

# 農薬・動物用医薬品評価書

## カルバリル

2018年9月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	10
○要 約.....	12
I. 評価対象農薬の概要.....	14
1. 用途.....	14
2. 有効成分の一般名.....	14
3. 化学名.....	14
4. 分子式.....	14
5. 分子量.....	14
6. 構造式.....	14
7. 開発の経緯.....	14
II. 安全性に係る試験の概要.....	16
1. 動物体内運命試験.....	16
(1) ラット①.....	16
(2) ラット②.....	17
(3) ラット③ <参考資料>.....	19
(4) イヌ① <参考資料>.....	20
(5) イヌ② <参考資料>.....	22
(6) イヌとラットの代謝物の違い <参考資料>.....	22
(7) 牛.....	22
(8) 鶏①.....	23
(9) 鶏② <参考資料>.....	23
2. 植物体内運命試験.....	23
(1) だいこん.....	23
(2) いんげん①.....	24
(3) いんげん②.....	24
(4) 小麦.....	25
(5) りんご.....	25
3. 土壌中運命試験.....	26
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	26
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	27
(3) 土壌吸着試験.....	27

4. 水中運命試験	27
(1) 加水分解試験 (緩衝液)	27
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	28
(3) 水中光分解試験 (自然水)	28
5. 土壌残留試験	28
6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 畜産物残留試験 (経口投与)	29
(3) 畜産物残留試験 (経皮投与)	31
7. 一般薬理試験	37
8. 急性毒性試験	37
(1) 急性毒性試験	37
(2) 1週間毒性試験 (ラット) <参考資料>	39
(3) 1週間毒性試験 (ラット、代謝物) <参考資料>	40
(4) 急性神経毒性試験 (ラット①)	40
(5) 急性神経毒性試験 (ラット②)	41
(6) 急性神経毒性試験 (ラット③)	41
(7) 急性神経毒性試験 (ラット④) <参考資料>	42
(8) 急性神経毒性試験 (ラット⑤) <参考資料>	42
(9) 急性神経毒性試験 (ラット⑥) <参考資料>	42
(10) 急性神経毒性試験 (イヌ) <参考資料>	43
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	43
10. 亜急性毒性試験	43
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット①)	43
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット②) <参考資料>	44
(3) 5週間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	44
(5) 4週間亜急性経皮毒性試験 (ラット) <参考資料>	45
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	45
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	46
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	48
12. 生殖発生毒性試験	51
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	51
(2) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	52
(3) 発生毒性試験 (ラット①)	53
(4) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	53
(5) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料>	53

(6) 発生毒性試験 (ラット④) <参考資料> .....	54
(7) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	54
(8) 発生毒性試験 (マウス及びウサギ) <参考資料> .....	54
(9) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	55
(10) 発生毒性試験 (イヌ①) <参考資料> .....	55
(11) 発生毒性試験 (イヌ②) <参考資料> .....	55
(12) 発達神経毒性試験 (ラット①) .....	56
(13) 発達神経毒性試験 (ラット②) <参考資料> .....	56
13. 遺伝毒性試験 .....	56
14. その他の試験 .....	58
(1) 代謝物の比較検討 (ラット及びマウス) .....	58
(2) 肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討 (ラット) .....	60
(3) 標的臓器の細胞増殖活性の検討 (ラット及びマウス) .....	61
(4) DNA 結合性及び肝薬物代謝酵素活性の検討 (マウス) .....	61
(5) 6 か月間中期発がん性試験 ( <i>p53</i> ノックアウトマウス) .....	62
(6) ホルモン作用に関する検討 .....	63
(7) 精子又は精巣への影響 (ラット) <参考資料> .....	64
(8) ChE 感受性比較試験 (ラット) .....	65
(9) ヒトの精巣機能試験 <参考資料> .....	65
(10) ヒトにおける経口投与試験 <参考資料> .....	65
(11) カルバリル製造従事者の死亡事例評価 <参考資料> .....	66
(12) ヒトにおけるカルバリル暴露の影響 <参考資料> .....	66
(13) <i>N</i> -ニトロソカルバリルを用いた試験 .....	66
III. 食品健康影響評価 .....	69
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	81
・別紙2: 検査値等略称 .....	82
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	84
・別紙4: 畜産物残留試験成績 .....	89
・参照 .....	90

## <審議の経緯>

### ー清涼飲料水関連ー

1960年	4月	30日	初回農薬登録
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 2）
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） （カルバリルを含む要請対象 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
2013年	4月	9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取り下げ（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受（参照 3）
2013年	4月	15日	第 471 回食品安全委員会（取り下げについて説明）

### ーポジティブリスト制度及び飼料中の残留基準設定関連ー

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照 4）
2012年	9月	14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 0914 第 6 号）
2012年	9月	18日	関係書類の接受（参照 5～15）
2012年	9月	18日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24 消安第 3062 号）
2012年	9月	19日	関係書類の接受（参照 16）
2012年	9月	24日	第 447 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	8月	7日	第 29 回農薬専門調査会評価第四部会
2018年	3月	5日	追加資料受理（参照 17、18）
2018年	3月	7日	第 73 回農薬専門調査会評価第三部会
2018年	4月	18日	第 159 回農薬専門調査会幹事会
2018年	6月	29日	第 215 回動物用医薬品専門調査会
2018年	7月	24日	第 706 回食品安全委員会（報告）
2018年	7月	25日	から 8 月 23 日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年	8月	29日	農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から 食品安全委員会委員長へ報告
2018年	9月	4日	第 710 回食品安全委員会（報告）

(同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知)

**<食品安全委員会委員名簿>**

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2009年6月30日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
吉田 緑  
山本茂貴  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

**<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)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治

出川雅邦  
長尾哲二  
林 真

江馬 眞  
太田敏博

津田修治\*  
津田洋幸

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)

廣瀬雅雄 (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

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

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)

林 眞 (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 眞 (座長代理)

佐々木有

代田眞理子

平塚 明

藤本成明

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 \*\*\*

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  
根岸友惠  
根本信雄

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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (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  
桑形麻樹子\*\*\*  
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  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

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  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会  
納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)

上路雅子  
永田 清

松本清司  
山手丈至\*\*

三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

（2016年3月31日まで）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久

太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで  
\*\* : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

(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29回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博	中塚敏夫
------	------

<第73回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳	山手丈至
------	------

<第159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
------	------	-----

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	舞田 正志
小川 久美子 (座長代理)	下地 善弘	宮田 昌明
青木 博史	須永 藤子	吉田 敏則
石川 さと子	辻 尚利	渡邊 敏明
石塚 真由美	寺岡 宏樹	

島田 章則

能美 健彦

## 要 約

カーバメート系の殺虫剤「カルバリル」(CAS No. 63-25-2)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、牛及び鶏)、植物体内運命(小麦、だいこん等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、カルバリル投与による影響は主に ChE 活性阻害、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(腎盂移行上皮過形成等)、膀胱(移行上皮過形成:ラット、移行上皮細胞質内タンパク様滴:マウス)、甲状腺(ろ胞細胞肥大:ラット)及び血液(貧血:マウス)に認められた。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。

発がん性試験において、ラットでは膀胱、肝臓、甲状腺及び腎臓、マウスでは肝臓、腎臓及び血管(主に肝臓及び脾臓)に腫瘍の増加又は増加傾向が認められたが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をカルバリル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除した場合、一日摂取許容量(ADI)として 0.01 mg/kg 体重/日が算出される。

一方、マウスを用いた発がん性試験において最低用量の雄(14.7 mg/kg 体重/日)で血管腫瘍が認められ、無毒性量が設定できなかった。本試験の最小毒性量を根拠に ADI を設定するとした場合、最小毒性量を用いることに加え、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことから、追加の安全係数として 20 を適用することが妥当であると考えられる。この場合、ADI は 0.0073 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量を根拠とした 0.01 mg/kg 体重/日より低くなる。

以上から、食品安全委員会は、マウスを用いた発がん性試験における最小毒性量 14.7 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 2,000(種差 10、個体差 10、最小毒性量に基づくことによる追加係数 2、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことによる追加係数 10)で除した 0.0073 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、カルバリルの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、最も感受性が高いと考えられる ChE 活性阻害を用いて検討を行った。ラットを用いた急性神経毒性試験②及び③並びに ChE 感受性比較試験において脳又は赤血球

ChE 活性阻害の無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施されたラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①において無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日が得られていることから、食品安全委員会は、ラットへの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を 1.0 mg/kg 体重とすることが妥当と判断した。したがって、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

## I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

### 1. 用途

殺虫剤及び植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：カルバリル

英名：carbaryl (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-ナフタレニルメチルカーバメート

英名：1-naphthalenyl methylcarbamate

#### CAS (No. 63-25-2)

和名：1-ナフチル-*N*-メチルカーバメート

英名：1-naphtyl-*N* methylcarbamate

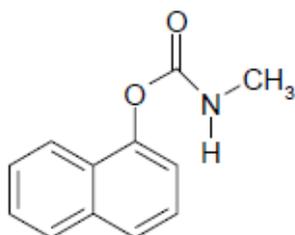
### 4. 分子式

$C_{12}H_{11}NO_2$

### 5. 分子量

201.2

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

カルバリルは、ユニオン・カーバイト社（現 TKI JAPAN 社）によって開発されたカーバメート系殺虫剤であり、神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することで殺虫効果を示す。

我が国では 1960 年に初回登録が取得され、りんご、キャベツ等に登録されてい

る。また、動物用医薬品として、我が国では、牛<sup>1</sup>（搾乳牛を除く。）及び鶏の外部寄生虫の駆除剤並びに畜鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の駆除剤として、海外では米国、豪州等で牛、鶏等の外部寄生虫の駆除剤並びに畜鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の駆除剤として使用されている。（参照 19）

ポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、飼料への残留基準値の設定が依頼されている。

---

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、評価対象動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] はカルバリルのナフタレン環 1 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -カルバリル」という。）、ナフタレン環 1 位並びに 5、6、7、8、9 及び 10 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[nap- $^{14}\text{C}$ ]カルバリル」という。）、カルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[car- $^{14}\text{C}$ ]カルバリル」という。）並びにメチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[met- $^{14}\text{C}$ ]カルバリル」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）からカルバリルの濃度に換算した値（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）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

##### ① 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] の単回経口投与群における尿、カーカス<sup>2</sup>及びケージ洗浄液中の放射能から推定した吸収率は、1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）で少なくとも 91.8%、50 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で少なくとも 85.0%であった。（参照 6、7、17）

##### ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを低用量で単回経口投与若しくは単回静脈内投与、高用量で単回経口投与、又は低用量のカルバリルを 14 日間反復経口投与 1 日後に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後では各投与群の各臓器・組織中の残留放射能濃度は低く、残留放射能の和はいずれも 1%TAR 未満であった。（参照 6、7、17）

##### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた各投与群における雌雄の尿及び糞中の代謝物を予備的に検討した結果、投与経路、雌雄及び用量による違いは認められなかったため、高用量単回経口投与群における雄の尿を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中代謝物は表 1 に示されている。

尿中に認められた未変化のカルバリルは僅かで、抱合体及び高極性代謝物を含む多数の代謝物が認められたが、遊離代謝物として W、F、U 等が、抱合体を酵素又は酸加水分解後に F、B、D 等が認められた。（参照 6、7、17）

<sup>2</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。）。

表 1 投与後 48 時間の尿中代謝物 (%TAR)

遊離体		抱合体*	
カルバ リル	代謝物	カルバ リル	代謝物
0.2	W(6.4)、F(4.3)、U(3.7)、R(2.2)、 X(2.0)、H(1.7)、J(1.3)、I(0.9)、 D(0.9)、L(0.3)、B(0.3)	2.7	F(8.5)、B(6.7)、D(5.4)、J(4.4)、 L(2.7)、H(0.6)、T(0.5)

\*：酵素又は酸加水分解処理後

#### ④ 排泄

体内分布試験 [1. (1)②] における尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 95.2%TAR～104%TAR であり、投与放射能は主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で大部分が排泄され、尿及び糞中への排泄率は、低用量単回経口投与群では 87.4%TAR～95.5%TAR、高用量単回経口投与群では 66.5%TAR～77.6%TAR、単回静脈内投与群では 88.8%TAR～93.3%TAR、低用量反復経口投与群では 90.1%TAR～98.9%TAR であった。(参照 6、7、17)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

群	単回経口				単回静脈		反復経口	
	1 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	88.1	81.9	77.6	81.2	85.7	83.3	92.0	84.9
糞	9.1	8.4	12.5	7.0	10.2	8.7	8.7	7.7
ケージ洗浄液	4.0	9.7	6.8	7.0	3.6	5.3	3.0	10.0
排泄合計	101	100	96.9	95.2	99.5	97.3	104	103
カーカス	0.10	0.24	0.61	0.91	0.14	0.36	0.15	0.22
回収率	101	100	97.5	96.1	99.6	97.7	104	103

#### (2) ラット②

SD ラット (一群雄 8 匹) に[nap-<sup>14</sup>C]カルバリルを単回経口、経皮又は静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

試験群及び試料採取等は表 3 に示されている。

なお、[1. (2)] においては、用量を表 3 の投与量欄に表記している。

表 3 試験群及び試料採取等

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	採取した試料	採取時間(投与後時間)
経口	1.08(低用量)	血液及び脳	0.25、0.5、1、2、4、6、12 及び 24
	8.45(高用量)	血液、脳、肝臓及び脂肪	0.25、0.5、1、2、4、6、12 及び 24
経皮	17.3(低用量)	血液及び脳	0.25、0.5、1、2、4、6、12 及び 24
	103(高用量)	血液、脳、肝臓及び脂肪	0.25、0.5、1、2、4、6、12 及び 24
静脈内	0.80(低用量)	血液及び脳	0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4 及び 8
	9.20(高用量)	血液、脳、肝臓及び脂肪	0.083、0.167、0.333、0.5、1、2、4 及び 8

① 吸収

全血中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。

全血中放射能は、経口投与後に速やかに上昇したが、経皮投与では緩やかな上昇が認められた。(参照 6、7、17)

表 4 全血中薬物動態学的パラメータ

試験群	経口		経皮		静脈内	
投与量(mg/kg 体重)	1.08	8.45	17.3	103	0.80	9.20
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.900	4.32	0.069	0.322	1.25	11.0
T <sub>max</sub> (hr)	0.25	0.5	4	12	<0.083 <sup>a</sup>	<0.083 <sup>a</sup>
T <sub>1/2</sub> (hr)	1	1	5	12	1	1

<sup>a</sup> : 初回採血時間

② 分布

低用量群の血液及び脳並びに高用量群の血液、脳、肝臓及び脂肪組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

血中放射能の分布は、赤血球よりも血漿で高かった。低用量の経口投与群では脳の T<sub>max</sub> は血中と同じであったが、高用量群では脳及び肝臓で投与 0.25 時間後、脂肪で投与 1 時間後に C<sub>max</sub> に達した。経皮投与群での組織中の T<sub>max</sub> は血中と同じであった。経口及び経皮投与群では投与 24 時間後、静脈内投与群では投与 8 時間後までに残留放射能の速やかな消失が認められた。(参照 6、7、17)

表 5 臓器・組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	8 又は 24 時間後 <sup>b</sup>
経口	1.08	血漿(1.44)、全血(0.900)、赤血球(0.443)、脳(0.125)	全血(0.0180)、血漿(0.0140)、赤血球(0.0073)、脳(0.0030)
	8.45	肝臓(13.5)、血漿(7.71)、全血(4.32)、脂肪(3.38)、赤血球(2.59)、脳(1.15)	肝臓(0.141)、血漿(0.0622)、全血(0.0619)、赤血球(0.0424)、脂肪(0.0170)、脳(0.0119)
経皮	17.3	血漿(0.147)、全血(0.0690)、赤血球(0.0441)、脳(0.0111)	血漿(0.0239)、全血(0.0178)、赤血球(0.0070)、脳(0.0034)
	103	血漿(0.692)、肝臓(0.490)、全血(0.322)、脂肪(0.126)、赤血球(0.0952)、脳(0.0457)	肝臓(0.119)、血漿(0.111)、全血(0.0619)、赤血球(0.0235)、脂肪(0.0196)、脳(0.0124)
静脈内	0.80	血漿(2.13)、全血(1.25)、赤血球(1.06)、脳(0.736)	血漿(0.106)、全血(0.0640)、赤血球(0.0488)、脳(0.0094)
	9.20	肝臓(24.7)、脳(13.2)、脂肪(12.1)、血漿(11.7)、全血(11.0)、赤血球(10.2)	肝臓(1.59)、血漿(1.50)、全血(1.07)、赤血球(0.651)、脂肪(0.205)、脳(0.152)

a : 経口及び経皮投与群では表 4 の T<sub>max</sub>、静脈内投与群では投与 0.083 時間後

b : 経口及び経皮投与群では投与 24 時間後、静脈内投与群では投与 8 時間後

### ③ 代謝

高用量の経口及び静脈内投与群の採取試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中に経口投与群では未変化のカルバリルは認められず、代謝物 B 及び W が検出され、静脈内投与群ではカルバリル並びに代謝物 B 及び W が認められた。脳中にはカルバリル並びに代謝物 B 及び D が、肝臓及び脂肪中にはカルバリル及び代謝物 B が認められた。(参照 6、7、17)

### (3) ラット③ <参考資料<sup>3)</sup>>

#### ① 代謝

SD ラット (一群雌 1 又は 2 匹) に <sup>14</sup>C-カルバリルを 2.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (3)] において「低用量」という。) 又は 25 mg/kg 体重 (以下 [1. (3)] において「高用量」という。) で単回経口投与後 48 時間の尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

尿及び糞中に認められた未変化のカルバリルは僅かで、抱合体及び未同定の極性代謝物を含む多数の代謝物が認められた。(参照 6、17)

