

農薬評価書

ジクロルプロップ

2017年7月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット①（ジクロルプロップ）	11
(2) ラット②（ジクロルプロップ）	13
(3) ラット（ジクロルプロップP）	14
(4) ラット（ジクロルプロップP-EHE）	16
(5) ラット（ジクロルプロップP-DMAS）	17
(6) ヤギ（ジクロルプロップP）	17
2. 植物体内運命試験	17
(1) 小麦（ジクロルプロップ）	17
(2) りんご（ジクロルプロップ）	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験（ジクロルプロップP）	19
(2) 土壌吸着試験（ジクロルプロップ）	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験（ジクロルプロップP）	19
(2) 水中光分解試験（ジクロルプロップP、緩衝液）	19
(3) 水中光分解試験（ジクロルプロップ、自然水）	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	22

(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性神経毒性試験 (ジクロロプロップP、ラット)	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
(1) ジクロロプロップ	27
(2) ジクロロプロップP	27
(3) ジクロロプロップP-EHE	27
(4) ジクロロプロップP-DMAS	28
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、マウス)	28
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、イヌ)	29
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、ラット)	30
(5) 90日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、マウス)	30
(6) 3か月間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップP、イヌ)	31
(7) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ジクロロプロップP、ラット)	31
(8) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP-EHE、ラット)	32
(9) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP-DMAS、ラット)	33
(10) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップP、ウサギ)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (ジクロロプロップ、イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロロプロップ、ラット)	34
(3) 2年間発がん性試験 (ジクロロプロップ、ラット) <参考資料>	35
(4) 78週間発がん性試験 (ジクロロプロップ、マウス) <参考資料>	36
(5) 1年間慢性毒性試験 (ジクロロプロップP、イヌ)	37
(6) 78週間発がん性試験 (ジクロロプロップP、マウス)	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 3世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)	38
(2) 2世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)	39
(3) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)	41
(4) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ウサギ)	41
(5) 発生毒性試験 (ジクロロプロップP、ラット)	41
(6) 発生毒性試験 (ジクロロプロップP、ウサギ)	42
13. 遺伝毒性試験	42
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1：代謝物/分解物略称	55
・別紙2：検査値等略称	56

- 別紙 3 : 作物残留試験成績 57
- 参照 58

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1982年 6月 9日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（ジクロロプロップを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照3）
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

ーポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照4）
- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から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0312第7号）、関係書類の接受（参照5、6）
- 2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 3月 2日 第62回農薬専門調査会評価第三部会
- 2017年 3月 24日 第63回農薬専門調査会評価第三部会
- 2017年 4月 21日 第147回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 5月 16日 第649回食品安全委員会（報告）
- 2017年 5月 17日 から6月15日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 6月 28日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2017年 7月 4日 第656回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- ・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
- ・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
- ・評価第二部会

吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
- ・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
- ・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

- ・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
- ・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- ・評価第二部会

吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子

川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第62回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳

山手丈至

<第 63 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳

山手丈至

<第 147 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

要 約

クロロフェノキシ系の植物成長調整剤である「ジクロルプロップ」(CAS No. 120-36-5) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。また、ラセミ体であるジクロルプロップの **R** 体を有効成分とする農薬「ジクロルプロップ P」(CAS No. 15165-67-0) について、欧州、米国及び豪州が行った評価も併せて整理した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦及びりんご)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3 世代及び 2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大、壊死等)及び腎臓(重量増加等)に認められた。神経毒性、発がん性、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。

ラットを用いたジクロルプロップの 2 世代繁殖試験において、出産率低下、交尾率低下等が認められた。

各種毒性試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロルプロップ(親化合物のみ:ジクロルプロップ P を含む)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.64 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 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジクロルプロップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロルプロップ

英名：dichlorprop (ISO 名)

和名：ジクロルプロップ P

英名：dichlorprop-P (ISO 名)

3. 化学名

ジクロルプロップ

IUPAC

和名：(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

英名：(*RS*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid

CAS (No. 120-36-5)

和名：2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸

英名：2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid

ジクロルプロップ P

IUPAC

和名：(*R*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオン酸

英名：(*R*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid

CAS (No. 15165-67-0)

和名：(*R*)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパン酸

英名：(*R*)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid

4. 分子式

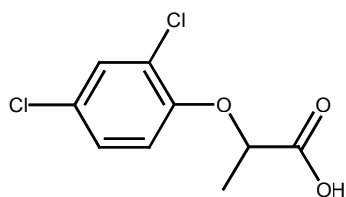
$C_9H_8Cl_2O_3$

5. 分子量

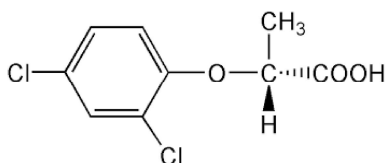
235.1

6. 構造式

ジクロルプロップ (ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)



ジクロルプロップ P (*R*体)



7. 開発の経緯

ジクロルプロップはクロロフェノキシ系の植物成長調整剤であり、オーキシシン活性によって植物のエチレン生成抑制及びセルラーゼ活性を抑制し、果実の離層形成を遅らせることにより植物成長調整効果を示すと考えられている。

ジクロルプロップ（ラセミ体）は、米国において 1960 年代に植物成長抑制作用を有する除草剤として登録され、その後、*R* 体が除草活性本体であることが明らかにされたことから、*R* 体のみ合成する方法が開発され、海外においては、現在、*R* 体であるジクロルプロップ P が除草剤又は植物成長調整剤として登録されている。

国内においては、ジクロルプロップが 1982 年に植物成長調整剤として登録され、ジクロルプロップ P は登録されていない。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。（参照 8）

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、ジクロロプロップ（ラセミ体）のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロロプロップ」という。）、ジクロロプロップ P (*R*体)のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロロプロップ P」という。）、ジクロロプロップ P-エチルヘキシルエステルのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ジクロロプロップ P-EHE」という。）及びジクロロプロップ P-ジメチルアミン塩のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識されたもの（以下「 ^{14}C -ジクロロプロップ P-DMAS」という。）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は比放射能（質量放射能）からジクロロプロップの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

なお、暫定基準値はジクロロプロップ（酸）として設定されているが、各種試験はジクロロプロップ（酸）、ジクロロプロップ P（酸）、ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩、ジクロロプロップ P-ジメチルアミン塩（DMAS）及びジクロロプロップ P-エチルヘキシルエステル（EHE）を用いて実施されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①（ジクロロプロップ）

① 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] で得られた単回投与後の尿及びケージ洗浄液中の放射能から、ジクロロプロップの吸収率は投与後 96 時間で 74.5%~82.8% と考えられた。（参照 5）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -ジクロロプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与又は 1 mg/kg 体重で 1、5、10 及び 14 日間反復経口投与して、体内分布が検討された。また、SD ラット（雌雄各 1 匹）に ^{14}C -ジクロロプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 6、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラフィーが実施された。

単回投与 1.5 及び 96 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

投与 1.5 時間後に胃、血漿、肝臓及び腎臓に、投与 96 時間後に脂肪、皮膚及びカーカス¹に高い残留放射能が認められたが、時間経過とともに減少した。

反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回経口投与 6、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラムから、投与 6 時

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

間後は消化管への分布が高く、投与 24 時間後の雄で膀胱、腎臓、腹腔内液及び肝臓、雌で腎臓、下部小腸、腹腔内及び皮膚、投与 48 時間後は雌の腎臓のみで分布が認められた。(参照 5)

表 1 単回投与 1.5 及び 96 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

性別	投与 1.5 時間後	投与 96 時間後
雄	胃(716)、血漿(319)、肝臓(196)、甲状腺(188)、腎臓(185)、肺(154)、心臓(127)、回腸(119)、皮膚(107)、カーカス(103)	脂肪(16.9)、皮膚(7.95)、カーカス(5.65)、結腸(5.22)、胃(3.38)、肝臓(2.06)、回腸(1.98)、腎臓(1.84)、骨格筋(1.65)、血漿(1.51)
雌	胃(869)、血漿(372)、腎臓(207)、肺(203)、肝臓(196)、甲状腺(169)、心臓(162)、皮膚(136)、副腎(132)、回腸(116)、生殖腺(102)	皮膚(11.3)、脂肪(9.59)、結腸(8.96)、カーカス(7.55)、生殖腺(3.10)、腎臓(3.08)、胃(2.28)、回腸(2.00)、肺(1.83)、骨格筋(1.75)、肝臓(1.62)、甲状腺(1.27)、血漿(1.24)

表 2 反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

臓器・組織	雄					雌				
	反復投与日数									
	1	5	10	14	(0.05)	1	5	10	14	(0.06)
血漿	0.10	0.17	0.14	0.17	(0.05)	0.04	0.07	0.13	0.07	(0.06)
肝臓	0.04	0.11	0.10	0.10	(0.04)	0.01	0.03	0.06	0.03	(0.02)
腎臓	0.26	0.48	0.38	0.45	(0.10)	0.09	0.13	0.29	0.22	(0.10)
骨格筋	0.01	0.01	0.02	0.02	(0.02)	<0.01	0.01	0.01	0.01	(0.01)
甲状腺	0.01	0.02	0.04	0.05	(0.01)	<0.01	0.07	0.04	0.03	(<0.01)
副腎	0.08	0.05	0.04	0.07	(0.02)	0.01	0.07	0.04	0.03	(0.02)
脂肪	0.05	0.09	0.12	0.15	(0.07)	0.03	0.05	0.12	0.08	(0.09)

注：試料採取は最終投与 24 時間後に実施した。14 日間反復経口投与における最終投与 96 時間後の結果は()に示した。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]で得られた投与後 6～12 時間及び 12～24 時間の尿(雌雄各 1 匹)を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

