

農薬評価書

アルジカルブ

2011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.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	12
(4) イヌ.....	13
(5) ヤギ.....	13
(6) 乳牛①.....	13
(7) 乳牛②.....	14
(8) in vitro 代謝試験.....	15
(9) 代謝物 B (ラット).....	15
(10) 代謝物 B 及び D の混合物 (乳牛).....	15
(11) 代謝物 I (ラット).....	16
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) ばれいしょ.....	16
(2) てんさい.....	16
(3) わた.....	17
(4) らっかせい.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	18
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	18

(4) 好気的土壌中運命試験④	18
(5) 好気的及び嫌気的土壌中運命試験	18
(6) 土壌表面光分解試験	19
(7) 土壌吸着試験	19
(8) 土壌溶脱試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験①	19
(2) 加水分解試験②	20
(3) 水中光分解試験	20
(4) 好気的水中運命試験	20
(5) 嫌気的水中運命試験	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	22
(3) 急性毒性試験 (ヒト) ①	23
(4) 急性毒性試験 (ヒト) ②	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	25
(2) 5週間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 100日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(5) 30日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	26
(6) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(7) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	27
(2) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ①	27
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ②	27
(4) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>	27
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	28
(6) 2年間発がん性試験 (ラット)	28
(7) 18か月間発がん性試験 (マウス) ① <参考データ>	28
(8) 18か月間発がん性試験 (マウス) ②	29
(9) 18か月間発がん性試験における腫瘍発生頻度の再評価	29

(10) 2年間発がん性試験 (マウス)	30
(11) 28か月間経皮発がん性試験 (マウス)	30
(12) 代謝物 B を用いた 6か月間慢性毒性試験 (ラット)	30
(13) 代謝物 B を用いた 2年間慢性毒性試験 (ラット)	31
(14) 代謝物 B 及び D の混合物を用いた 2年間慢性毒性試験 (ラット) ...	31
1.2. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 3世代繁殖試験 (ラット) ① <参考データ>	31
(2) 3世代繁殖試験 (ラット) ②.....	31
(3) 2世代繁殖試験 (ラット)	32
(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	33
(5) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考データ>	34
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
(7) 発達神経毒性試験 (ラット)	34
1.3. 遺伝毒性試験.....	35
Ⅲ. 食品健康影響評価	37
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	43
・別紙 2: 検査値等略称	44
・参照	45

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関係－

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（アルジカルブを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

－残留基準設定関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2007年 8月 21日 厚生労働大臣から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0821004号）、関係書類の接受（参照4～12、14）
- 2007年 8月 23日 第203回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 2月 13日 第29回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2009年 4月 22日 第50回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 6月 25日 第291回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 25日 から7月24日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 1日 追加資料受理（参照15）
- 2011年 4月 15日 第71回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 13日 第72回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 6月 22日 第73回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 7月 12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
- 2011年 7月 14日 第390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)	(2009年6月30日まで)
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
本間清一
見上 彪

野村一正
畑江敬子
本間清一

畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
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3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)

三枝順三
佐々木有

西川秋佳**
布柴達男

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

根岸友惠
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

* : 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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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
根岸友惠
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
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博

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
永田 清
長野嘉介*

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

カーバメイト系殺虫剤である「アルジカルブ」(CAS No.116-06-3)は、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おり、各種資料(JMPR、米国及び豪州)を用いて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、イヌ、ヤギ及び乳牛)、植物体内運命(ばれいしょ、てんさい、わた及びらっかせい)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ、モルモット及びヒト)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びニワトリ)、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(ラット及びマウス)、2及び3世代繁殖(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。

試験結果から、アルジカルブ投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響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又は最小毒性量の最小値は、ヒトの急性毒性試験(二重盲検試験)における女性の最小毒性量 0.025 mg/kg であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00025 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：アルジカルブ

英名：aldicarb (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メチル 2-(メチルチオ)プロピオンアルデヒド

