

農薬評価書

ジカンバ

2012年10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.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラットにおける体内運命試験①.....	9
(2) ラットにおける体内運命試験②.....	12
(3) ラットにおける体内運命試験③.....	13
(4) ラットにおける体内運命試験④.....	13
(5) ラットにおける体内運命試験⑤.....	14
(6) ウサギ及びイヌにおける体内運命試験.....	15
(7) ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおける代謝比較試験.....	16
(8) ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験.....	17
(9) ラット尿中代謝物の測定.....	17
(10) ラットにおける経皮吸収試験①.....	18
(11) ラットにおける経皮吸収試験②.....	18
(12) 畜産動物における体内運命試験.....	18
(13) 代謝物Bの体内運命試験①.....	20
(14) 代謝物Bの体内運命試験②.....	21
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) 小麦.....	23
(2) だいず.....	24
(3) ジカンバ耐性だいず.....	25
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	27

(2) 土壤吸着試験	27
4. 水中運命試験	27
(1) 加水分解試験	27
(2) 模擬調理環境下における加水分解試験 <参考資料>	28
(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	28
(4) 水中光分解試験 (自然水)	28
5. 土壤残留試験	29
6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 畜産物残留試験	29
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	35
(1) 急性毒性試験	35
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	36
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	38
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	39
10. 亜急性毒性試験	39
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	39
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	39
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③	40
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	41
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	42
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	42
(7) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験 (ラット)	42
(8) 代謝物Bの90日間亜急性毒性補足試験 (ラット)	43
(9) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
(10) 代謝物Cの90日間亜急性毒性試験 (ラット)	44
(11) 代謝物Cの90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
(12) 代謝物Dの28日間亜急性毒性試験 (ラット)	45
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	45
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	46
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① <参考資料>	46
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	46
(5) 2年間発がん性試験 (マウス)	47
(6) 代謝物Bの2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	47
12. 生殖発生毒性試験	48
(1) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	48

(2) 2世代繁殖試験（ラット）	48
(3) 発生毒性試験（ラット）	49
(4) 発生毒性試験（ウサギ）①<参考資料>	50
(5) 発生毒性試験（ウサギ）②	50
(6) 代謝物Bの2世代繁殖試験（ラット）	50
(7) 代謝物Bの発生毒性試験（ラット）	51
(8) 代謝物Bの発生毒性試験（ウサギ）	52
(9) 代謝物Dの発生毒性予備試験（ラット）<参考資料>	52
13. 遺伝毒性試験	52
(1) 原体	52
(2) 代謝物B	54
(3) 代謝物C	54
(4) 代謝物D	55
III. 食品健康影響評価	56
・別紙1：代謝物/分解物略称	62
・別紙2：検査値等略称	63
・別紙3：作物残留試験成績	65
・参照	83

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	4月	28日	インポートトレランス設定の要請（大豆）
2010年	5月	7日	飼料中残留基準値設定の要請（大豆）
2010年	5月	31日	インポートトレランス設定の要請（大麦及び大豆）
2010年	6月	7日	飼料残留基準値設定の要請（大麦及び大豆）
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から食品中の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0811第5号）
2010年	8月	12日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（22消安第4385号）
2010年	8月	12日	関係書類の接受（参照2～122）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	6月	1日	第7回農薬専門調査会評価第三部会
2012年	3月	30日	追加資料受理（参照125、126）
2012年	4月	20日	追加資料受理（参照127、128）
2012年	6月	1日	第83回農薬専門調査会幹事会
2012年	7月	11日	第18回農薬専門調査会評価第三部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	10日	第446回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	11日	から10月10日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年	10月	24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
2012年	10月	29日	第451回食品安全委員会（報告）

（同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿＞

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三**	根本信雄
林 真 (座長代理)	佐々木有	平塚 明
相磯成敏	代田眞理子	藤本成明
赤池昭紀	高木篤也	細川正清
石井康雄	玉井郁巳	堀本政夫
泉 啓介	田村廣人	松本清司
今井田克己	津田修治	本間正充
上路雅子	津田洋幸	柳井徳磨
臼井健二	長尾哲二	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	義澤克彦*
川合是彰	布柴達男	吉田 緑
小林裕子	根岸友恵	若栗 忍

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

***:2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三
佐々木有
代田真理子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
納屋聖人
西川秋佳
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第83回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第18回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

芳香族カルボン酸系の除草剤である「ジカンバ」(CAS No.1918-00-9)について、農薬抄録、試験成績概要書、米国及びカナダが行った評価並びに環境省が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス等)、植物体内運命(だいち、ジカンバ耐性だいち等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、ジカンバ投与による影響は主に神経系(筋緊張、歩行異常等)、体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大)及び血液(貧血)に認められた。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うち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジカンバ

英名：dicamba (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3,6-ジクロロ-*o*-アニス酸

英名：3,6-dichloro-*o*-anisic acid

CAS (No. 1918-00-9)

和名：3,6-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸

英名：3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid

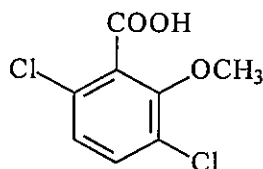
4. 分子式

$C_8H_6Cl_2O_3$

5. 分子量

221.0

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジカンバは芳香族カルボン酸系の除草剤である。オーキシン様の植物ホルモン作用により、雑草類を枯死させると考えられている。国内では芝、草地等に登録がなされており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、インポートトレランス（大麦及び大豆）及び飼料中残留基準値設定の要請がなされている。海外では米国、カナダ、オーストラリア等で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010 及び 2012 年）、試験成績概要書（2010 及び 2012 年）、JMPR 資料（2010 年）、米国資料（2005 及び 2006 年）、カナダ資料（2008 年）及び環境省資料（2009 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～120、123、125～128）

各種運命試験 [II. 1～4] は、ジカンバのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ジカンバ」という。）、カルボキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ジカンバ」という。）又は代謝物 B 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 -代謝物 B」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ジカンバに換算した。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) ラットにおける体内運命試験①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]ジカンバを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

0.5 時間後に第一ピーク ($C_{\max 1}$) を示し、その後 1 時間程度で約半分に低下した後、再び上昇して第二ピーク ($C_{\max 2}$) を示したことから、腸肝循環が示唆された。（参照 3）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.5		200	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max 1}$ (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5
$C_{\max 1}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.106	0.132	67.6	50.5
$T_{\max 2}$ (hr)	2	4	4	4
$C_{\max 2}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.049	0.077	32.9	30.7
$T_{1/2}$ (hr) ($C_{\max 2}$)	7	7	7	10
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	0.368	0.583	273	315

