

果肉で 34~36%TAR であり、放射能は果実表面から果皮及び果肉に移行していると考えられた。他に $^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分の生成が考えられた。

処理 12 週後の果実部では、ジノテフランが 0.03 mg/kg (23.1~32.3%TRR) 検出された。代謝物は、PHP (抱合体を含む) が 0.01~0.02 mg/kg (12.0~13.9%TRR)、MNG が 0.01 mg/kg (10.3%TRR)、446-DO (抱合体を含む) が 0.01 mg/kg (5.2~11.4%TRR) 検出された他、UF 及び DN 等が検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 以下 (6.6%TRR 以下) であった。(参照 14)

(11) りんご①

りんご (品種: 王林) に、[tet- ^{14}C]ジノテフラン又は[gua- ^{14}C]ジノテフランを 50 μg ai/葉で枝の先端より 3 枚目の葉に葉面塗布し、処理 0、5、11、15、20、30、40 及び 55 日後に検体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 55 日後の放射能分布は、処理葉で 83~84%TAR、周辺葉で 1.1~1.2%TAR であり、その他に $^{14}\text{CO}_2$ 等の揮発性成分の生成が考えられた。

処理 55 日後の処理葉では、ジノテフランが 11.1~21.0 mg/kg (27.9~30.8%TRR) 検出された。代謝物は、446-DO (抱合体を含む) が 7.7~9.4 mg/kg (11.4~23.6%TRR)、PHP (抱合体を含む) が 0.89~4.9 mg/kg (2.2~7.2%TRR)、UF が 2.4~3.6 mg/kg (3.6~9.0%TRR)、DN が 3.7~5.4 mg/kg (8.0~9.4%TRR) 検出された。(参照 15)

(12) りんご②

りんご (品種: Granny Smith) に、[tet- ^{14}C]ジノテフラン及び[gua- ^{14}C]ジノテフランの等量混合物を 200 又は 2,000 g ai/ha でりんご樹の一部に噴霧処理し、処理 21 日後に検体を採取して、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 29 に、果実試料中代謝物分布は表 30 に示されている。果実全体でジノテフランが 28.8~32.9%TRR 存在し、主要代謝物は PHP、UF 及び DN であった。(参照 136)

表 29 りんご試料中放射能分布

| 処理量 | | 200 g ai/ha | | 2,000 g ai/ha | |
|-----|--------|-------------|------|---------------|------|
| | | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 葉 | 総残留放射能 | 10.8 | | 118 | |
| 果実 | 総残留放射能 | 0.153 | 100 | 1.92 | 100 |
| | 表面洗液 | 0.106 | 69.1 | 1.19 | 62.1 |
| | 果汁 | 0.033 | 21.3 | 0.53 | 27.5 |
| | 搾りかす | 0.015 | 9.5 | 0.20 | 10.4 |

注) 斜線: データなし

表 30 果実試料中代謝物分布

| 処理量 | | 200 g ai/ha | | | | 2,000 g ai/ha | | | |
|--------|-------|-------------|-------|-------|-------|---------------|------|------|------|
| 試料 | | 表面洗液 | 果汁 | 搾りかす | 合計 | 表面洗液 | 果汁 | 搾りかす | 合計 |
| 化合物合計 | mg/kg | 0.106 | 0.033 | 0.015 | 0.153 | 1.19 | 0.53 | 0.20 | 1.92 |
| | %TRR | 69.2 | 21.3 | 9.5 | 100 | 62.1 | 27.5 | 10.4 | 100 |
| ジノテフラン | %TRR | 24.6 | 3.1 | 1.0 | 28.8 | 27.9 | 3.8 | 1.2 | 32.9 |
| NG | %TRR | 1.2 | 0.4 | 0.1 | 1.7 | 0.6 | 0.8 | 0.2 | 1.6 |
| MNG | %TRR | 1.3 | 0.4 | 0.1 | 1.9 | 0.5 | 1.0 | 0.3 | 1.7 |
| PHP* | %TRR | 7.0 | 5.2 | 1.3 | 13.5 | 5.7 | 5.8 | 1.7 | 13.2 |
| 446-DO | %TRR | — | 1.2 | 0.3 | 1.5 | — | 2.1 | 0.6 | 2.7 |
| UF | %TRR | 14.5 | 4.4 | 1.1 | 20.0 | 14.9 | 4.7 | 1.4 | 20.9 |
| BCDN | %TRR | 3.0 | — | 0.2 | 3.2 | 2.5 | — | 0.1 | 2.6 |
| DN | %TRR | 9.0 | 1.0 | 0.4 | 10.4 | 6.1 | 0.6 | 0.3 | 6.9 |
| UF-DO | %TRR | — | 2.1 | 0.4 | 2.5 | — | 3.0 | 0.7 | 3.6 |
| FNG | %TRR | — | 1.0 | 0.2 | 1.2 | — | 1.2 | 0.3 | 1.5 |
| その他** | %TRR | 8.5 | 2.6 | 0.9 | 11.9 | 3.9 | 4.7 | 1.3 | 9.9 |
| 未抽出残渣 | %TRR | — | — | 3.4 | 3.4 | — | — | 2.4 | 2.4 |

注) — : 検出されず又は該当せず

* : PHP 及び PHP-OH の合計

** : 未同定代謝物と極性代謝物群の合計

(13) レタス

播種 8 週後のレタス (品種 : Nevada Green) に、[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び [gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物 (水溶剤に調製) を 150 又は 1,500 g ai/ha でレタス全体に噴霧処理し、処理 14 日後に検体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料 (地上部全体) 中放射能分布及び代謝物は表 31 に示されている。ジノテフランが 61.6~64.7%TRR 存在した。代謝物で 10%TRR を超えるものはなかった。(参照 137)

表 31 レタス試料中放射能分布及び代謝物

| 処理量 | 150 g ai/ha | | 1,500 g ai/ha | |
|--------|-------------|------|---------------|------|
| | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 試料 | 地上部全体 | | 地上部全体 | |
| 総残留放射能 | 1.79 | 100 | 10.6 | 100 |
| 抽出物 | 1.75 | 97.6 | 10.4 | 98.0 |
| ジノテフラン | 1.10 | 61.6 | 6.86 | 64.7 |
| NG | 0.02 | 1.1 | 0.05 | 0.5 |
| MNG | 0.05 | 2.6 | 0.15 | 1.5 |
| PHP* | 0.09 | 5.1 | 0.54 | 5.1 |
| 446-DO | 0.05 | 3.0 | 0.38 | 3.6 |
| UF | 0.07 | 3.8 | 0.43 | 4.1 |
| DN-OH | 0.02 | 1.0 | 0.13 | 1.2 |
| BCDN | 0.04 | 2.4 | 0.28 | 2.7 |
| DN | 0.09 | 5.0 | 0.41 | 3.9 |
| その他** | 0.22 | 12.0 | 1.15 | 10.8 |
| 未抽出残渣 | 0.04 | 2.4 | 0.22 | 2.1 |

注) *: PHP 及び PHP-OH の合計

** : 未同定代謝物と極性代謝物群の合計

(14) ばれいしょ

植付け 50 日後（開花直前）のばれいしょ（品種：Nicola）に、[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び[gua-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物（水溶剤に調製）を 100、200 又は 1,000 g ai/ha で土壌処理し、処理 54 及び 75 日後（1,000 g ai/ha 処理区は処理 75 日のみ）に検体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 75 日後のばれいしょ試料中放射能分布は表 32 に、塊茎試料中代謝物は表 33 に示されている。極性代謝物群には、微量の NG 及び少なくとも 6 種類の成分が存在することが確認された。（参照 138）

表 32 処理 75 日後のばれいしょ試料中放射能分布

| 処理量 | 100 g ai/ha | | 200 g ai/ha | | 1,000 g ai/ha | |
|------|-------------|------|-------------|------|---------------|------|
| | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR |
| 茎葉 | 1.05 | 4.2 | 0.66 | 3.0 | 3.01 | 1.7 |
| 塊茎全体 | 0.007 | 0.4 | 0.013 | 0.4 | 0.078 | 0.4 |
| 果皮 | 0.010 | 0.1 | 0.023 | 0.1 | 0.158 | 0.1 |
| 果肉 | 0.009 | 0.4 | 0.015 | 0.4 | 0.098 | 0.4 |

