

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

(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 1,510 mg/kg 体重/日、雌: 1,620 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2, 3, 4)

(4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

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

すべての投与群で閉塞処置した皮膚に痂皮及び発赤が認められ、組織学的検査では、皮脂腺の過形成、表皮の過形成、角化及び炎症性浮腫、真皮の多病巣性血管炎または血管周囲炎が観察された。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に強い皮膚刺激性が認められたので、皮膚に対する無毒性量は求められなかった。全身性の悪影響はいずれの投与群でも認められなかったため、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2, 3, 4)

1.1. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,500, 7,500 及び 30,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄 1 例に、幼若性多発性動脈炎症候群を証拠づける組織学的所見が認められ、30,000 ppm 投与群の雌 1 例が、同症候群様病態発症のため切迫と殺された。この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられ、動物の種/系統に特異的な病変であることから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 7,500 ppm (255 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 2 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少	・摂餌量減少 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少 ・甲状腺比重量増加
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
1,500 ppm		毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm (雄: 1,060 mg/kg 体重/日、雌: 1,330 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4)

(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 350, 1,750 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

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

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm (雄: 1,020 mg/kg 体重/日、雌: 1,290 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2, 3, 4)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 1,000, 5,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 20,000 ppm (1,470 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (409 mg/kg 体重/日)、児動物で 20,000 ppm (雄: 2,090 mg/kg、雌: 2,240 mg/kg) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2, 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、4)

1.3. 遺伝毒性試験

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

結果は表 3 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で数的染色体異常誘発が認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験ではすべて陰性であったことから、ゾキサミドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、4)

表 3 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	~65 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞 (CHO)	~100 µg/mL (+/-S9)	数的染色体 異常誘発 (+/-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	200~2,000 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

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

表 4 遺伝毒性試験概要(代謝物)

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

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

各種毒性試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

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

表 5 各試験における無毒性量の比較

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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 1,500, 7,500, 30,000 ppm	雄：281 雌：62	雄：281 雌：62
		雄：0, 54, 281, 1,140 雌：0, 62, 322, 1,050	雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加	雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	0, 1,500, 7,500, 30,000 ppm	雄：50 雌：48	雄：255 雌：48
		雄：0, 50, 255, 1,020 雌：0, 48, 278, 994	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
ADI (cRfD)			NOAEL：48 UF：100 cRfD：0.48	NOAEL：48 SF：100 ADI：0.48
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量
¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoic acid
C	3,5-dichloro-4-carboxybenzoic acid
D	3,5-dichloro-N(1-ethyl-1-methylacetyl)-p-toluamide
E	2-(3,5-dichloro-p-tolyl)-4-ethyl-4-methyl-4H-1,3-oxazin-5(6H)-one
F	3,5-dichloro-p-toluamide
G	3,5-dichloro-N(1-ethyl-3-hydroxy-1-methylacetyl)-p-toluamide
H	3,5-dichloro-N(1-ethyl-1-methylacetyl)-4-hydroxymethylbenzamide
I	3,5-dichloro-4-carboxybenzamide
J	3,5-dichloro-4-hydromethylbenzamide
K	3-amino-3-methyl-2-oxopentyl-3,5-dichloro-p-toluate
M12a、 M12b (位置異性体)	3,5-dichloro-N(3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxymethylbenzamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
MC	メチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Zoxamide (2001)
- 3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.66, No.187,49110-49118 (2001)
- 4 California Department of Pesticide Regulation (CDPR): Summary of Toxicology Data, Zoxamide (2001)
- 5 U.S. EPA: HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Potatoes and Grapes (2001)
- 6 U.S. EPA: ARIA Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Cucurbits and Tomatoes (2001)
- 7 The Pesticide Manual 14 版 : 880 zoxamide
- 8 食品健康影響評価について
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf>)
- 9 第 174 回食品安全委員会
(URL:<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.pdf>)
- 10 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html)
- 11 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html)