

表9 水稻試料中放射能分布

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジクロシメット		[phe- <sup>14</sup> C]A		[but- <sup>14</sup> C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
処理葉	228	69.3	105	62.1	147	74.3
玄米	<0.01	<0.1	<0.01	<0.1	<0.01	<0.1
もみ殻	0.09	0.1	0.12	0.2	0.10	0.2
非処理茎葉部	0.05	0.4	0.07	0.8	0.04	0.5

(3) 水稻 (穂処理)

[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット、[phe-<sup>14</sup>C]A または [but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻 (品種: 日本晴) の穂揃い期 (播種 110~112 日後) の穂表面に、1 穂あたり 0.012mg で塗布し、塗布 27~29 日後 (播種 139 日後) に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能分布は表 10 に示されている。

もみ殻に 47.1~56.1%TAR の放射能が存在し、可食部 (玄米) には 5.0~11.8%TAR の放射能が存在した。放射能の回収率は 65.5~76.3%TAR であり、消失分は穂の表面から揮散したものと考えられた。

玄米中の主要成分は親化合物 (ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A 処理区では A) であり、87.9~92.5%TRR (0.31~0.90 mg/kg)、であった。代謝物としては B (1.8~2.6%TRR、0.01~0.03 mg/kg)、E (1.2~2.0%TRR、0.01~0.02 mg/kg) 及び D (0.5~0.9%TRR、0.01 mg/kg 以下) が存在した。ジクロシメット及び A の異性化は認められなかった。

ジクロシメット的水稻における代謝経路は、① *tert* ブチルメチル基の水酸化により代謝物 D が生成され、D の水酸基に糖が結合して抱合体を生成する経路及び② シアノ基の加水分解の後、さらに水酸基を持つ E が生成される経路と考えられた。(参照 10)

表 10 水稻試料中放射能分布

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジクロシメット		[phe- <sup>14</sup> C]A		[but- <sup>14</sup> C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
玄米	0.35	5.0	1.03	9.4	0.85	11.8
もみ殻	15.5	52.2	24.1	47.1	19.4	56.1
穂軸	0.52	0.4	1.44	0.6	1.49	1.2
やく	/	8.7	/	8.4	/	7.2

注) 斜線: データなし

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメットまたは[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを、埴壤土（高知）に乾土あたり 0.7 mg/kg となるように土壤混和し、湛水深 1.5 cm まで水を加えた後、好氣的湛水条件下で 12 カ月間、25℃、暗所でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後には 0.1% TAR 未満であり、試験終了時（12 カ月後）でも 0.4~3.7% TAR であった。土壤抽出性放射能は緩やかに減少し、試験終了時には 87.2~97.9% TAR となった。

土壤中の主要成分はジクロシメットであり、試験終了時において 80.5~87.7% TAR 存在した。分解物として C、E 及び F が同定されたが、いずれも最大で 1.1% TAR 以下であった。分解物 B も検出されたが、経時的变化がないことから土壤中で生成されたものではないと考えられた。水相からは、[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット処理区でのみジクロシメット（最大 0.3% TAR）及び分解物 H（最大 2.9% TAR）が検出された。また、試験終了時まで CO<sub>2</sub> が 4.3~11.8% TAR 発生した。

ジクロシメットの湛水条件における土壤中推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット及び[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットでそれぞれ 70 及び 34 カ月と算出された。

土壤中の推定代謝経路は、アミド結合の加水分解により分解物 F 及び H が生成され、さらに CO<sub>2</sub> にまで無機化される経路と考えられた。また、ジクロシメットのシアノ基が水和されて C が生成され、続いて E が生成される経路も考えられた。（参照 11）

#### (2) 好氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメットまたは[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを、砂壤土（栃木）に 0.3 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 25±2℃、暗所で 180 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は処理直後（0 日）に 99.6~102% TAR であり、試験終了時（180 日後）も 92.2~93.0% TAR 存在した。CO<sub>2</sub> の発生量は試験終了時に 0.2~1.0% TAR であった。

土壤中のジクロシメットの分解は遅く、試験終了時の土壤中のジクロシメットは 90.6~92.1% TAR であった。土壤中には分解物は同定されなかった。

ジクロシメットの好氣的条件下における土壤中推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット及び[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットでそれぞれ 4.7 及び 6.3 年と算出された。（参照 12）

#### (3) 土壤吸着試験

[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを用いて、4 種類の国内土壤〔軽埴土（宮城、石川及び茨城）及び砂壤土（宮崎）〕における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 11.0~30.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 531~1,060 であった。(参照 13)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメットまたは[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 及び 9 (いずれもホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.0 mg/L となるように添加し、25°C、暗所条件下で 182 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

