

分科会 報告品目（農薬関係）

・ アルジカルブ及びアルドキシカルブ（暫定基準の見直し）	1
・ カルボキシシン（暫定基準の見直し）	87
・ チジアズロン（暫定基準の見直し）	121
・ プリミスルフロンメチル（暫定基準の見直し）	159
・ ペンフルラリン（暫定基準の見直し）	199

各剤について

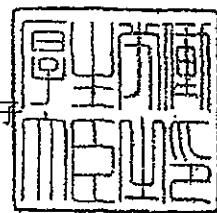
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。



厚生労働省発食安1212第2号
平成23年12月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

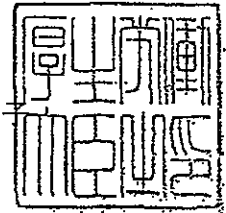
アルジカルブ



厚生労働省発食安1212第3号
平成23年12月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アルドキシカルブ

平成24年1月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年12月12日付け厚生労働省発食安1212第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアルジカルブ及び平成23年12月12日付け厚生労働省発食安1212第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアルドキシカルブに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アルジカルブ及びアルドキシカルブ

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、以下の報告を取りまとめるものである。

なお現行基準は、アルジカルブ、アルドキシカルブそれぞれ独立の基準として設定されている。しかし、農薬アルジカルブから、植物体内で代謝されて生成するアルジカルブスルホンは農薬アルドキシカルブと同一の化合物であること、諸外国においてはアルジカルブ及びアルドキシカルブは一括にして規制が行われている状況等を踏まえ、本報告書ではアルジカルブ及びアルドキシカルブとして記載している。

1. 概要

(1) 品目名：アルジカルブ [Aldicarb (ISO)]
アルドキシカルブ [Aldoxycarb (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用を有するカルバメート系殺虫剤である。浸透移行型土壌処理殺虫剤で、根から速やかに吸収される。

(3) 化学名

① アルジカルブ

2-methyl-2-(methylthio)propionaldehyde *O*-methylcarbamoyloxime (IUPAC)

2-methyl-2-(methylthio)propanal *O*-[(methylamino)carbonyl]oxime (CAS)

② アルドキシカルブ

2-methyl-2-methylsulfonylpropionaldehyde *O*-methylcarbamoyloxime

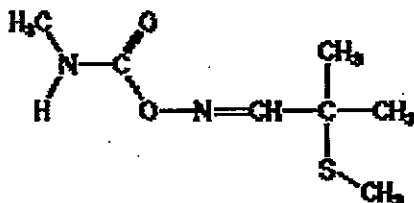
(IUPAC)

2-methyl-2-(methylsulfonyl)propanal *O*-[(methylamino)carbonyl]oxime

(CAS)

(4) 構造式及び物性

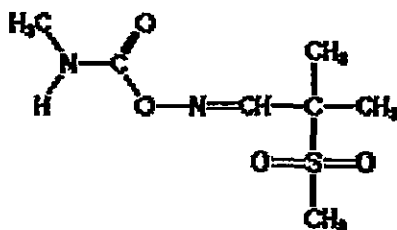
①アルジカルブ



分子式	$C_7H_{14}N_2O_2S$
分子量	190.3
水溶解度	49.3 mg/L (20°C、pH 7.0)
分配係数	$\log_{10}Pow=1.15$ (25°C)

(JMPR 評価書等より)

②アルドキシカルブ



分子式	$C_7H_{14}N_2O_4S$
分子量	222.3

(JMPR 評価書等より)

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。

本剤は、アブラムシや線形動物に対して殺虫作用を示す。主に、小麦、大豆等に使用される。

3. ADIの評価

①アルジカルブ

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アルジ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。

最小毒性量：0.025 mg/kg 体重/day

(動物種) ヒト

(投与方法) 経口

(試験の種類) 急性毒性試験 (二重盲検試験)

(期間) 単回

安全係数：100

ADI：0.00025 mg/kg 体重/day

②アルドキシカルブ

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アルドキシ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：0.11 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：300

ADI：0.00036 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

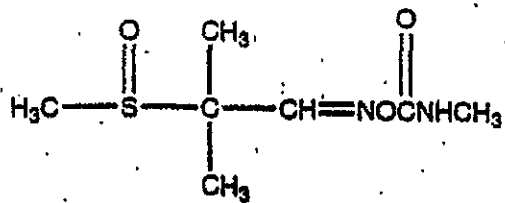
1992年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は小麦、大豆等に設定されている。

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、米国において大豆、さとうきび等に、カナダにおいてばれいしょに、EUにおいてりんご、ぶどう等に、オーストラリアにおいてさとうきび、綿実等に基準値が設定されている。

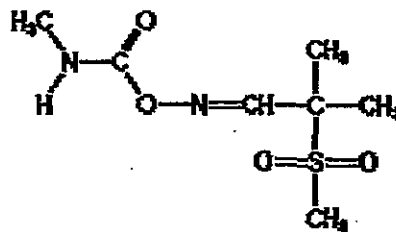
5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アルジカルブ、アルジカルブスルホキシド及びアルジカルブスルホン（アルドキシカルブに同じ）とする。



アルジカルブスルホキシド



アルジカルブスルホン

現在、アルジカルブスルホキシドは、「アルジカルブスルホキシドの取扱いについて」(平成19年8月9日付け食安発第0809004号)により一律基準が適用されているが、本取扱いを改め、アルジカルブ及びアルドキシカルブの残留基準に規制対象物質として含めて、規制することとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてアルジカルブ、アルジカルブスルホキシド及びアルジカルブスルホンを設定している。

また、国際基準における規制対象物質はアルジカルブ、アルジカルブスルホキシド及びアルドキシカルブスルホンと設定されている。

(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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のアルジカルブが残留していると仮定した場合に、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(推定1日摂取量(EDI))のADI^{註1)}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。

	EDI/ADI (%) ^{註2)}
国民平均	28.9
幼小児(1~6歳)	60.8
妊婦	26.2
高齢者(65歳以上)	23.8

注1)アルジカルブ、アルドキシカルブのうち低い値であるアルジカルブのADIを用いた。

注2) 個別の作物残留試験成績がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

- (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。

食品名	基準値 ppm	アルジカルブ 基準値現行 ppm	アルドキシカルブ 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(玄米をいう。)		0.02					
小麦	0.02	0.02	0.02		0.02		
大麦	0.02	0.02			0.02		
ライ麦		0.02					
とうもろこし	0.05	0.05			0.05		
そば		0.02					
その他の穀類	0.1	0.20			0.1		
大豆	0.02	0.02			0.02		
小豆類	0.1	0.10			0.1		
えんどう		0.05					
そら豆	0.1	0.1			0.1		
らっかせい	0.02	0.05			0.02		
その他の豆類	0.1	0.1			0.1		
ばれいしょ		0.50					
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05					
かんしょ		0.10			0.1		
やまいも(長いもをいう。)		0.05					
こんにゃくいも		0.05					
その他のいも類		0.05					
てんさい	0.05	0.05			0.05		
さとうきび	0.1	0.02			0.1		
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.05					
だいこん類(ラディッシュを含む。)		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		0.05					
芽キャベツ	0.1	0.1			0.1		
ケール		0.05					
こまつな		0.05					
きょうな	0.1	0.05					
チンゲンサイ		0.05					
カリフラワー		0.2					
ブロッコリー		0.05					
その他のあぶらな科野菜		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					
デコリ		0.05					
エンダイブ		0.05					
しゅんぎく		0.05					
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05					
その他のさく科野菜		0.05					
たまねぎ		0.05			0.1		
ねぎ(じーきを含む。)		0.05					
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		0.05					
にんじん		0.1					
パースニップ		0.1					
パセリ		0.05					
セロリ		0.05					
みつば		0.05					
その他のせり科野菜		0.05					
トマト		0.05					
ピーマン		0.05					
なす		0.05					
その他のなす科野菜		0.05					
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05					
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05					
しろり		0.05					
すいか		0.05					
メロン類果実		0.05					
まくわうり		0.05					
その他のうり科野菜		0.05					

食品名	基準値 ppm	アルジカルブ 基準値現行 ppm	アルドキシカルブ 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	
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		0.05					
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		0.05					
その他の野菜		0.1					
みかん		0.2			0.2		
なつみかんの果実全体	0.2	0.2			0.2		
レモン	0.2	0.30			0.2		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.30			0.2		
グレープフルーツ	0.2	0.30			0.2		
ライム	0.2	0.30			0.2		
その他のかんきつ類果実	0.2	0.2			0.2		
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		0.05					
ネクタリン		0.05					
あんず(アブロコットを含む。)		0.05					
すもも(ブルーンを含む。)		0.05					
うめ		0.05					
おうとう(チェリーを含む。)		0.05					
いちご		0.20					
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uckleベリー		0.05					
その他のベリー類果実		0.05					
ぶどう		0.05			0.2		
かき		0.05					
バナナ		0.50					
キウイ		0.05					
アボカド		0.05					
パイナップル		0.05					
グアバ		0.05					
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		0.05					
ひまわりの種子	0.05	0.05			0.05		
ごまの種子		0.05					
べにばなの種子		0.05					
綿実	0.1	0.10			0.1		
なたね		0.05					
その他のオイルシード		0.05					
ぎんなん		0.05					
くり		0.05					
ペカン	1	0.50			1		
アーモンド		0.05					
くるみ		0.05					
その他のナッツ類		0.05					
茶		0.05					
コーヒー豆	0.1	0.10			0.1		
ホップ		0.05					
その他のスパイス		0.2					
その他のハーブ		0.1					

食品名	基準値 ppm	アルジカルブ 基準値現行 ppm	アルドキシカルブ 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	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01	0.02				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01	0.02				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01	0.2				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01	0.2				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01	0.2				
乳		0.01	0.02				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.01	0.02				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.01	0.02				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.01	0.2				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.01	0.2				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.01	0.2				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.01	0.1				
らっかせい油(注1に限る。)	0.01	0.01			0.01		
綿実油(注2に限る。)	0.01	0.01			0.01		
ミネラルウォーター類		0.01			0.01 ^(注3)		

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。
 ※国際基準は、アルジカルブ、アルジカルブスルホキシド及びアルジカルブスルホン(アルドキシカルブに同じ)の合計。
 注1)食用植物油の日本農林規格に規定する精製落花生油、落花生サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。
 注2)食用植物油の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。
 注3)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定(Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起さない濃度を示す。

(別紙2)

アルジカルブ及びアルドキシカルブ推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	農薬評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.02	0.015	2.3	1.8	1.6	1.2	2.5	1.9	1.7	1.3
大麦	0.02	0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
とうもろこし	0.05	0.03	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
その他の穀類	0.1	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
大豆	0.02	0.02	1.1	1.1	0.7	0.7	0.9	0.9	1.2	1.2
小豆類	0.1	0.02	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1
そら豆	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっきょう	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.02	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
とうもろこし	0.1	0.002	1.3	0.0	1.1	0.0	1.0	0.0	1.2	0.0
アサゲソ	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なつみかんの果実全体	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
グレープフルーツ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.4	0.4	0.2	0.2
ライム	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
ひまわりの種子	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
雑穀	0.1	0.075	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	1	0.315	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
コーヒー豆	0.1	0.05	0.3	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1
計			6.3	3.8	4.3	2.4	5.6	3.6	5.4	3.2
ADI比 (%)			47.1	28.9	107.9	60.8	40.4	26.2	39.7	23.8

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●: 個別の作物残留試験がないことから、農薬評価を行うにあたり基準値(案)の値を用いた。

農薬評価に用いた数値は、JMPRの評価に用いられたSTM (Supervised trial median residue: 作物残留試験データの中央値) を用いてEDIを試算した。

(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 8月21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23年 7月14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23年12月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年12月21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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

アルジカルブの現行基準及びアルドキシカルブの現行基準を削除し、アルジカルブ及びアルドキシカルブとして告示することが適当である。

アルジカルブ及びアルドキシカルブ

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.02
大麦	0.02
とうもろこし	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.1
大豆	0.02
小豆類 ^{注2)}	0.1
そら豆	0.1
らっかせい	0.02
その他の豆類 ^{注3)}	0.1
てんさい	0.05
さとうきび	0.1
芽キャベツ	0.1
なつみかんの果実全体	0.2
レモン	0.2
グレープフルーツ	0.2
ライム	0.2
その他のかんきつ類果実 ^{注4)}	0.2
ひまわりの種子	0.05
綿実	0.1
ペカン	1
コーヒー豆	0.1
らっかせい油(注5に限る。)	0.01
綿実油(注6に限る。)	0.01

※今回基準値を設定するアルジカルブ及びアルドキシカルブとは、アルジカルブ、アルジカルブスルホキシドをアルジカルブに換算したものと及びアルジカルブスルホンをアルジ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。

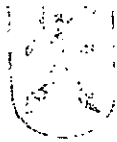
注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

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、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「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5)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製落花生油、落花生サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。

注6)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油。



府 食 第 5 8 1 号
平成 23 年 7 月 21 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアルジカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号) 第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アルジカルブの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日と設定する。

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) 好氣的土壤中運命試験④	18
(5) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験	18
(6) 土壤表面光分解試験	19
(7) 土壤吸着試験	19
(8) 土壤溶脱試験	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) 好氣的水中運命試験	20
(5) 嫌氣的水中運命試験	20
5. 土壤残留試験	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
12. 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
13. 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

(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

*: 2009年7月9日から

*: 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
白井健二
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
大澤貢寿
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 縁
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
義澤克彦**
吉田 縁
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。

1. 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

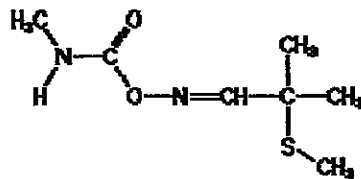
4. 分子式

$C_7H_{14}N_2O_2S$

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、[^{14}C]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 (μM) 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} ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protein) は、それぞれ 5.41、39.5 及び 2.45、対応する K_m (μM) 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	75.0
	糞	1.5	1.3
	呼気 ($^{14}\text{CO}_2$)	36.1	
投与後 48 時間	尿	48.5	93.0
	糞	1.5	1.3
	呼気 ($^{14}\text{CO}_2$)	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)

(1 1) 代謝物 I (ラット)

Wistar ラット (雄 4 匹) に、[sme-¹⁴C]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、[sme-¹⁴C]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

[sme-¹⁴C]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、[sme-¹⁴C]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、[sme-¹⁴C]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

植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、[nme-¹⁴C]アルジカルブを処理し、5~15℃、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℃、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℃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℃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℃、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 CO₂ (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°C 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°C 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、 $^{14}\text{CO}_2$ 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(末希釈の原液使用)、^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)

(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 of 誤り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"> ・縮瞳 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・縮瞳 ・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ため、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ため、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) が認められたため、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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・低体重 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・低体重 	
	10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1538 uvrB, TA197)	>500 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{v}$ スク	陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{v}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.16~5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
	SCE 試験	ヒトリンパ球	10~250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 10~150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)	陽性
ヒトリンパ球		0.5~5 μM (+/-S9)	-S9 で陽性 +S9 で陰性	
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (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 (骨髓細胞) (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 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{v}$ 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 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	0.05 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	雄：0.47 雌：0.59 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)
		雄:0、0.05、0.47、1.45 雌:0、0.06、0.59、1.87	/	/	/	/
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)	雌雄：0.3 (計算値) 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:0.01,0.04,0.7,1.4 P雌:0.01,0.03,0.7,1.3 F ₁ 雄:0.01,0.04,0.8,1.7 F ₁ 雌:0.01,0.03,0.6,1.3	/	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 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)
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：0.028、0.054、 0.132、0.231 雌：0.027、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>

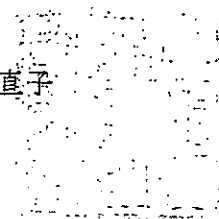
- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 JMPR : Aldicarb (Pesticide residues in food : 1992 evaluations Part II Toxicology)
- 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)



府食第582号
平成23年7月14日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月21日付け厚生労働省発食安第0821005号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアルドキシカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アルドキシカルブの一日摂取許容量を0.00036 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

アルドキシカルブ

2011年7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.....	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.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	9
(3) イヌ.....	9
(4) アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシドの混合物(乳牛).....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
3. 土壌中運命試験.....	10
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	10
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	10
(3) 土壌吸着試験.....	11
4. 水中運命試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験.....	11
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物残留試験.....	11
7. 一般薬理試験.....	11
8. 急性毒性試験.....	11
(1) 急性毒性試験.....	11
(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	12
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
10. 亜急性毒性試験.....	12

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	12
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	13
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	13
(1) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット)	13
(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	13
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	14
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	14
(5) アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシドの混合物を用いた 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	15
1 2. 生殖発生毒性試験.....	15
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	15
(2) 発生毒性試験 (ラット)	15
1 3. 遺伝毒性試験.....	15
III. 食品健康影響評価.....	17
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	20
・別紙 2 : 検査値等略称	21
・参照.....	22

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 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 0821005 号)、関係書
類の接受 (参照 2~5)
- 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 回食品安全委員会委員長 (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
- 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 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |
- * : 2007年 2月 1日から
** : 2007年 4月 1日から

- | (2011年 1月 6日まで) | (2011年 1月 7日から) |
|-----------------|-----------------|
| 小泉直子 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理*) | 熊谷 進 (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 |
| 村田容常 | 村田容常 |
- * : 2009年 7月 9日から * : 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) | 小澤正吾 | 出川雅邦 |
|-----------|------|------|

廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

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

根岸友惠
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*)
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
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***

西川秋佳**
布柴達男
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)

佐々木有
代田眞理子

平塚 明
藤本成明

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***

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

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 真 (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
小澤正吾
川合是彰
川口博明
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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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
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「アルドキシカルブ」(CAS No.1646-88-4)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ及び乳牛)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、アルドキシカルブ投与による影響は主に赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性(ラット)及び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0.11 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数300で除した0.00036 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：アルドキシカルブ

英名：aldoxycarb (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メチル-2-メチルスルホニル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-methylsulfonylpropionaldehyde *O*-methyl-carbamoyloxime

CAS (No. 1646-88-4)

