

(3) 急性毒性試験 (ヒト) ①

ヒトボランティア (一群男性 4 名) に、アルジカルブを 0.025、0.05 又は 0.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性毒性試験が実施された。

0.1 mg/kg 体重投与群では、全例に悪心、嘔吐、縮瞳、倦怠感等の臨床症状が観察された。これらの症状は 4 時間後にはみられなくなったが、倦怠感の消失にはさらに 2 時間を要した。全血 ChE 活性阻害は全投与群で認められた。0.025、0.05 及び 0.1 mg/kg 体重投与群の投与 1 及び 2 時間後における全血 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率は、投与 1 及び 2 時間後でそれぞれ 30~54、40~69 及び 46~80% であり、用量相関性がみられた。投与後 8 時間における尿中排泄率は投与量の 7.3~8.7% であった。

本試験において、全投与群で全血 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 4、11)

(4) 急性毒性試験 (ヒト) ②

ヒトボランティア (男性のべ 44 名 (プラセボ群 16 名、0.01 mg/kg 体重投与群 8 名、0.025 mg/kg 体重投与群 8 名、0.05 mg/kg 体重投与群 8 名、0.075 mg/kg 体重投与群 4 名)、女性のべ 14 名 (プラセボ群 6 名、0.025 mg/kg 体重投与群 4 名、0.05 mg/kg 体重投与群 4 名))² に、アルジカルブ (男性: 0.01、0.025、0.05 又は 0.075 mg/kg 体重、女性: 0.025 及び 0.05 mg/kg 体重) を単回経口投与して、急性毒性試験 (二重盲検プラセボ対照試験) が実施された。

検体投与に関連した臨床症状は、0.075 mg/kg 体重投与群 (体重測定の違いにより実質投与量は 0.06 mg/kg 体重であった) の男性 1 例にみられた発汗亢進のみであった。

各投与群における血中 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率は表 9 に示されている。血漿及び赤血球 ChE 活性は、0.025 mg/kg 体重以上投与群で用量相関的に阻害された。投与前の値に対する阻害率は投与 1 時間後で最大となり、血漿 ChE では男性で 34~69%、女性で 49~67%、赤血球 ChE では男性で 14~38%、女性で 20~35% であった。血漿 ChE 活性は女性においてより強く阻害された。また、個別の女性 (二重盲検プラセボ群) の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率 (%) は表 10 に、個別の女性 (0.025 mg/kg 体重投与群) の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率 (%) は表 11 に示されている。

本試験において、0.05 mg/kg 体重以上投与群の男性及び 0.025 mg/kg

² 男性のうち 6 名、女性のうち 5 名は 2 セッション (原文) に参加

体重以上投与群の女性で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は男性で 0.025 mg/kg 体重、女性で 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 4、7、11、15）

表 9 血中 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

検査時期	性別	男性				女性	
	投与量 (mg/kg 体重)	0.01	0.025	0.05	0.075	0.025	0.05
投与 1 時間後	血漿	12	34	54	69	49	67
	赤血球	3	14	27	38	20	35
投与 2 時間後	血漿	10	30	49	59	38	59
	赤血球	3	13	18	23	14	25
投与 4 時間後	血漿	4	15	27	34	19	32
	赤血球	6	4	8	7	4	12
投与 8 時間後	血漿	4	5	7	9	2	9
	赤血球	1	2	2	-5	0	2

表 10 女性（二重盲検プラセボ群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

		女性						
検査時期		No.47	No.50	No.51	No.152	No.155	No.158	平均
ChE 濃度 (IU/L)	投与 0 時間後	12,420	12,228	10,710	10,590	12,327	12,978	11,876
	投与 1 時間後	12,105	11,670	10,620	10,986	11,682	9,747	11,135
阻害率(%)		3	5	1	-4	5	25	6