O-メチルカルバモイルオキシム

英名：2-methyl-2-(methylthio)propionaldehyde

O-methylcarbamoyloxime

CAS (No. 116-06-3)

和名：2-メチル-2-(メチルチオ)プロパナル *O*-

[(メチルアミノ)カルボニル]オキシム

英名：2-methyl-2-(methylthio)propanal *O*-

[(methylamino)carbonyl]oxime

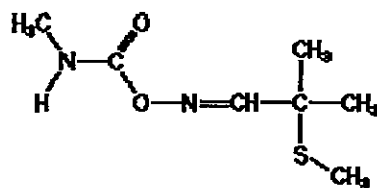
4. 分子式

$C_7H_{14}N_2O_2S$

5. 分子量

190.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

アルジカルブは、ユニオン・カーバイド社（現 バイエルクロップサイエンス社）により開発された、コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害作用を有するカーバメイト系殺虫剤である。浸透移行型土壌処理殺虫剤で、根から速やかに吸収された後、求頂的に移行する。

我が国での登録はなく、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

JMPR 資料 (1992 及び 2002 年)、米国資料 (2002、2005 及び 2007 年) 及び豪州資料 (2001 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
(参照 4~12)

各種運命試験 [II. 1~4] に用いたアルジカルブ及び代謝物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アルジカルブに換算した。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
[sme- ¹⁴ C]アルジカルブ	アルジカルブの S-メチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[pro- ¹⁴ C]アルジカルブ	アルジカルブの 2 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[nme- ¹⁴ C]アルジカルブ	アルジカルブの N-メチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[car- ¹⁴ C]アルジカルブ	アルジカルブのカルボニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
³⁵ S-アルジカルブ	アルジカルブの硫黄を ³⁵ S で標識したもの
[car- ¹⁴ C]代謝物 B	代謝物 B のカルボニル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
³⁵ S-代謝物 B	代謝物 B の硫黄を ³⁵ S で標識したもの
[sme- ¹⁴ C]代謝物 I	代謝物 I の S-メチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

CFE ラット (一群雄 6~8 匹) に、[sme-¹⁴C]アルジカルブ、[pro-¹⁴C]アルジカルブ又は[nme-¹⁴C]アルジカルブを 0.33 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。

各投与群における尿、糞及び呼気中排泄率は表 1 に示されている。

アルジカルブは胃腸管から速やかに吸収され、尿、糞及び呼気中に排泄された。[sme-¹⁴C]アルジカルブ及び[pro-¹⁴C]アルジカルブの投与後 4 日における総回収放射能は、それぞれ総投与放射能 (TAR) の 95 及び 96% で、そのうち約 90% が投与後 24 時間で回収された。[nme-¹⁴C]アルジカルブの投与後 11 日における総回収放射能は 80%TAR で、そのうち約 60% が投与後 24 時間で回収された。

[sme-¹⁴C]アルジカルブ及び[pro-¹⁴C]アルジカルブでは、主要排泄経路は尿中であり、糞及び呼気中への排泄は少なかった。一方、[nme-¹⁴C]アルジカルブでは排泄パターンがやや異なり、主として尿中 (43%TAR) 及び呼気中 (25%TAR) に排泄された。

主要代謝物は B (回収放射能の 36~82%) 及び E (31~33%) であり、

その他に F (2~4.3%) 及び C (0~1.0%) が検出された。(参照 11)

表 1 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[sme- ¹⁴ C] アルジカルブ	[pro- ¹⁴ C] アルジカルブ	[nme- ¹⁴ C] アルジカルブ
試料採取期間	投与後 4 日		投与後 11 日
尿 (ケージ洗浄液を含む)	85 ~ 95		43
糞	2.0	1.2	2.7
呼気 (¹⁴ CO ₂)	1.1	0.5	25
カーカス ¹			8 ~ 10