和名：2-メチル-2-(メチルスルホニル)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-(methylsulfonyl)propanal *O*-[(methylamino)carbonyl]oxime

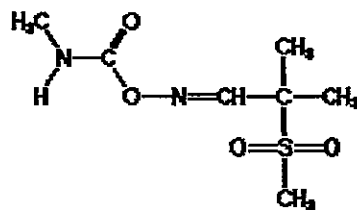
4. 分子式



5. 分子量

222.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

アルドキシカルブは、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。浸透移行性殺虫剤で、植物の根から

吸収される。

国内での登録はなく、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 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 2~5)

各種運命試験[II.1~4]は、アルドキシカルブの S-メチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -アルドキシカルブ) 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アルドキシカルブに換算した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラット (雄 8 匹) に、 ^{14}C -アルドキシカルブを単回経口投与 (アルドキシカルブ 0.07~0.08 mg をポリエチレングリコール 500 mg に溶解) して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 7 日間における平均排泄量は、尿中 (ケージ洗浄液を含む) で総投与放射能 (TAR) の 84%、糞中で 2% TAR、呼気 (CO_2) 中で 0.6% TAR であった。投与放射能の大部分 (67~87% TAR) が投与日に排泄され、投与 2 日後の排泄量は 2% TAR 未満であった。(参照 3)

(2) ラット②

SD ラット (雌 2 匹) に、 ^{14}C -アルドキシカルブを 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 11 日における排泄量は、尿中 (ケージ洗浄液を含む) で 90% TAR、糞中で 5% TAR であった。排泄は速やかで、投与後 12 時間で 50% TAR、投与後 24 時間で 70% TAR が尿及び糞中に排泄された。

投与 11 日後における組織中放射能濃度は、肺 (0.023 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (0.022 $\mu\text{g/g}$)、心臓 (0.017 $\mu\text{g/g}$) 及び肝臓 (0.012 $\mu\text{g/g}$) で高かった。

尿試料では、投与後 4 時間における回収放射能の 80% が親化合物であった。投与後 48 時間においても主要成分は親化合物 (25%) であった。その他に、投与後 4~48 時間において代謝物 D (0.9~2.3%)、E (0.3~2.3%)、F (0.2~14.4%)、G (0.2~1%) 及び抱合体 (3.5~39.6%) が検出された。(参照 3)

(3) イヌ

ビーグル犬 (雌 3 匹) に、1 mg/kg 体重/日の用量で非標識のアルドキシカルブを 20 日間、投与 21 日に ^{14}C -アルドキシカルブを、その後は 10 日間、非標識のアルドキシカルブを混餌投与して動物体内運命試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中で 71.4~79.4% TAR が回収され、その大部分 (68~96%) が投与初日に排泄された。尿中の主要成分は親化合物 (回収放射能の 21.7%) 及び代謝物 C/D (8.5%) であった。(参照 3)

(4) アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシドの混合物 (乳牛)

ホルスタイン種の泌乳牛 (2 頭) に、アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシド (代謝物 B) 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 投与時には乳汁に親化合物は検出されなかった。3 又は 5 ppm 投与時には、乳汁中の親化合物の平均濃度はそれぞれ 0.0036 又は 0.006 µg/g であった。肝臓中の親化合物の濃度は、検出限界未満 (<0.01 µg/g) であった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

植物体内運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

6 種類のオランダ土壌にアルドキシカルブを 4 mg/kg の用量で処理し、15°C で最長 294 日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。

各土壌における推定半減期は表 1 に示されている。(参照 4)

表 1 各土壌における推定半減期

土壌	埴壤土	砂壤土	温室土壌	泥炭砂土	シルト質層 (70~90cm)	砂質層 (90~110cm)
pH	7.2	7.4	6.0	5.4	7.8	5.0
推定半減期 (日)	18~24	39	36~69	154	46	>294

(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

3 種類のオランダ土壌にアルドキシカルブを処理し、10°C の暗条件下で最長 299 日間インキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における推定半減期は表 2 に示されている。(参照 4)

表 2 各土壌における推定半減期

土壌	砂土 (pH 7.5)			壤質砂土 (pH 7.5)			細粒砂土 (pH 4.5)	
	嫌氣的	好氣的	好氣的 滅菌	嫌氣的	嫌氣的 滅菌	好氣的	好氣的	嫌氣的
推定半減期 (日)	5.6	82	297	5.1~11	~18	116	1,100	131

(3) 土壌吸着試験

4種類の土壌（シルト質埴壌土、砂壌土、シルト質壤土及び壤質砂土）及び底質を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は1以上（平均 1.11）、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は11~32であった。（参照4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

25℃、pH 9の滅菌した緩衝液中における推定半減期は0.9日、45℃、pH 6では4~30日であった。（参照4）

(2) 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ドキシカルブの推定半減期は36~38日であった。（参照4）

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

アルドキシカルブ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3に示されている。（参照3）

表 3 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	Wistar ラット	雄	25~37.8
	ラット (系統不明)	雄	20~24.6
経皮	ウサギ (系統不明)	雄	>20
腹腔内	ウサギ (系統不明)	雄	21.2
静脈内	ウサギ (系統不明)	雄	14.9

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (雌 40 羽) を用いた強制経口 (250 mg/kg 体重) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

神経毒性症状は認められなかったため、組織学的検査は実施されなかった。本試験において、遅発性神経毒性症状は認められなかった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、参照した資料に記載がなかった。

10. 亜急性毒性試験

(1) 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 (0、0.2、0.6、1.2、1.8、5.4 及び 16.2 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、基礎飼料が給与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

1.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で、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、5.4 mg/kg 体重/日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 1.8 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 2、3)

表4 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16.2 mg/kg 体重/日	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	
5.4 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）
1.8 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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（0、0.2、0.6、1.8 及び 5.4 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。

5.4 mg/kg 体重/日投与群で、血漿 ChE 活性が投与前の値に対して 28～35%阻害されたが、赤血球及び脳 ChE 活性阻害はみられなかった。

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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 5.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 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（0、0.2、0.6、1.8、5.4 及び 16.2 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 5 に示されている。

本試験において、1.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたため、無毒性量は雌雄とも 0.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3）

表5 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
5.4 mg/kg 体重/日以上	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
1.8 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.6 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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 (0、0.6 及び 2.4 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。

いずれの投与群においても ChE 活性阻害はみられなかった。0.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 2.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 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。

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本試験の最高用量 2.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (0、5、25 及び 100 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 6 に示されている。

25 ppm 投与群の雌で、統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が認められたが、阻害率は対照群の値の 20%未満であった。

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 25 ppm 以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたため、無毒性量は雄で 25 ppm (0.58 mg/kg 体重/日)、雌で 5 ppm (0.11 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 6 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
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 上顎リンパ節: マクロファージ色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺/上皮小体絶対重量、比重量¹及び対脳重量比²減少 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 上顎リンパ節: マクロファージ色素沈着 副腎被膜下細胞過形成
25 ppm 以上	25 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 脾臓絶対重量、比重量及び対脳重量比減少 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 ppm		毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (0、0.15、0.6、2.4 及

¹ 体重比重量を比重量という (以下、同じ)。

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下、同じ)。

び 9.6 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、腫瘍発生頻度に検体投与による影響は認められず、病理学的変化も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 9.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(5) アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシドの混合物を用いた 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 [アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシド (代謝物 B) 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 2、3)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (0、0.6、2.4 及び 9.6 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、親動物では、9.6 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、児動物では毒性所見は認められなかったため、無毒性量は、親動物の雄で 2.4 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 9.6 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量 9.6 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 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明) の妊娠 0~20 日、妊娠 6~15 日又は妊娠 7~9 日に混餌 (0、0.6、2.4 及び 9.6 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1 3. 遺伝毒性試験

アルドキシカルブ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細胞 (CHO) を用いた HGPRT 前進突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。

結果は表 7 に示されているとおり全て陰性であった。(参照 2)

表 7 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100~10,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{v}$ - ト	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)	500~1,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	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)	50~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
UDS 試験	ラット肝細胞	0.1~3,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アルドキシカルブ」の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ドキシカルブは、主として尿中に速やかに排泄された。尿中の主要成分は親化合物であった。

各種毒性試験結果から、アルドキシカルブ投与による影響は主に赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性（ラット）及び発がんメカニズムに関連す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アルドキシカルブ（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 8 に示されている。

アルドキシカルブは、農薬「アルジカルブ」の代謝物の一つである。評価に用いたアルドキシカルブに関するデータは限定的なものであった。特に、ウサギを用いた発生毒性試験及び *in vivo* 遺伝毒性試験（小核試験）が実施されていなかったが、アルジカルブを用いたウサギの発生毒性試験において特に問題となる所見が無かった点、アルドキシカルブの *in vitro* における染色体異常試験において陰性であったことを考慮すれば、追加の安全係数として 3 を用いるのが妥当であると考えられた。

したがって、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 0.11 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 300（種差：10、個体差：10、データの欠如による追加係数：3）で除した 0.00036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.00036 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)	0.11 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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 8 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⁾
			食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.2、0.6、1.2、1.8、5.4、 16.2	雌雄：1.8 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)
	6か月間 慢性毒性 試験	0、0.2、0.6、1.8、5.4、16.2	雌雄：0.6 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)
	2年間 慢性毒性 試験	0、0.6、2.4	雌雄：2.4 雌雄：毒性所見なし
	3世代 繁殖試験	0、0.6、2.4、9.6	親動物 雄：2.4 雌：9.6 児動物：9.6 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 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	0、0.6、2.4、9.6	(催奇形性は認められない)
マウス	18か月 間 発がん性 試験	0、0.15、0.6、2.4、9.6	雌雄：9.6 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.2、0.6、1.8、5.4	雌雄：5.4 雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、100 ppm 雄：0、0.11、0.58、2.21 雌：0、0.11、0.60、2.30	雄：0.58 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			食品安全委員会
		ADI	NOAEL : 0.11 SF : 300 ADI : 0.00036
		ADI 設定根拠資料	イヌ 1年間慢性毒性試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 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	略称	化学名
B	Aldicarb sulfoxide	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionaldehyde O-(methylcarbamoyl)oxime
C	Aldicarb oxime sulfone	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionaldoxime
D	Aldicarb sulfone nitrile	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionitrile
E	Aldicarb sulfone methylol	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionaldehyde O-(hydroxymethylcarbamoyl)oxime
F	Aldicarb sulfone alcohol	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propanol
G	Aldicarb sulfone amide	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ChE	コリンエステラーゼ
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与放射能

< 参照 >

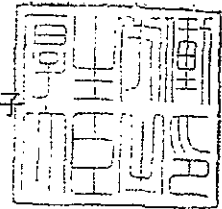
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : Aldicarb (pesticide residues in food : 1992 evaluations Part II Toxicology)
- 3 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 5 : Toxicology assessment
- 4 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 7 : Environmental assessment
- 5 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 0821005 号）



厚生労働省発食安1118第8号
平成23年11月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

カルボキシシ

平成24年1月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年11月18日付け厚生労働省発食安1118第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくカルボキシンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

カルボキシシン

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：カルボキシシン[Carboxin(ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

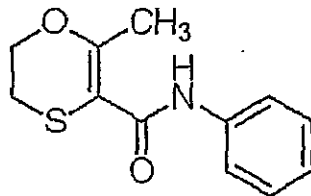
小麦等の穀物、豆類、たまねぎ等の種子消毒に使用される浸透性殺菌剤である。ミトコンドリアの呼吸酵素であるコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiane-3-carboxanilide(IUPAC)

5,6-dihydro-2-methyl- *N*-phenyl-1,4-oxathiin-3-carboxamide(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{13}NO_2S$
分子量	235.31
水溶解度	0.17 g/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.3$

(米国評価書より)

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方法は以下のとおり。

海外での使用方法（米国）

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	使用方法
大麦	黒穂病 腐敗病 赤かび病 等	0.07828~0.1875 lb/cwt	播種時, 播種前	種子処理
豆類		0.075~0.1044 lb/cwt	播種時, 播種前	
とうもろこし		0.0175~0.1044 lb/cwt	播種時, 播種前	
綿		0.20875~0.375 lb/cwt	播種時, 播種前	
オート麦		0.07828~0.09375 lb/cwt	播種時, 播種前	
たまねぎ		0.75 lb/cwt	—	
らっかせい		0.28125 lb/cwt	播種時	
水稲		0.06054~0.08325 lb/cwt	播種時	
べにばな		0.05219 lb/cwt	播種前	
だいず		0.0525~0.1044 lb/cwt	播種時, 播種前	
ライ小麦		0.07828 lb/cwt	播種前	
小麦		0.02813 lb/bu 0.07828~0.1875 lb/cwt	播種時, 播種前	

3. 作物残留試験

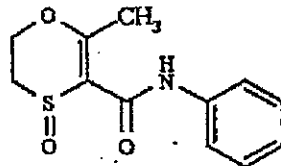
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・カルボキシシン

・5,6-ジヒドロ-3-カルボキシアニリド-2-メチル-1,4-オキサシン-4-オキシド

(以下、スルホキシド体という。)



スルホキシド体

②分析法の概要

試料からアセトン及びクロロホルムで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、アルミナカラム及びフロリジルカラムで精製する。カルボキシシン及びスルホキシド体を、アルカリ加水分解によりアニリンとし、水蒸気蒸留の後、p-ジメチルアミノベンズアルデヒドで誘導体化して比色定量する。

または、試料からメタノールでソックスレー抽出し、ヘキサンで洗浄した後、クロロホルムに転溶する。カルボキシシン及びスルホキシド体をアニリンに分解し、水蒸気蒸留の後、ガスクロマトグラフ (MCD: microcoulometric detector) で定量する。

あるいは、試料からメタノール/水 (1:1) 混液で抽出し、カルボキシシン及びスルホキシド体を水酸化ナトリウムでアニリンに加水分解した後、無水ヘプタフルオロ酪酸で誘導体化し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

定量限界: 0.05~0.2ppm (カルボキシシンとして)

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

乳牛に対して、カルボキシシンが0.5、1.5、5.0ppm相当を含有する飼料を10日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるカルボキシシン含量を測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	0.5ppm 投与群	1.5ppm 投与群	5.0ppm 投与群
筋肉	0.004	0.023	0.039
脂肪	0.003	0.007	0.013
肝臓	0.022	0.078	0.147
腎臓	0.018	0.071	0.081
乳	0.001	0.004	0.008

上記の結果に関連して、米国では肉牛及び乳牛におけるMTDB^{注)}はそれぞれ0.69ppm、1.31ppmと評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられるすべての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(2) 推定残留量

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最

大値) を算出した。結果については表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量；牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.02	0.006	0.068	0.062	0.003

5. 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カルボキシシン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：0.8 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 不明

安全係数：100

ADI : 0.008 mg/kg 体重/day

in vivo の染色体異常試験では、腹腔内投与による陽性が認められたが、経口投与では十分高用量で陰性であったこと、また、発がん性試験において発がん性が認められなかったことから、生体において問題となる遺伝毒性は無いものと考えられた。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。

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、米国において大麦、とうもろこし等に、カナダにおいてなたねに、EU において大豆、ほうれんそう等に、オーストラリアにおいて米、小麦等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

カルボキシシン及びスルホキシド体とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてカルボキシシン (親化合物) 及びスルホキシド体を設定している。

(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カルボキシシン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	11.2
幼小児 (1~6歳)	29.1
妊婦	11.2
高齢者 (65歳以上)	8.9

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。

海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	経過日数	
小麦	4	粉剤	0.0938~0.1875 lb/cwt	119-133日	圃場A~D : <0.2 (n=4) (#) ^{注2)}
	12	水和剤	0.075~0.35 lb/cwt	84-280日	圃場A~L : <0.2 (n=12) (#)
大麦	2	粉剤	0.0938~0.1875 lb/cwt	126日	圃場A~B : <0.2 (n=2)
	6	水和剤	0.075~0.25 lb/cwt	84-238日	圃場A~F : <0.2 (n=6) (#)
	8	水和剤 + 粉剤	0.25~0.75 lb/cwt	98-287日	圃場A~H : <0.2 (n=8) (#)
とうもろこし	8	粉剤	0.0938~0.375 lb/cwt	98-119日	圃場A~H : <0.2 (n=8) (#)
	2	水和剤	0.07 lb/cwt	98-119日	圃場A~B : <0.2 (n=2)
オート麦	2	粉剤	0.0938~0.1875 lb/cwt	161日	圃場A~B : <0.2 (#)
豆類 (未成熟)	—	—	0.1063 lb/cwt	70-75日	圃場A : <0.05 (#)
豆類 (乾燥子実)	—	—	0.1063 lb/cwt	112-117日	圃場A : <0.05—0.06 (#)
らっかせい	4	水和剤	0.141~0.281 lb/cwt	119日	圃場A~D : <0.2 (n=4)
たまねぎ	10	—	0.75 lb/cwt	—	圃場A~J : <0.05
綿実	9	水和剤	0.175~0.8 lb/cwt	196~210日	圃場A~I : <0.2 (n=9) (#)
べにばな	8	—	0.05~0.10 lb/cwt	—	圃場A~H : <0.05~0.083 (n=8) (#)
なたね	3	—	0.1~0.3 lb/cwt	—	圃場A~C : 0.025 (n=3)

(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具申」）

(注2) (#)：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。

食品名	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(玄米をいう。)		0.2				
小麦	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=16)(#)(米国)】
大麦	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=16)(#)(米国)】
ライ麦		0.1				
とうもろこし	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=10)(#)(米国)】
そば		0.1				
その他の穀類	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=2)(#)(オート麦)(米国)】
大豆		0.2				
小豆類	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.05-0.06(#)(米国)】
らっかせい	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=4)(米国)】
たまねぎ	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.05(n=10)(米国)】
未成熟いんげん	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.05(#)(米国)】
えだまめ	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【米国未成熟いんげん参照】
その他の野菜	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【米国未成熟いんげん参照】
べにばなの種子	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.05~0.083(n=8)(#)(米国)】
綿実	0.2	0.2			0.2 アメリカ	【<0.2(n=9)(#)(米国)】
なたね	0.03	0.03			0.03 アメリカ	【0.025(n=3)(米国)】
その他のスパイス		0.2				
その他のハーブ		0.2				
牛の筋肉	0.05	0.1			0.05 アメリカ	推:0.02
豚の筋肉	0.05	0.1			0.05 アメリカ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.1			0.05 アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.1			0.05 アメリカ	推:0.006
豚の脂肪	0.05	0.1			0.05 アメリカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.1			0.05 アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:0.068
豚の肝臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:0.062
豚の腎臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.05	0.05			0.05 アメリカ	推:0.003
鶏の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				
その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵		0.1				
その他の家きんの卵		0.1				