<sup>3)</sup> 試験に用いた動物が少ないため、参考資料とした。

表 6 投与後 48 時間の尿及び糞中代謝物 (%TRR<sup>a</sup>)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	遊離体		抱合体 <sup>b</sup>	
		カルバ リル	代謝物	カルバ リル	代謝物
尿	2.5	0.14	F(7.76)、H(5.66)、D(2.30)、 N(1.16)、O(0.71)、B(0.26)、 L(0.17)、M(0.03)、K(0.03)	4.67	B(16.4)、H(7.75)、N(4.99)、 F(3.31)、D(2.95)、O(1.53)、 K(1.22)、L(1.20)、C(0.64)、 M(0.42)、E(0.06)
糞	2.5	1.84	H(9.66)、N(4.59)、F(1.57)、 L(0.96)、B(0.87)、D(0.79)、 C(0.68)	/	/
	25	6.77	H(1.91)、B(1.57)、F(0.77)、 C(0.69)、D(0.58)、L(0.23)	/	/

a : 尿又は糞中放射能に対する割合

b : 酵素又は酸加水分解処理後

/ : 分析せず

## ② 排泄

代謝物同定・定量試験 [1. (3)①] における尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は低用量群で 93.2%TAR、高用量群で 90.6%TAR であり、投与後 24 時間で 75.9%TAR～89.6%TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 6、17)

表 7 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	2.5	25
尿	91.3	72.1
糞	1.9	18.5
合計	93.2	90.6

[1. (1)～(3)] から、ラットにおけるカルバリルの主な代謝経路は、加水分解(代謝物 B)、アルキル炭素の酸化(代謝物 C 及び J)、アレンオキサイドの生成(代謝物 D)、エポキシ体の加水分解(代謝物 H 及び I)、グルタチオン抱合等と考えられた。

## (4) イヌ① <参考資料<sup>4</sup>>

ビーグル犬(一群雌雄各 1 匹)に <sup>14</sup>C-カルバリルを 2.5 mg/kg 体重若しくは 25 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 1.0 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動

<sup>4</sup> 試験に用いた動物が少ないため、参考資料とした。

物体内運命試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 8、投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は単回経口投与群で 70.4%TAR～87.3%TAR、単回静脈内投与群で 85.3%TAR～90.5%TAR であった。

尿中放射能の大部分（90.6%TRR～95.6%TRR）は抱合体及び未同定の高極性代謝物で、酵素又は酸加水分解処理によって、カルバリル並びに代謝物 B、C、D、F、H、K、L、M、N、O 及び S が検出された。遊離代謝物として H が認められたが、最大でも 5%TRR 未満であった。糞中のカルバリルは、経口投与群では 83.8%TRR を超えていた一方、静脈内投与群では 4.24%TRR と少量であったことから、経口投与群の糞中で認められたカルバリルは、未吸収で排泄されたと考えられた。（参照 6、7、17）

表 8 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

群	単回経口				単回静脈内	
	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		1.0 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	43.2	32.8	14.3	15.1	59.5	64.8
糞	35.6	39.7	66.4	29.9	13.4	8.0
ケージ洗浄液	8.5	11.6	2.2	25.4	12.4	17.7
合計	87.3	84.1	82.9	70.4	85.3	90.5

表 9 投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物 (%TRR)

群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	遊離体		抱合体 合計
				カルバリル	代謝物	
単回 経口	2.5	雄	尿	ND	H(2.85)、N(1.10)、F(0.77)、 D(0.21)、B(0.08)、L(0.05)	95.5
		雌		ND	H(3.14)、F(2.34)、D(0.70)、 N(0.67)、L(0.24)、B(0.11)	92.8
	25	雄		ND	H(4.90)、F(0.35)、D(0.26)	95.6
		雌		1.71	H(3.80)、F(1.61)、N(1.12)、 D(0.64)、B(0.38)、L(0.21)	90.6
	2.5	雄	糞	83.8	B(1.97)、D(0.56)、H(0.51)、 L(0.39)、N(0.31)、F(0.21)	4.46
		雌		90.3	H(0.45)、D(0.29)、F(0.18)、 N(0.18)、B(0.08)、C(0.08)	5.68
	25	雄		98.3	ND	ND
		雌		95.9	B(0.28)、H(0.20)、F(0.15)、 D(0.13)	2.26
単回 静脈内	1.0	雄		4.24	B(9.47)、N(5.71)、D(4.22)、 H(3.82)、L(2.82)、F(2.02)	25.6

ND：検出せず

#### (5) イヌ② <参考資料<sup>5</sup>>

ビーグル犬（一群雌 3 匹）に <sup>14</sup>C-カルバリル及び[met-<sup>14</sup>C]カルバリルを 25 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は、<sup>14</sup>C-カルバリル投与群で 40%TAR 及び 35%TAR、[met-<sup>14</sup>C]カルバリル投与群で 23%TAR 及び 11%TAR であった。尿中に認められた主要代謝物は R で、ラットの尿中で認められた代謝物 B から生成する X、W 等は検出されなかった。（参照 7）

#### (6) イヌとラットの代謝物の違い <参考資料<sup>6</sup>>

SD ラット（雌 4 匹）に <sup>14</sup>C-カルバリルを 25 mg/kg 体重で単回経口投与又はビーグル犬（雄 1 匹）に <sup>14</sup>C-カルバリルを 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与後 24 時間の尿を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

ラット尿中には、代謝物 L 及び M のグルタチオン抱合体が認められたが、イヌの尿中にはグルタチオン抱合体は認められなかった。（参照 6、7、17）

#### (7) 牛

泌乳牛（品種不明、一群 1 頭）に非標識カルバリルを 14 日間投与後、<sup>14</sup>C-カルバリルを 1 日 2 回 14 日間カプセル経口（158、473 及び 1,580 mg/頭/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

<sup>14</sup>C-カルバリルの投与期間内における 24 時間ごとの尿、糞及び乳汁中への排泄率は表 10、最終投与 18 時間後の主要臓器・組織における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

<sup>14</sup>C-カルバリルの投与期間中、尿及び乳汁中に認められた放射能はほぼ一定であったが、糞中の放射能は投与開始 7 日目ころまで経時的に増加した。主要臓器・組織における残留放射能濃度は、最大で腎臓に 1.00 µg/g 認められ、投与量に相関して増加した。最終投与 7 日後の 1,580 mg/頭/日投与群の乳汁中には代謝物 H が 27.2%TRR と最も多く、ほかに未変化のカルバリル並びに代謝物 B、C 及び N が検出されたが、いずれも僅かで 0.10%TRR～2.18%TRR であった。（参照 6、17）

表 10 投与期間内における 24 時間ごとの尿、糞及び乳汁中への排泄率 (%TAR)

投与群	158 mg/頭/日	473 mg/頭/日	1,580 mg/頭/日
尿	79.8～89.2	76.4～81.6	51.5～74.5
糞	2.0～5.4	5.8～8.8	2.9～13.3
乳汁	0.20～0.24	0.16～0.19	0.14～0.23

<sup>5</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>6</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

表 11 最終投与 18 時間後の主要臓器・組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群		158 mg/頭/日	473 mg/頭/日	1,580 mg/頭/日
腎臓		0.095	0.531	1.00
肝臓		0.033	0.100	0.411
肺		0.020	0.064	0.207
筋肉	前肢	0.009	0.031	0.104
	後肢	0.010	0.033	0.089
心臓		0.012	0.038	0.095
脂肪		-	0.015	0.025
血液		0.008	0.036	0.141

- : データなし

### (8) 鶏①

産卵鶏（系統不明）に、<sup>14</sup>C-カルバリルを 1 日 2 回 7 日間反復経口（8.8 mg/kg 飼料相当：2 羽及び 10.5 mg/kg 飼料相当：10 羽）投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

回収放射能の平均 97.7%が排泄物中に認められた。組織中には 0.17% TAR の放射能が認められ、主に腎臓（0.268 µg/g）及び肝臓（0.187 µg/g）に分布した。卵黄においては、未変化のカルバリルのほかに主要成分として代謝物 W（44.2% TRR、0.078 µg/g）が認められた。臓器・組織における主要代謝物として肝臓で Z（9.2% TRR、0.017 µg/g）及び脂肪（腹部）で B（39.1% TRR、0.005 µg/g）が認められ、未変化のカルバリルの残留放射能に対する割合は脂肪で最も高かった（26.9% TRR、0.004 µg/g）。（参照 8）

### (9) 鶏② <参考資料<sup>7</sup>>

白色レグホン（羽数不明）に <sup>14</sup>C-カルバリル、[car-<sup>14</sup>C]カルバリル又は[met-<sup>14</sup>C]カルバリルを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 6 時間の排泄物を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 6 時間の排泄率は 75% TAR～85% TAR で、抽出画分の主要成分は代謝物 B であった。水相画分中には主に代謝物 W が検出され、ほかに代謝物 D 及び F の硫酸抱合体並びに代謝物 X が認められた。（参照 6、17）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいこん

だいこん（品種：White Icicle）をプランターに植え付け、2 mg/mL（最終処理は 2.5 mg/mL）の <sup>14</sup>C-カルバリルを植え付け 35、45、54、63 及び 74 日後の計 5 回、約 76 mL（最終処理は 51 mL）を葉全体に散布（2,240 g ai/ha に相

<sup>7</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

当) し、最終散布 7 日後に葉及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

処理放射能の根部への移行は、3.6%TAR と僅かであった。葉の表面洗浄液中の残留放射能中には未変化のカルバリルのみが検出された。洗浄後の葉及び根部の抽出画分中の主要な成分は未変化のカルバリルであり、ほかに抱合体として、代謝物 S、V 及び Y が検出された。(参照 6、7、17)

表 12 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度 (mg/kg)	カルバリル (%TRR)	アグリコン <sup>a</sup> (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
葉	表面洗浄液	57.0	80.7	S(1.31)、カルバリル(1.00)、 Y(0.54)、V(0.36)	8.29
	洗浄後の葉	93.6			
根部		3.7	36.3	カルバリル(2.05)	43.4

<sup>a</sup>: 水相の酵素及び加水分解処理によって同定されたアグリコン

## (2) いんげん①

いんげん(品種不明)をほ場で栽培し、1,250 mg/L の<sup>14</sup>C-カルバリルにさやごと1回浸漬し(処理量不明)、処理直後~処理16日後にさや及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理放射能は処理16日後において、さやの有機相画分に2.0%TAR、水相画分に27.2%TAR、抽出残渣に15.7%TARの分布が認められた。処理16日後のさや及び子実において、水相画分の酵素及び加水分解処理によって同定されたアグリコンは未変化のカルバリル並びに代謝物B、C、D、F、G及びHであり、さや及び子実ともに総アグリコンの10%TRRを超えていたアグリコンは、代謝物B及びCであった。(参照6、17)

## (3) いんげん②

いんげん(品種不明)をほ場で栽培し、スポイトを用いて1,250 mg/L の<sup>14</sup>C-カルバリルを葉全体に1回処理し(処理量不明)、処理直後~処理16日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理放射能は処理16日後の葉の表面洗浄液には4.9%TARが検出され、葉の有機相画分に0.7%TAR、水相画分に13.0%TAR、抽出残渣に10.6%TARの分布が認められた。

処理16日後の水相画分において、酵素及び加水分解処理により水相画分中の放射能の約45%が遊離し、同定されたアグリコンとして、未変化のカルバリルのほか、代謝物B、C、D、F、G及びHが認められ、主要な代謝物はG(11.2 mg/kg)及びC(10.9 mg/kg)であった。(参照6、17)

#### (4) 小麦

小麦（品種不明）を温室内でポット栽培し、1,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを葉面に 50  $\mu\text{L}$  を 1 回塗布（葉面処理群）又は、植物体内へ 50  $\mu\text{L}$  を 1 回注入（注入群）し、処理 11 及び 21 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理群では、処理 11 及び 21 日後の葉中に 47.0%TAR~52.4%TAR 認められ、そのうちの 11.7%TAR~14.9%TAR が抽出残渣から回収された。葉面上の分布は 2.42%TAR~3.12%TAR と僅かであり、ほとんどが未変化のカルバリルであった。葉の有機相画分からは未変化のカルバリルが 2.31%TRR~3.91%TRR 及び代謝物 F が 0.79%TRR~1.12%TRR 検出された。水相画分の酵素及び加水分解処理によって検出されたアグリコンとして、未変化のカルバリル並びに代謝物 B、C、D、F 及び Z が認められ、代謝物 D 及び F が 10%TRR を超えて検出された。

注入群では、処理 11 及び 21 日後の葉表面及び葉中に 63.2%TAR~66.0%TAR 認められ、そのうちの 18.5%TAR~29.0%TAR が抽出残渣から回収された。葉の有機相画分中には未変化のカルバリルが 5.12%TRR~11.2%TRR 及び代謝物 F が 0.75%TRR~0.82%TRR 検出された。水相の酵素及び加水分解処理によって検出されたアグリコンとして、未変化のカルバリル並びに代謝物 B、C、D、F 及び Z が認められ、代謝物 D 及び F が 10%TRR を超えて検出された。（参照 6、17）

#### (5) りんご

りんご（品種：ゴールドデンデリシャス）の果実表面に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを収穫 53 日前の 1 回（処理区 I）、収穫 28 及び 53 日前の 2 回（処理区 II）又は収穫 28 日前の 1 回（処理区 III）塗布（約 0.3 mg/果実）し、収穫期の果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実表面の洗浄液中には、未変化のカルバリルが 93.6%TAR 検出された。

果実（洗浄後）中の残留放射能の分布は表 13 に示されている。

果皮中の放射能は速やかに果肉へ移行すると考えられた。

抽出画分（果皮及び果肉）の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

有機相画分中の主要な成分は未変化のカルバリルで、ほかに代謝物 C が僅かに検出された。水相の酵素及び加水分解処理によって検出されたアグリコンとして、未変化のカルバリル並びに代謝物 B、C、D、F 及び G が認められた。

（参照 6、17）

表 13 果実（洗浄後）中の残留放射能の分布（%TRR）

試料	処理区 I	処理区 II	処理区 III
果皮	50.6	41.9	39.4
果肉	49.4	58.1	60.6

表 14 抽出画分（果皮及び果肉）の総残留放射能及び代謝物（%TRR）

処理区	有機相		水相		抽出 残渣	
	カルバ リル	代謝物	アグリコン			
処理区 I	32.5	26.8	C(1.7)	56.6	D(13.1)、F(9.0)、B(7.3)、 G(1.2)、カルバリル(1.2)、 C(1.1)	10.9
処理区 II	49.5	42.4	C(2.1)	41.1	D(8.9)、F(6.1)、B(5.8)、 C(1.0)、G(0.7)、カルバリ ル(0.7)	9.4
処理区 III	69.5	62.9	C(2.2)	22.4	D(5.2)、F(3.7)、B(3.4)、 C(0.5)、G(0.5)、カルバリ ル(0.5)	8.2

a：水相の酵素及び加水分解処理によって同定されたアグリコン

植物体中でカルバリルは緩やかに代謝され、主な代謝経路は、①メチルカルバモイル基の開裂による代謝物 B の生成、②メチルカルバモイル基の水酸化による代謝物 C の生成、③ナフタレンの水酸化、④未変化のカルバリル及び代謝物の抱合であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

砂質埴壌土及び軽埴土（いずれも米国）の土壌水分を最大容水量の 75%に調整し、<sup>14</sup>C-カルバリルを 1.0 mg/kg 乾土となるように混和し、綿栓後、暗所下室温又は 15°Cで最長 112 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。砂質埴壌土については、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>及びその他の揮発性放射能の捕集も実施された。

砂質埴壌土中でカルバリルは速やかに分解され、室温及び 15°C条件下における推定半減期はそれぞれ約 11 及び 13 日であった。抽出性放射能は、処理 112 日後までにそれぞれ 5.3%TAR 及び 8.6%TAR まで経時的に減少し、未変化のカルバリルが 2.0%TAR 及び 3.6%TAR 検出されたほか同定された成分はなかった。非抽出性放射能は経時的に増加し、処理 112 日後に 37.0%TAR～40.0%TAR となり、主にヒューミン画分に分布した。また <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は処理後 70 日に 38.2%TAR の生成が認められた。

軽埴土中においてもカルバリルの分解は速やかで、推定半減期は約 24 日であった。抽出性放射能は、処理 112 日後までに 20.2%TAR と経時的に減少し、未

変化のカルバリルが 15.0%TAR 検出されたほかにも同定された成分は認められなかった。非抽出性放射能は処理 112 日後に 45.0%TAR に達した。(参照 6、17)

## (2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂質埴壤土(米国)に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを 1.0 mg/kg 乾土となるように処理後、湛水(水深 2 cm)し、 $\text{CO}_2$ を通気した室温条件で 168 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

カルバリルは、比較的緩やかに分解され、処理 168 日後において水中及び土壌有機相画分には未変化のカルバリルがそれぞれ 9.0%TAR 及び 20.2%TAR 残留し、推定半減期は約 102 日であった。非抽出性放射能は経時的に増加し、処理 168 日後に 22.0%TAR に達した。未変化のカルバリルのほかにも同定された成分はなかった。(参照 6、17)

以上から、カルバリルの土壌中での分解は好氣的及び嫌氣的湛水条件で同様の傾向が認められたが、好氣的条件で分解はより速やかであった。分解物としては  $^{14}\text{CO}_2$ の量が比較的多く、ほかにも未同定の高極性分解物が検出された。カルバリルは、土壌中で速やかに  $\text{CO}_2$ まで分解すると考えられた。

## (3) 土壌吸着試験

$^{14}\text{C}$ -カルバリルを用いて、埴壤土(福島)、シルト質埴壤土(茨城及び熊本)及び軽埴土(和歌山)における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 1.98~76.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{ads}_{\text{OC}}}$  は 183~596 であった。(参照 6、17)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験(緩衝液)

pH 5(酢酸)、pH 7(HEPES 及びトリス)及び pH 9(ホウ酸)の各滅菌緩衝液に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを 10 mg/L となるように添加し、25°Cの暗所下で最長 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 では、30 日後に未変化のカルバリル(97.8%TAR)のみが検出され、分解はほとんど認められなかった。

pH 7 では、30 日後に未変化のカルバリルが 18.1%TAR~18.3%TAR 及び分解物 B が 76.0%TAR~77.7%TAR 検出され、推定半減期は 11.6~12.5 日であった。

pH 9 では、48 時間後に分解物 B(94.7%TAR)が検出され、推定半減期は 3.21 時間であった。(参照 6、17)

## (2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 5 の滅菌緩衝液（酢酸）に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを 10 mg/L となるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  で 360 時間キセノン光（光強度：511 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

