

平成 31 年 1 月 9 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

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 30 年 6 月 21 日付け厚生労働省発生食 0621 第 7 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ゾキサミド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。

別 添

農薬評価書

ゾキサミド (第2版)

2019年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ヤギ	15
(3) ラット (代謝物 B)	16
(4) ラット (化合物 C)	16
2. 植物体内運命試験	16
(1) ぶどう	16
(2) ばれいしょ	16
(3) きゅうり	17
(4) トマト	17
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験	17
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	18
(3) 土壌表面光分解試験	18
(4) 土壌吸脱着試験	18
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	19
7. 一般薬理試験	20

8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性神経毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の試験	29
(1) 骨髄分布試験(マウス)	29
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	34
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績(海外)	37
・参照	41

<審議の経緯>

－第1版関係－

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	1月	12日	厚生労働大臣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0112009号）、同接受（参照7）
2007年	1月	18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	11月	30日	第11回農薬専門調査会確認評価第一部会
2008年	6月	24日	第40回農薬専門調査会幹事会
2008年	7月	10日	第246回食品安全委員会（報告）
2008年	7月	10日	から8月8日まで 国民からの意見・情報の募集
2008年	8月	19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
2008年	8月	21日	第251回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照8）
2011年	6月	28日	残留農薬基準告示（参照9）

－第2版関係－

2018年	5月	22日	インポートトレランス設定の要請（たまねぎ及びバナナ）
2018年	6月	21日	厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0621第7号）、関係書類の接受（参照10～51）
2018年	6月	26日	第702回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	9月	14日	第76回農薬専門調査会評価第二部会
2018年	11月	9日	第165回農薬専門調査会幹事会
2018年	11月	20日	第721回食品安全委員会（報告）
2018年	11月	21日	から12月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2019年	1月	9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

(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山本茂貴 (委員長代理)
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

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

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

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

* : 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 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

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

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司 (座長)	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<第165回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

要 約

ベンズアミド系殺菌剤である「ゾキサミド」(CAS No.156052-68-5)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験、作物残留試験(たまねぎ及びバナナ)、急性毒性試験(マウス)、骨髄分布試験(マウス)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、作物残留、亜急性毒性(マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ゾキサミド投与による影響は、主としてイヌにおける体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加、び慢性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の47.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.47 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ゾキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ゾキサミド

英名：zoxamide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 156052-68-5)

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

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

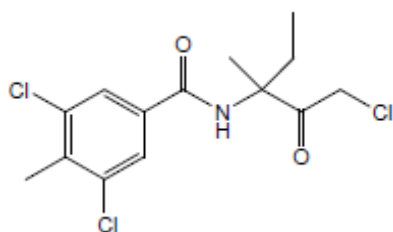
4. 分子式

$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$

5. 分子量

336.65

6. 構造式



7. 開発の経緯

ゾキサミドは、米国ダウ・アグロサイエンス社で開発されたベンズアミド系殺菌剤であり、ぶどうのべと病及びばれいしょの粉状そうか病の防除に用いられる。作用機構は、チューブリンのベータサブユニットへの結合による核分裂の阻害、微小

管細胞骨格の破壊である。2001年に米国においてぶどう、ばれいしょに初回農薬登録された。我が国での農薬登録はなされていない。

今回、インポートトレランス設定の要請(たまねぎ及びバナナ)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] 及びその他の試験 [II. 14] は、ゾキサミドのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -ゾキサミド」という。）並びに代謝物 B 及び C のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -B」及び「 ^{14}C -C」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からゾキサミドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ゾキサミドを 10 mg/kg 体重（以下 [1] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雌雄間、用量間で明確な差は認められなかった。（参照 4、11、12）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10		1,000		
	雄	雌	雄	雌	
性別	雄	雌	雄	雌	
T_{\max} (hr)	8	8	8	8	
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.62	0.98	31.7	43.3	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	5.6	6.6	5.5	6.3
	β 相	70.2	164	101	107
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	26.0	44.5	1,360	1,880	

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における尿、胆汁、血液、組織及びカーカス¹中排泄率から、低用量単回投与後 72 時間のゾキサミドの吸収率は 58.5%~62.7%と推定された。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ゾキサミドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

¹ 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。）。

投与 8 及び 22 時間後において、残留放射能濃度は、肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺で高く認められた。(参照 4、11、12)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 8 時間後	投与 22 時間後	投与 7 日後
10	雄	肝臓(15.0)、カーカス(5.78)、腎臓(1.67)、血漿(0.53)、副腎(0.51)、全血(0.49)、甲状腺(0.34)、肺(0.29)、心臓(0.20)、脾臓(0.19)、骨髓(0.19)、脂肪(0.11)	カーカス(2.54)、肝臓(2.52)、副腎(0.87)、腎臓(0.41)、甲状腺(0.24)、全血(0.22)、血漿(0.20)、肺(0.13)、骨髓(0.13)、心臓(0.10)、脂肪(0.09)、脾臓(0.09)	
	雌	肝臓(24.7)、カーカス(3.86)、腎臓(2.05)、血漿(0.73)、副腎(0.66)、卵巣(0.65)、全血(0.55)、甲状腺(0.43)、肺(0.39)、心臓(0.25)、脂肪(0.23)、脾臓(0.21)、骨髓(0.20)	肝臓(4.11)、カーカス(4.02)、副腎(0.93)、腎臓(0.59)、全血(0.31)、血漿(0.30)、甲状腺(0.29)、卵巣(0.21)、肺(0.19)、骨髓(0.17)、心臓(0.16)、脾臓(0.16)、脂肪(0.14)	
1,000	雄	肝臓(879)、カーカス(805)、腎臓(120)、副腎(59.2)、血漿(49.5)、全血(37.6)、甲状腺(29.9)、肺(28.5)、脾臓(21.5)、心臓(19.5)、骨髓(14.4)、脂肪(7.51)	カーカス(88.4)、肝臓(70.6)、腎臓(17.6)、副腎(16.3)、甲状腺(12.9)、全血(11.9)、血漿(10.8)、骨髓(6.51)、肺(6.42)、脾臓(5.30)、心臓(4.35)、脂肪(3.73)	骨髓(5.35)、全血(5.28)、肝臓(4.23)、カーカス(3.74)、腎臓(3.04)、脾臓(0.88)
	雌	肝臓(1,130)、カーカス(727)、副腎(185)、腎臓(177)、血漿(63.8)、全血(48.7)、肺(41.2)、甲状腺(38.6)、卵巣(34.5)、心臓(31.5)、脾臓(28.5)、骨髓(22.2)、脂肪(13.9)	肝臓(175)、カーカス(159)、副腎(33.3)、腎臓(30.9)、甲状腺(23.2)、全血(17.8)、血漿(16.6)、卵巣(12.0)、肺(10.8)、脂肪(9.53)、心臓(8.47)、脾臓(8.24)、骨髓(7.50)	腎臓(4.72)、カーカス(4.72)、全血(4.59)、肝臓(4.33)、脾臓(1.53)、骨髓(0.85)

/: 該当なし

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1) ④a.]並びに胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]における尿、糞及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

未変化のゾキサミドは尿及び胆汁中には認められず、糞中に低用量単回投与群で 12.1%TAR~23.0%TAR、高用量投与群で 71.6%TAR~73.6%TAR 認められた。いずれの投与群においても、尿及び糞中の主な代謝物として M8A、M8B 及び M15 の混合物並びに B、M10A、M10B、M16 及び M18 の混合物が、ほかに尿中では M19 及び M20 の混合物、M21A 及び M21B の混合物、M13 等が、糞中では G、H、M、M9 等が認められた。胆汁中の主な代謝物として M14A、M19 及び M27 の混合物並びに M18、M25 及び M26 が認められた。

