

(案)

農薬評価書

メチオカルブ

2008年10月8日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) 畜産物における動物体内運命試験	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) りんご	10
(2) レタス及びトマト	12
(3) トマト	13
(4) 水稻	13
(5) 後作物への影響	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験①	14
(2) 好氣的土壌中運命試験②	14
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験	15
(4) 嫌氣的土壌中運命試験	16
(5) 土壌表面光分解試験	17
(6) 土壌吸脱着試験①	17
(7) 土壌吸脱着試験②	17
(8) 土壌吸脱着試験(分解物C)	17
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験	18

5. 土壌残留試験	18
6. 作物等残留試験	18
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験	18
(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 27日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)	24
(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)	24
(4) 60日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(5) 3週間亜急性毒性試験(ラット)	25
(6) 14日間亜急性毒性試験(ウサギ)	26
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験①(ウサギ)	26
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験②(ウサギ)	27
(9) 4週間亜急性毒性試験(ラット)(原体及び代謝物D)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット)	28
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(6) 2年間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ①)	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ②)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	36
(1) 30日間神経毒性試験(脱髄形成の検討)(ニワトリ)	36
(2) 免疫毒性試験(in vitro)	36
(3) 皮膚刺激性試験(ヒト)	37
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	41

- ・ 別紙 2 : 検査値等略称 42
- ・ 参照 43

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2007年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0205004号)
- 2007年 2月 6日 関係書類の接受(参照2、3)
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会(要請事項説明)(参照4)
- 2008年 10月 3日 第26回農薬専門調査会総合第一部会(参照5)

<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 | 代田眞理子 | 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 | 山手丈至 |
| 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 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 西川秋佳 | |

1

(2008年4月1日から)

- | | | |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士(座長) | 佐々木有 | 根本信雄 |
| 林 真(座長代理) | 代田眞理子 | 平塚 明 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |

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

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

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

カーバメイト系殺虫剤であるメチオカルブ (CAS No. 2032-65-7) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性 (ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びモルモット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メチオカルブ投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の0.2 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 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：メチオカルブ

7 英名：methiocarb (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：4-メチルチオ-3,5-キシリルメチルカーバメイト

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

13

14 **CAS (No. 2032-65-7)**

15 和名：3,5-ジメチル-4-(メチルチオ)フェニルメチルカーバメイト

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

17

18 **4. 分子式**

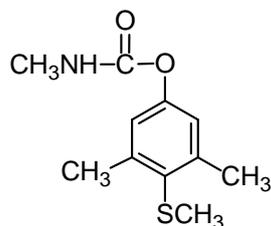
19 $C_{11}H_{15}NO_2S$

20

21 **5. 分子量**

22 225.3

23 **6. 構造式**



24

25 **7. 開発の経緯**

26 メチオカルブは、バイエルAG社が開発したカーメイト系殺虫剤であり、ア
27 リ、ゴキブリ及びシロアリ等に殺虫活性を示す。

28 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う暫
29 定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

豪州評価書（2005年）及びJMPRレポート（1998年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II. 1～4）には、メチオカルブを ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -メチオカルブ：標識位置不明）、メチオカルブのフェニル環1位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]メチオカルブ）、カルボニルの炭素を ^{14}C で標識したもの（[car- ^{14}C]メチオカルブ）及びメチルチオ基の水素を ^3H で標識したもの（[met- ^3H]メチオカルブ）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メチオカルブに換算した。代謝物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示した。

【事務局より】

動物体内運命試験、植物体内運命試験、土壌中運命試験及び水中運命試験におきまして、参考にした資料中には多数の試験結果が記載されておりましたが、試験条件や結果の情報量が少ないもの、結果が類似しているもの等は本評価書には記載しておりません。

【事務局より】

10月3日に送信いたしました評価書をこちらで見直し、訂正箇所等を見え消しにしております。内容に関連する大きな訂正はございません。他の評価書に倣った表記法に反映いたしました。読みにくいかとは思いますが、よろしくお願いいたします。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

ラット（系統不明、一群雌雄各3匹）に[phe- ^{14}C]メチオカルブを低用量（0.25 mg/kg 体重）で強制経口投与、またはラット（系統不明、一群雌3匹）に[phe- ^{14}C]メチオカルブを高用量（20 mg/kg 体重）で強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

~~ラット（系統不明、一群雌3匹）に[phe- ^{14}C]メチオカルブを高用量（20 mg/kg 体重）で強制経口投与、またはラット（系統不明、一群雌雄各3匹）に[phe- ^{14}C]メチオカルブを低用量（0.25 mg/kg 体重）で強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。~~

低用量群では投与後48時間に総投与放射能（TAR）の73～86%が、高用量群では90%TAR以上が尿中に排泄された。

~~高用量群では投与後48時間に総投与放射能（TAR）の90%以上が尿中から排泄された。低用量群では73～86%TARが尿中から排泄された。いずれの投与群においても性差は認められなかった。~~

1 少量の代謝物が尿中から認められた。高用量群では B が 8%TAR、C が
2 23%TAR、E が 1%TAR、微量ではあったが D も認められた。低用量群でも
3 同様の傾向が認められ、B が 20%TAR、C が 43%TAR、E が 1%TAR であ
4 った。親化合物は認められなかった。

5 ラットにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B
6 の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化に
7 による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成
8 であると考えられた。(参照 4 243 頁、参照 6 1~3 頁) (事務局修文)

10 (2) 畜産物における動物体内運命試験

11 ①乳牛 1

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

14 投与後 144 時間後の尿からは 96%TAR が認められ、糞からは 1%TAR、
15 乳中からは 1%TAR 未満であった。

16 尿中からは酵素あるいは酸加水分解後の有機溶媒抽出画分から、主要代
17 謝物として B (25~29%TAR)、C (26~32%TAR) 及び E (20~23%TAR)
18 が認められた。(参照 4 243~244 頁) (事務局修文) (平塚委員より修文案)

20 ②乳牛 2

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

24 最終投与 3 日後に乳中から 0.062 µg/g、~~終子投与~~時に腎臓から 0.108 µg/g、
25 肝臓から 0.073 µg/g の残留放射能が認められた。乳房及び心臓等でも残留
26 が認められたがいずれも 0.015 µg/g 未満であった。

27 主要代謝物として腎臓及び肝臓から B、腎臓から C 及び E が認められた。
28 その他に~~は~~肝臓及び乳中から D、微量ではあったが肝臓から H が認められ
29 た。

31 乳牛における主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生
32 成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C
33 の生成、D の酸化による H の生成、さらに H のカルバマート部位の加水分
34 解による E の生成であると考えられた。(参照 4 244~245 頁) (事務局修
35 文)

37 ③ニワトリ 1

38 白色レグホ~~ニ~~ニワトリ(雌 8 羽)に[phe-¹⁴C]メチオカルブを 4.4 mg/kg

1 体重で強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

2 投与後24時間後に84%TAR、96時間後には85%TARが排泄物中に排泄
3 された。

4 投与後24時間後における排泄物中代謝物から、非抱合体が33%TAR、抱
5 合体が39%TAR認められた。非抱合体からBが13%TAR、他に親化合物、
6 C、E及びFGが認められたが、親化合物は1%TAR未満でその他の代謝物
7 は10%TRRTAR未満であった。抱合体からはBが21%TAR、Eが10%TAR、
8 Cが1%TAR認められた。(参照4 245頁)(事務局修文)(平塚委員より
9 修正案)

10 **【平塚委員より】**

本評価書 p.34 別紙1 (代謝物/分解物等略称) 中の F、G、I の略称名を再確認してくださ
11 い。

12
13 **④ニワトリ2**

14 ニワトリ (品種不明、雌8羽) に[phe-¹⁴C]メチオカルブを4.4 mg/kg 体
15 重/日で単回経口投与し、さらに3週間後に同量の[phe-¹⁴C]メチオカルブを
16 5日間連続経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

