0.0036 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験

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	(略称)	化 学 名
B	II (モノアシット)	2-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-5-メチルチオカルボニル-6-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸
C	III (モノアシット)	6-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-5-メチルチオカルボニル-2-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸
D	IV (ジアシット)	2-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-6-トリフルオロメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸
E	V (混合型ジアシット)	3-ピリジンカルボン酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-(チオカルボキシ)-6-(トリフルオロメチル)
F	VI	3-ピリジンカルボン酸, 5,5'-(ジチオジカルボニル)ビス [2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)]
G	VII	3-ピリジンカルボン酸, 5-[[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ]カルボニル]-6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)
H	XXII (チオアシット XXII)	3,5-ピリジンジカルボチオ酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-5-S-メチルエステル
I	XXXII (グルタミン抱合体 XXXII)	グルタミン, N-[2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-[[[6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-[(メチルチオ)カルボニル]-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]カルボニル]チオ]メチル]-2-オキシエチル]
J	XXXIII (グルタミン抱合体 XXXIII)	グルタミン, N-[2-[(カルボキシエチル)アミノ]-1-[[[2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-[(メチルチオ)カルボニル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]カルボニル]チオ]-メチル]-2-オキシエチル]
K	XXXXV または XXXXVI	5-[[[2-[(4-アミノ-4-カルボキシ-1-オキソブチル)アミノ]-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル]チオ]カルボニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボン酸
L	(GSH 抱合体- モノアシット)	5-[[[2-[(4-アミノ-4-カルボキシ-1-オキソブチル)アミノ]-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル]チオ]カルボニル]-6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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)]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
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))
Hb	ヘモグロビン量 (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
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸 (還元型)
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<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 農薬抄録ジチオピル（除草剤）（平成 19 年 8 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 3 食品健康影響評価について：第 207 回食品安全委員会資料 1-1（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-1.pdf>）
- 4 ジチオピルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 「ジチオピル」、「ブロモブチド」及び「ペンシクロン」の食品安全基本法第 24 条第 1 項及び第 2 項に基づく食品健康影響評価について：第 207 回食品安全委員会資料 1-3（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-3.pdf>）
- 6 第 9 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_dai9/index.html）
- 7 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会（URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai31/index.html）