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] における尿中排泄率、ケージ洗浄液及びカ

一カス¹中残留放射能の合計から、投与後 168 時間における吸収率は低用量群で 90.5～97.9%、高用量群で 98.0～99.7%と算出された。(参照 3)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に[phe-¹⁴C]ジカンバを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 16 時間後までの試料を採取して体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] に用いたラットより投与 168 時間後に組織試料を採取して、組織中残留放射能が測定された。

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。

いずれの投与群においても、投与 4 時間後に組織中放射能濃度は最大となり、腎臓で最も高濃度の放射能が検出されたが、組織中の総残留放射能は約 3% TAR にすぎなかった。組織中半減期は 2～4 時間であり、投与 168 時間後には検出限界に近い値又はそれ以下に減少した。(参照 3)

表 2 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 4 時間後	投与 16 時間後	投与 168 時間後
0.5	雄	腎臓(0.200)、血漿(0.075)	腎臓(0.005)、血漿(0.002)	いずれも検出限界又は定量限界未満
	雌	腎臓(0.329)、血漿(0.149)	腎臓(0.005)、血漿(0.001)	いずれも検出限界又は定量限界以下
200	雄	腎臓(86.9)、血漿(34.9)	腎臓(4.43)、脾臓(1.28)、 血漿(1.12)	カーカス(0.294)、腎臓 (0.020)、脾臓(0.011)、肝臓 (0.009)、血漿(検出限界)
	雌	腎臓(68.6)、血漿(39.6)	腎臓(3.88)、血漿(1.05)	カーカス(0.401)、腎臓 (0.034)、脾臓(0.025)、血漿 (0.014)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] において得られた尿及び糞、体内分布試験 [1. (1)②] で得られた肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中放射能の主要成分は表 3 に、肝臓及び腎臓中放射能の主要成分は表 4 に示されている。

尿中放射能の大部分がジカンバであった。主要代謝物として B (脱メチルジカンバ) 及び E (ジカンバのグルクロン酸抱合体) が少量検出された。糞中の主要成分はジカンバ及び B であった。肝臓及び腎臓では残留放射能の大部分がジカンバであり、腎臓において E が微量検出された。さらに、高用量投与群の雌雄の尿

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)。

をプールした試料から、代謝物 C (5-OH ジカンバ) が 0.01%TAR、F (B のグルクロン酸抱合体) が分析中生成物 G を含め 0.018%TAR 検出された。

主要代謝経路は、メトキシ基の脱メチル化 (B の生成) 及びカルボキシル基へのグルクロン酸抱合 (E の生成) であると考えられた。(参照 4)

表 3 尿及び糞中放射能の主要成分 (%TAR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ジカンバ	代謝物
尿	0.5	雄	95.6	E (0.5)、B(0.3)
		雌	84.2	E (0.6)、B(0.2)
	200	雄	95.7	E (0.4)、B(0.2)
		雌	96.7	E (0.5)、B(0.2)
糞	0.5	雄	0.5	B (0.03)
		雌	1.3	B (0.01)
	200	雄	0.2	B (0.03)
		雌	0.4	B (0.01)

表 4 肝臓及び腎臓中放射能の主要成分 (%TRR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ジカンバ	代謝物
肝臓	200	雄	84.1	検出されず
		雌	90.0	検出されず
腎臓		雄	90.8	E (0.4)
		雌	84.0	E (0.9)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]ジカンバを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。排泄は速やかで、投与後 24 時間で 85~98%TAR が尿中に排泄された。糞中排泄率は 2%TAR 未満であつた。排泄速度及び経路に投与量及び性別による差はみられなかつた。呼気中への排泄は認められなかつた。(参照 3)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.5		200	
	雄	雌	雄	雌
尿	97.4	87.3	97.7	99.4
糞	0.75	1.72	0.49	0.69
ケージ洗浄液	0.48	3.09	0.15	0.13
カーカス	<0.01	0.15	0.14	0.17

(2) ラットにおける体内運命試験②

SD ラット（一群雄 4 匹、雌 8 匹）に[car-¹⁴C]ジカンバを 100、930 及び 1,600 mg/kg 体重で単回経口投与し、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[car-¹⁴C]ジカンバを 10、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm の濃度で 24 日間混餌投与し、又は SD ラット（雌雄各 1 匹）に[car-¹⁴C]ジカンバを 100 mg/kg 体重で皮下投与して、体内運命試験が実施された。

① 分布

単回経口投与群の肝臓、腎臓及び血液中放射能濃度は表 6 に示されている。

単回経口投与では、1,600 mg/kg 体重投与群で 4 例（雄 1 例、雌 3 例）が死亡し、4 例（雌雄各 2 例）が瀕死状態となった。100 及び 930 mg/kg 体重投与群の肝臓、腎臓及び血液中の放射能濃度は急速に上昇し、投与 1～9 時間後に最大となったが、投与 72 時間後にはほとんど消失した。

混餌投与では、肝臓、腎臓、血液及び筋肉中の放射能濃度はほぼ同程度で、脂肪中濃度は低かった。組織中における放射能濃度は、少なくとも投与開始 13 日後にはほぼ平衡状態に達した。（参照 5）

表 6 単回経口投与群の肝臓、腎臓及び血液中放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 1 時間後			投与 9 時間後		
		肝臓	腎臓	血液	肝臓	腎臓	血液
100	雄	6	13	35	29	83	9
	雌	47	42	36	19	73	24
930	雄	140	550	170	330	312	260
	雌	530	440	270	570	1,090	190

② 代謝

24 日間混餌投与の 10,000 ppm 投与群の雄ラットから、投与開始 13 日後に尿を採取して、尿中代謝物の同定試験が実施された。

尿中放射能の 99%以上が抽出され、ジカンバであることが確認された。一部はグルクロン酸抱合体 (E) と考えられた。（参照 5）

③ 尿及び糞中排泄

単回経口及び皮下投与群における尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与経路においても、ジカンバは尿中に急速に排泄され、単回経口投与群では、投与後 24 時間で 92～93%TAR が、皮下投与群では投与後 11 時間で約 90%TAR が排泄された。排泄率に性差は認められなかった。24 日間混餌投与群においても、ほとんど全ての放射能が尿中に急速に排泄された。（参照 5）

表7 投与後72時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与方法	単回経口投与				皮下投与	
	100		930		100	
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	92.8	94.5	97.7	99.1	97.0	100
糞	1.1	1.0	0.8	0.8	1.2	2.3