放射能の回収率は 94.5% TAR であり、未変化のカルバリルが 33.4% TAR 認められたほか、分解物 B が 62.4% TAR 検出された。暗所対照区では残留放射能のほとんどが未変化のカルバリルで、ほか、分解物 B が 1.8% TAR 検出された。光照射区における推定半減期は 10.3 日、太陽光換算（北緯 35 度、春）では 54.7 日であった。（参照 6、17）

## (3) 水中光分解試験（自然水）

滅菌した自然水（池水、米国）に  $^{14}\text{C}$ -カルバリルを 1 mg/L となるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  で 108 時間キセノン光（光強度：680 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して水中光分解試験が実施された。

光照射区では、未変化のカルバリルに加え 12 の分解物が検出され、そのうち同定された分解物は P1、P2、P3 及び B であり、照射期間中の最大値はそれぞれ 31.2% TAR、12.3% TAR、20.0% TAR 及び 1.6% TAR であった。暗所対照区では未変化のカルバリル及び分解物 B が認められ、B は最大で 62.9% TAR 検出された。

光照射区における推定半減期は 0.89 日、太陽光換算（北緯 35 度、春）では 6.26 日であった。（参照 6、17）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（採取地不明）、沖積土・砂壤土（広島①、山梨②）及び火山灰土・軽埴土（採取地不明）を用いてカルバリルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 6、17）

表 15 土壌残留試験成績

試験		濃度	土性	推定半減期(日)
容器内試験	畑地状態	1 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・埴壤土	約 18
			沖積土・砂壤土①	約 16
ほ場試験	畑地	7.5 kg ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰土・軽埴土	約 8.0
			沖積土・砂壤土②	約 7.6

<sup>1)</sup> 原体 <sup>2)</sup> 粒剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、カルバリル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。

カルバリルの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫された温州みかん（果皮）の 12.0 mg/kg であった。（参照 6、17）

### (2) 畜産物残留試験（経口投与）

#### ① 牛①

泌乳牛（品種及び頭数不明）にカルバリルを 28 日間混餌（原体：114、342 及び 570 mg/kg 飼料<sup>8</sup>）投与し、経時的に乳汁を採取し、最終投与 7 時間後にと殺して畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

カルバリル並びに代謝物 H 及び AA とも、残留濃度は腎臓で最も高く、それぞれの最大残留値は 2.3 µg/g（カルバリル）、3.7 µg/g（代謝物 H）及び 0.86 µg/g（代謝物 AA）であった。（参照 8）

#### ② 牛②

泌乳牛（品種及び頭数不明）に <sup>14</sup>C-カルバリルを 0.25 又は 3.05 mg/kg 体重で単回混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。

各投与群で、乳汁中に投与量の約 0.35%の残留放射能が認められた。

乳汁中の放射能は投与 6 時間後に最高濃度の 0.063 及び 0.950 µg/g となり、投与 60 時間後には 0.003 及び 0.01 µg/g まで減少した。また、3.05 mg/kg 投与群から投与 6 日後に採取した組織中の放射能は、濃度の高い順に肝臓、腎臓、卵巣であったが、いずれも痕跡程度であった。

乳汁中から認められた主な代謝物は代謝物 H であり、投与 6 時間後の乳汁中残留物では 30%TRR が認められた。

尿及び糞中排泄率は、0.25 mg/kg 体重投与群で 70%及び 11%、3.05 mg/kg 体重投与群で 58%及び 15%であった。（参照 20）

#### ③ 牛③

泌乳牛（ヘレフォード種、頭数不明）にカルバリルを 50 又は 200 mg/kg 飼料の混餌濃度で 27 日間混餌投与して、各組織中のカルバリル及び代謝物 B の残留量を比色法（検出限界 0.04 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

---

<sup>8</sup> 1,140 mg/kg 飼料で投与を開始し、投与 5 日に 570 mg/kg 飼料に変更された。

カルバリル及び代謝物 B の残留は認められなかった。（参照 8、20、21）

④ 牛④

泌乳牛（品種及び頭数不明）に[car-<sup>14</sup>C]カルバリルを 3.05 mg/kg 体重で単回混餌投与して、畜産物残留試験が実施された。

乳汁中の残留放射能は約 1%TAR で、最大濃度は投与 9 時間後の 2.6 µg/g、半減期は 17 時間であった。（参照 20）

⑤ 牛⑤

泌乳牛（ブラウンスイス種、ジャージー種、ホルスタイン種及びエアシャー種、頭数不明）にカルバリルを 50、150 又は 450 mg/kg 飼料の混餌濃度で 14 日間混餌投与し、投与 0～28 日後に搾乳した乳汁中の残留量を比色法（定量限界 0.01 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

いずれの乳汁中からも残留は認められなかった。（参照 8、20～23）

⑥ 鶏①

鶏（品種及び羽数不明）にカルバリルを 150 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 24 時間後に各組織の残留濃度を測定する畜産物残留試験が実施された。

最も濃度が高かったのは砂嚢であり、4.1 µg/g の残留が認められた。投与 5 日後にはいずれの組織からも検出されなかった。（参照 20）

⑦ 鶏②

鶏（品種及び羽数不明）にカルバリルの 3%粉剤を 15 g/羽（カルバリルとして 450 mg/羽）で混餌投与して、GC により肝臓、胸筋及び腹腔内脂肪の残留濃度を測定する畜産物残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている（検出限界不明）。

胸筋では投与 2 日後、肝臓では投与 4 日後には検出されなくなった。腹腔内脂肪では投与 7 日後にも残留していたが、その量は僅かであった。（参照 20）

表 16 鶏におけるカルバリル 3%粉剤の単回混餌投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数(日)			
	1	2	4	7
肝臓	0.096	0.024	ND	ND
胸筋	0.019	ND	ND	ND
腹腔内脂肪	1.10	0.064	0.038	0.006

ND：不検出

⑧ 鶏③

産卵鶏（品種及び羽数不明）にカルバリルを 200 mg/kg 飼料の混餌濃度で 7

日間混餌投与して、その後は通常の飼料を与えて、畜産物残留試験が実施された。

投与開始から 3、7、8、10 及び 14 日後に肝臓、胸筋、肢筋、砂嚢、表皮及び卵における残留量を比色法（定量限界：0.1 µg/g）により測定したが、カルバリルの残留は認められなかった。（参照 20、24）

#### ⑨ 鶏④

鶏（白色レグホン、羽数不明）にカルバリルを 180 又は 540 mg/kg 体重/日で 60 日間経口投与して、畜産物残留試験が実施された。

投与期間中 180 mg/kg 体重/日投与群では脂肪組織に、540 mg/kg 体重/日投与群では筋肉及び脂肪組織にカルバリル及び代謝物 B の残留が認められたが、投与終了後にはいずれの投与群及び組織にも蓄積は認められなかった。（参照 20）

#### ⑩ 鶏⑤

産卵鶏（品種及び羽数不明）に <sup>14</sup>C-カルバリル又は[car-<sup>14</sup>C]カルバリルを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、畜産物残留試験が実施された。

投与 48 時間後の鶏体中の <sup>14</sup>C-カルバリル及び[car-<sup>14</sup>C]カルバリルはそれぞれ投与量の 1.2 及び 7%であった。<sup>14</sup>C-カルバリルを投与した鶏の卵から、投与後 12 日間で投与量の 0.33%が回収され、卵黄中に 0.286%、卵白中に 0.044%の残留放射能が認められた。代謝物については検討されなかった。（参照 20）

#### ⑪ 鶏⑥

産卵鶏（品種及び羽数不明）にカルバリルを 7、21 又は 70 mg/kg 飼料の混餌濃度で 17 日間混餌投与後、同じ濃度で <sup>14</sup>C-カルバリルを 14 日間混餌投与して、畜産物残留試験が実施された。

投与終了後 7 日間の排泄物、卵及び組織中からそれぞれ投与量の 94.5%、0.153%及び 0.05%の残留放射能が認められた。消失半減期（T<sub>1/2</sub>）は鶏体で 5 日、卵黄で 2～3 日、卵白で 1 日以内であった。（参照 20）

### （3）畜産物残留試験（経皮投与）

#### ① 牛①

子牛（ホルスタイン種、去勢雄、4 頭/時点）にカルバリルの 3%粉剤を 100 g/頭（カルバリルとして 3 g/頭）で単回散布投与して、畜産物残留試験が実施された。投与 1、2、3、5 及び 7 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び皮膚）中のカルバリルの残留濃度が LC/MS により測定された（定量限界：脂肪 0.004、皮膚 0.5、その他の組織 0.005 µg/g）。

結果は表 17 に示されている。

カルバリルは全時点の全例で残留が認められた。皮膚では、高濃度に残留し明確な減衰傾向は認められなかった。最高濃度の残留は、投与 5 日後の皮膚における 415 µg/g であった。（参照 25）

表 17 子牛におけるカルバリル 3%粉剤の単回散布投与後の残留濃度 (µg/g)

組織	対照群	投与後日数(日)				
		1	2	3	5	7
肝臓	<0.005	0.15	0.040	0.027	0.014	0.009
腎臓	<0.005	0.27	0.065	0.047	0.029	0.033
筋肉 <sup>a</sup>	<0.005	0.31	0.069	0.078	0.033	0.023
筋肉 <sup>b</sup>	<0.005	0.51	0.16	0.15	0.11	0.033
脂肪	<0.004	0.36	0.37	0.30	0.27	0.22
小腸	<0.005	0.25	0.13	0.068	0.071	0.22
皮膚 <sup>c</sup>	<0.5	300	191	203	415	311

注) アセトン含有 n-ヘキサン抽出後、GPC により精製したサンプルを測定に供した。

数値は平均値を示す。

a: 大腿部筋肉、b: 散布部位直下筋肉（背最長筋）、c: 散布部位皮膚

## ② 牛②

子牛（ホルスタイン種、去勢雄、4 頭/時点）にカルバリルの 3%粉剤を 100 g/頭（カルバリルとして 3 g/頭）で単回散布投与して、畜産物残留試験が実施された。投与 1、2、3、5 及び 7 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び皮膚）中のカルバリルの残留濃度が LC/MS により測定された（定量限界：0.005 µg/g）。

結果は表 18 に示されている。

肝臓では、散布 2 日後に 4 例中 1 例で残留が認められたが、その他の時点では、全例で定量限界未満であった。腎臓、筋肉（大腿部筋肉）及び小腸では、散布 2 日以降に全例で定量限界未満であった。散布部位直下筋肉では、投与 1、2 及び 7 日後に残留が認められた。脂肪では、投与 5 日後まで残留が認められたが、投与 7 日後には全例で定量限界未満となった。皮膚では、全時点の全例で高濃度に残留が認められた。最高濃度の残留は、投与 1 日後の皮膚における 48 µg/g であった。（参照 26）

表 18 子牛におけるカルバリル 3%粉剤の単回散布投与後の残留濃度 (µg/g)

組織	対照群	投与後日数(日)				
		1	2	3	5	7
肝臓	<0.005	<0.005	<0.005~0.017	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	<0.005	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋肉 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005~0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋肉 <sup>b</sup>	<0.005	<0.005~0.044	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005~0.008
脂肪	<0.005	0.035	0.032	0.011	<0.005~0.011	<0.005
小腸	<0.005	<0.005~0.024	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
皮膚 <sup>c</sup>	<0.005	48	34	25	20	4.5

注) アセトニトリル抽出後 PSA により精製したサンプルを測定に供した。

数値は平均値又は濃度範囲を示す。

a: 大腿部筋肉、b: 散布部位直下筋肉（背最長筋）、c: 散布部位皮膚

### ③ 牛③

牛（ヘレフォード種、2 頭）及び泌乳牛（ジャージー種、2 頭）にカルバリルの 0.5%懸濁液（投与量不明）を 4 日間隔で 4 回噴霧投与して、脂肪及び乳汁中のカルバリル及び代謝物 B の残留量を比色法（定量限界 0.01 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

カルバリル及び代謝物 B の残留は認められなかった。（参照 20）

### ④ 牛④

泌乳牛（品種不明、48 頭）にカルバリルの 50%水和剤をカルバリルとして 10 g/頭で単回噴霧投与して、畜産物残留試験が実施された。

投与後 2、10 及び 16 日後に採取された乳汁中からはカルバリルの残留は認められなかった（検出限界 0.025 µg/g）。

泌乳牛（品種不明、10 頭）にカルバリルの 1%懸濁液を約 1 L/頭（カルバリルとして約 10 g/頭）を 4 日間隔で 4 回スポンジ塗布して、畜産物残留試験が実施された。

各投与 24 時間後の乳汁中からカルバリル及び代謝物 B の残留が認められた（検出限界 0.025 µg/g）。

泌乳牛（品種不明、5 頭）にカルバリルの 0.5%懸濁液を約 1 L/頭（カルバリルとして約 5 g/頭）を 4 日間隔で 4 回噴霧投与して、畜産物残留試験が実施された。

1 例を除き投与 2 日後以降の乳汁中からカルバリル及び代謝物 B の残留は認められなかった（検出限界 0.025 µg/g）。（参照 20、27）

<sup>9</sup> 投与量について、1 quart per cow と記載されていることから約 1 L/頭とした。

### ⑤ 牛、豚、羊及び山羊

牛、豚、羊及び山羊にカルバリルの 1%懸濁液（投与量不明）を 2 週間で 4 回噴霧投与し、投与 1 及び 7 日後の各動物の肝臓、腎臓、心臓、脳、筋肉及び脂肪（腹腔及び腎臓）におけるカルバリル及び代謝物 B の残留量を比色法（検出限界 0.04 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。

最終投与 7 日後の各動物の組織（山羊の脂肪及び脳を除く。）ではいずれの組織でも検出されなかった。豚では、24 時間後にいずれの組織でも検出されなかった。また山羊では、各組織とも比較的高濃度で残留が認められた。（参照 20）

表 19 牛、豚、羊及び山羊におけるカルバリル 1%懸濁液の  
2 週間 4 回噴霧最終投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	牛(投与後日数)		豚(投与後日数)	羊(投与後日数)		山羊(投与後日数)	
	1	7	1	1	7	1	7
肝臓	0.00	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
腎臓	0.10	<0.04	<0.04	0.04	<0.04	0.06	0.04
心臓	0.05	<0.04	<0.04	0.07	<0.04	<0.04	<0.04
脳	0.10	<0.04	<0.04	0.15	<0.04	23.0	0.30
筋肉	0.13	<0.04	<0.04	0.07	<0.04	0.18	<0.04
腎臓脂肪	0.54	<0.04	<0.04	0.10	<0.04	0.24	0.12, 0.25
腹腔脂肪	0.53	<0.04	<0.04	0.21	<0.04	0.38	0.70, 0.90

注) 残留濃度は対照群の値を用いた補正を行っていない。

### ⑥ 豚

豚（品種不明、8 頭）にカルバリルの 0.5%懸濁液を 1 mg/kg 体重で単回噴霧投与して、投与 1 及び 2 日後に各 1 頭、投与 5 及び 14 日後に各 3 頭の各組織を TLC（検出限界：0.02 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

投与 1 日後の各組織（背部の筋肉を除く。）ではいずれの組織でも検出されなかった。背部の筋肉では、投与 1 日後に 0.1 µg/g が、投与 2 日後に 0.05 µg/g の残留が認められた。（参照 20）

### ⑦ 鶏①

肉用鶏（品種不明、各時点 12 羽）にカルバリルの 75%水和剤の 0.5%液を 50 mL/羽（カルバリルとして 250 mg/羽）で単回噴霧投与して、投与 1、2、3、5 及び 7 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び皮膚）中のカルバリルの残留濃度を LC/MS（定量限界：0.005 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。

肝臓では、全時点の全投与群で定量限界未満であった。腎臓では、投与 1 及

び 5 日後に極微量の残留が認められ、筋肉（胸筋）、脂肪、小腸及び皮膚では、全時点の全投与群から残留が認められた。最高残留濃度は、投与 1 日後の皮膚における 2.7 µg/g であった。（参照 28）

表 20 肉用鶏におけるカルバリル 75%水和剤の単回噴霧投与後の残留濃度 (µg/g)

組織	対照群	投与群(投与後日数)				
		1	2	3	5	7
肝臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	<0.005	<0.005~0.005	<0.005	<0.005	<0.005~0.006	<0.005
筋肉 <sup>a</sup>	<0.005	0.033	0.026	0.028	0.035	0.028
脂肪	<0.005	0.13	0.18	0.11	0.073	0.090
小腸	<0.005	0.12	0.26	0.25	0.11	0.091
皮膚 <sup>b</sup>	<0.005	2.7	1.8	0.79	0.65	0.49

注) メタノール抽出後ミニカラム精製したサンプルを測定に供した。

数値は平均値又は濃度範囲を示す。

a:胸筋、b: 背部

### ⑧ 鶏②

成鶏（雌、品種及び羽数不明）にカルバリルの 5%粉剤を 4 g/羽（カルバリルとして 200 mg/羽）で 4 日間隔、3 回散布投与（薬浴箱使用）して、投与 7、14 及び 28 日後のカルバリルの残留量を比色法（検出限界：0.1~0.2 µg/g）により測定する畜産物残留試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。

皮膚では、全時点において残留が認められ、濃度は減衰傾向を示した。肝臓及び筋肉（胸筋）では、全時点で検出されなかった。（参照 13、29）

表 21 雌鶏（成鳥）におけるカルバリル 5%粉剤の 4 日間隔 3 回散布投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数(日)		
	7	14	28
肝臓	<0.2	<0.2	<0.2
筋肉(胸筋)	<0.2	<0.2	<0.2
皮膚	0.96	0.37	0.08

### ⑨ 鶏③

産卵鶏（品種不明、各時点 6 羽）にカルバリルの 5%粉剤を 4 g/羽（カルバリルとして 200 mg/羽）で 4 日間隔、3 回散布投与（薬浴箱使用）して、畜産物残留試験が実施された。最終投与 1 及び 7 日後の肝臓、筋肉、皮膚及び鶏卵中の残留量を比色法（検出限界：0.1~0.2 µg/g）により測定した。

結果は表 22 に示されている。

投与 1 日後では、いずれの組織からもカルバリルが検出され、皮膚では最大

値の 19.3  $\mu\text{g/g}$  (平均値) であった。投与 7 日後には皮膚で 2.2  $\mu\text{g/g}$  (平均値) まで低下した。その他の組織及び鶏卵ではほとんど検出されなかった (検出限界 : 0.2  $\mu\text{g/g}$ )。また、代謝物 B の最大残留量は投与 1 日後の表皮にそれぞれ 0.83  $\mu\text{g/g}$  であったが、7 日後には 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下に低下した。いずれの場合もカルバリルの残留の 10%未満であった。(参照 13、20、29)