17 試験期間を通して卵中の残留放射能は0.1 ~~m~~µg/kg 未満であった。

18 投与終了後に砂嚢{さのう}から7.7 µg/g、腎臓から3.3 µg/g、肝臓から
19 2.0 µg/g 及び皮膚から1.3 µg/g の残留放射能が認められた。他には心臓、脂
20 肪及び筋肉等で残留が認められたがいずれも1.0 µg/g 未満であった。

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

27
28 ニワトリにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解によるB
29 の生成、メチルチオ基の酸化によるDの生成、~~ヒドロキシル~~水酸化によるF
30 の生成、Bのメチルチオ基の酸化によるCの生成、Dの酸化及びカルバマー
31 ト部位の加水分解によるEの生成であると考えられた。(参照4 245~247
32 頁)(事務局修文)

33
34 **2. 植物体内運命試験**

35 **(1) りんご**

1 矮性果実収穫期のりんご（品種：Red Delicious）24本に[phe-¹⁴C]メチオ
2 カルブを、~~マイクロシリンジ~~を用いて 1.01 $\mu\text{g ai}/\mu\text{L}$ となるように木部に単
3 回処理あるいは同用量を 2 週間ごとに計 8 回~~複数回~~処理し、植物体内運命試
4 験が実施された。

5 単回処理における試験では、果実表面から初回処理日にの果肉から総処理
6 放射能（TAR）の 93%TAR、43 日後に 19%TAR 回収された。果皮からは
7 初回処理日には 29 日後に最高 8.2%TAR、さらにその有機溶媒可溶性画分と
8 して処理日に 98%TAR 認められたが、43 日後には 36%TARR に減少した。
9 ~~そのうち~~また、水溶性成分には、4 日後に 18%TRR 認められたが、43 日
10 後には 54%TRR へと増加した。果肉~~茎~~における残留放射能は、初回処理日
11 直後に 0.04%TAR 認められ、29 日後には 16%TAR、それ以降はに達した後、
12 徐々に減少した。主要代謝物は、親化合物、C 及び D であった。

13 複数回処理における試験では、最終処理 7 日後の果実で果肉より8.04
14 mg/kg、14 日後には 4.52 mg/kg の残留放射能が認められた。14 日後の果肉
15 茎からは 0.67 mg/kg（15%TRR）認められ、そのうち 82%は水溶性であっ
16 た。~~14 日後に収穫された果肉から、~~主要代謝物成分として親化合物が
17 61%TRR、C が 22%TRR、他に B、D 及び E が認められたが、いずれも 7%TRR
18 未満であった。14 日後に採取された果皮からは、主要代謝物成分として親
19 化合物が 16%TAR、D が 1.4%TAR 認められた。

20
21 りんごにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B
22 の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化に
23 による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成
24 であると考えられた。（参照 4 248~249 頁）（事務局修文）（上路委員より
25 修文案）

26
27 （田村委員より修文案）

28 果実収穫期の矮性（田村委員：dwarf を訳しました。もしかしたら幼木か
29 もしれません）りんご（品種：Red Delicious）に[phe-¹⁴C]メチオカルブを、
30 マイクロシリンジを用いて 1.01 g ai/L となるように本部果実（田村委員：
31 24apple となっていますが）に単回処理あるいは同用量を 2 週間ごとに計 8
32 回複数回処理し、最終処理の 14 日後または初回処理の 77 日後に果実を
33 収穫し、植物体内運命試験が実施された。全ての果実はベンゼンで洗浄し、
34 果皮と果肉に分けた。

35 単回処理における試験では、残留放射能のほとんどは、ベンゼン画分に存
36 在し、初回処理日の 98%TAR から 43 日後には 62%TAR まで減少した。果
37 皮では、29 日後に最大となり 27%TAR であった。初回処理日の果肉から
38 19%TAR、果皮の有機溶媒画分からは初回処理日にの 98%TAR 認められた

1 ~~から~~43 日後には 36%TAR に減少した。一方、~~そのうち~~水溶性成分は、
2 4 日後に 18%認められたが、43 日後には 54%へと増加した。不溶性残渣は
3 常に 10%未満であった。茎果肉における残留放射能は、初回処理日に
4 0.04%TAR 認められ、29 日後には 16%TAR まで増加し、それ以降は徐々に
5 減少した。主要代謝物は、親化合物 (65%)、C (9%) 及び D (18%) で
6 あった。

7 複数回処理における試験では、最終処理 7 日後の果実果肉より 8.04 mg/kg、
8 14 日後には 4.52 mg/kg の残留放射能が認められた。14 日後の果肉茎から
9 は 0.67 mg/kg (15%TRR) 認められ、そのうち 82%は水溶性であった。最終処理
10 14 日後に収穫された果実 (4.52 mg/kg) から、主要代謝物として
11 親化合物が 61%TRR、C が 22%TRR、他に B、D 及び E が認められたが、
12 いずれも 7%TRR 未満であった。最終処理 14 日後に採取された果皮からは、
13 主要代謝物として親化合物が 16%TAR、D が 1.4%TAR 認められた。

15 (2) レタス及びトマト

16 レタス及びトマトの苗 (いずれも品種不明) に [phe-¹⁴C]メチオカルブを
17 1.12 kg ai/ha で ~~土壌のみに散布されるように~~ 植物体にかからないように 処
18 理し、植物体内運命試験が実施された。

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

22 レタス及びトマトから主要代謝物として親化合物、B、C 及び D が認めら
23 れた。親化合物及びいずれの代謝物も 14 日後には 5%TAR 未満に減少した。

24 レタス及びトマトにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解
25 による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基
26 の酸化による C の生成であると考えられた。(参照 4 249 頁) (事務局修
27 文) (上路委員より修文案)

29 (田村委員より修文案)

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

33 レタス及びトマトから主要代謝物として親化合物 ~~B、C~~ 及び D が認めら
34 れた。いずれの代謝物も 14 日後には 3%TAR 未満に減少した。処理 7 日後
35 レタスの水溶性画分の酵素処理では、B 及び C がそれぞれ 27%TAR と 19%
36 TAR であった。(田村委員：作物中の放射活性は継時的に増加しています。
37 一方、有機溶媒に可溶な親化合物や代謝物 D は減少しています。このこと
38 より、水溶性画分に存在する代謝物が増加していることが考えられますので、

1 この文章を追加しました)

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

6 (3) トマト

7 トマト苗(品種不明)を培養液中もしくは土壌で生育させ、第一果実の成
8 熟時期に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 1.12 kg ai/ha で土壌もしくは培養液に処
9 理し、植物体内運命試験が実施された。

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

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

15 (参照 4 249 頁) (事務局修文) (上路委員より修文案)

17 (4) 水稻

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

21 単回処理群、2 回処理群のいずれにおいても主要代謝物は D で、
22 36~47%TRR 認められた。他には B の抱合体が 4~15%TRR、C が 3~6%TRR、
23 C の抱合体が 8~11%TRR、E の抱合体が 3~5%TRR 認められた。

24
25 水稻における主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生
26 成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C
27 の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成である
28 と考えられた。(田村委員: E は D の酸化を経由しなくとも、C の酸化でも
29 可能だと思います。E の生成に関し、代謝マップ中に D の酸化を経由する
30 根拠があるのでしょうか?) (参照 4 249~251 頁) (事務局修文) (上路委
31 員より修文案)

33 (5) 後作物への影響 (田村委員より修文案)

34 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 5.6 kg ai/kg となるように土壌混和(砂壤土)し、
35 とうもろこしを初期作物として慣行栽培・収穫後、翌年まで休耕した。小麦、
36 シュガービート、ほうれんそう (いずれも品種不明) を後作物として慣行栽
37 培後、収穫物の残留放射能を測定した。小麦の穂 (処理 551 日後) には、代
38 謝物 C、D、F、G 及び H がそれぞれ 14%TRR (0.009 mg/kg)、6%TRR (0.004