(3) ラットにおける体内運命試験③

SD ラット (雌 2 匹) に [phe-¹⁴C] ジカンバ を 13 μ Ci で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間で 86%TAR が尿中に、2.5%TAR が糞中に排泄された。尿中の放射活性成分はジカンバであった。(参照 6)

(4) ラットにおける体内運命試験④

Wistar ラット及び SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識ジカンバを 900~12,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与した後、Wistar ラットには 90~800 mg/kg 体重、SD ラットには 75~800 mg/kg 体重で [phe-¹⁴C] ジカンバを単回強制経口投与して、血中濃度推移について検討された。Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 及び 9 に、SD ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に示されている。

いずれの投与群においても、0.5~1 時間で血漿中濃度は最高値に達し、その後低下した。血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、高用量における血漿中濃度は、投与量の増加比よりもより多い増加比を示し、排泄 (腎排泄) の飽和状態が観察された。(参照 7)

表8 Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ①

飼料中濃度 (ppm)	1,500		4,500		12,000		
経口投与量 (mg/kg 体重)	150		400		800		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	
C _{max} (μ g/g)	86.6	227	325	319	406	476	
T _{1/2} (hr)	初期相	1.9	1.2	3.5	3.5	5.2	9.4
	終期相	13.3	9.7	11.8	14.5	-	8.6
AUC _{0-∞} (hr \cdot μ g/g)	261	504	1,500	1,780	3,910	4,140	

表9 Wistar ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ②

飼料中濃度 (ppm)	900		1,500		3,000		4,500		
経口投与量 (mg/kg 体重)	90		150		300		450		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	
C _{max} (μg/g)	62.8	153	119	216	208	258	316	419	
T _{1/2} (hr)	初期相	2.1	1.1	0.9	1.4	2.6	8.8	5.4	6.0
	終期相	15.0	10.8	16.8	11.3	9.4	9.4	6.8	
AUC _{0-∞} (hr · μg/g)	168	260	365	565	1,010	1,360	2,170	2,590	

表10 SD ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

飼料中濃度(ppm)	900		1,500		3,000		6,000		9,000		
経口投与量 (mg/kg 体重)	75		125		250		500		800		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	0.5	1	1	
C _{max} (μg/g)	39.1	50.0	45.2	144	163	130	267	329	362	556	
T _{1/2} (hr)	初期相	1.3	1.5	2.1	0.7	2.8	1.7	7.2	4.4	12.4	1.9
	終期相	32.6	18.6	17.2	15.1	10.5	13.3	11.3	8.6	9.2	13.3
AUC _{0-∞} (hr · μg/g)	111	115	185	197	637	390	2,060	1,610	3,450	4,760	

(5) ラットにおける体内運命試験⑤

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識ジカンバを 600~9,600 ppm の濃度で 94 日間混餌投与し、投与 29、63 又は 91 日目に [phe-¹⁴C]ジカンバを 50~800 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。また、非標識ジカンバを 600 又は 9,600 ppm の濃度で 94 日間混餌投与したラットについて、尿中酵素 (LDH、ALP、γ-グルタミン酸転移酵素、アラニンアミノペプチダーゼ及び N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ) 並びに血漿中の Cre 及び Ure が測定された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血漿中濃度は 0.5~2 時間で最高値に達し、その後 3 相性に低下した。血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇した。

非標識ジカンバを 94 日間混餌投与したラットについて実施された生化学的検査の結果、LDH を除き、9,600 ppm 投与群では 600 ppm 投与群と比較して、尿中の酵素活性が雄で 11~13%、雌で 32~86%低下した。血漿中の Cre 及び Ure 濃度に投与との関連は認められず、血中 pH は両群で類似していた。(参照 8)

表 11 血漿中薬物動態学的パラメータ

経口 投与日	飼料中濃度 (ppm)	600		1,200		2,400		4,800		9,600		
	経口投与量 (mg/kg 体重)	50		100		200		400		800		
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
29 日目	T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	
	C _{max} (μg/g)	45.6	56.8	106	144	103	164	298	444	380	539	
	T _{1/2} (hr)	初期相	1.36	0.98	2.13	0.54	2.04	2.20	3.15	3.16	12.1	10.2
		終期相	13.2	12.0	17.7	10.6	11.8	23.5	10.4	9.75	8.61	9.18
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	94	108	256	262	535	646	1,700	2,270	4,770	5,550	
63 日目	T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	2	1	
	C _{max} (μg/g)	59.2	56.4	96.6	86.9	119	158	305	248	366	490	
	T _{1/2} (hr)	初期相	0.9	1.01	1.64	2.07	1.28	1.84	3.08	2.79	3.42	5.30
		終期相	8.35	9.06	21.3	17.7	15.7	13.0	10.5	10.2	9.81	9.63
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	124	105	245	248	489	637	1,860	2,150	4,030	4,770	
91 日目	T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	1	
	C _{max} (μg/g)	53.8	75.6	83.7	150	139	199	369	389	427	464	
	T _{1/2} (hr)	初期相	1.15	1.01	1.31	1.15	2.36	2.83	3.33	5.05	3.23	5.65
		終期相	14.4	12.7	16.2	10.6	10.7	11.9	7.60	11.9	5.98	7.28
	AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	120	144	240	366	659	981	2,380	2,870	4,980	6,080	

(6) ウサギ及びイヌにおける体内運命試験

NZW ウサギ (雌 4 匹) 及びビーグル犬 (雌 5 匹) に、[phe-¹⁴C]ジカンバをそれぞれ 100 及び 88.2 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

組織中残留放射能濃度及び排泄率は表 12 に示されている。

イヌにおいて、血中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値 (55.4 μg/g) となり、その後急速に低下し、96 時間後には 0.08 μg/g まで低下した。いずれの動物種においても、組織中残留放射能濃度は腎臓で高かったが、投与 96 時間後には低下した。排泄は速やかであり、投与後 16 時間で大部分の放射能が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。(参照 9)

表 12 イヌ及びウサギにおける組織中残留放射能濃度及び排泄率

動物種	イヌ		ウサギ	
	16 時間	96 時間	16 時間	96 時間
組織中残留放射能濃度 (µg/g)	腎臓(0.22~1.16)、 血液(0.33~0.49)	腎臓(0.04~0.06)、 血液(0.04)	腎臓(0.35~0.68)、 血液(0.09~0.53)	腎臓(<0.03~0.07)、 血液(<0.03)
排泄率 (%TAR)	尿	66.0~96.2	71.7~97.6	77.9~85.1
	糞	0.1~0.9	0.1~0.9	0~4.2

