

（案）

## 農薬評価書

# アルジカルブ

2009年2月13日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

1	目 次	頁
2		8
3	○ 審議の経緯.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
6	○ 要約.....	7
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	8
9	1. 用途.....	8
10	2. 有効成分の一般名.....	8
11	3. 化学名.....	8
12	4. 分子式.....	8
13	5. 分子量.....	8
14	6. 構造式.....	8
15	7. 開発の経緯.....	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
18	1. 動物体内運命試験.....	9
19	(1)動物体内運命試験(ラット)①.....	9
20	(2)動物体内運命試験(ラット)②.....	10
21	(3)動物体内運命試験(ラット)③.....	10
22	(4)動物体内運命試験(イヌ).....	11
23	(5)動物体内運命試験(ヤギ).....	11
24	(6)動物体内運命試験(乳牛)①.....	12
25	(7)動物体内運命試験(乳牛)②.....	12
26	(8) <i>in vitro</i> 代謝試験.....	13
27	(9)代謝物 B の動物体内運命試験(ラット).....	13
28	(10)代謝物 B 及び D の混合物の動物体内運命試験(乳牛).....	13
29	(11)代謝物 I の動物体内運命試験(ラット).....	14
30	2. 植物体内運命試験.....	14
31	(1)ばれいしょ.....	14
32	(2)てんさい.....	15
33	(3)わた.....	15
34	(4)らっかせい.....	15
35	3. 土壌中運命試験.....	16
36	(1)好氣的土壌中運命試験①.....	16
37	(2)好氣的土壌中運命試験②.....	16
38	(3)好氣的土壌中運命試験③.....	16

1	(4)好氣的土壤中運命試験④.....	17
2	(5)好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験.....	17
3	(6)土壤表面光分解試験.....	17
4	(7)土壤吸着試験.....	17
5	(8)土壤溶脱試験.....	18
6	4. 水中運命試験.....	18
7	(1)加水分解試験①.....	18
8	(2)加水分解試験②.....	18
9	(3)水中光分解試験.....	19
10	(4)好氣的水中運命試験.....	19
11	(5)嫌氣的水中運命試験.....	19
12	5. 土壤残留試験.....	19
13	6. 作物残留試験.....	19
14	7. 一般薬理試験.....	19
15	8. 急性毒性試験.....	20
16	(1)急性毒性試験.....	20
17	(2)急性神経毒性試験(ラット).....	21
18	(3)急性毒性試験(ヒト)①.....	22
19	(4)急性毒性試験(ヒト)②.....	22
20	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	24
21	10. 亜急性毒性試験.....	24
22	(1)93 日間亜急性毒性試験(ラット).....	24
23	(2)5 週間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
24	(3)100 日間亜急性毒性試験(イヌ).....	25
25	(4)13 週間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
26	(5)30 日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	26
27	(6)代謝物 B の 3 カ月間亜急性毒性試験(ラット).....	26
28	(7)代謝物 B の 6 カ月間亜急性毒性試験(ラット).....	26
29	(8)代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ).....	28
30	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
31	(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ).....	28
32	(2)2 年間慢性毒性試験(ラット)①.....	29
33	(3)2 年間慢性毒性試験(ラット)②.....	29
34	(4)2 年間慢性毒性試験(イヌ).....	29
35	(5)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	30
36	(6)2 年間発がん性試験(ラット).....	31
37	(7)18 カ月間発がん性試験(マウス)①.....	31
38	(8)18 カ月間発がん性試験(マウス)②.....	33

1	(9)18 カ月間発がん性試験における腫瘍発生頻度の再評価 .....	33
2	(10)2 年間発がん性試験(マウス) .....	33
3	(11)28 カ月間経皮発がん性試験(マウス) .....	34
4	(12)代謝物 B の 2 年間慢性毒性試験(ラット) .....	34
5	(13)代謝物 B 及び D の混合物の 2 年間慢性毒性試験(ラット) .....	34
6	12. 生殖発生毒性試験 .....	35
7	(1)3 世代繁殖試験(ラット)① .....	35
8	(2)3 世代繁殖試験(ラット)② .....	35
9	(3)2 世代繁殖試験(ラット) .....	36
10	(4)発生毒性試験(ラット)① .....	37
11	(5)発生毒性試験(ラット)② .....	38
12	(6)発生毒性試験(ウサギ) .....	38
13	(7)発達神経毒性試験(ラット) .....	38
14	13. 遺伝毒性試験 .....	40
15		
16	Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	42
17		
18	・別紙 1: 代謝物/分解物略称 .....	50
19	・別紙 2: 検査値等略称 .....	51
20	・参照 .....	52
21		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

2003年 7月 1日 厚生労働大臣より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）（参照 2）

2003年 10月 8日 追加資料受理（参照 3）  
（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（参照 4）

2004年 1月 28日 第 6 回農薬専門調査会（参照 5）

2005年 1月 12日 第 22 回農薬専門調査会（参照 6）

3

4 ー残留基準設定関連ー

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 7）

2007年 8月 21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 0821004 号）、関係書類の接受（参照 8～17）

2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 18）

2009年 2月 13日 第 29 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 19）

5

6

7

8

9 <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)	(2006年12月21日から)
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

10

1 <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)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	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)	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	根岸友恵

(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

\* : 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)

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

玉井郁巳

細川正清

石井康雄

田村廣人

堀本政夫

泉 啓介

津田修治

松本清司

今井田克己

津田洋幸

本間正充

上路雅子

長尾哲二

柳井徳磨

臼井健二

中澤憲一\*

山崎浩史

太田敏博

永田 清

山手丈至

大谷 浩

納屋聖人

與語靖洋

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

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

## 要 約

カルバメート系殺虫剤「アルジカルブ」(CAS No.116-06-3) について、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。

評価に供した試験成績は、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)、遺伝毒性試験等である。

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の最小値は、ヒトの急性毒性試験 (二重盲検試験) における男性の 0.025 mg/kg 体重/日であったが、女性では最小毒性量が 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 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：アルジカルブ

7 英名：aldicarb (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：2-メチル 2-(メチルチオ)プロピオンアルデヒド

12 *O*-メチルカルバモイルオキシム

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

14 *O*-methylcarbamoyloxime

15 **CAS (No. 116-06-3)**

16 和名：2-メチル-2-(メチルチオ)プロパナル *O*-

17 [(メチルアミノ)カルボニル]オキシム

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

19 [(methylamino)carbonyl]oxime

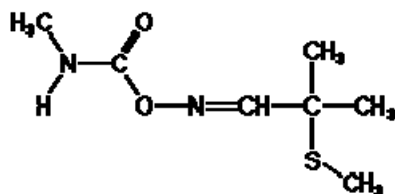
21 **4. 分子式**

22  $C_7H_{14}N_2O_2S$

24 **5. 分子量**

25 190.3

26 **6. 構造式**



30 **7. 開発の経緯**

31 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）  
 32 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  
 33 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、  
 34 求頂的に移行する。

35 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  
 36 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 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 8～15）

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- <sup>14</sup> C]アルジカルブ	アルジカルブの <i>S</i> -メチル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[pro- <sup>14</sup> C]アルジカルブ	アルジカルブの 2 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[nme- <sup>14</sup> C]アルジカルブ	アルジカルブの <i>N</i> -メチル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[car- <sup>14</sup> C]アルジカルブ	アルジカルブのカルボニル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>35</sup> S-アルジカルブ	アルジカルブの硫黄を <sup>35</sup> S で標識したもの
[car- <sup>14</sup> C]代謝物 B	代謝物 B のカルボニル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>35</sup> S-代謝物 B	代謝物 B の硫黄を <sup>35</sup> S で標識したもの
[sme- <sup>14</sup> C]代謝物 D	代謝物 D の <i>S</i> -メチル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[sme- <sup>14</sup> C]代謝物 I	代謝物 I の <i>S</i> -メチル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 動物体内運命試験（ラット）①

CFE ラット（一群雄 6～8 匹）に、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブ、[pro-<sup>14</sup>C]アルジカルブまたは[nme-<sup>14</sup>C]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。

