
ジフェノコナゾール

1. 品目名：ジフェノコナゾール (DIFENOCONAZOLE)

2. 用途：殺菌剤 (トリアゾール系)

3. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀はマウスで1,044~1,409 mg/kg, ラットで 1,453 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 (10, 30, 300, 2,500, 4,500 ppm) 投与による78週間の発がん性試験において, 4,500 ppm 投与群で死亡例が, 2,500 ppm

以上の投与群で、肝重量の増加、肝細胞腺腫、肝細胞がんの増加が、300 ppm以上の投与群で体重増加抑制、SDHの上昇、肝細胞壊死、肝脂肪変性、肝細胞肥大及び胆汁うっ滞が認められる。肝細胞腫瘍の増加が認められたのは、2,500 ppm以上の高用量投与群のみである。変異原性試験成績から遺伝子傷害性はなく、肝酵素誘導試験の成績等からプロモーション作用によるものと考えられる。また、本系マウスにはこれらの腫瘍が自然発生的に高率で発生することが知られていることなどから、本試験における無毒性量は、30 ppm (4.65 mg/kg) と考えられる。

SDラットを用いた混餌 (10, 20, 500, 2,500 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、2,500 ppm投与群で摂餌量減少、肝臓の比重量増加、赤血球数減少等が、500 ppm以上の投与群で体重増加抑制、肝細胞肥大、血小板数減少等が認められる。本試験における無毒性量は、20 ppm (0.96 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

ビーグル犬を用いた混餌 (20, 100, 500, 1,500 ppm) 投与による52週間の反復投与試験において、1,500 ppm投与群で摂餌量減少等が、500 ppm以上の投与群で体重増加抑制等が認められる。本試験における無毒性量は、100 ppm (3.4 mg/kg) と考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌 (25, 250, 2,500 ppm) 投与による2世代繁殖試験において、2,500 ppm投与群のF₀及びF₁親動物で体重増加抑制、摂餌量減少が、F₁及びF₂子動物で体重増加の抑制が認められる。本試験における無毒性量は、250 ppm (15.89 mg/kg) 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 (2, 20, 100, 200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物は100 mg/kg以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が、胎児動物は200 mg/kg投与群で第14肋骨の増加が認められる。本試験における無毒性量は、母動物で20 mg/kg、胎児動物で100 mg/kgと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (1, 25, 75 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、75 mg/kg投与群母動物で体重減少、摂餌量減少等が認められる。また、着床後死亡の軽度な増加が認められる。本試験による無毒性量は母動物、胎児動物とも25 mg/kgと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験，マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験，チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた核異常試験，ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験，ラット肝初代培養細胞及びヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の結果は，いずれも陰性と認められる。

(6) その他

上記を含め，別添 1 (略) に示した試験成績が提出されている。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

SD ラットを用いた経口 (0.5 mg/kg) 投与の試験において，Tmax は約 0.5～2 時間，Cmax は 0.17～0.33 $\mu\text{g eq./ml}$ ， $T_{1/2}$ は約 20 時間と考えられる。投与後 2 日までに投与量の 73～76 % は胆汁中に排泄され腸肝循環される。投与後 7 日までに大部分は糞中に (雄では 70 %，雌では 75 %)，一部は尿中に (雄では 15 %，雌では 16 %) 排泄される。主要代謝物として水酸化体，加水分解体が認められた。組織内濃度は肝，腎，副腎で血漿中に比べ高濃度である。

トマトを用いた試験において，収穫時に植物体から検出される残留放射能の 51～66 % は未変化体であり，そのほかアルコール体，ケトン体が認められる。

上記を含め，別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 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	0.96 mg/kg/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	20 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	0.0096 mg/kg/日

6. 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，19.3 % である。

(別添2)

食品規格 (案)

ジフェノコナゾール	食品規格案 基準値案 ppm	参 考 基 準 値	
		登録保留 基準値 ppm	外 国 基準値 ppm
小麦	0.1		0.1(ア,ド)
大麦	0.1		0.1(ア)
ライ麦	0.1		0.1(ア,ド)
とうもろこし	0.1		0.1(フ)
そば	0.02		0.02(フ)
大豆	0.05		0.05(フ)
らっかせい	0.1		0.1(オ)
ばれいしょ	0.1		0.1(オ)
てんさい	0.5	0.5	
アスパラガス	0.02		0.02(フ)
トマト	0.5		0.5(オ,フ)
りんご	1	1	
日本なし	1	1	
西洋なし	1	1	
マルメロ	0.5		0.5(オ)
びわ	0.5		0.5(オ)
もも	1	1	
うめ	1	1	
ぶどう	0.5		0.5(フ)
バナナ	0.5		0.5(オ)
茶	10	10	

注) 登録保留基準は、国内で適用作物のあるものについてのみ記載。ア：米国， オ：オーストラリア， ド：ドイツ， フ：フランス