

リスク評価書（案）

（有害性評価部分）

1-ナフチル-N-メチルカルバメート

（別名カルバリル）

(1-Naphthyl methylcarbamate)

目 次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	8
別添2 有害性評価書	15

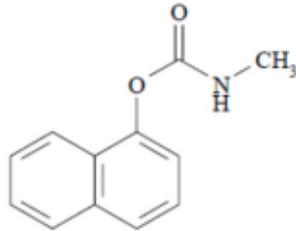
1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：1-ナフチル-N-メチルカルバメート (別名カルバリル)
4 別 名：CARBARYL、1-Naphthalenol methylcarbamate、1-Naphthyl methylcarbamate、
5 Methyl carbamic acid 1-naphthyl ester、1-Naphthalenyl methylcarbamate

6 化学式：C₁₂H₁₁NO₂

7 構造式：



13
14 分子量：201.2

15 CAS番号：63-25-2

16 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第410号

17

18 (2) 物理的・化学的性状

19 外観：無臭、白色の結晶または様々な形 引火点 (C.C.)：193～202℃
20 状の固体

21 比重 (水=1)：1.2

22 発火点：—

23 沸 点：沸点以下で分解する

24 爆発限界 (空気中)：—

25 蒸気圧：2.7×10⁻⁴ torr、23.5℃における

26 溶解性 (水)：0.004～0.012 g/100 mL (3
27 0℃)

28 飽和蒸気濃度は0.004 ppm

29 蒸気密度 (空気=1)：—

30 オクタノール/水分配係数 log Pow：1.59

31 融 点：142℃

32 換算係数：

33 1 ppm=0.122 mg/m³ (25℃)

34 1 mg/m³=8.20 ppm (25℃)

35

36 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

37 製造・輸入量：2017 農薬年度 水和剤 2.0 t (50%)、36.3 t (85%)、粒剤 329.1t、輸入 25.0
38 t(原体)

39 用 途：カーバメート系のイネなど広範囲な分野を対象とする殺虫剤。

40 製造業者：TKIJAPAN、サンケイ化学、三明ケミカル、日産化学工業、日本農薬、ホクサン、
41 北興化学産業

42

43 2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

44 (1) 発がん性

45 ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

46 根拠：米国アイオワ、ミネソタ、カンザスの各州、およびカナダの6州における農業従事者
47 を対象とした2つの疫学研究で、カルバリルへの長期ばく露と非ホジキンリンパ腫 (N
48 HL)との関連性が示唆された。両研究で実際のばく露量は測定されておらず、リスク

33 は使用年および使用日/年に基づいて算出された。米国での研究では、カルバリルを使用
34 した農業関係者でNHLのリスクが高い傾向にあり (OR : 1.6、95%CI : 1.0~2.4)、
35 自ら扱った (personally handled) 場合で有意に高く (OR : 1.8、95%CI : 1.1~2.8)、
36 組織学的には小細胞性リンパ腫のリスクが高かった (OR : 2.9、95%CI : 1.2~7.0)。
37 カナダでの研究では、カルバリルへのばく露によるNHL発生のリスクが有意に高かつ
38 た (OR : 2.11、95%CI : 1.21~3.69)。

39 • CD-1 マウスを用いた発がん性試験において、雄で腎尿細管細胞の腫瘍、雌で肝細胞腫
40 瘍、および雌雄で血管腫瘍の発生頻度が増加した。

41
42 (各評価区分)

43 IARC : グループ 3 (ヒト発がん性について分類できない (1987 : 設定年))

44 産衛学会 : 情報なし

45 EU CLP : カテゴリー2

46 NTP 14th : 情報なし

47 ACGIH : A4 (ヒト発がん性因子として分類できない) (2008 : 設定年)

48

49 閾値の有無 : あり

50 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

51 発がんの定量的リスク評価 : 吸入ばく露については調査した範囲内では報告は得られていな
52 い。

53 LOAEL = 15 mg/kg体重/日

54 根拠 : CD-1マウス (1群雌雄各80匹)に飼料中0、100、1,000、8,000 ppm (雄 : 0、15、150
55 、1,200 mg/kg体重/日、雌 : 0、18、180、1,400 mg/kg体重/日) のカルバリルを2年
56 間投与した結果、8,000 ppm群の雄で腎尿細管細胞の腫瘍の発現頻度が、同群の雌
57 で肝細胞腫瘍の発現頻度が、全投与群の雄および8,000 ppm群の雌で血管腫瘍の発
58 現頻度が、それぞれ増加した。

59

60 不確実係数 UF = 1,000

61 根拠 : 種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)、がんの重大性 (10)

62

63 評価レベル = 0.13 mg/m³

64 計算式 : 15 mg/kg × 1/10 (種差) × 1/10 (LOAEL→NOAEL) × 1/10 (がんの重大性)

65 × 7/5 (労働日数補正) × 60 kg/10 m³ = 0.13 mg/m³

66

67 (2) 発がん性以外の有害性

68 ○急性毒性

69 致死性

70 ラット

71 吸入毒性 : LC₅₀ = 2,400 mg/m³、> 3,400 mg/m³ (いずれもばく露時間不明)

72 経口毒性 : LD₅₀ = 220~850 mg/kg体重

73 経皮毒性 : LDL₀ = > 2,000、> 4,000、> 5,000 mg/kg 体重

74 マウス
75 吸入毒性：情報なし
76 経口毒性：LD₅₀ = 206～437 mg/kg体重
77 経皮毒性：報告なし

78 ウサギ
79 吸入毒性：報告なし
80 経口毒性：LD₅₀ = 710 mg/kg体重
81 経皮毒性：LDLo = > 2,000 mg/kg体重

82 健康影響

- 84 ・カルバリルによる重要な影響は脳コリンエステラーゼ活性の阻害である。その作用は可
85 逆的であり、また、AUC (血中濃度－時間曲線下面積)よりも血中最高濃度に依存する。
86 ・250 mg (約 2.8 mg/kg 体重)のカルバリルを摂取したヒトで、摂取後 20 分後から中程度に
87 重篤なコリンエステラーゼ活性阻害による症状、すなわち心窩部痛、多量の発汗、倦怠
88 感および嘔吐が認められた。420 mg (4.45 mg/kg 体重)のカルバリルを摂取したヒトでは
89 85 分後から視覚異常、脱力、多量の発汗、眩暈が認められた。19 か月の小児の例 (摂取
90 量不明) では縮瞳、流涎、筋肉の運動失調が認められた。いずれの被験者もアトロピン
91 投与で回復した。
92 ・ラットに 20～23 mg/m³ のカルバリル紛体 (粒子の 98%が直径 1.0 μm 未満) を吸入させ
93 た結果 (吸入時間不明)、影響は認められなかった。また、1,800 mg/m³ のエアロゾルを
94 吸入させた結果、1.5 時間で流涙および振戦が認められた。
95 ・約 75 mg/m³ の微粉碎したカルバリルの紛体をイヌに吸入ばく露したところ、5 時間以内
96 にコリンエステラーゼ活性阻害症状が認められた。

97 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

98 根拠：製剤と思われる被験物質の刺激性試験において一過性の紅班が認められた以外に刺激
99 性を有するとの報告はなく、実験動物においては刺激性物質とは判断されていない。
100 ヒトでは高濃度のカルバリル製剤へのばく露後に少数例で異常が報告されているのみ
101 である。
102

103 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

104 根拠：規制当局によって刺激性物質とは判断されていないが、ウサギを用いた眼刺激性試験
105 において軽度の障害および角膜の点状壊死が認められている。
106

107 ○皮膚感作性：なし

108 根拠：モルモットを用いた感作性試験において、陽性反応は認められていない。ヒトにおい
109 ては、1 例を除き、感作性陽性結果は報告されていない。
110

111 ○呼吸器感作性：報告なし

112 ○反復投与毒性 (生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)

115 LOAEL=3.1 mg/kg 体重/日

116 根拠：ビーグル犬 (1 群雌雄各 6 匹)に飼料中 0、125、400、1,250 ppm (0、3.1、10、31.3
117 mg/kg 体重/日)のカルバリルを 1 年間投与した結果、死亡は認められなかった。1,250
118 ppm 群の雌で嘔吐、流涙、流涎、振戦等の毒性症状が認められ、投与 0~6 週で体重増
119 加抑制 (50%)が、また多くの期間で摂餌量低下 (16~24%)が認められた。1,250 ppm 群
120 の雄で白血球数と桿状核好中球数の増加、雌でアルブミンの低下 (9~11%)が認められ
121 た。血漿コリンエステラーゼ活性は、雄では全測定時点 (投与 5、13、26、52 週)にお
122 いて 400 ppm 群で 30~36%、1,250 ppm 群で 58~66%、雌では大部分の測定時点にお
123 いて 125 ppm 群で 12~23%、400 ppm 群で 9~31%、1,250 ppm 群で 47~60%、それ
124 ぞれ低下した。赤血球コリンエステラーゼ活性は、雄では 400 ppm 群で 23~28% (投
125 与 5 週および 13 週)、1,250 ppm 群で 46~56% (全測定時点)、雌では 400 ppm 群で 29
126 ~34% (投与 5、13、26 週)、1,250 ppm 群で 29~38% (全測定時点)、それぞれ低下し
127 た。脳コリンエステラーゼ活性は、雄では 400 ppm 群で 32%、1,250 ppm 群で 25%、
128 有意ではないが生物学的に意味のある低下を示し、雌では全投与群で 20~36%の低下
129 を示した。臓器重量では、肝臓/胆嚢および下垂体の絶対重量、ならびに肝臓、下垂体お
130 よび甲状腺の対脳重量比相対重量 に変動が認められたが、これら臓器に病理組織学的
131 な所見が認められなかったことから臓器重量への影響の毒性学的意義は疑わしい。コリ
132 ンエステラーゼ活性への影響以外の全身性影響の NOAEL は、雌における症状、体重お
133 よび摂餌量低下、雌雄における臨床検査値の変化に基づき、400 ppm (10 mg/kg 体重/
134 日)であった。コリンエステラーゼ活性については、雄では NOAEL が 125 ppm (3.1
135 mg/kg 体重/日)であったが、雌では血漿および脳コリンエステラーゼ活性の阻害に基づ
136 き、LOAEL が 125 ppm (3.1 mg/kg 体重/日)であった。

137
138 不確実係数 UF=100

139 根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)

140
141 評価レベル = 0.26 mg/m^3

142 計算式： $3.1 \text{ mg/kg} \times 1/10 \text{ (種差)} \times 1/10 \text{ (LOAEL} \rightarrow \text{NOAEL)} \times 7/5 \text{ (労働日数補正)} \times 60$
143 $\text{kg}/10 \text{ m}^3 = 0.26 \text{ mg/m}^3$

144
145 (参考)

146 NOAEL=0.06 mg/kg 体重/日

147 根拠：25~57 歳の男性ボランティア (1 群各 5 人) に 0.06 mg/kg 体重/日のカルバリルまた
148 はプラセボ (カプセルのみ) を 6 週間投与した結果、影響は認められなかった。ボラン
149 ティア (1 群各 6 人) に 0.13 mg/kg 体重/日のカルバリルまたはプラセボを 6 週間投与
150 した結果、被験者は腹部の異常と不眠を訴えた。この用量でコリンエステラーゼ活性は
151 顕著には阻害されなかった。

152
153 ○生殖毒性：あり

154 NOAEL=2 mg/kg/体重/日

155 根拠：ビーグル犬に 0、2.0、5.0、12.5 mg/kg 体重/日のカルバリルを全妊娠期間中に強制経

156 口投与した結果、全投与群において分娩中の毒性発現と1例の死亡が報告された。5.0
157 および 12.5 mg/kg 群において、臍ヘルニア、消化管の欠損を含む、先天異常が認めら
158 れた。

159
160 不確実係数 UF=10

161 根拠：種差 (10)

162
163 評価レベル = 1.2 mg/m³

164 計算式：2 mg/kg × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 1.2 mg/m³

165
166 ○遺伝毒性：なし

167 根拠：In vitroの試験において、有糸分裂組み換え、遺伝子変異、不定期DNA合成の誘発は
168 報告されていない。少数の報告を除き、細菌および動物細胞を用いた遺伝子突然変異
169 試験では陰性であった。In vitro試験の高用量で染色体異常が報告されているが、哺
170 乳動物を用いたin vivo試験では異常は認められていない。

171 ・JMPRおよびEHCはカルバルルに変異原性なしと結論している。

172 生殖細胞変異原性等：○○○○。

173
174 ○神経毒性：あり

175 NOAEL = 1 mg/kg 体重/日

176 根拠：SDラット (1群雌雄各27匹)に0、1、10、30 mg/kg体重/日のカルバルルを13週間強
177 制経口投与した試験 (GLP適合) において、死亡は認められなかった。30 mg/kg群
178 では、投与開始後1週の体重増加抑制、試験期間中の摂餌量低下、まれに流涎および
179 軽度から中等度の振戦が認められた。FOBでは10および30 mg/kg群で縮瞳、振戦の
180 頻度増加、立ち上がり行動の減少 (雌) が認められた。加えて、30 mg/kg群では流
181 涎の増加、排便の減少が認められた。同群の雌で尾およびつま先ピンチへの反応なら
182 びに伸筋突伸反応の低下、雄で耳介反応の低下が認められた。体温が用量依存的に低
183 下し、30 mg/kg群では全ての検査時に、10 mg/kg群の雌では時折、有意であった。
184 投与4週および8週で30 mg/kg群の雌で自発運動量が低下した。10および30 mg/kg
185 群で、赤血球、全血、血漿、全脳および脳の各部位のコリンエステラーゼ活性で投与
186 4、8、13週の検査時に20%以上の阻害が認められた。10 mg/kg群では活性の阻害は
187 必ずしも有意ではなかった。カーバメート化合物について予想される通り10 mg/kg
188 の単回投与ではコリンエステラーゼ活性は速やかに (4時間以内に)回復するため、投
189 与期間に伴い阻害が強くなることはなく、30 mg/kg群では投与4週でわずかな変化し
190 か見られなかった。肉眼的および神経病理学的検査で影響はなかった。NOAELはF
191 OBでの影響およびコリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、1 mg/kg体重/日であっ
192 た。

193
194 不確実係数 UF = 10

195 根拠：種差 (10)

196 評価レベル = 0.6 mg/m³ 計算式：1 mg/kg × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 0.6 mg/m³

197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA : 0.5 mg/m³ (IFV) (Inhalable fraction and vapor)) (1966 : 設定年)

TLV-STEL : 情報なし

Notation : Skin (2008 : 設定年)

根拠 : 0.5 mg/m³におけるばく露に、推定飽和蒸気濃度が有意に寄与していると考えられること、およびサンプリング時に捕集された粒子からの蒸発によるロスが起り得ることから、粒子部分と蒸気相の両濃度を考慮し、総気中濃度を決定する際に合計すべきである。

ボランティアにおける試験で、0.06 mg/kg 体重/日のカルバリルを6週間投与した結果、影響は認められず、0.13 mg/kg 体重/日では、コリンエステラーゼ活性阻害を示す非特異的自覚症状(腹部の異常および不眠)が報告されている。経口の0.06 mg/kg 体重は吸入で約1 mg/m³に相当する。限定的な疫学試験結果では、作業環境における0.21~31 mg/m³のカルバリルへのばく露において、作業者に影響は見られなかった。最も感受性の高いエンドポイントおよび種はイヌにおける発生毒性試験で、3.2 mg/kg 体重/日(吸入用量の22 mg/m³に相当)のカルバリルを投与されたイヌの出生児数が低値を示した。より高用量では胎児の奇形が認められた。他の試験ではより高いNOAEL、すなわち、イヌにおける1年間投与試験で5 mg/kg 体重/日、ラットにおける2年間投与試験で10 mg/kg 体重/日、ラットにおける90日間投与試験で200 mg/kg 体重/日が得られている。ラットにおける吸入毒性試験では10 mg/m³(経口用量の1.4 mg/kg 体重/日に相当)で影響は認められなかった。

TLV-TWA として推奨される0.5 mg/m³はヒトにおけるカルバリルのコリンエステラーゼへの影響を防止するのに十分低く、イヌにおいて認められた胚毒性を防ぐにも十分低い。後者の知見は、カルバリルによる胎児毒性あるいは発生毒性が認められない他の多くの種(ヒト以外の霊長類を含む)を考慮に入れて考察すべきである。吸入と経皮によるばく露を両方受けた作業員における試験に基づき、Skinの注記が設定される。SENの設定およびTLV-STELの勧告に十分なデータは得られなかった

日本産業衛生学会 : TLV (TWA) : 5 mg/m³ (1989 : 設定年)、皮

根拠 : ラットにカルバリル含有飼料を2年間摂食させたところ、200 ppm(雄7.9 mg/kg 体重/日、雌9.6 mg/kg 体重/日)以下において血液学的、病理組織学的に異常は認められなかった。イヌに1年間経口投与したところ、125 ppmでコリンエステラーゼ活性の阻害および病理組織学的異常は認められなかった。イヌに7.2 mg/kg 体重/日を5日間/週で1年間経口投与したところ、コリンエステラーゼ活性の阻害は見られず、病理組織学的異常も認められなかった。ラットおよびマウスで発がん性は認められなかった。ラットに500 mg/kg 体重まで、サルで20 mg/kg 体重まで投与した発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。ラットに平均10 mg/m³を5時間/日、90日間吸入ばく露したところ、顕著な傷害は認められなかった。ヒトに6週間経口投与したところ、0.06 mg/kg 体重ではコリンエステラーゼ活性阻害は見られず、血液学的、尿検査における異常は認められなかった。カルバリル製造工場における気中濃度は0.23~31 mg/m³であったが、この時の作業員のコリンエステラーゼ活性の阻害は30%

