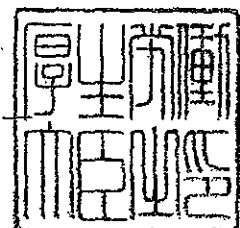


厚生労働省発食安第0710002号
平成 20 年 7 月 10 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

ジクロルミド

平成 20 年 7 月 24 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 20 年 7 月 10 日厚生労働省発食安第 0710002 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ルミドに係る食品規格（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。

ジクロルミド

1. 品目名：ジクロルミド (Dichlormid)

2. 用途：薬害軽減剤

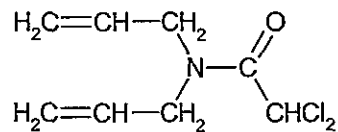
グルタチオン S-トランスフェラーゼを誘導し、除草剤のグルタチオン抱合を促進することにより適用作物における除草剤の解毒代謝を促進するものと考えられている。

3. 化学名

N,N-diallyl-2,2-dichloroacetamide (IUPAC)

2,2-dichloro-*N,N*-di-2-propenylacetamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$

分子量 208.1

水溶解度 4388 mg/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}\text{Pow}=1.8$ (25°C)

(Human Health Risk Assessment for Dichlormid より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では使用は認められていない。

本薬の米国における使用方法は以下のとおり。

作物名	剤形	使用量 (1シーズン当たりの使用量)	使用方法	使用時期	使用回数
とうもろこし	乳剤	0.216-0.54 lb ai/A (0.54 lb ai/A)	土壌散布	は種後 14 日まで	1-2 回
	SE 剤	0.275-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			
	マイクロエマルジョン	0.26-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			
	粒剤	0.3-0.52 lb ai/A (0.52 lb ai/A)			
	マイクロカプセル	0.25-0.51 lb ai/A (0.51 lb ai/A)			
	SC 剤	0.25-0.43 lb ai/A (0.43 lb ai/A)			

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ジクロルミド

② 分析法の概要

ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界 : 0.003~0.01 ppm

(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、表を参照。

表 ジクロルミド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)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
とうもろこし (穀粒)	8	乳剤	0.5 lb ai/A	1回	104-131日	<0.01
とうもろこし (穀粒)	20	マイクロエマルジョン	0.48 lb ai/A	1回	102-135日	<0.003

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19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112008号により食品安全委員会あて意見を求めたジクロルミド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。

無毒性量	: 5 mg/kg 体重/day
(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(試験の種類)	亜急性毒性試験
(期間)	90日間
安全係数	: 300
<u>ADI</u>	<u>: 0.016 mg/kg 体重/day</u>

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、米国において平成20年12月31日まで適用される基準値がとうもろこしに設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクロルミド本体

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（案）においては、暴露評価対象物質としてジクロルミドを設定している。

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

米国におけるとうもろこしの基準は期間限定の基準であること、国際基準が設定されていないこと並びにカナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準が設定されていないことを踏まえ、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。

(3) 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。

農薬名 ジクロルミド

(別紙)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
どうもろこし		0.05			0.05 ｱﾒﾘｶ	【<0.003-<0.01(n=21)】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
米国のどうもろこしの基準については、平成20年12月31日まで適用されるTime-limited MRLである。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準の告示
平成19年 1月12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19年 1月14日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年12月10日 第10回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成20年 3月31日 第38回農薬専門調査会幹事会
平成20年 4月10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20年 5月15日 食品安全委員会（報告）
平成20年 5月15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20年 7月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生へ諮問
平成20年 7月11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

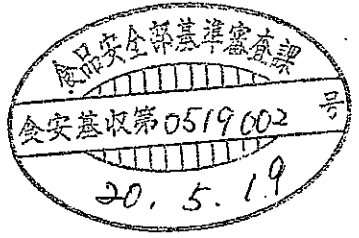
[委員]

- | | |
|---------|--|
| 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 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 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 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長 |
| 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 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 鰐淵 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）

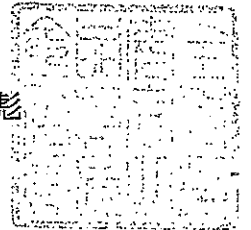
ジクロルミドについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府 食 第 5 2 5 号
平成 20 年 5 月 15 日

厚生労働大臣
舛添 要一 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 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112008 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたジクロルミド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

ジクロルミドの一日摂取許容量を 0.016 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ジクロルミド

2008年5月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 哺乳類における薬物動態	7
(2) 畜産動物における薬物動態	7
①ヤギ	7
②ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 土壌中半減期	8
(2) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 後作物残留試験	9
8. 一般薬理試験	10
9. 急性毒性試験	10
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
11. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	10
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	11

