

ゾキサミド (案)

今般の残留基準値の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ゾキサミド [Zoxamide (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

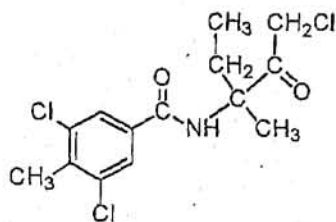
べと病及び粉状そうか病等の防除に用いられる殺菌剤である。作用機構はチューブリンのベータサブユニットへの結合による微小管細胞骨格の破壊と、その結果もたらされる核分裂阻害によると考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-*p*-toluamide
(IUPAC)

3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$
 分子量 336.65
 水溶解度 0.57 mg/L (20°C)
 分配係数 $\log_{10}P_{ow} = 3.76$

(米国評価書・JMPR評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は国内において農薬登録がなされていない。
 海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法 (米国)】

① 80%ゾキサミド水和剤

作物名	適用病害虫名	使用適期	1回の使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ	そうか病	4-6インチ	0.125-0.2 lb. ai/A	6回以内	1.6 lb. ai/A	収穫3日前まで	散布または土壌混和
トマト	葉枯れ病	移植後 幼苗期	0.125-0.20 lb. ai/A	8回以内	1.6 lb. ai/A	収穫5日前まで	
うり科野菜		2葉期			1.6 lb. ai/A	収穫14日前まで	
ぶどう	べと病	新芽0.5-1.5インチ、 3-5インチ、 8-10インチ	0.125-0.2 lb. ai/A	8回以内	1.6 lb. ai/A	収穫14日前まで	

② 8.3%ゾキサミド・66.7%マンコゼブドライフロアブル

作物名	適用病害虫名	使用適期	1回の使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ	そうか病	発病初期から 発病後期	0.12-0.17 lb. ai/A	6回以内	1.0 lb. ai/A	収穫3日前まで	散布または土壌混和
トマト	葉枯れ病	移植後 幼苗期	0.12-0.17 lb. ai/A	8回以内	1 lb. ai/A	収穫5日前まで	
うり科野菜		2葉期又は発病期	lb. ai/A		0.66 lb. ai/A		
ぶどう	べと病	新芽0.5-1.5インチ、 3-5インチ、 8-10インチ	0.17-0.21 lb. ai/A	3回以内 (ロッキーマウンテンの西側) 8回以内 (ロッキーマウンテンの東側)	0.66 lb. ai/A 1.33 lb. ai/A	収穫66日前まで	

③ 10%ゾキサミド 水和剤・12%イプロバリカルブ

作物名	適用 病害虫名	使用適期	希釈倍数	散布量	本剤の 使用回数	使用 時期	使用 方法
とうがらし	疫病	梅雨直前	1000 倍	100～250L/10a	3 回以内	収穫 7 日前 まで	茎葉 散布
パプリカ				100～300L/10a			

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

ゾキサミド

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル等で抽出し、フロリジルミニカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) を用いて定量する。

定量限界: 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたゾキサミドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 48 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数: 100

ADI: 0.48 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

2007、2009年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はきゅうり、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査

した結果、米国及びカナダにおいてぶどう、ばれいしょ等に残留基準値が設定されている。また、韓国において唐辛子(ピーマン、パプリカを含む)に残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ゾキサミドとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド(親化合物のみ)と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までゾキサミドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^(注)
国民平均	0.4
幼小児(1～6歳)	1.0
妊婦	0.3
高齢者(65歳以上)	0.3

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)															
		剤型	使用量・使用方法	回数																
ばれいしよ	44	WP	0.14~0.45 kg ai/ha 散布	10回	3日															
					3, 7, 14日															
					SC	0.22~0.23 kg ai/ha 散布	10回	3日												
								3日												
								WP	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日									
											5, 7日									
											WP	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日						
														5日						
														SC	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日			
																	5日			
																	WP	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日
																				5日
																	SC	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日
																				5日

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppa) (注1)						
		剤型	使用量・使用方法	回数							
きゅうり	7	WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	5, 7日						
					SC	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日			
								WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日
		SC	0.22 kg ai/ha 散布	8回							5, 7日
					WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日			
		SC	0.22 kg ai/ha 散布	8回				0日			
カンタローブ	7				WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日			
		SC	0.22 kg ai/ha 散布	8回				6日			
								WP	0.14~0.28 kg ai/ha 散布	10回	14, 21日
					SC	0.14~0.28 kg ai/ha 散布	10回				14日
		WP	0.14~0.28 kg ai/ha 散布	10回				13日			
					SC	0.14~0.28 kg ai/ha 散布	10回	14日			
ぶどう	29	WP	0.14~0.28 kg ai/ha 散布	10回				14, 21日			
					SC	0.225~0.45 kg ai/ha 散布	10回	14日			
								WP	0.225 kg ai/ha 散布	3回	7日
		SC	0.225 kg ai/ha 散布	3回							5日
					WP	0.225 kg ai/ha 散布	3回	3日			
		SC	0.225 kg ai/ha 散布	3回				1日			
とうがらし	4				WP	0.02 kg ai/10a 散布	3回	7日			
		WP	0.02 kg ai/10a 散布	3回				5日			
								WP	0.02 kg ai/10a 散布	3回	3日
											WP

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見書」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

(注2) (H)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしよ	0.06	0.06		0.02	0.06: アメリカ	【<0.02(n=44)(#)(米国)】
トマト	2	2		2	2.0: アメリカ	【0.07(#)-0.40(#)(n=18)(米国)】
ピーマン	0.3	0.3			0.3: 韓国	【0.17(韓国とうがらし)】
きゅうり	1	1		1	1.0: アメリカ	【0.01(#)-0.11(#)(n=7)(米国)】
かぼちや	1	1			1.0: アメリカ	【0.05(#)-0.25(#)(n=6)(米国)】
しろりり	1	1			1.0: アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
すいか	1	1			1.0: アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
メロン類果実	1	1			1.0: アメリカ	【0.04-0.61(#)(n=7)(米国)】
まくわうり	1	1			1.0: アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
その他のうり科野菜	1	1			1.0: アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
その他の野菜		0.06				
ぶどう	5	3		5	3.0: アメリカ	【0.12-4.34(n=29)(#)(米国)】
その他のスパイス		0.06				
その他のハーブ		0.06				
干しぶどう	15			15		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

ノキサミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ばれいしよ	0.06	2.2	1.3	2.4	1.6
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
ピーマン	0.3	1.3	0.6	0.6	1.1
きゅうり (カーキンを含む。)	1	16.3	8.2	10.1	16.6
かぼちや (スカッシュを含む。)	1	9.4	5.8	6.9	11.5
しろりり	1	0.3	0.1	0.1	0.8
すいか	1	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	1	0.4	0.3	0.10	0.3
まくわうり	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	1	0.5	0.1	2.3	0.7
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
計		108.2	72.4	79.7	89.6
ADI比 (%)		0.4	1.0	0.3	0.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成19年 1月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 8月21日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年 9月 9日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
- 平成22年12月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
- 豊田 正武 実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申(案)

ゾキサミド

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.06
トマト	2
ピーマン	0.3
きゅうり	1
かぼちや	1
しろうり	1
すいか	1
メロン類果実	1
まくわうり	1
その他のうり科野菜 ^(注)	1
ぶどう	5
干しぶどう	15

(注)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

農薬評価書

ゾキサミド

2008年8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.....	3
○ 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) 動物体内運命試験(ラット).....	7
① 血中濃度推移.....	7
② 排泄.....	7
③ 体内分布.....	7
④ 代謝物同定・定量.....	7
(2) 動物体内運命試験(泌乳ヤギ).....	8
(3) 代謝物 B の動物体内運命試験(ラット).....	8
(4) 代謝物 C の動物体内運命試験(ラット).....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) ぶどう.....	9
(2) ばれいしょ.....	9
(3) きゅうり.....	9
(4) トマト.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
4. 水中運命試験.....	10
(1) 加水分解試験.....	10
(2) 水中光分解試験.....	10
5. 土壌残留試験.....	10
6. 作物残留試験.....	10
7. 一般薬理試験.....	10

8. 急性毒性試験.....	10
(1)急性毒性試験.....	10
(2)急性神経毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	11
(1)90日間亜急性毒性試験(マウス).....	11
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	11
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	12
(4)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	12
11. 慢性毒性及び発がん性試験.....	12
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	12
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	13
(3)18カ月間発がん性試験(マウス).....	13
12. 生殖発生毒性試験.....	13
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	13
(2)発生毒性試験(ラット).....	13
(3)発生毒性試験(ウサギ).....	14
13. 遺伝毒性試験.....	14
III. 食品健康影響評価.....	16
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	19
・別紙2:検査値等略称.....	20
・参照.....	21

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	1月	12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0112009号)、同接受(参照8)
2007年	1月	18日	第174回食品安全委員会(要請事項説明)(参照9)
2007年	11月	30日	第11回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照10)
2008年	6月	24日	第40回農薬専門調査会幹事会(参照11)
2008年	7月	10日	第246回食品安全委員会(報告)
2008年	7月	10日	より8月8日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	8月	19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	8月	21日	第251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>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*: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>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄(座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手文至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
林 真 (座長代理)	佐々木有
赤池昭紀	代田真理子
石井康雄	高木篤也
泉 啓介	玉井郁巳
上路雅子	田村廣人
臼井健二	津田修治
江馬 眞	津田洋幸
大澤貫寿	出川雅邦
太田敏博	長尾哲二
大谷 浩	中澤憲一
小澤正吾	納屋聖人
小林裕子	西川秋佳

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有
林 真 (座長代理)	代田真理子
赤池昭紀	高木篤也
相磯成敏	玉井郁巳
石井康雄	田村廣人
泉 啓介	津田修治
今井田克己	津田洋幸
上路雅子	長尾哲二
臼井健二	中澤憲一
太田敏博	永田 清
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	西川秋佳
川合是彰	布柴達男
小林裕子	根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

殺菌剤である「ゾキサミド」(CAS No.156052-68-5)について、米国の評価書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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ、きゅうり及びトマト)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。神経毒性、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最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の48 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0.48 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：ゾキサミド

英名：zoxamide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-3,5-ジクロロ-N-(3-クロロ-1-エチル-1-メチル-2-オキシプロピル)-p-トルアミド

英名：(RS)-3,5-dichloro-N-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-p-toluamide

