

農薬評価書

ジクロシメット

2008年12月

食品安全委員会

目次

頁

○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 血中濃度推移	7
(2) 排泄 ([phe- ¹⁴ C]標識体)	8
(3) 排泄 ([cya- ¹⁴ C]標識体)	8
(4) 胆汁中排泄	9
(5) 体内分布①	10
(6) 体内分布②	11
(7) 代謝物同定・定量	12
2. 植物体内運命試験	15
(1) 水稲 (湛水处理)	15
(2) 水稲 (葉面処理)	16
(3) 水稲 (穂処理)	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	18
(2) 好氣的土壌中運命試験	18
(3) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	20

(1) 作物残留試験	20
(2) 魚介類における最大推定残留値	20
7. 後作物残留試験	21
8. 乳汁移行試験	21
9. 一般薬理試験	21
10. 急性毒性試験	23
11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
12. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
13. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	27
14. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
15. 遺伝毒性試験	30
16. その他の試験	31
(1) ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討	31
(2) 雌ラットの性ホルモンに及ぼす影響の検討	31
(3) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導検討試験	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物略称	37
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・別紙4: 後作物残留試験成績	44
・参照	45

<審議の経緯>

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類接受（参照1）
2003年	7月	3日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照3）
2007年	12月	26日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008年	1月	11日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0111004号）、 関係書類接受（参照4～47）
2008年	1月	17日	第222回食品安全委員会（要請事項説明）（参照48）
2008年	6月	13日	第13回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照49）
2008年	9月	30日	第43回農薬専門調査会幹事会（参照50）
2008年	10月	16日	第258回食品安全委員会（報告）
2008年	10月	16日	より11月14日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	12月	17日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年	12月	18日	第267回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	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	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

アミド系殺菌剤である「ジクロシメット」(CAS No. 139920-32-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、後作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ジクロシメット投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、50 ppm以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。しかし、遺伝毒性試験がすべて陰性であったこと及び肝における腫瘍の発生機序に関する試験を実施した結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.5 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0.005 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロシメット

英名：diclocymet (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-シアノ-N[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチラミド

英名：(RS)-2-cyano-N[(R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutyramide

CAS (No.139920-32-4)

和名：2-シアノ-N[(1R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブタンアミド

英名：2-cyano-N[(1R)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-3,3-dimethylbutanamide

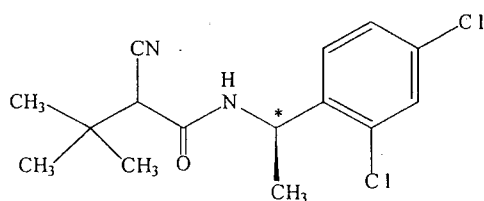
4. 分子式

C₁₅H₁₈Cl₂N₂O

5. 分子量

313.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロシメットは、住友化学株式会社によりいもち病用殺菌剤として開発されたアミド系殺菌剤であり、いもち病菌の付着器のメラニン化を強く阻害して、付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害する。2000年4月28日に初めて農薬登録が取得された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）に用いたジクロシメットの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はジクロシメットに換算した。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。

略称	標識位置及び化合物
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識
[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのシアノ基の炭素を ¹⁴ Cで標識
[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	ジクロシメットのブタノイル基の2位の炭素を ¹⁴ Cで標識
[phe- ¹⁴ C]A	ジクロシメットの <i>S</i> 異性体のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識
[cya- ¹⁴ C]A	ジクロシメットの <i>S</i> 異性体のシアノ基の炭素を ¹⁴ Cで標識

1. 動物体内運命試験

(1) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各5匹）に[phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは[phe-¹⁴C]Aをそれぞれ1 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または50 mg/kg 体重（以下、[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。

血漿中及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群では、最高濃度到達時間（ T_{max} ）は雄より雌で、低用量群より高用量群で値が大きくなる傾向が見られた。また、低用量群では血漿中より全血中における T_{max} が大きかったが、高用量群では差はなかった。

