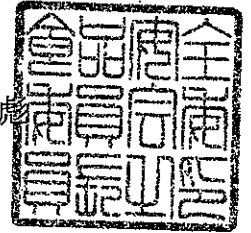




府食第906号
平成20年8月21日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112009号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ゾキサミドの一日摂取許容量を0.48 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ゾキサミド

2008年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 動物体内運命試験(ラット).....	7
① 血中濃度推移.....	7
② 排泄.....	7
③ 体内分布.....	7
④ 代謝物同定・定量.....	7
(2) 動物体内運命試験(泌乳ヤギ).....	8
(3) 代謝物 B の動物体内運命試験(ラット).....	8
(4) 代謝物 C の動物体内運命試験(ラット).....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) ぶどう.....	9
(2) ばれいしょ.....	9
(3) きゅうり.....	9
(4) トマト.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
4. 水中運命試験.....	10
(1) 加水分解試験.....	10
(2) 水中光分解試験.....	10
5. 土壌残留試験.....	10
6. 作物残留試験.....	10
7. 一般薬理試験.....	10

8. 急性毒性試験.....	10
(1)急性毒性試験.....	10
(2)急性神経毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	11
(1)90日間亜急性毒性試験(マウス).....	11
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	11
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	12
(4)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	12
11. 慢性毒性及び発がん性試験.....	12
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ).....	12
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	13
(3)18カ月間発がん性試験(マウス).....	13
12. 生殖発生毒性試験.....	13
(1)2世代繁殖試験(ラット).....	13
(2)発生毒性試験(ラット).....	13
(3)発生毒性試験(ウサギ).....	14
13. 遺伝毒性試験.....	14
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	16
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	19
・別紙2:検査値等略称.....	20
・参照.....	21

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2007年 1月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0112009 号）、同接受（参照 8）
- 2007年 1月 18日 第 174 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 9）
- 2007年 11月 30日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 10）
- 2008年 6月 24日 第 40 回農薬専門調査会幹事会（参照 11）
- 2008年 7月 10日 第 246 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 7月 10日 より 8月 8日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 8月 19日 農薬専門調査会座長より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）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年4月1日から

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田眞理子	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

殺菌剤である「ゾキサミド」(CAS No.156052-68-5) について、米国の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (ぶどう、ばれいしょ、きゅうり及びトマト)、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.48 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

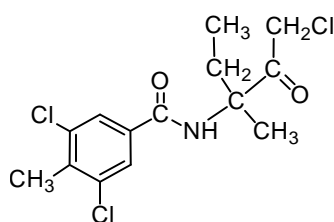
4. 分子式

C₁₄H₁₆Cl₃NO₂

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。わが国での農薬登録はなく、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

米国 EPA の評価書 (Pesticide Fact Sheet (2001 年)) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験[II.1~4]は、ゾキサミドの炭素を ^{14}C で標識したもの (標識位置不明、 ^{14}C -ゾキサミド)、代謝物 B 及び代謝物 C の炭素を ^{14}C で標識したもの (標識位置不明、 ^{14}C -代謝物 B、 ^{14}C -代謝物 C) 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ゾキサミドに換算した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験 (ラット)

雌雄の SD ラットに、10 mg/kg 体重 (低用量) または 1,000 mg/kg 体重 (高用量) の ^{14}C -ゾキサミドを単回経口投与、あるいは非標識のゾキサミドを 200 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させた後、10 mg/kg 体重の標識体を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

低用量及び高用量投与群のいずれにおいても、血漿中放射能の最高濃度到達時間 (T_{max}) は 8 時間、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 22 時間であった。雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。(参照 4)

② 排泄

投与量にかかわらず、投与後 120 時間で総投与放射能 (TAR) の 96~102% が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では混餌投与による前処理の有無にかかわらず、71%TAR 以上が糞中に排泄あるいは未吸収分として回収された。胆管カニューレーションを施したラットにおける胆汁中排泄試験では、胆汁中に 46~48%TAR の種々の代謝物が検出された。(参照 2、3、4)