表 22 産卵鶏におけるカルバリル 5%粉剤の 4 日間隔 3 回散布投与後の組織中残留濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	最終投与 1 日後		最終投与 7 日後	
	最大値	平均値	最大値	平均値
肝臓	0.2	<0.2	<0.2	<0.2
筋肉(胸筋)	1.1	0.4	0.1	<0.2
筋肉(脚筋)	2.0	0.9	0.1	0.1
皮膚	35.0	19.3	3.1	2.2

#### ⑩ 鶏④

産卵鶏 (品種及び羽数不明) にカルバリルの 3%粉剤を 5 g/羽 (カルバリルとして 150 mg/羽) で単回散布投与又は 75%水和剤の 0.2%液として 100 mL/羽 (カルバリルとして 200 mg/羽) で単回噴霧投与して、胸筋、肝臓、腹腔内脂肪及び鶏卵中の残留量を GC (検出限界 : 0.0025  $\mu\text{g/g}$ ) により測定する畜産物残留試験が実施された。

粉剤及び水和剤のいずれの場合も脂肪では投与 1 日後から検出され、投与 2 日後でも微量ながら残留が認められた。胸筋及び肝臓では投与 1 日後に検出されたが、投与 2 日後には検出されなかった。

鶏卵では、粉剤及び水和剤のいずれの場合でも投与 1 日後から検出されなかった。(参照 20)

#### ⑪ 七面鳥

七面鳥のひな (2 週齢、羽数不明) にカルバリルの 5%粉剤を 1、2 又は 3 g/羽 (カルバリルとして 50、100 又は 150 mg/羽) で 14 日間隔、3 回散布投与して、投与後のカルバリルの残留量を比色法 (検出限界 : 0.1~0.2  $\mu\text{g/g}$ ) により測定する畜産物残留試験が実施された。また、同様に 0.5%液を 1 又は 1.5 mL/羽 (カルバリルとして 5 又は 7.5 mg/羽) で噴霧投与を実施した。

最終投与 1 及び 7 日後の肝臓、筋肉及び皮膚中の残留濃度が表 23 に示されている。

最終投与 1 及び 7 日後では、いずれの組織からもカルバリルが認められた。散布投与での最大値は最終投与 7 日後の筋肉 (胸筋) の 2.07  $\mu\text{g/g}$  であり、噴霧投与での最大値は最終投与 1 日後の皮膚の 1.59  $\mu\text{g/g}$  であった。(参照 13、29)

表 23 七面鳥（ひな）におけるカルバリル 5%粉剤及び 0.5%液の  
14 日間隔 3 回散布投与後の組織中残留濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与方法	組織	最終投与後日数	
		1	7
散布 (5%粉剤)	肝臓	1.89	1.64
	筋肉(胸筋)	0.69	2.07
	皮膚	0.99	1.06
噴霧 (0.5%液)	筋肉(胸筋)	0.09	1.18
	皮膚	1.59	0.96

## 7. 一般薬理試験

Fischer ラット（雄、匹数不明）を用いた 7 か月間混餌（原体：100 及び 700 ppm：平均検体摂取量は不明）投与、単回経口（原体：50、80 及び 250 mg/kg 体重）投与又は 3 日間反復（原体：80 mg/kg 体重/日）投与による一般薬理試験が実施された。

7 か月間混餌投与では 700 ppm 投与群で VMA 排泄の増加が、単回経口及び 3 日間反復投与では用量相関的に尿中の VMA 及び MHPG 排泄の増加が認められた。（参照 6、17）

## 8. 急性毒性試験

### （1）急性毒性試験

カルバリル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 6、7、9、10、11、17）

表 24 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)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット、雌雄各 5 匹	614		投与量：200、500、1,000 mg/kg 体重 1,000 mg/kg 体重： 雌雄：腹臥(投与 1 時間以降) 500 mg/kg 体重以上： 雄：眼球突出 <sup>a</sup> (投与 30 分以降)及び立毛(投与 2 日以降) 雌：自発運動低下 <sup>b</sup> (投与 30 分以降)及び立毛(投与 2 日以降) 200 mg/kg 体重以上： 雄：鎮静 <sup>c</sup> 、 <sup>d</sup> (投与 30 分以降)、呼吸困難 <sup>b</sup> (投与 30 分以降)、振戦 <sup>b</sup> (投与 30 分以降)、流涎過多 <sup>d</sup> (投与 30 分以降)、自発運動低下 <sup>b</sup> 、 <sup>e</sup> (投与 6 時間以降)及び眼の分泌物 <sup>c</sup> 、 <sup>f</sup> (投与 4 時間以降) 雌：鎮静 <sup>b</sup> 、 <sup>e</sup> (投与 30 分以降)、呼吸困難 <sup>b</sup> (投与 30 分以降)、振戦 <sup>b</sup> (投与 30 分以降)、流涎過多 <sup>d</sup> (投与 30 分以降)、眼球突出及び眼の分泌物 <sup>f</sup> 、 <sup>g</sup> (投与 4 時間以降) 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット、雌雄各 5 匹	283	246	投与量：100、200、400、800 mg/kg 体重 振戦、運動不活発、流涎、流涙及び立毛(発現用量及び時期不明) 死亡例で斑状赤色肺、胃内の検体様物質の貯留、消化管の赤から黄色化 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス(詳細不明)	175~600		振戦、不活発、流涎、流涙、立毛、眼、口及び鼻での赤色の汚れ 死亡例で肺及び肝臓に暗赤色化、水腎、小腸の黄変、胃内の検体様物質の貯留
	モルモット(系統不明)、一群雄 4 匹	283		投与量：200、400、800 mg/kg 体重 振戦、刺激に対する反応亢進(発現用量及び時期不明) 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ネコ(詳細不明)	150		振戦、不活発、流涎、流涙、立毛、眼、口及び鼻での赤色の汚れ 死亡例で肺及び肝臓に暗赤色化、水腎、小腸の黄変、胃内の検体様物質の貯留
経皮	SD ラット、雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
	ラット(詳細不明)	>4,000		不活発
	NZW ウサギ、雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	一過性の運動不活発 死亡例なし

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
吸入	Wistar ラット、雌雄各5匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		運動失調、線維束性収縮、被毛の濡れ、呼吸速度低下/増加、努力性呼吸、雑音を伴う呼吸、呼吸困難、振戦、眼球突出、四肢の蒼白化、円背位、立毛、尾部/眼付近の赤色/褐色の汚れ、顔のむくみ及び角膜混濁 死亡例で肺の腫大、蒼白化、赤色、暗色斑点及び暗色病巣、肝臓の蒼白化及び小葉明瞭化、脾臓の蒼白化、腎臓の蒼白化並びに胃のガス充満 雌雄：2.72 mg/L 以上で死亡例
		>4.62	2.43	
	SD ラット(匹数不明)	>3.4		運動失調、色素涙、流涎、振戦 死亡例で肺気腫、うっ血及び浮腫
	Wistar ラット、雄6匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		毒性所見なし 死亡例なし
		>11.1	/	死亡例なし
		>20.4	/	毒性所見なし 死亡例なし
	>18.9	/	左肺に肺膿瘍/化膿性肺炎 死亡例なし	

／：実施せず

a：1,000 mg/kg 体重投与群では投与4時間以降

b：1,000 mg/kg 体重投与群では投与1時間以降

c：500 mg/kg 体重投与群では投与1時間以降

d：1,000 mg/kg 体重投与群では投与2時間以降

e：500 mg/kg 体重投与群では投与30分以降

f：1,000 mg/kg 体重投与群では投与4時間以降

g：500 mg/kg 体重投与群では投与2日以降

カルバリルの代謝物 B、C、D、F 及び G を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。(参照 6、10、17)

表 25 急性毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
			雄
B	経口	ラット(詳細不明)	2,590
C		ラット(詳細不明)	>5,000
D		ラット(詳細不明)	1,190
F		ラット(詳細不明)	297
G		ラット(詳細不明)	4,760

## (2) 1週間毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>10</sup>>

Harlen ラット (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体：0、10、50、250 及び 500 mg/kg 体重/日、混餌濃度不明) 投与による 1 週間毒性試験が実施され

<sup>10</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

た。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、50 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。（参照 7）

### （3）1 週間毒性試験（ラット、代謝物）＜参考資料<sup>11</sup>＞

#### ① 代謝物 B

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に代謝物 B を混餌（代謝物 B：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、混餌濃度不明）投与して、1 週間毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められたほかに検体投与による影響は認められなかった。（参照 6、10、17）

#### ② 代謝物 C、D 及び F

Wistar ラット（一群雌 5 匹）に代謝物 C、D 及び F を混餌（代謝物 C、D 及び F：0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、混餌濃度不明）投与して、1 週間毒性試験が実施された。

代謝物 C の 500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたほかに検体投与による影響は認められなかった。（参照 6、10、17）

#### ③ 代謝物 G

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に代謝物 G を混餌（代謝物 G：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、混餌濃度不明）投与して、1 週間毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。（参照 6、17）

### （4）急性神経毒性試験（ラット①）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回経口（原体：0、10、50 及び 125 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液）投与による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 26 に示されている。

FOB で認められた所見は雌の立ち上がり回数低下を除いて、全て投与直後に認められた。

投与 15 日後に採取した組織の神経病理学的検査では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、50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与直後に振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 6、

---

<sup>11</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

7、12、17)

表 26 急性神経毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>被毛汚れ<sup>a</sup>(鼻部、下顎、泌尿器周囲及び腹部)及び下顎部脱毛<sup>a</sup></li> <li>横臥、流涎、鼻孔部湿り、音に対する過敏性増加、排便減少、前後肢握力低下及び後肢開脚幅増加</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>被毛汚れ<sup>a</sup>(鼻部、下顎、泌尿器周囲及び腹部)、下顎部脱毛<sup>a</sup>、眼分泌物<sup>a</sup>及び眼球混濁<sup>a</sup></li> <li>受動性の遅延、音に対する過敏性増加、前肢及び後肢握力低下</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>
50 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>振戦、運動失調、歩行不良、自発運動量減少、覚醒レベル低下、排尿減少、伸筋突伸縮小、つま先及び尾刺激反応低下、視覚性置き直し減少、受動性遅延及び体温低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>振戦、運動失調、歩行不良、自発運動量減少、覚醒レベル低下、流涎、鼻孔部湿り、伸筋突伸縮小、つま先及び尾刺激反応低下、視覚性置き直し減少、体温低下及び立ち上がり回数低下</li> </ul>
10 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

#### (5) 急性神経毒性試験（ラット②）

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた単回経口（原体：0、10、50 及び 125 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

125 mg/kg 体重投与群で立毛、前肢及び泌尿生殖器の汚れ、縮瞳、眼窩周囲の汚れ並びに分泌物、50 mg/kg 体重以上投与群で振戦（投与 0.5～2 時間後）、流涎（投与 0.5～1 時間後）、鼻孔部の汚れ（投与 0.5 時間後以降）、異常歩行、失調性歩行（投与 0.5～4 時間後）及び呼吸数減少（投与 0.5～2 時間後）、10 mg/kg 体重以上投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上、投与 0.5～2 時間後）が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 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 10 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 12）

#### (6) 急性神経毒性試験（ラット③）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた単回経口（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 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 10 mg/kg 体重未満で

あると考えられた。(参照 12)

表 27 急性神経毒性試験 (ラット③) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
90 mg/kg 体重	・体重増加抑制 ・泌尿生殖器及び眼窩周囲の被毛の汚れ及び湿り、活動性低下及び異常呼吸音(投与後 1~48 時間)	・泌尿生殖器及び眼窩周囲の被毛の汚れ及び湿り、活動性低下及び異常呼吸音(投与後 1~48 時間)
30 mg/kg 体重以上	・振戦、流涎、鼻孔部の被毛の汚れ及び湿り(投与 1 時間後)	・振戦、流涎、鼻孔部の被毛の汚れ及び湿り(投与 1 時間後)
10 mg/kg 体重以上	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害(20% 以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害(20% 以上)

#### (7) 急性神経毒性試験 (ラット④) <参考資料<sup>12</sup>>

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、10、50、100、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与後 24 時間で 1,000 mg/kg 体重投与群の全ての動物並びに 500 mg/kg 体重投与群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡した。投与日に 250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で衰弱、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で異常音を伴う呼吸困難、50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体重低下、流涎、振戦、流涎/眼窩周囲の汚れ、鼻孔部及び泌尿生殖器周囲の汚れ/湿り並びに運動低下が認められた。10 mg/kg 体重投与群では検体投与による影響は認められなかった。(参照 12)

#### (8) 急性神経毒性試験 (ラット⑤) <参考資料<sup>13</sup>>

Long-Evans ラット (一群雄 10 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、3.0、7.5、15.0、30 及び 50 mg/kg 体重、溶媒 : 不明) 投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

15.0 mg/kg 体重以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (阻害率不明) 及び自発運動量減少、3.0 mg/kg 体重以上投与群で脳 ChE 活性阻害 (阻害率不明) が認められた。(参照 7)

#### (9) 急性神経毒性試験 (ラット⑥) <参考資料<sup>14</sup>>

Long-Evans ラット (一群雄 4 又は 5 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0 及び 30 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。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

<sup>12</sup> 動物数が少ないため、参考資料とした。

<sup>13</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>14</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

30 mg/kg 体重投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。（参照 7）

#### （10）急性神経毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>15</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いた単回カプセル経口（原体：2.5 及び 25 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

25 mg/kg 体重/日投与群で赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。（参照 7）

### 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。眼に対するごく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。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6、7、9～11、17）

### 10. 亜急性毒性試験

#### （1）90 日間亜急性毒性試験（ラット①）

SD ラット（一群雄 5 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群	250 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	12	75	380

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

7,500 ppm 投与群で肝 GSH の増加が認められた。

本試験において、250 ppm 以上投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたので、無毒性量は 250 ppm 未満（12 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 29）

<sup>15</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び甲状腺絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup>及び胆管周囲炎<sup>a</sup></li> <li>・腎盂移行上皮過形成<sup>a</sup></li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）〈参考資料<sup>16</sup>〉

ラット（一群雄 7 匹）を用いた 1 週 3 日間の強制経口（原体：0 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：ラッカセイ油）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。（参照 6、17）

## (3) 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、20、45 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 5 週間亜急性毒性試験<sup>17</sup>が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

表 30 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	45 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.59	1.43	3.83
	雌	0.64	1.54	4.11

本試験において検体投与による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である 125 ppm（雄：3.83 mg/kg 体重/日、雌：4.11 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、12、13、17）

## (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、1、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。本試験において脳、赤血球及び全血 ChE 活性が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

神経病理学的検査において検体投与による病変は認められなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活

<sup>16</sup> 雄のみを用いて 1 用量で実施された試験であるため、参考資料とした。

<sup>17</sup> イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] で ChE 阻害作用は試験期間を通じて変化がなかったことから 5 週間投与された。

性障害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、9、10、11～13、17）

表 31 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎<sup>a</sup> (投与 1 日以降) 及び振戦<sup>a</sup> (投与 1 日以降)</li> <li>・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 2 週以降)</li> <li>・体温低下 (投与 4、8 及び 13 週) 及び自発運動量減少 (投与 4 週)</li> <li>・排便減少 (投与 8 及び 13 週)、振戦、流涎及び耳介反射減少 (投与 8 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎<sup>a</sup> (投与 1 日以降) 及び振戦<sup>a</sup> (投与 1 日以降)</li> <li>・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>・発声減少 (投与 4 週)</li> <li>・振戦、縮瞳及び尾の刺激反応減少 (投与 8 週)</li> <li>・自発運動量減少 (投与 4 及び 8 週)</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・縮瞳 (投与 8 週)</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性障害 (20%以上、投与 4、8 及び 13 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立ち上がり回数減少 (投与 4 週)</li> <li>・体温低下 (投与 4、8 及び 13 週)</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性障害 (20%以上、投与 4、8 及び 13 週)</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

注) 流涎、振戦、体重増加抑制並びに赤血球及び脳 ChE 活性障害を除く所見は、投与 4、8 及び 13 週に実施された FOB 検査による所見。

#### (5) 4 週間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>18</sup>＞

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた経皮（原体：0、20、50 及び 100 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 4 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で赤血球 ChE 活性障害（障害率不明）及び体重増加抑制、同群の雌で脳 ChE 活性障害（障害率不明）、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で脳 ChE 活性障害（障害率不明）が認められた。（参照 7）

### 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 6 匹）を用いた混餌（原体：0、125、400 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。

表 32 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	400 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.37	11.2	33.8
	雌	3.73	11.1	34.4

<sup>18</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雄で 125 ppm（3.37 mg/kg 体重/日）、雌で 125 ppm 未満（雌：3.73 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 6、7、9、10、12、13、17）

表 33 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
1,250 ppm	・ WBC 及び Neu 増加	・ Alb 減少
400 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、投与 5 週以降) ・ 脳 ChE 活性阻害 <sup>a</sup> (20%以上、投与 52 週)	・ 赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、投与 5 週以降)
125 ppm 以上	125 ppm 毒性所見なし	・ 脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 52 週)

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 70 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 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。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。膀胱、腎臓、甲状腺及び肝臓については、病理組織学的検査の再評価が実施された。

表 34 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		250 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.0	60.2	350
	雌	12.6	78.6	485

各投与群で認められた毒性所見は表 35、検体投与により増加した増殖性変化及び腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄で白内障の頻度が僅かに増加したが、病理組織学的検査で関連する所見は認められず、偶発的な変化であると考えられた。

膀胱では 7,500 ppm 投与群の雌雄で移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の有意な増加、腎臓では 7,500 ppm 投与群の雄の 1 例で移行上皮癌が認められた。甲状腺では 7,500 ppm 投与群の雄でろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。肝臓では 7,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の増加が認められ、統計学的有意差は認められなかったが、発生頻度の増加の程度から検体投与の影響と考えられた。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で赤

血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (60.2 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (12.6 mg/kg 体重/日) であると考  
えられた。(参照 6、7、10、12、13、17、18)