238 以下であり、臨床的な中毒症状は認められなかった。ヒトにおける経皮吸収は総経皮
239 ばく露の1%以下であった。FAO・WHOの合同委員会は経口による無作用量をラット
240 で10 mg/kg 体重/日(2年間)、マウスで60 mg/kg 体重/日(80週間)、イヌで1.8
241 mg/kg 体重/日(1年間)、ヒトで0.06 mg/kg 体重/日(6週間)としている(1986年)。
242 ACGIHはカルバリルに対する許容濃度を5 mg/m³と提案している。WHOのスタデ
243 イ・グループは全血、血漿、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が30%までは容認で
244 きるとし、カルバリルについて5 mg/m³までの濃度ではこれ以上の阻害をもたらす根
245 拠がないことから、暫定的に5 mg/m³を勧告し、わずかであるが、経皮吸収の可能性
246 があるとしている。以上の成績、生体作用類似のフェニトロチオン、マラチオン、フ
247 ェンチオンなどの値、ACGIHおよびWHOの勧告を考慮して5 mg/m³(皮)を提案す
248 る。

250 DFG MAK : 5 mg/m³ (1969 : 設定年)、ピークばく露カテゴリーII (2002 : 設定年)、経皮吸
251 収 H (1972 : 設定年)

252 根拠 : MAK値は実験動物における長期投与試験に基づいて設定された。ピーク濃度31 mg/
253 m³において作業者に全身性影響が認められず、刺激性が低いことから、短期間ばく露
254 カテゴリーIIおよびexcess factor 4が設定された。紛体にばく露した作業者において
255 見られた毒性影響は、吸入よりも経皮により生じたため、Hが設定された。

257 NIOSH REL : TWA 5 mg/m³

258 OSHA PEL : TWA 5 mg/m³

260 (4) 評価値

261 ○一次評価値 : なし

262 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) 又は最小毒性量 (LOAEL) から不確実係数
263 を考慮して算定した評価レベルが何れも二次評価値の十分の一以上であるため。

264 ※一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、
265 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

267 ○二次評価値 : 0.5 mg/m³

268 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

269 ※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
270 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
271 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、
272 原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

有害性総合評価表

273 物質名：1-ナフチル-N-メチルカルバメート（別名カルバリル）

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入：LC₅₀ = 2,400 mg/m³、> 3,400 mg/m³ (いずれもばく露時間不明) 経口：LD₅₀ = 220～850 mg/kg体重 経皮：LD₅₀ = > 2,000、> 4,000、> 5,000 mg/kg体重</p> <p>マウス 経口：LD₅₀ = 206～437 mg/kg体重</p> <p>ウサギ 経口：LD₅₀ = 710 mg/kg体重 経皮：LD₅₀ = > 2,000 mg/kg体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> カルバリルによる重要な影響は脳コリンエステラーゼ活性の阻害である。その作用は可逆的であり、また、AUC (血中濃度-時間曲線下面積)よりも血中最高濃度に依存する。 250 mg (約 2.8 mg/kg 体重)のカルバリルを摂取したヒトで、摂取後 20 分後から中程度に重篤なコリンエステラーゼ活性阻害による症状、すなわち心窩部痛、多量の発汗、倦怠感および嘔吐が認められた。420 mg (4.45 mg/kg 体重)のカルバリルを摂取したヒトでは 85 分後から視覚異常、脱力、多量の発汗、眩暈が認められた。19 か月の小児の例 (摂取量不明) では縮瞳、流涎、筋肉の運動失調が認められた。いずれの被験者もアトロピン投与で回復した。 ラットに 20～23 mg/m³のカルバリル粉体 (粒子の 98%が直径 1.0 μm 未満)を吸入させた結果 (吸入時間不明)、影響は認められなかった。また、1,800 mg/m³のエアロゾルを吸入させた結果、1.5 時間で流涙および振戦が認められた。 約 75 mg/m³の微粉碎したカルバリルの粉体をイヌに吸入ばく露したところ、5 時間以内にコリンエステラーゼ活性阻害症状が認められた。
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし</p> <p>根拠：製剤と思われる被験物質の刺激性試験において一過性の紅班が認められた以外に刺激性を有するとの報告はなく、実験動物においては刺激性物質とは判断されていない。ヒトでは高濃度のカルバリル製剤へのばく露後に少数例で異常が報告されているのみである。</p>

	<p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：判断できない</p> <p>根拠：規制当局によって刺激性物質とは判断されていないが、ウサギを用いた眼刺激性試験において軽度の障害および角膜の点状壊死が認められている。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：モルモットを用いた感作性試験において、陽性反応は認められていない。ヒトにおいては、1例を除き、感作性陽性結果は報告されていない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>LOAEL=3.1 mg/kg体重/日</p> <p>根拠：ビーグル犬 (1群雌雄各6匹)に飼料中0、125、400、1,250 ppm (0、3.1、10、31.3 mg/kg体重/日)のカルバリルを1年間投与した結果、死亡は認められなかった。1,250 ppm群の雌で嘔吐、流涙、流涎、振戦等の毒性症状が認められ、投与0～6週で体重増加抑制 (50%)が、また多くの期間で摂餌量低下 (16～24%)が認められた。1,250 ppm群の雄で白血球数と桿状核好中球数の増加、雌でアルブミンの低下 (9～11%)が認められた。血漿コリンエステラーゼ活性は、雄では全測定時点 (投与5、13、26、52週)において400 ppm群で30～36%、1,250 ppm群で58～66%、雌では大部分の測定時点において125 ppm群で12～23%、400 ppm群で9～31%、1,250 ppm群で47～60%、それぞれ低下した。赤血球コリンエステラーゼ活性は、雄では400 ppm群で23～28% (投与5週および13週)、1,250 ppm群で46～56% (全測定時点)、雌では400 ppm群で29～34% (投与5、13、26週)、1,250 ppm群で29～38% (全測定時点)、それぞれ低下した。脳コリンエステラーゼ活性は、雄では400 ppm群で32%、1,250 ppm群で25%、有意ではないが生物学的に意味のある低下を示し、雌では全投与群で20～36%の低下を示した。臓器重量では、肝臓/胆嚢および下垂体の絶対重量、ならびに肝臓、下垂体および甲状腺の対脳重量比相対重量に変動が認められたが、これら臓器に病理組織学的な所見が認められなかったことから臓器重量への影響の毒性学的意義は疑わしい。コリンエステラーゼ活性への影響以外の全身性影響のNOAELは、雌における症状、体重および摂餌量低下、雌雄における臨床検査値の変化に基づき、400 ppm (10 mg/kg体重/日)であった。コリンエステラーゼ活性については、雄ではNOAELが125 ppm (3.1 mg/kg体重/日)であったが、雌では血漿および脳コリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、LOAELが125 ppm (3.1 mg/kg体重/日)であった。</p> <p>不確実係数 UF=100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)</p> <p>評価レベル = 0.26 mg/m³</p>

	<p>計算式：3.1 mg/kg×1/10 (種差) × 1/10 (LOAEL→NOAEL) × 7/5 (労働日数補正) × 60 kg/10 m³ = 0.26 mg/m³</p> <p>(参考) NOAEL=0.06 mg/kg体重/日 根拠：25～57歳の男性ボランティア (1群各5人) に0.06 mg/kg体重/日のカルバリルまたはプラセボ (カプセルのみ) を6週間投与した結果、影響は認められなかった。ボランティア (1群各6人) に0.13 mg/kg体重/日のカルバリルまたはプラセボを6週間投与した結果、被験者は腹部の異常と不眠を訴えた。この用量でコリンエステラーゼ活性は顕著には阻害されなかった。</p> <p>不確実係数 UF=1 根拠：ヒトでの試験である</p> <p>評価レベル = 0.5 mg/m³ 計算式：0.06 mg/kg×7/5 (労働日数補正) × 60 kg/10 m³ = 0.5 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり NOAEL=2 mg/kg/体重/日 根拠：ビーグル犬に0、2.0、5.0、12.5 mg/kg体重/日のカルバリルを全妊娠期間中に強制経口投与した結果、全投与群において分娩中の毒性発現と1例の死亡が報告された。5.0および12.5 mg/kg群において、膈ヘルニア、消化管の欠損を含む、先天異常が認められた。</p> <p>不確実係数 UF=10 根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 1.2 mg/m³ 計算式：2 mg/kg×1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 1.2 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし 根拠：<i>In vitro</i>の試験において、有糸分裂組み換え、遺伝子変異、不定期DNA合成の誘発は報告されていない。少数の報告を除き、細菌および動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であった。<i>In vitro</i>試験の高用量で染色体異常が報告されているが、哺乳動物を用いた<i>in vivo</i>試験では異常は認められていない。</p> <p>・JMPRおよびEHHCはカルバリルに変異原性なしと結論している。</p>

	生殖細胞変異原性等：○○○○。
キ 発がん性	<p>発がん性： ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠： 米国アイオワ、ミネソタ、カンザスの各州、およびカナダの6州における農業従事者を対象とした2つの疫学研究で、カルバリルへの長期ばく露と非ホジキンリンパ腫 (NHL)との関連性が示唆された。両研究で実際のばく露量は測定されておらず、リスクは使用年および使用日/年に基づいて算出された。米国での研究では、カルバリルを使用した農業関係者でNHLのリスクが高い傾向にあり (OR : 1.6、95%CI : 1.0~2.4)、自ら扱った (personally handled) 場合で有意に高く (OR : 1.8、95%CI : 1.1~2.8)、組織学的には小細胞性リンパ腫のリスクが高かった (OR : 2.9、95%CI : 1.2~7.0)。カナダでの研究では、カルバリルへのばく露によるNHL発生のリスクが有意に高かった (OR : 2.11、95%CI : 1.21~3.69)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD-1マウスを用いた発がん性試験において、雄で腎尿細管細胞の腫瘍、雌で肝細胞腫瘍、および雌雄で血管腫瘍の発生頻度が増加した。 <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>LOAEL = 15 mg/kg体重/日</p> <p>根拠： CD-1マウス (1群雌雄各80匹)に飼料中0、100、1,000、8,000 ppm (雄：0、15、150、1,200 mg/kg体重/日、雌：0、18、180、1,400 mg/kg体重/日)のカルバリルを2年間投与した結果、8,000 ppm群の雄で腎尿細管細胞の腫瘍の発現頻度が、同群の雌で肝細胞腫瘍の発現頻度が、全投与群の雄および8,000 ppm群の雌で血管腫瘍の発現頻度が、それぞれ増加した。</p> <p>不確実係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.13 mg/m³</p> <p>計算式：15 mg/kg×1/10 (種差) × 1/10 (LOAEL→NOAEL) ×1/10 (がんの重大性) × 7/5 (労働日数補正) × 60 kg/10 m³ = 0.13 mg/m³</p>

ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：カルバリルによる重要な影響はコリンエステラーゼ活性の阻害である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 250 mg (約2.8 mg/kg体重) のカルバリルを摂取したヒトで、摂取後20分後から中程度に重篤なコリンエステラーゼ活性阻害による症状、すなわち心窩部痛、多量の発汗、倦怠感および嘔吐が認められた。血中コリンエステラーゼの阻害が認められた。 420 mg (4.45 mg/kg体重)のカルバリルを摂取したヒトでは85分後から視覚異常、脱力、多量の発汗、眩暈が認められた。19か月の小児の例 (摂取量不明) では縮瞳、流涎、筋肉の運動失調が認められた。血中コリンエステラーゼの阻害が認められた。いずれの被験者もアトロピン投与で回復した。 ・ ラットおよびマウス等の実験動物において、血液および脳コリンエステラーゼ活性の阻害および振戦、流涎、流涙等の毒性症状が報告されている。 <p>NOAEL = 1 mg/kg体重/日</p> <p>根拠：SDラット (1群雌雄各27匹)に0、1、10、30 mg/kg体重/日のカルバリルを13週間強制経口投与した試験 (GLP適合) において、死亡は認められなかった。30 mg/kg群では、投与開始後1週の体重増加抑制、試験期間中の摂餌量低下、まれに流涎および軽度から中等度の振戦が認められた。FOBでは10および30 mg/kg群で縮瞳、振戦の頻度増加、立ち上がり行動の減少 (雌) が認められた。加えて、30 mg/kg群では流涎の増加、排便の減少が認められた。同群の雌で尾およびつま先ピンチへの反応ならびに伸筋突伸反応の低下、雄で耳介反応の低下が認められた。体温が用量依存的に低下し、30 mg/kg群では全ての検査時に、10 mg/kg群の雌では時折、有意であった。投与4週および8週で30 mg/kg群の雌で自発運動量が低下した。10および30 mg/kg群で、赤血球、全血、血漿、全脳および脳の各部位のコリンエステラーゼ活性で投与4、8、13週の検査時に20%以上の阻害が認められた。10 mg/kg群では活性の阻害は必ずしも有意ではなかった。カーバメート化合物について予想される通り10 mg/kgの単回投与ではコリンエステラーゼ活性は速やかに (4時間以内に)回復するため、投与期間に伴い阻害が強くなることはなく、30 mg/kg群では投与4週でわずかな変化しか見られなかった。肉眼的および神経病理学的検査で影響はなかった。NOAELはFOBでの影響およびコリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、1 mg/kg体重/日であった。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.6 mg/m³ 計算式 : 1 mg/kg × 1/10 (種差) × 60 kg/10 m³ = 0.6 mg/m³</p>
--------	---

ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA : 0.06 ppm (0.5 mg/m³) (吸引可能な分画および蒸気 (Inhalable fraction and vapor)) (1966 : 設定年) TLV-STEL : 情報なし</p> <p>Notation : Skin (2008 : 設定年)</p> <p>根拠 : 0.5 mg/m³におけるばく露に、推定飽和蒸気濃度が有意に寄与していると考えられること、およびサンプリング時に捕集された粒子からの蒸発によるロスが起り得ることから、粒子部分と蒸気相の両濃度を考慮し、総気中濃度を決定する際に合計すべきである。</p> <p>ボランティアにおける試験で、0.06 mg/kg体重/日のカルバリルを6週間投与した結果、影響は認められず、0.13 mg/kg体重/日では、コリンエステラーゼ活性阻害を示す非特異的自覚症状 (腹部の異常および不眠) が報告されている。経口の0.06 mg/kg体重は吸入で約1 mg/m³に相当する。限定的な疫学試験結果では、作業環境における0.21~31 mg/m³のカルバリルへのばく露において、作業者に影響は見られなかった。最も感受性の高いエンドポイントおよび種はイヌにおける発生毒性試験で、3.2 mg/kg体重/日 (吸入用量の22 mg/m³に相当) のカルバリルを投与されたイヌの出生児数が低値を示した。より高用量では胎児の奇形が認められた。他の試験ではより高いNOAEL、すなわち、イヌにおける1年間投与試験で5 mg/kg体重/日、ラットにおける2年間投与試験で10 mg/kg体重/日、ラットにおける90日間投与試験で200 mg/kg体重/日が得られている。ラットにおける吸入毒性試験では10 mg/m³ (経口用量の1.4 mg/kg体重/日に相当) で影響は認められなかった。</p> <p>TLV-TWAとして推奨される0.5 mg/m³はヒトにおけるカルバリルのコリンエステラーゼへの影響を防止するのに十分低く、イヌにおいて認められた胚毒性を防ぐにも十分低い。後者の知見は、カルバリルによる胎児毒性あるいは発生毒性が認められない他の多くの種 (ヒト以外の霊長類を含む) を考慮に入れて考察すべきである。吸入と経皮によるばく露を両方受けた作業員における試験に基づき、Skinの注記が設定される。</p> <p>SENの設定およびTLV-STELの勧告に十分なデータは得られなかった。</p> <p>日本産業衛生学会 : 0.06 ppm (5 mg/m³) (1989 : 設定年)</p> <p>根拠 : ラットにカルバリル含有飼料を2年間摂食させたところ、200 ppm (雄7.9 mg/mg体重/日、雌9.6 mg/kg体重/日) 以下において血液学的、病理組織学的に異常は認められなかった。イヌに1年間経口投与したところ、125 ppmでコリンエステラーゼ活性の阻害および病理組織学的異常は認められなかった。イヌに7.2 mg/kg体重/日を5日間/週で1年間経口投与したところ、コリンエステラーゼ活性の阻害は見られず、病理組織学的異常も認められなかった。ラットおよびマウスで発がん性は認められなかった。ラットに500 mg/kg体重まで、サルで20 mg/kg体重まで投与した発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。ラットに平均10 mg/m³を5時間/日、90日間吸</p>
-----------	--

入ばく露したところ、顕著な傷害は認められなかった。ヒトに6週間経口投与したところ、0.06 mg/kg体重ではコリンエステラーゼ活性阻害は見られず、血液学的、尿検査における異常は認められなかった。カルバリル製造工場における気中濃度は0.23～31 mg/m³であったが、この時の作業者のコリンエステラーゼ活性の阻害は30%以下であり、臨床的な中毒症状は認められなかった。ヒトにおける経皮吸収は総経皮ばく露の1%以下であった。FAO・WHOの合同委員会は経口による無作用量をラットで10 mg/kg体重/日 (2年間)、マウスで60 mg/kg体重/日 (80週間)、イヌで1.8 mg/kg体重/日 (1年間)、ヒトで0.06 mg/kg体重/日 (6週間) としている (1986年)。ACGIHはカルバリルに対する許容濃度を5 mg/m³と提案している。WHOのスタディ・グループは全血、血漿、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が30%までは容認できるとし、カルバリルについて5 mg/m³までの濃度ではこれ以上の阻害をもたらす根拠がないことから、暫定的に5 mg/m³を勧告し、わずかであるが、経皮吸収の可能性があるとしている。以上の成績、生体作用類似のフェニトロチオン、マラチオン、フェンチオンなどの値、ACGIHおよびWHOの勧告を考慮して5 mg/m³ (皮)を提案する。

DFG MAK : 0.06 ppm (5 mg/m³) (1969 : 設定年)、

ピークばく露カテゴリー II (2002 : 設定年)、経皮吸収 H (1972 : 設定年)