③ 体内分布

組織中放射能濃度は、投与 8 時間後の消化管及び肝においてのみ高値を示したが、投与 22 時間後までに殆どの組織で著しく減少し、ゾキサミド及び代謝物の体内への蓄積性はないものと考えられた。低用量投与群の組織中放射能濃度/投与量比は、高用量投与群の値の概ね 2 倍であった。(参照 4)

④ 代謝物同定・定量

糞尿中には親化合物を含めて 36 種類の代謝物が検出された。糞中放射能の主要成分は親化合物であり、低用量投与群では 12~23%TAR、高用量投与群では

72～74%TAR 検出された。推定代謝経路は還元的脱ハロゲン化、加水分解による α -ケトアルコールの生成、側鎖のクロロ基のグルタチオン抱合化であり、さらに酸化による安息香酸誘導体の生成またはカルボキシル基の側鎖の酸化であった。尿中には単一の主要代謝物は認められなかった。尿中代謝物の殆どは酸化を受けた極性物質やグルタチオン抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。

胆汁中では 17 種類の代謝物が検出された。代謝物の大部分は種々のグルタチオン誘導体であり、一部は加水分解または還元的脱ハロゲン化を受けてグルクロン酸抱合体が生成された。(参照 2、4)

(2) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ)

泌乳ヤギ (一匹) に、 ^{14}C -ゾキサミドを 7 日間混餌 (60.7 ppm) 投与して、体内運命試験が実施された。

7 日間投与された ^{14}C -ゾキサミドは、尿中に 40.9%TAR、糞中に 36.1%TAR、乳汁に 0.3%TAR 排泄された。投与 7 日のと殺時における血中、胆汁中及び組織中の残留放射能は 0.5%TAR であった。組織中放射能濃度は肝 (0.45 $\mu\text{g/g}$) 及び腎 (0.365 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで脂肪 (0.197 $\mu\text{g/g}$) であった。乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 4 日の 0.236 $\mu\text{g/g}$ であった。

乳汁及び組織中に親化合物は認められなかった。乳汁中の主要代謝物は M12a 及び M12b であり、含量で 38%TRR 検出され、他に D、G 及び H が 12～20%TRR 認められた。脂肪では D が 65%TRR、G が 16%TRR 検出された。肝では主要代謝物として 7 種類の極性代謝物が 15～23%TRR 検出された。腎及び筋における代謝プロファイルは肝とほぼ同様であった。(参照 5)

(3) 代謝物 B の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、 ^{14}C -代謝物 B (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 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。

尿中に約 98%TAR、糞中に 1.7%TAR、呼気に 0.01%TAR 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。尿中放射能の約 94%が代謝物 B であり、少量の代謝物としてグルクロン酸抱合体またはグリシン抱合体が 3%認められた。糞中放射能の殆どが代謝物 B であった。投与放射能の殆どが排泄されたため、投与 78 時間後の組織中放射能の分析は実施されなかった。(参照 4)

(4) 代謝物 C の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、 ^{14}C -代謝物 C (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 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 48 時間で糞中に 75.5%TAR、尿中に 11.0%TAR、呼気に 0.01%TAR、ケージ洗浄液に 9.3%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。糞尿中には代謝物 C のみが検出された。
(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

¹⁴C-ゾキサミドを用いたぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実における総残留放射能 (TRR) の約 90%が特徴づけられ、同定された。残留放射能の主要成分は親化合物で、58.3%TRR (0.429 mg/kg) 検出された。少量の代謝物として E、F、G、I、J 及び K が同定された。(参照 6)

(2) ばれいしょ

¹⁴C-ゾキサミドを総用量 2.4 ポンド ai/エーカー (約 2,690 g ai/ha) でばれいしょに処理して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後に収穫したばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は 0.178 mg/kg であった。総残留放射能の約 85%が特徴づけられ、同定された。主要代謝物として B が 21%TRR (0.037 mg/kg)、C が 39%TRR (0.069 mg/kg) 検出され、親化合物は認められなかった。(参照 6)