(4) 98 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	11
1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	11
(2) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)	12
1 3. 生殖発生毒性試験	12
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	12
(2) 発生毒性試験 (ラット)	12
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	12
1 4. 遺伝毒性試験	13
III. 食品健康影響評価	14
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	17
・別紙 2 : 検査値等略称	18
・参照	19

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照1)
- 2007年 1月 12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 0112008号)、関係書類の
接受 (参照2~5)
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照6)
- 2007年 12月 10日 第10回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照7)
- 2008年 3月 31日 第38回農薬専門調査会幹事会 (参照8)
- 2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 4月 10日 より 5月 9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月 14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
- 2008年 5月 15日 第238回食品安全委員会 (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>

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>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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
白井健二
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
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
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
根岸友惠
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

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月 1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

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
根岸友惠

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
吉田 緑
若栗 忍

要 約

薬害軽減剤である「ジクロルミド」(CAS No. 37764-25-3)について、各種評価書等(米国 EPA 評価書等)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(トウモロコシ)、土壌中運命、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ジクロルミド投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の1.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性試験の無毒性量は6.5 mg/kg 体重/日であり、用量設定を考慮すると、ラットの無毒性量は6.5 mg/kg 体重/日と考えられることから、より低値であったイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)の設定根拠とした。安全係数は、慢性毒性試験に供した動物種が1種類だったことから300とした米国 EPA の評価を妥当とし、0.016 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロルミド

英名：dichlormid

3. 化学名

IUPAC

和名：N,Nジアリル-2,2-ジクロロアセタミド

英名：N,Ndiallyl-2,2-dichloroacetamide

CAS (No. 37764-25-3)

和名：2,2-ジクロロ-N,Nジ-2-プロペニルアセタミド

英名：2,2-dichloro-N,Ndi-2-propenylacetamide

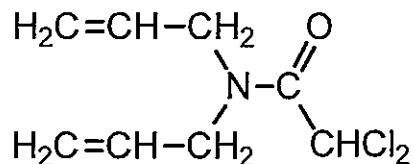
4. 分子式

$C_8H_{11}Cl_2NO$

5. 分子量

208.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロルミドは Stauffer Chemical Co. (現 Syngenta AG) によって開発された、除草剤の薬害軽減剤である。作用機序は、グルタチオンSトランスフェラーゼの合成を誘導し、グルタチオン抱合を促進することにより、標的作物における除草剤の解毒代謝を促進するものと考えられている。

日本では農薬として登録されていない。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。

II. 安全性に係る試験の概要

米国 EPA Federal Register (2005 年)、EPA 評価書 (2005 年) 及び Pesticide Manual を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験 (II. 1、2 及び 7) は、ジクロルミドのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -ジクロルミド) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ジクロルミドに換算した。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) 哺乳類における薬物動態

ジクロルミドは速やかに吸収、代謝され、24 時間以内に主として尿中に排出された。総投与放射能 (TAR) の 11% が CO_2 として呼気中に排泄された。代謝経路は 2 通り存在し、その 1 つはアルコールである代謝物 A が生成し、さらに酸化によって代謝物 B が生成される経路であった。代謝物 B は尿中及び糞中に雌雄とも見いだされる主要な代謝物であった。代謝物 A はさらに代謝を受けて少量の脱塩素化された代謝物になった。別の代謝経路として、ジクロルミドから直接、あるいは代謝物 C を経由して、代謝物 D が生成される経路が存在した。この代謝物 D は雌雄の尿中に認められた。

ジクロルミドの分布、代謝、排泄に腸肝循環が主要な役割を果たしていると考えられた。また CO_2 として排出されること、残留放射能が体内に広く分布していることから、ジクロルミドが生体内の代謝過程に取り込まれると考えられた。

(参照 2)

(2) 畜産動物における薬物動態

①ヤギ

泌乳期ヤギ (品種不明: 雌 1 匹) に ^{14}C -ジクロルミドを 1 日 1 回 5 日間強制経口投与 (14.4~14.9 mg/日) し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分は投与後 24 時間に排泄された。最終投与後 23 時間に排泄された放射能は 82% TAR に達した。乳汁、肝臓、腎臓及び筋肉中の残留放射能は 1% TAR 未満 (0.001 未満~0.064 mg/kg) であった。各組織中には親化合物、代謝物 A 及び E が存在したが、合計の残留量は 0.001 未満~0.040 mg/kg と、低いレベルであった。