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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

カルボキシソシン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.2	23.4	16.5	24.7	16.7
大麦	0.2	1.2	0.0	0.1	0.7
とうもろこし	0.2	0.5	0.9	0.5	0.2
その他の穀類	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
らっかせい	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
たまねぎ	0.2	6.1	3.7	6.6	4.5
未成熟いんげん	0.2	0.4	0.2	0.4	0.4
えだまめ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.2	2.5	1.9	1.9	2.4
べにばなの種子	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.03	0.3	0.2	0.2	0.2
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	3.3	6.1	5.8
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		47.6	36.8	49.9	38.7
ADI比 (%)		11.2	29.1	11.2	8.9

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 3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20年 9月25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23年11月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月29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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

カルボキシシ

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.2
大麦	0.2
とうもろこし	0.2
その他の穀類 ^{注1)}	0.2
小豆類 ^{注2)}	0.2
らっかせい	0.2
たまねぎ	0.2
未成熟いんげん	0.2
えだまめ	0.2
その他の野菜 ^{注3)}	0.2
べにばなの種子	0.2
綿実	0.2
なたね	0.03
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注5)}	0.1
乳	0.05

※今回基準値を設定するカルボキシシとは、カルボキシシ及びスルホキシシド体をカルボキシシ含量に換算したものの和をいう。

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4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

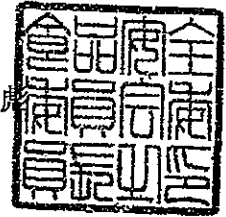
注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第1018号
平成20年9月25日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305011号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカルボキシシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

カルボキシシンの一日摂取許容量を0.008 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

カルボキシシン

2008年9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
2. 植物体内運命試験	7
(1) 小麦、大麦及び豆類	7
(2) 稲、綿及びらっかせい	7
3. 土壌中運命試験	8
4. 水中運命試験	8
5. 土壌残留試験	8
6. 作物残留試験	8
7. 一般薬理試験	8
8. 急性毒性試験	8
9. 眼・皮膚に対する刺激性	9
10. 亜急性毒性試験	9
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	9
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	9
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	9
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	9
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	10
(3) 慢性毒性試験(イヌ)	10
(4) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	10
(5) 発がん性試験(マウス)	10

1 2. 生殖発生毒性試験	11
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	11
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	11
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	11
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	12
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	12
1 3. 遺伝毒性試験	12
1 4. その他の試験 (スルホキシド体について)	13
III. 食品健康影響評価	14
・別紙: 検査値等略称	18
・参照	19

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	3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0305011号)
2007年	3月	6日	関係書類の接受(参照2~5)
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)(参照6)
2007年	4月	23日	第4回農薬専門調査会確認評価第二部会(参照7)
2008年	7月	15日	第41回農薬専門調査会幹事会(参照8)
2008年	8月	7日	第250回食品安全委員会(報告)
2008年	8月	7日	より9月5日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	9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	9月	25日	第255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	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
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***

西川秋佳**
布柴達男
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

(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

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
吉田 緑
若栗 忍

要 約

殺菌剤である「カルボキシシン」(CAS No. 5234-68-4)について、各種評価書(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命、急性毒性試験(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス)、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。

各種試験結果から、カルボキシシン投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。*in vivo*の染色体異常試験では、腹腔内投与による陽性が認められたが、経口投与では十分高用量で陰性であったこと、また、発がん性試験において発がん性が認められなかったことから、生体において問題となる遺伝毒性は無いものと考えられた。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 0.8 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 0.008 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：カルボキシン

英名：carboxin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5,6-ジヒドロ-2-メチル-1,4-オキサチン-3-カルボキシアニリド

英名：5,6-dihydro-2-methyl-1,4-oxathiine-3-carboxanilide

CAS (No. 5234-68-4)

和名：5,6-ジヒドロ-2-メチル-N-フェニル-1,4-オキサチン-3-
カルボキシアミド

英名：5,6-dihydro-2-methyl-N-phenyl-1,4-oxathiin-3-
carboxamide

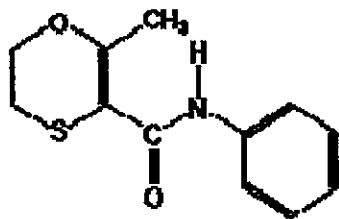
4. 分子式

$C_{12}H_{13}NO_2S$

5. 分子量

235.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

カルボキシンはミトコンドリア呼吸酵素のコハク酸脱水素酵素阻害作用を有する殺菌剤である。穀物、豆類、タマネギ、アブラナ等の種子において主に黒穂病菌、腐敗病菌、胴枯れ病菌などの消毒のために用いられる。日本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い海外基準を参考に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（2004 及び 2003 年）及び豪州（1970、1982 及び 1987 年）評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2~4）

各種運命試験（II-1~2）は、カルボキシンを ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -カルボキシシン：標識位置不明）及びカルボキシシンのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（ $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ カルボキシシン）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カルボキシシンに換算した。検査値等略称は別紙に示されている。

1. 動物体内運命試験

ラット（系統、匹数不明）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ カルボキシシンを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（150 mg/kg 体重）で単回経口投与、あるいは非標識カルボキシシンを低用量で 14 日間反復経口投与後に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ カルボキシシンを低用量で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

低用量投与群では、総投与放射能（TAR）の 78.3~81.1%、高用量投与群では 77.0~81.5% TAR が回収され、主な排泄経路は尿中であつた。尿中の主要代謝物は、4-アセトアミドフェノールとそのグルクロン酸抱合体、アセトアニリド及び水酸化されたスルホキシド体であつた。

ラット（系統不明）及びイヌ（品種不明）に ^{14}C -カルボキシシンを投与する動物体内運命試験が実施された。

親化合物及びいくつかのアニリド体が皮膚から 0.3% TAR、肝臓からは 0.2% TAR 検出された。（参照 3、4）

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦、大麦及び豆類

^{14}C -カルボキシシンを小麦、大麦及び豆類（いずれも品種不明）に種子処理（処理量不明）し、植物体内運命試験が実施された。

小麦、大麦及び豆類の植物体内における主要残留物はスルホキシド体であつた。大麦及び小麦からは少量のスルホン体（オキシカルボキシシン）、大麦からは *p*-ヒドロキシカルボキシシンが検出された。植物の生長に伴い不溶性及び極性のアニリン誘導体が増加した。カルボキシシンの代謝物はリグニンのような巨大分子に取り込まれ、水や有機溶媒に不溶性となった。これらの成分を加水分解するとアニリンが遊離した。（参照 3）

(2) 稲、綿及びらっかせい

^{14}C -カルボキシシンを稲、綿及びらっかせい（いずれも品種不明）に種子処理、土壌処理または葉面処理（処理量不明）し、植物体内運命試験が実施された。

¹⁴C-カルボキシンを処理した種子及び土壌から植物体内への移行が生長初期段階に見られたが、収穫時の種子では検出されなかった。また、葉面に処理したのものに関しては、植物体内への移行が極僅かであった。代謝物はスルホキシド体、スルホン体及びアニリンを含み、それらの多くは抱合体へと変化した。土壌に慣行量を2回処理したらっかせいでは、処理4~5週間後にらっかせい油及び穀粒からそれぞれ0~13 mg/kg及び1.4 mg/kgのアニリンを含む残留物が検出された。ハウス内で栽培された植物の方が、屋外で栽培された植物よりも残留量が多い傾向にあったが、いずれの条件でも種子からの残留は見られなかった。(参照4)

3. 土壌中運命試験

好氣的土壌中運命試験での推定半減期は1.25日を示したが、嫌氣的土壌中運命試験での推定半減期は128日であった。両条件下での主要分解物はスルホキシド体であった。親化合物は急速に分解し、環境中から消失するが、主要代謝物のスルホキシド体とスルホン体は親化合物より長く残留する傾向があった。また、土壌吸着係数(土・水分配係数) K_d は0.78 L/kg·soilであった。(参照2)

4. 水中運命試験

加水分解試験の結果、カルボキシンは安定であった。キセノンランプを用いた水中光分解試験を行った結果、推定半減期は1.5時間(0.064日)であった。好氣的水中運命試験の結果、推定半減期は93.6日と算出され、親化合物及びスルホキシド体が検出された。(参照3)

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。

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

カルボキシンをを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表1に示されている。(参照2、3)

表 1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット (系統不明)	2,590	3,080
経皮	ウサギ (系統不明)	>4,000	>4,000
吸入	ラット (系統不明)	LC ₅₀ (mg/L)	
		4.7	4.7

9. 眼・皮膚に対する刺激性

ウサギ（系統不明）を用いたカルボキシシンによる眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、弱い眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 2、3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

ラット（系統、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量不明）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、200 ppm 以上投与群の雄で慢性腎炎（chronic nephritis）、BUN 及び Cre 増加、800 ppm 以上投与群の雌で慢性腎炎が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm 未満（10 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（10 mg/kg 体重/日）であると考えられえた。（参照 3）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群は各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、300 及び 1,000 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。

死亡動物は見られなかった。本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で低体重、摂餌量減少、食餌効率減少、種々の臓器重量変化、赤血球新生の軽度の抑制及び肝細胞肥大、腎臓における炎症性・変性性病変の悪化（inflammatory and degenerative changes in the kidney）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると判断された。（参照 4）

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹、対照群は各 60 匹）を用い、カルボキシシンの

混餌（原体：0、100、200及び600 ppm、平均検体摂取量不明）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

血液学的及び血液生化学検査は3、6、12、18及び最終週と殺時（雄88週、雌101週）に実施され、病理組織学的検査は12、18及び最終週と殺時に実施された。臨床所見、血液学的、血液生化学的、尿分析、肉眼及び病理組織学的検査において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、雄で生存率低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雌雄：10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4）

（2）2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4~6匹）を用いた混餌（原体：0、100、200及び600 ppm、平均検体摂取量不明）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、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも600 ppm（18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4）

（3）慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（品種、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、40、500及び3,000/5,000/7,500 ppm、平均検体摂取量不明）投与による慢性毒性試験（試験期間不明）が行われた。

本試験において、3,000/5,000/7,500 ppm投与群の雄でRBC、Hb及びHt減少、MCH、MCV、ALP、T.Chol及び肝重量増加、500 ppm投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で500 ppm（16 mg/kg 体重/日）、雌で40 ppm（1.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照3）

（4）慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（系統、匹数不明）を用いた混餌（原体 雄：0、20、200及び400 ppm、雌：0、20、300及び600 ppm、平均検体摂取量不明）投与による慢性毒性/発がん性併合試験（試験期間不明）が実施された。

本試験において、200 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、BUN増加、Cre増加、摂水量増加、尿量増加、尿比重量減少及び腎臓における病理組織学的変化、300 ppm以上投与群の雌で腎臓における病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも20 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：1.0 mg/kg 体重/日）であると判断された。発がん性は認められなかった（参照3）

（5）発がん性試験（マウス）

ICRマウス（匹数不明）を用いた混餌（原体：0、50、2,500及び5,000 ppm、

平均検体摂取量不明) 投与による発がん性試験が実施された (生涯投与)。

5,000 ppm 投与群の雌で生存動物の減少、雄で肺胞/細気管支腺腫の増加が認められた。肺腺腫はこの系統の雄に一般的な腫瘍で背景データの範囲内にあり、投与に関連した毒性所見ではないと判断された。

本試験において、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 5,000 ppm (752 mg/kg 体重/日)、雌では 2,500 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は 50 ppm (9 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、4)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、100、200 及び 600 ppm、平均検体摂取量不明) 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、600 ppm 投与群の親動物で低体重、離乳期までの児動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物とも 200 ppm (10 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)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (系統、匹数不明) を用いた混餌 (原体 雄: 0、20、200 及び 400 ppm、雌: 0、20、300 及び 600 ppm、平均検体摂取量不明) 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、親動物では 600 ppm 投与群の F₁ 動物雌で妊娠動物数減少、200/300 ppm 以上投与群の雄で低体重、同群雌雄で腎臓に病理組織学的所見、児動物では 400/600 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物では雌雄とも 20 ppm (雌雄: 1 mg/kg 体重/日)、児動物では雄で 200 ppm (10 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (15 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)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

ラット (系統、匹数不明) に強制経口 (原体: 0、10、90 及び 175 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少及び脱毛が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 175 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 (ラット) ②

SD ラット (匹数不明) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、4、20 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物、胎児とも 40 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)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch belted ウサギ (匹数不明) の妊娠 6~27 日に強制経口 (0、75、375 及び 750 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 375 mg/kg 体重/日以上投与群で流産が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 750 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)

1.3. 遺伝毒性試験

カルボキシシン (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細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 2 に示されているとおり、染色体異常試験及び UDS 試験において一部陽性であったが、その他の試験では陰性であった。

in vivo の染色体異常試験において、腹腔内投与では陽性が認められたが、経口投与では十分高用量で陰性であったこと、また、発がん性試験において発がん性が認められなかったことから、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 3、4)

表 2 遺伝毒性試験概要

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、TA1538 株) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4 株)	0.1~5,000 µg/プレート (+/-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)	1.7~1,670 µg/mL (+/-S9) -S9: 陰性 +S9: 細胞毒性のある濃度で陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.513~256 µg/mL 陽性 ¹⁾

<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット骨髓細胞	200~4,000 mg/kg 体重/日(単回経口投与) 100~800 mg/kg 体重/日 (5日間経口投与)	陰性
	染色体異常試験	ラット骨髓細胞	95.5~382 mg/kg 体重 (24時間間隔で2回腹腔内投与)	陽性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 5.13~103 µg/mL で陽性。>103 µg/mL で強い細胞毒性。

14. その他の試験 (スルホキシド体について)

植物体内運命試験、土壌中運命試験及び水中運命試験で検出されたスルホキシド体は、親化合物から速やかに生成することが認められた。また、各種運命試験において、スルホキシド体の残留量及び移行性が親化合物より高く、環境中ではスルホキシド体が主要な形態であると推察された。その化学構造が親化合物と類似していることから、毒性は親化合物と同程度であると推察された。(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「カルボキシシ」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験を行った結果、¹⁴C-カルボキシシの主な排泄経路は尿中であつた。低用量投与群で78.3~81.1%TAR、高用量群で77.0~81.5%TARであつた。尿中から検出された主要な代謝物は4-アセトアミドフェノール、グルクロン酸抱合体、アセトアニリド、水酸化されたスルホキシド体であつた。

稲、小麦、らっかせい等における¹⁴C-カルボキシシの植物体内運命試験の結果、親化合物は速やかに代謝された。代謝物はスルホキシド体、スルホン体及びアニリンを含む代謝物等であり、それらは抱合体へと変化した。また、スルホキシド体の残留量及び移行性が親化合物より高かつた。

各種毒性試験結果から、カルボキシシ投与による主な影響はラットでは腎臓、イヌ及びマウスでは肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかつた。*in vivo*の染色体異常試験では、腹腔内投与による陽性が認められたが、経口投与では十分高用量で陰性であつたこと、また、発がん性試験において発がん性が認められなかつたことから、生体において問題となる遺伝毒性は無いものと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカルボキシシ（親化合物）及びスルホキシド体と設定した。

各試験における無毒性量等は表3に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量0.8 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数100で除した0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.008 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	不明
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.8 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暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表3 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) ^{D)}		
			米国	豪州	食品安全委員会
ラット	90日間亜急性毒性試験①	0、200、800、2,000 ppm (検体摂取量不明)	雄：— 雌：10 雄：慢性腎炎、BUN、Cre 増加 雌：慢性腎炎		雄：— 雌：10 雄：慢性腎炎、BUN、Cre 増加 雌：慢性腎炎
	90日間亜急性毒性試験②	0、10、30、100、300、1,000		雄：10 雌：10 雌雄：低体重、摂餌量減少等	雄：10 雌：10 雌雄：低体重、摂餌量減少等
	2年間慢性毒性試験	0、100、200、600 ppm (検体摂取量不明)		雌雄：10 雄：体重増加抑制、摂餌量減少、生存率低下 雌：体重増加抑制、摂餌量減少	雌雄：10 雄：体重増加抑制、摂餌量減少、生存率低下 雌：体重増加抑制、摂餌量減少
	慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0、20、200、400 ppm 雌：0、20、300、600 ppm	雄：0.8 雌：1.0 雄：体重増加抑制、BUN 増加等 雌：腎臓の病理組織学的所見 (発がん性は認められない)		雄：0.8 雌：1.0 雄：体重増加抑制、BUN 増加等 雌：腎臓の病理組織学的所見 (発がん性は認められない)
		雄：0、0.8、9、17 雌：0、1.0、16、34			
	3世代繁殖試験	0、100、200、600 ppm (検体摂取量不明)		親動物：10 児動物：10 親動物：低体重 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：10 児動物：10 親動物：低体重 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
繁殖試験	雄：0、20、200、400 ppm 雌：0、20、300、600 ppm	親動物 雌雄：1		親動物 雌雄：1	