(2) ラット②

ラット (系統不明、一群雌 4 匹) に、³⁵S-アルジカルブ、[sme-¹⁴C]アルジカルブ、[pro-¹⁴C]アルジカルブ又は[car-¹⁴C]アルジカルブを 0.4 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 24 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

³⁵S-アルジカルブ、[sme-¹⁴C]アルジカルブ及び[pro-¹⁴C]アルジカルブでは、約 80%TAR が尿中に排泄されたが、[car-¹⁴C]アルジカルブでは約 60%TAR が呼気中に排泄され、尿中排泄量は約 30%TAR であった。いずれの投与群においても糞中排泄量は少なかった。

³⁵S-アルジカルブ、[sme-¹⁴C]アルジカルブ及び[pro-¹⁴C]アルジカルブ投与群の尿中における主要代謝物は、B (回収放射能の 20~23%)、E (9~12%) 及び G (6~8.5%) であった。その他に少量 (1%未満) の親化合物、C、D、F 及び H が検出された。[car-¹⁴C]アルジカルブ投与群の尿中からは B (19%) 及び D (0.3%) が検出された。(参照 11)

表 2 投与後 24 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	³⁵ S- アルジカルブ	[sme- ¹⁴ C] アルジカルブ	[pro- ¹⁴ C] アルジカルブ	[car- ¹⁴ C] アルジカルブ
尿	79.2	78.9	77.2	29.4
糞	平均 1.4			
呼気 (¹⁴ CO ₂)				61.5

/: 測定せず

(3) ラット③

ラット (系統不明、雌 12 匹) に、³⁵S-アルジカルブを 0.4 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。

主要排泄経路は尿中で、投与後 24 時間で 68%TAR、48 時間で 80%TAR が尿中に排泄され、糞中には投与後 24 時間で 3%TAR、投与後 4 日で

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)。

7%TAR 排泄された。投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄されたが、少量の体内残留放射能は尿中に緩慢に排泄され、尿中から放射能が消失したのは投与 24 日後であった。投与放射能は多くの組織に広く分布したが、組織中残留放射能濃度はいずれも低かった。

投与後 24 時間における尿中の主要代謝物は、B (回収放射能の 32%) 及び E (15%) であった。その他に少量の D、G 及び H (1~6%)、並びに親化合物、C 及び未知物質 A (1%未満) が認められた。投与後 24 時間における糞中では親化合物 (回収放射能の 39%) 及び B (22%)、並びに少量の D、E、F 及び G (1.5~7%) が検出された。(参照 11)

(4) イヌ

ビーグル犬 (雌 3 匹) に、非標識アルジカルブを 0.75 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間、投与 21 日目に [sme-¹⁴C]アルジカルブを、その後 10 日間非標識体を混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。

尿中への放射能の排泄量は 74%TAR であった。投与後 1 日の尿中における主要代謝物は、B (回収放射能の 19.1%)、D (8.7%)、E (12.2%) 及び F/H (4.5%) であった。(参照 11)

(5) ヤギ

アルパイン種の泌乳ヤギ (2 匹) に、[sme-¹⁴C]アルジカルブを 0.165 mg/kg 体重/日の用量で 11 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中であり、平均で 61.2%TAR 排泄された。糞中には 11.2%TAR、乳汁中には 1.1%TAR、呼気には 0.2%TAR 排泄された。その他に揮発性物質として 0.01%TAR、血液及び組織中で 0.1%TAR 未満の放射能が検出された。

乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与開始 11 日後の 0.12 µg/g であった。組織中の残留放射能濃度は、肝臓 (0.5~0.54 µg/g)、肺 (0.3~0.32 µg/g)、腎臓 (0.17~0.22 µg/g) 及び乳腺 (0.09~0.16 µg/g) で高かった。血中放射能濃度は、投与開始 9~11 日後に最高値 (0.07~0.1 µg/g) を示した。