ジクロシメットは加水分解に対し安定であった。各緩衝液中に分解物 B が検出されたが、経時の変化がないことから緩衝液中で生成されたものではないと考えられた。その他分解物は検出されなかった。また立体異性体含量比は試験期間を通して一定であり、異性化は認められなかった。(参照 14)

##### (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメットまたは[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットを滅菌蒸留水 (pH 6.77~7.08) 及び滅菌土壌浸出水<sup>1</sup> (pH 6.05~7.69) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 39 日間キセノンランプ光 (光強度: 12.3 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中でジクロシメットは安定であり、推定半減期の算出は不可能であった。

土壌浸出水中では、ジクロシメットの顕著な分解が認められ、試験終了時の水中のジクロシメットは 0.7% TAR 以下であった。[phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット添加区では CO<sub>2</sub> が試験終了時に最大 73.2% TAR 発生し、また分解物 H が試験開始 21~30 日後に最大 3.1% TAR 存在した。[but-<sup>14</sup>C]ジクロシメット添加区では、CO<sub>2</sub> は試験終了時まで 18.6% TAR 発生し、分解物 G 及び F が試験開始 30 日後に最大値 (それぞれ 28.9 及び 12.6% TAR) 存在した。試験期間を通じて、ジクロシメットの光異性化は認められなかった。

ジクロシメットの土壌浸出水中の推定半減期は [phe-<sup>14</sup>C]ジクロシメット及び [but-<sup>14</sup>C]ジクロシメットでそれぞれ 20 及び 17 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 32 及び 27 日であった。(参照 15)

#### 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (高知)、火山灰土・埴壤土 (熊本) を用いて、ジクロシメット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。

推定半減期は表 11 に示されている。(参照 16)

<sup>1</sup> 壤土 (茨城) に 9 倍量の純水を加え、1 時間振とう後一晩放置し、ろ過滅菌して用いた。

表 11 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	0.3 mg/kg	沖積土・埴壤土	>1 年
		火山灰土・埴壤土	>1 年
圃場試験	300 <sup>G</sup> g ai/ha + 120 <sup>D</sup> g ai/ha×3	沖積土・埴壤土	4 日
		火山灰土・埴壤土	25 日

※圃場試験では G：粒剤、D：粉剤 容器内試験では原体を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、ジクロシメット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。可食部（玄米）におけるジクロシメットの最高値は、最終散布 14 及び 21 日後に収穫した玄米の 0.20 mg/kg であった。代謝物 B はすべて定量限界未満（玄米で<0.01 mg/kg）であった。（参照 17、18）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ジクロシメットの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ジクロシメットの水産 PEC は 0.52 µg/L、BCF は 8（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.021 mg/kg であった。（参照 19、20）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ジクロシメットを暴露評価対象化合物とした際に食品より摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。なお、本推定摂取量の算定には、登録に基づく使用方法から、ジクロシメットが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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行った。

表 12 食品中より摂取されるジクロシメットの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.20	185.1	37.0	97.7	19.5	139.7	27.9	188.8	37.8
魚介類	0.021	94.1	1.98	42.8	0.90	94.1	1.98	94.1	1.98

合計		39.0		20.4		29.9		39.8
----	--	------	--	------	--	------	--	------

- ・米の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のジクロシメットの平均残留値の最大値を用いた。また魚介類は最大推定残留値を用いた。
- ・「f」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照51～53）の結果に基づく摂取量（g/人日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたジクロシメットの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人日}$ ）

## 7. 後作物残留試験

ジクロシメットを300 g ai/ha（湛水処理）または1.5 g ai/箱（育苗箱処理）で1回、120 g ai/haで3回散布した水稲圃場での小麦、だいず、だいこん、はくさい及びきゅうりの後作物残留試験が実施された。

結果は別紙4に示されている。いずれの作物においても、ジクロシメットの残留値は定量限界未満（ $<0.01 \text{ mg/kg}$ ）であった。（参照21）

## 8. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（3頭）にジクロシメット（17 mg/頭/日）を7日間連続カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

その結果、投与開始1日後から最終投与10日後まで、乳汁中のジクロシメットは検出限界未満（ $<0.01 \text{ mg/kg}$ ）であった。（参照22）

## 9. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット、イヌ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表13に示されている（参照23）

