



府 食 第 9 1 9 号
平成 24 年 10 月 24 日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

農薬専門調査会
座 長 納屋 聖人

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 5 号をもって厚生労働大臣から、平成 22 年 8 月 12 日付け 22 消安第 4385 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたジカンバに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

ジカンバ

2012年10月

食品安全委員会農薬専門調査会

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) ウサギ及びビヌにおける体内運命試験.....	15
(7) ラット、マウス、ウサギ及びビ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) 土壌吸着試験	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. 土壌残留試験	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

<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

<食品安全委員会農薬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	代田真理子	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)	代田真理子	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	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	田村廣人	堀本政夫
浅野 哲	津田修治	本間正充
泉 啓介	永田 清	増村健一
上路雅子	長野嘉介	松本清司
小野 敦	納屋聖人	森田 健
川口博明	西川秋佳	山崎浩史
桑形麻樹子	根岸友恵	山手丈至
腰岡政二	根本信雄	與語靖洋
三枝順三	八田稔久	義澤克彦
佐々木有	福井義浩	吉田 緑
代田眞理子	藤本成明	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

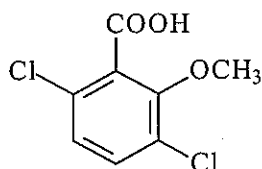
4. 分子式

$C_8H_6Cl_2O_3$

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 \cdot $\mu\text{g/g}$)	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

ーカス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滿
	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 (µg/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
性別	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 μCi 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} (μg/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 · μg/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	92.4
	代謝物 B	0.57	0.63	0.53	0.60
糞	ジカンバ	74.9	79.0	80.3	75.2
	代謝物 B	4.03	4.39	3.12	2.55

(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

呼吸、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 呼吸、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
呼吸	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 群では呼吸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つた。(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		未測定	
			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-¹⁴C]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リ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。

ジカンバ耐性だいで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で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。

ジカンバ耐性だいで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で導入されたジカンバモノオキシゲナーゼによる。B は、だいで植物体で主に 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. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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、 $[phe-^{14}C]$ 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、 $20 \pm 2^\circ C$ で 120 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。

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 $^{14}CO_2$ 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、 $[phe-^{14}C]$ 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、 $50^\circ C$ 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. 土壌残留試験

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、土壌残留試験（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 ジカンバの土壌残留試験成績

試験条件	土壌	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。

ジカンバの乳汁中残留値は投与量に相関して、また投与日数の経過に伴って上昇したが、いずれの投与群においても投与開始 12～16 日で定常状態に達し、14 日間の休薬期間中にはジカンバの残留は認められなくなった。

いずれの臓器及び組織においても、残留値は投与量の増加とともに上昇したが、14 日間の休薬期間後は大幅な低下が認められた。（参照 26、27）

表 31 ジカンバの乳汁中残留値 (µg/g)

投与量 (ppm)		40		120		400	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
投与期間	投与 0 日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	投与 1 日	ND	ND	ND	ND	0.04	0.02
	投与 4 日	0.01	0.01	0.03	0.02	0.15	0.08
	投与 8 日	0.02	0.01	0.05	0.02	0.20	0.13
	投与 12 日	0.01	0.01	0.05	0.03	0.32	0.20
	投与 16 日	0.03	0.01	0.07	0.04	0.26	0.19
	投与 20 日	0.03	0.02	0.06	0.04	0.34	0.20
	投与 25 日	0.04	0.02	0.06	0.05	0.31	0.18
	投与 30 日	0.02	0.02	0.06	0.04	0.30	0.22
休薬期間	最終投与 1 日後	0.01		0.01		0.06	
	最終投与 4 日後	ND		0.01		0.18	
	最終投与 8 日後	ND		ND		0.01	
	最終投与 11 日後	ND		ND		ND	
	最終投与 14 日後	ND		ND		ND	

ND：検出限界 (0.01 µg/g) 未満

表 32 ジカンバの脱脂乳中残留値 (µg/g)

投与量 (ppm)	ジカンバの脱脂乳中濃度		ジカンバの脱脂乳中濃度の 全乳中濃度に対する割合 (%)
	最高値	平均値	
40	0.04	0.02	123
120	0.07	0.04	102
400	0.49	0.32	153

表 33 ジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

投与量 (ppm)		40		120		400	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	投与 30 日	0.03	0.03	0.07	0.07	0.21	0.21
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.06	
腎臓	投与 30 日	0.17	0.15	0.29	0.28	0.89	0.65
	最終投与 14 日後	ND		0.06		0.28	
筋肉	投与 30 日	ND	ND	0.01	0.01	0.04	0.03
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.01	
脂肪	投与 30 日	0.05	0.02	0.03	0.03	0.06	0.05
	最終投与 14 日後	ND		ND		0.01	

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

② 乳牛における残留試験②

ホルスタイン種搾乳牛 (投与群 : 5 匹、対照群 : 3 匹) にジカンバを 0 及び 32 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 1,000 ppm 相当量) で 31 日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 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 10 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 34 に、最終投与 2 時間後における臓器及び組織中残留値は表 35 に示されている。

ジカンバの乳汁中残留値は投与開始 21 日で定常状態に達し、投与期間中の濃度は 0.08~0.21 µg/g の範囲であった。投与 30 日目に採取した試料から調製した脱脂乳及び脂肪分におけるジカンバの残留値はいずれも 0.16 µg/g であった。

休薬期間後の乳汁、臓器及び組織中残留値は <0.01~0.22 µg/g であった。(参照 28)

表 34 ジカンバの乳汁中残留値 (µg/g)

投与期間			休薬期間		
試料採取日	最高値	平均値	試料採取日	最高値	平均値
投与 1 日	0.15	0.11	最終投与 1 日後	0.05	0.03
投与 7 日	0.11	0.08	最終投与 2 日後	ND	ND
投与 14 日	0.23	0.10	最終投与 4 日後	ND	ND
投与 21 日	0.51	0.21	最終投与 6 日後	ND	ND
投与 28 日	0.24	0.15	最終投与 8 日後	ND	ND

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

表 35 最終投与 2 時間後におけるジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

肝臓		腎臓		筋肉		脂肪	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
5.06	3.35	46.6	21.2	0.39	0.21	0.51	0.32

③ 代謝物 C の乳牛における残留試験

ホルスタイン種搾乳牛（投与群：一群 3 匹、対照群：2 匹）に、代謝物 C を 0、400、1,200 及び 4,000 mg/kg 体重/日で 29 又は 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、脂肪及び血液）を採取して、代謝物 C の残留試験が実施された。

代謝物 C の乳汁中残留値は表 36 に、投与期間終了時における臓器及び組織中残留値は表 37 に示されている。

乳汁試料における残留値は、高用量投与群の投与 28 日を除き、検出限界値（0.005 µg/g）又はそれ未満であった。臓器及び組織試料における残留値は、高用量投与群の腎臓及び血液で高かったが、その他の試料では検出限界（0.01 µg/g）に近い値又はそれ未満であった。（参照 29）

表 36 代謝物 C の乳汁中残留値（µg/g）

試料採取日	投与量（mg/kg 体重/日）					
	400		1,200		4,000	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
投与 1 日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与 2 日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与 3 日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与 5 日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与 8 日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
投与 12 日	ND	ND	ND	ND	0.005	0.005
投与 15 日	ND	ND	ND	ND	ND	ND
投与 19 日	ND	ND	0.005	ND	ND	ND
投与 22 日	ND	ND	ND	ND	0.005	ND
投与 28 日	ND	ND	ND	ND	0.014	0.008

ND：検出限界（0.005 µg/g）未満

表 37 投与期間終了時における代謝物 C の臓器及び組織中残留値 (µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)						
	400		1,200		4,000		
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
肝臓	ND	ND	ND	ND	0.06	0.03	
腎臓	0.04	0.02	0.02	0.01	0.54	0.27	
筋肉	ヒレ肉	ND	ND	ND	ND	0.02	ND
	腿肉	ND	ND	ND	ND	0.02	ND
	横隔膜	ND	ND	ND	ND	0.04	0.02
脂肪	腎周囲脂肪	ND	ND	ND	ND	0.02	0.01
	大網脂肪	ND	ND	ND	ND	0.03	0.01
血液	0.02	0.01	ND	ND	0.32	0.15	