表 11 女性（0.025mg/kg 体重投与群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

		女性				
検査時期		No.45	No.48	No.154	No.157	平均
ChE 濃度 (IU/L)	投与 0 時間後	12,009	12,246	11,424	10,491	11,543
	投与 1 時間後	9,255	9,009	9,441	9,030	9,184
阻害率(%)		23	26	17	14	20

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼において軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（modified Landstein 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 11）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

CFE ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.02、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率上昇及び体重増加量抑制、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

(2) 5週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.35、0.7 及び 2 ppm）投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した影響として、2 ppm 投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2 ppm（雄：0.067 mg/kg 体重/日、雌：0.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7、11）

(3) 100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、0.2、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日）投与による 100 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で、副腎の絶対重量増加（14%）及び精巢の比重量減少（25%）が認められたが、組織に異常はみられず、検体投与との関連性は明らかでなかった。

本試験において、0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度な臓器重量変化がみられ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 27 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で縮瞳並びに赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたため、無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。いずれの投与群にお

いても神経系の病理組織学的変化はみられなかった。（参照 6、7、11）

表 12 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.4 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少、食餌効率減少 ・前肢及び後肢握力低下 ・痛覚反応低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・痛覚反応低下 ・前肢及び後肢握力低下
0.2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、流涎 ・自発運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、流涎 ・自発運動量減少
0.05 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・縮腫 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・縮腫 ・振尾反射時間延長 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）

（5）30 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（成鳥 6 羽）を用いた強制経口（原体：0、2.25 及び 4.5 mg/kg 体重/日）投与による 30 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与開始後 2～3 日において、急性毒性症状がみられたが、運動失調又は後肢脚弱のような遅発性神経毒性症状は認められなかった。（参照 4）

（6）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明）（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、0.0625、0.125、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各用量につき二群設定し、一群については、と殺 24 時間前に被験物質の投与を停止して基礎飼料を摂取させた。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。と殺 24 時間前に被験物質の投与を停止したラットでは、ChE 活性阻害は認められなかった。（参照 4、11）

（7）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与第 1 週に軽度の体重増加抑制がみられたが、以後の体重増加量に差は認められなかった。その他に投与に関連した毒性影響は認められなかった。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、11)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体:0、1、2、5 及び 10 ppm)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

2 ppm 以上投与群の雌雄で軟便及び粘液便の発生頻度が増加したが、有意差は認められなかった。

本試験において、10 ppm 投与群の雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が、雌で赤血球 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 5 ppm(雄:0.132 mg/kg 体重/日、雌:0.131 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4、7、11)

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)①

CFE ラット(主群:一群雌雄各 20 匹、追加群:一群雌雄各 16 匹)を用いた混餌(原体:0、0.005、0.025 及び 0.1 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢性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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、11)

(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)②

Greenacres-Flora ラット(一群雌雄各 20 匹、衛星群:一群雌雄各 16 匹)を用いた混餌(原体:0 及び 0.3 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢性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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、11)

(4) 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 3 匹)を用いた混餌(原体:0、0.03、0.06 及び 0.1 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害(雄で 18%、雌で 49%)が認められたが、ChE 測定の時期が不明であり、個体間のばらつきが大きく、統計学的有意差はみられなかった。

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ので、

無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.1mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、11)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、1、10 及び 30 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

30 ppm 投与群の雌雄で腎比重量の有意な増加が、同群の雄では肝絶対重量の有意な減少が認められたが、これらは体重増加抑制に伴った変化であると考えられた。30 ppm 投与群の雌では統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が、10 ppm 投与群の雄では赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、その阻害率はいずれも対照群の値の 20%未満であった。

本試験において、30 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm(雄:0.47 mg/kg 体重/日、雌:0.59 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 6、11)

表 13 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
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・尾部運動制限(感受性低下、無痛覚) ・軟便 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・虹彩括約筋損傷 	<ul style="list-style-type: none"> ・尾部運動制限(感受性低下、無痛覚) ・脱毛 ・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) ・虹彩括約筋損傷
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 2年間発がん性試験(ラット)

