

(案)

農薬評価書

メチオカルブ

2009年3月30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) 乳牛	8
(3) ニワトリ	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	10
(3) トマト	11
(4) 水稻	11
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験①	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②	11
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験	12
(4) 嫌氣的土壌中運命試験	12
(5) 土壌表面光分解試験	12
(6) 土壌吸脱着試験①	13
(7) 土壌吸脱着試験②	13
(8) 土壌吸脱着試験(分解物C)	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験	13

5. 土壌残留試験	14
6. 作物等残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) <参考データ>	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	19
(1) 27日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(4) 60日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	19
(5) 3週間亜急性毒性試験(ラット)	20
(6) 14日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) <参考データ>	20
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験①(ウサギ)	21
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験②(ウサギ) <参考データ>	21
(9) 4週間亜急性毒性試験(ラット)(原体及び代謝物D)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>	22
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>	22
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) <参考データ>	23
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(6) 2年間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	25
(3) 発生毒性試験(ウサギ①) <参考データ>	25
(4) 発生毒性試験(ウサギ②)	25
13. 遺伝毒性試験	26
14. その他の試験	27
(1) 30日間神経毒性試験(脱髄形成の検討)(ニワトリ)	27
(2) 免疫毒性試験(in vitro)	27
(3) 皮膚刺激性試験(ヒト)	27
Ⅲ. 食品健康影響評価	28
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	32

- ・ 別紙 2 : 検査値等略称 33
- ・ 参照 34

<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 2~6)
2007年 2月 8日 第 177 回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 7)
2008年 10月 3日 第 26 回農薬専門調査会総合第一部会(参照 8)
2009年 3月 30日 第 49 回農薬専門調査会幹事会(参照 9)

<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	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)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009 年 1 月 19 日まで

要 約

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、各種資料 (JMPPR、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)、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 2.4 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 0.0024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチオカルブ

英名：methiocarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-メチルチオ-3,5-キシリルメチルカーバメイト

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

CAS (No. 2032-65-7)

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

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

4. 分子式

1 $C_{11}H_{15}NO_2S$

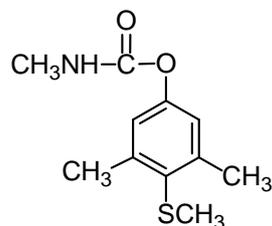
2

3

5. 分子量

4 5 225.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

メチオカルブは、バイエルAG社が開発したカーバメイト系殺虫剤であり、カタツムリ及びナメクジ等に殺虫活性を示す。

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定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（1998 年）及び豪州資料（2005 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基 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]メチオカルブ）、カルボニル炭素を ^{14}C で標識したものの（[car- ^{14}C]メチオカルブ）及びメチルチオ基の水素を ^3H で標識したものの（ ^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。

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 0.25 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）で単回経口投与、またはラット（一群雌 3 匹）に [phe- ^{14}C]メチオカルブを 20 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中排泄率から、吸収率は 73%以上であると考えられた。

少量の代謝物が尿中から認められた。高用量投与群では B が総投与放射能（TAR）の 8%、C が 23%TAR、E が 1%TAR、微量の D が認められた。低用量投与群でも同様の傾向が認められ、B が 20%TAR、C が 43%TAR、E が 1%TAR であった。親化合物は認められなかった。

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 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 の生成であると考えられた。

低用量投与群では投与後 48 時間に 73~86%TAR が、高用量群では 90%TAR 以上が尿中に排泄された。いずれの投与群においても性差は認められなかった。（参照 4、6）

（2）乳牛

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

尿中の酵素あるいは酸加水分解処理後の有機溶媒抽出画分から、主要代謝物として B（25~29%TAR）、C（26~32%TAR）及び E（20~23%TAR）が認められた。投与後 144 時間の尿及び糞中排泄は、96 及び 1%TAR で、乳中には 1%TAR 未満認められた。

また、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/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 日間連続投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 3 日後に乳中から 0.062 µg/g、投与時に腎臓から 0.108 µg/g、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が認められたがいずれも 0.015 µg/g 未満であった。

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。その他に肝臓及び乳中から D、また、肝臓から H が微量認められた。

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 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解による E の生成であると考えられた。（参照 4）