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

④ ニワトリにおける残留試験

産卵鶏 (品種不明、一群 10 羽) に、ジカンバを 0、2、6 及び 20 ppm (検体摂取量 : 0、0.15、0.49 及び 1.48 mg/kg 体重/日) の濃度で 28 日間混餌投与し、卵、臓器及び組織を採取してジカンバの残留試験が実施された。各群 5 羽については、投与終了後 3 日間の休薬期間が設けられた。

投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値は表 38 に示されている。

20 ppm 投与群の卵には、試験期間を通じてジカンバの残留は認められなかった。また、投与 28 日に採取した 6 ppm 投与群の卵にもジカンバは検出されなかった (検出限界 0.01 µg/g)。(参照 30、31)

表 38 投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

試料	投与量 (ppm)					
	2		6		20	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
肝臓	ND	ND	0.023	0.011	0.053	0.031
脂肪組織	ND	ND	ND	ND	0.025	ND
皮膚	-	-	ND	ND	0.068	0.032
胸肉	-	-	ND	ND	0.013	ND
脚	-	-	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満、- : 分析されず

7. 一般薬理試験

ジカンバのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。(参照 32)

表 39 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 の多元観察法)	ICR マウス	雄 4	0、50、150、500、 1,500 (経口) ^a	—	50	1,500 mg/kg 体重で警戒性の低下、カタレプシー、500 mg/kg 体重以上で自発運動の低下、無関心、音に対する反応の低下、体緊張の亢進、握力低下、麻痺、50 mg/g 体重以上で異常歩行、接触反応の低下
		ICR マウス	雄 6	0、20、50、500 (経口) ^c	50	500	異常歩行、躯幹筋緊張の亢進、取り扱い時の反応過敏、身づくろい減少、活動性低下（ホームゲージ内）、ライジング（身悶え反応）、強直性痙攣、アヒル様歩行、疼痛反応増加、異常発声、警戒性亢進、つま先歩行、小刻み歩行、探索行動減少、右瞳孔反応低下
血液系	血液凝固	SD ラット	雄 8	0、20、100、500 (経口) ^a	—	20	血液凝固時間短縮
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸数、心電図	Wistar ラット	雄 2	0、4、20、100、 500 (静脈内) ^b	—	4	500 mg/kg 体重で血圧、心拍数減少及び死亡、4-100 mg/kg 体重で血圧上昇及び呼吸深度増大
		Wistar ラット	雄 4	0、10、20、150 (静脈内) ^d	20	150	血圧上昇、呼吸数及び分時換気量の減少

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
骨 格 筋	傾斜板法	ICR マウス	雄 5	0、20、100、500 (経口) ^a	100	500	筋弛緩作用あり

注) 溶媒として ^aは 0.5%CMC、^bは 0.9%生理食塩水/ポリエチレングリコール、^cは水、^dは 0.9%生理食塩水を使用。

— : 最大無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

ジカンバ原体のラット、マウス、ウサギ及びニワトリを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 40 に示されている。(参照 33~46、49)

表 40 急性毒性試験概要（原体）

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 雌雄各 5 匹	1,880	1,580	雄：794 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,280	4,570	自発運動抑制、軽度流涎、ふらつき歩行、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止 雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,900	2,770	自発運動抑制、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止、ふらつき歩行 雌雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ニワトリ 雌 5 羽		316	歩行不安定、起立不能、横臥状態 260 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	816	707	腹臥姿勢、呼吸数増加とそれに続く減少、自発運動抑制、後肢強直性伸長による歩行障害 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,320	1,300	自発運動抑制、腹臥姿勢 雌雄：980 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	3,790	3,730	自発運動抑制 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,330	1,160	自発運動抑制 雌雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動亢進とそれに続き低下、鼻部赤色分泌物死亡例なし
		>9.6	>9.6	

	SD ラット 雌雄各 5 匹	3.3	3.5	半閉眼、頻呼吸、喘ぎ、 口及び顎周囲の褐色汚染 雄：3.05 mg/L 以上で死 亡例 雌：3.52 mg/L で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	4.46	>5.19	血涙、活動性低下、体表 温度低下、後肢撤去反応 消失、流涎、音に対する 反応性低下、呼吸数減少、 呼吸深度上昇、呼吸困難、 異常呼吸音 雄：2.68 mg/L 以上で死 亡例 雌：5.19 mg/L で死亡例

代謝物 B、C 及び D のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 50、93、94)

表 41 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	SD ラット 雌 10 匹	/	2,640	よろめき歩行、活動性低 下、呼吸促迫、呼吸困難、 体温低下、眼漏、振戦、軟 便、流涎、鼻部周囲に暗色 物 2,000 mg/kg 体重以上で死 亡例
C	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	>2,000	円背位、歩行異常、活動性 低下、立毛 死亡例なし
D	SD ラット 雌 6 匹	/	1,460	自発運動低下、立毛、糞減 少、円背 2,600 mg/kg 体重で死亡例

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、300、600 及び 1,200 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 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 42 に示されている。

全投与群の雌雄において、投与 1.5 時間後に神経行動学的影響 (刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張) が認められた。これらの症状は投与 7 日又は 14 日には全て回復し、持続的影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、1,200 mg/kg 体重投与群の動物の中樞及び末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で神経行動学的影響が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 48)

表 42 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 聴覚驚愕反応減衰 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 聴覚驚愕反応減衰
600 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 取扱い時の筋緊張 (硬直)、過度の開脚姿勢 ・ Tail-Flick 潜時 (尾刺激回避時間) 延長 ・ 自発運動低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸障害 ・ 自発運動低下
300 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 接触反応 (筋緊張及び強度)、呼吸障害、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、立ち上がり回数減少 ・ 前肢握力低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 取扱い時の筋緊張 (硬直)、接触反応 (筋緊張及び強度)、過度の開脚姿勢、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

ニワトリ (品種: Hisex Brown) (一群雌 10 羽、高用量群は 20 羽) を用いた強制経口 (原体: 0、79、158 及び 316 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

一般状態の観察では、全投与群の動物に歩行不安定、動作時転倒、起立不能及び横臥が認められ、316 及び 158 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 9 及び 1 例が死亡又は切迫と殺された。横臥は、316 mg/kg 体重投与群で 1~19 日間、158 mg/kg 体重投与群で 1~9 日間継続し、横臥時には運動失調の評価はできなかったが、回復後においても運動失調の典型的な症状は認められなかった。

病理学的検査では、316 mg/kg 体重投与群の 2 例 (14 又は 19 日間起立不能) に肢の骨格筋萎縮が認められた。神経組織学的検査では、316 mg/kg 体重投与群で 9 日間以上の横臥がみられた 6 例で顕著な坐骨神経障害が示唆され、これは長期に及ぶ横臥によって引き起こされた障害であると考えられた。158 mg/kg 体重投与群では投与に関連すると思われる病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、全投与群で急性期の神経毒性に一致する毒性がみられたが、一定の潜伏期を経た後に出現するような神経症状 (運動麻痺等) が認められなかったことから、急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。(参照 49)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して中等度から重度の刺激性が、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Himalayan Spotted (GOHI) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 50~55)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.4	342	682
	雌	79.5	392	751

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、5,000 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (342 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (79.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 56)

表 44 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ Glu 及び Glob 減少 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§] ・ 摂餌量減少 ・ WBC 増加 ・ Glu 減少 ・ ALP 増加
5,000 ppm 以上	5,000 ppm 以下	・ 無機リン増加
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 12,000 ppm 投与群では回復群 (雌雄各 10 匹) が設けられ、投与終了後 4 週間の回復性試験が実施された。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.1	239	479	1,000
	雌	43.2	266	536	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

4 週間の回復期間終了後において、12,000 ppm 投与群の雌で ALP 及び無機リンの有意な上昇が認められたが、その他の毒性所見は認められなかった。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が 6,000 ppm 以上投与群の雌で尿中尿酸結晶増加が認められたので、無毒性量は雄で 6,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) 雌で 3,000 ppm (266 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 57)

