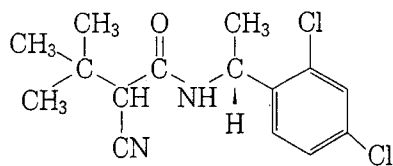


## ジクロシメット

1. 品目名：ジクロシメット (Diclocymet)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：313.23

水溶解度：6.38 μg/L (25℃)

分配係数：log Pow = 3.97 (25℃)

蒸気圧：2.6 × 10<sup>-4</sup> Pa

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口(1 mg/kg)投与による試験において、血中濃度のT<sub>max</sub>は0.5~1時間、C<sub>max</sub>は0.083~0.105 μg eq./g、T<sub>1/2</sub>は18~32時間である。T<sub>max</sub>時の組織内濃度は肝で高く0.79~1.07 μg eq./g、その他の組織内濃度は血液中濃度以下である。糞尿への排泄比率には性差が認められ、投与7日後までの尿中への累積排泄は雄で5~11%、雌で31~49%、糞中へは雄で80~97%、雌で48~67%である。主要な代謝経路は、フェニル基3位の水酸化、t-ブチルメチル基の水酸化及びシアノ基のカルボン酸への変換と考えられる。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、田面水処理(12 g a.i./10 a)、葉面処理(12 g a.i./10 a)、穂処理(12 g a.i./

10 a)後の玄米の残留量はそれぞれ, 0.05~0.09 ppm, 0.01 ppm以下, 0.35~1.03 ppmである。主要な代謝経路は, t-ブチルメチル基の水酸化, シアノ基の加水分解である。

(3) その他

上記を含め, 別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD<sub>50</sub>は, マウス及びラットで>5,000 mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(5, 50, 500 ppm)投与による78週間の発がん性試験において, 500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制, 摂餌効率の低下, 肝重量の増加, 小葉中心性リンパ球/炎症性細胞浸潤, 類洞及び血管周囲の色素沈着, 雄で明細胞性肝変異細胞巣, 空胞化を伴う肝細胞変性, 雌で肝の退色, 好酸性肝変異細胞巣, 肝細胞腺腫, 50 ppm以上投与群の雄で肝の腫瘤, 隆起及び退色, 好酸性肝変異細胞巣, 肝細胞腺腫が認められる。本試験における無毒性量は5 ppm(0.8 mg/kg/day)と考えられる。

上記試験で認められる肝細胞腺腫に対し, その発がんメカニズムを肝薬物代謝酵素誘導試験にて確認した結果, 薬物代謝酵素誘導を強く示唆する肝細胞肥大が認められること, フェノバルビタール様酵素誘導が示唆されたこと, また下記のin vitroに限定されるものの遺伝毒性試験の結果が陰性であることから, 総合的に判断すると本薬の発がん機序は非遺伝毒性メカニズムと考えられる。

SDラットを用いた混餌(10, 500, 2,000 ppm)投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において, 2,000 ppm投与群の雌雄で摂餌効率の低下, 体重増加抑制, 雄で肝比重量の増加, 明細胞性肝変異細胞巣, 小葉中心性肝細胞肥大, 小葉中心性肝細胞空胞化, 雌で摂水量の増加, 500 ppm以上の投与群の雌で肝比重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は10 ppm(0.5 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(5, 50, 500 mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において, 500 mg/kg投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大, 雌でALPの増加, 肝重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は50 mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(10, 200, 2,000 ppm)投与による2世代繁殖試験において, 親動物では2,000 ppm投与群のF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雌雄で体重増加抑制, 肝重量の増加, 小葉中心性肝細胞肥大, F<sub>1</sub>の雌で甲状腺重量の増加, 200 ppm以上投与群F<sub>1</sub>の雄で甲状腺重量の増加で, 雌で体重増加抑制が認められる。児動物では, 200 ppm以上投与群のF<sub>1</sub>で体重増加抑制が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験における無毒性量は10 ppm(0.8 mg/kg/day)と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口(10, 100, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において, 母動物では1,000 mg/kg群に流涎, 被毛の濡れ, 褐色汚れ, もつれ, 脱毛, 投与初期の体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量

は母動物で100 mg/kg/day, 胎児動物で1,000 mg/kg/dayと考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口(10, 60, 300 mg/kg)投与による催奇形性試験において, 母動物では300 mg/kg群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は母動物で60 mg/kg/day, 胎児動物で300 mg/kg/dayと考えられる。

#### (5) 遺伝毒性試験

Rec-assay, 細菌を用いた復帰突然異変試験, 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の結果は全て陰性であり, 本薬は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

#### (6) その他

上記を含め, 別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

### 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	0.5 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	10 ppm/混餌
試験期間	104週間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.005 mg/kg/day

### 7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。各農作物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合, 国民栄養調査結果に基づき試算される, 1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量)のADIに対する比率は62.7%である。

#### (別添2)

農作物名	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	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm		
米(玄米をいう)	0.5		○	0.5				

## 5. 検量線の作成

ジクロシメット標準品の0.05~2mg/Lアセトン溶液を数点調製し、それぞれ1 $\mu$ LをGCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

## 6. 定量

試験溶液1 $\mu$ LをGCに注入し、5の検量線でジクロシメットの含量を求める。

## 7. 測定条件

### 1)GC

検出器：FTD又はNPD

カラム：5%フェニルメチルシリコン 内径0.53mm, 長さ15m, 膜厚1.5 $\mu$ m

カラム温度：60 $^{\circ}$ C(2分)-10 $^{\circ}$ C/分-280 $^{\circ}$ C(10分)

注入口温度：250 $^{\circ}$ C

検出器温度：250 $^{\circ}$ C

キャリアーガス：ヘリウム

保持時間の目安：ジクロシメット(RR)20.4分

ジクロシメット(SR)20.7分

### 2)GC/MS

カラム：5%フェニルメチルシリコン内径 0.32mm, 長さ30m, 膜厚0.25 $\mu$ m

カラム温度：60 $^{\circ}$ C(2分)-10 $^{\circ}$ C/分-300 $^{\circ}$ C(10分)

注入口温度：320 $^{\circ}$ C

キャリアーガス：ヘリウム

イオン化電圧：EI(70eV)

主なイオン： $m/z$  173, 277, 221, 175, 102, 174

保持時間の目安：ジクロシメット(RR)13.9分

ジクロシメット(SR)14.1分

## 8. 定量限界

0.01mg/kg

## 9. 留意事項

### 1)試験法の概要

ジクロシメットを試料からアセトンで抽出し、n-ヘキサンに転溶する。

アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、合成ケイ酸マグネシウムカラムで精製し、GC(FTD)又はGC(NPD)で測定し、GC/MSで確認する方法である。

### 2)注意点

① ジクロシメットには2つの不斉炭素があり4種の光学異性体が存在する。そのうち有効成分はRR体及びSR体であり、市販されている標準品及び農薬市場流通品は、ほとんどこの2種により構成されている。

② 和光純薬、林純薬及び関東化学から販売されているジクロシメット標準品は、いずれも2種(RR

及びSR)の立体異性混合物であり、それらの比はほぼ1:1である。

10. 参考文献

環境省告示第32号「ジクロシメット試験法」(平成12年4月28日)

11. 類型

C