ジクロルミドは広範に代謝され、親化合物の残留量は総残留放射能 (TRR) の 0.2~8.5% と、他の代謝物より低い残留量であった。個々の組織部位で同定された代謝物の合計は 0.6~22.7% TRR と少量であったため、代謝経路を明らかにすることはできなかったが、ほとんどの組織で代謝物 A 及び E が存在することから、N 脱アルキル化及び脱塩素化に続いて酸化が起こると考えられた。(参照 3)

②ニワトリ

産卵期ニワトリ（品種不明：雌5羽）に¹⁴C-ジクロルミドを1日1回14日間強制経口投与（1.75 mg/日）し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後24時間以内に放射能の大部分は排泄された。試験開始14日後には94.4%TRRが排泄物、1.1%TRRがケージ洗浄液中に存在し、卵黄、卵白、肝臓、胸部及び腿の筋肉、脂肪、皮膚の残留放射能はそれぞれ1%TRR未満であった。それぞれの組織中残留放射能のうち同定されたのは0%TRR（脂肪）～15.4%TRR（13日目の卵白）であり、ジクロルミドの卵及び組織における残留の程度や代謝経路を知るのには不十分であった。それぞれの組織（脂肪を除く）中には親化合物、代謝物A及びDが存在したが、合計の残留量は0.001未満～0.077 mg/kgであった。

組織中の親化合物の残留量がごく少量であったので、ジクロルミドは広範に代謝されたと考えられた。代謝経路としては、N脱アルキル化及び脱塩素化に続く酸化による、代謝物A、B、E及びFの生成が考えられた。（参照3）

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ジクロルミドを用い、トウモロコシにおける植物体内運命試験が実施された。トウモロコシ（品種不明）に¹⁴C-ジクロルミドを5.60 kg ai/ha（通常施用量の10倍）の用量で発芽前の土壌及び発芽後の茎葉に散布した。

抽出された残留放射能は幼若茎葉で63.0%TRR、収穫後の茎葉で53.1～53.8%TRRであったが、穀粒及び穂軸では6.8～7.8%TRRであった。

幼若茎葉中には親化合物、代謝物A及びDがそれぞれ4.2、4.9及び2.5%TRR存在したが、それ以外には未同定の代謝物UA（15.0%TRR、0.16mg/kg）が存在した。その他に同定された成分はなかった。収穫期茎葉中には代謝物D（5.3～5.9%TRR）及びUA（14.0～16.6%TRR）が存在し、発芽後散布区の収穫期茎葉には少量の親化合物及び代謝物A（0.9～1.2%TRR）が存在した。収穫期茎葉の抽出残渣を酵素及び酸加水分解処理して得た化合物は同定する事が出来なかった。しかし、通常施用量の10倍用量で確認された同定代謝物（ ≤ 0.010 mg/kg）及び未同定代謝物UA（ ≤ 0.045 mg/kg）は、通常施用量では検出されなかった。

トウモロコシにおけるジクロルミドの代謝は各部位で同じであり、代謝経路は2つ存在すると考えられた。1つは脱塩素化に続く酸化による代謝物Aの生成であり、他の1つはアリル基を失った後の酸化による代謝物Dの生成である。（参照2,3）

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中半減期

ジクロルミドは土壌中では微生物によって分解されると考えられた。推定半減期は8日と算出された。（参照4）

(2) 土壌吸着試験

ジクロルミドの土壌吸着試験が4種類の土壌を用いて実施された。吸着係数 K_d は 0.45(中央値)、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 39(中央値)であった。

ジクロルミドの土壌における移動性は高いと考えられた。(参照 3)

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 後作物残留試験

^{14}C -ジクロルミドを用い、後作物残留試験が実施された。砂壤土に ^{14}C -ジクロルミド乳剤を 0.56 kg ai /ha の処理量 (通常の施用量) で1回散布 (除草剤アセトクロールと混合散布) し、散布 30、120 及び 365 日後それぞれに小麦、にんじん及び大豆を植え付けた。

総残留放射能はいずれの供試植物においても 12.8%TRR であった。散布 30、120 及び 365 日後に播種した小麦における総残留放射能は、未成熟茎葉 (early forage) に 0.005~0.169 mg/kg、乾草(hay)に 0.017~0.639 mg/kg、麦わら (straw) に 0.014~0.629 mg/kg、穀粒に 0.017~0.295 mg/kg 存在した。