表 33 処理 75 日後の塊茎試料中代謝物分布

| 処理量 | 100 g ai/ha | | 200 g ai/ha | | 1,000 g ai/ha | |
|--------|-------------|------|-------------|------|---------------|------|
| | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 総残留放射能 | 0.007 | 100 | 0.013 | 100 | 0.08 | 100 |
| 抽出物 | 0.007 | 94.5 | 0.013 | 94.9 | 0.078 | 96.4 |
| ジノテフラン | 0.001 | 13.0 | 0.002 | 14.5 | 0.009 | 10.8 |
| MNG | — | — | 0.003 | 20.7 | 0.008 | 9.4 |
| PHP | 0.001 | 6.9 | 0.001 | 6.9 | 0.005 | 5.8 |
| 446-DO | — | — | 0.001 | 3.9 | 0.004 | 5.0 |
| UF | <0.001 | 3.5 | 0.001 | 7.0 | 0.005 | 6.7 |
| FNG | <0.001 | 2.1 | 0.001 | 4.4 | 0.006 | 8.0 |
| 極性代謝物群 | 0.005 | 69.0 | 0.005 | 37.5 | 0.041 | 50.7 |
| 未抽出残渣 | <0.001 | 5.5 | 0.001 | 5.2 | 0.003 | 3.6 |

注) — : 検出されず

(15) なたね

播種 214 日後 (開花前) のなたね (品種 : Express) に、[tet-¹⁴C]ジノテフラン及び[guia-¹⁴C]ジノテフランの等量混合物 (水溶剤に調製) を 100、200 又は 1,000 g ai/ha で茎葉散布し、100 及び 200 g ai/ha 処理区は処理 70 日後、1,000 g ai/ha 処理区は処理 65 日後に検体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

なたね試料中放射能分布は表 34 に、種子試料中放射能分布は表 35 に示されている。

茎葉及び根においては、いずれの処理区でもジノテフランが 10.6~18.4TRR 存在した。茎葉では DN が 13.2~17.4%TRR、MG が 4.9~11.5%TRR 検出された他は、1,000 g ai/ha 処理区でのみ UF (8.7%TRR) 及び BCDN (2.7%TRR) が検出された。根では、1,000 g ai/ha 処理区で DN が 6.7%TRR 検出されたが、それ以外に同定された代謝物はなかった。(参照 139)

表 34 なたね試料中放射能分布

| 処理量 | 100 g ai/ha | | 200 g ai/ha | | 1,000 g ai/ha | |
|-------|-------------|------|-------------|------|---------------|------|
| | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR | mg/kg | %TAR |
| 処理後日数 | 70 日 | | 70 日 | | 65 日 | |
| 種子 | 0.06 | 0.1 | 0.13 | 0.2 | 0.70 | 0.1 |
| 茎葉 | 0.26 | 4.0 | 0.65 | 5.3 | 2.35 | 3.3 |
| 根 | 0.10 | 0.4 | 0.14 | 0.3 | 1.08 | 0.2 |
| 合計 | 0.21 | 4.5 | 0.49 | 5.8 | 2.07 | 3.5 |

表 35 種子試料中代謝物分布

| 処理量 | 100 g ai/ha | | 200 g ai/ha | | 1,000 g ai/ha | |
|--------|-------------|------|-------------|------|---------------|------|
| 処理後日数 | 70 日 | | 70 日 | | 65 日 | |
| | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 総残留放射能 | 0.06 | 100 | 0.13 | 100 | 0.70 | 100 |
| 抽出物 | 0.04 | 75.8 | 0.10 | 74.8 | 0.57 | 81.9 |
| ジノテフラン | 0.006 | 14.8 | 0.016 | 18.7 | 0.095 | 18.0 |
| MNG | 0.005 | 12.4 | 0.004 | 4.8 | 0.071 | 13.4 |
| PHP | 0.003 | 6.8 | 0.006 | 7.0 | 0.025 | 4.7 |
| UF | <0.001 | 1.0 | 0.001 | 2.1 | 0.006 | 1.4 |
| FNG | <0.001 | 1.9 | 0.003 | 3.8 | 0.004 | 0.8 |
| MG | <0.001 | 1.1 | — | — | 0.004 | 2.3 |
| BCDN | 0.001 | 2.4 | 0.001 | 1.1 | 0.002 | 0.4 |
| DN | — | — | 0.001 | 0.8 | 0.038 | 5.7 |
| その他* | / | 35.4 | / | 36.4 | / | 35.2 |
| 未抽出残渣 | 0.01 | 24.2 | 0.03 | 25.2 | 0.13 | 18.1 |

注) — : 検出されず 斜線 : 算出せず

* : 未同定代謝物及び非分析放射能の合計

植物におけるジノテフランの主要代謝経路は、ニトロ基の脱離による DN の生成、テトラヒドロフラン環の水酸化と開環による DN-OH 及び 446-DO の生成、分子内環化による BCDN 及び PHP の生成、ニトロイミノ基の加水分解による UF の生成、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂による MNG の生成であり、代謝物 (UF、PHP あるいは 446-DO) の糖抱合体の生成、さらに代謝を受け CO₂ 及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。

(16) きゅうり及びさやいんげん (DN)

きゅうり (品種 : サガミハンシロ) 及びさやいんげん (品種 : グリーントップ) に ¹⁴C-DN を処理し、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 36 に示されている。

表 36 きゅうり及びさやいんげんを用いた植物体内運命試験の試験設計概要

| | 処理標識体 | 処理時期 | 処理量 | 処理部位、方法 | 試料採取時期 |
|-------------|--------------------|--------|---------------|----------------------|----------|
| 土壌 処理区 | ¹⁴ C-DN | 2~3 葉期 | 20 g ai/ha | きゅうり及びさやいんげん 土壌処理 | 処理 21 日後 |
| 葉面 処理区 | | 2~3 葉期 | 50 µg ai/葉 | きゅうり及びさやいんげん 葉面塗布 | 処理 21 日後 |
| 茎部注入 処理区 | | 2~3 葉期 | 50 µg ai/茎 | きゅうり 茎部注入 | 処理 14 日後 |

各処理区における試験終了時の放射能回収率は、土壌処理区で81.6～83.9%TAR、他の処理区で89.1～95.1%TARであった。土壌処理区では他の処理区より放射能回収率が低かったことから、¹⁴CO₂等の揮発性成分が生成していると考えられた。

土壌処理区では、処理したDNはほとんど植物に吸収されず（植物から検出された放射能は0.59～1.15%TAR）、また葉面処理区や茎部注入処理区では、DNは大半（66.4～91.9%TAR）が処理部位にとどまった。

葉面処理区及び茎部注入区のきゅうり及びさやいんげんにおいては、DNが89.5～96.9%TRR存在し、代謝物については微量で同定には至らなかった。DNの植物体での代謝は緩慢であるものと考えられた。（参照16）

(17) きゅうり (UF)

1～2葉期のきゅうり（品種：サガミハンシロ）の第1葉に、50 µg/葉で¹⁴C-UFを葉面処理し、22日後まで検体を採取して、代謝物UFの植物体内運命試験が実施された。

処理22日後の放射能回収率は78.1%TARであり、揮発性成分として¹⁴CO₂が1.1%TAR生成していた。処理葉について分析したところ、UFが13.2 mg/kg（33.1%TRR）、UF・DM及びUFの抱合体が合計で21.0 mg/kg（52.5%TRR）検出された。

UFはメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられた。（参照17）

(18) きゅうり (MNG)

2葉期のきゅうり（品種：サガミハンシロ）の栽培土壌に、¹⁴C-MNGを乾土あたり0.25 mg/kgで土壌混和し、3週間後に検体を採取して、代謝物MNGの植物体内運命試験が実施された。

3週間後の放射能回収率は89%TARであり、地上部で29%TAR、根部で0.3%TARが検出された。地上部について分析したところ、MNGが0.98 mg/kg（65.5%TRR）、MGが0.33 mg/kg（21.9%TRR）及びNGが0.04 mg/kg（2.83%TRR）検出された。MNGはニトロ基及びメチル基の脱離などの代謝を受けるものと考えられた。

（参照18）

(19) さやいんげん (PHP及び446-DO)

3～4葉期のさやいんげん（品種：グリーントップ）の第3葉に、非標識の代謝物PHP又は446-DOを50 µg/葉で葉面塗布し、処理葉を2週間後に採取して、PHP及び446-DOの代謝物同定試験が実施された。

PHPの代謝物として446-DO、DN-2-OH及びBCDNが検出され、446-DOの代謝物としてPHP、MG、DN-2-OH及びBCDNが検出された。（参照19）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、2種類の埴壤土（茨城、高知）及び軽埴土（大阪）に乾土あたり 1 mg/kg の濃度で混和し、好氣的条件下、25℃で、16 週間（大阪土壌のみ 20 週間）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。

ジノテフランの推定半減期は茨城土壌で 5～6 週、高知土壌で 6 週、大阪土壌で 10～11 週と算出された。

試験終了時（試験開始 16 週後）に、3種類の土壌の両標識体添加区の土壌抽出物中に、ジノテフランが 12.3～39.8% TAR、分解物 UF（FNG を含む）が 0.26～0.60% TAR 検出された。[tet-¹⁴C]ジノテフラン添加区では UF 以外の分解物は検出されなかった。[gua-¹⁴C]ジノテフラン添加区では、NG が 8.8～17.1% TAR、MNG が 11.7～15.0% TAR 検出された。