ゾキサミドのラット体内における主要代謝経路は、①還元的脱ハロゲン化による代謝物 **D** の生成及び **D** のベンジル位の水酸化による代謝物 **H** の生成、②脱ハロゲン化及び閉環により生成した代謝物 **E** の加水分解による代謝物 **G** の生成、それに続く **G** の酸化による代謝物 **N** 及び **M** の生成又は **G** のグルクロン酸抱合による代謝物 **M25** の生成、③グルタチオン抱合による代謝物 **M13** 及び **M26** の生成、④アミド結合の加水分解及びベンジル位の水酸化による代謝物 **B** の生成、であると考えられた。(参照 2、4、11、12)

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ゾキサ ミド	代謝物
単回経口 投与	10	雄	尿	ND	B+M10A+M10B+M16+M18(4.30)、M19+M20(1.78)、 M21A+M21B(0.94)、M8A+M8B+M15(0.70)
			糞	23.0	B+M10A+M10B+M16+M18(7.47)、M(7.44)、H(5.74)、 M9(4.14)、M8A+M8B+M15(3.36)、G(2.84)、D(2.75)、 M5(2.46)、M12(0.11)
		雌	尿	ND	M13(5.06)、M8A+M8B+M15(5.05)、B+M10A+M10B+ M16+M18(4.93)、M19+M20(2.65)、M14A+M14B(1.27)、 M21A+M21B(1.02)
			糞	12.1	B+M10A+M10B+M16+M18(9.14)、M(4.93)、H(3.73)、 M9(3.58)、G(3.15)、M8A+M8B+M15(2.94)、D(2.43)、 M5(1.54)、M12(1.09)
		雄	胆汁	ND	M14A+M19+M27(10.7)、M25(7.84)、M26(6.59)、M13 (4.94)、M18(3.73)、M28+M29(2.75)、N(2.58)、M12+ M22(0.87)、M24(0.64)
		雌		ND	M14A+M19+M27(11.4)、M25(8.60)、M26(5.46)、M18 (4.36)、M28+M29(3.56)、M13(3.51)、N(2.50)、M12+ M22(1.51)、M24(0.93)
	1,000	雄	尿	ND	B+M10A+M10B+M16+M18(1.49)、M19+M20(0.35)、 M8A+M8B+M15(0.21)、M21A+M21B(0.20)、M14A+ M14B(0.16)、M12(0.02)
			糞	73.6	M(1.77)、D(1.21)、M9(0.99)、B+M10A+M10B+M16+ M18(0.97)、M8A+M8B+M15(0.93)、G(0.87)、M5(0.79)、 H(0.64)
		雌	尿	ND	M13(2.17)、B+M10A+M10B+M16+M18(1.44)、M8A+ M8B+M15(1.17)、M19+M20(0.59)、M14A+M14B(0.39)、 M21A+M21B(0.39)、M12(0.16)
			糞	71.6	G(1.88)、B+M10A+M10B+M16+M18(1.51)、D(1.16)、 M(1.04)、H(0.61)、M8A+M8B+M15(0.54)、M5(0.51)、 M9(0.50)
反復経口 投与	200 ppm (2週間)+ 10 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	ND	B+M10A+M10B+M16+M18(5.90)、M19+M20(2.46)、 M14A+M14B(1.67)、M8A+M8B+M15(1.38)、M21A+ M21B(1.34)、M12(0.75)、M13(0.32)
			糞	5.56	B+M10A+M10B+M16+M18(9.42)、H(6.19)、M(5.30)、 M9(5.12)、G(4.02)、D(2.64)、M8A+M8B+M15(2.22)、 M5(2.09)
		雌	尿	ND	M13(9.64)、B+M10A+M10B+M16+M18(3.64)、M8A+ M8B+M15(3.08)、M19+M20(2.26)、M14A+M14B(1.71)、 M12(1.58)、M21A+M21B(1.48)
			糞	5.84	B+M10A+M10B+M16+M18(8.12)、G(6.43)、M(5.37)、 M8A+M8B+M15(3.84)、M9(3.78)、H(2.79)、D(2.28)、 M5(1.76)

ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -ゾキサミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は 200 ppm の用量で非標識体を 2 週間混餌投与後に標識体を低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「2 週間反復経口投与」という。）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ゾキサミドを低用量で 5 日間経口投与（以下 [1. (1)] において「5 日間反復経口投与」という。）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 5 日間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 5 日間で単回及び 2 週間反復経口投与群では 94.9% TAR ~100% TAR 、5 日間反復経口投与群では 68.2% TAR ~71.7% TAR が尿及び糞中に排泄された。いずれの投与群においても、主に糞中に排泄された。尿中排泄率は雄より雌で高い傾向を示した。（参照 2~4、11、12）

表 4 最終投与後 5 日間の尿及び糞中排泄率 (% TAR)

投与量	単回経口投与				2 週間反復経口投与		5 日間反復経口投与	
	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		200 ppm (2 週間)+ 10 mg/kg 体重(単回)		10 mg/kg 体重/日 (5 日間)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 ^a	10.3	26.9	3.51	8.15	16.3	28.7	7.89	20.0
糞	87.8	73.5	92.4	88.8	78.6	71.1	60.3	51.7
血液	0.01	0.02	0.00	0.00	0.02	0.02	0.03	0.04
組織	0.16	0.17	0.04	0.05	0.58	0.19	2.69	3.27
胃内容物	—	—	—	—	—	—	0.51	0.42
胃洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.07	0.07
腸管内容物	—	—	—	—	—	—	6.97	4.93
カーカス	1.86	1.87	0.34	0.55	3.41	1.55	17.8	12.7

—：測定せず

a：ケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -ゾキサミドを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は、投与後 72 時間で胆汁中に 45.8% TAR ~47.8% TAR 、尿中に 9.49% TAR ~12.0% TAR 及び糞中に 32.2% TAR ~33.9% TAR が排泄された。（参照 11、12）

表 5 投与後 72 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	単回経口投与	
	10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
胆汁	45.8	47.8
尿	9.49	12.0
糞	32.2	33.9
血液	0.01	0.01
組織	0.18	0.14
胃内容物	0.04	0.02
胃洗浄液	0.00	0.00
腸管内容物	0.05	0.04
カーカス	2.98	2.79

(2) ヤギ

泌乳ヤギ (Nubian、一群雌 1 頭) に ^{14}C -ゾキサミドを 0 及び 87.5 mg/頭/日 (0 及び 60.7 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回 7 日間カプセル投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回に、血液は 0、1 及び 3 日目の投与直前並びに最終投与 23 時間後に、主要臓器及び胆汁は最終投与 23 時間後に、それぞれ採取された。

投与放射能は、投与後 7 日間で尿中 (ケージ洗浄液を含む) に 40.9%TAR、糞中に 36.1%TAR 及び乳汁中に 0.27%TAR 認められ、乳汁中の最大値は投与 4 日の 0.236 $\mu\text{g/g}$ であった。血液及び胆汁中の残留放射能はそれぞれ 0.01%TAR 未満及び 0.10%TAR であった。臓器及び組織中の残留放射能は、肝臓で 0.450 $\mu\text{g/g}$ (0.05%TAR)、腎臓で 0.365 $\mu\text{g/g}$ (0.01%TAR)、大網脂肪で 0.197 $\mu\text{g/g}$ (0.02%TAR)、肢筋肉で 0.046 $\mu\text{g/g}$ (0.01%TAR) 及び腰部筋肉 0.044 $\mu\text{g/g}$ (0.01%TAR 未満) であった。