[phe-¹⁴C]A 投与群では、 T_{max} は低用量群では2.0~6.0時間、高用量群では6.0時間であった。

また、[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[phe-¹⁴C]Aで比較すると、[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群より[phe-¹⁴C]A投与群で T_{max} 、 C_{max} とも値が大きくなる傾向が認められた。（参照5）

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット							
	1				50			
投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T_{max} (時間)	0.5	1.0	1.0	4.0	2.0	2.0	6.0	6.0
C_{max} (µg/g)	0.083	0.057	0.105	0.079	2.52	2.23	3.48	3.51
$T_{1/2}$ (時間)	20.5	21.5	31.6	41.9	35.2	31.9	57.0	65.0

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]A							
	1				50			
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T _{max} (時間)	2.0	6.0	2.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
C _{max} (µg/g)	0.125	0.091	0.176	0.129	4.82	4.16	5.20	4.36
T _{1/2} (時間)	18.1	22.0	25.7	56.9	20.3	18.7	28.5	18.4

(2) 排泄①

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A を低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間及び 168 時間の各試料中排泄率 (総投与放射能 : TAR に対する割合) は表 2 に示されている。

投与後 168 時間に、いずれの投与群でも尿及び糞中に 97.9~103%TAR の放射能が排泄された。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群及び [phe-¹⁴C]A 投与群で、いずれも主要排泄経路は糞中であつたが、尿及び糞中への排泄の比率には性差が認められ、雌では、尿中排泄と糞中排泄の差が雄より小さかつた。

また、雄では [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群より [phe-¹⁴C]A 投与群で尿中排泄率が高く、雌では [phe-¹⁴C]A 投与群より [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群で尿中排泄率が高かつた。(参照 6)

表 2 投与後 48 及び 168 時間の各試料中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット								[phe- ¹⁴ C]A							
	1 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重				50 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	4.1	80.3	28.6	52.9	3.2	77.2	26.4	57.9	10.5	71.1	19.4	56.9	10.6	75.4	18.9	62.4
投与後 168 時間	5.4*	97.2	35.4*	66.4	4.9*	96.4	30.9*	67.0	14.0*	89.4	25.7*	74.3	12.5*	86.3	24.6*	76.1

* : ケージ洗浄液を含む

(3) 排泄②

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [cya-¹⁴C]ジクロシメットまたは [cya-¹⁴C]A を低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 168 時間の各試料中の排泄率は表 3 に示されている。

[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群及び [cya-¹⁴C]A 投与群で、雄では主要排泄経路は

糞中であつたが、雌では尿及び糞中への排泄が同程度であつた。

[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群に比べ、[cya-¹⁴C]A 投与群では排泄が遅く、投与後 168 時間での尿、糞及び呼気中の排泄率は、[cya-¹⁴C]ジクロシメット投与群で 91.2 ~ 96.8% TAR であつたのに対し、[cya-¹⁴C]A 投与群では 71.6 ~ 78.4% TAR であつた。

(参照 7)

表 3 投与後 48 及び 168 時間の各試料中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット						[cya- ¹⁴ C]A					
	1 mg/kg 体重						1 mg/kg 体重					
	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
投与後 48 時間	7.1	48.4	0.1	39.8	35.7	0.2	15.2	29.0	0.8	20.0	23.6	0.8
投与後 168 時間	11.1	79.9	0.2	48.8	47.7	0.3	29.4	41.0	1.2	39.4	37.8	1.2

(4) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A を低用量または高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、胆汁中排泄率は 78.1% TAR 以上であつた。また、尿中排泄率と胆汁中排泄率の合計がいずれの投与群も 92.5% TAR 以上であつたことから、経口投与された [phe-¹⁴C]ジクロシメット及び [phe-¹⁴C]A は、ほとんどが消化管から吸収されたと考えられた。(参照 8)

表 4 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット											
	1 mg/kg 体重						50 mg/kg 体重					
	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
排泄率	2.2	4.1	95.8	10.7	2.2	86.5	1.1	5.2	91.4	8.2	1.0	86.9
標識化合物	[phe- ¹⁴ C]A											
	1 mg/kg 体重						50 mg/kg 体重					
	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
排泄率	3.5	3.1	93.4	13.9	3.2	80.6	3.1	2.4	93.1	14.6	3.3	78.1