(腎臓、膀胱、甲状腺及び肝臓に関するメカニズム試験は、[14. (1)～(5)]を参  
照。)

表 35-1 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  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿による被毛汚染<sup>a</sup>(投与 8 週以降)及び着色尿<sup>a</sup>(投与 70 週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 102 週間の摂餌量)</li> <li>赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、投与 52 週以降)</li> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> <li>甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>限局性肺炎及び肺胞泡沫状マクロファージ</li> <li>肝細胞肥大及び細胞質内ヒアリン沈着</li> <li>腎盂移行上皮過形成</li> <li>膀胱移行上皮過形成</li> <li>坐骨神経の変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿による被毛汚染<sup>a</sup>(投与 6 週以降)</li> <li>摂餌量減少(投与 102 週間の摂餌量)</li> <li>T.Chol 及び BUN 増加</li> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> <li>甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>限局性肺炎及び肺胞泡沫状マクロファージ</li> <li>肝色素沈着、肝細胞肥大及び好酸性変異肝細胞巣</li> <li>膀胱移行上皮過形成</li> <li>坐骨神経の変性</li> <li>膵臓腺房細胞空胞化</li> </ul>
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)<sup>c</sup></li> </ul>
250 ppm		毒性所見なし

<sup>a</sup>: 統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>: 7,500 ppm 投与群では投与 1 週以降、1,500 ppm 投与群では投与 2 週以降

<sup>c</sup>: 7,500 ppm 投与群では投与 26 週以降、1,500 ppm 投与群では投与 52 週以降

表 35-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少<sup>a</sup></li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、投与 52 週)</li> <li>・脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> <li>・肝細胞質内ヒアリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少<sup>a</sup></li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> </ul>
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)<sup>c</sup></li> </ul>
250 ppm		毒性所見なし

a : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

b : 7,500 ppm 投与群では投与 1 週以降、1,500 ppm 投与群では投与 2 週以降

c : 7,500 ppm 投与群では投与 26 週以降、1,500 ppm 投与群では投与 52 週

表 36 検体投与により増加した増殖性変化及び腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	250	1,500	7,500	0	250	1,500	7,500
膀胱	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	移行上皮過形成	8	7	11	51**	6	4	4	56**
	移行上皮乳頭腫	0	0	0	14**	1	0	0	8*
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	2	0	0	0	0
	移行上皮癌	0	0	0	10**	0	0	0	5*
腎臓	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	腎盂上皮過形成	13	10	13	29**	22	39*	29	21
	移行上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	ろ胞細胞肥大	2	1	1	9*	3	4	2	33*
	ろ胞細胞腺腫	0	2	0	9*	1	0	0	1
	ろ胞細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	肝細胞肥大	0	1	2	38**	7	6	10	34**
	肝細胞腺腫	1	1	1	1	1	0	3	7
	肝細胞癌	0	2	3	1	0	0	0	0

Fisher 検定（両側検定）\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

### (3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 70 匹、12 か月後と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性が測定された。血管腫瘍、腎臓及び肝臓の腫瘍性病変については、再評価が実施された。

表 37 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.7	146	1,250
	雌	18.1	181	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 38、血管腫瘍の発生頻度は表 39、腎臓及び肝臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 40 に示されている。

血管腫瘍は主に肝臓及び脾臓で認められた。雄では 1,000 ppm 以上投与群で血管肉腫並びに血管腫及び血管肉腫の合計が有意に増加した。また、雄 100 ppm 投与群の血管肉腫は、統計学的有意差は認められなかったが、発生頻度の増加の程度から検体投与の影響と考えられた。雌では 8,000 ppm 投与群で血管肉腫の増加が認められ、統計学的有意差は認められなかったが、発生頻度の程度から検体投与の影響と考えられた。腎臓では 8,000 ppm 投与群の雄で尿細管腫瘍の合計が、肝臓では 8,000 ppm 投与群の雌で肝腫瘍の合計が有意に増加した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で血管腫瘍の増加、1,000 ppm 以上投与群の雌で膀胱の移行上皮細胞質内タンパク様滴が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（14.7 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（18.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、10、12、13、17、18）

（腎臓、肝臓及び血管腫瘍に関するメカニズム試験は、[14. (1) ~ (5)] を参照。）

表 38-1 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>うずくまり(投与 2 週以降)、痩身(投与 2 週以降)、無気力(投与 64 週以降)及び被毛粗剛(投与 3 週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 及び 105 週)</li> <li>脾髄外造血増加及び色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>うずくまり(投与 1 週以降)、痩身(投与 1 週以降)、無気力(投与 2 週以降)、尿による汚れ(投与 6 週以降)、被毛粗剛(投与 2 週以降)及び眼球混濁(投与 51 週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 13 週以降)</li> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 及び 105 週)</li> <li>肝/胆嚢絶対及び比重量<sup>19</sup>増加</li> <li>卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>脾臓色素沈着</li> <li>白内障(両側性)</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿による汚れ<sup>a</sup></li> <li>赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)<sup>b</sup></li> <li>膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 8,000 ppm 投与群では投与 2 週以降、1,000 ppm 投与群では投与 3 週以降

<sup>b</sup> : 8,000 及び 1,000 ppm 投与群とも投与 53 週

表 38-2 12 か月後と殺群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> <li>脾臓色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>脳 ChE 活性阻害(20%以上、投与 53 週)</li> <li>肝/胆嚢絶対及び比重量増加</li> <li>卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>脾臓色素沈着</li> <li>膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)<sup>a</sup></li> <li>膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴</li> </ul>	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup> : 8,000 及び 1,000 ppm 投与群とも投与 53 週

<sup>19</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 39 血管腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	1,000	8,000	0	100	1,000	8,000
投与量(ppm)	0	100	1,000	8,000	0	100	1,000	8,000
検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
血管腫 合計	1(1)	1(1)	2(2)	2(2)	2(2)	1(1)	1(1)	0(0)
単発性	1	1	2	2	2	1	1	0
多発性	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 合計	1(1)	7(9)	8*(11)	8*(16)	2(4)	4(6)	3(4)	9(10)
単発性	1	6	6	6	0	3	2	8**
多発性	0	1	2	2	2	1	1	1
血管腫及び血管肉腫(併発)	0	1	0	0	0	1	0	0
血管腫瘍 合計	2(2)	7(10)	10*(13)	10*(18)	4(6)	4(7)	4(5)	9(10)

Fisher 検定 (両側検定) \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

注) ( )内数字は腫瘍数

表 40 腎臓及び肝臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
		0	100	1,000	8,000	0	100	1,000	8,000
投与量(ppm)		0	100	1,000	8,000	0	100	1,000	8,000
腎臓	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	尿細管細胞腺腫(良性)	0	0	0	2	0	0	0	0
	尿細管細胞腺腫、多発性(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管細胞癌(悪性)	0	0	1	3	0	0	0	0
	総腫瘍数	0	0	1	6*	0	0	0	0
肝臓	検査数	70	70	70	70	70	70	70	70
	肝細胞腺腫(良性)	11	6	8	6	1	0	1	6
	肝細胞腺腫、多発性(良性)	0	0	2	4	0	0	0	1
	肝芽腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌(悪性)	6	7	3	6	0	1	1	1
	肝細胞癌、多発性(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1
	総腫瘍数	17	13	13	16	1	1	2	10**

Fisher 検定 (両側検定) \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

## 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、75、300 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 41 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 41 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		75 ppm	300 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.67	31.3	92.4
		雌	5.56	36.3	111
	F <sub>1</sub> 世代	雄	5.79	23.5	124
		雌	6.41	26.9	136

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、親動物では雄の 300 ppm 以上投与群及び雌の 1,500 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められ、児動物では 300 ppm 以上投与群で 4 日生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 75 ppm (P 雄 : 4.67 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 5.79 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌 : 36.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 26.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 75 ppm (P 雄 : 4.67 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.56 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 5.79 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 6.41 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、7、10、11、12、13、17)

表 42 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	1,500 ppm	・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)	・ 体重増加抑制(投与 1~6 週)及び摂餌量減少(投与 2~3 週) ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
	300 ppm 以上	・ 体重増加抑制 <sup>a</sup>	300 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制	300 ppm 以下 毒性所見なし
	75 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	1,500 ppm	・ 体重増加抑制(雌雄) ・ 包皮分離遅延(雄) ・ 膺開口遅延(雌)		・ 体重増加抑制(雌雄) ・ 肛門生殖突起間距離の短縮(雄)	
	300 ppm 以上	300 ppm 以下		・ 4 日生存率低下 <sup>b</sup>	
	75 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

<sup>a</sup> : 1,500 ppm 投与群では投与 1 週以降、300 ppm 投与群では投与 2~3 週

<sup>b</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料<sup>20</sup>>

Wistar ラット (一群雄 15 匹、雌 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7、25、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 又は強制経口 (原体 : 0、3、7、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、P 世代では 3 産、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代では 1 産の児動物を得た。

親動物では 200 mg/kg 体重/日を混餌投与した雌で体重増加抑制、100 mg/kg 体重/日を経口投与した雌雄で体重増加抑制及び ChE 阻害症状、雌で死亡率増加が認められたが、児動物では検体投与による影響は認められなかった。(参照 6、7、17)

<sup>20</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

### (3) 発生毒性試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、1、4 及び 30 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、胎児では 30 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 4 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 6、7、10、12、13、17)

表 43 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
30 mg/kg 体重/日	・流涎(妊娠 7 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 6 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6 日以降)	・低体重 ・第 5 胸骨分節不完全骨化 ・頸椎未骨化 ・第 1 中指骨未骨化
4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料<sup>21</sup>>

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に混餌 (原体 : 0、200 及び 375 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児ともに検体投与による影響は認められなかった。(参照 6、17)

### (5) 発生毒性試験 (ラット③) <参考資料<sup>22</sup>>

Wistar ラット (一群雌 6 匹<sup>23</sup>) の妊娠 0~7 日、5~15 日又は 0~20 日に混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。また、同様の群構成で分娩後の哺育期間中も投与を継続した亜群を設定した。

母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、同投与群で哺育期間中も投与を受けた動物の児動物では生存率低下及び体重増加抑制が認められた。妊娠 19~21 日に帝王切開によって得られた胎児の生存、体重及び外表に検体投与による影響は認められなかった。(参照 6、17)

<sup>21</sup> 2 用量で実施された試験であるため、参考資料とした。

<sup>22</sup> 一群当たりの動物数が少ないため、参考資料とした。

<sup>23</sup> 各群 6 匹は妊娠 19~21 日後にと殺し、6 匹は自然分娩後 21 日まで産児を哺育させた。

**(6) 発生毒性試験（ラット④）〈参考資料<sup>24</sup>〉**

Fischer ラット（一群雌 16 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、78 及び 104 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 78 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦、運動性低下、流涙、顎痙攣及び体重増加抑制が、胎児では 104 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚及び胎児死亡率増加、児動物では 78 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。（参照 7）

**(7) 発生毒性試験（マウス）〈参考資料<sup>25</sup>〉**

Swiss マウス（一群雌 10 匹）の妊娠 8 若しくは 12 日に単回強制経口（原体：0、100、150 及び 200 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与又は妊娠 6～15 日に経口（原体：0、100、150 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。（参照 7）

表 44 発生毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	単回経口		反復投与	
	母動物	胎児	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>着床数減少<sup>a</sup></li> <li>同腹児数減少</li> <li>低体重<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例で流涎及び運動失調</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼瞼開存</li> <li>腎盂拡張</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸収胚増加</li> <li>不完全骨化(趾骨)</li> </ul>	100 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸収胚増加</li> <li>不完全骨化(頭蓋、中手骨及び中足骨)</li> </ul>

a：妊娠 8 日投与のみ  
b：妊娠 12 日投与のみ

**(8) 発生毒性試験（マウス及びウサギ）〈参考資料<sup>26</sup>〉**

**① マウス**

CF-1 マウス（一群雌 23～44 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：綿実油）又は混餌（原体：0 及び 5,660 ppm：平均検体摂取量は 0 及び 1,170 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

強制経口投与した母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で死亡（37 例中 10

<sup>24</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>25</sup> 一群当たりの動物数が少ないため、参考資料とした。

<sup>26</sup> 1～2 用量で実施された試験であるため、参考資料とした。

例)、流涎、運動失調、嗜眠及び体重増加抑制等、100 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例が認められた。また、1,170 mg/kg 体重/日を混餌投与した母動物では体重増加抑制が認められた。胎児では 1,170 mg/kg 体重/日混餌投与群で低体重及び頭臀長の短縮が認められた。(参照 6、7、17)

## ② ウサギ

NZW ウサギ(一群雌 13~20 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体:0、150 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒:綿実油)投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で下痢、150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で臍帯ヘルニア、150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。臍帯ヘルニアは著しい体重減少を示した母動物の胎児で認められた。(参照 6、7、17)

## (9) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 22 匹)の妊娠 6~29 日に強制経口(原体:0、5.0、50.0 及び 150 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。本試験において赤血球 ChE 活性が測定された。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物では体重減少(妊娠 6~9 日)増加抑制(妊娠 9 日以降)及び赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、妊娠 25 日)、胎児では低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50.0 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 6、7、12、13、17)

## (10) 発生毒性試験(イヌ①) <参考資料<sup>27</sup>>

ビーグル犬(一群雌 2~16 匹)の妊娠 3 若しくは 6 日、又は妊娠期間を通じて混餌(原体:0、3.1、6.3、12.5、25 及び 50 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験(自然分娩)が実施された。

母動物では 3.1 mg/kg 体重/日以上投与群で異常分娩(食欲不振、発熱、多動及び膺からの黒緑で異臭のある分泌を伴う難産)が認められた。胎児では 6.3 mg/kg 体重/日以上投与群で腸管の形成不全/位置異常、下顎短小、無尾、骨化異常及び過剰指骨を伴う胸腹裂、3.1 mg/kg 体重/日以上投与群で産児の生存率低下が認められた。(参照 7、13)

## (11) 発生毒性試験(イヌ②) <参考資料<sup>28</sup>>

ビーグル犬(一群雌 7~9 匹)の妊娠 1 日~離乳(5 週齢)まで混餌(原体:

<sup>27</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>28</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

0、2、5及び12.5 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では各投与群で死亡1例、2 mg/kg 体重/日以上投与群で難産が認められた。児動物では12.5 mg/kg 体重/日投与群で出生時低体重及び48時間死亡率増加、5 mg/kg 体重/日以上投与群で死産、臍帯ヘルニア、口蓋裂及び胃腸管異常が認められた。これら児動物への影響は母動物に毒性の認められる用量で認められた。(参照7)

### (12) 発達神経毒性試験(ラット①)

SDラット(一群雌32匹<sup>29</sup>)の妊娠6日～哺育10日に強制経口(原体:0、0.1、1.0及び10 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC/0.1%Tween80水溶液)投与して、発達神経毒性試験が実施された。本試験において母動物の脳、赤血球及び全血ChE活性が測定された。

本試験において、母動物では10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制(妊娠6～9日)、縮瞳(妊娠6日以降)、軽度の振戦(妊娠6日以降)、失調性歩行/総合的歩行不能(妊娠6及び12日)、歩行低下(妊娠6日以降)、赤血球ChE活性阻害(20%以上、妊娠20日)及び脳ChE活性阻害(20%以上、哺育10日)が認められ、児動物では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で1.0 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照6、7、10、12、13、15、17)

### (13) 発達神経毒性試験(ラット②) <参考資料<sup>30</sup>>

SDラット(一群雌36又は38匹)の妊娠14日～哺育7日及びその出生児には生後21又は42日まで強制経口(原体:0、6、12及び25 mg/kg 体重/日)投与して、発達神経毒性試験が実施された。本試験において脳及び全血ChE活性が測定された。

本試験において、母動物では12 mg/kg 体重/日以上投与群で脳及び全血ChE活性阻害(阻害率不明)、児動物では25 mg/kg 体重/日投与群で腹当たりの生存児数減少、体重増加抑制及び脳重量減少、胎児では12 mg/kg 体重/日以上投与群で脳ChE活性阻害(阻害率不明)が認められた。(参照7)

## 13. 遺伝毒性試験

カルバリルの細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞及びSV40形質転換ヒト線維芽細胞を用いたUDS試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター

<sup>29</sup> 26匹は発達神経毒性群、6匹はChE活性測定群とされた。

<sup>30</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

卵巣由来細胞及びヒト胚線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた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 45 に示されている。

*In vitro* で行われた染色体異常試験及び一部の UDS 試験で陽性であったが、*in vivo* での染色体異常試験を含めて、ほかの試験では全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 6、7、10、11、13、17)

表 45 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	20~2,000 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H17 及び M45 株)	0.4~400 µg/ディスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	①5~1,000 µg/プレート(+/-S9) ②10~2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~1,000 µg/プレート(-S9) 10~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	0.2~20 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット 雄、初代培養肝細胞	①0.5~25 µg/mL ②5~25 µg/mL	陰性
		SV40 形質転換ヒト線維芽細胞 (VA-4 細胞)	①0.2~200 µg/mL (8 時間処理)(+/-S9) ②0.2~20 µg/mL (24 時間処理)(+/-S9)	①陽性 ②陽性(-S9) 陰性(+S9)
	遺伝子突然変異試験( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH <sub>4</sub> 細胞)	①1~200 µg/mL(-S9) 10~150 µg/mL(+S9) ②10~150 µg/mL(-S9) 1~60 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	7.5~50 µg/mL (-S9 : 17.3 時間処理、処理開始 20 時間後に細胞回収) 150~300 µg/mL (+S9 : 2 時間処理、処理開始 20 又は 30 時間後に細胞回収)	陰性(-S9) 陽性(+S9、20 及び 30 時間後回収)
ヒト胚線維芽細胞		20~80 µg/mL	陽性	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	30、60、120 mg/kg 体重(単回経口投与、投与 6、24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50、100、200 mg/kg 体重(2 回経口投与、最終投与 24 及び 48 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 代謝物の比較検討 (ラット及びマウス)

###### ① ラット

SD ラット (一群雄 5 又は 15 匹) に <sup>14</sup>C-カルバリルを 50 mg/kg 体重で単回

経口投与（以下 [14. (1)①] において「単回投与」という。）又は非標識のカルバリルを 83 若しくは 90 日間混餌投与（原体：0、250、1,500 及び 7,500 ppm）後、<sup>14</sup>C-カルバリルを 2 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間反復経口投与（以下 [14. (1)①] において「反復投与」という。）し、腫瘍の発生機序が検討された。