試験終了時まで、茨城及び高知土壌では、[tet-¹⁴C]ジノテフラン処理区で 55.9～62.2% TAR、[gua-¹⁴C]ジノテフラン処理区で 25.6～28.5% TAR の ¹⁴CO₂ が生成された。大阪土壌では揮発性成分の捕集は行われなかった。

茨城土壌の 16 週後の抽出残渣は、18.6～22.6% TAR であり、50～60% TRR がフルボ酸、フミン酸及びフミンの土壌有機物に取り込まれた。これらの 33.4～49.2% が塩酸で抽出され、ジノテフランが 7.1～9.1%、未同定分解物の UK1、NG、MNG 及び UF+FNG がそれぞれ 9.2～11.4、8.6、4.0、0.05% 未満～1.5% 検出された。

また、滅菌茨城土壌を用いてジノテフランの分解試験を行ったところ、試験終了時にジノテフランは 97.8～98.9% TAR 存在し、ほとんど分解が進まなかったため、ジノテフランの好氣的条件下での土壌分解には微生物が関与しているものと考えられた。

ジノテフランの好氣的土壌における分解経路は、テトラヒドロフラン部とグアニジン部の開裂による MNG の生成、MNG のメチル基の脱離による NG の生成及びニトロイミノ基の加水分解による UF の生成等であり、これらの分解物はさらなる分解を受けて CO₂ まで分解されるものと考えられた。（参照 20）

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、軽埴土（青森）、砂質埴土（千葉）及び埴土（三重）に乾土あたり 0.4 mg/kg の濃度で混和し、湛水深 2～4cm とし、好氣的条件下、25℃、16 週間インキュベーションする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

ジノテフランの推定半減期は各土壌で 4～5 週と算出された。全試験土壌において、土壌抽出性放射エネルギーは経時的に減少し、試験終了時は 19.4～35.1% TAR であった。これに伴い未抽出残渣中の放射エネルギーは増加して、試験終了時には 50.2～66.7% TAR が未抽出残渣に移行した。

試験終了時の抽出性放射能において、ジノテフランが 3.8~7.7%TAR、分解物として DN が 12.7~25.7%TAR、UF が 1.0~1.8%TAR 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は 6.2~11.1%TAR (三重土壌以外) 生成された。16 週後の軽埴土壌における未抽出残渣中の放射能については 83.1~75.8%TAR が塩酸で抽出され、その大半が DN であった。腐植に約 20%TAR が取り込まれていた。

また、滅菌千葉土壌を用いて[gua- ^{14}C]ジノテフランを添加して試験が実施されたが、ジノテフランはほとんど分解が進まなかったため(試験終了時に 94.8%TAR 存在)、ジノテフランの好氣的条件での土壌分解には微生物が関与しているものと考えられる。

ジノテフランの好氣的湛水土壌における分解経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であり、これらの分解物はさらなる分解を受けて CO_2 まで分解されるものと考えられた。(参照 21)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

[gua- ^{14}C]ジノテフランを、埴壤土(茨城)に乾土あたり 0.4 mg/kg の濃度で混和し、嫌氣条件下、26°C で 26 週間インキュベーションして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

ジノテフランの推定半減期は約 9 週と算出された。

土壌抽出性放射能が経時的に減少するのに伴い、未抽出残渣における放射能は増加した。試験終了時(添加 26 週後)の抽出性放射能及び未抽出残渣における放射能は、それぞれ 49.4 及び 49.3%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は同時点で 1.2%TAR 発生した。また、試験終了時には、ジノテフランが 17.8%TAR、分解物として DN が 27.3%TAR、UF が 4.2%TAR 検出された。

試験開始 16 週後の試料の未抽出残渣には放射能が 43.2%TAR が存在し、その塩酸抽出液中に 81%が検出され、そのほとんどが DN であった。

ジノテフランの嫌氣的土壌における分解経路は、脱ニトロ化、ニトロイミノ基の加水分解等であるものと考えられた。(参照 22)

(4) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験 (DN)

^{14}C -DN を軽埴土(青森)に乾土あたり 1 mg/kg の濃度で混和し、湛水土壌では湛水深 2 cm として、25°C で 16 週間インキュベートする好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌では、試験終了時に DN が 58%TAR 存在し、DN の推定半減期は 16 週以上と推定された。好氣的湛水土壌では推定半減期は約 6 週と算出された。

各試料中の主要成分は DN であった。分解物は微量検出されたが、同定できなかった。試験終了時までには、 $^{14}\text{CO}_2$ は好氣的土壌で 6%TAR、好氣的湛水土壌で 15%TAR 生成された。(参照 23)

(5) 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中運命試験 (UF)

^{14}C -UF を埴壤土 (茨城) に乾土あたり 1 mg/kg の濃度で混和して、25°C で 4 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。また、 ^{14}C -UF を砂壤土 (千葉) に乾土あたり 0.4 mg/kg で添加して、湛水深 2cm とし、25°C で 15 週間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

UF の推定半減期は、好氣的土壤で約 7 日、好氣的湛水土壤では 16 週と算出された。

好氣的湛水土壤を用いた土壤中運命試験では、試験終了時に UF (53.0% TAR) 及び UF-DM (2.1% TAR) が検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ は好氣的土壤で試験終了時に 71% TAR、好氣的湛水土壤で試験終了時に 26% TAR 生成された。(参照 24)

(6) 好氣的土壤及び嫌氣的湛水土壤中運命試験 (MNG)

^{14}C -MNG を埴壤土 (茨城) に乾土あたり 1 mg/kg の濃度で混和して、好氣的条件下、25°C で 16 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。また、 ^{14}C -MNG を埴壤土 (茨城) に乾土あたり 0.32 mg/kg の濃度で混和して、湛水深 2cm とし、嫌氣的条件下、26°C で 12 週間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

MNG の推定半減期は、好氣的土壤で約 11 週、嫌氣的土壤で約 3 週と算出された。

各試料中の主要成分は、好氣的土壤では MNG (試験開始時の 97.7% TAR から試験終了時に 36.2% TAR に減少) 及び NG (試験終了時に最大値 16.8% TAR) であった。嫌氣的土壤では MNG (試験開始時の 95.2% TAR から試験終了時に 4.9% TAR に減少) 及び MG (試験 2 週に最大 1.19% TAR、試験終了時に 0.08% TAR) であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は好氣的土壤で試験終了時まで 27.4% TAR、嫌氣的土壤で試験終了時まで 47.7% TAR 生成された。(参照 25)

(7) 好氣的土壤及び嫌氣的土壤中運命試験 (NG)

^{14}C -NG を埴壤土 (茨城) に乾土あたり 0.8 mg/kg の濃度で混和して、好氣的条件下、26°C で 20 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。また、 ^{14}C -NG を埴壤土 (茨城) に乾土あたり 0.8 mg/kg の濃度で混和して、湛水深 2cm とし、嫌氣的条件下、26°C で 42 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

NG の推定半減期は好氣的土壤で約 3 日、嫌氣的土壤で約 8 日と算出された。

各試料中の主要成分は、好氣的土壤、嫌氣的土壤とも NG であり、試験開始時に 75.2~88.6% TAR 存在したが、試験終了時に好氣的土壤で 0.7% TAR、嫌氣的土壤で 1.31% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は、試験終了時まで好氣的土壤で 74.1% TAR、嫌氣的土壤で 41.0% TAR 生成された。(参照 26)

(8) 土壤吸脱着試験

ジノテフランの土壤吸着試験が、4種類の国内土壤〔軽埴土（茨城及び高知）、重埴土（茨城）及びシルト質埴壤土（宮崎）〕を用いて実施された。吸着係数 K は 0.38~1.12、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 23.3~33.6 であったが、いずれの土壤においても 25%以上の吸着が認められなかったため、Freundlich の吸着係数 K^{ads} は算出されなかった。

DN の土壤吸脱着試験が、5種類の外国土壤〔埴土（スイス）、砂質壤土（ドイツ及び米国）、壤土（米国）及び埴壤土（米国）〕を用いて実施された。Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.07~72.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 58~2,500 であった。Freundlich の脱着係数 K^{des} は 3.04~90.8、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 84~3,130 であった。

MNG の土壤吸脱着試験が、5種類の外国土壤〔壤質砂土（ドイツ）、シルト質壤土（フランス）、壤土（米国）、砂質壤土（米国）及び埴壤土（米国）〕を用いて実施された。Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.16~0.75、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 8~31 であった。Freundlich の脱着係数 K^{des} は 0.27~0.80、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 12~28 であった。吸着係数と脱着係数が同一の範囲にあるため、MNG の吸着は可逆的であると考えられた。（参照 27~29）