根拠 : MAK値は実験動物における長期投与試験に基づいて設定された。ピーク濃度31 mg/m³において作業者に全身性影響が認められず、刺激性が低いことから、短期間ばく露カテゴリー IIおよびexcess factor 4が設定された。紛体にばく露した作業者において見られた毒性影響は、吸入よりも経皮により生じたため、Hが設定された。

NIOSH REL : 5 mg/m³ (NIOSH 2016)

OSHA : 5 mg/m³ (NIOSH 2016)

有害性評価書

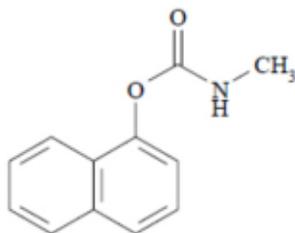
物質名：1-ナフチル-N-メチルカルバメート（別名カルバリル）

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2004)

名称：1-ナフチル-N-メチルカルバメート（別名カルバリル）

別名：CARBARYL、1-Naphthalenol methylcarbamate、1-Naphthyl methylcarbamate、
Methyl carbamic acid 1-naphthyl ester、1-Naphthalenyl methylcarbamate

化学式：C₁₂H₁₁NO₂



分子量：201.2

CAS番号：63-25-2

労働安全衛生法施行令別表9（名称を通知すべき有害物）第410号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2004) (ACGIH 2008)

外観：無臭、白色の結晶または様々な形状の固体 引火点 (C.C.)：193～202℃

比重 (水=1)：1.2

発火点：—

沸点：沸点以下で分解する

爆発限界 (空気中)：—

蒸気圧：2.7×10⁻⁴ torr、23.5℃における飽和蒸気濃度は0.004 ppm

溶解性 (水)：0.004～0.012 g/100 mL (30℃)

蒸気密度 (空気=1)：—

オクタノール/水分配係数 log Pow：1.59

融点：142℃

換算係数：

1 ppm=0.122 mg/m³ (25℃)

1 mg/m³=8.20 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2004)

ア 火災危険性：可燃性である。有機溶剤を含む液体製剤は引火性のあることがある。

イ 爆発危険性：—

ウ 物理的危険性：—

エ 化学的危険性：加熱や燃焼により分解し、有毒なフェーム（窒素酸化物など）を生じる。強力な酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2015)

製造量：2013農業年度 水和剤3.3 t (50%)、27.3 t (85%)、粒剤454.3 t

307 用途：カーバメート系のイネなど広範囲な分野を対象とする殺虫剤。
308 製造業者：TKI JAPAN、サンケイ化学、三明ケミカル、日産化学工業、日本農薬、ホクサン
309 、北興化学工業
310 輸入：80.0 t (原体)

311

312 4. 健康影響

313 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

314 吸収・分布・排泄

- 315 ・ ヒトに 0.25～1 mg/kg 体重の 1-ナフチル-N-メチルカーバメート (以下カルバリル)を単回経口
316 投与した結果、投与量の範囲で明らかに一次速度で尿へ排泄された。モデルにより投与後 24
317 時間で投与量の 41%が代謝物として排泄されると予測された (EHC 1994)。
- 318 ・ 6 人のボランティアの皮膚にアセトンに溶解した ¹⁴C-カルバリルを適用した試験で、カルバリ
319 ルは前腕および下顎 (angle of the jaw) からほぼ完全に吸収された。24 時間の適用後 5 日間で
320 尿中の累積排泄量は 74%であった (EHC 1994)。In vitro における経皮吸収試験や毒性発現の
321 結果から、通常の経皮吸収率はもっと低いと考えられる (JMPR 2001)。
- 322 ・ 0.1 mL のカルバリル溶液 (0.025～0.05 mmol/L) を麻酔したラットの肺に投与した結果、カル
323 バリルは速やかに吸収され、2.6 分で投与量の約 50%が吸収された。単位時間当たりの吸収量
324 は投与量に比例していた。また、カルバリルはウサギの単離還流肺から吸収され、代謝された。
325 ラットにおいて、蒸気として 1 時間ばく露された ¹⁴C-カルバリルの総吸入量の 75.4%が体内に
326 残留したが、それは 50 μg を超えることはなかった (EHC 1994)。
- 327 ・ 麻酔したラットの肺に[ナフチル環-¹⁴C]カルバリル (6,600 dpm/μg) および[カルボニル-¹⁴C]カ
328 ルバリル (4,000 dpm/μg) を 5 mL 容量のエアロゾルとして 15 秒間強制換気した結果、最大血
329 中濃度は 2～5 分後に認められた。吸入後 1 時間での器官への分布は肺で最も高く (9.2～
330 10.5%)、次いで肝臓 (4.8～9.2%)、膀胱 (2.7～5.9%)、腎臓 (2.9～3.7%) であった (EHC 1994)
331 (Nye et al. 1976)。
- 332 ・ 標準飼料を与えた SD ラット (約 15 ヶ月齢、雄 5 匹) に、50 mg/kg 体重の[ナフチル環-¹⁴C]カ
333 ルバリルを単回強制経口投与した試験 (GLP 適合) において、放射能の大部分は尿中に排泄さ
334 れ (86%)、糞中には 11%が排泄された。放射能の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。
335 186 時間までに組織中にはわずかに検出されるだけとなり、おそらく尿による被毛の汚染の結
336 果として、4.3%が皮膚と被毛に検出された (JMPR 2001)。
- 337 ・ SD ラット (約 15 ヶ月齢、雄)に、名目濃度で飼料中 0、250、1,500、7,500 ppm (0、12、75、
338 380 mg/kg 体重/日) のカルバリルを 83 日間投与した後、1 用量 5 匹のラットに 2 mg/kg 体重/
339 日の[ナフチル環-¹⁴C]カルバリルを 7 日間強制経口投与し、72 時間までの排泄物を収集して解
340 析した結果、放射能の大部分は尿中に検出され (85～93%)、糞中には 7.4～10%が検出された。
341 組織中で検出されたのは 1%未満であった (JMPR 2001)。
- 342 ・ SD ラット (雌雄各 2 匹) に 1 mg/kg 体重のカルバリルを単回強制経口投与した結果、揮発性
343 有機化合物として検出されたのは 0.01%未満であり、呼気中の二酸化炭素中には放射能は検出
344 されなかった (JMPR 1996)。
- 345 ・ ¹⁴C-カルバリルを 4 群の SD ラット (4～8 週齢、1 群雌雄各 5 匹)に、1mg/kg 体重で単回静脈
346 内投与、1 mg/kg 体重あるいは 50 mg/kg 体重で単回強制経口投与、放射標識していない 1 mg/kg
347 体重/日のカルバリルを 14 日間強制経口投与した後に標識した 1 mg/kg 体重のカルバリルを強

348 制経口投与、のそれぞれの方法で投与した結果、放射標識された化合物は速やかに吸収、排泄
349 され、尿中の放射能の95%を上回る量および糞中の放射能の87%を上回る量が、1 mg/kg 群で
350 投与24時間以内に、50 mg/kg 群では48時間以内に排泄された。尿が主排泄経路であった。
351 静脈内投与と経口投与との比較の結果、吸収はほぼ完全であった。放射標識化合物の投与後7
352 日の組織中の濃度は、残体(雄:0.26 ppm、雌:0.44 ppm)、腎臓(雄:0.19 ppm、雌:0.33 ppm)、
353 血液(雄:0.10 ppm、雌:0.17 ppm)を除き、1 mg/kg 群では<0.01 ppm、50 mg/kg 群では<0.06 ppm
354 であり、組織への蓄積性はなかった。投与量に対する総吸収量および総排泄量は投与経路、用
355 量、期間、性別に依存しなかった(JMPR 1996)。

356 • SDラット(1群雄4匹)に36、400、3,450 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の ^{14}C -カルバリルを単回経皮投与し、投与後
357 24時間まで経時的に排泄される放射能を測定した結果、ほとんどの放射能は投与部位の洗浄液
358 に含まれ、投与後0.5時間の各投与群でそれぞれ86.3、90.9、97.5%、投与後24時間の各群で
359 それぞれ60.9、64.6、90.5%であった。排泄物(ケージふき取りおよびケージ洗浄液を含む)中
360 の放射能は、各投与群でそれぞれ投与量の0.26~22.1%、0.05~21.5%、0.01~2.5%であり、投
361 与後24時間で最も多く検出された。大部分が尿中に検出され、全投与群において一次的(direct)
362 吸収(血液、ケージ洗浄液、ケージふき取り、排泄物、残体からなると考えられる)および二次
363 的(indirect)吸収(直接吸収および洗浄後に残った皮膚上の放射能の合計から計算した)がば
364 く露期間に応じて増加する傾向が認められた。投与後24時間までに一次的(direct)および二
365 次的(indirect)に吸収された放射能は、36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投与群でそれぞれ24.9、34.0%、400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投
366 与群で24.7、27.8%、3,450 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投与群で3.2、4% (0.11 および 0.15 mg、1.2 および 1.4、なら
367 びに 1.4 および 1.7 mg に相当)であった。この結果は低用量の2用量では吸収が直線的であり、
368 高用量では頭打ちになっていることを示している(JMPR 1996)。

369 • SDラット(7週齢、1群雄4匹)に63、626、3,410 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の ^{14}C -カルバリルを単回経皮投与し
370 た結果、放射能の大部分は投与部位の洗浄液に含まれ、63、626、3,410 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の各投与群で、
371 投与後0.5時間では93.6、97.0、94.4%、投与後24時間では77.4、95.2、94.7%であった。排泄
372 物(ケージふき取りおよびケージ洗浄液を含む)中の放射能は、63、626、3,410 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の各投
373 与群で、それぞれ総投与量の0.66~16.1%、<0.01~1.3%、0.07~1.2%であり、投与後24時間
374 で最も多く検出された。残体中の放射能は63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 群では0.58~2.4%であり、高用量の2用
375 量では平均で<0.2%であった。全投与群において一次的(direct)および二次的(indirect)吸収が
376 ばく露期間に応じて増加する傾向が認められた。投与後24時間までに、一次的(direct)および
377 二次的(indirect)に吸収された放射能は63 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投与群でそれぞれ16.1、19.8%、626 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
378 投与群で1.3、2.1%、3,410 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投与群で1.2、1.9% (0.13 および 0.16 mg、0.10 および 0.16 mg、
379 ならびに 0.51 および 0.80 mg に相当)であった(JMPR 1996)。

380 • CD-1マウス(4週齢、1群雄10匹)に飼料中濃度0、11、110、1,100、7,980 ppm (0、1.5、16、
381 160、1,100 mg/kg 体重/日)のカルバリルを14日間投与し、次いで15日目に50 mg/kg 体重の
382 [ナフチル環- ^{14}C]カルバリル(放射化学的純度100%)を単回強制経口投与した試験(GLP適合)
383 において、放射能は主として尿に排泄され(73~84%、ケージ洗浄液中の放射能も尿に排泄さ
384 れたと仮定)、より少ない量が糞中に排泄された(12~19%)。投与後168時間までにごく少量
385 (0.8%)の放射能が残体と血液中に認められるのみとなった(JMPR 2001)。

386 • *In vitro*においてヒトおよびラットの皮膚に48.0、482、4,820 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の[ナフチル環- ^{14}C]カルバ
387 リルを24時間適用した皮膚吸収試験の結果、ヒトの皮膚では24時間の総吸収量は48.0、482、
388 4,820 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 群でそれぞれ適用量の8.3、4.4、0.5%であった。ラットの皮膚ではそれぞれ22.8%、

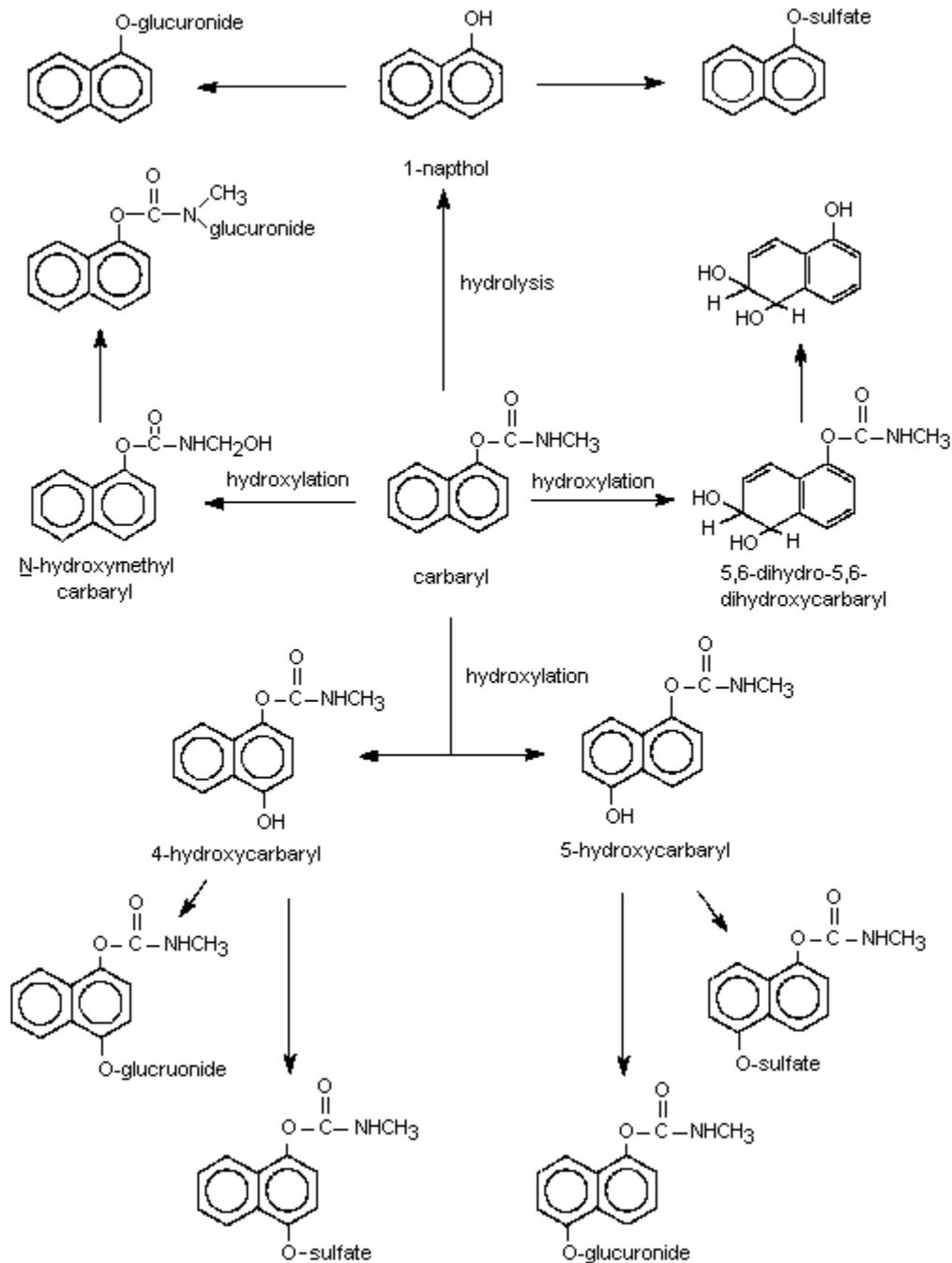
389 11.4%、3.0%であった (EPA 2007)。
390 ・ヒトの皮膚に適用されたカルバリルは、24時間の適用後5日間で尿中の累積排泄量は74%で
391 あったが、*in vitro* における皮膚吸収試験や毒性発現の結果から、通常の経皮吸収率はもっと
392 低いと考えられる。カルバリルは経口投与後、速やかにほぼ完全に吸収される。排泄は速やか
393 で主として尿中に排泄される。代謝物の胆管循環も存在する。排泄パターンは用量および性別
394 に依存せず、蓄積性は認められない。ラットにおける経皮吸収は遅く、適用後24時間で投与
395 された放射エネルギーの16~34%が吸収され、高用量である程、吸収率は低かった。カルバリルは
396 肺から速やかに吸収される (JMPR 1996)。

397

398 代謝

399 ・カルバリルの代謝はラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ヒトを
400 含む様々な哺乳類で検討されているが、それら全てが基本的に同様の代謝経路を持つが (次
401 図)、代謝率には種差がある。主代謝経路は環の水酸化と加水分解であり、多数の代謝物が検
402 出され、それらは水溶性の硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体およびメルカプツール酸抱合体
403 で、尿中に排泄される。加水分解の結果、1-ナフトール、二酸化炭素およびメチルアミンが生
404 成する。水酸化により、4-ヒドロキシカルバリル、5-ヒドロキシカルバリル、*N*-ヒドロキシ-メ
405 チルカルバリル、5,6-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシカルバリル、および1,4-ナフタレンジオール
406 が生成する。ヒトにおける主代謝物は1-ナフトールである。特に経口投与において、カルバリ
407 ル代謝物の腸肝循環も相当の量に上る。加水分解物である *N*-メチルカルバミン酸はメチルア
408 ミンと二酸化炭素に自然に分解する。次いでメチルアミンは脱メチル化を受けて二酸化炭素
409 とギ酸塩となり、後者は主として尿中に排泄される (JMPR 1996) (ACGIH 2008)。
410 また、若齢と15ヵ月齢のラットおよびマウスで動態および代謝物プロファイルは同等であっ
411 た (JMPR 2001)。

Figure 1. Primary metabolites of carbaryl in mammals and routes of formation



Adapted from WHO (1994)

412

413

414 • 2 mg/kg 体重のカルバリルを摂取したヒトボランティアの尿中にカルバリルの代謝物が検出さ
415 れた。カルバリルの未変化体は痕跡程度しか検出されず、速やかな代謝を示した (EHC 1994)。