(7) ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおける代謝比較試験

SD ラット (雌 6 匹)、Swiss マウス (雌 4 匹)、NZW ウサギ (雌 4 匹) 及びビーグル犬 (雌 5 匹) に、[phe-¹⁴C]ジカンバをそれぞれ平均 102、89、100 及び 88.2 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

各動物種における組織中残留放射能濃度は表 13、尿及び糞中の主要成分は表 14 に、尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

ラット及びイヌにおいて、血中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値に達した。ラット及びイヌにおける C_{max} はそれぞれ 49.3 及び 55.4 µg/g、T_{1/2} はそれぞれ 1.1 及び 2.1 時間であった。いずれの動物種においても組織中残留は低く、投与 96 時間後にはいずれの組織でも 0.2 µg/g 未満となった。投与放射能の大部分がジカンバとして尿中に排泄された。複数の微量代謝物が各動物の尿中及びマウスの糞中で検出され、このうち B が同定された。(参照 10)

表 13 各動物種における組織中残留放射能濃度 (µg/g)

動物種	投与 16 時間後	投与 96 時間後
ラット	腎臓(4.54)、血液(1.06)	腎臓(0.138)、肝臓(0.111)、血液(0.039)
マウス	卵巣(1.66)、子宮(1.41)、肺(1.26)、 血液(0.943)	血液(0.079)
ウサギ	腎臓(3.36)、卵巣(2.84)、血液(0.56)	腎臓(0.145)、肝臓(0.095)、血液(0.025)
イヌ	腎臓(2.92)、血液(1.50)	腎臓(0.12)、卵巣(0.085)、血液(0.085)

表 14 各動物種における尿及び糞中の主要成分 (%TRR)

動物種	尿	糞
ラット	ジカンバ(98.9)、B(0.1)	ジカンバ(93.0)
マウス	ジカンバ(98.1)、B(0.09)	ジカンバ(88.7)、B(2.26)
ウサギ	ジカンバ(96.8)、B(0.8)	ジカンバ(77.8)
イヌ	ジカンバ(97.4)、B(0.18)	ジカンバ(70.0)

表 15 各動物種における尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	投与後時間	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
尿	24 時間	92.9	72.6	82.6	82.6
	96 時間	96.9	86.9	89.1	84.7
糞	24 時間	2.1	3.3	0.0	0.5
	96 時間	2.8	9.4	2.5	0.6

(8) ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験

[phe-¹⁴C]ジカンバを、ジカンバ換算で約 18 倍量の非標識ジカンバ又はジカンバの各種塩類 (ジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩及びジグリコールアミン塩) で希釈後、10 mg/kg 体重で SD ラット (1 群雄 5 匹) に単回経口投与して、代謝比較試験が実施された。

投与 24 時間後における放射能分布は表 16 に、尿及び糞中の主要成分は表 17 に示されている。

ジカンバとその各種塩類との間で、尿及び糞中への排泄、血中濃度、代謝物に有意な差は認められず、これらの塩のラットにおける吸収、排泄及び代謝は実質的に同等であると考えられた。(参照 11)

表 16 投与 24 時間後における放射能分布

試験群	ジカンバ	ジメチルアミン塩	イソプロピルアミン塩	ジグリコールアミン塩
尿+ケージ洗浄液 (%TAR)	96.6	94.7	97.4	96.2
糞 (%TAR)	2.40	5.21	2.94	3.03
血液 (%TAR)	0.019	0.020	0.018	0.017
血中濃度 (µg/g)	0.024	0.031	0.029	0.033

表 17 尿及び糞中の主要成分 (%TRR)

試験群	ジカンバ	ジメチルアミン塩	イソプロピルアミン塩	ジグリコールアミン塩
尿	ジカンバ	94.3	94.1	94.4
	代謝物 B	0.57	0.63	0.53
糞	ジカンバ	74.9	79.0	80.3
	代謝物 B	4.03	4.39	3.12

(9) ラット尿中代謝物の測定

植物体内運命試験において同定された代謝物 C は、動物体内運命試験 [1. (3) 及び(7)] では同定されなかったため、本試験はラットの排泄物中における代謝物 C の存在を調べるために実施された。

ジカンバ遊離酸及びアミン塩類の代謝比較試験 [1. (8)] における投与 24 時間

後の尿（各群の尿を同じ割合で混合）を冷凍保存した試料を用いて、代謝物 C の分離及び同定試験が実施された。

その結果、ジカンバが 91.9%TRR、代謝物 C が 0.0048%TRR 検出された。（参照 12）

（10）ラットにおける経皮吸収試験①

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]ジカンバのジメチルアミン塩を、ジカンバ換算で 0.01、0.03 及び 0.1 mg/cm² で経皮投与（4 又は 8 時間暴露）し、投与 4、8、24 及び 72 時間後にと殺して、経皮吸収試験が実施された。

暴露時間及びと殺までの時間が長くなるに従って、皮膚から吸収された放射能は増加傾向を示したが、吸収程度は極めて低く、いずれの投与群でも体内吸収率は最大で約 1%TAR であった。主要排泄経路は尿中であつた。（参照 13）

（11）ラットにおける経皮吸収試験②

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]ジカンバのジメチルアンモニウム塩を、0.012 及び 4.8 mg/cm² で経皮投与（6 時間暴露）し、投与 6、24、48 及び 72 時間後にと殺して、経皮吸収試験が実施された。

いずれの投与群においても、血中放射能は急速に増加し、投与 1 時間後に C_{max}（0.012 及び 4.8 mg/cm² 投与群でそれぞれ 0.0042 及び 2.12 µg/g）に達した。その後、0.012 mg/cm² 投与群では血中放射能は急速に減少し、投与開始 2 時間後には検出限界未満となった。4.8 mg/cm² 投与群では暴露時間終了時に 1.4 µg/g まで減少し、皮膚洗浄後は定量限界未満まで減少した。

経皮投与 6 時間での体内吸収率は、0.012 mg/cm² 投与群で 1.1%、4.8 mg/cm² 投与群で 10.9%であつた。浸透率はそれぞれ 0.02 及び 81.9 µg/cm²/h と算出された。（参照 14）