[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブ及び[pro-<sup>14</sup>C]アルジカルブの投与後 4 日間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-<sup>14</sup>C]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。

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-<sup>14</sup>C]アルジカルブ及び[pro-<sup>14</sup>C]アルジカルブでは、主要排泄経路は尿中であり、糞中及び呼気中への排泄は少なかった。一方、[nme-<sup>14</sup>C]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%）、C（0～1.0%）、E（31～33%）及び F（2～4.3%）であった。（参照 15）

(NRA Section 5 : 4~5、48~49 頁)

表 1 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

**(2) 動物体内運命試験 (ラット) ②**

ラット (系統不明、一群雌 4 匹) に、<sup>35</sup>S-アルジカルブ、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブ、[pro-<sup>14</sup>C]アルジカルブまたは[car-<sup>14</sup>C]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。

<sup>35</sup>S-アルジカルブ、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブ及び[pro-<sup>14</sup>C]アルジカルブでは、約 80%TAR が尿中に排泄されたが、[car-<sup>14</sup>C]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。

<sup>35</sup>S-アルジカルブ、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブ及び[pro-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]アルジカルブ投与群の尿中からは B (19%) 及び D (0.3%) が検出された。(参照 15)

(NRA Section 5 : 5~6、49~51 頁)

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

**(3) 動物体内運命試験 (ラット) ③**

ラット (系統不明、雌 12 匹) に、<sup>35</sup>S-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

<sup>1</sup> 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)。

中に排泄され、糞中には投与後 24 時間で 3%TAR、投与後 4 日間で 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%）、ならびに親化合物、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%）、ならびに少量の D、E、F 及び G（1.5~7%）が検出された。（参照 15）

（NRA Section 5 : 6、51 頁）

#### （４）動物体内運命試験（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 日に[sme-<sup>14</sup>C]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 15）

（NRA Section 5 : 6、52~53 頁）

#### （５）動物体内運命試験（ヤギ）

アルパイン種の泌乳ヤギ（2 匹）に、[sme-<sup>14</sup>C]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 15）

（NRA Section 5 : 6、53~57 頁）

1 (6) 動物体内運命試験（乳牛）①

2 泌乳牛（品種不明、1頭）に、<sup>35</sup>S-アルジカルブを 0.1 mg/kg 体重の用量で単  
3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

4 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  
5 90%TAR が排泄された。糞中及び乳汁中への排泄量は 3%TAR であった。

6 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、  
7 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  
8 が回収放射能の 33%を占めた。

9 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  
10 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、  
11 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  
12 では H と 1 種の未知物質のみが検出された。

13 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  
14 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、  
15 投与 36 及び 48 時間後でそれぞれ 35 及び 57%を占めた。

16  
17 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/  
18 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  
19 び代謝物同定・定量試験が実施された。

20 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 5 日後までの排  
21 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  
22 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  
23 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  
24 （投与終了 2～5 日後で 37%）。(参照 15)

25 (NRA Section 5 : 7、57～58 頁)

26  
27 (7) 動物体内運命試験（乳牛）②

28 ホルスタイン種の泌乳牛（3頭）に、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを 0.006、0.027、  
29 または 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  
30 命試験が実施された。

31 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  
32 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  
33 った。

34 尿中及び乳汁中の主要代謝物のプロフィールは同様に、B、D、E、F、G 及び  
35 H が検出された。

36 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  
37 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  
38 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 15）

（NRA Section 5 : 7、58~60 頁）

### （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（ $K_m$ ）が求められており、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、 $K_m$ （ $\mu\text{M}$ ）はそれぞれ 196 及び 385 であった。

SD ラット（雄）の肝臓、腎臓及び肺のミクロソームとアルジカルブをインキュベートすることにより、代謝物 B の生成が認められた。ラットの肝臓、腎臓及び肺のミクロソームにおけるアルジカルブ代謝の  $V_{max}$ （ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg protein}$ ）は、それぞれ 5.41、39.5 及び 2.45、対応する  $K_m$ （ $\mu\text{M}$ ）は、184、1,050 及び 188 であった。（参照 15）

（NRA Section 5 : 5、47 頁）

### （9）代謝物 B の動物体内運命試験（ラット）

雌ラット（系統、匹数不明）に、[ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]代謝物 B または  $^{35}\text{S}$ -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、[ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]代謝物 B では尿中及び呼気中であり、 $^{35}\text{S}$ -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 日間で回収放射能の 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 15）

（NRA Section 5 : 7、51~52 頁）

表 3 尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

標識体		[ $\text{car-}^{14}\text{C}$ ]代謝物 B	[ $^{35}\text{S}$ ]代謝物 B
投与後 24 時間	尿	47.1	75.0
	糞	1.5	1.3
	呼気（ $\text{CO}_2$ ）	36.1	
投与後 48 時間	尿	48.5	93.0
	糞	1.5	1.3
	呼気（ $\text{CO}_2$ ）	47.0	

### （10）代謝物 B 及び D の混合物の動物体内運命試験（乳牛）

ホルスタイン種の泌乳牛（2 頭）に、代謝物 B 及び D の当量混合物を 1、3 または 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、

1 その後は 5 ppm を 13 日間または 27 日間) して、動物体内運命試験が実施さ  
2 れた。

3 1 ppm 投与時には乳汁に代謝物 D は検出されなかった。3 または 5 ppm 投  
4 与時には、乳汁中の代謝物 D の平均濃度はそれぞれ 0.0036 または 0.006 µg/g  
5 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  
6 照 15)

7 (NRA Section 5 : 8、63 頁)

### 9 (1 1) 代謝物 I の動物体内運命試験 (ラット)

10 Wistar ラット (雄 4 匹) に、[sme-<sup>14</sup>C]代謝物 I を 3.1 mg/匹 (10 mg/kg 体  
11 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。

12 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、  
13 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  
14 収放射能の 86%) 及び H (10%) であった。(参照 15)

15 (NRA Section 5 : 8、60~61 頁)

16 2. 植物体内運命試験、3. 土壌中運命試験、4. 水中運命試験について、  
17 上路委員、田村委員より、追記及び修正をいただきました。

## 18 2. 植物体内運命試験

### 19 (1) ばれいしょ

20 圃場栽培のばれいしょに、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを 3,400 g ai/ha の用量で植  
21 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  
22 体内運命試験が実施された。

23 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。

24 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  
25 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 (27.2~  
26 29.8%TRR)、塊茎で 0.42~0.52 mg/kg (30.7~65.7%TRR) が検出され、主要  
27 代謝物は J 及び K であった。(参照 14)

28 (NRA Section 4 : 5 頁)

30 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	1.53	33.4	0.46	6.6	0.29	4.6	0.03
D	43.9	2.92	30.0	0.42	55.9	2.45	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

## 1 (2) てんさい

2 [sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを全面散布したてんさいでは、根部及び茎葉における  
3 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。  
4 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  
5 していたが代謝物の同定はされなかった。（参照14）

6 (NRA Section 4 : 6 頁)

7  
8 (3) わた

9 わたの植え付け時に、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを1,120 g ai/haの用量で畝土に  
10 処理し（単回処理）て、さらに、その58日後に追加の2,240 g ai/haを側状処理  
11 （追加処理）して植物体内運命試験が実施された。

12 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～  
13 2.2 mg/kg）が、その後は処理58～146日後では認められ検出されなかった（0.1  
14 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  
15 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  
16 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  
17 及びDの最高値はそれぞれ処理86日後に25.5 mg/kg、16.2 mg/kgであった。  
18 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  
19 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  
20 められた。（参照14）

21 (NRA Section 4 : 6～7 頁)

22  
23 (4) らっかせい

24 圃場栽培のらっかせいに、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを6,720 g ai/haの用量で処  
25 理して、植物体内運命試験が実施された。

26 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。

27 処理98日後の茎葉、根部、種子、殻及び子房柄には、いずれの試料において  
28 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、及びD  
29 及びKであり、つた。B及びDともにいずれも最大値は茎葉で認められた。そ  
30 れぞれ回収放射能の5.3及び15.1%であった。その他にE、F、G及び、H及びK  
31 が少量検出された。（参照14）