(3) きゅうり

¹⁴C-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 3 回処理して、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 mg/kg 及び 108 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実で最大 87%TRR、茎葉で最大 92%TRR 検出された。少量 (5%TRR 以下) の代謝物として、B、D、E、F、G 等が同定された。(参照 7)

(4) トマト

¹⁴C-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 3 回処理して、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 0.26 mg/kg 及び 0.48 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、未成熟果実で最大 48%TRR、茎葉で最大 44%TRR 検出された。残りは少量 (10%TRR 以下) の代謝物 B、D、G 等及び極性物質であった。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

土壌中での推定半減期は 2~10 日であり、CO₂ が主要分解物であった。土壌表面での光分解による推定半減期は 10.2 日、暗所対照区では 11.7 日であった。土壌吸着係数 K_{oc} は 815~1,440 (平均 1,220) であり、移動性及び溶脱性は低いと考え

られた。(参照 2、7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

25℃での加水分解による推定半減期は、pH 4 及び pH 7 で約 15 日、pH 9 で約 8 日であった。(参照 2、7)

(2) 水中光分解試験

pH 4 の緩衝液中での推定半減期は 14 日であった。(参照 2)

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

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

ばれいしょの植物体内運命試験[2. (2)]で、塊茎から 10%TRR を超える代謝物 B 及び C が検出された。しかし、米国における作物残留試験の結果、ばれいしょでは殆どの試料で親化合物、代謝物 B 及び C のいずれも検出されず、ごく少数の試料で定量限界値 (0.02 mg/kg) を上回る程度であった。(参照 5)

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

ラット及びマウスにおける急性経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重/日超、ラットにおける急性経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重/日超、急性吸入 LC₅₀ は 5.3 mg/L 超であった。(参照 2、3)

(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) 投与による急性神経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ため、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、3、4)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚一次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（6/6）に認められたが、7日後には消失し、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。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、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）

10. 亜急性毒性試験

(1) 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7,000ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000ppm投与群の雌に体重増加抑制及び肝比重量¹⁾増加が認められたが、病理組織学的検査では検体投与に関連した病変はみられなかったことから、この変化は悪影響ではないと考えられた。

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ので、無毒性量は雌雄で7,000ppm（雄：1,210mg/kg体重/日、雌：1,670mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照2、3、4）

(2) 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30,000ppm）投与による90日間亜急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1に示されている。

7,500ppm投与群の雄に、幼若性多発性動脈炎症候群と推定される所見が認められ、30,000ppm投与群では雄1例に同症候群の一時的な徴候が、雌1例に多臓器の壊死性血管炎が認められた。これらの病変はビーグル犬に特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低く、毒性学的意義は少ないと考えられた。

本試験において、30,000ppm投与群の雄にAlb減少及びA/G比低下等が認められ、7,500ppm以上投与群の雌に肝絶対・比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で7,500ppm（281mg/kg体重/日）、雌で1,500ppm（62mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照2、3、4）

表1 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、摂餌量減少 ・ RBC 減少 ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ Lym 減少 ・ Alb 減少、A/G 比低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重、摂餌量減少 ・ 肝細胞肥大

¹⁾ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

	・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大	
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下	・肝絶対・比重量増加
1,500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (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) 投与による 90 日間亜急性神経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検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 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。神経毒性は認められなかった。(参照 2、3、4)

(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。

すべての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または血管周囲炎が観察された。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に強い皮膚刺激性が認められたので、皮膚に対する無毒性量は求められなかった。全身性の悪影響はいずれの投与群で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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4)

1 1. 慢性毒性及び発がん性試験

(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) 投与による 1 年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 2 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄 1 例に、幼若性多発性動脈炎症候群を証拠づ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。この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられ、動物の種/系統に特異的な病変であることから、投与の影響とは考えられなかった。