CAS (No.156052-68-5)

和名：3,5-ジクロロ-N-(3-クロロ-1-エチル-1-メチル-2-オキシプロピル)-4-メチルベンザミド

英名：3,5-dichloro-N-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide

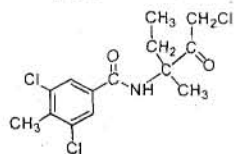
4. 分子式

C₁₄H₁₆Cl₃NO₂

5. 分子量

336.65

6. 構造式



7. 開発の経緯

ゾキサミドは、米国ダウ・アグロサイエンス社で開発された殺菌剤であり、ぶどうのべと病及びばれいしよの粉状そうか病の防除に用いられる。作用機構は、チューブリンのベータサブユニットへの結合による核分裂の阻害、微小管細胞骨格の破壊である。2001年に米国においてぶどう、ばれいしよに初回農薬登録された。わが国での農薬登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国 EPA の評価書 (Pesticide Fact Sheet (2001 年)) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験[II.1~4]は、ゾキサミドの炭素を ¹⁴C で標識したもの (標識位置不明、¹⁴C-ゾキサミド)、代謝物 B 及び代謝物 C の炭素を ¹⁴C で標識したもの (標識位置不明、¹⁴C-代謝物 B、¹⁴C-代謝物 C) 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ゾキサミドに換算した。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) 動物体内運命試験 (ラット)

雌雄の SD ラットに、10 mg/kg 体重 (低用量) または 1,000 mg/kg 体重 (高用量) の ¹⁴C-ゾキサミドを単回経口投与、あるいは非標識のゾキサミドを 200 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させた後、10 mg/kg 体重の標識体を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

低用量及び高用量投与群のいずれにおいても、血漿中放射能の最高濃度到達時間 (T_{max}) は 8 時間、消失半減期 (T_{1/2}) は 22 時間であった。雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。(参照 4)

② 排泄

投与量にかかわらず、投与後 120 時間で総投与放射能 (TAR) の 96~102% が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では混餌投与による前処理の有無にかかわらず、71% TAR 以上が糞中に排泄あるいは未吸収分として回収された。胆管カニューレーションを施したラットにおける胆汁中排泄試験では、胆汁中に 46~48% TAR の種々の代謝物が検出された。(参照 2、3、4)

③ 体内分布

組織中放射能濃度は、投与 8 時間後の消化管及び肝においてのみ高値を示したが、投与 22 時間後までに殆どの組織で著しく減少し、ゾキサミド及び代謝物の体内への蓄積性はないものと考えられた。低用量投与群の組織中放射能濃度/投与量比は、高用量投与群の値の概ね 2 倍であった。(参照 4)

④ 代謝物同定・定量

糞尿中には親化合物を含めて 36 種類の代謝物が検出された。糞中放射能の主要成分は親化合物であり、低用量投与群では 12~23% TAR、高用量投与群では

72~74%TAR 検出された。推定代謝経路は還元的脱ハロゲン化、加水分解による α -ケトアルコールの生成、側鎖のクロロ基のグルタチオン抱合化であり、さらに酸化による安息香酸誘導体の生成またはカルボキシル基の側鎖の酸化であった。尿中には単一の主要代謝物は認められなかった。尿中代謝物の殆どは酸化を受けた極性物質やグルタチオン抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。

胆汁中では 17 種類の代謝物が検出された。代謝物の大部分は種々のグルタチオン誘導体であり、一部は加水分解または還元的脱ハロゲン化を受けてグルクロン酸抱合体が生成された。(参照 2、4)

(2) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ)

泌乳ヤギ (一匹) に、 ^{14}C -ゾキサミドを 7 日間混餌 (60.7 ppm) 投与して、体内運命試験が実施された。

7 日間投与された ^{14}C -ゾキサミドは、尿中に 40.9%TAR、糞中に 36.1%TAR、乳汁に 0.3%TAR 排泄された。投与 7 日のと殺時における血中、胆汁中及び組織中の残留放射能は 0.5%TAR であった。組織中放射能濃度は肝 (0.45 $\mu\text{g/g}$) 及び腎 (0.365 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで脂肪 (0.197 $\mu\text{g/g}$) であった。乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 4 日の 0.236 $\mu\text{g/g}$ であった。

乳汁及び組織中に親化合物は認められなかった。乳汁中の主要代謝物は M12a 及び M12b であり、含量で 38%TRR 検出され、他に D、G 及び H が 12~20%TRR 認められた。脂肪では D が 65%TRR、G が 16%TRR 検出された。肝では主要代謝物として 7 種類の極性代謝物が 15~23%TRR 検出された。腎及び筋における代謝プロファイルは肝とほぼ同様であった。(参照 5)

(3) 代謝物 B の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、 ^{14}C -代謝物 B (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

尿中に約 98%TAR、糞中に 1.7%TAR、呼気に 0.01%TAR が排泄された。尿中排泄は投与後 24 時間で、糞中排泄は投与後 48 時間でほぼ完了した。尿中放射能の約 94%が代謝物 B であり、少量の代謝物としてグルクロン酸抱合体またはグリシン抱合体が 3%認められた。糞中放射能の殆どが代謝物 B であった。投与放射能の殆どが排泄されたため、投与 78 時間後の組織中放射能の分析は実施されなかった。(参照 4)

(4) 代謝物 C の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、 ^{14}C -代謝物 C (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間で糞中に 75.5%TAR、尿中に 11.0%TAR、呼気に 0.01%TAR、ケージ洗浄液に 9.3%TAR 排泄された。下痢のため、ケージ洗浄液中放射能の多

くは糞中排泄されたものとみなされた。糞尿中には代謝物 C のみが検出された。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

^{14}C -ゾキサミドを用いたぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実における総残留放射能 (TRR) の約 90%が特徴づけられ、同定された。残留放射能の主要成分は親化合物で、58.3%TRR (0.429 mg/kg) 検出された。少量の代謝物として E、F、G、I、J 及び K が同定された。(参照 6)

(2) ばれいしょ

^{14}C -ゾキサミドを総用量 2.4 ポンド ai/エーカー (約 2,690 g ai/ha) でばれいしょに処理して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後に収穫したばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は 0.178 mg/kg であった。総残留放射能の約 85%が特徴づけられ、同定された。主要代謝物として B が 21%TRR (0.037 mg/kg)、C が 39%TRR (0.069 mg/kg) 検出され、親化合物は認められなかった。(参照 6)

(3) きゅうり

^{14}C -ゾキサミドを、1.2 ポンド ai/エーカー (約 1,350 g ai/ha) の用量で葉に 3 回処理して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び成熟茎葉における残留放射能は、それぞれ 1.53 mg/kg 及び 108 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実で最大 87%TRR、茎葉で最大 92%TRR 検出された。少量 (5%TRR 以下) の代謝物として、B、D、E、F、G 等が同定された。(参照 7)

(4) トマト

^{14}C -ゾキサミドを、0.77 ポンド ai/エーカー (約 863 g ai/ha) の用量で葉に 3 回処理して、植物体内運命試験が実施された。

未成熟及び成熟果実における残留放射能は、それぞれ 0.26 mg/kg 及び 0.48 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、未成熟果実で最大 48%TRR、茎葉で最大 44%TRR 検出された。残りは少量 (10%TRR 以下) の代謝物 B、D、G 等及び極性物質であった。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

土壌中での推定半減期は 2~10 日であり、 CO_2 が主要分解物であった。土壌表面での光分解による推定半減期は 10.2 日、暗所対照区では 11.7 日であった。土壌吸着係数 Koc は 815~1,440 (平均 1,220) であり、移動性及び溶解性は低いと考え

られた。(参照 2、7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

25℃での加水分解による推定半減期は、pH 4 及び pH 7 で約 15 日、pH 9 で約 8 日であった。(参照 2、7)

(2) 水中光分解試験

pH 4 の緩衝液中での推定半減期は 14 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

ばれいしょの植物体内運命試験[2. (2)]で、塊茎から 10%TRR を超える代謝物 B 及び C が検出された。しかし、米国における作物残留試験の結果、ばれいしょでは殆どの試料で親化合物、代謝物 B 及び C のいずれも検出されず、ごく少数の試料で定量限界値 (0.02 mg/kg) を上回る程度であった。(参照 5)

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラット及びマウスにおける急性経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重/日超、ラットにおける急性経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重/日超、急性吸入 LC₅₀ は 5.3 mg/L 超であった。(参照 2、3)

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

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、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、3、4)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性試験

では、角膜混濁及び結膜炎が全例 (6/6) に認められたが、7 日後には消失し、適用 24 時間後に虹彩炎が 1 例に認められたが、48 時間後には消失した。これらの結果から、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があると考えられた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、Maximization 法で 100%、Buehler 法で 80~90% に紅斑がみられ、強い感作性が認められた。(参照 2、3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、700、2,500 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制及び肝比重量¹⁾増加が認められたが、病理組織学的検査では検体投与に関連した病変はみられなかったことから、この変化は悪影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で 7,000 ppm (雄: 1,210 mg/kg 体重/日、雌: 1,670 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,500、7,500 及び 30,000 ppm) 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 1 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄に、幼若性多発性動脈炎症候群と推定される所見が認められ、30,000 ppm 投与群では雄 1 例に同症候群の一時的な徴候が、雌 1 例に多臓器の壊死性血管炎が認められた。これらの病変はビーグル犬に特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低く、毒性学的意義は少ないと考えられた。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄に Alb 減少及び A/G 比低下等が認められ、7,500 ppm 以上投与群の雌に肝絶対・比重量増加が認められたため、無毒性量は雄で 7,500 ppm (281 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (62 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、4)

表 1 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
30,000 ppm	・体重、摂餌量減少 ・RBC 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・Lym 減少 ・Alb 減少、A/G 比低下	・体重、摂餌量減少 ・肝細胞肥大

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

	・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大	
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下	・肝絶対・比重量増加
1,500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 1,510 mg/kg 体重/日、雌: 1,620 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2, 3, 4)

(4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0, 150, 400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

すべての投与群で閉塞処置した皮膚に痂皮及び発赤が認められ、組織学的検査では、皮脂腺の過形成、表皮の過形成、角化及び炎症性浮腫、真皮の多病巣性血管炎または血管周囲炎が観察された。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に強い皮膚刺激性が認められたので、皮膚に対する無毒性量は求められなかった。全身性の悪影響はいずれの投与群でも認められなかったため、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2, 3, 4)