（12）畜産動物における体内運命試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、投与群：2 匹、対照群：1 匹）に[phe-¹⁴C]ジカンバを 1 日 1 回カプセル経口投与して、体内運命試験が実施された。投与群の 1 匹には 0.4 mg/kg 体重/日で 4 日間連続投与し、投与開始 0.2 日後から 4 日後まで尿、糞及び乳汁が採取され、投与開始 4 日後にと殺して腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉が採取された。もう 1 匹には 40 mg/kg 体重/日で 4 日間連続投与し、最終投与 7 時間後にと殺して、代謝物が分離同定された。

投与開始後 4 日間における尿、糞及び乳汁への排泄率は、それぞれ 83.1、8.49 及び 0.019%TAR であり、主要排泄経路は尿中であつた。組織中残留量は腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉でそれぞれ 0.014、0.023、0.033 及び 0.124%TAR であつた。尿、糞及び各組織中放射能の大部分（63.3～93.3%TRR）がジカンバであり、同

定代謝物 B が 1.23~11.8%TRR 検出された。その他に尿中からは代謝物 C が 0.006%TRR 検出された。(参照 15)

② ニワトリ (単回投与)

白色レグホン種採卵鶏(一群4羽)に[phe-¹⁴C]ジカンバを1若しくは100 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、体内運命試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

血中放射能濃度は経口投与 30 分後に C_{max} (1 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 5.18 及び 10.7µg/g) に達した。静脈内投与したニワトリにおける血中放射能の半減期は 1.1 時間であった。経口投与群の組織中残留放射能は投与 24 時間後で 0.6~0.8%TAR 検出され、96 時間後には 0.02%TAR に減少した。いずれの投与群においても最高残留値を示したのは腎臓であった。排泄物及び腎臓中放射能の大部分がジカンバであり、排泄物中に代謝物 B が 1~5%TRR 検出された。いずれの試験群においても排泄は速やかで、投与後 7 時間で 46.8~82.0%TAR が、96 時間で 78.4~87%TAR が排泄された。(参照 16)

表 18 ニワトリにおける組織中放射能濃度及び代謝物

投与経路	投与量 (mg/kg)	組織中放射能濃度 (µg/g)		代謝物 (%TRR)	
		投与 24 時間後	投与 96 時間後	排泄物	腎臓
経口	1	腎臓(0.117)、 肝臓(0.018)、 肺(0.017)、 血液(0.015)	腎臓(0.034)、 血液(<0.005)	ジカンバ(95.7~94.0)、 B (2.35~3.64)	ジカンバ(94.9)
	100	腎臓(8.97)、 血液(1.59)	腎臓(2.42)、 血液(<0.5)	ジカンバ(97.6~94.3)、 B (1.37~3.40)	ジカンバ(96.6)
静脈内	1	腎臓(0.036)、 血液(<0.005)	腎臓(0.017)、 血液(<0.005)	ジカンバ(95.7~94.0)、 B (2.36~4.92)	

③ ニワトリ (反復投与)

白色レグホン種採卵鶏(一群2~5羽)に[phe-¹⁴C]ジカンバを0.6及び30 mg/kg 体重で1日1回、4日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始4日後の組織(肝臓、筋肉及び脂肪)及び投与期間中の卵における残留放射能は低く、0.6 mg/kg 体重投与群の組織で合計 0.011%TAR、卵で 0.014%TAR であった。最高値は肝臓で認められ、0.0029 µg/g であった。卵での残留量に時間の経過に伴う増加は認められず、卵黄と卵白の間にも差は認められなかった。

排泄物、肝臓及び卵における残留放射能の主要成分はジカンバであり、0.6 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 102、61.2 及び 95.3%TRR 検出された。代謝物と

して、排泄物中では B (1.6%TRR) 及び C (0.0004%TRR) が、肝臓では I (35.8%TRR) が検出された。

排泄は速やかであり、0.6 mg/kg 体重投与群で 18.9%TAR (初回投与量の 76%) が最初の 7 時間で排泄物中に排泄され、最終投与 24 時間後のと殺時までには 89.1%TAR が排泄された。(参照 17)

(13) 代謝物 B の体内運命試験①

SD ラット (1 群 : 雄 2 匹、2 群 : 雄 4 匹) に ¹⁴C-代謝物 B を 100 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 吸収

尿及びケージ洗浄液中排泄率 [1. (13)④] から、代謝物 B の体内吸収率は投与後 168 時間で少なくとも 87.7%と考えられた。(参照 88)

② 分布

2 群における投与 168 時間後の組織中残留放射能は表 19 に示されている。組織中に放射能はほとんど残留しなかった。(参照 88)

表 19 2 群における投与 168 時間後の組織中残留放射能

	肝臓	腎臓	消化管	脾臓	脂肪	血液	カーカス
%TAR	<0.005	<0.005	<0.005	-	-	-	0.25
µg/g	0.058	0.090	0.027	-	-	-	0.264

- : 検出限界以下

③ 代謝

投与後 48 時間に採取した尿、ケージ洗浄液及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、ケージ洗浄液及び糞中代謝物は表 20 に示されている。

尿中放射能の主要成分は B であり、主要代謝物は B のグルクロン酸抱合体 (F 及び P) であった。ケージ洗浄液中の代謝物プロファイルは尿中と同等であり、尿由来であることが示唆された。糞抽出液中の主要成分は B で、代謝物として P が微量検出された。

推定代謝経路は、B のカルボキシル基のグルクロン酸抱合による P の生成及び水酸基のグルクロン酸抱合による F の生成であると考えられた。(参照 88)

表 20 尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	B	代謝物
尿	66.1	F(8.65)、P(4.11)
ケージ洗浄液	12.8	F(1.71)、P(0.32)
糞	2.61	P(0.24)

④ 排泄

呼気、尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で大部分が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。(参照 88)

表 21 呼気、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	投与後 48 時間		投与後 168 時間	
	1 群	2 群	1 群	2 群
呼気	0.03	-	-	-
尿+ケージ洗浄液	87.5	94.5	87.7	95.0
糞	6.17	4.19	6.31	4.26
合計	93.7	98.7	94.0	99.2

/: 2 群では呼気中排泄試験は実施されず、-: 検出されず。

(14) 代謝物 B の体内運命試験②

SD ラット (一群雌雄各 4~6 匹) に非標識の代謝物 B を 500、1,500、3,000、4,500 及び 6,000 ppm の濃度で 14 日間混餌投与した後、¹⁴C-代謝物 B を 42、125、250、375 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 22 に示されている。

血漿中放射能濃度は雄で 0.5~2 時間、雌で 0.5~4 時間に C_{max} を示した。375 mg/kg 体重までの投与群では、 $T_{1/2}$ は雌雄でほぼ同等であつたが、500 mg/kg 体重投与群では雌で遅延が認められた。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に関連して上昇したが、 C_{max} は雌雄ともに 250 mg/kg 体重以上の投与群で定常状態に達した。