32 (NRA Section 4 : 7 頁)

33  
34 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



1

**【田村委員より】**

可食部のデータは重要と思うので、ばれいしょと同様に表を入れた方がよい。

表を入れた場合は、具体的な数値は本文中に不要。

→主要代謝物の表を入れました。（事務局）

2

3 **3. 土壌中運命試験**4 **(1) 好氣的土壌中運命試験①**

5 埴壤土にアルジカルブを 0.05、0.2 または 0.5 mg/kg の用量で処理し、23～32℃  
6 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。

7 0.05 mg/kg 処理区の処理 5 週後では、土壌中残留物（アルジカルブ、分解物 B  
8 及び D）の濃度は 0.005 mg/kg を下回っていたが、0.2 mg/kg 処理区では 11 週  
9 まで後では 0.2 mg/kg に増加した。0.5 mg/kg 処理区では 11 週後で 0.025 mg/kg  
10 (5%TAR) に減少した。（参照 16）

(NRA Section 7 : 13 頁)

12

**【上路委員コメント】**

0.005mg/kg 及び 0.2mg/kg の数値は親化合物を加えたものか、また、11 週後の 0.2mg/kg は数  
値的に不自然（投与量が 0.05mg/kg）

**【事務局】**

Toxic residues として Aldicarb とその sulfoxide、sulfone の識別はされていないようです。

0.2 mg/kg は残留値ではなく処理量の間違いでした。

13

14

15 **(2) 好氣的土壌中運命試験②**

16 中性（有機物含量 1%未満）または pH 6.3（有機物含量 3.3%未満）の砂壤土  
17 に、[nme-<sup>14</sup>C]アルジカルブの放射性標識体を処理し、湿度 5～15%、5～15℃で  
18 130 日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。

19 処理直後の土壌試料において、総処理放射能（TAR）の約 20%の分解物 B が  
20 認められたが、この酸化反応は土壌中ではなく、抽出及び精製過程分離中に生じ  
21 たものと考えられた。酸化反応は速やかであり、高温・多湿では 1 日以内で 50%  
22 が酸化された。しかし、加水分解は緩やかであった。（田村委員）／ 親化合物  
23 の半減期は 15℃、湿度 15%で 1 日以内であった。（上路委員）主要分解経路は、  
24 高湿度ほど容易に起こる分解物 B（67～92%TAR）または D（50～73%TAR）  
25 への酸化であった。（参照 16）

(NRA Section 7 : 13~14 頁)

26

27

28 **(3) 好氣的土壌中運命試験③**

29 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、

30 54 日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。

1 推定半減期は、pH 7.8 では湿度にかかわらず 23°C で 54 日を超えた。pH 5.4  
2 では分解はより速やかであり、圃場の含水量相当で 28 日、乾燥土壌で 15 日  
3 あった。（参照 16）

4 (NRA Section 7 : 14 頁)

#### 5 6 (4) 好氣的土壌中運命試験④

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

9 アルジカルブの推定半減期は 25°C で 1 日であり、分解物 B 及び D の生成が認  
10 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  
11 半減期は 44 日であった。非滅菌土壌では、アルジカルブの推定半減期は 2.5 日、  
12 総カーバメイト系残留物の推定半減期は 10 日であった。滅菌土壌では酸化はわ  
13 ずかで、水酸化加水分解が主な分解経路であると考えられた。（参照 16）

14 (NRA Section 7 : 14 頁)

#### 15 16 (5) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

17 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、  
18 有機炭素 0.7%）に処理し、22°C で 30 日間好氣的条件でインキュベート後カラ  
19 ムに移し、 ~~して、~~好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

20 好氣的条件下で 30 日間インキュベートした土壌中では、総残留量（親化合物、  
21 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  
22 ベートした土壌では、残留量は 2.9% TAR に、嫌氣的条件下に移した土壌では  
23 0.1% TAR に減少した。主要分解物は CO<sub>2</sub>（31.9～76.9% TAR）であった。（参照  
24 16）

25 (NRA Section 7 : 18 頁)

#### 26 27 (6) 土壌表面光分解試験

28 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  
29 し、23～26°C で 5 日間キセノン光を照射（12 時間照射/日）して、土壌表面光分  
30 解試験が実施された。

31 推定半減期は非滅菌土壌で 8 時間、滅菌土壌では 14 時間、暗条件対照区では  
32 46 時間であった。非滅菌土壌中では分解物 B、D、G 及び ML と CO<sub>2</sub>（4.4% TAR）  
33 が、滅菌土壌では B 及び G が、暗条件対照区では B のみが検出された。（参照  
34 16）

35 (NRA Section 7 : 12 頁)

#### 36 37 (7) 土壌吸着試験

38 4 種類の土壌（砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴土）を用いて土壌吸着試験

1 が実施された。

2 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  
3 着係数  $K_{oc}$  は 25~79 であった。（参照 16）

4 (NRA Section 7 : 21 頁)

## 5 6 (8) 土壤溶脱試験

7 粒剤を砂質壤土及び黒泥土をの土壤カラムに添加し用いた土壤溶脱試験が実  
8 施された。

9 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  
10 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、  
11 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  
12 間は残留放射能は検出されず、第 7 週で最高値を示した。

13 シルト質壤土及び腐植質砂土及びシルト質壤土を用いた土壤溶脱試験が実施  
14 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  
15 20%TAR が溶出し、いずれの試験でも主要分解検出物はいずれも B で、さらに  
16 D も検出され、総量は 7 週間で 47~65%に達しあつた。（参照 16）

17 (NRA Section 7 : 23~24 頁)

## 18 19 4. 水中運命試験

### 20 (1) 加水分解試験①

21 pH 5.6、7 及び 8 の蒸留水、または pH 7 の表層水に、アルジカルブを 0.5 mg/L  
22 添加し、25℃で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

23 アルジカルブの分解は、蒸留水中で 10%、表層水（池水/湖水）中で 0~20%  
24 とわずかであり、半減期は算出できなかった。しかし、シルトまたは泥を含んだ  
25 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  
26 (2%未満)、微生物存在下での推定半減期は 5~6 日であった。シルトから回収  
27 されたアルジカルブは極微量 (0.1 mg/kg 未満) で、分解物は同定されなかった。

28 (参照 16)

29 (NRA Section 7 : 10 頁)

### 30 31 (2) 加水分解試験②

32 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  
33 では分解され、分解物 oxime 及び nitrile の誘導体 C 及び I が検出された。アル  
34 ジカルブ、分解物 B 及び D の pH 9、25℃における推定半減期は、それぞれ 74.7、  
35 2.3 及び 0.9 日であった。池水または湖水中では加水分解は底質によって促進さ  
36 れ、推定半減期は 7~10 日であった。（参照 16）

37 (NRA Section 7 : 10~11 頁)

1 **(3) 水中光分解試験**

2 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  
3 D の推定半減期は、それぞれ 8～12 日及び 36～38 日であった。分解物 B は波長  
4 290 nm の紫外線照射に安定であった。（参照 16）

5 (NRA Section 7 : 11 頁)

6  
7 **(4) 好気的水中運命試験**

8 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  
9 性標識体を 10.4 mg/L の用量で添加し、25℃で 30 日間インキュベートして好気  
10 的水中運命試験が実施された。

11 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  
12 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**、CO<sub>2</sub>  
13 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、O も  
14 認められた。（参照 16）

15 (NRA Section 7 : 18 頁)

16  
17 **(5) 嫌気的水中運命試験**

18 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  
19 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  
20 て、嫌気的水中運命試験が実施された。

21 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  
22 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）  
23 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  
24 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。

25 （参照 16）

26 (NRA Section 7 : 19 頁)

27  
28 **5. 土壌残留試験**

29 米国の圃場（砂質壤土及び壤質砂土）において土壌残留試験が実施され、アルジ  
30 カルブの推定半減期は冬季で 3.5 カ月、春季で 1.5～2 カ月、夏季（土性不明）で 2  
31 ～3 週間田村委員追記であった。（参照 16）

32 (NRA Section 7 : 25~26 頁)