放射能中には 3 種の成分が認められ、主な成分は未変化のジクロロプロップで 78.7%TRR～86.5%TRR²であった。加水分解処理によって未変化のジクロロプロップが遊離したことから、ジクロロプロップは抱合を受けると考えられた。(参照 5)

² 2 次元薄層クロマトグラフィーに用いた試料の%TRR

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 96 時間の尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。また、投与後 24 時間の雌雄各 1 匹の呼気が採取された。

単回投与後の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で 83.6%TAR、雌で 89.4%TAR であり、大部分は投与後 72 時間までに排泄され、主に尿中に排泄された。また、投与後 24 時間に呼気中への排泄は認められなかった。（参照 5）

表 3 単回投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	性別	採取時間 (時間)	雄	雌
尿		0~24	50.9	66.9
糞			6.6	5.4
尿		0~72	71.8	81.4
糞			9.2	6.9
尿		0~96	73.5	82.1
糞			10.1	7.3
呼気		0~24	0	0
ケージ洗浄液		0~96	1.0	0.7
回収率			84.6	90.1

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄 3 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間に 40.4%TAR~51.7%TAR が胆汁中へ排泄された。尿及び糞中排泄 [1. (1)④a.] の結果と合わせると、ジクロルプロップは腸肝循環を受けて主に尿中に排泄されるものと考えられた。（参照 5）

(2) ラット② (ジクロルプロップ)

SD ラット（雄 1 匹）に ^{14}C -ジクロルプロップを 117 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1.5 時間後に採取した血漿及び投与後 24 時間の尿を試料として、代謝物同定試験が実施された。

血漿中において、97.7%TRR~97.8%TRR が未変化のジクロルプロップであり、1 種類の未同定代謝物が認められたが、1.4%TRR 以下であった。

尿中において、非加水分解試料では未変化のジクロルプロップが 92.5%TRR~93.1%TRR、未同定代謝物 1 及び 2 が 1.3%TRR~4.2%TRR 認められた。酵素加水分解により未変化のジクロルプロップが 4.0%TRR~4.4%TRR 増加し、未同定代謝物 1 は 3.5%TRR~4.0%TRR 減少したことから、未同定代謝物 1 はジクロル

プロップの抱合体であると考えられた。(参照 5)

(3) ラット (ジクロルプロップ P)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-ジクロルプロップ P を 5 mg/kg 体重 (以下[1. (3)]において「低用量」という。) 又は 100 mg/kg 体重 (以下[1. (3)]において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。(参照 5)

表 4 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5		100	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	19.4	26.2	412	425
T_{max} (hr)	2.4	2.7	5.4	4.2
$T_{1/2}$ (hr)	4.40	14.8	16.5	6.55
$AUC_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	114	130	9,650	6,110

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)④] で得られた単回投与後 48 時間の尿、ケージ洗浄液中の放射能から、ジクロルプロップ P の吸収率は、低用量単回投与群において、少なくとも雄で 88.0%、雌で 95.5%、高用量単回投与群において、少なくとも雄で 84.6%、雌で 89.3%、反復投与群において、少なくとも雄で 75.9%、雌で 85.6%であると考えられた。(参照 5)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-ジクロルプロップ P を低用量又は高用量で単回投与し、低用量群では投与後 120 時間後まで、高用量群では投与後 168 時間まで経時的に試料を採取して、体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット (一群雌雄 5 匹) に、ジクロルプロップ P を低用量で 14 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に ¹⁴C-ジクロルプロップ P を低用量で単回経口投与 (以下 [1. (3)] において「反復投与」という。) し、最終投与 120 時間後に試料を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

低用量単回投与群において、 T_{max} 付近の投与 3 時間後で腎臓、甲状腺及び副腎で高い放射能分布が認められた。低用量単回投与群における投与 120 時間後及び反復投与群の最終投与 120 時間後では、ほとんどの組織で検出限界未満であった。高用量単回投与群における投与 168 時間後では、脂肪、皮膚、副腎等、加えて雌では生殖腺で残留放射能が検出された。(参照 5)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後	投与 120 又は 168 時間後 ^a
単回	5	雄	血漿(28.9)、腎臓(28.5)、甲状腺(20.2)、血液(16.7)、副腎(12.6)、心臓(8.98)、肝臓(8.64)	皮膚(0.12)、脂肪(0.07)、腎臓(0.05)、血液(0.04)、肝臓(0.02)、カーカス(0.02)、血漿(0.02)
		雌	腎臓(30.1)、甲状腺(26.6)、血漿(25.3)、血液(16.3)、生殖腺(15.7)、副腎(11.0)、子宮(8.40)	皮膚(0.05)、脂肪(0.03)、腎臓(0.02)、血漿(0.01)、血液(ND)
	100	雄		脂肪(14.4)、皮膚(5.51)、副腎(3.57)、カーカス(1.72)、腎臓(1.45)、肝臓(0.75)、胃(0.59)、血液(0.52)、肺(0.44)、甲状腺(0.42)、骨格筋(0.34)、血漿(0.30)
		雌		脂肪(9.75)、生殖腺(6.64)、皮膚(3.95)、子宮(2.15)、カーカス(1.51)、腎臓(0.87)、副腎(0.41)、血液(0.20)、血漿(ND)
反復	5	雄		皮膚(0.07)、腎臓(0.04)、脂肪(0.03)、血漿(0.02)、カーカス(0.01)、肝臓(0.01)、副腎(0.01) 血液(ND)
		雌		皮膚(0.06)、腎臓(0.03)、血漿(0.01)、血液(ND)

ND：検出せず

/：投与群の設定なし

a：低用量単回投与群及び反復投与群では 120 時間後、高用量単回投与群では 168 時間後

③ 代謝

体内分布試験[1. (3)②]で得られた投与後 6 時間の尿並びに投与後 24 時間及び投与後 24～48 時間の糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には、未変化のジクロロプロップ P が 1.68%TAR～32.6%TAR 認められたほか、5 種の未同定成分が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。

糞中には、未変化のジクロロプロップ P が 0.53%TAR～7.53%TAR 認められたほか、4 種の未同定成分が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。(参照 5)

④ 排泄

体内分布試験[1. (3)②]で得られた低用量群では投与後 120 時間、高用量群では投与後 168 時間の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 120 又は 168 時間の排泄率は 79.9%TAR～100%TAR で、低用量単回投与群及び反復投与群ではともに最終投与後 24 時間、高用量単回投与群では投

与後 48 時間で投与放射能の大部分が排泄され、主に尿中へ排泄された。（参照 5）

表 6 各投与群の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間	投与方法	単回				反復	
	投与量 (mg/kg 体重)	5		100		5	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~24	尿	75.4	70.7	47.8	65.2	60.1	62.2
	糞	3.16	2.89	8.63	5.61	2.83	8.97
	ケージ洗浄液	11.5	24.3	5.81	19.8	14.6	22.0
	合計	90.1	97.9	62.2	90.6	77.5	93.0
0~48	尿	76.3	71.1	77.5	69.2	60.9	63.2
	糞	3.69	3.37	11.0	6.61	3.27	9.44
	ケージ洗浄液	11.7	24.5	7.04	20.1	14.9	22.4
	合計	91.7	99.0	95.5	95.9	79.1	95.0
0~ 120/168*	尿	76.7	71.3	80.6	70.5	61.2	63.6
	糞	3.91	3.50	11.9	6.94	3.58	9.66
	ケージ洗浄液	11.9	24.6	7.64	20.6	15.1	22.6
	合計	92.5	99.4	100	98.0	79.9	95.9
動物体		0.35	0.07	1.72	1.42	0.02	<0.01
ケージ屑		0.16	0.02	0.25	0.39	3.02	0.76
最終洗浄液		0.03	0.03	0.02	0.04	0.06	0.16
回収率		93.0	99.5	102	99.9	83.0	96.8

*：低用量単回投与群及び反復投与群の排泄率は 0~120 時間、高用量単回投与群の排泄率は 0~168 時間の値を示す。

(4) ラット (ジクロロプロップ P-EHE)

Wistar ラット (雄 5 匹) に ^{14}C -ジクロロプロップ P-EHE を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

^{14}C -ジクロロプロップ P-EHE は速やかに吸収され、血漿における T_{\max} は 3 時間以内、 $T_{1/2}$ は約 4 時間であった。吸収率は 85% と推定された。

投与 168 時間後に、投与放射能の 83% TAR が尿中に、約 5% TAR が糞中に排泄され、投与放射能の大部分が投与後 12 時間に排泄された。呼気中には放射能は認められなかった。

投与 168 時間後においてカーカス及びほとんどの組織中に残留放射能は認められず、残留放射能の最高値は皮膚及び脂肪でそれぞれ 0.137 及び 0.019 $\mu\text{g/g}$ であった。

尿中の主な代謝物はジクロロプロップ P であり、未変化のジクロロプロップ P-EHE は尿中に認められなかった。尿中にはほかに 4 種類の未同定代謝物が合計で約 5% TAR 認められた。糞中には 8 種類の未同定代謝物が認められた。(参照 9、11)

(5) ラット (ジクロロプロップ P-DMAS)

Wistar ラット (雄 5 匹) に ^{14}C -ジクロロプロップ P-DMAS を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

^{14}C -ジクロロプロップ P-DMAS は速やかに吸収され、血漿における T_{\max} は 1.2 時間であった。投与された放射能の 83% TAR が尿中に、約 4% TAR が糞中に排泄され、投与放射能の大部分が投与後 12 時間に排泄された。呼気中には放射能は認められなかった。

カーカス中の残留放射能は検出限界未満であり、投与 168 時間後において、ほとんどの組織中に残留放射能は認められず、残留放射能の最高値は皮膚、脂肪及び腎臓でそれぞれ 0.030、0.036 及び 0.002 $\mu\text{g/g}$ であった。

尿中の主な代謝物はジクロロプロップ P であり、ほかに 6 種類の未同定代謝物が合計で約 3% TAR 認められた。(参照 11)

