

## ①アセタミプリド

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に結合して神経の興奮とシナプス伝達の遮断を引き起こすことにより殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EC 2015b 及び EPA2020c の記載に基づく。LOAEL, NOAEL が異なる場合は併記】。

**【EPA 2020b】 Pesticide Tolerance\_85 FR p8438****D. Safety Factor for Infant and Children****1. In general**

(略)

**2. Prenatal and postnatal sensitivity**

- ◆ 質的な感受性の高さの証拠は2世代繁殖試験で認められ、それは出生児への影響（出生児体重の著しい減少、出生児数減少、生存性の低下、離乳指数の有意な遅延、膈開口及び包皮分離を示す日齢の遅延）が出生前の体重減少よりも重篤と考えられたことである。
- ◆ 質的な感受性の高さは、DNT 試験において marginal prenatal body weight decreases の存在下での出生児への影響（低体重、離乳前生存率、驚愕反応）でも認められた。

**3. Conclusion**

- ◆ EPA は、信頼できるデータにより FQPA SF を x1 に下げても乳幼児及び小児の安全が十分に保護されることが示されていると判断した。その判断は下記の所見に基づいている。
  - i. アセタプリミドの毒性データベースは完了している。
  - ii. アセタプリミドは、ラットの急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験、マウスの亜慢性毒性試験の高用量で神経毒性の徴候を示した。しかし、神経毒性所見は、ラットの亜慢性神経毒性試験では報告されていない。さらに毒性試験で明確な無毒性量が特定されている。リスク評価のために選択されたエンドポイント及び用量は protective であり、毒性データベースで観察されたすべての毒性影響を考慮している。

- iii. ラット、ウサギのいずれの発生毒性試験においてもアセタプリミドの子宮内曝露により胎児への影響が強まるという量的または、質的な証拠は認められていない。質的な感受性の増加が生殖毒性試験及び発達神経毒性（DNT）試験でみられたが、その影響に対する懸念の程度は低い。出生児への影響に対する明確な無毒性量（NOAELs）があり、これらの影響から保護される規制用量が選択された。感受性に関して、そのほかの残存不確実性は確認されなかった。アセタプリミドに関する選択されたエンドポイントと用量は、出生児と成人の両方での悪影響は出生児及び成人の両方において悪影響に対して保護的である。

### 【EFSA 2013】 *Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential p3-4*

#### SUMMARY

Q1 化学文献及び承認申請用のドシエの両方における入手可能なデータに基づき、アセタプリミドとイミダクロプリドは発達神経毒性作用を示すか？

- ◆ PPR Panel は、入手可能なデータに基づいて以下のように結論付けた。アセタプリミドとイミダクロプリドはいずれも DNT potential のいくつかの指標を示した。
  - ✓ イミダクロプリドのラットの発達神経毒性試験の出生児への影響の証拠；出生児体重の減少、motor activity level の低下、脳構造の dimension の変化（脳梁の厚さの減少、尾状部／後頭部の幅の減少）
  - ✓ アセタミプリドの DNT 試験（US-EPA assessment framework 内で実施）が示した所見；出生児体重減少、離乳前生存率の低下、聴覚驚愕反応の低下
- ◆ それゆえ、Panel は2つのネオニコチノイド剤は神経発達と機能に影響を及ぼす可能性があると結論づける。
- ◆ しかし、方法論的な課題のために利用可能な証拠には限界がある。また、母動物毒性を示す用量以下で出生児の神経毒性影響を示すか否かは不明である。

Q2 アセタプリミドとイミダクロプリドは発達神経毒性を適切に評価されているか？

- ◆ これら 2 つのネオニコチノイド剤については、包括的な毒性学的データベースがある。In vivo 毒性試験には、EU regulatory framework の中でこれらの化合物の hazard characterisation のために実施された、急性、亜急性、亜慢性、慢性、変異原性、発がん性、生殖、発生に関する試験が含まれる。しかし、利用可能な DNT 試験には限界がある。
- ◆ アセタミプリドについて実施された DNT 試験では、最も感度の高い DNT エンドポイントとして期待される motor activity や学習・記憶といった重要なエンドポイントを適切に評価できなかった。さらに、児の聴覚性驚愕反応の低下に基づいた NOAEL に関する試験報告書の結論には不確かさがある。全体として、Panel の意見によれば、こ

の研究は裏付けとなる証拠を提供するのみで、アセタミプリドによる DNT の影響と用量反応を明確にするには不十分である。従って、PPR Panel は、特にアセタミプリドについて、DNT の可能性と関連する用量反応関係をより適切に評価するためには、OECD TG 426 に従った質の高い *in vivo* 試験をさらに実施する必要があると結論づけた

- OPPTS 870.6300 (EPA) では不十分という見解

Q3 既存の *health-based guidance values* はアセタプリミドとイミダクロプリドによる発達神経毒性の可能性に対して適切な防御を提供しているか？もしそうでなければ、そのような防御を提供するのに必要な値は何か？

- 利用可能な DNT 試験から得られた指標と、それに対応する NOAELs の設定に関連する不確実性に基づき、Panel は現行の ARfDs はアセタミプリドとイミダクロプリドの発達神経毒性の可能性に対して十分な保護ができない可能性があると考えます。同じ不確実性から、アセタミプリドに信頼できる ADI を設定することはできません。
- PPR Panel は、より保守的なアセタミプリドの NOAEL 2.5 mg/kg bw/日 を出発点として、ADI、ARfD、AOEL をすべて 0.025 mg/kg bw/日 に設定すべきであると勧告する。新しい、より信頼性の高い DNT データが入手できれば、出発点を修正することができる。

Q4 承認されているネオニコチノイドについて、nAChRs の作用機序(Mechanism of action) を明らかにするために更なる調査が必要か？すべてのネオニコチノイド剤について、Kimura-Kuroda ら(2012)の論文で言及されている *in vitro* システムを用いて試験を行うべきか？

- PPR Panel は、アセタミプリドとイミダクロプリドによる潜在的 DNT を完全に理解するためには、神経細胞の分化と成熟における nAChR の役割についてさらなる研究が必要であると考えます。Kimura-Kuroda ら (2012 年) の研究で用いられた *in vitro* システムでは、脳機能のごく限られた側面しかカバーしておらず、その限界から、規制の場における発達神経毒性物質のスクリーニングツールとして用いることは現状では不可能である。中略) 当 Panel は、nAChR を発現する他の脳構造 (海馬、内嗅皮質、基底核、視床) の培養を用いて、神経細胞やグリア細胞の増殖、移動、分化、神経突起の伸長、シナプス形成、ネットワーク形成、髄鞘形成、プログラムされた細胞死などの重要な発達過程を評価できるような研究をさらに行うことを推奨する。
- 本科学的意見で改訂された既存データの総合的評価に基づき、PPR Panel は、*in vitro* 試験は現在のところ *in vivo* DNT 試験の代替にはなり得ないと考えます。また、現在のところ、*health-based reference values* を設定するために用いることができる *in vitro* 試験はない。神経発達過程は複雑であるため、細胞レベルでの適切な評価は不可能で

あり、行動学的な結果は *in vitro* モデルでは評価できない。しかし、*in vitro* 試験は、発達期の神経毒性に関与する細胞／分子メカニズムをよりよく理解できる可能性があるため、動物実験を補完するものとみなすことができる。そのため、*in vitro* 試験を DNT 試験戦略に組み入れることで、メカニズムに関する情報を得たり、スクリーニング／優先順位付けを行ったりすることができる。PPR Panel は、活性物質のデータ要件に関する欧州委員会規則 283/2013 の 5.6.2 項（「発生毒性試験」）に含まれる規定に従って、DNT 試験の提出を義務付けるための明確で一貫した基準を EU レベルで定義することを奨励する。この基準には、物質の発達神経毒性の可能性を評価するために、強健で信頼性が高く、バリデートされた *in vitro* 試験法と *in vivo* 試験ガイドライン 426 を補完する代替法から構成される、統合的で費用対効果の高い段階的試験戦略の開発が含まれる可能性がある。

### **【EFSA 2016】 Peer review of the pesticide risk assessment p9, p13**

#### *Conclusions of the evaluation*

- ◆ アセタミプリドは規則 (EC) No 1272/2008 の規定に基づき、発がん性 カテゴリー 2 に分類することを提案するが、生殖毒性カテゴリー 2 には分類しない。従って、内分泌かく乱性を考慮するためのヒトの健康に関する規則 (EC) No 1107/2009 の付属書 II、ポイント 3.6.5 の暫定規定の条件は満たさない。入手可能なデータと現在の知見 (OECD の概念フレームワーク、EFSA 科学委員会 (2013) で分析) に基づき、アセタミプリドが内分泌かく乱物質である可能性は低いと結論づけた。
- ◆ 1 日摂取許容量 (ADI)、急性参照用量 (ARfD)、作業員暴露許容量 (AOEL)、作業員急性暴露許容量 (AAOEL4) は、ラット発達神経毒性試験 (不確実性係数 (UF) 100) に基づき、1 日あたり 0.025 mg/kg bw である。初回レビューでは、ADI 及び AOEL はラットの 2 年間および多世代試験 (UF 100) に基づき、0.07 mg/kg bw/日、ARfD はラット急性神経毒性試験 (UF 100) に基づき、0.1 mg/kg bw であった (欧州委員会、2004)
- ◆ Pesticides Peer Review Meeting 147 において、哺乳類に対するリスク評価に、神経発達毒性試験の長期エンドポイント (無影響量 (NOEL) 2.5 mg a.s./kg bw /日) を用いることに専門家が合意した。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験 ①	
動物種 (動物数)	SD ラット (26 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 100, 280, 800 ppm (混餌投与) 【Prenatal animals (M/F) : 6.67/8.42, 18.9/23.1, 54.6/66.5 mg/kg/日】 【F1 animals (M/F) : 7.60/9.40, 21.5/27.0, 65.0/87.1 mg/kg/日】
結果の概要	[農薬評価書] 【親動物】 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 800 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雌雄、F1 雄)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雄、F1 雄)</li> <li>➢ 肝細胞肥大 (P 雌、F1 雌)</li> <li>➢ 肝細胞空胞変性、腎石灰化 (F1 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 280 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝細胞肥大 (P 雄、F1 雄)</li> <li>➢ 体重増加抑制 (F1 雌)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雌、F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 100 ppm</li> </ul> 【児動物】 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 800 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ F2 生存率低下 (哺育 0 及び 4 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 100 ppm</li> </ul>
(2) ラット2世代繁殖試験 ②	
動物種 (動物数)	SD ラット (26 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 100, 280, 800 ppm (混餌投与) 【Prenatal animals (M/F) : 0/0, 6.5/7.6, 17.9/21.7, 51.0/60.1mg/kg/日】 【F1 animals(M/F) : 0/0, 7.5/8.4, 21.0/23.8, 63.3/72.6 mg/kg/日】
結果の概要	[農薬評価書] 【親動物】 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 800 ppm</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雄、F1 雌雄)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雄、F1 雌雄)</li> <li>◆ 280 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雄)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 ppm (雄) , 280 ppm (雌)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 800 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 生存児数減少</li> <li>➢ 生後 4 日生存率低下 (F2)</li> <li>➢ 包皮分離遅延、膻開口遅延 (F1)</li> <li>➢ 離乳率低下 (F2)</li> <li>➢ 眼瞼開裂遅延、耳介開展遅延傾向 (F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：280 ppm</li> </ul> <p>[EC 2015b]</p> <p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：280 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 and/or 摂餌量減少 (minimal transient effects)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 ppm (6.5 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量：800 ppm (51 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：800 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ F2 生後生存率の低下、低体重 (F1, F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：280 ppm (17.9 mg/kg/日)</li> </ul> <p>[EPA 2020c]</p> <p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：800 ppm (51.0/60.1 mg/kg/日 in M/F) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：280 ppm (17.9/21.7 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul>
--	---

	<p><b>【生殖毒性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：800 ppm (51.0/60.1 mg/kg/日 in M/F) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Litter weight 減少、pup weight 減少 (出生時)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：280 ppm (17.9/21.7 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul> <p><b>【出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：800 ppm (51.0/60.1 mg/kg/日 in M/F) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重、出生児数減少、生存率及び離乳率の低下、包皮分離及び臍開口の遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：280 ppm (17.9/21.7 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul>
--	---

<b>(3) ラット発生毒性試験</b>	
動物種 (動物数)	CD (SD) ラット (24 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 5, 16, 50 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>[農薬評価書]</p> <p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：16 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 第13肋骨短縮化の頻度増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：16 mg/kg/日</li> </ul> <p>[EC 2015b]</p> <p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、肝重量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：16 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日においても催奇形作用なし</li> <li>◆ 発生毒性に対する無毒性量：50 mg/kg/日</li> </ul>

	<p>[EPA 2020c]</p> <p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、肝重量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：16 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 13肋骨短小の発現頻度増加</li> </ul> </li> <li>◆ 発生毒性に対する無毒性量：16 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（17匹／群）
投与期間	GD 6 - 18
投与量（投与経路）	0, 7.5, 15, 30 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>[農薬評価書]</p> <p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg 日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし、催奇形性なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul> <p>[EC 2015b], [EPA 2020c]</p> <p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用ともになし</li> <li>◆ 発生毒性に対する無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 2.5, 10, 45 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>[農薬評価書]</p> <p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 前肢脱毛、前肢痂皮、鼻周囲の赤色物付着</li> <li>➢ 死亡例 81 例)</li> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生後 0~1 日の生存率の低下</li> <li>➢ 体重増加抑制 (雌雄)</li> <li>➢ 聴覚驚愕反応の低下 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【発達神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>[EC 2015b]</p> <p>【母動物毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 母動物死亡例 (1 例)、体重増加抑制及び摂餌量減少：45 mg/kg/日</li> </ul> <p>【F1 発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生後初期の死亡、離乳後の低体重：45 mg/kg/日</li> <li>◆ Deficits in auditory startle response (F1 males and females)：45 mg/kg/日</li> <li>◆ その他の FOB 項目、neuropathology, brain morphometry には影響なし</li> <li>◆ 母動物毒性、発生毒性及び発達神経毒性に対する無毒性量：10 mg/kg/日</li> <li>◆ RMS は無毒性量として 2.5 mg/kg//日を提案</li> </ul> <p>[EPA 2020c]</p> <p>【母動物】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖項目に影響なし</li> <li>◆ 最小中毒量：45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少及び体重増加抑制（妊娠期間中のみ）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Maximum auditory startle response 低下（雄 PND 20, PND 60）、体重減少、体重増加抑制、生存率の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 10 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 30, 100 mg/kg
結果の概要	<p>[農薬評価書]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦、落ち着きのなさ</li> <li>➢ 円背位、接触時の冷感（雌）</li> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 30 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 自発運動量低下（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg（雄）、30 mg/kg（雌）</li> </ul> <p>[EC 2015b]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Clinical signs (behavioural changes in both sexes)及び locomotor activity の低下（投与日）：100 mg/kg/日, 30 mg/kg/日（雄）</li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>[EPA 2020c]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ locomotor activity の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

## (7) ラット 90 日間亜急性毒性試験

動物種（動物数）	SD ラット（10 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 50, 100, 200, 800, 1,600 ppm（混餌投与） 【M/F: 0/0, 3.1/3.7, 6.0/7.2, 12.4/14.6, 50.8/56.0, 99.9/117 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 1,600 ppm<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 食餌効率低下</li><li>➢ T.Chol 増加（雄）</li></ul></li><li>◆ 800 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 体重増加抑制、FC 減少</li><li>➢ 肝比重量増加</li><li>➢ 小葉中心性肝細胞肥大</li></ul></li><li>◆ 無毒性量：200 ppm（雄：12.4 mg/kg/日、雌：14.6 mg/kg/日）</li></ul>

## クロチアニジン

**農薬の概要**

- 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤
- 作用機序：昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に作用して殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（30 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 150, 500, 2,500 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 9.8/11.5, 31.2/36.8, 163/189 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 10.7/12.2, 34.3/39.0, 196/237 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制：(P 雄、F1 雌雄)</li> </ul> </li> <li>• 500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制：(P 雌)</li> </ul> </li> <li>• 無毒性量（雌雄）：150 ppm (P 雄; 9.8 mg/kg/日, P 雌; 11.5 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>• 無毒性量：2,500 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 膣開口遅延（F1 雌）</li> <li>➢ 体重低下（F2 雌雄）</li> </ul> </li> <li>• 500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1 雌雄）</li> <li>➢ 包皮分離遅延（F1 雄）</li> </ul> </li> </ul>

	◆ 無毒性量：150 ppm（F1雄；10.7 mg/kg/日, F1雌；12.2 mg/kg/日）
--	--

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 19
投与量（投与経路）	0, 10, 40, 125 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与に起因した変化なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：125 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 23 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 28
投与量（投与経路）	0, 10, 25, 75, 100 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産（妊娠 20～28 日）</li> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 14～29 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 75 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 / 切迫と殺</li> <li>➢ 排便減少（妊娠 13～29 日）、着色尿増加（妊娠 10～29 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重（雌雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 75 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 骨化遅延</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 0 - LD 22 （56 日間）
投与量（投与経路）	0, 150, 500, 1,750 ppm（混餌投与） 【妊娠期間 / 哺育期間：12.9/27.3, 42.9/90.0, 142/299 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,750 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 0～3 日、哺育 4 から 7 日）</li> <li>➢ 摂餌量減少（妊娠期間、哺育期間）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：500 ppm（妊娠；42.9 mg/kg/日、哺育；90.0 mg/kg/日）</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,750 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡例（雄；2 例、雌；3 例）</li> <li>➢ 運動回数及び運動時間の減少（雄）</li> <li>➢ 自発運動量減少（雌；生後 22 日、62 日）</li> <li>➢ 聴覚性驚愕反応低下（雌；生後 23 日）</li> <li>➢ 脳の形態計測（雌） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度増加、小脳顆粒層の厚みの低下（生後 12 日）</li> <li>◇ 海馬歯状回及び尾状核皮殻の厚みの減少（生後 83～87 日）</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>⇒ これらの変化は軽度で連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的意義のある変化ではないと考察。</li> <li>◆ 500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（哺育中）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：150 ppm（妊娠；12.9 mg/kg/日、哺育；27.3 mg/kg/日）</li> </ul>

(5) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌雄各 12 匹 / 群）
投与経路	経口投与（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量	0, 100, 200, 400 mg/kg

結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦、活動性低下、運動失調、瞳孔ピンポイント化</li> <li>➢ 鼻部及び口部の着色並びに被毛の汚れ（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 200 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体温低下</li> <li>➢ 自発運動量減少（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 100 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 自発運動量減少（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：100 mg/kg 未満</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：100 mg/kg</li> </ul>
-------	---