1 mg/kg)、11%TRR (0.007 mg/kg)、12%TRR (0.008 mg/kg) 及び 5%TRR
 2 (0.003 mg/kg) であった。ほうれん草 (処理 450 日後) では、代謝物 C、
 3 E および M06 がそれぞれ 26%TRR(0.058 mg/kg)、2%TRR(0.005 mg/kg)、
 4 および 7%TRR (0.016 mg/kg)であった。シュガービートは、報告がない。
 5

【田村委員より】

以前の審議剤で後作への影響試験が評価書に記載されていたので、追記しました。ご判断下さい。

6
7 **3. 土壌中運命試験**

8 **(1) 好氣的土壌中運命試験①**

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

14 いずれの標識体においても親化合物が最も多く検出され、他には D が試験
 15 終了時に 15%TAR 検出された。また、カルバマート部位の変化が認められた。
 16 非滅菌土壌を用いた試験のため、分解の要因として~~生物学的な反応~~土壌微生物
 17 による分解が含まれると推察された。(参照 5 313~314 頁) (事務局修文)
 18 (上路委員より修文案)

19
20 (田村委員より修文案)

21 [met-³H]メチオカルブ及び[car-¹⁴C]メチオカルブの混合物 (1:11) をシ
 22 ルト質壤土 (pH 5.5、有機物質含量 1.8%、非滅菌土壌) に砂を添加して調製
 23 した砂壤土 (pH 6.4、有機物質含量 1.4%または 4.6%;シルト質壤土、非滅菌
 24 土壌) に 0.26 mg/g となるように処理後、17 日間インキュベーション (条件
 25 不明) して好氣的土壌中運命試験が実施された。

26 いずれの標識体においても~~カルバマート部位を保持する化合物であり、親化合物~~
 27 ~~が最も多く検出され、~~他には D (15%TAR?) が検出され、~~た。~~フェノール性の
 28 化合物も徐々に増加した。~~カルバマート部位の変化が認められた。~~非滅菌土壌を
 29 用いた試験のため、分解の要因として生物学的な反応が含まれると推察された。

30
31 **(2) 好氣的土壌中運命試験②**

32 6 種の滅菌土壌 (壤質砂土[pH 7.8]、砂質埴壤土[pH 7.6]及び 4 種類の壤土
 33 [pH 4.1~7.7]: いずれもとうもろこしを 30°C で 6 週間栽培した後、滅菌した
 34 土壌) に[car-¹⁴C]メチオカルブを 6 種の滅菌土壌 (ローム性砂土、砂質粘土
 35 及び 4 種類のローム性土: いずれも 30°C で 6 週間とうもろこしが栽培された

後に滅菌した土壤)に10 mg/kg または 100 mg/kg となるように処理し、好氣的土壤中運命試験が実施された。

カルバマート部位が CO_2 二酸化炭素へと無機化される反応が見られた。この反応は、酸性土壤(壤土)で最も遅く(8%)、アルカリ性土壤(砂質埴壤粘土)で最も速やかであった(99%)。中性土壤における推定半減期は約1カ月であった。

主要分解経路は加水分解で、アルカリ性土壤(砂質埴壤粘土)においては速やかな加水分解、酸性土壤(壤土)で緩かな酸化がより顕著に認められた。

(参照5 314頁) (事務局修文) (上路委員より修文案)

(田村委員より修文案)

[car- ^{14}C]メチオカルブを6種の滅菌土壤(ローム砂土、砂質粘土及び4種類のローム土:微生物活性維持のためいずれも30°Cで6週間とうもろこしを栽培された後に滅菌した土壤)に10 mg/kg または 100 mg/kg となるように処理し、好氣的土壤中運命試験が実施された。

カルバマート部位のカルボニル炭素の二酸化炭素へと無機化される反応は見られ、ほとんどの酸性土壤(ローム土)で比較的最も遅く(8%)、アルカリ性土壤(砂質粘土)で最も速やかであった(99%)。芳香環炭素の無機化は、より緩慢であった。アルカリ性土壤(pH7.6-7.8)での半減期は、4-14日、酸性土壤(pH5.6-5.8)では、52-56日であり、pH4.1の酸性土壤(有機物質含量1.4%)の半減期は、56日以上であった。中性の滅菌土壤における推定半減期は約1カ月であった。

主要分解経路は加水分解で、アルカリ性土壤(砂質粘土)でより顕著に認められ、酸性土壤では、スルホキシド体への酸化反応が加水分解に先行した。

(3) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

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

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

好氣的土壤中における主要分解経路は、メチルチオ基の酸化によるDの生成、カルバマート部位の加水分解水酸化及びメチルチオ基の酸化による

1 EGの生成、Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であ
2 ると考えられた。

3 嫌氣的土壤中における推定半減期は64日で、少量ではあったがBの生成
4 が認められた。好氣的条件下における主要分解物であるDの生成は、嫌氣的
5 条件下に変更した後はほとんど認められなかった。(参照5 314~315頁)
6 (事務局修文)(上路委員より修文案)

7
8 (田村委員より修文案)

9 ¹⁴C-メチオカルブを1.5 mg/kgとなるようにローム性砂土に処理し、24℃
10 で217日間インキュベーションして、好氣的土壤中運命試験が実施された。
11 また、試験開始14日後には一部の土壤にpH5の水を添加し、窒素条件下で
12 インキュベーションして嫌氣的土壤中運命試験も合わせて実施された。

13 好氣的土壤中における推定半減期は二相性を示し、最初の2ヶ月間では、
14 17.7日、その後の半減期は、111日となり、試験終了時に認められた親化合
15 物は3%TARであった。

16 主要分解物としてDが29日後に30%TAR認められたが、最終採取時に
17 は2%TARに減少した。~~加水分解によりCは、が~~64日後に18%TAR認めら
18 れたが、最終採取時には7%に減少した。¹⁴CO₂は徐々に増加して、14日後
19 に34%TAR認められた(田村委員：¹⁴CO₂は14日後に検出され、その後着
20 実に増加して34%TAR認められたと訳せますが)。少量ではあったがEの
21 生成も認められた。さらに、キノン体(8%TAR)は、最終採取時まで増加
22 した。

23 好氣的土壤中における主要分解経路は、メチルチオ基の酸化によるDの
24 生成、カルバマート部位の加水分解及びメチルチオ基の酸化によるCの生成、
25 Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であると考えられ
26 た。

27 嫌氣的土壤中(pH5)における親化合物の分解は、疑似1次反応に従い、
28 推定半減期は64日で、少量ではあったがBの生成が認められた。好氣的条
29 件下における主要分解物であるDの生成は、嫌氣的条件下に変更した後はほ
30 とんど認められなかったことより、BはDの還元である事が示唆された。(参
31 照5 314~315頁)

32 33 34 (4) 嫌氣的土壤中運命試験

35 ¹⁴C-メチオカルブを~~滅菌自然水(池水:pH8、2 mg/Lのグルコースを~~
36 添加した池水で湛水し)~~を加えた微砂質シルト質埴土(同じ池の底質)~~
37 に2 mg/Lとなるように添加し、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

38 推定半減期は3日以内であった。~~分解物放射能~~は土壤層で多く見られ、試

1 験3日後に30%TAR、1週間後には50%TARに増加した。試験112日後に
2 は非抽出性残留物が72%TAR認められた。分解物としてBのみが認められ
3 た。(参照5 315頁) (事務局修文)(上路委員、田村委員より修文案)
4

5 (5) 土壤表面光分解試験

6 ¹⁴C-メチオカルブ(溶媒:酢酸エチル)を滅菌した砂壤土表層(pH6.6、
7 有機物質含量1.45%)に9.1 mg/kgとなるように添加し、自然太陽光下で培
8 養インキュベーションして土壤表面光分解試験が実施された。

9 ~~光照射下における~~推定半減期は光照射区で28日、暗所対照区では81日
10 であった。作物生育期の太陽光下における推定半減期は53日であると推察
11 された。