尿中の主要代謝物は E、G 及び H であり、最大でそれぞれ回収放射能の 13.7、10.1 及び 14.8%検出された。乳汁及び組織中の主要代謝物は H であり、乳汁では回収放射能の 55.4~67.7% (0.0347~0.0536 µg/g)、組織中では 7.7% (肝臓) ~93.9% (大網脂肪) 検出された。(参照 11)

(6) 乳牛①

泌乳牛 (品種不明、1 頭) に、³⁵S-アルジカルブを 0.1 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。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間で 83%TAR、投与後 540 時間で 90%TAR が排泄された。糞及び乳汁中への排泄量は 3%TAR であった。

投与 3 時間後の尿中の主要代謝物は B(回収放射能の 58%)及び E(26%)で、その他に D、F 及び G (2~5%) が検出された。投与後 24 時間では、代謝物 H が回収放射能の 33%を占めた。

乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 3 時間後の 0.062 µg/g であった。乳汁中の主要代謝物は E (回収放射能の 34%)、G (28%) 及び B (16%) であり、その他に C、D、F 及び H (1~6%) が認められた。投与 96 時間後以降の乳汁中では H と 1 種の未知物質のみが検出された。

糞中では親化合物の他に B、C、D、E 及び H が同定された。糞中の主要成分は親化合物 (投与 24 時間後で 31%) であったが、代謝物 H は持続的に検出され、投与 36 及び 48 時間後でそれぞれ 35 及び 57%を占めた。

投与 3 時間後に採取した乳汁を濃縮し、ラット (系統不明、2 匹) に 3.5 mL/日 (アルジカルブ 1 µg に相当) の用量で 9 日間強制経口投与して、尿中排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

投与期間中におけるラットの尿中排泄量は 90%TAR、投与終了後 5 日までの排泄量は 96%TAR であった。投与期間初期の尿中の主要代謝物は B、E 及び G であり、その他に、乳牛の乳汁中では認められなかった未同定物質が 1 種が検出された。投与終了後のラットの尿中においても、代謝物 H は持続的に検出された (投与終了後 2~5 日で 37%)。(参照 11)

(7) 乳牛②

ホルスタイン種の泌乳牛 (3 頭) に、[sme-¹⁴C]アルジカルブを 0.006、0.027、又は 0.052 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中であり、投与開始後 1 日で 70%TAR、14 日で 90%TAR が排泄された。糞中排泄量は 0.5~3.5%TAR、乳汁中排泄量は 0.9~1.3%TAR であった。

尿中及び乳汁中の主要代謝物のプロフィールは単回投与 [1. (6)] の場合と同様で、B、D、E、F、G 及び H が検出された。

乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、0.052 mg/kg 体重/日投与群の投与開始後 1 日における 0.0153 µg/g であった。組織中残留放射能濃度は、0.052 mg/kg 体重/日投与群の肝臓で 0.163 µg/g、肺で 0.035 µg/g、胆汁及び腎臓で 0.016 µg/g であり、その他の組織では検出限界の 3 倍を超える濃度の放射能は検出されなかった。(参照 11)

(8) in vitro 代謝試験

マウスの肝臓及び腎臓のフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) を用いて、アルジカルブのスルホキシド化の最大代謝速度 (V_{max}) 及びミカエリス定数 (K_m) が求められ、肝臓及び腎臓における V_{max} (nmol NADPH/min/mg) はそれぞれ 710 及び 830、 K_m (μ M) はそれぞれ 196 及び 385 であった。

SD ラット (雄) の肝臓、腎臓及び肺のミクロソームとアルジカルブをインキュベートすることにより、代謝物 B の生成が認められた。ラットの肝臓、腎臓及び肺のミクロソームにおけるアルジカルブ代謝の V_{max} (μ mol/min/mg protein) は、それぞれ 5.41、39.5 及び 2.45、対応する K_m (μ M) は、184、1,050 及び 188 であった。(参照 11)

(9) 代謝物 B (ラット)

雌ラット (系統、匹数不明) に、[car- 14 C]代謝物 B 又は 35 S-代謝物 B を 0.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