33  
34 **6. 作物残留試験**

35 国内において作物残留試験は実施されていない。

36  
37 **7. 一般薬理試験**

38 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 65 に示されている。（参照 15）

（NRA Section 5 : 8~9、66~68 頁）

表 65 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (mg/L)	
		0.0038	0.0044

アルジカルブの代謝物（B、C、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 76 に示されている。（参照 15）

（NRA Section 5 : 11~12、87~89 頁）

表 76 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 <sub>50</sub> (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 <sup>a</sup>
	吸入	SD ラット	雌雄	1.56 <sup>b</sup>
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 <sup>a</sup>
K	静脈内	Wistar ラット	雄	1.41~9.51

<sup>a</sup> : mL/kg 体重(未希釈の原液使用)、<sup>b</sup> : LC<sub>50</sub> (mg/L)

## （２）急性神経毒性試験（ラット）[1994年、GLP]

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 FOB 観察において、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 87 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、神経病理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 10、15）

（EPA 2002 : 3~5 頁）

（NRA Section 5 : 24、187~190 頁）

## 1 &lt;米国&gt;

2 0.05 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で全血及び血漿 ChE 活性阻害が認められたので、  
3 最小毒性量は 0.05 mg/kg 体重、無毒性量は 0.05 mg/kg 体重未満であると考えられ  
4 た。

7 表 87 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*

8 \* p<0.05, \*\* p<0.01 Dunnett's; + p<0.01, ++ p<0.001 Dunn's

9  
10 (3) 急性毒性試験 (ヒト) ① [1971 年]

11 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 または  
12 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。

13 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  
14 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  
15 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、  
16 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  
17 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  
18 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  
19 率は投与量の 7.3~8.7%であった。

20 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、最無毒性  
21 量は 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 8、15)

22 (JMPR 1992 : 14~16 頁)

23 (NRA Section 5 : 27~28、219~221 頁)

24  
25 (4) 急性毒性試験 (ヒト) ② [1992 年]

26 ヒトボランティア (男性 38 名、女性 9 名) に、アルジカルブ (男性 : 0.01、  
27 0.025、0.05 または 0.075 mg/kg 体重、女性 : 0.025 及び 0.05 mg/kg 体重) を単  
28 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。

29 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 98 に示され  
30 ている。

31 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  
32 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  
33 では男性で 34~69%、女性で 49~67%、赤血球 ChE では男性で 14~38%、女

1 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。  
 2 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 体重以  
 3 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  
 4 性量は男性で 0.025mg/kg 体重、女性で 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられ  
 5 た。（参照 8、11、15）

6 (JMPR 1992 : 15 頁)

7 (EPA 2005 : 2~3 頁)

8 (NRA Section 5 : 28、221~224 頁)

9  
10 表 98 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

11  
12 <JMPR>

13 0.05 mg/kg 体重以上投与群で 20%超の赤血球 ChE 活性阻害が認められたことに基  
 14 づき、NOAEL を 0.025 mg/kg 体重としている。

15  
16 <米国>

17 0.025 mg/kg 体重以上投与群で、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が認められたこと  
 18 に基づき、NOAEL は男性で 0.01 mg/kg 体重、女性では NOAEL は求められず、  
 19 LOAEL を 0.025 mg/kg 体重としている。

20  
21 <豪州>

22 0.025 mg/kg 体重以上投与群で血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が認められたことに  
 23 基づき、NOEL を 0.01 mg/kg 体重としている。

24 【事務局】

当調査会の従来基準に従って、20%以上の赤血球及び脳 ChE 活性阻害を毒性とすれば、  
 本試験では、0.025 mg/kg 体重は女性に対する LOAEL となり、これは、ラット 2 年間慢  
 性毒性/発がん性併合試験[11.(5)]及びラット発達神経毒性試験[12.(7)]の NOAEL 0.05  
mg/kg 体重、ラット 13 週間亜急性神経毒性試験[10.(4)]の LOAEL 0.05 mg/kg 体重よりも  
 小さくなります。

各評価機関の判断も異なりますので、ご検討をお願いいたします。



1 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

2 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。

3 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  
4 は認められなかった。（参照 15）

5 (NRA Section 5 : 9~10、69~71 頁)

6  
7 モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（modified Landstein 法）が  
8 実施され、結果は陰性であった。（参照 15）

9 (NRA Section 5 : 10、71~72 頁)

10  
11 **10. 亜急性毒性試験**

12 **(1) 93 日間亜急性毒性試験（ラット）[1963 年、非 GLP]**

13 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  
14 体重/日）投与による 93 日間亜急性毒性試験が実施された。

15 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  
16 量抑制、雌では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  
17 重/日であると考えられた。（参照 8、15）

18 (JMPR 1992 : 4 頁)

19 (NRA Section 5 : 17、124~125 頁)

20  
21 **(2) 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）[1991 年、GLP]**

22 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）  
23 投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

24 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%  
25 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。

26 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ので、  
27 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：  
28 0.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、11、15）

29 (JMPR 1992 : 7 頁)

30 (NRA Section 5 : 17、125~127 頁)

31 (EPA 2005 : 6 頁)

32  
33 <米国>

34 2 ppm (0.06 mg/kg 体重/日) 投与群の雌雄で、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が認  
35 められたことに基づき、NOAEL を 0.7 ppm (0.02 mg/kg 体重/日) としている。

36  
37 <豪州>

38 本試験において、2 ppm 投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められたことに基づき、

1 NOEL を 0.7 ppm (0.024 mg/kg 体重/日) としている。

2

**【事務局】**

豪州資料の本文中には投与期間が 14 週間と記載されており、JMPR 1992:7 頁では 5-week study となっていますが、同じ試験と思われます。(ChE 活性の測定が投与 2 週と 5 週に行われています。)

3

4 **(3) 100 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1974 年、非 GLP]**

5 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  
6 体重/日) 投与による 100 日間亜急性毒性試験が実施された。

7 0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で、副腎の絶対重量増加 (14%) 及び精巣の比重量減少 (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  
8 明らかでなかった。

9 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、  
10 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ので、無毒性量は雄で  
11 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。  
12 (参照 8、15)

13 (JMPR 1992 : 6 頁)

14 (NRA Section 5 : 17、125 頁)

15

16 <JMPR>

17 0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄における、副腎絶対重量増加及び精巣比重量減少に基づき、NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日としている。

18

19 <豪州>

20 臓器重量の変化と検体投与との関連性は明らかでなく、他に毒性影響はみられず、  
21 NOEL は設定されなかった。

22

23 **(4) 13 週間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1995 年、GLP]**

24 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  
25 0.4 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間亜急性神経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 109 に示されている。

27 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ならびに赤血  
28 球及び脳 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  
29 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  
30 病理学的変化はみられなかった。(参照 10、11、15)

31 (EPA 2002 : 5~6 頁、EPA 2005 : 5~6 頁)

32 (NRA Section5 : 24、192~199)

33

34

表 109 13 週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"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ 前肢及び後肢握力低下</li> <li>・ 痛覚反応低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 痛覚反応低下</li> <li>・ 前肢及び後肢握力低下</li> </ul>
0.2 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦、流涎</li> <li>・ 自発運動量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 振戦、流涎</li> <li>・ 自発運動量減少</li> </ul>
0.05 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 縮瞳</li> <li>・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 縮瞳</li> <li>・ 振尾反射時間延長</li> <li>・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>

1

## 2 (5) 30 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）[1966 年]

3 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  
4 /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。5 投与開始後 2～3 日において、急性毒性症状がみられたが、運動失調または後  
6 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 8）

7 (JMPR 1992 : 13 頁)

8

## 9 (6) 代謝物 B の 3 カ月間亜急性毒性試験（ラット）[1968 年、非 GLP]

10 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、  
11 0.125、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 3 カ月間亜急性毒性試験が  
12 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  
13 物質の投与を停止して基礎飼料を摂取させた。14 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  
15 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  
16 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。  
17 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  
18 れなかった。（参照 8、15）

19 (JMPR 1992 : 5 頁)

20 (NRA Section 5 : 17、128~129 頁)

