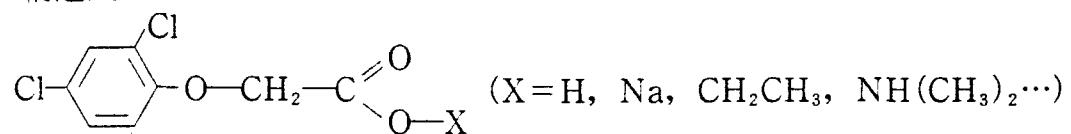


## 2,4-D

1. 品目名：2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid, its salts and its esters)

2. 用途：除草剤（フェノキシ酸系）

3. 構造式



4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

F 344 ラットを用いた経口 (1 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃

度の  $T_{max}$  は 4 時間、 $C_{max}$  は  $1.8 \mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2\beta}$  は 1 時間以内と考えられる。投与 48 時間後における組織内濃度は腎 ( $0.01 \sim 0.02 \mu\text{g eq./g}$ ) で血液 ( $0.001 \sim 0.003 \mu\text{g eq./g}$ ) 中に比べ高濃度である。生体内では速やかに吸収され、投与後 48 時間までに投与量の 93~94 % が尿中に、4 % が糞中に排泄される。尿中の主要残留物は未変化体である。胆汁中への排泄はほとんどないと考えられる。

また、2,4-D の塩及びエステルは、血中には酸として存在するので、安全性について、酸並びに塩及びエステルとは同等のものとして評価してもよいものと考えられる。

## (2) 植物

小麦を用いた試験において、茎葉散布処理 49 日後の残留放射能は、穀粒に 0.3 ppm である。穀粒における主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応はエステルの加水分解、側鎖の分解、フェニル環の水酸化、抱合体の形成及び植物体への取り込みである。

## (3) その他

上記の一部試験成績を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

その他は、JMPR (FAO/WHO 合同食品残留農薬専門家会議) (1996 年) の報告による。

## 5. 安全性

### (1) 単回投与試験

2,4-D (酸) の急性経口  $LD_{50}$  は、マウス  $429 \text{ mg/kg}$ 、ラット  $420 \text{ mg/kg}$  と考えられる。また、ナトリウム塩、エチルエステル、ジメチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、イソプロパノールアミン塩、トリイソプロピルアミン塩、ブトキシエチルヘキシルエステル、2-エチルヘキシルエステルの急性経口  $LD_{50}$  は、それぞれ、ラットで  $540 \text{ mg/kg}$ 、 $360 \text{ mg/kg}$ 、 $740 \text{ mg/kg}$ 、 $910 \text{ mg/kg}$ 、 $1,646 \text{ mg/kg}$ 、 $1,074 \text{ mg/kg}$ 、 $866 \text{ mg/kg}$ 、 $896 \text{ mg/kg}$  と考えられる。

### (2) 反復投与/発がん性試験

B6C3F1 マウスを用いた混餌 (1, 15, 100, 300 mg/kg) 投与による 13 週間の亜急性毒性試験において、300 mg/kg 投与群で一過性の摂餌量の減少 (雌 7 週時まで)、肝細胞核のクロマチンの増加、肝細胞のグリコーゲンの減少、雄に腎の脳比重量の減少、腎における尿細管上皮細胞の核腫大、刷子縁の消失、尿細管上皮細胞の小型化が認められた。100 mg/kg 以上投与群でグル

コース及びT<sub>4</sub>の減少, 100 mg/kg 投与群で雌に上記と同様の1例の肝病変, 腎の重量増加が認められる。本試験における無毒性量は15 mg/kg/day と考えられる。

F 344 ラットを用いた混餌 (1, 5, 15, 45 mg/kg) 投与による13週間の亜急性毒性試験において, 45 mg/kg 投与群では, 腎重量の増加が認められた。5 mg/kg 以上投与群で尿細管上皮細胞の染色性の変化, 皮質尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。本試験における無毒性量は1 mg/kg/day と考えられる。(JMPR 報告)