乳汁、臓器及び組織中では未変化のゾキサミドは認められなかった。乳汁中の主要代謝物は D のジヒドロキシ化体の位置異性体である Pa 及び Pb であり、合量で投与 3 及び 4 日にそれぞれ 44.9%TRR 及び 37.9%TRR 検出され、ほかに代謝物 D、G 及び H が投与 3 及び 4 日にそれぞれ 8.42%TRR~20.2%TRR、7.92%TRR~11.9%TRR 及び 17.8%TRR~18.0%TRR 認められた。肝臓及び腎臓では代謝物 D、G 又は H が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。筋肉では代謝物 D (15.1%TRR) 及び G (12.6%TRR) 並びに Pa 及び Pb (合量で 25.8%TRR) が認められた。脂肪では代謝物 D が 65.2%TRR、G が 15.8%TRR 検出された。ほかに肝臓、腎臓及び筋肉では極性代謝物がいずれも 7 種類 (肝臓: 14.5%TRR~23.2%TRR、腎臓: 10.5%TRR~20.1%TRR、筋肉: 2.96%TRR~8.34%TRR) 検出された。腎臓及び筋肉における代謝プロファイルは肝臓とほぼ同様であった。(参照 5、11、13)

(3) ラット (代謝物 B)

SD ラット (雄 4 匹) に ^{14}C -B (ばれいしょにおける主要代謝物) を高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。

投与放射能は、投与後 72 時間で尿中 (ケージ洗浄液を含む。) に 98.0%TAR、糞中に 1.70%TAR、呼気中に 0.01%TAR 未満が排泄された。尿中排泄は投与後 24 時間で、糞中排泄は投与後 48 時間でほぼ完了した。尿中放射能の 94.4%が未変化の B であり、ほかに B のグルクロン酸抱合体が 3.25%認められた。糞中放射能のほとんどが未変化の B であり、ほかに B のグリシン抱合体が 0.03%認められた。投与放射能のほとんどが排泄されたため、組織中放射能の分析は実施されなかった。(参照 4、11、14)

(4) ラット (化合物 C)

SD ラット (雄 4 匹) に ^{14}C -C (ばれいしょにおける主要代謝物) を高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。

投与放射能は、投与後 168 時間で糞中に 72.5%TAR、尿中に 11.1%TAR、呼気中に 0.01%TAR、ケージ洗浄液に 9.30%TAR 排泄された。下痢のため、ケージ洗浄液中放射能の多くは糞中排泄されたものとみなされた。尿及び糞中には未変化の C のみが検出された。(参照 4、11、15)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

ぶどう (品種: Concord) に、 ^{14}C -ゾキサミドを 1,670 g ai/ha の用量で茎葉部に約 4 週間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 日後に成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実の残留放射能濃度は 0.735 mg/kg であり、約 90%TRR が同定又は特徴付けされた。残留放射能の主要成分は未変化のゾキサミドで、58.3%TRR (0.429 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 E、F、G、I、J 及び K が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 6、11、16)

(2) ばれいしょ

植付け 39 日後のばれいしょ (品種: 不明) に、 ^{14}C -ゾキサミドを 0.8 ポンド ai/エーカー (約 900 g ai/ha) の用量で葉に 17 又は 21 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 14 日後に茎葉部及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は 0.178 mg/kg であり、約 85%TRR が同定又は特徴付けされた。未変化のゾキサミドは認められず、主要代謝物として B が 20.9%TRR (0.037 mg/kg)、C が 39.0%TRR (0.069 mg/kg) 認められた。代謝物 B 及び C は、土壌中で生成した分解物 O が塊茎に吸収され、更に酸化代謝され生成したものであると考えられた。(参照 6、11、17)

(3) きゅうり

きゅうり（品種：Bush Champion）に、 ^{14}C -ゾキサミドを 1.2 ポンド ai/エーカー（約 1,350 g ai/ha）の用量で葉に 7 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 日後に成熟果実及び成熟茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び成熟茎葉における残留放射能は、それぞれ 1.53 及び 108 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は未変化のゾキサミドであり、果実で最大 86.7%TRR、茎葉で最大 92.2%TRR 認められた。代謝物として、果実で D、G、K(B)等、茎葉部で D、E、F、G、K(B)、O 等が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 6、11、18）

(4) トマト

トマト（品種：Celebrity）に、 ^{14}C -ゾキサミドを 0.77 ポンド ai/エーカー（約 863 g ai/ha）の用量で葉に 18 日間隔で 3 回散布処理し、最終処理 1 日後に果実及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

未成熟及び成熟果実における残留放射能は、それぞれ 0.263 及び 0.474 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は未変化のゾキサミドであり、未成熟果実で最大 48.0%TRR、成熟果実で最大 44.0%TRR 認められた。残りは少量（10%TRR 以下）の代謝物 B、D、G、O 及び極性物質であった。（参照 6、11、19）

ゾキサミドの植物における主要代謝経路は、①還元的脱ハロゲン化による代謝物 D の生成、②環化による代謝物 E の生成及び代謝物 E の加水分解による代謝物 O の生成、③これら中間代謝物の代謝的酸化と、それに続く糖及び/又はアミノ酸との結合であると考えられた。代謝物 B 及び C は、土壤中で生成した分解物 O が塊茎に吸収され、さらに酸化代謝され生成したものであると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

2 種類の米国土壤（壤質砂土及びシルト質壤土）の水分量をほ場容水量の 75% に調整し、 ^{14}C -ゾキサミドを 1.5 mg/kg の用量で添加した後、好氣的条件下、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 122 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 122 日後に未変化のゾキサミドは 6.06%TAR~10.1%TAR に減少し、主な分解物として $^{14}\text{CO}_2$ が 34.4%TAR~47.8%TAR 生成した。ほかに分解物 D、E、F 及び O が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

好氣的土壤におけるゾキサミドの推定半減期は 9.9~10.3 日と算出された。（参照 2、11、20）

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

壤質砂土（米国）に¹⁴C-ゾキサミドを 1.5 mg/kg の用量で添加し、好氣的条件下、25℃で 21 日間プレインキュベートした後、酸素を除去した水で湛水した。次いで、窒素ガスを通気して、嫌氣的条件下で 59 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

嫌氣的条件において水層及び土壌層中の放射能は、それぞれ 12%TAR～22%TAR 及び 76%TAR～83%TAR で推移した。¹⁴CO₂ は、4.60%TAR～5.11%TAR 生成した。土壌における抽出残渣は、嫌氣的条件開始時の 27.3%TAR から 30 日後に最大 56.4%TAR に達した。土壌抽出液中において、未変化のゾキサミドは嫌氣的条件開始時の 47.4%TAR から 59 日後の 2.43%TAR に減少し、分解物 D 及び O が 59 日後にそれぞれ最大 13.5%TAR 及び 16.9%TAR 認められた。ほかに 7 種類の分解物が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。抽出残渣は主にフミン酸、フルボ酸及びヒューミン画分に分布していた。