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・PLT 減少、PTT 短縮 ・Mon 減少 ・ALP、ALT、AST 及び Ure 増加 ・TP、Glob、及び Glu 減少 ・尿中三リン酸塩結晶増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・PLT 減少、PTT 短縮 ・Hb 及び RBC 減少 ・Lym 及び WBC 増加 ・ALP、ALT、AST、Cre 及び無機リン増加 ・TP 及び Glob 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞色素沈着 ・網膜血管菲薄化
6,000 ppm 以上	6,000 ppm 以下	・尿中尿酸結晶増加
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	197	397	803
	雌	39	230	458	938

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm (雄 : 397 mg/kg 体重/日、雌 : 458 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 95)

表 48 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛粗剛、喘ぎ呼吸、ラ音 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Glob 減少、A/G 比増加、ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性筋緊張、平衡感覚障害 ・Lym 及び WBC 増加 ・ALP 増加
6,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (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、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 300 mg/kg 体重/日投与群については、投与終了後 4 週間の回復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 49 に示されている。

4 週間の回復期間終了後には、これらの毒性所見はほとんど認められなかった。本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で歩行異常、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 58)

表 49 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) 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"> ・歩行異常 (運動失調、硬直、虚脱)、横臥位、活動低下、振戦、くんくん鳴き (whimpering)、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・APTT 延長 ・T.Chol 及び PL 減少 ・脾臓絶対重量、比重量及び対脳重量比低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常 (運動失調、硬直、虚脱)、振戦、くんくん鳴き (whimpering)、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・APTT 延長 ・T.Chol 及び PL 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・体重増加抑制及び摂餌量減少
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 50 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	197	402	768
	雌	253	472	1,030

12,000 ppm 投与群の雌雄において、一般毒性として体重増加抑制が試験期間を通して認められた。また、神経行動学的症状として取扱い及び接触に対する筋緊張、軽度歩行障害及び正向反射異常（体側面着地、背面着地）が投与 4 週時の検査で認められた。これらの症状の一部は投与 13 週時まで持続して観察された。しかし、病理組織学的検査では、神経組織に投与に関連した所見は認められなかった。

本試験における一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量は、雌雄で 6,000 ppm（雄：402 mg/kg 体重/日、雌：472 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 60）

(6) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、各投与群の動物の検体投与部位に皮膚刺激性を示す病理組織学的変化が認められたが、いずれの投与群にも全身毒性は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 59）

(7) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、試験飼料に対する忌避性が示唆されたため、6,000 及び 12,000 ppm 投与群については、投与開始から 1 週間は投与用量をそれぞれ 3,000 及び 6,000 ppm とし、以後所定の濃度に上げた。

表 51 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32	195	362	659
	雌	37	222	436	719

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において 6,000 ppm 投与群の雄で大腿骨髄枯渇が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 3,000 ppm（雄：195 mg/kg 体重/日、雌：222 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 96）

表 52 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ TP 及び Glob 減少、A/G 比増加 ・ ALP、ALT 及び AST 増加 ・ Glu 減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝比重量増加 ・ 胸骨髄枯渇（脂肪化） ・ 腺胃上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ Alb 減少 ・ ALP、ALT 及び AST 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 副腎、脾臓等臓器の退色 ・ 腺胃上皮細胞過形成
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大腿骨髄枯渇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ TP 及び Glob 減少、A/G 比増加 ・ 胸骨髄枯渇（脂肪化）
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(8) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性補足試験（ラット）

本試験は、先の試験 [10. (7)] において認められた所見を検討する目的で実施された。SD ラット（一群雌 10 匹）に代謝物 B を 0、50 及び 500 ppm（平均検体摂取量：0、4 及び 42 mg/kg 体重/日）の用量で 90 日間混餌投与して、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液及び血液生化学的検査、肉眼的病理検査並びに胃の病理組織学的検査が行われた。雄については、繁殖試験 [12. (6)] における 0、50 及び 500 ppm 投与群（平均検体摂取量：0、4 及び 37 mg/kg 体重/日）の P 世代の親動物（一群雄 10 匹）を用いて、血液及び血液生化学的検査が行われた。

その結果、いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。（参照 97）

(9) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (代謝物 B : 0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日) 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 53 に示されている。

本試験において 150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 98)

表 53 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">嘔吐体重増加抑制APTT 延長肝比重量増加門脈周辺性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none">嘔吐体重増加抑制摂餌量減少APTT 延長肝比重量増加門脈周辺性肝細胞肥大
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(10) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

アルビノラット (系統不明) (対照群 : 雌雄各 10 匹、投与群 : 雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 0、100 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 54 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.0	17.6
	雌	8.1	20.9

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm (雄 : 17.6 mg/kg 体重/日、雌 : 20.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 61)

(11) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 0、100 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 55 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.74	9.31
	雌	3.54	9.87

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm (雄:9.31 mg/kg 体重/日、雌:9.87 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

(12) 代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 D : 0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 56 代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40	240	474	956
	雌	45	265	519	1,060

本試験において 12,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が認められたため、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm (雄 : 474 mg/kg 体重/日、雌 : 519 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 99)

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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 57 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	11.2	58.5
	雌	2.21	11.7	52.3

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (雄 : 58.5 mg/kg 体重/日、雌 : 52.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 63)

(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料⁵＞

ビーグル犬（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（原体：0、5、25及び50 ppm：平均検体摂取量は表58参照）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

表58 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量（計算値⁶）

投与群	5 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.125	0.625	1.25

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量50 ppm（1.25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照64）

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①＜参考資料⁷＞

SDラット（一群雌雄各32匹）を用いた混餌（原体：0、5、50、100、250及び500 ppm：平均検体摂取量は表59参照）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59 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.30	3.36	7.49	20.3	46.3
	雌	0.34	3.53	6.36	16.9	35.5

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量500 ppm（雄：46.3 mg/kg 体重/日、雌：35.5 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。

なお、本試験では投与3か月後に、500 ppm投与群及び対照群の雌雄動物を用いて繁殖能に及ぼす影響についても検査されており、親動物及び児動物に投与の影響は認められなかった。（参照65）

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SDラット（一群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、50、250及び2,500 ppm：平均検体摂取量は表60参照）投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実

⁵ 本試験は低用量で実施された非GLP試験で、報告書に個体別データもないことから、参考資料とした。

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照124）。

⁷ 本試験は低用量で実施された非GLP試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施されたGLP試験の成績が得られていることから参考資料とした。

施された。

表 60 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	11	107
	雌	3	13	127

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm（雄：107 mg/kg 体重/日、雌：127 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 66）

（5）2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、投与期間は雄で 89 週間、雌で 104 週間とされた。

表 61 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	17.2	108	358
	雌	5.8	18.8	121	364

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で死亡率上昇が、雌で体重増加抑制（有意差なし）が認められたため、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：108 mg/kg 体重/日、雌：121 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 67）

（6）代謝物 B の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、10、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 62 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 62 代謝物 B の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	5.0	14.6	48.8	150
	雌	0.6	6.1	18.4	60.9	182

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒

性量は雌雄で本試験の最高用量 3,000 ppm（雄：150 mg/kg 体重/日、雌：182 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 101）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁸＞

SD ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 63 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量（計算値⁹）

投与群	50 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2.5	6.25	12.5	25

本試験において、いずれの世代の親動物及び児動物にも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 500 ppm（25 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 68）

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 32 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	35.1	105	347
		雌	41.1	125	390
	F ₁ 世代	雄	40.6	121	432
		雌	44.2	135	458

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

F₁ 世代の第 1 産 (F_{2a}) において、対照群を含む全群で妊娠率が低かったため、評価の信頼性を高める目的で第 2 産 (F_{2b}) を得たが、第 2 産においても対照群を含め全群で妊娠率が低かった。しかし、繁殖成績に検体投与との関連性は認められなかった。

⁸ 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

⁹ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 124）。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の F₁ 雄で生育期間中の体重増加抑制等が、1,500 ppm 以上投与群の F₁ 雌で妊娠期間中の体重増加抑制が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm (P 雄: 105 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 121 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌: 41.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 44.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 500 ppm (P 雄: 35.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 41.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 40.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 44.2 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 69)