（3）ニワトリ

白色レグホン（品種不明、雌 8 羽）に[phe-¹⁴C]メチオカルブを 4.4 mg/kg 体重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 時間における排泄物中から、非抱合体が 33%TAR、抱合体が 39%TAR 認められた。非抱合体から B が 13%TAR、他に親化合物（1%TAR 未満）、C、E 及び G（いずれも 10%TAR 未満）が認められた。抱合体からは B が 21%TAR、E が 10%TAR、C が 1%TAR 認められた。投与後 24 時間に 84%TAR、96 時間に 85%TAR が排泄物中に排泄された。

また、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 5 日間連続経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験期間を通して卵中の総残留放射能濃度は 0.1 µg/g 未満であった。

投与終了後に砂囊から 7.7 µg/g、腎臓から 3.3 µg/g、肝臓から 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、脂肪、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。

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

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 の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、水酸化による F 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）

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

矮性のりんご(品種: Red Delicious) 24 本に、[phe-¹⁴C]メチオカルブを、シリンジを用いて 1.01 μg ai/μL となるように木部に単回処理あるいは同用量を 2 週間ごとに計 8 回処理された。単回処理群では、処理日、処理 4、29、36 及び 43 日後に果実が収穫され、複数回処理群では、最終処理 7 及び 14 日後に果実が収穫され、植物体内運命試験が実施された。

単回処理群では、果実表面から初回処理日に総処理放射能 (TAR) の 93%TAR、43 日後に 19%TAR 回収された。果皮からは 29 日後に最高 8.2%TAR、さらにその有機溶媒可溶性画分として処理日に 98%TAR 認められたが、43 日後には 36%TRR に減少した。また、水溶性画分には、4 日後に 18%TRR 認められたが、43 日後には 54%TRR へと増加した。果肉における残留放射能は、処理直後に 0.04%TAR 認められ、29 日後には 16%TAR に達した後、徐々に減少した。主要成分は、親化合物、C 及び D であった。

複数回処理群では、最終処理 7 日後の果実で 8.04 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%は水溶性であった。主要成分として親化合物が 61%TRR、C が 22%TRR、他に B、D 及び E が認められたが、いずれも 7%TRR 未満であった。14 日後に採取された果皮からは、主要成分として親化合物が 16%TAR、D が 1.4%TAR 認められた。

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 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 の生成であると考えられた。(参照 4)

(2) レタス及びトマト

レタス及びトマトの苗(品種不明)に[phe-¹⁴C]メチオカルブを 1.12 kg ai/ha 処理し、植物体内運命試験が実施された。

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 であったが、14 日後には 52%TAR に増加した。

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 が認められた。親化合物及びいずれの代謝物も 14 日後には 3%TAR 以下に減少した。

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。(参照 4)

(3) トマト

トマト苗（品種不明）を培養液中もしくは土壌で生育させ、第一果実の成熟期に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 1.12 kg ai/ha で培養液もしくは土壌に処理された。培養液処理群では処理 1 及び 7 日後、土壌処理群では処理 7、14、28 及び 56 日後に収穫され、植物体内運命試験が実施された。

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

土壌処理群では、処理 7 日後に 0.007 mg/kg 未満、14 日後に 0.022 mg/kg、28 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。（参照 4）

(4) 水稻

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 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。

単回処理群及び 2 回処理群のいずれにおいても主要代謝物は D で、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、C の抱合体が 8~11%TRR、E の抱合体が 3~5%TRR 認められた。

水稻における主要代謝経路はりんごと同様であった。（参照 4）

3. 土壌中運命試験**(1) 好氣的土壌中運命試験①**

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

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 が試験終了時に 15%TRR 検出された。また、カルバマート部位の変化が認められた。非滅菌土壌を用いた試験のため、分解の要因として土壌微生物による分解が含まれると推察された。（参照 5）

(2) 好氣的土壌中運命試験②

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：pH 4.1~7.7、いずれも微生物活性維持のため、とうもろこしを 30℃で 6 週間栽培した土壌）に[$\text{car-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 10 mg/kg または 100 mg/kg となるように処理し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

カルバマート部位が CO_2 へと無機化される反応が認められた。この反応は、酸性土壌（壤土）で最も遅く（8%）、アルカリ性土壌（砂質埴壤土）で最も

速やかであった(99%)。中性土壌における推定半減期は約 1 カ月であった。

好氣的土壌中における主要分解経路は、アルカリ性土壌(砂質埴壤土)においては速やかな加水分解、酸性土壌(壤土)においては緩かな酸化が認められた。(参照 5)

(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

^{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、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、試験開始 14 日後には一部の土壌に pH 5 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壌中運命試験も合わせて実施された。