1.1. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,500, 7,500 及び 30,000 ppm) 投与による 1 年間慢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 2 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄 1 例に、幼若性多発性動脈炎症候群を証拠づける組織学的所見が認められ、30,000 ppm 投与群の雌 1 例が、同症候群様病態発症のため切迫と殺された。この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられ、動物の種/系統に特異的な病変であることから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 7,500 ppm (255 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 2 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少	・摂餌量減少 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少 ・甲状腺比重量増加
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
1,500 ppm		毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 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。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 1,060 mg/kg 体重/日、雌: 1,330 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 4)

(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 350, 1,750 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄に軽度の体重増加抑制が認められたが、一過性のものであり、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm (雄: 1,020 mg/kg 体重/日、雌: 1,290 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 2, 3, 4)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 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 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に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 20,000 ppm (1,470 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (409 mg/kg 体重/日)、児動物で 20,000 ppm (雄: 2,090 mg/kg、雌: 2,240 mg/kg) 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 2, 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0, 100, 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) 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、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 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 2、3、4)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 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、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

1.3. 遺伝毒性試験

ゾキサミド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で数的染色体異常誘発が認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験ではすべて陰性であったことから、ゾキサミドには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 2、3、4)

表 3 遺伝毒性試験概要(原体)

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>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	~65 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 由来培養細胞 (CHO)	~100 µg/mL (+/-S9)	数的染色体異常誘発 (+/-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	200~2,000 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった (表 4)。(参照 4)

表 4 遺伝毒性試験概要(代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-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「ゾキサミド」の食品健康影響評価を実施した。
ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたゾキサミドは、投与後 120 時間で 96~102%TAR が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では 71%TAR 以上が糞中に認められた。糞中放射能の主要成分は親化合物であった。組織中放射能濃度は、投与 22 時間後には殆どの組織で著しく減少し、蓄積性は認められなかった。

植物体内運命試験において、ばれいしょ塊茎では主要代謝物として B 及び C が 10%TRR 以上検出されたが、作物残留試験ではこれらの代謝物は殆どの試料で検出されなかった。その他の作物における残留放射能の主要成分は親化合物であった。

各種毒性試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。神経毒性、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、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 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 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.48 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	48 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 5 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 1,000, 5,000, 20,000 ppm	雄: 1,510 雌: 1,620	雄: 1,510 雌: 1,620
		雄: 0, 74, 372, 1,510 雌: 0, 80, 401, 1,620	雌雄: 毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雌雄: 毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 1,000, 5,000, 20,000 ppm	1,060	雄: 1,060 雌: 1,330
		雄: 0 - 1,060 雌: 0 - 1,330	雌雄: 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄: 毒性所見なし (発がん性は認められない)
2 世代 繁殖試験	0, 1,000, 5,000, 20,000 ppm	親動物 雄: 1,470 雌: 409 雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制	親動物 雄: 1,470 雌: 409 雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制	
		児動物 雄: 2,090 雌: 2,240 雌雄: 毒性所見なし	児動物 雄: 2,090 雌: 2,240 雌雄: 毒性所見なし	
		繁殖能 雄: 2,090 雌: 2,240 雌雄: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	繁殖能 雄: 2,090 雌: 2,240 雌雄: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験	0, 100, 300, 1,000	母動物: 1,000 胎児: 1,000	母動物: 1,000 胎児: 1,000	
		母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 70, 700, 2,500, 7,000 ppm	1,670	雄: 1,210 雌: 1,670
		雄: 0, 12, 123, 436, 1,210 雌: 0, 17, 174, 574, 1,670	雌雄: 毒性所見なし	雌雄: 毒性所見なし
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 350, 1,750, 7,000 ppm	雄: 1,020 雌: 1,290	雄: 1,020 雌: 1,290
		雄: 0, 51, 251, 1,020 雌: 0, 60, 326, 1,290	雌雄: 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄: 毒性所見なし (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0, 1,500, 7,500, 30,000 ppm	雄：281 雌：62	雄：281 雌：62
		雄：0, 54, 281, 1,140 雌：0, 62, 322, 1,050	雄：Alb減少、A/G比低下等 雌：肝絶対・比重量増加	雄：Alb減少、A/G比低下等 雌：肝絶対・比重量増加
イヌ	1年間慢性毒性試験	0, 1,500, 7,500, 30,000 ppm	雄：50 雌：48	雄：255 雌：48
		雄：0, 50, 255, 1,020 雌：0, 48, 278, 994	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：48 UF：100 cRfD：0.48	NOAEL：48 SF：100 ADI：0.48
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量
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を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoic acid
C	3,5-dichloro-4-carboxybenzoic acid
D	3,5-dichloro-N(1-ethyl-1-methylacetyl)-p-toluamide
E	2-(3,5-dichloro-p-tolyl)-4-ethyl-4-methyl-4H-1,3-oxazin-5(6H)-one
F	3,5-dichloro-p-toluamide
G	3,5-dichloro-N(1-ethyl-3-hydroxy-1-methylacetyl)-p-toluamide
H	3,5-dichloro-N(1-ethyl-1-methylacetyl)-4-hydroxymethylbenzamide
I	3,5-dichloro-4-carboxybenzamide
J	3,5-dichloro-4-hydromethylbenzamide
K	3-amino-3-methyl-2-oxopentyl-3,5-dichloro-p-toluate
M12a、 M12b (位置異性体)	3,5-dichloro-N(3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxymethylbenzamide

<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
MC	メチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Zoxamide (2001)
- 3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.66, No.187,49110-49118 (2001)
- 4 California Department of Pesticide Regulation (CDPR): Summary of Toxicology Data, Zoxamide (2001)
- 5 U.S. EPA: HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Potatoes and Grapes (2001)
- 6 U.S. EPA: ARIA Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Cucurbits and Tomatoes (2001)
- 7 The Pesticide Manual 14 版 : 880 zoxamide
- 8 食品健康影響評価について
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf>)
- 9 第 174 回食品安全委員会
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.pdf>)
- 10 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html)
- 11 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html)

メチオカルブ (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メチオカルブ [Methiocarb (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

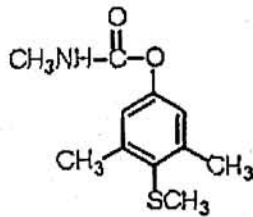
カーバメイト系殺虫剤である。カタツムリ、ナメクジ等に殺虫活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

4-methylthio-3,5-xylol methylcarbamate (IUPAC)

3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenyl methylcarbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{11}H_{15}NO_2S$
分子量	225.3
水溶解度	0.027 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 3.11$ (20°C, pH 4)
	$\log_{10}P_{ow} = 3.18$ (20°C, pH 7)
	$\log_{10}P_{ow} = 3.08$

(JMPR評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【海外での使用方法 (オーストラリア)】

75%メチオカルブ水和剤

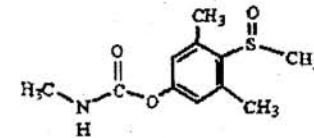
作物名	使用方法	最大使用量	使用時期
オレンジ	散布	75 g ai/100 L	収穫42日前まで

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

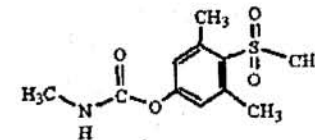
① 分析対象の化合物

- メチオカルブ
- 3,5-dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenyl *N*-methylcarbamate (以下、代謝物Dという。)



(代謝物D)

- 3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl methylcarbamate (以下、代謝物Hという。)



(代謝物H)

② 分析法の概要

メチオカルブ、代謝物D及び代謝物H

- 試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄後、凝固法及びシリカゲルカラム並びにアルミナ-フロリジルカラムで精製する。水酸化ナトリウムにより加水分解して生成したフェノール化合物をシリル化し、ガスクロマトグラフ (FPD-S) を用いて定量する。

定量限界 メチオカルブ：0.02ppm、代謝物：0.02ppm

・試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて測定する。

定量限界 メチオカルブ：0.01ppm、代謝物：0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

暫定基準見直しに関連する作物残留試験データは提出されていない。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたメチオカルブに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.4 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.024 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

1993年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はとうもろこし、キャベツ等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいて野菜類、柑橘類果実等に、EUにおいてクレソン、レモン等に残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メチオカルブ、代謝物D及び代謝物Hとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてメチオカルブ (親化合物) 及び代謝物Dを設定しているが、Codex、EU、オーストラリアにおいて、規制対象を「メチオカルブ、代謝物D及び代謝物H」としており、我が国の現行の規制対象も同様であることから、代謝物Hを含め規制対象とした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までメチオカルブが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量 (理論最大一日摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^(注)
国民平均	6.0
幼小児 (1~6歳)	11.7
妊婦	5.6
高齢者 (65歳以上)	5.4

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.05				
小麦	0.05	0.05		0.05		
大麦	0.05	0.05		0.05		
ライ麦	0.05	0.05				
とうもろこし	0.05	0.05		0.05		
そば	0.05	0.05				
その他の穀類	0.05	0.05				
大豆	0.05	0.05				
小豆類	0.05	0.05				
えんどう	0.1	0.05		0.1		
そらまめ	0.05	0.05				
らっかせい	0.05	0.05				
その他の豆類	0.1	0.05		0.1		
ばれいしょ	0.05	0.05		0.05		
さといも類	0.05	0.05				
かんしょ	0.05	0.05				
やまいも	0.05	0.05				
こんにやくいも	0.05	0.05				
その他のいも類	0.05	0.05				
てんさい	0.05	0.05		0.05		
さとうきび	0.05	0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05	0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	0.05	0.05				
かぶ類の根	0.05	0.05				
かぶ類の葉	0.05	0.05				
西洋わさび	0.05	0.05				
クレソン	0.05	0.05				
はくさい	0.05	0.05				
キャベツ	0.1	0.1		0.1		
芽キャベツ	0.1	0.1		0.05		
ケール	0.05	0.05				
こまつな	0.05	0.05				
きょうな	0.05	0.05				
チンゲンサイ	0.05	0.05				
カリフラワー	0.1	0.1		0.1		
ブロッコリー	0.1	0.1		0.1		
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05				
ごぼう	0.05	0.05				
サルシフィー	0.05	0.05				
アーティチョーク	0.05	0.05		0.05		
チコリ	0.05	0.05				
エンダイブ	0.05	0.05				
しゆんぎく	0.05	0.05				
レタス	0.1	0.1		0.05		
その他のさく科野菜	0.05	0.05				
たまねぎ	0.5	0.05		0.5		
ねぎ	0.5	0.05		0.5		
にんにく	0.05	0.05				
にら	0.05	0.05				
アスパラガス	0.05	0.05				
わけぎ	0.05	0.05				
その他のゆり科野菜	0.05	0.05				
にんじん	0.05	0.05				
パースニップ	0.05	0.05				
パセリ	0.05	0.05				
セロリ	0.05	0.05				
みつば	0.05	0.05				
その他のせり科野菜	0.05	0.05				
トマト	0.05	0.05				
ピーマン	2	0.05		2		
なす	0.05	0.05				
その他のなす科野菜	0.05	0.05				

