

1 て、50 週間混餌 [原体 : 0、1,000 及び 3,000 ppm (0、58.9 及び 181 mg/kg 体
2 重/日に相当)] 投与し、投与 1、10、20、30、40 及び 50 週にと殺して、主群
3 では臓器重量測定、肝細胞増殖能 (BrdU 標識率) 及び肝細胞アポトーシスの定
4 量的解析 (TUNEL 法) 並びに肝臓の病理組織学的検査、衛星群では血液生化学
5 的検査及び尿検査が実施された。

6 その結果、3,000 ppm 投与群では試験期間を通して僅かな体重増加抑制がみら
7 れたが、臨床化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査で投与に関連した所見は
8 認められなかった。また、細胞増殖能の指標である肝細胞 BrdU 標識率への影響
9 はなく、肝細胞アポトーシス数の増加もみられなかった。(参照 102)

10 11 ⑩ ラットを用いた 1 及び 10 週投与後における肝酵素誘導の検討試験

12 ラットを用いた 50 週間投与における肝細胞増殖及びアポトーシスの検討試験
13 [14. (1)⑨] で得られた 1 及び 10 週投与後の肝臓を用いて、肝酵素誘導能、抗
14 酸化物質、 γ -GCS 活性の測定及びチトクローム P450 分子種の検出が行われた。

15 3,000 ppm 投与群では、投与 10 週後で 1α -、 2β -、 15α -及び 16α -位のテストス
16 テロン水酸化、エポキシドヒドロラーゼ (EH)、ペルオキシソーム脂肪酸 β -酸
17 化及び GST の軽度な増加がみられ、CYP1A2 及び CYP3A の軽度な誘導が認め
18 られた。CYP2B の誘導は低かった。肝臓中のグルタチオン (GSH 及び GSSG)
19 濃度及び γ -GCS 活性には影響はみられなかった。(参照 103)

20
21 以上 [14. (1)①~⑩] の結果から、チアメトキサムの投与により細胞分裂促進
22 作用による肝細胞腫瘍が誘発されたものと考えられるが、持続的な細胞増殖活性
23 の亢進であり、単細胞壊死や炎症性細胞浸潤が高頻度に観察されているので、チ
24 アメトキサムは細胞傷害作用も有すると考えられた。これらのことから、チアメ
25 トキサムの肝腫瘍の発生メカニズムは、細胞障害による二次的な細胞増殖の結果
26 生じたプロモーション作用によるものと考えられた。

27 28 ⑪ ラット及びマウスにおける血漿中代謝物濃度の比較試験

29 ラット及びマウスの代謝試験において、代謝物 M の尿中濃度に種差がみられ、
30 ラットよりもマウスで高かったこと、マウスで肝腫瘍がみられたこと及び代謝物
31 M への代謝がラットよりマウスで高かったことを踏まえ、ラット及びマウスにチ
32 アメトキサム又は代謝物を投与した試験 [14. (1)⑥、⑨、⑫、⑬] から得られた
33 血漿又は肝臓中のチアメトキサム及び代謝物の濃度が比較された。

34 1) チアメトキサムを 2,500 ppm の濃度で混餌投与したマウスの、投与 10 週
35 時における肝臓及び血漿中のチアメトキサム及び代謝物濃度は表 56 に示されて
36 いる。代謝物の肝臓中濃度は血漿中濃度よりも高く、代謝物 M では 1.6 倍であ
37 った。

38 2) チアメトキサムを 3,000 ppm の濃度で混餌投与したラット及び 2,500 ppm
39 の濃度で混餌投与したマウスにおける血漿中の代謝物濃度は表 57 に示されてい
40 る。代謝物の血漿中濃度はラットよりもマウスで顕著に高く、投与 10 週時で代

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「チアメトキサム」の食品健康影響評価を実施し
3 た。なお、今回作物残留試験（たまねぎ）、家畜残留試験（ニワトリ）、亜急性経
4 皮毒性試験、免疫毒性試験の成績等が新たに提出された。

