



府 食 第 536 号  
平成 23 年 7 月 12 日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

農薬専門調査会

座 長 納屋 聖人

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアルジカルブに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

アルジカルブ

2011年7月

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    | 5  |
| ○ 要約                      | 8  |
| <br>                      |    |
| I. 評価対象農薬の概要              | 9  |
| 1. 用途                     | 9  |
| 2. 有効成分の一般名               | 9  |
| 3. 化学名                    | 9  |
| 4. 分子式                    | 9  |
| 5. 分子量                    | 9  |
| 6. 構造式                    | 9  |
| 7. 開発の経緯                  | 9  |
| <br>                      |    |
| II. 安全性に係る試験の概要           | 11 |
| 1. 動物体内運命試験               | 11 |
| (1) ラット①                  | 11 |
| (2) ラット②                  | 12 |
| (3) ラット③                  | 12 |
| (4) イヌ                    | 13 |
| (5) ヤギ                    | 13 |
| (6) 乳牛①                   | 13 |
| (7) 乳牛②                   | 14 |
| (8) in vitro 代謝試験         | 15 |
| (9) 代謝物 B (ラット)           | 15 |
| (10) 代謝物 B 及び D の混合物 (乳牛) | 15 |
| (11) 代謝物 I (ラット)          | 16 |
| 2. 植物体内運命試験               | 16 |
| (1) ばれいしょ                 | 16 |
| (2) てんさい                  | 16 |
| (3) わた                    | 17 |
| (4) らっかせい                 | 17 |
| 3. 土壌中運命試験                | 17 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験①           | 17 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験②           | 18 |
| (3) 好氣的土壌中運命試験③           | 18 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| (4) 好氣的土壤中運命試験④               | 18 |
| (5) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験           | 18 |
| (6) 土壤表面光分解試験                 | 19 |
| (7) 土壤吸着試験                    | 19 |
| (8) 土壤溶脱試験                    | 19 |
| 4. 水中運命試験                     | 19 |
| (1) 加水分解試験①                   | 19 |
| (2) 加水分解試験②                   | 20 |
| (3) 水中光分解試験                   | 20 |
| (4) 好氣的水中運命試験                 | 20 |
| (5) 嫌氣的水中運命試験                 | 20 |
| 5. 土壤残留試験                     | 20 |
| 6. 作物残留試験                     | 21 |
| 7. 一般薬理試験                     | 21 |
| 8. 急性毒性試験                     | 21 |
| (1) 急性毒性試験                    | 21 |
| (2) 急性神経毒性試験(ラット)             | 22 |
| (3) 急性毒性試験(ヒト)①               | 23 |
| (4) 急性毒性試験(ヒト)②               | 23 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験       | 24 |
| 10. 亜急性毒性試験                   | 25 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)          | 25 |
| (2) 5週間亜急性毒性試験(イヌ)            | 25 |
| (3) 100日間亜急性毒性試験(イヌ)          | 25 |
| (4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)        | 25 |
| (5) 30日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)    | 26 |
| (6) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験(ラット)     | 26 |
| (7) 代謝物Bの90日間亜急性毒性試験(イヌ)      | 26 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験            | 27 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)             | 27 |
| (2) 2年間慢性毒性試験(ラット)①           | 27 |
| (3) 2年間慢性毒性試験(ラット)②           | 27 |
| (4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)＜参考データ＞      | 27 |
| (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)     | 28 |
| (6) 2年間発がん性試験(ラット)            | 28 |
| (7) 18か月間発がん性試験(マウス)①　＜参考データ＞ | 28 |
| (8) 18か月間発がん性試験(マウス)②         | 29 |
| (9) 18か月間発がん性試験における腫瘍発生頻度の再評価 | 29 |

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| (10) 2年間発がん性試験(マウス) .....              | 30 |
| (11) 28か月間経皮発がん性試験(マウス) .....          | 30 |
| (12) 代謝物Bを用いた6か月間慢性毒性試験(ラット) .....     | 30 |
| (13) 代謝物Bを用いた2年間慢性毒性試験(ラット) .....      | 31 |
| (14) 代謝物B及びDの混合物を用いた2年間慢性毒性試験(ラット) ... | 31 |
| 12. 生殖発生毒性試験.....                      | 31 |
| (1) 3世代繁殖試験(ラット)① <参考データ> .....        | 31 |
| (2) 3世代繁殖試験(ラット)② .....                | 31 |
| (3) 2世代繁殖試験(ラット) .....                 | 32 |
| (4) 発生毒性試験(ラット)① .....                 | 33 |
| (5) 発生毒性試験(ラット)② <参考データ> .....         | 34 |
| (6) 発生毒性試験(ウサギ) .....                  | 34 |
| (7) 発達神経毒性試験(ラット) .....                | 34 |
| 13. 遺伝毒性試験.....                        | 35 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 .....                      | 37 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....                  | 43 |
| ・別紙2: 検査値等略称 .....                     | 44 |
| ・参照 .....                              | 45 |

## ＜審議の経緯＞

### －清涼飲料水関係－

|        |      |      |                                                            |
|--------|------|------|------------------------------------------------------------|
| 2003 年 | 7 月  | 1 日  | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号） |
| 2003 年 | 7 月  | 3 日  | 関係書類の接受（参照 1）                                              |
| 2003 年 | 7 月  | 18 日 | 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）                                       |
| 2003 年 | 10 月 | 8 日  | 追加資料受理（参照 2）<br>（アルジカルブを含む要請対象 93 農薬を特定）                   |
| 2003 年 | 10 月 | 27 日 | 第 1 回農薬専門調査会                                               |
| 2004 年 | 1 月  | 28 日 | 第 6 回農薬専門調査会                                               |
| 2005 年 | 1 月  | 12 日 | 第 22 回農薬専門調査会                                              |

### －残留基準設定関係－

|        |      |      |                                                                          |
|--------|------|------|--------------------------------------------------------------------------|
| 2005 年 | 11 月 | 29 日 | 残留農薬基準告示（参照 3）                                                           |
| 2007 年 | 8 月  | 21 日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0821004 号）、関係書類の接受（参照 4～12、14） |
| 2007 年 | 8 月  | 23 日 | 第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）                                                   |
| 2009 年 | 2 月  | 13 日 | 第 29 回農薬専門調査会総合評価第一部会                                                    |
| 2009 年 | 4 月  | 22 日 | 第 50 回農薬専門調査会幹事会                                                         |
| 2009 年 | 6 月  | 25 日 | 第 291 回食品安全委員会（報告）                                                       |
| 2009 年 | 6 月  | 25 日 | から 7 月 24 日まで 国民からの御意見・情報の募集                                             |
| 2010 年 | 9 月  | 1 日  | 追加資料受理（参照 15）                                                            |
| 2011 年 | 4 月  | 15 日 | 第 71 回農薬専門調査会幹事会                                                         |
| 2011 年 | 5 月  | 13 日 | 第 72 回農薬専門調査会幹事会                                                         |
| 2011 年 | 6 月  | 22 日 | 第 73 回農薬専門調査会幹事会                                                         |
| 2011 年 | 7 月  | 12 日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告                                                 |

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

| （2006 年 6 月 30 日まで） | （2006 年 12 月 20 日まで） | （2009 年 6 月 30 日まで） |
|---------------------|----------------------|---------------------|
| 寺田雅昭（委員長）           | 寺田雅昭（委員長）            | 見上 彪（委員長）           |
| 寺尾允男（委員長代理）         | 見上 彪（委員長代理）          | 小泉直子（委員長代理*）        |
| 小泉直子                | 小泉直子                 | 長尾 拓                |
| 坂本元子                | 長尾 拓                 | 野村一正                |
| 中村靖彦                | 野村一正                 | 畑江敬子                |
| 本間清一                | 畑江敬子                 | 廣瀬雅雄**              |
| 見上 彪                | 本間清一                 | 本間清一                |

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009 年 7 月 9 日から

(2011 年 1 月 7 日から)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

|             |       |
|-------------|-------|
| 鈴木勝士 (座長)   | 小澤正吾  |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 高木篤也  |
| 石井康雄        | 武田明治  |
| 江馬 眞        | 津田修治* |
| 太田敏博        | 津田洋幸  |

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

|             |      |
|-------------|------|
| 鈴木勝士 (座長)   | 三枝順三 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 佐々木有 |
| 赤池昭紀        | 高木篤也 |
| 石井康雄        | 玉井郁巳 |
| 泉 啓介        | 田村廣人 |
| 上路雅子        | 津田修治 |
| 臼井健二        | 津田洋幸 |
| 江馬 眞        | 出川雅邦 |
| 大澤貫寿        | 長尾哲二 |
| 太田敏博        | 中澤憲一 |
| 大谷 浩        | 納屋聖人 |
| 小澤正吾        | 成瀬一郎 |
| 小林裕子        | 布柴達男 |

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

|             |           |
|-------------|-----------|
| 鈴木勝士 (座長)   | 三枝順三      |
| 林 眞 (座長代理*) | 佐々木有      |
| 赤池昭紀        | 代田眞理子**** |
| 石井康雄        | 高木篤也      |
| 泉 啓介        | 玉井郁巳      |