Fischer ラット(投与群:一群雌雄各 50 匹、対照群:雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、2 及び 6 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、いずれの投与群にも毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6 ppm[0.3 mg/kg 体重/日(計算値³⁾]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、11)

(7) 18か月間発がん性試験(マウス)① <参考データ>

ICR マウス(一群雌雄各 44 匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、0.2、

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量(参照 13)。以下同じ。

0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生が有意に増加した。

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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、本試験は、被験物質混合飼料の調製方法に不適切な点があったと考えられた。(参照 4、6、11)

(8) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雄 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.1、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん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ので、無毒性量は本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では、前述の試験 [11. (7)] でみられた肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度増加は認められなかった。(参照 4、6、11)

(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

マウスを用いた発がん性試験において、試験① [11. (7)] では、0.7 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、試験② [11. (8)] では認められなかったため、異なる統計学的手法 (2xR カイ 2 乗検定) を用いてこれらの試験の再評価がなされた。

各試験における雄の肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度は表 14 に示されている。

いずれの腫瘍の発生頻度にも用量相関性はみられず、試験①における発生頻度は、試験②の対照群の値と同程度であった。また、両腫瘍はマウスにおいて一般的にみられる自然発生腫瘍であることが知られている。(参照 11)

表 14 雄の肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度 (%)

試験① [11. (7)]	投与量(mg/kg 体重/日)	0	0.1	0.2	0.4	0.7
	肝細胞性腫瘍	5	21	10	19	24
	リンパ腫	0	0	13	6	21
試験② [11. (8)]	投与量(mg/kg 体重/日)	0	0.1	0.3		0.7
	肝細胞性腫瘍	19~20	10	12		12
	リンパ腫	4~20	21	10		14

(10) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (投与群: 一群雌雄各 50 匹、対照群: 雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2 及び 6 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、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は最高用量の 6 ppm [0.9 mg/kg 体重/日 (計算値)] 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、11)

(11) 28 か月間経皮発がん性試験 (マウス)

C3H/HEJ マウス (一群雄 40 匹) を用いた 28 か月間経皮発がん性試験が実施された。当初原体を 0.25% の濃度 (溶媒: アセトン) で週 3 回塗布したところ、投与 2 週で死亡率が上昇したため、その後 2 か月間は週 2 回の投与とし、以降は投与濃度を 0.125% に減じて生涯投与された。

投与濃度及び回数を減じた後は、死亡率及び腫瘍発生頻度に、投与群と対照群の間で差は認められなかった。(参照 4、11)

(12) 代謝物 B を用いた 6 か月間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (代謝物 B: 0、0.125、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日) 投与による 6 か月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 15 に示されている。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が認められたが、その阻害率は対照群の値の 20% 未満であった。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.125 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 4、11)

表 15 代謝物 B を用いた 6 か月間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)	・ 体重増加抑制 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)
0.25 mg/kg 体重/日 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)	
0.125 mg/kg 体重/日 以上	0.125 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)

(13) 代謝物 B を用いた 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Greenacres-Flora ラット (一群雌雄各 20 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌 (代謝物 B: 0、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

0、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日投与群における死亡動物数は、雄でそれぞれ 4、4 及び 6 例、雌で 2、4 及び 8 例であり、0.6 mg/kg 体重/日投与群で死亡率のわずかな上昇がみられた。0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、2 年間の投与終了の 1 週間後において、血漿 ChE 活性阻害 (19~42%) が認められた。0.6 mg/kg 体重/日投与群では、雄 1 例、雌 3 例に肝細胞性腫瘍が認められたが、その発生頻度に統計学的有意差はみられなかった。(参照 4、11)

(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)

Greenacres-Flora ラット (一群雌雄各 20 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌 (代謝物 B 及び D の等量混合物: 0、0.6 及び 1.2 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、体重増加抑制及び血漿 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。1.2 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に肝細胞性腫瘍が認められたが、統計学的有意差はみられなかった。(参照 4、11)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) ① <参考データ>