(6) ヤギ (ジクロロプロップ P)

泌乳ヤギに ^{14}C -ジクロロプロップ P を 0.159 又は 1.43 mg/kg 体重 (5 又は 50 mg/kg 飼料相当) で 7 日間投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の残留放射能は、試験期間中に 0.003~0.007 $\mu\text{g/g}$ 認められた。組織中には、残留放射能は腎臓に 0.488 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓に 0.047 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉に 0.008 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪に 0.009~0.011 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

肝臓及び腎臓において主要成分は未変化のジクロロプロップ P で、肝臓に 54% TRR~89% TRR、腎臓に 86% TRR 認められた。ほかに、未同定の代謝物が肝臓及び腎臓でそれぞれ 7.9% TRR 及び 1.0% TRR~2.1% TRR 認められた。(参照 9)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦 (ジクロロプロップ)

小麦 (品種 : Flanders) の播種約 7 か月後に、水溶液に調製した ^{14}C -ジクロロプロップを 2,820 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 1、25 及び 49 日後に未成熟の植物体 (茎葉) 並びに処理 102 日後 (収穫期) にわら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能中の主な成分は未変化のジクロロプロップであり、22.0% TRR~90.5% TRR (0.40~35.4 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 M1 が 0.00% TRR~6.61% TRR (0.00~0.31 mg/kg)、フェニル基の水酸化の位置が異なる 2 成分の代謝物 M2 が 1.65% TRR~8.53% TRR (0.03~1.60 mg/kg) 認められた。(参照 5)

表 8 試料中の総残留放射能及び代謝物

採取日	試料		総残留放射能	エーテル抽出画分				抽出残渣
				ジクロロプロップ	M1	M2	未同定成分	
1	茎葉	%TRR	96.6	90.5	0.49	4.09	1.02	3.4
		mg/kg	39.1	37.8	0.19	1.60	0.40	1.31
25	茎葉	%TRR	84.9	57.2	6.61	8.53	7.47	15.1
		mg/kg	4.69	3.98	0.31	0.40	0.35	0.71
49	茎葉	%TRR	80.1	63.6	4.92	3.47	6.65	19.9
		mg/kg	3.46	2.77	0.17	0.12	0.23	0.69
102	わら	%TRR	28.6	22.0	0.00	1.65	1.10	71.4
		mg/kg	1.82	0.52	0.00	0.03	0.02	1.30
	穀粒	%TRR	16.7	-	-	-	-	83.3
		mg/kg	0.126	0.021	-	-	-	0.105

- : 穀粒中の残留放射活性は低値であったため、放射性成分は分析せず

(2) りんご (ジクロロプロップ)

りんご (品種: レッドデリシャス) の果実、葉及び枝に水溶液に調製した ^{14}C -ジクロロプロップを収穫予定 25 及び 15 日前に 31 mg/L の濃度で合計 85 mL 塗布 (ジクロロプロップ換算で 2.6 mg) し、第 1 回処理直後から第 1 回処理 31 日後まで経時的に処理果実及び無処理果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中の放射能分布は表 7 に示されている。

無処理果実では、葉及び枝から処理放射能が移行したと考えられた。

第 1 回処理 25 日後の無処理果実中の残留放射能中には未変化のジクロロプロップ及びジクロロプロップの抱合体が 59.5%TRR (6.19 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 認められた。ほかに同定された成分は認められなかった。(参照 5)

表 7 果実中の放射能分布 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

第 1 回処理後日数 (日)	0	5	10	15	20	25	31
処理果実	63.8	27.2	22.2 ^a	44.7 ^b	62.9	38.0	47.9
無処理果実	0.0	8.0	3.5 ^a	8.6 ^b	11.0	13.4	7.6

a : 第 2 回処理前

b : 第 2 回処理後

植物体内におけるジクロロプロップの代謝経路は、ジクロロプロップの抱合化、フェノキシエーテルの開裂による代謝物 M1 の生成、ジクロロフェノキシ環の水酸化による代謝物 M2 の生成であると考えられた。(参照 5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験（ジクロロプロップ P）

砂壤土（米国）に滅菌した飽和湿度空気を通気し 24~27℃、暗所条件下で 41 日間プレインキュベートした後、水分含量を最大容水量の 75%に調整し、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 2.93 mg/kg 乾土となるように添加し、最長 90 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の抽出画分中の残留放射能は、処理直後の 110%TAR から経時的に減少し、処理 90 日後には 5.70%TAR であった。抽出残渣中の残留放射能は経時的に増加し、処理 61 日後の 34.5%TAR が最大であった。¹⁴CO₂は経時的に増加し、処理 61 日後の 44.5%TAR が最大であった。

抽出画分中の主な成分は未変化のジクロロプロップ P であった。ジクロロプロップ P は経時的に減少し、処理 61 日後には 4.85%TAR であった。抽出画分中には、ほかに分解物 M1 及び M3 が最大で処理 7 日後に 3.85%TAR 及び 4.15%TAR 認められた。

ジクロロプロップ P の推定半減期は 14 日と算出された。（参照 5）

(2) 土壌吸着試験（ジクロロプロップ）

1 種類の水田土壌〔軽埴土（高知）〕及び 3 種類の畑地土壌〔壤土（北海道）、軽埴土（和歌山）、砂土（宮崎）〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.611~3.36、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は 44.3~137 であった。（参照 5）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（ジクロロプロップ P）

pH5.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 10 mg/L となるように添加し、暗所条件下で 25±1℃、最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジクロロプロップ P は、いずれの緩衝液中においても安定であり、分解物は認められなかった。（参照 5）

(2) 水中光分解試験（ジクロロプロップ P、緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に、¹⁴C-ジクロロプロップ P を 10 mg/L となるように添加し、25.5±1.8℃、キセノンランプ（光強度：639 W/m²、波長：290 nm 未満をカット）を最長 8 日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

ジクロロプロップ P は光照射により分解され、照射 8 日後には 24.3%TAR となった。¹⁴CO₂及び分解物 M1 の生成は経時的に増加し、照射 8 日後で 7.24%TAR

及び0.4%TARであった。

ジクロロプロップPの推定半減期は4日、自然太陽光（北緯35度、春）換算では25.9日と算出された。暗所対照区ではジクロロプロップPの分解は認められなかった。（参照5）

（3）水中光分解試験（ジクロロプロップ、自然水）

滅菌自然水（池水、pH 8.2、米国）に、¹⁴C-ジクロロプロップを0.25 mg/Lとなるように添加し、25±2℃、キセノンランプ（光強度：380 W/m²、波長：300 nm 未満をカット）を最長8日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

ジクロロプロップは光照射により分解され、照射8日後には6.8%TARとなった。分解物M4及びM5の生成は経時的に増加し、照射8日後で14.1%TAR及び16.5%TARであった。

ジクロロプロップの推定半減期は2.35日、自然太陽光（北緯35度、春）換算では8.9日と算出された。暗所対照区ではジクロロプロップの分解は認められなかった。（参照5）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（神奈川）、洪積土・埴土（高知）及び洪積土・埴壤土（愛知）を用いて、ジクロロプロップを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表9に示されている。（参照5）

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
				ジクロロプロップ
容器内試験	畑地状態	1.84 mg/kg	火山灰土・埴壤土	6日
			洪積土・埴壤土	3日
ほ場試験	畑地	300 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	1日以内
			洪積土・埴土	1日以内

注）容器内試験ではジクロロプロップ純品、ほ場試験ではジクロロプロップ水溶液を使用

6. 作物残留試験

りんご及びなしを用いてジクロロプロップ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。

ジクロロプロップの最大残留値は、最終散布15日後に収穫したりんご（果実）の0.038 mg/kgであった。（参照5）

7. 一般薬理試験

ジクロロプロップ（原体）のラット、マウス、ウサギ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 10 に示されている。(参照 5)

表 10 一般薬理試験概要

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	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	300 mg/kg 体重投与 群：正向反射の消失及 び腹筋緊張度の亢進(投 与 15 分～24 時間後) 100 mg/kg 体重以上投 与群：異常歩行、触反応 の亢進、うずくまり及び 自発運動低下(投与 15 分～6 時間後)
	自発運動 量(回転 カゴ法)	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上投 与群：自発運動量減少 (投与 30 分後以降)
呼吸・ 循環系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、1、5、 25 (静脈内)	1	5	呼吸数増加、呼吸振幅減 少、一過性の血圧下降、 一過性の心拍数減少及 び心電図上に徐脈に伴 う R-R 間隔の延長
自律神経系	摘出回腸 への影響	Hartley モルモッ ト	雄 6	1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-4} g/mL	単独処理では影響なし。 アセチルコリンによる 収縮に対して影響なし。 ヒスタミンによる収縮 を抑制。
	摘出子宮 への影響	Wistar ラット	雌 5～6	1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-4} g/mL	単独処理では影響なし。 アセチルコリンによる 収縮に対して影響なし。 オキシトシンによる収 縮を抑制。
末梢神経系	横隔膜 神経筋 標本	Wistar ラット	雄 3 又は 5	1×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} g/mL	—	影響なし

消化管	炭末輸送能	ICRマウス	雄 10	0、30、100、300 (経口)	300	—	影響なし
血液	血液凝固試験	Wistarラット	雄 10	0、150、300、600 (経口)	600	—	影響なし
	溶血試験	日本白色種ウサギ	雄 6	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-4} g/mL	—	影響なし

経口及び静脈内投与の溶媒は、0.5%CMC 生理食塩液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジクロロプロップ（原体）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 11 に示されている。（参照 5）