5 ^{14}C で標識したチアメトキサムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口
6 投与されたチアメトキサムの体内吸収率は、少なくとも投与後 48 時間で 91.2%、
7 投与後 168 時間で 94.0%と算出された。チアメトキサムの消失は速く、組織中の
8 $T_{1/2}$ は約 2~6 時間であり、低用量経口投与群では投与 7 日後の肝臓における総残
9 留放射能濃度 (0.0033 $\mu\text{g/g}$) が最高であり、その他の組織では検出限界に近い値で
10 あった。尿中放射能の主要成分はチアメトキサムで、主要代謝物は B 及び M であ
11 った。投与後 24 時間で約 84~95%TAR が尿中に、約 3~6%TAR が糞中に排泄さ
12 れ、主に尿中に排泄された。

13 ^{14}C で標識したチアメトキサムのマウスを用いた動物体内運命試験の結果、吸収、
14 分布及び排泄パターンにはラットとの間で大きな相違は認められなかったが、マウ
15 スではラットと比較して血漿中の代謝物 B、D 及び M の濃度が高かった。

16 畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝
17 物はヤギで B、C、E、H、M、MO8、MO8'及び MO8'', ニワトリで B、E、M、
18 MO14 及び N であった。

19 ^{14}C で標識したチアメトキサムの植物体内運命試験の結果、いずれの作物におい
20 ても植物体中の残留成分の大部分はチアメトキサムであり、10%TRR を超えた代
21 謝物は B（玄米等）及び E（とうもろこしの飼料）であった。

22 チアメトキサム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、チア
23 メトキサムの最大残留値は茶（荒茶）の 9.78 mg/kg、代謝物 B ではほうれんそう
24 の 1.42 mg/kg であった。

25 畜産動物（乳牛及びニワトリ）を用いて、チアメトキサム、代謝物 B 及び M を
26 分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された結果、チアメトキサムは乳汁で最
27 大 0.17 $\mu\text{g/g}$ 検出された。代謝物については B が肝臓（乳牛）で最大 0.384 $\mu\text{g/g}$ 、
28 M は卵で最大 0.04 $\mu\text{g/g}$ 検出された。

29 各種毒性試験結果から、チアメトキサム投与による影響は主に腎臓（尿細管上皮
30 硝子滴沈着等）及び肝臓（炎症性細胞浸潤、肝細胞肥大等）に認められた。繁殖能
31 に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかつ
32 た。

33 発がん性試験において、雌雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認めら
34 れたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、~~肝酵素誘導試験に~~
35 ~~おいて、チアメトキサムの投与により、生体異物代謝酵素が中程度に誘導された。~~
36 ~~チアメトキサム投与により細胞分裂促進作用による肝細胞腫瘍が誘発されたもの~~
37 ~~と考えられるが、持続的な細胞増殖活性の亢進であり、単細胞壊死や炎症性細胞浸~~
38 ~~潤が高頻度に観察されているので、チアメトキサムは細胞傷害作用も有すると考え~~
39 ~~られた。これらのことから、チアメトキサムの肝腫瘍の発生メカニズムは、細胞障~~
40 ~~害による二次的な細胞増殖の結果生じたプロモーション作用によるものと考えら~~

1 ~~れ~~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。

2 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チアメトキサム
3（親化合物のみ）と設定した。

4 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 63 に、単回経口投与等により惹起
5されると考えられる毒性影響等は表 64 に示されている。

6 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ラットを用いた 2 世代
7繁殖試験の 1.84 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
8100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

9 また、チアメトキサム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
10する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 50 mg/kg 体重であ
11ったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参
12照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.018 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.84 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	50 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

15 **【西川専門委員コメント】**

ARfD の設定根拠が体重増加抑制ではなくて体重減少であることを追記した方が判り易い
16 と思います。

【事務局より】

ARfD 設定のエンドポイントについては、これまで「単回経口投与等により生ずる可能性
17 のある毒性影響等」の表に記載しております。本評価書案では表 64 に示しました。