好氣的土壌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。

好氣的土壌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水酸化及びメチルチオ基の酸化による G 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 の生成であると考えられた。

嫌氣的土壌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)

(4) 嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メチオカルブを 2 mg/L となるように、グルコースを添加した池水で湛水した微砂質埴壤土(同じ池の底質)に添加し、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は 3 日以内であった。放射能は土壌相で多く見られ、試験 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 のみが認められた。(参照 5)

(5) 土壌表面光分解試験

^{14}C -メチオカルブ(溶媒:酢酸エチル)を滅菌した砂壤土表層(pH 6.6、有機物質含量 1.45%)に 9.1 mg/kg となるように添加し、自然太陽光下でインキュベーションして土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は光照射区で 28 日、暗所対照区では 81 日であった。

主要分解物である D は 30 日後に 23% TAR 認められた。D の自然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)

(6) 土壤吸脱着試験①

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。

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 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)

(7) 土壤吸脱着試験②

^{14}C -メチオカルブを用いて、4 種類の海外土壤(砂土、壤質砂土、微砂質壤土及び埴壤土)について土壤吸脱着試験が実施された。

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^{ads}_{OC} は 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数 K^{des}_{OC} は 680~1,550 であった。(参照 5)

(8) 土壤吸脱着試験(分解物 C)

分解物 C を用いて、4 種類のドイツ土壤(壤質砂土、砂土、微砂質壤土及び壤質埴土)について土壤吸脱着試験が実施された。

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^{ads}_{OC} は 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数 K^{des}_{OC} は 62~257 であった。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -メチオカルブを、10 mg/L の濃度で pH 5、7 及び 9 の各滅菌リン酸緩衝液に添加し、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された。

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 日であった。

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 C の生成が全ての条件で認められた。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

^{14}C -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、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て水中光分解試験が実施された。

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% TAR の残留が認められた。主要分解物は D と同定された。

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 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た。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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 に示されている。(参照 3、6)

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 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
		雄	雌	
経口	ラット 雄 1 または 3 匹	100	—	トラガカント・水
	ラット 雄 1、3 または 5 匹	100	—	トラガカント・水懸濁液
	SD ラット	130	135	EtOH・PG
	SD ラット 雌 25 匹	—	~100	EtOH・PG
	Wistar ラット 雄 10 匹	87	—	Tween 80・Tylose
	Sherman ラット 雌雄	70	60	ピーナッツ油
	SD ラット 雌雄各 4 匹	46 (非絶食)	47 ²⁾	EtOH・PG
		30 (絶食)		
SD ラット 雌 5 匹		—	49	PEG
		—	9	PEG
		—	22	EtOH・PG
		—	16	EtOH・PG

投与経路	動物種 性別・匹数 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
		雄	雌	
	SD ラット 雌 5 匹	—	57	PEG
		—	16	PEG
		—	31	EtOH・PG
		—	14	EtOH・PG
	ラット 雌雄各 10 匹	82.8	94.9	PEG
	SD ラット 雌雄各 5 匹	15	31	PEG
	SD ラット 雌雄各 10 匹	13	32	PEG
	SD ラット 雌雄各 10 匹	14	16	PEG
	SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	51 ²⁾	79 ²⁾	PEG
74.56 ²⁾		75.71 ²⁾	PEG	
10		10.85		
50.79 ²⁾		64.72 ²⁾		
10.75		14.14		
	42.55 ²⁾	41.3 ²⁾		
	SD ラット 雌雄各 5 または 10 匹	13.15	10.84	PEG
	ラット 雄 10 匹	33.2	—	PEG
		30.6	—	
		35	—	
		28	—	
		35.1	—	
	ラット 雌雄各 10 匹	22	24	PEG
	SD ラット 雌雄各 10 匹	33	47	Carbowax
	ラット 雄 10 匹	22.1	—	PEG
	ラット 雄 5 または 10 匹	17	—	Cre. EL/水
	ラット 雄 5 匹	19	—	PEG
26		—	Cre. EL/水	
	マウス 雄 15 匹	52.3	—	水及び 有機溶媒
	ウサギ 2 匹	>25		不明
	モルモット 雄 4 匹	14.12	—	EtOH・PG
	モルモット 雄 4 匹	12.19	—	EtOH・PG
	モルモット 雄 25 匹	40	—	EtOH・PG
	モルモット 雌 5 匹	—	50~100	乳化剤・水