416 • カルバリルの紛体にはく露した作業者の尿からは 1-ナフチルグルクロン酸抱合体および硫酸
417 抱合体のみが検出された (EHC 1994)。

418

419 • マイマイ蛾の駆除のために空中散布されたカルバリルのヒトへのばく露が解析された結果、

420 カルバリルばく露と、ばく露後 24 時間以内の尿中への 1-ナフトール排泄量の間強い正の相

- 421 関が認められた (EHC 1994)。
- 422 ・カルバリルにばく露した作業者の尿中では 1-ナフトールの硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体
423 の 5 倍多く検出された (それぞれ、25 mg/L および 5 mg/L) (EHC 1994)。
- 424 ・2 mg/kg 体重のカルバリルを摂取したヒトの 4 時間尿で、1-ナフトールグルクロン酸 (10～
425 15%)、1-ナフトール硫酸 (6～11%)、4-(メチルカルバモイロキシ)-1-ナフチルグルクロン酸
426 (4%) が検出された。1-ナフチル メチルイミド-カーボネイト *O*-グルクロン酸も検出された
427 (EHC 1994)。
- 428 ・*In vitro* において、検討された 16 種のヒト CYP アイソフォームの多くがカルバリルに対して
429 代謝活性を持つことが示された (ACGIH 2008)。
- 430 ・標準飼料を与えた約 15 ヶ月齢の雄 SD ラットに、50 mg/kg 体重の[ナフチル環-¹⁴C]カルバリル
431 を単回強制経口投与した試験において、投与後 1～7 日に採取した尿および糞をプールし、代
432 謝物が解析された。また、同試験における追加のラット 10 匹 (飼料中 0、250、1,500、7,500
433 ppm のカルバリルを 83 日間投与した後、2 mg/kg 体重/日の[ナフチル環-¹⁴C]カルバリルを 7 日
434 間強制経口投与) を最終投与後 6 時間で解剖し、各組織中の代謝物が解析された。その結果、
435 組織中の放射能は非常に少なく、代謝物は定性的にのみ確認された。腎臓、膀胱に検出された
436 ナフトールのグルクロン酸抱合体、および血漿、腎臓、膀胱に検出されたナフトールの硫酸抱
437 合体が、組織中の主要代謝物であった。尿および糞中のカルバリル代謝の解析の結果、尿中で
438 最大 23 種、糞中で最大 2 種個の放射標識された化合物が確認された。糞中の放射能は、対照
439 群、250 ppm および 7,500 ppm 群のラットでは総投与量の<1.5～1.7%、1,500 ppm 群では総投
440 与量の<3.6%であった。主要化合物のひとつは親化合物であった。尿中では回収された放射能
441 の大部分が 3 代謝物 (ジヒドロ、ジヒドロキシ-1-ナフチル-*N*-メチルカーバメートのグルクロ
442 ン酸抱合体 (15～28%)、1-ナフチル-β-D-グルクロン酸抱合体 (11～22%)およびナフトールの
443 硫酸抱合体 (不検出～30%)) 由来であった (JMPR 2001)。
- 444 ・¹⁴C-カルバリルを、SD ラット (4～8 週齢、1 群雌雄各 5 匹)に、1mg/kg 体重で単回静脈内投与、
445 1 mg/kg 体重あるいは 50 mg/kg 体重で単回強制経口投与、放射標識していない 1 mg/kg 体重/
446 日のカルバリルを 14 日間強制経口投与した後に標識した 1 mg/kg 体重のカルバリルを強制経
447 口投与、のそれぞれの方法で投与した結果、カルバリルの代謝は投与経路、用量または性別に
448 かかわらず、同様であった。50 mg/kg 群の糞中において同定された主代謝物はジヒドロジヒ
449 ドロキシカルバリル (投与量の 0.82%)で、少量 (0.15%)の吸収されなかった ¹⁴C-カルバリルも
450 検出された。尿中放射能の 75%に相当する代謝物が同定され、0.3～2.3%の未同定の極性の代
451 謝物 5 種も検出された。主な代謝物は 1-ナフトール (投与量の 14.5%)、5-ヒドロキシカルバリ
452 ル (12.8%)、5,6-ジヒドロ-5,6-ジヒドロキシカルバリル (8.2%)、4-ヒドロキシカルバリル
453 (6.3%)、および *N*- (ヒドロキシ-メチル)ヒドロキシカルバリル (5.7%)であった。未変化体は
454 2.9%であった。その他に、3,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロキシカルバリル、1-ナフチル硫酸、1,5-ジ
455 ヒドロキシ-ナフタレンおよびヒドロキシデメチルカルバリル、ならびに 1,4-ナフトキノンの
456 二量体も検出された。主な代謝 3 経路は (1)アレンオキサイドの生成に続くジヒドロジヒドロ
457 キシ-カルバリルへの代謝およびメルカプツール酸経路を経由したグルタチオン抱合、(2) カ
458 ーバメートの加水分解による 1-ナフトールの生成、(3) *N*-メチル基の酸化 (アルキル酸化)であ
459 った。これらの経路によって生成した代謝物は硫酸またはグルクロン酸により抱合された
460 (JMPR 1996)。
- 461 ・CD-1 雄マウスに飼料中濃度 0、11、110、1,100、7,980 ppm のカルバリルを 14 日間投与し、次

いで 15 日目に 50 mg/kg 体重の[ナフチル環-¹⁴C]カルバリル (放射化学的純度 100%)を単回強
 制経口投与した試験において、0～24、24～48、48～96 時間に採取された尿サンプル中の代謝
 物の解析が行われた。計 20 代謝物のうち、4 代謝物 (ジヒドロ、ジヒドロキシナフチル硫酸、
 ヒドロキシ-カルバリルグルクロン酸、1-ナフチル硫酸、1-ナフチル β-D-グルクロン酸)が比較
 的によく認められた。7,980 ppm 群ではジヒドロ、ジヒドロキシナフチル硫酸およびヒドロキシ
 カルバリルグルクロン酸抱合体が多く、それらはエポキシ化と抱合を經由して生成したと考
 えられた (JMPR 2001)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するカルバリルの急性毒性試験結果を以下にまとめる (EHC 1994) (JMPR
 2001) (EFSA 2006) (EPA 2002)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	2,400 mg/m ³ 、 > 3,400 mg/m ³ (いずれもばく露時間不 明)	情報なし
経口、LD ₅₀	206 – 437 mg/kg体重	220 – 850 mg/kg体重	710 mg/kg体重
経皮、LD ₅₀	情報なし	>2,000、> 4,000、 > 5,000 mg/kg体重	> 2,000 mg/kg体 重

健康影響

- カルバリルによる重要な影響はコリンエステラーゼ活性の阻害である。その作用は可逆
 的であり、また、AUC (血中濃度-時間曲線下面積) よりも血中最高濃度に依存する
 (JMPR 2001)。
- ラットに 20～23 mg/m³ のカルバリル紛体 (粒子の 98%が直径 1.0 μm 未満)を吸入させた
 結果 (吸入時間不明)、影響は認められなかった。また、1,800 mg/m³ のエアロゾルを吸入
 させた結果、1.5 時間で流涙および振戦が認められた (EHC 1994)。
- 約 75 mg/m³ の微粉碎したカルバリルの紛体をイヌに吸入ばく露したところ、5 時間以内
 にコリンエステラーゼ活性阻害を示す症状が認められた (ACGIH2008)。

イ 刺激性および腐食性

- 0.5 mL の 43.4%カルバリルをウサギの皮膚に閉塞適用した結果、一過性の紅斑が認めら
 れた。カルバリルを用いたいくつかの皮膚刺激性試験の結果は陰性である (EHC 1994)。
- ウサギ 5 匹の眼にカルバリルの 10%懸濁液を適用した結果、1 匹で軽度の障害が認めら
 れたが、カルバリルの 25%懸濁液を適用した結果では、異常は認められなかった。50 mg
 のカルバリルの紛体を適用した結果、角膜の点状壊死が認められた (EHC 1994)。
- NZW ウサギ 6 匹の眼に 0.1 mL のカルバリル (90 mg)を適用した結果、結膜の刺激が認め
 られた。0.1 mL の 43.4%カルバリルを適用した結果、2 匹で虹彩炎が、6 匹で結膜の刺激
 が、認められ、3 日で回復した (EHC 1994)。

495 ・カルバリルは皮膚および眼に対する刺激性物質ではないとされている (EFSA 2006) (EPA
496 2002)。

497

498 ウ 感作性

499 ・モルモットの皮膚に1回/週、3週間カルバリルを閉塞適用し、2週後にカルバリルの50%
500 懸濁液を0.1~0.3 mL 適用した結果、陽性反応は認められなかった (EHC 1994)。

501 ・アルビノモルモット4匹に0.1 mL の0.1%カルバリル懸濁液を3回/週、8回静脈内投与
502 し、3週後に惹起したところ、感作性は認められなかった (EHC 1994)。

503 ・上記試験と同様の方法 (詳細不明)で9回投与し、2週後に惹起したところ、軽度の皮膚
504 刺激性は見られたが、カルバリルにはほとんど感作性はないと判断された (EHC 1994)。

505 ・マキシマイゼーション法による感作性試験の結果、陰性であった (EFSA 2006)。

506

507 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

508 吸入ばく露

509 ・ラットにカルバリルの85%の紛体を10 mg/m³の用量で7時間/日、5日/週の頻度で90日
510 間ばく露した結果、死亡はなく、明らかな毒性も見られなかった (EHC 1994)。

511

512 経口投与/経皮投与/その他の経路等

513 ・SDラット (15ヵ月齢、1群雄5匹)に飼料中0、250、1,500、7,500 ppm (0、12、75、380
514 mg/kg 体重/日)のカルバリルを90日間投与した試験 (GLP 適合)で、体重増加抑制が1,500
515 および7,500 ppm 群で認められた。250 ppm 以上の群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が、
516 7,500 ppm 群で胆管周囲炎、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、および腎盂の移行上皮過形成
517 が認められた (JMPR 2001)。

518 ・SDラット (1群雌雄各80匹)に飼料中0、250、1,500、7,500 ppm (雄:0、10、60、350 mg/kg
519 体重/日、雌:0、13、79、480 mg/kg 体重/日)のカルバリルを2年間投与した試験が実施さ
520 れた。雌雄各10匹の追加2群について、飼料中0、7,500 ppm で52週間投与された後、
521 4週の回復期間が設けられた。その結果、死亡率に影響はなく、7,500 ppm 群の雌で生存
522 率の上昇および後肢の脱毛が見られ、雌雄で尿による汚れの頻度が増加した。平均体重の
523 低下が7,500 ppm 群で全測定時点において認められ、1,500 ppm 群でも多くの時点で低下
524 が認められた。試験終了時においても、対照群と比較し、1,500 および7,500 ppm 群の雌
525 雄で低下が見られた。摂餌量は7,500 ppm 群で顕著に低下した。白内障の発現頻度が7,500
526 ppm 群で増加し、0、250、1,500、7,500 ppm 群の雄で4、6、7、12匹、雌で3、2、4、10
527 匹に認められた。血液学的検査結果に影響は認められなかった。血液生化学的検査におい
528 て、血清コレステロールおよび尿素窒素の高値が7,500 ppm 群の雌で認められた。血漿コ
529 リンエステラーゼ活性は7,500 ppm 群の雄で対照群の58~73%、雌で43~54%に低下し
530 た。赤血球コリンエステラーゼ活性は7,500 ppm 群の雄で63~81%、雌で62~75%に低下
531 し、1,500 ppm 群の雌では74~81%に低下したが、1,500 ppm 群の雄では52週 (81%)およ
532 び78週 (77%)のみの低下であった。用量依存的な脳コリンエステラーゼ活性の低下は
533 7,500 ppm 群の雄、ならびに7,500 および1,500 ppm 群の雌で52 および104 週時に認められ、
534 1,500 ppm 群の雄では52週のみで低下が認められた。尿検査では7,500 ppm 群で尿の暗色
535 化、尿量の減少が52週の雌で、尿中赤血球と潜血の増加が78 および104 週の雄で認め

536 られた。7,500 ppm 群で途中および最終解剖時に肺、脳、腎臓および肝臓の相対重量が高
537 値を示した。精巣重量も同群で高値を示した。相対肝重量は用量依存的であったが、1,500
538 ppm 群では中間解剖群の雌でのみ、有意な差を示した。7,500 ppm 群の肉眼的病理検査に
539 おいて、膀胱の腫瘍、肺の淡色域、腺胃の暗色域 (雄のみ)の発生頻度の増加が観察され
540 た。乳腺の腫瘍の発生頻度の低下が雌で観察され、0、250、1,500、7,500 ppm 群でそれぞ
541 れ 65、57、64、41%であった。途中解剖群の病理組織学的検査の結果、7,500 ppm 群の雄
542 で肝臓の硝子様封入体 (hyaline inclusions in the liver) が認められた。最終解剖時、7,500
543 ppm 群で以下の非腫瘍性病変が認められた。甲状腺の肥大が対照群の雌雄で 1/70、4/70 に
544 対し、同群においては 8/70、33/70 で認められた。また、同群の雌で肝細胞の好酸性変化
545 および色素の増加、雌雄で肝細胞肥大、雄で細胞質内硝子様封入体 (intracytoplasmic
546 hyaline inclusions)、雄で腎臓の移行上皮過形成、雌雄の膀胱で扁平上皮化生、分裂指数の
547 増加、細胞異型が認められ、これらはがんと関連すると考えられた。さらに肺胞の泡沫マ
548 クロファージ (foamy macrophage) と限局性肺炎の発生率の増加、坐骨神経および近傍の
549 骨格筋の変性が認められた。7,500 ppm を 1 年投与後の回復 4 週では摂餌量は回復し、体
550 重増加量は増加した。コリンエステラーゼ活性への影響および肝臓への影響は可逆的で
551 あったが、肺、脳、腎臓、肝臓の相対重量の増加は持続した。本試験における NOAEL は、
552 赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害ならびに平均体重の低下に基づき、250
553 ppm (雄：10 mg/kg 体重/日)であった (JMPR 1996)。本試験の 53 週中間解剖時の全群、な
554 らびに 4 週の回復期間終了後の 57 週時の対照群および 7,500 ppm 群の肝臓、腎臓、甲状
555 腺および膀胱の病理組織学的標本が再鏡検された結果、7,500 ppm 群でさらに、膀胱 (雌
556 雄で 4 週で回復しない移行上皮過形成)、腎臓 (雄で 4 週で回復する腎盂尿路上皮過形成)、
557 甲状腺 (雄で 4 週で回復する濾胞肥大)、肝臓 (雌雄で 4 週で回復する肝細胞肥大)の病変
558 が認められた (JMPR 1996) (JMPR 2001)。

- 559 • CF-N ラット (1 群雌雄各 20 匹)に 0、50、100、200、400 mg/kg 飼料 (0、2、4、7.9、15.6
560 mg/kg 体重/日)のカルバリルを 2 年間投与した結果、400 mg/kg 飼料群の雄において体重
561 低下、雌雄において主に中心静脈周囲の肝細胞索の混濁腫脹、一過性の曲近位尿管およ
562 びヘンレ係蹄 (loop tubules)の上皮のび慢性混濁腫脹が認められた。200 mg/kg 飼料以下の
563 群では毒性影響は認められなかった (EHC 1994)。
- 564 • SD ラット (約 9 週齢、1 群雌雄各 10 匹)に 0、10、40 mg/kg 体重/日のカルバリルを 14 日
565 間に亘り強制経口投与した試験 (GLP 適合)の結果、死亡は認められず、40 mg/kg 群で自
566 発運動の低下が試験期間中を通して認められ、振戦、歩行失調、流涎、立毛、軟便および
567 多呼吸が時折認められた。40 mg/kg 群の雄で投与 7 および 15 日に体重の低下が、投与 1
568 週で摂餌量の低下が、それぞれ認められた。肝臓の重量に投与の影響はなく、肉眼的およ
569 び病理組織学的検査でも変化はなかった。総チトクロム P450 量に投与による変化はなく、
570 P450 酵素活性 (ベンゾキシレゾルフィン *O*-デベンジラーゼおよびペントキシレゾルフ
571 イン *O*-デペンチラーゼ)およびラウリル酸ヒドロキシラーゼ活性も影響を受けなかった。
572 しかしながら、40 mg/kg 群の雄でエトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性は 5.5 倍に
573 上昇し、40 mg/kg 群の雄ならびに 10 および 40 mg/kg 群の雌でチロキシン-UGT(UDP-
574 glucuronosyltransferase)活性 (1.5 倍)およびトリヨードサイロニン-UGT 活性 (1.8 倍)が上
575 昇した。40 mg/kg 群の雄で投与 4 日に G1 フェーズにある細胞の中等度の増加が、投与
576 15 日に G1 および S フェーズにある細胞の増加が、それぞれ認められた。10 および 40

577 mg/kg 群の雌では投与 15 日に G1 および S フェーズにある細胞の増加が認められた。UGT
578 活性の上昇と 10 および 40 mg/kg 群での細胞周期の亢進により、NOAEL は得られなかつ
579 た (JMPR 2001)。

580 • Wistar ラット (1 群雄各 8 匹)に 0、50、100 mg/kg 体重/日のカルバリルを 90 日間強制経
581 口投与した結果、嗜眠以外に症状は認められず、100 mg/kg 群で投与 60 日の体重が低下
582 したが、生殖器官の重量に変化はなかった。100 mg/kg 群の精巢中 SDH および G6PDH 活
583 性の減少、ならびに GGT および LDH 活性の上昇が認められた。両投与群で精巢上体の
584 精子数および精子運動能が低下し、頭部、頸部および尾部に形態的異常を持つ精子の割合
585 が増加した。50 mg/kg 群で精巢に軽度から中等度のうっ血および浮腫が認められ、少数
586 の精細管で中等度の精子形成低下および精子の喪失が認められた。精巢の中心で、顕著な
587 間質腔 (interstitial space)を伴う精細管の中等度の萎縮が見られたが、ライディッヒ細胞に
588 は変化がなかった。100 mg/kg 群では周囲と中心の両域でうっ血および浮腫の強度が上昇
589 した。大部分の精細管で精子形成が阻害されるとともに、管腔に細胞塊の集簇が認められ
590 た (EPA 2002)。