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雄 12 匹 / 群）
投与経路	経口投与（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量	0, 20, 40, 60 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 60 mg/kg 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 投与に関連した影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：60 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（15 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 150, 500, 3,000 ppm（混餌投与） 【M/F: 9.0/10.9, 27.9/34.0, 202/254 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 3,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 脾色素沈着（雄）</li> <li>➢ 肝組織における <i>N</i>-Demeth, <i>O</i>-Demeth, PROD 及び EROD の増加（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：500 ppm（雄；27.9 mg/kg/日、雌；34.0 mg/kg/日）</li> </ul>

## ③ジノテフラン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤（テトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤）
- ◆ 作用機序：ニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合親和性は低いにもかかわらず、電気生理的にはアゴニスト作用を示す特徴を有する。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（30 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 200, 2,000, 20,000 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 16.2/18.4, 164/190, 1,690/1,840 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 21.4/21.9, 210/220, 2,170/2,230 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 摂餌量減少（P 雌, F1 雌雄）</li> <li>➢ 下垂体絶対及び比重量減少（P 雌）</li> <li>➢ 胸腺絶対及び比重量減少（P 雌, F1 雌）</li> <li>➢ 心絶対及び比重量減少（F1 雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：2,000 ppm（P 雄; 164 mg/kg/日, P 雌; 190 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量：20,000 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 脾絶対及び比重量減少（F1 雌, F2 雌）</li> </ul> </li> </ul>

	◆ 無毒性量：2,000 ppm (F1 雄；210 mg/kg/日, F1 雌；220 mg/kg/日)
--	---

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 24 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 100, 300, 1,000 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：300 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与に起因した変化なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1,000 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 22 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 52, 125, 300 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の紅潮、振戦</li> <li>➢ 摂餌量減少 (妊娠 7~8 日以降)、飲水量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 125 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (妊娠 8 日以降)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：52 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与に起因した変化なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：300 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	日本白色種ウサギ (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 27
投与量 (投与経路)	0, 60, 175, 500 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (1 例、妊娠 27 日)</li> <li>➢ 早産 (3 例)、呼吸促拍 (妊娠 6 及び 7 日)、糞量減少/無敗糞、無排尿</li> <li>➢ 体重減少 (妊娠 6~9 日以降)、摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降)、飲水量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 175 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与に起因した変化なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 500 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 0 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 1,000, 3,000, 10,000 ppm (混餌投与) <b>【(妊娠期間) : 79.4, 237, 784 mg/kg/日】</b> <b>【(哺育期間 0-13/0/21) : 158/188, 501/576, 1,640/1,930 mg/kg/日】</b>
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (妊娠 6~9 日、6~20 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 3,000 ppm (237 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10,000 ppm 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 10,000 ppm (784 mg/kg/日)</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌雄各 10 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	0, 325, 750, 1,500 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,500 mg/kg 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄) : 1,500 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (10 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 500, 5,000, 25,000, 50,000 ppm (混餌投与) (M/F: 34/38, 336/384, 1,620/1,870, 3,160/3,620 mg/kg/日)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25,000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 5,000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 5,000 ppm (336 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 500 ppm (38 mg/kg/日)</li> </ul>

## ④イミダクロプリド

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用により殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EC 2006b の記載及び農薬評価書に基づく】。

**【EC 2006b】****ARfD の設定**

- ◆ ラットの急性神経毒性試験：NOAEL 42 mg/kg/日， LOAEL 151 mg/kg/日
- ◆ イヌの 28 日、90 日及び 1 年の毒性試験：NOAEL 40 mg/kg/日 (overall NOAEL for tremors), LOAEL 70-80 mg/kg/日
- ◆ もっとも低い NOAEL は、ラット（急性神経毒性試験）及びイヌ（90 日間試験の acute effect）での約 40 mg/kg/日である。
- ◆ 安全係数 100 が適切と判断した。
- ◆ ARfD = 40 mg/kg/日 / 100 = 0.4 mg/kg/日

**【EFSA 2013】 SUMMARY p3-4**

Q1 科学文献と承認のために提出された毒物学的書類の両方にある入手可能なデータに基づくと、アセタミプリドとイミダクロプリドは発生神経毒性作用を示すか？

- ◆ 入手可能なデータに基づいて、PPR パネルは、アセタミプリドとイミダクロプリドの両方が DNT の可能性を示す何らかの兆候を示していると結論付けている。
  - イミダプリド：（ EU および米国 EPA） reported decreased pup body weights, reduced motor activity level and changes in dimensions of brain structures (reduction in the thickness of corpus callosum and a decreased width of caudate/putamen).
  - アセタミプリド（ US-EPA 評価） decreased pup body weights, reduced pup pre-weaning survival and decreased maximum auditory startle response.
- ◆ 2 つのネオニコチノイド化合物がニューロンの発達と機能に影響を与える可能性がある結論付けている。しかし、方法論上の問題と、母動物毒性を引き起こす用量以下で児動物への神経毒性が発現したか否かの不確実性により、入手可能な証拠には限界がある。

Q2 アセタミプリドとイミダクロプリドは発達神経毒性について適切に評価されているか？

評価されていない場合、さらにどのような情報が必要か？

- ◆ これら 2 つのネオニコチノイドについては、包括的な毒物学的データベースが利用可能である。毒性学的 *in vivo* 研究には、EU 規制の枠組み内でこれらの化合物の危険性を特徴付けるために実施される、急性、亜急性、亜慢性、慢性、変異原性、発がん性、生殖および発生に関する研究が含まれる。ただし、入手可能な DNT 研究では限界が示されている。イミダクロプリドに関する DNT 試験には、用量反応の確実な特徴付けには十分ではない可能性のあるデータが含まれていた（脳構造の寸法の変化について）。

Q3 既存の健康に基づくガイダンス値は、アセタミプリドとイミダクロプリドの潜在的な発達神経毒性に対する適切な保護を提供するか？ そうでない場合、そのような保護を提供するにはどのような値が必要か？

- ◆
- ◆ 利用可能な DNT 研究によって提供された兆候と、対応する NOAEL の確立における関連する不確実性に基づいて、パネルは、現在の ARfD はアセタミプリドとイミダクロプリドの発生の可能性のある神経毒性に対して十分な防御効果が得られない可能性があると考えている。
- ◆ しかし、イミダクロプリドに設定された ADI は、発達中の神経系に対する潜在的な悪影響に対して適切な保護を提供します。したがって、既存の毒性データに基づいて、より保守的な基準値が提案されている。
- ◆ イミダクロプリドの現行の ARfD および AOEL は、この活性物質の潜在的な発達神経毒性に対して十分な防御力を備えていない可能性があるため、パネルはまた、これらの基準値を保守的に ADI と同じレベル（1 日あたり 0.06 mg/kg 体重）まで下げることがを推奨している。

Q4 承認されたネオニコチノイド薬は、nAChR の作用機序を解明するためにさらなる研究が必要か？ すべてのネオニコチノイドは、Kimura-Kuroda et al.の出版物で言及されている *in vitro* システムを使用してテストする必要がある。

- ◆
- ◆ PPR パネルは、アセタミプリドとイミダクロプリドによって誘発される潜在的な DNT を完全に理解するために、神経細胞の分化と成熟における nAChR の役割についてさらなる研究が必要であると考えています。木村-黒田らの研究で使用された *in vitro* システム。(2012) は、脳機能の非常に限られた側面のみをカバーしており、その制限により、現在、規制分野で発生神経毒性物質をスクリーニングするためのツールとして使用することができない。
- ◆ 委員会は、神経細胞およびグリアの増殖、遊走、分化、神経突起伸長などの重要な発達プロセスが行われる nAChR も発現する他の脳構造（海馬、嗅内皮質、大脳基底核または視床）の培養を用いてさらなる研究を行うべきであると推奨している。シナプス形

成、ネットワーク形成、髄鞘形成、およびプログラムされた細胞死を評価することができる。

- ◆ 本科学的意見で改訂された既存データの総合的評価に基づき、PPR Panel は、*in vitro* 試験は現在のところ *in vivo* DNT 試験の代替にはなり得ないと考える。また、現在までのところ、**health-based reference values** を設定するために用いることができる *in vitro* 試験はない。神経発達過程は複雑であるため、細胞レベルでの適切な評価は不可能であり、行動学的な結果は *in vitro* モデルでは評価できない。しかし、*in vitro* 試験は、発達期の神経毒性に関与する細胞／分子メカニズムをよりよく理解できる可能性があるため、動物実験を補完するものとみなすことができる。そのため、*in vitro* 試験を DNT 試験戦略に組み入れることで、メカニズムに関する情報を得たり、スクリーニング／優先順位付けを行ったりすることができる。PPR Panel は、活性物質のデータ要件に関する欧州委員会規則 283/2013 の 5.6.2 項（「発生毒性試験」）に含まれる規定に従って、DNT 試験の提出を義務付けるための明確で一貫した基準を EU レベルで定義することを奨励する。この基準には、物質の発達神経毒性の可能性を評価するために、強健で信頼性が高く、バリデートされた *in vitro* 試験法と *in vivo* 試験ガイドライン 426 を補完する代替法から構成される、統合的で費用対効果の高い段階的試験戦略の開発が含まれる可能性がある。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (26 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 100, 250, 700 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 8.08/8.83 mg/kg/日, 20.1/22.1 mg/kg/日, 56.5/62.8 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 8.00/9.00 mg/kg/日, 20.6/23.6 mg/kg/日, 59.1/63.3 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 700 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：250 ppm</li> <li>◆ 生殖毒性に対する無毒性量：700 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 700 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (離乳前)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：250 ppm</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 10, 30, 100 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日 【EC 2006b では 30 mg/kg/日】</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 波状肋骨の増加【農薬評価書では背景データ同程度で投与の影響ではないと判断】</li> <li>➢ 化骨不全の頻度増加</li> </ul> </li> <li>◆ 催奇形作用はなし</li> </ul>

	◆ 無毒性量：30 mg/kg/日
--	-------------------

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	チンチラウサギ (雌 16 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 8, 24, 72 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 72 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 2 例死亡 (妊娠 18 及び 19 日)</li> <li>➢ 流産 (1 例)、全胚吸収 (2 例)</li> </ul> </li> <li>◆ 24 mg/kg/日以上</li> <li>◆ 体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>◆ 無毒性量：8 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 72 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 着床数及び胎児数の減少 (母体毒性に起因)</li> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 骨格異常 (胸骨分節左右非対称、癒合等) の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：24 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 0 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 100, 250, 750 ppm (混餌投与) 【妊娠期/哺育期 8.0-8.3/12.8-19.5, 19.4-19.7/30.0-45.4, 54.7-58.4/80.4-155 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少 (妊娠期間、哺育期間)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：250 ppm (19.4 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (哺育期、離乳後飼育期)、</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 運動能及び移動運動能の低下（雄：生後 17 日、雌：21 日） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 生後 60 日ではいずれも影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：250 ppm (19.4 mg/kg/日)</li> <li>◆ 発達神経毒性は認められなかった。</li> </ul>
--	---

(5) ラット発達神経毒性試験 【EC 2006b の記載に基づく】	
動物種（動物数）	Wistar ラット（不明）
投与期間	GD 0 - LD 21
投与量（投与経路）	0, 95.5, 227, 691 ppm（混餌投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 一過性の摂餌量減少：691 ppm 群</li> <li>◆ 母動物毒性に対する無毒性量：691 ppm (56 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 体重増加抑制（離乳前）、motor/locomotor activity（離乳前）の低下：691 ppm（～80 mg/kg/日）</li> <li>◆ 出生児の一般毒性に対する無毒性量：227 ppm（～30 mg/kg/日）</li> <li>◆ 出生児の神経毒性に対する無毒性量：691 ppm（～80 mg/kg/日）</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験（雌雄各 12～18 匹/群）	
動物種（動物数）	SD ラット
投与経路	経口投与
投与量	0, 20（雌のみ）, 42, 151, 307 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 307 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡例</li> </ul> </li> <li>◆ 151 mg/kg 以上雄、307 mg/kg 雌 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦、反応性の増加、歩行失調、活動性低下および FOB</li> </ul> </li> <li>◆ 151 mg/kg 以上雌雄 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 運動能の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 神経毒性所見：151 及び 307 mg/kg 群 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Motor/ locomotor activity (males) の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 一般毒性に対する無毒性量：42 mg/kg</li> <li>◆ 神経毒性に対する無毒性量：42 mg/kg</li> <li>◆ 臨床症状、神経行動学的影響はイミダクロプリドのニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト作用と関連したものと考えられた。</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (10 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 150, 600, 2,400 ppm (混餌投与) 【M/F: 0/0, 14.0/20.3, 60.9/83.3, 300/422 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,400 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (雌)</li> <li>➢ TPT 延長</li> <li>➢ TP、Alb 減少</li> <li>➢ TG, T.Chol 減少 (雄)</li> <li>➢ 肝円形細胞浸潤、肝単細胞壊死 (雄)</li> <li>➢ 肝細胞質変化及び核の肥大 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 600 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (雄)</li> <li>➢ 肝比重量増加</li> <li>➢ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 150 ppm (14.0 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 600 ppm (83.3 mg/kg/日)</li> </ul>

## ⑤チアクロプリド

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫において中枢神経シナプス後膜のニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合し、ナトリウムチャンネルを開放し続け、神経細胞に連続的な異常興奮を起こすことにより、殺虫作用を発現する。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（30 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 50, 300, 600 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 3.5/4.2, 21/26, 41/51 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 4.2/4.1, 26/25, 53/51 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 600 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制：（P 雌、F1 雌雄）</li> <li>➢ 甲状腺絶対及び比重量増加（P 雄）</li> <li>➢ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（P 雄、F1 雄）</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加（P 雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡／切迫と殺（難産）（P 雌）</li> <li>➢ 甲状腺絶対及び比重量増加（P 雌）</li> <li>➢ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（P 雌、F1 雌）</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加（P 雄、F1 雌）</li> <li>➢ 肝細胞肥大</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：50 ppm（P 雄; 3.5 mg/kg/日, P 雌; 4.2 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：600 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 600 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1, F2）</li> <li>➢ 出生時生存率低下（F1, F2）</li> </ul> </li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F2）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 ppm（F1 雄；4.2 mg/kg/日, F1 雌；4.1 mg/kg/日）</li> </ul>
--	--

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 28 匹／群）
投与期間	GD 6 - 19
投与量（投与経路）	0, 2, 10, 50 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/day</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 後期吸収胚数増加</li> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 四肢骨形成異常（上腕骨、橈骨、肩甲骨）の増加</li> <li>➢ 骨格変異（波状肋骨、第3胸骨分節非対称）の発生頻度増加</li> <li>➢ 骨化遅延（第5遠位指節骨未骨化、第3胸骨分節、泉門拡張）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 24 匹／群）
投与期間	GD 6 - 28
投与量（投与経路）	0, 2, 10, 45 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産（妊娠 20～28 日）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 14～29 日）</li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡／切迫と殺</li> <li>➢ 排便減少（妊娠 13～29 日）、着色尿増加（妊娠 10～29 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 着床後死胚率増加</li> <li>➢ 骨化遅延（第 5 中節骨、中手骨、踵骨、第 1 頸椎、舌骨）</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> <li>◆ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 無毒性量：2 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 0 - LD 22（56 日間）
投与量（投与経路）	0, 50, 300, 500 ppm（混餌投与） 【妊娠期：4.4, 25.6, 40.8 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 2 日以降）</li> <li>➢ 摂餌量減少（妊娠 0～6 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：500 ppm（妊娠；42.9 mg/kg/日、哺育；90.0 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切歯の配列異常（雄）</li> <li>➢ 紅涙（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 包皮分離遅延（雄）</li> <li>➢ 膣開口遅延（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 ppm（4.4 mg/kg/日）</li> </ul>

(5) ラット急性神経毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	Fischer ラット (12 匹/性/群)
投与経路	経口投与 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量	0, 22, 53, 109 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 109 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 運動失調、接触無関心、被毛の汚れ、立ち直り反応失調、体温低下</li> <li>➢ 運動能低下 (雄)、瞳孔拡大 (雄)、運動能及び移動運動能低下 (雄)</li> <li>➢ 眼瞼下垂 (雌)、座位・横臥・伏臥嗜好 (雌)、不活発 (雌)、立ち上がり回数低下 (雌)、接触反応低下 (雌)、尾ピンチ反応低下 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 53 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦、接近反応低下</li> <li>➢ 瞳孔拡大 (雌)、運動能低下 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 22 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 眼瞼下垂 (雄)</li> <li>➢ 移動運動能低下 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄) : 22 mg/kg 未満</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	Fischer ラット (12 匹/雄/群)
投与経路	経口投与 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量	0, 3.1, 11 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 11 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 運動能及び移動運動能の低下 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 11 mg/kg</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 3.1 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (10 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 25, 100, 400, 1,600 ppm (混餌投与) 【M/F: 1.9/2.0, 7.3/7.6, 28.6/35.6, 123/161 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,600 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>➢ 脾マクロファージ活性増加</li> <li>➢ 一過性蒼白・腹部膨満・斜頸・呼吸困難・眼瞼半閉鎖 (雄)</li> <li>➢ Chol 増加 (雄)</li> <li>➢ 甲状腺絶対及び比重量増加 (雄)</li> <li>➢ TG 上昇・TP 増加 (雌)</li> <li>➢ 尿量減少 (雌)</li> <li>➢ 肝細胞肥大 (雌)</li> <li>➢ 肝細胞質変化 (微細な顆粒状又は小胞の構造) (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 400 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ TP 増加 (雄)</li> <li>➢ 肝細胞肥大 (雄)</li> <li>➢ 肝細胞質変化 (微細な顆粒状又は小胞の構造) (雄)</li> <li>➢ Chol 増加 (雌)</li> </ul> </li> </ul> <p>【肝薬物代謝酵素系及び甲状腺ホルモンへの影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,600 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ EROD の増加 (雄)</li> <li>➢ T3 及び T4 増加 (雄)</li> <li>➢ O-DEM の増加・低下 (回復期) (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 400 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ECOD, ALD, EH, GST, UDPGT 増加 (雌雄)</li> <li>➢ N-DEM の増加 (雌雄)</li> <li>➢ O-DEM の増加 (雄)</li> <li>➢ EROD の増加 (雌)</li> <li>➢ P450 増加 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ P450 増加 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄) : 100 ppm (雄 ; 7.3 mg/kg/日、雌 ; 7.6 mg/kg/日)</li> </ul>

## チアメトキサム

### 農薬の概要

- 用途：ネオニコチノイド系殺虫剤
- 作用機序：昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に作用して殺虫活性を示す。