各投与群における尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの標識体においても、投与放射能は投与後 24 時間で約 80% が排泄された。主要排泄経路は、[car- 14 C]代謝物 B では尿中及び呼気中であり、 35 S-代謝物 B では尿中であった。尿中代謝物のプロフィールは親化合物投与群と同様であったが、投与後 4 日で回収放射能の 12% 検出された未知物質 B (カーバメイトと推定される) は、親化合物投与群の尿中では検出されなかった。(参照 11)

表 3 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[car- 14 C]代謝物 B	35 S-代謝物 B
投与後 24 時間	尿	47.1
	糞	1.5
	呼気 (14 CO $_2$)	36.1
投与後 48 時間	尿	48.5
	糞	1.5
	呼気 (14 CO $_2$)	47.0

(10) 代謝物 B 及び D の混合物 (乳牛)

ホルスタイン種の泌乳牛 (2 頭) に、代謝物 B 及び D の等量混合物を 1、3 又は 5 ppm の用量で混餌投与 (1 ppm を 10 日間、次いで 3 ppm を 9 日間、その後は 5 ppm を 13 又は 27 日間) して、動物体内運命試験が実施された。

1 ppm 投与時には乳汁に代謝物 D は検出されなかった。3 又は 5 ppm 投与時には、乳汁中の代謝物 D の平均濃度はそれぞれ 0.0036 又は 0.006 µg/g であった。肝臓中の代謝物 D の濃度は検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 11)

(11) 代謝物 I (ラット)

Wistar ラット (雄 4 匹) に、[^{14}C]代謝物 I を 3.1 mg/匹 (10 mg/kg 体重に相当) 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 4 日で、尿中 (ケージ洗浄液を含む) に 61~87% TAR が排泄され、その大部分 (37~61%) が投与後 1 日で排泄された。尿中の主要代謝物は G (回収放射能の 86%) 及び H (10%) であった。(参照 11)

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

圃場栽培のばれいしょに、[^{14}C]アルジカルブを 3,400 g ai/ha の用量で植え付け時に畝土に処理し、処理 60 及び 90 日後の茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ茎葉及び塊茎における主要代謝物は表 4 に示されている。

いずれの試料においても親化合物は検出されず、主要代謝物として B、D、E 及び F が認められた。水溶性画分には茎葉で 1.30~1.81 mg/kg [総残留放射能 (TRR) の 27.2~29.8%]、塊茎で 0.42~0.52 mg/kg (30.7~65.7%TRR) が検出され、主要代謝物は J 及び K であった。(参照 10)

表 4 ばれいしょ茎葉及び塊茎における主要代謝物

主要代謝物	処理 60 日後				処理 90 日後			
	茎葉		塊茎		茎葉		塊茎	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
B	22.9	1.5	33.4	0.46	6.6	0.29	4.6	0.03
D	43.9	2.9	30.0	0.42	55.9	2.5	10.1	0.08
E	0.9	0.06	1.6	0.02	1.1	0.05	11.3	0.09
F	1.6	0.1	4.0	0.06	4.0	0.18	8.0	0.06

(2) てんさい

[^{14}C]アルジカルブを全面散布したてんさいでは、根部及び茎葉における主要代謝物は B 及び D であり、散布 90~140 日後で 9.8~30.8%TRR 検出された。親化合物は検出されなかった。なお、回収放射能の最高 74%が水溶性画分に分布していたが代謝物の同定はされなかった。(参照 10)

(3) わた

わたの植え付け時に、[$\text{smc-}^{14}\text{C}$]アルジカルブを 1,120 g ai/ha の用量で畝土に処理（単回処理）、さらに、その 58 日後に追加の 2,240 g ai/ha を側条処理（追加処理）して植物体内運命試験が実施された。