12 主要代謝物であるDは30日後に23%TAR認められた。Dの作物生育期
13 の太陽光下における推定半減期は、21日であると推察された。(参照5 312
14 頁) (事務局修文)(上路委員、田村委員より修文案)
15

16 (6) 土壤吸脱着試験①

17 メチオカルブを用いて、壤土について土壤吸脱着試験が実施された。

18 Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は
19 530であった。脱着試験では17~22%の脱着が認められた。(参照5 315~316
20 頁)
21

22 (7) 土壤吸脱着試験②

23 ¹⁴C-メチオカルブを用いて、4種類の海外土壤(砂土、壤質砂土、微砂質
24 ~~シルト~~質壤土及び埴壤土)についてメチオカルブの土壤吸脱着試験が実施さ
25 れた。

26 Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は
27 410~1,000、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係
28 数 K_{oc} は680~1,550であった。(参照5 316頁) (上路委員より修文案)
29

30 (8) 土壤吸脱着試験(分解物C)

31 分解物Cを用いて、4種類のドイツ土壤(壤質砂土、砂土、微砂質~~シルト~~
32 質壤土及び壤~~シルト~~質埴粘土)について分解物Cの土壤吸脱着試験が実施さ
33 れた。

34 Freundlichの吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は
35 27~101、Freundlichの脱着係数を有機炭素含有率により補正した脱着係
36 数 K_{oc} は62~257であった。(参照5 316頁) (上路委員より修文案)
37

38 4. 水中運命試験

1 (1) 加水分解試験

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

5 メチオカルブの推定半減期は pH 5 で 321 日、pH 7 で 24 日、pH 9 で 0.21
6 日であった。

7 pH 5 の緩衝液中では、試験期間を 51 日間延長しても 90%TAR 以上のメ
8 チオカルブが認められた。主要分解物である B の生成は、中性 (pH 7) か
9 らアルカリ性 (pH 9) にかけてより速やかであった。少量ではあるが ~~DC~~
10 (田村委員: corresponding sulfoxide は、B に対応すると解釈しました)
11 の生成が全ての条件で認められた。(参照 5 311~312 頁) (田村委員より
12 修文案)

14 (2) 水中光分解試験

15 ¹⁴C-メチオカルブを、pH 5 の緩衝液 (組成及び処理量不明) に添加し、
16 25°C、米国ケンタッキー州の冬の太陽光下で 30 日間インキュベーションし
17 て水中光分解試験が実施された。

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

20 メチオカルブの推定半減期は、光照射下では 88 日、暗所対照区では 238
21 日であった。作物生育期における推定半減期は約 2 カ月であると考えられ
22 た。(参照 5 312 頁) (上路委員、田村委員より修文案)

24 5. 土壌残留試験

25 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。

27 6. 作物等残留試験

28 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

30 7. 一般薬理試験

31 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。

33 8. 急性毒性試験

34 (1) 急性毒性試験

35 メチオカルブ原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示さ
36 れている。(参照 3 36~44 頁、参照 6 5~7 頁)

38 表 1 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒	実施年
		雄	雌		
経口	マウス 雄 15 匹	52.3	—	W 及び有機 溶媒	1972
	SD ラット 雌雄各 4 匹	46 (非絶食)	47 (非絶食)	E & PG	1973
		30 (絶食)			
	SD ラット	130	135	E & PG	1961
	SD ラット 雌 25 匹	—	~100	E & PG	1962
	ラット 雌雄各 10 匹	22 (絶食)	24 (絶食)	PEG	1978
	ラット 雄 10 匹	22.1 (絶食)	—	PEG	1980
	ラット 雄 5 匹	19 (絶食)	—	PEG	1988
		26 (絶食)	—	Cre. EL /Wwater	
	Sherman ラット 雌雄	70	60	ピーナッツ 油	1969
	ラット 雄 5 または 10 匹	17 (絶食)	—	Cre. EL /water	1983
	ラット 雄 1 または 3 匹	100	—	W & トラガ カント	1960
	Wistar ラット 雄 10 匹	87	—	Tween 80- Tylose	1963
	SD ラット 雌 5 匹	—	49 (絶食)	PEG	1975
		—	9 (絶食)	PEG	
		—	22 (絶食)	E & PG	
		—	16 (絶食)	E & PG	
	SD ラット 雌 5 匹	—	57 (絶食)	PEG	1975
		—	16 (絶食)	PEG	
		—	31 (絶食)	E & PG	
		—	14 (絶食)	E & PG	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	15	31	PEG	1976
	SD ラット 雌雄各 10 匹	13	32	PEG	1976
SD ラット 雌雄各 10 匹	14 (絶食)	16 (絶食)	PEG	1977	
	57.51 (非絶食)	79 (非絶食)	PEG		
SD ラット 雌雄各 10 匹	33	47	Carbowax	1979	
ラット 雌雄各 10 匹	82.8	94.9	PEG	1975	
SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	74.56 (非絶食)	75.71 (非絶食)	PEG	1977	
	10 (絶食)	10.85 (絶食)			
	50.79 (非絶食)	64.72 (非絶食)			
	10.75 (絶食)	14.14 (絶食)			

		42.55 (非絶食)	41.3 (非絶食)		
	SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	13.15	10.84	PEG	1977
	ラット 雄 10 匹	33.2 (絶食)	—	PEG	1977
		30.6 (絶食)	—		
		35 (絶食)	—		
		28 (絶食)	—		
		35.1 (絶食)	—		
	ラット 雄 1、3 または 5 匹	100	—	W トラガカ ント懸濁液	1960
	モルモット 雄 4 匹	14.12	—	E & PG	1972
	モルモット 雄 4 匹	12.19	—	E & PG	1972
	モルモット 雄 25 匹	40	—	E & PG	1961
	モルモット 雌 5 匹	—	50~100	Emulsifier W	1969
	ウサギ 2 匹	>25		NS	1960
	ビーグル犬 雌 1 または 2 匹	≤25		Emulsifier W	1969
	雑種犬 雌雄各 2 匹	~25.4		ゼラチンカ プセル	1975
経皮	SD ラット 雄 10 匹	>200	—	E & PG	1961
	SD ラット 雌 10 匹	—	>300	E	1962
	Sherman ラット 雌雄	>2,000	>2,000	キシレン	1969
	Wistar ラット 雄 5 匹	350~400	—	イソプロパ ノール	1963
	ラット 雄 5 匹	>500	—	PEG	1969
	ラット	>1,000		Oil	1960
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	PEG	1977
	NZW ウサギ 雌雄各 4 匹	>2,000	>2,000	生理食塩水	1972
腹腔	マウス 雌雄各 40 匹	6	5.5	E & PG	1961
	SD ラット 雌雄各 40 匹	35	30		
	SD ラット 雌	—	25	E & PG	1962

	ラット 3匹	100		W & トラ ガカント	1960
	Wistar ラット 雄 5 匹	43	—	Tween 80- tylose	1963
	ラット 3 または 5 匹	100		W & トラ ガカント	1960
	モルモット 雄 30 匹	17		NS	1961
吸入	Carworth マウス 雌 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)			
		—	>39	E	1962
	SD ラット 雌雄各 4 匹	>20,000 (1 時間暴露)	>20,000 (1 時間暴露)	NS	1972
	SD ラット 雌 10 匹		>39	E	1962
	ラット 雄 20 匹	>450 (1 時間暴露)		アルコール： PEG=1 : 1	1966
		>397 (4 時間暴露)			
	SD ラット 雌雄 10 匹	585 (4 時間暴露)	433 (4 時間暴露)	NS	1987
SD ラット 雌雄 10 匹	1,208 (1 時間暴露)	1,144 (1 時間暴露)	NS	1987	
Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>322	>322	E : PEG =1 : 1	1982	

1 * : 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、— : 該当なし、
 2 E : Ethanol、PEG : Polyethylene glycol 400、PG : Propylene glycol 400、Cre. : Cremophor、
 3 W : Water、NS : 記載なし