表 65 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠期間中の体重増加抑制 ・肝補正重量¹⁰増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・生育期間中の体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・授乳後期の身体緊張度増加及び緩慢な立ち直り反射 ・生育期間中の体重増加抑制 ・摂餌量及び飲水量減少 ・肝絶対重量増加
	1,500 ppm 以上		1,500 ppm 以下 毒性所見なし	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠期間中の体重増加抑制
	500 ppm	毒性所見なし			
児動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・包皮分離日齢遅延 ・肝補正重量増加 		<ul style="list-style-type: none"> ・肝補正重量増加 	
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	
	500 ppm			毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、64、160 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡、一般状態の変化 (運動失調、取扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎)、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 160 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 400 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 70)

¹⁰ 最終体重値を共変量として調整した値を補正重量という (以下同じ)。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ① <参考資料¹¹⁾>

NZW ウサギ (一群雌 31~35 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1.0、3.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%水溶性 MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10.0 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 71)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 19~20 匹) の妊娠 6~18 日にカプセル経口 (原体: 0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与して、発生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 66 に示されている。

本試験において、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 72)

表 66 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・ラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色汚れ、立ち直り反射低下、無糞 ・摂餌量減少	毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以上	・失調性歩行 ・体重増加抑制 ・流産 [§]	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[§] 150 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

(6) 代謝物 B の 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (代謝物 B: 0、50、500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 67 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

¹¹⁾ 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

表 67 代謝物 B の 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4	37	362
		雌	4	43	414
	F ₁ 世代	雄	4	41	
		雌	5	52	

/: データなし

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

5,000 ppm 投与群の F₁ 児動物に過度の体重増加抑制及び死亡例（7 腹で全同腹児死亡）が認められたため、哺育 21 日に全例が切迫と殺された。

500 ppm 投与群の F₁ 児動物においても統計学的に有意な体重増加抑制及び胸腺重量減少がみられたが、体重は背景データの範囲内であったこと、胸腺重量は F₂ 児動物の対照群の値と同等であり、F₂ 児動物には所見がみられなかったことから、これらの変化は投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 5,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 500 ppm（P 雄：37 mg/kg 体重/日、P 雌：43 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：41 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：52 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 102）

表 68 代謝物 B の 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下		
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	5,000 ppm	・ 一般状態の変化（蒼白、腹部膨満、皮膚落屑） ・ 低体重及び体重増加抑制 ・ 生存率低下 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 皮膚過角化症			
	500 ppm 以下	毒性所見なし			

/: データなし

(7) 代謝物 B の発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（代謝物 B：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施され

た。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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。

なお、本試験に先だって実施された予備試験 (0、50、200、500、1,000 mg/kg 体重/日) の 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物死亡、200 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられているため、本試験の最高用量には 100 mg/kg 体重/日が設定された。(参照 103)

(8) 代謝物 B の発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (代謝物 B : 0、10、25 及び 65 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。

本試験において、母動物では 65 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 65 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 104)

(9) 代謝物 D の発生毒性予備試験 (ラット) <参考資料¹²⁾>

SD ラット (一群雌 8 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (代謝物 D : 0、50、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、発生毒性予備試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められなかった。(参照 105)

1.3. 遺伝毒性試験

(1) 原体

ジカンバ (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 69 に示されている。枯草菌及び大腸菌を用いた DNA 修復試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の二試験で陽性の結果が得られた。しかし、両試験において陽性結果が得られたのは最高用量のみ又は代謝活性

¹²⁾ 本試験は予備試験であるため、参考資料とした。

化系非存在下の細胞毒性が認められる高用量域であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、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 73~79、106~109)

表 69 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果		
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~2,000 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性	
		<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株) <i>Escherichia coli</i> (W3110, p3478 株)	10~5,000 µg/7 [°] イスク	陽性	
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	1~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	8~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	33.3~5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D3 株)	0.1~5.0%w/v (+/-S9)	陰性	
		チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄) <i>Hgp^rt</i> 遺伝子	150~2,400 µg/mL (+/-S9)	陰性	
		マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/TK ⁺)	250~2,210 µg/mL (+/-S9)	陰性	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CCL61)	300~2,330 µg/mL (+/-S9)	陰性	
		ヒト末梢血リンパ球	16.3~2,400 µg/mL (+/-S9)	-S9 で 陽性	
	UDS 試験	ヒト二倍体線維芽細胞 (WI-38 細胞)	0.1~2,000 µg/mL	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,300 mg/kg 体重 (1 日 1 回、2 日間強制経口投与)	陰性
			ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(2) 代謝物 B

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 70 に示されている。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で最高用量のみ軽微な陽性であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、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 110~114)

表 70 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 B)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	33.3~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄) <i>Hgp_rt</i> 遺伝子	200~1,600 µg/mL (-S9) 200~1,200 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	17.0~2,500 µg/mL (+/-S9)	+S9 で 陽性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄: 400、800、1,600 mg/kg 体重 雌: 300、600、1,200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(3) 代謝物 C

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo* UDS 試験が実施された。

結果は表 71 に示されている。マウスリンフォーマ TK 試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の高用量で陽性の結果が得られたが、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系では陰性であったことから、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 80~85)

表 71 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 C)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	156~2,500 µg/mL (-S9)	-S9 で陽性
		125~2,370 µg/mL (+/-S9)	-S9 で陽性
染色体異常試験 チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CCL61)	313~1,250 µg/mL (-S9) 625~5,000 µg/mL (+S9)	-S9 で陽性	
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	UDS 試験 Wistar ラット (初代培養肝細胞) (一群雄 2 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(4) 代謝物 D

主として植物及び土壌由来の代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 72 に示されているとおり、陰性であった。(参照 115、116)

表 72 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 D)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験 SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	375、750、1,500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	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「ジカンバ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したジカンバのラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与されたジカンバの吸収率は 90.5～99.7%と算出された。排泄は速やかで、主に尿中に未変化で排泄された。組織への分布は少なく、消失も速やかであった。尿中放射能の主要成分はジカンバであり、代謝物として B 及び E が微量検出され、糞中ではジカンバ及び B が微量検出された。

¹⁴C で標識したジカンバの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B 及び I であった。

ジカンバ耐性だいずにおける主要代謝物である B のラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与された B の吸収率は少なくとも 87.7%であった。排泄は速やかで、その大部分が未変化で尿中に排泄され、組織中にはほとんど残留しなかった。

¹⁴C で標識したジカンバの植物体内運命試験の結果、小麦の穀粒ではジカンバが 16%TRR を占め、茎葉では C のグルコシド (H) が 65%TRR 検出された。だいずでは葉及び子実中放射能の大部分がジカンバであり、B がさや形成初期処理葉で 17%TRR 検出された。ジカンバ耐性だいず（遺伝子組換え作物）における主要代謝物は B のグルコシド (J) で、茎葉で 60～74%TRR、子実で 12～15%TRR 検出された。

ジカンバ、B、C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験での最大残留値は、ジカンバで大麦（わら）の 32.6 mg/kg、B はジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の 134 mg/kg、C は大麦（わら）の 2.06 mg/kg、D はジカンバ耐性だいず（乾燥茎葉）の 7.33 mg/kg であった。

ジカンバ及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験での最大残留値は、ジカンバで腎臓の 46.6 µg/g、C は腎臓の 0.54 µg/g であった。

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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジカンバ（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 73 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られたジカンバの無毒性量のうち、最小値がウサギを用いた発生毒性試験②の 30 mg/kg 体重/日であったので、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 ADI と設定した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(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。