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明

上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007 年 4 月 11 日から

\*\* : 2007 年 4 月 25 日から

\*\*\* : 2007 年 6 月 30 日まで

\*\*\*\* : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

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

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

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

\*\* : 2009 年 4 月 10 日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

(2010 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦



小林裕子  
三枝順三

根本信雄  
八田稔久

吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011 年 3 月 1 日まで

\*\* : 2011 年 3 月 1 日から

## 要 約

カーバメイト系殺虫剤である「アルジカルブ」(CAS No.116-06-3)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、各種資料(JMPR、米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ヤギ及び乳牛)、植物体内運命(ばれいしょ、てんさい、わた及びらっかせい)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ、モルモット及びヒト)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びニワトリ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、アルジカルブ投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量の最小値は、ヒトの急性毒性試験(二重盲検試験)における女性の最小毒性量 0.025 mg/kg であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アルジカルブ

英名：aldicarb (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-メチル 2-(メチルチオ)プロピオンアルデヒド  
*O*-メチルカルバモイルオキシム

英名：2-methyl-2-(methylthio)propionaldehyde  
*O*-methylcarbamoyloxime

CAS (No. 116-06-3)

和名：2-メチル-2-(メチルチオ)プロパナル *O*-  
[(メチルアミノ)カルボニル]オキシム

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

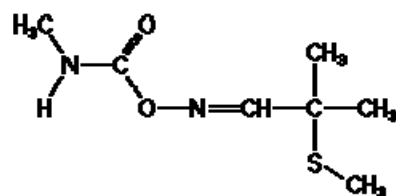
### 4. 分子式

$C_7H_{14}N_2O_2S$

### 5. 分子量

190.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アルジカルブは、ユニオン・カーバイド社（現 バイエルクロップサイエンス社）により開発された、コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害作用を有するカーバメイト系殺虫剤である。浸透移行型土壌処理殺虫剤で、根から速やかに吸収された後、求頂的に移行する。

我が国での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（1992 及び 2002 年）、米国資料（2002、2005 及び 2007 年）及び豪州資料（2001 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 4～12）

各種運命試験[II. 1～4]に用いたアルジカルブ及び代謝物の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はアルジカルブに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

| 略称                           | 標識位置                                               |
|------------------------------|----------------------------------------------------|
| [sme- <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 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) 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]アルジカルブ又は[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。

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]アルジカルブの投与後 4 日における総回収放射能は、それぞれ総投与放射能（TAR）の 95 及び 96% で、そのうち約 90%が投与後 24 時間で回収された。[nme-<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。

[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%）及び E（31～33%）であり、

その他に F (2～4.3%) 及び C (0～1.0%) が検出された。(参照 11)

表 1 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

## (2) 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]アルジカルブ又は[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からは B (19%) 及び D (0.3%) が検出された。(参照 11)

表 2 投与後 24 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

／：測定せず

## (3) 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 が尿中に排泄され、糞中には投与後 24 時間で 3%TAR、投与後 4 日で

<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)。

7%TAR排泄された。投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄されたが、少量の体内残留放射能は尿中に緩慢に排泄され、尿中から放射能が消失したのは投与 24 日後であった。投与放射能は多くの組織に広く分布したが、組織中残留放射能濃度はいずれも低かった。

投与後 24 時間における尿中の主要代謝物は、B（回収放射能の 32%）及び E（15%）であった。その他に少量の D、G 及び H（1～6%）、並びに親化合物、C 及び未知物質 A（1%未満）が認められた。投与後 24 時間における糞中では親化合物（回収放射能の 39%）及び B（22%）、並びに少量の D、E、F 及び G（1.5～7%）が検出された。（参照 11）

#### （４）イヌ

ビーグル犬（雌 3 匹）に、非標識アルジカルブを 0.75 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間、投与 21 日目に[sme-<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 11）

#### （５）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 11）

#### （６）乳牛①

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

量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間で 83%TAR、投与後 540 時間で 90%TAR が排泄された。糞及び乳汁中への排泄量は 3%TAR であった。

投与 3 時間後の尿中の主要代謝物は B(回収放射能の 58%)及び E(26%)で、その他に D、F 及び G (2~5%) が検出された。投与後 24 時間では、代謝物 H が回収放射能の 33%を占めた。

乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 3 時間後の 0.062 µg/g であった。乳汁中の主要代謝物は E (回収放射能の 34%)、G (28%) 及び B (16%) であり、その他に C、D、F 及び H (1~6%) が認められた。投与 96 時間後以降の乳汁中では H と 1 種の未知物質のみが検出された。

糞中では親化合物の他に B、C、D、E 及び H が同定された。糞中の主要成分は親化合物 (投与 24 時間後で 31%) であったが、代謝物 H は持続的に検出され、投与 36 及び 48 時間後でそれぞれ 35 及び 57%を占めた。

投与 3 時間後に採取した乳汁を濃縮し、ラット (系統不明、2 匹) に 3.5 mL/日 (アルジカルブ 1 µg に相当) の用量で 9 日間強制経口投与して、尿中排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

投与期間中におけるラットの尿中排泄量は 90%TAR、投与終了後 5 日までの排泄量は 96%TAR であった。投与期間初期の尿中の主要代謝物は B、E 及び G であり、その他に、乳牛の乳汁中では認められなかった未同定物質が 1 種が検出された。投与終了後のラットの尿中においても、代謝物 H は持続的に検出された (投与終了後 2~5 日で 37%)。(参照 11)

## (7) 乳牛②

ホルスタイン種の泌乳牛 (3 頭) に、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを 0.006、0.027、又は 0.052 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中であり、投与開始後 1 日で 70%TAR、14 日で 90%TAR が排泄された。糞中排泄量は 0.5~3.5%TAR、乳汁中排泄量は 0.9~1.3%TAR であった。

尿中及び乳汁中の主要代謝物のプロフィールは単回投与[1. (6)]の場合と同様で、B、D、E、F、G 及び H が検出された。

乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、0.052 mg/kg 体重/日投与群の投与開始後 1 日における 0.0153 µg/g であった。組織中残留放射能濃度は、0.052 mg/kg 体重/日投与群の肝臓で 0.163 µg/g、肺で 0.035 µg/g、胆汁及び腎臓で 0.016 µg/g であり、その他の組織では検出限界の 3 倍を超える濃度の放射能は検出されなかった。(参照 11)



## (8) in vitro 代謝試験

マウスの肝臓及び腎臓のフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) を用いて、アルジカルブのスルホキシド化の最大代謝速度 ( $V_{\max}$ ) 及びミカエリス定数 ( $K_m$ ) が求められ、肝臓及び腎臓における  $V_{\max}$  (nmol NADPH/min/mg) はそれぞれ 710 及び 830、 $K_m$  ( $\mu\text{M}$ ) 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  $V_{\max}$  ( $\mu\text{mol/min/mg protein}$ ) 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 11)

## (9) 代謝物 B (ラット)

雌ラット (系統、匹数不明) に、[car- $^{14}\text{C}$ ]代謝物 B 又は  $^{35}\text{S}$ -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、[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 日で回収放射能の 12% 検出された未知物質 B (カーバメイトと推定される) は、親化合物投与群の尿中では検出されなかった。(参照 11)

表 3 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

## (10) 代謝物 B 及び D の混合物 (乳牛)

ホルスタイン種の泌乳牛 (2 頭) に、代謝物 B 及び D の等量混合物を 1、3 又は 5 ppm の用量で混餌投与 (1 ppm を 10 日間、次いで 3 ppm を 9 日間、その後は 5 ppm を 13 又は 27 日間) して、動物体内運命試験が実施された。

1 ppm 投与時には乳汁に代謝物 D は検出されなかった。3 又は 5 ppm 投与時には、乳汁中の代謝物 D の平均濃度はそれぞれ 0.0036 又は 0.006 µg/g であった。肝臓中の代謝物 D の濃度は検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 11)

### (11) 代謝物 I (ラット)

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 体重に相当) の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 4 日で、尿中 (ケージ洗浄液を含む) に 61~87%TRR が排泄され、その大部分 (37~61%) が投与後 1 日で排泄された。尿中の主要代謝物は G (回収放射能の 86%) 及び H (10%) であった。(参照 11)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ばれいしょ

圃場栽培のばれいしょに、[sme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを 3,400 g ai/ha の用量で植え付け時に畝土に処理し、処理 60 及び 90 日後の茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ茎葉及び塊茎における主要代謝物は表 4 に示されている。

いずれの試料においても親化合物は検出されず、主要代謝物として B、D、E 及び F が認められた。水溶性画分には茎葉で 1.30~1.81 mg/kg [総残留放射能 (TRR) の 27.2~29.8%]、塊茎で 0.42~0.52 mg/kg (30.7~65.7%TRR) が検出され、主要代謝物は J 及び K であった。(参照 10)

表 4 ばれいしょ茎葉及び塊茎における主要代謝物

| 主要代謝物 | 処理 60 日後 |       |      |       | 処理 90 日後 |       |      |       |
|-------|----------|-------|------|-------|----------|-------|------|-------|
|       | 茎葉       |       | 塊茎   |       | 茎葉       |       | 塊茎   |       |
|       | %TRR     | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR     | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| B     | 22.9     | 1.5   | 33.4 | 0.46  | 6.6      | 0.29  | 4.6  | 0.03  |
| D     | 43.9     | 2.9   | 30.0 | 0.42  | 55.9     | 2.5   | 10.1 | 0.08  |
| E     | 0.9      | 0.06  | 1.6  | 0.02  | 1.1      | 0.05  | 11.3 | 0.09  |
| F     | 1.6      | 0.1   | 4.0  | 0.06  | 4.0      | 0.18  | 8.0  | 0.06  |