4

【相磯委員より】

- ・参照 3 をもとに手をいれてみました(事務局で再確認して下さい)。
- ・絶食の記載があるものには絶食と加筆しました。
- ・LD₅₀ 値または LC₅₀ 値が雌雄同じものは一つの欄にまとめました (修正個所の表示はされていません)。

【事務局より】

LD₅₀ 値は、今までも同じ値でも別々に記載しています。今回、雌雄の不明な試験について、一つの欄にまとめました。

5

6 メチオカルブの代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に
 7 示されている。(参照 3 44~47 頁、参照 6 5~6 頁)

8

9

表 2 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与 経路	動物種 性別・匹数*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒	実施年
			雄	雌		
B	経口	ラット	>1,000		PEG	1970

		10匹				
		SDラット 雌4匹	—	>1,000	PG/E	1963
		SDラット 雄4匹	>1,000	—	PEG	1964
	経皮	SDラット 雄4匹	>1,000	—	キシレン	1963
		ラット 雄4匹	>1,000	—	キシレン	1964
		SDラット 雄4匹	>1,000	—	E/PEG	1964
C	経口	ラット 雄4匹	>1,000	—	E/PEG	1964
		ラット 10匹	>1,000		PEG	1974
	経皮	ラット 雄4匹	>1,000	—	キシレン	1964
D	経口	ラット 10匹	42.9		PEG	1970
		SDラット 雌雄各5匹	9	7	PEG	1976
		SDラット 雌雄各10匹	6	8	PEG	1976
E	経口	ラット 雄4匹	>1,000	—	E/PEG	1964
		ラット 10匹	>1,000	—	PEG	1970
	経皮	ラット 雄4匹	>1,000	—	キシレン	1964
F	経口	SDラット 雌雄各10匹	>112	>112	Carbowax	1979
G	経口	SDラット 雌雄10匹	>160	>160	Carbowax	1979
H	経口	ラット 10匹	>1,000		PEG	1970
I	経口	SDラット 雌雄10匹	>112	>112	Carbowax	1979

* : 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、— : 該当なし、

E : Ethanol、PEG : Polyethylene glycol 400、PG : Propylene glycol 400、NS : 記載なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) [1978年、非GLP]

白色レグホンニワトリ (一群雌 20羽) を用いた 2回強制経口 [原体 : 380 mg/kg 体重 (LD₅₀ 値)] 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。2回目の投与は、1回目の投与 3週間後に実施し、2回目の投与後 3週間の観察期間を設けた。また、検体を投与する前には硫酸アトロピン (50 mg/kg

1 体重、溶媒：生理食塩水）を筋肉内投与した。陽性対照として、TOCP
2 (tri-orthocresyl-phosphate、375 mg/kg 体重、溶媒：ラッカセイ油) 投与
3 する群（5羽）を設けた。陰性対照群は設けなかった。

4 メチオカルブの1回目の投与後短時間に“軽度の異常行動”（詳細不明）
5 及び投与1日目に行動不活発が認められた。その後2羽が死亡（時期不明）
6 した。2回目の投与後、同様の“症状”が認められ、さらに2羽が死亡した。
7 投与群の動物に運動失調及び麻痺は認められなかった。一方、陽性対照群で
8 は、不安定歩行、運動失調及び歩行困難等の遅発性神経毒性の症状が、投与
9 7日後から認められ、その後の観察期間中に重度の麻痺に進行した。

10 剖検において、肉眼的病変は認められなかった。

11 検査した投与群の動物10羽のうち9羽に、一箇所または数箇所の神経組
12 織に囲管性円形細胞浸潤（軽微から軽度）が認められた。陰性対照群が設定
13 されていないので、この病変の意義は不明であった。陽性対照群においては、
14 5羽のうち4羽にミエリン鞘の空胞状拡張、シュワン細胞増殖、好酸性小体
15 の形成及び囲管性円形細胞浸潤が認められた。

16 本試験において、メチオカルブは白色レグホンニワトリに遅発神経毒性を
17 誘発しないと考えられた。しかし、陰性対照群と詳細な比較ができないため、
18 本試験の有効性は低いと考えられた。（参照3 158頁）

19 **【相磯委員より】**

末尾に「本試験の有効性は低いと考えられた。」とあります。validity 訳をより適切に表現
しようと思案しましたが、良案が浮かびませんでした。これまでどのように記述していたで
しょうか？

これ以外にも類似ケースとして、「妥当性は低いと考えられた」もあります。

20
21 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1961、1970、1984、1988年**
22 **非GLP(眼及び皮膚刺激性試験)、GLP(皮膚感作性試験)]**

23 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及びラット及びウサギ（系統不明）並びに
24 NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は
25 認められなかった。（参照3、6）

26 （APVMA 48~49頁、JMPR 4頁）

27 モルモット（BOR：DHPW）及びHartley系モルモットを用いた皮膚感作
28 性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照3 50~53頁、参照6
29 4頁）

30
31 **10. 亜急性毒性試験**

32 **(1) 27日間亜急性毒性試験（ラット）[1960年、非GLP]**

33 アルビノラット（匹数、雌雄不明）を用いた強制経口（原体：0及び3/4 mg/kg

1 体重を投与開始後3日間、その後4 mg/kg体重を投与開始後24日間) 投与
2 による27日間亜急性毒性試験が実施された。3 mg/kg体重投与群については、
3 投与開始4日後から4 mg/kg体重/日に増量した。3匹/群の動物を毎週と殺
4 し、赤血球ChEを測定した。

5 赤血球ChE活性は投与14日後に80%阻害され、試験終了時に50%阻害さ
6 れた。その後の観察期間において赤血球ChE活性阻害の回復は緩慢であり、
7 42日間の観察終了時まで、正常値に戻らなかった。投与群の動物にコリン
8 作動性症状は認められず、体重増加量も正常であった。

9 本試験は一用量だけの試験であるため、無毒性量は設定できなかった。(参
10 照3 87頁)

12 (2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)[1962年、非GLP]

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

15 10 mg/kg体重/日群において、コリン作動性症状が短時間認められたが、
16 症状の種類、発現時期等詳細は不明であった。同群の雌雄において、投与期
17 間中血漿及び赤血球ChE活性がそれぞれ34~54%及び22~35%阻害された。
18 脳ChE活性は雄で31%、雌で29%阻害された、これらのChE活性阻害はい
19 ずれも検体投与の影響であると考えられた。

20 本試験において、10 mg/kg体重/投与群雌雄に血漿、赤血球及び脳ChE活
21 性阻害(20%以上)が認められたので、無毒性量は3 mg/kg体重/日であると
22 考えられた。(参照3 87~89頁)

24 (3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)[1962年、非GLP]

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

27 50 ppm投与群の雌雄で、血漿ChE活性阻害(20%以上)が認められた。

28 5 ppm以上投与群の雌で顎下腺ChE活性阻害(20%以上)が用量依存性に
29 認められた。

30 5 ppm以上投与群の雌雄において脳及び赤血球ChE活性阻害は20%以下
31 (7~14%)であったが、雄で用量依存性に認められた。

32 本試験において、5 ppm以上投与群の雌で顎下腺ChE活性阻害(10%以上)
33 が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 ppm(雌雄:0.5 mg/kg体重/日)
34 未満であると考えられた。JMPR、豪州とも「無毒性量は設定できなかった」
35 と記載されています。(参照3 113~114頁、参照6 7頁)

36 【事務局より】

赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) を根拠にすると、いずれの投与群においても毒性変化は認められず、本試験の無毒性量は雌雄とも 50 ppm(5.0 mg/kg 体重/日)と考えられます。(顎下腺 ChE 活性についてはどのように解釈すればよいのでしょうか?)

【相磯委員より】

顎下腺 ChE 活性については、節後線維と効果器官のシナプスにおける伝達、すなわち末梢神経での ChE 活性阻害をみていると理解して良いのでしょうか?