表 73 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

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)
			JMPR	米国	カナダ ²⁾	環境省	食品安全委員会 農薬専門調査会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、1,000、5,000、 10,000 ppm				雄：342 雌：392 雌雄：摂餌量低下、ALP増加等	雄：342 雌：392 雌雄：体重及び 摂餌量減少、 GLu及びALP 増加	
		雄：0、69.4、342、682 雌：0、79.5、392、751				雄：342 雌：392 雌雄：摂餌量低下、ALP増加等	雄：342 雌：79.5 雄：体重増加抑制等 雌：無機リン増加	
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、500、3,000、6,000、 12,000 ppm	479 血液生化学的 影響	雄：479 雌：536 一般状態、体重 増加抑制等		雄：479 雌：536 雌雄：体重増加 抑制等	雄：479 雌：536 雌雄：体重増加 抑制等	
		雄：0、40.1、239、479、 1,000 雌：0、43.2、266、536、 1,070				雄：479 雌：536 雌雄：体重増加 抑制等	雄：479 雌：536 雌雄：体重増加 抑制等	
90日間 亜急性 毒性試験 ③ ³⁾	0、500、3,000、6,000、 12,000 ppm					雄：397 雌：458 雌雄：ALP増 加等		
	雄：0、34、197、397、 803 雌：0、39、230、458、 938					雄：397 雌：458 雌雄：ALP増 加等		
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、3,000、6,000、 12,000 ppm	401	筋緊張、歩行異 常等		雄：402 雌：472 雌雄：体重増加 抑制等 (筋緊張、歩行異 常等)	雄：402 雌：472 雌雄：体重増加 抑制等 (筋緊張、歩行異 常等)		
	雄：0、197、402、768 雌：0、253、472、1,030				雄：402 雌：472 雌雄：体重増加 抑制等 (筋緊張、歩行異 常等)	雄：402 雌：472 雌雄：体重増加 抑制等 (筋緊張、歩行異 常等)		

無毒性量 (mg/kg体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	カナダ②	環境省
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、50、250、2,500 ppm 雄：0、2、11、107 雌：0、3、13、127	107 (最高用量群の雄でリンパ腫及び甲状腺癌の発がん性は認められず)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められず)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められず)	雄：107 雌：127 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められず)
	2世代繁殖試験	0、500、1,500、5,000 ppm P雄：0、35.1、105、347 P雌：0、41.1、125、390 F ₁ 雄：0、40.6、121、432 F ₁ 雌：0、44.2、135、458 [雄：0、40、122、419 雌：0、45、136、450]④	親動物：105 兒動物：35.1 繁殖毒性：347 親動物：行動学的影響 兒動物：体重増加抑制	親動物 雄：122 雌：136 兒動物：45 繁殖毒性：122 親動物：臨床症状 兒動物：体重増加抑制 繁殖毒性：性成熟遅延(雄)	親動物 P雄：105 P雌：41.1 F ₁ 雄：121 F ₁ 雌：44.2 兒動物 P雄：35.1 P雌：41.1 F ₁ 雄：40.6 F ₁ 雌：44.2 親動物及び兒動物 雌雄：体重増加抑制等	親動物及び兒動物 P雄：35.1 P雌：41.1 F ₁ 雄：40.6 F ₁ 雌：44.2 親動物及び兒動物 抑制 (繁殖能に対する影響は認められず)
			(繁殖能に対する影響は認められず)	(繁殖能に対する影響は認められず)	(繁殖能に対する影響は認められず)	(繁殖能に対する影響は認められず)

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)
			JMPR	米国	カナダ ²⁾	稜境省	食品安全委員会 農薬専門調査会	
	発生毒性 試験	0、64、160、400	母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、 行動的変化 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、 一般状態の 変化等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：死亡、 一般状態の 変化等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：運動失 調等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：160 胎児：400 母動物：運動失 調等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	
マウス	2年間 発がん性 毒性試験 (雄:89週間、 雌:104週間)	0、50、150、1,000、 3,000 ppm 雄：0、5.5、17.2、108、 358 雌：0、5.8、18.8、121、 354	108 雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)	雄：358 雌：354 雌雄：毒性所見 なし (発がん性は認 められない)	雄：358 雌：121 雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)	雄：108 雌：121 雄：死亡率上昇 雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)	雄：108 雌：121 雄：死亡率上昇 雌：体重増加抑 制 (発がん性は認 められない)	
ウサギ	発生毒性 試験 ②	0、30、150、300 (用量設定試験の投与 量：0、62.5、125、250、 500)	母動物：30 胎児：300 母動物：行動学 的変化 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：62.5 胎児：62.5 母動物：流産、 臨床症状(自発 運動量低下、運 動失調) 胎児：流産 (催奇形性は認 められない)	母動物：30 胎児：300 母動物：流産、 失調性歩行等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：30 胎児：300 母動物：体 重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：30 胎児：300 母動物：体 重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	

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)
			JMPR	米国	カナダ 2)	環境省	食品安全委員会 農薬専門調査会	
イヌ	90日間 重急性 毒性試験	0、10、50、300	50 行動学的影響	/	/	雌雄：50	雌雄：50	雌雄：50
						雌雄：一般状態 の変化、摂餌量 低下、体重増加 抑制等	雌雄：歩行異常、 体重増加抑制等 雌：体重増加抑 制、摂餌量減少	雌雄：歩行異常 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、2.02、11.2、58.5 雌：0、2.21、11.7、52.3 [0、2、11、52] 4)	52 毒性所見なし	/	/	雄：58.5 雌：52.3	雄：58.5 雌：52.3	雄：58.5 雌：52.3
						雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所見 なし
ADI			NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：45 UF：100 cRfD：0.45	ADI：0.01	NOAEL：35.1 SF：100 ADI：0.35	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：35.1 SF：100 ADI：0.35
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生 毒性試験	ラット2世代 繁殖試験	/	ラット2世代 繁殖試験	ウサギ発生毒性 試験②	ラット2世代 繁殖試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 /：記載なし

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。

2) カナダ資料ではADIのみを参照した。

3) 本試験は参照87に記載されている。

4) 米国資料における値。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	NOA 414746、 3,6-DCSA、DCHB、 MON52708、DCSA、 脱メチルジカンバ	3,6-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (3,6-ジクロロサリチル酸)
C	NOA 405873、 5-OH-ジカンバ	2,5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ安息香酸
D	2,5-diOH、DCGA MON52724、	3,6-ジクロロ-2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (3,6-ジクロロ-ゲンチジン酸)
E	M1、 MDBA (ジカンバ) の グルクロニド	3,6-ジクロロ-2-メトキシベンゾイル- α,β -D-グルコピラノシド ウロン酸
F	M2、 NOA414746 (B) の グルクロニド	2-カルボキシ-3,6-ジクロロフェニル- α,β -D-グルコピラノシド ウロン酸
G	M3、M2 の分析中生成 物	3,6-ジクロロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル- α,β -D-グルコピ ラノシドウロン酸
H	NOA405873 (C) のグ ルコシド、I7 抱合体、 β -グルコシド	
I	2A36DCP	2-アミノ-3,6-ジクロロフェノール
J	DCSA (B) グルコシド、 2-O- β -グルコシド	3,6-ジクロロ-2-(β -D-グルコピラノシルオキシ)安息香酸
K	DCSA (B) HMG グル コシド	2-[[6-O-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチリル)- β -D- グルコピラノシル]オキシ]-3,6-ジクロロ安息香酸
L	DCGA (D) グルコシド、 5-O- β -グルコシド	2,5-ジクロロ-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ安 息香酸
M	DCGA (D) マロニルグ ルコシド	3-[6-O-(2-カルボキシアセチル)- β -D-グルコピラノシオキ シ]-2,5-ジクロロ-6-ヒドロキシ安息香酸
N	未知 DCSA/DCGA 抱合体	
O	未知 DCSA/DCGA グルコシド	
P	DCSA (B) カルボキシ ルグルクロニド	

<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
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 (無限時間までの外挿値)
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Mon	単球数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

略称	名称
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

(1) 大麦圃場試験 (1995 年実施)

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.92	0.73	0.93	0.73
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.28	0.27	0.30	0.30
大麦 (わら)				110	0.04	0.03	0.02	0.01
大麦 (子実)				110	0.08	0.08	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	14	0.92	0.88	0.04	0.04
大麦 (わら)				14	3.00	2.46	0.19	0.11
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.33	0.31	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.07	0.07	0.15	0.15
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.03	0.02
大麦 (子実)				69	0.04	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.29	1.13	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	2.05	1.99	0.66	0.61
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.08	0.07	0.23	0.23
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.06	0.06	0.12	0.11
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.02	0.02	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	9	1.58	1.48	0.01	0.01
大麦 (わら)				9	2.81	2.62	0.38	0.36