投与方法の違いによる排泄様式への顕著な差は認められず、投与後 168 時間で尿中へ 69.3%TAR～86.7%TAR、糞中へ 6.61%TAR～11.3%TAR 排泄された。単回投与群は投与 168 時間後、反復投与群は最終投与 72 時間後に臓器・組織中の残留放射能濃度が測定されたが、いずれの臓器・組織中の残留放射能も僅かであった。反復投与群の臓器・組織並びに尿及び糞中の代謝物プロファイルが検討されたが、残留放射能が僅かであったため、臓器・組織中の代謝物の定量には至らなかった。

反復投与群の尿及び糞中代謝物は表 46 に示されている。

反復投与群の 7,500 ppm では肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加傾向、小葉中心性肝細胞肥大、胆管周囲炎、胆管過形成、甲状腺ろ胞細胞肥大並びに腎盂の移行上皮過形成が認められ、肝臓中のグルタチオン濃度に増加が認められたが GST 及び GSH-Px の誘導は認められなかった。腫瘍発生の機序を直接示すような所見は認められなかった。（参照 6、7、13、17）

表 46 反復投与群の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与群	尿		糞	
	カルバリル	代謝物	カルバリル	代謝物
0 ppm	ND	W(24.8)、R(22.2) <sup>a</sup> 、X(15.1)	0.68	-
250 ppm	ND	R(26.3) <sup>a</sup> 、X(16.8)、W(14.7)	0.31	-
1,500 ppm	ND	W(24.9)、R(20.9) <sup>a</sup> 、X(9.96)	1.21	-
7,500 ppm	ND	R(14.4) <sup>a</sup> 、X(11.7)、W(9.23)	1.38	-

ND：検出されず

<sup>a</sup>：異性体の総和

-：同定された代謝物なし

## ② マウス

ICR マウス（一群雄 9～10 匹）に非標識カルバリルを 14 日間混餌（原体：0、10、100、1,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与 1 日後、<sup>14</sup>C-カルバリルを 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、腫瘍の発生機序が検討された。

表 47 混餌投与での平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.5	15	150	1,200

投与量の違いによる排泄への顕著な差は認められず、投与後 168 時間で尿中へ 55.8%TAR～69.3%TAR、糞中へ 12.2%TAR～18.6%TAR 排泄された。尿及び糞中への排泄に最終投与 168 時間後のケージ洗浄液及びカーカス中の放射能を加えた回収率は 88.7%TAR～101%TAR であった。

最終投与後 96 時間の尿中の代謝物は表 48 に示されている。

投与後 96 時間の尿中には 21 種の成分が認められ、同定された 4 代謝物は抱合体として存在していた。腫瘍発生が認められた投与用量と他の低用量投与群と比較して、代謝経路に明確な差は認められなかった。（参照 6、7、13、17）

表 48 最終投与後 96 時間の尿中代謝物 (%TAR)

投与群	カルバリル	代謝物 <sup>a</sup>
0 ppm	ND	X(16.7)、Q(14.2)、W(14.1)、MA(3.23)
10 ppm	ND	Q(11.8)、W(10.9)、X(10.8)、MA(3.00)
100 ppm	ND	Q(14.9)、X(12.8)、W(10.8)、MA(3.68)
1,000 ppm	ND	X(19.5)、Q(13.7)、W(12.0)、MA(3.80)
8,000 ppm	ND	X(19.5)、Q(18.7)、W(12.0)、MA(6.82)

ND：検出されず

a：加水分解処理後の脱抱合体を含む。

## (2) 肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) にカルバリルを 3 又は 14 日間強制経口 (原体：0、10 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween80 水溶液) 投与して、それぞれ投与開始 4 及び 15 日後に肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性等が検討された。なお、3 日間経口投与群では肝臓の細胞増殖活性測定及び病理組織学的検査のみが実施された。

試験結果の概要は表 49 に示されている。

肝臓の PCNA 陽性細胞数増加は雄では 3 及び 14 日間投与群に、雌では 14 日間投与群に認められた。（参照 6、10、17）

表 49 試験結果概要

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動低下<sup>a</sup>(投与 1 日以降)、振戦<sup>a</sup>(投与 2 日以降)、流涎<sup>a</sup>(投与 2 日以降)、よろめき歩行<sup>a</sup>(投与 2 日以降)、立毛<sup>a</sup>(投与 2 日以降)、軟便<sup>a</sup>(投与 1 日以降)及び呼吸数増加<sup>a</sup>(投与 2 日以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>肝臓の EROD 増加</li> <li>T<sub>3</sub>-UGT 及び T<sub>4</sub>-UGT 増加</li> <li>肝臓の PCNA 陽性細胞数増加<sup>a, b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動低下<sup>a</sup>(投与 1 日以降)、振戦<sup>a</sup>(投与 2 日以降)、流涎<sup>a</sup>(投与 1 日以降)、よろめき歩行<sup>a</sup>(投与 3 日)、立毛<sup>a</sup>(投与 2 日以降)及び呼吸数増加<sup>a</sup>(投与 2 日以降)</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日 以上	10 mg/kg 体重/日 影響なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>T<sub>3</sub>-UGT 及び T<sub>4</sub>-UGT 増加</li> <li>肝臓の PCNA 陽性細胞数増加<sup>a, c</sup></li> </ul>

a: 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

b: 3 及び 14 日間投与群で認められた。

c: 14 日間投与群で認められた。

### (3) 標的臓器の細胞増殖活性の検討 (ラット及びマウス)

#### ① ラットの甲状腺、膀胱及び肝臓の PCNA 評価

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の慢性毒性試験群における 7,500 ppm 投与群の雄の甲状腺及び膀胱、雌の肝臓標本の PCNA が実施された。

PCNA 陽性細胞数は対照群に比べて、雄の甲状腺及び雌の肝臓では軽度な増加が、雄の膀胱では約 10 倍の増加が認められた。豪州では、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] での膀胱の腫瘍増加並びに雄の甲状腺及び雌の肝臓の腫瘍増加と一致した結果であると考察されている。(参照 6、10、13、17)

#### ② マウスの肝臓及び腎臓の PCNA 評価

マウスを用いた 2 年間発がん性試験 [11. (3)] の 12 か月後と殺群における 8,000 ppm 投与群の雌雄の肝臓及び腎臓標本の PCNA が実施された。

8,000 ppm 投与群の雄の腎臓では対照群に比べて PCNA 陽性細胞数に約 3 倍の増加が、雌では増加傾向が認められ、検体投与による細胞増殖の刺激であると考えられた。同群の雌雄の肝臓では個体間のばらつきが大きく、投与による影響は明らかでなかった。(参照 6、10、13、17)

### (4) DNA 結合性及び肝薬物代謝酵素活性の検討 (マウス)

#### ① DNA 結合性の検討

ICR マウス (雄、一群 4 匹) に <sup>14</sup>C-カルバリルを単回経口 (原体: 75 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%CMC 水溶液) 投与、又は非標識のカルバリルを 13 日間混餌 (原体: 8,000 ppm: 平均検体摂取量は 1,910 mg/kg 体重/日) 投与後に <sup>14</sup>C-カ

ルバリルを 75 mg/kg 体重で単回経口投与し、<sup>14</sup>C-カルバリル投与 24 時間後の肝臓について、肝細胞 DNA との結合性が検討された。

肝臓のクロマチンを DNA とクロマチンタンパク質に分離し、放射能の結合を調べたところ、いずれの投与群においてもクロマチンタンパク質には放射能の結合が認められたが、DNA から検出された放射能は対照群と同レベルであり、*in vivo*における DNA 結合性は認められなかった。（参照 6、7、17）

## ② 肝薬物代謝酵素活性の検討

ICR マウス（雄、一群 5～6 匹）に非標識のカルバリルを 14 日間混餌（原体：0、8,000 ppm：平均検体摂取量は 1,150 mg/kg 体重/日）投与後の肝臓を摘出し、P450 含量等を検討した結果、検体投与によるグルタチオン量への影響は認められなかったが、肝臓中のミクロソームタンパク含量及び P450 含量の増加並びに EROD 及び PROD 活性の誘導が認められた。また、総テストステロン水酸化体並びにテストステロン 6 $\alpha$ 及び 11 $\beta$ 水酸化体が増加した。（参照 6、17）

## （5）6 か月間中期発がん性試験（*p53*ノックアウトマウス）

C57BL マウスの *p53* ヘテロ結合型ノックアウトマウス（*p53*<sup>+/-</sup>）（以下 [14. (5)] において「*p53*ノックアウトマウス」という。）（一群雄 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、300、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 6 か月間中期発がん性試験が実施された。本試験は、血管腫瘍の発生を検出するために有用なモデルと考えられている<sup>31</sup>。

---

<sup>31</sup> D. Bigot; Validation on transgenic mice, company data, 1999

N. G. Carmichael, E.L.M. Debruyne, Bigot-Lasserre; The *p53* heterozygous knockout mouse as a model for chemical carcinogenesis in vascular tissue Lab, company data, 1999

表 50 6 か月間中期発がん性試験の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.76	5.21	17.5	51.6	165	717

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

検体投与により血管系に腫瘍性病変は認められなかったことから、2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] で認められた血管腫瘍は、遺伝毒性メカニズムによるものではないことが推察された。JMPR 評価書では、発がん性の評価には 8 か月間の中期発がん性試験による評価がより感度に優れているとされている。（参照 6、7、10、12、13、17）

表 51 6 か月間中期発がん性試験で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 6～11 週)及び摂餌量減少(投与 2～8 週)</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び脳重量比増加</li> </ul>
300 ppm 以上	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膀胱の上皮傘状細胞の球状沈着物</li> </ul>
30 ppm 以下	毒性所見なし

## (6) ホルモン作用に関する検討

### ① Hershberger 試験（ラット）

去勢 SD ラット（一群雄 6 匹）にプロピオン酸テストステロン（TP）を 0.3 mg/kg 体重/日で皮下投与するとともに、カルバリル（0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）を 10 日間強制経口投与して Hershberger 試験が実施された。陽性対照としてアンドロゲン受容体のアンタゴニストであるフルタミド（25 mg/kg 体重/日）が経口投与された。

TP 投与によって生じた体重増加、副生殖器（前立腺腹葉、精囊、肛門挙筋及び球海綿体筋、陰囊龟头並びに尿道球腺）の絶対重量増加はフルタミド投与により対照群レベルまで抑制されたが、カルバリル投与群では抑制されなかったことから、カルバリルに抗アンドロゲン活性はないと考えられた。（参照 6、17）

### ② 子宮肥大試験（ラット）

幼若 SD ラット（一群雌 10 匹）にカルバリル（0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）を 3 日間反復経口投与し、子宮重量への影響が検討された。

陽性対照として合成エストロゲンである 17- $\alpha$ エチニルエストラジオール (EE、0.003 mg/kg 体重/日) が、陰性対照としてジブチルフタル酸 (1,000 mg/kg 体重/日) が経口投与された。

最終投与 24 時間後に EE 投与群では子宮重量の増加が認められたが、カルバリル投与群ではいずれの用量においても子宮重量に変化は認められなかったことから、30 mg/kg 体重/日までのカルバリルにはエストロゲン活性はないと考えられた。(参照 6、17)

### ③ 内分泌器官への影響 (マウス) <参考資料<sup>32</sup>>

マウス (一群雌雄各 24 匹) にカルバリル (0、7、14 及び 70 mg/kg 体重/日、5 日/週) を 1 年間強制経口投与して、内分泌器官への影響が検討された。

70 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺の障害、14 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (阻害率不明)、精子数減少並びに精巣の精上皮細胞の落屑、7 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣及び子宮重量増加、下垂体前葉細胞の変化並びに副腎の変化が認められた。(参照 7)

## (7) 精子又は精巣への影響 (ラット) <参考資料<sup>33</sup>>

### ① 60 日間亜急性毒性試験

成熟及び幼若 Drucker ラット (一群雄 6 匹) を用いた 60 日間強制経口 (原体 : 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による精子への影響が検討された。

100 mg/kg 体重/日投与群で精巣、精巣上体、精囊及び腹側前立腺の絶対重量減少、幼若ラットでは加えて凝固腺の絶対重量減少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、精子の運動性及び数の減少並びに形態異常が認められた。成熟ラットよりも幼若ラットで影響は現れやすいと考えられた。(参照 7)

### ② 90 日間亜急性毒性試験

雄ラット (系統等不明、一群 8 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、50 及び 100 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、精巣への影響が検討された。

100 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、精巣の SDH 活性及び G6PD 活性の低下並びに精子形成低下、50 mg/kg 体重/日以上投与群で活動性低下、LDH 低下、精子数減少及び運動性低下、精子の形態異常、精巣の病理組織学的変化 (うっ血、浮腫及び萎縮) 並びに精細管での精子数減少が認められた。(参照 7)

<sup>32</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>33</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

## (8) ChE 感受性比較試験 (ラット)

11、17 及び 97 日齢の Long-Evans ラット (それぞれ一群雄 8、10 及び 6 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、3、7.5、15 及び 30 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与による ChE 感受性比較試験が実施された。17 日齢のラットについては、投与 15 分後から 20 分間、自発運動量が測定された。

カルバリルの単回経口投与における ChE 活性は表 52 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重投与群で自発運動量減少が認められた。脳 ChE 活性阻害 (20%以上) はいずれの日齢のラットにおいても 7.5 mg/kg 体重以上投与群で、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) は 11 及び 97 日齢では 3 mg/kg 体重以上投与群、17 日齢では 7.5 mg/kg 体重以上投与群で認められたので、無毒性量は 3 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 7、17)

表 52 カルバリルの単回経口投与における ChE 活性

投与量 (mg/kg 体重)	日 齢					
	11		17		97	
	赤血球	脳	赤血球	脳	赤血球	脳
3	78.1*	81.1*	83.7*	91.1	63.9*	91.7
7.5	53.1*	64.2*	54.5*	75.6*	49.5*	74.6*
15	36.7*	50.9*	44.9*	65.4*	34*	62.9*
30	27.1*	43.1*	29.4*	52.9*	23.6*	50.9*

注) 対照群に対する%を示す。

\* : 統計検定で有意差あり。

## (9) ヒトの精巣機能試験 <参考資料<sup>34</sup>>

カルバリル製造工場及び包装工場で 1 年以上作業に従事している男性 101 名 (平均年齢 40.5 歳) の精液中の精子並びに血液中のテストステロン、卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンが測定された。

その結果、作業内容、暴露状態及び暴露量による精子数及び乏精子症者の増加に統計学的に有意差はなく、精子形成低減は発現しないと判断された。(参照 6、17)

## (10) ヒトにおける経口投与試験 <参考資料<sup>35</sup>>

ヒトボランティア (25~57 歳の男性、一群 5 名) に、カルバリルを 0、0.06 及び 0.12 mg/kg/体重/日でカプセル経口投与して、6 週間経口投与毒性試験が実施された。

0.12 mg/kg 体重/日投与群で上腹部痙攣、頻脈発作、瞳孔拡張及び睡眠障害が

<sup>34</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>35</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

認められた。0.06 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響は認められなかった。  
(参照 6、17)

### (1 1) カルバリル製造従事者の死亡事例評価 <参考資料<sup>36</sup>>

#### ① カルバリルの暴露を受けた従業員の標準化死亡率

カルバリル製造工場（米国）にて 1960 年から 1978 年までの間に新規採用した全ての従業員の生存状況及び死因が 1988 年の 1 年間調査された。カルバリルの暴露の可能性のあった 488 名の従業員の標準化死亡率を求め、更に総死亡率、原因別死亡率及び 95%信頼区間が計算された。なお死亡率の期待値は、米国の白人男性のデータに基づいて算出した。その結果、カルバリル製造工場の従業員の総死亡率、腫瘍による死亡の総数又は発生部位別の腫瘍による死亡率等が増えているとの結果は得られなかった。（参照 6、12、17）

#### ② カルバリルの暴露を受けた従業員の標準化死亡率

カルバリル製造工場（米国）にて 1978 年以降採用した 277 名をその他の試験 [14. (11)①] に追加し、合計 765 名を対象とした総死亡率及び原因別死亡率について、標準化死亡率及び 95%信頼限界が算出された。基準集団として米国白人男性又はウェストバージニア州の白人男性のデータが用いられた。その結果、総死亡率、癌による総死亡率及び脳その他の神経系の悪性腫瘍のリスクが増えているとの結果は得られなかった。（参照 6、17）

### (1 2) ヒトにおけるカルバリル暴露の影響 <参考資料<sup>37</sup>>

カルバリル製造工場の製造及び包装作業従事者、周辺整理者並びに工場内の掃除従事者の合計 59 名を対象に尿中の代謝物 B 及び血中 ChE 活性の測定並びに作業場所単位の検体濃度が測定された。

カルバリル製造時及び非製造時を含め 19 か月にわたり検体暴露作業者を観察した結果、カルバリルは生体内に吸収され代謝物 B として尿中排泄されることが示され、高暴露作業員では尿中の代謝物 B が高く、多量に排泄され、血中 ChE 活性が阻害されたが、臨床学的症状は認められなかった。（参照 6、17）

### (1 3) *N*-ニトロソカルバリルを用いた試験

カルバリルは、硝酸ナトリウム等の存在下で、動物に対して高用量で遺伝毒性による発がん性を示すニトロソアミドやニトロソ体へ変換される可能性があることから、単回投与毒性試験、亜急性毒性試験、発がん性試験、遺伝毒性試験及び DNA 結合性試験が実施された。（参照 7）

<sup>36</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>37</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

### ① 単回投与毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>38</sup>＞

ラット（系統不明、雌雄各 37 匹）への単回経口（*N*-ニトロソカルバリル：200～1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：10%デンプンペースト）投与を行い、その後投与 21 か月まで観察されたが、投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

また、ラット（系統不明、雌雄各 8 匹）への単回皮下（*N*-ニトロソカルバリル：1,000 mg/kg 体重/日）投与によって、投与後 450 日で 16 例中 14 例の死亡が認められたほか、多形肉腫（polymorphic-cell sarcoma）、紡錘細胞肉腫（spindle-cell sarcoma）及び触知可能な腫瘍が投与局所に認められた。（参照 7）