(5) 体内分布①

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に [phe-¹⁴C]ジクロシメットまたは [phe-¹⁴C]A を低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群では、組織中放射能濃度が、低用量投与群で投与 1 時間後に、高用量投与群の雄で投与 1 時間後に、雌で投与 6 時間後にほとんどの組織で最高となった。低用量、高用量投与群とも、血漿中 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び脂肪に、投与 48 時間後には消化管、肝臓及び腎臓に放射能が比較的高濃度に存在した。

[phe-¹⁴C]A 投与群では、組織中放射能濃度が、低用量投与群で投与 2 時間後に、高用量投与群で投与 6 時間後にほとんどの組織で最高となった。[phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群同様、低用量、高用量投与群とも、血漿中 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び脂肪に、投与 48 時間後には消化管、肝臓及び腎臓に放射能が比較的高濃度に存在した。(参照 9)

表 5 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	48 時間後
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット、	1	雄	消化管(8.64)、肝臓(1.07)、脂肪(0.219)、腎臓(0.180)、膵臓(0.167)、リンパ節(0.147)、血漿(0.109)	消化管(2.36)、肝臓(0.269)、腎臓(0.028)、リンパ節(0.015)、膵臓(0.010)、血漿(0.010)
		雌	消化管(9.43)、肝臓(0.786)、脂肪(0.247)、腎臓(0.211)、副腎(0.196)、膵臓(0.187)、リンパ節(0.156)、骨髄(0.099)、肺(0.097)、唾液腺(0.096)、脊髄(0.095)、皮膚(0.092)、心臓(0.089)、子宮(0.089)、卵巣(0.085)、胸腺(0.074)、脳(0.071)、血漿(0.066)	消化管(1.70)、肝臓(0.076)、腎臓(0.010)、皮膚(0.010)、膵臓(0.007)、甲状腺(0.007)、リンパ節(0.005)、脂肪(0.004)、子宮(0.004)、卵巣(0.004)、脾臓(0.003)、全血液(0.003)、血球(0.003)、血漿(0.003)
	50	雄	消化管(420)、肝臓(44.7)、脂肪(25.0)、リンパ節(10.2)、膵臓(6.29)、腎臓(6.04)、皮膚(3.81)、肺(3.74)、脊髄(3.54)、唾液腺(3.21)、副腎(3.06)、心臓(2.94)、筋肉(2.64)、脳(2.57)、胸腺(2.10)、血漿(2.06)	消化管(40.9)、肝臓(3.20)、骨(0.85)、腎臓(0.45)、リンパ節(0.22)、膵臓(0.20)、血漿(0.15)
		雌	消化管(368)、脂肪(102)、肝臓(50.8)、肺(34.3)、皮膚(21.8)、膵臓(21.2)、リンパ節(20.6)、卵巣(19.9)、甲状腺(19.5)、副腎(17.5)、腎臓(16.5)、脊髄(15.2)、唾液腺(13.1)、子宮(11.5)、脳(10.9)、心臓(9.38)、脾臓(7.76)、胸腺(7.55)、筋肉(6.88)、骨(3.86)、眼(3.46)、血球(3.30)、全血(3.07)、骨髄(2.91)、血漿(2.70)	消化管(72.3)、肝臓(4.13)、腎臓(0.49)、膵臓(0.33)、子宮(0.25)、皮膚(0.24)、リンパ節(0.23)、卵巣(0.20)、甲状腺(0.17)、血漿(0.16)