(4) 60 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1961 年、非 GLP]

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

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

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例が認められたので、無毒性量は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。しかし、いくつかの検査項目のデータ及び一般状態の情報の欠如のため、本試験の妥当性は低いと考えられた。(参照 3 91 頁)

(5) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット) [1983 年、非 GLP]

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

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

本試験において、23 mg/m³ 以上投与群の雄及び 96 mg/m³ 投与群の雌で血漿及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 6

1 mg/m³、雌で 23 mg/m³であると考えられた。(参照 3 92~96 頁、参照 6 7
2 頁)

3
4 <JMPR> 無毒性量を雌雄で分けずに記載しています。

5 無毒性量は、6 mg/m³であった。
6

7 (6) 14日間亜急性毒性試験(ウサギ) [1969年、非GLP]

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

10 なお、本試験においてはChE活性は測定されていない。

11 本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、雌雄とも無毒
12 性量は500 mg/kg 体重/日であると考えられた。しかし、病理組織学的検査が
13 実施されていないので、本試験の妥当性は低いと考えられた。(参照 3
14 96~97 頁、参照 6 8 頁)

15 16 (7) 21日間亜急性経皮毒性試験①(ウサギ) [1988年、GLP]

17 NZW ウサギ(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0、60、150 及び
18 375 mg/kg 体重/日、6時間/日暴露、溶媒:生理食塩水)投与による21日間
19 亜急性経皮毒性試験が実施された。

20 各投与群で認められた毒性所見は表3に示されている。

21 本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制、摂餌量
22 減少及び血漿 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたため、無毒性量は 60
23 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3 97~101 頁)

24
25 表3 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
375 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	
150 mg/kg 体重/日 以上	・血漿 ChE 活性阻害(20%以上)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・血漿 ChE 活性阻害(20%以上)
60 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

26
27 <JMPR> 無毒性量が異なります。

28 375 mg/kg 体重/日投与群雌雄で摂餌量の減少、雄で血漿 ChE 活性阻
29 害が認められた。

30 本試験において 375 mg/kg 体重/日投与群雌雄で摂餌量の減少が認め
31 られたため、無毒性量は 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照
32 6 8 頁)

【事務局より】

血漿 ChE 活性阻害以外を根拠とすると、APVMA の場合の無毒性量は「雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 60 mg/kg 体重/日」となると思われます。

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験② (ウサギ) [1989 年、GLP]

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

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制、摂餌量減少、血清中カルシウム及びリン濃度減少が認められた。同群の雌において、血漿 ChE 活性阻害 (20%以上) が投与 14 日後に認められた。

本試験は、[~~41.~~(9)10. (7)] の試験の追加試験として実施されたが、目的は不明瞭であった。(参照 3 102~105 頁)

<JMPR> 所見のとり方が異なります。

500 mg/kg 体重/日投与群雌において、血清中カルシウム濃度、ALT 及び AST 増加が認められた。(血漿 ChE 活性阻害は対照群と比し、一貫性のない変動を示していた。)(参照 6 8 頁)

(9) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (原体及び代謝物 D) [1981 年、非 GLP]

【事務局より】以下の試験を追加しました。

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

各投与群で認められた ChE 活性阻害 (20%以上) は表 4 に示されている。

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

メチオカルブの 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与 30 分後の血漿 ChE 活性阻害 (20%以上) が投与第 1~3 週時に、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は投与第 1 週時のみに認められた。0.5mg/kg 体重/日投与群では、投与 30 分後の血漿 ChE 活性阻害 (20%以上) が、投与第 1 週時に認められただけであった。投与 4 時間後では、血漿及び赤血球 ChE とも、いずれの用量群においても阻害は認められなかった。

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

及び4週時に認められた。投与4時間後の血漿 ChE 活性阻害（20%以上）はいずれの用量群においても認められなかった。

本試験において、メチオカルブ及び代謝物 D とも、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、血漿 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3 89~90 頁)

表4 各投与群で認められた ChE 活性阻害（20%以上）

投与群	メチオカルブ		代謝物 D	
	30 分後	4 時間後	30 分後	4 時間後
2.0 mg/kg 体重/日	・赤血球 ChE 阻害			
0.5 mg/kg 体重/日 以上	・血漿 ChE 阻害	ChE 阻害なし	・血漿 ChE 阻害 ・赤血球 ChE 阻害	・赤血球 ChE 阻害

【事務局より】

赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）を根拠とすると、メチオカルブ投与群では NOAEL が 0.5 mg/kg 体重/日となります。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6カ月間慢性毒性試験（ラット）[1969年、非 GLP]

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

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

データが限られ、統計処理も実施されていないので、データの信頼性は低い。他の長期毒性試験のデータの参考になると考えられた。(参照 3 114~115 頁)

【相磯委員より】

生理的な適応と断定するには抵抗を覚えるので修文してみました。ご検討下さい。

(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）[1968年、非 GLP]

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

1 250 ppm 投与群において、雌雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量¹増加(雌
2 雄不明)が認められた。

3 本試験においては、一般状態観察データが不足し、データが限られている
4 こと及び一群の供試動物数が少ないことから、無毒性量設定根拠資料として
5 は不適切であると考えられた。(参照3 128~129頁)

7 (3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)[1980年、非GLP]

8 ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、15/5、60及び240
9 ppm)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。15 ppm 投与群におい
10 ては、投与15日後までは15 ppm 添加飼料を与えたが、血漿ChE活性阻害
11 が認められたので、投与3週間からは5 ppm 飼料を与えた。

12 各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

13 本試験において、60 ppm 投与群の雄で血漿ChE活性阻害(20%以上)、
14 雌で摂餌量減少及び血漿ChE活性阻害(20%以上)が認められたので、無毒
15 性量は雌雄とも5 ppm(雌雄:0.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参
16 照3 129~132頁)

18 表5 2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
240 ppm	・軽度の後肢麻痺、振戦、片方または両後肢の麻痺、注意力低下、嘔吐 ・摂餌量減少	・軽度の後肢麻痺、振戦、片方または両後肢の麻痺、注意力低下、嘔吐
60 ppm 以上	・血漿ChE活性阻害(20%以上)	・摂餌量減少 ・血漿ChE活性阻害(20%以上)
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

19 【事務局より】

血漿ChE活性阻害以外の指標でNOAELを設定すると、「240 ppm 投与群の雄及び60 ppm 投与群の雌で摂餌量減少等が認められるので、無毒性量は雄で60 ppm(2.4 mg/kg 体重/日)、雌で5 ppm(0.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた」となると思われます。

【相磯委員より】

240 ppm 群の雌雄にみられた麻痺、注意力低下、嘔吐は毒性所見と考えますが、摂餌量減少を毒性と捉えて良いかは疑問です(摂餌量が減少した60 ppm 投与群雌の体重には検体投与の影響なし)。

20 <JMPR> 60 ppm 投与群雌の摂餌量減少は検体投与と関連がないとしています。

22 また血漿ChE活性阻害もNOAELの根拠にしていません。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1 240 ppm 投与群雌雄で軽度の後肢麻痺、振戦、注意力低下、嘔吐が認め
2 られた。

3 240 ppm 投与群雄及び60 ppm 以上投与群の雌で摂餌量減少が認められ
4 たが、体重値に検体投与の影響は認められなかった。60 ppm 投与群雌の
5 摂餌量減少は、検体投与と関連がないと考えられた。

6 15 ppm 以上投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められ、このために、15
7 ppm を5 ppm に変更した。5 ppm に変更した後は血漿 ChE 活性阻害は認
8 められなかった。60 ppm 以上投与群では血漿 ChE 活性阻害が認められた。

9 本試験において、240 ppm 投与群で症状（軽度の後肢麻痺、振戦、注意
10 力低下、嘔吐）が認められたので、無毒性量は60 ppm（1.5 mg/kg 体重/
11 日）であると考えられた。（参照6 11頁）

12 13 (4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1969年、非GLP]