591 • SD ラット (1 群雌雄各 10 匹)の剃毛した皮膚に 0、20、50、100 mg/kg 体重/日のカルバリ
592 ルを 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 4 週間適用した結果、死亡率、一般症状、体重、皮膚
593 刺激性、摂餌量に投与に起因した影響は認められなかった。投与 5、12、19、26 日の被験
594 物質除去後 1 時間で測定された赤血球コリンエステラーゼ活性において、雄では投与 5
595 日の 50 mg/kg 群 (12%低下)および 100 mg/kg 群 (15%)、投与 12 日の 50 mg/kg 群 (10%)
596 および 100 mg/kg 群 (21%)、ならびに投与 19 日の 100 mg/kg 群 (16%)で低下が認められ
597 た。雌では 50 および 100 mg/kg 群で投与 5 日 (それぞれ 13%および 12%)、投与 12 日 (そ
598 れぞれ 20%および 13%)の低下が認められた。脳コリンエステラーゼ活性は 50 mg/kg の雄
599 (15%)、ならびに 100 mg/kg の雄 (15%)および雌 (24%)で低下が認められた。50 mg/kg 群
600 の雌では有意でない 9%の低下が認められた。赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の
601 阻害に基づき、全身性影響の NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と判断された。また、経皮 (局
602 所)の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった (EPA 2002)。

603 • マウス (雌雄 48 匹)に 100 および 400 mg/kg 飼料のカルバリルを 80 週間投与した結果、
604 生存率、病理検査、腫瘍発生率に変化はなかった (EHC 1994)。

605 • CD-1 マウス (1 群雌雄各 80 匹)に飼料中 0、100、1,000、8,000 ppm (雄 : 0、15、150、1,200
606 mg/kg 体重/日、雌 : 0、18、180、1,400 mg/kg 体重/日)のカルバリルを 2 年間投与した試験
607 の結果、死亡率には影響がなかった。投与後 3 から 6 週にかけてと試験の最後の 6 ヶ月
608 において、削瘦 (thin appearance)および円背位が 8,000 ppm 群の多くの雌および一部の雄
609 で認められた。8,000 ppm 群における一部の動物ではさらに活動性低下 (languid
610 appearance)、尿による汚れ、被毛粗剛、眼の混濁が認められ、眼の混濁は雌で最後の 3 ヶ
611 月で認められた。また、8,000 ppm 群で体重増加抑制が投与開始後 2 週まで認められ、体
612 重は試験期間を通じて対照群より低いままで推移した。試験終了時の体重は雌雄それぞ
613 れで対照の 88 および 87%、体重増加量はそれぞれ 62 および 68%であった。摂餌量は
614 8,000 ppm 群の雌雄で投与開始後 1 ヶ月まで顕著に抑制され、雌では試験期間を通じて低
615 値を示し、雄では 78 週以降低値を示した。赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリッ
616 ト値の低値が 8,000 ppm 群の雌で 53 週時に、雄で試験終了時に認められた。血小板数は
617 8,000 ppm 群の雌で高値を示した。赤血球コリンエステラーゼ活性は 53 週時の 1,000 およ

618 び 8,000 ppm 群の雄において阻害された (それぞれ対照群の 78 および 70%)。用量依存的
619 な脳コリンエステラーゼ活性の阻害が 1,000、8,000 ppm 群の雌雄において 53 週時および
620 試験終了時に見られ、試験終了時の 8,000 ppm 群の雌雄の活性値は対照群の 60 および
621 66%であった。8,000 ppm 群の雌雄で肝臓 (胆嚢を含む)の絶対および相対重量、ならびに
622 腎臓相対重量の高値が認められ、雌で肺および卵巣 (53 週時のみ)の絶対および相対重量
623 の低値が認められた。病理組織学的検査の結果、1,000 および 8,000 ppm 群の雌雄で膀胱
624 の細胞質内蛋白様滴の発現頻度および重症度の増加が用量依存的に認められた。8,000
625 ppm 群の雌雄で片側および/または両側の白内障、ならびに脾臓の髓外造血の軽度亢進お
626 よび色素沈着の軽度増加が試験終了時に認められた。NOAEL は赤血球および脳コリンエ
627 ステラーゼ活性の阻害、ならびに膀胱での病理変化に基づき、100 ppm (15 mg/kg 体重)で
628 あった (JMPR 1996)。

- 629 • ビーグル犬 (約 6 ヶ月齢、1 群雌雄各 6 匹)に飼料中 0、20、45、125 ppm (雄 : 0、0.6、1.4、
630 3.8 mg/kg 体重/日、雌 : 0、0.6、1.5、4.1 mg/kg 体重/日)のカルバリルを 5 週間投与した試
631 験 (GLP 適合)の結果、偶発と考えられる血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が 20 および
632 125 ppm 群の雄で投与 14 日に観察された以外、投与の影響は認められず、NOAEL は 125
633 ppm (3.8 mg/kg 体重) であった (JMPR 2001)。
- 634 • イヌにカルバリルをカプセル投与により 1 年間投与した結果、7.2 mg/kg 体重/日で腎臓へ
635 の影響が認められたが、1.8 mg/kg 体重/日 (飼料中約 100 ppm) ではなんら影響は認めら
636 れなかった (JMPR 1996)。
- 637 • ビーグル犬 (1 群雌雄各 6 匹)に飼料中 0、125、400、1,250 ppm (0、3.1、10、31.3 mg/kg 体
638 重/日)のカルバリルを 1 年間投与した結果、死亡は認められなかった。1,250 ppm 群の雌
639 で嘔吐、流涙、流涎、振戦等の毒性症状が認められ、投与 0~6 週で体重増加抑制 (50%)
640 が、また多くの期間で摂餌量低下 (16~24%)が認められた。1,250 ppm 群の雄で白血球数
641 と桿状核好中球数の増加、雌でアルブミンの低下 (9~11%)が認められた。血漿コリンエ
642 ステラーゼ活性は、雄では全測定時点 (投与 5、13、26、52 週)において 400 ppm 群で 30
643 ~36%、1,250 ppm 群で 58~66%、雌では大部分の測定時点において 125 ppm 群で 12~
644 23%、400 ppm 群で 9~31%、1,250 ppm 群で 47~60%、それぞれ低下した。赤血球コリン
645 エステラーゼ活性は、雄では 400 ppm 群で 23~28% (投与 5 週および 13 週)、1,250 ppm
646 群で 46~56% (全測定時点)、雌では 400 ppm 群で 29~34% (投与 5、13、26 週)、1,250 ppm
647 群で 29~38% (全測定時点)、それぞれ低下した。脳コリンエステラーゼ活性は、雄では
648 400 ppm 群で 32%、1,250 ppm 群で 25%、有意ではないが生物学的に意味のある低下を示
649 し、雌では全投与群で 20~36%の低下を示した。臓器重量では、肝臓/胆嚢および下垂体
650 の絶対重量、ならびに肝臓、下垂体および甲状腺の対脳重量比に変動が認められたが、こ
651 れら臓器に病理組織学的な所見が認められなかったことから臓器重量への影響の毒性学
652 的意義は疑わしい。コリンエステラーゼ活性への影響以外の全身性影響の NOAEL は、雌
653 における症状、体重および摂餌量低下、雌雄における臨床検査値の変化に基づき、400 ppm
654 (10 mg/kg 体重/日)であった。コリンエステラーゼ活性については、雄では NOAEL が 125
655 ppm (3.1 mg/kg 体重/日)であったが、雌では血漿および脳コリンエステラーゼ活性の阻害
656 に基づき、LOAEL が 125 ppm (3.1 mg/kg 体重/日) であった (EPA 2002)。

657

658 オ 生殖毒性

659 吸入ばく露

660 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

661

662 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 663 ・ SD ラット (1 群雌雄各 30 匹) に飼料中 0、75、300、1,500 ppm (雄 : 0、4.7、24、93 mg/kg
664 体重/日、雌 : 0、4.8、21、96 mg/kg 体重/日) のカルバリルを投与した 2 世代繁殖性試験
665 (GLP 適合) において、死亡は認められず、300 ppm 群の交配前の F1 の雄で摂餌量の低下
666 および体重増加抑制が、哺育期間中の F1 の雌で体重の低下が認められた。1,500 ppm 群
667 では全ての親動物で体重および摂餌量の低下が認められた。解剖時、300 および 1,500 ppm
668 群の F0 の雌で肝臓の絶対/相対重量の増加、F1 の雌で相対重量の増加が認められた。交
669 配、繁殖性、妊娠または妊娠率、着床数、同腹当りの総生存・死亡児数、着床後胚損失に
670 投与による影響はなかった。いずれの世代についても、雌雄の生殖臓器に投与に関連した
671 肉眼的および病理組織学的病変は見られなかった。1,500 ppm 群の F1 および F2 の児動物
672 において、哺育期間中の同腹あたりの体重が低下した。1,500 ppm 群の F1 児動物におい
673 て、5~21 日の哺育率の低下と死亡率の増加が認められた。1,500 ppm 群の F1 出生児で、
674 臍開口日が 2.1 日、包皮分離日が 1.4 日の遅れを示し、これらは体重の低下に関連すると
675 考えられた。F2 の児動物は 300 ppm 以上の群で用量依存的に 4 日生存率と哺育率の低下、
676 0~4 日の死亡率の増加がみられた。1,500 ppm 群の大部分の離乳動物で、胸腺と脾臓の絶
677 対重量が体重の低下と同程度に低下した。投与に関連した奇形は認められなかった。親動
678 物における NOAEL は体重と肝重量への影響に基づき 75 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)、出生児
679 における NOAEL は、F2 児動物の死亡率増加に基づき 75 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)であっ
680 た。JMPR は、本試験の結果から、カルバリルは受胎能または繁殖性に障害を与えず、雌
681 雄の生殖器系に毒性影響を示さないと結論した (JMPR 2001)。
- 682 ・ Wistar ラットにカルバリルを 0、7、25、100、200 mg/kg 体重/日で混餌投与、または 0、
683 3、7、25、100 mg/kg 体重/日で強制経口投与することにより 3 世代繁殖性試験が実施され
684 た。親動物への影響は混餌投与の 200 mg/kg 群 (体重低下)および強制経口投与の 100
685 mg/kg 群 (体重低下および死亡)で認められた。出生後の産児数および生存率の低下が強
686 制経口投与の 100 mg/kg 群で認められた。周産期における影響は認められなかった (EHC
687 1994)。
- 688 ・ ラット (雌雄合計 876 匹)に 2、5、15 mg/kg 体重/日のカルバリルを 1 年間投与した結果、
689 酵素活性、精子、性周期などの性腺機能の変化および繁殖力の低下 (reduced fecundity) が
690 5 および 15 mg/kg 群において認められた。2 mg/kg 群では影響は認められなかった (EHC
691 1994)。
- 692 ・ Druckery albino ラット (1 群若齢および成熟雄各 6 匹)に 0、25、50、100 mg/kg 体重/日の
693 カルバリルを 60 日間投与した結果、50 および 100 mg/kg 群で体重への影響が認められ
694 た。精巣、精巣上体、精囊、腹側前立腺および凝固腺の絶対重量が 100 mg/kg 群の若齢ラ
695 ットで低下した。若齢ラットでは精子の運動能および精子数が 50 mg/kg 群でそれぞれ
696 24.4%および 25%、100 mg/kg 群でそれぞれ 42.9%および 37.5%低下した。成熟ラットでは
697 精子の運動能および精子数の低下は、50 mg/kg 群でそれぞれ 15.1%および 12.5%、100
698 mg/kg 群ではそれぞれ 26.4%および 25%であった。形態の異常な精子を持つ動物数は若週
699 齢ラットの 50 および 100 mg/kg 群でそれぞれ 19.8%および 33.7%、成熟ラットではそれ

700 それぞれ 16.1%および 23.1%であった (EPA 2002)。ラットにおける精子への影響の NOEL は
701 25 mg/kg 体重/日であった (ACGIH 2008)。

- 702 • 妊娠 SD ラット (1 群 25 匹) に 0、1、4、30 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊娠 6～20 日に
703 経口投与した発生毒性試験 (GLP 適合) において、死亡は認められず、30 mg/kg 群の 18
704 匹で投与後 20 分以内に流産の増加が少なくとも 1 度以上観察された。影響は投与後 1 時
705 間で消失した。また同群で体重増加抑制および摂餌量の低下が認められた。着床前もしくは
706 は着床後胚損失、同腹児数、または性比に投与に起因した変化は認められなかった。30
707 mg/kg 群では、胎児体重が低下し、第 7 頸椎の骨化不全もしくは未骨化、第 5 胸骨骨化不
708 全、および第 1 中手骨の未骨化について、胎児もしくは腹単位の発現率が増加した。投与
709 に起因した催奇形性の発生頻度の変化は認められなかった。流産、体重低下および摂餌量
710 低下に基づき、親動物の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日、体重低下および骨化の遅延に基づ
711 き、胚・胎児における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった (JMPR 2001)。
- 712 • 妊娠 Harlan Wistar ラットに 0、20、100、500 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊娠 1～7 日、
713 5～15 日、または 1～21 日に投与した結果、親動物への影響 (体重増加抑制) は 5～15 日
714 または 1～21 日投与の 500 mg/kg 群で認められたが、胎児への影響は認められなかった
715 (EHC 1994)。
- 716 • 妊娠 Fischer 344 ラット (1 群各 16～21 匹) に 0、78、104 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊
717 娠 6～19 日に強制経口投与した結果、通常投与初期の 3 日間で振戦、自発運動低下、流
718 涙を含む毒性症状が親動物で観察された。下顎間代 (Jaw clonus) が投与期間を通して観
719 察された。投与初期に顕著な体重低下が認められた。全投与期間に亘って、104 mg/kg 群
720 で妊娠子宮重量で補正した体重の低下 (extrauterine weight loss) が、78 mg/kg 群で体重増
721 加抑制 (reduced weight gain) が認められた。104 mg/kg 群では出生前の死亡率が増加した
722 が、これは同群の 2 例 (15%) の全胚吸収に起因する。加えて、104 mg/kg では出生後 1 日
723 の児の体重が低下した。78 mg/kg 群の出生後 1 日の児、ならびに 78 および 104 mg/kg 群
724 の出生後 6 日の児の体重が、出生後 1 日の生存児数を共変数として解析した場合にのみ、
725 有意に低下した (EPA 2002)。
- 726 • Wistar ラット (1 群雄各 8 匹) に 0、50、100 mg/kg 体重/日のカルバリルを 90 日間強制経
727 口投与した結果、嗜眠以外に症状は認められず、100 mg/kg 群で投与 60 日の体重が低下
728 したが、生殖器官の重量に変化はなかった。100 mg/kg 群の精巣中 SDH(コハク酸脱水素
729 酵素)および G6PDH (グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)活性の減少、ならびに GGT
730 および LDH 活性の上昇が認められた。両投与群で精巣上体の精子数および精子運動能が
731 低下し、頭部、頸部および尾部に形態的異常を持つ精子の割合が増加した。50 mg/kg 群
732 で精巣に軽度から中等度のうっ血および浮腫が認められ、少数の精細管で中等度の精子
733 形成低下および精子の喪失が認められた。精巣の中心で、顕著な間質腔 (interstitial space)
734 を伴う精細管の中等度の萎縮が見られたが、ライディッヒ細胞には変化がなかった。100
735 mg/kg 群では周囲と中心の両域でうっ血および浮腫の強度が上昇した。大部分の精細管で
736 精子形成が阻害されるとともに、管腔に細胞塊の集簇 (cellular masses) が認められた
737 (EPA 2002)。
- 738 • ラット (雌雄)、に 0、1、5、10、20、40、50 mg/kg 体重/日のカルバリルを 1 ヶ月間経口
739 投与した結果、用量依存的な血清アルブミン (低下)、グロブリン (上昇)、コリンエステ
740 ラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼ活性 (低下)、AST (上昇)、ALT (低下) の各変

741 化が認められた。幹細胞および精子の減少が 5 mg/kg 以上の投与群で認められた。投与群
742 の雌で同腹児に胚/胎児の死亡の増加、性周期の延長を含む、毒性影響が認められた (EHC
743 1994)。