CFE ラット (一群雄 8 匹、雌 14~19 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.05 及び 0.1 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

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、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 0.1 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 4、11)

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、親動物では、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雌及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 雌雄で体重増加抑制が、児動物では、0.7 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 及び F₂ 児動物で低体重が認められたため、無毒性量は、親動物の雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.3 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 4、11)

表 16 3 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁	親：F ₁ 、児：F ₂	親：F ₂ 、児：F ₃
親動物	0.7 mg/kg 体重/日		・ 体重増加抑制 (雌雄)	毒性所見なし
	0.3 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制 (雌)	0.3 mg/kg 体重/日 以下	
	0.2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	0.7 mg/kg 体重/日	・ 低体重	・ 低体重	毒性所見なし
	0.3 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	

(3) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、2、5、10 及び 20 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

20 ppm 投与群の F₁ 世代の雄親動物においても、統計学的に有意な赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、阻害率は対照群の値の 17%であった。

本試験において、親動物では 20 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10 ppm 以上投与群の F₁ 児動物で消瘦等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm、（P 雄：0.7 mg/kg 体重/日、P 雌：0.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.6 mg/kg 体重/日）、児動物で 5 ppm（P 雄：0.4 mg/kg 体重/日、P 雌：0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.3 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 6、11）

表 17 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20 ppm	・生存率低下 ・低体重		・生存率低下 ・低体重	
	10 ppm 以上	・削瘦、虚弱、脱水		10 ppm 以下毒性所見なし	
	5 ppm 以下	毒性所見なし			

（4）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少が、0.5 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に死亡例がみられた高用量群では、胎児に側脳室拡張の発生頻度増加が認められた。（参照 4、6、11）

表 18 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
0.5 mg/kg 体重/日	・死亡（3 例）、自発運動抑制、運動失調、振戦、尿汚れ、四肢低温、泌尿生殖器部位湿潤、異常呼吸音、流涙、眼及び鼻周囲痲皮、口周囲湿潤、軟便 ・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・低体重 ・第 6 胸骨分節骨化遅延 ・側脳室拡張
0.25 mg/kg 体重/日以上	・摂餌量減少	0.25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.125 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(5) 発生毒性試験 (ラット) ② <参考データ>

Wistar ラット (一群雌 5~6 匹) の妊娠 0 日から離乳時までの様々な期間に混餌 (原体: 0、0.04、0.2 及び 1 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。投与期間及びと殺時期は表 19 に示されている。

表 19 投与期間及びと殺時期

試験群	i	ii	iii	iv	v	vi
投与期間	妊娠 0~20 日	妊娠 0~7 日	妊娠 5~15 日	妊娠 0 日~離乳	妊娠 0~7 日	妊娠 5~15 日
と殺時期	妊娠 20 日	妊娠 20 日	妊娠 20 日	離乳	離乳	離乳

試験(i)において、1 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制が、(v)において、1 mg/kg 体重/日投与群で哺育率低下が認められたが、いずれの試験群においても催奇形性は認められなかった。(参照 4、11)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~27 日に強制経口 (原体: 0、0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、全投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 0.5 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 4、6、11)

(7) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6 日~哺育 10 日に強制経口 (原体: 0、0.05、0.1 及び 0.3 mg/kg 体重/日) 投与し、発達神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

0.1 mg/kg 体重/日以上投与群では、生産児数の減少及び死産児数の増加が認められたが、統計学的な有意差はみられなかった。FOB において、0.1 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 雌にみられた後肢握力低下は統計学的に有意であったが、用量相関性はみられず、他に神経行動学的影響は認められなかったことから、投与に起因するものとは考えられなかった。

本試験において、0.3 mg/kg 体重/日投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が、0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は、母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、児動物で 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、