		雄：0、1、10、20 雌：0、1、15、30	<p>児動物 雄：10 雌：15</p> <p>親動物 雄：低体重 雌雄：腎臓の病理組織学的所見</p> <p>児動物：低体重</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>		<p>児動物 雄：10 雌：15</p> <p>親動物 雄：低体重 雌雄：腎臓の病理組織学的所見</p> <p>児動物：低体重</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>
	発生毒性試験①	0、10、90、175	<p>母動物：10 胎児：175</p> <p>母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>		<p>母動物：10 胎児：175</p> <p>母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>
	発生毒性試験②	0、4、20、40		<p>母動物及び胎児：40</p> <p>母動物及び胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物及び胎児：40</p> <p>母動物及び胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>
マウス	発がん性試験	0、50、2,500、5,000 ppm 雄：0、8、385、752 雌：0、9、451、912	<p>雄：752 雌：9</p> <p>雄：毒性所見なし 雌：小葉中心性肝細胞肥大</p> <p>(発がん性は認められない)</p>		<p>雄：752 雌：9</p> <p>雄：毒性所見なし 雌：小葉中心性肝細胞肥大</p> <p>(発がん性は認められない)</p>
ウサギ	発生毒性試験	0、75、375、750	<p>母動物：75 胎児：750</p> <p>母動物：流産 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>		<p>母動物：75 胎児：750</p> <p>母動物：流産 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>

イヌ	2年間慢性 毒性試験	0、100、200、600 ppm		雌雄：18 雌雄：毒性所見なし	雌雄：18 雌雄：毒性所見なし
	慢性毒性 試験	0、40、500、3,000、 5,000、7,500 ppm 雄：0、1.1、16、 158 雌：0、1.3、15、 170	雄：16 雌：1.3 雄：RBC、Hb 及びHt減少 等 雌：体重増加抑制		雄：16 雌：1.3 雄：RBC、Hb及び Ht減少等 雌：体重増加抑制
ADI			NOAEL：0.8 SF：100 ADI：0.008	NOAEL：9 SF：100 ADI：0.09	NOAEL：0.8 SF：100 ADI：0.008
ADI設定根拠資料			ラット慢性毒性/ 発がん性併合 試験	マウス発がん性 試験	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

①無毒性量の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：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

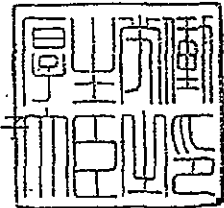
<参照>

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. EPA: Reregistration Eligibility Decision for Carboxin (2004)
3. EPA: HED Risk Assessment for Reregistration Eligibility Document (2003)
4. Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR CARBOXIN (1970、1982、1987)
5. 食品健康影響評価について
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-carboxin-190306.pdf>)
6. 第 181 回食品安全委員会
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryoku1-3.pdf>)
7. 第 4 回農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL: http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kakunin2_4.html)
8. 第 41 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai41/index.html)

厚生労働省発食安1006第3号
平成23年10月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

チジアズロン

平成24年1月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくチアジアロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

チジアズロン

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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：チジアズロン [Thidiazuron (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

尿素系の植物成長調整剤である。枝と葉柄間の離層形成を刺激することにより、葉を落葉させると考えられている。

(3) 化学名

1-phenyl-3-(1, 2, 3-thiadiazol-5-yl) urea (IUPAC)

N-phenyl-*N'*-1, 2, 3-thiadiazol-5-ylurea (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₉ H ₈ N ₄ OS
分子量	220.25
水溶解度	31.0 mg/L (25°C、pH 7.0)
分配係数	log ₁₀ Pow = 1.77 (25°C、pH 7.3)

(米国評価書等より)

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。

(1) 米国

① 41%チジアズロン水和剤

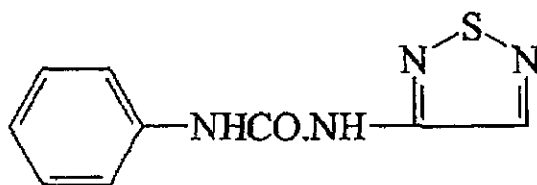
作物名	使用量 (lb ai/A)	最大使用量 (lb ai/A)	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
綿	0.05~0.2	0.3	収穫5日前 まで	2回	地上散布 空中散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チジアズロン
- ・photo-チジアズロン (以下、代謝物M3という)



代謝物M3

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム (GPC) により精製後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

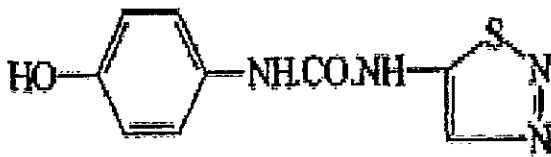
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

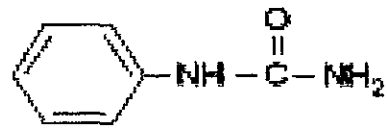
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チジアズロン
- ・4-ヒドロキシチジアズロン (以下、代謝物M1という)
- ・フェニルウレア (以下、代謝物M2という)



代謝物M1



代謝物M2

③ 分析法の概要

筋肉は、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

脂肪は、ヘキサンに溶かし、アセトニトリルで抽出する。水酸化ナトリウム溶液を加え 50~60℃で 30~60 分間加温した後、酸性としてアセトニトリル及びアセトニトリル・ジクロロメタン混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

腎臓及び肝臓は、試料に水酸化ナトリウム溶液を加え 50~60℃で 1 時間加温しながらメタノールで抽出し、酸性 (<pH2) としてヘキサンで洗浄する。pH9±0.05 に調整してジクロロメタンに転溶し、オクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

乳は、試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサン及びジクロロメタンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 チジアズロン、代謝物M1、代謝物M2 : 0.01~0.10 ppm

(2) 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として 0.15ppm、0.49ppm、1.6ppm に相当する量のチジアズロンを含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるチジアズロン含量を測定した。(定量限界：筋肉：0.05 ppm、脂肪：0.05 ppm、肝臓：0.1 ppm、腎臓：0.1 ppm)

また、乳については、投与前日、初日、2、4、7、10、14、17、21、24 及び 28 日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：0.01 ppm) 結果については表 1 を参照。

乳牛代謝試験で乳汁あるいは組織において認められた主要成分を家畜残留試験では分析し、少量成分は分析していない。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		0.15 ppm 投与群	0.49 ppm 投与群	1.6 ppm 投与群	総残留放射能 %
筋肉	チジアズロン	—	<0.05	<0.05	58
	代謝物M1	—	(<0.001) ^{注1)}	(<0.001)	1
	代謝物M2	—	(<0.002)	(<0.002)	2
脂肪	チジアズロン	0.13	<0.05	0.12	—
	代謝物M1	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)	2
	代謝物M2	<0.05	<0.05	<0.05	10
肝臓	チジアズロン	(<0.02)	(<0.02)	(<0.02)	2
	代謝物M1	(<0.03)	(<0.03)	(<0.03)	4
	代謝物M2	<0.10	<0.10	<0.10	13
腎臓	チジアズロン	(<0.02)	(<0.02)	(<0.02)	3
	代謝物M1	(<0.04)	(<0.04)	(<0.04)	6
	代謝物M2	<0.10	0.11	<0.10	15
乳	チジアズロン	<0.01	<0.01	<0.01	31
	代謝物M1	<0.01	<0.01	0.01	49
	代謝物M2	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	<3

上記の結果に関連して、米国では、肉牛におけるMTDB^{注2)}は1.3 ppmと評価している。

注1) ()内の数値は、代謝試験で認められた存在割合(総残留放射能%)を根拠に推定残留量として算出した。

注2) 最大理論的飼料由来負荷(Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB): 飼料として用いられるすべての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果についてはチジアズロン、代謝物M1、代謝物M2の合計値で示した。

表2. 畜産物中の推定残留量: 乳牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.053	<0.16	<0.15	<0.16	<0.021

5. 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チジアズロン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：3.93mg/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：0.039 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、米国において綿実、畜産物等に、オーストラリアにおいて綿実、畜産物等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チジアズロンとする。

家畜残留試験においてチジアズロン、代謝物(M1及びM2)を分析対象とし、アメリカにおいては規制対象としている。しかし代謝物M1は検出が乳、代謝物M2の検出は腎臓に限定されること、いずれの代謝物とも、MTDBを考慮した場合の畜産物中の推定残留量は定量限界未満と推定されること、また、代謝物M2は毒性が低いと思われることより親化合物のみを規制対象と設定した。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてチジアズロン(親化合物のみ)を設定している。

(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チジアズロン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。

	TMD I / AD I (%) ^註
国民平均	1.2
幼小児 (1~6 歳)	2.8
妊婦	1.3
高齢者 (65 歳以上)	1.2

注) TMD I 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。

チジアズロン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	チジアズロン/代謝物M3 ^(註1)
綿実	10	41.9%水和剤	0.1 lb ai/A + 0.2 lb ai/A 散布	2回	5日	圃場A: 0.075 / <0.05
					5, 6, 12, 14日	圃場B: <0.05 / <0.05
					5日	圃場C: <0.05 / <0.05
					5日	圃場D: <0.05 / <0.05
					5日	圃場E: 0.06 / <0.05
					5日	圃場F: 0.09 / 0.055
					5日	圃場G: 0.13 / 0.055
					5日	圃場H: 0.19 / <0.05
					5日	圃場I: 0.05 / <0.05
					5日	圃場J: 0.05 / <0.05

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(いわゆる最大条件下の作物残留試験)を実施し、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農薬評価の精密化に関する意見具申」)

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。

食品名	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	
綿実	0.3	0.5			0.3	アメリカ 【0.05-0.19(n=10)(米国)】
牛の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.053
豚の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 推:<0.16
豚の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.15
豚の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.16
豚の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
乳	0.02	0.03			0.05	アメリカ 推:<0.021
鶏の筋肉		0.2				
その他の家きんの筋肉		0.2				
鶏の脂肪		0.2				
その他の家きんの脂肪		0.2				
鶏の肝臓		0.2				
その他の家きんの肝臓		0.2				
鶏の腎臓		0.2				
その他の家きんの腎臓		0.2				
鶏の食用部分		0.2				
その他の家きんの食用部分		0.2				
鶏の卵		0.1				
その他の家きんの卵		0.1				

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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

畜産物では、親化合物と代謝物M1、M2の合計に対する親化合物の係数(筋肉:0.80、肝臓:0.10、腎臓:0.12、乳:0.37)をアメリカの基準値に乘じ、端数を切り上げて基準値案を策定した(ただし、脂肪は除く)。

(別紙3)

チジアズロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	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
綿実	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.4	23.0	13.2	24.2	23.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		25.9	17.1	27.9	25.9
ADI比 (%)		1.2	2.8	1.3	1.2

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

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(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 3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12月 3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11月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年11月29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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

チジアズロン

食品名	残留基準値
	ppm
綿実	0.3
牛の筋肉	0.4
豚の筋肉	0.4
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.4
牛の脂肪	0.4
豚の脂肪	0.4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4
牛の肝臓	0.04
豚の肝臓	0.04
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.04
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.02

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

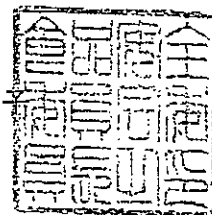


府食第 1133 号
平成 21 年 12 月 3 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直 子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305016 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたチジアズロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

チジアズロンの一日摂取許容量を 0.039 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

チジアズロン

2009年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農業の概要.....	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) ラット.....	7
(2) 畜産動物.....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
4. 水中運命試験.....	9
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
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	12
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	12
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	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).....	14
12. 生殖発生毒性試験.....	15
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	15

(2) 発生毒性試験 (ラット)	15
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	16
13. 遺伝毒性試験	16
III. 食品健康影響評価.....	18
・別紙1: 代謝物/分解物略称	21
・別紙2: 検査値等略称	22
・参照.....	23

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2007年 3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 0305016 号)
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受 (参照 2~4)
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
- 2009年 7月 15日 第 25 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 6)
- 2009年 9月 11日 第 55 回農薬専門調査会幹事会 (参照 7)
- 2009年 10月 22日 第 306 回食品安全委員会 (報告)
- 2009年 10月 22日 より 11月 20日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 12月 1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 12月 3日 第 312 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 |
- *: 2007年2月1日から *: 2009年7月9日から
**: 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- | (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 |
| 大澤眞寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 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)
林 真 (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
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***
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

* : 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
本間正充
松本清司
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

要 約

植物成長調整剤である「チジアズロン」(CAS No. 51707-55-2) について、各種資料(米国、豪州等)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、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(わた)、土壤中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、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、チジアズロン投与による影響は、主に体重、腎臓(糸球体空胞化及び鉍質沈着等、ラット)、肝臓(肝細胞肥大等)、血液系(貧血、イヌ)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び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3.93 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0.039 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：チジアズロン

英名：thidiazuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-フェニル-3-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)ウレア

英名：1-phenyl-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)urea

CAS (No. 51707-55-2)

和名：N-フェニル-N²1,2,3-チアジアゾール-5-イルウレア

英名：N-phenyl-N²1,2,3-thiadiazol-5-ylurea

4. 分子式

C₉H₈N₄OS

5. 分子量

220.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

チジアズロンは、シェーリング AG 社（現バイエルクロップサイエンス社）によって開発された尿素系の植物成長調整剤である。枝と葉柄間の離層形成を刺激することにより、葉を完全に落葉させるため、主にわたに対する枯凋剤として用いられる。

米国等でわたを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。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

米国資料 (2005 年)、豪州資料 (1977 及び 1981 年) 等を基に、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. 1~2] は、チジアズロンのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]チジアズロン) 及びチアゾイル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([thz- ^{14}C]チジアズロン) 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チジアズロンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SD ラット (雌雄、匹数不明) に [phe- ^{14}C]チジアズロン又は [thz- ^{14}C]チジアズロンを 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与又は反復経口投与 (非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、[phe- ^{14}C]チジアズロン又は [thz- ^{14}C]チジアズロンを低用量で単回経口投与) し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

雌雄ともにチジアズロンの吸収は速やかであったが、完全には吸収されず、また、高用量群では低用量単回投与群に比べて吸収が低いと考えられた。(参照 2)

② 分布

低用量、高用量ともに、肝臓、腎臓、甲状腺、全血及び副腎に高い放射能濃度が検出された。放射能の体内分布に、投与量及び投与回数による影響はみられなかった。(参照 2)

③ 代謝

尿中からは、M1 (4-ヒドロキシチジアズロン) 及びその硫酸又はグルクロン酸抱合体 (A/B、D 及び F) の存在が確認された。低用量単回投与群では、F が雄で総投与放射能 (TAR) の 36~38%、雌で 14~21%、M1 が雄で 11%、雌で 18~19%、A/B が雄で 4%、雌で 3~6%、D が雄で 5~8%、雌で 7~9% 認められた。反復投与群では、F が 24~41% TAR、M1 が 12~25% TAR、A/B が 3~4% TAR、D が 7~9% TAR 認められた。反復投与群では F 及び M1 の割合がやや増加した。高用量群では、F は 2% TAR であり、M1 が 7~11% TAR であった。

糞中の主要成分は、低用量単回投与群及び反復投与群では M1 (14~16% TAR) であり、高用量群では親化合物 (37~44% TAR) であった。

畜産動物の動物体内運命試験で認められた M2 (フェニルウレア) 並びに水中運

命試験で認められた M3 (親化合物の光異性体) 及び M4 (1-シアノ-3-フェニルウレア) は、ラットでは検出されなかった。(参照 2)

④ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

排泄は、低用量単回投与群で比較的早かった。主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率に、標識位置による差は認められなかった。いずれの投与群においても、投与後 5 日の尿及び糞中に 91~104% TAR が排泄された。高用量群では尿中排泄率が低下 (約 20% TAR) し、それに伴い糞中排泄率が増加した。この変化は、高用量群では吸収率が低下したことによるものと考えられた。

また、予備試験において、 $^{14}\text{CO}_2$ の排泄は両標識体ともに 2% TAR 未満であつた。(参照 2)

表 1 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重	
	単回		反復		単回	
投与方法	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料						
投与後 5 日	60~66	29~31	73~75	26~28	41~47	56~60

(2) 畜産動物

① ウシ

泌乳牛 (品種不明、1 頭) に [phe- ^{14}C] チジアズロンを 10 ppm (検体摂取量不明) の濃度で 7 日間混餌投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 24 時間以内に採取された脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓における残留放射能濃度は、それぞれ 0.05、0.1、1.5 及び 1.0 $\mu\text{g/g}$ であつた。乳汁中の放射能濃度は、投与 2 日目に 0.2 $\mu\text{g/g}$ となり、定常状態に達した。

脂肪、筋肉、腎臓、肝臓及び乳汁中の代謝物分析により、M1、M2 及び M1 抱合体が共通して認められた。親化合物は、脂肪では認められなかったが、肝臓、腎臓、筋肉及び乳汁中でそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 2、3、58 及び 31% が検出された。各試料における主要残留成分は、脂肪では M1 抱合体 (46% TRR)、筋肉では親化合物 (58% TRR)、腎臓では M2 抱合体 (18% TRR)、肝臓では M1 抱合体 (36% TRR)、乳汁では M1 (49% TRR) であつた。(参照 2)

② ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、6 羽) に [phe- ^{14}C] チジアズロンを 8 ppm (検体摂取量不明) の濃度で 14 日間混餌投与する動物体内運命試験が実施された。

試験期間中、卵中の放射能濃度は定常状態にならなかつた。脂肪、胃腸管、胃腸管内容物、肝臓、筋肉、皮膚及び血液を採取し、プロテアーゼ及び β -グルクロニダ

一ゼで処理後に抽出した結果、各試料における残留放射能濃度はそれぞれ 0.02、0.27、1.11、0.66、0.10、0.10 及び 0.34 µg/g であった。

肝臓、筋肉及び脂肪の代謝物分析により、M1、M2、M1 抱合体及び M2 抱合体が共通して認められた。親化合物は、肝臓では認められず、筋肉及び脂肪で 2%TRR 検出された。卵では、親化合物 (20%TRR)、M2 (10%TRR) 及び M1 抱合体 (22%TRR) が認められた。肝臓、筋肉、脂肪及び卵のいずれにおいても、M1 抱合体が最も多く、それぞれ 64、22、56 及び 22%TRR を占めた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

わた (品種不明) に、[phe-¹⁴C]チジアズロン又は[thz-¹⁴C]チジアズロンを 224 g ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]チジアズロン処理区及び[thz-¹⁴C]チジアズロン処理区の植物体における総残留放射能は、それぞれ 3.92 及び 2.96 mg/kg であり、親化合物がそれぞれ 78.4 及び 75.2%TRR (3.07 及び 2.23 mg/kg) を占めた。他に、光分解物がそれぞれ 0.4 及び 1.5%TRR (0.02 及び 0.04 mg/kg) 認められた。