21

## 22 (7) 代謝物 B の 6 カ月間亜急性毒性試験（ラット）[1968 年、非 GLP]

23 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、  
24 0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。

25 各投与群で認められた毒性所見は表 110 に示されている。

26 ~~1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、統計学的に有意ではなかったが、投与に~~  
27 ~~関連した影響として体重増加量減少（雄で 15～50%、雌で 25～88%）が認めら~~  
28 ~~れた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が~~

認められたが、その阻害率は対照群の値の 20%未満であった。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.125 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 8、15）

（JMPR 1992 : 4~5 頁）

（NRA Section 5 : 17、127~128 頁）

表 110 代謝物 B の 6 カ月間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul>
0.25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul>	
0.125 mg/kg 体重/日以上	0.125 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul>

<豪州>

0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が、雌では 0.5 mg/kg 体重/日以上で血漿及び脳 ChE 活性阻害、0.125 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められた。

<JMPR>

0.25 mg/kg 体重/日以上投与群（特に雄）において、体重増加量減少、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。

【相磯委員】

体重減少と摂餌量減少について文章と表 10 の整合性がとれていない→要検討。  
投与関連の影響として体重増加量減少をとりあげるならば表 10 に記入が必要。  
→体重増加抑制として表に記入しました。（事務局）

・体重について各評価書は次のように記述している。

JMPR : 0.25 mg/kg 体重/日以上投与群（特に雄）において、体重増加量減少。

NRA Section 5 (127-128 頁) : 高濃度群の体重減少が雄に 56 日まで (15%-50%)、雌に 13 日まで (25%-88%) 認められ、高濃度群の低体重は統計学的に対照群と比較して有意ではないものの 3 ヶ月、6 ヶ月の時点までみられた。

・摂餌量について各評価書は次のように記述している。

NRA Section 5 (128 頁) : 高濃度群の雄で統計学的に対照群と比較して 3 ヶ月で 6%減 (p < 0.05)、6 ヶ月で 6%減。

JMPR 1992 (6 頁) : 摂餌量減少の記述なし。

1 **(8) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1968 年、非 GLP]**

2 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、  
3 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。

4 0.5 mg/kg 体重/日投与群において、投与第 1 週に軽度の体重増加抑制がみられ  
5 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  
6 影響は認められなかった。

7 本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群で軽度の体重増加抑制が認められた  
8 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 8、15)

9 (JMPR 1992 : 7 頁)

10 (NRA Section 5 : 17~18、131~132 頁)

11  
12 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

13 **(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1988 年、GLP]**

14 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)  
15 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

16 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  
17 は認められず、投与に起因するものではないと考えられた。

18 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)  
19 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  
20 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  
21 られた。(参照 8、11、15)

22  
23 (JMPR 1992 : 7 頁)

24 (EPA 2005 : 6 頁)

25 (NRA Section 5 : 19、146~149 頁)

26  
27 <JMPR>

28 赤血球及び脳 ChE 活性阻害は、5 または 10 ppm 投与群で認められ、血漿 ChE 活  
29 性阻害に対する NOEL は 1 ppm (0.027 mg/kg 体重/日)、血漿酵素活性の変化を考  
30 慮しなければ、無毒性量は 2 ppm (0.054 mg/kg 体重/日) としている。

31  
32 <米国>

33 1 ppm 以上投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められたことに基づき、NOAEL は設  
34 定されず、LOAEL を 0.028 mg/kg 体重/日としている。

35  
36 <豪州>

37 全投与群の雄及び 2 ppm 以上投与群の雌で血漿 ChE 活性阻害が、10 ppm 投与群  
38 の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害が、雄で脳 ChE 活性阻害が認められた。

1  
2 血漿 ChE 活性阻害に基づき、LOEL は 1 ppm (0.024 mg/kg 体重/日) とし、  
3 赤血球 ChE 活性阻害に対する NOEL は 5 ppm (0.14 mg/kg 体重/日)、  
4 脳 ChE 活性に対する NOEL は 5 ppm (0.14 mg/kg 体重/日) としている。

5  
6 **(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)① [1965年、非GLP]**

7 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  
8 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  
9 性試験が実施された。

10 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  
11 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  
12 照 8、15)

13 (JMPR 1992 : 9 頁)

14 (NRA Section 5 : 18、140~142 頁)

15  
16 **(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)② [1972年、非GLP]**

17 Greenacres-Flora ラット(一群雌雄各 20 匹、衛星群:一群雌雄各 16 匹)を  
18 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  
19 実施された。

20 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  
21 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  
22 照 8、15)

23 (JMPR 1992 : 10 頁)

24 (NRA Section 5 : 18、140~142 頁)

25  
26 **(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ) [1966年、非GLP]**

27 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  
28 体重/日)投与による 2年間慢性毒性試験が実施された。

29 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  
30 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  
31 計学的有意差はみられなかった。

32 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  
33 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  
34 照 8、15)

35 (JMPR 1992 : 6 頁)

36 (NRA Section 5 : 19、149~150 頁)

1 <豪州>

2 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  
3 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、対照群の  
4 動物 3 匹中 2 匹が 1 年以内に死亡しているため、無毒性量は設定できないと考えら  
5 れた。

7 (5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1993 年、GLP]

8 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）  
9 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。

10 各投与群で認められた毒性所見は表 123 に示されている。

11 30 ppm 投与群の雌雄で腎絶対及び比重量の有意な増加が、同群の雄では肝絶  
12 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  
13 と考えられた。（30 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害が認められた。）

14 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  
15 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  
16 の 20%未満であった。

17 本試験において、10 ppm 以上投与群の雄で T.Chol 減少が、30 ppm 投与群の  
18 （雌雄で赤血球 ChE 活性阻害、） 雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒  
19 性量は雄で 1 ppm（0.05 mg/kg 体重/日）、雌で 10 ppm（0.59 mg/kg 体重/日）  
20 であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 10、15）

21 (EPA 2002 : 20~21 頁)

22 (NRA Section 5 : 18、137~140 頁)

23 **【相磯委員】**

NRA Section 5:139 頁 30 の表をみると 30 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害(18%  
~42%) が認められるようです。

**【事務局】**

30 ppm 投与群の雌雄における赤血球 ChE 活性阻害については、毒性所見として表 13 に  
記載してありますので、本文には書いておりませんでした。

24 表 123 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"> <li>・尾部運動制限（感受性低下、無痛覚）</li> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> <li>・虹彩括約筋損傷</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尾部運動制限（感受性低下、無痛覚）</li> <li>・脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> <li>・虹彩括約筋損傷</li> </ul>
10 ppm 以上	・T.Chol 減少	10 ppm 以下 毒性所見なし
1 ppm	毒性所見なし	



1 <米国>

2 10 ppm (0.47 mg/kg 体重/日) 投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害が認められたこと  
3 に基づき、NOAEL は 1 ppm (0.047 mg/kg 体重/日) としている。

4  
5 <豪州>

6 10 ppm 以上投与群の雄及び 30 ppm 投与群の雌で血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が、  
7 10 ppm 投与群の雌で脳 ChE 活性阻害が認められた。

8  
9 血漿 ChE 活性阻害に基づいた NOEL は 1ppm (0.05 mg/kg 体重/日)、  
10 赤血球 ChE 活性阻害に基づいた NOEL は 1 ppm (0.05 mg/kg 体重/日)、  
11 脳 ChE 活性阻害に基づいた NOEL は 10 ppm (0.59 mg/kg 体重/日) としている。

12  
13 **(6) 2 年間発がん性試験 (ラット) [1979 年、非 GLP]**

14 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  
15 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。

16 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  
17 性量は雌雄とも本試験の最高用量 6 ppm であると考えられた。発がん性は認め  
18 られなかった。(参照 8、15)

19 (JMPR 1992 : 9 頁)

20 (NRA Section 5 : 18、133~134 頁)

21  
22 **(7) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ① [1972 年、非 GLP]**

23 ICR マウス (一群雌雄各 44 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.1、0.2、0.4 及び  
24 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