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

16 100 ppm 投与群雌において血漿及び顎下腺 ChE 活性阻害（20%以上）が
17 認められた。

18 剖検時、0 ppm 投与群雌以外の試験群において、肺の肝変化及び化膿性肺
19 炎が、水腫及び膿瘍の形成と伴って認められ、病理組織学的に気管支肺炎と
20 して認められた。これらは、このラットコロニーに固有のウイルス性肺炎の
21 結果生じた病変であると考えられた。また、100 ppm 投与群雌以外の対照群
22 及び投与群のほとんどの動物に、間質性腎炎と蛋白円柱が観察された。この
23 変化も検体投与の影響とは考えられなかった。

24 本試験において、100 ppm 投与群の雌で血漿及び顎下腺 ChE 活性阻害
25 （20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm（約5 mg/kg
26 体重/日）であると考えられた。しかし、本試験については、統計学的比較を
27 実施していないこと、雄の ChE 活性阻害に関連するデータが限られているこ
28 と、死亡率が高く、試験期間中、呼吸器系及び腎臓の感染症のため、ほとん
29 どの動物が疲弊していると考えられることから、本試験の有効性は低いと考
30 えられた。（参照3 120~122頁）

31 32 (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1981、1990年、非GLP]

33 Wistarラット（一群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、67、200及び
34 600 ppm）投与による2年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。

35 各投与群で認められた毒性所見は表6に示されている。

36 本試験において、200 ppm 以上投与群雄で体重増加抑制等、雌で網状赤血
37 球数増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも67 ppm（雄：3.27 mg/kg
38 体重/日、雌：4.98 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認めら

れなかった。(参照 3 122~127 頁)

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
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・GDH 減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・精巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Bil 減少 ・血漿 ChE 活性阻害(20%以上) ・血清尿素増加 ・脾絶対及び比重量減少
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・血漿 ChE 活性阻害(20%以上) ・赤血球 ChE 活性阻害(4~10%) ・T.Bil 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少、網状赤血球数増加 ・赤血球 ChE 活性阻害(7~13%)
67 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局から】

APVMA では、赤血球 ChE 活性阻害を 20%以下でも、有意差があるものは毒性としています。

<JMPR> 所見のとり方が異なります。

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCHC 減少(6 カ月) ・血中尿素増加(12 カ月) ・血漿 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・WBC 増加(3 カ月) ・MCHC 増加(12 カ月) ・血中尿素増加(12 カ月)(24 カ月) ・血漿 ChE 活性阻害(20%以上)
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少(12 カ月)(この群のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・RET 増加(3 カ月)(6 カ月) ・RBC、Hb 及び Ht 減少(6 カ月) ・TP 増加(6 カ月)
67 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 増加(6 カ月) (67 及び 200 ppm 投与群のみ) ・TP 増加(12 カ月) 	毒性所見なし

注：(3)(6)(12)(24)はそれぞれ検査時期を示す。例：(3)=投与 3 カ月後

【相磯委員より】

表注釈にある(3)=投与 3 カ月後などの表記は、表の中に入れてみました。

本試験の無毒量は、血液学的検査結果から 67 ppm (3.3 mg/kg 体重/日)と考えられた。雄 67 ppm に所見があるにもかかわらず、NOAEL を 67 ppm としています。発がん性は認められなかった。(参照 46 10~11 頁)

1 (6) 2年間発がん性試験(マウス)[1983年、非GLP]

2 BOR:CFW1マウス(一群雌雄各6050匹)を用いた混餌(原体:0、67、
3 200及び600ppm)投与による2年間発がん性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表7に示されている。

5 本試験において、試験終了時の雄の死亡率は、用量依存性はないものの、
6 200及び67ppm投与群で対照群に比して有意に高かった。また、雌におい
7 ては対照群の死亡率が最も高く、試験終了時には16%の動物しか生存してい
8 なかった。

9 本試験において、67ppm投与群雄でMCHC増加、雌でWBC増加が認め
10 られたので、無毒性量は雌雄とも67ppm(雄:14.6mg/kg体重/日、雌:19.8
11 mg/kg体重/日)未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参
12 照3 115~120頁)

13
14 表7 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	・脾絶対及び比重量減少 ・肝絶対重量増加	・MCHC増加 ・肝絶対重量増加
200 ppm 以上	・ALT増加 ・血漿ChE活性阻害(20%以上) ・肝比重量増加	・ALT増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝比重量増加
67 ppm 以上	・MCHC増加	・WBC増加 ・血漿ChE活性阻害(20%以上)

15 【相磯委員より】

- ・赤血球ChE活性を測定していない本試験で、血清ChE活性阻害(20%以上)を無視できるか迷っています。
- ・臓器重量は比重量だけで良いと思います。

16
17 <JMPR>→臓器重量の変化は毒性変化としていません。

18 【相磯委員より】

19 発がん性試験でのマウスの肝臓重量変化で毒性を判断できないと考えます。

20 12. 生殖発生毒性試験

21 (1) 3世代繁殖試験(ラット)[1970、1971年、非GLP]

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

24 300ppm投与群のP世代及びF₁世代で、妊娠率の低下及び産児数の減少、
25 F₁世代で哺育4週間の哺育児生存率の低下がみられたが、いずれも軽度で

1 貫性のない変化であり、統計学的、生物学的に有意なものではなかった。手
 2 統計学的有意差もなく、生物学的にも意義のある変化ではなかった。【長尾
 3 委員による修文】

4 本試験において、300 ppm 投与群で親動物及び児動物のいずれにも毒性
 5 所見が認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物とも 300 ppm
 6 (30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められな
 7 かった。(参照 3 132~136 頁、参照 6 12~13 頁)

9 (2) 発生毒性試験 (ラット) [1971、1988 年、非 GLP]

10 FB 30 ラット (一群雌 19~20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体:0、1、
 11 3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒:1%トラガカント懸濁液) 投与して、発生毒
 12 性試験が実施された。

13 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制が認め
 14 られ、胎児に毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3 mg/kg
 15 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められ
 16 なかった。(参照 3 136~137 頁、参照 6 13 頁)

18 (3) 発生毒性試験 (ウサギ①) [1981 年、非 GLP]

19 NZW ウサギ (一群雌 17~19 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体:0、1、
 20 3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC 及び 0.5%Tween 80 を含む蒸留
 21 水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

22 10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加抑制及び投与後のコリン作
 23 動性作用 (呼吸数増加、振戦、流涎/咀嚼行動、縮瞳、落ち着きのなさ、緊張、
 24 虚脱) が、同群の胎児に肝臓の褪色斑 (9.2%) が認められた。この褪色斑の
 25 生物学的意義については明らかでないが、発生頻度は対照群の 3.5 倍、背景
 26 対照データの 17 倍であった。組織学的検査は実施されていないが、肝障害
 27 に伴う変化である可能性も考えられた。胎児の肝葉数及び肝葉の癒着に関す
 28 るデータは示されていない。

29 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、
 30 胎児に肝臓の褪色斑が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 3
 31 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
 32 139~142 頁)

33 【長尾委員より】

参照 3、p140: 対照群を含めいずれの投与群においても死亡母動物が多い。とくに対
 照群では 6/19 例の死亡がみられている。投与溶媒の影響ではないと思われるので投与
 過誤 (強制経口) が原因と考えられる。評価例数には試験の成立上問題がなくても、こ

の試験結果を評価の対象とするには問題があると思われます。

1
2 <JMPR> 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた肝臓の褪色斑については言及
3 していません。

4 10 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が認められ、いずれの
5 投与群においても胎児には影響がみとめられなかったため、無毒性量は母動
6 物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇
7 形性は認められなかった。(参照 6 13 頁)

8
【長尾委員より】

<JMPR> 肝臓の褪色斑：本試験は催奇形性を含む胎児毒性の有無について評価すること
に重点が置かれていることから、肝臓の褪色斑（実物を観察していないので何とも言
えませんが）の生物学的意義が不明であっても、胎児に認められた異常所見としたほう
がよいと思います。