茎葉において、単回処理で親化合物は処理 9～37 日後まで検出された（0.4～2.2 mg/kg）が、その後は検出されなかった（0.1 mg/kg 未満）。茎葉中の主要代謝物は B 及び D であり、最高値はそれぞれ 148 mg/kg（処理 9 日後）及び 39.2 mg/kg（処理 22 日後）であった。また、追加処理により、親化合物は 65～72 日後に 0.1～0.2 mg/kg 検出され、主要代謝物の B 及び D の最高値はそれぞれ処理 86 日後の 25.5 及び 16.2 mg/kg であった。その他に E、F、G、H 及び K が少量検出された。なお、ガラス温室で別途実施された試験において、水溶性画分の主要代謝物として J がグルコシド抱合体で認められた。（参照 10）

(4) らっかせい

圃場栽培のらっかせいに、[$\text{smc-}^{14}\text{C}$]アルジカルブを 6,720 g ai/ha の用量で処理して、植物体内運命試験が実施された。

処理 98 日後のらっかせいにおける主要代謝物は表 5 に示されている。

いずれの試料においても親化合物は検出されなかった。各部からの回収放射能の主要成分は B、D 及び K であり、いずれも最大値は茎葉で認められた。その他に E、F、G 及び H が少量検出された。（参照 10）

表 5 処理 98 日後のらっかせいにおける主要代謝物

主要代謝物	茎葉		根部		種子		殻		子房柄	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
B	5.3	0.19	4.0	0.04	1.7	0.01	3.2	0.02	2.6	0.02
D	15.1	0.54	2.6	0.03	3.3	0.02	7.1	0.04	5.6	0.04
K	6.7	0.24	1.2	0.01	1.1	0.01	2.5	0.01	3.1	0.02

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

埴壤土にアルジカルブを 0.05、0.2 又は 0.5 mg/kg の用量で処理し、23～32℃で 13 週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。

土壌中残留物（アルジカルブ、分解物 B 及び D）の濃度は、0.05 mg/kg 処理区では処理 5 週後で 0.005 mg/kg 未満に、0.5 mg/kg 処理区では 11

週後で 0.025 mg/kg に減少した。(参照 12)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

中性(有機物含量 1%未満)又は pH 6.3(有機物含量 3.3%未満)の砂壤土に、[$\text{me-}^{14}\text{C}$]アルジカルブを処理し、5~15°C、湿度 5~15%で 130 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後の土壤試料において、総処理放射能(TAR)の約 20%の分解物 B が認められたが、この酸化反応は土壤中ではなく、抽出及び精製過程中に生じたものと考えられた。親化合物の半減期は 15°C、湿度 15%で 1 日以内であった。主要分解経路は、分解物 B (67~92%TAR) 又は D (50~73%TAR) への酸化であり、高湿度ほど容易に分解された。(参照 12)

(3) 好氣的土壤中運命試験③

pH 5.4 及び 7.8 の 2 種類の埴土に、アルジカルブを 1 mg/g の用量で処理し、54 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、pH 7.8 では湿度にかかわらず 23°C で 54 日を超えた。pH 5.4 では分解はより速やかであり、圃場の含水量相当で 28 日、乾燥土壤で 15 日であった。(参照 12)

(4) 好氣的土壤中運命試験④

空気乾燥した米国土壤(表土)に、アルジカルブを 0.3 mg/kg の用量で処理し、圃場の含水量に戻して好氣的土壤中運命試験が実施された。

アルジカルブの推定半減期は 25°C で 1 日であり、分解物 B 及び D の生成が認められた。総カーバメイト系残留物(アルジカルブ、分解物 B 及び D)の推定半減期は 44 日であった。非滅菌土壤では、アルジカルブの推定半減期は 2.5 日、総カーバメイト系残留物の推定半減期は 10 日であった。滅菌土壤では酸化は僅かで、加水分解が主な分解経路であると考えられた。(参照 12)