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり	0.05	0.05				
かぼちや	0.05	0.05				
しろり	0.05	0.05				
すいか	0.05	0.05				
メロン類果実	0.05	0.05		0.2		
まくわうり	0.05	0.05				
その他のうり科野菜	0.05	0.05				
ほうれんそう	0.05	0.05				
たけのこ	0.05	0.05				
オクラ	0.05	0.05				
しよが	0.05	0.05				
未成熟えんどう	0.1	0.05		0.1		
未成熟いんげん	0.05	0.05				
えだまめ	0.05	0.05				
マッシュルーム	0.05	0.05				
しいたけ	0.05	0.05				
その他のきのこ類	0.05	0.05				
その他の野菜	0.1	0.05		0.1		
みかん	0.05	0.1				
なつみかんの果実全体	0.05	0.05				
レモン	0.05	0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.05	0.05				
グレープフルーツ	0.05	0.05				
ライム	0.05	0.05				
その他のかんきつ類果実	0.05	0.05				
りんご	0.05	0.05				
日本なし	0.05	0.05				
西洋なし	0.05	0.05				
マルメロ	0.05	0.05				
びわ	0.05	0.05				
もも	3	3.0				
ネクタリン	0.05	0.05				
あんず(アブリコットを含む)	0.05	0.05				
すもも(プルーンを含む)	0.05	0.05				
うめ	0.05	0.05				
おうとう(チェリーを含む)	0.05	0.05				
いちご	1	0.05		1		
ラズベリー	0.05	0.05				
ブラックベリー	0.05	0.05				
ブルーベリー	0.05	0.05				
クランベリー	0.05	0.05				
ハuckleベリー	0.05	0.05				
その他のベリー類果実	0.05	0.05				
ぶどう	0.1	0.1				
かき	0.05	0.05				
バナナ	0.05	0.05				
キウイ	0.05	0.05				
パパイア	0.05	0.05				
アボカド	0.05	0.05				
パイナップル	0.05	0.05				
グアバ	0.05	0.05				
マンゴー	0.05	0.05				
パッションフルーツ	0.05	0.05				
なつめやし	0.05	0.05				
その他の果実	0.05	0.05				
ひまわりの種子	0.05			0.05		
なたね	0.05	0.05		0.05		
その他のナッツ類	0.05	0.05		0.05		
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(別紙2)

メチオカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
そば	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.05	2.8	1.7	2.3	2.9
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
えんどう	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
らつかせい	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも(長いもをいう。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
こんにやくいも	0.05	0.6	0.3	0.6	0.7
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.2	0.2	0.2	0.2
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05	2.3	0.9	1.4	2.9
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
かぶ類の根	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
かぶ類の葉	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
西洋わさび	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.05	1.5	0.5	1.1	1.6
キャベツ	0.1	2.3	1.0	2.3	2.0
芽キャベツ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.05	0.2	0.1	0.1	0.3
きょうな	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
カリブラワー	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.1	0.5	0.3	0.5	0.4
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
こほう	0.05	0.2	0.1	0.1	0.3
サルシフィー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アンデューク	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.1	0.6	0.3	0.6	0.4
その他のさく科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.5	15.2	9.3	16.8	11.9
ねぎ(リーキを含む。)	0.5	5.7	2.3	4.1	6.8
にんにく	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
アスパラガス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
わけぎ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
にんじん	0.05	1.2	0.8	1.3	1.1
パースニップ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.05	1.2	0.8	1.2	0.9
ピーマン	2	8.8	4.0	3.8	7.4
なす	0.05	0.2	0.0	0.2	0.3
その他のなす科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.05	0.8	0.4	0.5	0.8
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	0.5	0.3	0.3	0.6
しろうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
ほうれんそう	0.05	0.9	0.5	0.9	1.1
たけのこ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
オクラ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
未成熟いんげん	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
えだまめ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マッシュルーム	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
その他のきのこ類	0.05	0.5	0.2	0.4	0.5
その他の野菜	0.1	1.3	1.0	1.0	1.2
なつみかんの果実全体	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
グレープフルーツ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0
ライム	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
りんご	0.05	1.8	1.8	1.5	1.8
日本なし	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
西洋なし	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
マルメロ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	3	1.5	2.1	12.0	0.3
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アプシズ(アプリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう(チェリーを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	1	0.3	0.4	0.1	0.1
ラズベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クランベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ハuckleベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
かぼく	0.1	0.6	0.4	0.2	0.4
かき	0.05	1.6	0.4	1.1	2.5
バナナ	0.05	0.6	0.6	0.4	0.9
キウイ	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
パパイヤ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
ザアバ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.05	0.2	0.3	0.1	0.1
ひまわりの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.4	0.3	0.4	0.3
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		76.5	44.4	74.1	70.8
ADI比(%)		6.0	11.7	5.6	5.4

TMDI: 理論最大1日摂取量(Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成19年 2月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成21年 7月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年12月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年12月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
 - 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
 - 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
 - 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
 - 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
 - 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
 - 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
 - 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
 - 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
 - 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
 - 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
 - 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
 - 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
 - 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
 - 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
 - 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
 - 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授
- (○: 部会長)

答申(案)

メチオカルブ

農産物名	基準値案 ppm
米	0.05
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.05
とうもろこし	0.05
そば	0.05
その他の穀類 ^(注1)	0.05
大豆	0.05
小豆類 ^(注2)	0.05
えんどう	0.1
そらめめ	0.05
らつかせい	0.05
その他の豆類 ^(注3)	0.1
ばれいしよ	0.05
さといも類	0.05
かんしよ	0.05
やまいも	0.05
こんにやくいも	0.05
その他のいも類 ^(注4)	0.05
てんさい	0.05
さとうきび	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	0.05
かぶ類の根	0.05
かぶ類の葉	0.05
西洋わさび	0.05
クレソン	0.05
はくさい	0.05
キャベツ	0.1
芽キャベツ	0.1
ケール	0.05
こまつな	0.05
きょうな	0.05
チンゲンサイ	0.05
カリフラワー	0.1
ブロッコリー	0.1
その他のあぶらな科野菜 ^(注5)	0.05
ごぼう	0.05
サルシフィー	0.05
アーティチョーク	0.05
チコリ	0.05
エンダイブ	0.05
しゆんぎく	0.05
レタス	0.1
その他のきく科野菜 ^(注6)	0.05
たまねぎ	0.5
ねぎ	0.5
にんにく	0.05
にら	0.05
アスパラガス	0.05
わけぎ	0.05
その他のゆり科野菜 ^(注7)	0.05
にんじん	0.05
パースニップ	0.05
バセリ	0.05
セロリ	0.05

※今回残留基準を設定するメチオカルブとは、メチオカルブ、代謝物D(メチルスルフィニル)及び代謝物H(メチルスルホニル)をメチオカルブに換算したものの和をいうこと。

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい及びスバイス以外のものをいう。

注4)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注5)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゆんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注7)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

メチオカルブ(つづき)

農産物名	基準値 案 ppm
みつば	0.05
その他のせり科野菜 ^(注8)	0.05
トマト	0.05
ピーマン	2
なす	0.05
その他のなす科野菜 ^(注9)	0.05
きゅうり	0.05
かぼちや	0.05
しろりり	0.05
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
まくわり	0.05
その他のうり科野菜 ^(注10)	0.05
ほうれんそう	0.05
たけのこ	0.05
オクラ	0.05
しょうが	0.05
未成熟えんどう	0.1
未成熟いんげん	0.05
えだまめ	0.05
マッシュルーム	0.05
しいたけ	0.05
その他のきのこ類 ^(注11)	0.05
その他の野菜 ^(注12)	0.1
なつみかんの果実全体	0.05
レモン	0.05
オレンジ(スーパーオレンジを含む)	0.05
グレープフルーツ	0.05
ライム	0.05
その他のかんきつ類果実 ^(注13)	0.05
りんご	0.05
日本なし	0.05
西洋なし	0.05
マルメロ	0.05
びわ	0.05
もも	3
ネクタリン	0.05
あんず(アブリコットを含む)	0.05
すもも(プルーンを含む)	0.05
うめ	0.05
おうとう(チェリーを含む)	0.05
いちご	1
ラズベリー	0.05
ブラックベリー	0.05
ブルーベリー	0.05
クランベリー	0.05
ハックルベリー	0.05
その他のベリー類果実 ^(注14)	0.05
ぶどう	0.1
かき	0.05
バナナ	0.05
キウイ	0.05
パパイヤ	0.05
アボカド	0.05
パイナップル	0.05
グアバ	0.05

注8)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注10)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。

注11)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

注12)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注13)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注14)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

メチオカルブ(つづき)

農産物名	基準値 案 ppm
マンゴー	0.05
パッションフルーツ	0.05
なつめやし	0.05
その他の果実 ^(注15)	0.05
ひまわりの種子	0.05
なたね	0.05
その他のナッツ類 ^(注16)	0.05

注15)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注16)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びびくろみ以外のものをいう。

農薬評価書

メチオカルブ

2009年7月
 食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) 乳牛.....	8
(3) ニワトリ.....	9
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) リンゴ.....	10
(2) レタス及びトマト.....	10
(3) トマト.....	11
(4) 水稲.....	11
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	11
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(5) 土壌表面光分解試験.....	12
(6) 土壌吸脱着試験①.....	13
(7) 土壌吸脱着試験②.....	13
(8) 土壌吸脱着試験(分解物C).....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験.....	13