FOBにおいて、0.1 mg/kg 体重/日投与群の児動物で自発運動低下が認められたので、発達神経毒性に関する無毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、6、11）

表 20 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物 (P)	児動物 (F ₁)
0.3 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 死亡、振戦、眼及び鼻周囲褐色物質付着、流涎、被毛汚染、円背位、仰臥位、活動低下、縮瞳、あえぎ呼吸、呼吸困難、体温低下、熱刺激回避時間延長 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立ち上がり回数減少、糞排泄回数減少 (雄)、前肢握力低下 (雄)、後肢握力低下 (雌雄)、熱刺激回避時間延長 (雄)
0.1 mg/kg 体重/日以上	0.1 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 自発運動低下 (雄)
0.05 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

1 3. 遺伝毒性試験

アルジカルブ (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 (CHO) を用いた HGPRT 前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。細菌を用いた DNA 修復試験では、500 µg/ディスクより高濃度で陽性であった。ヒトリンパ球を用いた SCE 試験が 2 試験実施されており、一方の試験において、代謝活性化系非存在下の高濃度 (150 及び 250 µg/プレート) で用量相関性のある SCE の増加がみられた。代謝活性化系存在下でも 40~150 µg/プレートで SCE の増加がみられ、250 µg/プレートでは有糸分裂阻害が認められた。もう一方の試験では、代謝活性化系非存在下の高濃度 (5 µM) で有意な SCE の増加がみられたが、代謝活性化系存在下では SCE の増加は認められなかった。その他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、11）

表 21 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>Salmonella typhimurium</i> (TA1538 uvrB, TA197)	>500 µg/7°イス	陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5,000 µg/7°V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2)	不明	陰性
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	不明	陰性
	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)	1,000~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.16~5,000 µg/mL	陰性
	SCE 試験	ヒトリンパ球	10~250 µg/mL (-S9) 10~150 µg/mL (+S9)	陽性
ヒトリンパ球		0.5~5 µM (+/-S9)	-S9 で陽性 +S9 で陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹)	0, 0.001, 0.01 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0, 0.1, 0.2, 0.4 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
	優性致死試験	Wistar ラット	0, 0.2, 0.3, 0.7 mg/kg 体重/日 (混餌投与)	陰性
		SD ラット	0, 0.57, 1.11, 2.27 mg/kg 体重/日 (混餌投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。
結果は表 22 に示されているとおり陰性であった。(参照 4、11)

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	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, TA1538 株)	50~5,000 µg/7°V-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

農薬「アルジカルブ」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、参照に挙げた資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

動物に経口投与されたアルジカルブは、胃腸管から直ちに吸収され、組織に広く分布し、主として尿中に速やかに排泄された。排泄物及び組織中に親化合物はほとんど認められず、主要代謝物は尿中で B 及び E、乳汁中で E 及び H であった。

ばれいしょ、わた、てんさい及びらっかせいを用いた植物体内運命試験において、アルジカルブは速やかに代謝された。親化合物はわたの未成熟茎葉に検出されたのみで、植物体内における主要代謝物は B 及び D であった。

各種毒性試験結果から、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、繁殖能に及ぼす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。ラットの発生毒性試験において、母動物に死亡例がみられた高用量群で胎児に側脳室拡張の発生頻度増加が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアルジカルブ（親化合物）、代謝物 B 及び D と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