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.20	0.20	0.10	0.10
大麦 (乾燥茎葉)				33	0.13	0.13	0.18	0.15
大麦 (わら)				62	0.03	0.03	0.05	0.04
大麦 (子実)				62	0.18	0.18	0.04	0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.82	1.82	0.05	0.05
大麦 (わら)				7	5.52	4.67	0.19	0.19
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.89	0.83	0.37	0.34
大麦 (乾燥茎葉)				27	0.19	0.19	0.34	0.32
大麦 (わら)				80	0.07	0.06	0.09	0.09
大麦 (子実)				80	0.11	0.11	0.05	0.05
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.05	0.57	0.96	0.06
大麦 (わら)				7	3.64	3.47	0.29	0.22
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.15	1.11	0.18	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				46	1.05	0.93	0.83	0.74
大麦 (わら)				79	0.06	0.05	0.10	0.10
大麦 (子実)				79	0.91	0.90	0.20	0.19
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	2.31	2.19	0.17	0.15
大麦 (わら)				7	2.21	2.10	0.50	0.47

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	8	1.09	0.83	0.37	0.32
大麦 (乾燥茎葉)				15	0.69	0.65	0.78	0.70
大麦 (わら)				61	0.25	0.22	0.38	0.32
大麦 (子実)				61	0.12	0.12	0.11	0.09
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.50	1.45	0.15	0.15
大麦 (わら)				7	6.60	6.35	0.55	0.47
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.38	1.37	0.25	0.24
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.11	0.10	0.12	0.11
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.11	0.10	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	7	1.68	1.63	0.02	0.02
大麦 (わら)				7	10.5	9.37	0.06	0.05
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	0.92	0.79	0.38	0.38
大麦 (乾燥茎葉)				30	0.41	0.40	0.71	0.70
大麦 (わら)				60	0.08	0.06	0.02	0.02
大麦 (子実)				60	0.15	0.12	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	5	0.78	0.71	0.05	0.04
大麦 (わら)				5	1.02	0.78	0.14	0.09

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	7	1.08	1.08	0.81	0.71
大麦 (乾燥茎葉)				28	0.30	0.30	0.74	0.72
大麦 (わら)				66	0.08	0.08	0.04	0.04
大麦 (子実)				66	0.04	0.04	0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	3	0.80	0.65	0.08	0.06
				5	0.88	0.85	0.10	0.07
				7	1.05	0.87	0.08	0.07
				9	0.73	0.63	0.46	0.15
				11	0.47	0.43	0.03	0.03
大麦 (わら)				3	5.03	4.50	<0.01	<0.01
				5	6.00	4.66	0.01	0.01
				7	8.68	6.69	<0.01	<0.01
				9	0.31	0.22	0.01	<0.01
				11	0.28	0.21	0.01	0.01
大麦 (青刈茎葉)	140 a	1	1	8	0.34	0.29	0.23	0.18
大麦 (乾燥茎葉)				26	0.13	0.08	0.31	0.18
大麦 (わら)				89	0.02	0.02	0.01	0.01
大麦 (子実)				89	0.03	0.03	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 a + 280 a	1	2	3	1.74	0.97	0.37	0.35
				5	3.80	2.55	0.34	0.34
				7	2.46	2.11	0.33	0.25
				9	1.78	1.60	0.61	0.46
				11	1.01	0.73	0.52	0.32
大麦 (わら)				3	30.8	26.4	0.04	0.04
				5	32.6	26.5	0.09	0.08
				7	30.0	27.3	0.06	0.06
				9	1.16	1.06	0.02	0.02
				11	0.99	0.93	0.03	0.02

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	0.36	0.36	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.06	0.05	0.13	0.11
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.03	0.02
大麦 (子実)				69	0.03	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	1.63	1.55	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	2.50	2.26	0.91	0.61
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	0.24	0.21	0.20	0.18
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.06	0.05	0.12	0.10
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.02	0.02	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	9	2.81	2.36	0.06	0.04
大麦 (わら)				9	3.55	3.40	0.89	0.82
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	1.02	1.00	0.17	0.15
大麦 (乾燥茎葉)				46	0.85	0.83	0.71	0.68
大麦 (わら)				79	0.05	0.04	0.10	0.08
大麦 (子実)				79	0.94	0.92	0.18	0.18
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	2.28	2.24	0.16	0.16
大麦 (わら)				7	1.96	1.91	0.38	0.37

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 b	1	1	7	1.17	1.11	0.25	0.22
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.16	0.14	0.15	0.14
大麦 (わら)				69	0.03	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.14	0.13	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 b + 280 b	1	2	7	1.69	1.47	0.02	0.01
大麦 (わら)				7	9.44	9.35	0.08	0.08
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	0.42	0.40	0.19	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				36	0.07	0.06	0.13	0.13
大麦 (わら)				69	0.02	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.03	0.03	0.02	0.02
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	1.39	1.37	0.04	0.04
大麦 (わら)				7	3.67	3.46	2.06	1.85
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	0.27	0.23	0.20	0.19
大麦 (乾燥茎葉)				49	0.07	0.06	0.15	0.13
大麦 (わら)				93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実)				93	0.03	0.03	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	9	1.92	1.84	0.02	0.01
大麦 (わら)				9	3.71	3.52	0.54	0.50

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	1.09	1.00	0.19	0.17
大麦 (乾燥茎葉)				46	0.89	0.84	0.73	0.71
大麦 (わら)				79	0.06	0.05	0.11	0.10
大麦 (子実)				79	0.97	0.94	0.23	0.21
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	2.70	2.68	0.14	0.13
大麦 (わら)				7	3.11	2.82	0.37	0.34
大麦 (青刈茎葉)	140 c	1	1	7	1.22	1.18	0.22	0.21
大麦 (乾燥茎葉)				41	0.10	0.10	0.12	0.12
大麦 (わら)				69	0.02	0.02	0.02	0.02
大麦 (子実)				69	0.12	0.11	<0.01	<0.01
大麦 (子実)	140 c + 280 c	1	2	7	5.04	3.32	0.02	0.02
大麦 (わら)				7	7.85	6.35	0.09	0.08

注) すべて作物発芽後雑草発芽後の全面土壌散布

a: ジカンバジメチルアミン塩の液剤

b: ジカンバジグリコールアミン塩の液剤

c: ジカンバナトリウム塩の液剤

(2) だいず圃場試験 ① (1980年)

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジカンバ		代謝物 C	
					分析 1		分析 2	
					平均値	平均値	平均値	平均値
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.06	0.08	<0.01	<0.01
だいず (子実表面)				5	0.05	0.18		
だいず (豆殻)				5	23.0	23.0	0.02	0.01
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.28	0.12	<0.01	<0.01
だいず (子実表面)				5	0.18	0.17		
だいず (子実)	2,240	1	1	5	0.96		<0.01	
だいず (子実表面)				5	0.07			
だいず (豆殻)				5	0.14		<0.01	
だいず (大豆外皮)	2,240	1	1	5	6.08		0.02	
だいず (大豆ミール)				5	0.11		<0.01	
だいず (粗抽出油)				5	<0.01		<0.01	
だいず (精製油)				5	<0.01		<0.01	
だいず (ソーダ油渣)				5	<0.01		<0.01	
だいず (精製・漂白・ 水添油)				5	<0.01		<0.01	

注) すべてジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発芽後の全面土壌散布

(3) だいず圃場試験 ② (1994、1995年)