嫌氣的湛水土壌におけるゾキサミドの推定半減期は 14.2 日と算出された。（参照 11、20）

(3) 土壌表面光分解試験

壤質砂土（採取地不明）に¹⁴C-ゾキサミドを 1.0 mg/kg の用量で添加し、25℃で 30 日間キセノン光（光強度及び波長不明）を 12 時間の明暗サイクルで照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区において、未変化のゾキサミドは照射開始時の 102%TAR から 30 日後の 14.0%TAR に減少し、分解物 D 及び O が 30 日後にそれぞれ 8.52%TAR 及び 22.2%TAR 認められた。ほかに 10 種類の分解物が検出されたが、いずれも 7%TAR 未満であった。¹⁴CO₂ の生成は 1%TAR 未満であった。

暗対照区において、ゾキサミドの分解速度及び分解物の種類が光照射区と類似したため、ゾキサミドの分解は主に加水分解又は微生物によるものであり、光照射によるものではないと考えられた。

土壌表面において、ゾキサミドの推定半減期は 7.03 日と算出された。（参照 2、11、20）

(4) 土壌吸脱着試験

5 種類の米国土壌 [壤土、シルト質埴壤土、シルト質壤土及び砂壤土 (2 種類)] を用いた¹⁴C-ゾキサミドの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の有機炭素含有率により補正した吸着係数は 815～1,430、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 927～1,670 であった。（参照 2、11、20）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4、7 及び 9 の滅菌水に ^{14}C -ゾキサミドを添加（添加濃度不明）し、25°C 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。

処理 30 日後において、未変化のゾキサミドは pH 4、7 及び 9 でそれぞれ 32.0%TAR、24.7%TAR 及び 7.08%TAR 認められた。いずれの pH においても分解物 D、E、F、G、K 及び O が認められ、pH 4 では K（最大 37.6%TAR）及び O（最大 30.9%TAR）、pH 7 では E（最大 24.5%TAR）、G（最大 21.9%TAR）及び O（最大 20.8%TAR）、pH 9 では E（最大 16.4%TAR）、G（最大 50.2%TAR）及び O（最大 11.5%TAR）が 10%TAR を超えて認められた。

25°C での加水分解によるゾキサミドの推定半減期は、pH 4 で 15.5 日、pH 7 で 15.7 日、pH 9 で 8.1 日と算出された。（参照 2、11、20）

(2) 水中光分解試験

pH 4 の滅菌緩衝液に ^{14}C -ゾキサミドを 0.5 mg/L の濃度となるように添加し、25°C で光（光源、光強度及び波長不明）を 30 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

光照射区において、未変化のゾキサミドは照射開始時の 98.0%TAR から 30 日後には 6.99%TAR に減少し、分解物 F 及び O が 30 日後にそれぞれ 42.4%TAR 及び 27.7%TAR 認められた。暗対照区において、30 日後に分解物 F 及び O がそれぞれ 1.00%TAR 及び 44.6%TAR 認められたため、光分解物は O ではなく、F のみと考えられた。

水中光分解におけるゾキサミドの推定半減期は 7.8 日と算出された。（参照 2、11、20）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

海外において、たまねぎを用いてゾキサミド並びに代謝物 B 及び C を、バナナを用いてゾキサミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

たまねぎにおけるゾキサミド及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも最終散布 7 日後の 0.443 及び 0.0529 mg/kg であった。代謝物 C は全て定量限界 (0.007 mg/kg) 未満であった。バナナにおけるゾキサミドの最大残留値は、散布当日の 0.201 mg/kg であった。（参照 5、11、21、22）

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

ゾキサミド（原体）のラット及びマウス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 2、3、11、23～26）

表 6 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 mg/kg 体重 雌雄：眼及び/又は鼻口部に赤色着色物(投与 1 日)及び白色物を含む便(投与 1 日) 雌：体重増加抑制 雌雄：死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 mg/kg 体重 雌雄：症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 6 匹	>2,000	>2,000	雌雄：糞便量減少、乾燥及び/又は発赤を含む皮膚の変化 雌雄：死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 6 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：症状及び死亡例なし
		>5.3	>5.3	

a：溶媒としてコーン油が用いられた。

b：溶媒として蒸留水が用いられた。

c：4 時間暴露（粉じん）

代謝物 B 及び C を用いた急性経口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、27、28）

表 7 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B ^a	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雄：糞便量減少 雄：死亡例なし 雌：症状及び死亡例なし
C ^a	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄：糞便量減少 雌雄：死亡例なし

^a：溶媒としてコーン油が用いられた。

（2）急性神経毒性試験

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

神経病理学的検査において、検体投与による影響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 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2～4、11、29）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性試験では、角膜混濁及び結膜炎が全例（6 例）に認められたが、7 日後には全て消失し、適用 24 時間後に虹彩炎が 1 例に認められたが、48 時間後には消失した。これらの結果から、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があると考えられた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

(DH) fBR 又は Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で 100%、Buehler 法で 80%～90%に紅斑がみられ、強い感作性が認められた。（参照 2、3、11、30～34）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	372	1,510
	雌	80	401	1,620

神経病理学的検査において、検体投与による影響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 20,000 ppm（雄：1,510 mg/kg 体重/日、雌：1,620 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2～4、11、37）

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、70、700、2,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	123	436	1,210
	雌	17	174	574	1,670

7,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制傾向が認められたが、個体間のばらつきが大きく、統計学的有意差がないため、検体投与による影響ではないと考えられた。

7,000 ppm 投与群の雌で肝比重量²増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化であると考えられた。

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 7,000 ppm（雄：1,210 mg/kg 体重/日、雌：1,670 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、11、35）

（3）90 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、1,500、7,500 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	7,500 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	54.6	281	1,140
	雌	61.8	322	1,050

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄 1 例で若年性多発性動脈炎症候群と推定される所見が、30,000 ppm 投与群の雌 1 例で多臓器の壊死性血管炎が認められたため、それぞれ切迫と殺された。また、7,500 ppm 投与群の雄 1 例及び 30,000 ppm 投与群の雄 1 例で同症候群の一時的な徴候が認められた。これらの変化はビーグル犬の自然発生病変であり、検体投与による影響ではないと判断した。

7,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化であると考えられた。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 7,500 ppm（雄：281 mg/kg 体重/日、雌：322 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、11、36）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1～2 週)/増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与 1、5～10 週) ・ Lym 減少 ・ Alb 減少及び A/G 比低下 ・ 肝絶対^a及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^a ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1～2 週)/増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ RBC 減少 ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ 肝絶対^a及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^a ・ び慢性肝細胞肥大
7,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

全ての検体投与群で閉塞処置した皮膚に痂皮及び発赤が認められ、組織学的検査では、皮脂腺の過形成、表皮の過形成、角化及び炎症性浮腫、真皮の多病巣性血管炎又は血管周囲炎が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で強い皮膚刺激性が認められたため、皮膚に対する無毒性量は求められなかった。検体投与による全身

性の毒性所見はいずれの投与群においても認められなかったため、一般毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2~4、11、38)

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 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,500、7,500 及び 30,000 ppm: 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 12 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	7,500 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50.1	255	1,020
	雌	47.5	278	994

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄 1 例で、若年性多発性動脈炎症候群を証拠付ける組織学的所見が認められ、30,000 ppm 投与群の雌 1 例が、同症候群様病態発症のため切迫と殺された。これらの変化はビーグル犬でみられる自然発生病変であり、検体投与による影響ではないと判断した。

7,500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化であると考えられた。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雄で 7,500 ppm (255 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (47.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、11、39)