### (2) てんさい

[sme-<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主要代謝物は B 及び D であり、散布 90~140 日後で 9.8~30.8%TRR 検出された。親化合物は検出されなかった。なお、回収放射能の最高 74%が水溶性画分に分布していたが代謝物の同定はされなかった。(参照 10)

### (3) わた

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

茎葉において、単回処理で親化合物は処理 9～37 日後まで検出された（0.4～2.2 mg/kg）が、その後は検出されなかった（0.1 mg/kg 未満）。茎葉中の主要代謝物は B 及び D であり、最高値はそれぞれ 148 mg/kg（処理 9 日後）及び 39.2 mg/kg（処理 22 日後）であった。また、追加処理により、親化合物は 65～72 日後に 0.1～0.2 mg/kg 検出され、主要代謝物の B 及び D の最高値はそれぞれ処理 86 日後の 25.5 及び 16.2 mg/kg であった。その他に E、F、G、H 及び K が少量検出された。なお、ガラス温室で別途実施された試験において、水溶性画分の主要代謝物として J がグルコシド抱合体で認められた。（参照 10）

### (4) らっかせい

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

処理 98 日後のらっかせいにおける主要代謝物は表 5 に示されている。

いずれの試料においても親化合物は検出されなかった。各部からの回収放射能の主要成分は B、D 及び K であり、いずれも最大値は茎葉で認められた。その他に E、F、G 及び H が少量検出された。（参照 10）

表 5 処理 98 日後のらっかせいにおける主要代謝物

| 主要代謝物 | 茎葉   |       | 根部   |       | 種子   |       | 殻    |       | 子房柄  |       |
|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
|       | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| B     | 5.3  | 0.19  | 4.0  | 0.04  | 1.7  | 0.01  | 3.2  | 0.02  | 2.6  | 0.02  |
| D     | 15.1 | 0.54  | 2.6  | 0.03  | 3.3  | 0.02  | 7.1  | 0.04  | 5.6  | 0.04  |
| K     | 6.7  | 0.24  | 1.2  | 0.01  | 1.1  | 0.01  | 2.5  | 0.01  | 3.1  | 0.02  |

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

埴壌土にアルジカルブを 0.05、0.2 又は 0.5 mg/kg の用量で処理し、23～32℃で 13 週間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中残留物（アルジカルブ、分解物 B 及び D）の濃度は、0.05 mg/kg 処理区では処理 5 週後で 0.005 mg/kg 未満に、0.5 mg/kg 処理区では 11

週後で 0.025 mg/kg に減少した。（参照 12）

## （２）好氣的土壤中運命試験②

中性（有機物含量 1%未満）又は pH 6.3（有機物含量 3.3%未満）の砂壤土に、[nme-<sup>14</sup>C]アルジカルブを処理し、5～15℃、湿度 5～15%で 130 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後の土壤試料において、総処理放射能（TAR）の約 20%の分解物 B が認められたが、この酸化反応は土壤中ではなく、抽出及び精製過程中に生じたものと考えられた。親化合物の半減期は 15℃、湿度 15%で 1 日以内であった。主要分解経路は、分解物 B（67～92%TAR）又は D（50～73%TAR）への酸化であり、高湿度ほど容易に分解された。（参照 12）

## （３）好氣的土壤中運命試験③

pH 5.4 及び 7.8 の 2 種類の埴土に、アルジカルブを 1 mg/g の用量で処理し、54 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は、pH 7.8 では湿度にかかわらず 23℃で 54 日を超えた。pH 5.4 では分解はより速やかであり、圃場の含水量相当で 28 日、乾燥土壌で 15 日であった。（参照 12）

## （４）好氣的土壤中運命試験④

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

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

## （５）好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

アルジカルブの放射性標識体を、2.7 mg/kg の用量でシルト質壤土（pH 5.4、有機炭素 0.7%）に処理し、22℃、好氣的条件下で 30 日間インキュベートした後カラムに移し、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下で 30 日間インキュベートした土壌中では、総残留量（親化合物、B 及び D）は 5%TAR 未満であった。さらに、好氣的条件下で 60 日間インキュベートした土壌では、残留量は 2.9%TAR に、嫌氣的条件下に移した土壌では 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 12)

#### (6) 土壌表面光分解試験

アルジカルブの放射性標識体を、10.7 mg/kg の用量で pH 6.2 の砂壤土に処理し、23~26℃で 5 日間キセノン光を照射(12 時間照射/日)して、土壌表面光分解試験が実施された。

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 46 時間であった。非滅菌土壌中では分解物 B、D、G、L 及び  $^{14}\text{CO}_2$  (4.4%TAR) 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 12)

#### (7) 土壌吸着試験

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が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 0.83~0.98、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 25~79 であった。(参照 12)

#### (8) 土壌溶脱試験

粒剤を砂質壤土及び黒泥土の土壌カラムに添加し、土壌溶脱試験が実施された。いずれの土壌においても、土壌及び溶出液からの回収放射能は少なく、砂質壤土で 0.24%TAR、黒泥土で 2.8%TAR であった。溶出液中の残留放射能濃度は、砂質壤土では処理後 2 週間で最高値を示したのに対し、黒泥土では、最初の 3 週間は残留放射能が検出されず、第 7 週で最高値を示した。

シルト質壤土及び腐植質砂土を用いた土壌溶脱試験が実施された。シルト質壤土では 16 日間で 72%TAR が、腐植質砂土では 10 日間で 20%TAR が溶出し、いずれの試験でも主要分解物は B で、さらに D も検出され、総量は 7 週間で 47~65%に達した。(参照 12)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

pH 6、7 及び 8 の蒸留水又は pH 7 の表層水に、アルジカルブを 0.5 mg/L 添加し、25℃で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

アルジカルブの分解は、蒸留水中で 10%、濾過した表層水(池水/湖水)中で 0~20%とわずかであり、半減期は算出できなかった。しかし、シルト又は泥を含んだ表層水中では分解が促進され、処理 25~30 日後にはアルジカルブは検出されず(2%未満)、推定半減期は 5~6 日であった。シルトから回収されたアルジカルブはごく微量(0.1 mg/kg 未満)で、分解

物は同定されなかった。（参照 12）

## （２）加水分解試験②

酸性から中性の滅菌緩衝液中で、アルジカルブは安定であったが、アルカリ性では主として分解物 C 及び I の誘導体に分解された。アルジカルブ、分解物 B 及び D の pH 9、25℃における推定半減期は、それぞれ 74.7、2.3 及び 0.9 日であった。池水又は湖水中では加水分解は底質によって促進され、推定半減期は 7～10 日であった。（参照 12）

## （３）水中光分解試験

紫外線（波長：290 nm）を照射した水溶液中におけるアルジカルブ及び分解物 D の推定半減期は、それぞれ 8～12 及び 36～38 日であった。分解物 B は波長 290 nm の紫外線照射に安定であった。（参照 12）

## （４）好気的水中運命試験

非滅菌の池水（pH 7.7）/底質（乾重量で 20%）系に、アルジカルブの放射性標識体を 10.4 mg/L の用量で添加し、25℃で 30 日間インキュベートして好気的水中運命試験が実施された。

池水/底質系における推定半減期は 8.6 時間であった。主要分解物は M であり、処理 50 時間後で 48.6% TAR に達した。30 日後には、M が 25.6% TAR、 $^{14}\text{CO}_2$  が 30% TAR、結合型残留物が 31% TAR 検出された。さらに、分解物 I、N 及び O も認められた。（参照 12）

## （５）嫌気的水中運命試験

池水及び壤質砂土を 4：1 で混合したもの（pH 5.4）に、アルジカルブの放射性標識体を 2 mg/L の用量で添加し、嫌気的条件下で 14 日間インキュベートして、嫌気的水中運命試験が実施された。

アルジカルブの推定半減期は 1.9 日であった。水相における主要分解物として I が最大 14.2% TAR（処理 10 日後）、C、N 及び O がそれぞれ約 2%（14 日後）検出された。土壌相における主要分解物も I であり、処理 14 日後で 2.7% TAR 検出された。その他に少量の B、E 及び H（いずれも 1% TAR 未満）が認められた。（参照 12）

## 5. 土壌残留試験

米国の圃場において土壌残留試験が実施された。アルジカルブ、分解物 B 及び D の推定半減期は、冬季の砂質壤土及び壤質砂土で 3.5 か月、春季の同土壌で 1.5～2 か月、夏季の土壌（土性不明）で 2～3 週間であった。（参照 12）

## 6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

アルジカルブ（原体）のラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 11）

表 6 急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種          | LD <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   |

代謝物 B、C 及び E~K の、ラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 11）

表 7 急性毒性試験概要（代謝物）

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種        | 性別 | LD <sub>50</sub><br>(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）

SD ラット（一群雌雄各 22 匹）を用いた単回経口（原体：0、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

