

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

**（案）**

# **農薬評価書**

# **ゾキサミド**

**2007年11月30日**

**食品安全委員会農薬専門調査会**

## 目次

1		
2		
3	審議の経緯.....	3
4	食品安全委員会委員名簿.....	3
5	食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
6	要約.....	5
7		
8	評価対象農薬の概要.....	6
9	1.用途.....	6
10	2.有効成分の一般名.....	6
11	3.化学名.....	6
12	4.分子式.....	6
13	5.分子量.....	6
14	6.構造式.....	6
15	7.開発の経緯.....	6
16		
17	安全性に係る試験の概要.....	7
18	1.動物体内運命試験.....	7
19	(1)動物体内運命試験(ラット).....	7
20	薬物動態.....	7
21	排泄.....	7
22	体内分布.....	7
23	代謝物同定・定量.....	8
24	(2)動物体内運命試験(泌乳ヤギ).....	8
25	(3)代謝物Bの動物体内運命試験(ラット).....	8
26	(4)代謝物Cの動物体内運命試験(ラット).....	9
27	2.植物体内運命試験.....	9
28	(1)ブドウ.....	9
29	(2)ばれいしょ.....	9
30	(3)きゅうり.....	9
31	(4)トマト.....	9
32	3.土壌中運命試験.....	10
33	4.水中運命試験.....	10
34	(1)水中光分解試験.....	10
35	(2)加水分解試験.....	10
36	5.土壌残留試験.....	10
37	6.作物残留試験.....	10
38	7.一般薬理試験.....	10

1	8. 急性毒性試験 .....	11
2	(1)急性毒性試験 .....	11
3	(2)急性神経毒性試験 .....	11
4	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	11
5	10. 亜急性毒性試験 .....	11
6	(1)90 日間亜急性毒性試験(マウス) .....	11
7	(2)16 週間亜急性毒性試験(イヌ) .....	12
8	(3)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	14
9	(4)28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	14
10	11. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	14
11	(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ) .....	14
12	(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	15
13	(3)18 カ月間発がん性試験(マウス) .....	15
14	12. 生殖発生毒性試験 .....	16
15	(1)2 世代繁殖試験(ラット) .....	16
16	(2)発生毒性試験(ラット) .....	16
17	(3)発生毒性試験(ウサギ) .....	16
18	13. 遺伝毒性試験 .....	17
19		
20	. 食品健康影響評価 .....	19
21		
22	. 別紙 1:代謝物/分解物略称 .....	23
23	. 別紙 2:検査値等略称 .....	24
24	. 参照 .....	25

1 < 審議の経緯 >

2005年 11月29日 残留農薬基準告示(参照1)

2007年 1月12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価  
について要請(厚生労働省発食安第0112009号)同接受  
(参照7)

2007年 1月18日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)(参照8)

2007年 11月30日 第11回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照9)

2

3 < 食品安全委員会委員名簿 >

4 見上 彪(委員長)

5 小泉直子(委員長代理)

6 長尾 拓

7 野村一正

8 畑江敬子

9 廣瀬雅雄\*

10 本間清一

11 \* : 2007年4月1日から

12

13 < 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

14 (2007年3月31日まで)

15 鈴木勝士(座長)

三枝順三

根岸友恵

16 廣瀬雅雄(座長代理)

佐々木有

林 真

17 赤池昭紀

高木篤也

平塚 明

18 石井康雄

玉井郁巳

藤本成明

19 泉 啓介

田村廣人

細川正清

20 上路雅子

津田修治

松本清司

21 臼井健二

津田洋幸

柳井徳磨

22 江馬 眞

出川雅邦

山崎浩史

23 大澤貫寿

長尾哲二

山手丈至

24 太田敏博

中澤憲一

與語靖洋

25 大谷 浩

納屋聖人

吉田 緑

26 小澤正吾

成瀬一郎

若栗 忍

27 小林裕子

布柴達男

28

29

30 (2007年4月1日から)

31 鈴木勝士(座長)

三枝順三

西川秋佳\*\*

1	林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
2	赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
3	石井康雄	高木篤也	平塚 明
4	泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
5	上路雅子	田村廣人	細川正清
6	臼井健二	津田修治	松本清司
7	江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
8	大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
9	太田敏博	長尾哲二	山手丈至
10	大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
11	小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
12	小林裕子	成瀬一郎***	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