表 13 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少^a(投与 1 週以降) ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重減少 ^b /増加抑制 ^c
1,500 ppm		毒性所見なし

a : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

b : 30,000 ppm 投与群で投与 1~3 週、7,500 ppm 投与群で投与 2 週

c : 30,000 ppm 投与群で投与 4 週以降、7,500 ppm 投与群で投与 3 週以降

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 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。

表 14 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	51	260	1,060
	雌	65	328	1,330

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄 : 1,060 mg/kg 体重/日、雌 : 1,330 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 4、11、40)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、350、1,750 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 15 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		350 ppm	1,750 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	51.1	251	1,020
	雌	60.4	326	1,290

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で軽度の体重増加抑制が認められたが、一過性のものであり、毒性学的意義は低いと考えられた。

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 7,000 ppm (雄: 1,020 mg/kg 体重/日、雌: 1,290 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 2~4、11、41)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 16 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	71.4	360	1,470
		雌	82.0	409	1,620
	F ₁ 世代	雄	100	489	2,090
		雌	108	534	2,240

本試験において、20,000 ppm 投与群の親動物の雌で体重増加抑制が認められ、児動物では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、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄: 1,470 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2,090 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (P 雌: 409 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 534 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄: 1,470 mg/kg 体重/日、P 雌: 1,620 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2,090 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2,240 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 2、3、11、42)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 2~4、11、43)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 2～4、11、44）

1 3. 遺伝毒性試験

ゾキサミド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgppt*）及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で数的染色体異常誘発が認められたが、*in vivo* 小核試験を含む他の試験では全て陰性であったため、ゾキサミドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2～4、11、45～48）

表 17 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株)	①50～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②16～160 µg/プレート(-S9) 30～300 µg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgprt</i>)	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞(CHO)	①5.0～65 µg/mL(-S9) 2.0～55 µg/mL(+S9) ②20～50 µg/mL(-S9) 25～55 µg/mL(+S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞(CHO)	①0.97～4.04 µg/mL(-S9) 1.98～16.8 µg/mL (+S9) (-S9 : 20 時間処理、+S9 : 3 時間処理、17 時間培養) ②0.97～5.77 µg/mL(-S9) 1.98～49.0 µg/mL(+S9) (-S9 : 20 時間処理、+S9 : 3 時間処理、17 時間培養) ③0.97～2.83 µg/mL(-S9) 1.98～16.8 µg/mL(+S9) (-S9 : 44 時間処理、+S9 : 3 時間処理、41 時間培養)	数的染色体異常誘発 (+/-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 骨髄分布試験 [14. (1)] において、2,000 mg/kg 体重の経口投与により、被験物質が骨髄に分布することが確認された。投与 4、8、24 及び 48 時間後における平均放射能濃度は、雄でそれぞれ 55.5、34.1、8.9 及び 5.1 µg/g、雌でそれぞれ 39.3、25.0、8.5 及び 5.0 µg/g であった。

主として動物及び植物由来の代謝物 B 並びに植物由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 18 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 4、11、49、50)

表 18 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

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

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 骨髄分布試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -ゾキサミドを 2,000 mg/kg 体重 (溶媒 : コーン油) の用量で単回強制経口投与して、骨髄分布試験が実施された。

投与 4、8、24 及び 48 時間後における骨髄中の平均放射能濃度は、雄でそれぞれ 55.5、34.1、8.9 及び 5.1 $\mu\text{g/g}$ 、雌でそれぞれ 39.3、25.0、8.5 及び 5.0 $\mu\text{g/g}$ であり、経口投与されたゾキサミドが骨髄に到達していることが確認された。(参照 11、51)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ゾキサミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験、作物残留試験（たまねぎ及びバナナ）、急性毒性試験（マウス）、骨髄分布試験（マウス）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したゾキサミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量単回投与後 72 時間の吸収率は少なくとも 58.5%と算出された。投与放射能は、投与後 120 時間で 68.2%TAR~100%TAR が尿及び糞中へ排泄され、主に糞中に排泄された。未変化のゾキサミドは尿及び胆汁中には認められず、糞中にのみ認められた。主な代謝物として、尿及び糞中では M8A、M8B 及び M15 の混合物並びに B、M10A、M10B、M16 及び M18 の混合物が、胆汁中では M14A、M19 及び M27 の混合物並びに M18、M25 及び M26 が認められた。

¹⁴C で標識したゾキサミドの泌乳ヤギを用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として D、G、H 及び Pa+Pb が認められた。

¹⁴C で標識したゾキサミドを用いた植物体内運命試験の結果、ばれいしょ塊茎では、主要代謝物として、B 及び C が 10%TRR 以上検出された。ほかの作物における残留放射能の主要成分は未変化のゾキサミドであった。

海外において、たまねぎを用いてゾキサミド並びに代謝物 B 及び C を、バナナを用いてゾキサミドを分析対象化合物とした作物残留試験がそれぞれ実施された。たまねぎにおけるゾキサミド及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ 0.443 及び 0.0529 mg/kg であった。代謝物 C は全て定量限界（0.007 mg/kg）未満であった。バナナにおけるゾキサミドの最大残留値は 0.201 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ゾキサミド投与による影響は、主にイヌにおける体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、び慢性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B 及び C が認められたが、代謝物 B はラットで認められていること並びに代謝物 C はラットで認められていないが、急性毒性が弱く（LD₅₀：5,000 mg/kg 体重超）、復帰突然変異試験結果が陰性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 19 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 47.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.47 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ゾキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.47 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	47.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<JMPR、2007 年>

ADI	0.5 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	48 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<米国、2001 年>

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

aRfD 設定なし

(参照 2、52)