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ので、無毒性量は雄で 7,500 ppm (255 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 2 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 ・ 摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ ALP 増加、Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝細胞肥大 ・ ALP 増加、Alb 減少 ・ 甲状腺比重量増加
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加
1,500 ppm		毒性所見なし

(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)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。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 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)

(3) 18 カ月間発がん性試験(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)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄に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、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 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、3、4)

12. 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)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物の雄で 20,000 ppm(1,470 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm(409 mg/kg 体重/日)、児動物で 20,000 ppm(雄:2,090 mg/kg、雌:2,240 mg/kg)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)

(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:コーンオイル)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 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、3、4)

(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 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

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を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 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* 小核試験を含むその他の試験ではすべて陰性であったことから、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、3、4)

表 3 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、TA1535、TA1537、TA102 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	~65 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	~100 µg/mL (+/-S9)	数的染色体異常誘発 (+/-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞)	200~2,000 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった (表 4)。(参照 4)

表 4 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、TA1535、 TA1537、TA102 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、TA1535、 TA1537、TA102 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

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたゾキサミドは、投与後 120 時間で 96～102%TAR が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では 71%TAR 以上が糞中に認められた。糞中放射能の主要成分は親化合物であった。組織中放射能濃度は、投与 22 時間後には殆どの組織で著しく減少し、蓄積性は認められなかった。

植物体内運命試験において、ばれいしょ塊茎では主要代謝物として B 及び C が 10%TRR 以上検出されたが、作物残留試験ではこれらの代謝物は殆どの試料で検出されなかった。その他の作物における残留放射能の主要成分は親化合物であった。

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の肝臓に認められた。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。

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 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 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.48 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

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 5 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、5,000、20,000 ppm	雄：1,510 雌：1,620	雄：1,510 雌：1,620
		雄：0、74、372、1,510 雌：0、80、401、1,620	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雌雄：毒性所見なし (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	1.060	雄：1,060 雌：1,330
		雄：0 - 1,060 雌：0 - 1,330	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	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	親動物 雄：1,470 雌：409 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	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	児動物 雄：2,090 雌：2,240 雌雄：毒性所見なし	
発生毒性 試験	0、100、300、1,000	繁殖能 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)	繁殖能 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)	
		母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、70、700、2,500、7,000 ppm	1,670	雄：1,210 雌：1,670
		雄：0、12、123、436、1,210 雌：0、17、174、574、1,670	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
18 カ月間 発がん性 試験	0、350、1,750、7,000 ppm	雄：1,020 雌：1,290	雄：1,020 雌：1,290	
		雄：0、51、251、1,020 雌：0、60、326、1,290	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
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、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、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：281 雌：62	雄：281 雌：62
		雄：0、54、281、1,140 雌：0、62、322、1,050	雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加	雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、1,500、7,500、30,000 ppm	雄：50 雌：48	雄：255 雌：48
		雄：0、50、255、1,020 雌：0、48、278、994	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：48 UF：100 cRfD：0.48	NOAEL：48 SF：100 ADI：0.48
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

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-hydroxymethylbenzoic acid
C	3,5-dichloro-4-carboxybenzoic acid
D	3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-methylacetyl)- <i>p</i> -toluamide
E	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	3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-3-hydroxy-1-methylacetyl)- <i>p</i> -toluamide
H	3,5-dichloro- <i>N</i> (1-ethyl-1-methylacetyl)-4-hydroxymethylbenzamide
I	3,5-dichloro-4-carboxybenzamide
J	3,5-dichloro-4-hydromethylbenzamide
K	3-amino-3-methyl-2-oxopentyl-3,5-dichloro- <i>p</i> -toluate
M12a、 M12b (位置異性体)	3,5-dichloro- <i>N</i> (3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxymethylbenzamide

<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
MC	メチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
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

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 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 The Pesticide Manual 14 版 : 880 zoxamide
- 8 食品健康影響評価について
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf>)
- 9 第 174 回食品安全委員会
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.pdf>)
- 10 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html)
- 11 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html)