0.5 mg/kg 体重投与群では、雌雄で体重増加量が減少し、機能観察総合検査（FOB）において振戦、流涙、流涎、体温低下、前肢及び後肢握力低下等の ChE 活性阻害による臨床症状が認められた。0.1 mg/kg 体重投与群では、前肢握力低下のみが観察された。

各投与群の投与 45 分後における ChE 活性阻害率は表 8 に示されている。全投与群の雌雄で血中 ChE 活性阻害が認められたが、神経系の病理組織学的変化はみられなかった。投与 8 時間後では投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、0.1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 6、11）

表 8 投与 45 分後における ChE 活性阻害率（%）

| 投与群     | 0.05 mg/kg 体重 |    | 0.1 mg/kg 体重 |      | 0.5 mg/kg 体重    |                  |
|---------|---------------|----|--------------|------|-----------------|------------------|
| 性別      | 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 <sup>+</sup> | 94 <sup>++</sup> |
| 赤血球 ChE | 5             | 9  | 47**         | 31   | 51**            | 54*              |

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Dunnett's test) ; <sup>+</sup> p<0.01、<sup>++</sup> p<0.001 (Dunn's test)



### (3) 急性毒性試験 (ヒト) ①

ヒトボランティア (一群男性 4 名) に、アルジカルブを 0.025、0.05 又は 0.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性毒性試験が実施された。

0.1 mg/kg 体重投与群では、全例に悪心、嘔吐、縮瞳、倦怠感等の臨床症状が観察された。これらの症状は 4 時間後にはみられなくなったが、倦怠感の消失にはさらに 2 時間を要した。全血 ChE 活性阻害は全投与群で認められた。0.025、0.05 及び 0.1 mg/kg 体重投与群の投与 1 及び 2 時間後における全血 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率は、投与 1 及び 2 時間後でそれぞれ 30～54、40～69 及び 46～80% であり、用量相関性がみられた。投与後 8 時間における尿中排泄率は投与量の 7.3～8.7% であった。

本試験において、全投与群で全血 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 4、11)

### (4) 急性毒性試験 (ヒト) ②

ヒトボランティア (男性のべ 44 名 (プラセボ群 16 名、0.01 mg/kg 体重投与群 8 名、0.025 mg/kg 体重投与群 8 名、0.05 mg/kg 体重投与群 8 名、0.075 mg/kg 体重投与群 4 名)、女性のべ 14 名 (プラセボ群 6 名、0.025 mg/kg 体重投与群 4 名、0.05 mg/kg 体重投与群 4 名))<sup>2</sup>に、アルジカルブ (男性: 0.01、0.025、0.05 又は 0.075 mg/kg 体重、女性: 0.025 及び 0.05 mg/kg 体重) を単回経口投与して、急性毒性試験 (二重盲検プラセボ対照試験) が実施された。

検体投与に関連した臨床症状は、0.075 mg/kg 体重投与群 (体重測定の際により実質投与量は 0.06 mg/kg 体重であった) の男性 1 例にみられた発汗亢進のみであった。

各投与群における血中 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率は表 9 に示されている。血漿及び赤血球 ChE 活性は、0.025 mg/kg 体重以上投与群で用量相関的に阻害された。投与前の値に対する阻害率は投与 1 時間後で最大となり、血漿 ChE では男性で 34～69%、女性で 49～67%、赤血球 ChE では男性で 14～38%、女性で 20～35% であった。血漿 ChE 活性は女性においてより強く阻害された。また、個別の女性 (二重盲検プラセボ群) の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率 (%) は表 10 に、個別の女性 (0.025 mg/kg 体重投与群) の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率 (%) は表 11 に示されている。

本試験において、0.05 mg/kg 体重以上投与群の男性及び 0.025 mg/kg

---

<sup>2</sup> 男性のうち 6 名、女性のうち 5 名は 2 セッション (原文) に参加

体重以上投与群の女性で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は男性で 0.025 mg/kg 体重、女性で 0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 4、7、11、15）

表 9 血中 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

| 検査時期     | 性別                | 男性   |       |      |       | 女性    |      |
|----------|-------------------|------|-------|------|-------|-------|------|
|          | 投与量<br>(mg/kg 体重) | 0.01 | 0.025 | 0.05 | 0.075 | 0.025 | 0.05 |
| 投与 1 時間後 | 血漿                | 12   | 34    | 54   | 69    | 49    | 67   |
|          | 赤血球               | 3    | 14    | 27   | 38    | 20    | 35   |
| 投与 2 時間後 | 血漿                | 10   | 30    | 49   | 59    | 38    | 59   |
|          | 赤血球               | 3    | 13    | 18   | 23    | 14    | 25   |
| 投与 4 時間後 | 血漿                | 4    | 15    | 27   | 34    | 19    | 32   |
|          | 赤血球               | 6    | 4     | 8    | 7     | 4     | 12   |
| 投与 8 時間後 | 血漿                | 4    | 5     | 7    | 9     | 2     | 9    |
|          | 赤血球               | 1    | 2     | 2    | -5    | 0     | 2    |

表 10 女性（二重盲検プラセボ群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

|                  |          | 女性     |        |        |        |        |        |        |
|------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                  | 検査時期     | No.47  | No.50  | No.51  | No.152 | No.155 | No.158 | 平均     |
| ChE 濃度<br>(IU/L) | 投与 0 時間後 | 12,420 | 12,228 | 10,710 | 10,590 | 12,327 | 12,978 | 11,876 |
|                  | 投与 1 時間後 | 12,105 | 11,670 | 10,620 | 10,986 | 11,682 | 9,747  | 11,135 |
| 阻害率(%)           |          | 3      | 5      | 1      | -4     | 5      | 25     | 6      |

表 11 女性（0.025mg/kg 体重投与群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）

|                  |          | 女性     |        |        |        |        |
|------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                  | 検査時期     | No.45  | No.48  | No.154 | No.157 | 平均     |
| ChE 濃度<br>(IU/L) | 投与 0 時間後 | 12,009 | 12,246 | 11,424 | 10,491 | 11,543 |
|                  | 投与 1 時間後 | 9,255  | 9,009  | 9,441  | 9,030  | 9,184  |
| 阻害率(%)           |          | 23     | 26     | 17     | 14     | 20     |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼において軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（modified Landstein 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 11）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

CFE ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.02、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率上昇及び体重増加量抑制、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

### (2) 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.35、0.7 及び 2 ppm）投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した影響として、2 ppm 投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2 ppm（雄：0.067 mg/kg 体重/日、雌：0.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7、11）

### (3) 100 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、0.2、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日）投与による 100 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

本試験において、0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度の臓器重量変化がみられ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 27 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で縮瞳並びに赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたため、無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。いずれの投与群にお

いても神経系の病理組織学的変化はみられなかった。（参照 6、7、11）

表 12 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群               | 雄                                                                                                                          | 雌                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.4 mg/kg 体重/日    | <ul style="list-style-type: none"> <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> |

#### （５）30 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（成鳥 6 羽）を用いた強制経口（原体：0、2.25 及び 4.5 mg/kg 体重/日）投与による 30 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与開始後 2～3 日において、急性毒性症状がみられたが、運動失調又は後肢脚弱のような遅発性神経毒性症状は認められなかった。（参照 4）

#### （６）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明）（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、0.0625、0.125、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各用量につき二群設定し、一群については、と殺 24 時間前に被験物質の投与を停止して基礎飼料を摂取させた。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。と殺 24 時間前に被験物質の投与を停止したラットでは、ChE 活性阻害は認められなかった。（参照 4、11）

#### （７）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、0.0625、0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与第 1 週に軽度の体重増加抑制がみられたが、以後の体重増加量に差は認められなかった。その他に投与に関連した毒性影響は認められなかった。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

## **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

### **（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）**

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1、2、5 及び 10 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

2 ppm 以上投与群の雌雄で軟便及び粘液便の発生頻度が増加したが、有意差は認められなかった。

本試験において、10 ppm 投与群の雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が、雌で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm（雄：0.132 mg/kg 体重/日、雌：0.131 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7、11）

### **（2）2 年間慢性毒性試験（ラット）①**

CFE ラット（主群：一群雌雄各 20 匹、追加群：一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、0.005、0.025 及び 0.1 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

### **（3）2 年間慢性毒性試験（ラット）②**

Greenacres-Flora ラット（一群雌雄各 20 匹、衛星群：一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 0.3 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

### **（4）2 年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考データ＞**

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、0.03、0.06 及び 0.1 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（雄で 18%、雌で 49%）が認められたが、ChE 測定の時期が不明であり、個体間のばらつきが大きく、統計学的有意差はみられなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、

無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.1mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、11）

#### （５）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10 及び 30 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

30 ppm 投与群の雌雄で腎比重量の有意な増加が、同群の雄では肝絶対重量の有意な減少が認められたが、これらは体重増加抑制に伴った変化であると考えられた。30 ppm 投与群の雌では統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が、10 ppm 投与群の雄では赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、その阻害率はいずれも対照群の値の 20%未満であった。

本試験において、30 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm（雄：0.47 mg/kg 体重/日、雌：0.59 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 6、11）

表 13 ２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄                                                                                                                                                                  | 雌                                                                                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <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 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                             | 毒性所見なし                                                                                                                                             |