- 744 ・ 妊娠 CF-1 マウスに、カルバリルを妊娠 6～15 日に、100、150 mg/kg 体重/日で強制経口投
745 与、または 5,660 mg/kg 飼料 (1,166 mg/kg 体重/日) で混餌投与した試験において、150
746 mg/kg 群の親動物で歩行失調および死亡が認められた。全胚吸収の増加が 150 mg/kg 群
747 で、胎児体重の低下が混餌投与群で認められた (EHC 1994)。
- 748 ・ 妊娠マウスに 0、100、150、200 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊娠 8、12、または 6～15
749 日に経口投与した試験において、親動物の死亡が妊娠 6～15 日に 200 mg/kg を投与した
750 群で認められ、全ての 200 mg/kg 群で胎児体重の低下、骨化の低下、眼瞼開裂、腎盂拡張
751 が認められた (EHC 1994)。
- 752 ・ 妊娠 NZW ウサギ (1 群 22 匹) に 0、5、50、150 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊娠 6～29
753 日に経口投与した発生毒性試験 (GLP 適合) において、数例の死亡が認められたが、投与
754 に関連するとは考えられなかった。50 mg/kg 群では体重増加抑制が認められた。投与 25
755 日のコリンエステラーゼ活性測定では、5、50 および 150 mg/kg 群で血漿コリンエステラ
756 ーゼ活性がそれぞれ 13、46 および 68%、赤血球コリンエステラーゼ活性がそれぞれ 6、
757 19、27%の低値を示した。血漿コリンエステラーゼ活性が赤血球コリンエステラーゼ活性
758 より脳コリンエステラーゼ活性をよく反映することから、赤血球コリンエステラーゼ活
759 性の 19%の低下は毒性学的に意味があると考えられた。着床前もしくは着床後胚損失、
760 同腹児数、または性比に投与に起因した変化は認められなかった。150 mg/kg 群で胎児体
761 重が低下した。投与に起因した催奇形性の発生頻度の変化は認められなかった。50 mg/kg
762 体重/日の赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、親動物における NOAEL は 5
763 mg/kg 体重/日、胎児体重の低下に基づき、胚・胎児の NOAEL は体重 50 mg/kg 体重/日
764 であった。JMPR は、本試験および妊娠 SD ラット (1 群 25 匹) に 0、1、4、30 mg/kg 体重/
765 日のカルバリルを妊娠 6～20 日に経口投与した発生毒性試験 (JMPR 2001) の結果から、
766 カルバリルには催奇形性がないと結論した (JMPR 2001)。
- 767 ・ NZW ウサギにカルバリルを妊娠期間中に投与した試験において、最高用量の 200 mg/kg
768 体重/日の親動物に下痢が認められた。また 150 および 200 mg/kg 群で体重増加抑制が認
769 められた。胎児の臍動脈ヘルニアの発現率の増加が 200 mg/kg 群で認められた (EHC 1994)。
- 770 ・ ビーグル犬に 3.125、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日のカルバリルを全妊娠期間中に混
771 餌投与した結果、全投与群の親動物で、難産や、出産の遅れ、摂餌低下、不穏などの症状
772 が認められた。6.25 mg/kg 以上の投与群で、異所性腸管、小顎症、無心症 (acardia)、多指
773 症、無腸発生など、種々の先天異常が認められた (EHC 1994)。
- 774 ・ ビーグル犬に 0、2.0、5.0、12.5 mg/kg 体重/日のカルバリルを全妊娠期間中に強制経口投
775 与した結果、全投与群において分娩中の毒性発現と 1 例の死亡が報告された。5.0 および
776 12.5 mg/kg 群において、臍ヘルニア、消化管の欠損を含む、先天異常が認められた (EHC
777 1994)。
- 778 ・ 少数例の雌アカゲザルに 0、2、20 mg/kg 体重/日のカルバリルを全妊娠期間中に投与した
779 結果、対照群では 5 例中 1 例であったのに対し、投与群では 8 例中 5 例で流産が認めら
780 れた。より多くの動物を用い、0.2 mg/kg 体重/日の用量を追加した試験において、妊娠 28
781 ～38 日にカルバリルを投与した結果、影響は認められなかった (EHC 1994)。

782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794

カ 遺伝毒性

• *In vitro* 試験

2報告を除き、細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった。チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験は陽性と陰性の報告があった。ヒトおよびチャイニーズハムスターの培養細胞を用いた試験の高用量で染色体異常が報告されている。枯草菌を用いた試験、酵母を用いた有糸分裂遺伝子変換試験、ラットの肝細胞を用いた不定期DNA合成試験ではいずれも陰性であった (EHC 1994) (Marshall et al. 1976) (Önfelt & Klusterska 1983) (Ishidate & Odashima 1977) (Önfelt & Klusterska 1984)。

• *In vivo* 試験

哺乳動物を用いたDNAとの共有結合試験、染色体異常試験、小核試験、優性致死試験についていずれも陰性の報告がある (EHC 1994) (JMPR 1996)。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 ~2,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 50 mmol/L (-S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA15381 0~1,500 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1537 0.25、2、5、50、1,000 µg/plate (-S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537、TA1538 ~5,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 0.2、2、20 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 5~2,000 µg/plate (±S9)	-
		ネズミチフス菌 TA1535 50~2,500 µg/plate (-S9)	+
		TA1536、TA1537、TA1538 50~2,500 µg/plate (-S9)、 50~1,000 µg/plate (+S9)	-
		ネズミチフス菌 TA1538 100 µg/plate (±S9)	+

試験方法		使用細胞種・動物種	結果	
		大腸菌 WP2 1,000 µg/plate (-S9)	-	
		大腸菌 WP2 1,000~3,000 µg/plate (-S9)	-	
		大腸菌 WP2 10,000 µg/plate (-S9)	-	
	その他の細菌を用いた試験	Recアッセイ	枯草菌 700 mg/L (-S9)	-
			枯草菌 20 µg/plate (-S9)	-
			枯草菌 0.4、4、40、400 µg/plate (-S9)	-
			枯草菌 Marburg 17ARec ⁺ 、Marburg M45T Rec ⁻ ~10,000 µg/plate (-S9)	-
		遺伝子突然変異	インフルエンザ菌 10 µmol/L (-S9)	-
	酵母を用いた試験	有糸分裂遺伝子変換試験	酵母 4.97 mmol/L、16時間処理	-
			酵母 2.5 mmol/L、5時間処理	(+)
	哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験	突然変異試験(ウアバイン耐性)	チャイニーズハムスターV79細胞 0.01~ mmol/L (-S9)	+
			チャイニーズハムスターV79細胞および照射を受けたシリアンハムスター胎児細胞の共培養 0.01、0.05、0.1 mmol/L (±S9)	-
		HPRT試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (±S9)	-
			チャイニーズハムスターV79細胞 0、50、100 µM (±S9)	-
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 5~25 µg/mL	-	
ラット肝細胞 0.5~1,000 nmol/mL		-		
DNA損傷試験	ヒト皮膚細胞 (正常、色素性乾皮症) 10 ⁻⁴ mmol/L、処理直後および20時間後	-		

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター線維芽細胞 50%生育阻害濃度を含む3濃度 (30 µg/mLを含む)、24、48時間処理 (-S9)	+ (構造異常)	
	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (-S9)	-	
	(+S9)	+	
	チャイニーズハムスターV79細胞 0、50、100 µmol/mL、26時間処理 (-S9) 100 µmol/mL、50、74時間処理 (-S9)	+ (構造異常・異数性)	
	0、50、100 µmol/mL、26時間処理(+S9)	-	
	ヒト胎児線維芽細胞 40、80 µg/mL、24時間処理 (-S9)	+ (構造異常・異数性)	
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターV79細胞 50、100 µM (-S9) (+S9)	+ -
宿主経路試験	マウス (Swiss) 雄 (6匹/群) 438 mg/kg、3回/日、3日間経口投与/ネズミチフス菌 G46	-	
<i>In vivo</i>	DNAとの共有結合	マウス (CD) 雄 (4匹/群) ¹⁴ C-カルバリル、75 mg/kg (8 mCi/kg)、経口投与、1群は8,000 ppm (1,900 mg/kg体重) で14日間前投与、投与後24時間で解剖、肝臓	-
	染色体異常試験	ラット (SD) 雌雄(5匹/群)、骨髓細胞 30、60、120 mg/kg、単回投与 (経路不明) 投与後6、24、48時間で解剖	-
		マウス、骨髓細胞 0.2 mL単回経口投与、0.5 mL腹腔内投与、0.001 mg/Lを7回経口投与	-
		ラット雄、骨髓細胞 10 mg/kg、5日間経口投与	-
		シリアンハムスター、骨髓細胞 64 mg/kg、腹腔内投与	-
小核試験	マウス (CD-1) 雌雄(5匹/群)、骨髓細胞 50、100、200 mg/kg、2日間経口投与、投与24時間、48時間で解剖	-	

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
		マウス、骨髄細胞 0.2 mL単回経口投与、0.5 mL腹腔内投与 、0.001 mg/Lを7回経口投与	-
		マウス、骨髄細胞 146 mg/kg、経口投与2回/24時間、投与30 時間で解剖	-
	優性致死試験	マウス (ICR/Ha Swiss) 雄 50、1,000 mg/kg、5日間経口投与	-

795 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱陽性

796

797

798 キ 発がん性

799 吸入ばく露

800 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

801

802 経口投与/経皮投与/その他の経路等

803 ・ SDラット (1群雌雄各80匹) に飼料中0、250、1,500、7,500 ppm (雄 : 0、10、60、350 mg
804 /kg体重、雌 : 0、13、79、480 mg/kg体重)のカルバリルを2年間投与した結果、7500 ppm
805 群の雄で甲状腺、雌で肝臓、および雌雄で膀胱の腫瘍の発生率の増加が認められた (下
806 表)。7,500 ppm群の膀胱の移行上皮腫瘍を持つ動物のほぼ全てで広範な過形成が認めら
807 れ、本所見の前癌病変としての性質が示された。7,500 ppm群の雄で腎臓の移行上皮の
808 過形成の発生頻度の増加と1例の癌が認められた。また同群の動物で精巢の良性の間質
809 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められた (対照群 : 2/70、投与群 : 5/70) (JMPR 1996)。

810

811

812 独立した病理学者パネルによる53週中間解剖時、57週回復期間終了時、および最終解剖
813 時の全ての病理標本の再鏡検の結果、当初の病理組織学的検査結果が確認された (JMPR
814 2001)。

815

816 カルバリルを投与されたラットにおける腫瘍発生頻度 (独立した病理学者パネルによる観察)

解剖時点	雄				雌			
	0	250	1,500	7,500	0	250	1,500	7,500
膀胱の過形成、乳頭腫、癌								
53週								
移行上皮過形成	0/9	0/10	0/10	7/9	1/10	0/10	0/10	9/10
57週 (回復含む)								
移行上皮過形成	0/10	-	-	4/10	0/10	-	-	3/10
104週最終解剖および途中死亡								

移行上皮過形成	8/71	7/70	11/70	51/71	6/70	4/70	4/70	56/70
移行上皮乳頭腫	0/71	0/70	0/70	14/71	1/70	0/70	0/70	8/70
移行上皮癌	0/71	0/70	0/70	10/71	0/70	0/70	0/70	5/70
肝細胞腫瘍								
104週最終解剖および途中死亡								
肝細胞腺腫	1/70	1/70	1/70	1/70	1/70	0/70	3/70	7/70
肝細胞癌	0/70	2/70	3/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70
甲状腺濾胞細胞腺腫、癌								
104週最終解剖および途中死亡								
濾胞細胞腺腫	0/70	2/70	0/70	9/70	1/70	0/70	0/70	1/70
濾胞細胞癌	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70

817

818 本試験の膀胱腫瘍に関するデータが全てレビューされ、膀胱腫瘍の発がんメカニズムは
819 非遺伝毒性によるものと結論された。膀胱の過形成および腫瘍性病変は最高投与量の7,5
820 00 ppm群でのみ見られ、その用量はMTDをはるかに上回る。カルバリルは未変化体ま
821 たはその代謝物の直接的な分裂促進作用による細胞増殖の亢進により、腫瘍を発生させ
822 たと結論された。また影響はラット特異的であろうとされた (JMPR 2001)。

823 • CD-1 マウス (1 群雌雄各 80 匹) に飼料中 0、100、1,000、8,000 ppm (雄 : 0、15、150、
824 1,200 mg/kg 体重/日、雌 : 0、18、180、1,400 mg/kg 体重/日) のカルバリルを 2 年間投与し
825 た結果、8,000 ppm 群の雄で腎尿細管細胞の腫瘍の発生頻度が、同群の雌で肝細胞腫瘍の
826 発生頻度が、全投与群の雄および 8,000 ppm 群の雌で血管腫瘍の発生頻度が、それぞれ増
827 加した。従って、カルバリルはマウスにおいて発がん性を示すと判断された (JMPR 1996)。

828

829 カルバリルを混餌投与した1群80匹 (全動物) のマウスにおける腫瘍発生数

(表を記載予定)

830

831 独立した病理学者パネルにより、上記試験の増殖性の血管病変を含む全ての病理標本、
832 対照群および雌雄の8,000 ppm群の10%の標本、ならびに全ての群の肝臓および腎臓の全
833 全ての標本が再度鏡検された。その結果、雄の腎臓および雌の肝臓、ならびに血管病変に
834 ついて、概ね元の評価が確認された (JMPR 2001)。

835

836 カルバリルを投与された70匹 (最終解剖時) のCD-1マウスにおける血管腫および血管肉腫発生
837 数 (独立した病理学者パネルによる観察)

838

血管腫瘍	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	1,000	8,000	0	100	1,000
血管腫 (腫瘍数)	1	1	2	2	2	1	1	0
単発腫瘍を有する動物数	1	1	2	2	2	1	1	0
多発腫瘍を有する動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (腫瘍数)	1	9	11	16	4	6	4	10
単発腫瘍を有する動物数	1	5	6	6	0	3	2	8

多発腫瘍を有する動物数	0	1	2	2	2	1	1	1
血管腫・血管肉腫を有する動物数	0	1	0	0	0	1	0	0
総血管腫瘍数	2	10	13	18	6	7	5	10
血管腫瘍を有する動物数	2	7	10	10	4	4	4	9

839

840 また、本試験の100および1,000 ppm群の雄マウスにおける肝臓および脾臓の血管腫瘍が
841 、試験実施施設および他の施設の背景値と比較された。8,000 ppm群はMTDを超えてい
842 るため、比較に供されなかった。その結果、比較を実施した研究者は100 ppm群の雄の
843 血管腫瘍の発生頻度は他の施設で実施された過去の試験の対照群の発生頻度の範囲内
844 であるとした。しかしながら、試験実施施設における同一投与期間の試験の対照群の値が
845 ないため、JMPRは100 ppmが雄における血管腫瘍のLOAELである可能性を排除できな
846 いと判断した。また、血管系の腫瘍発生頻度の増加は種および性特異的と考えられるが
847 、腫瘍の希少性と重篤性の観点から、ヒトリスクアセスメントにおいて無視することは
848 できないと判断した (JMPR 2001)。

849 ・ p53 ノックアウトマウス (9~11 週齢、1 群雄各 20 匹) に飼料中 0、10、30、100、300、
850 1,000、4,000 ppm (0、1.7、5.2、18、52、160、720 mg/kg 体重/日) のカルバリルを少なく
851 とも 180 日間投与した試験 (GLP 適合)において、4,000 ppm 群で投与後最初の 8 週間で
852 摂餌量が低下し、体重低下との関連が認められた。唯一認められた用量相関性を示す非増
853 殖性の変化は 100 ppm 以上の群での膀胱上皮の細胞内球状沈着物で、沈着物の蓄積の重
854 篤性は用量に相関して上昇した。膀胱の局所刺激または肥大は認められなかった。30 ppm
855 (5.2 mg/kg 体重/日) では影響は認められなかった。ごく少数の中間用量の動物のみで自然
856 発生の腫瘍が認められたが、いずれの臓器の血管系組織にも腫瘍または前癌病変は認め
857 られなかった。いずれの用量においても腫瘍は発現せず、この結果はカルバリルが遺伝毒
858 性を持たないことを示していると結論された。CD-1 マウスにおける 2 年の試験の結果に
859 反して、本試験においては血管系に腫瘍が認められなかった。この結果は、マウスにおい
860 てカルバリルにより誘発された血管系の腫瘍が、非遺伝毒性メカニズムに基づくことを
861 示している (JMPR 2001)。

862

863

864 ク 神経毒性

865 吸入ばく露

866 ・ ラットに 12、23 mg/m³ のカルバリルを数ヶ月間 (投与期間不明)吸入ばく露した結果、栄
867 養摂取に対する条件反応潜時が延長した (The latency period of the conditioned reflex on
868 nutrition was prolonged)。探索行動と自発運動の低下も認められた (EHC 1994)。
869 ・ 約 75 mg/m³ の微粉碎したカルバリルの紛体をイヌに吸入ばく露したところ、5 時間以内
870 にコリンエステラーゼ阻害症状が認められた (ACGIH 2008)。

871

872 経口投与/経皮投与/その他の経路等

873 ・ SD ラット (1 群雌雄各 24 匹) に 0、10、30、90 mg/kg 体重のカルバリルを単回強制経口
874 投与した神経毒性試験 (GLP 適合)において、死亡は認められなかった。90 mg/kg 群の雄
875 で投与後 24 時間に体重低下が見られた。10 mg/kg 群では毒性症状は認められなかったが、

876 30 mg/kg 群では振戦、流涎、口の周りの被毛の汚れまたは湿りが投与後 1 時間で、90 mg/kg
877 群では振戦、流涎、口の周り、泌尿・生殖器および眼窩周囲の被毛の汚れおよび湿り、自
878 発運動低下、ならびに異常呼吸音が投与後 1~48 時間で観察された。毒性症状の重篤度
879 および頻度は用量に相関し、時間経過に伴い減少した。脳のコリンエステラーゼ活性は、
880 投与後 1 時間で 10、30、90 mg/kg/群でそれぞれ 35、70、80%、阻害された。投与後 8 時
881 間では、10 mg/kg 群では完全に回復したが、35、70 mg/kg 群ではそれぞれ 22、30%阻害
882 されていた。投与後 24 時間では 90 mg/kg 群でのみ阻害 (30%)が見られ、投与後 48 時間
883 では全ての投与群で対照群の値にまで回復した。赤血球コリンエステラーゼ活性は、10
884 mg/kg 群の投与後 1 時間で 32%、30 mg/kg 群の投与後 1 および 8 時間でそれぞれ 56 およ
885 び 33%、90 mg/kg 群の投与後 1、8、24 時間で 65、20、33%、それぞれ阻害された。赤血
886 球コリンエステラーゼ活性に比べ、投与後 1 時間の血漿コリンエステラーゼ活性阻害は
887 脳のコリンエステラーゼ活性阻害をより反映し、各投与群で 28、68 および 86%の阻害で
888 あった。脳および赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性への影響に基づき、LOAEL は
889 10 mg/kg/体重と判断された。この用量で症状は認められなかった (JMPR 2001)。