(9) カラムリーチング試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、砂質壤土（千葉）又は埴壤土（茨城、高知）20 g に乾土あたり 5.9 mg/kg の濃度で添加し、カラム（内径 5 cm）に充填した同種類の土壤層（30 cm 長）の上部に充填した。このカラム上部から灌水液（0.01 M 塩化カルシウム水溶液）を 4 日間連続流下して、カラムリーチング試験が実施された。

放射能回収率は 96~99% TAR であり、57~77% TAR が溶出液から検出された。土壤層中では、上部から 25~30 cm に最も放射能が多かった（6.7~16.4% TAR）。

溶出液中及び土壤層中の主成分はジノテフランであった。千葉、茨城及び高知土壤で溶出液中のジノテフランはそれぞれ 55.9~58.0、66.2~73.5 及び 61.2~74.3% TAR、土壤層中はそれぞれ 35.6~35.8、19.8~24.6、19.3~33.1% TAR であった。分解物として、溶出液中及び土壤層中から、NG 及び MNG と推定される化合物が検出されたが、いずれも 0.15% TAR 以下であった。（参照 30）

(10) エイジドリリーチング試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、埴壤土（茨城）に 0.4 mg/kg の濃度で添加し、26°C、30 日間インキュベートした土壤（好氣的土壤）及び壤土（三重）に 0.4 mg/kg の濃度で添加し、湛水深 4 cm として 26°C、30 日間インキュベートした土壤（好氣的湛水土壤）それぞれを、カラム（内径 5 cm）に充填した同種類

の土壌層（30 cm 長）の上部に充填した。このカラム上部から灌水液（0.01 M 塩化カルシウム水溶液）を4日間連続流下して、エイジドリーチング試験が実施された。

好氣的土壌における、インキュベーション後（カラム充填前）の放射能回収率は58.5～86.7% TAR であり、ジノテフラン、MNG、NG 及び未抽出抽出残渣がそれぞれ41.7～44.1、21.7、7.5 及び11.2～14.2% TAR 検出された。好氣的湛水土壌における、インキュベーション後の放射能回収率は90.6～94.5% TAR であり、ジノテフラン、DN 及び抽出残渣が60.0～61.7、11.1～11.6 及び18.6～19.5% TAR 検出された。

灌水液流下後の放射能回収率は、好氣的土壌で53.5～87.4% TAR で、溶出液中に16.6～39.6% TAR の放射能が検出された。好氣的湛水土壌での放射能回収率は94.5～107% TAR で、溶出液中に30.1～31.7% TAR の放射能が検出された。

好氣的土壌の溶出液中には、ジノテフランが14.9～16.5% TAR、MNG が18.3% TAR 及びNG が6.2% TAR、土壌層中には、ジノテフランが20.6～26.0% TAR、MNG が5.6% TAR 及びNG が2.8% TAR 検出された。

好氣的湛水土壌の溶出液には、ジノテフランが26.6～28.1% TAR、土壌層中には、ジノテフランが31.9～37.9% TAR、DN が15.2～18.8% TAR 検出された。なお、DN はそのほとんどが土壌層の上部0～5 cm 層で検出された。（参照 31）

（1 1）カラムリーチング試験（DN、UF 及び MNG）

^{14}C -DN、 ^{14}C -UF 又は ^{14}C -MNG を、乾土あたりそれぞれ4.6、4.7 又は2.8 mg/kg の濃度で添加し、カラム（内径5 cm）に充填した同種類の土壌層（30 cm 長）の上部に充填した。このカラム上部から灌水液（0.01M 塩化カルシウム水溶液）を4日間連続流下して、カラムリーチング試験が実施された。用いた土壌は、埴壤土（茨城：DN、UF 及びMNG）及び砂質壤土（千葉：DN）であった。

^{14}C -DN 処理試験では、98.2～100% TAR の放射能が土壌層から検出され、上部から0～5 cm の層に96.5～97.7% TAR 存在した。溶出液中の放射能は検出限界未満であった。土壌層中の主成分はDNで、71.7～85.8% TAR 検出された。

^{14}C -UF 処理試験では、85.2% TAR の放射能が溶出液中から検出され、土壌層中の放射能は11.0% TAR であった。溶出液中及び土壌層中の主成分はUFで、溶出液中に82.7% TAR、土壌層中に8.8% TAR 検出された。

^{14}C -MNG 処理試験では、76.3% TAR の放射能が溶出液中から検出され、土壌層中の放射能は19.9% TAR であった。溶出液中及び土壌層中の主成分はMNGで、溶出液中に72.8% TAR、土壌層中に13.3% TAR 検出された。（参照 32）

（1 2）鉛直浸透試験（水田圃場）

ジノテフランの1%粒剤を400 g ai/ha で水田（火山灰土・軽埴土：茨城）に全面施用し、田面水及び土壌を採取して、鉛直浸透試験が実施された。

田面水でのジノテフラン濃度は処理直後の0.5 mg/L から、処理28日後の

0.002 mg/L に減少した。分解物 MNG、UF 及び DN は処理 14 日後にいずれも最高濃度に達し、それぞれ 0.002、0.006 及び 0.004 mg/L 検出されたが、処理 28 日後には全ての分解物が検出限界以下となった。分解物 BCDN、DN-3-OH 及び MG は、いずれも試験期間中検出限界以下であった。

土壌層上部 0～10 cm において、ジノテフラン濃度は処理 1 日後に 0.048 mg/kg、処理 14 日後に最高値の 0.110 mg/kg 検出されたが、処理 133 日後に 0.009 mg/kg に減少した。分解物は、DN が処理 49～161 日後まで 0.02 mg/kg 検出されたが、それ以外の分解物は検出されなかった。10 cm より下層においては、いずれの成分も検出限界以下であった。

ジノテフランの推定半減期は 8 日、ジノテフラン及び分解物 (MNG、UF 及び DN) を合算した場合の推定半減期は 9 日と算出された。(参照 33)

(13) 鉛直浸透試験 (畑圃場)

ジノテフラン粒剤又は水溶剤を 600 g ai/ha で畑 (火山灰土・壤土：茨城) に全面施用し、深度 1 m までの土及び深度 90～100 cm の土壤水 (土壌から遠心分離により採取) を採取して、鉛直浸透試験が実施された。

ジノテフランは、深度 0～10 cm の土壤層において、処理直後に粒剤処理区及び水溶剤処理区でそれぞれ 1.12 及び 1.39 mg/kg、処理 124 日後にそれぞれ 0.052 及び 0.024 mg/kg と経時的に減少した。試験期間中の最高濃度は、粒剤処理区では深度 40～50 cm における 0.006 mg/kg (124 日後)、水溶剤処理区では深度 30～40 cm における 0.007 mg/kg (77 日後) であった。

分解物 DN は、いずれの深度においても検出限界以下であった。UF は、処理直後の深度 0～10 cm の土壤層で処理 7 日後に 0.02 mg/kg 検出された。MNG は、深度 0～10 cm の土壤層において、処理直後に粒剤処理区、水溶剤処理区でそれぞれ 0.06 及び 0.09 mg/kg、処理 124 日後にそれぞれ 0.02 及び 0.01 mg/kg と経時的に減少した。また、MNG の試験期間中の最高濃度は、処理 33 日後の粒剤処理区及び水溶剤処理区で、それぞれ深度 10～20 cm の 0.09 mg/kg、深度 10～20 cm の 0.08 mg/kg であった。NG は、粒剤処理区及び水溶剤処理区ともに処理 77 日後に初めて検出されたが、0.01～0.02 mg/kg であった。粒剤処理区では深度 30～40 cm の深さまで検出された。

0～100 cm の土壤層において、ジノテフランの推定半減期は粒剤処理区で 29 日、水溶剤処理区で 12 日と算出された。ジノテフラン及び分解物 (MNG、UF、DN 及び NG) を合算した場合の推定半減期は、粒剤処理区で 58 日、水溶剤処理区で 13 日と算出された。

土壤水中のジノテフラン及び分解物 (MNG、UF 及び DN) は試験期間中いずれの検査時期においても検出限界以下であった。(参照 34)

(14) 土壌表面光分解試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを、乾土あたり 50 mg/kg の濃度 (600 g ai/ha に相当) で土壌表面に処理し、26°C、30 日間メタルハライド光 (光強度 : 8.10 W/m²、測定波長 : 315~400 nm) を連続照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

試験終了時 (照射開始 30 日後) に、ジノテフランは明条件で 64.6~69.8% TAR、暗条件で 92.9~93.0% TAR 検出された。推定半減期は明条件で 47~56 日、90% 減衰期間は 172~202 日と算出された。分解物として、MNG、DN、BCDN、DN-3-OH、FNG、UF 及び PHP が検出されたが、いずれも 2% TAR 以下であった。揮発性成分は 14.5~16.0% TAR であった。(参照 35)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