#### （６）２年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（投与群：一群雌雄各 50 匹、対照群：雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、2 及び 6 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6 ppm[0.3 mg/kg 体重/日（計算値<sup>3</sup>）]であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、11）

#### （７）18 か月間発がん性試験（マウス）① ＜参考データ＞

ICR マウス（一群雌雄各 44 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.2、

<sup>3</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 13）。以下同じ。

0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

0.7 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生が有意に増加した。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、本試験は、被験物質混合飼料の調製方法に不適切な点があったと考えられた。(参照 4、6、11)

## (8) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雄 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.1、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では、前述の試験[11. (7)]でみられた肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度増加は認められなかった。(参照 4、6、11)

## (9) 18 か月間発がん性試験における腫瘍発生頻度の再評価

マウスを用いた発がん性試験において、試験①[11.(7)]では、0.7 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、試験②[11.(8)]では認められなかったため、異なる統計学的手法 (2xR カイ 2 乗検定) を用いてこれらの試験の再評価がなされた。

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

いずれの腫瘍の発生頻度にも用量相関性はみられず、試験①における発生頻度は、試験②の対照群の値と同程度であった。また、両腫瘍はマウスにおいて一般的にみられる自然発生腫瘍であることが知られている。(参照 11)

表 14 雄の肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度 (%)

| 試験①<br>[11. (7)] | 投与量(mg/kg 体重/<br>日) | 0     | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.7 |
|------------------|---------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|                  | 肝細胞性腫瘍              | 5     | 21  | 10  | 19  | 24  |
|                  | リンパ腫                | 0     | 0   | 13  | 6   | 21  |
| 試験②<br>[11. (8)] | 投与量(mg/kg 体重/<br>日) | 0     | 0.1 | 0.3 |     | 0.7 |
|                  | 肝細胞性腫瘍              | 19~20 | 10  | 12  |     | 12  |
|                  | リンパ腫                | 4~20  | 21  | 10  |     | 14  |

### (10) 2年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（投与群：一群雌雄各 50 匹、対照群：雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、2 及び 6 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったもので、無毒性量は最高用量の 6 ppm[0.9 mg/kg 体重/日（計算値）]であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、11）

### (11) 28 か月間経皮発がん性試験（マウス）

C3H/HEJ マウス（一群雄 40 匹）を用いた 28 か月間経皮発がん性試験が実施された。当初原体を 0.25%の濃度（溶媒：アセトン）で週 3 回塗布したところ、投与 2 週で死亡率が上昇したため、その後 2 か月間は週 2 回の投与とし、以降は投与濃度を 0.125%に減じて生涯投与された。

投与濃度及び回数を減じた後は、死亡率及び腫瘍発生頻度に、投与群と対照群の間で差は認められなかった。（参照 4、11）

### (12) 代謝物 B を用いた 6 か月間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、0.125、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 6 か月間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、統計学的に有意な脳 ChE 活性阻害が認められたが、その阻害率は対照群の値の 20%未満であった。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、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 4、11）

表 15 代謝物 B を用いた 6 か月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群                | 雄                               | 雌                               |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 mg/kg 体重/日       | ・ 体重増加抑制<br>・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） | ・ 体重増加抑制<br>・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） |
| 0.25 mg/kg 体重/日以上  | ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）           |                                 |
| 0.125 mg/kg 体重/日以上 | 0.125 mg/kg 体重/日<br>毒性所見なし      | ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）           |



### (13) 代謝物 B を用いた 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Greenacres-Flora ラット (一群雌雄各 20 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌 (代謝物 B: 0、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

0、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日投与群における死亡動物数は、雄でそれぞれ 4、4 及び 6 例、雌で 2、4 及び 8 例であり、0.6 mg/kg 体重/日投与群で死亡率のわずかな上昇がみられた。0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、2 年間の投与終了の 1 週間後において、血漿 ChE 活性阻害 (19~42%) が認められた。0.6 mg/kg 体重/日投与群では、雄 1 例、雌 3 例に肝細胞性腫瘍が認められたが、その発生頻度に統計学的有意差はみられなかった。(参照 4、11)

### (14) 代謝物 B 及び D の混合物を用いた 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

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

0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、体重増加抑制及び血漿 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。1.2 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に肝細胞性腫瘍が認められたが、統計学的有意差はみられなかった。(参照 4、11)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット) ① <参考データ>

CFE ラット (一群雄 8 匹、雌 14~19 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.05 及び 0.1 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、11)

### (2) 3 世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、親動物では、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雌及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群の 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/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ため、無毒性量は、親動物の雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、11)

表 16 3 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 |                      | 親：P、児：F <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<br>(雌雄)                   | 毒性所見なし                             |
|     | 0.3 mg/kg 体重/日以上     | ・ 体 重 増 加 抑 制<br>(雌) | 0.3 mg/kg 体重/日<br>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<br>以下 | 毒性所見なし               | 毒性所見なし                             |                                    |

### （3）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、2、5、10 及び 20 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

20 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の雄親動物においても、統計学的に有意な赤血球 ChE 活性阻害が認められたが、阻害率は対照群の値の 17%であった。

本試験において、親動物では 20 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 児動物で消瘦等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm、（P 雄：0.7 mg/kg 体重/日、P 雌：0.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：0.6 mg/kg 体重/日）、児動物で 5 ppm（P 雄：0.4 mg/kg 体重/日、P 雌：0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：0.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 6、11）

表 17 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 |           | 親：P、児：F <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<br>・ 摂餌量減少<br>・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） | ・ 体重増加抑制<br>・ 摂餌量減少<br>・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） | ・ 体重増加抑制                           | ・ 体重増加抑制<br>・ 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<br>・ 低体重                             |                                              | ・ 生存率低下<br>・ 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                                       |                                              |                                    |                                   |

#### （４）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少が、0.5 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に死亡例がみられた高用量群では、胎児に側脳室拡張の発生頻度増加が認められた。（参照 4、6、11）

表 18 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群               | 母動物                                                                                            | 胎児                                 |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 0.5 mg/kg 体重/日    | ・ 死亡（3 例）、自発運動抑制、運動失調、振戦、尿汚れ、四肢低温、泌尿生殖器部位湿潤、異常呼吸音、流涙、眼及び鼻周囲痂皮、口周囲湿潤、軟便<br>・ 体重増加抑制<br>・ 肝比重量増加 | ・ 低体重<br>・ 第 6 胸骨分節骨化遅延<br>・ 側脳室拡張 |
| 0.25 mg/kg 体重/日以上 | ・ 摂餌量減少                                                                                        | 0.25 mg/kg 体重/日以下<br>毒性所見なし        |
| 0.125 mg/kg 体重/日  | 毒性所見なし                                                                                         |                                    |

## (5) 発生毒性試験（ラット）② <参考データ>

Wistar ラット（一群雌 5～6 匹）の妊娠 0 日から離乳時までの様々な期間に混餌（原体：0、0.04、0.2 及び 1 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。投与期間及びと殺時期は表 19 に示されている。

表 19 投与期間及びと殺時期

| 試験群  | i         | ii       | iii       | iv        | v        | vi        |
|------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 投与期間 | 妊娠 0～20 日 | 妊娠 0～7 日 | 妊娠 5～15 日 | 妊娠 0 日～離乳 | 妊娠 0～7 日 | 妊娠 5～15 日 |
| と殺時期 | 妊娠 20 日   | 妊娠 20 日  | 妊娠 20 日   | 離乳        | 離乳       | 離乳        |

試験(i)において、1 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制が、(v)において、1 mg/kg 体重/日投与群で哺育率低下が認められたが、いずれの試験群においても催奇形性は認められなかった。（参照 4、11）

## (6) 発生毒性試験（ウサギ）

Dutch Belted ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～27 日に強制経口（原体：0、0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、全投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、6、11）

## (7) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 10 日に強制経口（原体：0、0.05、0.1 及び 0.3 mg/kg 体重/日）投与し、発達神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

0.1 mg/kg 体重/日以上投与群では、生産児数の減少及び死産児数の増加が認められたが、統計学的な有意差はみられなかった。FOB において、0.1 mg/kg 体重/日投与群の 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、投与に起因するものとは考えられなかった。

本試験において、0.3 mg/kg 体重/日投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が、0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は、母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、児動物で 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、

FOBにおいて、0.1 mg/kg 体重/日投与群の児動物で自発運動低下が認められたので、発達神経毒性に関する無毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、6、11）

表 20 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群              | 母動物（P）                                                                                                                                                                    | 児動物（F <sub>1</sub> ）                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>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                                                                                                     |

### 1 3 . 遺伝毒性試験

アルジカルブ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた HGPRT 前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。細菌を用いた DNA 修復試験では、500 µg/ディスクより高濃度で陽性であった。ヒトリンパ球を用いた SCE 試験が 2 試験実施されており、一方の試験において、代謝活性化系非存在下の高濃度（150 及び 250 µg/プレート）で用量相関性のある SCE の増加がみられた。代謝活性化系存在下でも 40～150 µg/プレートで SCE の増加がみられ、250 µg/プレートでは有糸分裂阻害が認められた。もう一方の試験では、代謝活性化系非存在下の高濃度（5 µM）で有意な SCE の増加がみられたが、代謝活性化系存在下では SCE の増加は認められなかった。その他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、11）