以上の試験の他に, ジエタノールアミン塩, ジメチルアミン塩, イソプロパノールアミン塩, トリイソプロピルアミン塩, ブトキシエチルヘキシルエステル及び2-エチルヘキシルのラットを用いた亜急性毒性試験が行われており, 各化合物の無毒性量は, 15~18 mg/kg/day (酸等量) と考えられる。(JMPR 報告)

ビーグル犬を用いた混餌 (0.3, 1, 3, 10 mg/kg) 投与による13週間の亜急性毒性試験において, 10 mg/kg 投与群で雄2例, 雌1例に食欲不振, 嘔吐等の一般症状, 体重増加抑制等, 雄で精巣重量の減少, 雌で腎比重量の減少が認められた。3 mg/kg 以上投与群で雄にBUN, クレアチニンの増加, 尿細管上皮細胞の変化が認められた。本試験における無毒性量は1 mg/kg/day と考えられる。(JMPR 報告)

B 6 C 3 F 1 マウスを用いた混餌 (5, 62.5, 125 mg/kg [雄], 5, 150, 300 mg/kg [雌]) 投与による2年間の反復投与/発がん性併合試験の雌において, 300 mg/kg の投与群で体重増加抑制, 脾臓の髓外造血, 150 mg/kg 以上の投与群で腎比重量の増加, 多発性尿細管変性及び再生, 尿細管上皮細胞数の増加 (hypercellularity) 等が認められる。雄において, 62.5 mg/kg 以上の投与群で腎比重量の増加, 多発性尿細管石灰沈着, 尿細管変性等が認められる。本試験における無毒性量は5 mg/kg/day (5.0 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

B 6 C 3 F 1 マウスを用いた混餌 (1, 15, 45 mg/kg) 投与による2年間の反復投与/発がん性併合試験において, 45 mg/kg 投与群で腎重量の増加が認められる。15 mg/kg 投与群で尿細管上皮細胞の空胞の減少等, 雌に腎比重量の増加が認められた。本試験における無毒性量は1 mg/kg/day と考えられる。発がん性は認められない。(JMPR 報告)

F 344 ラットを用いた混餌 (5, 75, 150 mg/kg) 投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験において, 150 mg/kg 投与群の精巣及び卵巣の比重量

低下，両側性角膜変性，肝の肥大及び細胞質の好酸性増加，75 mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制，摂餌量低下，赤血球及び血小板数の減少，ALP，ALT 活性及びクレアチンの増加， $T_4$ の減少，尿比重の減少，腎及び甲状腺の比重量増加，肺の慢性炎症等が認められる。本試験における無毒性量は 5 mg/kg/day (4.77 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

F 344 ラットを用いた混餌 (1, 5, 15, 45 mg/kg) 投与による 2 年間の反復投与/発がん性試験において，45 mg/kg 投与群で雄に腎比重量の増加，甲状腺重量の増加，雌に体重増加抑制， $T_4$ の低下が認められた。15 mg/kg 投与群で甲状腺重量の増加が認められた。また，5 mg/kg 以上の投与群では，尿細管上皮細胞の色素沈着，腎盂結石，腎盂結石による腎盂移行上皮の過形成が認められた。本試験における無毒性量は 1 mg/kg/day と考えられる。発がん性は認められない。(JMPR 報告)

ビーグル犬を用いた混餌 (1, 5, 10 → 7.5 mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において，10 → 7.5 mg/kg 投与群で体重増加抑制，5 mg/kg 以上の投与群で総コレステロール，ALT 活性，尿素窒素及びクレアチンの増加，肝の血管周囲性慢性炎症，腎の尿細管上皮細胞色素沈着等が，認められた。本試験における無毒性量は 1 mg/kg/day (1.0 mg/kg/day) と考えられる。

### (3) 繁殖試験

F 344 ラットを用いた混餌 (5, 20, 80 mg/kg) 投与による 2 世代繁殖試験において，80 mg/kg 投与群の  $F_0$  親動物で体重増加抑制， $F_1$  児動物で同腹生存児動物数の低下，生存率の低下，20 mg/kg 以上の投与群の  $F_1$  児動物で低体重が認められる。本試験における無毒性量は 5 mg/kg/day と考えられる。