5. 土壌残留試験	14
6. 作物等残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) <参考データ>	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	18
(1) 27日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(4) 60日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	19
(5) 3週間亜急性毒性試験(ラット)	20
(6) 14日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) <参考データ>	20
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) ①	20
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) ② <参考データ>	21
(9) 4週間亜急性毒性試験(ラット)(原体及び代謝物D)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>	22
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>	22
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) <参考データ>	22
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(6) 2年間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ) ① <参考データ>	24
(4) 発生毒性試験(ウサギ) ②	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	26
(1) 30日間神経毒性試験(脱髄形成の検討)(ニワトリ)	26
(2) 免疫毒性試験(<i>in vitro</i>)	26
(3) 皮膚刺激性試験(ヒト)	27
III. 食品健康影響評価	28
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	32

・別紙2: 検査値等略称	33
・参照	34

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
 2007年 2月 5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0205004号）
 2007年 2月 6日 関係書類の接受（参照2~6）
 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
 2008年 10月 3日 第26回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照8）
 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照9）
 2009年 5月 14日 第285回食品安全委員会（報告）
 2009年 5月 14日より6月12日 国民からの御意見・情報の募集
 2009年 7月 6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
 2009年 7月 9日 第293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>

(2009年6月30日まで)		(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	
長尾 拓	長尾 拓	
野村一正	野村一正	
畑江敬子	畑江敬子	
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	
本間清一	村田容常	

*: 2009年7月9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	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	奥語靖洋

小澤正吾
 小林裕子

納屋聖人
 成瀬一郎***

吉田 緑
 若栗 忍

*: 2007年4月11日から
 **: 2007年4月25日から
 ***: 2007年6月30日まで
 ****: 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
 林 真 (座長代理)
 相磯成敏
 赤池昭紀
 石井康雄
 泉 啓介
 今井田克己
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 川合是彰
 小林裕子
 三枝順三***

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 中澤憲一*
 永田 清
 納屋聖人
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄

平塚 明
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 松本清司
 本間正充
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 奥語靖洋
 義澤克彦**
 吉田 緑
 若栗 忍

*: 2009年1月19日まで
 **: 2009年4月10日から
 ***: 2009年4月28日から

要 約

カーバメイト系殺虫剤であるメチオカルブ (CAS No. 2032-65-7) について、各種資料 (JMPR 及び豪州) 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)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性 (ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びモルモット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、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、メチオカルブ投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとっ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最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.4 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 0.024 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチオカルブ

英名：methiocarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-メチルチオ-3,5-キシリルメチルカーバメイト

英名：4-methylthio-3,5-xylyl methylcarbamate

CAS (No. 2032-65-7)

和名：3,5-ジメチル-4-(メチルチオ)フェニルメチルカーバメイト

英名：3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenyl methylcarbamate

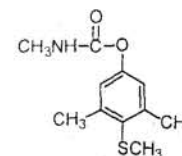
4. 分子式

$C_{11}H_{16}NO_2S$

5. 分子量

225.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

メチオカルブは、バイエルAG社が開発したカーバメイト系殺虫剤であり、カタツムリ、ナメクジ等に殺虫活性を示す。

我が国では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料 (1998 年) 及び豪州資料 (2005 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II. 1~4] には、メチオカルブを ^{14}C で標識したもの (^{14}C -メチオカルブ: 標識位置不明)、メチオカルブのフェニル基 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブ)、カルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの ([$\text{car-}^{14}\text{C}$]メチオカルブ) 及びメチルチオ基の水素を ^3H で標識したもの (^3H -メチオカルブ) 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メチオカルブに換算した。代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

ラット (系統不明、一群雌雄各 3 匹) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.25 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)] において「低用量」という。) で単回経口投与、またはラット (一群雌 3 匹) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 20 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中排泄率から、吸収率は 73% 以上であると考えられた。

少量の代謝物が尿中から認められた。高用量群では B が総投与放射能 (TAR) の 8%、C が 23% TAR、E が 1% TAR、微量の D が認められた。低用量群でも同様の傾向が認められ、B が 20% TAR、C が 43% TAR、E が 1% TAR であった。親化合物は認められなかった。

ラットにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。

低用量群では投与後 48 時間に 73~86% TAR が、高用量群では 90% TAR 以上が尿中に排泄された。いずれの投与群においても性差は認められなかった。(参照 4、6)

(2) 乳牛

乳牛 (品種及び匹数不明) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.14 mg/kg 体重でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中の酵素あるいは酸加水分解処理後の有機溶媒抽出画分から、主要代謝物として B (25~29% TAR)、C (26~32% TAR) 及び E (20~23% TAR) が認められた。投与後 144 時間の尿及び糞中排泄は、96 及び 1% TAR で、乳汁中には 1% TAR 未満であった。

また、乳牛 (品種及び匹数不明) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.14 mg/kg 体重/日で単回経口投与し、さらに 1 週間後に同量の [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 5 日間連続投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 3 日後に乳汁中から 0.062 $\mu\text{g/g}$ 、投与時に腎臓から 0.108 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓から 0.073 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。乳房、心臓等でも残留が認められたが、いずれも 0.015 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

主要代謝物として腎臓及び肝臓から B、腎臓から C 及び E が認められた。その他に肝臓及び乳汁中から D、また、肝臓から H が微量認められた。

乳牛における主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化による H の生成、さらに H のカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。(参照 4)

(3) ニワトリ

白色レグホン (品種不明、雌 8 羽) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 4.4 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間における排泄物中から、非抱合体が 33% TAR、抱合体が 39% TAR 認められた。非抱合体から B が 13% TAR、他に親化合物 (1% TAR 未満)、C、E 及び G (いずれも 10% TAR 未満) が認められた。抱合体からは B が 21% TAR、E が 10% TAR、C が 1% TAR 認められた。投与後 24 時間に 84% TAR、96 時間に 85% TAR が排泄物中に排泄された。

また、ニワトリ (品種不明、雌 8 羽) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 4.4 mg/kg 体重/日で単回経口投与し、さらに 3 週間後に同量の [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 5 日間連続経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験期間を通して卵中の総残留放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

投与終了後に砂糞から 7.7 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓から 3.3 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓から 2.0 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚から 1.3 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。他には心臓、脂肪、筋肉等で残留が認められたが、いずれも 1.0 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

腎臓及び肝臓の主要代謝物として B、C 及び E が総残留放射能 (TRR) の 10~30% 検出された。脂肪からは親化合物が 41% TRR、B が 26% TRR、他には C、D、E 及び F が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。筋肉からは C が 28% TRR、F が 22% TRR、B が 16% TRR、他には親化合物、D 及び E が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。

ニワトリにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、水酸化による F の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

矮性のりんご(品種: Red Delicious) 24本に、 $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを、シリンジを用いて $1.01 \mu\text{g ai}/\mu\text{L}$ となるように木部に単回処理あるいは同用量を2週間ごとに計8回処理し、単回処理群では、処理日、処理4、29、36及び43日後に果実が収穫され、複数回処理群では、最終処理7及び14日後に果実が収穫され、植物体内運命試験が実施された。

単回処理群では、果実表面から初回処理日に総処理放射能(TAR)の93%、43日後に19%TAR回収された。果皮からは29日後に最高8.2%TAR、さらにその有機溶媒可溶性画分として処理日に98%TAR認められたが、43日後には36%TRRに減少した。また、水溶性画分には、4日後に18%TRR認められ、43日後には54%TRRへと増加した。果肉における残留放射能は、処理直後に0.04%TAR認められ、29日後には16%TARに達した後、徐々に減少した。主要成分は、親化合物、C及びDであった。

複数回処理群では、最終処理7日後の果実で8.04 mg/kg、14日後には4.52 mg/kgの残留放射能が認められた。14日後の果肉からは0.67 mg/kg(15%TRR)認められ、そのうち82%は水溶性であった。主要成分として親化合物が61%TRR、Cが22%TRR、他にB、D及びEが認められたが、いずれも7%TRR未満であった。14日後に採取された果皮からは、主要成分として親化合物が16%TAR、Dが1.4%TAR認められた。

りんごにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解によるBの生成、メチルチオ基の酸化によるDの生成、Bのメチルチオ基の酸化によるCの生成、Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であると考えられた。(参照4)

(2) レタス及びトマト

レタス及びトマトの苗(品種不明)に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $1.12 \text{ kg ai}/\text{ha}$ 処理し、植物体内運命試験が実施された。

レタスでは処理1日後に9%TAR認められたが、14日後には44%TARに増加した。トマトでも同様の傾向が見られ、処理1日後には3%TARであったが、14日後には52%TARに増加した。

レタス及びトマトから主要代謝物として親化合物、B、C及びDが認められた。親化合物及びいずれの代謝物も14日後には3%TAR以下に減少した。

レタス及びトマトにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解によるBの生成、メチルチオ基の酸化によるDの生成、Bのメチルチオ基の酸化またはDの加水分解によるCの生成であると考えられた。(参照4)

(3) トマト

トマト苗(品種不明)を培養液中もしくは土壌で生育させ、第一果実の成熟期に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $1.12 \text{ kg ai}/\text{ha}$ で培養液もしくは土壌に処理し、培養液処理群では処理1及び7日後、土壌処理群では処理7、14、28及び56日後に収穫され、植物体内運命試験が実施された。

培養液処理群では、処理1日後に果実から0.007未満~0.013 mg/kg(親化合物換算)の残留放射能が認められ、7日後には0.013~0.036 mg/kgが認められた(分析部位不明)。

土壌処理群では、処理7日後に0.007 mg/kg未満、14日後に0.022 mg/kg、28日後に0.066 mg/kg、56日後に0.025 mg/kgの残留放射能が認められた。(参照4)

(4) 水稻

移植132日後の水稻(品種不明)に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $2.24 \text{ kg ai}/\text{ha}$ となるように葉面散布し、さらに一部の水稻には9日後に同用量で2回目の散布が行われ、植物体内運命試験が実施された。

単回処理群及び2回処理群のいずれにおいても主要代謝物はDで、36~47%TRR認められた。他にはBの抱合体が4~15%TRR、Cが3~6%TRR、Cの抱合体が8~11%TRR、Eの抱合体が3~5%TRR認められた。

水稻における主要代謝経路はりんごと同様であった。(参照4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

微砂質壤土(pH 5.5、有機物質含量1.8%、非滅菌土壌)に ^3H -メチオカルブ及び $[car-^{14}C]$ メチオカルブの混合物(1:11)を $0.26 \text{ mg}/\text{kg}$ となるように処理後、17日間インキュベーションして好氣的土壌中運命試験が実施された。