### 動物試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EPA 2011 及び農薬評価書に基づく】。

【EPA 2011】4.4 *Safety Factor for Infant and Children (FQPA Safety Factor)* p19

- HED はさらに、乳児と子供を保護するための 10 倍の FQPA 安全係数を 1 倍に下げることが推奨している。発生毒性研究では、子宮内でのチアメトキサムへの曝露に対するラットまたはウサギの胎児の感受性の増加に関する定量的または定性的な証拠はない。発生毒性に対する NOAEL は母動物毒性に対する NOAEL 以上である。ラットでの DNT 試験では、定量的な感受性の増加を示す証拠はない。
- どちらの二世世代繁殖試験でも雄の出生児の量的感受性が増加するという証拠はあるが、これらの試験では NOAEL と LOAEL が確立されており、HED はリスク評価の基礎として F1 出生児の精巣への影響に対する NOAEL を選択した。HED は、リスク評価のために選択された NOAEL が、毒性データベースで観察された最も感受性の高いサブグループ（出生児）に対する最も感受性の高い影響（精巣）を防ぐものであると確信している。さらに、リスク評価のために選択された NOAEL は、副腎、甲状腺、精巣、卵巣における投与に関連した変化を含む、データベースで観察されたすべての毒性影響を防ぐことができる。したがって、HED は FQPA の安全係数を 1 倍に下げると考えている。

#### 4.4.2 *Evidence of Neurotoxicity* p20

- 発達神経毒性試験では、298.7 mg/kg/日まで暴露された母動物には神経毒性を示す証拠はなかった。この用量は体重増加抑制と摂餌量の減少が認められていた。298.7 mg/kg/日の量に曝露された出生児では、脳の絶対重量とサイズに大幅な減少が認められた（つまり、12 日目の雄では小脳の長さや幅が小さくなり、12 日目の雄ではレベル 3~5 の測定値が大幅に減少した。63 日目の雄のレベル 4~5 の測定値と雌のレベル 4~5)。

#### 4.5 *Toxicity Endpoint and Point of Departure Selections* p22

*Acute Reference Dose (aRfD) – Females age 13-49*

*Study Selected: Developmental Neurotoxicity Study – rat*

- ◆ 急性参照用量(*aRfD*)設定のための用量及びエンドポイント：発生毒性に対する無毒性量 = 34.5 mg/kg/日（最小中毒量 = 298.7 mg/kg/日；雄出生児の性成熟の遅延、脳形態計測値の減少に基づく）

*Comments on Study/Endpoint/Uncertainty Factors:*

- ◆ 選択されたエンドポイントは 1 回の曝露後に発現すると推定され、子供を含むすべての集団に関連する可能性がある。 エンドポイントは、最も感受性の高い部分母集団（出生児）における最も感受性の高い影響に基づいている。 毒物学的影響は出生児に発現したが、これらの影響が出生前または出生後の投与に起因するかは不明であるため、エンドポイントはすべての集団に関連しており、保護的であると考えられる。 種間の外挿（10 倍）および種内の変動（10 倍）を考慮して、100 の UF が適用された。
- ◆ 急性参照用量（Acute *RfD*） = 34.5 mg/kg/日（NOAEL） / 100（UF） = 0.35 mg/kg/日

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種(動物数)	SDラット(30匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量(投与経路)	0, 10, 30, 1,000, 2,500 ppm(混餌投与) P世代【M/F: 0/0, 0.61/0.8, 1.84/2.37, 63.3/76.2, 158/202 mg/kg/日】 F1世代【M/F: 0/0, 0.69/0.88, 2.07/2.63, 68.9/88.2, 181/236 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、脾比重量増加、心比重量増加、肝比重量増加、尿細管円柱(F0雄)</li> <li>➢ 体重増加抑制、脾比重量増加、肝比重量増加、精巣絶対重量減少、尿細管円柱(F1雄)</li> <li>➢ 体重増加抑制(F1雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 1,000 ppm以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 尿細管硝子滴沈着:(P雄, F1雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量(雄): 30 ppm (F0; 1.84 mg/kg/日, F1; 2.07 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量(雌): 1,000 ppm (F0; 76.2 mg/kg/日, F1; 88.2 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【生殖毒性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量: 2,500 ppm</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制(F1雌雄、F2雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 1,000 ppm以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制(F2雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 30 ppm ((F0雄; 1.84 mg/kg/日, F0雌; 2.37 mg/kg/日, F1雄; 2.07 mg/kg/日, F1雌; 2.63 mg/kg/日)</li> </ul>

(2) ラット 2 世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (26 匹 / 性 / 群)
投与期間	ガイドラインに準拠 (精子検査及び精巣の病理組織学的検査の詳細検討を目的)
投与量 (投与経路)	0, 20, 50, 1,000, 2,500 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 0/0, 1.2/1.7, 3.0/4.3, 61.7/84.4, 156/209 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 0/0, 1.5/2.1, 3.7/5.6, 74.8/110, 192/277 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、腎補正重量増加、腎臓 (尿細管上皮硝子滴沈着、好酸性硝子円柱、皮髄境界部に好酸性顆粒状円柱を伴う尿細管拡張 (P 雄))</li> <li>➢ 肝及び脾補正重量増加、精巣 (胚細胞の消失 / 崩壊、セルトリ細胞の空砲化)、腎臓 (皮髄境界部に好酸性顆粒状円柱を伴う尿細管拡張、間質の単核細胞浸潤 (F1 雄))</li> </ul> </li> <li>◆ 1,000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 腎臓: 尿細管上皮硝子滴沈着、好酸性硝子円柱、尿細管好塩基性化 (F1 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量 (雄): 1,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 尿細管上皮硝子滴沈着等 (F1 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量 (雌): 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ F1 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄): 50 ppm (P; 3.0 mg/kg/日、F1; 3.7 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌): 1,000 ppm (P; 84.4 mg/kg/日、F1; 110 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【生殖毒性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量: 2,500 ppm</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,500 ppm 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ いずれの世代でも毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 2500 ppm (P 雄; 156 mg/kg/日、P 雌; 209 mg/kg/日、F1 雄; 192 mg/kg/日、F1 雌; 277 mg/kg/日)</li> </ul>

## (3) ラット発生毒性試験

動物種（動物数）	SD ラット（雌 24 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15（ガイドラインに準拠）
投与量（投与経路）	0, 5, 30, 200, 750 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 一過性の活動低下及び立毛、体重減少 / 増加抑制、摂餌量減少、カーカス重量の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 200 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制及び摂餌量減少（投与前半）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重（雌雄）、骨化遅延、第 13 肋骨短小</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：200 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	ロシアンウサギ（雌 19 匹 / 群）
投与期間	GD 7 - 19
投与量（投与経路）	0, 5, 15, 50, 150 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 150 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 会陰部または膣に血液様分泌物、体重減少、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少、体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 150 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重（雌雄）、骨化遅延（胸骨分節、指節骨）</li> </ul> </li> <li>◆ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 無毒性量：50 mg/kg/日</li> </ul>

## (5) ラット発達神経毒性試験

動物種（動物数）	ラット（雌 30 匹 / 群）
投与期間	GD 7 - LD 22
投与量（投与経路）	0, 50, 400, 4,000 ppm（混餌投与） 【妊娠期 GD7-22：0, 4.3, 34.5, 299 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：400 ppm（34.5 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 出生時低体重、継続的な低体重：</li> <li>➢ 脳の形態計測（生後 12 日） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 小脳の錐体前裂・分子層の厚さ及び小脳の幅の低値：4,000 ppm 雄 ⇒ 分子層の厚さの低値は、内及び外顆粒層に変化なし、山頂前裂には変化なし：投与による変化ではない可能性が高いと考察。小脳の幅に低値は、低体重による二次的な影響の可能性が高いと考察</li> </ul> </li> <li>➢ 脳の形態計測（生後 63 日） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 背側皮質の厚さの低値、視床及び皮質全体の幅の低値、海馬全体の幅に低値：4,000 ppm 雌雄 ⇒ 背側皮質の低値は、対照群の値が背景データの上限を超えていたためによるものと考察し、投与の影響ではない可能性が高いと判断。脳の形態計測では複数の部位で低値であったが、脳および神経系の病理組織学的検査で異常がないこと、行動・機能検査で投与の影響がないこと、低体重であることを勘案して、発達神経毒性を示すものではなく、体重低値による二次的な影響の可能性が高いと考察。</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：400 ppm（34.5 mg/kg/日）</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹 / 性 / 群）
投与経路	経口投与（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量	0, 100, 500, 1,500 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1500 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、体緊張の異常、歩行始動潜時延長、振戦、覚醒状態の低下、立ち上がり回数減</li> <li>➢ 死亡（雌）、流涙（雌）、呼吸異常（雌）、うずくまり姿勢（雌）、着地開脚幅減少（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 500 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 眼瞼閉鎖、正向反射への影響、直腸体温の低下、自発運動量減少</li> <li>➢ 呼吸異常（雄）、呼吸異常（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：100 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 25, 250, 1,250, 2,500, 5,000 ppm（混餌投与） 【M/F: 1.74/1.88, 17.6/19.2, 84.9/92.5, 168/182, 329/359 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RBC 増加、HDW 低下、PLT 増加傾向（雄）</li> <li>➢ BUN、Chol 及びカルシウム増加（雄）</li> <li>➢ 肝、腎、副腎比重量増加（雄）</li> <li>➢ 好塩基性尿細管増加（雄）</li> <li>➢ 心、脾比重量増加（雄）</li> <li>➢ 精巣絶対重量減少（雄）</li> <li>➢ Hb、Ht 及び Mon 増加（雌）</li> <li>➢ 肝細胞肥大（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 2,500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ナトリウム低下、無機リン増加（雄）</li> <li>➢ 肝細胞肥大（雄）</li> <li>➢ 尿細管急性病変（雄）</li> <li>➢ 尿細管慢性病変（雌）</li> <li>➢ 肝リンパ球組織球浸潤</li> <li>➢ 単球比増加（雌）</li> <li>➢ Glob 増加、ナトリウム及びクロール減少（雌）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 尿細管慢性病変（雌）</li><li>➤ 副腎皮質細胞脂肪化（雌）</li><li>◆ 1,250 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 体重増加抑制、FC 減少（雄）</li><li>➤ Cre 増加、Glu 及びクロール減少</li><li>➤ 尿細管硝子滴沈着（雄）</li><li>➤ 尿細管慢性病変（雄）</li></ul></li><li>◆ 無毒性量（雄）：250 ppm（17.6 mg/kg/日）</li><li>◆ 無毒性量（雌）：1,250 ppm（92.5 mg/kg/日）</li></ul>
--	--

## スルホキサフロル

### 農薬の概要

- ◆ 用途：スルホキシミン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：ニコチン性アセチルコリン受容体を阻害して殺虫効果を示す。

### 動物試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EPA 2019a の記載及び農薬評価書に基づく】。

#### 【EPA 2019a】4.1 ラットにおける胎児移行、乳汁移行 (p15)

- ◆ ラットの2世代繁殖試験において、分娩後4日の母動物及び出生児の血清中濃度を測定
- ◆ ラットの交換乳母哺育試験、発生毒性試験
  - ◇ 妊娠21日の母動物、胎児の血中濃度は同等
  - ◇ ウサギの発生毒性試験でも同様な結果
    - ⇒ スルホキサフロルは容易に胎盤を通過することが示唆された
- ◆ ラット交換乳母哺育試験で乳汁移行性を測定
  - ◇ 哺育0日での乳汁中の濃度は、血中の約半分
- ◆ ラットの2世代繁殖試験では乳汁中の濃度は測定しなかったが、出生児の血漿中濃度は母動物の約30%で、授乳中の移行は減少している。
- ◆ ヤギを用いた代謝試験
  - ◇ 乳汁中の濃度は飼料中の2%未満
    - ⇒ 乳汁移行は、ヤギで2%、ラットで50%の範囲
- ◆ これらの試験から以下のことが示唆されている。
  - 胎児中の血中濃度は、妊娠期間中の母動物と同程度である。
  - しかし、分娩後は乳汁移行は制限されており、出生児の乳汁を介した曝露量は母動物より2~3倍低い。

#### 【EPA2019a】4.3.1 発生及び生殖への影響 (p17)

- ◆ 発生毒性 / 出生児毒性（骨格異常及び新生児死亡）はラットでのみ認められている。
- ◆ 骨格異常、前肢の屈曲、鎖骨回旋、後肢の回旋は、子宮内の筋肉 nAChR の agonism による骨格筋の収縮の結果と考えられる。
- ◆ 同様に、横隔膜筋の収縮が新生児の呼吸を阻害した結果、死亡率の増加につながったと考えられる。
- ◆ 骨格異常は、発生毒性試験、繁殖試験の高用量で認められ、新生児の生存率の低下は、繁殖試験、発達神経毒性試験で一貫して認められた。
- ◆ これらの発生毒性（影響）はウサギでは認められていない。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種(動物数)	CDラット(27匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量(投与経路)	0, 25, 100, 400 ppm(混餌投与) P世代【M/F: 1.52/1.91, 6.07/7.82, 24.6/30.5 mg/kg/日】 F1世代【M/F: 1.74/2.11, 6.86/8.39, 28.1/34.3 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量: 24.6/30.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児生存率の低下(ca.2-5%)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 6.07/7.82 mg/kg/日</li> </ul> <p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm(P雄、F1雄) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大(色素沈着を伴う)、多巣性肝細胞壊死</li> <li>➢ 雌動物(P、F1世代とも)には毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量(雄): 400 ppm(24.6/30.5 mg/kg/日) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 病理組織学的所見を伴う肝重量の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量(雄): 100 ppm(6.07/7.82 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量(雌): 400 ppm(24.6/30.5 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 包皮分離遅延(F1)</li> <li>➢ 生児出産率低下、哺育1及び4日生存率低下(F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量: 400 ppm(24.6/30.5 mg/kg/日) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児生存率の低下、F1雄の包皮分離(春機発動期)の軽度遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 100 ppm(6.07/7.82 mg/kg/日)</li> </ul>

(2) ラット繁殖試験の予備試験	
動物種	CD ラット
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 100, 500, 1,000 ppm（混餌投与） 【 8.12, 39.5, 78.2 mg/kg/日 】
結果の概要	<p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：39.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児生存率の低下</li> <li>➢ 生後4日生存率 81.2%（対照群；95.4%）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：8.12 mg/kg/日</li> </ul> <p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：78.2 mg/kg/日を超える用量 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 下記の所見が 500 及び 1000 ppm 群でみられたが、いずれも軽微で毒性所見とはみなさなかった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 雌雄の体重増加抑制</li> <li>◇ 雄で肝重量増加</li> <li>◇ 雄及び雌（1000 ppm のみ）で肝細胞肥大</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：39.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児生存率の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：8.1 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	CD ラット（雌 26 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 21
投与量（投与経路）	0, 25, 150, 1,000 ppm（混餌投与） 【 1.95, 11.5, 70.2 mg/kg/日 】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 妊娠子宮重量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：1,000 ppm（70.2 mg/kg/日） <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少、体重増加抑制、肝重量増加</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：150 ppm ( 11.5 mg/kg/日 )</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 外表異常 ( 前肢屈曲、後肢回旋 ) の増加</li> <li>➢ 内臓異常 ( 尿管蛇行 ) の増加</li> <li>➢ 骨格異常 ( 屈曲鎖骨、胸骨分節癒合 ) の増加</li> <li>➢ 骨化遅延 ( 頭頂骨 )</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：1,000 ppm ( 70.2 mg/kg/日 ) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低胎児体重、胎児異常 ( 前肢の屈曲、鎖骨回旋、後肢の回旋、尿管蛇行 / 水尿管 )</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：150 ppm ( 11.5 mg/kg/日 )</li> </ul>
--	--

<b>(4) ウサギ発生毒性試験</b>	
動物種 ( 動物数 )	NZW ウサギ ( 雌 26 匹 / 群 )
投与期間	GD 7 - 28
投与量 ( 投与経路 )	0, 30, 150, 750 ppm ( 混餌投与 ) <b>【1.3, 6.6, 31.9 mg/kg/日】</b>
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 母動物の糞量減少、体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：750 ppm ( 31.9 mg/kg/日 ) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少(8-12%)、体重増加抑制(12%)、糞量(fecal output)減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：150 ppm ( 6.6 mg/kg/日 )</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 ppm 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与に関連した異常はなし。</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：750 ppm ( 31.9 mg/kg/日 ) を超える用量</li> <li>◆ 無毒性量：750 ppm ( 31.9 mg/kg/日 )</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	CD ラット（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量（投与経路）	0, 25, 100, 400 ppm（混餌投与） 【妊娠期/哺育期 1.8/1.9, 7.1/7.6, 27.7/29.8 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：400 ppm（27.7 mg/kg/日）を超える用量 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 一般毒性及び生殖に及ぼす影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：400 ppm（27.7 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存率低下</li> <li>➢ 生後 1 及び 4 日の低体重</li> <li>➢ 平面立ち直り反応の出現遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 最小中毒量：7.1 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生後 4 日生存率の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.8 mg/kg/日</li> </ul> <p>◇ 発達神経毒性は認められなかった。</p>

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌雄各 10 匹 / 群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 7.5, 75, 750 mg/kg 0, 2.5, 7.5, 25 mg/kg（追加の自発運動量測定試験）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 750 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 糞便の減少、口周囲の赤色汚れ</li> <li>➢ 流涙、流涎、瞳孔径減少、活動性低下、接触に対する反応性低下</li> <li>➢ 筋振戦、痙攣、筋攣縮、後肢開脚</li> <li>➢ 直腸温低下</li> <li>➢ 異常歩行（雄）</li> <li>➢ 会陰の尿汚れ、排尿回数の増加（雌）</li> <li>➢ 体重増加抑制（雌）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 自発運動量の減少（雌雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 急性神経毒性に対する無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(7) ラット交換乳母哺育試験	
動物種	CrI:CD(SD) ラット
投与期間	交配開始 2 週間前～
投与量（妊娠期 / 授乳期）	Group 1: 0/0 ppm（陰性対照群） Group 2: 0/1,000 ppm（授乳期のみ曝露群） Group 3: 1,000/0 ppm（妊娠期のみ曝露群） Group 4: 1,000/1,000 ppm（陽性対照群：妊娠期・授乳期曝露群）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Group 1 及び Group 2（陰性対照群及び授乳期のみ曝露群） <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ Group 3 及び Group 4（妊娠期のみ曝露群及び妊娠期・授乳期曝露群） <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児生存率の低下</li> </ul> </li> </ul> <p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 ppm 群 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少、体重増加抑制：</li> </ul> </li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 出生前に曝露されたすべての出生児は生後 4 日までに死亡</li> <li>◆ 授乳期のみ曝露された新生児の生存率には影響なし</li> <li>◆ 従って、出生児生存率の低下は子宮内曝露による影響</li> </ul>

(8) ラット胎児異常及び新生児生存率への影響に対する critical window of exposure 試験 (1)	
動物種	CrI:CD(SD) ラット
ガイドライン	Non-Guideline
投与量、投与期間	Group 1: 0 ppm, Group 2: 1,000 ppm, GD 6-16, Group 3: 1,000 ppm, GD 16-birth
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Group 3: 1,000 ppm GD 16-birth <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児死亡、出生児の肢の異常</li> <li>➢ 発生毒性試験みられたすべての胎児異常は生後 4 日までに reversed された。</li> </ul> </li> </ul>





