

農薬評価書

メチオカルブ

2009年7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.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) 乳牛.....	8
(3) ニワトリ.....	9
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) リンゴ.....	10
(2) レタス及びトマト.....	10
(3) トマト.....	11
(4) 水稲.....	11
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	11
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(5) 土壌表面光分解試験.....	12
(6) 土壌吸脱着試験①.....	13
(7) 土壌吸脱着試験②.....	13
(8) 土壌吸脱着試験(分解物C).....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験.....	13

5. 土壌残留試験	14
6. 作物等残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) <参考データ>	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	18
(1) 27日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)	19
(4) 60日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	19
(5) 3週間亜急性毒性試験(ラット)	20
(6) 14日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) <参考データ>	20
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) ①	20
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) ② <参考データ>	21
(9) 4週間亜急性毒性試験(ラット)(原体及び代謝物D)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>	22
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>	22
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(4) 80週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) <参考データ>	22
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	23
(6) 2年間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ) ① <参考データ>	24
(4) 発生毒性試験(ウサギ) ②	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	26
(1) 30日間神経毒性試験(脱髄形成の検討)(ニワトリ)	26
(2) 免疫毒性試験(<i>in vitro</i>)	26
(3) 皮膚刺激性試験(ヒト)	27
III. 食品健康影響評価	28
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	32

・別紙2: 検査値等略称	33
・参照	34

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
 2007年 2月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0205004号)
 2007年 2月 6日 関係書類の接受(参照2~6)
 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会(要請事項説明)(参照7)
 2008年 10月 3日 第26回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照8)
 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会(参照9)
 2009年 5月 14日 第285回食品安全委員会(報告)
 2009年 5月 14日 より6月12日 国民からの御意見・情報の募集
 2009年 7月 6日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 2009年 7月 9日 第293回食品安全委員会(報告)
 (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理)	見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
白井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	奥語靖洋

小澤正吾
 小林裕子

納屋聖人
 成瀬一郎***

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

(2008年4月1日から)

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

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

平塚 明
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 松本清司
 本間正充
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 奥語靖洋
 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

要 約

カーバメイト系殺虫剤であるメチオカルブ (CAS No. 2032-65-7) について、各種資料 (JMPR 及び豪州) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性 (ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びモルモット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メチオカルブ投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 2.4 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メチオカルブ

英名：methiocarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-メチルチオ-3,5-キシリルメチルカーバメイト

英名：4-methylthio-3,5-xylyl methylcarbamate

CAS (No. 2032-65-7)

和名：3,5-ジメチル-4-(メチルチオ)フェニルメチルカーバメイト

英名：3,5-dimethyl-4-(methylthio)phenyl methylcarbamate

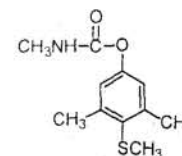
4. 分子式

$C_{11}H_{16}NO_2S$

5. 分子量

225.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

メチオカルブは、バイエルAG社が開発したカーバメイト系殺虫剤であり、カタツムリ、ナメクジ等に殺虫活性を示す。

我が国では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料 (1998 年) 及び豪州資料 (2005 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II. 1~4] には、メチオカルブを ^{14}C で標識したもの (^{14}C -メチオカルブ：標識位置不明)、メチオカルブのフェニル基 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブ)、カルボニル炭素を ^{14}C で標識したもの ([$\text{car-}^{14}\text{C}$]メチオカルブ) 及びメチルチオ基の水素を ^3H で標識したもの (^3H -メチオカルブ) 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メチオカルブに換算した。代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

ラット (系統不明、一群雌雄各 3 匹) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.25 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)] において「低用量」という。) で単回経口投与、またはラット (一群雌 3 匹) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 20 mg/kg 体重 (以下、[I. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿中排泄率から、吸収率は 73% 以上であると考えられた。

少量の代謝物が尿中から認められた。高用量群では B が総投与放射能 (TAR) の 8%、C が 23% TAR、E が 1% TAR、微量の D が認められた。低用量群でも同様の傾向が認められ、B が 20% TAR、C が 43% TAR、E が 1% TAR であった。親化合物は認められなかった。

ラットにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。

低用量群では投与後 48 時間に 73~86% TAR が、高用量群では 90% TAR 以上が尿中に排泄された。いずれの投与群においても性差は認められなかった。(参照 4、6)

(2) 乳牛

乳牛 (品種及び匹数不明) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.14 mg/kg 体重でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中の酵素あるいは酸加水分解処理後の有機溶媒抽出画分から、主要代謝物として B (25~29% TAR)、C (26~32% TAR) 及び E (20~23% TAR) が認められた。投与後 144 時間の尿及び糞中排泄は、96 及び 1% TAR で、乳汁中には 1% TAR 未満であった。

また、乳牛 (品種及び匹数不明) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 0.14 mg/kg 体重/日で単回経口投与し、さらに 1 週間後に同量の [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 5 日間連続投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 3 日後に乳汁中から 0.062 $\mu\text{g/g}$ 、投与時に腎臓から 0.108 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓から 0.073 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。乳房、心臓等でも残留が認められたが、いずれも 0.015 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

主要代謝物として腎臓及び肝臓から B、腎臓から C 及び E が認められた。その他に肝臓及び乳汁中から D、また、肝臓から H が微量認められた。

乳牛における主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化による H の生成、さらに H のカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。(参照 4)

(3) ニワトリ

白色レグホン (品種不明、雌 8 羽) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 4.4 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 24 時間における排泄物中から、非抱合体が 33% TAR、抱合体が 39% TAR 認められた。非抱合体から B が 13% TAR、他に親化合物 (1% TAR 未満)、C、E 及び G (いずれも 10% TAR 未満) が認められた。抱合体からは B が 21% TAR、E が 10% TAR、C が 1% TAR 認められた。投与後 24 時間に 84% TAR、96 時間に 85% TAR が排泄物中に排泄された。

また、ニワトリ (品種不明、雌 8 羽) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 4.4 mg/kg 体重/日で単回経口投与し、さらに 3 週間後に同量の [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メチオカルブを 5 日間連続経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験期間を通して卵中の総残留放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

投与終了後に砂糞から 7.7 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓から 3.3 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓から 2.0 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚から 1.3 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。他には心臓、脂肪、筋肉等で残留が認められたが、いずれも 1.0 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

腎臓及び肝臓の主要代謝物として B、C 及び E が総残留放射能 (TRR) の 10~30% 検出された。脂肪からは親化合物が 41% TRR、B が 26% TRR、他には C、D、E 及び F が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。筋肉からは C が 28% TRR、F が 22% TRR、B が 16% TRR、他には親化合物、D 及び E が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。

ニワトリにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解による B の生成、メチルチオ基の酸化による D の生成、水酸化による F の生成、B のメチルチオ基の酸化による C の生成、D の酸化及びカルバマート部位の加水分解による E の生成であると考えられた。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

矮性のりんご(品種: Red Delicious) 24本に、 $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを、シリンジを用いて $1.01 \mu\text{g ai}/\mu\text{L}$ となるように木部に単回処理あるいは同用量を2週間ごとに計8回処理し、単回処理群では、処理日、処理4、29、36及び43日後に果実が収穫され、複数回処理群では、最終処理7及び14日後に果実が収穫され、植物体内運命試験が実施された。

単回処理群では、果実表面から初回処理日に総処理放射能(TAR)の93%、43日後に19%TAR回収された。果皮からは29日後に最高8.2%TAR、さらにその有機溶媒可溶性画分として処理日に98%TAR認められたが、43日後には36%TRRに減少した。また、水溶性画分には、4日後に18%TRR認められ、43日後には54%TRRへと増加した。果肉における残留放射能は、処理直後に0.04%TAR認められ、29日後には16%TARに達した後、徐々に減少した。主要成分は、親化合物、C及びDであった。