13  
14  
15  
16

## 要 約

卵菌殺菌剤である「ゾキサミド」(CAS No.156052-68-5)について、米国の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ブドウ、ばれいしょ、きゅうり及びトマト)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の48 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 . 評価対象農薬の概要

2 1 . 用途

3 殺菌剤

5 2 . 有効成分の一般名

6 和名：ゾキサミド

7 英名：zoxamide (ISO 名)

9 3 . 化学名

10 IUPAC

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

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

15 CAS (No.156052-68-5)

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

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

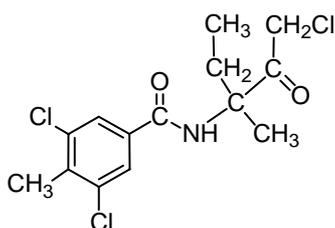
21 4 . 分子式

22  $C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$

23 5 . 分子量

24 336.65

26 6 . 構造式



28 7 . 開発の経緯

29 ゾキサミドは、米国ダウ・アグロサイエンス社で開発された卵菌殺菌剤であり、  
30 ブドウのべと病及びばれいしょの粉状そうか病の防除に用いられる。作用機構は、  
31 チューブリンのベータサブユニットへの結合による核分裂の阻害、微小管細胞骨格  
32 の破壊である。2001年に米国においてブドウ、ばれいしょに初回農薬登録された。

33 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。

## 1 . 安全性に係る試験の概要

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

4  
5 各種運命試験 ( . 1~4 ) はゾキサミドの炭素を<sup>14</sup>C で標識したもの ( 標識位置不  
6 明、<sup>14</sup>C-ゾキサミド ) 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  
7 がない場合ゾキサミドに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1  
8 及び 2 に示されている。

### 10 1 . 動物体内運命試験

#### 11 ( 1 ) 動物体内運命試験 ( ラット )

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

#### 17 薬物動態

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

21 ( CDPR p7 )

#### 23 排泄

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

29 ( FS p5~6 ) ( FR p49112 ) ( CDPR p7 )

#### 31 体内分布

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

36 ( CDPR p7 )

## 1 代謝物同定・定量

2 糞尿中には親化合物を含めて36種類の代謝物が検出された。糞中放射能の主要  
3 成分は親化合物であり、低用量投与群では12~23%TAR、高用量投与群では  
4 72~74%TAR 検出された。推定代謝経路は還元的脱ハロゲン化、加水分解による  
5  $\alpha$ -ケトアルコールの生成、側鎖のクロロ基のグルタチオン抱合化であり、さらに  
6 酸化による安息香酸誘導体の生成、またはカルボキシル基の側鎖の酸化であった。

7 尿中には単一の主要代謝物は認められなかった。尿中代謝物の殆どは酸化を受  
8 けた極性物質やグルタチオン及びグルクロナイド抱合体であった。

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

12 (FS p5~6)(CDPR p7)

## 13 (2) 動物体内運命試験(泌乳ヤギ)

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

16 7日間投与された $^{14}\text{C}$ -ゾキサミドは、尿中に40.9%TAR、糞中に36.1%TAR、  
17 乳汁に0.3%TAR 排泄された。投与7日のと殺時における血中、胆汁中及び組織  
18 中の残留放射能は0.5%TARであった。組織中放射能濃度は肝(0.45  $\mu\text{g/g}$ )及び  
19 腎(0.365  $\mu\text{g/g}$ )で最も高く、次いで脂肪(0.197  $\mu\text{g/g}$ )であった。乳汁中の残  
20 留放射能濃度の最高値は、投与4日の0.236  $\mu\text{g/g}$ であった。

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

26 (HED p19)

## 27 (3) 代謝物Bの動物体内運命試験(ラット)

28 雄のSDラット4匹に、 $^{14}\text{C}$ -代謝物Bを1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投  
29 与して動物体内運命試験が実施された。

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

36 (CDPR p7~8)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

#### (4) 代謝物 C の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、<sup>14</sup>C-代謝物 C を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間で糞中に 75.5% TAR、尿中に 11.0% TAR、呼気に 0.01% TAR、ケージ洗浄液に 9.3% TAR 排泄された。下痢のため、ケージ洗浄液中放射能の多くは糞中排泄されたものとみなされた。糞尿中には代謝物 C のみが検出された。(参照 4)