(参照 89)

表 22 代謝物 B の血漿中薬物動態学的パラメータ

飼料中濃度 (ppm)	500		1,500		3,000		4,500 ¹⁾		6,000 ²⁾	
¹⁴ C-代謝物 B 投与量 (mg/kg 体重)	42		125		250		375		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	4	2	2
C _{max} (μg/g)	58.8	57.0	108	106	157	172	147	182	159	177
T _{1/2} (hr)	5.77	5.56	5.81	5.34	5.67	5.86	7.41	6.76	12.3	20.2
AUC _{0-∞} (hr・μg/g)	240	238	824	1,080	1,910	2,260	2,380	3,520	3,850	6,020

¹⁾ 飼料中濃度が 0~6 日には 3,000 ppm、7~14 日には 4,500 ppm と段階的に引き上げられた。

²⁾ 飼料中濃度が 0~4 日には 3,000 ppm、5~8 日には 4,500 ppm、9~14 日には 6,000 ppm と段階的に引き上げられた。

② 代謝

排泄試験 [1. (14)③] において得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物は表 23 に示されている。

尿中放射能の主要成分は B であり、主要代謝物は F 及び P であった。ケージ洗浄液中放射能の組成は尿と同様であった。糞中の主要成分も B であり、主要代謝物は P であった。(参照 89)

表 23 尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	飼料中濃度 (ppm)	¹⁴ C-代謝物 B 投与量 (mg/kg 体重)	性別	B	代謝物
尿	1,500	125	雄	52.2	F(9.43)、P(4.39)
			雌	45.7	F(9.12)、P(0.82)
	6,000 ¹⁾	500	雄	43.9	F(12.3)、P(10.6)
			雌	43.9	F(13.4)、P(8.16)
ケージ 洗浄液	1,500	125	雄	6.66	F(0.86)、P(0.19)
			雌	10.5	F(1.40)、P(0.09)
	6,000 ¹⁾	500	雄	4.89	F(0.91)、P(0.45)
			雌	8.55	F(1.68)、P(0.51)
糞	1,500	125	雄	2.25	P(1.20)
			雌	1.35	P(0.54)
	6,000 ¹⁾	500	雄	3.03	P(5.09)、F(0.03)
			雌	2.53	P(4.15)

¹⁾ 飼料中濃度が 0~4 日には 3,000 ppm、5~8 日には 4,500 ppm、9~14 日には 6,000 ppm と段階的に引き上げられた。

③ 排泄

投与後 48 時間における代謝物 B の尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。排泄は速やかで、投与後 48 時間で 70%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。(参照 89)

表 24 投与後 48 時間における代謝物 B の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

飼料中濃度 (ppm)	500		6,000 ¹⁾	
¹⁴ C-代謝物 B 投与量 (mg/kg 体重)	125		500	
性別	雄	雌	雄	雌
尿及びケージ洗浄液	74.8	67.9	73.6	77.3
糞	4.61	3.15	9.20	7.56
合計	79.4	71.1	82.8	84.9

¹⁾ 飼料中濃度が 0~4 日には 3,000 ppm、5~8 日には 4,500 ppm、9~14 日には 6,000 ppm と段階的に引き上げられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦 (品種: FRISAL) の節間伸長開始期 (GS² 29) に [phe-¹⁴C] ジカンバを 144 g ai/ha の用量で茎葉散布し、処理 18 日後に茎葉試料 (成熟度 50%、GS 49) を、処理 85 日後に成熟植物 (GS 89) を、処理前後及び成熟植物採取時に土壌 (0~30 cm) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦各試料における放射能分布及び代謝物は表 25 に示されている。

処理放射能の大部分は茎葉に留まり、穀粒に移行した放射能はごく僅かであった。茎葉、穀粒、わら及び表層土壌 (0~10 cm) における抽出性放射能は、それぞれ 92.4、44.7、16.7 及び 8.5%TRR であった。下層土壌 (10~20 及び 20~30 cm) では放射能は検出されなかった。

処理 18 日後の茎葉における主要代謝物は C (5-OH ジカンバ) のグルコシド (H) であり、65%TRR を占めた。また、ジカンバが遊離体 (2.3%TRR) 及び抱合体 (7.7%TRR) として存在し、合計で 10%TRR を占めた。B は抱合体としてのみ存在した。

処理 85 日後の収穫期の穀粒では残留放射能の約 40%が抽出され、16%TRR がジカンバの遊離体であった。その他の代謝物はいずれも 2%TRR 以下であった。穀粒中の非抽出性残留放射能 (約 60%TRR) はセルロース、グルコース及びタンパク質などの生体構成成分に分布していた。処理 85 日後の収穫期のわらでは残留放射能の約 20%が抽出され、各代謝物画分は 5%TRR 未満であった。主要代謝物は C であり、抱合体 (H) を含めて 3.7%TRR 検出された。その他にジカン

² Growth Stage : 生育ステージを BBCH スケールに基づいて表したものの。

バ（遊離体及び抱合体）が 2.3%TRR、B が 0.9%TRR 検出された。

わらにおける非抽出性残留放射能（約 80%TRR）のアルカリ加水分解処理により、約 40%TRR がリグニンに取り込まれていたことが判明した。その他に、ジカンバ（2.6%TRR）、C（3.9%TRR）等が検出された。

主要代謝経路は、C への水酸化及びそれに続く抱合化による H（ β -グルコシド）の生成であった。マイナーな経路として、ジカンバのメトキシ基の脱メチル化による B の生成が推定された。また、極めて緩やかな酸化による D（2,5-diOH）の生成が茎葉でのみ認められた。（参照 18）

表 25 小麦各試料における放射能分布及び代謝物

試料採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)									非抽出性放射能 (%TRR)
			ジカンバ		B		C	H	D		未同定	
			遊離体	抱合体	遊離体	抱合体	遊離体	抱合体	遊離体	抱合体		
処理 18 日後	茎葉	1.09	2.3	7.7	-	4.3	0.1	64.6	-	0.2	1.7	4.6
処理 85 日後	穀粒	0.056	16.1	-	0.5	-	0.7	-	-	-	1.4	59.4
	わら	1.90	2.2	0.1	0.8	0.1	3.0	0.7	-	-	0.9	79.6