表 11 急性毒性試験概要（ジクロロプロップ）

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 一群雌雄各 10 匹 ^a	863	870	雄：650、740、850、970、1,100、1,250、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 雌：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 650 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増加、歩行困難等（雌雄、投与 30 分～2 日後） 雄：740 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：650 mg/kg 体重以上で死亡例 （死亡例：雄で投与 6 時間～4 日後、雌で投与 12 時間～4 日後に全身麻痺、昏睡及び呼吸困難）
	SD ラット 一群雌雄各 5 匹 ^b	555	555	雌雄：200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 800 mg/kg 体重以上：正向反射消失、筋緊張低下及び沈うつ（雌雄、投与 2～48 時間後） 600 mg/kg 体重以上：運動失調（雌雄、投与 4～48 時間後）、昏睡（雄、投与 24 時間後）、眼瞼下垂（雌、投与 4 時間後）、振戦、着色尿（雌、投与 24 時間後）及び努力呼吸（雌、投与 48 時間後） 400 mg/kg 体重以上：過敏、異常歩行、握力低下、立毛、呼吸数低下（雌雄、投与 2～48 時間後）、振戦、着色尿、眼瞼下垂（雄：投与 24 時

			間後) 及び昏睡 (雌、投与 24 時間後) 200 mg/kg 体重以上: 自発運動低下 (雌雄、投与 2~4 時間後) 雌雄: 400 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹 ^c	1,470	825~ 1,470	雌雄: 464、825、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重: 血尿 (雄、投与 1 日後)、筋攣縮 (雌、投与 1 日後) 1,470 mg/kg 体重以上: 異常姿勢、筋弛緩、運動麻痺、痛覚反射消失、角膜反射消失、麻酔状態、立毛、脱水症及び無関心 (雄、投与 30 分~9 日後) 1,470 mg/kg 体重: 流涙 (雌雄: 投与 1 日後)、筋攣縮 (雄、投与 4 時間~1 日後) 825 mg/kg 体重以上: 呼吸困難、歩行失調及び一般状態の悪化 (雌雄) 及び無関心 (雌、投与 30 分~1 時間後) 雌雄: 1,470 mg/kg 体重以上で死亡例
ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	1,180	1,100	雄: 650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 雌: 850、1,100、1,430、1,860、2,410 mg/kg 体重 1,100 mg/kg 体重以上: 筋緊張低下、前肢麻痺、全身麻痺及び昏睡 (雌雄、投与 10 分~3 日後) 850 mg/kg 体重以上: 沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣 (雌、投与 10 分~3 日後) 650 mg/kg 体重以上: 沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣 (雄、投与 10 分~3 日後) 雄: 650 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 850 mg/kg 体重以上で死亡例 (死亡例: 呼吸困難、皮温低下、投与 3 時間~9 日後)
CF マウス 一群雌雄各 5 匹 ^d	620	620	雌雄: 100、200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重 800 mg/kg 体重以上: 筋緊張、正向反射の消失 (雌雄、投与 30 分~2 時間後) 600 mg/kg 体重以上: 身悶え (雌雄、投与 30 分~1 日後) 400 mg/kg 体重以上: 沈うつ及び異常歩行 (雌雄、投与 30 分~1 日後) 100 mg/kg 体重以上: 運動失調、過敏及び挙尾 (雌雄、投与 30 分~1 日後)

				雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：600 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	276	289	沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による歩行困難、 前肢麻痺、流涙、筋緊張低下、腹臥位及び後肢 麻痺 雌雄：230 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	288	248	筋緊張の低下、全身麻痺、腹臥位、昏睡、前後 肢麻痺、歩行困難、沈うつ、筋緊張増加及び歩 行異常 雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：190 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 ^a	547	550	沈うつ、筋緊張増加、前後肢麻痺による歩行困 難、流涙、筋緊張低下、腹臥位、沈うつ及び後 肢麻痺 雄：420 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：340 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 ^a	681	607	沈うつ、筋緊張増強、後肢及び前肢麻痺、筋緊 張低下、全身麻痺、腹臥位及び昏睡 及び後肢麻痺による歩行困難 雌雄：510 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数減少、閉眼及び喘鳴
		>3.37	>3.37	死亡例なし

a：5%アラビアゴム液、b：0.25%MC、c：0.5%CMC 及び d：MC に懸濁

ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 5）

表 12 急性毒性試験概要（ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩）

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 一群雌雄各 10 匹	3,350 ^a (1,520)	3,760 ^a (1,700)	雄：1,503、1,965、2,543、2,890、3,352、3,815、 4,277、4,855、5,549 mg/kg 体重 雌：1,503、1,965、2,543、3,352、4,277、5,549 mg/kg 体重 2,543 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前

				肢麻痺による歩行困難、尿失禁、被毛汚染、立毛、全身麻痺及び昏睡（雌雄：投与7日後まで） 1,503 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雌雄、1,965 mg/kg 体重以下：投与10分～6時間後） 雄：2,890 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,543 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹	2,800 ^a (1,260)	2,910 ^a (1,320)	雄：1,156、1,503、1,965、2,543、3,352、4,277 mg/kg 体重 雌：925、1,156、1,503、1,965、2,543、3,352、4,277 mg/kg 体重 1,965 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前肢麻痺による歩行困難、間代性痙攣、全身麻痺、腹臥位及び昏睡（雌：投与15分～3日後） 1,503 mg/kg 体重以上：円背位、筋緊張低下、前肢麻痺による歩行困難、間代性痙攣、全身麻痺、腹臥位及び昏睡（雄：投与15分～3日後） 1,156 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雄、投与15分～6時間） 925 mg/kg 体重以上：沈うつ、筋緊張増強及び後肢麻痺によるよろめき歩行（雌：投与15分～6時間） 雌雄：1,965 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄各 10 匹	>2,300	>2,300	症状及び死亡例なし

^a：検体の比重（1.156 mg/mL）に基づき算出された LD₅₀ 値

（ ）：ジクロロプロップ・トリエタノールアミン塩としての LD₅₀ 値

ジクロロプロップ P、ジクロロプロップ P-EHE 及びジクロロプロップ P-DMAS のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 5、7、8、9、11）

表 13 急性毒性試験概要（ジクロロプロップ P）

塩又は エステル	投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
酸	経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹 ^a	962	825～ 1,470	雌雄：464、825、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：角膜反射消失、流涙（雌雄：投与30分～投与4時間後）、平衡失調（雌雄、30分後）及び麻酔状態（雄：投与4時間後） 1,470 mg/kg 体重以上：異常姿勢、筋弛緩、

				筋麻痺、筋攣縮及び脱水（雄：投与1時間～1日後）、麻酔状態及び痛覚反射喪失（雌：投与2日後） 1,470 mg/kg 体重：流涎（雌雄：投与1日後） 825 mg/kg 体重以上：呼吸困難、無関心、異常歩行及び一般状態の悪化（雌雄：投与30分～8日後）、異常姿勢、筋弛緩、筋麻痺、筋攣縮及び脱水症（雌、投与1時間～2日後） 825 mg/kg 体重：立毛（雄、投与2時間～6日後）及び平衡失調（雄、投与2時間～2日後） 雄：825 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,470 mg/kg 体重以上で死亡例
		ラット（系統及び匹数不明）	567	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット系統及び匹数不明	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット系統及び匹数不明	>2.7 mg/L	症状等の記載なし
EHE	経口	ラット（系統及び匹数不明）	824	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット（系統及び匹数不明）	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット（系統及び匹数不明）	>4.1 mg/L	症状等の記載なし
DMAS	経口	ラット系統及び匹数不明	637	投与量、症状等の記載なし
	経皮	ラット系統及び匹数不明	>2,000	症状等の記載なし
	吸入	ラット系統及び匹数不明	>5.28 mg/L	症状等の記載なし

注) a : 0.5%CMC に懸濁

EHE : ジクロロプロップ P-エチルヘキシルエステル DMAS : ジクロロプロップ P-ジメチルアミン塩

(2) 急性神経毒性試験（ジクロロプロップP、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、250、400 及び 500 mg/kg 体重）投与による急性神経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 14 に示されている。

立毛以外の臨床症状は投与 7 日後までに回復し、中枢及び末梢神経系に特異的な影響は認められなかった。本試験において、250 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量減少等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 9、11）

表 14 急性神経毒性試験（ジクロロプロップ P、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例、投与当日） ・立毛、低体温及び半眼 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例、投与 1 週） ・立毛、低体温、半眼及び肛門生殖器の汚れ
400 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例、投与当日） ・体重増加抑制 ・運動失調及び一般状態の悪化 	
250 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・FOB（自発運動量減少、腹臥位/側臥位、半眼、自発運動低下、無関心、低体温、立ち上がり回数減少、開脚幅増加、立ち直り反射遅延、後肢握力低下及び着地開脚幅増加） 	<ul style="list-style-type: none"> ・FOB（自発運動量減少、腹臥位/側臥位、半眼、自発運動低下、無関心、低体温及び立ち上がり回数減少）
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

(1) ジクロロプロップ

ジクロロプロップ（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Open Epicutaneous Test）が実施され、Maximization 法では明確な結果が得られなかったが、Open Epicutaneous Test では皮膚感作性は認められなかった。（参照 5）

(2) ジクロロプロップ P

ジクロロプロップ P（原体）のウサギ（系統不明）を用いた皮膚及び眼粘膜刺激性試験が実施され、軽微から軽度の皮膚刺激性及び重度の眼粘膜刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 7、8、9、11）

(3) ジクロロプロップ P-EHE

ジクロロプロップ P-EHE（原体）のウサギ（系統不明）を用いた皮膚及び眼粘膜刺激性試験が実施され、軽微から軽度の皮膚刺激性及び軽度の眼粘膜刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であ

った。(参照 8、11)