### ② 10 又は 20 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>39</sup>＞

SD ラット（一群雄 15 匹及び雌 12 匹）を用いた強制経口（*N*-ニトロソカルバリル、雄：0 及び 260 mg/kg 体重/日、雌：0 及び 40 mg/kg 体重/日）投与による 10 又は 20 週間<sup>40</sup>亜急性毒性試験が実施された。

検体投与群において雌雄で胃の扁平上皮癌に増加が認められた。腫瘍が認められた雄は雌よりも早期に死亡した。（参照 7）

### ③ 発がん性試験 ＜参考資料<sup>41</sup>＞

#### a. ラット

SD ラット（32 匹、性別不明）を用いた、強制経口（*N*-ニトロソカルバリル：0 及び 130 mg/kg 体重/日、2 日/週）投与による生涯発がん性試験が実施された。

前胃で角化亢進、乳頭腫及び扁平上皮癌が検体投与群の 32 例中 17 例で認められた。腫瘍発生は平均で投与 167 日後であった。（参照 7）

#### b. マウス

マウス（雌 65 匹、系統不明）を用いた経皮（*N*-ニトロソカルバリル：0、12.5、50 及び 200 µg/匹、2 日/週）投与による 104 週間経皮毒性試験が実施された。

200 µg/匹投与群で生存期間中央値の短縮、50 µg/匹以上投与群で投与局所の肉腫、12.5 µg/匹以上投与群で投与局所の乳頭腫及び扁平上皮癌の増加が認められた。（参照 7）

<sup>38</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>39</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>40</sup> 雄に対しては 20 週間、雌に対しては 10 週間の投与期間で実施された。

<sup>41</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

④ 遺伝毒性試験 <参考試料<sup>42</sup>>

*N*-ニトロソカルバリル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 53 に示されているとおり、陽性であった。（参照 7）

表 53 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 株)	0.001~11 µg/プレート (+/-S9)	陽性
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 株)	0.5~100 µg/プレート	陽性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

⑤ DNA 結合試験 <参考試料<sup>43</sup>>

*N*-ニトロソカルバリルのヒト皮膚線維芽細胞を用いた DNA 結合性試験が実施された。

結果は表 54 に示されているとおり、陽性であった。（参照 7）

表 54 DNA 結合試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA 結合性試験	ヒト皮膚線維芽細胞	不明	陽性

*N*-ニトロソカルバリルを用いた発がん性試験 [14. (13)③] では、経口投与したラットの前胃で扁平上皮癌が、経皮投与したマウスの投与局所で肉腫等の増加が認められた。*N*-ニトロソカルバリルの遺伝毒性試験 [14. (13)④] では、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られており、*N*-ニトロソカルバリルがヒトの DNA に作用し一重鎖切断を引き起こすことが示唆されている。カルバリルのニトロソ化は pH 2 よりも強酸性条件下で起こるため、ヒトにおいては経口投与されたカルバリルが胃内で *N*-ニトロソカルバリルに変換される可能性がある一方で、*N*-ニトロソカルバリルが安定的に存在する pH は 3~5 であり、pH 2 未満では安定性に欠けることから、毒性を発現する相応量の *N*-ニトロソカルバリルに胃内で変換される可能性は低いと考えられた。（参照 7）

<sup>42</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>43</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「カルバリル」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたカルバリルのラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与による吸収率は、少なくとも 85.0%であった。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 95.2%**TAR**～104%**TAR** であり、大部分が投与後 24 時間で排泄され、主に尿中に排泄された。

<sup>14</sup>C で標識したカルバリルの畜産動物（泌乳牛及び産卵鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳牛では乳汁中に代謝物 H が、産卵鶏では腹部脂肪で代謝物 B 及び卵黄で代謝物 W が 10%**TRR** を超えて認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたカルバリルを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分はいずれも未変化のカルバリルであった。種々の代謝物が検出されたが、大部分が抱合体を形成しており、遊離体として 10%**TRR** を超えて検出された代謝物は認められなかった。

カルバリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、カルバリルの最大残留値は、温州みかん（果皮）の 12.0 mg/kg であった。

カルバリル並びに代謝物 H 及び AA を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた畜産物残留試験では、残留濃度は腎臓で最も高く、それぞれの最大残留値は 2.3、3.7 及び 0.86 µg/g であった。また、鶏を用いた経口投与による畜産物残留試験では、カルバリルの残留濃度は腹腔内脂肪が最も高く、1.10 µg/g であった。

牛を用いた経皮投与による畜産物残留試験では散布部位皮膚の 415 µg/g、鶏では皮膚の 35.0 µg/g が最高残留濃度であった。

各種毒性試験結果から、カルバリル投与による影響は主に ChE 活性阻害、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（腎盂移行上皮過形成等）、膀胱（移行上皮過形成：ラット、移行上皮細胞質内タンパク様滴：マウス）、甲状腺（ろ胞細胞肥大：ラット）及び血液（貧血：マウス）に認められた。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。

発がん性試験において、ラットでは膀胱、肝臓、甲状腺及び腎臓、マウスでは肝臓、腎臓及び血管（主に肝臓及び脾臓）に腫瘍の増加又は増加傾向が認められたが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%**TRR** を超える代謝物として B、H 及び W が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をカルバリル（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 47 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 48 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①で無毒性量が設定できなかったが、よ

り長期間検討された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においても同様の毒性所見が認められており、無毒性量が得られている。また、より低用量で検討が行われたラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①において無毒性量 (1.0 mg/kg 体重/日) が得られており、ラットにおける無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日と考えられた。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、雌の最低用量 (3.73 mg/kg 体重/日) で ChE 活性阻害が認められ無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた 5 週間亜急性毒性試験では、雌の 4.11 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性阻害が認められず、イヌにおける無毒性量は 3.73 mg/kg 体重/日近傍と考えられた。また、ChE 活性阻害については他の動物種を用いた試験でも認められており、無毒性量 (1.0 mg/kg 体重/日：ラット) が得られている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除した場合、一日摂取許容量 (ADI) として 0.01 mg/kg 体重/日が算出される。

一方、マウスを用いた発がん性試験において最低用量の雄 (14.7 mg/kg 体重/日) で血管腫瘍が認められ、無毒性量が設定できなかった。本試験の最小毒性量を根拠に ADI を設定するとした場合、最小毒性量を用いることに加え、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことから、追加の安全係数として 20 を適用することが妥当であると考えられる。この場合、ADI は 0.0073 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①を根拠とした 0.01 mg/kg 体重/日より低くなる。

以上から、食品安全委員会は、マウスを用いた発がん性試験における最小毒性量 14.7 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 2,000 (種差 10、個体差 10、最小毒性量に基づくことによる追加係数 2、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことによる追加係数 10) で除した 0.0073 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、カルバリルの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、最も感受性が高いと考えられる ChE 活性阻害を用いて検討を行った。ラットを用いた急性神経毒性試験②及び③並びに ChE 感受性比較試験において脳又は赤血球 ChE 活性阻害の無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施されたラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①において無毒性量 1.0 mg/kg 体重/日が得られていることから、食品安全委員会は、ラットへの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を 1.0 mg/kg 体重とすることが妥当と判断した。したがって、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0073 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	14.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	2,000

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験①、急性神経毒性試験②及び③並びに ChE 感受性比較試験の総合評価
(動物種)	ラット
(期間)	90日間、妊娠6日～哺育10日及び単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価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。

<参考>

<JMPR、2001年>

ADI	0.008 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	2,000

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	5週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	25

<米国、2007年>

**cRfD**

ChE 活性は速やかに回復することから、カルバリルの主要なリスクは急性の暴露により生じると考えられたため、**cRfD** は設定されなかった。

**aRfD**

(**aRfD** 設定根拠資料)  
(動物種)  
(期間)  
(投与方法)  
(**BMDL<sub>10</sub>**)  
(不確実係数)

0.01 mg/kg 体重  
ChE 感受性比較試験  
ラット  
単回  
強制経口  
1.1 mg/kg 体重  
100

<EU、2006年>

**ADI**

(**ADI** 設定根拠資料)  
(動物種)  
(期間)  
(投与方法)  
(最小毒性量)  
(安全係数)

0.0075 mg/kg 体重/日  
発がん性試験  
マウス  
2年間  
混餌  
15 mg/kg 体重/日  
2,000

**ARfD**

(**ARfD** 設定根拠資料)  
(動物種)  
(期間)  
(投与方法)  
(無毒性量)  
(安全係数)

0.01 mg/kg 体重  
亜急性神経毒性試験  
ラット  
13週間  
強制経口  
1 mg/kg 体重/日  
100

<カナダ、2009年>

**ADI**

(**ADI** 設定根拠資料)  
(動物種)  
(期間)  
(投与方法)  
(**BMDL<sub>10</sub>**)  
(安全係数)

0.011 mg/kg 体重/日  
ChE 感受性比較試験  
ラット  
単回  
強制経口  
1.13 mg/kg 体重  
100

ARfD	0.011 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	ChE 感受性比較試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(BMDL <sub>10</sub> )	1.13 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< 豪州、2012 年 >

ADI	0.008 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	2,000

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性神経毒性試験及び 発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間及び妊娠 6 日～哺育 10 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 7、10、12、13、15)

表 55 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)							
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)	
ラット	90日間亜急性 毒性試験①	0、250、 1,500、7,500 ppm ----- 0、12、75、 380	雄：－  雄：甲状腺の ろ胞上皮細胞 肥大	/	/	/	/	/	雄：－  雄：甲状腺ろ 胞上皮細胞肥 大	/
	90日間亜急性 神経毒性試験	0、1、10、30	雌雄：1  雌雄：ChE活 性阻害等	雌雄：1  雌雄：ChE 活性阻害等	雌雄：1  雌雄：ChE 活性阻害等	雌雄：1  雌雄：ChE 活性阻害等	雌雄：1  雌雄：ChE 活性阻害等	雌雄：1  雌雄：赤血球 及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)等	雌雄：1  雌雄：ChE 活性阻害 (20%以上)等	
	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0、250、 1,500、7,500 ppm ----- 雄：0、10.0、 60.2、350 雌：0、12.6、 78.6、485	一般毒性 雌雄：10  発がん性 雌雄：60  一般毒性： 赤血球 ChE活 性阻害等 (雌雄で膀胱、 雄で甲状腺、 雌で肝臓の腫 瘍が増加)	/	雌雄：10  雌雄：赤血球 ChE活性阻 害等  (雌雄で膀 胱、雄で甲状 腺及び腎臓、 雌で肝臓の腫 瘍が増加)	雄：10.0 雌：12.6  雌雄：赤血球 ChE活性阻 害等  (雌雄で膀 胱、雄で肝臓 腫瘍が増加)	雌雄：11  雌雄：赤血球 ChE活性阻 害等  (雌雄で膀 胱、雄で腎臓 及び甲状腺、 雌で肝臓の腫 瘍が増加)	雄：60.2 雌：12.6  雌雄：赤血球 ChE活性阻 害(20%以上) 等  (雌雄で膀 胱、雄で腎臓 及び甲状腺、 雌で肝臓の腫 瘍が増加)	雄：10.0 雌：12.6  雌雄：赤血球 ChE活性阻 害(20%以上) 等  (雌雄で膀 胱、雄で腎臓 及び甲状腺、 雌で肝臓の腫 瘍が増加)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)						参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	
	2世代繁殖試験	0、75、300、 1,500 ppm ----- P雄：0、 4.67、31.3、 92.4 P雌：0、 5.56、36.3、 111 F <sub>1</sub> 雄：0、 5.79、23.5、 124 F <sub>1</sub> 雌：0、 6.41、26.9、 136	親動物 雌雄：4.7  児動物 雌雄：4.7  親動物：体重 増加抑制等  児動物： 生存率低下		親動物 雌雄：4.7  児動物 雌雄：4.7  親動物：体重 増加抑制及び 肝重量変化  児動物： 生存率低下  (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物 雌：5.23 雌：31.6  児動物 雌雄：5.23  親動物：体重 増加抑制等  児動物： 生存率低下  (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物 雌雄：4.7  児動物 雌雄：4.7  親動物：体重 増加抑制等  児動物： 生存率低下	親動物 P雄：4.67 P雌：36.3 F <sub>1</sub> 雄：5.79 F <sub>1</sub> 雌：26.9  児動物 P雄：4.67 P雌：5.56 F <sub>1</sub> 雄：5.79 F <sub>1</sub> 雌：6.41  親動物 雌雄：体重増 加抑制等  児動物 雌雄：生存率 低下等  (繁殖能に対 する影響は認 められない)	親動物及び児 動物 P雄：4.67 P雌：5.56 F <sub>1</sub> 雄：5.79 F <sub>1</sub> 雌：6.41  親動物 雌雄：体重増 加抑制等  児動物 雌雄：生存率 低下等  (繁殖能に対 する影響は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)						参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	
	発生毒性試験 ①	0、1、4、30	母動物及び胎児：4  母動物：体重増加抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	/	母動物及び胎児：4  母動物：体重増加抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：4  母動物：体重増加抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：4  母動物：体重増加抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：4  母動物：体重増加抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認められない)	
	発達神経毒性試験①	0、0.1、1.0、10	母動物：1.0  児動物：1.0  母動物：FOBの所見等  児動物：脳の形態学的変化	児動物 BMDL <sub>10</sub> ： 1.1 mg/kg 体重/日	発達神経毒性：10  (発達神経毒性は認められない)	母動物：1  児動物：10  母動物：脳ChE活性阻害等  児動物：毒性所見なし  (発達神経毒性は認められない)	母動物：1.0  児動物：10  母動物：脳ChE活性阻害等  児動物：毒性所見なし  (発達神経毒性は認められない)	母動物：1.0  児動物：10  母動物：脳ChE活性阻害(20%以上)等  児動物：毒性所見なし  (発達神経毒性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)						
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	2年間発がん 性試験	0、100、 1,000、8,000 ppm ----- 雄：0、14.7、 146、1,250 雌：0、18.1、 181、1,440	雌雄：－  雄：血管腫瘍  (雌雄で血管腫瘍、雄で尿細管細胞癌、雌で肝細胞腺腫の増加)	雌雄：－  雄：血管腫瘍  (雌雄で血管腫瘍、雄で尿細管細胞腺腫及び癌が増加)	一般毒性 雌雄：15  雄：脳 ChE 活性阻害等  発がん性 雌雄：－  (雌雄で血管腫瘍、雄で尿細管細胞癌、雌で肝細胞腺腫の増加)	雄：14.7 雌：18.1  雌雄：脳 ChE 活性阻害等  (雌雄で血管腫瘍、雄で腎臓、雌で肝臓の腫瘍の増加)	雌雄：－  雄：血管腫瘍  (雌雄で血管腫瘍、雄で腎臓、雌で肝臓の腫瘍の増加)	雄：－ 雌：18.1  雄：血管腫瘍 雌：膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴  (雌雄で血管腫瘍、雄で尿細管腫瘍、雌で肝臓の腫瘍の増加)	雄：14.7 雌：18.1  雌雄：膀胱の移行上皮細胞質内タンパク様滴等  (雌雄で血管腫瘍、雄で尿細管細胞癌、雌で肝細胞腺腫の増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)						
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験	0、5.0、 50.0、150	母動物：5  胎児：50.0  母動物：赤血 球 ChE 活性阻 害等  胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)	/	/	母動物：5  胎児：50.0  母動物：赤血 球 ChE 活性 阻害等  胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)	母動物：5  胎児：50.0  母動物：赤血 球 ChE 活性 阻害等  胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：50.0  母動物：赤血 球 ChE 活性 阻害(20%以 上)等  胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)	母動物：5  胎児：50.0  母動物：赤血 球 ChE 活性 阻害(20%以 上)等  胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)
イヌ	5週間亜急性 毒性試験	0、20、45、 125 ppm 雄：0、0.59、 1.43、3.83 雌：0、0.64、 1.54、4.11	雌雄：3.8  雌雄：毒性所 見なし	/	/	雄：3.8 雌：4.1  雌雄：毒性所 見なし	雌雄：1.4  雌雄：血漿 ChE 活性阻 害	雄：3.83 雌：4.11  雌雄：毒性所 見なし	雄：3.83 雌：4.11  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)						
			JMPR	米国	EU	カナダ	豪州	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
	1年間慢性毒性試験	0、125、 400、1,250 ppm ----- 雄：0、3.37、 11.2、33.8 雌：0、3.73、 11.1、34.4	雌雄：3.1	雌雄：－  雌：血漿及 び脳 ChE 活 性阻害	雌雄：－  雌：脳 ChE 活性阻害等	雌雄：－  雌雄：脳 ChE 活性阻 害	雌雄：－  雌：脳 ChE 活性阻害	雄：3.37 雌：－  雌雄：脳 ChE 活性阻 害(20%以上) 等	雄：3.37 雌：3.73  雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上)等 雌：赤血球 ChE 活性阻 害(20%以上) 等
ADI(cRfD)			LOAEL：15 SF：2,000 ADI：0.008	/	LOAEL：15 SF：2,000 ADI：0.0075	BMDL <sub>10</sub> ： 1.13 SF：100 ADI：0.011	LOEL：16 SF：2,000 ADI：0.008	LOAEL： 14.7 SF：2,000 ADI：0.0073	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01
ADI 設定根拠資料			マウス 2 年間 発がん性試験	/	マウス 2 年間 発がん性試験	ChE 感受性 比較試験	マウス 2 年間 発がん性試験	マウス 2 年間 発がん性試験	ラット 90 日 間亜急性毒性 試験

/：試験記載なし NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 LOEL：最小影響量 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数  
 －：無毒性量は設定できない

表 56 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>a</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	200、500、1,000	雌雄：－ 雌雄：鎮静、呼吸困難、振戦等
	急性神経毒性試験①	0、10、50、125	雌雄：10 雌雄：振戦、運動失調等
	急性神経毒性試験②	0、10、50、125	雌雄：－ 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	急性神経毒性試験③	0、10、30、90	雌雄：－ 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90日間亜急性神経毒性試験	0、1、10、30	雌雄：1 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	発生毒性試験①	0、1、4、30	母動物：4 母動物：流涎
	発達神経毒性試験①	0、0.1、1.0、10	母動物：1.0 母動物：脳及び赤血球 ChE 活性阻 害(20%以上)等
	肝薬物代謝酵素活性及び細胞増 殖活性の検討	0、10、40	雌雄：10 雌雄：運動低下等
	ChE 感受性比較試験	雄：0、3、7.5、 15、30	雄：－ 雄：赤血球 ChE 活性阻害(20%以 上)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：0、5.0、 50.0、150	母動物：50 母動物：体重増加抑制
ARfD			NOAEL：1.0 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ラット 90 日間亜急性神経毒性試 験、発達神経毒性試験①、急性神 経毒性試験②及び③並びに ChE 感 受性比較試験の総合評価