-: 測定されず

(2) だいず

だいず（品種：Farm Service Hysoy 225）の播種 78 日後（さや形成初期）又は播種 121 日後（登熟期）に、[phe- 14 C]ジカンバを 5 μ g/植物（約 800 ng/葉）の用量で葉面処理し、さや形成初期処理区では処理直後、7 及び 14 日後に、登熟期処理区では処理直後～6 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。ジカンバは広葉植物に対して除草活性があるので多量の処理ができなかった。

処理葉における放射能減衰は表 26 に、だいず各試料における放射能分布は表 27 に、だいず各試料における代謝物は表 28 に示されている。

さや形成初期処理区では、処理葉の放射能は処理後 7 日間で大部分が消失し、処理 14 日後には成熟中の子実への移行が認められた。処理 14 日後における葉及び未成熟子実中の主要残留成分はジカンバであり、O 脱メチル化による代謝物 B が葉で 17%TRR 検出された。登熟期処理区においても、処理葉の放射能減衰は速やかであったが、いずれの部位においても処理 6 日後における残留放射能量は低かった。葉及び子実中放射能の主要成分はジカンバで、代謝物として B、C 及び D が少量検出された。（参照 19）

表 26 処理葉における放射能減衰

処理時期		さや形成初期			登熟期		
処理後日数		0日	7日	14日	0日	1~5日 ¹⁾	6日 ²⁾
残留放射能	ng/葉	732	39.8	23.1	660	106	97
	%TAR	85.0	4.6	2.7	76.6	12.3	11.3

1) 処理後 1~5 日間で落葉した葉。

2) 処理 6 日後まで落葉しなかった葉。

表 27 だいず各試料における放射能分布 (%TAR)

処理時期	処理後日数	処理葉 ¹⁾	無処理葉	茎	根	さや	子実 ²⁾
さや形成初期	14 日後	1.4	0.6	1.0	0.6	1.5	21.4
登熟期	6 日後	19.7	1.4	1.6	0.1	1.4	2.1

1) 登熟期処理区では、処理 6 日後まで落葉しなかった葉。

2) さや形成初期処理区では、未成熟子実。

表 28 だいず各試料における代謝物

処理時期	試料	総残留放射能 (%TAR)	抽出性放射能 (%TRR)					非抽出性放射能 (%TRR)
			ジカンバ	B	C	D	未同定	
さや形成初期	処理 14 日後の処理葉	1.4	64.1	17.0	-	-	11.8	0.5
	処理 14 日後の未成熟子実	21.4	94.3	0.6	-	-	3.0	3.1
登熟期	処理後 1~5 日間に落葉した処理葉	24.2	79.0	0.3	0.2	0.1	14.3	4.6
	処理 6 日後まで落葉しなかった処理葉	19.7	63.7	0.7	0.2	0.1	17.8	7.8
	処理 6 日後の子実	2.1	44.0	0.3	1.0	0.5	16.7	37.3

-: 測定されず

(3) ジカンバ耐性だいず

ジカンバ耐性だいず (遺伝子組換え作物³⁾) に [phe-¹⁴C]ジカンバのジグルコルアミン製剤水溶液を、約 2,860 g ai/ha の用量で発芽前に土壌処理 (検体を土壌散布した後直ちに播種) 又は約 2,820 g ai/ha の用量で発芽後に葉面処理 (播種 29 日後に葉面散布) して植物体内運命試験が実施された。試料として播種 14 日後 (発芽 7 日後) に未成熟茎葉 (foliage)、播種 36 日後に青刈茎葉 (forage)、播種 56 日後に乾燥茎葉 (hay) 及び播種 112 日後に子実 (seed) を採取した。

³ 土壌微生物 *Stenotrophomonas maltophilia* によるジカンバモノオキシゲナーゼ遺伝子導入だいず。

ジカンバ耐性だいたず各試料における放射能分布及び代謝物は表 29 に示されている。

処理の形態に関わらず茎葉中の残留放射能は、90%TRR 以上が抽出された。子実からの抽出率は約 60%TRR であったが、化学的及び酵素分解により更に約 30%TRR が遊離し、うち約 9%TRR が蛋白画分由来、13%TRR がヘミセルロース由来であった。代謝物 J (B のグルコシド) はジカンバ耐性だいたず中の主要代謝物であり、未成熟、青刈及び乾燥茎葉中の総残留放射能の 60~75%を占めた。ジカンバは主に発芽後処理の青刈及び乾燥茎葉から検出され (それぞれ 24 及び 12%TRR)、その多くは表面残留であった。

子実中では、J が発芽前及び発芽後処理区でそれぞれ 12 及び 15%TRR を占めた。次いで K (B の HMG グルコシド) が、発芽前及び発芽後処理区でそれぞれ 9 及び 10%TRR、M (D のマロニルグルコシド) が約 5%TRR 検出された。4 番目の主要なピークは糖類と考えられ、発芽前及び発芽後処理の子実中でそれぞれ 8 及び 9%TRR 検出された。その他に L (D のグルコシド)、B 及びジカンバが少量検出された。

このほか、重要な子実中の残留放射能はトリグリセリドであり、発芽前及び発芽後処理の子実中でそれぞれ 14 及び 11%TRR を占めた。また、天然の植物構成成分であるヘミセルロース及びタンパク質などにも残留放射能が検出された。

ジカンバ耐性だいたずにおけるジカンバの代謝は、ジカンバの O-脱メチル酵素の作用により最初に脱メチル化が起こり、B が形成される。この反応は、ジカンバに対する耐性を付与するためにだいたず導入されたジカンバモノオキシゲナーゼによる。B は、だいたず植物体で主に J (2-O-β-グルコシド) として存在し、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMGA) によりアシル化されて K (B の HMG グルコシド) が形成される。副代謝経路として、B は 5 位の水酸化により D に変換され、L (5-O-β-グルコシド) 及び M (マロニルグルコシド) となる。
(参照 90)

表 29 ジカンバ耐性だいず各試料における放射能分布及び代謝物

試料	総残留放射能 (mg/kg)	ジカンバ (%TRR)	代謝物 (%TRR)									
			B	J	K	L	M	N	O	糖類	トリグリセリド	
発芽前処理	未成熟茎葉	3.25	0.80	1.46	69.0	7.62	2.77	5.46	0.29	-	1.47	-
	青刈茎葉	1.43	1.61	3.19	74.5	5.21	1.14	1.40	1.26	0.55	0.96	-
	乾燥茎葉	1.06	0.85	1.54	70.8	6.67	3.45	0.73	1.64	0.51	1.08	-
	子実	0.291	0.20	0.37	11.6	8.73	1.60	4.73	0.75	-	8.42	13.9
発芽後処理	青刈茎葉	134	24.2	4.08	60.3	1.14	0.75	1.11	0.38	0.12	-	-
	乾燥茎葉	39.1	12.3	1.93	67.3	2.48	4.32	1.61	1.75	-	0.49	-
	子実	0.389	0.64	0.46	15.3	9.61	2.07	4.64	0.62	-	9.15	10.8