[phe-¹⁴C]チジアズロン処理区の葉及び子実では、総残留放射能はそれぞれ 21.9 及び 0.04 mg/kg であった。そのうち、親化合物が葉で 29%TRR (6.31 mg/kg)、子実で 60%TRR (0.02 mg/kg) であった。他に、光分解物が葉で 13%TRR、子実で 7%TRR 認められた。また、葉では、結合性残留物が 38%TRR 認められた。

葉面塗布処理の茎葉においても、親化合物が 79.2%TRR であった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

チジアズロンの土壌中運命試験が実施された (試験条件不明)。

チジアズロンは土壌中で分解されにくく、消失半減期は約 1 年であった。また、吸着係数は中等度であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

チジアズロンの水中運命試験が実施された (試験条件不明)。

水中における主要分解経路は光分解であり、他の分解経路は実質的に無視できると考えられた。

水中における光分解は速やかであり、光分解物として M4 及び M3 が検出された。

チジアズロンの水中光分解試験において、M3 及び M4 の生成比率は変化し、その比率 (M3/M4) は pH 5 で 77/23、pH 7 で 28/72、pH 9 で 17/83 であった。M3 及び M4 は、本試験条件下におけるさらなる光分解に対して安定であった。

したがって、異なる pH 条件下においても、チジアズロンは常に M3 及び M4 に完全に変化すると考えられた。(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。

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

チジアズロン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 2)

表 2 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット (系統及び匹数不明)	>2,000
経皮	ラット (系統及び匹数不明)	>5,000
吸入	ウサギ (品種及び匹数不明)	LC ₅₀ (mg/L)
		>3.48

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（品種不明）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。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2)

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600、1,800、5,400 及び 16,200 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

16,200 ppm 投与群の全例が、試験 10 日までに死亡又は切迫と殺された。この投与群では、雄で円背位、雌雄で正向反射、把握反射、角膜反射、瞳孔反射、頭部反転動作及び聴覚性驚愕反射の消失が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で腎系球体空胞化等が認められたので、無毒性量は 600 ppm（雄：34.5 mg/kg 体重/日、雌：42.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 2)

表3 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,200 ppm	・死亡又は切迫と殺(全例)	・死亡又は切迫と殺(全例)
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、削瘦及び糞量減少 ・T.Chol及びカリウム増加 ・尿量増加 ・副腎、腎、肝及び脾比重量¹増加 ・精巣比重量減少 ・精巣上体巣状単核細胞炎症 ・腎内部髄質巣状鉍質沈着 ・胸骨骨質及び骨髓脂肪浸潤 ・巣状肺胞泡沫状マクロファージ ・巣状肺出血 ・腸間膜リンパ節及び鼠径リンパ節胚中心増生 ・片側性精巣精上皮萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・立毛、削瘦及び糞量減少 ・T.Chol及びカリウム増加 ・尿量増加 ・ALP及び血中リン増加 ・副腎及び子宮絶対及び比重量減少 ・腎及び肝比重量増加 ・腸間膜リンパ節絶対重量減少 ・子宮小型化 ・副腎網状帯萎縮及び褐色色素沈着 ・子宮周期活動停止 ・子宮及び膈萎縮 ・卵巣内黄体数減少 ・乳腺萎縮 ・腸間膜リンパ節及び鼠径リンパ節胚中心増生 ・骨梁減少
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP及び尿素増加 ・精巣上体絶対重量減少 ・前立腺絶対及び比重量減少 ・前立腺及び精巣小型化 ・前立腺分泌物減少 ・び慢性副腎皮質球状帯細胞肥大 ・腎糸球体空胞化及び鉍質沈着 ・両側性腎盂上皮過形成 ・腎盂鉍質沈着 ・腎巣状単核細胞炎症 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾胚中心過形成 ・精囊分泌物減少 ・乳腺萎縮 ・胸腺髄質胚中心形成(germinal centers in the medulla of the thymus) 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿素増加 ・副腎皮質球状帯細胞び慢性肥大 ・腎糸球体空胞化及び鉍質沈着 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸骨骨質及び骨髓脂肪浸潤 ・卵巣間質細胞肥大 ・脾胚中心過形成
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 16,200 ppm 投与群では全群死亡のため、毒性所見が無く、他の投与群との区別のため二重線で区切った。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6JICO マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4,000 ppm 投与群の全例が、試験 6~9 日に死亡又は切迫と殺された。死亡及び殺前には、雌雄で自発運動低下、虚脱、立毛、呼吸困難、冷感、削瘦及び円背位、雄でよろめき歩行、雌で無糞が認められた。試験 8 日に生存していた雄 2 例及び雌 3 例では、28~29%の体重減少が認められた。雌雄とも、試験 1~8 日の摂餌量が 53~62%減少した。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄において、腎絶対及び比重量並びに対脳重量比減少が認められたが、剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で顎下腺腺房細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 85.2 mg/kg 体重/日、雌: 99.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 4 90日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・死亡又は切迫と殺 (全例)	・死亡又は切迫と殺 (全例)
2,000 ppm	・円背位 (2 例) ・体重増加抑制 ・ALP 増加、Alb 減少 ・肝比重量増加	・円背位 (1 例)、自発運動低下 (1 例) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 (2 例)
1,000 ppm 以上	・T.Chol 減少 ・腎絶対及び比重量並びに対脳重量比減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・顎下腺腺房細胞肥大
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 4,000 ppm 投与群では全群死亡のため、毒性所見が無く、他の投与群との区別のため二重線で区切った。

(3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

HsdCpb:WU ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例において、検体投与に関連した毒性症状(無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難)が観察された。このうち、雄は試験 7 週に瀕死状態のため切迫と殺された。雌は、試験 38 週以降、基礎飼料が投与され、回復試験とされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少等、雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.93 mg/kg 体重/日、雌: 4.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 5 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難 (と殺例のみ) ・腎へモジデリン沈着 ・胆嚢粘膜の限局性リンパ球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難 (1 例) ・Ht 及び Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・肝及びリンパ節絶対及び比重量増加 ・肝、腎及び脾へモジデリン沈着 ・肝クッパー細胞増生 ・脾髄外造血亢進 ・腎尿細管上皮の色素沈着 (鉄陰性色素) ・胆嚢粘膜の限局性リンパ球浸潤 ・胸腺退縮 (初期又は進行性) ・甲状腺 C 細胞増生 ・リンパ節ろ胞過形成
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血徴候 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網状赤血球数増加 ・肝、脾及びリンパ節絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞及び脾臓へモジデリン沈着 ・肝クッパー細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	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)

Wistar ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、900 及び 1,800 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。なお、各群 12 カ月の計画殺群が設けられた他、0 及び 1,800 ppm 投与群の雌雄各 15 匹については、12 カ月間投与後、3 カ月間基礎飼料を投与する回復試験とされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

1,800 ppm 投与群の雄では、試験終了時の生存率は低く、13%であった。このうち、26/49 例については、慢性腎症による死亡と考えられ、この投与群では少なく

とも 95%の動物に慢性腎症及び糸球体鉍質沈着が認められた。

本試験において、900 ppm 投与群の雌雄で腎糸球体鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：8.0 mg/kg 体重/日、雌：11.3 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)

表 6 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
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下 ・ 全身蒼白 ・ 肛門周囲の汚れ ・ 死亡率増加 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol、TG 及び血中リン増加 ・ A/G 比及び Glu 低下 ・ 尿蛋白増加 ・ 腎表面粗造、腎臓退色 ・ 腎比重量増加 ・ 慢性腎症 ・ 精巣のび慢性生殖細胞萎縮 ・ 精細管腔拡張 ・ 精巣上体の精子減少 ・ 腎移行上皮過形成 ・ 腎糸球体硝子滴沈着 ・ 腎臓、精巣及び精巣上体動脈炎 ・ 精巣上体上皮変性 ・ 精囊細胞浸潤 ・ 上皮小体過形成 ・ 胸骨及び関節線維性骨異栄養症 ・ 関節表面過類骨症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中尿素及び T.Chol 増加 ・ 尿蛋白増加 ・ 腎表面粗造、腎臓退色 ・ 腎比重量増加 ・ 両側性腎盂拡張
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重増加抑制 ・ 血中尿素増加 ・ 腎糸球体鉍質沈着 ・ 腎尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・ 腎集合管過形成 ・ 両側性腎盂拡張 ・ 精囊萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 腎糸球体鉍質沈着 ・ 腎乳頭鉍質沈着 ・ 腎集合管過形成 ・ 慢性腎症 ・ 尿路上皮鉍質沈着
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

C57BL/6 マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、200、650 及び 2,000 ppm) 投与による 18 カ月間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 7 に示されている。

本試験において、650 ppm 以上投与群の雄で精子減少等、雌で腎皮質尿細管好塩

基性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 26.5 mg/kg 体重/日、雌 : 33.4 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)

表 7 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・精巣上体腫大 ・精巣上体精子肉芽腫 ・タンパク円柱、腎間質性単核細胞浸潤、腎盂拡張 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣 (好塩基性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・消瘦、直腸脱、肛門周囲の汚れ ・腎比重量増加 ・腎盂拡張 ・肝卵円形細胞 (oval cell) 増殖
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体管拡張、精巣上体間質性単核細胞浸潤、精子減少 ・肝卵円形細胞 (oval cell) 増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎皮質尿管好塩基性化 ・肝比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,200 ppm 投与群の P 世代雌雄で体重増加抑制が認められた。また、F₁ 世代雌で不規則性周期又は無周期の発現頻度が増加したが、受精率又は繁殖成績には影響がみられなかった。

児動物では、1,200 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代雌雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 400 ppm (雄 : 35.4 mg/kg 体重/日、雌 : 39.8 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 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、25、50、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : Myrj 53) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物で認められた毒性所見は、300 mg/kg 体重/日投与群で認められた軽度の体重増加抑制 (対照群の 87%、有意差不明) のみであった。詳細については不明であるが、先に実施されたラットを用いた発生毒性試験においても、250 mg/kg 体重/

日投与群で有意な体重増加抑制（対照群の 90%）がみられ、900 mg/kg 体重/日投与群では明らかな母体毒性（死亡及び体重減少）が認められたので、これら 2 つの試験を総合すると、本試験の母動物における最小毒性量は 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で有意な低体重が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日投与群の 5 例が妊娠 27～29 日の間に流産した。この流産は、検体投与の直接的な作用又は摂餌量及び体重が減少したことによる間接的作用によるものと考えられた。この投与群では、他の毒性所見として軟便又は粘液便、糞量減少、限局性の被毛汚染、体重増加抑制（子宮重量による補正体重についても同じ）及び摂餌量減少が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群では、1 例で流産及びそれに関連した臨床症状が認められたが、これは投与ミスによるストレスが原因と考えられた。

胎児では、125 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められ、矮小児の発生数が対照群及び背景データと比べて増加した。また、骨化遅延の指標となる骨格変異（前頭骨又は頭頂骨の片側性又は両側性の孔、環椎中心部の未骨化、腰帯結合部の未骨化及び恥骨の骨化不全又は未骨化）を示す胎児及び腹の発現頻度が、対照群及び背景データよりも増加した。これらの骨化遅延を除いては、明らかに検体投与に関連したと考えられる変異は認められなかった。また、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1.3. 遺伝毒性試験

チジアズロン（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 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養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染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験（対象不明）が実施された。

結果は表 8 に示されているとおり、すべて陰性であった。チジアズロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 8 遺伝毒性試験概要

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 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.5~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	15~250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.25~25 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①4 時間処理 9.4~250 µg/mL (+/-S9) ②20 時間処理 4.7~200 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	(不明)	2.4, 24, 120 mg/mL	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「チジアズロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したチジアズロンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたチジアズロンは速やかに吸収され、投与後 5 日間の尿及び糞中に投与量のほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。体内では、肝臓、腎臓、甲状腺、全血及び副腎への分布が最も高かつた。尿中の主要代謝物は M1 及びその硫酸又はグルクロン酸抱合体、糞中では M1 であつたが、高用量群では、糞中の主要成分は親化合物であつた。また、ウシの体内及び乳汁並びにニワトリの体内及び卵からは、親化合物、M1、M2、M1 抱合体及び M2 抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したチジアズロンを用い、わたにおける植物体内運命試験が実施された。主要成分は親化合物であり、他に少量の光分解物が認められた。

各種毒性試験結果から、チジアズロン投与による影響は、主に体重、腎臓（糸球体空胞化及び鉍質沈着等、ラット）、肝臓（肝細胞肥大等）、血液系（貧血、イヌ）及び精巣（萎縮）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかつた。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては奇形及び変異の増加は認められなかつた。これらのことから、チジアズロンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチジアズロン（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 9 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 3.93 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.039 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.039 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)	3.93 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9 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⁾		
			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, 200, 600, 1,800, 5,400, 16,200 ppm 雄: 0, 11.2, 34.5, 102, 294 雌: 0, 14.0, 42.1, 123, 325	雄: 34.5 雌: 42.1 雌雄: 腎系球体空胞化等		雄: 34.5 雌: 42.1 雌雄: 腎系球体空胞化等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 200, 900, 1,800 ppm 雄: 0, 8.0, 36.4, 75.6 雌: 0, 11.3, 51.4, 105	雄: 8.0 雌: 11.3 雄: 精囊萎縮、腎系球体鉍質沈着等 雌: 腎系球体鉍質沈着等 (発がん性は認められない)		雄: 8.0 雌: 11.3 雌雄: 腎系球体鉍質沈着等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 100, 400, 1,200 ppm 雄: 0, 8.8, 35.4, 109 雌: 0, 9.9, 39.8, 121	親動物及び児動物: 雄: 35.4 雌: 39.8 親動物及び児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)		親動物及び児動物: 雄: 35.4 雌: 39.8 親動物及び児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 25, 50, 100, 300	母動物及び胎児: 100 母動物: 体重増加抑制 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児: 100 母動物: 体重増加抑制 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ³⁾	0, 500, 1,000, 2,000, 4,000 ppm 雄: 0, 85.2, 171, 351 雌: 0, 99.8, 203, 384	雄: 85.2 雌: 99.8 雄: 小葉中心性肝細胞肥大等 雌: 顎下腺腺房細胞肥大		雄: 85.2 雌: 99.8 雄: 小葉中心性肝細胞肥大等 雌: 顎下腺腺房細胞肥大
	18カ月間 発がん性 試験	0, 200, 650, 2,000 ppm 雄: 0, 26.5, 86.7, 280 雌: 0, 33.4, 108, 330	雄: 26.5 雌: 33.4 雄: 精子減少等 雌: 腎皮質尿管好塩基性化等 (発がん性は認められない)		雄: 26.5 雌: 33.4 雄: 精子減少等 雌: 腎皮質尿管好塩基性化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 5, 25, 125	母動物及び胎児: 25 母動物: 流産等 胎児: 低体重等 (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児: 25 母動物: 流産等 胎児: 低体重等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 100, 300, 1,000 ppm	3.93		雄：3.93 雌：4.01
		雄：0, 3.93, 11.8, 38.3 雌：0, 4.01, 11.1, 36	貧血、肝及び脾へモジデリ ン沈着等		雄：貧血徴候等 雌：脾絶対及び比重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL：3.93 UF：100 cRfD：0.0393	NOEL：2.5 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：3.93 SF：100 ADI：0.039
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	(不明)	イヌ 1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

SF：安全係数 UF：不確実係数

1) 無毒性量の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) 豪州資料には、毒性試験の詳細は記載されていなかった。(参照 3、8)

3) 4,000 ppm 投与群は全例が死亡又は切迫と殺であったため、摂取量は記載されていない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	4-hydroxy thidiazuron	1-(4-hydrophenyl)-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)urea
M2	phenylurea	1-phenylurea
M3	photo-thidiazuron	1-phenyl-3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)urea
M4		1-cyano-3-phenylurea
A/B	(M1 の抱合体)	(不明)
D	(M1 の抱合体)	(不明)
F	(M1 の抱合体)	(不明)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能

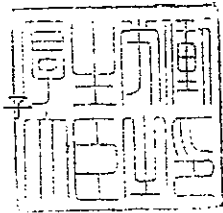
<参照>

- 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、厚生労働省告示第499号）
- 2 US EPA : Thidiazuron: Revised HED Chapter of Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (2005)
- 3 Australia APVMA : Australian Residues Monograph for Thidiazuron (1977, 1981)
- 4 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-thidiazuron-190306.pdf>)
- 5 第181回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 6 第25回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai25/index.html)
- 7 第55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_dai55/index.html)
- 8 Australian Government : ADI LIST – Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2008)

厚生労働省発食安1118第7号
平成23年11月18日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

プリミスルフロンメチル

平成24年1月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年11月18日付け厚生労働省発食安1118第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプリミスルフロンメチルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プリミスルフロンメチル

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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プリミスルフロンメチル [Primisulfuron-methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

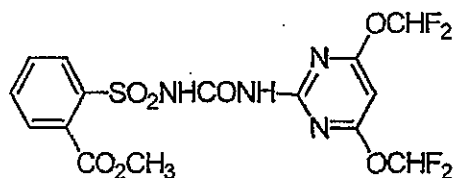
スルホニルウレア系除草剤である。分枝鎖アミノ酸合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素 (ALS) の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止すると考えられている。

(3) 化学名

Methyl 2-[4,6-bis(difluoromethoxy)pyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl]benzoate (IUPAC)

Methyl 2-[[[[[4,6-bis(difluoromethoxy)-2-pyrimidinyl]amino]carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{12}F_4N_4O_7S$
分子量	468.3
水溶解度	3.7mg/L (pH 5) 390mg/L (pH 7) 11000mg/L (pH 8.5)
分配係数	$\log_{10}Pow=2.1$ (25°C, pH 5) $\log_{10}Pow=0.2$ (25°C, pH 7) $\log_{10}Pow=-0.53$ (25°C, pH 9) (米国評価書等より)

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方は以下のとおり。

(1) 75%プリミスルフロメチル顆粒水和剤 (米国)