## アセフェート

**農薬の概要**

- ◆ 用途：有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラット、マウスおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（30 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 10, 70, 500 ppm（混餌投与） P 世代【M/F: 0.7/0.8, 5.0/5.9, 36.4/42.3 mg/kg/日】 F1 世代【M/F: 0.8/1.0, 6.0/6.6, 45.8/50.4 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制：(P 雌雄)</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）(P 雌雄)</li> <li>➢ 摂餌量減少（P 雌、F1 雌）</li> <li>➢ 精子運動活性低下（F1 雄）</li> <li>➢ 着床数減少（F1 雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 70 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1 雌雄）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 ppm（雌雄）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 新生児数減少、生存児数減少（いずれも F1, F2）</li> <li>➢ 精巣下降率低下（F1）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）(F2 雌雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：70 ppm</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 24 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量（投与経路）	0, 10, 25, 50 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制傾向、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量（投与経路）	0, 5, 20, 75 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦（妊娠 6 日以降）、運動機能低下（妊娠 9 日以降）、体重減少（妊娠 6～7 日以降）</li> </ul> </li> <li>◆ 20 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～7 日以降）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重（雌）</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験
---------------

動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 18 匹 / 群）
投与期間	GD 7 - 19（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 10, 25, 50 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（1 例、妊娠 24 日）、流産（1 例、妊娠 27 日）、体重減少（妊娠 12～19 日）、体重増加抑制（妊娠 9 日以降）、摂餌量減少（妊娠 12～19 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	Dutch Belted ウサギ（雌 16 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 27（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 1, 3, 10 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産（2 例、妊娠 25 及び 27 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：3 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（P 世代：雌 25 匹 / 群、F1 世代：雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - LD 6（P 世代）、PD 7 - 21（F1 世代）

	(母動物の赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 1, 10 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 10 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上): 雌雄 (生後 21 日)</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上): 雌</li> </ul> </li> <li>◆ 0.5 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上): 雄</li> <li>➢ 自発運動量、神経病理学的検査に投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 0.5 mg/kg/日未満</li> </ul>

(7) ラット急性神経毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌雄各 10 匹 / 群)
投与経路	経口投与 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量	0, 5, 20, 80 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 80 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体温低下 (一般状態)</li> <li>➢ 聴覚驚愕反応低下</li> <li>➢ 咀嚼行動増加 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 20 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ うずくまり姿勢 (円背位) 減少、眼瞼閉鎖減少</li> <li>➢ 緩慢な正向反射、体温低下 (FOB)</li> <li>➢ 尾のピンチ反応低下</li> <li>➢ 自発運動量減少</li> <li>➢ 咀嚼行動増加 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄): 5 mg/kg</li> </ul>

(8) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (10 匹 / 性 / 群)
投与期間	ガイドラインに準拠

投与量（投与経路）	0, 10, 500, 1500 ppm（混餌投与） 【M/F: 0.7/0.8, 36.7/40.0, 112/123 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 1500 ppm<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li></ul></li><li>◆ 500 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li></ul></li><li>◆ 無毒性量：10 ppm（雄；0.7 mg/kg/日、雌；0.8 mg/kg/日）</li></ul>

## クロルエトキシホス

**農薬の概要**

- ◆ 用途：土壌処理型有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害作用により殺虫作用を示す。

**動物試験**

ラット、マウスおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 0.25, 1, 4, 8 ppm（混餌投与）
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 8 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦の発現頻度増加（哺育期間中）</li> <li>➢ 繁殖能に影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 ppm（雄：0.296 mg/kg/日、雌：0.357 mg/kg/日）</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 8 ppm 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：8 ppm（雄：0.607 mg/kg/日、雌：0.776 mg/kg/日）</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 0.05, 0.25, 0.50, 0.60 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.50 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡率増加</li> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：0.25 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.50 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存胎児数減少</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.25 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 20 匹 / 群）
投与期間	GD 7 - 19
投与量（投与経路）	0, 0.76, 1.38, 2.1, 3.1 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.38 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ChE 活性阻害に伴う死亡率増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.76 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.1 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 早期吸収胎数増加</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.38 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（20 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 0.1, 1.0, 5, 10 ppm（混餌投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡例（雌雄）</li> <li>➢ 単発性から多発性の振戦及び臨床症状</li> </ul> </li> <li>◆ 5 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦の発生頻度増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：5 ppm（0.357 mg/kg/日）</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：1.0 ppm（0.093 mg/kg/日）</li> </ul>

(5) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 10 匹 / 群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 0.1, 1.0, 8.0, 12.8, 16.0 ppm (混餌投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 12.8 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡例</li> <li>➤ 振戦及び臨床症状</li> <li>➤ 体重低下、体重増加抑制</li> <li>➤ 食餌効率低下</li> </ul> </li> <li>◆ 8.0 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 赤血球 ChE 活性阻害</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄): 5 ppm (0.357 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌): 1.0 ppm (0.093 mg/kg/日)</li> </ul>

## クロルピリホス

### 農薬の概要

- 用途：有機リン系殺虫剤
- 作用機序：昆虫中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用により殺虫活性を示す。

### 動物試験

ラット、マウスおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた。

【EPA 2006】RED 1. Dietary Risk from Food p12

#### b. FQPA Safety Factor

- FQPA 10X 安全係数は、成人と比較した場合の新生児のクロルピリホスに対する感受性と感受性の増加、および発達神経毒性（DNT）試験（母動物におけるコリンエステラーゼ阻害と児動物の脳の発達に対する構造的影響）における高用量で生じる質的感受性の増加により維持されている。さらに、最近の文献データは、コリンエステラーゼ阻害が脳の発達に対する悪影響には必須ではない可能性を示唆している。DNTにおける児動物の無毒性量（NOAEL）が存在しないため、さらなる不確実性が生じている。その試験では、脳の発達における構造的変化が懸念される毒性エンドポイントであり、試験された最低用量で認められた。登録者は、DNT試験に対するEPAの審査に対して反論を提出した。この反論については検討中である。

【EPA 2014】Revised Human Health Risk Assessment for Registration Review p192-195

#### 3.2.2. Update on Developmental Neurotoxicity Studies of Chlorpyrifos as of August 2014

A critical review of the six papers follow:

1. Chen X-P, Chen W-Z, Wang F-S, Liu J-X. (2012) Selective cognitive impairments are related to selective hippocampus and prefrontal cortex deficits after prenatal chlorpyrifos exposure. Brain Res. 1474:19-28.
  - ICR マウスが使用され、何匹の妊娠雌が用いられたかは不明である。クロルピリホス（1, 5 mg/kg/d）をDMSOでGD13-17に皮下投与した。児マウスが淘汰されたかどうか、児マウス内の性比は論文に明記されていない。同腹児は7日ごとに無作為に再分配されたが、同腹児が異なる母動物に割り当てられたのか、児動物が1つのユニットとして維持されたのかについての情報はない。PND20に8匹の児動物がテスト用に選ばれた。図の凡例には1群につきn=8とある。また、どのように児動物をサンプリングしたのか、雌雄同数だったのか、統計に同腹児が含まれているのかも不明である。

- ◆ 行動テストはT字迷路で交互に、つまり試行ごとに餌をつけた迷路のアームを交互に変えて行った。試行間隔 (ITI) ごとに 10 試行/セッション、2 セッション/日 (間隔は不明) を 3 日間行った。訓練では最も短い ITI (試行間隔なし) を使用し、次に 10 秒、20 秒、40 秒、60 秒の ITI を使用した。異なる ITI の提示順序は示されていない。ウィンシフトの失敗 (エラー) については、間違っただアームに行ったことがトレーニングの引き金になったと説明されているが、明確には説明されていない。Lose-shift の失敗またはエラーは、間違っただアームに行き続けることと定義された。トレーニングは PND45 (装置に 4~5 日馴化後) に開始し、15 日間継続した。成体では第一選択肢の正答率に差は見られなかった。性差の効果が報告され、その後別々に分析されたが、性差\*試行の交互作用があったかどうかは不明。Lose-shift エラーは雄で有意であり、雌で傾向を示した。彼らはより長い遅延 (40 秒、60 秒) で雄の効果を報告し、雌では 10 秒でのみ効果を報告した。高用量のみが有意であった。手順の詳細、特に各選択エラーの後に開始されたトレーニングについては、十分に説明されていない。図の凡例には 1 群 8 匹とあるが、これは各腹児から 1 匹ずつという意味であろうが、同腹児であったかどうかは不明である。さらに、同腹児と性別がどのように扱われたか、有意な用量\*試験、性別\*用量、または用量\*性別\*試験の相互作用があったかどうかなど、統計には不確定要素がある。対照群でさえ、60 秒の成績が 0 秒と同じように見えるという明らかな遅延-保持勾配はなく、60 秒でも遅延が短すぎた可能性を示唆している。T 字迷路のデータは通常、多少ばらつきがあるものだが、このデータには顕著な、そしてあまりに一貫性がある。このことは、実際に使用された手順や、明らかな治療効果が本当なのかどうかについて疑問を投げかけるものである。

2. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. (2012) Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicol. Teratol.* 34:311-322.

- ◆ この研究では PON1 ノックアウトマウスのおキシソンだけを用いたため、他のクロルピリホス研究とは正確には比較できない。しかし、ノックアウトマウスはより感受性が高いと想定され、おキシソンに対する現在の関心を考えると、この研究は関連性がある。
- ◆ この研究は、PON<sup>-/-</sup>、<sup>+/+</sup>、ヒト化 PON を用いた大規模研究の一部であったが、行動学的に試験されたのは PON<sup>-/-</sup>マウスだけであった。この研究は 2 つのコホートで行われ、両方で見られた所見のみが報告された。PND4 でマウスはオス 3 匹、メス 3 匹に淘汰された。児マウスは PND4-21 に直接投与 (DMSO 中 sc ; 0.15、0.18、0.25mg/kg/d) された。産児 1 匹につき雄 1 匹と雌 1 匹を試験セット

に割り当て、産児 1 匹につき別の雄 1 匹と雌 1 匹を別の試験セットに割り当て、セット A およびセット B とした。離乳前に、全マウスに直立反射、崖回避、および陰性地軸性の先天性試験を行った。セット A のテストは、ロータロッド PND23、プレパルス音響驚愕反射 PND25 と 50、恐怖条件付け PND62-64、水放射状腕迷路 PND77-116。B 群は、オープンフィールド PND25、モリス水迷路 PND70-98、恐怖条件付けにおける無衝撃対照である。すべての手順は標準的で、これらのテストに適していた。性別がネストされたのか、あるいはリター内の変数として分析されたのかは不明である。

- ◆ これらのマウスの同腹児を用いて、PND22（最終投与の翌日）の脳 AChE 活性を測定したところ、3 回の増量で 10%、16%、27%の阻害が認められた。体重は 0.25mg/kg/d で減少し、これは投与中に現れ、成体まで持続した。運動亢進反応（ジャンプ、ダーティング）はすべての投与群で PND15 開始後 5 分以内に認められた。神経行動学および認知学的検査のうち、PND50 において 0.18 および 0.25 群でのみ驚愕潜時の減少が認められた。また、この日、0.18 群のみが脈拍前振幅に効果を示したが、脈拍前抑制には効果を示さなかった。高用量の 0.25mg/kg/d では行動への影響は認められなかった。
- ◆ この試験は適切に実施され、性別が入れ児になっていなかったようであることを除けば、概ね正しく分析されている。グラフは雌雄を分けて示していないが（どちらなのか、あるいは合算されているのか不明）、補足データでは、予想されるいくつかのテスト（例えば恐怖条件付け）で性差が示されている。著者らは、驚愕潜時が短いことはシナプス結合が強いことを表していると論じているが、用量反応がないことについては十分に触れていない。一般に、オキソン効果の欠如は、同じ行動テストを用いてクロルピリホスの影響を報告している多くの研究とは対照的である。

3. Vatanparast J, Naseh M, Baniasadi M, Haghdoost-Yazdi H. (2013) Developmental exposure to chlorpyrifos and diazinon differentially affect passive avoidance performance and nitric oxide synthase-containing neurons in the basolateral complex of the amygdala. *Brain Res.* 1494:17-27.

- ◆ Wistar ラットに DMSO で 1mg/kg/d を GD15-18 に、あるいは PND1-4 に児ラットに直接皮下投与した。成獣（PND60）をオープンフィールドでテストし、受動的回避を行った。2 回の馴化試験の後、ラットが横切ったときにショックを与えた。これを 2 分ごとに、120 秒以内に横切らなくなるまで繰り返した。24 時間後に再試験を行った。馴化試行中に暗黒面に入らなかったラットは除外されたことに注意。これは投与量に関する選択バイアスをもたらすが、情報は与えられていない。従属変数は訓練当日の基準への試行、24 時間後のステップスルー潜時お

よび暗黒面滞在時間（潜時と直接相関）であった。産児は淘汰され、1産児につき雄1頭、雌1頭が少なくとも12産児/処置で試験された。解析では性別を因子として用いたが、産児内では入れ子にしていない。

- ◆ 活動性に変化はなく、基準に対する試行にも変化はなかった。保定試験では、出生前投与ラットは雌雄で同様に潜時の減少を示した。生後投与ラットには影響はみられなかった。
- ◆ 基準までの試行回数の群平均は1に非常に近く、ほとんどのラットが1~2回の試行で基準を満たしたことになる。しかし、24時間保持のデータは明らかな治療効果を示している。受動的回避はこれまでラットではテストされていないが、生後処理されたマウスでは影響がなかった（Ricceri et al.）

4. Mullen BR, Khialeeva E, Hoffman DB, Ghiani CA, Carpenter EM. (2013) Decreased reelin expression and organophosphate pesticide exposure alters mouse behaviour and brain morphology. ASN NEURO 5:27-42.

- ◆ この研究は自閉症と関連しているリーリン遺伝子の発現が減少または正常なマウスにおけるクロルピリホスとの相互作用に焦点を当てている。ここでは、reelin+/+マウス（正常発現）にクロルピリホスを投与した結果を評価している。浸透圧ミニポンプをGD13.5に移植し、PBS中6mg/mlのオキソンを3日間かけて放出した。投与量への外挿はなかった。Reelin+/+と+/-が交配され、遺伝子型が混在した児マウスが生まれた。オキソンが9匹、ビヒクルが13匹の産児があり、各処置/遺伝子型群につき少なくとも6匹のマウスがいた。試験した雌雄が同じ産児から何匹生まれたかは不明である。AChEはGD16.5に胎児の頭部で測定された。PND7に産児を雌児から分離し、USVを測定した。PND30に30分間の野外セッションが行われ、社会的相互作用テストも行われた。PND60にマーブル埋めが測定された。測定はオーバーヘッドビデオシステムを用いて行われた。外れ値は除外され（基準は示されていない）、データはt検定と「集約型」ANOVAを用いて分析された（各アプローチがどこで用いられたかは不明）。
- ◆ AChE活性は約15%低下した（有意かどうかは不明）。USVの回数と持続時間は雌雄で同様に減少した。雄ではオープンフィールドでの嗅覚持続時間のみが減少した。社会的相互作用テストでは、雌のみ見知らぬ人1に対する嗅覚の増加が見られたが、見知らぬ人2を導入した場合には差は見られなかった。ビー玉埋めには変化がなかった。その他にもいくつかの有意でない差が見られたが、これは効果であると解釈している。
- ◆ 唯一統計的に有意な変化が見られたのは嗅覚で、これは雌雄では一貫していなかった。オーバーヘッドカメラを使用したソフトウェアでは、嗅覚の定義にどのようなアルゴリズムが使用されたかは記述されておらず、この情報はメーカーのウ

ウェブサイトでも入手できない。社会的相互作用テストでは、他のマウスと一緒に過ごした時間がより良い指標となるが、これは変更されていない。データは特に説得力のあるものではない。

5. Ohishi T, Wang L, Akane H, Itahashi M, Nakamura D, Yafune A, Mitsumori K, Shibutani M. (2013). Reversible effect of maternal exposure to chlorpyrifos on the intermediate granul cell progenitors in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring. *Reprod. Toxicol.* 35:125-136.
- ◆ このような研究を行うのは新しい研究室である。SD ラットに 2.8、14、70ppm のクロルピリホスを GD10-PND21 まで混餌投与した。AChE は離乳時の母動物と PND21 および PND77 の雄の児動物で測定された。離乳前の身体的および直立反射のマイルストーンを測定した。PND29、48、71 で詳細な臨床観察を行った。また、PND71 には FOB タイプの測定も行った：感覚反応（クリック、視覚的接近、触覚、尾のつまみ、瞳孔）、正向反射、着地足のスプレイ、前肢と後肢の握力。当日、1 時間のセッションで運動活性も測定されたが、チャンバーやケージの種類は明記されていない。PND45-58 の Biel 迷路試験では、潜時と選択ミス測定した。行動テストでは 1 リターンにつき雄 1 例、雌 1 例を使用し、リッターを統計の単位とした。しかし、解析において性別が要因として考慮されたようにはみえず、反復測定が行われるべきところでは行われなかった。この研究デザインは一般的に発達神経毒性試験のガイドラインに合致しており、Maurissen ら（2000）の論文と同等である。
  - ◆ 母体の曝露量に対する摂取量は、0.36、1.86、9.18 mg/kg/日と算出された。母動物（PND21）において、AChE は赤血球（全用量、最大 80% 阻害）、血漿（14 および 70 ppm、同程度）および脳（70 ppm のみ、同程度）で減少した。児動物の PND21 において、AChE は赤血球および血漿（14 および 70 ppm、阻害率 ~ 70%）および脳（70 ppm のみ、阻害率 ~ 50%）で阻害された。マイルストーンや FOB 指標に対する投与による影響はみられなかった。出生後の体重増加は雌雄ともにみられたが、14 ppm 群でのみみられ、開眼が早く（2.8 および 14 ppm）、切歯萌出が早かった（14 ppm）。自発運動量は 14 ppm の雄で 2 つの区間で差がみられたが、それ以外の影響は認められなかった。ビール型迷路試験では、2.8 ppm の雄で 1 試行のエラー数が減少し、2.8 ppm と 14 ppm の群でのみ第 1 試行の直線チャンネルでの潜時が延長した。70ppm の高用量では影響はなかった。
  - ◆ この研究では、AChE がまったく阻害されない用量はなかったが、脳内 ChE は、母動物、児動物ともに高用量でのみ阻害された。阻害の程度はかなり高かったが、毒性徴候については言及されておらず、母動物は正常に体重を増加させた（注：この発見はやや予想外であった）。