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 a	1	1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				152	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.00	0.97	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				175	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.43	1.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				138	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.48	0.31	0.04	0.02	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				143	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.27	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 a	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				141	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				169	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.70	0.57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.20	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				107	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.90	1.50	0.01	0.01	0.05	0.04
だいず (茎葉)	560 a	1	1	49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				165	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.10	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 a	1	1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				134	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	3.30	3.20	0.12	0.11	0.36	0.34
だいず (茎葉)	560 a	1	1	52	0.07	0.07	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.82	0.40	0.05	0.01	0.05	0.04
だいず (茎葉)	560 a	1	1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				126	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				173	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.68	0.67	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				170	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.55	0.36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.65	0.65	0.01	<0.01	0.02	0.02
だいず (茎葉)	560 a	1	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				145	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	1.30	0.70	0.02	0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.28	0.24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.88	0.80	0.02	0.02	0.08	0.06
だいず (茎葉)	560 a	1	1	49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.17	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 c	1	1	59	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				138	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 c	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.81	0.53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 c	1	1	52	0.16	0.12	0.05	0.04	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	0.39	0.27	0.03	0.01	0.10	0.06
だいず (茎葉)	560 c	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.85	0.64	0.03	0.02	0.09	0.07
だいず (子実)	560 c + 2,240 d	1	2	7	1.10	0.72	0.04	0.03	0.12	0.08

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (茎葉)	560 e	1	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				99	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				138	0.04	0.03	0.04	0.02	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.18	0.13	0.13	0.09	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	55	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.33	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	52	0.14	0.13	0.04	0.04	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				149	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	0.26	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 e	1	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				154	0.45	0.30	0.01	<0.01	0.05	0.03
だいず (子実)	560 e + 2,240 f	1	2	7	1.40	1.40	0.08	0.07	0.28	0.26

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	11,200 b	1	1	5	0.33	0.32	<0.01	<0.01		
だいず (子実)					0.66	0.54	<0.01	<0.01	0.02	0.02
だいず (大豆粉塵)					405	365	4.0	2.9	3.3	2.8
だいず (さや)					2.12	2.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (大豆ミール)					0.19	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (粗抽出油)					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (精製油)					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	11,200 b	1	1	9	0.1	0.1	<0.01	<0.01		
だいず (茎葉)	560 a	1	1	53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				114	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	2.10	1.08	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	52	0.05	0.05	0.01	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	63	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位)	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	61	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	7	0.14	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	59	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
だいず (乾燥茎葉)				110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	3	0.43	0.33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.06	0.05	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				9	0.07	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				11	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (茎葉)	560 a	1	1	65	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥茎葉)				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)				142	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (子実)	560 a + 2,240 b	1	2	3	7.70	6.70	0.03	0.03	0.01	<0.01
				5	4.30	3.40	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				7	8.50	7.80	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				9	1.00	1.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				11	0.39	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

- a : ジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
b : ジカンバジメチルアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布
c : ジカンバジグリコールアミン塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
d : ジカンバジグリコールアミン塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布
e : ジカンバナトリウム塩の液剤、作物播種前雑草発生前の全面土壌散布
f : ジカンバナトリウム塩の液剤、作物発芽後雑草発生後の全面土壌散布

(4) ジカンバ耐性だいで圃場試験 (2010年)

分析部位	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
子実	発芽前散布 1,120 h + 3葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	73 ~ 95	<0.013	<0.013	0.411	0.055	<0.021	<0.021	0.136	0.032
子実	3葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	74 ~ 95	<0.013	<0.013	0.153	0.089	<0.021	<0.021	0.123	0.055
子実	3葉期散布 560 i + 開花期散布 560 h	4	2	74 ~ 95	<0.013	<0.013	0.191	0.099	<0.021	<0.021	0.139	0.058
青刈 茎葉	発芽前散布 1,120 h + 3葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	7~10	2.620	0.342	47.9	15.8	0.010	<0.006	5.95	2.04
青刈 茎葉	3葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	7~8	0.799	0.218	54.1	37.2	0.019	0.009	4.08	2.25
青刈 茎葉	3葉期散布 560 i + 開花期散布 560 i	4	2	7~8	1.150	0.330	49.3	35.0	0.022	0.009	5.26	2.47
乾燥 茎葉	発芽前散布 1,120 h + 3葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	22	3	14 ~ 24	1.160	0.130	57.1	30.1	<0.014	<0.014	7.33	2.68

分析部位	使用量 (g ai/ha)	試験圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ジカンバ		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乾燥茎葉	3 葉期散布 560 h + 開花期散布 560 h	4	2	15 ~ 21	0.291	0.115	128.0	79.5	0.033	<0.018	5.97	3.97
乾燥茎葉	3 葉期散布 560 i + 開花期散布 560 i	4	2	15 ~ 21	0.322	0.131	134.0	83.7	0.034	<0.018	6.81	4.58

h : ジカンバモノエタノールアミン塩のフロアブル製剤

i : ジカンバジグリコールアミン塩のフロアブル製剤

<参照>

1. 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）
2. 農薬抄録 ジカンバ（除草剤）（平成 22 年 8 月 10 日改訂）：ラスジャパン有限会社、未公表
3. ラットにおける吸収、分布および排泄（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2002 年、未公表
4. ラットにおける代謝物同定（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2003 年、未公表
5. ラットにおける代謝/排泄/分布：University of Cincinnati（米国）、1963 年、未公表
6. 雌ラットにおける代謝/排泄：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1976 年、未公表
7. ラットにおける血漿中動態（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、1998 年、未公表
8. ラットにおける反復経口投与後の血漿中動態（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、2003 年、未公表
9. イヌおよびウサギにおける吸収/排泄/分布：International Research and Development Corporation（米国）、1977 年、未公表
10. ラット、マウス、ウサギおよびイヌにおける代謝/吸収/排泄/分布（比較試験）：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1980 年、未公表
11. MDBA およびそのアミン塩類の代謝比較試験（GLP 対応）：Sandoz Agro（米国）、1994 年、未公表
12. ラット尿における代謝物（NOA 405873、5-OH-Dicamba [C]）の測定（GLP 対応）：Sandoz Agro, Inc.（米国）、1994 年、未公表
13. MDBA ジメチルアミン塩のラットにおける経皮吸収試験（GLP 対応）：BASF Aktiengesellschaft（ドイツ）、1998 年、未公表
14. ラットにおける経皮吸収（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2002 年、未公表
15. 泌乳ヤギにおける代謝/排泄/分布（GLP 対応）：Sandoz Agro（米国）、1994 年、未公表
16. ニワトリにおける薬物動態および代謝：Velsicol Chemical Corporation（米国）、1983 年、未公表
17. 採卵鶏における代謝（GLP 対応）：Sandoz Agro, Inc.（米国）、1994 年、未公表
18. 春小麦における代謝および動態（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1999 年、未公表
19. 大豆における代謝試験：Velsicol Agricultural Research Center（米国）、1982 年、未公表
20. 好氣的土壌における代謝試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection（スイス）、2000 年、未公表
21. 土壌吸着性試験：(株)エス・ディー・エス バイオテック 東京研究所、1991 年、未公表

くも

22. 加水分解運命試験 (GLP対応) : Novartis Crop Protection (スイス)、2000年、未公表
23. 模擬調理環境下における加水分解試験 (GLP対応) : Syngenta Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2003年、未公表
24. 水中光分解運命試験 (緩衝液) (GLP対応) : Sandoz Agro (米国)、1993年、未公表
25. 水中光分解運命試験 (自然水) (GLP対応) : Syngenta Crop Protection (米国)、2005年、未公表
26. 牛乳における残留試験 : Velsicol Chemical Corporation (米国)、1979年、未公表
27. 牛の筋肉および内臓における残留試験 : Velsicol Chemical Corporation (米国)、1979年、未公表
28. 乳牛の生乳および臓器・組織における残留試験 (GLP対応) : BASF Corporation (米国)、2002年、未公表
29. 乳牛の生乳、血液および臓器における主要代謝物の残留 (GLP対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2001年、未公表
30. 産卵鶏における反復投与試験、とくに産卵に及ぼす影響 : Wildlife International Ltd. (米国)、1984年、未公表
31. 産卵鶏の臓器、組織および卵における残留 : Velsicol Residue Analysis Laboratory (米国)、1984年、未公表
32. 生体機能への影響に関する試験 (GLP対応) : Huntingdon Research Centre (英国)、1989年、未公表
33. ラットにおける急性経口毒性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1974年、未公表
34. ラットにおける急性経口毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
35. マウスにおける急性経口毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
36. ラットにおける急性経皮毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
37. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
38. マウスにおける急性経皮毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
39. ウサギにおける急性経皮毒性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1974年、未公表
40. ラットにおける急性腹腔内毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
41. マウスにおける急性腹腔内毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
42. ラットにおける急性皮下毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
43. マウスにおける急性皮下毒性試験 : 動物繁殖研究所、1978年、未公表
44. ラットにおける急性吸入毒性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1974年、未公表
45. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP対応) : Huntingdon Research Centre (英国)、