作物名	適用雑草名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうもろこし	イネ科雑草 広葉雑草	0.76 oz /A (16.2 g ai/A、 40 g ai/ha)	高さ 4~20 インチ 但し、収穫 60 日前まで	1 回	頭上全面散布 半局所散布
	広葉雑草	0.38 oz /A (8.1 g ai/A、 20 g ai/ha)		2 回	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

プリミスルフロメチル

②分析法の概要

試料からメタノール・水 (9 : 1) 混液で抽出し、ヘキサンを用いて脱脂した後、酢酸エチルに転溶する。水・飽和塩化ナトリウム溶液・アンモニア水 (50 : 2 : 1) 混液で抽出した後、酸性としてジクロロメタンに転溶する。アルミナカラム及びシリカゲルカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の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プリミスルフロメチル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：10 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 7～19 日

安全係数：100

ADI：0.1 mg/kg 体重/day

発がん性試験では、雌雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、米国においてとうもろこし、畜産物等に、カナダにおいてとうもろこし、畜産物等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プリミスルフロンメチルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてプリミスルフロンメチル (親化合物のみ) を設定している。

(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プリミスルフロンメチル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。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	0.0
幼小児 (1~6 歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65 歳以上)	0.0

注) TMD I 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。

(別紙 1)

プリミスルフロンメチル海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし	12	75% プリミスルフロン メチル顆粒水和剤	16.2 g ai/A (40 g ai/ha) 頭上全面散布	1回	118	圃場 A: <0.01
					88	圃場 B: <0.01
					113	圃場 C: <0.01
					130	圃場 D: <0.01
					93	圃場 E: <0.01
					109	圃場 F: <0.01
					137	圃場 G: <0.01
					120	圃場 H: <0.01
					82	圃場 I: <0.01
					114	圃場 J: <0.01
					125	圃場 K: <0.01
					126	圃場 L: <0.01
		75% プリミスルフロン メチル顆粒水和剤	32.4 g ai/A (80 g ai/ha) 頭上全面散布	1回	118	圃場 A: <0.01 (#) ^{注2)}
					88	圃場 B: <0.01 (#)
					113	圃場 C: <0.01 (#)
					130	圃場 D: <0.01 (#)
					93	圃場 E: <0.01 (#)
					109	圃場 F: <0.01 (#)
					137	圃場 G: <0.01 (#)
					120	圃場 H: <0.01 (#)
					82	圃場 I: <0.01 (#)
					114	圃場 J: <0.01 (#)
					125	圃場 K: <0.01 (#)
					126	圃場 L: <0.01 (#)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
とうもろこし	15	75% プリミスルフロ ンメチル顆粒水 和剤	20 g ai/ha 早期出芽 後、全面散布 + 20 g ai/ha 後期出芽後、半局 所散布	2回	61	圃場 A: <0.01		
					61	圃場 B: <0.01, <0.01		
					100	圃場 C: <0.01		
					57	圃場 D: <0.01		
					62	圃場 E: <0.01		
					61	圃場 G: <0.01		
					60	圃場 H: <0.01		
					59	圃場 I: <0.01		
					60	圃場 J: <0.01		
					60	圃場 K: <0.01		
					60	圃場 L: <0.01		
					63	圃場 M: <0.01		
		60	圃場 N: <0.01					
		61	圃場 O: <0.01					
		60	圃場 P: <0.01					
						2回	61	圃場 A: <0.01 (#)
							61	圃場 B: 0.01, 0.02 (#)
							100	圃場 C: <0.01 (#)
							57	圃場 D: <0.01 (#)
							61	圃場 G: <0.01 (#)
							59	圃場 I: <0.01 (#)
							60	圃場 J: <0.01 (#)
							60	圃場 L: <0.01 (#)
							60	圃場 N: <0.01 (#)
61	圃場 O: <0.01 (#)							
60	圃場 P: <0.01 (#)							

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし		75% プリミスルフロン メチル顆粒水和剤	24 g ai/ha 早期出芽 後、全面散布+32 g ai/ha 後期出芽後、半局 所散布	2回	67	圃場 F: <0.01 (#)
			48 g ai/ha 早期出芽 後、全面散布+64 g ai/ha 後期出芽後、半局 所散布			圃場 F: <0.01 (#)
	3	75% プリミスルフロン メチル顆粒水和剤	40 g ai/ha 空中散布	1回	95	圃場 A: <0.01
					113	圃場 B: <0.01
					110	圃場 C: <0.01
			40 g ai/ha 地上散布	1回	95	圃場 A: <0.01
					113	圃場 B: <0.01
					110	圃場 C: <0.01

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具申」）

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) (#)：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。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	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	
とうもろこし	0.02	0.05			0.02 アリカ	【<0.01-0.02(#)(n=30)(米 国)】
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.02				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1				

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。

(別紙3)

プリミスルフロロンメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.0
計		0.1	0.1	0.1	0.0
ADI比 (%)		0.0	0.0	0.0	0.0

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12月18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 3月26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23年11月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月29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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 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 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 鱒淵 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)

プリミスルフロメチル

食品名	残留基準値 ppm
どうもろこし	0.02



府 食 第 280 号
平成 21 年 3 月 26 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218009 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプリミスルフロンメチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プリミスルフロンメチルの一日摂取許容量を 0.1 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プリミスルフロンメチル

2009年3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
○ 食品安全委員会農業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) ラット	7
(2) ニワトリ	8
(3) ヤギ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的土壌中運命試験	9
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	9
(3) 土壌中光分解試験	9
(4) 土壌吸着試験	9
(5) 土壌溶脱試験	10
4. 水中運命試験	10
(1) 加水分解試験	10
(2) 水中光分解試験	11
(3) 好氣的水中運命試験	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 家畜残留試験	12
(1) 乳牛	12
(2) ニワトリ	12
8. 一般薬理試験	12

9. 急性毒性試験	13
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
11. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	14
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)①	16
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)②	17
13. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)①	18
(3) 発生毒性試験(ラット)②	18
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	19
14. 遺伝毒性試験	19
III. 食品健康影響評価	20
・別紙1: 代謝物/分解物略称	23
・別紙2: 検査値等略称	24
・参照	25

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 12月 18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 1218009 号)、関係書
類の接受 (参照 2~5)
2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2008年 9月 3日 第 19 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 7)
2009年 1月 21日 第 47 回農薬専門調査会幹事会 (参照 8)
2009年 2月 5日 第 272 回食品安全委員会 (報告)
2009年 2月 5日 より 3月 6日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 3月 25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 3月 26日 第 279 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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年 3月 31日まで)

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

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
西川秋佳

若栗 忍

(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

佐々木有
代田真理子
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
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「プリミスルフロンメチル」(CAS No.86209-51-0)について、各種資料(米国及びカナダ)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、ニワトリ及びヤギ)、植物体内運命(とうもろこし)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、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、プリミスルフロンメチル投与による影響は主に切歯、骨、肝臓、腎臓、精巣(ラット及びマウス)及び甲状腺(イヌ)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プリミスルフロンメチル

英名：primisulfuron-methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル 2-[4,6-ビス(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-
イルカルバモイルスルファモイル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[4,6-bis(difluoromethoxy)pyrimidin-2-
ylcarbamoylsulfamoyl]benzoate

CAS (No. 86209-51-0)

和名：メチル 2-[[[[[4,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-ピリミジニル]
アミノ]カルボニル]アミノ]スルフォニル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[[[[[4,6-bis(difluoromethoxy)-2-pyrimidinyl]
aminolcarbonyl]amino]sulfonyl]benzoate

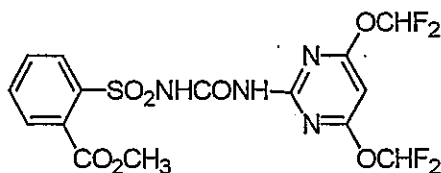
4. 分子式

$C_{15}H_{12}F_4N_4O_7S$

5. 分子量

468.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プリミスルフロンメチルは、チバガイギーAG (現 シンジェンタ AG) に
より開発されたスルホニルウレア系除草剤である。飼料用とうもろこしにお
いて、イネ科雑草及び広葉雑草の防除に使用される。作用機序は、分枝鎖ア
ミノ酸生合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素 (ALS)
の働きを阻害することにより、植物の生育を阻止する。国内での登録はなく、
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

米国資料（2002年）及びカナダ資料（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2～4）

各種運命試験（II.1～4）は、プリミスルフロロンメチルのピリミジン環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]プリミスルフロロンメチル）、フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]プリミスルフロロンメチル）、分解物C、D、F及びGのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]分解物C、[phe- ^{14}C]分解物D、[phe- ^{14}C]分解物F及び[phe- ^{14}C]分解物G）または分解物Eのピリミジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]分解物E）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プリミスルフロロンメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SDラット（一群雌雄各5匹）に[pyr- ^{14}C]プリミスルフロロンメチルまたは[phe- ^{14}C]プリミスルフロロンメチルを、①0.5 mg/kg体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）または500 mg/kg体重（以下、[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、②低用量の非標識体を14日間反復経口投与後に標識体を単回経口投与、③低用量で単回静脈内投与、④0、100、500、1,000、5,000または10,000 ppmの用量で28日間混餌し、投与5、12、19及び26日に低用量の標識体を投与して、動物体内運命試験が実施された。

経口及び静脈内投与後の尿中排泄量から、腸管吸収率は低用量群で94～103%、高用量群で23～32%と推定された。

組織中の残留放射能は肝臓で最も多く、100 ppmの混餌投与群の標識体投与2日後の雄で総投与放射能（TAR）の6～7%、雌で2～3% TAR 検出されたが、投与7日後には0.2% TAR 未満（<2.2 $\mu\text{g/g}$ ）に減少した。投与7日後における組織中の総残留放射能は0.5% TAR であった。

糞尿中から親化合物及び11種類の代謝物が検出された。プリミスルフロロンメチルは、高用量群よりも低用量群、雌よりも雄においてより広範に代謝を受けた。主要代謝経路は、ピリミジン環の水酸化によるBの生成とそれに続くピリミジン環の異性化、スルホニルウレア部位の開裂によるC（糞中）及びD（尿中）の生成、さらに、ピリミジン環の代謝による未同定代謝物の生成であると考えられた。尿中の親化合物は、雄では尿中放射能の30.2～39.7%、雌では60.0～85.4%検出された。

尿及び糞中における放射能の回収率は、投与後2日で71～95%、投与

後 7 日で 88.5~102%であった。低用量群では、尿中排泄率は雄で 23~31% TAR、雌で 35~77%TAR、糞中排泄率は雄で 46~67%TAR、雌で 13~48%TAR であり、雄では糞中排泄が、雌では尿中排泄が優位であった。高用量群では雌雄とも 83~93%TAR が糞中に排泄された。

なお、尿中放射能に占める親化合物の割合の雌雄差は、雌では未変化の親化合物の腎排泄が優位であるのに対して、雄では代謝物の胆汁を介した排泄が主な経路であることに起因すると考えられた。(参照 2)

(2) ニワトリ

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、3.0 mg/kg 体重(飼料中濃度 50 ppm に相当)の用量で産卵鶏に 1 日 1 回、8 日間連続経口投与して動物体内運命試験が実施された。

総残留放射能(TRR)の大部分(>86%)が排泄物中に認められた。排泄物中の主要成分は親化合物及びその水酸化体(代謝物 B)であった。組織中残留放射能は 0.2%TAR 未満であり、残留放射能濃度は、肝臓(1.9 µg/g)、腎臓(0.4 µg/g)、血液(0.2 µg/g)及び脂肪(0.05 µg/g)で比較的高かった。卵に移行した放射能は 0.04%TAR 未満であった。(参照 4)

(3) ヤギ

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは [phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを、3.0 mg/kg 体重(飼料中濃度 5 ppm に相当)の用量で泌乳ヤギに 1 日 1 回、10 日間連続経口投与して動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の大部分が尿中(78%TAR)及び糞中(19%TAR)に排泄された。尿、糞、肝臓及び乳汁中の主要成分は親化合物であった。[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチル投与群の尿、糞及び肝臓から代謝物 D が検出された。乳汁中の残留放射能は 0.22%TAR で、2 日以内に定常状態(~0.03 µg/g)に達した。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

草丈 45 cm の飼料用とうもろこしに、水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを 160 g ai/ha (推奨用量の約 5.3 倍)の用量で処理し、処理 20、38、66 及び 106 日後に植物体試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料の各部における残留放射能濃度は、標識位置及び試料採取時期にかかわらず低く、成熟期の茎で 0.017~0.072 mg/kg、穀粒及び穂軸で 0.004~0.008 mg/kg であった。植物体全体で 0.08 mg/kg 未満であり、茎葉サイレージ及び青刈り茎葉飼料で 0.014~0.056 mg/kg であった。

主要代謝経路は、フェニル基及びピリミジン環の水酸化及び抱合化、ス

ルホニルウレア部位の開裂であると考えられた。(参照 4)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを、乾土あたり 3.6 または 10.2 mg ai/kg の用量で砂壤土に処理し、1 年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。

プリミスルフロンメチルの推定半減期は 31~62 日であった。主要分解物は、E (88.6% TAR)、D (23.1% TAR)、F (14.6% TAR) 及び ¹⁴CO₂ (11.7% TAR) であり、その他に少量の分解物として G (6.7% TAR) 及び C (3.9% TAR) が検出された。試験終了時点で、フェニル基標識放射能の 49.5% 及びピリミジン環標識放射能の 7.4% が非抽出性であった。(参照 4)

(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを、乾土あたり 3.6 または 10.2 mg ai/kg の用量で砂壤土に処理し、はじめの 30 日間は好氣的条件下で、その後 60 日間は嫌氣的条件下でインキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

プリミスルフロンメチルの推定半減期は 50~88 日であった。主要分解物は、E (17.1% TAR) 及び D (32.2% TAR) であり、その他に少量の分解物として C (9.0% TAR)、G (5.7% TAR) 及び ¹⁴CO₂ (0.2% TAR) が検出された。試験終了時点で、フェニル基標識放射能の 6.5% 及びピリミジン環標識放射能の 11.8% が非抽出性であった。(参照 4)

(3) 土壤中光分解試験

[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを、10.6 または 11.0 kg ai/ha の用量で酸性の砂壤土に処理し、土壤中光分解試験が実施された。

結果は両標識体で同様であり、推定半減期は[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチル及び[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルで 24.1 及び 24.2 日であった。なお、暗条件対照区では 24.1 及び 26.0 日であった。

主要分解物は、C (43.9% TAR) 及び E (37.9% TAR) であり、¹⁴CO₂ が 3.1% TAR 検出された。光分解はプリミスルフロンメチルの主要分解経路ではないと考えられた。(参照 4)

(4) 土壤吸着試験

[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチル、[phe-¹⁴C]分解物 C、[phe-¹⁴C]分解物 D、[pyr-¹⁴C]分解物 E、[phe-¹⁴C]分解物 F 及び [phe-¹⁴C]分解物 G のそ

れぞれについて、4種類の米国土壤（砂土：pH 6.5、埴土：pH 5.9、砂壤土：pH 7.5 及び壤土：pH 6.7）を用いて土壤吸着試験が実施された。

親化合物及び5種類の分解物における吸着係数 K_{ads} は 0~2.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 0~74.5 であった。プリミスルフロンメチル及び分解物の土壤への吸着性は低く、脱着性及び移動性が高いと考えられた。（参照 4）

(5) 土壤溶脱試験

4種類の米国土壤（砂土、砂壤土、埴壤土及び埴土）を充填した長さ 30 cm の土壤カラムにプリミスルフロンメチルを添加し、土壤溶脱試験が実施された。

いずれの土壤においても、3日間のリーチング期間終了後には溶出液中に 50~100% TAR が検出された。処理した放射能はカラム全体に分布していたが、同定は行われなかった。

砂壤土を充填した 30 cm の土壤カラムに、プリミスルフロンメチルを土壤あたり 8.5~8.9 mg ai/kg の用量で添加し、25°C で 30 日間前処理を行ったエイジドリーチング試験では、3日間の試験の終了時点で溶出液中に 83.1~85.6% TAR が検出され、その主要成分は親化合物（81.2~78.5% TAR）であった。砂壤土のような吸着性の低い土壤では地下浸透性が高いと考えられた。（参照 4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロンメチルを添加し、暗条件下、25°C でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各 pH の滅菌緩衝液における加水分解による推定半減期は表 1 に示されている。

主要分解物は C（46.8% TAR）及び E（43.4% TAR）であった。pH 9 の緩衝液中では、プリミスルフロンメチルは加水分解を受けなかった。（参照 4）

表 1 加水分解による推定半減期（日）

標識体		[phe- ¹⁴ C]プリミ スルフロンメチル	[pyr- ¹⁴ C]プリミ スルフロンメチル
滅菌緩衝液	pH 5	25	26
	pH 7	560	990

(2) 水中光分解試験

pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを5~6.7 mg/Lとなるように添加、またはpH 9の滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを6.18 mg/Lとなるように添加し、自然太陽光に30日間暴露して水中光分解試験が実施された。

プリミスルフロロンメチルの推定半減期は、pH 5で20.6日、pH 7で248日であった。pH 9では算出できなかった。いずれのpHにおいても、対照区と処理区の分解率は同様であったことから、本試験でみられた分解は主として加水分解に起因するものと考えられた。

主要分解物はC(54.6% TAR)及びD(10.2% TAR)であり、その他に少量の分解物としてE(2.0% TAR)及びF(0.7% TAR)が検出された。

(参照4)

(3) 好気的水中運命試験

自然水(池水または河川水)/底質系に、[phe-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルまたは[pyr-¹⁴C]プリミスルフロロンメチルを100 g ai/haの用量で添加し、20℃で273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。

自然水/底質系における推定半減期は表2に、分解物は表3に示されている。(参照4)

表2 自然水/底質系における推定半減期(日)

試験系	[pyr- ¹⁴ C]プリミスルフロロンメチル	[phe- ¹⁴ C]プリミスルフロロンメチル
池水 / 底質	39 / 94	15 / 20
河川水 / 底質	43 / 47	50 / 57