(4) ジクロロプロップ P-DMAS

ジクロロプロップ P-DMAS (原体) のウサギ (系統不明) を用いた皮膚刺激性試験が実施され、ごく軽微な皮膚刺激性が認められた。

モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であった。(参照 8、11)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日 (計算値)³] 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 15 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none">筋緊張低下 (試験終了時)体重増加抑制 (投与 7 日以降)Hb 及び Ht 減少BUN、AST、ALT 及び ALP 増加TP 及び Alb 減少尿比重、尿中ナトリウム及びカリウム減少肝細胞索の乱れ、肝細胞質均質化、小葉中心性好酸性化、び漫性単細胞変性及び単核細胞の門脈周囲性集簇	<ul style="list-style-type: none">筋緊張低下 (試験終了時)体重増加抑制 (投与 10 日以降)Hb 及び RBC 減少AST 及び ALP 増加TP 及び Alb 減少尿中カリウム減少肝細胞索の乱れ及び肝細胞質均質化
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ、マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 10)。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.1	37.1	121	365
	雌	14.2	43.6	146	447

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 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で遠位尿細管に上皮多核細胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (37.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (146 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、マウス）で認められた
毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性好酸性肝細胞肥大 ・ 腎尿細管再生性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 10 週以降） ・ Ht 及び Hb 減少 ・ ALP 増加 ・ 肝及び胸腺絶対及び比重量増加 ・ 下垂体絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性好酸性肝細胞肥大、肝細胞索の乱れ及び肝臓の褐色色素沈着 ・ 腎遠位尿細管上皮多核細胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎遠位尿細管上皮多核細胞化 ・ PLT 増加 	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌[原体：0、78、303 及び 1,210 ppm⁴]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 18 に示されている。

本試験において、303 ppm 以上投与群の雌雄で PSP（フェノールスルフォンフタレイン）排泄低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 78 ppm (3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

⁴ 28 日間の用量設定試験において 32 mg/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったことから、最高用量を 48 mg/kg 体重/日として、0、3、12 及び 48 mg/kg 体重/日となるように、摂餌量を 40 g/日として混餌飼料が調製された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,210 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（全例、43～57 日後） ・皮膚壊死性斑（投与 8 日以降）、眼及び口腔粘膜蒼白（投与 21 日以降）、出血性粘液便（投与 30 日以降）、多尿及び多飲（投与 33 日以降） ・体重減少（投与 2 週以降）及び摂餌量減少（投与 30 日以降） ・Hb、Ht、RBC 及び Lym 減少 ・WBC 及び Neu 増加 ・BUN^a、ALT^a、Bil^a、α₂Glob、α₃Glob 及びγGlob^a増加 ・α₁Glob 減少 ・尿中ナトリウム^a及びカリウム^a減少、尿比重^a減少 ・小葉中心性肝細胞変性^b（類洞拡張、褐色色素貪食クッパー細胞）及び肝細胞壊死^b ・消化管粘膜の潰瘍^b及び出血^b ・限局性潰瘍性皮膚炎^b ・肺胞の多核巨細胞^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（3 例、43～59 日後） ・出血性粘液便（投与 11 日以降）、眼及び口腔粘膜蒼白（投与 21 日以降）、皮膚壊死性斑（投与 30 日以降）、衰弱（投与 38 日以降）及び脱水症（投与 50 日以降） ・体重減少（投与 2 週以降）及び摂餌量減少（投与 38 日以降） ・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・BUN^a、ALT^a、Bil^a、α₃Glob 及びγGlob^a増加 ・TP、Alb 及びα₁Glob 減少 ・尿中ナトリウム^a及びカリウム^a減少、尿比重^a減少 ・小葉中心性肝細胞変性^b（類洞拡張、褐色色素貪食クッパー細胞）及び肝細胞壊死^b ・消化管粘膜の潰瘍^b及び出血^b ・限局性潰瘍性皮膚炎^b
303 ppm 以上	・PSP 排泄低下 ^a （PSP 試験）	・PSP 排泄低下（PSP 試験）
78 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：有意差はないが、投与の影響と判断した。

^b：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

注）PSP 試験：腎機能検査

（4）90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日（計算値）³] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,500 ppm 投与群の雌雄において体重、飲水量及び血液生化学的検査結果に、同投与群の雄において摂餌量に影響が認められた。

500 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌において腎比重量の増加が認められ、EPA は検体投与の影響と判断しているが、病理組織学的変化を伴っていないことから、食品安全委員会は検体投与の影響とは判断しなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重等への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雌雄：25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

（5）90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験

が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	224	683
	雌	33	380	1,040

2,500 ppm 投与群の雄において、体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められた。同投与群の雌雄において、ALP の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加並びに肝絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、2,500 ppm 投与群の雌雄で好酸性肝細胞及び尿管上皮細胞の細胞質の顕著なエオジン好染化が認められた。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄において、好酸性肝細胞等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：224 mg/kg 体重/日、雌：380 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

（6）3 か月間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌 [原体：0、25、175 及び 525 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照] 投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 3 か月間亜急性毒性試験（ジクロロプロップ P、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	175 ppm	525 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	5.1	15.7
	雌	0.8	5.8	18.1

525 ppm 投与群において、主に投与 7～10 週に雄 4 匹及び雌 2 匹で下痢が認められた。また、同投与群の雌雄で RBC 減少（投与 6 週）、雌で TG 減少（投与 6 及び 13 週）が認められた。

本試験において、525 ppm 投与群の雌雄で下痢、RBC 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 175 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：5.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 9、11）

（7）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500、2,000（雄）及び 3,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 21 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）
の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	35	144	
	雌	8	42		245

/: 設定なし

各投与群で認められた毒性試験は 22 に示されている。

FOB 及び自発運動量への検体投与の影響は認められなかった。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：35 mg/kg 体重/日、雌：42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 5、7、9）

表 22 90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験（ジクロロプロップ P、ラット）
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 7 日以降） ・摂餌量減少（投与 7 日以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・WBC、MCH 及び MCHC 増加 ・ALT 及び ALP 増加 ・カルシウム、Glob、TG 及び Chol 減少 ・肝並びに腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞質好酸性化、顆粒状細胞質を伴う肝細胞変性及び小葉中心性肝細胞肥大
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 14 日以降） ・摂餌量減少（投与 7～14 日） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・カルシウム、Glob、TG 及び Chol 減少 ・Cre、T.Bil. 及び Alb 増加 ・肝細胞質好酸性化及び顆粒状細胞質を伴う肝細胞変性 	
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

/: 投与群なし

（8）28 日間亜急性経皮毒性試験（ジクロロプロップ P-EHE、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮〔原体：0、15、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週〕投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雄 1 例 (3 及び 4 回投与) 及び雌 4 例 (13 及び 14 回投与) に軽微から明瞭な紅斑が認められた。また、同投与群において投与終了後に皮膚刺激性は認められなかったが、試験期間中、検体投与部位に散発的な皮膚刺激性が認められた。

150 mg/kg 体重/日投与群において、雌 1 例で斑点状の明瞭な紅斑が 15 及び 16 回投与で認められた。投与終了後に皮膚刺激性は認められなかった。

15 mg/kg 体重/日投与群において、雌 1 例で 12 及び 13 回投与で明瞭な紅斑が、14 回投与で軽微な紅斑が認められた。投与終了後に皮膚刺激性は認められなかった。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

(9) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップ P-DMAS、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [原体 : 0、12、120 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週] 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雄 1 例に 5 及び 6 回投与で明瞭及び軽微な紅斑が、同投与群の雌 2 例に 4 回投与以降で僅かな紅斑が認められた。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

(10) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ジクロロプロップ P、ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週] 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、軽微から中等度のび慢性表皮肥厚及び/又は表皮内の炎症性細胞を伴った軽微から明瞭な皮膚刺激性が認められた。

100 mg/kg 体重/日投与群において、軽微から明瞭な皮膚刺激性 (紅斑、浮腫、処理部位の褐色変化及び皮膚脱落) 及び軽微なび慢性皮膚肥厚が雄 4 例及び雌 3 例に認められた。

10 mg/kg 体重/日投与群において、軽微な紅斑が雌雄各 1 例に、軽微なび慢性表皮肥厚が雌 3 例に、表皮内のび慢性炎症性細胞に伴うび慢性表皮肥厚が雌 1 例に認められた。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったことから、全身毒性に関する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11)

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（ジクロロプロップ、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、3、8 及び 20 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 23 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓近位尿細管好酸性化等、雌で肝臓の小肉芽腫等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

表 23 1 年間慢性毒性試験（ジクロロプロップ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 趾間部、肉球又は耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮、脱毛^a（投与 5～18 週） ・ 腎近位尿細管好酸性化及び肥大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 趾間部、肉球又は耳介部の腫脹、発赤、びらん、潰瘍、痂皮、脱毛^a（投与 5～33 週） ・ 肝臓のクッパー細胞色素沈着及び小肉芽腫^a
8 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計検定が実施されていないが、投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 56 匹、投与 26、52 及び 78 週後の中間と殺群：一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌〔原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 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 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.64	11.0	36.5	116
	雌	4.42	13.1	45.7	147

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で尿比重減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（3.64 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（13.1 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 5、8）

表 25-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・飲水量増加 ・RBC、Ht及びHb減少 ・ALP、AST、ALT、Alb及びA/G比増加 ・Glob減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大及び肝細胞褐色色素沈着 ・腎臓の石灰沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・RBC、Ht及びHb減少 ・Alb及びA/G比増加 ・Glob及びT.Chol減少 ・び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 25-2 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・飲水量増加 ・RBC、Ht及びHb減少 ・ALP及びAlb増加 ・Glob減少 ・A/G比増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・び慢性肝細胞肥大及び肝細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・RBC、Ht及びHb減少 ・Glob及びT.Chol減少 ・A/G比増加 ・尿比重減少 ・尿中タンパク低下 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 	・飲水量増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	

（3）2年間発がん性試験（ジクロロプロップ、ラット）＜参考資料^{5）}＞

SD ラット（対照群：雌雄各 90 匹、投与群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌
[原体：0、25、50 及び 200/150 mg/kg 体重/日^{6）}] 投与による 2 年間発がん性試