### (4) 催奇形性試験

F 344 ラットを用いた強制経口 (8, 25, 75 mg/kg) 投与による催奇形性試験において，75 mg/kg 投与群の母動物で体重増加抑制が認められる。胎児動物においては検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は，母動物 25 mg/kg/day，胎児動物 75 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

以上の試験の他に，ジエタノールアミン塩，ジメチルアミン塩，イソプロパノールアミン塩，トリイソプロピルアミン塩，プトキシエチルヘキシルエステル及び 2-エチルヘキシルの SD ラットを用いた催奇形性試験が行われている。トリイソプロピルアミン塩において母胎毒性を現す高用量 (120 mg/kg) において胎児毒性及び弱い催奇形性が見られる。総体的に見た場合，各化合物の無毒性量は，母動物 11~50 mg/kg/day (酸等量)，胎児動物 11~74 mg/kg/

day (酸等量) と考えられる。(JMPR 報告)

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10, 30, 90 mg/kg) 投与による催奇形性試験において, 90 mg/kg 投与群で運動失調, 流産が認められる。胎児動物において検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は, 母動物 30 mg/kg/day, 胎児動物 90 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

以上の試験の他に, ジエタノールアミン塩, ジメチルアミン塩, イソプロパノールアミン塩, トリイソプロピルアミン塩, ブトキシエチルヘキシルエステル及び2-エチルヘキシルのウサギを用いた催奇形性試験が行われているが, 催奇形性は認められていない。総体的に見た場合, 各化合物の無毒性量は, 母動物 10~30 mg/kg/day (酸等量), 胎児動物 30~90 mg/kg/day (酸等量) と考えられる。(JMPR 報告)

#### (5) 変異原性試験

ナトリウム塩は細菌を用いた復帰突然変異試験, Rec-assay, チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験において, いずれも陰性と認められる。エチルエステル及びジメチルアミン塩は細菌を用いた復帰突然変異試験, Rec-assay, マウスを用いた小核試験において, いずれも陰性と認められるが, チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験では, 共に代謝活性化系の高用量で弱い陽性と認められる。

以上の試験の他に 2,4-D 並びにその塩及びエステルについて以下の試験が実施されている。

2,4-D(酸)は細菌を用いた復帰突然変異試験, 細菌を用いた DNA 損傷試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験, ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験, マウスを用いた小核試験, ラット骨髄を用いた染色体異常試験, ラットリンパ球を用いた *in vivo* 姉妹染色分体交換試験において, いずれも陰性と認められている。しかし, 2,4-D(酸)はショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験, チャイニーズハムスター培養細胞(V 79)を用いた遺伝子突然変異試験, チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた姉妹染色分体交換試験において陽性, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験において高純度のものは陰性であるが, 市販品は陽性と認められている。また, チャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験において得られた結果については明確な結論が得られていない。

ジエタノールアミン塩は細菌を用いた復帰突然変異試験, マウス骨髄を用いた染色体異常試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験にお

いていずれも陰性、ジメチルアミン塩は細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においていずれも陰性、イソプロパノールアミン塩は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培養細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験、ラット培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においていずれも陰性、トリイソプロピルアミン塩は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培養細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験、ラット培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験においていずれも陰性、プトキシエチルヘキシルエステルは細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においていずれも陰性、2-エチルヘキシルエステルは細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においていずれも陰性と認められている。(JMPR 報告)

一部の *in vitro* 試験において陽性結果がみられるが、それらは概ね弱いもので、且つ陽性結果を示す条件に一貫性がなく、また多くの *in vivo* 試験で陰性結果が得られたことから、生体において変異原性が発現する可能性は低く、特段問題とする程のものではないと考えられる。JMPR においても同様の結論を得られている。