-: 測定されず

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

3種類の土壌 [壤土 (スイス)、砂壤土 (スイス)、壤質砂土 (ドイツ)] に、[phe-¹⁴C]ジカンバを乾土当たり 0.28 ppm (360 g ai/ha に相当) 施用し、暗条件下、20±2°Cで120日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

ジカンバは各土壌中で速やかに分解し、半減期は3.6~6.0日であった。主要分解物としてBが処理4~16日の間に最大に達し14.4~39.0% TAR生成され、Bも半減期1.7~10.1日で分解した。試験終了時には¹⁴CO₂が48.2~58.3% TAR、土壌に結合した非抽出性物質が8.2~22.1% TAR検出された。(参照20)

(2) 土壌吸着試験

4種類の土壌 [砂質埴壤土 (福島)、砂壤土 (愛知)、埴壤土 (和歌山)、壤質砂土 (宮崎)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は0.284~0.472であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{adsoc}は21.4~34.5であった。(参照21)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]ジカンバを5.3 mg/Lの濃度となるように加えた後、暗条件下、50°Cで14日間インキュベートして加水分解

試験の予備試験が実施された。さらに、pH 5、pH 7及びpH 9の緩衝液を同様に調整し、暗条件下、25℃で31日間インキュベートして確認試験が実施された。

予備試験の結果、いずれの緩衝液中でもジカンバは50℃で14日間安定であった。さらに、確認試験の結果、いずれの緩衝液中でも分解は認められなかった。推定半減期は各条件下でいずれも1年以上であり、ジカンバは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 22)

(2) 模擬調理環境下における加水分解試験 <参考資料⁴>

pH 4、pH 5及びpH 6に調整した各酢酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]ジカンバを約5 mg/Lの濃度となるように加えた後、模擬的に調理環境における条件を次のように設定して加水分解試験が実施された。殺菌区は90℃で20分処理、ベーキング、醸造及び煮沸区は100℃で60分処理、滅菌区は120℃で20分処理された。

いずれの条件下でも加水分解はほとんど認められず、分解物は検出されなかった。(参照 23)

(3) 水中光分解試験(緩衝液)

pH 7の滅菌リン酸緩衝液に[phe-¹⁴C]ジカンバを100 mg/Lの濃度となるように加えた後、25±1℃で30日間キセノンアークランプ(光強度: 770 W/m²、波長範囲: 300~800 nm)を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射区ではジカンバの分解が認められ、照射30日後でジカンバは有機相で54.1% TAR、水相で0.41% TAR 検出された。分解物は最大で7.72% TAR 検出されたが、同定はできなかった。試験終了時で¹⁴CO₂が15.3% TAR 検出され、分解物は最終的には無機化されることが示された。

暗所対照区では30日後でも分解はほとんど認められなかった。

ジカンバの緩衝液での推定半減期は38.1日であり、東京春季太陽光換算で297日であった。(参照 24)

(4) 水中光分解試験(自然水)

滅菌自然水[河川水(米国)、pH 7.6]に[phe-¹⁴C]ジカンバを87 mg/Lの濃度となるように加えた後、25±1℃で19日間キセノンアークランプ(光強度: 33.2 W/m²、波長範囲: 300~400 nm)を照射して、水中光分解試験が実施された。

照射区ではジカンバの分解が認められ、照射19日後にはジカンバは29.2% TAR に減少した。分解物は1画分で11% TAR 検出されたが、他に10% TAR を超える分解物は認められなかった。試験終了時で¹⁴CO₂が35.3% TAR 検出され、分解物は最終的には無機化されることが示された。

⁴ 標準的な加水分解試験ではないため、参考資料とした。

暗所対照区ではジカンバの分解はほとんど認められなかった。

ジカンバの自然水での推定半減期は10.8日であり、東京春季太陽光換算で46.1日であった。(参照 25)

5. 土壤残留試験

火山灰・壤土(那須¹⁾、北海道²⁾、埼玉³⁾)及び沖積・埴壤土(関西⁴⁾、北海道⁵⁾)を用いて、土壤残留試験(圃場及び容器内)が実施された。

ジカンバの推定半減期は表 30 に示されている。(参照 123)

表 30 ジカンバの土壤残留試験成績

試験条件	土壤	推定半減期(日)
圃場試験	火山灰・壤土 ^{1)、2)}	約 7~9
	火山灰・壤土 ³⁾	約 25 [§]
	沖積・埴壤土 ⁴⁾	約 4 [§]
	沖積・埴壤土 ⁵⁾	約 1 [§]
容器内試験	火山灰・壤土 ^{1)、2)}	約 4~5
	火山灰・壤土 ³⁾	約 32 [§]
	沖積・埴壤土 ⁴⁾	約 16 [§]
	沖積・埴壤土 ⁵⁾	約 19 [§]

[§]ジカンバ及び分解物 B の合計値について算出された推定半減期を示す。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

大麦、だいず及びジカンバ耐性だいずを用いて、ジカンバ、代謝物 B、C 及び D (ジカンバ耐性だいずのみ) を分析対象化合物とした作物残留試験が海外圃場で実施された。

結果は別紙 3 に示されている。最大残留値は、ジカンバでは処理 5 日後の大麦(わら)の 32.6 mg/kg、B ではジカンバ耐性だいず(乾燥茎葉)の 134 mg/kg、C では処理 7 日後の大麦(わら)の 2.06 mg/kg、D では処理 22 日後のジカンバ耐性だいず(乾燥茎葉)の 7.33 mg/kg であった。(参照 86、91、92)

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛における残留試験①

搾乳牛(品種不明、投与群:一群 3 匹、対照群:1 匹)に、ジカンバを飼料中濃度 0、40、120 及び 400 ppm 相当量(検体摂取量:0、300、900 及び 3,000 mg/kg 体重/日)で、1 日 2 回、30 日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織(肝臓、腎臓、筋肉、大網及び腎臓の脂肪)を採取して、ジカンバの残留試験が実施された。投与終了後 14 日間の休薬期間が設けられた。

ジカンバの乳汁中残留値は表 31 に、脱脂乳中残留値は表 32 に、臓器及び組織中残留値は表 33 に示されている。