[phe- ¹⁴ C]A	1	雄	消化管(7.89)、肝臓(1.33)、脂肪(0.676)、腎臓(0.340)、膵臓(0.309)、リンパ節(0.300)、副腎(0.294)、肺(0.207)、皮膚(0.200)、唾液腺(0.195)、骨髄(0.165)、心臓(0.157)、脊髄(0.155)、血漿(0.144)	消化管(1.35)、肝臓(0.140)、膵臓及び唾液腺(0.021)、副腎(0.020)、肺(0.017)、骨髄(0.016)、リンパ節(0.015)、心臓(0.014)、皮膚(0.014)、全血(0.014)、血球(0.013)、血漿(0.013)
		雌	消化管(9.54)、肝臓(1.01)、脂肪(0.654)、副腎(0.382)、膵臓(0.361)、腎臓(0.312)、卵巣(0.304)、リンパ節(0.279)、肺(0.256)、唾液腺(0.238)、皮膚(0.235)、骨髄(0.225)、子宮(0.187)、血漿(0.176)	消化管(2.28)、肝臓(0.203)、腎臓(0.056)、膵臓(0.052)、副腎(0.047)、リンパ節(0.042)、卵巣(0.040)、肺(0.039)、唾液腺(0.038)、心臓(0.035)、骨髄(0.029)、脂肪(0.027)、筋肉(0.025)、子宮(0.025)、全血(0.025)、膵臓(0.024)、皮膚(0.023)、胸腺(0.022)、血漿(0.022)
	50	雄	消化管(421)、脂肪(59.3)、肝臓(47.2)、副腎(25.7)、膵臓(19.7)、リンパ節(16.4)、腎臓(15.7)、皮膚(13.6)、唾液腺(13.5)、肺(12.0)、脊髄(11.5)、心臓(9.36)、甲状腺(9.10)、骨髄(8.41)、胸腺(8.00)、脳(7.79)、脾臓(7.70)、精巣(7.11)、筋肉(7.00)、血漿(4.25)	消化管(65.3)、肝臓(4.16)、腎臓(1.29)、膵臓(0.53)、皮膚(0.42)、肺(0.41)、リンパ節(0.37)、唾液腺(0.37)、心臓(0.35)、全血(0.39)、血球(0.36)、血漿(0.34)
		雌	消化管(339)、脂肪(124)、肝臓(52.7)、副腎(46.1)、卵巣(41.9)、膵臓(35.5)、リンパ節(31.5)、皮膚(23.9)、唾液腺(23.6)、脊髄(22.6)、腎臓(21.8)、肺(19.5)、脳(15.6)、骨髄(14.6)、甲状腺(14.3)、心臓(14.2)、子宮(13.7)、脾臓(12.3)、胸腺(12.1)、筋肉(11.2)、血漿(5.64)	消化管(88.3)、肝臓(6.95)、腎臓(2.37)、膵臓(2.11)、唾液腺(1.51)、卵巣(1.46)、肺(1.31)、骨髄(1.29)、心臓(1.22)、皮膚(1.07)、リンパ節(1.05)、脂肪(0.96)、脾臓(0.96)、子宮(0.93)、血漿(0.87)

* : [phe-¹⁴C]ジクロシメット投与群 : 低用量群では投与1時間後、高用量群では投与6時間後

[phe-¹⁴C]A 投与群 : 低用量群では投与2時間後、高用量群では投与6時間後

(6) 体内分布②

排泄試験①及び②[1. (2) 及び(3)]において、投与168時間後の各組織中の放射能濃度を測定し、体内分布が検討された。結果は表6に示されている。

[phe-¹⁴C]ジクロシメット及び[phe-¹⁴C]A 投与群では消化管、肝臓、腎臓及び皮膚で比較的放射能濃度が高かった。[cya-¹⁴C]ジクロシメット及び[cya-¹⁴C]A 投与群では毛及び皮膚で比較的放射能濃度が高く、雌に比べ雄で毛における放射能濃度が高かった。(参照6、7)