- ◆ 14ppm における離乳前の体重と発育の差は、予想された方向とは逆であり、実際の妊娠時期の差を示唆している。数少ない有意な区間と試行は用量に関係なく、反復測定 ANOVA を行わず、複数の検定を行ったために偽りの結果であった可能性が高い。もし適切な統計が用いられたなら、有意差があったかは疑わしい。
6. Levin ED, Cauley M, Johnson JE, Cooper EM, Stapleton HM, Ferguson PL, Seidler FJ, Slotkin TA. (2014). Prenatal dexamethasone augments the neurobehavioral teratology of chlorpyrifos: Significance for maternal stress and preterm labor. *Neurotoxicol. Teratol.* 41:35- 42.
- ◆ この研究室は 2000 年代初頭にこの分野で幅広く発表している。この研究の焦点は、出生前のデキサメタゾンと出生後のクロルピリホスの相互作用であるが、この総説では、対照と比較したクロルピリホス単独群における影響のみを検討する。母動物には GD17~19 に生理食塩水を皮下投与し、出生児には PND1~4 にクロルピリホス 1mg/kg/日を投与した。児動物は出生後に淘汰され、数日ごとに投与群内に再分布された。図の凡例(のみ)には 1 処理あたり 11~12 例と記載されているが、各腹児から雄と雌が 1 例ずつとは記載されていない。しかし、これはこの研究室で通常行われている方法である： 4 週目に T 字迷路探索、5 週目に自発運動量(8 区画)、7 週目に新規環境摂食、9 週目に新規物体認識。クロルピリホスによる T 字迷路および新規環境摂食への影響はみられなかったが、有意差はなかったものの、要旨および考察には影響があったとされていることに注意。クロルピリホスは雄のみで自発運動量を増加させたが、慣れの変化は有意ではなかった(著者は効果があると主張しているが)、新奇な物体の認識については、雄のみで全体的な探索の増加がみられたが、新奇な物体と見慣れた物体との間の差分時間には影響がなかった。
  - ◆ この研究はおおむね適切に実施されており、以前の発表と同じ方法が多く用いられている。有意でない差が効果として示されているため、効果はやや誇張されている。自発運動量の増加は、おそらく新規物体テストにおける活動の増加を説明するものであり、認知的効果の証拠はない。この研究で記述された影響は、同じ投与パラダイムを用いたこの研究室での以前の研究で得られた知見の半分以上と食い違っている。具体的には、ここでいう影響と関連する機能領域は以下の通りである： 1) 活動性 雄のみ 8 の字活動増加、新奇物体探索増加、T 字迷路探索に影響なし。これは雄のみ高架式十字迷路活動増加(Aldridge ら、2005)と一致するが、雄の T 字迷路活動減少(Levin ら、2001)や雄のオープンフィールド活動減少(Dam ら、2000)とは一致しない、 2) 認知 T 字迷路交替行動や新奇物体認知には影響なし。これは、T 字迷路交替行動には影響なし(Levin ら、2001)と一致するが、放射状腕迷路の成績が雄で低下し、雌で機能が改善したことは一

致しない；3) 不安/情動 新奇環境摂食には影響なし。これは、高架式十字迷路における不安の低下やチョコレートミルク嗜好性の低下から示唆される無感覚性の証拠 (Aldridge ら、2005) とは一致しない。) 著者らはこれらの矛盾について論じていない。

#### *Overall summary p196-197*

- ◆ 半数の研究で最低用量は 1 mg/kg/日であり、2 つの研究ではオキシソソを使用していたため、用量レベルの比較が困難であった。飼料に 0.36 mg/kg/日という低用量を使用した研究は 1 件のみで、このレベルでも赤血球 ChE 阻害の程度は十分であった。機能的な影響を以下に要約する。
  1. 認知：これらの研究のうち、認知については受動的回避への影響を除けば、一般に影響はなかった；興味深いことに、以前の研究では受動的回避への影響はないと報告されていた。また、以前の研究で変化を示した他の認知テストにも影響はなく、初めて使用された新しいテストにも影響はなかった。このように、以前の研究では認知機能の変化についてかなり一貫した報告がなされているようにみえたが、それほど決定的なものではない。
  2. 不安と感情：この領域を評価した唯一の研究では、同じ研究室からのものを含む以前の報告とは対照的に、影響がなかったと報告されている。
  3. 社会性・相互行動：この領域を測定した研究は 1 件のみで、見知らぬマウスとの相互行動が増加したと報告している（測定方法には疑問が残るが）。
  4. 活動性：これらの研究のほとんどは活動性に変化はないと報告しており、活動性が増加したという報告は 1 件のみで、もう 1 件は鼻をすする回数（活動性の指標としては疑わしい）が減少したという報告である。これまでの文献と合わせると、運動活性レベルと馴化における一貫性のない変化を示し続けている。
  5. 神経運動発達と機能は、用量反応性を示さなかった 1 つの指標を除き、概して変化しなかった。これを扱った研究は他にほとんどない。

#### *Conclusion*

- ◆ 機能領域、投与パラダイム、性差に関連した影響には一貫性がない。同じ用量で多くのネガティブな影響があったが、胎児/出生児の脳の ChE 活性をある程度阻害する用量を用いて影響を報告している唯一の研究である。

【EPA 2021】Federal Register 48323-48325

#### *2. Neurodevelopmental Toxicity*

- ◆ AChE に対するクロルピリホスの影響に関する情報に加え、クロルピリホスを含む OPs 曝露後の乳幼児および小児の神経発達への潜在的影響を研究した広範な情報（実験動物研究、疫学研究、機構研究）がある。
- ◆ クロルピリホスに関する文献には、出生前および出生後のクロルピリホス曝露が発達中の脳に及ぼす影響を評価した数多くの実験動物研究がある。これらの研究は研究デザインに大きな違いがあるが、すべて妊娠期および/または出生後早期の投与で、青年期から成人期にかけての行動評価が行われている。これらのデータは、クロルピリホスが発達中の哺乳類の脳に影響を与える可能性があり、認知、不安と感情、社会的相互作用、神経運動機能など、いくつかの神経学的領域で有害な結果をもたらすことを定性的に裏付けている。しかし、研究間で影響のパターンにほとんど一貫性がないことに注意することが重要である。さらに、これらの研究のほとんどは、RBC AChE 阻害に対する EPA の基準反応レベル 10%をはるかに超える用量を用いている。脳または RBC AChE 阻害の基準値である 10%またはそれに近い投与量を用いた研究はわずかであり、その中で EPA が質の高い研究と判断したのは、ミシシッピ州立大学の Carr 研究室による研究のみである。EPA は、神経発達の結果に関する実験動物研究は、PoD を定量的に確定するには不十分であると結論づけた。さらに EPA は、神経発達の有害な転帰が 10%の赤血球 AChE 抑制よりも感受性が高いという結論を、実験動物研究が支持するものではないと結論づけている。（資料 8：25-31、資料 9：88-89）
- ◆ EPA は、「健康リスク評価にヒトの疫学・実験データを組み込むための枠組み」に従い、クロルピリホスや他の OP 農薬に関する多数の疫学研究を評価した。（最も確かな疫学研究は、3 つの前向き出生コホート研究によるものである。これらは以下の通りである：(1)コロンビア大学のコロンビア子ども環境保健センター（CCCEH）が実施したノース・マンハッタンとサウス・ブロンクスの母親と新生児研究、(2)マウント・サイナイ市街地内有害物質、子どもの成長と発達研究（"Mt. Sinai Child Growth and Development Study"）(3)カリフォルニア大学バークレー校の研究者が実施したサリナス・バレーの母親と子どもの健康評価センター（CHAMACOS）である。（資料 8 32-43）
- ◆ 臍帯血中のクロルピリホス濃度と特定のコホートにおける神経発達転帰との関連性を具体的に評価した CCCEH 研究の場合、注目すべき関連性がいくつもある。（資料 8 36-38）乳幼児の神経発達に関して、CCCEH の著者らは、高曝露群と低曝露群を比較した場合、3 歳時の精神運動発達指数で 6.5 ポイントの統計的に有意な欠損があると報告している。特筆すべきことに、これらの低下は、集団および個人レベルの社会経済的変数で調整した後でも持続する。また、高被曝群と低被曝群を比較した場合、3 歳時点での精神発達遅滞と精神運動発達遅滞のオッズが増加した。CCCEH の著者らはまた、クロルピリホスへの曝露量が多い群と少ない群を比較した場合、注意障害、

注意欠陥多動性障害（ADHD）、広汎性発達障害（PDD）に正の関連があることを示す一貫した強い証拠を報告している。さらに、7歳時のCCCEHコホートでは、クロルピリホス臍帯血曝露量が1標準偏差増加するごとに、フルスケールIQが1.4%、ワーキングメモリーが2.8%低下することが報告されている。さらに、CCCEHの著者らは、出生前のクロルピリホス曝露と運動発達/運動との関係性を評価し、CCCEHコホートにおける11歳前後の子どもの腕振戦リスクの上昇を報告した。

- ◆ 観察された関連性にもかかわらず、EPAと2012年および2016年のFIFRA SAPは、CCCEH疫学研究における複数の不確実性を特定した（文献6および8）。その中には、サンプルサイズが比較的小さいため統計的検出力に限界があること、出生前のある時点の曝露で出生後の曝露に関する追加情報がないこと、時系列的に変化する曝露または累積曝露を定義できることが望ましい場合の単一時点の曝露の代表性、影響の臨界窓の特異性の欠如と個々の曝露測定の見分けの誤分類の可能性、研究の結論の検証を可能にする研究からの生データの利用可能性の欠如などが含まれる。
- ◆ EPAおよび2016年FIFRA SAPが指摘したCCCEH疫学研究における顕著な不確実性の一つは、研究対象女性のアパートにおけるクロルピリホス散布の時期、頻度、および規模に関する具体的な曝露情報が欠如していることである。様々な情報源からこの被ばく情報を入手または推測するためにEPAが広範に努力したにもかかわらず、具体的な被ばくデータの欠如は依然として重大な不確実性である。EPAは2014年と2016年に、これらの女性の被ばく線量の再構成を策定する努力を行った。これらの線量再構成活動は、入手可能な最良の情報とツールであるが、不確実性が高い。さらに、CCCEH研究の妊婦と小児は、複数の強力なAChE阻害性OPsとN-メチルカーバメートを含む複数の化学物質に曝露された。さらに、2014年のEPAの用量再構成法を用いると、妊婦は10%を超えるRBC AChE阻害を示さなかった可能性が高いことが示唆される。2012年と2016年のFIFRA SAP報告書は、CCCEH所見が10%のRBC AChE阻害をもたらす曝露レベル以下で発生した可能性が高いという懸念を表明した（文献6と8）。しかし、入手可能なCCCEH曝露情報と複数の強力なAChE阻害作用を有する農薬への曝露を考慮すると、EPAはAChE阻害の程度を明確に結論づけることはできない。EPAは依然として、クロルピリホス曝露とCCCEH調査者が報告した転帰との因果関係を明らかにできないままである（文献8）。（さらに、特にCCCEHで得られた曝露情報の不確実性（単一のタイムポイント、曝露時間の変化の欠如、散布時期に関する知識の欠如）を考慮すると、疫学研究から得られた用量反応関係についても不確実性が残る。
- ◆ 最後に、AChE阻害という古典的な作用様式とは異なるクロルピリホスの作用を示す証拠がいくつかある。これらの情報は、生物学的組織のさまざまなレベルを表すモデル系から得られており、分子的な開始事象（AChEの形態形成部位、ムスカリン受容体、またはチューブリンへの結合）、細胞反応（神経細胞の増殖、分化、神経突起の

成長、または細胞内シグナリングの変化)、および無傷の神経系レベルでの反応(セロトニン作動性緊張、軸索輸送)を裏付けるものである。クロルピリホスに関する、発達中の脳に関連するエンドポイントに関する多くの *in vitro* 研究のうち、*in vitro* で AChE 阻害を引き起こす濃度よりも低い濃度を含む、ピコモル濃度での結果を同定したのは3件のみである。しかし、他の多くの発達神経毒性物質の場合と同様に、これらの研究のほとんどは、有害な結果経路の構築や試験を具体的な目標として計画されたものではない。したがって、神経系における生物学的組織のさまざまなレベルにおけるクロルピリホスの影響間の因果関係を厳密に検証するのに十分なデータはない。(資料8 27-31) 神経系の発達は、多くの異なる細胞種と発達の時間軸が相互に関連する複雑なものであるため、神経発達の重要なプロセスをすべて再現できる単一の *in vitro* スクリーニングアッセイはないことが一般に認められている。その結果、個々の化学物質の DNT の可能性を知るための新しいアプローチ方法論 (NAM) のバッテリーを開発する国際的な取り組みが行われてきた。この DNT NAM バッテリーは、神経ネットワークの形成と機能、細胞増殖、アポトーシス、神経突起伸長、シナプス形成、移動、分化など、神経発達の重要なプロセスを評価する *in vitro* アッセイで構成されている。このバッテリーに含まれるアッセイを組み合わせることで、化学物質による障害に対して脆弱である可能性のある、根本的な生物学的プロセスのメカニズムが理解できる。しかしながら、これらの神経発達過程における変化と健康上の有害な転帰との間の定量的な関係は、現在のところ完全には解明されていないことは注目に値する。さらに、髄鞘形成のような他の重要な神経発達過程を評価する追加試験法も、現在も開発中である(文献15)。

- 2020年9月、EPAは、*in vitro* 技術や計算アプローチなどの方法を用いたNAMの開発と実施に関するFIFRA SAPを招集した。その検討には、OP化合物を評価するためのDNT NAMバッテリーをケーススタディとして使用することが含まれていた。2020年FIFRA SAPに提示されたこれらの方法は、既存の文献研究と比較して、発達中の脳に対する薬力学的影響を評価するためのより体系的なアプローチを提供する。NAMバッテリーの初期データは、クロルピリホスとその代謝物であるクロルピリホスオキソンを含む27種類のOP化合物についてSAPに提示され、可能な場合は*in vivo*の結果と比較された(*in vitro* から *in vivo* への外挿法を使用)。2020年12月21日、SAPは、EPAが提案したNAMsデータの使用に関する最終報告書と勧告を発表した。(資料16)。SAPの助言は現在、EPAがNAMsに関する今後の方針を策定する際に考慮されているが、クロルピリホスのリスク評価に対するNAMsの分析と実施は現在進行中であり、本規則策定での使用には間に合わなかった。EPAは、クロルピリホスを含むOPsに対するNAMの使用を引き続き検討しており、この作業が完了し次第、その結果を公表する予定である。

- ◆ したがって、現時点で入手可能なデータの堅牢性を考慮し、EPA は、クロルピリホスのリスク評価の出発点を導き出すための最も適切な毒性学的エンドポイントは、10% RBC AChE 阻害であると判断した。しかし、EPA は、神経発達に悪影響を及ぼす可能性に関する広範なデータを無視あるいは棄却しているわけではない。本ユニットで後述するように、当局は既定の 10 倍の FQPA 安全係数を維持することで、神経発達に悪影響を及ぼす可能性をめぐる不確実性に対処している。

表 1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット 2 世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (30 匹 / 性 / 群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 0.1, 1.0, 5.0 mg/kg/日 (混餌投与)
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 : (P 雌)</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)</li> <li>➢ 副腎束状帯空砲化 (P 雌雄、F1 雄)</li> <li>➢ 副腎束状帯染色性変化 (P 雌、F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.1 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存率低下、体重増加抑制 (いずれも F1)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 1.0 mg/kg/日</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	Fischer ラット (雌 31 ~ 33 匹 / 群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 0.1, 3.0, 15 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 15 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、唾液分泌過多、膣口出血、振戦</li> </ul> </li> <li>◆ 3.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上、妊娠 15 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.1 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 15 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(3) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 32 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量（投与経路）	0, 0.5, 2.5, 15 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 15 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦（3 例）、軽度の体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 15 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 着床後胚死亡の増加</li> <li>➤ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg/日</li> </ul>

(4) マウス発生毒性試験	
動物種（動物数）	CF-1 マウス（雌 40 ~ 51 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 1.0, 10, 25 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡例（4/47、妊娠 13 ~ 16 日）、摂餌量減少、飲水量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 流涎、振戦、嗜眠等の症状、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上、妊娠 15 日）:</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：&lt; 1.0 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 mg/kg/日： <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重減少、頭臀長短縮：</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 胎児ホモジネート(妊娠 15 日)液中 ChE 活性低下:(毒性学的意義は不明)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量:10 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(5) マウス発生毒性試験 (追加試験)	
動物種(動物数)	CF-1 マウス (雌 35~41 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15 (脳 ChE 活性測定せず)
投与量(投与経路)	0, 0.1, 1.0, 10 mg/kg/日(経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害(20%以上、妊娠 10 及び 15 日):</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量:0.1 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 胎児ホモジネート(妊娠 15 日)液中 ChE 活性低下傾向:(毒性学的意義は不明)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量:10 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ウサギ発生毒性試験	
動物種(動物数)	NZW ウサギ(14 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量(投与経路)	0, 1, 9, 81, 140 mg/kg/日(経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 140 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量:81 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 140 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 頭臀長短縮及び胎児体重低下傾向</li> <li>➢ 第 5 胸骨分節または剣状突起未化骨:</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> </ul>

	◆ 無毒性量：81 mg/kg/日
--	-------------------

(7) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（主群：雌 25 匹、衛生群：雌 5 匹 / 匹）
投与期間	GD 6 - 20（児動物の赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 0.3, 1.0, 5.0 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 筋線維束収縮、過呼吸及び過反応性（哺育期）</li> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 16～20 日、哺育期）</li> <li>➢ 摂餌量減少（哺育期）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上、妊娠 20 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 0.3 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）:</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：&lt; 0.3 mg/kg/day</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5.0 mg/kg/日雌雄 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 低体重（哺育 12 日）</li> <li>➢ 脳絶対重量低下、脳比重量増加、脳の各部位の長さの減少* ⇒ 児動物の低体重に起因した変化と判断</li> </ul> </li> <li>* 大脳の前後方向の長さ、小脳の前後方向の長さ及び高さ、頭頂皮質、尾状核、被殻及び海馬回の厚さ減少 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 聴覚性驚愕馴化における潜時延長、ピーク反応減弱（哺育 23 日）</li> <li>➢ 包皮分離遅延、膣開口遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/day</li> </ul>

(8) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌雄各 10 匹 / 群）
投与経路	経口投与（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量	0, 10, 50, 100 mg/kg
結果の概要	◆ 100 mg/kg（雄）