25 0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で、ヘパトーマ及びリンパ腫の有意な増加が認  
26 められたが、ヘパトーマの発生増加に用量相関性はみられず、自然発生の変動  
27 範囲内にあると考えられた。また、リンパ腫の増加については、試験開始から 3  
28 カ月間での被試験物質調整に問題があったと考えられる。各投与群の雄におけ  
29 る肝細胞癌の発生頻度は、0、0.1、0.2、0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群でそ  
30 れぞれ 5、21、10、19 及び 24%、リンパ腫では 0、0、13、6 及び 21%であり、  
31 用量相関性はみられなかった。雌では、肝細胞癌は 0.4mg/kg 体重/日投与群の 1  
32 例にのみ観察され、リンパ腫は投与群より対照群において多く認められた。0.4  
33 mg/kg 体重/日以下の投与群では毒性所見は認められなかった。

34 本試験において、0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加等  
35 が認められ、雌では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  
36 性量は雌雄とも 0.4mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日  
37 であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、10、15)

38 (JMPR 1992 : 8 頁)



1 (NRA Section 5 : 18、134~135 頁)

2 (EPA 2002 : 22 頁)

3

4 <米国>

5 0.4 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加が認められたことに基づき、NOAEL を

6 0.2 mg/kg 体重/日としている。

7

**【相磯委員】**

・死亡率に関して、当初 3 ヶ月に雄の死亡率が用量相関を持って増加したの記述があり (NRA Section 5 : 134、下 2 行)、さらに引き続いて、被験物質を餌に混ぜる方法を変えた後は、死亡率に用量相関性はみられなくなった (NRA Section 5 : 135、上 1,2 行) と記述されている。また、雄に有意な発生増加が示されたリンパ腫の発生に関して、試験終了まで生存していた雄にはリンパ腫の発生はなかったと記述している (NRA Section 5 : 135、第 5 パラグラフ)。

NRA Section 5 では、Summary として、試験デザイン及び試験方法と結果の記述が評価するにあたって不適切としている (NRA Section 5 : 135、第 6 パラグラフ)。また、JMPR1992 でも 10 頁 (下 8 行~6 行) に試験初期の高死亡率はアルジカルブの微小結晶粒子を摂取した為としている。

・リンパ腫の発生数は各群の発生率と使用動物数から計算すると、0、0.1、0.2、0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0 匹、0 匹、6 匹、3 匹、9 匹となる。リンパ腫の発生数は試験開始から 3 ヶ月間の被験物質調整濃度に問題があったように思える。また、リンパ腫の発生率は病理組織診断での振れが大きいことから「0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄でリンパ腫の発生頻度増加」については疑問に思う。

・雄の肝細胞癌の発生は NRA Section 5 : 135 頁用量相関なしと記述している。また、各群の発生率と使用動物数から計算すると、0、0.1、0.2、0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2 匹、9 匹、4 匹、8 匹、11 匹となる。雄マウスは比較的肝腫瘍の発生が多いので、対照群での変動幅は 2 匹~11 匹程度とみなしてよいのではないかと、またリンパ腫と同様に被験物質調整濃度の問題も懸念される。→「0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加」については疑問に思う。

・用語の問題ですが、NRA Section 5 : 135 頁、JMPR 1992 : 10 頁ともに hepatoma となっている。1972 年頃に hepatoma と診断したものの中には肝細胞癌や肝細胞腺腫といった腫瘍のほかに前腫瘍性の病変なども含まれると考えられるので肝腫瘍、もしくはヘパトーマとしたらどうか？結論として「本試験では発がん性は示されなかった」と考え修文を試みました。

・また、NRA Section 5 が Summary で記述している試験デザイン及び試験方法と結果の記述が評価するにあたって不適切としている点も評価書に書き加えた方が良いと思う。具体的には「本試験は被験物質調整方法で不適切な点が考えられる」など。

8

9

1 (8) 18 カ月間発がん性試験（マウス）② [1974 年、非 GLP]

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  
3 体重/日）投与による 18 カ月間発がん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毒性所見は認められなかったため、無毒  
5 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、  
6 前述の試験[11. (7)]でみられた肝細胞癌へパトーマ及びリンパ腫の発生頻度増  
7 加は認められなかった。（参照 8、10、15）

8 (JMPR 1992 : 8~9 頁)

9 (EPA 2002 : 22~23 頁)

10 (NRA Section 5 : 18、135~136 頁)

11 **【相磯委員】**

肝臓腫瘍の用語ですが、NRA Section 5 : 136 頁で hepatoma を用いている。

12  
13 (9) 18 カ月間発がん性試験における腫瘍発生頻度の再評価 [1976 年]

14 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/  
15 日投与群で肝細胞癌へパトーマ及びリンパ腫の発生頻度の有意な増加が認めら  
16 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  
17 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。

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

19 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  
20 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  
21 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 15）

22 (NRA Section 5 : 18、136~137 頁)

23 表 14 雄の肝細胞癌へパトーマ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
	肝細胞癌へパトーマ	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
	肝細胞癌へパトーマ	19~20	10	12		12
	リンパ腫	4~20	21	10		14

24 **相磯委員】**

肝臓腫瘍の用語ですが、NRA Section 5 : 137 頁で hepatoma を用いている。

25  
26 (10) 2 年間発がん性試験（マウス）[1979 年、非 GLP]

27 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  
28 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  
29 た。

1 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  
2 毒性量は最高用量の 6 ppm であると考えられた。発がん性は認められなかつ  
3 た。（参照 8、15）

4 (JMPR 1992 : 8 頁)

5 (NRA Section 5 : 18、133~134 頁)

6  
7 **(1 1) 28 カ月間経皮発がん性試験（マウス）[1966 年、非 GLP]**

8 C3H/HEJ マウス（一群雄 40 匹）を用いた 28 カ月間経皮発がん性試験が実  
9 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  
10 ろ、投与 2 週で死亡率が上昇したため、その後 2 カ月間は週 2 回の投与とし、  
11 以降は投与濃度を 0.125%に減じて生涯投与された。

12 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。  
13 （参照 8、15）

14 (JMPR 1992 : 9 頁)

15 (NRA Section 5 : 19、150~151 頁)

16  
17 **(1 2) 代謝物 B の 2 年間慢性毒性試験（ラット）[1972 年、非 GLP]**

18 Greenacres-Flora ラット（一群雌雄各 20 匹、中間と殺群：一群雌雄各 16  
19 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  
20 年間慢性毒性試験が実施された。

21 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  
22 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  
23 率のわずかな上昇がみられた。0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日投与群の雄では、2  
24 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  
25 られた。0.6 mg/kg 体重/日投与群では、雄 1 例、雌 3 例に肝細胞癌が認めら  
26 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 8、15）

27 (JMPR 1992 : 10 頁)

28 (NRA Section 5 : 19~20、142~144 頁)

29  
30 **(1 3) 代謝物 B 及び D の混合物の 2 年間慢性毒性試験（ラット）[1972 年、非 GLP]**

31 Greenacres-Flora ラット（一群雌雄各 20 匹、中間と殺群：一群雌雄各 16  
32 匹）を用いた混餌（代謝物 B 及び D の 1:1 混合物 : 0、0.6 及び 1.2 mg/kg 体  
33 重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

34 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  
35 （20%以上）が認められた。1.2 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に肝細胞癌が  
36 認められたが、統計学的有意差はみられなかった。（参照 8、15）

37 (JMPR 1992:10 頁)

38 (NRA Section 5 : 19~20、145 頁)

1 **1 2. 生殖発生毒性試験**

2 **(1) 3 世代繁殖試験（ラット）① [1964 年、非 GLP]**

3 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  
4 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。

5 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  
6 性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 0.1 mg/kg 体重/日であると考え  
7 られた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8、15）

8 (JMPR 1992 : 10 頁)

9 (NRA Section 5 : 20、155~156 頁)

10 **【堀本委員】**

本試験は、実施時期がかなり古く、NRA 156 頁 Summary に記載されているように、試験条件も十分満足しておらず、評価対象試験から除外しても良いように思う。

11  
12 **(2) 3 世代繁殖試験（ラット）② [1974 年]**

13 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  
14 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。