9
【事務局より】

NOAEL が豪州と JMPR と異なるので、ご検討をお願いします。(肝臓の褪色斑を毒性と
とるか)

【長尾委員より】

上記の理由から、肝臓の褪色斑を毒性（胎児への影響）とみなしてもよいと考えます。

【堀本委員より】

胎児の「肝臓の褪色斑」はこれまで所見として経験がないので、わかりませんが、所見と
してとっても大きな支障はないと思います。

10
11 (4) 発生毒性試験（ウサギ②）[1992 年、GLP]

12 チンチラウサギ（一群雌 17~19 匹）の妊娠 6~18 日に経皮（原体：0、10、
13 50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：1%クレモホール水溶液）投与（6 時間/
14 日）して、発生毒性試験が実施された。

15 250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に、体重増加抑制及び摂餌量減少が認め
16 られた。胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢趾節骨の骨化遅延が、
17 250 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

18 本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、
19 50 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨化遅延が認められたため、無毒性量
20 は母動物で 50mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。
21 催奇形性は認められなかった。(参照 3 146~149 頁)

22
23 <JMPR> 50 mg/kg 体重/日投与群における胎児の後肢趾節骨の骨化遅延を毒性

1 としていません。

2 250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨化遅延が
3 認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると
4 考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6 13 頁)

5 **【事務局から】**

豪州と JMPR で胎児の NOAEL が異なります。(50 mg/kg 体重/日投与群後肢趾節骨の骨化遅延を毒性とするか) 御検討をお願いします。

【長尾委員より】

50 mg/kg 群でみられた両側後肢 (Toe 1~3 medial phalanx) 骨化遅延は 250 mg/kg 群と同様に発達遅延に起因したものと考えられます。但し 50 mg/kg 群では胎児の統計学的に有意な低体重はみられていませんが、両側後肢骨化遅延の発現には明瞭な用量・反応関係がみられています。悩ましいところですが後肢骨化遅延を胎児に対する毒性と考えても支障はないと考えます。

【堀本委員より】

骨化遅延の成績で 50mg/kg, 10mg/kg の成績の差が読み取れませんでした。

6
7 **1 3. 遺伝毒性試験 [1978~1990 年]**

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

12 試験結果は表 8 に示されている。とおり、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験で陽性以外は陰性であった。 チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験は陽性であったが、同一の指標を充分高用量まで試験した小核試験において陰性であり、しかし、~~チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験、in vivo マウス小核試験において陰性であり、~~メチオカルブに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。 (参照 3 50~157 頁、参照 6 12~13 頁)

20
21 表 8 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (W3110、K12p、3478 株)	625~5,000 µg/plate (-/+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	4~2,500 µg/plate (-/+S9)	陰性

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

14. その他の試験

(1) 30 日間神経毒性試験 (脱髄形成の検討) (ニワトリ) [1969 年、非 GLP]

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

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

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

(APVMA 157 頁)

(2) 免疫毒性試験 (*in vitro*) [1993 年、非 GLP]

マウス T 細胞 (CTLL2、IL2 依存性増殖を示す) を用いて、メチオカルブ投与による増殖活性阻害を検討する試験が実施された。

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

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

1 照3 159頁)

2

3 **(3) 皮膚刺激性試験(ヒト)[1960年]**

4 メチオカルブのヒトに対する、皮膚刺激性試験が実施された。

5 メチオカルブ(原体、用量不明)を含んだ脱脂綿(乾燥したまま、または
6 油または水で湿らせた状態)を8人(年齢、性別不明)の前腕部に8または
7 24時間貼付した。

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

13 (参照3 159~160頁)

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

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

4 ラット、乳牛及びニワトリにおける動物体内運命試験の結果、メチオカルブを
5 ラットに投与後 48 時間には、70~90%TAR が尿中から排泄された。乳牛では
6 144 時間後に 96%TAR が尿中から排泄され、糞中及び乳汁中からはほとんど認
7 められなかった。ニワトリでは 96 時間後に 85%TAR が排泄され、試験期間を
8 通して卵中における残留放射能は 0.1 mg/kg 未満であった。いずれの動物にお
9 いても代謝物として B、C 及び E 等が認められた。

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

14 各種毒性試験結果から、メチオカルブ投与による影響は、主に赤血球及び脳
15 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体
16 において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

17 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメチオカルブ及び代謝物
18 D と設定した。

19 各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

20 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
21 ヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 0.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを
22 根拠として、安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量
23 (ADI) と設定した。

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

25
26 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
27 認することとする。

1

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⁾		
			JMPR	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、1、3、10	/	雄：3 雌：3	雄：3 雌：3
				雌雄：血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	16週間 亜急性 毒性試験	0、5、10、50 ppm	—	—	雄：5.0 雌：5.0
		0、0.5、1.0、5.0	顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)	顎下腺 ChE 活性阻害 (20%以上)	毒性所見なし
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、67、200、600 ppm	雄：3.27 雌：4.98	雄：3.27 雌：4.98	雄：3.27 雌：4.98
雄：0、3.27、9.3、29 雌：0、4.98、13.9、42		雌雄：血液学的検査結果 (発がん性は認められない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)	雄：体重増加抑制等 雌：RBC 減少等 (発がん性は認められない)	
3世代 繁殖試験	0、30、100、300 ppm	親動物及び子動物 30	親動物及び子動物 30	親動物及び子動物 30	
	0、3、10、30	親動物及び子動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び子動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び子動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0、1、3、10	母動物：3 胎児：10	母動物：3 胎児：10	母動物：3 胎児：10
		母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：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：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	2年間 発がん性 試験	0、67、200、600 ppm 雄：0、14.6、42.8、132 雌：0、19.8、57.0、173	雄：— 雌：— 雄：MCHC 増加 雌：WBC 増加 (発がん性は認められない)	雄：— 雌：— 雄：MCHC 増加 雌：WBC 増加 (発がん性は認められない)	雄：— 雌：— 雄：MCHC 増加 雌：WBC 増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、3、10	母動物：3 胎児：10	母動物及び胎児：3	母動物及び胎児：3
			母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：肝臓の褐色斑 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制等 胎児：肝臓の褐色斑 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、10、50、250	母動物：50 胎児：50	母動物：50 胎児：10	母動物：50 胎児：10
			母動物：体重増加抑制等	母動物：体重増加抑制等	母動物：体重増加抑制等

			胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
イヌ	2年間慢性毒性試験	0、15/5、60、240 ppm ----- 0、0.6/0.2、2.4、9.6	雄：1.5 雌：1.5 雌雄：症状（軽度の後肢麻痺、振戦、注意力低下、嘔吐）	雄：0.2 雌：0.2 雄：血漿 ChE 活性阻害（20%以上） 雌：摂餌量減少及び血漿 ChE 活性阻害（20%以上）	雄：2.4 雌：0.2 雌雄：摂餌量減少等
ADI(cRfD)			NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：0.2 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.2 SF：100 ADI：0.002
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ2年間慢性毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験

- 1 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数
2 1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
3 -：無毒性量は設定できなかった。

1 <別紙1：代謝物/分解物等略称>

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

2

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸トランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球

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
- 3 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）
- 4 2. 食品健康影響評価について
- 5 （URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-methiocarb-190206.pdf>）
- 6 3. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines
- 7 Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products
- 8 containing Methiocarb and their Associatec Labels, Part A-D (2005)
- 9 4. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines
- 10 Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products
- 11 containing Methiocarb and their Associatec Labels, Part C:Residues
- 12 (2005)
- 13 5. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines
- 14 Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products
- 15 containing Methiocarb and their Associatec Labels , Part
- 16 D:Environmental (2005)
- 17 6. JMPR : Methiocarb (1998)
- 18 7. 第 177 回食品安全委員会
- 19 （URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/index.html>）
- 20 8. 第 26 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
- 21 （URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai26/index.html）
- 22