－：無毒性量は設定できない

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

a：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>

略称	化学名
B	1-ナフトール
C	1-ナフチル- <i>N</i> -ヒドロキシメチルカーバメート
D	4-ヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
E	3-ヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
F	5-ヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
G	7-ヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
H	5,6-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
I	3,4-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1-ナフチル- <i>N</i> -メチルカーバメート
J	<i>N</i> -(ヒドロキシメチル)ヒドロキシカルバリル
K	1,4-ナフタレンジオール
L	1,5-ナフタレンジオール
M	1,6-ナフタレンジオール
N	5,6-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-1-ナフトール
O	3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシ-1-ナフトール
Q	ヒドロキシカルバリルグルクロニド
R	ジヒドロジヒドロキシカルバリルグルクロニド
S	4-ヒドロキシカルバリルグルコシド
T	$\alpha$ -ヒドロキシ-1-ナフチルカーバメート
U	<i>S</i> -( <i>N</i> -アセチル)システイニルジヒドロヒドロキシカルバリル
V	<i>N</i> -ヒドロキシカルバリルグルコシド
W	$\alpha$ -ナフチル硫酸
X	$\alpha$ -ナフチル $\beta$ -D-グルクロン酸
Y	1-ナフチルグルコシド
Z	1-ナフチルカーバメート
P1	2-カルボキシベンズアルデヒド
P2	フタル酸
P3	コハク酸
MA	ジヒドロジヒドロキシナフチル硫酸
AA	5-メトキシ-6-ヒドロキシカルバリル

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量(active ingredient)
Alb	アルブミン
BMDL	ベンチマーク ドーズ信頼下限値
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
G6PD	グルコース 6 リン酸脱水素酵素活性
GC	ガスクロマトグラフィー
GPC	ゲル浸透クロマトグラフィー
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン- <i>S</i> トランスフェラーゼ
GSH-Px	グルタチオンペルオキシダーゼ
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積(PCV)]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MC	メチルセルロース
MHPG	3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PSA	第 1 級、第 2 級アミン
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
VMA	バニリルマンデル酸
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					カルバリル			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) (露地) 平成19年度	1	2,660~3,540 <sup>WP</sup> (1,2回目)	3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	0.76	0.76	0.80	0.80
			3 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	0.67	0.66	0.64	0.62
			3 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	0.63	0.63	0.61	0.60
			3 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	0.16	0.16	0.18	0.18
	1	4,550~6,070 <sup>WP</sup> (3回目)	3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	0.31	0.31	0.27	0.26
			3 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	0.22	0.22	0.31	0.31
			3 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	0.19	0.19	0.10	0.10
			3 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (果実) (露地) 平成元年度	1	6,070 <sup>WP</sup> (3回散布区)	3 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	0.66	0.66	0.51	0.48
			3 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	0.72	0.68	0.66	0.63
			4 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	0.39	0.36	0.50	0.49
			4 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	0.30	0.30	0.35	0.34
	1	4,250 <sup>WP</sup> (4回散布区)	3 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	1.02	1.02	0.63	0.6
			3 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	0.53	0.52	0.53	0.52
			4 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	0.86	0.85	0.56	0.56
			4 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	0.73	0.72	0.61	0.59
りんご <sup>b</sup> (果実) (露地) 昭和59年度	1	100~150 <sup>EC</sup>	4 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>			<0.004	<0.004
			4 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>			<0.004	<0.004
	1		4 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>			<0.004	<0.004
			4 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>			<0.004	<0.004
なし (果実) (露地) 平成9年度	1	2,550~3,400 <sup>WP</sup>	2	30 <sup>a</sup>	0.26	0.25	0.51	0.48
			2	45	0.16	0.16	0.31	0.28
			2	60	0.02	0.02	0.09	0.08
			3	30	0.38	0.37	0.32	0.31
			3	45	0.18	0.18	0.28	0.26
			3	60	0.04	0.04	0.04	0.04
			4 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	1.77	1.70	1.41	1.40
	1		2	30 <sup>a</sup>	0.46	0.45	0.6	0.58
			2	45	0.21	0.2	0.15	0.15
			2	60	0.09	0.08	0.17	0.16
			3	30 <sup>a</sup>	0.8	0.78	1.01	0.96
			3	45	0.34	0.32	0.16	0.16
			3	60	0.14	0.14	0.07	0.06
			4 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	1.75	1.66	1.31	1.26
なし (果実) (露地) 昭和50年度	1	15.9 <sup>WP</sup> /樹	1	1 <sup>a</sup>	0.12	0.10	0.099	0.096
			1	3 <sup>a</sup>	0.17	0.16	0.110	0.106
			1	7 <sup>a</sup>	0.04	0.04	0.011	0.01
			3	1 <sup>a</sup>	0.14	0.14	0.180	0.179
			3	3 <sup>a</sup>	0.27	0.25	0.243	0.24
			3	7 <sup>a</sup>	0.10	0.08	0.148	0.142

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					カルバリル				
					公的分析機関		私的分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ぶどう (果実) (施設) 平成 19 年度	1	4,250 <sup>WP</sup>	1	30 <sup>a</sup>	2.98	2.95	1.54	1.50	
			1	45 <sup>a</sup>	0.69	0.66	0.16	0.16	
			1	60	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	30 <sup>a</sup>	2.17	2.16	0.96	0.96	
			1	45 <sup>a</sup>	0.69	0.68	0.32	0.32	
			1	60	0.44	0.44	0.15	0.14	
ぶどう (果実) (露地) 昭和 47 年度	1	1,250 <sup>WP</sup>	1	135	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
			2 <sup>a</sup>	135	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
	1		1	120	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	
温州みかん (果肉) (露地) 平成 8 年度	1	4,250 <sup>WP</sup>	4	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	0.07	0.06	
			4	21	<0.01	<0.01	0.04	0.04	
			4	28	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
	1		4	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	0.18	0.17	
			4	21	<0.01	<0.01	0.21	0.20	
			4	28	<0.01	<0.01	0.12	0.10	
温州みかん (果皮) (露地) 平成 8 年度	1	4,250 <sup>WP</sup>	4	14 <sup>a</sup>	11.3	11.0	6.66	6.56	
			4	21	8.96	8.68	8.42	7.96	
			4	28	9.68	9.35	6.41	6.20	
	1		4	14 <sup>a</sup>	8.82	8.42	10.5	10.4	
			4	21	12.0	12.0	10.1	10.0	
			4	28	10.4	10.0	7.37	7.12	
温州みかん <sup>b</sup> (果肉) (露地) 昭和 47 年度	1	200~300 <sup>EC</sup>	2	85	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			4	118	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
	1		1	107	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			2	143	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
温州みかん <sup>b</sup> (果皮) (露地) 昭和 47 年度	1		200~300 <sup>EC</sup>	2	85	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
				4	118	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
	1			1	107	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
				2	143	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
なつみかん (果肉) (露地) 平成 2 年度	1	3,400~4,250 <sup>WP</sup>		2	211	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	90	-	-	<0.01	<0.01
				1	2	204	<0.01	<0.01	<0.01
	1			3	90	-	-	<0.01	<0.01
			1	2	211	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
				3	90	-	-	0.38	0.37
なつみかん (果皮) (露地) 平成 2 年度	1	3,400~4,250 <sup>WP</sup>	2	204	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	
			3	90	-	-	1.99	1.96	
	1		2	211	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	
			3	90	-	-	1.99	1.96	
なつみかん (果肉) (露地) 昭和 63 年度	1		3400 <sup>WP</sup>	2	20 <sup>a</sup>	<0.007	<0.007	0.016	0.016
				2	29	0.045	0.042	0.097	0.094
	1	2		20 <sup>a</sup>	<0.007	<0.007	0.018	0.018	
		2		29	<0.007	<0.007	0.022	0.022	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					カルバリル			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果皮) (露地) 昭和 63 年度	1	3400 <sup>WP</sup>	2	20 <sup>a</sup>	4.56	4.56	5.21	5.18
			2	29	4.12	3.68	3.90	3.80
	1		2	20 <sup>a</sup>	5.31	5.16	6.17	6.07
			2	29	5.62	5.40	5.80	5.70
もも (果肉) (露地) 昭和 47 年度	1	1,250 <sup>EC</sup>	2	69	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			4 <sup>a</sup>	85	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			4 <sup>a</sup>	89	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
もも (果皮) (露地) 昭和 47 年度	1		5 <sup>a</sup>	33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	69	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	73	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			4 <sup>a</sup>	85	<0.02	<0.02	0.01	0.01
もも (果肉) (露地) 平成元年度	1	4 <sup>a</sup>	89	<0.02	<0.02	0.01	0.01	
		5 <sup>a</sup>	33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		3	1	1.38	1.38	1.16	1.14	
		3	3	0.69	0.62	0.87	0.86	
もも (果皮) (露地) 平成元年度	1	3	7	0.73	0.66	0.71	0.70	
		3	14	0.06	0.06	0.07	0.07	
		3	1	1.37	1.35	0.45	0.44	
		3	3	0.88	0.86	0.78	0.77	
もも (果肉) (露地) 平成元年度	1	3	7	1.01	1.00	0.60	0.59	
		3	14	0.74	0.74	0.40	0.40	
		3	1	48.5	46.6	33.0	32.8	
		3	3	25.4	25.0	20.8	20.6	
もも (果皮) (露地) 平成元年度	1	3	7	13.6	13.3	11.8	11.4	
		3	14	1.47	1.46	2.06	1.98	
		3	1	31.9	30.3	4.78	4.63	
		3	3	11.5	11.2	7.72	7.54	
はくさい (茎葉) (露地) 昭和 63 年度	1	3,190 <sup>WP</sup>	6 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	0.014	0.014	0.76	0.76
			6 <sup>a</sup>	21	0.014	0.013	0.36	0.35
	1		6 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	<0.007	<0.007	<0.01	<0.01
			6 <sup>a</sup>	21	<0.007	<0.007	<0.01	<0.01
はくさい (茎葉) (露地) 昭和 58 年度	1	8,000 <sup>G</sup>	3	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	0.006	0.006
			3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1		3	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					カルバリル			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (葉球) (露地) 平成4年度	1	1,700 <sup>WP</sup>	3 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	0.01	0.01	0.02	0.02
			3 <sup>a</sup>	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3 <sup>a</sup>	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	2.14	2.12	2.28	2.28
			3 <sup>a</sup>	14	0.24	0.22	0.13	0.12
			3 <sup>a</sup>	21	0.06	0.06	0.10	0.10
キャベツ <sup>b</sup> (葉球) (露地) 平成19年度	1	3,000 <sup>G</sup>	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ (葉球) (露地) 昭和63年度	1	3,190 <sup>WP</sup>	6 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.712	0.712	1.82	1.82
			6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	0.248	0.248	2.29	2.28
	1		6 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	<0.007	<0.007	0.14	0.14
			6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	<0.007	<0.007	0.02	0.02
ばれいしょ (塊茎) (露地) 昭和61年度	1	2,130 <sup>WP</sup>	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん <sup>b</sup> (葉部) (露地) 平成19年度	1	3,000 <sup>G</sup>	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		4	7	0.34	0.34	0.34	0.34
			4	14	0.73	0.71	0.45	0.44
			4	28	0.33	0.33	0.19	0.18
			4	42	0.03	0.03	0.02	0.02
だいこん <sup>b</sup> (根部) (露地) 平成19年度	1	3,000 <sup>G</sup>	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		4	7	0.43	0.42	0.32	0.32
			4	14	0.46	0.44	0.35	0.34
			4	28	0.23	0.23	0.22	0.22
			4	42	0.04	0.04	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					カルバリル			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん <sup>b</sup> (葉部) (露地) 昭和 57 年度	1	3,000 <sup>G</sup>	6	1	0.59	0.55	0.035	0.030
			6	4	0.03	0.03	0.050	0.048
			6	7	0.13	0.13	0.131	0.131
	1		6	1	0.01	0.01	0.035	0.035
			6	4	0.02	0.02	0.053	0.053
			6	7	0.14	0.14	0.102	0.091
だいこん <sup>b</sup> (根部) (露地) 昭和 57 年度	1		6	1	0.022	0.022	0.013	0.012
			6	4	0.007	0.007	0.009	0.009
			6	7	0.073	0.073	0.040	0.040
	1		6	1	0.009	0.009	0.013	0.012
			6	4	<0.005	<0.005	0.009	0.008
			6	7	<0.005	<0.005	0.008	0.007
とうもろこし (生食用子実) (露地) 昭和 59 年度	1	2,000 <sup>G</sup> (1 回目)	2	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	3,000 <sup>G</sup> (2、3 回目)	2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
とうもろこし (生食用子実) (露地) 昭和 49 年度	1	3,000 <sup>G</sup>	1	3 <sup>a</sup>	0.03	0.02		
			1	7 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			1	10 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	3 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	7 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	10 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			1	3 <sup>a</sup>	0.03	0.02		
			1	7 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			1	10 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	3 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	7 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		
			3	10 <sup>a</sup>	<0.02	<0.02		

注) WP : 水和剤、EC : 乳剤、G : 粒剤

- ・農薬の投下薬量、使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量に\*若しくは回数又は PHI に a を付した。
- ・現在の登録申請外の作物は、作物名に b を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	114 mg/kg 飼料			342 mg/kg 飼料			570 mg/kg 飼料		
	カルバ リル	代謝物 H	代謝物 AA	カルバ リル	代謝物 H	代謝物 AA	カルバ リル	代謝物 H	代謝物 AA
乳汁	0.02	0.15	0.11	0.04	0.46	0.18	0.06	1.1	0.21
筋肉	<0.02 ~0.04	0.31	ND	<0.02 ~0.04	0.97	ND	<0.02 ~0.04	1.9	ND
肝臓	0.49	0.21	0.02~ 0.09	0.93	0.58	0.02~ 0.09	1.1	1.2	0.02~ 0.09
腎臓	0.69	0.60	0.07	2.1	2.0	0.45	2.3	3.7	0.86
脂肪	0.02~ 0.06	0.06~ 0.18	0.02~ 0.09	0.02~ 0.06	0.06~ 0.18	0.02~ 0.09	0.02~ 0.06	0.06~ 0.18	0.02~ 0.09

ND : 検出せず

<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 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
- 4 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）
- 5 食品健康影響評価について（平成 24 年 9 月 14 日付け厚生労働省発食安 0914 第 6 号）
- 6 農薬抄録「NAC」（殺虫剤）（平成 21 年 12 月 8 日改訂）：TKI JAPAN 株式会社、未公表
- 7 Health Canada: Proposed Re-evaluation decision, Carbaryl, 2009
- 8 JMPR: Pesticide residues in food-2002.
- 9 EPA : CARBARYL IRED FACTS, 2004
- 10 EFSA: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance, carbaryl, EFSA Scientific Report 80: 1-71, 2006
- 11 Health Canada: Consultation document on Carbaryl, 2009
- 12 JMPR: Pesticide residues in food - 2001 evaluations.  
PartII: Toxicology. CARBARYL(addendum)
- 13 APVMA: The reconsideration of registrations of products containing carbaryl and their approved associated labels,Part1, 2007
- 14 JMPR: Pesticide residues in food -2002-Joint FAO/WHO meeting on Pesticide Residues. Studies of developmental neurotoxicity and their use in establishing acute reference doses and acceptable daily intakes.
- 15 EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Carbaryl, 2007
- 16 食品健康影響評価について（平成 24 年 9 月 18 日付け 24 消安 3062 号）
- 17 農薬抄録「NAC」（殺虫剤）（平成 29 年 12 月 1 日改訂）：TKI JAPAN 株式会社、一部公表
- 18 カルバリル コメント回答書（平成 29 年 12 月 1 日）：TKI JAPAN 株式会社、未公表
- 19 動物用医薬品等データベース  
[http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_showDetail\\_DR.asp?argeCode=3433](http://www.nval.go.jp/asp/asp_showDetail_DR.asp?argeCode=3433)  
[http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_showDetail\\_DR.asp?argeCode=704](http://www.nval.go.jp/asp/asp_showDetail_DR.asp?argeCode=704)
- 20 ノバルティス株式会社：カルバリル。食品健康影響評価に関する資料（再評価申請書概要の抜粋）、未公表
- 21 JMPR: CARBARYL. First draft prepared by Elosisa Dutra Caldas University of Brasilia and Central Laboratory of Public Health of the Feredal District

Brasilia, BRAZIL.

- 22 The Effects of Feeding High Levels of Sevin on Residue, Flavor, and Odor of the Milk of Dairy Cattle. Gyrisco et al, 1960 Journal of Agricultural and Food Chemistry 1960 年 8 卷 5 号 409-410
- 23 The Metabolism of Sevin in Dairy Cows. Whitehurst et al, 1963 Journal of Agricultural and Food Chemistry 1963 年 11 卷 2 号 167-169
- 24 Sevin residues in poultry products. CABdirect
- 25 財団法人畜産生物科学安全研究所: 平成 19 年度 動物用医薬品の使用基準・休薬期間設定のための残留試験委託事業報告書 カ-1. カルバリルを有効成分とする散布剤による残留試験 (子牛)、未公表
- 26 財団法人畜産生物科学安全研究所: 平成 19 年度 動物用医薬品の使用基準・休薬期間設定のための残留試験委託事業報告書 カ-2. カルバリルを有効成分とする散布剤による残留試験 (子牛)、未公表
- 27 Sevin residues in milk from dairy cows following dermal applications. CABdirect
- 28 財団法人畜産生物科学安全研究所: 平成 19 年度 動物用医薬品の使用基準・休薬期間設定のための残留試験委託事業報告書 キ. カルバリルを有効成分とする噴霧剤による残留試験 (ブロイラー)、未公表
- 29 JMPR : Pesticide residues in food - 1984 evaluations