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 紅鼻汁、紅涙、FOB の変化 ( 流涙、反応性低下、振戦、協調運動障害及び排便減少 ):</li> <li>◆ 100 mg/kg ( 雌 ) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 筋緊張低下、過剰反応、FOB の変化 ( 筋緊張低下、流涙、流涎、排尿減少 ):</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg ( 雄 ) 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 外陰部のよごれ、体重減少、自発運動量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg ( 雌 ) 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 会陰部の汚れ、紅鼻汁、紅涙、体重減少、FOB の変化 ( 異常行動、協調運動障害、振戦、反応性低下及び排便減少 ) 自発運動量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 ( 雌雄 ): 10 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(9) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 ( 動物数 )	Fischer ラット ( 10 匹 / 性 / 群 )
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 ( 投与経路 )	0, 0.1, 1.0, 5.0, 15 mg/kg/日 ( 経口投与 )
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 15 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 尿による汚れ</li> <li>➢ 体重増加抑制 ( 雄 )</li> <li>➢ RBC 及び PCV 減少 ( 雌 )</li> <li>➢ 会陰部の汚れ ( 雌 )</li> </ul> </li> <li>◆ 5.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RBC 減少 ( 雄 )</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害 ( 20%以上 )</li> <li>➢ 副腎束状帯空胞化 ( 雄 )</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 ( 20%以上 )</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.1 mg/kg/日</li> </ul>

## ダイアジノン

### 農薬の概要

- ◆ 用途：有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：ChE 活性を阻害することにより殺虫活性を示す。

### 動物試験

ラット、マウスおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EPA2017 及び農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（30 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 10, 100, 500 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 0.67/0.77, 6.99/7.63, 35.2/41.4 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 交尾率低下、妊娠率低下</li> <li>➢ 振戦（雌）</li> <li>➢ 妊娠期間の延長（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（雌では一過性）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 ppm（雄；0.67 mg/kg/日，雌；0.77 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 同腹児数減少、生存児数減少</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡</li> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 ppm（雄；0.67 mg/kg/日，雌；0.77 mg/kg/日）</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	Wistar ラット（帝王切開群；雌 20 匹 / 群、自然分娩群；雌 10 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量（投与経路）	0, 0.53, 1.45, 4 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 骨化遅延（胸骨分節）</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.45 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 27 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量（投与経路）	0, 10, 20, 100 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 6 ~ 10 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 骨格変異（痕跡状 14 肋骨）の増加</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 16～17 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 18（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 2.5, 10, 40 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ふらつき（妊娠 7～14 日）、振戦（妊娠 7～9 日）、異常行動（妊娠 7～9 日）、異常姿勢（妊娠 7～9 日）、体重減少 / 増加抑制（妊娠 6～8 日以降）、摂餌量減少（妊娠 6～7 日以降）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 22 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 27（赤血球及び脳 ChE 活性測定せず）
投与量（投与経路）	0, 7, 25, 100 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（9 例）</li> <li>➢ 振戦、痙攣</li> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 消化管内出血及びびらん</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ラット発達神経毒性試験 【EPA 2017】	
動物種（動物数）	SD ラット（P 世代：雌 27 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量（投与経路）	0, 0.30, 30, 300 ppm（混餌投与） 【妊娠期：0.026, 2.36, 24.2 mg/kg/日】 【哺育期：0.039, 4.06, 39 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.30 ppm (0.026 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少 / 体重増加抑制</li> <li>➢ 性成熟の遅延</li> <li>➢ 遊泳時間の延長、エラー数の増加（生後 24 日、60 日）</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）：雌雄（生後 4 日）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）：雌雄（生後 21 日）</li> <li>➢ 自発運動量のデータはバラツキが大きく適切な評価ができなかった。</li> </ul> </li> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）：雌雄（生後 21 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.30 ppm (0.026 mg/kg/日)</li> </ul> <p>◇ 自発運動量の評価の不適切さからガイドライン（OECD426）を十分に満たしていない。</p>

(7) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 10 匹 / 群）
投与経路	経口投与（赤血球及び脳 AChE 活性測定せず）
投与量	0, 100, 300, 500 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 被毛の汚れ、よろめき歩行、横臥位、歩行失調</li> <li>➢ 前肢及び後肢握力低下</li> <li>➢ 体重減少</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 腹臥位 (雄)</li> <li>➤ 呼吸緩徐、頻呼吸 (雄)</li> <li>➤ 体温低下 (雄)</li> <li>➤ 振戦 (雄)</li> <li>◆ 300 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 粘液便</li> <li>➤ 自発運動量減少</li> <li>➤ 体重増加抑制 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 100 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (一般毒性): 100 mg/kg 未満 (雄), 100 mg/kg (雌)</li> <li>◆ 無毒性量 (急性神経毒性): 100 mg/kg</li> </ul>
--	---

(8) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (主試験群; 10 匹 / 性 / 群、衛生群; 18 匹 / 性 / 群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 5, 125, 3,000 ppm (混餌投与) 【M/F: 0.3/0.3, 7.8/8.9, 199/247 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 3,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➤ 尿 pH 低下、尿比重増加</li> <li>➤ AST, ALP, GGT 増加</li> <li>➤ 脳 AChE 活性阻害 (20%以上) (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 125 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 赤血球 AChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>➤ 脳 AChE 活性阻害 (20%以上) (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 5 ppm (雌雄; 0.3 mg/kg/日)</li> </ul>

## ⑫ジクロトホス

**農薬の概要**

- ◆ 用途：有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：幾何異性体 E-体及び Z-体の混合物であるが、殺虫活性を有するのは E-体である。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表 1 にまとめた【EPA 2015 の記載に基づく】。

表 1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット 2 世代繁殖試験【EPA 2015】	
動物種 (動物数)	SD ラット (26 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 5.0, 10/15/25 ppm (混餌投与) P 世代【M/F: 0.5/0.5, 0.49/0.53, 2.53/2.79 mg/kg/日】 F1 世代【M/F: 0.5/0.6, 0.53/0.59, 1.17/1.25 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 四肢の震え</li> </ul> </li> <li>◆ 5.0 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、飼料効率 (food utilization) の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存児数減少、哺育率の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 5.0 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存率低下 (F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 ppm</li> </ul>
(2) ラット発生毒性試験【EPA 2015】	

動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦</li> <li>➢ 呼吸促拍、流涎</li> <li>➢ 泌尿生殖周囲の黄色着色、軟便、眼鼻周囲の赤色物付着</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (投与開始 3 日間には著明な体重減少)</li> <li>➢ 攣縮 (fasciculations)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 2.0 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験【EPA 2015】	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 28 匹/群)
投与期間	GD 5 - 29 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切迫と殺 (2 例)</li> <li>➢ 震え (Shaking)、呼吸数増加</li> <li>➢ 円背位、異常呼吸音、流涎、subdued behavior、生殖器周囲の着色</li> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 下痢、粘液便</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> <li>◆ 催奇形作用なし</li> </ul>

	◆ 無毒性量：0.5 mg/kg/日未満
--	----------------------

(4) ラット発達神経毒性試験 【EPA 2015】	
動物種（動物数）	SD ラット（P 世代：雌 30 匹／群）
投与期間	P 世代：GD 7 - LD 7    F1 世代：PND 8 - 22
投与量（投与経路）	0, 0.01, 0.05, 0.4 mg/kg/日（経口投与） ◆ 赤血球及び脳 ChE 活性測定せず ◆ 脳の形態計測は高用量群のみ実施
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.4 mg/kg/日</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 脳の形態計測データに影響 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 雄：cortex 低下（生後 12 日）、overall width of thalamus/cortex 低下（生後 63 日）</li> <li>◇ 雌：hippocampus 増加（生後 12 日）、hippocampus length 及び thalamus width の減少（生後 63 日）</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：設定不可</li> </ul> <p>◇ 中間、低用量群の児動物の脳の形態計測が行われていないため、無毒性量は設定できなかった。。</p>

(5) ラット急性神経毒性試験 【EPA 2015】	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 10 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 0.5, 5, 10 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（雌 7 例、雄 1 例）；投与後 3 時間以内</li> </ul> </li> <li>◆ 5 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 活動性低下、反り返り、pinched in sides、弛緩、瞳孔反射低下</li> </ul> </li> <li>◆ 0.5 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 脳および赤血球 ChE 活性阻害</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量（急性神経毒性）：0.5 mg/kg</li> <li>◆ 無毒性量（ChE 活性阻害）：0.5 mg/kg 未満</li> </ul>
--	---

<b>(6) ラット 90 日間亜急性神経毒性試験【EPA 2015】</b>	
動物種（動物数）	SD ラット（主試験群；10 匹／性／群、衛生群；18 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 0.5, 5, 25 ppm（混餌投与） 【M/F: 0.04/0.04, 0.39/0.45, 2.03/2.38 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 自発運動量減少</li> <li>➢ 前肢の握力低下、後肢の握力低下（雌）</li> <li>➢ 脳重量増加（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 0.5 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（一般毒性）：5 ppm</li> <li>◆ 無毒性量（ChE 活性阻害）：0.5 ppm 未満</li> </ul>

## ⑬エトプロホス

**農薬の概要**

- ◆ 用途：有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：ChE 活性阻害作用を示す。

**動物試験**

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（28 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 1, 30, 300/150 ppm（混餌投与）
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 軟便（P 雌雄）</li> <li>➢ 体重増加抑制（P 雄）</li> <li>➢ 摂餌量減少（P 雌雄）</li> <li>➢ 振戦（P 雌）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（P 雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 150 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（P 雌、F1b 雄）</li> <li>➢ 摂餌量減少（F1b 雄）</li> <li>➢ 甲状腺絶対重量減少（F1b 雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（P 雌、F1b 雌雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1 ppm（雄；0.04 mg/kg/日，雌；0.09 mg/kg/日）</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1a）</li> <li>➢ 死亡率増加（F1a）</li> </ul> </li> <li>◆ 150 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1b、F2）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 生後 14 日生存率低下、哺育率低下 (F2)</li> <li>◆ 無毒性量：30 ppm (雄；1.3 mg/kg/日, 雌；2.6 mg/kg/日)</li> </ul>
--	---

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 2, 9, 18 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 18 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 糞による被毛の汚れ</li> <li>➤ 摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 9 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 軟便</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 18 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> <li>➤ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：18 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 0.625, 1.25, 2.5 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.5mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> <li>➤ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 17 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 0.125, 0.5, 2 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.125 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 2 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット急性神経毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌雄各 24 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	雄 : 0, 30, 60 mg/kg, 雌 : 0, 20, 40 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 60 mg/kg (雄) / 40 mg/kg (雌) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切迫と殺 (雄 1 例)</li> <li>➢ 振戦、流涎</li> <li>➢ 円背位・努力呼吸・粗毛・被毛の着色・眼の分泌物・活動性低下・接触時の冷感 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 60 mg/kg (雄) / 40 mg/kg (雌) 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 30 mg/kg 未満 (雄)、20 mg/kg 未満 (雌)</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌雄各 17 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	雄 : 0, 5, 50, 75 mg/kg, 雌 : 0, 5, 25, 50 mg/kg

結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg (雄) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (2 例)</li> <li>➢ 腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ</li> <li>➢ 体温低下</li> <li>➢ 前肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (雌 6 例)</li> <li>➢ 円背位、振戦、努力呼吸、眼球突出、協調不能、活動性低下、接触時の冷感</li> <li>➢ 自発運動低下</li> <li>➢ 腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ (雌)</li> <li>➢ 体温低下 (雌)</li> <li>➢ 前肢握力低下 (雌)</li> <li>➢ 流涎 (雄)</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 25 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流涎・口唇ならし・運動失調・瞳孔反射消失・振戦 (雌)</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：5 mg/kg (雌雄)</li> </ul>
-------	--

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (25 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 0.3, 1, 100 ppm (混餌投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 1 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 0.3ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 AChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>➢ 脳 AChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>➢ 副腎絶対及び比重量減少 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄) : 0.3 ppm 未満 (0.015 mg/kg/日未満)</li> </ul>

## ⑭フェニトロチオン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：有機リン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫体内に入った後、酵素の働きでオクソン体となり、コリンエステラーゼと結合することで酵素活性を低下させ、正常な神経伝達機能を阻害することにより殺虫効果を示す。

**動物試験**

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SDラット（30匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 10, 40, 120 ppm（混餌投与） P世代【M/F: 0.7/0.7, 2.7/3.1, 8.0/9.6 mg/kg/日】 F1世代【M/F: 0.7/0.8, 2.8/3.3, 8.8/11.1 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 120 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（P雌雄、F1雄）</li> <li>➢ 摂餌量減少（P雌）</li> <li>➢ 軟便又は液状便（F1雌）</li> <li>➢ 振戦（F1雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 40 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1雌）</li> <li>➢ 摂餌量減少（F1雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：40 ppm（P；2.7 mg/kg/日，F1；2.8 mg/kg/日）</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：10 ppm（P；0.7 mg/kg/日，F1；0.8 mg/kg/日）</li> <li>◆ 繁殖能に対する影響なし</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 120 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（F1雌雄、F2雌雄）</li> <li>➢ 死亡児数増加（F1雌雄、F2雌雄）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 4日生存率低下、離乳率低下 (F1 雌雄、F2 雌雄)</li> <li>➤ 一般状態悪化 (F1 雌雄、F2 雌雄)</li> <li>◆ 無毒性量：40 ppm (P 雄；2.7 mg/kg/日, P 雌；3.1 mg/kg/日, F1 雄；2.8 mg/kg/日, F1 雌；3.3 mg/kg/日)</li> </ul>
--	---

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 3, 8, 25 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦、粗毛、削瘦、鼻汁、尿汚れ</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：8 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> <li>➤ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：25 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 16 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19 (赤血球及び脳 ChE 活性測定せず)
投与量 (投与経路)	0, 3, 10, 30 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 自発運動低下、運動失調、流涎、呼吸困難、振戦</li> <li>➤ 死亡、流産</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 催奇形作用なし</li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(4) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 12～13 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	雄：0, 12.5, 50, 200 mg/kg, 雌：0, 50, 200, 800 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 800 mg/kg（雌） <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 腹臥位</li> <li>➤ 耳介反射低下</li> <li>➤ 前肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 200 mg/kg（雄）以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 排便及び排尿減少</li> <li>➤ 赤色流涎</li> <li>➤ 伸筋伸展減少、後肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 200 mg/kg（雌）以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 縮瞳、流涎、痛覚反応低下（つま先及び尾）</li> <li>➤ 視覚位置反応低下、受動姿勢延長、空中正向反射消失</li> <li>➤ 後肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg（雄）以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 腹臥位、振戦、立ち上がり減少、歩行不能、運動量減少</li> <li>➤ 覚醒減少、縮瞳、流涎、痛覚反応低下（つま先及び尾）</li> <li>➤ 耳介反射低下</li> <li>➤ 視覚位置反応低下、受動姿勢延長、空中正向反射消失</li> <li>➤ 前肢握力低下</li> <li>➤ 体温低下</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg（雌）以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦、立ち上がり減少、歩行失調、歩行不能、運動量減少</li> <li>➤ 覚醒減少</li> <li>➤ 体温低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：12.5 mg/kg（雄）、50 mg/kg 未満（雌）</li> </ul>

(5) ラット 6 か月間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	Wistar ラット（15 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠

投与量 (投与経路)	0, 10, 30, 150 ppm (混餌投与) 【M/F: 0.59/0.64, 1.83/2.00, 9.16/11.2 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 150 ppm<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (雄)</li><li>➤ 体重増加抑制 (雌)</li></ul></li><li>◆ 30 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (雌)</li></ul></li><li>◆ 無毒性量 (雄) : 30 ppm (1.83 mg/kg/日)</li><li>◆ 無毒性量 (雌) : 10 ppm (0.64 mg/kg/日)</li></ul>

## ⑮アルジカルブ

**農薬の概要**

- 用途：カーバメート系殺虫剤（浸透移行型土壌処理殺虫剤で、根から速やかに吸収された後、求頂的に移行する）。
- 作用機序：コリンエステラーゼ（ChE）活性を阻害することにより殺虫効果を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（26 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 2, 5, 10, 20 ppm（混餌投与）
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 ppm（P, F1 雌雄） <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>• 無毒性量：10 ppm（PM/F; 0.7/0.7 mg/kg/日, F1M/F; 0.8/0.6 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生存率低下（F1, F2）</li> <li>➢ 低体重（F1, F2）</li> </ul> </li> <li>• 10 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 削瘦、虚弱及び脱水（F1 雌雄）</li> </ul> </li> <li>• 無毒性量：5 ppm（PM/F; 0.4/0.3 mg/kg/日, F1M/F; 0.4/0.3 mg/kg/日）</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 0.125, 0.25, 0.5 mg/kg/日（経口投与）

結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（3例）</li> <li>➢ 自発運動抑制、運動失調、振戦、尿汚れ、四肢低温、異常呼吸音、流涙、他</li> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 肝比重量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 0.25 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.125 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 骨化遅延（第6胸骨分節）</li> <li>➢ 側脳室拡張</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.25 mg/kg/日</li> </ul>
-------	--

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	Dutch Belted ウサギ（雌 16 匹／群）
投与期間	GD 7 - 27
投与量（投与経路）	0, 0.1, 0.25, 0.5 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.1 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.1 mg/kg/日未満</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 30 匹／群）
投与期間	GD 6 - LD 10

投与量（投与経路）	0, 0.05, 0.1, 0.3 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.3 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 死亡、振戦、流涎、円背位、仰臥位、活動低下、縮瞳、呼吸困難、体温低下、熱刺激回避時間延長など</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.1 mg/kg/日</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.3 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 立ち上がり回数減少、糞数減少（雄）、</li> <li>➢ 前肢握力低下（雄）、後肢握力低下（雌雄）</li> <li>➢ 熱刺激回避時間延長（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 0.1 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 自発運動低下（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.05 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌雄各 22 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 0.05, 0.1, 0.5 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少（雌雄）</li> <li>➢ FOB：振戦、流涙、流涎、体温低下、前後肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 0.1 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 前肢握力低下</li> </ul> </li> <li>◆ 0.1 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> <li>➢ 神経系の病理組織学的変化なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：0.05 mg/kg</li> </ul>

(6) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	CFE ラット（10 匹／群）

投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 0.02, 0.1, 0.5 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 0.5 mg/kg/日<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 死亡率上昇（雌雄）</li><li>➤ 体重増加抑制（雌雄）</li><li>➤ 摂餌量減少（雌）</li></ul></li><li>◆ 無毒性量：0.1 mg/kg/日（雌雄）</li></ul>

## ⑩カルボフラン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：カーバメート系殺虫剤
- ◆ 作用機序：神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫効果を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EFSA2006の記載及び農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (26 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 20, 50, 100 ppm (混餌投与) P 世代 【交配前 M/F: 1.17/1.35 mg/kg/日, 2.94/3.91 mg/kg/日, 6.19/7.96 mg/kg/日】 F1 世代 【F 妊娠期/哺育期: 1.20/3.32 mg/kg/日, 3.00/8.17 mg/kg/日, 5.92/15.0 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 ppm 以上 (P、F1) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 ppm (M/F 1.17/1.35 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生後4日生存率低下 (F1)</li> <li>➢ 生存率低下 (F2) 【生後4日、7日、14日、21日】</li> </ul> </li> <li>◆ 50 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (雌雄、生後21日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 ppm</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験 ①