(CDPR p8)

### 2. 植物体内運命試験

#### (1) ブドウ

<sup>14</sup>C-ゾキサミドを用いたブドウにおける植物体内運命試験が実施された。

ブドウ果実における総残留放射能 (TRR) の 58.3% (0.429 mg/kg) が親化合物であった。少量の代謝物として、E、F、G、I、J 及び K が同定された。(参照 6)

(HED p17~18)

#### (2) ばれいしょ

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

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

(HED p18)

#### (3) きゅうり

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

成熟果実及び成熟茎葉における残留放射能は、それぞれ 1.531,530 mg/kg 及び 108 mg/kg であった。残留放射能の主成分は親化合物であり、果実で最大 87% TRR、茎葉で最大 92% TRR 検出された。少量 (5% TRR 以下) の代謝物として、B、D、E、F、G 等が同定された。(参照 7)

(ARIA p13)

#### (4) トマト

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

1 未成熟及び成熟果実における残留放射能は、それぞれ 0.26 mg/kg 及び 0.48  
2 mg/kg であった。残留放射能の主成分は親化合物であり、未成熟果実で最大  
3 48%TRR、茎葉で最大 44%TRR 検出された。残りは少量(10%TRR 以下)の代  
4 謝物 B、D、G 等及び極性物質であった。(参照 7)

5 (ARIA p13)

### 6 7 3. 土壌中運命試験

8 土壌中での半減期は 2~10 日であり、CO<sub>2</sub> が主要分解物であった。土壌表面での  
9 における光分解のによる半減期は 10.2 日、であり、暗所対照区ではの 11.7 日と同  
10 様であった。土壌吸着係数 K<sub>oc</sub> は 815~1,443 (平均 1,224)、移動性及び溶脱性は  
11 低い。【専門委員修文】(参照 2)(FS p9)

### 13 14 4. 水中運命試験

#### 15 (1) 水中光分解試験

16 pH 4 の緩衝液中での推定半減期は 14 日であった。(参照 2)(FS p9)

#### 17 18 (2) 加水分解試験

19 25 での加水分解による推定半減期は pH 4 及び pH 7 で約 15 日、pH 9 で約  
20 8 日であった。pH 9 では速やかに加水分解された。【専門委員修文】(参照 2)(FS  
21 p9)

### 23 24 5. 土壌残留試験

25 土壌残留試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を  
26 行っていない。

### 27 28 6. 作物残留試験

29 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

### 30 31 7. 一般薬理試験

32 一般薬理試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を

1 行っていない。

2

## 3 8 . 急性毒性試験

### 4 ( 1 ) 急性毒性試験

5 ラット及びマウスにおける急性経口 LD<sub>50</sub> は 5,000 mg/kg 体重/日超、ラットに  
6 おける急性経皮 LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重/日超、急性吸入 LC<sub>50</sub> は 5.3 mg/L 超で  
7 あった。(参照 2、3)

8 (FS p3)(FR p49111)

9

### 10 ( 2 ) 急性神経毒性試験

11 SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(原体:0、125、500 及び  
12 2,000 mg/kg 体重/日)投与による急性神経毒性試験が実施された。

13 本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響毒性所見は認め  
14 られなかったため、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられ  
15 た。神経毒性は認められなかった。(参照 2、3)

16 (FS p5)(FR p49112)

17 < CDPR p8~9 (参照 4) >

18 投与日においてのみ雌に認められた臨床症状(鼻端の赤色着色)を根拠に、無毒性  
19 作用量を雄で 2,000 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日としている。

20

21

## 22 9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

23 ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。

24 眼に対する刺激性試験では、角膜混濁及び結膜炎が全例(6/6)に認められたが、  
25 7 日後には消失し、適用 24 時間後に虹彩炎が 1 例に認められたが、48 時間後には  
26 消失した。これらの結果から、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があると考えら  
27 れた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

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

30 (FS p3)(FR p49111)

31

## 32 10 . 亜急性毒性試験

### 33 ( 1 ) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

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

3 本試験において、7,000 ppm 投与群で、雌に体重増加抑制及び肝比重量<sup>1)</sup>増加  
4 が認められ、雄にはいずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認めら  
5 れなかったため、無毒性量は雄で 7,000 ppm(1,210 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500  
6 ppm(574 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4)