ジノテフランを pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (リン酸緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 5 mg/L となるように加え、遮光下、25 又は 40°C で 60 日間インキュベーションし、ジノテフランの加水分解試験が実施された。

25°C では、各 pH 条件でジノテフランはほとんど分解されず、試験終了時に 98.8~101% TAR 存在した。40°C では、pH 9.0 でのみ若干の分解が認められ、試験終了時の残存率は 78.3% TAR であった。UF を測定したところ、試験終了時に 0.07 mg/L 検出された。

40°C におけるジノテフランの推定半減期は、pH 4.0 及び 7.0 で 1 年以上、pH 9.0 では 170 日と算出された。(参照 36)

(2) 加水分解試験②

ジノテフランを pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、7.0 (リン酸緩衝液)、9.0 (テトラホウ酸緩衝液)、11.0 及び 13.0 (グリシン緩衝液) の各滅菌緩衝液に 2.0 mg/L となるように加え、遮光下、50°C で 170 時間インキュベーションし、ジノテフランの加水分解試験が実施された。

pH 4.0、7.0 及び 9.0 の各緩衝液ではほとんど分解されず (分解率は 10% 未満)、推定半減期は 1 年以上と算出された。pH 11.0 の緩衝液での推定半減期は 45 時間、pH 13.0 の緩衝液での推定半減期は 4.2 時間と算出された。分解物として UF が検出された。(参照 37)

(3) 加水分解試験 (DN リン酸塩)

¹⁴C-DN リン酸塩を pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (イミダゾール緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.9 mg/L となるように加え、遮光下、50°C で 5 日間インキュベーションし、DN リン酸塩の加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液でもほとんど分解されず、DN リン酸塩は加水分解に安定と考え

られた。推定半減期は1年以上と算出された。(参照 38)

(4) 加水分解試験 (MNG)

¹⁴C-MNG を pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、7.0 (イミダゾール緩衝液) 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1 mg/L となるように加え、遮光下、51°C で 5 日間インキュベーションし、MNG の水中加水分解試験が実施された。

pH4.0 及び 7.0 では試験終了時に MNG は 95.5~96.6% TAR 残存し、推定半減期は 1 年以上と算出された。pH9.0 でのみ、分解が確認された。

¹⁴C-MNG を pH 9.0 の滅菌ホウ酸緩衝液に 0.4 mg/L となるように加え、遮光下、50、63 及び 75°C で 38 日間インキュベーションし、MNG の水中加水分解試験が実施された。

pH 9.0 において、室温相当 (25°C) に外挿された半減期は 1,050 日と算出された。(参照 39)

(5) 水中光分解試験①

ジノテフランを滅菌精製水及び自然水 (河川水、採取地：埼玉) に 5 mg/L となるよう加え、25°C で 7 日間キセノン光 (光強度：400~416 W/m²、測定波長：300~800 nm、36.0~36.9 W/m²、測定波長：300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、滅菌精製水中及び自然水中でいずれも 3.8 時間と算出された。暗所対照区では試験終了時にジノテフランは 100~101% TAR 残存し、分解は生じなかった。光分解生成物としては、DN、UF、MG、BCDN 及び DN-3-OH が検出され、最大値は 0.04~0.34 mg/L であった。(参照 40)

(6) 水中光分解試験②

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[gua-¹⁴C]ジノテフランを用いて、水中光分解試験が実施された。試験設計は表 37 に示されている。添加濃度はいずれも 2 mg/L とした。

表 37 水中光分解試験の試験設計

| 試験 | 供試水 | 照射光 | 温度 | 照射期間 |
|----|-------|--|------|-------|
| ① | 滅菌田面水 | メタルハライド光 光強度：13.1 W/m ² 、測定波長：315~400 nm | 25°C | 15 日間 |
| ② | 滅菌田面水 | キセノンランプ光 光強度：600 W/m ² 、測定波長：300~800 nm | 25°C | 16 時間 |
| ③ | 蒸留水 | メタルハライド光 光強度：13.1 W/m ² 、測定波長：315~400 nm | 25°C | 16 日後 |

ジノテフランの推定半減期は、試験①、②及び③でそれぞれ 5 日、3~4 時間及び 5~6 日と算出された。試験②の結果を東京、春の屋外条件に換算すると、推定半減

期は1日と算出された。暗条件でジノテフランの分解は認められなかった。

主要分解物として、試験①及び②（田面水中）ではMG、DN-2-OH、DN-3-OH、BCDN及びDNが4.5～16.9% TAR 検出された。試験③（蒸留水中）ではMG、DN-2-OH及びBCDNが6.0～18.8% TAR 検出された。

ジノテフランは、水中において光分解により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂、ニトロイミノ基の加水分解及びメチル基の脱離を受け、さらにCO₂及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。（参照41）

（7）薄膜光分解試験

[tet-¹⁴C]ジノテフラン又は[¹⁴C]ジノテフラン 20 µg をガラス表面に広げて均一な薄膜を形成し、①25℃、168時間メタルハライド光（光強度：8.10 W/m²、測定波長：315～400 nm）を照射する薄膜光分解試験、②25℃、96時間メタルハライド光（光強度：13.1 W/m²、測定波長：315～400 nm）照射する揮発性成分の捕集試験がそれぞれ実施された。

試験①において、ジノテフランの推定半減期は40～43時間と算出された。暗条件下ではほとんど減衰しなかった（試験終了時に98～102% TAR 残存）。主要分解物として、PHP、MG、DN-2-OH及びBCDNが4.2～7.8% TAR 検出された。

試験②において、照射96時間後に¹⁴CO₂が0.4～1.4% TAR、その他の揮発性成分が0.4～3.9% TAR 検出された。

ジノテフランは、薄膜上で光分解により、ニトロ基の脱離、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、グアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂及びニトロイミノ基の加水分解等を受け、さらにCO₂及びその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。（参照42）

（8）水中光分解試験（DNリン酸塩）

¹⁴C-DNリン酸塩をpH 5.0（クエン酸緩衝液）、7.0（リン酸緩衝液）及び9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に0.95 mg/Lとなるように加え、25℃、15.1日間、キセノン光（光強度：28 W/m²、測定波長：300～400 nm）を連続照射するDNリン酸塩の水中光分解試験が実施された。

pH 7.0及び9.0では、光に対し安定であった（試験終了時に93.2～100% TAR 残存）。pH 5.0における推定半減期は、23.8日と算出された。（参照43）

（9）水中光分解試験（MNG）

¹⁴C-MNGをpH 7.0の滅菌リン酸緩衝液に1.7 mg/Lとなるように加え、25℃、15.1日間、キセノン光（光強度：28 W/m²、測定波長：300～400 nm）を連続照射するMNGの水中光分解試験が実施された。

MNGは光照射下で経時的に減衰し、推定半減期は1.2日と算出された。処理6.8

日後にグアニジンが 50.6% TAR、N-メチル尿素が 19.5% TAR 検出され、いずれも試験期間中の最大値であった。(参照 44)

(10) 水中光分解試験 (DN : 水中及び薄膜)

^{14}C -DN を用いて、DN の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

^{14}C -DN 20 μg をガラスシャーレ上に広げて薄膜を形成し、25°C で 21 日間メタルハライド光 (光強度 : 8.10 W/m^2 、測定波長 : 315~400 nm) を照射し、DN の薄膜光分解試験が実施された。DN の推定半減期は約 11 日と算出された。暗条件においてはほとんど分解されなかった (試験開始 14 日後に 97% TAR 残存)。主要分解物として DN-2-OH、DN-CO 及び MG が検出された。

^{14}C -DN を滅菌田面水に 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように添加し、25°C で 16 日間キセノンランプ光 (光強度 : 600 W/m^2 、測定波長 : 300~800 nm) を照射する DN の水中光分解試験が実施された。DN の推定半減期は約 47 日 (東京、春の屋外条件で 300 日以上) と算出された。主要成分は DN であり、試験終了時に 70.8% TRR 検出された。主要分解物として MG 及び DN-CO がそれぞれ 7.0 及び 6.9% TRR 検出された。また、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分が僅かに (それぞれ 0.1 及び 0.03% TAR) 検出された。

DN の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及びグアニジン部とテトラヒドロフラン部の開裂を受け、さらに CO_2 やその他の揮発性成分にまで分解されると考えられた。(参照 45)

(11) 水中光分解試験 (UF : 水中及び薄膜)