投与経路	動物種 性別・匹数 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
		雄	雌	
	ビーグル犬 雌 1 または 2 匹	≤25		乳化剤・水
	雑種犬 雌雄各 2 匹	~25.4		ゼラチンカプセル
経皮	ラット	>1,000		Oil
	SD ラット 雄 10 匹	>200	—	EtOH・PG
	SD ラット 雌 10 匹	—	>300	EtOH
	Wistar ラット 雄 5 匹	350~400	—	イソプロパノール
	Sherman ラット 雌雄	>2,000	>2,000	キシレン
	ラット 雄 5 匹	>500	—	PEG
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	PEG
	NZW ウサギ 雌雄各 4 匹	>2,000	>2,000	生理食塩水
腹腔	マウス 雌雄各 40 匹	6	5.5	EtOH・PG
	SD ラット 雌雄各 40 匹	35	30	
	SD ラット 雌	—	25	EtOH・PG
	ラット 3 匹	100		トラガカント・水
	ラット 3 または 5 匹	100		トラガカント・水
	Wistar ラット 雄 5 匹	43	—	Tween 80-tylose
	モルモット 雄 30 匹	17		不明
吸入	Carworth マウス 雌 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		
		—	>39	EtOH
	SD ラット 雌雄各 4 匹	>20,000 ³⁾	>20,000 ³⁾	不明
	SD ラット 雌 10 匹		>39	EtOH
	ラット 雄 20 匹	>450 ³⁾		アルコール:PEG= 1:1
>397				
Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>322	>322	EtOH:PEG =1:1	

投与経路	動物種 性別・匹数 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		溶媒
		雄	雌	
	SD ラット 雌雄 10 匹	585	433	不明
	SD ラット 雌雄 10 匹	1,208 ³⁾	1,144 ³⁾	不明

1) 系統、雌雄及び匹数のうち記載のないものは不明、2)非絶食、3)1時間暴露、
 - : 該当なし、EtOH : エタノール、PEG : PEG 400、PG : PG 400、Cre. : クレモホア、

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 に示されている。(参照 3、6)

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
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌 4 匹	—	>1,000	PG/EtOH
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
		SD ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
C	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000		PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン
D	経口	ラット 10 匹	42.9		PEG
		SD ラット 雌雄各 5 匹	9	7	PEG
		SD ラット 雌雄各 10 匹	6	8	PEG
E	経口	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	EtOH/PEG
		ラット 10 匹	>1,000	—	PEG
	経皮	ラット 雄 4 匹	>1,000	—	キシレン

F	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>112	>112	Carbowax
G	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>160	>160	Carbowax
H	経口	ラット 10 匹	>1,000		PEG
I	経口	SD ラット 雌雄 10 匹	>112	>112	Carbowax

* : 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、
EtOH : エタノール、PEG : PEG 400、PG : PG 400、NS : 記載なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) <参考データ>

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 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 (375 mg/kg 体重、溶媒 : ラッカセイ油) 投与する群 (5 羽) を設けた。陰性対照群は設けなかった。

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) 及び投与 1 日目に嗜眠が認められた。その後 2 羽が死亡 (時期不明) 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。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、陽性対照群では、不安定歩行、運動失調及び跛行等の遅発性神経毒性の症状が、投与 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。

剖検において、肉眼的病変は認められなかった。

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織に血管周囲性円形細胞浸潤 (軽微) が認められた。陰性対照群のデータが入手できなかったため、この病変の意義は不明であった。陽性対照群においては、5 羽のうち 4 羽に坐骨神経における神経線維の微小な変性、ミエリン鞘の空胞状拡張、シュワン細胞増殖、好酸性小体の形成及び血管周囲性円形細胞浸潤が認められた。

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、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験ならびにラット、ウサギ (系統不明) 及び 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認められなかった。(参照 3、6)

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 27 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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 体重) 投与による 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、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し、赤血球 ChE を測定した。

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、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作動性症状は認められず、体重増加量も正常であった。

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。(参照 3)

(2) 4 週間亜急性毒性試験② (ラット)

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。

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、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、投与期間中赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(3) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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) 投与による 16 週 (112 日) 間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄いずれの投与群においても、脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。その他の検査項目 (一般状態、体重値、摂餌量、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査所見) においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 50 ppm (雌雄 : 5.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

(4) 60 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>

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。

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及び顎下腺 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、本試験の信頼性は低いと考えられた。（参照 3）