表3 自然水/底質系における分解物

試験系	分解物(%TAR)
池水	F(52.4~54.1)、 ¹⁴ CO ₂ (18.1~48.4)、H(16.5)、G(9.2)、E(4.8)、D(4.0)、I(0.9)、未知物質(11.1~12.7)
池底質	H(37.1)、F(13.4~17.0)、G(3.1)、D(2.6)、E(1.8)、C(1.0)、未知物質(4.2~6.8)
河川水	F(32.0~44.0)、 ¹⁴ CO ₂ (15.0~41.0)、H(25.2)、I(4.0)、E(3.9)、D(2.4)、G(2.2)、未知物質(6.7~12.8)
河川底質	H(33.0)、E(2.3)、D(2.3)、G(1.2)、C(0.8)、未知物質(1.5~1.9)

5. 土壌残留試験

カナダの圃場3カ所（壤土、壤質砂土及びシルト質壤土）及び米国の圃場2カ所において、土壌残留試験が実施された。プリミスルフロロンメチルの推定半減期は、カナダ土壌で9.5～21日、米国土壌で2.5～11日であった。（参照4）

6. 作物残留試験

飼料用とうもろこしを用いて、プリミスルフロロンメチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

2～6葉期のとうもろこしに、プリミスルフロロンメチル水和剤を40 g ai/ha（推奨用量の1.3倍）の用量で処理し、最終処理88～137日後に採取した穀粒における残留値はいずれも定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。茎葉サイレージ、青刈り茎葉飼料及び乾燥飼料（fodder）における残留値もすべて定量限界未満（<0.05 mg/kg）であった。（参照4）

7. 家畜残留試験

(1) 乳牛

ホルスタイン種及びジャージー種乳牛（11頭）に、プリミスルフロロンメチルを飼料中濃度5、25または50 ppmに相当する用量で28日間カプセル経口投与して残留試験が実施された。

組織、脂肪及び血液における親化合物の残留値は検出限界未満（<0.05 mg/kg）であり、乳汁における残留値は0.01 mg/kg未満であった。（参照4）

(2) ニワトリ

白色レグホーン種の成熟雌（60羽）に、プリミスルフロロンメチルを飼料中濃度0.1、0.5または1.0 ppmに相当する用量で28日間混餌投与して残留試験が実施された。

卵、筋肉、肝臓及び脂肪における親化合物の残留値は検出限界未満（<0.05 mg/kg）であった。（参照4）

8. 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。

9. 急性毒性試験

プリミスルフロンメチル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4に示されている。(参照2、4)

表4 急性毒性試験概要

投与経路	動物種・数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
経口	SD ラット 雌雄各5匹	>5,050	立毛、流涙、散瞳、縮瞳、多尿、下痢、眼球突出
経皮	NZW ウサギ 雌雄各5匹	>2,010	下痢、活動低下、消瘦
吸入	SD ラット 雌雄各5匹	LC ₅₀ (mg/L)	立毛、透明鼻汁、流涙、流涎、縮瞳、眼瞼下垂、眼球突出
		>4.81	

10. 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結膜炎が認められたが、72時間以内に回復した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照2、4)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、結果は陰性であった。(参照2、4)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、10、300、3,000、10,000及び20,000 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5に示されている。

本試験において、3,000 ppm以上投与群の雄及び10,000 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300 ppm(15 mg/kg 体重/日)、雌で3,000 ppm(150 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

表 5 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯の異常（退色、陥凹） ・頭蓋冠軟化 ・精巣小型化、絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯の異常（短縮/折損） ・精巣萎縮、変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

(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、25、1,000 及び 10,000 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 6 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄 1 例、雌 3 例に胆嚢の軽度な上皮過形成が、雌 1 例に粘膜肥厚が認められたが、イヌの 1 年間慢性毒性試験[12. (1)]では 10,000/5,000 ppm 投与群においても胆嚢に悪影響は認められなかったことから、これらの変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

表 6 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・軽度消瘦 ・食欲不振 ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量¹、対脳重量比²減少 ・甲状腺ろ胞コロイド減少 ・甲状腺傍ろ胞細胞過形成 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加、PT 延長 ・胆嚢：膨満、粘膜肥厚、上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 ・軽度消瘦 ・食欲不振 ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・甲状腺ろ胞コロイド減少 ・甲状腺傍ろ胞細胞過形成 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・胆嚢：膨満、粘膜肥厚、上皮過形成
1,000 ppm 以下	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）。

2 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下、同じ）。

(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日)投与による21日間亜急性経皮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本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2、4)

1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、25、1,000及び10,000/5,000 ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。なお、高用量投与群では体重減少が認められたため、投与11週以降は投与量を5,000 ppmに下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表7に示されている。

本試験において、10,000/5,000 ppm投与群の雄でRBC、Hb及びHt減少等が、雌で甲状腺過形成等が認められたため、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm(25 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

表7 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
10,000/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・RBC、Hb及びHt減少・PLT増加・T.Chol減少・肝退色・肝比重量増加・肝細胞空胞化・甲状腺過形成	<ul style="list-style-type: none">・T.Chol減少・肝退色・肝比重量増加・肝細胞空胞化・甲状腺過形成
1,000 ppm以下	毒性所見なし	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70匹、中間と殺群:一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、10、300、3,000、10,000/8,000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。なお、20,000 ppm投与群の動物については、著しい体重増加抑制がみられたため投与13週ですべてと殺され、10,000 ppm投与群では投与14週以降の投与量を8,000 ppmに下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表8に示されている。

本試験において、3,000 ppm以上投与群の雄及び10,000/8,000 ppm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 300 ppm (15 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (150 mg/kg 体重/日) であると考
れられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 8 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
10,000/8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣軟化、萎縮 ・切歯の異常 (剥落/不整形、白色化、不正咬合、欠損) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・切歯の異常 (剥落/不整形、白色化、不正咬合、欠損)
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制	3,000 ppm 以下
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (0、10、300、3,000 及び 10,000/7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、10,000 ppm 投与群では投与 23 週に投与量を 7,000 ppm に下げて投与が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

腫瘍性病変として、肝細胞腺腫が 3,000 ppm 投与群の雄で 56%、雌で 18%、10,000/7,000 ppm 投与群の雄で 50%、雌で 38%、肝細胞癌が 10,000/7,000 投与群の雌で 26% に認められ、これらの頻度は統計学的に有意であり、背景データの範囲を上回るものであった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 40.2 mg/kg 体重/日、雌: 50.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加が認められた。(参照 2、4)

表 9 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ① で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・精巣: 軟化/小型化/退色/斑/石灰化 ・精巣上体無精子症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・腎臓: 表面粗造/顆粒状/退色/萎縮腎、慢性腎炎 ・肝臓: 腫瘍/斑/巨大細胞/巨大核/好塩基性変異細胞巣 ・肝細胞癌増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・体重増加抑制 ・腎絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・肝絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・腎臓: 表面粗造/顆粒状/退色/萎縮腎、 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・肝絶対及び比重量、対脳重量比減少 ・歯の異常 (不正咬合、形成不全) ・過骨症 (大腿骨、頭蓋骨、歯茎) ・肝細胞腺腫増加

	慢性腎炎 ・ 肝臓：腫瘍/斑/巨大細胞/巨大核/好塩基性変異細胞巢 ・ 精巣変性 ・ 歯の異常（不正咬合、形成不全） ・ 過骨症（大腿骨、頭蓋骨、歯茎） ・ 肝細胞腺腫増加	
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）② 【補足試験】

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（0、500、1,000 及び 1,500 ppm）投与による 18 カ月間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 10 に示されている。

本試験では、肝腫瘍の発生頻度には投与群と対照群の間で差は認められなかったため、発がん性に関する無影響量は雌雄とも本試験の最高用量 1,500 ppm（雄：185 mg/kg 体重/日、雌：239 mg/kg 体重/日）であり、1,000 ppm 以上投与群の雄で Alb 減少、雌で TP 減少が認められたため、慢性毒性に関する無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：61 mg/kg 体重/日、雌：77 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,500 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大、腎症及び精巣変性が認められたことから、最大耐量は 1,500 ppm 付近であると考えられ、前述の試験[12. (3)]において肝腫瘍が認められた用量は最大耐量を超える量であることが確認された。したがって、[12. (3)]において設定された無毒性量は妥当なものであると考えられた。（参照 4）

表 10 18カ月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣変性 ・腎症	・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・Alb 減少	・TP 減少
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.3. 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（0、10、1,000 及び 5,000 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 11 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雄で体重増加抑制等が、児動物では 5,000 ppm 投与群の F₂ 雌雄で哺育期間中の低

体重が認められたので、無毒性量は、親動物では雄で 1,000 ppm (50 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 5,000 ppm (250 mg/kg 体重/日)、
 児動物で 1,000 ppm (50 mg/kg 体重/日) であると考えられた。5,000 ppm
 投与群の F₁ 雄で精細管萎縮及び精子形成欠如が認められたが、繁殖能に
 関する各種パラメータには悪影響は認められなかった。(参照 2、4)

表 11 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	毒性所見なし	・体重増加抑制 ・精巣絶対及び 比重量減少 ・精細管萎縮、 精巣上体の無 精子症を伴う 精子形成欠如	毒性所見なし
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	毒性所見なし		・低体重 (哺育 14 及び 21 日)	
	1,000 ppm 以下			毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、
 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Tween 80 を含む 3% コーンス
 ターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物にはいずれの投与群においても毒性所見は認め
 られなかったが、胎児では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認
 められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/
 日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められ
 なかった。(参照 2、4)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、
 50、及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児には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ので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用
 量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
 (参照 4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、10、300 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% Tween 80 を含む 3% コーンスターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に流産増加、摂餌量減少、体重増加抑制及び糞の異常が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群では母動物 2 例が死亡した。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産増加等が認められたが、胎児に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。無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 600 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)

1 4. 遺伝毒性試験

プリミスルフロンメチル (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肺由来培養細胞 (V79) 及び卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラット及びヒト肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2、4)

表 12 遺伝毒性試験概要

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 株)	1~5,000 µg/7 ⁺ レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79)	20~100 µg/mL	陰性
		チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	75~600 µg/mL	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.4~400 µg/mL	陰性
		ラット初代培養肝細胞	1~500 µg/mL	陰性
		ヒト初代培養肝細胞	20~400 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄 8 匹)	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	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「プリミスルフロンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたプリミスルフロンメチルは、速やかに吸収及び排泄された。プリミスルフロンメチルの主要排泄経路には性差がみられ、低用量(0.5 mg/kg 体重)群の雄では糞中、雌では尿中であり、高用量(500 mg/kg 体重)群では雌雄とも糞中であつた。臓器・組織への残留性は認められなかつた。動物体内における主要代謝経路は、ピリミジン環の水酸化による B の生成とそれに続くピリミジン環の異性化、スルホニルウレア部位の開裂による C 及び D の生成であると考えられた。

飼料用とうもろこしを用いた植物体内運命試験では、植物体における残留放射能濃度は 0.08 mg/kg 未満と少なかつた。主要代謝経路は、フェニル基及びピリミジン環の水酸化及び抱合化、スルホニルウレア部位の開裂であると考えられた。

各種毒性試験結果から、プリミスルフロンメチル投与による影響は主に切歯、骨、肝臓、腎臓、精巣(ラット及びマウス)及び甲状腺(イヌ)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。発がん性試験では、雌雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプリミスルフロンメチル(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 13 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ウサギを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 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 13 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	カナダ	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、300、3,000、 10,000、20,000 ppm	15	30 (NOEL)	雄：15 雌：150
		0、0.5、15、150、500、 1,000	体重、体重増加量 減少、摂餌量減 少、食餌効率減少	雌雄：体重増加抑 制	雌雄：体重増加抑 制等
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、10、300、3,000、 10,000/8,000 ^a ppm	15	12.4 (NOEL)	雄：15 雌：150
		0、0.5、15、150、500	雄：体重増加抑制 (発がん性は認 められない)	雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認 められない)	雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、10、1,000、5,000 ppm	親動物、児動物、 繁殖能：50	親動物、児動物、 繁殖能：50 (NOEL)	親動物 雄：50 雌：250 児動物：50
0、0.5、50、250		親動物：体重増加 抑制等 児動物：低体重 繁殖能：精細管萎 縮、精子形成欠如	親動物：体重増加 抑制 児動物：低体重 繁殖能：精細管萎 縮、精子形成欠如	親動物：体重増加 抑制、精細管萎 縮、精子形成欠如 等 児動物：低体重 (繁殖の指標に 悪影響は認めら れない)	
発生毒性 試験①	0、100、500、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見 なし 胎児：骨化遅延	母動物：1,000 胎児：100(NOEL) 母動物：毒性所見 なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認 められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見 なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認 められない)	
発生毒性 試験②	0、10、50、100		母動物、胎児： 100 (NOEL) 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	母動物、胎児： 100 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	カナダ	食品安全委員会
マウス	18 カ月間 発がん性 試験①	0、10、300、3,000、 10,000/7,000 ^b ppm 雄：0、1.35、40.2、 408、1,160 雌：0、1.72、50.8、 512、1,390	40.2 死亡率増加、体重 増加量減少、腎、 肝、精巣、歯及び 骨に対する毒性 (肝腫瘍発生頻 度増加)	40.2 雄：死亡率増加等 雌：切歯の異常等 (肝腫瘍発生頻 度増加)	雄：40.2 雌：50.8 雌雄：死亡率増加 等 (雌雄：肝腫瘍発 生頻度増加)
	18 カ月間 発がん性 試験②	0、500、1,000、1,500 ppm 雄：0、61、122、185 雌：0、77、155、239	/	61 (NOEL) 雄：Alb 減少 雌：TP 減少 (発がん性は認 められない)	雄：61 雌：77 雄：Alb 減少 雌：TP 減少 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、300、600	母動物：10 胎児：600 母動物：流産、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、胎児： 10 (NOEL) 母動物：体重増加 抑制、糞の異常 胎児：流産 (催奇形性は認 められない)	母動物：10 胎児：600 母動物：流産増加 等 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、25、1,000、10,000 ppm 0、0.6、25、250	25 体重増加抑制、摂 餌量減少等	25 雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等	雌雄：25 雌雄：体重増加抑 制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、25、1,000、 10,000/5,000 ^c ppm 0、0.6、25、250/125	25 RBC、Hb 及び Ht 減少等	28.1 (NOEL) 雌雄：貧血等	雌雄：25 雄：RBC、Hb 及 び Ht 減少等 雌：甲状腺過形成 等
ADI (cRfD)			NOAEL：25 UF：100 cRfD：0.25	NOEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1 年間 慢性毒性試験	ウサギ 発生毒性試験	ウサギ 発生毒性試験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 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。

a)：投与 13 週以降 8,000 ppm に下げた。

b)：投与 23 週以降 7,000 ppm に下げた。

c)：投与 11 週以降 5,000 ppm に下げた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CGA-239769	5-hydroxy-primidinyl- primisulfuron-methyl
C	CGA-120844	2-carboxymethyl-benzene sulfonamide
D	CGA-27913/147087	saccharin, <i>O</i> -benzoic sulfimide
E	CGA-171683	2-amino-4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidine
F	CGA-191429	primisulfonic acid
G	CGA-177288	<i>O</i> -sulfonamide benzoic acid
H	CGA-239771	2-urea-4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidine
I	CGA-219741	3-(4,6-bis(difluoromethoxy)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-methoxycarbonyl-5-hydroxy-phenylsulfonyl)-urea

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Primisulfuron-methyl Toxicology Chapter for RED (2002)
- 3 US EPA : Primisulfuron-methyl - Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (2002)
- 4 Health Canada : Proposed Regulatory Decision Document (PRDD) (2001)
- 5 食品健康影響評価について
(URL : [http:// www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-primisulfuron-methyl-191218.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-primisulfuron-methyl-191218.pdf))
- 6 第 220 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 7 第 19 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai19/index.html)
- 8 第 47 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_dai47/index.html)

厚生労働省発食安0908第3号
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ベンフルラリン

平成24年1月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくベンフルラリンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ベンフルラリン

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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ベンフルラリン [Benfluralin (ISO)]

(2) 用途：除草剤

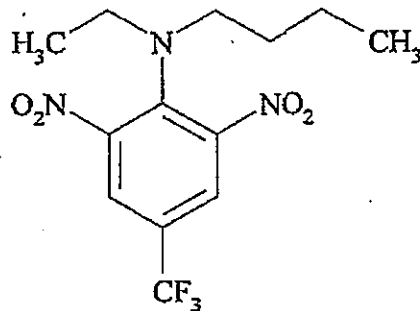
ジニトロアニリン系の除草剤である。細胞分裂時の紡錘体の機能を阻害すると考えられている。

(3) 化学名

N-butyl-*N*-ethyl- α, α, α -trifluoro-2,6-dinitro-*p*-toluidine (IUPAC)

N-butyl-*N*-ethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$
分子量	335.3
水溶解度	0.1 mg/L (25°C、pH7.00)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 5.29$ (20°C)

(米国評価書等より)

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方法は以下のとおり。

・米国

60%ベンフルラリン水和剤

作物名	適用雑草名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
レタス	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	2.0~2.5 lb/A (1.2~1.5 lb ai/A)	播種前 又は 定植前	1回	土壌混和

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・ベンフルラリン

②分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の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ベンフルラリン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 : 0.5 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.005 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことが

ら、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、米国においてレタスに、EUにおいてきゅうり、レタス等に、基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンフルラリンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてベンフルラリン（親化合物のみ）を設定している。

(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ベンフルラリン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	0.1
幼小児 (1~6歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

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。

ベンフルラリン海外作物残留試験一覧表

(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1) 【ベンフルラリン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	
結球レタス (外葉あり)	6	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	77日 圃場A:<0.01
					106日 圃場B:<0.01
					155日 圃場C:<0.01
			77日 圃場D:<0.01		
			72日 圃場E:0.014		
			122日 圃場F:<0.01		
結球レタス (外葉なし)	6	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	77日 圃場A:<0.01
					106日 圃場B:<0.01
					155日 圃場C:<0.01
			77日 圃場D:<0.01		
			72日 圃場E:<0.01		
			122日 圃場F:<0.01		
非結球レタス	4	60%水和剤	～ 1.5 lb ai/A 定植前土壌混和	1回	44日 圃場A:<0.01
					63日 圃場B:<0.01
					69日 圃場C:<0.01
			49日 圃場D:0.02		
			63日 圃場B:<0.01		
			63日 圃場B:<0.01		