^{14}C -UF を用いて、UF の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

^{14}C -UF 20 μg をガラスシャーレ上に広げて薄膜を形成し、25°C で 10 日間メタルハライド光 (光強度 : 8.10 W/m^2 、測定波長 : 315~400 nm) を照射する UF の薄膜光分解試験が実施された。処理 10 日後に処理放射能の 16% が揮発性成分のトラップとの接続部から検出された。この放射能の主成分が UF であったことから、UF は揮発性を有すると考えられた。UF の試験終了時の残存量は 64.2% TAR であった。主要分解物として UF-CO が 11.5% TAR、UF-DM 及び BCUF が合計で 9.4% TAR が検出された。また、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分が僅かに (それぞれ 0.6 及び 0.1% TAR) 検出された。

^{14}C -UF を 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ となるように滅菌田面水に添加し、25°C で 16 日間キセノンランプ光 (光強度 : 600 W/m^2 、測定波長 : 300~800 nm) 照射をする UF の水中光分解試験が実施された。UF の推定半減期は約 18 日 (東京、春の屋外条件で 100 日以上) と算出された。主要成分は UF であり、試験終了時に 56.1% TRR 検出された。主要分解物として UF-DM 及び BCUF が検出された (合計で 8.0% TRR)。また、 $^{14}\text{CO}_2$ 及びその他の揮発性成分が僅かに (0.3% TAR 以下) 検出された。

UF の光による主要分解経路は、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化及び

メチル基の脱離を受け、さらに CO₂ やその他の揮発性成分にまで分解されることが考えられた。(参照 46)

(1 2) 水中光分解試験 (MNG : 水中及び薄膜)

¹⁴C-MNG を用いて、MNG の薄膜光分解試験及び水中光分解試験が実施された。

¹⁴C-MNG 20 µg をシャーレ上に広げて薄膜を形成し、25°C で 21 日間メタルハライド光 (光強度 : 8.10 W/m²、測定波長 : 315~400 nm) を照射する MNG の薄膜光分解試験が実施された。MNG の推定半減期は約 42 日と算出された。主要分解物として MG が試験終了時に 6.02% TAR 検出された。放射能回収率が処理 0 日の 97.3% TAR から処理 21 日後に 86.3% TAR に低下したことから、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発性成分の生成が考えられた。

¹⁴C-MNG を滅菌田面水に 2 mg/L となるように添加し、25°C で 24 時間キセノンランプ光 (光強度 : 600 W/m²、測定波長 : 300~800 nm) を照射する MNG の水中光分解試験が実施された。MNG の推定半減期は約 5 時間 (東京、春の屋外条件で約 1 日) と算出された。主要分解物として MG が検出された (試験終了時に 12.6% TRR)。また、¹⁴CO₂ 及びその他の揮発性成分が僅かに (1~3% TAR) 検出された。

MNG の光による主要分解経路は、ニトロ基及びメチル基の脱離を受け、さらに CO₂ やその他の揮発性成分にまで分解されることが考えられた。(参照 47)

(1 3) 水中光分解試験 (PHP、446-DO、BCDN 及び DN-3-OH)

PHP、446-DO、BCDN 又は DN-3-OH をそれぞれ 10 mg/L となるように蒸留水に添加し、キセノンランプ光 (PHP 及び 446-DO、光強度 : 600 W/m²、測定波長 : 300~800 nm) 又は水銀ランプ光 (BCDN 及び DN-3-OH、中心波長 290~320 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

PHP の主要分解物として DN-2-OH、BCUF 及び DN-CO が、446-DO の主要分解物として DN-2-OH が検出された。

BCDN の分解物として DN-CO が、DN-3-OH の分解物として MG が検出された。(参照 48)

(1 4) 水中安定性試験 (BCDN 及び DN-2-OH)

BCDN 又は DN-2-OH を、pH 1、3、4、7 及び 9 の緩衝液に 100 mg/L となるよう添加し、室温で BCDN は 11 日間、DN-2-OH は 4 日間放置し、BCDN 及び DN-2-OH の水中安定性試験が実施された。

BCDN 及び DN-2-OH は、pH 3~9 の範囲において水溶液中で平衡関係にあると考えられた。pH 1~4 の範囲では BCDN の異性体が生成し、特に pH 1 で生成量が多かったことから、pH 1 の条件下では BCDN、DN-2-OH 及び BCDN の異性体の 3 化合物間で平衡関係にあると考えられた。(参照 49)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・砂質埴土（高知）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いてジノテフラン及び分解物（MNG、UF 及び DN）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。その結果は表 38 に示されている。（参照 50）

表 38 土壌残留試験成績試験（推定半減期）

| | | 濃度 ¹⁾ | 土壌 | 推定半減期（日） | |
|-------|-------|---|----------|----------|------------------------------|
| | | | | ジノテフラン | ジノテフラン +分解物 ²⁾ |
| 容器内試験 | 湛水状態 | 0.4 mg/kg | 火山灰土・壤土 | 6 | >120 |
| | | | 沖積土・砂質埴土 | 5 | >120 |
| | 畑水分状態 | 0.6 mg/kg | 火山灰土・軽埴土 | 7 | 45 |
| | | | 沖積土・埴壤土 | 7 | 44 |
| 圃場試験 | 水田状態 | 1 ^G g ai/箱 + 400 ^G g ai/ha×2 | 火山灰土・壤土 | 2 | 2 |
| | | | 沖積土・砂質埴土 | 8 | >120 |
| | 畑地状態 | 1,000 ^G g ai/ha + 600 ^{SP} g ai/ha×2 | 火山灰土・軽埴土 | 24 | 38 |
| | | | 沖積土・埴壤土 | 14 | 22 |

注) 1)容器内試験では純品、圃場試験では G：粒剤及び SP：水溶剤を用いた

2)分解物：MNG、UF 及び DN の合計

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、果実、野菜等を用いてジノテフラン及び代謝物 MNG、UF 及び DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙 3 に示されている。

ジノテフランの最大残留値は、最終散布後 7 日目に収穫された茶（荒茶）の 19.7 mg/kg であった。可食部において、代謝物 MNG の最大値は、最終散布 21 日後に収穫されたうめ（果実）の 0.17mg/kg、UF 及び DN の最大値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫されたうめ（果実）のそれぞれ 0.32 及び 0.13 mg/kg であった。（参照 51～53、122、123、130、131、140、144、145）

(2) 乳汁への移行試験①

ホルスタイン種泌乳牛（一群 2 頭）を用いて、7 日間連続経口（3、12 及び 48 mg/頭/日）投与による乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 7 日後まで、搾乳した試料からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。（参照 54、55）

(3) 乳汁への移行試験②

5 年 齢 の ホ ル ス タ イ ン 種 の 泌 乳 牛 (体 重 518 ~ 698kg) 3 頭 に ジ ノ テ フ ラ ン を 200 mg / 頭 の 濃 度 で 直 接 単 回 噴 霧 し 、 血 液 、 乳 汁 を 採 取 し 、 血 漿 及 び 乳 汁 中 濃 度 を 測 定 し た 。 血 液 の 採 取 は 投 与 直 前 か ら 投 与 後 10 日 まで 、 乳 汁 の 採 取 は 投 与 直 前 か ら 投 与 後 240 時 間 まで 実 施 し た 。 血 漿 中 濃 度 は 投 与 後 1 日 以 降 、 乳 汁 中 濃 度 は 投 与 後 12 時 間 以 降 、 い ず れ の 時 点 に お い て も 検 出 限 界 (0.01µg/g) 未 満 で あ っ た 。 (参 照 127)

(4) 鶏卵への移行試験

154 日 齢 の ジ ュ リ ア 種 の 産 卵 鶏 (体 重 1.22 - 1.77kg) 20 羽 に ジ ノ テ フ ラ ン を 14mg / 羽 の 濃 度 で 直 接 単 回 噴 霧 し 、 血 液 、 鶏 卵 を そ れ ぞ れ 10 羽 か ら 採 取 し 、 血 漿 、 卵 黄 及 び 卵 白 中 濃 度 を 測 定 し た 。 採 取 は 投 与 前 日 か ら 投 与 後 10 日 まで 実 施 さ れ た 。 血 漿 、 卵 黄 及 び 卵 白 中 濃 度 は 投 与 後 1 日 以 降 、 い ず れ の 時 点 に お い て も 検 出 限 界 (0.01µg/g) 未 満 で あ っ た 。 (参 照 126)

(5) 推定摂取量

別紙 3 の 作 物 残 留 試 験 の 分 析 値 を 用 い て 、 ジ ノ テ フ ラ ン を 暴 露 評 価 対 象 化 合 物 と し た 際 に 農 産 物 か ら 摂 取 さ れ る 推 定 摂 取 量 が 表 39 に 示 さ れ て い る (別 紙 4 参 照) 。

な お 、 本 推 定 摂 取 量 の 算 定 は 、 登 録 さ れ て い る 又 は 申 請 さ れ た 使 用 方 法 か ら ジ ノ テ フ ラ 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 仮 定 の 下 に 行 っ た 。