表 19 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性/ 神経毒性 併合試験	0、1,000、5,000、 20,000 ppm 雄:0、74、372、1,510 雌:0、80、401、1,620	1,510 毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)	雄:1,510 雌:1,620 雌雄:毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)	雄:1,510 雌:1,620 雌雄:毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1,000、5,000、 20,000 ppm 雄:0、51、260、1,060 雌:0、65、328、1,330	1,060 毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	1,060 雌雄:毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄:1,060 雌:1,330 雌雄:毒性所見なし (発がん性は認めら れない)
	2世代 繁殖試験	0、1,000、5,000、 20,000 ppm P ₁ 雄:0、71.4、360、 1,470 - P ₁ 雌:0、82.0、409、 1,620 - F ₁ 雄:0、100、489、 2,090 F ₁ 雌:0、108、534、 2,240	親動物及び児動物 雄:1,470~2,090 雌:1,620~2,240 親動物及び児動物 :毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 雄:1,470 雌:409 雄:毒性所見なし 雌:体重増加抑制 児動物 雄:2,090 雌:2,240 雌雄:毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P雄:1,470 P雌:409 F ₁ 雄:2,090 F ₁ 雌:534 雄:毒性所見なし 雌:体重増加抑制 児動物 P雄:1,470 P雌:1,620 F ₁ 雄:2,090 F ₁ 雌:2,240 雌雄:毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)
発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物:1,000 胎児:1,000 母動物及び胎児:毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:1,000 胎児:1,000 母動物及び胎児:毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物:1,000 胎児:1,000 母動物及び胎児:毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	
	90日間 亜急性 毒性試験	0、70、700、2,500、 7,000 ppm 雄:0、12、123、436、 1,210 雌:0、17、174、574、 1,670	雄:1,210 雌:574 雄:毒性所見なし 雌:体重増加抑制	1,670 雌雄:毒性所見なし	雄:1,210 雌:1,670 雌雄:毒性所見なし
マウス	18か月間 発がん性 試験	0、350、1,750、7,000 ppm 雄:0、51.1、251、 1,020	1,020 毒性所見なし (発がん性は認めら れない)	雄:1,020 雌:1,290 雌雄:毒性所見なし	雄:1,020 雌:1,290 雌雄:毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
		雌：0、60.4、326、 1,290	れない)	(発がん性は認めら れない)	(発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,500、7,500、 30,000 ppm 雄：0、54.6、281、 1,140 雌：0、61.8、322、 1,050	281 体重増加抑制、 RBC 減少、甲状腺 肥大等	雄：281 雌：62 雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対及び比重 量増加	雄：281 雌：322 雌雄：体重増加抑制 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1,500、7,500、 30,000 ppm 雄：0、50.1、255、 1,020 雌：0、47.5、278、 994	雄：255 雌：48 雌雄：体重増加抑制	雄：50 雌：48 雌雄：体重増加抑制 等	雄：255 雌：47.5 雌雄：体重増加抑制 等
ADI (cRfD)			NOAEL：48 SF：100 ADI：0.5	NOAEL：48 UF：100 cRfD：0.48	NOAEL：47.5 SF：100 ADI：0.47
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量
¹⁾：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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	3,5-dichloro-4-hydroxymethyl-benzoic acid
C	3,5-dichloro-terephthalic acid
D	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-methylacetyl)- <i>p</i> -toluamide
E	(<i>RS</i>)-2-(3,5-dichloro- <i>p</i> -tolyl)-4-ethyl-4-methyl-4 <i>H</i> 1,3-oxazin-5-(6 <i>H</i>)-one
F	3,5-dichloro- <i>p</i> -toluamide
G	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-3-hydroxy-1-methylacetyl)- <i>p</i> -toluamide
H	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-methylacetyl)-4-hydroxymethyl-benzamide
I	3,5-dichloro-4-hydroxymethyl-benzamide
J	2,6-dichloro-4-carbamoylbenzoic acid
K	3-amino-3-methyl-2-oxopentyl-3,5-dichloro-4-methyl-benzoate
L	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-hydroxymethyl- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-chloroacetyl)-benzamide
M	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> 1-(1-methyl-1-hydroxy-carbonylpropyl)- <i>p</i> -toluamide
N	(<i>RS</i>)-3-methyl-3-(3,5-dichloro-4-methylbenzolyamino)-2-oxopentanoic acid
O	3,5-dichloro-4-methyl-benzoic acid
Pa、Pb	3,5-dichloro- <i>N</i> (3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxy-methylbenzamide (代謝物 D のジヒドロキシ化体の位置異性体)
M5	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-methylsulfinylacetyl)- <i>p</i> -toluamide
M8A	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-hydroxymethyl- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-methylsulfonyl acetyl)benzamide
M8B	(<i>RS</i>)-1-[glycino-L-cystein- <i>S</i> -yl]-3-methyl-3-(3,5-dichloro-4-methyl-benzolyamino)-2-oxopentane
M9	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-hydroxymethyl- <i>N</i> 1-(1-methyl-1-hydroxy-carbonylpropyl)-benzamide
M10A	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-hydroxymethyl- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-hydroxy-acetyl)-benzamide
M10B	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-hydroxymethyl- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-methyl-sulfinyl acetyl)- benzamide
M12	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-carboxyl-acetyl)- <i>p</i> -toluamide
M13	(<i>RS</i>)-1-(L-acetylcystein- <i>S</i> -yl)-3-methyl-3-(3,5-dichloro-4-methyl-benzolyamino)-2-oxopentane
M14A	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-(β-D-glucopyranos-1- <i>O</i> -yl-methyl)- <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-3-methylsulfinyl acetyl)- benzamide
M14B	(<i>RS</i>)-3-methyl-3-(3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzolyamino)-2-oxopentanoic acid
M15	(<i>RS</i>)-1-(L-acetylcystein- <i>S</i> -yl)3-methyl-3-(3,5-dichloro-4-hydroxymethyl-benzolyamino)-2-oxopentane
M16	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-carboxyl- <i>N</i> 1-(1-methyl-1-ethylacetyl)-benzamide
M18	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-(β-D-glucopyranos-1- <i>O</i> -yl-methyl) <i>N</i> (1-ethyl-1-methyl-acetyl)- benzamide

M19	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro-4-(β-D-glucopyranos-1- <i>O</i> -yl-methyl) <i>N</i> -(1-ethyl-1-methyl-3-hydroxyacetyl)-benzamide
M20	(<i>RS</i>)-4-(3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoylamino)-4-carboxy-butanamide
M21A	(<i>RS</i>)-2-(4-carboxymethyl-amonocarbonyl-3,5-dichlorobenzoylamino)-2-hydroxymethylbutanoic acid
M21B	Hydroxylate (position unspecified) of M10A
M22	(<i>RS</i>)-3-carboxy-5-(1-methyl-1-(3,5-dichloro-4-methylbenzoylamino)-1-propyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1,4-thiazine
M24	(<i>RS</i>)-3-(3,5-dichloro-4-methyl-benzoylamino)-3-methyl-4-oxo-pentanyl) sulfinyl-2-acetoamino-propionic acid
M25	(<i>RS</i>)-3,5-dichloro- <i>N</i> -(3-(β-D-glucopyranos-1- <i>O</i> -yl)-1-ethyl-1-methyl-acetyl)- <i>p</i> -toluamide
M26	(<i>RS</i>)-3-(1-ethyl-1-methyl-1-(3,5-dichloro-4-methylbenzoylamino)-acetyl) glutathione- <i>S</i> conjugate
M27	(<i>RS</i>)-3-(1-ethyl-1-methyl-1-(3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoylamino) acetyl) glutathione- <i>S</i> conjugate
M28	(<i>RS</i>)-3-(3,5-dichloro-4-carboxyl-benzoylamino)-3-methyl-4-oxo-pentanylsulfinyl-2-acetoamino-propionic acid
M29	(<i>RS</i>)-3-(3,5-dichloro-4-carboxyl-benzoylamino)-3-methyl-4-oxo-pentanylsulfonyl-2-acetoamino-propionic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EPA	米国環境保護庁
Hgp _{prt}	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Hb	ヘモグロビン
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 : たまねぎ