（5）3 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入〔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〕暴露による 3 週間亜急性吸入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 暴露群において、筋肉の震えが暴露 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、暴露 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 以上暴露群の雄及び 96 mg/m³ 暴露群の雌で脳 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 以上暴露群の雄及び 96 mg/m³ 暴露群の雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 6 mg/m³、雌で 23 mg/m³ であると考えられた。（参照 3、6）

（6）14 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）＜参考データ＞

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 体重/日）投与による 14 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

なお、本試験においては ChE 活性は測定されていない。

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、雌雄とも無毒性量は本試験の最高用量 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実施されていないので、本試験の信頼性は低いと考えられた。（参照 3、6）

(7) 21 日間亜急性経皮毒性試験① (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、60、150 及び 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 日間亜急性経皮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 3 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、375 mg/kg 体重/日投与群雄及び 150 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 60 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

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	150 mg/kg 体重/日以下毒性所見 なし	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
60 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験② (ウサギ) <参考データ>

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。赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験は、[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)

(9) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (原体及び代謝物 D)

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。

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、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。0.5 mg/kg 体重/日投与群では、赤血球 ChE 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 分後の赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた (投与 1、3 及び 4 週時)。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。

脳 ChE 活性については測定されていない。

本試験において、メチオカルブの 2.0 mg/kg 体重/日投与群及び代謝物 D の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量はメチオカルブ投与群で 0.5 mg/kg 体重/日、代謝物 D 投与群で 0.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット) <参考データ>

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、これらの変化は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ですが、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)

(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 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。

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 (雌雄不明) が認められた。

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は不適切であると考えられた。(参照 3)

(3) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、15/5、60 及び 240 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 活性阻害が認められたので、投与 3 週間からは 5 ppm 添加飼料を与えた。

赤血球及び脳 ChE 測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、240 ppm 投与群の雌雄で軽度の後肢麻痺、振戦、片方ま

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

たは両後肢の麻痺、注意力低下及び嘔吐が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雌雄：2.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

(4) 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) <参考データ>

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 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。

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) が認められた。

剖検時、0 ppm 投与群の雌以外の試験群において、肺の肝変化及び化膿性肺炎が、水腫及び膿瘍の形成を伴って認められ、病理組織学的に気管支肺炎と判断された。これらは、このラットコロニーに固有のウィルス性肺炎の結果生じた病変であると考えられた。また、100 ppm 投与群の雌以外の対照群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。これらの変化も検体投与の影響とは考えられなかった。

赤血球及び脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌で顎下腺 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 50 ppm (約 5 mg/kg 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、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3)

(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、67、200 及び 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄において、赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、いずれの検査値も 20%未満であった。脳 ChE 活性については、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球数減少及び網状赤血球数増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 67 ppm (雄：3.27 mg/kg 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)

表 4 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 ・ T.Bil 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少、網状赤血球数増加
67 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 2 年間発がん性試験 (マウス)

BOR : CFW1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、67、200 及び 600 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、試験終了時の雄の死亡率は、用量依存性はないものの、200 及び 67 ppm 投与群で対照群に比して有意に高かった。また、雌におい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なかった。

200 ppm 以上投与群の雌雄で ALT の増加、67 ppm 以上投与群の雌で WBC の増加が認められた。

脳 ChE 活性測定の結果、検体投与の影響は認められなかった。赤血球 ChE 活性は測定されていない。

本試験における無毒性量は、雄で 67 ppm (14.6 mg/kg 体重/日)、雌で 67 ppm (19.8 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。(参照)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

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

300 ppm 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、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、統計学的有意差はなく、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

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、本試験の最高用量 300 ppm (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かった。(参照 3、6)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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、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、発生毒性試験が実施された。

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 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 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、6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ①) <参考データ>

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、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC 及び 0.5%Tween 80 を含む蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

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、虚脱) が、同群の胎児に肝臓の退色斑 (9.2%) が認められた。この退色斑の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るデータは示されていない。

試験期間中切迫と殺または死亡した動物 16 匹 (0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 6、4、3 及び 3 匹) のうち、8 匹において、剖検時呼吸器系の感染症、胃腸障害または気管内誤投与が認められた。しかし、検体投与の影響は認められず、繁殖能に関する検査項目においても群間に有意差は認められなかった。

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、胎児に肝臓の退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 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ②)

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、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%クレモホア水溶液) 投与 (6 時間/日) して、発生毒性試験が実施された。

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られた。胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重が、50 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢趾節骨の骨化遅延が認められた。

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、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

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。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

1 3. 遺伝毒性試験

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、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(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。

試験結果は表 5 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、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、6)