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 体重であったので、これを一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられた。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮すれば追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用いることが適切と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、最小毒性量 0.025 mg/kg 体重を安全係数 100（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10）で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.00025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	急性毒性試験 (二重盲検試験)
(動物種)	ヒト
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(最小毒性量)	0.025 mg/kg 体重
(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 23 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⁾			
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.02、0.1、0.5	雌雄：0.1 死亡率上昇等		雌雄：0.1 死亡率上昇等	雌雄：0.1 死亡率上昇等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、0.05、0.2、0.4		0.05 (LOAEL) 縮腫、赤血球及び脳 ChE 活 性阻害	0.05 (LOAEL) 縮腫、赤血球及び脳 ChE 活性阻害	雌雄：0.05 (LOAEL) 雌雄：縮腫、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	2年間 慢性毒性 試験①	0、0.005、0.025、 0.1	0.1 毒性所見なし		0.1 毒性所見なし	雌雄：0.1 雌雄：毒性所見なし
	2年間 慢性毒性 試験②	0、0.3	0.3 毒性所見なし		0.3 毒性所見なし	雌雄：0.3 雌雄：毒性所見なし
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、10、30 ppm		0.047	0.05	雄：0.47 雌：0.59
		雄:0、0.05、0.47、1.45 雌:0、0.06、0.59、1.87		血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 (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)
2年間 発がん性 試験	0、2、6 ppm	6 ppm		6 ppm	雌雄：0.3 (計算値)	
		毒性所見なし (発がん性は認められない)		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⁾			
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
	3 世代 繁殖試験 ②	0、0.2、0.3、0.7	0.3 児動物：低体重		NOEL は設定されない	親動物 雄：0.3 雌：0.2 児動物：0.3 親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、2、5、10、20 ppm ----- P雄:0.01,0.4,0.7,1.4 P雌:0.01,0.3,0.7,1.3 F ₁ 雄:0.01,0.4,0.8,1.7 F ₁ 雌:0.01,0.3,0.6,1.3		親動物：0.4 児動物：0.7~0.9 親動物：体重増加抑制、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 児動物：低体重、生存率低下、衰弱	親動物：0.6 児動物：0.3 親動物：体重増加抑制、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 児動物：新生児毒性	親動物 P 雄：0.7 F ₁ 雄：0.8 P 雌：0.7 F ₁ 雌：0.6 児動物 P 雄：0.4 F ₁ 雄：0.4 P 雌：0.3 F ₁ 雌：0.3 親動物：体重増加抑制等 児動物：消瘦等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、0.125、0.25、0.5	母動物：0.125 胎児：0.25 母動物：摂餌量減少 胎児：低体重等	母動物：0.125 胎児：0.125 母動物：体重増加量減少、摂餌量減少 胎児：体幹の出血斑	母動物：0.125 胎児：0.125 母動物：摂餌量減少 胎児：体幹の出血斑	母動物：0.125 胎児：0.25 母動物：摂餌量減少 胎児：低体重等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
	発達神経毒性試験	0、0.05、0.1、0.3	0.05 体重増加抑制、自発運動低下	母動物：0.05 児動物：0.05 母動物：血漿 ChE 活性阻害 児動物：体重増加抑制、自発運動低下	母動物：0.05 赤血球 ChE 活性：0.1 脳 ChE 活性：0.3 発生毒性：0.05 発達神経毒性：0.1 母動物：血漿 ChE 活性阻害 発生毒性：体重増加抑制 発達神経毒性：神経筋活動低下等	一般毒性 母動物：0.1 児動物：0.05 発達神経毒性：0.05 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 児動物：体重増加抑制 発達神経毒性：自発運動低下
マウス	18 か月間発がん性試験②	0、0.1、0.3、0.7	0.7 毒性所見なし (発がん性は認められない)	/	NOEL は設定されない 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：0.7 雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2 年間発がん性試験	0、2、6 ppm	6 ppm 毒性所見なし (発がん性は認められない)		6 ppm 毒性所見なし (発がん性は認められない)	0.9 (計算値) 毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、0.1、0.25、0.5	母動物：0.1 未満 胎児：0.5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：0.1 胎児：0.5 超 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：0.1 未満 胎児：0.5 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：0.1 (LOAEL) 胎児：0.5 (催奇形性は認められない)
イヌ	5 週間亜急性毒性試験	0、0.35、0.7、2 ppm 雄：0、0.013、0.022、0.067 雌：0、0.015、0.025、0.070	雄：0.067 雌：0.07 毒性所見なし	0.02 雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	0.24 血漿 ChE 活性阻害	雄：0.067 雌：0.07 毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
	100日間 亜急性 毒性試験	0、0.2、0.3、0.7	0.3 副腎絶対重量増加及び 精巣比重量減少 (雄)		NOELは設定されない 毒性所見なし	雄：0.3 雌：0.7 雄：臓器重量変化 雌：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、2、5、10 ppm ----- 雄：0.0028、0.054、 0.132、0.231 雌：0.0027、0.055、 0.131、0.251	0.054 赤血球及び脳 ChE 活性 阻害	0.028 (LOAEL) 血漿及び赤血球 ChE 活性阻 害	0.14 赤血球及び脳 ChE 活性阻 害	雄：0.132 雌：0.131 雄：脳及び赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雌：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
ヒト	急性毒性 試験①	0.025、0.05、0.1	NOAELは設定されない 全血 ChE 活性阻害		NOELは設定されない 全血 ChE 活性阻害	0.025 (LOAEL) 全血 ChE 活性阻害
	急性毒性 試験②	男性：0.01、0.025、 0.05、0.075 女性：0.025、0.05	0.025 赤血球 ChE 活性阻害 (20%超)	男性：0.025 女性：0.025 (LOAEL) 血漿及び赤血球 ChE 活性阻 害	0.01 血漿及び赤血球 ChE 活性 阻害	男性：0.025 女性：0.025 (LOAEL) 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)
ADI (cRfD)			NOAEL：0.025 SF：10 ADI：0.003	LOAEL：0.025 BMDL ₁₀ ：0.013 UF：10 cRfD：0.0013	NOEL：0.01 SF：10 ADI：0.001	LOAEL：0.025 SF：100 ADI：0.00025
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ヒト急性毒性試験	ヒト急性毒性試験	ヒト急性毒性試験	ヒト急性毒性試験