^{5）} 飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないため参考資料とした。

^{6）} 200 mg/kg 体重/日投与群の体重増加抑制が顕著であったことから、投与 15 か月以降は投与量を 150 mg/kg 体重/日に減じた。なお、用量設定試験で軽度の体重増加が認められた 200 mg/kg 体重/日が本試験の最高用量として設定された。

験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。(参照 5)

表 26 2 年間発がん性試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200/150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ Ht 及び RBC 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝再生域増加、胆汁うっ滞、肝細胞肥大及び好塩基性肝細胞巣 ・ 間質性腎炎、尿細管拡張、腎盂腎炎、腎髄質循環量過多、腎再生域増加及び尿細管膿瘍 ・ 膀胱上皮過形成 ・ 精巣浮腫 ・ リンパ節髄質赤血球増加及び組織球増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ Ht 及び RBC 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞壊死巣、再生域増加、胆汁うっ滞及び肝細胞変性 ・ 間質性腎炎及び腎変性 ・ リンパ節組織球増生
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）78 週間発がん性試験（ジクロロプロップ、マウス）＜参考資料⁷⁾＞

Swiss マウス（対照群：雌雄各 90 匹、投与群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌〔原体：0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日〕投与による 78 週間発がん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 27 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。(参照 5)

表 27 78 週間発がん性試験（ジクロロプロップ、マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞変性/壊死 ・ 胆汁うっ滞 ・ 胆管重複 (bile duct duplication) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆汁うっ滞
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞の大小不同 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

⁷⁾ 飼料の調製方法の詳細が不明であり、投与量の確認ができないことから参考資料とした。

(5) 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各5匹）を用いて混餌〔原体：0、120、240及び720 ppm：平均検体摂取量は表28参照〕投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表28 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	240 ppm	720 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	7.0	22.2
	雌	3.9	7.7	26.1

各投与群で認められた毒性所見は表29に示されている。

720 ppm 投与群において、雌雄各2例に潰瘍性及び壊死性の歯肉炎/口内炎及び/又は舌炎が認められたため、試験途中で切迫と殺された（投与49及び93日）。

240 ppm 投与群の雄で潰瘍性歯肉炎及び歯肉縁の充血が認められたが、この変化は1例における変化であり、局所刺激性によるものと考えられることから、食品安全委員会は毒性所見ではないと判断した。

本試験において、720 ppm 投与群の雄で腎リンパ球浸潤、尿細管空胞化、尿細管拡張等が、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は240 ppm（雄：7.0 mg/kg 体重/日、雌：7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照9、11）

表29 1年間慢性毒性試験（ジクロロプロップP、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
720 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢（3例、投与1～3週） ・体重増加抑制（投与14～49日） ・RBC、Hb及びHt減少 ・口腔潰瘍性/壊死性歯肉炎、口内炎及び舌炎 ・肝クッパー細胞肉芽腫 ・腎リンパ球浸潤、尿細管空胞化、尿細管拡張 ・胃潰瘍 ・扁桃慢性炎症及び下顎リンパ節肥大 ・精巣上体過形成/萎縮、内腔組織片、精子減少症及び上皮扁平化 ・前立腺慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢（5例、投与1～6週） ・体重増加抑制（投与14～49日） ・RBC、Hb及びHt減少 ・口腔潰瘍性/壊死性歯肉炎、口内炎及び舌炎 ・胃潰瘍 ・扁桃慢性炎症及び下顎リンパ節肥大 ・食道上皮過形成
240 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 78週間発がん性試験（ジクロロプロップP、マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌〔原体：0、40、400、2,000（雄）及び3,500（雌） ppm：平均検体摂取量は表30参照〕投与による78週間発がん性試験が実施された。また、発がん性の確認のために、B6C3F1 マウス

(一群雌 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、800 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による追加試験が実施された。

表 30 78 週間発がん性試験 (ジクロロプロップ P、マウス) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	800 ppm ^a	2,000 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	59	—	—	—
	雌	8	78	143	—	—

/ : 投与群なし

— : 投与開始 9 か月で全例と殺

^a : 800 ppm 投与群は追加試験として実施された。

本試験の最高用量である 2,000 及び 3,500 ppm では、対照群に対して雄で 20%、雌で 36% の体重増加抑制及び死亡率の増加 (雌 : 58%) が認められたため、投与開始 9 か月でと殺された。

400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下、尿細管色素沈着が認められた。雌において、800 ppm 投与群で体重増加抑制 (投与 119 日以降)、400 及び 800 ppm 投与群で腎絶対及び比重量増加、慢性腎症並びに限局性腎石灰化が認められた。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で慢性腎症、限局性腎石灰化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 6 mg/kg 体重/日、雌 : 8 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 7、9、11)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、125、500 及び 2,000/1,000 ppm : 平均検体摂取量⁸は表 31 参照] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 31 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	500 ppm	2,000/1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	11.1	42.5	172
		F ₁	11.3	44.2	99.2
		F ₂	12.5	52.6	107
	雌	P	11.3	45.3	179
		F ₁	10.7	43.2	86.1
		F ₂	12.3	50.7	93.4

⁸ 検体摂取量は投与開始から第 1 回交配までの平均が算出された。なお、最高用量群では出産児数の減少及び体重増加抑制が認められたため、F₁ 世代の交配前から混餌濃度を 1,000 ppm に減量した。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等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 500 ppm (P 雄 : 42.5 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 44.2 mg/kg 体重/日、F₂雄 : 52.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 45.3 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 43.2 mg/kg 体重/日、F₂雌 : 50.7 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 5)

表 32 3 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F _{1ab}		親 : F _{1b} 、児 : F _{2ab}		親 : F _{2b} 、児 : F _{3ab}		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000/1,000 ppm	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・1,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ^{a1)} 及び摂餌量減少 ¹⁾	・1,000 ppm 以下毒性所見なし
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	2,000/1,000 ppm	2,000 ppm ・体重増加抑制 ・産児数減少 ・生存児数減少 ・生後 12 及び 21 日生存率減少		1,000 ppm 以下毒性所見なし		1,000 ppm ・体重増加抑制 (F _{3b} 哺育 21 日)	
	500 ppm 以下	毒性所見なし				毒性所見なし	

a : 統計検定が実施されていないが、投与の影響と判断した。

1) 生育期間を通じて認められた。

(2) 2 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、80、400 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ジクロロプロップ、ラット) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	40.1	220
	雌	8.7	43.0	233

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

2,000 ppm 投与群において P 世代の雌 (2/25 例) が難産のため死亡し、同投与群の F₁世代生育期において、雄 1 例が摂餌量減少及び一般状態の悪化により離乳翌日に、雌 1 例が離乳 5 日後に死亡した。

親動物において、2,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び肝臓及び腎臓への影響が認められ、児動物において体重増加抑制、生存率低下等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも 400 ppm (雄 : 40.1 mg/kg

体重/日、雌：43.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、2,000 ppm 投与群の親動物で出産率低下、交尾率低下等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は400 ppm（雄：40.1 mg/kg 体重/日、雌：43.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11）

表 34 2 世代繁殖試験（ジクロロプロップ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F _{1ab}		親：F _{1b} 、児：F _{2ab}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少（投与 1～5 週） ・体重増加抑制（投与 0～1 週） ・摂餌量減少（投与 0～1 週） ・飲水量増加（生育期） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG、Chol 及び Glob 減少 ・尿中結晶及びウロビリノーゲン増加 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（難産、2 例） ・体重減少及び体重増加抑制（妊娠 0 日以降及び哺育期） ・摂餌量減少（投与 0～1 週、妊娠 0～7 日、14～20 日：F_{1a}、妊娠期：F_{1b}） ・飲水量増加（生育期） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TG、Glob 及び TP 減少 ・Bil 増加 ・ALP 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・好塩基性尿細管巢 ・移行上皮巢状過形成 ・妊娠率低下 ・妊娠期間延長 ・分娩状態不良 ・出産率低下 ・哺育状態不良 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（一般状態悪化、1 例） ・尿による被毛汚染（3 例） ・摂餌量減少（生育 4 週まで） ・飲水量増加（生育 1～2 週から） ・TG 及び Chol 減少 ・ALP 増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び壊死巢 ・胆管過形成 ・尿中結晶増加 ・乳頭部/髓質結石 ・交尾率低下 ・受胎率低下（2 回目交配：F_{2b}） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・尿による被毛汚染（5 例） ・体重減少及び体重増加抑制（妊娠期及び哺育期） ・摂餌量減少（生育期、妊娠期：F_{2a}及びF_{2b}、哺育期：F_{2b}＊） ・飲水量増加（生育 1～2 週から） ・TG、Chol、Glob 及びTP 減少 ・Bil 増加 ・胆管過形成 ・乳頭部/髓質結石 ・交尾率低下 ・妊娠率低下（F_{2b}） ・未分娩（F_{2a}、2 例） ・妊娠期間延長 ・分娩状態不良 ・出産率低下 ・哺育状態不良
	400 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	2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少 ・生存出産児数減少 ・死産児数増加 ・出生率低下 ・生後 4 日生存率低下 ・同腹児数減少 ・体重増加抑制 ・耳介開展及び耳道開通遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・出産児数減少（F_{2a}） ・生存出産児数減少 ・死産児数増加 ・出生率低下 ・生後 4 日生存率低下 ・同腹児数減少 ・体重増加抑制 ・耳介開展及び耳道開通遅延 		

	<ul style="list-style-type: none"> ・瞳孔反射低下 (F_{1a}) ・握り反射低下 (F_{1b}) ・腎盂拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼開裂遅延 ・腎盂拡張 (F_{1b})
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

* : F_{2a}のデータは入手できず。

(3) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 : 0、8、20、50 及び 125 mg/kg 体重/日⁹、溶媒 : 1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児でいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 125 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 5)

(4) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ、ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 [原体 : 0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日¹⁰、溶媒 : 1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児でいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 75 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 5)