いずれの標識体においても親化合物が最も多く検出され、他にはDが試験終了時に15%TAR検出された。また、カルバマート部位の変化が認められた。非滅菌土壌を用いた試験のため、分解の要因として土壌微生物による分解が含まれると推察された。(参照5)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

6種の滅菌土壌(壤質砂土:pH 7.8、砂質壤土:pH 7.6、4種類の壤土:pH 4.1~7.7、いずれも微生物活性維持のため、とうもろこしを30°Cで6週間栽培した土壌)に $[car-^{14}C]$ メチオカルブを10または100 mg/kgとなるように処理し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

カルバマート部位が CO_2 へと無機化される反応が認められた。この反応は、酸性土壌(壤土)で最も遅く(8%)、アルカリ性土壌(砂質壤土)で最も

速やかであった(99%)。中性土壌における推定半減期は約1カ月であった。

好氣的土壌中における主要分解経路は、アルカリ性土壌(砂質埴壤土)においては速やかな加水分解、酸性土壌(壤土)においては緩やかな酸化が認められた。(参照5)

(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メチオカルブを1.5 mg/kgとなるように砂壤土に処理し、24°Cで217日間インキュベーションして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、試験開始14日後には一部の土壌にpH5の水を添加し、窒素条件下でインキュベーションして嫌氣的土壌中運命試験も合わせて実施された。

好氣的土壌中における推定半減期は17.7日で、試験終了時に認められた親化合物は3% TARであった。主要分解物としてDが29日後に30% TAR認められたが、最終採取時には2% TARに減少した。加水分解によりCが64日後に18% TAR認められたが、最終採取時には7% TARに減少した。 $^{14}\text{CO}_2$ は徐々に増加して、14日後に34% TAR認められた。少量ではあったがBの生成も認められた。

好氣的土壌中における主要分解経路は、メチルチオ基の酸化によるDの生成、カルバマート部位の水酸化及びメチルチオ基の酸化によるGの生成、Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であると考えられた。

嫌氣的土壌中における推定半減期は64日で、少量ではあったがBの生成が認められた。好氣的条件下における主要分解物であるDの生成は、嫌氣的条件下に変更した後はほとんど認められなかった。(参照5)

(4) 嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メチオカルブを2 mg/Lとなるように、グルコースを添加した池水で湛水した微砂質埴壤土(同じ池の底質)に添加し、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は3日以内であった。放射能は土壌相で多く認められ、試験3日後に30% TAR、1週間後には50% TARに増加した。試験112日後には非抽出性残留物が72% TAR認められた。分解物としてBのみが認められた。

(参照5)

(5) 土壌表面光分解試験

^{14}C -メチオカルブ(溶媒:酢酸エチル)を滅菌した砂壤土表層(pH 6.6、有機物質含量1.45%)に9.1 mg/kgとなるように添加し、自然太陽光下でインキュベーションして土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は光照射区で28日、暗所対照区では81日であった。

主要分解物であるDは30日後に23% TAR認められた。Dの自然太陽光下における推定半減期は、21日であると推察された。(参照5)

(6) 土壌吸脱着試験①

メチオカルブを用いて、壤土について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は530であった。脱着試験では17~22%の脱着が認められた。(参照5)

(7) 土壌吸脱着試験②

^{14}C -メチオカルブを用いて、4種類の海外土壌(砂土、壤質砂土、微砂質埴壤土及び埴壤土)について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は410~1,000、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は680~1,550であった。(参照5)

(8) 土壌吸脱着試験(分解物C)

分解物Cを用いて、4種類のドイツ土壌(壤質砂土、砂土、微砂質埴壤土及び埴壤土)について土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は27~101、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は62~257であった。(参照5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -メチオカルブを、10 mg/Lの濃度でpH5、7及び9の各滅菌リン酸緩衝液に添加し、25°Cで30日間インキュベーションして加水分解試験が実施された。

メチオカルブの推定半減期はpH5で321日、pH7で24日、pH9で0.21日であった。

pH5の緩衝液中では、試験期間を51日間延長しても90% TAR以上のメチオカルブが認められた。主要分解物であるBの生成は、中性(pH7)からアルカリ性(pH9)にかけてより速やかであった。少量ではあるがCの生成がすべての条件で認められた。(参照5)

(2) 水中光分解試験

^{14}C -メチオカルブを、pH5の緩衝液(組成及び処理量不明)に添加し、25°C、米国ケンタッキー州の冬の太陽光下で30日間インキュベーションして水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、メチオカルブは照射下で 84%TAR、暗所対照区で 95% TAR の残留が認められた。主要分解物は D と同定された。

メチオカルブの推定半減期は、照射下では 88 日、暗所対照区では 238 日であった。作物生育期における推定半減期は約 2 カ月であると考えられた。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メチオカルブ原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 3、6)

表 1 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒	
		雄	雌		
経口	ラット 雄 1 または 3 匹	100	—	トラガカント ・水	
	ラット 雄 1、3 または 5 匹	100	—	トラガカント ・水懸濁液	
	SD ラット	130	135	EtOH・PG	
	SD ラット 雌 25 匹	—	~100	EtOH・PG	
	Wistar ラット 雄 10 匹	87	—	Tween 80・ Tylose	
	Sherman ラット 雌 5 匹	70	60	ビーナッツ油	
	SD ラット 雌雄各 4 匹	46 ²⁾	47 ²⁾	EtOH・PG	
			30		
	SD ラット 雌 5 匹		—	49	PEG
			—	9	PEG
			—	22	EtOH・PG
			—	16	EtOH・PG
			—	57	PEG
	SD ラット 雌 5 匹	—	16	PEG	

	—	31	EtOH・PG
	—	14	EtOH・PG
ラット 雌雄各 10 匹	82.8	94.9	PEG
SD ラット 雌雄各 5 匹	15	31	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	13	32	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	14	16	PEG
	51 ²⁾	79 ²⁾	PEG
SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	74.56 ²⁾	75.71 ²⁾	PEG
	10	10.85	
	50.79 ²⁾	64.72 ²⁾	
	10.75	14.14	
	42.55 ²⁾	41.3 ²⁾	
SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	13.15	10.84	PEG
ラット 雄 10 匹	33.2	—	PEG
	30.6	—	
	35	—	
	28	—	
	35.1	—	
ラット 雌雄各 10 匹	22	24	PEG
SD ラット 雌雄各 10 匹	33	47	Carbowax
ラット 雄 10 匹	22.1	—	PEG
ラット 雄 5 または 10 匹	17	—	Cre. EL/水
ラット 雄 5 匹	19	—	PEG
	26	—	Cre. EL/水
マウス 雄 15 匹	52.3	—	水及び 有機溶媒
ウサギ 2 匹		>25	不明
モルモット 雄 4 匹	14.12	—	EtOH・PG
モルモット 雄 4 匹	12.19	—	EtOH・PG
モルモット 雄 25 匹	40	—	EtOH・PG
モルモット 雌 5 匹	—	50~100	乳化剤・水
ビーグル犬 雌 1 または 2 匹		≤25	乳化剤・水
雑種犬 雌雄各 2 匹		~25.4	ゼラチン カプセル

経皮	ラット	>1,000		Oil
	SD ラット 雄 10 匹	>200	—	EtOH・PG
	SD ラット 雌 10 匹	—	>300	EtOH
	Wistar ラット 雄 5 匹	350~400	—	イソプロパノール
	Sherman ラット 雌雄	>2,000	>2,000	キシレン
	ラット 雄 5 匹	>500	—	PEG
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	PEG
腹腔	NZW ウサギ 雌雄各 4 匹	>2,000	>2,000	生理食塩水
	マウス 雌雄各 40 匹	6	5.5	EtOH・PG
	SD ラット 雌雄各 40 匹	35	30	
	SD ラット 雌	—	25	EtOH・PG
	ラット 3 匹	100	—	トラガカント・水
	ラット 3 または 5 匹	100	—	トラガカント・水
	Wistar ラット 雄 5 匹	43	—	Tween 80-tylose
吸入	モルモット 雄 30 匹	17		不明
	Carworth マウス 雌 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		
		—	>39	EtOH
	SD ラット 雌雄各 4 匹	>20,000 ³⁾	>20,000 ³⁾	不明
	SD ラット 雌 10 匹	—	>39	EtOH
	ラット 雄 20 匹	—	>450 ³⁾ >397	アルコール: PEG= 1:1
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>322	>322	EtOH: PEG =1:1
	SD ラット 雌雄 10 匹	585	433	不明
SD ラット 雌雄 10 匹	1,208 ³⁾	1,144 ³⁾	不明	

1) 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、2)非絶食、3)1時間暴露、
—: 該当なし、EtOH: エタノール、PEG: PEG 400、PG: PG 400、Cre.: クレモホア

メチオカルブの代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 3、6)

表 2 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与経路	動物種 性別・匹数*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌 4 匹	—	>1,000	PG/EtOH
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
C	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
D	経口	ラット 10 匹	42.9		PEG
		SD ラット 雌雄各 5 匹	9	7	PEG
		SD ラット 雌雄各 10 匹	6	8	PEG
E	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000	—	PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
F	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>112	>112	Carbowax
G	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>160	>160	Carbowax
H	経口	ラット 10 匹	>1,000		PEG
I	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>112	>112	Carbowax

*: 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、—: 該当なし、
EtOH: エタノール、PEG: PEG 400、PG: PG 400、NS: 記載なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）〈参考データ〉

白色レグホンニワトリ（一群雌 20 羽）を用いた 2 回強制経口〔原体：380 mg/kg 体重 (LD₅₀ 相当)〕投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。2 回目の投与は、1 回目の投与 3 週間後に実施し、2 回目の投与後 3 週間の観察期間を設けた。また、検体を投与する前には硫酸アトロピン（50 mg/kg 体重、溶媒：生理食塩水）を筋肉内投与した。陽性対照として、TOCP（375 mg/kg 体重、溶媒：らっかせい油）投与する群（5 羽）を設けた。陰性対照群は設けなかった。

メチオカルプの 1 回目の投与後短時間に“軽度の異常行動”（詳細不明）及び投与 1 日目に嗜眠が認められた。その後 2 羽が死亡（時期不明）した。2 回目の投与後、同様の“症状”が認められ、さらに 2 羽が死亡した。投与群の動物に運動失調及び麻痺は認められなかった。一方、陽性対照群では、不安定歩行、運動失調及び跛行等の遅発性神経毒性の症状が、投与 7 日後から認められ、その後の観察期間中に重度の麻痺に進行した。