複数回処理群では、最終処理7日後の果実で8.04 mg/kg、14日後には4.52 mg/kgの残留放射能が認められた。14日後の果肉からは0.67 mg/kg(15%TRR)認められ、そのうち82%は水溶性であった。主要成分として親化合物が61%TRR、Cが22%TRR、他にB、D及びEが認められたが、いずれも7%TRR未満であった。14日後に採取された果皮からは、主要成分として親化合物が16%TAR、Dが1.4%TAR認められた。

りんごにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解によるBの生成、メチルチオ基の酸化によるDの生成、Bのメチルチオ基の酸化によるCの生成、Dの酸化及びカルバマート部位の加水分解によるEの生成であると考えられた。(参照4)

(2) レタス及びトマト

レタス及びトマトの苗(品種不明)に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $1.12 \text{ kg ai}/\text{ha}$ 処理し、植物体内運命試験が実施された。

レタスでは処理1日後に9%TAR認められたが、14日後には44%TARに増加した。トマトでも同様の傾向が見られ、処理1日後には3%TARであったが、14日後には52%TARに増加した。

レタス及びトマトから主要代謝物として親化合物、B、C及びDが認められた。親化合物及びいずれの代謝物も14日後には3%TAR以下に減少した。

レタス及びトマトにおける主要代謝経路は、カルバマート部位の加水分解によるBの生成、メチルチオ基の酸化によるDの生成、Bのメチルチオ基の酸化またはDの加水分解によるCの生成であると考えられた。(参照4)

(3) トマト

トマト苗(品種不明)を培養液中もしくは土壌で生育させ、第一果実の成熟期に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $1.12 \text{ kg ai}/\text{ha}$ で培養液もしくは土壌に処理し、培養液処理群では処理1及び7日後、土壌処理群では処理7、14、28及び56日後に収穫され、植物体内運命試験が実施された。

培養液処理群では、処理1日後に果実から0.007未満~0.013 mg/kg(親化合物換算)の残留放射能が認められ、7日後には0.013~0.036 mg/kgが認められた(分析部位不明)。

土壌処理群では、処理7日後に0.007 mg/kg未満、14日後に0.022 mg/kg、28日後に0.066 mg/kg、56日後に0.025 mg/kgの残留放射能が認められた。(参照4)

(4) 水稻

移植132日後の水稻(品種不明)に $[phe-^{14}C]$ メチオカルブを $2.24 \text{ kg ai}/\text{ha}$ となるように葉面散布し、さらに一部の水稻には9日後に同用量で2回目の散布が行われ、植物体内運命試験が実施された。

単回処理群及び2回処理群のいずれにおいても主要代謝物はDで、36~47%TRR認められた。他にはBの抱合体が4~15%TRR、Cが3~6%TRR、Cの抱合体が8~11%TRR、Eの抱合体が3~5%TRR認められた。

水稻における主要代謝経路はりんごと同様であった。(参照4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

微砂質壤土(pH 5.5、有機物質含量1.8%、非滅菌土壌)に ^3H -メチオカルブ及び $[car-^{14}C]$ メチオカルブの混合物(1:11)を $0.26 \text{ mg}/\text{kg}$ となるように処理後、17日間インキュベーションして好氣的土壌中運命試験が実施された。

いずれの標識体においても親化合物が最も多く検出され、他にはDが試験終了時に15%TAR検出された。また、カルバマート部位の変化が認められた。非滅菌土壌を用いた試験のため、分解の要因として土壌微生物による分解が含まれると推察された。(参照5)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

6種の滅菌土壌(壤質砂土:pH 7.8、砂質壤土:pH 7.6、4種類の壤土:pH 4.1~7.7、いずれも微生物活性維持のため、とうもろこしを30°Cで6週間栽培した土壌)に $[car-^{14}C]$ メチオカルブを10または100 mg/kgとなるように処理し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

カルバマート部位が CO_2 へと無機化される反応が認められた。この反応は、酸性土壌(壤土)で最も遅く(8%)、アルカリ性土壌(砂質壤土)で最も