表6 排泄試験①及び②の組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット	1	雄	消化管(0.027)、肝臓(0.005)、腎臓(0.003)、血漿(<0.001)
		雌	消化管(0.026)、肝臓(0.004)、腎臓(0.004)、血漿(<0.001)
	50	雄	消化管(1.63)、肝臓(0.35)、腎臓(0.21)、甲状腺(0.07)、皮膚(0.05)、血漿(0.05)
		雌	消化管(0.58)、肝臓(0.16)、腎臓(0.12)、皮膚(0.10)、甲状腺(<0.08)、血漿(<0.03)
[phe- ¹⁴ C]A	1	雄	消化管(0.018)、肝臓(0.007)、腎臓(0.003)、皮膚(0.003)、血漿(<0.001)
		雌	消化管(0.013)、皮膚(0.007)、肝臓(0.005)、腎臓(0.005)、血漿(0.001)
	50	雄	消化管(0.28)、肝臓(0.22)、腎臓(0.12)、皮膚(0.09)、血漿(<0.04)
		雌	消化管(0.69)、肝臓(0.25)、腎臓(0.21)、皮膚(0.17)、血漿(0.04)
[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット	1	雄	毛(2.02)、皮膚(0.206)、カーカス(0.059)、血漿(0.047)、全血(0.043)、血球(0.037)
		雌	皮膚(0.041)、血漿(0.041)、全血(0.037)、毛(0.036)、血球(0.031)
[cya- ¹⁴ C]A	1	雄	毛(2.85)、皮膚(0.609)、カーカス(0.234)、血漿(0.232)、血液(0.210)、血球(0.187)
		雌	毛(0.504)、血漿(0.309)、全血(0.284)、皮膚(0.261)、血球(0.257)

(7) 代謝物同定・定量

排泄試験①及び②[1. (2) 及び(3)]、胆汁中排泄試験[1. (4)]及び体内分布試験①[1. (5)]で得られたSDラットの尿、糞、胆汁、血漿及び組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物は表7に示されている。

尿中及び胆汁中には、ジクロシメット投与群、A (S異性体) 投与群とも、親化合物は検出されなかった。また、排泄試験②[1. (3)]において、投与168時間後の血液及びカーカス、投与120時間後の血液、皮膚及び胃内容物からは、代謝物としてV (チオシアンイオン、SCN⁻) のみが検出された。各試料中の代謝物には性差が見られた。

ジクロシメットのラットにおける主要代謝経路は、フェニル基3位の水酸化であり、その他 *tert*-ブチル基のメチル基の酸化、イミドカルボニル基の還元、シアノ基のカルボン酸への加水分解、シアノ基の脱離等、さまざまな反応を経て、多くの代謝物が生成すると考えられた。主要代謝物は、雄では代謝物I、L及びR、雌ではIのグルクロン酸抱合体及びQであった。

Aのラットにおける主要代謝経路は、ジクロシメットとほぼ同様であったが、加えてフェニル基5位の水酸化反応が認められた。主要代謝物は雌雄とも代謝物R、K、M-a、M-b及びVであった。

ジクロシメットの、ラットにおける主要代謝経路であるフェニル基3位の水酸化によるIの生成が、Aではごくわずかしか起こらないことから、ジクロシメットとAの代謝は互いに独立しており、一方からの異性化により他方が生成することはな

いと考えられた。(参照5~9)

表7 尿、糞、胆汁、血漿及び組織中の代謝物(%TAR)