#### (6) その他

上記の一部試験成績を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

その他は、JMPR (FAO/WHO 合同食品残留農薬専門家会議) (1996 年) の報告による。

## 6. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	1.0 mg/kg/day
動物種	マウス
投与量/投与経路	1 mg/kg/混餌
試験期間	2 年間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験

動物種 ラット

投与量/投与経路 1 mg/kg/混餌

試験期間 2年間

試験の種類 反復投与/発がん性併合試験

動物種 イヌ

投与量/投与経路 1.0 mg/kg/混餌

試験期間 52週間

試験の種類 反復投与試験

安全係数 100

ADI 0.01 mg/kg/day

### 7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、20.6%である。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	参考基準値		
		国際基準値 ppm	登録保留 基準値 ppm	外国基準値 ppm
米(玄米)	0.1	0.05	0.2	0.2(豪)注1)
小麦	0.5	0.5		0.5(米)
大麦	0.5	0.5		0.5(米)
ライ麦	0.5	0.5		0.5(米)
とうもろこし	0.05	0.05		0.5(米)
そば	0.2			0.2(豪)
上記以外の穀類	0.5	0.5		0.5(米)
大豆	0.05			0.05(豪)
小豆類(含いんげん、ささげ※)	0.05			0.05(豪)
えんどう	0.05			0.05(豪)
そら豆	0.05			0.05(豪)
らっかせい	0.05			0.05(豪)
上記以外の豆類	0.05			0.05(豪)
ばれいしょ	0.2	0.2		0.2(米)

## トピックス

農産物名	基準値案 ppm	参考基準値		
		国際基準値 ppm	登録保留 基準値 ppm	外国基準値 ppm
さとうきび	0.05			0.2(米)
アスパラガス	5			5(米)
未成熟えんどう	0.05			0.05(豪)
未成熟いんげん	0.05			0.05(豪)
えだまめ	0.05			0.05(豪)
みかん	0.01	2		5(米)
なつみかんの果実全体	2	2		5(米)
レモン	2	2		5(米)
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	2	2		5(米)
グレープフルーツ	2	2		5(米)
ライム	2	2		5(米)
上記以外のかんきつ類果実	2	2		5(米)
りんご	0.01			5(米)
日本なし	0.01			5(米)
西洋なし	0.01			5(米)
マルメロ	0.01			5(米)
びわ	0.01			
もも	0.2			0.2(米)
ネクタリン	0.2			0.2(米)
あんず(含アプリコット)	5			5(米)
すもも(含ブルー)	0.2			0.2(米)
うめ	0.2			0.2(米)
おうとう(含チェリー)	0.2			0.2(米)
いちご	0.05			0.05(米)
ラズベリー	0.1	0.1		
ブラックベリー	0.1	0.1		
ブルーベリー	0.1			0.1(米)
クランベリー	0.5			0.5(米)
上記以外のベリー類果実	0.1	0.1		
ぶどう	0.5			0.5(米)
ひまわりの種子	0.05			0.05(米)
ごまの種子	0.05			0.05(豪)
べにばなの種子	0.05			0.05(豪)
綿実	0.05			0.05(豪)



農産物名	基準値案 ppm	参考基準値		
		国際基準値 ppm	登録保留 基準値 ppm	外国基準値 ppm
なたね	0.05			0.05(豪)
上記以外のオイルシード	0.05			0.05(豪)
ぎんなん	0.2			0.2(米)
くり	0.2			0.2(米)
ペカン	0.2			0.2(米)
アーモンド	0.2			0.2(米)
くるみ	0.2			0.2(米)
上記以外のナッツ類	0.2			0.2(米)

注 1) 国内で実施された作物残留試験結果 (2,4-PA エチル 1.5% 4.5 kg/10 a で、収穫 85~105 日前までに最大 1 回散布する, 2,4-PA ナトリウム 95% 50 g/10 a で、収穫 44~84 日前までに最大 1 回散布する, 2,4-PA ジメチルアミン 49.5% 100 g/10 a で、収穫 44~84 日前までに最大 1 回散布する) はいずれも検出限界以下 (0.005 ppm) である。

注 2) 米：アメリカ, 豪：オーストラリア