15 各投与群で認められた毒性所見は表 136 に示されている。

16 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  
17 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 雌雄で体重増加抑制が、児動物では、0.7 mg/kg 体重/  
18 日投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物で低体重が認められたので、無毒性量は、親動物の  
19 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  
20 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 8、15）

21 (JMPR 1992 : 10 頁)

22 (NRA Section 5 : 153~155 頁)

23 **表 136 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 <sub>1</sub>	親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	親：F <sub>2</sub> 、児：F <sub>3</sub>
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	

24 **【堀本委員】**

実施年は 1977 年ではなく、1974 年ではないか。

→1974 年の誤りでしたので、訂正いたしました。（事務局）

1 (3) 2 世代繁殖試験（ラット）[1991 年、GLP]

2 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）  
 3 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 147 に示されている。

5 本試験において、親動物では 20 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で体重増  
 6 加抑制等が、児動物では 10 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 児動物で消瘦等が認められた  
 7 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  
 8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：0.6 mg/kg 体重/日）、児動物  
 9 で 5 ppm（P 及び F<sub>1</sub> 雄：0.4 mg/kg 体重/日、P 及び F<sub>1</sub> 雌：0.3 mg/kg 体重/日）  
 10 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 10、15）

11 (EPA 2002：8~9 頁)

12 (NRA Section 5：20、156~159 頁)

13 表 147 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上）	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上）	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上）
	10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20 ppm	・生存率低下 ・低体重		・生存率低下 ・低体重	
	10 ppm 以上	・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			

14 <米国>

15 10 ppm（0.7~0.9 mg/kg 体重/日）以上投与群の P 雌の体重増加量減少、赤血球及  
 16 び血漿 ChE 活性阻害に基づき、親動物に対する無毒性量は 5 ppm（0.4 mg/kg 体  
 17 重/日）、20 ppm（1.4~1.7 mg/kg 体重/日）投与群の F<sub>1a</sub> 及び F<sub>2a</sub> 児動物の低体重、  
 18 F<sub>1a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 児動物の 4 日生存率低下、F<sub>2b</sub> 児動物の衰弱に基づき、児動物（繁殖）  
 19 に対する無毒性量を 10 ppm（0.7~0.9 mg/kg 体重/日）としている。  
 20

21 【堀本委員】

22 F1 雄の 20ppm 群における赤血球 ChE 活性阻害作用について、17%で20%という基準からいけば、記載しないのかもしれないが、統計学的に有意差がみられ、なおかつ雌での変化も含め、所見として記載するか否かを検討する必要があるように思う。  
NRA での記載（159 頁）も検討の参考になると思う。

1 (4) 発生毒性試験（ラット）① [1988 年、GLP]

2 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  
3 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  
4 た。

5 各投与群で認められた毒性所見は表 158 に示されている。

6 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、胎  
7 児で体幹の出血斑が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 0.125 mg/kg  
8 体重/日であると考えられた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の胎児では、側脳室拡張  
9 の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では、奇形発生  
10 頻度の増加はみられなかった。（参照 8、10、15）

11 (JMPR 1992 : 11 頁)

12 (EPA 2002 : 6~7 頁)

13 (NRA Section 5 : 20、160~161 頁)

14 表 158 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"> <li>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（audible respiration）、流涙、眼及び鼻周囲痂皮、口周囲湿潤、軟便</li> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>第 6 胸骨分節骨化遅延</li> <li>側脳室拡張</li> </ul>
0.25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体幹の出血斑</li> </ul>
0.125 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

16 <JMPR>

17 0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児における体幹の出血斑についての記述はなく、  
18 胎児に対する NOEL を 0.25 mg/kg 体重/日としている。

19 【事務局】

NRA p21 では”reduced ossification in the sixth sternebra”とあり、p161 では  
” reduced ossification in the sixth vertebrae ”となっていますが、後者は誤りと思われ  
ましたので、本評価書では「第 6 胸骨分節」としてあります。

20 【堀本委員】

・高用量群で母動物 3 例死亡しています。毒性所見に記載されていない。  
→追記しました。（事務局）  
・胎児の出血斑について、この試験の出現頻度から何らか投与との関連が疑われるが、出血斑  
自体の毒性学的意義との関連が明確ではないので毒性所見として記載するのは避けた方が良  
いと考えます。

**(5) 発生毒性試験（ラット）② [1966 年、非 GLP]**

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 169 に示されている。

表 169 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 8、15）

(JMPR 1992 : 11 頁)

(NRA Section 5 : 21、161～163 頁)

**【堀本委員】**

試験も古く、1 群の例数も少ないので評価対象試験から除外しても良いように思う。

**(6) 発生毒性試験（ウサギ） [1983 年、GLP]**

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 8、10、15）

(JMPR 1992 : 11～12 頁)

(EPA 2002 : 7～8 頁)

(NRA Section 5 : 21、164～166 頁)

**(7) 発達神経毒性試験（ラット） [1995 年、GLP]**

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 1720 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 観察において、0.1 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 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

1 に起因するものとは考えられなかった。

2 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  
3 (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  
4 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  
5 で 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、FOB 観察では、0.1 mg/kg 体  
6 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  
7 毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、10、15)

8 (JMPR 2002 : 19~20 頁)

9 (EPA 2002 : 9~11 頁)

10 (NRA Section 5 : 21~22、166~173 頁)

11 表 1720 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 (F1)
0.3 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 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</li> <li>・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> </ul>
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"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 自発運動低下 (雄)</li> </ul>
0.05 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

13  
14 <米国>

15 0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で血漿 ChE 活性阻害が、児動物で体重増加  
16 抑制及び自発運動低下が認められたことに基づき、母動物及び児動物に対する無  
17 毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日としている。

18  
19 <豪州>

20 0.1 mg/kg 体重/日以上投与群における血漿 ChE 活性阻害、0.3 mg/kg 体重/日投与  
21 群における臨床症状、FOB 観察結果及び体重増加抑制に基づき、母動物に対する  
22 NOEL は 0.05 mg/kg 体重/日、赤血球 ChE 活性に対する NOEL は 0.1 mg/kg 体重  
23 /日、脳 ChE 活性に対する NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日としている。

24  
25 発生毒性に対する NOEL は、0.1 mg/kg 体重/日以上投与群における生産児数減少、  
26 死産児数増加及び体重増加抑制に基づき、0.05 mg/kg 体重/日としている。

27  
28 発達神経毒性に対する NOEL は、0.3 mg/kg 体重/日投与群における神経筋活動低  
29 下 (握力低下、立ち上がり回数減少)、自律神経機能低下 (糞排泄回数減少) 及び



1 感覚運動活性低下（熱刺激回避時間延長）に基づき、0.1 mg/kg 体重/日としている。

### 3 1 3. 遺伝毒性試験

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 優性致死試験が実施された。

9 結果は表 1824 に示されている。細菌を用いた DNA 修復試験では、500 µg/デ  
10 イ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  
11 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  
12 250 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  
13 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  
14 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  
15 （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  
16 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  
17 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  
18 れた。（参照 8、15）

19 (JMPR 1992 : 12 頁)

20 (NRA Section 5 : 23、174~183 頁)

21 表 1824 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1538 uvrB、TA197)	>500 µg/ディスク	陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2)	不明	陰性
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	不明	陰性
	HGPRT 前進突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	1,000~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.16~5,000 µg/mL	陰性
	SCE 試験	ヒトリンパ球	10~250 µg/mL (-S9) 10~150 µg/mL (+S9)	陽性
ヒトリンパ球		0.5~5 µM (+/-S9)	-S9 で陽性 +S9 で陰性	

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 15 匹）	0、0.001、0.01 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	0、0.1、0.2、0.4 mg/kg 体重 （経口投与）	陰性
	優性致死 試験	Wistar ラット	0、0.2、0.3、0.7 mg/kg 体重/日 （混餌投与）	陰性
		SD ラット	0、0.57、1.11、2.27 mg/kg 体重/日 （混餌投与）	陰性