試験群	標識体投与量	性別	試料	親化合物 ¹⁾	代謝物
排泄 ①	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット 1 mg/kg 体重 ¹⁾	雄	尿	—	L の抱合体 ²⁾ (0.9)、I の抱合体 ³⁾ (0.9)、L(0.3)、O-b(0.1)
			糞	3.7	I(46.8)、L(8.9)、R(6.8)、M-a(3.5)、M-b(3.2)、K(1.9)
		雌	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (17.3)、Q(6.3)、I(1.1)、L(1.0)、O-b(0.3)、O-a(0.2)、N(0.2)、M-b(0.2)、L(0.1)
			糞	1.5	I(29.2)、M-b(4.4)、R(3.0)、M-a(2.8)、L(2.6)、K(1.1)
	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット 50 mg/kg 体重	雄	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (1.0)、L の抱合体 ²⁾ (0.8)、L(0.2)、O-b(0.1)
			糞	3.0	I(46.2)、L(7.3)、R(6.9)、M-b(3.0)、M-a(2.6)、K(1.7)
		雌	尿	—	I の抱合体 ³⁾ (18.0)、Q(3.2)、I(1.1)、N(0.7)、L(0.6)、O-b(0.3)、L の抱合体 ²⁾ (0.3)、O-a(0.1)
			糞	1.5	I(30.1)、M-b(6.0)、R(3.6)、M-a(2.0)、L(1.8)、K(0.7)
	[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	尿	0.1	O-b(1.4)、N(1.2)、M-a(0.8)、O-b の抱合体 ⁴⁾ (0.8)、O-a(0.7)、M-b(0.6)、Q(0.2)
			糞	4.0	R(22.0)、K(13.4)、M-a(10.8)、M-b(7.7)、O-b(4.2)、S(2.7)、N(1.2)、O-a(1.1)
		雌	尿	—	N(4.9)、O-b(2.5)、M-a(2.2)、M-b(1.8)、P-b の抱合体 ⁴⁾ (0.8)、Q(0.7)、O-a(0.6)、K(0.1)
			糞	2.9	R(24.7)、M-a(10.1)、K(7.8)、M-b(5.1)、S(1.9)、O-b(1.6)、O-a(1.2)、N(1.0)
[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雄	尿	—	O-b の抱合体 ⁴⁾ (1.3)、O-b(1.0)、N(0.8)、M-a(0.5)、O-a(0.5)、M-b(0.4)、Q(0.3)、K(0.1)	
		糞	1.8	R(30.8)、K(11.7)、M-a(9.0)、O-b(4.2)、M-b(3.6)、S(2.2)、O-a(1.5)、N(1.2)	
	雌	尿	—	N(4.4)、O-b(2.3)、M-a(1.8)、O-b の抱合体 ⁴⁾ (1.6)、M-b(0.9)、O-a(0.6)、Q(0.5)、K(0.1)	
		糞	1.7	R(32.6)、K(8.7)、M-a(6.7)、M-b(4.2)、O-b(2.2)、S(1.7)、N(1.0)、O-a(0.8)	
排泄 ②	[cya- ¹⁴ C]ジクロシメット 1 mg/kg 体重	雄	尿	—	V(2.3)、I(1.5)、L(0.5)、R(0.4)、U(0.1)
			糞	2.8	I(42.4)、U(4.7)、Q(4.2)、R(3.9)、L(2.4)、J(0.1)
		雌	尿	—	I(28.7)、I の抱合体(7.8)、V(2.5)、U(1.7)、Q(1.4)、R(0.9)、L(0.3)
			糞	1.1	I(20.3)、Q(8.7)、U(2.8)、R(1.5)、L(0.4)、J(0.1)
	[cya- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	尿	—	V(20.7)
			糞	0.8	R(12.8)、J(1.0)、V(0.5)、Q(0.1)
		雌	尿	—	V(24.7)
			糞	2.1	R(11.9)、J(1.0)、V(0.9)、Q(0.2)