動物種（動物数）	SD ラット（雌 24 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（1例、妊娠9日）</li> <li>➢ 角膜混濁、流涎、流涙、振戦、痙攣（発現時期不明）</li> </ul> </li> <li>◆ 0.3 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 嗜眠（発現時期不明）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.1 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験 ②	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 0.25, 0.5, 1.20 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.2 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.20 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.2 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.20 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット発生毒性試験 ③	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 0.3, 1, 2 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流涎、下顎の震え (投与後 2 時間)</li> <li>➢ 体重増加抑制 (妊娠 12 日以降)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.3 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 第 5/6 胸骨分節未骨化</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 1 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 17 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 0.2, 0.6, 2.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (6 例)、振戦、運動失調、流涎、咀嚼行動 (ほぼ全例)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.6 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 2.0 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 0.12, 0.5, 2 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (1 例 : 妊娠 11 日)</li> <li>➢ 粗毛、被毛の汚れ、体重増加抑制 (投与初期)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 骨格変異 (胸骨分節の不整配列) の増加</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.5 mg/kg/日</li> </ul>

(7) ウサギ発生毒性試験 ③	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19
投与量 (投与経路)	0, 0.2, 0.7, 2.5 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (2 例 : 妊娠 7 日、29 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 0.7 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 軟便、体重増加抑制 (妊娠 7~13 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.2 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.5 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> <li>➢ 催奇形作用なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 2.5 mg/kg/日</li> </ul>

## (8) ラット発達神経毒性試験

動物種（動物数）	CD ラット（雌 24 匹／群）
投与期間	GD 6 - LD 10
投与量（投与経路）	0, 20, 75, 300 ppm（混餌投与） 【1.7, 5, 20 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 10～20 日）、摂餌量減少（妊娠 6～10 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 ppm（1.7 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 産児死亡数増加</li> <li>➢ Y 字水路トライアル回数増加（雄：生後 24、25、30 日、雌：生後 24 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 75 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生後 4 日生存率の低下</li> <li>➢ 低体重、体重増加抑制（生後 0 日以降）</li> <li>➢ 性成熟（膻開口、包皮分離）遅延</li> <li>➢ 耳介開展、下顎切歯萌出、眼瞼開裂の遅延</li> <li>➢ 遊泳能力（頭角度維持）の発達遅延（雌雄、生後 6 日以降）</li> <li>➢ 神経病理組織学的検査に投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 ppm（1.7 mg/kg/日）</li> </ul>

(9) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（12 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 20, 120, 720 ppm（混餌投与） 【M/F: 0/0, 1/1.1, 6.2/6.8, 38.7/43.5 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 720 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡（雄 1 例、投与 53 日）</li> <li>➢ 体重増加抑制（雄：投与 9 週以降、雌：投与 1～9 週）</li> <li>➢ 尿比重増加（雌）</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 120 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 尿比重増加、尿量減少（雄）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 ppm（雄：1 mg/kg/日、雌：1.1 mg/kg/日）</li> </ul>

--	--

## ⑰カルバリル

**農薬の概要**

- ◆ 用途：カーバメート系殺虫剤
- ◆ 作用機序：神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫効果を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書の記載に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (30 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 75, 300, 1,500 ppm (混餌投与) 【Prenatal animals (M/F) : 0/0, 4.67/5.56, 31.3/36.3, 92.4/111 mg/kg/日】 【F1 animals (M/F) : 0/0, 5.79/6.41, 23.5/26.9, 124/136 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,500ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雌、F1 雌)</li> <li>➢ 摂餌量減少</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加 (P 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雄、F1 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 75 ppm (P 雄 : 4.67 mg/kg/日、F1 雄 : 5.79 mg/kg/日、)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 300 ppm (P 雌 : 36.3 mg/kg/日、F1 雌 26.9 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量 : 1,500 ppm</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (F1, F2)</li> <li>➢ 包皮分離、膣開口の遅延 (F1)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肛門生殖突起間距離の短縮 (F2 雌)</li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 生後 4 日生存率低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：75 ppm (P 雄：4.67 mg/kg/日、P 雌：5.56 mg/kg/日、F1 雄：5.79 mg/kg/日、F1 雌：6.41 mg/kg/日)</li> </ul>
--	---

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 20
投与量 (投与経路)	0, 1, 4, 30 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 流涎 (妊娠 7 日以降)</li> <li>➤ 体重増加抑制 (妊娠 6 日以降)、摂餌量減少 (妊娠 6 日以降)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 低体重</li> <li>➤ 第 5 胸骨分節不完全骨化、頸椎未骨化、中手骨未骨化</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 22 匹/群)
投与期間	GD 6 - 29
投与量 (投与経路)	0, 5.0, 50.0, 150 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 150 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重減少 (妊娠 6~9 日)</li> <li>➤ 体重増加抑制 (妊娠 9 日以降)</li> <li>➤ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上、妊娠 25 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50.0 mg/kg/日</li> </ul>

	<p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 150 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50.0 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌 32 匹／群）
投与期間	GD 6 - LD 10
投与量（投与経路）	0, 0.1, 1.0, 10 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 6～9 日）</li> <li>➢ 縮瞳（妊娠 6 日以降）、軽度の振戦（妊娠 6 日以降）</li> <li>➢ 失調性歩行／総合的歩行不能（妊娠 6, 12 日）</li> <li>➢ 歩行低下（妊娠 6 日以降）</li> <li>➢ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上、妊娠 20 日）</li> <li>➢ 脳 ChE 活性阻害（20%以上、哺育 10 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/日</li> </ul> <p>【児動物（F1）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>◇ 発達神経毒性は認められなかった。</p>

(5) ラット急性神経毒性試験 ①	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 12 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 50, 125 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 被毛汚れ、下顎部脱毛</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 眼分泌物、眼球混濁（雌）</li> <li>➤ 横臥、流涎、鼻孔部湿り、音に対する過敏性増加、排便減少、前後肢握力低下、後肢開脚幅増加（雄）</li> <li>➤ 受動性遅延、音に対する過敏性増加、前後肢握力低下（雌）</li> <li>◆ 50 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦、運動失調、歩行不良、自発運動量減少、覚醒レベル低下。伸筋突伸縮小、つま先及び鼻刺激反応低下、視覚性置き直し減少、体温低下</li> <li>➤ 排尿減少、受動性遅延（雄）</li> <li>➤ 流涎、鼻孔部湿り、立ち上がり回数減少（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：10 mg/kg</li> </ul>
--	--

(6) ラット急性神経毒性試験 ②	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 8 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 50, 125 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 立毛、前肢及び泌尿生殖器の汚れ</li> <li>➤ 縮瞳、眼窩周囲の汚れ並びに分泌物</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦（投与 0.5～2 時間後）、流涎（投与 0.5～1 時間後）</li> <li>➤ 鼻孔部の汚れ（投与 0.5 時間以降）</li> <li>➤ 異常歩行、失調性歩行（投与 0.5～4 時間後）</li> <li>➤ 呼吸数減少（投与 0.5～2 時間後）</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 脳および赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：10 mg/kg 未満</li> </ul>

(7) ラット急性神経毒性試験 ③	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 24 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 30, 90 mg/kg
結果の概要	◆ 90 mg/kg

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制（雄）</li> <li>➤ 泌尿生殖器及び眼窩周囲の被毛の汚れ及び湿り（投与 1～48 時間後）</li> <li>➤ 活動性低下、異常呼吸音（投与 1～48 時間後）</li> <li>◆ 30 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦、流涎、鼻孔部の被毛の汚れ及び湿り（投与 1 時間後）</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 脳および赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：10 mg/kg 未満</li> </ul>
--	---

(8) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雄 5 匹／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 250, 1,500, 7,500 ppm（混餌投与） 【12, 75, 380 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 7,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肝絶対重量増加</li> <li>➤ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>➤ 小葉中心性肝細胞肥大、胆管周囲炎</li> <li>➤ 腎盂移行上皮過形成</li> </ul> </li> <li>◆ 1,500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 250 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：250 ppm（12 mg/kg/日）未満</li> </ul>

## ⑱ビフェントリン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫の神経軸索の神経膜に作用し、ナトリウムチャネルの働きを乱し、神経興奮の軸索伝導を阻害し、昆虫を死に至らしめる。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (25 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 30, 60, 100 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 2.1/2.5, 4.2/5.1, 6.9/8.4 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 1.8/2.5, 3.7/5.0, 6.1/8.3 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 脳比重量増加 (P 雌)</li> <li>➢ 振戦 (P 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 60 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 卵巣絶対重量減少 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 100 ppm (P 雄 ; 6.9 mg/kg/日、F1 雄 ; 6.1 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 30 ppm (P 雌 ; 2.5 mg/kg/日、F1 雄 ; 2.5 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 卵巣比重量増加 (F1 雌)</li> <li>➢ 腎及び心絶対重量増加 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 100 ppm (P 雄 ; 6.9 mg/kg/日、F1 雄 ; 6.1 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 60 ppm (P 雌 ; 5.1 mg/kg/日、F1 雌 ; 5.0 mg/kg/日)</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦 (妊娠 10~19 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 1.0 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量 : 2.0 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 20
投与量 (投与経路)	0, 30, 60, 90 ppm (混餌投与) 【2.5, 5.0, 7.4, 16.3 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦 (妊娠 9 日以降)</li> <li>➢ 音に対する過敏反応 (妊娠 18~20 日)</li> <li>➢ 立毛 (妊娠 19 日)</li> <li>➢ 後肢伸展 (妊娠 15~20 日)</li> <li>➢ 体重減少 (妊娠 15, 18, 及び 20 日)</li> <li>➢ 体重増加抑制 (妊娠 6~9 日以降)</li> <li>➢ 補正体重増加抑制</li> <li>➢ 摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 90 ppm (16.3 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量 : 200 ppm (16.3 mg/kg/日)</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19
投与量 (投与経路)	0, 2.67, 4.0, 8.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 8.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦 (妊娠 12~23 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 4.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 頭部及び前肢の攣縮 (れんしゆく) 【8.0 mg/kg/日 ; 妊娠 12~20 日、4.0 mg/kg/日 ; 妊娠 8~16 日】</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 2.67 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量 : 8.0 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 50, 100, 125 ppm (混餌投与) 【妊娠期/哺育期 ; 3.6/8.3, 7.2/16.2, 9.0/20.7 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 立毛 (哺育 14~17 日)</li> <li>➢ 平均毛づくろい回数増加 (妊娠 10 日、哺育 10 日、21 日)</li> <li>➢ 間代性痙攣 (哺育 10 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦 (哺育 14 日以降)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 50 ppm (3.6 mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦、間代性痙攣 (F1 雌雄、生後 21 日、28 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 平均毛づくろい回数増加 (F1 雌のみ、生後 21 日)</li> <li>➢ 聴覚性驚愕反応の変化 (F1 雌のみ、生後 20 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 50 ppm (3.6 mg/kg/日)</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種	SD ラット (雌雄各 10 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 35, 75 mg/kg/日
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡 (雌 2 例; 試験 0 日)</li> <li>➤ 振戦 (試験 0 日) 痙攣 (試験 0, 1 日)、間代性痙攣 (試験 0 日)</li> <li>➤ よろめき歩行 (試験 0 日)</li> <li>➤ 糞の減少 (試験 1 日)</li> <li>➤ 腹部生殖器の汚染 (試験 0 日)</li> <li>➤ 血涙 (試験 0 日)</li> <li>➤ FOB; 歩行障害 (雄)、後肢開脚及び着地開脚幅の減少 (雄)、取扱い時の緊張及び硬直の増加 (雌)</li> <li>➤ 自発運動量及び病理組織学的検査では影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 35 mg/kg/日</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (15 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 12, 50, 100, 200 ppm (混餌投与) 【M/F: 0.88/1.04, 3.77/4.29, 7.49/8.47, 15.1/17.2 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄): 100 ppm (雄: 7.49 mg/kg/日、雌: 8.47 mg/kg/日)</li> </ul>

## ⑱シフルトリン

**農薬の概要**

- 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- 作用機序：末梢又は中枢神経の軸索に作用し、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こすことにより殺虫効果を示す。
- 米国、豪州等ではシフルトリンに加え、異なる光学異性体比を有する beta-シフルトリンが登録されている。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雄 10 匹/群、雌 20 匹/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 50, 150, 450 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 3.80/5.14, 11.4/14.0, 34.7/46.9 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 3.95/5.53, 13.6/16.0, 37.6/48.6 mg/kg/日】 F2 世代 【M/F: 3.74/5.40, 11.8/15.4, 39.6/50.2 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 450 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雌雄、F1 雌、F2 雄)</li> </ul> </li> <li>• 150 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (F1 雄、F2 雌)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (F1 雄)</li> </ul> </li> <li>• 無毒性量：50 ppm (P 雄；3.80 mg/kg/日、P 雌；5.14 mg/kg/日、F1 雄；3.95 mg/kg/日、F1 雌；5.53 mg/kg/日、F2 雄；3.74 mg/kg/日、F2 雌；5.40 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 450 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 痙攣 (F1)</li> <li>➢ 5 日生存率低下 (F2)</li> <li>➢ 哺育率低下 (F1、F3)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 150 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 痙攣 (F2)</li> <li>➢ 5 日生存率低下 (F1、F3)</li> <li>➢ 哺育率低下 (F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 50 ppm (P 雄 ; 3.80 mg/kg/日、P 雌 ; 5.14 mg/kg/日、F1 雄 ; 3.95 mg/kg/日、F1 雌 ; 5.53 mg/kg/日、F2 雄 ; 3.74 mg/kg/日、F2 雌 ; 5.40 mg/kg/日)</li> </ul>
--	--

(2) ラット 2 世代繁殖試験 ①	
動物種 (動物数)	SD ラット (30 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 50, 125, 400 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 3.4/3.9, 8.9/9.9, 28.8/33.2 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 3.3/3.8, 9.1/10.6, 30.1/33.7 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雌、F1 雌)</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雌、F1 雌)</li> <li>➢ 後肢伸展 (P 雌、F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 125 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (F1 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 50 ppm (P 雄 ; 3.4 mg/kg/日、F1 雄 ; 3.3 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 125 ppm (P 雌 ; 9.9 mg/kg/日、F1 雌 ; 10.6 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 400 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重 (F2 雌雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 125 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 振戦</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雌雄) : 50 ppm (P 雄 ; 3.4 mg/kg/日、P 雌 ; 3.9 mg/kg/日、F1 雄 ; 3.3 mg/kg/日、F1 雌 ; 3.8 mg/kg/日)</li> </ul>

## (3) ラット 2 世代繁殖試験 ② (追加試験)

動物種（動物数）	SD ラット（30 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 25, 50 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 1.91/2.10, 3.77/4.14 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 1.88/2.16, 3.79/4.25 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25, 50 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 ppm（P 雄；3.77 mg/kg/日、P 雌；4.14 mg/kg/日、F1 雄；3.79 mg/kg/日、F1 雌；4.25 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25, 50 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 ppm（P 雄；3.77 mg/kg/日、P 雌；4.14 mg/kg/日、F1 雄；3.79 mg/kg/日、F1 雌；4.25 mg/kg/日）</li> </ul>

(4) ラット発生毒性試験 ①	
動物種（動物数）	FB30 ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 3, 10, 30 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 運動失調、運動性低下</li> </ul> </li> <li>◆ 10 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 歩行異常（投与 2 週）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：3 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発生毒性試験 ②	
動物種（動物数）	Wistar ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15

投与量（投与経路）	0, 1, 3, 10 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 15 匹／群）
投与期間	GD 6 - 18
投与量（投与経路）	0, 5, 15, 45 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 45 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産（1 例；妊娠 25 日、1 例；妊娠 28 日）</li> <li>➢ 全吸収胚（1 例）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：45 mg/kg/日</li> </ul>

(7) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種（動物数）	Chinchilla ウサギ（雌 16 匹／群）
投与期間	GD 6 - 18
投与量（投与経路）	0, 20, 60, 180 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 60 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 60 mg/kg/日以上</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 着床後死胚率増加</li> <li>◆ 催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(8) ラット発生毒性試験 (beta-シフルトリン)	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 3, 10, 40 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡 (3 例、妊娠 7, 8 日)</li> <li>➤ 活動性低下、流産、運動失調</li> <li>➤ 体重減少/増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 低体重</li> <li>➤ 骨化遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

(9) ラット発達神経毒性試験 (beta-シフルトリン)	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 0 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 30, 125, 200 ppm (混餌投与) 【妊娠期/哺育期；2.4/5.9, 11.0/25.4, 17.8/40.9 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：125 ppm (11.0 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 聴覚性驚愕反応低下（雄：生後 22 日、生後 38 日、60 日；影響なし）</li> <li>➤ 脳絶対重量減少（雄；生後 22 日）</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：125 ppm（11.0 mg/kg/日）</li> </ul>
--	---

(10) ラット急性神経毒性試験	
動物種	SD ラット（雌雄各 10 匹/群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 5, 25, 75 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 75 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 被毛汚れ、呼吸数低下、流涎</li> <li>➤ 鼻及び口周囲の赤色沈着、浸出物付着（FOB）</li> <li>➤ 歩行及び姿勢異常、運動障害</li> <li>➤ 後肢開脚及び引きずり（FOB）</li> <li>➤ 空中立ち直り反応異常（FOB）</li> <li>➤ 体温低下</li> <li>➤ 運動能低下</li> <li>➤ 第 1 ステップまでの時間遅延（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：25 mg/kg/日</li> </ul>

(11) ラット 90 日間亜急性毒性試験 ①	
動物種（動物数）	Wistar ラット（30 匹/性/群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 30, 100, 300 ppm（混餌投与） 【M/F: 2.24/2.70, 7.39/8.83, 22.5/28.0 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ P450 量の増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ O-DEM 活性の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ N-DEM 活性の増加（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：300 ppm（雄：22.5 mg/kg/日、雌：28.0 mg/kg/日）</li> </ul>

(12) ラット 90 日間亜急性毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	SD ラット (20 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 100, 300, 1,000 ppm (混餌投与) 【M/F: 6.20/7.24, 18.5/21.2, 61.0/68.5 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流涎、歩行異常</li> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 坐骨神経単一線維の軸索変性</li> <li>➢ Glu 減少 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 300 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Glu 減少 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 100 ppm (6.20 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 300 ppm (21.2 mg/kg/日)</li> </ul>

## ⑳シペルメトリン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：主として気門及び関節間膜等から昆虫体内に侵入して、末梢または中枢神経系の軸索又はシナプスに働き、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こす。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EC 2017a の記載及び農薬評価書に基づく】。