(5) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

アルジカルブの放射性標識体を、2.7 mg/kg の用量でシルト質壤土(pH 5.4、有機炭素 0.7%)に処理し、22°C、好氣的条件下で 30 日間インキュベートした後カラムに移し、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下で 30 日間インキュベートした土壤中では、総残留量(親化合物、B 及び D)は 5%TAR 未満であった。さらに、好氣的条件下で 60 日間インキュベートした土壤では、残留量は 2.9%TAR に、嫌氣的条件下に移した土壤では 0.1%TAR に減少した。主要分解物は CO_2 (31.9~

76.9%TAR)であった。(参照 12)

(6) 土壤表面光分解試験

アルジカルブの放射性標識体を、10.7 mg/kg の用量で pH 6.2 の砂壤土に処理し、23~26℃で5日間キセノン光を照射(12時間照射/日)して、土壤表面光分解試験が実施された。

推定半減期は非滅菌土壤で8時間、滅菌土壤では14時間、暗条件対照区では46時間であった。非滅菌土壤中では分解物 B、D、G、L 及び $^{14}\text{CO}_2$ (4.4%TAR) が、滅菌土壤では B 及び G が、暗条件対照区では B のみが検出された。(参照 12)

(7) 土壤吸着試験

4種類の土壤(砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴土)を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.83~0.98、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 25~79 であった。(参照 12)

(8) 土壤溶脱試験

粒剤を砂質壤土及び黒泥土の土壤カラムに添加し、土壤溶脱試験が実施された。いずれの土壤においても、土壤及び溶出液からの回収放射能は少なく、砂質壤土で 0.24%TAR、黒泥土で 2.8%TAR であった。溶出液中の残留放射能濃度は、砂質壤土では処理後 2 週間で最高値を示したのに対し、黒泥土では、最初の 3 週間は残留放射能が検出されず、第 7 週で最高値を示した。

シルト質壤土及び腐植質砂土を用いた土壤溶脱試験が実施された。シルト質壤土では 16 日間で 72%TAR が、腐植質砂土では 10 日間で 20%TAR が溶出し、いずれの試験でも主要分解物は B で、さらに D も検出され、総量は 7 週間で 47~65%に達した。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 6、7 及び 8 の蒸留水又は pH 7 の表層水に、アルジカルブを 0.5 mg/L 添加し、25℃で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

アルジカルブの分解は、蒸留水中で 10%、濾過した表層水(池水/湖水)中で 0~20%とわずかであり、半減期は算出できなかった。しかし、シルト又は泥を含んだ表層水中では分解が促進され、処理 25~30 日後にはアルジカルブは検出されず(2%未満)、推定半減期は 5~6 日であった。シルトから回収されたアルジカルブはごく微量(0.1 mg/kg 未満)で、分解

物は同定されなかった。(参照 12)

(2) 加水分解試験②

酸性から中性の滅菌緩衝液中で、アルジカルブは安定であったが、アルカリ性では主として分解物 C 及び I の誘導体に分解された。アルジカルブ、分解物 B 及び D の pH 9、25°C における推定半減期は、それぞれ 74.7、2.3 及び 0.9 日であった。池水又は湖水中では加水分解は底質によって促進され、推定半減期は 7~10 日であった。(参照 12)

(3) 水中光分解試験

紫外線(波長: 290 nm)を照射した水溶液中におけるアルジカルブ及び分解物 D の推定半減期は、それぞれ 8~12 及び 36~38 日であった。分解物 B は波長 290 nm の紫外線照射に安定であった。(参照 12)

(4) 好気的水中運命試験

非滅菌の池水(pH 7.7) / 底質(乾重量で 20%)系に、アルジカルブの放射性標識体を 10.4 mg/L の用量で添加し、25°C で 30 日間インキュベートして好気的水中運命試験が実施された。

池水/底質系における推定半減期は 8.6 時間であった。主要分解物は M であり、処理 50 時間後で 48.6% TAR に達した。30 日後には、M が 25.6% TAR、¹⁴CO₂ が 30% TAR、結合型残留物が 31% TAR 検出された。さらに、分解物 I、N 及び O も認められた。(参照 12)