胆汁中 排泄	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重 ¹⁾	雄	胆汁	—	I の抱合体 ³⁾ (57.3)、G1+G2 ³⁾ (22.0)、Q(46)、I(0.2)
		雌		—	I の抱合体 ³⁾ (48.3)、G1+G2 ³⁾ (19.3)、Q(6.0)、I(0.2)
	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 50 mg/kg 体重	雄		—	I の抱合体 ³⁾ (54.5)、G1+G2 ³⁾ (21.1)、Q(5.5)、I(0.3)
		雌		—	I の抱合体 ³⁾ (49.0)、G1+G2 ³⁾ (16.9)、Q(10.5)、I(0.2)
	[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄		—	GS1+GS2 ³⁾ (46.6)、Q(3.4)、N(0.8)、K(0.3)、J 及び R(0.1)
		雌		—	GS1+GS2 ³⁾ (44.3)、Q(2.9)、N(0.4)、K(0.2)、I 及び R(0.1)
	[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雄		—	GS1+GS2 ³⁾ (58.7)、Q(1.9)、N(0.5)、K(0.3)、 R(0.2)、J(0.1)
		雌		—	GS1+GS2 ³⁾ (54.1)、Q(1.5)、N 及び K(0.2)、I 及 び R(0.1)
体内 分布	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.089	I(0.009)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.004)、Q(0.002)
			肝臓	0.467	I(0.513)、Q(0.072)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.009)、 R(0.007)
			腎臓	0.116	I(0.018)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.018)、R(0.005)、Q(0.003) M-a(0.001)
			肺	0.089	I(0.007)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.002)、Q(0.001)、 R(0.001)、M-a(0.001)
		雌	血漿	0.054	I(0.007)、Q(0.002)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.001)
			肝臓	0.247	I(0.39)、Q(0.10)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.031)、R(0.006)
			腎臓	0.107	Q(0.052)、I(0.020)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.011)、 R(0.003)、M-a(0.001)
			肺	0.087	I(0.003)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.001)、Q(0.001)、 R(0.001)、M-a(0.001)
	[phe- ¹⁴ C]ジク ロシメット 50 mg/kg 体重	雄	血漿	0.92	I(0.49)、Q(0.28)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.20)
			肝臓	7.24	I(33.2)、Q(2.68)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.80)、R(0.27)
			腎臓	3.53	I(0.90)、Q(0.45)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.36)、R(0.18)
			肺	3.08	I(0.27)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.08)、Q(0.07)、R(0.03)、 M-a(0.03)
		雌	血漿	2.28	I(0.19)、Q(0.07)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.07)
			肝臓	22.3	I(15.4)、Q(12.2)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.25)、R(0.20)
			腎臓	13.0	Q(2.01)、I(0.51)、I の抱合体 ⁴⁾ (0.28)、R(0.21)
			肺	34.3	—
[phe- ¹⁴ C]A 1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.096	M-b(0.012)、I(0.007)、M-a(0.007)、R(0.006)、 D(0.005)、Q 及び M-a/b の抱合体 ⁴⁾ の合計(0.004)	
		肝臓	0.367	D(0.29)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及び Q の合計(0.158) R(0.104)、M-b(0.082)、M-a(0.055)、I(0.021)、	
		腎臓	0.106	D(0.042)、M-b(0.040)、M-a(0.031)、 M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.019)、R(0.015)、I(0.010)、 Q(0.004)	
		肺	0.080	D(0.044)、M-b(0.024)、R(0.019)、M-a(0.016)、 M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.007)、I(0.004)、Q(0.003)	

[phe- ¹⁴ C]A 50 mg/kg 体重	雌	血漿	0.123	D(0.028)、M-a(0.004)、M-b(0.004)、R(0.004)、I(0.003)、Q(0.001)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.001)
		肝臓	0.373	D(0.44)、R(0.056)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.036) I(0.026)、M-b(0.021)、M-a(0.019)、Q(0.004)
		腎臓	0.095	D(0.095)、I(0.029)、M-a(0.014)、M-b(0.012)、R(0.010)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.010)、Q(0.004)
		肺	0.064	D(0.11)、R(0.030)、M-b(0.016)、M-a(0.013)、I(0.007)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及びQ の合計(0.005)
	雄	血漿	2.39	D(0.34)、M-a(0.32)、M-b(0.31)、I(0.30)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ 及びQ の合計(0.20)、R(0.19)
		肝臓	14.3	D(9.9)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (7.5)、R(4.7)、M-b(2.8)、M-a(1.8)、I(1.6)、Q(0.42)
		腎臓	7.49	D(3.1)、M-b(1.3)、M-a(0.94)、R(0.71)、I(0.42)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.14)
		肺	5.18	D(3.0)、R(1.2)、M-b(0.94)、M-a(0.68)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.25)、I(0.11)、Q(0.08)
雌	血漿	4.44	D(0.63)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.09)、I(0.09)、M-a(0.09)、R(0.08)、M-b(0.05)	
	肝臓	23.9	D(13.3)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (6.2)、R(2.7)、M-b(0.84)、M-a(0.79)、I(0.58)、Q(0.47)	
	腎臓	16.0	D(3.3)、R(0.63)、M-a/b の抱合体 ⁴⁾ (0.37)、M-a(0.33)、M-b(0.24)、Q(0.13)、I(0.09)	
	肺	13.2	D(4.1)、R(1.2)、M-a(0.25)、M-b(0.21)	

注 排泄①：投与後 168 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

排泄②：投与後 120 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

胆汁：投与後 48 時間の試料中の代謝物 (%TAR)