表13 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	雄3 雌3	0、1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で 流涎
	自発運動量	ICR マウス	雄3	0、15、150、 1,500、5,000 (経口)	150	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で自発運動量が有意に低下
	睡眠	ICR マウス	雄10	0、5、15、50、 150、500 (経口)	5	15	15 mg/kg 体重以上で睡眠時間が有意に延長
	抗痙攣	ICR マウス	雄10	0、1,500、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄10	0、1,500、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	
	鎮痛	ICR マウス	雄 10	0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 3	0, 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-7</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL以上で His による収縮に対して の収縮抑制 10 <sup>-5</sup> g/mL以上でACh及 びバリウムによる収縮に 対しての収縮抑制 5-HT による収縮に対 して影響なし
呼吸 循環 器系	呼吸、血圧、 血流量、 心拍数、 心電図	ビーグル犬	雌雄 計 3	0, 1, 3, 10 (静脈内)	1	3	3 mg/kg 体重以上で 呼吸速迫、血圧低下 あるいは低下後の 上昇、血流量増加 10 mg/kg 体重で心 拍数増加、心電図 P、 T 波の増高及び深い Q 波
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	0, 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
消化 器系	腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
体性 神経系	神経筋接合部	SD ラット	雄 3	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
血液 系	血液凝固	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	溶血	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

検体は、経口投与：コーン油、静脈内投与：グリセロールホルマールに懸濁して用いた。

*in vitro*：DMSO 0.005~0.5%を対照群として用いた。

## 10. 急性毒性試験

ジクロシメット及び*S*異性体を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 24~28)

表 14 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	体重増加抑制、自発運動量低下、紅涙、流涎、油状物の排泄、尿失禁、粗毛、脱毛 死亡例なし
		ICR マウス (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	自発運動減少 死亡例なし
	経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入		LC <sub>50</sub> (mg/L)		
SD ラット (雌雄各 5 匹)		>1.18	>1.18	部分的閉眼、鼻部の湿潤、外部からの刺激に対する反応の低下、被毛への検体の付着、被毛湿潤、粗毛、頭部・胴本・鼻及び顎周囲の褐色の汚れ 死亡例なし	
<i>S</i> 異性体	経口	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			>5,000	>5,000	

## 11. 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、ジクロシメットは眼に対し軽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。(参照 29)

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、皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

## 12. 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（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	148	450	1,480
	雌	4.2	165	505	1,680

死亡例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 16 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上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 50 ppm（雄：3.7 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 16 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・円背位</li> <li>・肝腫大</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・副腎比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・び慢性副腎皮質肥大</li> <li>・び慢性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻口部及び前肢褐色汚れ、円背位</li> <li>・フィブリノーゲン増加、APTT 延長</li> <li>・大型非染色球数増加、Eos 減少</li> <li>・T.Chol、TP、Alb、Glob 増加、Glu 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）</li> <li>・肝細胞質内好酸性封入体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、TP、Alb、Glob 増加</li> </ul>

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）



2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加</li> <li>・WBC、Lym、Baso 減少</li> <li>・肝絶対*重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻口部及び前肢褐色汚れ</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加</li> <li>・フィブリノーゲン増加</li> <li>・Neu、Eos 減少</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大（すり硝子様細胞質を含む）</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

## (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）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急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 17 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加及びび慢性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 17 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水様便</li> <li>・体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・TP、Alb、A/G 比減少、ALP 増加</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞変性（すり硝子様）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水様便</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

### 1.3. 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) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日) 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 18 に示されている。

投与 22 週時に、後肢骨折のため 50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例をと殺したが、その他に死亡例はなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 33)

表 18 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大 (軽微)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、TG、Glob 増加、Alb、A/G 比減少</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

#### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 20 匹、中間と殺群は試験開始 52 週後にと殺) を用いた混餌 (原体: 0、10、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 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 19 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		10 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	26.0	107
	雌	0.7	33.9	139

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

主群の 10 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮の発生頻度が対照群に比べ高い傾向が認められた (対照群 12% に対し 22~26%) が、統計学的有意差はなく、また背景データの範囲内 (2~58%) であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変として、主群の 10 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腺腫の発生頻度が対照群に比べ、用量相関性に増加した (対照群 4% に対し、8~12%) が、統計学

的有意差はなく、また背景データの範囲内 (0~11.6%) にはほぼ含まれることから、検体投与の影響と考えられなかった。その他検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で一過性の体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 0.5 mg/kg 体重/日、雌 : 0.7 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 34)

表 20 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

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の軽度な減少</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巣 (明細胞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の軽度な減少、飲水量増加</li> <li>・肝絶対*及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (一過性)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (一過性)</li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	8.4	86
	雌	1.0	9.9	108

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、肝細胞腺腫の発生頻度は表 23 に示されている。検体投与による死亡率の上昇は認められなかった。