1 注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

3 アルジカルブの代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

4 結果は表 1922 に示されているとおり陰性であった。（参照 8、15）

5 (JMPR 1992 : 12 頁)

6 (NRA Section 5 : 24、174、183~184 頁)

7

表 1922 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

8

9

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「アルジカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

3 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  
4 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認め  
5 られず、主要代謝物は尿中で B 及び E、乳汁中で H であった。

6 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、  
7 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  
8 みで、植物体内における主要代謝物は B 及び D であった。

9 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 ChE 活性阻害であ  
10 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  
11 られなかった。ラットの発生毒性試験において、母動物に死亡例などの著明な毒性  
12 がみられた高用量投与群で胎児に側脳室拡張の発生頻度増加が認められた。が、母  
13 動物に毒性が発現しない用量では、奇形発生頻度の増加はみられなかった。

14 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）、  
15 代謝物 B 及び D と設定した。

16 各試験における無毒性量等は表 203 に示されている。

17 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はヒトの  
18 急性毒性試験（二重盲検試験）における男性の 0.025 mg/kg 体重/日であったが、  
19 女性では最小毒性量が 0.025 mg/kg であったので、これを根拠として、安全係数  
20 100 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。

21 **【堀本委員】**

「ラットの発生毒性試験において・・・」

修正前の記載では、あたかも母動物に毒性がみられない用量では奇形発生頻度は増加しないこ  
とが明らかであるように理解されてしまう。この影響評価の項では、事実を的確に記載する方  
が良いと考える。単にこの試験では、母動物に毒性のみられていない用量群で発現頻度の増加  
がなかったのであって、側脳室拡張の増加が母動物毒性に起因して生じたことは明確ではない  
ため。

22

23

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/日
(安全係数)	100

24

25

## 【事務局】

当調査会の従来の基準に従って、20%以上の赤血球及び脳 ChE 活性阻害を毒性とすれば、ヒト急性毒性試験（二重盲検試験）[8.(4)]では、0.025 mg/kg 体重は女性に対する LOAEL となり、これは動物試験における NOAEL または LOAEL の最小値、すなわちラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(5)]及びラット発達神経毒性試験[12.(7)]の NOAEL 0.05 mg/kg 体重、ラット 13 週間亜急性神経毒性試験[10.(4)]の LOAEL 0.05 mg/kg 体重よりも小さくなります。各評価機関の判断も異なりますので、ご検討をお願いいたします。

また、提案している ADI の安全係数（ヒトの試験の LOAEL に基づくため、種差 1、個体差 10、追加 10 とした）についてもご検討下さい。

1

## 2 &lt;JMPR&gt;

ADI	0.003 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
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	10

3

4

## 5 &lt;米国&gt;

cRfD	0.00005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	13 週間
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	0.05 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000

6

7

## 8 &lt;豪州&gt;

ADI	0.001 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
(無影響量)	0.01 mg/kg 体重/日
(安全係数)	10

9

- 1 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
- 2 ることとする。
- 3

1

表 203 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) <sup>1)</sup>			
			JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	93 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
	13 週間 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) 縮腫、赤血球及び脳 ChE 活性阻害
	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 ----- 雄:0、0.05、0.47、1.45 雌:0、0.06、0.59、1.87	/	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：0.05 雌：0.59  雄：T.Chol 減少 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 年間 発がん性 試験	0、2、6	6 毒性所見なし (発がん性は認められない)		6 毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：6  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) <sup>1)</sup>			
			JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 農薬専門調査会
	3 世代 繁殖試験 ①	0、0.05、0.1	0.1 毒性所見なし		0.1 毒性所見なし	親動物、児動物：0.1 毒性所見なし  (繁殖能に対する影響 は認められない)
	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:0.01.04.07.14 P雌:0.01.03.07.13 F <sub>1</sub> 雄:0.01.04.08.17 F <sub>1</sub> 雌:0.01.03.06.13	/	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 <sub>1</sub> 雄：0.8 P 雌：0.7 F <sub>1</sub> 雌：0.6 児動物 P 雄：0.4 F <sub>1</sub> 雄：0.4 P 雌：0.3 F <sub>1</sub> 雌：0.3  親動物：体重増加抑制等 児動物：削瘦等  (繁殖能に対する影響 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) <sup>1)</sup>			
			JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 農薬専門調査会
	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
	発生毒性 試験②	0、0.04、0.2、1	1  毒性所見なし		1  毒性所見なし	母動物、児動物：1  母動物、児動物：毒性所 見なし  (催奇形性は認められな い)
	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) 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 カ月間 発がん性 試験①	0、0.1、0.2、0.4、 0.7	0.4  肝細胞癌及びリンパ腫 発生頻度増加 (雄)	0.2  死亡率増加	NOEL は設定されない  肝細胞癌及びリンパ腫 発生頻度増加 (雄)	雄： <del>0.40.7</del> 雌：0.7  雄：肝細胞癌及びリンパ 腫発生頻度増加



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 農薬専門調査会
						雌雄：毒性所見なし <u>(発がん性は認められない)</u>
	18 カ月間 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)	(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)	6 ppm 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	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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 農薬専門調査会
	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、0.07	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：0.070  毒性所見なし
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、2、5、10 ppm ----- 雄：0、0.028、0.054、 0.132、0.231 雌：0、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)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、0.03、0.06、0.1	0.1  毒性所見なし		NOEL は設定されない	雌雄：0.1  毒性所見なし
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	0.01、0.025、0.05、 0.075	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：0.05 UF：1,000 cRfD：0.00005	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	ラット亜急性神経毒性 試験	ヒト急性毒性試験	ヒト急性毒性試験

1 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

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 <sup>2)</sup>：豪州ではすべて無影響量が示されている。

## 1 &lt;別紙 1：代謝物/分解物略称&gt;

記号	名称	化学名
B	Aldicarb sulfoxide	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propionaldehyde <i>O</i> -(methylcarbamoyl)oxime
C	Aldicarb oxime	2-methyl-2-(methylthio)propionaldoxime
D	Aldicarb sulfone	2-methyl-2-(methylsulfonyl)propionaldehyde <i>O</i> -(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	

2  
3  
4  
5

1 <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 <sub>m</sub>	ミカエリス定数
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能
V <sub>max</sub>	最大代謝速度

2  
3  
4

- 1 <参照>
- 2 1 食品安全委員会に意見を求められた案件／清涼飲料水：
- 3 (URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf)
- 4 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事
- 5 項：食品安全委員会第3回会合資料
- 6 (URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf)
- 7 3 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
- 8 て：食品安全委員会農薬専門調査会第1回会合資料6
- 9 (URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf)
- 10 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
- 11 (URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html)
- 12 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
- 13 (URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html)
- 14 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
- 15 (URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html)
- 16 7 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 17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 18 8 JMPR：837\_Aldicarb (Pesticide residues in food：1992 evaluations Part II Toxicology)
- 19 9 JMPR：Pesticide residues in food：2002 - Studies of developmental neurotoxicity and
- 20 their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes
- 21 10 US EPA：Aldicarb - Sixth Report of the Hazard Identification Assessment Review
- 22 Committee (2002)
- 23 11 US EPA：Weight of Evidence Comparison of Human and Animal Toxicology Studies
- 24 and Endpoints for ALDICARB (2005)
- 25 12 US EPA：Aldicarb - HED Revised Human Health Risk Assessment for the
- 26 Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (2007)
- 27 13 Australia APVMA：The NRA Review of ALDICARB (2001)，Executive Summary
- 28 14 Australia APVMA：The NRA Review of ALDICARB (2001)，Section 4：Residue and
- 29 trade assessment
- 30 15 Australia APVMA：The NRA Review of ALDICARB (2001)，Section 5：Toxicology
- 31 assessment
- 32 16 Australia APVMA：The NRA Review of ALDICARB (2001)，Section 7：Environmental
- 33 assessment
- 34 17 食品健康影響評価について
- 35 (URL;http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-aldicarb\_190821.pdf)
- 36 18 第203回食品安全委員会
- 37 (URL;http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai203/index.html)
- 38 19 第29回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会

- 1 (URL;[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai29/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai29/index.html))