体内分布：T_{max}における組織中の代謝物 (µg/g)

T_{max}：ジクロシメット低用量群；1 時間、A 低用量群；2 時間、高用量群；6 時間

—：不検出

1) ジクロシメット標識体投与群ではジクロシメット、A 標識体投与群では A

2) 何らかの抱合体

3) グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の合計

4) グルクロン酸抱合体

5) G1+G2：I、M-a、P-a、U 及び D のグルクロン酸抱合体の合計

6) GS1+GS2：I、K、M-a、M-b、P-a、P-b、S、T、U 及び D のグルクロン酸抱合体合計

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻 (湛水処理)

[phe-¹⁴C]ジクロシメット、[phe-¹⁴C]A または[but-¹⁴C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻 (品種：日本晴) の最高分けつ期 (播種 55 日後)、出穂期 (播種 113～117 日後) 及び穂揃い期 (播種 121～124 日後) に、120 g ai/ha の用量で田面水に添加し、最終処理 25～28 日後 (播種 149 日後) に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中及び土壌中放射能分布は表 8 に示されている。

32.6～39.8%TAR の放射能が植物体内に取り込まれた。可食部 (玄米) に移行し

た放射能は0.2~0.4%TARであった。

玄米中の主要成分は親化合物（ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A処理区ではA）であり、玄米中の総残留放射能（TRR）の75.0~84.1%（0.04~0.08 mg/kg）存在した。代謝物としてはB（4.4~5.1%TRR、<0.01 mg/kg）及びD（1.7~5.4%TRR、<0.01 mg/kg）が存在した。また[phe-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみ、E（1.8%TRR、<0.01 mg/kg）が検出された。

茎葉部では、親化合物が75.2~79.7%TRR（2.15~4.13 mg/kg）存在した。代謝物としてはD（3.9~5.6%TRR、0.11~0.20 mg/kg）、B（2.7~3.7%TRR、0.10~0.14 mg/kg）、C（1.8~2.3%TRR、0.05~0.12 mg/kg）、Dの糖抱合体（1.6~1.7%TRR、0.05~0.09 mg/kg）及びE（0.9~1.5%TRR、0.03~0.08 mg/kg）が存在した。ジクロシメット及びAの異性化は認められなかった。（参照10）

表 8. 水稻試料中及び土壤中放射能分布

標識体	[phe- ¹⁴ C]ジクロシメット		[phe- ¹⁴ C]A		[but- ¹⁴ C]ジクロシメット	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
玄米	0.08	0.3	0.09	0.4	0.05	0.2
茎葉部	3.13	24.0	5.18	34.3	2.80	21.7
もみ殻	1.33	1.1	1.68	1.8	0.80	0.8
残茎部	1.75	4.8	0.42	1.2	1.35	5.6
根部	1.30	5.4	0.61	2.1	1.23	4.3
土壌	0.15	63.1	0.12	54.0	0.14	64.0

(2) 水稻（葉面処理）

[phe-¹⁴C]ジクロシメット、[phe-¹⁴C]A または[but-¹⁴C]ジクロシメットを、温室内の容器で生育させた水稻（品種：日本晴）の穂揃い期（播種110~112日後）の止葉に、1葉あたり0.024 mg/葉で塗布し、塗布27~29日後（播種139日後）に収穫した水稻の各部位を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能分布は表9に示されている。

放射能は大部分が処理葉に存在し、可食部（玄米）に移行した放射能は0.1%TAR未満であった。放射能の回収率は63.2~75.0%TARであり、消失分は葉表面から揮散したものと考えられた。

処理葉中の主要成分は親化合物（ジクロシメット処理区ではジクロシメット、A処理区ではA）であり、94.1~96.7%TRR（98.9~221 mg/kg）存在した。代謝物としてはD（0.8~1.0%TRR、0.9~1.8 mg/kg）及びB（0.8~1.2%TRR、1.1~2.7 mg/kg）が存在した。また[phe-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみ、Eが、[but-¹⁴C]ジクロシメット処理区でのみDの糖抱合体が検出されたが、いずれも0.2%TRR以下であった。ジクロシメット及びAの異性化は認められなかった。（参照10）