表 21 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験       |                | 対象                                                        | 処理濃度・投与量                                 | 結果 |
|----------|----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|----|
| in vitro | DNA 修復試験       | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA1538 uvrB、TA197)         | >500 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)<br>10~150 μg/mL (+S9) | 陽性 |
| ヒトリンパ球   |                | 0.5~5 μM (+/-S9)                                          | -S9 で陽性<br>+S9 で陰性                       |    |
| in vivo  | 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 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されているとおり陰性であった。（参照 4、11）

表 22 遺伝毒性試験概要（代謝物）

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

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「アルジカルブ」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、参照に挙げた資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

動物に経口投与されたアルジカルブは、胃腸管から直ちに吸収され、組織に広く分布し、主として尿中に速やかに排泄された。排泄物及び組織中に親化合物はほとんど認められず、主要代謝物は尿中で B 及び E、乳汁中で E 及び H であった。

ばれいしょ、わた、てんさい及びらっかせいを用いた植物体内運命試験において、アルジカルブは速やかに代謝された。親化合物はわたの未成熟茎葉に検出されたのみで、植物体内における主要代謝物は B 及び D であった。

各種毒性試験結果から、アルジカルブ投与による影響は主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に及ぼす影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットの発生毒性試験において、母動物に死亡例がみられた高用量群で胎児に側脳室拡張の発生頻度増加が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアルジカルブ（親化合物）、代謝物 B 及び D と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量の最小値は、ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）における女性の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重であったので、これを一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられた。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮すれば追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用いることが適切と考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、最小毒性量 0.025 mg/kg 体重を安全係数 100（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10）で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

|              |                    |
|--------------|--------------------|
| ADI          | 0.00025 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 急性毒性試験 (二重盲検試験)    |
| (動物種)        | ヒト                 |
| (期間)         | 単回                 |
| (投与方法)       | 経口                 |
| (最小毒性量)      | 0.025 mg/kg 体重     |
| (安全係数)       | 100                |

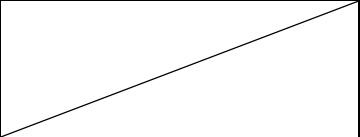
暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。



表 23 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験                            | 投与量<br>(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<br>農薬専門調査会                                                        |
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験          | 0、0.02、0.1、0.5                                                     | 雌雄：0.1<br><br>死亡率上昇等                     |                                                       | 雌雄：0.1<br><br>死亡率上昇等                                 | 雌雄：0.1<br><br>死亡率上昇等                                                      |
|     | 90 日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験    | 0、0.05、0.2、0.4                                                     |                                          | 0.05 (LOAEL)<br><br>縮腫、赤血球及び脳 ChE 活<br>性阻害            | 0.05 (LOAEL)<br><br>縮腫、赤血球及び脳 ChE<br>活性阻害            | 雌雄：0.05 (LOAEL)<br><br>雌雄：縮腫、赤血球及び脳<br>ChE 活性阻害 (20%以上)                   |
|     | 2 年間<br>慢性毒性<br>試験①           | 0、0.005、0.025、<br>0.1                                              | 0.1<br><br>毒性所見なし                        |                                                       | 0.1<br><br>毒性所見なし                                    | 雌雄：0.1<br><br>雌雄：毒性所見なし                                                   |
|     | 2 年間<br>慢性毒性<br>試験②           | 0、0.3                                                              | 0.3<br><br>毒性所見なし                        |                                                       | 0.3<br><br>毒性所見なし                                    | 雌雄：0.3<br><br>雌雄：毒性所見なし                                                   |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験 | 0、1、10、30 ppm<br>-----<br>雄:0、0.05、0.47、1.45<br>雌:0、0.06、0.59、1.87 |                                          | 0.047<br><br>血漿及び赤血球 ChE<br>活性阻害<br><br>(発がん性は認められない) | 0.05<br><br>血漿及び赤血球 ChE<br>活性阻害<br><br>(発がん性は認められない) | 雄：0.47<br>雌：0.59<br><br>雌雄：赤血球 ChE 活性阻害<br>(20%以上) 等<br><br>(発がん性は認められない) |
|     | 2 年間<br>発がん性<br>試験            | 0、2、6 ppm<br>-----                                                 | 6 ppm<br><br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない) |                                                       | 6 ppm<br><br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)             | 雌雄：0.3 (計算値)<br><br>雌雄：毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                        |

| 動物種 | 試験                | 投与量<br>(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<br>農薬専門調査会                                                                            |                                                                                                                                                                                                    |
|     | 3 世代<br>繁殖試験<br>② | 0、0.2、0.3、0.7                                                                                                        | 0.3<br><br>児動物：低体重              | /                                  | NOEL は設定されない                                    | 親動物<br>雄：0.3<br>雌：0.2<br>児動物：0.3<br><br>親動物<br>雌雄：体重増加抑制<br>児動物：低体重<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない) |                                                                                                                                                                                                    |
|     | 2 世代<br>繁殖試験      | 0、2、5、10、20<br>ppm                                                                                                   | /                               |                                    | 親動物：0.4<br>児動物：0.7~0.9                          | 親動物：0.6<br>児動物：0.3                                                                            | 親動物<br>P 雄：0.7 F <sub>1</sub> 雄：0.8<br>P 雌：0.7 F <sub>1</sub> 雌：0.6<br>児動物<br>P 雄：0.4 F <sub>1</sub> 雄：0.4<br>P 雌：0.3 F <sub>1</sub> 雌：0.3<br><br>親動物：体重増加抑制等<br>児動物：消瘦等<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない) |
|     |                   | P雄:0.01,0.4,0.7,1.4<br>P雌:0.01,0.3,0.7,1.3<br>F <sub>1</sub> 雄:0.01,0.4,0.8,1.7<br>F <sub>1</sub> 雌:0.01,0.3,0.6,1.3 |                                 |                                    | 親動物：体重増加抑制、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害<br>児動物：低体重、生存率低下、衰弱 | 親動物：体重増加抑制、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害<br>児動物：新生児毒性                                                      |                                                                                                                                                                                                    |
|     | 発生毒性<br>試験①       | 0、0.125、0.25、0.5                                                                                                     | 母動物：0.125<br>胎児：0.25            | 母動物：0.125<br>胎児：0.125              | 母動物：0.125<br>胎児：0.125                           | 母動物：0.125<br>胎児：0.25                                                                          |                                                                                                                                                                                                    |
|     |                   |                                                                                                                      | 母動物：摂餌量減少<br>胎児：低体重等            | 母動物：体重増加量減少、<br>摂餌量減少<br>胎児：体幹の出血斑 | 母動物：摂餌量減少<br>胎児：体幹の出血斑                          | 母動物：摂餌量減少<br>胎児：低体重等                                                                          |                                                                                                                                                                                                    |

| 動物種 | 試験                    | 投与量<br>(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<br>農薬専門調査会                                                                                        |
|     | 発達神経<br>毒性試験          | 0、0.05、0.1、0.3                                                                  | 0.05<br><br><br>体重増加抑制、自発運動低下                       | 母動物：0.05<br>児動物：0.05<br><br>母動物：血漿 ChE 活性阻害<br>児動物：体重増加抑制、自発運動低下                    | 母動物：0.05<br>赤血球 ChE 活性：0.1<br>脳 ChE 活性：0.3<br>発生毒性：0.05<br>発達神経毒性：0.1<br><br>母動物：血漿 ChE 活性阻害<br>発生毒性：体重増加抑制<br>発達神経毒性：神経筋活動低下等 | 一般毒性<br>母動物：0.1<br>児動物：0.05<br>発達神経毒性：0.05<br><br>母動物：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等<br>児動物：体重増加抑制<br>発達神経毒性：自発運動低下 |
| マウス | 18 か月間<br>発がん性<br>試験② | 0、0.1、0.3、0.7                                                                   | 0.7<br>毒性所見なし<br><br>(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<br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                                                                                    | 雄：0.7<br>雄：毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                                                                    |
|     | 2 年間<br>発がん性<br>試験    | 0、2、6 ppm<br>-----                                                              | 6 ppm<br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                |  | 6 ppm<br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                                                                                           | 0.9 (計算値)<br>毒性所見なし<br><br>(発がん性は認められない)                                                                  |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験            | 0、0.1、0.25、0.5                                                                  | 母動物：0.1 未満<br>胎児：0.5<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし | 母動物：0.1<br>胎児：0.5 超<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし                                  | 母動物：0.1 未満<br>胎児：0.5<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし                                                                            | 母動物：0.1 (LOAEL)<br>胎児：0.5<br><br>母動物：体重増加抑制<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)                             |
| イヌ  | 5 週間<br>亜急性<br>毒性試験   | 0、0.35、0.7、2 ppm<br>-----<br>雄：0.013、0.022、<br>0.067<br>雌：0.015、0.025、<br>0.070 | 雄：0.067<br>雌：0.07<br><br>毒性所見なし                     | 0.02<br><br>雌雄：血漿及び赤血球 ChE<br>活性阻害                                                  | 0.24<br><br>血漿 ChE 活性阻害                                                                                                        | 雄：0.067<br>雌：0.07<br><br>毒性所見なし                                                                           |