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関する意見具申」）

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。

農薬名

ベンフルラリン

(別紙2)

食品名	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	
らっかせい		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.05	0.05			0.05 アリカ	【<0.01~0.02(n=10)(米国)】

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。

(別紙3)

ベンフルラリン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.05	0.3	0.1	0.3	0.2
計		0.3	0.1	0.3	0.2
ADI比 (%)		0.1	0.2	0.1	0.1

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20年 3月25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
平成22年10月14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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年12月21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]

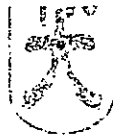
- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

ベンフルリン

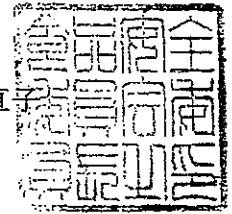
食品名	残留基準値
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	ppm 0.05



府食第 806 号
平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325015 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたベンフルラリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ベンフルラリンの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンフルラリン

2010年10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
○食品安全委員会農業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) ラット	7
(2) ウシ	7
(3) ニワトリ	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 好氣的土壌中運命試験	8
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	8
(3) 土壌表面光分解試験	8
(4) 土壌吸着試験	8
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	10

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	11
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	11
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	11
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	12
1 2. 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)	13
1 3. 遺伝毒性試験	14
Ⅲ. 食品健康影響評価	15
・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)
2008年 3月 25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 0325015 号)、関係書類の
接受 (参照 2~4)
2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 2月 9日 第 30 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 8月 26日 第 345 回食品安全委員会 (報告)
2010年 8月 26日 から 9月 24 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 10月 12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
2010年 10月 14日 第 351 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 | 與語靖洋 |
| 小澤正吾 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小林裕子 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 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)	代田眞理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田 清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友恵	吉田 緑
小林裕子	根本信雄	若栗 忍
三枝順三	八田稔久	
佐々木有	平塚 明	

要 約

ジニトロアニリン系の除草剤である「ベンフルラリン」(CAS No. 1861-40-1)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、米国 (US EPA 及び California EPA) が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命 (アルファルファ及びレタス)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ベンフルラリン投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞及び類洞細胞内色素沈着並びに肝細胞肥大) 及び腎臓 (尿路系障害 (urologic syndrome)、硝子滴形成等) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことから、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンフルラリン

英名：Benfluralin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：Nブチル-n-エチル- α,α,α -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-p-トルイジン

英名：Nbutyl-n-ethyl- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidine

CAS (No. 1861-40-1)

和名：Nブチル-Nエチル-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

英名：Nbutyl-Nethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine

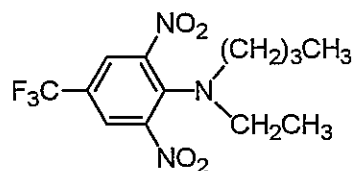
4. 分子式

$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$

5. 分子量

335.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンフルラリンは、ジニトロアニリン系除草剤である。作用機序は、細胞分裂時の紡錘体の機能阻害であり、発芽前の土壌に処理する選択性除草剤である。

米国では芝、アルファルファ、レタス等を対象に登録されているが、日本では食用作物には、農薬として登録されていない。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

米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2～5)

米国資料を参照した各種毒性試験 [II.8～13] は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。

各種運命試験 [II.1～4] は、¹⁴C で標識した (標識位置不明) ベンフルラリン (以下「¹⁴C-ベンフルラリン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はベンフルラリンに換算した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

Fischer ラット (雌雄、匹数不明) を用いて、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

尿及び胆汁中排泄率の合計から吸収率は、19～30%と算出された。

主要排泄経路は糞中であり、73～75% TAR が糞中、13～17% TAR が尿中、6～13% TAR が胆汁中へ排泄された。糞中には、親化合物及び微量のニトロ基の還元代謝物が検出された他、未同定の還元代謝物、脱アルキル化代謝物及び抱合体が存在すると考えられた。尿中に親化合物は認められず、代謝物 B が 0.2% TAR 検出された他、未同定の脱アルキル化代謝物及び抱合体が約 100 種存在すると考えられた。(参照 3)

(2) ウシ

泌乳期ウシ (雌、品種及び匹数不明) に ¹⁴C-ベンフルラリンを理論上の餌からの最大暴露量の 100 倍の濃度で混餌投与し、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

残留放射能濃度は、乳汁中で 0.006 µg/g (投与 3 日後)、肝臓で 0.320 µg/g、腎臓で 0.073 µg/g、脂肪で 0.006 µg/g、筋肉で 0.004 µg/g であった。乳汁及び組織中の放射能には多数の代謝物が含まれていたが、いずれも 5% TRR 以下で、親化合物は検出されなかった。(参照 3)

(3) ニワトリ

産卵期ニワトリ (雌、品種及び匹数不明) に ¹⁴C-ベンフルラリンを混餌 [原体: 0.2 及び 15 ppm (それぞれ、理論上の餌からの最大暴露量の 40 及び 3,000 倍)] 投与し、動物体内運命試験が実施された (詳細不明)。

0.2 ppm 投与群の残留放射能濃度の最大値は、卵中で 0.003 µg/g (投与 7～28 日後)、肝臓で 0.010 µg/g、皮膚又は脂肪で 0.004 µg/g、筋肉では検出限界未満であった。15 ppm 投与群においては卵中で 0.219 µg/g (投与 10 日後)、

肝臓で 1.072 µg/g、皮膚又は脂肪で 0.266 µg/g、筋肉で 0.092 µg/g であった。親化合物は、皮膚又は脂肪で 34%TRR、卵中で 4%TRR 検出され、いずれの代謝物も 10%TRR 未満であった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンのアルファルファ及びレタスを用いた植物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

アルファルファでは放射能の約半分がリグニン、セルロース及びタンパク質中に取り込まれ、残りの放射能は極性の異なる多数の化合物であったが、いずれも 10%TRR 以下であった。

レタス中には親化合物が 1.3%TRR 存在し、リグニン中には 17.7%TRR が取り込まれていた。(参照 3)

ベンフルラリンは、植物体中でニトロ基の還元、脱アルキル化反応により C、D 及び E の代謝物へと変換されると推定された。(参照 5)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンの好氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 20~86 日であった。土壌中には、分解物 C が 0.133 mg/kg 検出された。(参照 2、3)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-ベンフルラリンの嫌氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 12 日であった。(参照 2、3)

(3) 土壌表面光分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンの土壌表面光分解試験が実施された(詳細不明)。

ベンフルラリンの推定半減期は 12.5 日であった。土壌中では少なくとも 26 種の分解物が生じ、10%TRR を超える分解物は、D、F、G、H、I、J 等の 9 種が存在した。(参照 2、3)

(4) 土壌吸着試験

¹⁴C-ベンフルラリンの土壌吸着試験が実施された(詳細不明)。

その結果、吸着係数 K_{oc} は 9,840~11,700 であったことから、土壌中での移動性は極めて低いと考えられた。(参照 2、3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンを用いた加水分解試験が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンは緩衝液中で安定であった。（参照 3）

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-ベンフルラリンを用いた水中光分解試験が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンの推定半減期は 5.5～9.9 時間であった。水中では少なくとも 26 種の分解物が認められ、10%TRR を超える分解物は、D、F、G、H、I、J 等の 9 種が存在した。
嫌気的水中における推定半減期は 38 時間であった。（参照 2、3）

5. 土壌残留試験

3 種類の海外土壌 [California (2 種) 及び Georgia (1 種)] を用いたベンフルラリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された（詳細不明）。
ベンフルラリンの推定半減期は、22～79 日であった。（参照 2）

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。

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

ベンフルラリンの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 2、3）

表 1 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット (系統、性別及び匹数不明)	>10,000
経皮	NZW ウサギ (性別及び匹数不明)	>5,000
吸入	Fischer ラット (性別及び匹数不明)	LC ₅₀ (mg/L)
		>2.3

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、眼に対して軽微な刺激性が、皮膚に対して中等度の刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（Buehler法）が実施された。皮膚感作性は陽性であった。（参照2、3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischerラット（一群雌雄各15匹）を用いた混餌（原体¹：①0、250、1,100及び5,000ppm、②0及び750ppm、③雄のみ；0、50、500及び5,000ppm）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2に示されている。

本試験において、250ppm以上投与群の雄で慢性腎症、雌で腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で50ppm（3.23mg/kg体重/日）、雌で250ppm未満（20mg/kg体重/日未満）であると考えられた。（参照3）

表2 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm		
1,100 ppm 以上		
750 ppm 以上		
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中AST増加・腎皮質尿細管上皮細胞再生（慢性腎症） ・腎臓の硝子滴形成 ・肝臓肥大 	
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着（慢性腎症） ・肝及び腎絶対及び比重量²増加
50 ppm	毒性所見なし	

/: 試験群なし

(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）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25及び125mg/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。

125mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大、同群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに肝臓のヘモジデリン色素沈着（雌雄不明）、25mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で検体と同色の嘔吐物及び脾臓のヘモジデリン色素沈着が認められた。雌では全投与群で検体と同色の嘔吐物がわずかに認められた。

本試験において、25mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で脾臓のヘモジデリン

¹ 異なる3種のロット（①～③）を用いて実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (雌雄、匹数不明) を用いた経皮 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 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/日以上投与群の雌雄で皮膚の壊死及び潰瘍、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で浮腫及び過角化症が認められ、用量依存的に増悪した。

一般状態に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で浮腫等が認められたので、投与局所における無毒性量は 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。一般状態に異常は認められなかったので、全身に対する無毒性量は本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日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) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

125 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT 増加及び肝臓の類洞細胞に色素沈着、25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加 (雌雄不明) 及び同群の雌で ALT 増加及び肝臓の類洞細胞に色素沈着が認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹³) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、2,500 及び 5,000 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。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 3 に、肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 4 に示されている。

2,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌並びに雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加が認められた。また、California EPA は、腎臓の移行上皮乳頭腫並びに尿細管腺腫及び癌 (雌雄不明) が統計学的有意差はないが、増加したとしている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の硝子滴形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.5 mg/kg 体重/日、雌: 0.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

³ 試験開始 1 年後に 10 匹が中間と殺された。

表3 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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm		
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、肝細胞内色素沈着、肝慢性炎症、肝単細胞壊死 ・慢性腎症 ・膀胱上皮過形成 ・坐骨神経及び大腿筋変性 ・肺慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝慢性炎症 ・慢性腎症 ・膀胱上皮過形成 ・坐骨神経及び大腿筋変性 ・肺慢性炎症
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・尿細管上皮細胞巨核化、移行上皮過形成、腎盂結石、腎臓硝子滴形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大及び肝細胞内色素沈着 ・腎臓硝子滴形成、腎盂結石
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表4 肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度

臓器：腫瘍			投与群 (ppm)				
			0	10	100	2,500	5,000
検査動物数			60	60	60	60	60
所見							
甲状腺	ろ胞細胞腺腫及び癌	雄	1	1	1	7	8
		雌	0	0	1	5	4
肝臓	肝細胞腺腫及び癌	雄	2	2	1	5	11

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,500 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 5 に示されている。

California EPA では、1,500 ppm 投与群の雌で肝臓の腺腫及び癌の合計が、統計学的有意差はないが、わずかに増加したとしている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で尿路系障害等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

表5 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・明黄色尿（雌雄不明） ・肝絶対重量増加（雌雄不明） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び ALP 増加 ・肝細胞の多発性巣状過形成 ・明黄色尿（雌雄不明） ・肝絶対重量増加（雌雄不明）
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路系障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路系障害 ・肝臓の結節
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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、100、1,000 及び 5,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症、肝細胞肥大及び腎絶対重量増加、雄で肝絶対及び比重量増加並びに腎臓の硝子滴形成が認められた。

児動物では、5,000 ppm 投与群で低体重及び出生後 0～4 日の生存率減少が認められた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症等、児動物では 5,000 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 100 ppm（雄：7.2 mg/kg 体重/日、雌：8.8 mg/kg 体重/日）、児動物で 1,000 ppm（雄：68.1 mg/kg 体重/日、雌：80.0 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、4）

(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、50、225、475 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、475 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重減少（妊娠 11 及び 16 日）及び体重増加抑制（妊娠 6～11 日）が認められた。

胎児では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、母動物で 225 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、4）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、25、50、100 及び 225 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6~19 日に体重増加抑制、摂餌量減少、流産（3 例）及び全吸収胚（1 例）が認められた。California EPA では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で少量便又は無便が認められたとしている。

胎児では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、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 225 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）

1.3. 遺伝毒性試験

ベンフルラリン（原体）の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、*in vivo* におけるチャイニーズハムスターを用いた SCE 試験が実施された。

結果は表 6 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ベンフルラリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4）

表 6 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, TA1538 株)	62.5~750 µg/7 ⁺ レト (-S9) 25~300µg/7 ⁺ レト (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (変法)	<i>S. typhimurium</i> (G46, TA1535, TA100, C3076, TA1537, D3052, TA1538, TA98 株)	1~1,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2, WP2urvA)		
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	5~40 µg/mL (-S9) 0.5~100 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 (CHO) 由来細胞	20~40 µg/mL (-S9) 75~125 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌 3 匹)	200, 300, 400, 500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	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「ベンフルラリン」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、米国（US EPA 及び California EPA）が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したベンフルラリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は 19～30%であった。主要排泄経路は糞中（73～75% TAR）で、86% TAR 以上が糞尿中へ排泄された。糞中には、親化合物と微量のニトロ基の還元代謝物が検出された他、還元代謝物、脱アルキル化代謝物及び抱合体が存在すると考えられた。尿中に親化合物は認められず、代謝物 B が 0.2% TAR 検出された他、約 100 種の代謝物が存在すると考えられた。

¹⁴C で標識したベンフルラリンのアルファルファ及びレタスを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の多くがリグニン、セルロース及びタンパク質中に取り込まれ、親化合物の残留はわずかであった。

各種毒性試験結果から、ベンフルラリン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞及び類洞細胞内色素沈着並びに肝細胞肥大）及び腎臓（尿路系障害（urologic syndrome）、硝子滴形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雄で肝細胞腺腫及び癌が増加した。食品安全委員会は、遺伝毒性が認められなかったことから、いずれの腫瘍発生機序も遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンフルラリン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 7 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うち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.5 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7 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	①0、250、1,100、5,000 ppm ②0、750 ppm ③0、50、500、5,000 ppm ①雄：0、17、74、341 雌：0、20、94、395 ②雄：0、522 雌：0、605 ③雄：0、3、32、322	雌雄：3.23 雄：慢性腎症 雌：腎皮質尿管上皮細胞色素 沈着等	雄：3.23 雌：- 雄：慢性腎症 雌：腎皮質尿管上皮細胞色素 沈着等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、100、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.5、5.4、136.3、274.8 雌：0、0.7、6.8、167.9、331.3	雌雄：0.5 雌雄：腎臓の硝子滴形成等 (雄で肝臓腫瘍及び癌、雌雄で甲状腺 腺細胞腫瘍及び癌)	雄：0.5 雌：0.7 雌雄：腎臓の硝子滴形成等 (雄で肝臓腫瘍及び癌、雌雄で甲状腺 腺細胞腫瘍及び癌)
	2世代 繁殖試験	0、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、7.2、68.1、342 雌：0、8.8、80.0、437	親動物 雄：7.2 雌：8.8 児動物 80.0 親動物 雌雄：慢性腎症等 児動物 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められな い)	親動物 雄：7.2 雌：8.8 児動物 雄：68.1 雌：80.0 親動物 雌雄：慢性腎症等 児動物 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、50、225、475、1,000	母動物：225 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：225 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国 ²⁾	食品安全委員会
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、300、1,500 ppm 雄：0、6.0、36.4、184.7 雌：0、6.9、41.8、223.5	雄：36.4 雌：6.9 雌雄：尿路系障害 (urologic syndrome) 等	雄：6.0 雌：6.9 雌雄：尿路系障害 (urologic syndrome) 等
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、50、100、225	母動物：50 胎児：225 母動物：少量便等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：225 母動物：少量便等 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、5、25、125	雌雄：5 雌雄：脾臓のヘモジデリン色素 沈着	雌雄：5 雌雄：脾臓のヘモジデリン色素 沈着
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、25、125	雌雄：5 雌雄：肝比重量増加等	雌雄：5 雌雄：肝比重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 -：無毒性量は設定できない

1) 無毒性量の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) California EPAの毒性所見及びNOEL(無影響量)を含む。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B		2,6-dinitro-4-trifluoro-methyl-aniline
C	B12	2,6-dinitro-4-trifluoromethyl-phenol
D	LY-50030	5-trifluoromethyl-3-nitro-1,2-benzendiamine
E		4-trifluormethyl-1,2,6-benzentriamine
F	LY-48800 (B35)	2,6-dinitro-Nethyl-4-trifluoromethyl-benzeneamine
G	LY-67255	2-methyl-6-trifluoromethyl-4-nitro-1 <i>H</i> benzimidazole
H	LY-274766	4-nitro-2-propyl-6-trifluoromethyl-1 <i>H</i> benzimidazole
I	LY-65138	1-hydroxy-2-methyl-4-nitro-6-trifluoromethyl-1 <i>H</i> benzimidazole
J	LY-51783 (B34)	N-(Nbutyl)-2,6-dinitro-4-trifluoromethyl-benzeneamne

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸トランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与 (処理) 放射能
TRR	総残留放射能
TP	総タンパク質
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Benfluralin (2004)
- 3 US EPA : Benfluralin: Human Health Risk Assessment (Revised) (2003)
- 4 California Environmental Protection Agency Department of Toxicology Branch. Summary of Toxicology Data. Benefin. (2000)
- 5 T. R. Roberts, D. H. Hutson, 「Metabolic Pathway of Agrochemicals」、Royal Society of Chemistry (Great Britain)、1998、p.245~248、(ISBN085404499X)