試験実施場所 (国) [実施年]	品種	試験 ほ場数	使用量/回 ^a (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ゾキサミド	代謝物 B	代謝物 C	合量値 ^b
米国 [2011 年]	Norstar	1	1,490	7	0.166	0.0385	<0.007	0.205
					0.158	0.0341	<0.007	0.192
カナダ [2011 年]	Redbull	1	1,510	7	0.443	<0.007	<0.007	0.443
					0.426	<0.02(0.00971)	<0.007	0.436
カナダ [2011 年]	Hamlet	1	1,480	7	0.262	<0.02(0.0184)	<0.007	0.280
					0.180	<0.02(0.0183)	<0.007	0.199
米国 [2011 年]	Paterson	1	1,490	3	0.344	0.0288	<0.007	0.373
					0.334	0.0329	<0.007	0.367
				7	0.285	0.0241	<0.007	0.309
					0.242	0.0284	<0.007	0.271
				10	0.281	<0.02(0.0141)	<0.007	0.296
					0.304	0.0319	<0.007	0.336
				14	0.175	0.0264	<0.007	0.202
					0.158	0.0267	<0.007	0.185
米国 [2011 年]	Yellow Onions	1	1,490	7	0.245	0.0432	<0.007	0.288
					0.119	0.0398	<0.007	0.159
米国 [2012 年]	Yellow U.S. No.1	1	1,500	7	<0.02(0.0159)	0.0232	<0.007	0.0391
					0.0201	0.0222	<0.007	0.0424
米国 [2011 年]	Sweet Sunrise	1	1,480	7	0.0741	0.0455	<0.007	0.120
					0.0671	0.0529	<0.007	0.120
米国 [2011 年]	Texas Swet	1	1,490	6	0.0350	<0.02(0.0145)	<0.007	0.0495
					0.0315	<0.02(0.0163)	<0.007	0.0478
米国 [2012 年]	Red Wing	1	1,510	7	0.102	0.0260	<0.007	0.128
					0.0689	<0.02(0.0189)	<0.007	0.0878
米国 [2011 年]	Swet Pak	1	1,490	7	0.121	0.0331	<0.007	0.154
					0.0859	0.0393	<0.007	0.125
米国 [2011 年]	Harmony	1	1,500	7	0.214	<0.02(0.0182)	<0.007	0.232
					0.189	<0.02(0.0173)	<0.007	0.206
米国 [2011 年]	Vaquero	1	1,490	7	0.164	<0.02(0.0127)	<0.007	0.177
					0.201	<0.02(0.0079)	<0.007	0.209

() : 検出限界 (0.007 mg/kg) 以上定量限界 (0.02 mg/kg) 未満の値

a : ドライフロアブル剤を 7 日間隔で 8 回散布

b : 各代謝物をゾキサミド残留値に補正して算出された (ゾキサミド残留値+代謝物 B 残留値×1.52+代謝物 C 残留値×1.43)

作物名：バナナ

試験実施場所 (国) [実施年]	品種	分析 部位	試験 ほ場数	使用量 ^a (g ai/ha)	PHI (日)	ゾキサミド残留値(mg/kg)	
						有袋 ^b	無袋 ^c
グアテマラ [2015年]	Grande Naine	全果	1	499,000	0	ND ND	0.0384/0.0219 ^d (平均 0.0302) 0.201/0.132 ^d (平均 0.167)
グアテマラ [2015年]	Grande Naine	全果	1	496,000	0	ND ND	0.0135 <LOQ (0.00407)
グアテマラ [2015年]	Grande Naine	全果	1	494,000	0	ND ND	<LOQ(0.00760) <LOD[0.00237]
					3	試料採取なし	0.0496 <LOQ(0.00766)
					7		<LOD[0.00128] <LOD[0.00251]
					14		<LOD[0.00258] 0.0246
コスタリカ [2015年]	Grande Naine	全果	1	482,000	0	<LOD[0.00231] ND	<LOQ(0.00486) <LOD[0.00262]
		果実			0	ND ND	ND ND
		果皮			0	ND ND	<LOQ(0.00437) <LOQ(0.00409)
コスタリカ [2015年]	Williams	全果	1	481,000	0	<LOD[0.00183] ND	ND ND
		果実			0	ND ND	ND ND
		果皮			0	ND ND	<LOQ(0.00351) ND
ホンジュラス [2015年]	Grande Naine	全果	1	484,000	0	ND <LOD[0.000987]	<LOQ(0.00305) 0.0278
ホンジュラス [2015年]	Grande Naine	全果	1	480,000	0	ND ND	<LOD[0.00271] <LOD[0.00276]
エクアドル [2015年]	Williams	全果	1	481,000	0	ND ND	<LOQ(0.00472) 0.0104
		果実			0	ND ND	ND ND
		果皮			0	0.0130/ <LOD[0.00116] ^d (平均<LOQ(0.00708)) <LOQ(0.00539)/ <LOQ (0.00467) ^d (平均<LOQ(0.00503))	<LOQ(0.00688) <LOQ(0.00334)
エクアドル [2015年]	Cavendish	全果	1	480,000	0	ND ND	0.0156 <LOQ(0.00393)
		果実			0	ND ND	ND ND
		果皮			0	ND ND	0.0161 <LOQ(0.00791)

試験実施場所 (国) [実施年]	品種	分析 部位	試験 ほ場数	使用量 ^a (g ai/ha)	PHI (日)	ゾキサミド残留値(mg/kg)		
						有袋 ^b	無袋 ^c	
エクアドル [2015年]	Cavendish	全果	1	481,000	0	ND ND	0.0187 0.0416	
					3	試料採取なし	0.0415 0.0734	
					7		0.0232 0.108	
					14		0.0162 0.0260	
		果実			0	ND ND	ND ND	
					14	試料採取なし	<LOQ(0.00607) ND	
					果皮	0	ND ND	<LOD[0.00260] <LOQ(0.00518)
						14	試料採取なし	0.0647 0.0408
コロンビア [2015年]	Williams	全果	1	465,000	0	<LOQ(0.00370) ND	<LOQ(0.00364) ND	
		果実			0	ND ND	ND ND	
		果皮			0	ND ND	ND ND	
コロンビア [2015年]	Cavendish Valery	全果	1	490,000	0	<LOQ(0.00353) ND	ND ND	
		果実			0	ND ND	ND ND	
		果皮			0	ND ND	<LOQ(0.00373) <LOQ(0.00357)	
コロンビア [2015年]	Williams	全果	1	494,000	0	ND <LOQ(0.00520)	0.0627/0.0200 ^d (平均 0.0414) 0.146/0.0167 ^d (平均 0.0814)	
					3	試料採取なし	0.0289 0.0214	
					7		0.0190 <LOQ(0.00790)	
					14		<LOQ(0.00685) 0.0137	
		果実			0	ND ND	ND ND	
					14	試料採取なし	ND ND	
		果皮			0	ND ND	0.0667 ^d /0.0450 ^d (平均 0.0559) 0.154/0.0285 ^d (平均 0.0913)	

試験実施場所 (国) [実施年]	品種	分析 部位	試験 ほ場数	使用量 ^a (g ai/ha)	PHI (日)	ゾキサミド残留値(mg/kg)	
						有袋 ^b	無袋 ^c
					14	試料採取なし	0.0255 0.0364
フィリピン [2015年]	Gran Nain	全果	1	482,000	0	ND ND	ND ND
					5 ^e	ND ND	ND ND
フィリピン [2015年]	Gran Nain	全果	1	493,000	0	ND ND	ND ND
					5 ^e	ND ND	ND <LOD[0.0000259]
フィリピン [2015年]	Gran Nain	全果	1	500,000	0	ND ND	<LOD[0.00116] 0.0109
					5 ^e	ND ND	<LOQ(0.00655) <LOD[0.00193]
					3	試料採取なし	ND 0.0202
					7		<LOQ(0.00344) <LOQ(0.00957)
					14		<LOD[0.000733] <LOQ(0.00334)

<LOQ : 定量限界 (0.01 mg/kg) 未満、 <LOD : 検出限界 (0.003 mg/kg) 未満、 ND : 検出されず

() : 検出限界 (0.003 mg/kg) 以上定量限界 (0.01 mg/kg) 未満の値

[] : 検出限界 (0.003 mg/kg) 未満の値

a : フロアブル剤を 1 回散布

b : 通常の商業的習慣で採取される方法

c : 袋が破損した場合のワーストケースとして実施

d : 試料の残留レベルを確認するためにバックアップ試料の残留値が測定された。

e : 全果を散布処理当日に採取し、日本に輸出される通常の商業的習慣処理が行われた。

f : オリジナル試料及び 2 反復試料の平均値 (0.0568、0.0767、0.0667 mg/kg)