(CDPR p9)

8 <FS p4、FR p49111(参照 2、3)>

9 最小毒性量は設定されず、無毒性量は雌雄分けずに 1,666 mg/kg 体重/日として  
10 いる。

11

12

13 **(2) 16 週間亜急性毒性試験(イヌ)**

14 ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、1,500、7,500 及び 30,000  
15 ppm)投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

16 各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。

17 7,500 ppm 投与群の雄に、幼若性多発性動脈炎症候群と推定される所見が認め  
18 られ、30,000 ppm 投与群では雄 1 例に同症候群の一時的な徴候が、雌 1 例に多  
19 臓器の壊死性血管炎が認められた。

20 本試験において、30,000 ppm(1,140 mg/kg 体重/日)投与群の雄に Alb 減少及び  
21 A/G 比低下等が認められ、7,500 ppm 投与群の雌に肝絶対・比重量増加が認めら  
22 れたため、無毒性量は雄で 7,500 ppm(281mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm(62  
23 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、4)

(FS p4)(FR p49112)(CDPR p9)

24  
25

表 1 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重、摂餌量減少</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・ Lym 減少</li> <li>・ Alb 減少、A/G 比低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重、摂餌量減少</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下	・肝絶対・比重量増加
1,500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2

3

1 (3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

2 SDラット(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、5,000及び  
3 20,000ppm)投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

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

7 (FS p5)(FR p49112)(CDPR p8)

8  
9 (4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

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

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

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

20 (FS p4)(FR p49112)(CDPR p9~10)

21  
22 11. 慢性毒性及び発がん性試験

23 (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

24 ビーグル犬(一群雌雄4匹)を用いた混餌(原体:0、1,500、7,500及び30,000  
25 ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

26 各投与群で認められた毒性所見は表2に示されている。

27 1,500ppm投与群の雄1例に、幼若性多発動脈炎症候群を証拠づける組織学的  
28 所見が認められ、30,000ppm投与群の雌1例が、同症候群様病態発症のため切  
29 迫と殺された。この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられた。しか  
30 し発生頻度が低く、用量相関性はみられず、動物の種/系統に特異的な病変であ  
31 ることから、ヒトの健康影響との関連性は低いと考えられ、無毒性量設定のエン  
32 ドポイントから除外した。

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

36 (CDPR p2~3)

表 2 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・ALP 増加、Alb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・ALP 増加、Alb 減少</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
1,500 ppm		毒性所見なし

1  
2  
3  
4  
5  
6

< FS p4、FR p49112（参照 2、3） >

7,500 ppm 以上投与群で体重増加抑制、肝及び甲状腺重量増加、ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：50 mg/kg 体重/日、雌：48 mg/kg 体重/日）としている。

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 60 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

（CDPR p2）

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

< FS p4、FR p49112（参照 2、3） >

無毒性量は雌雄分けずに 1,060 mg/kg 体重/日としている。

## （3）18カ月間発がん性試験（マウス）

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

7,000 ppm 投与群の雄に軽度の体重増加抑制が認められたが、一過性のものがあった。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1,020 mg/kg 体重/日、雌で 1,290 mg/kg 体重/日であると

1 考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、4)

2 (FS p5) (FR p49112) (CDPR p3)

## 4 12 . 生殖発生毒性試験

### 5 (1) 2 世代繁殖試験(ラット)

6 SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、5,000 及び  
7 20,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

8 本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、  
9 一般毒性に関する無毒性量は親動物の雄で 20,000 ppm(1,470 mg/kg 体重/日)、  
10 雌で 5,000 ppm(409 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対する無毒性量は  
11 20,000 ppm(雄:2,090 mg/kg、雌:2,240 mg/kg)であると考えられた。(参  
12 照 2、3)

13 (FS p4) (FR p49112)

14  
15 < CDPR p3~4 (参照 4) >

16 1,000 ppm 投与群において、哺育 21 日の児動物の低体重、赤脾髄の髄外造血の低  
17 下を伴う脾重量減少が認められた。親動物では、P 世代の雌雄に肝比重量増加、F<sub>1</sub>  
18 母動物に軽度の体重増加抑制が認められたので、無毒性作用量は 1,000 ppm(71  
19 mg/kg 体重/日)と考えられた。いずれの投与群においても、繁殖の指標には投与  
20 による影響は認められなかった。