表 39 食 品 中 よ り 摂 取 さ れ る ジ ノ テ フ ラ ン の 推 定 摂 取 量

| | 国民平均 (体重:53.3 kg) | 小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg) | 妊婦 (体重:55.6 kg) | 高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg) |
|-----------------|----------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 摂取量 (µg/人/日) | 713 | 412 | 579 | 786 |

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 40 に示されている。(参照 56)

表 40 一般薬理試験

| 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) | ICR マウス | 雌雄 5 | 0、550、850、 300、2,000、 2,600 (経口) | 550 | 850 | 2,600 mg/kg 体重投与群で雌雄それぞれ 4 及び 3 例が死亡。2,000 mg/kg 体重以上投与群で振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺激に対する反応低下、発声及び眼瞼下垂、1,300 mg/kg 体重以上投与群で立毛、体温低下、850 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下及び群居性低下。 |
| | 自発運動量 | ICR マウス | 雄 10 | 0、850、 1,300、2,000 (経口) | 1,300 | 2,000 | 2,000 mg/kg 体重で顕著な自発運動量の低下。 |
| | 睡眠増強作用 | ICR マウス | 雄 10 | 0、850、 1,300、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし |
| | 痙攣誘発作用 (電撃痙攣) | ICR マウス | 雄 10 | 0、850、 1,300、2,000 (経口) | 2,000 | — | 2000 mg/kg 体重投与群で死亡例の増加傾向が認められたが、有意ではなかった。 |
| | 鎮痛作用 (酢酸 writhing 法) | ICR マウス | 雄 10 | 0、550、 850、1,300、 2,000 (腹腔内) | 550 | 850 | 850 mg/kg 体重以上投与群で用量相関性に writhing 回数減少。 |
| | 体温 | SD ラット | 雄 5 | 0、550、 850、1,300、 2,000 (経口) | 550 | 850 | 850 mg/kg 体重以上投与群で体温低下。2,000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡。 |
| | 脳波 | 日本 白色種 ウサギ | 雄 3 | 0、10、30、 100 (静脈内) | 100 | — | 影響なし |
| 呼吸・ 循環器系 | 呼吸数・ 血圧、 血流量、 心拍数、 心電図 | ビーグル 犬 | 雄 3 | 0、10、30、 100 (静脈内) | 100 | — | 影響なし |

| 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 |
|-------|---|-----------------------|-----------|--|-----------------------|------------------------|---|
| 自律神経 | 瞳孔径 | SD ラット | 雄 5 | 0, 850, 1,300, 2,000 (経口) | 850 | 1,300 | 1,300 mg/kg 体重以上投与群で縮瞳 |
| | 摘出 輸精管 収縮 | SD ラット | 雄 3 | 0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10 ⁻⁴ g/mL | 10 ⁻³ g/mL | 10 ⁻³ g/mL で電気刺激による筋収縮増大 |
| 消化器 | 炭末 輸送能 | ICR マウス | 雄 10 | 0, 850, 1,300, 2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし |
| | 摘出回腸 | Hartley モルモット | 雄 4 | 0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10 ⁻⁴ g/mL | 10 ⁻³ g/mL | 10 ⁻³ g/mL で His 収縮を抑制。ACh、バリウム収縮に対しては影響なし。 |
| 骨格筋 | 懸垂時間 | ICR マウス | 雄 10 | 0, 850, 1,300, 2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし |
| | 腓骨神経 -前脛骨 筋収縮 (麻酔下) | 日本 白色種 ウサギ | 雄 4 | 0, 10, 30, 100 (静脈内) | 100 | — | 影響なし |
| | 摘出横隔 膜神経筋 収縮 | SD ラット | 雄 4 | 0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL (<i>in vitro</i>) | 10 ⁻³ g/mL | >10 ⁻³ g/mL | 影響なし |
| 腎機能 | 腎機能 | SD ラット | 雌雄 5 | 雌雄 : 0, 360, 550, 850, 1,300 雄 : 2,000 (経口) | 雄 : 550 雌 : 850 | 雄 : 850 雌 : 1,300 | 1,300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で尿電解質濃度の上昇、850mg/kg 体重以上投与群の雄で尿量増加。 |
| 血液 | 血液凝固、 PT, APTT, RBC, WBC, Ht, Hb | 日本 白色種 ウサギ | 雄 3 | 0, 10, 30, 100 (静脈内) | 100 | — | 影響なし |
| 受容体 | 受容体 結合試験 | マウス、 ラット、 モルモット | — | 10 ⁻⁴ M | — | — | 末梢性 His H1 受容体及び中枢性、筋肉性ニコチン N 受容体との結合が抑制、His H2 受容体との結合が増大。 |

注) 溶媒として、経口投与試験及び静脈内投与試験では蒸留水を用いた。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジノテフランのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 57~60)

表 41 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 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 2,800 | 2,000 | 顔面赤色汚染、顔面痲皮、自発運動低下、よろめき歩行、円背位、虚脱、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、泌尿器周囲黄色汚染、強直性若しくは間代性痙攣、振戦 雄：3,000 mg/kg 体重以上、 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | 2,450 | 2,280 | 体重減少、自発運動の低下、よろめき歩行、振戦、強直性痙攣、呼吸困難 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 軽度の体重減少、紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 症状及び死亡例なし |
| | | >4.09 | >4.09 | |

代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、PHP 及び UF 並びに混在物 2-MTI-446、FMPZ 及び FPZ の急性毒性試験が実施された。また、代謝物 MG、MNG 及び NG、並びにジクロロメタン及び酢酸エチルについては、急性経口毒性に関する文献が報告されている。結果は表 42 に示されている。(参照 61~76)

表 42 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|------|------------------------|-----------------------------|--------|--|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 446-DO | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| BCDN | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| DN | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| DN-3-OH | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| FNG | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| PHP | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | 3,560 | 3,190 | 自発運動減少、腹臥、呼吸促迫 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で 死亡例 |
| UF | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 混在物 2-MTI-446 | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | 1,140 | 1,200 | 自発運動低下、間代性痙攣 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で 死亡例 |
| 混在物 FMPZ | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動低下 死亡例なし |
| 混在物 FPZ | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 4,370 | 3,960 | 自発運動低下、体重増加抑制又 は体重減少 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で 死亡例 |
| | | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | 2,280 | 2,400 | 自発運動低下、腹臥位、間代性 痙攣 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で 死亡例 |
| MG | 経口 | マウス* | 680** | | 痙攣 |
| MNG | 経口 | Fischer ラット 雌雄各 5 匹 | >1,000 | >1,000 | 症状及び死亡例なし |
| | | ICR マウス 雌雄各 3 匹 | >1,540 | >1,540 | 体重減少 死亡例なし |
| NG | 経口 | ラット* | 10,200** | | チアノーゼ |
| | | マウス* | 3,850** | | |
| | | モルモット* | 3,120** | | |
| 混在物 A | 経口 | ラット* | 1,600** | | 不明 |
| 混在物 B | 経口 | ラット* | 6,100** | | 活動性低下、被刺激性の低下、 昏睡状態 |
| | | マウス* | 4,100** | | |
| | | モルモット* | 5,500** | | |

注) *：系統、性別、匹数不明

**：雌雄についての記載なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、325、750 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5% CMC 溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。神経毒性に関連する所見は得られなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 77)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照 77、78)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 78~80)

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 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 500 ppm | 5,000 ppm | 25,000 ppm | 50,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 34 | 336 | 1,620 | 3,160 |
| | 雌 | 38 | 384 | 1,870 | 3,620 |

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

また、25,000 ppm 以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

表 44 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|--|--|
| 50,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> • APTT 減少、リンパ球数比の増加 • Glu、TP、Glob 減少、BUN 増加 • 副腎皮質球状帯空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> • 副腎比重量²の減少 |
| 25,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制、摂餌量減少 | <ul style="list-style-type: none"> • 副腎皮質球状帯空胞化 |
| 5,000 ppm 以上 | 5000 ppm 以下毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制、摂餌量減少 |
| 500 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> • 毒性所見なし |

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 500 ppm | 5,000 ppm | 25,000 ppm | 50,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 81 | 844 | 4,440 | 10,600 |
| | 雌 | 102 | 1,060 | 5,410 | 11,600 |

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で Alb 増加が認められた。本試験において、50,000 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 25,000 ppm（雄：4,440 mg/kg 体重/日、雌：5,410 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 82）

(3) 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、1,600、8,000 及び 24,000³ ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,600 ppm | 8,000 ppm | 24,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 58 | 307 | 862 |
| | 雌 | 58 | 323 | 950 |

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

³ 高用量群については、忌避作用による摂餌量の減少が認められたため、初日から 4 日までは 40,000 ppm、5～11 日目は 30,000 ppm、12 日目から 24,000 ppm と投与濃度を変更した。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