890 • SD ラット (1 群雌雄各 8 匹)に 0、10、50、125 mg/kg 体重のカルバリルを単回強制経口投
891 与した試験 (GLP 適合)において、死亡は見られなかったが、50 および 125 mg/kg 群で投
892 与後 4、8、24 時間に体重低下が見られた。50 mg/kg 群で軽度から中等度の振戦 (投与後
893 0.5~2 時間)、軽度から重度の流涎 (投与後 0.5~1 時間)、口部分の汚れ (常時) が、125
894 mg/kg 群で軽度から重度の振戦、軽度から重度の流涎および口部分の汚れ (投与後 0.5~
895 8 時間)が、それぞれ認められた。立毛、前足の汚れ、泌尿・生殖器の汚れ、縮瞳、眼窩周
896 囲の汚れおよび分泌物が時折認められた。機能観察総合検査 (Functional observational
897 battery; FOB) を実施した 50 および 125 mg/kg 群の動物では、前記の症状だけでなく、軽
898 度の歩行失調から重度の機能障害に亘る、用量依存的な歩行異常が投与後 0.5~4 時間に
899 認められた。これらの動物の呼吸は投与後 0.5~2 時間で用量依存的に減少した。また活
900 動および覚醒が用量依存的に低下し、その程度は投与後 0.5~2 時間で最も大きかった。
901 10 mg/kg 群の脳コリンエステラーゼ活性は投与後 0.5 および 1 時間でそれぞれ 50%およ
902 び 34%低下し、投与後 2 時間で完全に回復した。50 mg/kg 群では投与後 0.5~8 時間で低
903 下した (0.5~1 時間で 75%、投与後 8 時間で 36%)。125 mg/kg 群では 0.5~24 時間で低下
904 した (0.5~1 時間で 80%、24 時間で 34%)。全血、血漿および赤血球のコリンエステラー
905 ゼ活性の阻害時期はほぼ同様で、最大阻害は投与後 0.5~2 時間であった。血漿コリンエ
906 スターゼ活性の阻害は投与後 0.5~4 時間では脳コリンエステラーゼとほぼ同程度であ
907 った。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害の程度はやや小さく、投与後 0.5 時間での最
908 大阻害率は、10、50、125 mg/kg 群でそれぞれ 24、40、51%であった。脳および血液コリ
909 ンエステラーゼ活性の阻害の程度に性差はなかった。脳および赤血球コリンエステラー
910 ゼ活性への影響に基づき、LOAEL は 10 mg/kg 体重であった。本用量で毒性症状は認めら
911 れなかった (JMPR 2001)。

912 • SD ラット (1 群雌雄各 12 匹)に 0、10、50、125 mg/kg 体重のカルバリルを単回強制経口
913 投与した試験 (GLP 適合)において、死亡は認められなかった。125 mg/kg 群の雌雄におい
914 て投与後 1 週で体重増加抑制および摂餌量低下が認められた。125 mg/kg 群で口周囲、下
915 顎、泌尿・生殖器および腹部表面の汚れが認められたが、雌でより頻度が高かった。また、
916 少数の雌で眼脂、眼の混濁、眼窩周囲の汚れ、赤色尿および頸部腫脹が認められた。泌尿・

917 生殖器および腹部表面の汚れは 50 mg/kg 群の少数の雌でも認められた。FOB では 50 お
918 よび 125 mg/kg 群で、振戦、歩行失調、流涎、受動性、聴覚驚愕反応、後肢開脚幅の用量
919 依存的な増加、自発運動および立ち上がり、覚醒、排便、排尿、伸筋突伸反応、つま先お
920 よび尾ピンチへの反応、前後肢の握力、ならびに体温の用量依存的な低下が、投与後 0.5
921 ～1.5 時間において認められた。10 mg/kg 群では FOB における影響は認められなかった。
922 肉眼的および神経病理学的検査で影響はなかった。症状における影響に基づき、NOAEL
923 は 10 mg/kg 体重と判断された (JMPR 2001)。

- 924 • SD ラット (1 群雌雄各 27 匹)に 0、1、10、30 mg/kg 体重/日のカルバリルを 13 週間強制
925 経口投与した試験 (GLP 適合)において、死亡は認められなかった。30 mg/kg 群では、投
926 与開始後 1 週の体重増加抑制、試験期間中の摂餌量低下、まれに流涎および軽度から中等
927 度の振戦が認められた。FOB では 10 および 30 mg/kg 群で縮瞳、振戦の頻度増加、立ち上
928 がり行動の減少 (雌) が認められた。加えて、30 mg/kg 群では流涎の増加、排便の減少が
929 認められた。同群の雌で尾およびつま先ピンチへの反応ならびに伸筋突伸反応の低下、雄
930 で耳介反応の低下が認められた。体温が用量依存的に低下し、30 mg/kg 群では全ての検
931 査時に、10 mg/kg 群の雌では時折、有意であった。投与 4 週および 8 週で 30 mg/kg 群の
932 雌で自発運動量が低下した。10 および 30 mg/kg 群で、赤血球、全血、血漿、全脳および
933 脳の各部位のコリンエステラーゼ活性で投与 4、8、13 週の検査時に 20%以上の阻害が認
934 められた。10 mg/kg 群では活性の阻害は必ずしも有意ではなかった。カーバメート化合
935 物について予想される通り 10 mg/kg の単回投与ではコリンエステラーゼ活性は速やかに
936 (4 時間以内に)回復するため、投与期間に伴い阻害が強くなることはなく、30 mg/kg 群で
937 は投与 4 週でわずかな変化しか見られなかった。肉眼的および神経病理学的検査で影響
938 はなかった。NOAEL は FOB での影響およびコリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、1
939 mg/kg 体重/日であった (JMPR 2001)。
- 940 • SD ラット (交配した雌 1 群 32 匹、F0)に 0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日のカルバリルを妊
941 娠 6 日から分娩後 10 日まで強制経口投与した発達神経毒性試験 (GLP 適合)において、親
942 動物に投与に起因した一般症状および死亡は認められなかった。10 mg/kg 群で妊娠 6～9
943 日に体重の低下、および FOB で縮瞳、軽度の振戦、歩行失調が認められた (妊娠 6 日～
944 分娩後 10 日)。同群のコリンエステラーゼ活性では妊娠 20 日から分娩後 10 日までの期間
945 中、時折赤血球 (28%まで)、全血 (35%まで)、血漿 (39%まで)での阻害が認められ、最終
946 解剖時に脳で 42%の阻害が認められた。10 mg/kg 群で死産児の数が増加したが、腹当り
947 の数 (0.3)は背景値の範囲 (0～0.9)内であり、毒性学的意義はないと判断された。F1 成熟
948 動物では神経形態学的検査において変動が認められたが、いずれも雌雄で一貫せず、変動
949 の方向にも一貫性がないため、JMPR により投与の影響ではないと判断された。親動物に
950 における NOAEL は体重への影響、FOB における観察結果およびコリンエステラーゼ活性
951 の阻害に基づき 1 mg/kg 体重/日、児における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった (JMPR
952 2001)。
- 953 • ラット (3 カ月齢および 12 カ月齢)に 50 mg/kg 体重のカルバリルを単回強制経口投与した
954 結果、オープンフィールド試験での自発運動低下、ハロペリドール誘導カタレプシーの延
955 長、体温低下、およびホットプレート試験における痛覚反応閾値の上昇が認められた。10
956 mg/kg 体重投与では、ハロペリドール誘導カタレプシーの延長が認められた。体温および
957 痛覚反応への影響は高齢のラットでより大きかった (EHC 1994)。

- 958 • Wistar ラット (雄 40 匹)に 10、20 mg/kg 体重/日 (100~200 mg/kg 飼料) のカルバリルを
959 50 日間混餌投与し、迷路を用いた学習プロセスへの影響および脳波への影響を検討した
960 結果、軽度ではあるが非可逆的な神経系機能の変化が認められた。中枢神経系の興奮性の
961 増加により、投与されたラットは無処置ラットより短時間で餌を発見した。その後、中枢
962 神経系の興奮性は正常レベルよりも低下し、課題処理は困難となった。学習した課題の処
963 理能力は低下した。迷路学習の終了時における脳波における変化 (脳の電気活動の増加、
964 中等度の徐派 (β派) 、一過性の 18Hz の電気活動 (light flashes of 18 Hz accelerated electrical
965 activity))はわずかであったが、非可逆的であった (EHC 1994)。
- 966 • Rhode Island 系雌ニワトリに 0、250、500、1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重のカルバリルを
967 単回皮下投与した遅発性神経毒性試験 (Carpenter et al. 1961) の結果、2,000 mg/kg 群の投
968 与後 1、2 日で脱力が見られ、1 例では 3 日間歩行が困難であった。脳、坐骨神経、また
969 は脊髄の脱髄は認められなかった。カルバリルの吸収の遅さによるコリン作動性の影響
970 が見られたとされている (EHC 1994)。
- 971 • 遅発性神経毒性をみるためにニワトリにアトロピンを投与して 800、1,600 mg/kg 体重の
972 カルバリルの皮下投与による急性毒性から保護した試験において、1,600 mg/kg 群では 24
973 時間以内に足の脱力が見られたが、投与後 24 日までに回復した (EHC 1994)。
- 974 • Peterson 種の雄と Hubbard 種の雌の交配種である雌のブロイラー (35、36 日齢)に 100
975 mg/kg 体重/日のカルバリルを 7 日間強制経口投与した試験において、投与 7 日に自発運
976 動の変動および異常に短い歩行が、また最終投与後 20~40 日で遅発性の麻痺が観察され
977 た。脳のアセチルコリンエステラーゼ活性および神経障害標的エステラーゼ (NTE :
978 Neuropathy target esterase) 活性に障害は認められず、自発運動の変化はこれら酵素活性と
979 関連していなかった (EHC 1994)。
- 980 • アカゲザルに 0.01 mg/kg 体重 (4 匹) および 1 mg/kg 体重 (3 匹) のカルバリルを 18 ヶ月
981 間経口投与して脳波を検査した結果、低振幅速波の減少および左右半脳の同期度の増加
982 が認められた。ラットに 100 mg/kg 体重のカルバリルを単回投与した結果、脳波において
983 律動の脱同期などの変化が認められた。35 mg/kg 体重/日を 90 日間投与した結果、文献の
984 著者によれば神経系での適応反応により、EEG に変化は認められなかった (EHC 1994)。

985 ケ その他の試験

- 986
- 987 • ラットに 400 mg/kg 体重のカルバリルを経口投与した結果、小腸、角膜および脾臓におい
988 て有糸分裂の異常 (主として c-分裂)の増加が報告されている。より低い用量 (40 および
989 80 mg/kg 体重)では高率の c-分裂に加え、架橋ならびに分裂後期および分裂終期における
990 遅滞染色体が報告されている。20 mg/kg 体重では影響は認められなかった (EHC 1994)。

991 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

992 ア 急性毒性

- 993
- 994 • 25~57 歳のボランティアを用いた試験の予備試験で、2 例に 0.5、1、2 mg/kg 体重のカル
995 バリルをカプセルにて単回経口投与した結果、自覚症状および他覚所見に異常は認めら
996 れなかった (EHC 1994)。
- 997 • カルバリルの駆虫薬活性を検討中の研究者が、250 mg (約 2.8 mg/kg 体重)のカルバリルを
998 摂取し安全性を検討した。20 分後、被験者は心窩部痛を訴え、多量の発汗が始まった。

999 この被験者は総量 3 mg のアトロピンを投与され、カルバリル投与後 2 時間で完全に回復
1000 した。別の研究者では 420 mg (4.45 mg/kg 体重)のカルバリルを摂取後 85 分で視覚異常、
1001 脱力、多量の発汗、眩暈が認められた。被験者は総量で 4.8 mg のアトロピンを投与され、
1002 症状発現後 4 時間で回復した (EHC 1994)。
1003 ・ 19 ヶ月の小児 (摂取量不明)および 250 mg のカルバリルを飲み込んだ男性の例が報告さ
1004 れている。両者で中程度に重篤なコリンエステラーゼ活性阻害による症状が 20 分以内に
1005 認められた。すなわち、小児では縮瞳、流涎および筋肉の協調障害が、男性で心窩部痛、
1006 多量の発汗、倦怠感および嘔吐が、それぞれ見られた。両者ともにアトロピン投与で回復
1007 した。血中コリンエステラーゼの阻害が認められた (EHC 1994)。
1008 ・ 約 400 g のカルバリル摂取による 39 歳の自殺例が 1 例報告されている。赤血球コリンエ
1009 スターゼ活性の強い阻害を伴う視覚異常、肺水腫、振戦が認められた。死後、消化管、
1010 血液、肝臓、腎臓および尿中にカルバリルが検出された (ACGIH 2008)。
1011 ・ カルバリル製剤を散布されたスイカとともに 80%カルバリルを数 mL 摂取した 2 例の過
1012 剰ばく露が報告されている (Two cases of overexposure following ingestion of several
1013 milliliters of watermelon sprayed with 80% carbaryl were described)。両作業場で悪心および嘔
1014 吐が、1 例で流涎および振戦が見られた。デオキシコルチコステロン療法で両者ともに 1.5
1015 ～8 時間以内に回復した (ACGIH 2008)。

1016

イ 刺激性および腐食性

1017
1018 ・ 誤ってカルバリル製剤のしぶきを浴びた散布者で皮膚の発疹が報告された。カーバメー
1019 ト系化合物は一般的に皮膚炎またはアレルギー性皮膚反応を起こさないが、著しく大量
1020 のばく露後に特定の個人でそれらが発生することが示唆された (EHC 1994)。
1021 ・ 紛体として 85%の水和剤に誤ってばく露したヒトで、皮膚の熱感と刺激が認められたが、
1022 水浴処置のみで、2、3 時間で回復した。血中コリンエステラーゼは軽度阻害されていた
1023 (ACGIH 2008)。

1024

ウ 感作性

1025
1026 ・ アレルギー性皮膚炎を持つ 30 人の農作業者のうち 1 例で、パッチテストによってカルバ
1027 リルの 1%溶液にアレルギー陽性反応が認められた。20 人の対照群ではアレルギー反応
1028 は見られなかった (EHC 1994)。

1029

エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

1030
1031 ・ 25～57 歳の男性ボランティア (1 群各 5 人) に 0.06 mg/kg 体重/日のカルバリルまたはプ
1032 ラセボ (カプセルのみ) を 6 週間投与した結果、影響は認められなかった。ボランティア
1033 (1 群各 6 人) に 0.13 mg/kg 体重/日のカルバリルまたはプラセボを 6 週間投与した結果、
1034 被験者は腹部の異常と不眠を訴えた。この用量でコリンエステラーゼ活性は顕著には阻
1035 害されなかった (ACGIH 2008) (Wills et al. 1968)。
1036 ・ カルバリルの製造、取り扱い、出荷に従事する作業者が 19 ヶ月に亘って研究された。最
1037 もばく露の高いグループは時折異常な状態 (40 mg/m³) のカルバリル紛体にばく露した
1038 袋詰め作業者であった。これらの作業者では血中コリンエステラーゼ活性の軽度阻害が
1039 認められたが、臨床症状がみられるレベルより低かった。689 の尿サンプルの 41%に 1,000

- 1040 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ を上回る 1-ナフトールが含まれていたが ($>400\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$ で吸収が示唆され
1041 る)、自覚症状および他覚所見に異常は認められなかった (EHC 1994)。
- 1042 • 19 人の農業従事者において、全血コリンエステラーゼ活性が、気中のカルバリルにばく
1043 露前およびばく露後 3~4 日目に測定された。平均気中濃度 $2\ \text{mg}/\text{m}^3$ のカルバリルにばく
1044 露した作業者はコリンエステラーゼ活性の 20~24%の低下を示し、平均 $4\ \text{mg}/\text{m}^3$ のカル
1045 バリルにばく露した信号手は 13~30%の低下を示した。健康障害の他覚所見は認められ
1046 なかった。カルバリル散布に使用された飛行機のキャビン内のカルバリルの平均気中濃
1047 度は $0.7\ \text{mg}/\text{m}^3$ であったが、パイロットの全血コリンエステラーゼ活性に変化はなかった
1048 (EHC 1994)。
- 1049 • 2 人の作業者が $50\ \text{mg}/\text{m}^3$ のカルバリルに 2 日間吸入ばく露した試験において、尿中の 1-
1050 ナフトール量は投与 1 日で $36\sim 90\ \text{mg}/\text{L}$ 、2 日で $23\sim 24\ \text{mg}/\text{L}$ であった。被験者に中毒症
1051 状は見られなかった (ACGIH 2008)。

1052

オ 生殖毒性

- 1054 • カルバリルの製造および包装作業に 1 年以上従事した 47 人の男性作業員において (作業
1055 環境のカルバリル気中濃度は $0.03\sim 14.21\ \text{mg}/\text{m}^3$ 、平均 $4.9\ \text{mg}/\text{m}^3$)、カルバリルばく露に起
1056 因する精子数および血液中のテストステロン、FSH、および LH 濃度に異常は認められな
1057 かった。ばく露グループでわずかに精子減少症の例数が増加したが有意ではなく、本ばく
1058 露条件下で男性作業員に精巣機能または繁殖性への影響は認められなかった (EHC 1994)。
- 1059 • 作業環境でカルバリルに 1~18 年間ばく露した 50 人の作業員の精液について、精子運動
1060 能、精子数、形態および 2 個の蛍光小体を持つ精子の出現頻度 (YFF) が解析された。YFF
1061 テストは減数分裂時に相同染色体が分離しないために 2 個の Y 染色体を持つ精子を検出
1062 する。新しく雇用されてまだばく露していない作業員に比べ、ばく露した作業員では精子
1063 形態の変化が認められ、異常な形の頭部を持つ精子の比率が増加した。作業分類に基づい
1064 て判定したところでは用量依存性は認められなかった。カルバリル作業域での作業年数
1065 と異常精子出現率の間に負の相関が認められた。過去にカルバリルにばく露し、その後平
1066 均で 6.3 年間ばく露していない作業員では、おそらく非可逆的に、わずかに精子異常が増
1067 加した。本試験を他の研究者がレビューした結果、対照とカルバリルにばく露したグルー
1068 プの精子タイプの分布に、本質的な差は見出されなかった。他の 100 人の作業員の精子
1069 数と生殖能に変化はなかったとの報告もある (EHC 1994)。
- 1070 • 不妊症クリニックに参加している男性で、精子運動能の低下と尿中の 1-ナフトール (カ
1071 ルバリルの代謝物) との間に関連が示された (ACGIH 2008)。
- 1072 • カナダのオンタリオの男性農業従事者における農薬ばく露と妊娠に関する疫学調査で、
1073 流産のリスクと全てのタイプの化学物質の散布作業従事との間に関連は認められなかつ
1074 たが、チオカーバメート、カルバリルおよび未分類の農薬を組み合わせ使用した場合に
1075 リスクは増加した (オッズ比 (OR) : 1.9、95%信頼限界 (CI) : 1.1~3.1)。カルバリルの使
1076 用と早産、妊娠期間の短縮、または性比の変化との間に関連は認められなかった (EPA
1077 2002)。