(5) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ P、ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 : 0、20、80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日投与群 1 例において、横臥位、努力呼吸及び一般状態の悪化が認められ、妊娠 13 日に死亡した。同投与群の他 1 例において、投与終了後 (妊娠 17~19 日) に努力呼吸及び一般状態の悪化が認められた。80 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制 (80 mg/kg 体重/日投与群 : 5%、妊娠 13 及び 15 日、160 mg/kg 体重/日投与群 : 5~8%、妊娠 10、13、15 及び 17 日) 及び摂餌量減少が妊娠 6~15 日に認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、有意な低体重 (13%) 及び胸骨分節の未骨化が認められ、80 mg/kg 体重/日以上投与群で痕跡頸肋の発生

⁹ 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日の投与量で実施された用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び 25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で体重増加抑制等が認められたことから、本試験の用量が設定された。

¹⁰ 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日の投与量で実施された用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で不安定歩行が認められ、3 例がと殺されたこと等から、本試験の用量が設定された。

頻度が背景データ（0%～6.5%）を超えて認められた。

本試験において、母動物では 80 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制等が、胎児では同投与群において痕跡頸肋の発生頻度が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 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 7、9、11）

（6）発生毒性試験（ジクロロプロップ P、ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口〔原体：0、20、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC〕投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群において横臥位、無排便及び一般状態の悪化が認められ、妊娠 22 日に 1 例が死亡し、他の 1 例も切迫と殺した。同投与群において投与期間を通じて有意な摂餌量抑制（15%）が認められ、妊娠 7～9 日に体重が有意な低値（～25%）を示し、妊娠 7～29 日の体重増加量も低値の傾向を示した。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群において第 13 肋骨の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で第 13 肋骨の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 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 9）

1 3. 遺伝毒性試験

ジクロロプロップの細菌を用いた 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卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた SCE 試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。結果は表 35 に示されている。また、ジクロロプロップ P の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgp*rt 遺伝子座）、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo / in vitro* 肝 UDS 試験、マウスを用いた小核試験及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 36 に示されている。

ジクロロプロップのチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験の細胞毒性が認められる用量及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた SCE 試験において陽性であったが、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P のマウスを用いた小核試験、ジクロロプロップ P のチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験を含め、他の *in vivo* 試験結果は全て陰性であったことから、ジクロロプロップ及びジクロロプロップ P は生体において問題

となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 5、11、12)

表 35 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップ)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)	20~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	1 回目：19.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	2 回目：313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	250~1,000 µg/mL (-S9) 1,500~3,000 µg/mL (+S9) (+S9 は 2 時間処理後、17.9 時間 後に、-S9 は 17.3 時間処理後、2.5 時間後に標本作成)	疑陽性 ^b (-S9) 陽性 ^a (+S9)	
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	47、280*、1,780* mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後に採取)	陽性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24、48、72 時間後に採取)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (雄 10 匹、雌 160 匹)	10、25、50 mg/kg 体重/日 (5 日間反復経口投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*：1,780 mg/kg 体重投与群において、死亡、無関心、筋弛緩、不規則呼吸、しゃがみ込み及び立毛が認められ、280 ppm 投与群においては、同様の症状がより軽度に認められた。

^a：細胞毒性が認められない 1,500 µg/mL では陰性

^b：751 µg/mL で有意な増加 (7%) が認められたが用量依存性は認められなかった。

表 36 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップP)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0~5,000 µg/プレート 陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来線芽細胞 (V79) (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	①6.4~4,000 µg/mL (+/-S9) ②7.2~4,500 µg/mL (+/-S9) 陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	62.5、125、250 µg/mL (-S9) 250、500、1,000 µg/mL (+S9) 陰性
		ヒトリンパ球	10、30、100、300 µg/mL (+/-S9) 陰性
<i>in vivo / in vitro</i>	ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	UDS 試験 ①500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 時間後に試料採取) ②50、200、500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16 時間後に試料採取) (³ HTdR 時間処理後、4 時間後に採取)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	4、20、100 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後に採取、100 mg/kg 体重投与群は投与 48 及び 72 時間後に採取) 陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	300*、600*、1,200* mg/kg (単回経口投与) (投与 6、24、48 時間後に採取) 陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 全ての投与群において、不規則呼吸、立毛及びしゃがみ込みが認められた。

³HTdR : methyl-³H thymidine

ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表 37 に示されているとおり、陰性であった。(参照 5)

表 37 遺伝毒性試験概要 (ジクロロプロップ-トリエタノールアミン塩)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	4.25~2,125 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-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「ジクロルプロップ」の食品健康影響評価を実施した。また、ラセミ体であるジクロルプロップの **R** 体を有効成分とする農薬「ジクロルプロップ P」について、欧州、米国及び豪州が行った評価も併せて整理した。

ジクロルプロップのマウスを用いた発がん性試験及び神経毒性試験並びにジクロルプロップ P のラットを用いた慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖試験の情報が不足しているが、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の毒性及び体内動態が類似していることから、両者の毒性試験成績を総合的に評価することが可能であると判断した。

¹⁴C で標識したジクロルプロップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 96 時間の吸収率は、74.5%~82.8%と考えられた。投与放射能の大部分は投与後 72 時間に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップであり、ほかにジクロルプロップの抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したジクロルプロップ P のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、84.6%~95.5%と考えられた。投与放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主に尿中へ排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。

¹⁴C で標識したジクロルプロップ P の畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、臓器中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。

¹⁴C で標識したジクロルプロップを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主な成分は、未変化のジクロルプロップ及びジクロルプロップの抱合体であった。ほかに、小麦を用いた植物体内運命試験において茎葉中に代謝物 M1 及び M2 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジクロルプロップを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジクロルプロップの最大残留値は、りんご（果実）の 0.038 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大、壊死等）及び腎臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、発がん性、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。

ラットを用いたジクロルプロップの 2 世代繁殖試験において、出産率低下、交尾率低下等が認められた。

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プロップ（親化合物のみ：ジクロルプロップ P を含む）と設定した。

各試験におけるジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の無毒性量等は表 38 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 39 にそれぞれ示されている。

各試験で得られたジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 3

mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 12 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるジクロルプロップのイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 8 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 20 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、この差は用量設定の違いによるものであり、得られた毒性所見を検討した結果、8 mg/kg 体重/日をジクロルプロップにおけるイヌの無毒性量とするのが妥当であると判断した。

したがって、各試験の無毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.64 mg/kg 体重/日が最小であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ジクロルプロップのマウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロルプロップ)
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.64 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験 (ジクロルプロップ)
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(最大無作用量)	30 mg/kg 体重
(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。

< EFSA (2005 年) >

ADI (ジクロルプロップ P)	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験 (ジクロルプロップ P)
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (ジクロロプロップ P) 0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6~18 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 50 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

< 米国 (2007 年) >

cRfD (ジクロロプロップ P) 0.036 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ジクロロプロップ)
(動物種) ラット
(期間) 2 年
(投与方法) 混餌
(無作用量) 3.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

aRfD (ジクロロプロップ P) 0.05 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 亜急性毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種) イヌ
(期間) 90 日
(投与方法) 混餌
(無作用量) 5.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

< 豪州 (2007 年) >

ADI (ジクロロプロップ P) 0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 発がん性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種) マウス
(期間) 78 週間
(投与方法) 混餌
(無影響量) 6 mg/kg 体重/日
(安全係数) 200 (追加係数: 発がん性試験の動物種がマウスのみである)

ARfD (ジクロロプロップ P) 0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験 (ジクロロプロップ P)
(動物種) ラット
(期間) 妊娠 6~15 日
(投与方法) 強制経口
(無影響量) 20 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(参照 7~9)

表 38 各試験における無毒性量等（ジクロロプロップ及びジクロロルブプロップP）

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ¹⁾				参考 (農薬抄録)
				EU	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
ジクロロ ルブプロ ップ		90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	—	雌雄：腎尿管性 腎症	雌雄：25	雌雄：5 雄：Alb減少等 雌：肝臓の単細胞 変性	
			0、5、25、125					
		2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合 試験	0、100、300、 1,000、3,000 ppm	3.6	尿比重低下及び尿 タンパク質	雄：3.64 雌：13.1	雄：3.64 雌：13.1	
			雄：0、3.64、 11.0、36.5、116 雌：0、4.42、 13.1、45.7、147				雌雄：尿比重減少 等 (発がん性は認め られない)	雌雄：尿比重減少 等 (発がん性は認め られない)
	ラット	3世代繁 殖試験	0、125、500、 2,000/1,000 ppm P雄：0、11.1、 42.5、172 F ₁ 雄：0、11.3、 44.2、99.2 F ₂ 雄：0、12.5、 52.6、107 P雌：0、11.3、 45.3、179 F ₁ 雌：0、10.7、 43.2、86.1 F ₂ 雌：0、12.3、			親動物及び子供動 物： P雄：42.5 F ₁ 雄：44.2 F ₂ 雄：52.6 P雌：45.3 F ₁ 雌：43.2 F ₂ 雌：50.7 親動物及び子供動 物： P雄：42.5 F ₁ 雄：44.2 F ₂ 雄：52.6 P雌：45.3 F ₁ 雌：43.2 F ₂ 雌：50.7 親動物： 体重低値等 児動物： 出産児数減少等		

							(繁殖能に対する影響は認められな い)	(繁殖能に対する影響は認められな い)			(繁殖能に対する影響は認められな い)
50.7、93.4											
2世代繁殖試験	0、80、400、2,000 ppm										
	雄：0、8.0、40.1、220 雌：0、8.7、43.0、233	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0	親動物 雄：40.1 雌：43.0
							母動物：体重増加抑制及び肝臓への影響 見動物：生存率低 下等	母動物：体重増加抑制及び肝臓への影響 見動物：生存率低 下等	母動物：体重増加抑制及び肝臓への影響 見動物：生存率低 下等	母動物：体重増加抑制及び肝臓への影響 見動物：生存率低 下等	母動物：体重増加抑制及び肝臓への影響 見動物：生存率低 下等
							繁殖能 雄：40.1 雌：43.0	繁殖能 雄：40.1 雌：43.0	繁殖能 雄：40.1 雌：43.0	繁殖能 雄：40.1 雌：43.0	繁殖能 雄：40.1 雌：43.0
							繁殖能：妊娠率低 下等	繁殖能：妊娠率低 下等	繁殖能：妊娠率低 下等	繁殖能：妊娠率低 下等	繁殖能：妊娠率低 下等