表 5 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/プレート (-/+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	4~2,500 µg/プレート(-/+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20~12,500 µg/プレート (-/+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞(CHO-WBL)	9.94~100 µg/mL (+S9) 98.4~508 µg/mL(+S9) 4.92~50.8 µg/mL (-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 (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

1 4. 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)

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実施され、検体投与により脱髄が生じるか病理組織学的に検討された。

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)

(2) 免疫毒性試験 (*in vitro*)

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、ヒトーリコンビナント IL2 及びメチオカルブ (原体 : 0、0.5、5.0 及び 50 μ M、: 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 μ M 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。(参照 3)

(3) 皮膚刺激性試験 (ヒト)

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。

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 24 時間貼付した。

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) の皮膚反応に対する影響について言及できず、本試験の信頼性は低いと考えられた。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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 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。いずれの動物においても代謝物として B、C 及び E 等が認められた。

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。

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 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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

マウスを用いた 2 年間発がん性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量における白血球の増加は軽度であることから、無毒性量は最小毒性量 (19.8 mg/kg 体重/日) 付近であると考えられた。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.024 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)	2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

【西川委員より】

ラット 4 週間試験での NOAEL0.5 mg/kg 体重/日を採用しなかった理由を記載すべき

です。

【事務局より】(追加理由の文案)

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量で認められた赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)は、投与第1週時のみであったこと、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の試験においては、より高い用量で無毒性量が求められていることから、ラットにおける無毒性量は 3.27 mg/kg 体重/日と考えられた。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 9 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			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 雌雄：血漿、赤血球及 び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雄：3 雌：3 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)
	4 週間 亜急性 毒性試験	0、0.5、2.0 (雌のみ)		雌：0.5 雌：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雌：0.5 雌：赤血球 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)	雌雄：RBC 減少及び 網状赤血球数増加等 (発がん性は認められ ない)
3 世代 繁殖試験	0、30、100、300 ppm	親動物及び児動物 30	親動物及び児動物 30	親動物及び児動物 30	
	0、3、10、30	親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	
発生毒性 試験	0、1、3、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：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：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)	
マウス	2 年間 発がん性 試験	0、67、200、600 ppm	雄：— 雌：—	雄：— 雌：—	雄：14.6 雌：—
		雄：0、14.6、42.8、132 雌：0、19.8、57.0、173	雄：MCHC 増加 雌：WBC 増加 (発がん性は認められ ない)	雄：MCHC 増加 雌：WBC 増加 (発がん性は認められ ない)	雄：ALT 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②	0、10、50、250	母動物：50 胎 児：50 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)	母動物：50 胎 児：10 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)	母動物：50 胎 児：10 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)

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
イヌ	2年間 慢性毒性 試験	0、15/5、60、240 ppm	雄：1.5 雌：1.5	雄：0.2 雌：0.2	雄：2.4 雌：2.4
		0、0.6/0.2、2.4、9.6	雌雄：症状（軽度の後肢麻痺、振戦、注意力低下、嘔吐）	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）	雌雄：後肢麻痺、振戦、注意力低下及び嘔吐
ADI(cRfD)			NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：0.2 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：2.4 SF：100 ADI：0.024
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

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

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<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 <i>N</i> -methylcarbamate
E	methiocarb phenol sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenol
F	hydroxy methiocarb	3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenyl <i>N</i> -hydroxymethyl carbamate
G	hydroxy methiocarb sulfoxide	3,5-dimethyl-4-(methylsulfinyl)phenyl <i>N</i> -hydroxymethyl carbamate
H	methiocarb sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl methylcarbamate
I	hydroxymethol methiocarb sulfone	3,5-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl <i>N</i> -hydroxymethyl carbamate

＜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
Cre.	クレモホア
EtOH	エタノール
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEG	ポリエチレングリコール
PG	プロピレングリコール
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TRR	総残留放射能
WBC	白血球

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について
（URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-methiocarb-190206.pdf>)
3. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing Methiocarb and their Associatec Labels, Part A-D (2005)
4. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing Methiocarb and their Associatec Labels, Part C:Residues (2005)
5. Australia APVMA (Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority) : The Reconsideration of Methiocarb, Registrations of Products containing Methiocarb and their Associatec Labels , Part D:Environmental (2005)
6. JMPR : Methiocarb (1998)
7. 第 177 回食品安全委員会
（URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai177/index.html>)
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
（URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai26/index.html)
9. 第 49 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html)