1078

カ 遺伝毒性

- 1080 • カルバリルにばく露した (ばく露量は測定されていない) 作業員 16 人において、精子の染

1081 色体の異数性と数的異常の頻度が対照と比べて上昇した (ACGIH 2008)。
1082 ・ 不妊症クリニックに参加している男性で、精子の DNA の損傷の増加は概ね 1-ナフトール
1083 の量と関連していた (ACGIH 2008)。

1084

1085 キ 発がん性

- 1086 ・ カルバリルの製造業で 1960 年から 1978 年の間に雇用され、メンテナンスならびに包装
1087 および物流部門で従事した作業員 448 人を対象とした疫学研究で、7,532 人年のデータを
1088 用いて 1988 年時点の生存状態および死因を解析した結果、すい臓がん、部位不明の腫瘍、
1089 脳腫瘍および他の部位の神経系の腫瘍による 25 人の死亡に基づく標準化死亡比 (SMR)
1090 が高値を示した。すい臓がんおよび部位不明の腫瘍による SMR はわずかな上昇であり、
1091 それぞれただ 1 名の死亡に基づくものであった。また脳腫瘍および他の部位の神経系の
1092 腫瘍による SMR は組織学的に異なる起源であるただ 2 例に基づいたものであり、この悪
1093 性腫瘍 2 例が同じばく露に起因する可能性は低いものであった。全てのカテゴリで信
1094 頼区間が非常に広いことは、SMR の推定の精密さが低いことを示している (JMPR 2001)。
1095 ・ 前記試験に引き続き、1994 年までの雇用者の生存状態が解析された。1960 年から 1994 年
1096 に雇用された 765 人の男性による 12,580 人年のコホート、および従事期間が 1 年未満の
1097 男性を除いたサブコホート 599 人、9,634 人年について、米国の白人男性および製造現場
1098 のある West Virginia の白人男性との比較で SMR が計算された。その結果、コホートおよ
1099 びサブコホート共に全死亡および全悪性腫瘍による死亡は期待値より少なく、一部の
1100 SMR は 100 をわずかに超えたが 95%信頼区間以内であった。脳および他の神経系の腫瘍
1101 による SMR についても同様であった (JMPR 2001)。
1102 ・ 米国アイオワ、ミネソタ、カンザスの各州、およびカナダの 6 州における農業従事者を対
1103 象とした 2 つの疫学研究で、カルバリルへの長期ばく露と非ホジキンリンパ腫 (NHL) と
1104 の関連性が示唆された。両研究で実際のばく露量は測定されておらず、リスクは使用年お
1105 よび使用日/年に基づいて算出された。米国での研究では、カルバリルを使用した農業関
1106 係者で NHL のリスクが高い傾向にあり (OR : 1.6, 95%CI : 1.0~2.4)、自ら扱った
1107 (personally handled) 場合で有意に高く (OR : 1.8, 95%CI : 1.1~2.8)、組織学的には小細胞
1108 性リンパ腫のリスクが高かった (OR : 2.9, 95%CI : 1.2~7.0)。カナダでの研究では、カル
1109 バリルへのばく露による NHL 発生のリスクが有意に高かった (OR : 2.11, 95%CI : 1.21
1110 ~3.69) (ACGIH 2008) (Zheng et al. 2001) (McDuffie et al. 2001)。

1111

1112 発がんの定量的リスク評価

- 1113 ・ (IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (Cal EPA 2011)に、ユニットリスクに関する
1114 情報なし (2016 年 9 月 21 日検索)。
1115 ・ US.EPA は CD-1 マウスで認められた血管肉腫の発生頻度に基づき、 Q^* を 8.75×10^{-4}
1116 $(\text{mg/kg/day})^{-1}$ としている (EPA 2008)。

1117

1118 発がん性分類

- 1119 IARC : グループ 3 (ヒトに対する発がん性は判断できない) (1987 : 設定年) (IARC 1987)
1120 根拠 : ヒトにおいて適切なデータはなく、実験動物における証拠は不十分である。
1121 産衛学会 : 情報なし (産衛 2016)

1122 EU CLP : カテゴリー2 (EU CLP) (2016年10月12日検索)
1123 NTP 13thRoc : 情報なし (NTP 2014)
1124 ACGIH : A4 (2008 : 設定年) (ACGIH 2015)
1125 EPA : ヒト発がん性である可能性が高い (Likely to be carcinogenic in humans) (2002 :
1126 設定年) (EPA 2010)

1127
1128 ク 神経毒性

- 1129 ・カルバリルの駆虫薬活性を検討中の研究者が、250 mg (約 2.8 mg/kg 体重) のカルバリル
1130 を摂取し安全性を検討した。20 分後、被験者は心窩部痛を訴え、多量の発汗が始まった。
1131 この被験者は総量 3 mg のアトロピンを投与され、カルバリル投与後 2 時間で完全に回復
1132 した。別の研究者では 420 mg (4.45 mg/kg 体重) のカルバリルを摂取後 85 分で視覚異常、
1133 脱力、多量の発汗、眩暈が認められた。被験者は総量で 4.8 mg のアトロピンを投与され、
1134 症状発現後 4 時間で回復した (EHC 1994)。
- 1135 ・19 ヶ月の小児 (摂取量不明) および 250 mg のカルバリルを飲み込んだ男性の例が報告さ
1136 れている。両者で中程度に重篤なコリンエステラーゼ活性阻害による症状が 20 分以内に
1137 認められた。すなわち、小児では縮瞳、流涎および筋肉の協調障害が、男性で心窩部痛、
1138 多量の発汗、倦怠感および嘔吐が、それぞれ見られた。両者ともにアトロピン投与で回復
1139 した。血中コリンエステラーゼの阻害が認められた (EHC 1994)。
- 1140 ・約 400 g のカルバリル摂取による 39 歳の自殺例が 1 例報告されている。赤血球コリンエ
1141 ステラーゼ活性の強い阻害を伴う視覚異常、肺水腫、振戦が認められた。死後、消化管、
1142 血液、肝臓、腎臓および尿中にカルバリルが検出された (ACGIH 2008)。
- 1143 ・80%カルバリル製剤を散布されたスイカを数 mL 摂取した 2 例の過剰ばく露が報告され
1144 ている (Two cases of overexposure following ingestion of several milliliters of watermelon
1145 sprayed with 80% carbaryl were described)。両作業員で悪心および嘔吐が、1 例で流涎およ
1146 び振戦が見られた。デオキシコルチコステロン療法で両者ともに 1.5~8 時間以内に回復
1147 した (ACGIH 2008)。
- 1148 ・ナイジェリアにおける村落スケールの実験で、カルバリル散布後翌日に全ての散布作業
1149 員において軽度の血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。作業員の尿中の 1-
1150 ナフトール誘導体レベルは散布後 1 および 2 日では増加しなかったが、散布後 6 日に軽
1151 度増加した (EHC 1994)。
- 1152 ・19 人の農業従事者において、全血コリンエステラーゼ活性が、気中のカルバリルにばく
1153 露前およびばく露後 3~4 日目に測定された。平均気中濃度 2 mg/m³ のカルバリルにばく
1154 露した作業員はコリンエステラーゼ活性の 20~24% の低下を示し、平均 4 mg/m³ のカル
1155 バリルにばく露した信号手は 13~30% の低下を示した。健康障害の他覚所見は認められ
1156 なかった。カルバリル散布に使用された飛行機のキャビン内のカルバリルの平均気中濃
1157 度は 0.7 mg/m³ であったが、パイロットの全血コリンエステラーゼ活性に変化はなかった
1158 (EHC 1994)。

1159

1160 (3) 許容濃度の設定

1161 ACGIH TLV-TWA : 0.06 ppm (0.5 mg/m³) (吸引可能な分画および蒸気 (inhalable fraction a
1162 nd vapor)) (2008 : 設定年) Skin (2008 : 設定年) (ACGIH 2015)

1163 根拠：0.5 mg/m³におけるばく露に、推定飽和蒸気濃度が有意に寄与していると考えら
1164 れること、およびサンプリング時に捕集された粒子からの蒸発によるロスが起
1165 こり得ることから、粒子部分と蒸気相の両濃度を考慮し、総気中濃度を決定す
1166 る際に合計すべきである。

1167 ボランティアにおける試験で、0.06 mg/kg体重/日のカルバリルを6週間投与した
1168 結果、影響は認められず、0.13 mg/kg体重/日では、コリンエステラーゼ活性阻
1169 害を示す非特異的自覚症状（腹部の異常および不眠）が報告されている。経口の
1170 0.06 mg/kg体重は吸入で約1 mg/m³に相当する。限定的な疫学試験結果では、作
1171 業環境における0.21～31 mg/m³のカルバリルへのばく露において、作業者に影響
1172 は見られなかった。最も感受性の高いエンドポイントおよび種はイヌにおける
1173 発生毒性試験で、3.2 mg/kg体重/日（吸入用量の22 mg/m³に相当）のカルバリル
1174 を投与されたイヌの出生児数が低値を示した。より高用量では胎児の奇形が認
1175 められた。他の試験ではより高いNOAEL、すなわち、イヌにおける1年間投与試
1176 験で5 mg/kg体重/日、ラットにおける2年間投与試験で10 mg/kg体重/日、ラット
1177 における90日間投与試験で200 mg/kg体重/日が得られている。ラットにおける吸
1178 入毒性試験では10 mg/m³（経口用量の1.4 mg/kg体重/日に相当）で影響は認めら
1179 れなかった。

1180 TLV-TWAとして推奨される0.5 mg/m³はヒトにおけるカルバリルのコリンエステ
1181 ラーゼへの影響を防止するのに十分低く、イヌにおいて認められた胚毒性を防
1182 ぐにも十分低い。後者の知見は、カルバリルによる胎児毒性あるいは発生毒性
1183 が認められない他の多くの種（ヒト以外の霊長類を含む）を考慮に入れて考察す
1184 べきである。吸入と経皮によるばく露を両方受けた作業員における試験に基づ
1185 き、Skinの注記が設定される。

1186 ラットおよびマウスにおける長期試験でカルバリルは発がん性を示さなかった
1187 ため、A4（ヒトに人に対する発がん性物質としては分類されない）の注記が設定
1188 される。SENの設定およびTLV-STELの勧告に十分なデータは得られなかった(A
1189 CGIH 2008)。

1190

1191 日本産業衛生学会：5 mg/m³（1989：設定年）（産衛 2016）

1192 根拠：ラットにカルバリル含有飼料を2年間摂食させたところ、200 ppm（雄7.9 mg/kg
1193 体重/日、雌9.6 mg/kg体重/日）以下において血液学的、病理組織学的に異常は認
1194 められなかった。イヌに1年間経口投与したところ、125 ppmでコリンエステラー
1195 ゼ活性の阻害および病理組織学的異常は認められなかった。イヌに7.2 mg/kg体重
1196 /日を5日間/週で1年間経口投与したところ、コリンエステラーゼ活性の阻害は見
1197 られず、病理組織学的異常も認められなかった。ラットおよびマウスで発がん性
1198 は認められなかった。ラットに500 mg/kg体重まで、サルで20 mg/kg体重まで投
1199 与した発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。ラットに平均10 m
1200 g/m³を5時間/日、90日間吸入ばく露したところ、顕著な傷害は認められなかった
1201 。ヒトに6週間経口投与したところ、0.06 mg/kg体重ではコリンエステラーゼ活性
1202 阻害は見られず、血液学的、尿検査における異常は認められなかった。カルバリ
1203 ル製造工場における気中濃度は0.23～31 mg/m³であったが、この時の作業員のコ

1204 リンエステラーゼ活性の阻害は30%以下であり、臨床的な中毒症状は認められな
1205 かった。ヒトにおける経皮吸収は総経皮ばく露の1%以下であった。FAO・WHO
1206 の合同委員会は経口による無作用量をラットで10 mg/kg体重/日 (2年間)、マウス
1207 で60 mg/kg体重/日 (80週間)、イヌで1.8 mg/kg体重/日 (1年間)、ヒトで0.06 mg/k
1208 g体重/日 (6週間) としている (1986年)。ACGIHはカルバリルに対する許容濃度を
1209 5 mg/m³と提案している。WHOのスタディ・グループは全血、血漿、赤血球コリ
1210 ンエステラーゼ活性阻害が30%までは容認できるとし、カルバリルについて5 mg/
1211 m³までの濃度ではこれ以上の阻害をもたらす根拠がないことから、暫定的に5 mg/
1212 /m³を勧告し、わずかであるが、経皮吸収の可能性があるとしている。以上の成績
1213 、生体作用類似のフェニトロチオン、マラチオン、フェンチオンなどの値、ACGI
1214 HおよびWHOの勧告を考慮して5 mg/m³ (皮)を提案する (産衛 1989)。

1215

1216 DFG MAK : 5 mg/m³ 吸引可能なエアロゾル(1966 : 設定年)、
1217 ピークばく露カテゴリー II (2002 : 設定年)、経皮吸収 H (1972 : 設定年)
1218 (MAK 2015)

1219 根拠 : MAK値は実験動物における長期投与試験に基づいて設定された。ピーク濃度31
1220 mg/m³において作業員に全身性影響が認められず、刺激性が低いことから、短期
1221 間ばく露カテゴリー IIおよびexcess factor 4が設定された。紛体にはばく露した作
1222 業者において見られた毒性影響は、吸入よりも経皮により生じたため、Hが設定
1223 された (MAK 1973) (MAK 2002)。

1224

1225 NIOSH REL : 5 mg/m³ (NIOSH) (2016年10月12日検索)

1226 OSHA : 5 mg/m³ (NIOSH) (2016年10月12日検索)

1227

1228

1229 引用文献

- ・ (ACGIH 2008) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. (CD-ROM 2015)
- ・ (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- ・ (CalEPA 2011) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>)
- ・ (Carpenter et al. 1961) Carpenter CP, Weil CW, Palm PH, Woodside MW, Nair JH III, Smith HF. Mammalian toxicity of 1-naphthyl- N-methyl carbamate (Sevin insecticide). J. Agric. Food Chem.1961; 9: 30-39.
- ・ (EFSA 2006) European Food Safety Authority: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbaryl, EFSA Scientific Report 80, 1-71 (2006) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2006.80r/epdf>)

- (EPA 2002) US.EPA, Carbaryl, PC Code: 056801, Updated Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document, Date completed: May 24, 2002
(<https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2002-0138-0008>)
- (EPA 2007) US.EPA, CARBARYL: Review of in vitro dermal absorption study (MRID 47151902)
(<https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2007-0941-0005>)
- (EPA 2008) US.EPA, Amended Reregistration Eligibility Decision (RED) for Carbaryl I, Case No. 0080, Revised August 2008
(http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-056801_1- Aug-08.pdf)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526>)
- (IARC 1987) Agents Classified by the IARC Monographs. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42, Supplement 7 (1987)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/index.php>)
- (Ishidate & Odashima 1977) Ishidate M Jr., Odashima S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* : a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 1977; 48 : 337-354.
- (IRIS 2002) Integrated Risk Information System(IRIS) US EPA : Toxicological review of Carbaryl (CAS No.63-25-2) In Support of Summary Information on the IRIS (2002).
(http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0019_summary.pdf)
- (JMPR 1996) World Health Organization, Pesticide residues in food—1996 evaluations . Part II. Toxicological, WHO/PCS/97.1, Geneva, (1997)
(<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr02.htm>)
- (JMPR 2001) World Health Organization, Pesticide residues in food – 2001. Toxicological evaluations. Carbaryl (addendum)
(<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr02.htm>).
- (MAK 1973) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : Carbaryl [MAK Value Documentation in German language, 1973]
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6325d0002/pdf>)
- (MAK 2002) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : Carbaryl [MAK Value Documentation in German language, 2002]
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6325d0034/pdf>)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft : MAK-und BAT Werte-Liste. (2015)
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527694983.oth3/pdf>)

- (Marshall et al. 1976) Marshall TC, Dorough HW, Swim HE. Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. J. Agric.Food Chem. 1976; 24(3) : 560-563.
- (McDuffie et al. 2001) McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dorman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men : Cross-Canada study of pesticides and health. Cancer Epidem. Biomarker. Prev. 2001; 10 : 1155-1163.
- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP):13th Report on Carcinogens (2014) (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf)
- (Nye et al. 1976) Nye DE and Dorough HW. Fate of insecticides administered endotracheally to rats, Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1976; 15(3): 291-296
- (Önfelt & Klaster ska 1983) Önfelt A, Klasterska I. Spindle disturbances in mammalian cells. II. Induction of viable aneuploid/polyploid cells and multiple chromatid exchanges after treatment of V79 Chinese hamster cells with carbaryl. Modifying effects of glutathion and S9. Mutat. Res. 1983; 119: 319-330.
- (Önfelt & Klaster ska 1984) Önfelt A, Klasterska I. Sister chromatid exchanges and thioguanine resistance in V79 Chinese hamster cells after treatment with the aneuploidy inducing agent carbaryl +/- S9 mix. Mutat. Res. 1984; 125: 269-274.
- (Wills et al. 1968) Wills JH, Jameson E, Coulston F. Effects of oral doses of Carbaryl on man. Clin. Toxicol. 1968; 1(3): 265-271
- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines—global update (2005)
- (Zheng et al. 2001) Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. J. Occup. Environ. Med. 2001; 43 : 641-649
- (産衛 1989) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の提案理由 (1989年度)、産業医学31巻4号279-280頁 (1989)
- (産衛 2016) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度等の勧告 (2016年度)、産業衛生学雑誌58巻5号 181-212頁 (2016)