(5) 嫌気的水中運命試験

池水及び壤質砂土を 4:1 で混合したもの(pH 5.4)に、アルジカルブの放射性標識体を 2 mg/L の用量で添加し、嫌気的条件下で 14 日間インキュベートして、嫌気的水中運命試験が実施された。

アルジカルブの推定半減期は 1.9 日であった。水相における主要分解物として I が最大 14.2% TAR (処理 10 日後)、C、N 及び O がそれぞれ約 2% (14 日後) 検出された。土壌相における主要分解物も I であり、処理 14 日後で 2.7% TAR 検出された。その他に少量の B、E 及び H (いずれも 1% TAR 未満) が認められた。(参照 12)

5. 土壌残留試験

米国の圃場において土壌残留試験が実施された。アルジカルブ、分解物 B 及び D の推定半減期は、冬季の砂質壤土及び壤質砂土で 3.5 か月、春季の同土壌で 1.5~2 か月、夏季の土壌(土性不明)で 2~3 週間であった。(参照 12)

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

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

アルジカルブ（原体）のラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 11）

表 6 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	Wistar ラット	0.487~1.2	0.67~1.3
	A/HeJ マウス	0.382	
	ICR マウス	0.48	0.48
	Swiss マウス		1.5
	ウサギ（系統、性別不明）	1.26	
	モルモット（系統不明）	1.0	
経皮	ラット（系統不明）		3.15~7
	SD ラット	>10	
	ウサギ（系統、性別不明）	5	
	NZW ウサギ	3.54~4.96	
	ウサギ（系統、性別不明）	20	
	NZW ウサギ	>10	
腹腔内	Wistar ラット	0.44	
	ラット（系統不明）	0.28~0.57	
	Swiss マウス		0.3
静脈内	ラット（系統不明）	0.47	
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		0.0038	0.0044

代謝物 B、C 及び E~K の、ラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 11）

表 7 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
B	経口	Wistar ラット	雄	0.49~1.13
		ラット (系統不明)	雄	0.84
	経皮	ウサギ (系統不明)	雄	>20
	腹腔内	ラット (系統不明)	雄	0.47
	静脈内	ラット (系統不明)	雄	0.37
C	経口	Wistar ラット	雄	2,380
		ラット (系統不明)	不明	0.707 ^a
	吸入	SD ラット	雌雄	1.56 ^b
E	経口	Wistar ラット	雄	8,060
F	経口	Wistar ラット	雄	1,590
G	経口	Wistar ラット	雄	4,000
H	経口	Wistar ラット	雄	350
I	経口	Wistar ラット	雄	570
J	経口	Wistar ラット	雄	11.3 ^a
K	静脈内	Wistar ラット	雄	1.41~9.51

^a : mL/kg 体重(未希釈の原液使用)、^b : LC₅₀ (mg/L)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 22 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

0.5 mg/kg 体重投与群では、雌雄で体重増加量が減少し、機能観察総合検査 (FOB) において振戦、流涙、流涎、体温低下、前肢及び後肢握力低下等の ChE 活性阻害による臨床症状が認められた。0.1 mg/kg 体重投与群では、前肢握力低下のみが観察された。

各投与群の投与 45 分後における ChE 活性阻害率は表 8 に示されている。全投与群の雌雄で血中 ChE 活性阻害が認められたが、神経系の病理組織学的変化はみられなかった。投与 8 時間後では投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、0.1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 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 0.05 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 6、11)

表 8 投与 45 分後における ChE 活性阻害率 (%)

投与群	0.05 mg/kg 体重		0.1 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳 ChE	3	5	10	16	45**	50**
全血 ChE	15	29	61**	54**	65**	76**
血漿 ChE	34	47	86	73	92+	94**
赤血球 ChE	5	9	47**	31	51**	54*

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett's test) ; + p<0.01、** p<0.001 (Dunn's test)