にんじんの芽における残留放射能は 0.005~0.115 mg/kg であり、散布 30 日後に植え付けしたにんじんの根における残留放射能は 0.038 mg/kg であった。大豆では未成熟茎葉で 0.005~0.122 mg/kg、乾燥植物体 (hay) に 0.014~0.331 mg/kg、収穫期の茎 (straw) に 0.010~0.139 mg/kg、子実には 0.019~0.039 mg/kg の残留放射能が検出された。どの部位においても、散布 30 日後に植え付けたもので残留量が最も多く、散布から植え付けまでの日数が長いほど残留量は少なかった。対照区の植物体からも放射能が検出され、土壌中のジクロルミドから発生した CO_2 が植物体に取り込まれたものと考えられた。

ジクロルミドは広範に代謝され、親化合物は小麦の未成熟茎葉及び収穫期植物体に少量 (0.01 mg/kg) 検出されたが、他の試料からは検出されなかった。小麦茎葉 (forage)、乾燥植物体 (hay)、麦わら (straw) 中には代謝物 D、E、F、G、H、I 及び J が 0.001~0.024 mg/kg (0.3~3.7 %TRR) 存在した。放射能は小麦の植物体、麦わら及び穀粒の細胞成分や穀粒のデンプンからも検出された。散布 120 日後に植え付けしたにんじんの根部には代謝物 H (0.001 mg/kg、6.3%TRR) が存在し、また散布 30 日後に植え付けしたにんじんの根部からは放射能で標識されたグルコー

スが検出 (0.001 mg/kg、2.0%TRR) された。処理30日及び120日後に植え付けした大豆では、幼若茎葉、収穫期植物体及び茎に代謝物E、F、G及びI (それぞれ0.001～0.013 mg/kg、0.9～3.9%TRR) が存在した。大豆の子実からはジクロルミドに関連した代謝物は同定できなかった。

後作物におけるジクロルミドの代謝経路は、2種類考えられた。1つはジクロルミドの脱塩素化による代謝物H及びIの生成であり、もう1つはアリル基を失うことによる代謝物Eの生成である。2つの代謝経路とも、最終的にはCO₂にまで代謝され、CO₂はさらに植物の細胞成分に取り込まれると考えられた。(参照3)

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

ジクロルミドを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表1に示されている。(参照2,3,4)

表1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	2,820	2,150
経皮	ラット	>2,040	
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>5.5	

注)ラットの系統、性別、使用動物数は不明

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。ジクロルミドは眼に対し軽度の刺激性が、皮膚に対し強い刺激性があると判断された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果から、ジクロルミドは弱い皮膚感作性があると判断された。(参照2,3)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,000 ppm 投与群雄及び 200 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。また 2,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝肥大、胆管色素沈着が、200 ppm 以上投与群雄で肝重量の増加及び軽度の (有意差のない) 肝脂肪沈着の

発生等、肝臓への影響が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群雄で肝臓への影響が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 20 ppm (雄：1.4 mg/kg 体重/日、雌：1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2,3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (品種不明：一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、1、5、25 及び 50 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。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で体重増加抑制、血漿 CK 及び ALP 増加、肝重量の増加、随意筋の変性が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2,3)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与期間中雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 750 ppm (雄：55.4 mg/kg 体重/日、雌：61.2 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)

(4) 98 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた吸入 (原体：0、2.0、19.9 及び 193 mg/L/日、1 日 6 時間、週 5 日全身暴露) 暴露による 98 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

19.9 mg/L/日以上暴露群において鼻嗅上皮粘膜への軽度の刺激性を示唆する病理組織学的変化が認められた。

また同群で肝臓、腎臓及び肺の比重量¹が増加したが、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では関連する所見は観察されなかった。

本試験において、19.9 mg/L/日以上暴露群において鼻粘膜の変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 mg/L/日であると考えられた。(参照 2,3)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統不明：一群雌雄各 64 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、100 及び 500 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。

500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、TG の軽度の減少が認められた。また同群雄で肝重量の増加、肝細胞空胞化及び色素沈着が認められた。

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

本試験において、500 ppm 投与群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 100 ppm (雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2,3)

(2) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

マウス (系統不明、一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、50 及び 500 ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。同群雌で死亡率が若干上昇し、同群雄では腎臓及び生殖器に変化が認められた。

500 ppm 投与群雄でハーダー腺腺腫の発生増加が認められたが、この系統、性別で自然発生する腫瘍の発生率の変動範囲内であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群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：7.0 mg/kg 体重/日、雌：9.2 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 2,3)