／：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

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。

²⁾：豪州ではすべて無影響量が示されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称	化学名
B	Aldicarb sulfoxide	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionaldehyde O-(methylcarbamoyl)oxime
C	Aldicarb oxime	2-methyl-2-(methylthio)propionaldoxime
D	Aldicarb sulfone	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionaldehyde O-(methylcarbamoyl)oxime
E	Aldicarb oxime sulfoxide	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionaldoxime
F	Aldicarb oxime sulfone	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionaldoxime
G	Aldicarb sulfoxide nitrile	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionitrile
H	Aldicarb sulfone nitrile	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionitrile
I	Aldicarb nitrile	2-methyl-2-(methylthio)propionitrile
J	Aldicarb sulfoxide alcohol	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propanol
K	Aldicarb sulfone alcohol	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propanol
L	Aldicarb sulfoxide amide	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionamide
M	Aldicarb acid	
N	Aldicarb alcohol	
O	Aldicarb amide	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ChE	コリンエステラーゼ
FOB	機能観察総合検査
K_m	ミカエリス定数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与（処理）放射能
TRR	総残留放射能
V_{max}	最大代謝速度

< 参照 >

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 JMPR : Aldicarb (Pesticide residues in food : 1992 evaluations Part II Toxicology)
- 5 JMPR : Pesticide residues in food : 2002 - Studies of developmental neurotoxicity and their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes
- 6 US EPA : Aldicarb - Sixth Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (2002)
- 7 US EPA : Weight of Evidence Comparison of Human and Animal Toxicology Studies and Endpoints for ALDICARB (2005)
- 8 US EPA : Aldicarb -HED Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (2007)
- 9 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Executive Summary
- 10 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 4 : Residue and trade assessment
- 11 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 5 : Toxicology assessment
- 12 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 7 : Environmental assessment
- 13 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
- 14 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821004 号）
- 15 A SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF ALDICARB INVERESK CLINICAL RESEARCH (1992)