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Zoxamide (2001)
- 3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.66, No.187,49110 -49118 (2001)
- 4 California Department of Pesticide Regulation (CDPR): Summary of Toxicology Data, Zoxamide (2001)
- 5 U.S. EPA: HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Potatoes and Grapes (2001)
- 6 U.S. EPA: ARIA Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Cucurbits and Tomatoes (2001)
- 7 食品健康影響評価について(平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112009 号)
- 8 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 8 月 21 日付け府食第 906 号)
- 9 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 23 年 6 月 28 日付け厚生労働省告示第 203 号）
- 10 食品健康影響評価について(平成 30 年 6 月 21 日付け厚生労働省発生食 0621 第 7 号)
- 11 ゴキサミド ドシエ 試験成績一覧表・概要及び考察：ゴーワン社、一部公表
- 12 ¹⁴C-117,281 : Pharmacokinetic and Metabolism Study in Rats (GLP 対応) : Rohm and haas Company、1998 年（未公表）
- 13 Metabolism of ¹⁴-RH-117,281 in Lactating Goats (GLP 対応) : XenoBiotic Inc.、1998 年（未公表）
- 14 [¹⁴C]RH-141,452:Rat Metabolism Study, Tier 1 Testing (GLP 対応) : XenoBiotic Inc.、1998 年（未公表）
- 15 [¹⁴C]RH-141,455:Rat Metabolism Study, Tier 1 Testing (GLP 対応) : XenoBiotic Inc.、1998 年（未公表）
- 16 ¹⁴C-RH-117,281 : Nature of the Residue in Fruiting Grape Plants (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年（未公表）
- 17 ¹⁴C-RH-117,281 : Nature of the Residue in Potato (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年（未公表）
- 18 RH-117,281 : Nature of Residue in cucurbits (Cucumber) (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1999 年（未公表）
- 19 RH-117,281 : Nature of Residue in Tomato Plants (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1999 年（未公表）
- 20 RH-117281 Fungicide : Section J, Summary of Environmental Fate Studies : Rohm and Haas Company、1998 年（未公表）
- 21 Magnitude of the Residue of Zoxamide and its Metabolites in or on Dry Bulb

- Onion Raw Agricultural Commodities Following Eight Foliar Application of Gravel® 75DF Fungicide-2011 (GLP 対応) : The Carringers, Inc.、2013 年 (未公表)
- 22 Magnitude of the Residue of Zoxamide in/on Banana Raw Agricultural Commodities Following One Foliar Broadcast Application of GWN-9790 Fungicide (GLP 対応) : The Carringers, Inc.、2016 年 (未公表)
- 23 RH-117,281 Technical Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 24 RH-117,281 Technical Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 25 RH-117,281 Technical-Acute Dermal Toxicity Study in Male and Female Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 26 RH-117,281 Technical : Acute Inhalation Study In Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 27 RH-141,452 Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 28 RH-141,455 Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 29 RH-117,281 Technical Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 30 RH-117,281 Technical-Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 31 RH-117,281 Technical-Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 32 Dermal Sensitization Stude of RH-117,281 Technical in Guinea Pigs-Maximization Test (GLP 対応) : Corning Hazleton Inc.、1997 年 (未公表)
- 33 RH-117,281 Technical : Delayed Contact Hypersensitivity Study in Guinea Pigs (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 34 RH-117,281 Technical : Delayed Contact Hypersensitivity (Dilution) Study in Guinea Pigs (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998 年 (未公表)
- 35 RH-117,281 Three-Month Dietary Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 36 RH-117,281 Technical : Three-Month Dietary Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1997 年 (未公表)
- 37 RH-117,281 : Three-Month Dietary/Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996 年 (未公表)
- 38 RH-7281 Technical : Twenty-Eight Day Dermal Toxicity Study in Rats (GLP

- 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 39 RH-7281 Technical : One-Year Chronic Dietary Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 40 RH-7281 Technical : 24-Month Dietary Chronic/Oncogenicity Study in Rats (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.、1998年 (未公表)
- 41 RH-7281 Technical : Eighteen-Month Dietary Oncogenicity Study in Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 42 RH-7281 Technical : Two-Generation Reproductive Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 43 RH-7281 Technical : Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1995年 (未公表)
- 44 RH-7281 Technical : Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Rabbits (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1997年 (未公表)
- 45 RH-117,281 Technical : Salmonella typhimurium Gene Mutation Assay (Ames Test) (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996年 (未公表)
- 46 Test for Chemical Induction of Gene Mutation at the HGPRT Locus in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with and without metabolic Activation (GLP 対応) : SITEK Research Laboratories、1994年 (未公表)
- 47 RH-117,281 : test for chemical induction of chromosome aberrations in cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) cells (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited、1998年 (未公表)
- 48 TH-117,281 Technical : Micronucleus Assay in CD-1 Mouse Bone Marrow Cells (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1996年 (未公表)
- 49 RH-141,452 : Salmonella typhimurium Gene Mutation Assay (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 50 RH-141,455 : Salmonella typhimurium Gene Mutation Assay Ames Test) (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 51 Distribution of ¹⁴C-RH-117,281 to the Bone Marrow of Mice (GLP 対応) : Rohm and Haas Company、1998年 (未公表)
- 52 JMPR : Zoxamide, Pesticide residues in food-2007. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Evaluations Part II-Toxicological, 487-529, 2007.

ゾキサミドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成30年11月21日～平成30年12月20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 3通
4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
<p>【意見1-1】 色々な角度から影響を評価されていますが、評価書はゾキサミド単体の影響を見ているだけです。 人が採りうる全ての物質(残留農薬、添加物、遺伝子組換え食品など)の複合影響を確認すべきと考えます。 同時に複合的かつ長期的影響も確認すべきではないでしょうか？ そのような省庁横断的な評価は貴省がやるべきと認識しております。 その確認・評価ができないなら、農薬残留食品は認められるべきでないと思えます。 アレルギー疾患、がん、痴呆症などの増加原因は、これら認可されている人工的「毒物」の複合的・長期的影響もあるのではないのでしょうか？ 「ない」と断言されるなら、その根拠を示して頂きたいと存じます。</p> <p>【意見1-2】 農薬は長期の使用による安全性が確認されていないことから、当該農薬のADI等の設定には反対する。</p>	<p>【回答1】 複合影響については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。 また、複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHOでは、</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 100倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている ② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はない <p>とされています。 また、農林水産省は、農薬登録申請時に、申請者に対し局長通知に基づき試験成績を要求しており、本剤の評価においては、必要な試験成績は全て揃っています。この中では、動物のほぼ一生に当たる期間被験物質を投与して影響を把</p>

	<p>握する試験や、世代を超えて被験物質を投与した場合の影響を把握する試験も含まれています。</p> <p>食品安全委員会農薬専門調査会は、今回設定した一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>
<p>【意見 2】</p> <p>良く整理され、分かりやすい資料です。</p> <p>1. 特に異論はございませんが多く、の果実、根菜、野菜などに散布されている様子なので、末端市場においては、当該野菜類を摂取する前に、よく洗浄するよう、行政指導なさってください。</p>	<p>【回答 2】</p> <p>御意見ありがとうございました。</p> <p>いただいたご意見はリスク管理に係るものと考えられることから、農林水産省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。