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、15、75 及び 500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、両世代の 500 ppm 投与群の親動物及び児動物で、軽微な体重増加抑制、摂餌量減少及び肝重量増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 75 ppm (P 雄：7.4 mg/kg 体重/日、P 雌：8.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.4 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 2,3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた強制経口 (原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒不明) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では 40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生、胸骨分節の不整列等の骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 40 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 2,3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (品種、匹数不明) を用いた強制経口 (原体：0、5、30 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒不明) 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では 180 mg/kg 体重/日投与群で脱毛の増加、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では 180 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚吸収及び胎児死亡の増加、一腹当たり生存胎児数の減少、低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 30 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、3)

1.4. 遺伝毒性試験

ジクロロミドを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。ジクロロミドはマウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示したが、これは細胞毒性が見られた濃度での結果であり、また *in vivo* の試験を含むその他の試験で全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、3)

表 2 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>Salmonella typhimurium</i> (4 系統) <i>Escherichia coli</i>	~3,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来培養細胞 (L5178Y)	(処理濃度不明) (+/-S9)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	~1,200 µg/mL (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット肝細胞	処理 2 時間及び 16 時間後採取	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	ラット	(投与量不明)	陰性
	小核試験	マウス	(投与量不明)	陰性

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)細胞毒性がみられた濃度でのみ突然変異の発生頻度が上昇した。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジクロルミド」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、哺乳類では、ジクロルミドは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要な排泄経路は尿中であつた。主要な代謝物は代謝物 A、B、C 及び D であり、11% TAR が CO₂ として呼気中に排泄された。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は代謝物 A 及び D であり、親化合物は少量のみ存在した。また残留放射能の大部分が未同定であつた。

各種毒性試験結果から、ジクロルミド投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

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

各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 1.4 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 6.5 mg/kg 体重/日であり、用量設定を考慮すると、ラットの無毒性量は 6.5 mg/kg 体重/日と考えられることから、より低値であつたイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量 5 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数は、慢性毒性試験に供した動物種が 1 種類だったことから 300 とした米国 EPA の評価を妥当とし、0.016 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 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3 各試験における無毒性量等

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	食品安全委員会
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、1.4、14、140 雌：0、1.6、16、150	雄：1.4 雌：1.6 雄：肝臓への影響 雌：体重増加抑制等	雄：1.4 雌：1.6 雄：肝臓への影響 雌：体重増加抑制等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、100、250、750 ppm (最高用量を除き、検体摂取量不明)	雄：55.4 (750 ppm) 雌：61.2 (750 ppm) 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄：55.4 (750 ppm) 雌：61.2 (750 ppm) 毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性／発がん性併合試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.3、6.5、32.8 雌：0、1.5、7.5、37.1	雄：6.5 雌：7.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：6.5 雌：7.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、15、75、500 ppm P雄：0、1.5、7.4、48.5 雌：0、1.6、8.0、52.1 F ₁ 雄：0、1.8、8.9、59.4 雌：0、1.9、9.4、63.0	親動物及び児動物 P雄：7.4 P雌：8.0 F ₁ 雄：8.9 F ₁ 雌：9.4 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：7.4 P雌：8.0 F ₁ 雄：8.9 F ₁ 雌：9.4 親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、10、40、160	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発現頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発現頻度増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18ヵ月間発がん性試験	0、10、50、500 ppm 雄：0、1.4、7.0、70.0 雌：0、1.84、9.2、92.4	雄：7.0 雌：9.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：7.0 雌：9.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、30、180	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等

			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雌雄：0、1、5、25、50	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：5 UF：300 cRfD：0.017	NOAEL：5 SF：300 ADI：0.016
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性毒性試験	イヌ 90日間亜急性毒性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 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	化学名
A (R305588)	<i>N,N</i> diallyl glycolamide
B (R336075)	<i>N,N</i> diallyloxamic acid
C	<i>N</i> allyl-2,2-dichloro- <i>N</i> (2,3-dihydroxypropyl)acetamide
D	dichloroacetic acid
E (R326590)	<i>N</i> allyl-2,2-dichloroacetamide
F (R327940)	<i>N,N</i> diallylglyoxylamide
G	<i>N,N</i> diallyl-2-hydroxyacetamide
H	<i>N,N</i> di-2-propenylacetamide
I	2-chloro- <i>N,N</i> di-2-propenylacetamide
J	<i>N</i> allyl-2,2-glyoxlamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
CK	クレアチニンキナーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
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 US EPA : Federal Register/Vol.70,No.35 (2005 年)
- 3 US EPA : Human Health Risk Assessment for Dichlormid (2005 年)
- 4 The e-Pesticide Manual(14th Edition) ver.4.0 : British Crop Protection Council
- 5 食品健康影響評価について：
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-dichlormid-190112.pdf>)
- 6 第 174 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/index.html>)
- 7 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai10/index.html)
- 8 第 38 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_dai38/index.html)