### 22 23 (2) 発生毒性試験(ラット)

24 SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6-15 日に強制経口(原体:0、100、300 及  
25 び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)投与して発生毒性試験が実施さ  
26 れた。

27 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  
28 性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg であると考えられた。催奇形性は認めら  
29 れなかった。(参照 2、3、4)

30 (FS p4) (FR p49112) (CDPR p4)

### 31 32 (3) 発生毒性試験(ウサギ)

33 NZW ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 7-19 日に強制経口(原体:0、100、300  
34 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC 水溶液)投与して発生毒性試験が実

1 施された。

2 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  
3 性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg と考えられた。催奇形性は認められな  
4 かった。(参照 2、3、4)

5 (FS p4) (FR p49112) (CDPR p4)

### 7 13. 遺伝毒性試験

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

12 結果は表 3 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用い  
13 た染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で異数性の誘発が  
14 認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験ではすべて陰性であったこ  
15 とから、ゾキサミドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられ  
16 た。(参照 2、3、4)

17 (FS p5~6) (FR p49112) (CDPR p5~6)

18 表 3 遺伝毒性試験概要(原体)

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

19 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

20

1  
2  
3  
4  
5

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

（CDPR p6）

表 4 遺伝毒性試験概要（代謝物）

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

6 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 **．食品健康影響評価**

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「ゾキサミド」の食品健康影響評価を実施した。

3 ラットに投与されたゾキサミドは、主として糞中を介して速やかに排泄された。  
4 臓器・組織への蓄積性は認められないものの、肝臓に高濃度分布したことから、供  
5 試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に關与していることが示唆  
6 された。7 ゾキサミドの植物体内運命試験において、ばれいしょ塊茎では主要代謝物として  
8 B 及び C が認められたが、その他の植物における残留放射能の主成分は親化合物で  
9 あり、代謝物は少量であった。10 各種毒性試験から、ゾキサミド投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん  
11 性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認めら  
12 れなかった。13 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をゾキサミド（親化合物のみ）と  
14 設定した。

15 各試験の無毒性量等は表 5 に示されている。

16 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを  
17 用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、  
18 安全係数 100 で除した 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。  
19

ADI	0.48 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	48 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

20

21

22 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  
23 ることとする。

24



1

表5 各試験における無毒性量の比較

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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国
			無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,500、7,500、30,000 ppm ----- 雄：0、54、281、1,140 雌：0、62、322、1,050	雄：281 雌：62  雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、1,500、7,500、30,000 ppm ----- 雄：0、50、255、1,020 雌：0、48、278、994	雄：255 雌：48  雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：48 cRfD：100 UF：0.48
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

1 NOAEL：無毒性量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数

2 <sup>1)</sup>：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。

3

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物略称&gt;

記号	略称	化学名
B	RH-1452 (RH-141452)	3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoic acid
C	RH-1455 (RH-141455)	3,5-dichoro-1,4-benzenedicarboxylic acid
D	RH-127450	
E	RH-129151	
F	RH-139432	
G	RH-141288	
H	RH-141454	
I	RH-149736	
J	RH-149737	
K	RH-150721	
M12a、M12b (位置異性体)		3,5-dichloro- <i>N</i> -(3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxymethylbenzamide

2  
3  
4

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
MC	メチルセルロース
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

2

1 < 参照 >

- 2 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  
3 17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号)
- 4 2 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Zoxamide (2001)
- 5 3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.66, No.187,49110 -49118 (2001)
- 6 4 California Department of Pesticide Regulation (CDPR): Summary of Toxicology Data,  
7 Zoxamide (2001)
- 8 5 U.S. EPA: HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to  
9 Support Request for New Uses on Potatoes and Grapes (2001)
- 10 6 U.S. EPA: ARIA Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to  
11 Support Request for New Uses on Cucurbits and Tomatoes (2001)
- 12 7 食品健康影響評価について: 第174回食品安全委員会資料1-1  
13 (URL;<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf>)
- 14 8 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康  
15 影響評価について: 第174回食品安全委員会資料1-3  
16 (URL;<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.pdf>)
- 17 9 第11回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会  
18 (URL;[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai11/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html))

19  
20