- 1994年、未公表
46. ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2001年、未公表
 47. 代謝物 (5-OH-Dicamba) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2001年、未公表
 48. ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP対応) : Hazleton Washington (米国)、1993年、未公表
 49. ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 (GLP対応) : Huntingdon Research Centre (英国)、1983年、未公表
 50. ウサギを用いた眼刺激性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1974年、未公表
 51. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP対応) : WIL Research Laboratories (米国)、1984年、未公表
 52. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1974年、未公表
 53. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1978年、未公表
 54. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
 55. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization法) (GLP対応) : RCC (スイス)、1991年、未公表
 56. ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1980年、未公表
 57. ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : Novartis Crop Protection (スイス)、1997年、未公表
 58. ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験および4週間回復性試験 (GLP対応) : RCC (スイス)、2003年、未公表
 59. ラットにおける28日間反復経皮投与毒性試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
 60. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP対応) : Hazleton Washington (米国)、1994年、未公表
 61. 代謝物 (5-OH-Dicamba) のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1966年、未公表
 62. 代謝物 (5-OH-Dicamba) のイヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1966年、未公表
 63. イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験 (GLP対応) : International Research and

- Development Corporation (米国)、1986年、未公表
64. イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 : University of Cincinnati (米国)、1962年、未公表
 65. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 : University of Cincinnati (米国)、1962年、未公表
 66. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1985年、未公表
 67. マウスにおける飼料混入投与による104週間発がん性試験 (GLP対応) : Huntingdon Research Centre (英国)、1988年、未公表
 68. ラットを用いた繁殖試験 : University of Cincinnati (米国)、1966年、未公表
 69. ラットを用いた繁殖試験 (GLP対応) : Huntingdon Research Centre (英国)、1993年、未公表
 70. ラットにおける催奇形性試験 (GLP対応) : ToxiGenics (米国)、1981年、未公表
 71. ウサギにおける催奇形性試験 : International Research and Development Corporation (米国)、1978年、未公表
 72. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP対応) : Argus Research Laboratories (米国)、1992年、未公表
 73. 細菌を用いた復帰突然変異試験 : 残留農薬研究所、1978年、未公表
 74. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP対応) : Corning Hazleton (英国)、1996年、未公表
 75. マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2001年、未公表
 76. チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP対応) : Microbiological Associated (米国)、1986年、未公表
 77. マウスを用いた小核試験 (GLP対応) : Corning Hazleton (英国)、1996年、未公表
 78. 細菌を用いたDNA修復試験 : 残留農薬研究所、1978年、未公表
 79. 微生物を用いた *in vitro* 変異原生試験およびヒト線維芽細胞を用いた不定期DNA合成試験 : EPA, Health Effects Research Laboratory (米国)、1979年
 80. 5-OH-Dicambaの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2001年、未公表
 81. 5-OH-Dicambaのマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP対応) : RCC Ltd (スイス)、2002年、未公表
 82. 5-OH-Dicambaのマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
 83. 5-OH-Dicambaのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP対応) : RCC Ltd (スイス)、2002年、未公表
 84. 5-OH-Dicambaのマウスを用いた小核試験 (GLP対応) : Central Toxicology Laboratory (英国)、2003年、未公表

85. 5-OH-Dicambaのラットを用いた*in vivo*不定期DNA合成試験（GLP対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、2004年、未公表
86. ジカンバの作物残留試験成績概要書（2010年5月31日）：ラスジャパン有限会社、未公表
87. 国外で使用される農薬（ジカンバ）の残留基準の改正に係る試験成績概要書（平成22年4月28日提出版）：日本モンサント株式会社、未公表
88. DCSAの雄ラットにおける代謝試験（吸収、分布、排泄、代謝）（GLP対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2009年、未公表
89. DCSAのラットにおける代謝試験（薬物動態試験）（GLP対応）：Ricerca Biosciences, LLC（米国）、2009年、未公表
90. ジカンバのジカンバ耐性大豆における代謝試験（GLP対応）：Monsanto Company 環境科学技術センター、PTRL West, Inc.、Research for Hire、AGVISE Laboratories（米国）、2010年、未公表
91. ジカンバを処理したジカンバ耐性大豆（MON 87708）の大豆子実及び加工物残留試験（GLP対応）：Monsanto Company環境科学技術センター（米国）、2010年、未公表
92. 大豆試料中におけるジカンバ及び代謝物の分析法（LC/MS/MS）（GLP対応）：Monsanto Company環境科学技術センター（米国）、2010年、未公表
93. DCSAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Charles River Laboratories（米国）、2007年、未公表
94. DCGAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Eurofins Product Safety Laboratories（米国）、2009年、未公表
95. ジカンバのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
96. DCSAのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
97. DCSAのラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性補足試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
98. DCSAのイヌを用いたカプセル投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
99. DCGAのラットを用いた混餌投与による4週間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
100. DCSAのラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
101. DCSAのラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011年、未公表
102. DCSAのラットを用いた2世代繁殖毒性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2009年、未公表
103. DCSAのラットを用いた催奇形性試験（GLP対応）：WIL Research Laboratories

- (米国)、2007年、未公表
104. DCSAのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2009年、未公表
 105. DCGAのラットを用いた催奇形性試験 (GLP対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2009年、未公表
 106. ジカンバの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2006年、未公表
 107. ジカンバのCHO細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2007年、未公表
 108. ジカンバのヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2007年、未公表
 109. ジカンバのマウスを用いた小核試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2007年、未公表
 110. DCSAの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2006年、未公表
 111. DCSAのCHO細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2006年、未公表
 112. DCSAのヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2007年、未公表
 113. DCSAのラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2008年、未公表
 114. DCSAのマウスを用いた小核試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2007年、未公表
 115. DCGAの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2009年、未公表
 116. DCGAのラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、2009年、未公表
 117. JMPR : "Dicamba", Pesticide residues in food -2010 report. p171-193 (2010)
 118. US EPA : Dicamba : HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED) -Phase I. PC Code : 029801; DP Barcode : D317720. (2005)
 119. US EPA : Reregistration Eligibility Decision for Dicamba and Associated Salts. (2006)
 120. Health Canada PMRA : Re-evaluation Decision-RVD2008-28, Dicamba (2008)
 121. 食品健康影響評価について (平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第5号)
 122. 食品健康影響評価について (平成22年8月12日付け消安第4385号)
 123. 平成21年8月21日 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会 (第17回) 資料 : 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料 MDBA、MDBAジメチルアミン塩及びMDBAカリウム塩

(http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html)

124. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104:Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
125. ジカンバの追加資料要求事項に対する回答書：日本モンサント株式会社、未公表
126. ジカンバ及びジカンバ耐性大豆中の代謝物の安全性評価資料：日本モンサント株式会社、未公表
127. 食品健康影響評価に係わる追加資料の提出依頼について（回答）：ラスジャパン有限会社、未公表
128. 農薬抄録 ジカンバ（除草剤）（平成 24 年 4 月 5 日改訂）：ラスジャパン有限会社、未公表

ジカンバに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年9月11日～平成24年10月10日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. ADI 値の設定は妥当です。</p> <p>2. 原体のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験をなぜ行わなかったのか。代謝物Cではマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験を選択的に実施した様子が窺える。よって原体においてもマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験では陽性反応が顕われるのではないかという印象を持ちました。化学構造上、実施した試験計画はリーズナブルなものであるというのであれば特に問題にはならないのかもしれませんが。しかし理解しにくい検査項目です。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. について 御指摘の原体のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝毒性試験も実施され、陰性の結果が得られており、当該結果については、評価書 53 頁の表 69 中に記載しています。</p>

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。