剖検において、肉眼的病変は認められなかった。

検査した投与群の動物 10 羽のうち 9 羽に、一箇所または数箇所の神経組織に血管周囲性円形細胞浸潤（軽微）が認められた。陰性対照群のデータが入手できなかったため、この病変の意義は不明であった。陽性対照群においては、5 羽のうち 4 羽に坐骨神経における神経線維の微小な変性、ミエリン鞘の空泡状拡張、シュワン細胞増殖、好酸性小体の形成及び血管周囲性円形細胞浸潤が認められた。

本試験において、メチオカルプは白色レグホンニワトリに遅発神経毒性を誘発しないと考えられた。しかし、陰性対照群と詳細な比較ができないため、本試験の信頼性は低いと考えられた。（参照 3）

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ならびにラット、ウサギ（系統不明）及び NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 3、6）

モルモット（BOR：DHPW）及び Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 3、6）

10. 亜急性毒性試験

(1) 27 日間亜急性毒性試験（ラット）

アルビノラット（匹数、雌雄不明）を用いた強制経口（原体：0 及び 3/4 mg/kg 体重）投与による 27 日間亜急性毒性試験が実施された。3 mg/kg 体重投与群については、投与開始 4 日後から 4 mg/kg 体重/日に増量した。3 匹/群の動物を毎週と殺し、赤血球 ChE を測定した。

赤血球 ChE 活性は投与 14 日後に 80%阻害され、試験終了時に 50%阻害された。その後の観察期間において赤血球 ChE 活性阻害の回復は緩慢であり、42 日間の観察終了時まで、正常値に戻らなかった。投与群の動物にコリン作動性症状は認められず、体重増加量も正常であった。

本試験は一用量だけの試験であるため、無毒性量は設定できなかった。（参照 3）

(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日群において、コリン作動性症状が短時間認められたが、症状の種類、発現時期等詳細は不明であった。同群の雌雄において、投与期間中赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(3) 16 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、5、10 及び 50 ppm）投与による 16 週（112 日）間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄いずれの投与群においても、脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。その他の検査項目（一般状態、体重値、摂餌量、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査所見）においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 50 ppm（雌雄：5.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

(4) 60 日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考データ〉

SD ラット（一群雌 5 匹）を用いた腹腔内（原体：0、5、10 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：10%エタノール及び 80%PEG）投与による 60 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与期間中の死亡率は、15 mg/kg 体重/日投与群で 100%、10 mg/kg 体重/日投与群で 60%であった。10 mg/kg 体重/日投与群では、わずかな体重増加が認められた。さらに、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、重度のコリン作動性症状（詳細不明）が認められたが、数時間で完全に回復した。5 mg/kg 体重/日投与群においては、体重増加量ならびに脳及び顎下腺 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかったが、これらの結果を支持するデータは提供されなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例が認められたので、

無毒性量は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。しかし、いくつかの検査項目のデータ及び一般状態の情報の欠如のため、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3)

(5) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 [原体 (エアロゾール) : 0.1、0.4 及び 1.6% (0、20、80 及び 320 mg/m³ 相当)、6 時間暴露/日] 暴露による 3 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。吸入暴露した空気中の検体の実濃度は 0、6、23 及び 96 mg/m³ であった。対照群として、空気のみ、陰性対照群及び 20 mL の溶媒を暴露する溶媒対照群を設定した。

96 mg/m³ 暴露群において、筋肉の震えが暴露 5 及び 6 日後から試験終了時まで認められた。同群において、雄の体重値が減少し、陰性対照群に比して有意に低い値で推移した。雌の体重値も減少し、暴露 3 週時には溶媒対照群に比して有意差が認められた。23 mg/m³ 以上暴露群の雄及び 96 mg/m³ 暴露群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、23 mg/m³ 以上暴露群の雄及び 96 mg/m³ 暴露群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 6 mg/m³、雌で 23 mg/m³ であると考えられた。(参照 3、6)

(6) 14 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) <参考データ>

チンチラウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 14 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

なお、本試験においては ChE 活性は測定されていない。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、雌雄とも無毒性量は本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。しかし、病理組織学的検査が実施されていないので、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3、6)

(7) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、60、150 及び 375 mg/kg 体重/日、6 時間暴露/日、溶媒: 生理食塩水) 投与による 21 日間亜急性経皮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 3 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、375 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 60 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

表 3 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
375 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	
150 mg/kg 体重/日 以上	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
60 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) ② <参考データ>

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日、6 時間暴露/日、溶媒: 生理食塩水) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制、摂餌量減少、血清中カルシウム及びビリルビン濃度減少が認められた。赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験は、21 日間亜急性経皮毒性試験① [10. (7)] の追加試験として実施されたが、目的は不明瞭であった。(参照 3)

(9) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ② (原体及び代謝物 D)

SD ラット (一群雌 15 匹) を用いた強制経口 (原体または代謝物 D: 0、0.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒: Carbowax) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

代謝物 D の 2.0 mg/kg 体重/日投与群において、投与開始後初めの 5 日間は散在性の振戦が認められたが、5 日以後は認められなかった。

メチオカルブの 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は投与第 1 週時のみに認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群では、赤血球 ChE 阻害は認められなかった。

代謝物 D の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与 30 分後の赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた (投与 1、3 及び 4 週時)。投与 4 時間後の赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は、2.0 mg/kg 体重/日投与群で、投与第 1 及び 2 週時、0.5 mg/kg 体重/日投与群で投与 2 及び 4 週時に認められた。

脳 ChE 活性については測定されていない。

本試験において、メチオカルブの 2.0 mg/kg 体重/日投与群及び代謝物 D の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量はメチオカルブ投与群で 0.5 mg/kg 体重/日、代謝物 D 投与群で 0.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>

ラット (FB30系、一群雌雄各4匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10及び30 mg/kg 体重/日) 投与による6カ月間 (24週間) 慢性毒性試験が実施された。

30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、RBCの増加、WBCのわずかな変化、AST及びALTの増加が投与10週後に認められたが、投与24週後の検査では認められず、これらの変化は毒性影響とは考えられなかった。

データが限られ、統計処理も実施されていないので、データの信頼性は低い、他の長期毒性試験のデータの参考になると考えられた。(参照3)

(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各2匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100及び250 ppm) 投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

250 ppm 投与群において、雌雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加 (雌雄不明) が認められた。

本試験においては、一般状態観察データが不足し、データが限られていること及び一群の供試動物数が少ないことから、無毒性量設定根拠資料としては不適切であると考えられた。(参照3)

(3) 2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、15/5、60及び240 ppm) 投与による2年間慢性毒性試験が実施された。15 ppm 投与群においては、投与15日後までは15 ppm 添加飼料を与えたが、血漿 ChE 活性阻害が認められたので、投与3週後からは5 ppm 添加飼料を与えた。

赤血球及び脳 ChE 測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

240 ppm 投与群の雌雄及び60 ppm 投与群の雌において、摂餌量の減少が認められたが、体重増加量に影響は認められなかったので、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、240 ppm 投与群の雌雄で軽度の後肢麻痺、振戦、片方または両後肢の麻痺、注意力低下及び嘔吐が認められたので、無毒性量は雌雄とも60 ppm (雌雄: 2.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照3、6)

(4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌雄各24匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、50及び100 ppm) 投与による80週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

100 ppm 投与群の雌において血漿及び顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

剖検時、対照群の雌以外の試験群において、肺の肝変化及び化膿性肺炎が、水腫及び膿瘍の形成を伴って認められ、病理組織学的に気管支肺炎と判断された。これらは、このラットコロニーに固有のウィルス性肺炎の結果生じた病変であると考えられた。また、100 ppm 投与群の雌以外の対照群及び投与群のほとんどの動物に、間質性腎炎と蛋白円柱が観察された。これらの変化も検体投与の影響とは考えられなかった。

赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌で顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm (約5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。しかし、本試験については、統計学的比較を実施していないこと、雄の ChE 活性阻害に関連するデータが限られていること、死亡率が高く、試験期間中、呼吸器系及び腎臓の感染症のため、ほとんどの動物が疲弊していると考えられることから、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照3)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各60匹) を用いた混餌 (原体: 0、67、200及び600 ppm) 投与による2年間慢性毒性/発がん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4に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、いずれの検査値も20%未満であった。脳 ChE 活性については、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球数減少及び網状赤血球数増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも67 ppm (雄: 3.27 mg/kg 体重/日、雌: 4.98 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3)

表4 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・GDH 減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・精巢比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Bil 減少 ・血清尿素増加 ・脾絶対及び比重量減少
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・T.Bil 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少、網状赤血球数増加
67 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(6) 2年間発がん性試験 (マウス)

BOR:CFW1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、67、200 及び 600 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、試験終了時の雄の死亡率は、用量依存性はないものの、200 及び 67 ppm 投与群で対照群に比して有意に高かった。また、雌においては対照群の死亡率が最も高く、試験終了時には 16% の動物しか生存していなかった。

200 ppm 以上投与群の雌雄で ALT の増加、67 ppm 以上投与群の雌で WBC の増加が認められた。

脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。赤血球 ChE 活性は測定されていない。

本試験における無毒性量は、雄で 67 ppm (14.6 mg/kg 体重/日)、雌で 67 ppm (19.8 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

FB 30 ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、100 及び 300 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

300 ppm 投与群の P 世代及び F₁ 世代で、妊娠率の低下及び産児数の減少、F₁ 世代で哺育 4 週間の哺育児生存率の低下がみられたが、統計学的有意差はなく、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本試験において、300 ppm 投与群で親動物及び児動物のいずれにも毒性所見が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 300 ppm (30 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 3、6)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

FB 30 ラット (一群雌 19~20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%トラガカント懸濁液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制が認められ、胎児に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 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 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 3、6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①<参考データ>

NZW ウサギ (一群雌 17~19 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、1、

3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 及び 0.5%Tween 80 を含む蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加抑制及び投与後のコリン作動性作用 (呼吸数増加、振戦、流涎/咀嚼行動、縮瞳、落ち着きのなさ、緊張、虚脱) が、同群の胎児に肝臓の退色斑 (9.2%) が認められた。この退色斑の生物学的意義については明らかでないが、発生頻度は対照群の 3.5 倍、背景対照データの 17 倍であった。組織学的検査は実施されていないが、肝障害に伴う変化である可能性も考えられた。胎児の肝葉数及び肝葉の癒着に関するデータは示されていない。