| 動物種               | 試験                    | 投与量<br>(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<br>農薬専門調査会                                                                   |
|                   | 100 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、0.2、0.3、0.7                                                                    | 0.3<br><br>副腎絶対重量増加及び<br>精巣比重量減少 (雄)    |                                                                         | NOEL は設定されない<br><br>毒性所見なし            | 雄：0.3<br>雌：0.7<br><br>雄：臓器重量変化<br>雌：毒性所見なし                                           |
|                   | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験    | 0、1、2、5、10 ppm<br>雄：0.028、0.054、<br>0.132、0.231<br>雌：0.027、0.055、<br>0.131、0.251 | 0.054<br><br>赤血球及び脳 ChE 活性<br>阻害        | 0.028 (LOAEL)<br><br>血漿及び赤血球 ChE 活性阻<br>害                               | 0.14<br><br>赤血球及び脳 ChE 活性阻<br>害       | 雄：0.132<br>雌：0.131<br><br>雄：脳及び赤血球 ChE 活性<br>阻害 (20%以上)<br>雌：赤血球 ChE 活性阻害<br>(20%以上) |
| ヒト                | 急性毒性<br>試験①           | 0.025、0.05、0.1                                                                   | NOAEL は設定されない<br>全血 ChE 活性阻害            |                                                                         | NOEL は設定されない<br>全血 ChE 活性阻害           | 0.025 (LOAEL)<br>全血 ChE 活性阻害                                                         |
|                   | 急性毒性<br>試験②           | 男性：0.01、0.025、<br>0.05、0.075<br>女性：0.025、0.05                                    | 0.025<br><br>赤血球 ChE 活性阻害<br>(20%超)     | 男性：0.025<br>女性：0.025 (LOAEL)<br><br>血漿及び赤血球 ChE 活性阻<br>害                | 0.01<br><br>血漿及び赤血球 ChE 活性<br>阻害      | 男性：0.025<br>女性：0.025 (LOAEL)<br><br>赤血球 ChE 活性阻害 (20%<br>以上)                         |
| ADI (cRfD)        |                       |                                                                                  | NOAEL : 0.025<br>SF : 10<br>ADI : 0.003 | LOAEL : 0.025<br>BMDL <sub>10</sub> : 0.013<br>UF : 10<br>cRfD : 0.0013 | NOEL : 0.01<br>SF : 10<br>ADI : 0.001 | LOAEL : 0.025<br>SF : 100<br>ADI : 0.00025                                           |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 |                       |                                                                                  | ヒト急性毒性試験                                | ヒト急性毒性試験                                                                | ヒト急性毒性試験                              | ヒト急性毒性試験                                                                             |

／：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

<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。

<sup>2)</sup>：豪州ではすべて無影響量が示されている。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

<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 |
| TRR              | 総残留放射能     |
| V <sub>max</sub> | 最大代謝速度     |

< 参照 >

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 JMPR : Aldicarb (Pesticide residues in food : 1992 evaluations Part II Toxicology)
- 5 JMPR : Pesticide residues in food : 2002 - Studies of developmental neurotoxicity and their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes
- 6 US EPA : Aldicarb - Sixth Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee (2002)
- 7 US EPA : Weight of Evidence Comparison of Human and Animal Toxicology Studies and Endpoints for ALDICARB (2005)
- 8 US EPA : Aldicarb –HED Revised Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (2007)
- 9 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Executive Summary
- 10 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 4 : Residue and trade assessment
- 11 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 5 : Toxicology assessment
- 12 Australia APVMA : The NRA Review of ALDICARB (2001) , Section 7 : Environmental assessment
- 13 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
- 14 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821004 号）
- 15 A SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF ALDICARB INVERESK CLINICAL RESEARCH (1992)

## アルジカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

### についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年6月25日～平成21年7月24日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

| 御意見・情報の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 専門調査会の回答                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【意見・情報1－1】</p> <p>・評価書案23～24頁：(4) 急性毒性試験（ヒト）②について</p> <p>評価書案では、本試験の無毒性量について、『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 体重以上投与群の女性で、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は男性で0.025 mg/kg 体重、女性で0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照4、7、11）』とされている。この評価の根拠として、JMPR、米国及び豪州の評価が引用されている。豪州の評価書（評価書案参照11、223頁）では、女性の0.025 mg/kg 体重投与群における赤血球コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害率を20%と評価しているが、一方、1992年のJMPRでは、</p> <p>『Only marginal depression of cholinesterase activity (&lt; 20%) was seen in erythrocytes from patients treated with 0.01 or 0.025 mg/kg bw and in plasma at 0.01 mg/kg bw. Depression in cholinesterase activity &gt; 20% was seen in erythrocytes at 0.05 and 0.075 mg/kg bw and in plasma at 0.025, 0.05 and 0.075 mg/kg bw.（評価書案参照4より引用）』と評価されている。いずれの評価機関でもアルジカルブ投与による赤血球 ChE 活性阻害は投与1時間後で最も強い阻害が認められるということで共通している。しかし、女性の0.025 mg/kg 体重投与群における評価では1時間後の赤血球 ChE 活性阻害率の評価に両機関で差異が認められる。豪州の評価書では赤血球 ChE 活性阻害率を投与前3時点（16時間、3時間及び0時間）から得られた赤血球 ChE 活性測定値と</p> | <p>【回答1－1】</p> <p>農薬専門調査会では、提出された試験成績について、投与直前の0時間の値を対照とし、投与後1時間の赤血球 ChE 活性阻害率を算出したところ、赤血球 ChE 活性阻害率は20.4%でした。なお、いただいたご意見では、対照として投与前3時点（16時間、3時間及び0時間）の平均をとるという考え方が示されておりましたが、この方法では対照は3点の平均値、投与後は1点の実測値となり、データの性質に整合性を欠くことから妥当ではないと判断しました。赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、女性の0.025 mg/kg 体重は LOAEL と改めて判断しております。</p> |



の比較により求めたとされている。一方、JMPRにおける評価において活性阻害率の比較対照については不明であり、両評価機関の差異が比較対照によるかは不明であり、両評価機関の評価に差異が生じた原因は分からない。一方、当該評価に用いられた試験成績（Wyld PJ ら 1992 年）には、女性の 0.025 mg/kg 体重投与群における投与前及び投与 1 時間後の赤血球 ChE 活性は以下の通り報告されている（表 1）。ここで、投与前 3 時点（16 時間、3 時間及び 0 時間）及び投与後 1 時間の赤血球 ChE 活性測定値を用いて投与 1 時間後の赤血球 ChE 活性阻害率を算出すると、赤血球 ChE 活性阻害率は 19.4%となり、20%を下回る値となった。

また、参考に二重盲検プラセボ対照群の投与 1 時間後の赤血球 ChE 活性測定値（6 被験者の平均：11135Iu/L）を対象とした場合は、女性の 0.025mg/kg 体重投与群における投与 1 時間後の赤血球 ChE 活性阻害率は 17.5%と算出され、赤血球 ChE 活性阻害率は 20%を超えない結果となった。

従って、当該試験成績について豪州の評価書では ChE 活性阻害率を 20%と評価しているが、当該試験成績で報告されている女性の 0.025 mg/kg 体重投与群において認められた投与 1 時間後の赤血球 ChE 活性阻害率は 20%未満であり、食品安全委員会の「(案)コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について(平成 21 年 3 月)」に従うと、女性の 0.025 mg/kg 体重は無毒性量に該当すると考えられる。

なお、参考として該当試験成績（Wyld PJ ら 1992 年）の本意見・情報に係る部分を抜粋して提出する。（添付省略）

表 1 赤血球コリンエステラーゼ活性測定値（Iu/L）

|           | 0.025 mg/kg 体重投与群 |       |       |       |
|-----------|-------------------|-------|-------|-------|
| 被験者番号     | 45                | 48    | 154   | 157   |
| 投与前 16 時間 | 11325             | 13596 | 11004 | 10368 |
| 投与前 3 時間  | 11373             | 13548 | 9699  | 9714  |
| 投与前 0 時間  | 12009             | 12246 | 11424 | 10491 |
| 投与後 1 時間  | 9255              | 9009  | 9441  | 9030  |

| 御意見・情報の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 専門調査会の回答                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【意見・情報 1－2】</p> <p>・評価書案 37～38 頁：一日摂取許容量（ADI）について</p> <p>評価書案では、</p> <p>『各試験で得られた無毒性量または最小毒性量の最小値は、ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）における女性の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重であったので、これを一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられた。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮すれば追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用いることが適切と考えられた。</p> <p>以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、最小毒性量 0.025 mg/kg 体重を安全係数 100（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10）で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。』</p> <p>とされている。</p> <p>先に 1－1 で述べたとおり、ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）における女性の 0.025 mg/kg 体重群の ChE 活性阻害は 20%未満であり、最小毒性量ではなく、無毒性量と考えられる。従って、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10 を本化合物に適用することは適当ではなく、安全係数を 10 とし、0.0025 mg/kg 体重/日を ADI と設定することが出来ると考えられる。</p> <p>【意見・情報 1－3】</p> <p>・評価書案42頁：米国におけるcRfDについて</p> <p>評価書案では、米国におけるcRfDとしてラット亜急性神経毒性試験で認められた最小毒性量の0.05を不確実係数1000で除した0.00005が参照されている。一方、米国における最新の評価（評価書参照8）では以下の記載の通り、アルジカルブのリスク評価にはラットの試験ではなく、科学的に妥当であり信頼できるヒト試験を用いることが最も適切であると記載されている。</p> | <p>【回答 1－2】</p> <p>上記、【回答 1－1】に記載のとおり、急性毒性試験（ヒト）②の 0.025mg/kg 体重投与群は無毒性量ではなく、最小毒性量であると判断しました。ADI の算出に当たって安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられました。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮し追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用い、ADI を 0.00025 mg/kg 体重/日といたしました。</p> <p>【回答 1－3】</p> <p>米国の評価を確認し、評価書案 42 頁の表 23 の米国における cRfD 及び cRfD 設定根拠資料について、ヒト急性毒性試験の BMDL<sub>10</sub>=0.013 mg/kg 体重を根拠として不確実性係数 10 で除した 0.0013 mg/kg 体重と修正いたしました。</p> |