50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。500 ppm 投与群の雌では、肝細胞腺腫の発生頻度に対照群と有意な差は認められなかったが、背景データ (0~3.3%) よりも高い値 (10%) を示した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 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 5 ppm (0.8 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (9.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 22 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巣 (明細胞)</li> <li>・小葉中心性肝細胞変性 (空胞化を伴う)</li> <li>・肝小葉中心性リンパ球または炎症性細胞浸潤</li> <li>・肝類洞及び血管周囲色素沈着</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝腫瘍、暗色化</li> <li>・変異肝細胞巣 (好酸性細胞)</li> <li>・肝実質炎症性細胞巣</li> <li>・肝小葉中心性リンパ球または炎症性細胞浸潤</li> <li>・肝類洞及び血管周囲色素沈着</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝腫瘍、隆起、退色</li> <li>・変異肝細胞巣 (好酸性細胞)</li> </ul>	50 ppm 以下毒性所見なし
5 ppm	毒性所見なし	

表 23 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度 (全動物)

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	5	50	500	0	5	50	500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	7	10	15*	22**	1	0	1	5
肝細胞癌	6	6	2	2	1	0	0	0

Fisher の直接確率検定法 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

#### 1.4. 生殖発生毒性試験

##### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	2,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	14.8	151
		雌	0.9	18.9	188
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.9	17.7	175
		雌	1.0	20.8	197

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で甲状腺絶対重量増加が、雌で体重増加抑制等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められ

たことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1.0 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 36)

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率減少</li> <li>・肝絶対重量*増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (交配前)</li> <li>・体重増加亢進 (哺育期)</li> <li>・食餌効率減少</li> <li>・肝絶対重量*増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対重量*増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少及び増加</li> <li>・肝絶対重量*増加</li> <li>・甲状腺絶対重量*増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
	200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (交配前)</li> <li>・体重増加亢進 (哺育期)</li> <li>・摂餌量増加</li> </ul>
	10 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm			2,000 ppm 以下毒性所見なし	
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>			
	10 ppm	毒性所見なし			

\* : 体重と臓器重量の相関性から補正した調整絶対重量

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 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/日投与群で流涎、被毛湿潤、褐色汚れ及びもつれ、脱毛、体重増加抑制及び体重減少が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 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 37)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、60 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与し、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。

本試験における無毒性量は、母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 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 38)

### 15. 遺伝毒性試験

ジクロシメットの、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細胞 (CHL/TU) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 26 に示されている。結果はすべて陰性であり、ジクロシメットに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 39~42)

表 26 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> (M45, H17 株)	391~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4.88~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	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 (CHL/TU)	①直接法 (24 時間, 48 時間) 4.5~72 µg/mL (-S9) 4.5~36 µg/mL (-S9) ②代謝活性化法 (6 時間) 25~200 µg/mL (+S9) 12.5~100 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	①500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与, 24 時間後と殺) ②2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与, 48 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 菌株によっては -S9 では 156 µg/プレート以上で、また +S9 では 78.1 µg/プレート以上で生育阻害が観察された。

ジクロシメット *S* 異性体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 27 に示されており、陰性であったので、*S* 異性体に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43)

表 27 遺伝毒性試験概要 (S-異性体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2.44~313 µg/プレート (+S9) <sup>1)</sup> 9.77~1,250 µg/プレート (-S9) <sup>1)</sup>	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 菌株によって-S9 では 156 µg/プレート以上で、また+S9 では 78.1 µg/プレート以上で生育阻害が観察された。

## 16. その他の試験

### (1) ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[13. (2)]において、10 ppm 以上投与群の雄で、精巣間細胞腺腫及び精細管萎縮の発生増加が、有意差はないものの認められたことから、SD ラット (一群雄 10 匹) を用い、ジクロシメットを4週間混餌 (原体: 0、10、500、2,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照) 投与して、精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響が検討された。

表 28 4 週間混餌投与試験 (ラット雄) における平均検体摂取量

投与群	10 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	24.4	90.6

試験期間中死亡例はなかった。500 ppm 以上投与群で、試験開始1週後に一過性の摂餌量減少が認められたが、その他体重、精巣重量、肉眼的病理検査、病理組織学的検査、血中のホルモン (エストラジオール、黄体形成ホルモン (LH)、テストステロン及びプロラクチン) 濃度及び精巣の生殖細胞指数<sup>3</sup>において、検体投与の影響は認められなかった。(参照 44)

### (2) 雌ラットの性ホルモンに及ぼす影響の検討

雄ラットを用いて、ジクロシメットの性ホルモンに及ぼす影響が検討されたが、雌においても性ホルモンへの影響を検討するために、SD ラット (一群雌 16 匹) を用い、ジクロシメットを4週間混餌 (原体: 0、10、500 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照) 投与する試験が実施された。

<sup>3</sup> 生殖細胞指数: Stage VII~VIIIの精細管におけるセルトリ細胞数に対する各生殖細胞 (精粗細胞、精母細胞及び円形精子細胞) 数の比