試験期間中切迫と殺または死亡した動物 16 匹 (0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 6、4、3 及び 3 匹) のうち、8 匹において、剖検時呼吸器系の感染症、胃腸障害または気管内誤投与が認められた。しかし、検体投与の影響は認められず、繁殖能に関する検査項目においても群間に有意差は認められなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎児に肝臓の退色斑が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 3 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 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

チンチラウサギ (一群雌 17~19 匹) の妊娠 6~18 日に経皮 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、6 時間暴露/日、溶媒: 1%クレモホア水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重が、50 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢趾節骨の骨化遅延が認められた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、50 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延が認められたため、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 3)

1 3. 遺伝毒性試験

メチオカルブ (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

試験結果は表 5 に示されているとおり、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験以外は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験は陽性であったが、同一の指標を

充分高用量まで試験した小核試験において陰性であるため、メチオカルブに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3、6)

表 5 遺伝毒性試験概要 (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>Escherichia coli</i> (W3110, K12p, 3478 株)	625~5,000 µg/7 ⁺ レト (-/+S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	4~2,500 µg/7 ⁺ レト (-/+S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~12,500 µg/7 ⁺ レト (-/+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 (CHO-WBL)	9.94~100 µg/mL (+S9) 98.4~508 µg/mL (+S9) 4.92~50.8 µg/mL (-S9)	陽性
遺伝子突然変異試験 (HGPRT 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄)	2.5~60 µg/mL (+S9) 1.25~30 µg/mL (-S9)	陰性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	4.0~40.0 µg/mL (+S9) 2.0~20.0 µg/mL (-S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 (SD ラット、雌雄)	0.1~100 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i> 小核試験	NMR1 マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 4 または 5 匹)	5、10、20 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
優性致死試験	NMR1 マウス (一群雌雄各 50 匹)	6 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

1.4. その他の試験

(1) 30 日間神経毒性試験 (脱髄形成の検討) (ニワトリ)

ニワトリ [系統不明、一群雌 8 羽 (4 羽は投与 30 日後 (試験終了日) に剖検し、4 羽は投与終了後 30 日間の回復期間後剖検。)] を用いた混餌 (原体 : 0、200、400 及び 800 ppm) 投与による 30 日間神経毒性試験が実施され、検体投与により脱髄が生じるか病理組織学的に検討された。

いずれの投与群の動物においても、ミエリンの変性及び ChE 活性阻害による症状も認められなかった。

本試験において、メチオカルブの 800 ppm の 30 日間の混餌投与において、神経に毒性変化は生じないと考えられた。(参照 3)

(2) 免疫毒性試験 (*in vitro*)

マウス T 細胞 (CTLL2、IL2 依存性増殖を示す) を用いて、メチオカルブ

投与による増殖活性阻害を検討する試験が実施された。

CTLL2 細胞を、ヒトリーコンビナント IL2 及びメチオカルブ (原体 : 0、0.5、5.0 及び 50 µM、: 溶媒 0.2M アセトン) の存在下で 16 時間培養し、³H-チミジンの取り込みを指標として、CTLL2 細胞の増殖活性が検討された。

その結果、メチオカルブ 50 µM で 80% の増殖活性阻害が認められた (代謝活性化系非存在下)。他の濃度では増殖活性阻害は認められなかった。(参照 3)

(3) 皮膚刺激性試験 (ヒト)

メチオカルブのヒトに対する皮膚刺激性試験が実施された。

メチオカルブ (原体、用量不明) を含んだ脱脂綿 (乾燥したまま、または油または水で湿らせた状態) が 8 人 (年齢、性別不明) の前腕部に 8 または 24 時間貼付された。

その結果、貼付 8 時間後では、投与部位に刺激による症状が数人に認められた。貼付 24 時間後では、すべてのヒトの投与部位に炎症及び腫脹が認められた。これらの結果から、メチオカルブはヒトの皮膚に対して刺激性を示した。しかし、情報が限られており、刺激の程度または溶媒 (油) の皮膚反応に対する影響について言及できず、本試験の信頼性は低いと考えられた。

(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メチオカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

ラット、乳牛及びニワトリにおける動物体内運命試験の結果、メチオカルブをラットに投与後 48 時間には、70~90% TAR が尿中から排泄された。乳牛では 144 時間後に 96% TAR が尿中から排泄され、糞中及び乳汁中からはほとんど認められなかった。ニワトリでは 96 時間後に 85% TAR が排泄され、試験期間を通して卵中における残留放射能は 0.1 mg/kg 未満であった。いずれの動物においても代謝物として B、C、E 等が認められた。

りんご、レタス、トマト及び水稲における植物体内運命試験の結果、メチオカルブの残留性は低く、可食部への移行性は低いと考えられた。植物体内でメチオカルブは広範に代謝され、水稲では代謝物 D が 36~47% TRR 認められているが、他の植物から検出された親化合物、代謝物ともに低濃度であった。

各種毒性試験結果から、メチオカルブ投与による影響は、主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。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、農産物中の暴露評価対象物質をメチオカルブ及び代謝物 D と設定した。

各試験における無毒性量等は表 6 に示されている。

マウスを用いた 2 年間発がん性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量における白血球数の増加は軽度であることから、無毒性量は最小毒性量 (19.8 mg/kg 体重/日) 付近であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量で認められた赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) は、投与第 1 週時のみであったこと、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の試験においては、より高い用量で無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 3.27 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.4 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 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.024 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

なお、豪州では、イヌの 2 年間慢性毒性試験において、60 ppm (2.4 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で血漿 ChE 阻害が認められたため、無影響量 (NOEL) を 0.2 mg/kg 体重/日とし、この値を ADI の設定根拠とした。一方、農薬専門調査会では血漿 ChE 阻害は毒性影響とはみなさないため、9.6 mg/kg 体重/日で認められた後肢麻痺等を根拠に無毒性量 (NOAEL) を 2.4 mg/kg 体重/日と判断した。このことから、農薬専門調査会における ADI は豪州の 10 倍となっている。また、JMPR では、文献 (参照 10) に基づく平均値から求めた検体摂取量 1.5 mg/kg 体重/日を用いている。

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6 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⁾		
			JMPR	豪州	食品安全委員会
ラット	4週間 亜急性 毒性試験 ①	0, 1, 3, 10		雄: 3 雌: 3	雄: 3 雌: 3
	4週間 亜急性 毒性試験 ②	0, 0.5, 2.0 (雌のみ)		雌: 0.5	雌: 0.5
	16週間 亜急性 毒性試験	0, 5, 10, 50 ppm 0, 0.5, 1.0, 5.0	顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)	顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)	毒性所見なし
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 67, 200, 600 ppm 雄: 0, 3.27, 9.3, 29 雌: 0, 4.98, 13.9, 42	雌雄: 血液学的検査結 果 (発がん性は認められ ない)	雌雄: 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められ ない)	雌雄: RBC 減少及び 網状赤血球数増加等 (発がん性は認められ ない)
	3世代 繁殖試験	0, 30, 100, 300 ppm 0, 3, 10, 30	親動物及び児動物 30 親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 30 親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 30 親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0, 1, 3, 10	母動物: 3 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物: 3 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物: 3 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制 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 試験	0, 67, 200, 600 ppm 雄: 0, 14.6, 42.8, 132 雌: 0, 19.8, 57.0, 173	雄: - 雌: - 雄: MCHC 増加 雌: WBC 増加 (発がん性は認められ ない)	雄: - 雌: - 雄: MCHC 増加 雌: WBC 増加 (発がん性は認められ ない)	雄: 14.6 雌: - 雄: ALT 増加 雌: WBC 増加 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験②	0, 10, 50, 250	母動物: 50 胎児: 50 母動物: 体重増加抑制 等 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 50 胎児: 10 母動物: 体重増加抑制 等 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	母動物: 50 胎児: 10 母動物: 体重増加抑 制等 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)

イヌ	2年間 慢性毒性 試験	0, 15/5, 60, 240 ppm 0, 0.6/0.2, 2.4, 9.6	雄: 1.5 雌: 1.5 雌雄: 症状(軽度の後 肢麻痺、振戦、注意 力低下、嘔吐)	雄: 0.2 雌: 0.2 雄: 血漿 ChE 活性阻 害 (20%以上) 雌: 摂餌量減少及び血 漿 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄: 2.4 雌: 2.4 雌雄: 後肢麻痺、振戦、注 意力低下及び嘔吐
ADI			NOAEL: 1.5 SF: 100 ADI: 0.02	NOEL: 0.2 SF: 100 ADI: 0.002	NOAEL: 2.4 SF: 100 ADI: 0.024
ADI 設定根拠資料			イヌ 2年間 慢性毒性試験	イヌ 2年間 慢性毒性試験	イヌ 2年間 慢性毒性試験

ADI: 一日摂取許容量 NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 SF: 安全係数

1): 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

-: 無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学式
B	methiocarb phenol	3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenol
C	methiocarb phenol sulfoxide	3,5-dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenol
D	methiocarb sulfoxide	3,5-dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenyl N-methylcarbamate
E	methiocarb phenol sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenol
F	hydroxy methiocarb	3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenyl N-hydroxymethyl carbamate
G	hydroxy methiocarb sulfoxide	3,5-dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenyl N-hydroxymethyl carbamate
H	methiocarb sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl methylcarbamate
I	hydroxymethyl methiocarb sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl N-hydroxymethyl carbamate

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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)]
AST	アスパラギン酸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)]
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre.	クレモホア
EtOH	エタノール
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEG	ポリエチレングリコール
PG	プロピレングリコール
RBC	赤血球数
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
TRR	総残留放射能
WBC	白血球

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について
（URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-methiocarb-190206.pdf>）
- 3 Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) :
The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing
Methiocarb and their Associate Labels, Part A-D (2005)
- 4 Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) :
The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing
Methiocarb and their Associate Labels, Part C:Residues (2005)
- 5 Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) :
The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing
Methiocarb and their Associate Labels , Part D:Environmental (2005)
- 6 JMPR : Methiocarb (1998)
- 7 第 177 回食品安全委員会
（URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/index.html>）
- 8 第 26 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai26/index.html）
- 9 第 49 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html）
- 10 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental
Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide
Residues in Food (1990)