『HED's previous risk assessment reported risks using multiple endpoints, including those from the human study, to fully characterize risks, but focused on results using the rat RBC cholinesterase inhibition endpoint. This decision reflected the Agency's interpretation of the conclusions drawn by the HSRB prior to issuance of the final report. Based on the final report, which clearly concluded that use of the human study endpoint was appropriate for human health risk assessment, the current risk assessment continues to provide results using all three endpoints considered, but focuses on the results of the human study since these data best reflect human response to the chemical. Because these human data are considered reliable, and the study is considered scientifically valid, at this time the Agency considers the human study to be the most suitable for risk assessment purposes for this single-chemical risk assessment. (評価書案参照8の9頁より引用)』。

また、同評価書において、以下に記載されている通り、アルジカルブにより誘発されるChE阻害は速やかに回復し、慢性影響は単回投与の繰り返しと考えられることから、慢性参照量による評価は必要とないとされている。

『Aldicarb-induced inhibition of ChE activity is rapidly reversible (less than 24 hours). Therefore, chronic exposure to aldicarb is considered to be a series of acute exposures, and a separate chronic assessment is not necessary. (評価書案参照8の10頁より引用)』。

以上より、米国において cRfD がラット亜急性神経毒性試験に基づいて設定されているとする記述は正確とは考えられず、cRfD を記述する場合には同評価書（参照 8）における急性参照量と同じ値の 0.0013 mg/kg（ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）の評価から得られた赤血球 ChE 阻害の BMDL<sub>10</sub> = 0.013 mg/kg 体重を不確実性係数の 10 で除した値）が適当であると考ええる。

農薬「アルジカルブ」評価書の変更点

| 修正箇所            | 意見・情報の募集時の資料<br>(変更前)      | 第 390 回食品安全委員会資料<br>(変更後)                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 ページ<br>16 行目 | ヒトボランティア（男性 38 名、女性 9 名）に、 | <u>ヒトボランティア（男性のべ 44 名（プラセボ群 16 名、0.01 mg/kg 体重投与群 8 名、0.025 mg/kg 体重投与群 8 名、0.05 mg/kg 体重投与群 8 名、0.075 mg/kg 体重投与群 4 名）、女性のべ 14 名（プラセボ群 6 名、0.025 mg/kg 体重投与群 4 名、0.05 mg/kg 体重投与群 4 名））<sup>2</sup>に、</u> |
| 23 ページ<br>注釈    | 記載なし                       | <u><sup>2</sup>男性のうち 6 名、女性のうち 5 名は 2 セッション（原文）に参加</u>                                                                                                                                                     |
| 23 ページ<br>31 行目 | 記載なし                       | <u>また、個別の女性（二重盲検プラセボ群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（％）は表 10 に、個別の女性（0.025mg/kg 体重投与群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（％）は表 11 に示されている。</u>                                                                              |

| 24 ページ         | 記載なし                                              | <p>表 10 女性（二重盲検プラセボ群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）</p> <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="7">女性</th></tr><tr><th></th><th>検査時期</th><th>No.47</th><th>No.50</th><th>No.51</th><th>No.152</th><th>No.155</th><th>No.158</th><th>平均</th></tr><tr><td rowspan="2">ChE 濃度 (IU/L)</td><td>投与 0 時間後</td><td>12,420</td><td>12,228</td><td>10,710</td><td>10,590</td><td>12,327</td><td>12,978</td><td>11,876</td></tr><tr><td>投与 1 時間後</td><td>12,105</td><td>11,670</td><td>10,620</td><td>10,986</td><td>11,682</td><td>9,747</td><td>11,135</td></tr><tr><td colspan="2">阻害率(%)</td><td>3</td><td>5</td><td>1</td><td>-4</td><td>5</td><td>25</td><td>6</td></tr></table> <p>表 11 女性（0.025mg/kg 体重投与群）の赤血球 ChE 活性の投与前の値に対する阻害率（%）</p> <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="5">女性</th></tr><tr><th></th><th>検査時期</th><th>No.45</th><th>No.48</th><th>No.154</th><th>No.157</th><th>平均</th></tr><tr><td rowspan="2">ChE 濃度 (IU/L)</td><td>投与 0 時間後</td><td>12,009</td><td>12,246</td><td>11,424</td><td>10,491</td><td>11,543</td></tr><tr><td>投与 1 時間後</td><td>9,255</td><td>9,009</td><td>9,441</td><td>9,030</td><td>9,184</td></tr><tr><td colspan="2">阻害率(%)</td><td>23</td><td>26</td><td>17</td><td>14</td><td>20</td></tr></table> |        |        | 女性     |        |        |        |  |  |  |  | 検査時期 | No.47 | No.50 | No.51 | No.152 | No.155 | No.158 | 平均 | ChE 濃度 (IU/L) | 投与 0 時間後 | 12,420 | 12,228 | 10,710 | 10,590 | 12,327 | 12,978 | 11,876 | 投与 1 時間後 | 12,105 | 11,670 | 10,620 | 10,986 | 11,682 | 9,747 | 11,135 | 阻害率(%) |  | 3 | 5 | 1 | -4 | 5 | 25 | 6 |  |  | 女性 |  |  |  |  |  | 検査時期 | No.45 | No.48 | No.154 | No.157 | 平均 | ChE 濃度 (IU/L) | 投与 0 時間後 | 12,009 | 12,246 | 11,424 | 10,491 | 11,543 | 投与 1 時間後 | 9,255 | 9,009 | 9,441 | 9,030 | 9,184 | 阻害率(%) |  | 23 | 26 | 17 | 14 | 20 |
|----------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|--|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----|---------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--|---|---|---|----|---|----|---|--|--|----|--|--|--|--|--|------|-------|-------|--------|--------|----|---------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--|----|----|----|----|----|
|                |                                                   | 女性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |        |        |        |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
|                | 検査時期                                              | No.47                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No.50  | No.51  | No.152 | No.155 | No.158 | 平均     |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| ChE 濃度 (IU/L)  | 投与 0 時間後                                          | 12,420                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12,228 | 10,710 | 10,590 | 12,327 | 12,978 | 11,876 |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
|                | 投与 1 時間後                                          | 12,105                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11,670 | 10,620 | 10,986 | 11,682 | 9,747  | 11,135 |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| 阻害率(%)         |                                                   | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5      | 1      | -4     | 5      | 25     | 6      |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
|                |                                                   | 女性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |        |        |        |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
|                | 検査時期                                              | No.45                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No.48  | No.154 | No.157 | 平均     |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| ChE 濃度 (IU/L)  | 投与 0 時間後                                          | 12,009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12,246 | 11,424 | 10,491 | 11,543 |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
|                | 投与 1 時間後                                          | 9,255                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9,009  | 9,441  | 9,030  | 9,184  |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| 阻害率(%)         |                                                   | 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 26     | 17     | 14     | 20     |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| 37 ページ<br>2 行目 | 排泄物及び組織中に親化合物は認められず、主要代謝物は尿中で B 及び E、乳汁中で H であった。 | 排泄物及び組織中に親化合物は <u>ほとんど</u> 認められず、主要代謝物は尿中で B 及び E、乳汁中で <u>E 及び H</u> であった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |        |        |        |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |
| 37 ページ<br>4 行目 | 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 活性阻害であった。         | 各種毒性試験結果から、アルジカルブ投与による影響は主に <u>脳及び赤血球 ChE</u> 活性阻害であった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |        |        |        |        |        |  |  |  |  |      |       |       |       |        |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |        |        |          |        |        |        |        |        |       |        |        |  |   |   |   |    |   |    |   |  |  |    |  |  |  |  |  |      |       |       |        |        |    |               |          |        |        |        |        |        |          |       |       |       |       |       |        |  |    |    |    |    |    |

|                |                                                                |                                                                                           |
|----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 ページ<br>表 23 | 米国の ADI (cRfD)<br>LOAEL : 0.05<br>UF : 1,000<br>cRfD : 0.00005 | 米国の ADI (cRfD)<br>LOAEL : 0.025<br>BMDL <sub>10</sub> : 0.013<br>UF : 10<br>cRfD : 0.0013 |
| 42 ページ<br>表 23 | 米国の ADI (cRfD) 設定根拠資料<br>ラット亜急性神経毒性試験                          | 米国の ADI (cRfD) 設定根拠資料<br>ヒト急性毒性試験                                                         |

※ 修正箇所は、第 390 回会合資料におけるページ数、行数等