高用量投与群では忌避作用による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更した。40,000 又は 30,000 ppm (最終 24,000 ppm 投与群) の投与期間中、3 例から黒色便が認められたが、これは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

本試験において、24,000 ppm 投与群の雄及び 1,600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 8,000 ppm (307 mg/kg 体重/日)、雌で 1,600 ppm (58 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 83)

表 47 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--|-------------------------|---------|
| 24,000 ppm (開始時 40,000～ 30,000ppm) | ・体重増加抑制、摂餌量減少、飲 水量低下 | ・摂餌量減少 |
| 8,000 ppm 以上 | 8,000ppm 以下毒性所見なし | |
| 1,600 ppm 以上 | | ・体重増加抑制 |

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、5,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は表 48 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 500 ppm | 5,000 ppm | 50,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 33 | 327 | 3,410 |
| | 雌 | 40 | 400 | 3,810 |

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

機能観察総合検査 (FOB) において、検体投与に関連する変化は認められず、検体投与に関連する病理所見も認められなかった。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm (雄 327 mg/kg 体重/日、雌 400 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 84)

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、640、3,200 及び 16,000 ppm : 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 49 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 640 ppm | 3,200 ppm | 16,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 20 | 111 | 559 |
| | 雌 | 22 | 108 | 512 |

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、3,200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 16,000 ppm (559 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85)

表 50 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--------|---|
| 16,000 ppm | 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 減少 ・ Alb、カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇 |
| 3,200 ppm 以上 | | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 卵巣及び子宮比重量増加 |
| 640 ppm | | 毒性所見なし |

(2) 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 90 匹 : 対照群及び 20,000 ppm 投与群は雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 51 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 51 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

| 投与群 | | 60 ppm | 200 ppm | 2,000 ppm | 20,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.98 | 9.89 | 99.7 | 991 |
| | 雌 | 3.81 | 12.5 | 127 | 1,330 |

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄に腎盂拡張が見られたが、腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。また同群の雄に見られた前立腺の慢性活動性炎症については、同系統の老齢ラットによく見られる自然発生病変である。本試験において前立腺にリンパ球系細胞浸潤あるいは化膿性炎症も観察されており、これらを合計した発生頻度には有意な差は認められないことから、この変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌に見られた子宮腫瘍に対応すると考えられる子宮内膜間質ポリープについては、有意な増加は認められず背景データの範囲内であることから、検体投与との関連性はないと考えた。

全投与群雌に尿 pH 低下が見られたが、検体投与の影響と考えられなかった。

甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数については、表 53 に示されている。雄では 20,000 ppm 投与群で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたが、腫瘍が増加する際に認められる C 細胞過形成病変の増加が見られなかったこと、C 細胞腺腫と C 細胞癌の合計が有意に増加していないことから、甲状腺 C 細胞腺腫は検体投与によるものとは考えられなかった。C 細胞腺腫の発生頻度 (17%) は、背景データ (1.7~24%) の範囲内であった。また、雌についても C 細胞過形成が 60、200 及び 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、用量相関性が見られず、C 細胞腺腫の発生数とも関連性が見られなかったことから、C 細胞過形成の発生増加は検体投与の影響と考えられなかった。

また、20,000 ppm 投与群の雌で肺に転移性癌が認められたが、その原発部位の内訳は乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎であり、特段の偏在は認められなかった。

本試験において、20,000 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 2,000 ppm (雄: 99.7 mg/kg 体重/日、雌: 127 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 86)

表 52 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 |
|--------------|--|---|
| 20,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCV 増加、分葉核好中球数減少 ・ Cre 増加 ・ 腎盂鉍質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤、腎盂潰瘍 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCH、MCHC 増加、Mon 減少 ・ TP、Alb、カルシウム、カリウム減少 ・ リンパ節肥大 ・ 下垂体赤色点/斑増加 |
| 2,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

表 53 甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数

| 投与量 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|----|----|-----|-------|--------|-----|-----|------|-------|--------|
| | 0 | 60 | 200 | 2,000 | 20,000 | 0 | 60 | 200 | 2,000 | 20,000 |
| 検査動物数 | 99 | 89 | 90 | 88 | 100 | 100 | 90 | 90 | 89 | 100 |
| C 細胞腺腫 | 8 | 12 | 10 | 12 | 17* | 12 | 11 | 12 | 5 | 13 |
| C 細胞癌 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 合計 | 9 | 12 | 10 | 12 | 17 | 12 | 11 | 13 | 6 | 14 |
| C 細胞過形成 | 28 | 30 | 24 | 26 | 28 | 27 | 38* | 45** | 43** | 22 |

Fisher-Irwin の直接確率計算法、* : p<0.05、** : p<0.01

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、250、2,500 及び 25,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与による 18 か月間の発がん性試験が実施された。

表 54 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 25 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm | 25,000 ppm |
|-----------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.35 | 34.1 | 345 | 3,690 |
| | 雌 | 4.38 | 45.1 | 441 | 4,730 |

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた主な所見は表 55 に示されている。

25,000 ppm 投与群の雌で子宮腫瘍、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞増加が認められたが、腎盂拡張については腎及び尿路系に一時的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。卵巣におけるのう胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化である。また、病理組織学的検査により子宮の腫瘍性病変に差が観察されなかったことから、肉眼的に観察された子宮腫瘍については、検体投与と関連性はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、25,000 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 2,500 ppm (雄 : 345 mg/kg 体重/日、雌 : 441 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 87)

表 55 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|--|
| 25,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 骨髓色素沈着 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ ハーダー腺リンパ形質細胞性細胞浸潤増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 |
| 2,500 ppm 以下 | 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）①

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 56 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 200 ppm | 2,000 ppm | 20,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 16.2 | 164 | 1,690 |
| | | 雌 | 18.4 | 190 | 1,840 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 21.4 | 210 | 2,170 |
| | | 雌 | 21.9 | 220 | 2,230 |

各投与群で認められた毒性所見は、表 57 に示されている。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm（P 雄：164 mg/kg 体重/日、P 雌：190 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：210 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：220 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 88）

表 57 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 | 20,000ppm | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・下垂体及び胸腺 絶対重量、比重 量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・心及び胸腺絶対 及び比重量減 少 |
| | 2,000 ppm 以下 | 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 | 20,000ppm | ・低体重 ・胸腺絶対重量減 少 ・脾絶対及び比重 量減少 | ・低体重 ・胸腺及び脾絶対 重量減少 | ・低体重 | ・低体重 ・脾比重量減少 |
| | 2,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

泌尿器系への影響を検討するために、SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いて混餌（原体：0、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 2 世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表 58 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 2,000 ppm | 20,000 ppm |
|-----------------------|-------------------|-----------|------------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 147 |
| | | 雌 | 180 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 198 |
| | | 雌 | 211 |

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 59 に示されている。

泌尿器系に対して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm（P 雄：147mg/kg 体重/日、P 雌：180 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：198 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：211 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 89)

表 59 2 世代繁殖試験 (ラット) ②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 | 20,000ppm | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 |
| | 2,000 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 | 20,000ppm | ・低体重 | ・低体重 | ・低体重 | ・低体重 |
| | 2,000 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 |

(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 60 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60 2 世代繁殖試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

| 投与群 | | | 300 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 24.1 | 79.9 | 241 | 822 |
| | | 雌 | 26.8 | 90.1 | 268 | 907 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 27.2 | 90.5 | 269 | 935 |
| | | 雌 | 29.6 | 96.5 | 293 | 1,000 |

各投与群で認められた毒性所見は、表 61 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3,000 ppm (P 雄 : 241 mg/kg 体重/日、P 雌 : 268 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 269 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 293 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 135)

表 61 2 世代繁殖試験（ラット）③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 | 10,000ppm | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脾絶対重量減少 | ・死亡（1例） ・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脾絶対重量減少 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 | ・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び 比重量減少 |
| | 3,000 ppm 以下 | 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 | 10,000ppm | ・低体重 ・脾絶対重量減少 | ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 | ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 | ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 |
| | 3,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

（４）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量増加が認められた。

胎児では、検体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、胎児で本試験の最高用量 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 90）

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、52、125 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅、振戦、摂餌量低下及び飲水量減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝褐色化及び胃粘膜灰白色斑が認められた。

胎児では、検体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 52 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 91）

13. 遺伝毒性試験

ジノテフラン（原体）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肺由来（CHL/IU）細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 62 に示されている。結果は全て陰性であったことから、ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 92～95）

表 62 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) | 1,000～16,000 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ イタ(+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) | ①1.2～5,000 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト(+/-S9) ②313～5,000 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ レト(+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU) | ①500～2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (直接法) ②500～2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) (代謝活性化法) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹) | 270, 540, 1,080 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、MG、MNG、NG、PHP 及び UF の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 63 に示されており、全て陰性であった（参照 96～105）