		雌雄：0、8、20、 50、125				母動物及び胎児： 125 母動物：体重増加 抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：50 胎児：125 母動物：体重増加 抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
		0、100、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、12.1、 37.1、121、365 雌：0、14.2、 43.6、146、447				雄：37.1 雌：146 雌雄：遠位尿細管 上皮多核細胞化等	雄：37.1 雌：43.6 雄：遠位尿細管上 皮多核細胞化等 雌：飼料効率低下
		0、12、30、75				母動物及び胎児： 75 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 75 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
発生毒性 試験		0、78、303、1,210 ppm 0、3、12、48				雌雄：3 雌雄：PSP 排泄低 下	雌雄：3 雌雄：PSP 排泄低 下
		0、3、8、20	90日間 亜急性 毒性試験			雌雄：8	雌雄：8
			90日間 亜急性 毒性試験				
			1年間慢				

									雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
ジクロロ ルプロ ップP	性毒性試 験	90日間 亜急性毒 性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：5 雌：25	雄：腎比重量増加 雌：体重への影響	雄：25 雌：25	雄：25 雌：25	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
			0、5、25、125	雄：5 雌：25	雄：腎比重量増加 雌：体重への影響	雄：25 雌：25	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：25 雌：25	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等
ラット	性毒性試 験	90日間 亜急性毒 急性神経 毒性併合 試験	0、100、500、 2,000 (雄)、 3,000 (雌) ppm	35	雌雄：体重増加 雌雄：摂餌量低下等	雄：35 雌：42	雄：35 雌：42	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
			雄：0、7、35、 144 雌：0、8、42、 245	35	雌雄：腎臓、腎臓 及び血液への影響	雄：35 雌：42	雄：腎臓の好酸化 雌：肝臓の小肉芽 腫等	雄：35 雌：42	雄：腎臓重量の高 値等 雌：肝臓の小肉芽 腫等
マウス	性毒性試 験	90日間 亜急性毒 急性試験	0、20、80、160	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加 抑制等 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物：20 胎児：80	母動物及び胎児と も：20	母動物及び胎児と も：20
			0、100、1,000、 2,500 雌：0、20、224、 683	雄：224 雌：380	母動物：体重及 び 摂餌量減少 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物：体重増加 抑制等 胎児：痕跡頸肋 増加	母動物：20 胎児：80	母動物及び胎児と も：20

		雌：0、33、380、1,040		雌：好酸性肝細胞		胞等	
		0、40、400、800 ppm	雄：6 雌：8	雄：6 雌：8	6	雄：6 雌：8	
78週間 発がん性 試験		雄：0、6、59 雌：0、8、75、143	雌雄：慢性腎症 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量低下 (発がん性は認められない)	雄：体重増加抑制 雌：慢性腎症 (発がん性は認められない)	雄：体重増加抑制 雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない)	
	ウサギ	0、20、50、100	母動物及び胎児とも：50	母動物及び胎児とも：50	母動物及び胎児とも：50	母動物及び胎児とも：50	
			胎児：母動物に毒性が出る用量で第13肋骨の増加	母動物：体重増加抑制等 胎児：第13肋骨増加	母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：第13肋骨増加	母動物：死亡、体重及び摂餌量減少 胎児：第13肋骨増加 (催奇形性は認められない)	
		0、25、175、525 ppm		雄：5.1 雌：5.8	雌雄：5.4	雄：5.1 雌：5.8	
90日間 亜急性毒性試験		雄：0、0.7、5.1、15.7 雌：0、0.8、5.8、18.1		雌雄：下痢	雌雄：下痢 雌：TG減少	雌雄：下痢、RBC減少等	
	イヌ	0、120、240、720 ppm	雄：7.0 雌：7.7	雄：7.0 雌：7.7	雄：3.5 雌：7.7	雄：7.0 雌：7.7	
		雄：0、3.5、7.0、22.2 雌：0、3.9、7.7、26.1	雄：精巣上体慢性炎症等 雌：体重増加抑制	雄：精巣上体慢性炎症等 雌：体重増加抑制	雄：潰瘍性歯肉炎等 雌：体重増加抑制	雄：腎リンパ球浸潤等 雌：体重増加抑制	

			等	等	等	
ADI (cRfD)	NOAEL : 6 SF : 100 ADI : 0.06 マウス 78 週間発 がん性試験	NOAEL : 3.6 UF : 100 cRfD : 0.036 ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	NOEL : 6 SF : 200 ADI : 0.03 マウス 78 週間発 がん性試験	NOAEL : 3.64 SF : 100 ADI : 0.036 ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	NOAEL : 8 SF : 100 ADI : 0.08 イヌ 1 年間慢性毒 性試験	
ADI (cRfD) 設定根拠資料	<p>ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 UF : 不確実係数 SF : 安全係数</p> <p>NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量 - : 無毒性量は設定できない / : 記載なし</p> <p>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。</p> <p>2) : 豪州の無毒性量は無影響量を記した。</p>					

表 39 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント (mg/kg 体重) ¹⁾
ジクロルプロップ	ラット	急性毒性試験	雄：650、740、850、970、1,100、1,250、1,430、1,860、2,410 雌：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410	雌雄：－ 沈うつ、筋緊張増加、歩行困難等
			雌雄：200、400、600、800、1,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下
			雌雄：464、825、1,470、2,150	雌雄：464 雌雄：呼吸困難、歩行失調及び一般状態の悪化、雌で無関心
	マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、30、100、300	雄：30 雄：異常歩行、自発運動低下等
		一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、30、100、300	雄：30 雄：自発運動量減少
		急性毒性試験	雄：650、850、1,100、1,430、1,860、2,410 雌：850、1,100、1,430、1,860、2,410	雄：－ 雌：－ 雌雄：沈うつ、筋緊張増加、後肢麻痺による異常歩行、流涙及び間代性痙攣
			雌雄：100、200、400、600、800、1,000	雌雄：－ 雌雄：運動失調、過敏及び挙尾
		急性神経毒性試験	0、125、250、400、500	雌雄：125 自発運動量減少等
	ウサギ	発生毒性試験	0、20、50、100	母動物：50 母動物：体重及び摂餌量減少
	ARfD			
ARfD 設定根拠資料				マウス一般薬理試験

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	2,4-ジクロロフェノール	2,4-ジクロロフェノール
M2	環水酸化体	— (環水酸基の位置が不明)
M3	2,4-ジクロロアニソール	2,4-ジクロロアニソール
M4	コハク酸	コハク酸
M5	マレイン酸	マレイン酸

<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 (active ingredient)
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Neu	好中球数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
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	総タンパク質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジクロロプロップ			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果実) 1979年	1	1.35 ^L g ai/本	2	13	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1		2	19	<0.01	<0.01	0.02	0.02
りんご (有袋) (果実) 1980年	1	248 ^L	2	3 ^a	0.005	0.005	0.006	0.006
			2	7	0.010	0.010	0.007	0.006
			2	14	0.010	0.010	0.010	0.008
	1	不明	2	3 ^a	0.005	0.005	0.008	0.007
			2	7	0.010	0.009	0.009	0.008
			2	15	0.020	0.020	0.013	0.010
りんご (無袋) (果実) 1980年	1	248 ^L	2	3 ^a	0.009	0.008	0.016	0.012
			2	7	0.008	0.008	0.013	0.011
			2	14	0.008	0.007	0.019	0.018
	1	不明	2	3 ^a	0.028	0.028	0.056	0.049
			2	7	0.018	0.018	0.029	0.028
			2	15	0.012	0.011	0.027	0.026
りんご (無袋) (果実) 1982年	1	158 ^L	1	7	0.020	0.019		
				14	0.012	0.011		
				20	<0.005	<0.005		
				25	<0.005	<0.005		
				30 ^a	<0.005	<0.005		
	1	180 ^L	1	7	0.016	0.015		
				14	<0.005	<0.005		
				20	<0.005	<0.005		
				25	<0.005	<0.005		
				30 ^a	<0.005	<0.005		
りんご (無袋) (果実) 1985年	1	189 ^L	2	15	0.015	0.014	0.011	0.010
	1	225 ^L	2	15	0.006	0.006	0.038	0.038
なし (無袋：埼玉 及び 有袋：鳥取) (果実) 1985年	1	54 ^L	1	7	0.012	0.012	0.020	0.018
			1	14	0.008	0.008	0.029	0.028
	1	90 ^L	1	8	0.005	0.005	0.011	0.010
			1	15	<0.005	<0.005	0.013	0.012

注) L：液剤 /：データなし

・農薬の使用時期（PHI）が、登録された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付した。

<参照>

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
4. 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
5. 農薬抄録 ジクロルプロップ（植物成長調整剤）（平成 24 年 9 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
6. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安 0312 第 7 号）
7. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorprop-P. EFSA Scientific Report 2005; 52:1-67.
8. US EPA① : Reregistration Eligibility Decision for Dichlorprop-P (2,4-DP-P) (2007)
9. APVMA : Evaluation of the new active DICHLORPROP-P in the product (2007)
10. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
11. US EPA② : 2-(2,4-dichlorophenoxy) R-propionic acid (2,4-DP-p), its salts and esters. HED Human Health Risk Assessment. PC Codes: 031402, 031403, 031465, Case #: 0294, DP Barcode:D342620
12. California EPA : Summary of Toxicology Data Dichlorprop-P (2002)