【EC 2017a】 *Draft Renewal Assessment Report Volume 1 p62*

## 2.6.7. Summary of neurotoxicity

**Remark RMS:**

- ◆ シペルメトリンは、パーキンソン病（PD）発症リスクの増加に関して懸念されているピレスロイドである。本号の主な編集協力者は、Indian institute of Toxicology Research（インド、ラクナウ）のSingh氏らとその関連研究グループである。
- ◆ このグループの論文は、シペルメトリンの黒質線条体ドーパミン作動性神経毒性の可能性を強調するいくつかの研究を反映している。シペルメトリンが神経変性を引き起こすのは、成体ラットの「長期暴露」（数週間）の後であり、生後早期の事前暴露は、成体期に再暴露された場合の感受性を高めることが示唆されている。批判的な点は、これらが非GLPおよび非ガイダンス関連の研究であり、その方法論（正確な投与時間、関与した動物の数、犠牲の時間、...）が必ずしも十分に記述されていないことである。
- ◆ 他の1つの発表（Munら、2005年）を除けば、ドーパミン作動性修飾の問題を徹底的に調査した研究グループはなく、シペルメトリンで見られたSinghらの所見を再現したものもない。
- ◆ これらの研究の結果にはある程度の一貫性があるが、それらを総合して考えても、特異的なドーパミン作動性変性の問題について明確な結論を導き出すのに十分な頑健性を持つものはない。
  - RMSの見解では、再発する交絡因子のひとつは、一般的な全身毒性の影響である。というのも、効果が観察されるのは主に、ラットに強制経口投与または腹腔内投与されたシペルメトリン10～15 mg/kg/w/dの成体「再チャレンジ」用量であり、これらの試験を通じてのモニタリングが不十分であったからである；
  - また、シペルメトリンもその主要代謝物3-PBAも線条体には多く存在しないが、異なる脳領域にはむしろ一様に分布しているようである(Singh et al, 2015b)。
  - さらに、他の脳領域（小脳、海馬、前頭皮質など）と比較すると、線条体ではm-RNAの発現もタンパク質の発現も、受容体結合挙動も強く変化しておらず、線条体細胞が特に標的となるという仮説を減衰させた（Singh et al, 2015a）。

- iv. 最後に、これらの研究のほとんどは、ドーパミン作動性細胞の潜在的な損傷（他の脳部位の潜在的な同様の損傷の中で）に繰り返し焦点を当てているが、ラットにおける「パーキンソン様」症候群の特異的な行動上の有害作用を示す最終的な証拠は、a.s.が経口投与された他の NT 試験ですでに観察されたいくつかの行動/運動変化にもかかわらず、欠けている（例えば、20mg/kg b.w./d.での急性影響■■■1993、25mg/kg b.w./d.での DNT 試験における運動活性所見, 2011）。
- ◆ 結論として、これらの研究はいずれも、線条体ニューロンの細胞区画が脳の他の部位よりも標的であることを示唆していない。
  - ◆ 2012 年に一部レビューされた Singh らの論文では、著者はシペルメトリンが黒質線条体ドーパミン作動性神経変性に関与している可能性を明確に示唆しており、パーキンソン病/パーキンソン病（PD）の発症に関与している可能性がある。著者らは、新生児期の脳は発達の重要な時期に多くの生物学的変化を受け、多くの新しい運動能力や感覚能力を獲得し、成熟した大人の脳へと変化するため、反応の亢進は新生児期の脳における "不可逆的で目に見えない" 影響によるものであり、再チャレンジすると成体にも現れるという仮説を立てた。
  - ◆ このような重篤な有害作用が、（たとえドーパミン作動性エンドポイントが直接対象とされていないとしても）すべてのガイドライン NT 試験でまったく検出されないままである可能性は依然として不確かであり、これまでに実施された疫学研究では、特にピレスロイドと PD との関連は指摘されていないが、Singh らの仮説を完全に否定することはできない。いずれにせよ、閾値効果（PN 期にプライミングされた場合、成人期の曝露で 10~15 mg/kg・b.w.のピークレベルでは所見は現れない）を考慮すると、RMS は、シペルメトリン (<5 mg/kg・b.w./d, cfr DRAR Cypermethrin) または  $\alpha$ -シペルメトリン (0.23 mg/kg・b.w./d.) について提案された総合的な NOAEL（結論第 I 巻参照）は、おそらく PD のようなカジュアルな未確認の神経毒性学的ハザードをカバーしているものと予想する。この問題はさらに議論されるべきである。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (34~5 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 10, 100, 500 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 0.99/1.11, 9.8/11.0, 49.7/55.0 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 1.08/1.23, 11.0/12.3, 55.0/62.1 mg/kg/日】 F2 世代 【M/F: 1.05/1.17, 10.4/11.8, 50.9/57.3 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> <li>➢ 摂餌量減少 (P 雌雄、F1 雌、F2 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 100 ppm (P 雄 ; 9.8 mg/kg/日, P 雌 ; 11.0 mg/kg/日, F1 雄 ; 11.0 mg/kg/日, F1 雌 ; 12.3 mg/kg/日, F2 雄 ; 10.4 mg/kg/日, F2 雌 ; 11.8 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重 (F1 雌雄)</li> <li>➢ 出生児数減少及び生存児数減少 (F1 雌雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 100 ppm (P 雄 ; 9.8 mg/kg/日, P 雌 ; 11.0 mg/kg/日, F1 雄 ; 11.0 mg/kg/日, F1 雌 ; 12.3 mg/kg/日, F2 雄 ; 10.4 mg/kg/日, F2 雌 ; 11.8 mg/kg/日)</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 5 - 14
投与量 (投与経路)	0, 17.5, 35, 70 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 70 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切迫と殺 (1 例)、死亡例 (1 例)、開脚歩行、あごの不随意運動、発作的痙攣、音に対する過敏反応</li> </ul> </li> <li>◆ 35 mg/kg/日以上</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>◆ 無毒性量：17.5 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：70 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(3) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	Dutch Belted ウサギ (雌 20 匹/群、対照群；雌 30 匹)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 3, 10, 30 mg/kg/日 (カプセル経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19
投与量 (投与経路)	0, 100, 450, 700 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 700 mg/kg/日： <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 運動失調、ケージ受け皿赤色汚れ、排糞減少</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：450 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：700 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ウサギ発生毒性試験 ③	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 16 匹/群)
投与期間	GD 6 - 18
投与量 (投与経路)	0, 20, 50, 120 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 120 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：120 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：120 mg/kg/日</li> </ul>

(6) ラット発達神経毒性試験 【EC2017a】	
動物種	ラット
投与期間	詳細不明
投与量	0, 5, 15, 25 mg/kg/日
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Clinical signs – number of days with occurrences of acute toxicity</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：&lt;5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：25 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ A few of changes in FOB、occurrences of testis and epididymis alterations</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：15 mg/kg/日</li> </ul>

(7) ラット急性神経毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌雄各 12 匹)
投与経路	経口投与
投与量	0, 10, 40, 160 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 160 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 歩行及び姿勢異常、運動障害、振戦、間代性痙攣</li> <li>➢ 血涙、被毛汚れ、流涎</li> <li>➢ 覚醒低下、驚愕反応の増加</li> <li>➢ 立ち上がり回数の減少、協調性低下</li> <li>➢ 体温低下、自発運動量減少 ほか</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 40 mg/kg</li> </ul>

(8) ラット 91～95 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (12 匹/性/群、対照群 : 24 匹/性)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 25, 100, 400, 1,600 ppm (混餌投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,600 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ Ure 増加</li> <li>➢ Hb 及び MCV 減少 (雄)</li> <li>➢ PT 増加 (雄)</li> <li>➢ 腎比重量増加 (雄)</li> <li>➢ 肝比重量増加 (雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 400 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Eos 減少 (雄)</li> <li>➢ 肝比重量増加 (雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 100 ppm (5 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 400 ppm (20 mg/kg/日)</li> </ul>

⑳  $\alpha$ -シペルメトリン**農薬の概要**

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：主として気門及び関節間膜等から昆虫体内に侵入して、末梢または中枢神経系の軸索又はシナプスに働き、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こす。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた。

**【EC 2017a】 2.6.6. Summary of reproductive toxicity p58****A multigeneration study**

- ◆  $\alpha$ -シペルメトリンの世代繁殖試験では、生殖パラメータには影響は認められなかった。
- ◆ 初回ピアレビューでは、無毒性量は  $>20$  mg/kg/日、シペルメトリンの試験から生殖への影響がないことが再保証されたため、さらなるデータの追加は要求されなかった。
- ◆ 胚発生には悪影響は認められなかった。 $\alpha$ -シペルメトリン投与に伴う母動物毒性、発生毒性は、ラット、ウサギともに認められなかった。

**A developmental neurotoxicity study**

- ◆ 発達神経毒性試験では、母動物に GD6 から PND8 まで強制経口投与により、0.5、2、または 5 mg/kg 体重/日の  $\alpha$ -シペルメトリンを投与した。母動物には投与に関連した兆候は観察されなかった。PND10 から PND21 まで、出生児に 0.5, 2 or 5 mg/kg 日の  $\alpha$ -シペルメトリンを強制経口投与した。2 および 5 mg/kg/日の用量では、乳汁を介した曝露を示す神経毒性の徴候を伴う、急性の投与関連の死亡例が認められた。出生児の投与量を 0.25 mg/kg/日に下げられた。出生児におけるこの試験結果が NOAEL 発生神経毒性の設定に役立つかについては、まだ議論されていない。下記の NOAEL が提案された。
- i. 授乳期
- ◆ 母動物毒性に対する無毒性量 = 2 mg/kg 体重/日
  - ◆ 母動物毒性に対する最小中毒量 = 5 mg/kg 体重/日
    - 妊娠末期(GD 19-20)の軽度な体重増加抑制に基づく。妊娠中および授乳中に 5 mg/kg 体重/日まで死亡例および臨床徴候の報告はなし。生殖パラメータにも影響なし。
  - ◆ 出生児の発達神経毒性に対する無毒性量 = 0.23 mg/kg 体重/日
  - ◆ 母動物の最高投与量 GD6-PND9 で観察された死亡率、臨床症状、運動活動の欠如に基づく。また、using the average pup body weight levels of alpha-cypermethrin (PND 4-10),

corrected for 46% GI absorption.

- ◆ 総レベルは、GI 吸収 46% に換算して 0.5 mg/kg 体重/日を母動物に投与し、出生児の内部投与量に基づいて推定され、0.23 mg/kg 体重/日とした。
- ii. 投与期間
- ◆ 出生児の発達神経毒性に対する無毒性量 <0.27 mg/kg/日
  - ◆ 出生児の発達神経毒性に対する最小中毒量 = 0.27 mg/kg/日
    - 授乳を介して曝露された後、強制経口投与された出生児の臨床徴候（軽度の震えおよび後肢のけいれん）に基づく。総レベルは、0.017 mg/kg 体重/日（母動物による内部投与量 0.5 mg/kg 体重/日）と 0.250 mg/kg 体重/日（胃管栄養による外部投与）の合計として推定され、0.267 mg/kg/日となった、四捨五入して 0.27 mg/kg 体重/日。
  - ◆ この提案から、出生児の全体的な神経発達毒性に対する無毒性量は 0.23 mg/kg 体重/日と提案される。RMS アプローチが他の EU 専門家によって共有されているかどうかについて議論する必要がある。
  - ◆ 最近発表された Singh らの試験 (2013) は、妊娠 5 日目から 21 日目までのシペルメトリンへの曝露により、2.5 mg/kg 体重/日の用量で出生児の脳にシペルメトリンが蓄積し、3 週目から 9 週目までの子犬の運動活動の変化を引き起こしたことを示している。12 週目に回復が観察された。肝臓のシトクロム P450 依存性活性は子の年齢に応じて増加し、シペルメトリンによってわずかに誘導された。脳活動は非常に低く、シペネトリンの影響を受けなかった。この試験では、NOAEL=1.25 mg/kg 体重/日は、2.5 mg/kg 体重/日での脳内のシペネトリンの存在、この用量レベルで報告された酵素誘導および自発運動量の増加に基づく可能性がある。
  - ◆ これらのデータは、年齢依存の毒性が若いラットの代謝能力の低下によるものであることを示唆している可能性がある。

表1 生殖発生毒性試験等の概要

(1) ラット発生毒性試験	
動物種	SD ラット (雌 24 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 3, 9, 18/15, 15 (追加投与群) mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 不安定歩行、立毛、後肢開脚、音及び接触に対する過剰反応、流涎、円背位、断続的回転及び衰弱、体重増加抑制/減少、摂餌量減少: 18/15 mg/kg/日</li> <li>◆ 不安定歩行、立毛、後肢開脚、音及び接触に対する過剰反応、体重増加抑制、摂餌量減少: 15 mg/kg/日</li> <li>◆ 最小毒性量: 15 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制等</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 9 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 催奇形作用はなし</li> <li>◆ 低体重: 18/15 mg/kg/日、15 mg/kg/日</li> <li>◆ 最小毒性量: 15 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 9 mg/kg/日</li> </ul>

(2) ウサギ発生毒性試験	
動物種	NZW ウサギ (雌 16 匹/群)
投与期間	GD 7 - 19
投与量 (投与経路)	0, 3, 15, 30 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 15 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> </ul>

	◆ 無毒性量：30 mg/kg/日
--	-------------------

(3) ラット急性神経毒性試験	
動物種	SD ラット (雌雄各 10 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	0, 4, 20, 40 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 40 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡</li> </ul> </li> <li>◆ 20 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (雄)</li> <li>➢ 異常/開脚歩行、むち打ち、平伏、異常発声、立毛、円背位、体表汚れ、被毛汚れ、下痢</li> <li>➢ 痙攣、振戦、失調性歩行、過敏反応、眼の退色、軟便、脱毛</li> <li>➢ 異常歩行 (雄)、反応性亢進(FOB) (雄)</li> <li>➢ 坐骨神経線維変性</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 mg/kg</li> </ul>

(4) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (20 匹/性/群、対照群：40 匹/性)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 20, 60, 180, 540 ppm (混餌投与) 【M/F: 1.01/1.2, 1.74/3.8, 9.3/11.3, 29.6/35 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 540 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 異常歩行及び後肢開脚 (雄)</li> <li>➢ 体重及び摂餌量減少</li> <li>➢ Ure 増加 (雌)</li> <li>➢ Hb 減少</li> <li>➢ MCV 及び MCHC 減少 (雌)</li> <li>➢ PLT 増加</li> <li>➢ Lym 増加</li> <li>➢ 尿量減少 (雌)</li> <li>➢ 尿比重増加</li> <li>➢ 腎比重量増加</li> <li>➢ 坐骨神経軸索変性</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄)：180 ppm (9.3 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌)：180 ppm (11.3 mg/kg/日)</li> </ul>

--	--

## ②β-シペルメトリン

### 農薬の概要

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：主として気門及び関節間膜等から昆虫体内に侵入して、末梢または中枢神経系の軸索又はシナプスに働き、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こす。

### 動物試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EFSA 2014, EC 2017 の記載に基づく】。

#### 【EC 2017】 Draft Renewal Assessment Report p210

- ◆ DAR β-シペルメトリンでは、出生児は妊娠中及び PND 20 まで母動物を介して曝露され、12 mg/kg 体重/日 (母動物への強制経口投与) で非常に軽度の神経毒性の兆候が発現した。NOAEL=3 mg/kg 体重/日。この試験では、母動物は妊娠中 (GD6 から PND9) に 0.5 mg/kg 体重/日を投与され、その出生児はさらに PND10 から 16 まで 0.5 mg/kg 体重/日を強制経口投与された結果、0.5 mg/kg 体重/日で神経毒性の臨床症状を発現した。乳汁と胎盤の移行は測定されなかった。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種	ラット
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 1, 10, 50 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小毒性量：50 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【生殖毒性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：&gt;50 mg/kg/日</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種	ラット
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 17.5, 35, 70 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小毒性量：35 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：17.5 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：70 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種	ウサギ
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 20, 50, 120 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：&gt;120 mg/kg/日</li> <li>◆ 無毒性量：120 mg/kg/日</li> </ul>

	<p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 最小中毒量：&gt;120 mg/kg/日</li> <li>◆ 無毒性量：120 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

<b>(4) ラット発達神経毒性試験 ①</b>	
動物種	ラット
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 3, 12, 30 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：12 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 臨床症状, 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：3 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：30 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 自発運動量の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：12 mg/kg/日</li> </ul>

<b>(4) ラット発達神経毒性試験 ②</b>	
動物種	ラット
投与期間	離乳前の出生児への投与
投与量 (投与経路)	0, 0.5 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【離乳前の出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：0.5 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 臨床症状、体重減少、振戦、間代性痙攣、グルーミングの変化、死亡</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 mg/kg/日未満</li> </ul>

<b>(5) ラット急性神経毒性試験</b>	
動物種	ラット
投与経路	経口投与
投与量	0, 20, 42, 151, 307 mg/kg
結果の概要	◆ 307 mg/kg

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡例、歩行失調、体温低下、握力低下、ALT 低下、振戦、鼻周囲の汚れ (雌)</li> <li>◆ 151 mg/kg 以上</li> <li>➤ 振戦、鼻周囲の汚れ (雄)、自発運動量の減少 (雄)、トリグリセリドの低下</li> <li>◆ 一般毒性に対する無毒性量 : 42 mg/kg</li> <li>◆ 神経毒性に対する無毒性量 : 42 mg/kg</li> </ul>
--	--

(6) ラット 90 日間神経毒性試験	
動物種	ラット
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 140, 963, 3,027 ppm (混餌投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 神経毒性はなし</li> <li>◆ 3027 ppm : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 握力低下 (雄)、正向反射低下 (雄) slightly uncoordinated righting response (males) :</li> </ul> </li> <li>◆ 963 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少、トリグリセリド値低下、LDH の低下、CK の低下</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 140 ppm (雄; 9.3 mg/kg/日, 雌; 10.5 mg/kg/日)</li> </ul>

## ②3 エトフェンプロックス

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：鱗翅目、半翅目、双翅目等に対して、広いスペクトルを有する。神経軸索におけるナトリウムチャネルの正常な働きを阻害することにより殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種（動物数）	SD ラット（28 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 100, 700, 4,900 ppm（混餌投与） P 世代 【M/F: 7.1/8.1, 49.9/57.5, 347/420 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 8.4/9.1, 58.3/64.4, 430/450 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4,900 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝補正重量増加（P 雌雄、F1b 雌雄）</li> <li>➢ 腎補正重量増加（P 雄、F1b 雌雄）</li> <li>➢ 甲状腺絶対重量増加（P 雌雄、F1b 雄）</li> <li>➢ 腎集合管嚢胞（F1b 雄）</li> <li>➢ 腎尿細管好塩基性変化（F1b 雌雄）</li> <li>➢ 甲状腺濾胞上皮細胞の丈の増加（F1b 雌雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 700 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 腎集合管嚢胞及び拡張（F1b 雌）</li> <li>➢ 腎皮髄境界部鉍質沈着（F1b 雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：700 ppm（P 雄；49.9 mg/kg/日、F1 雄；58.3 mg/kg/日）</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：100 ppm（P 雌；8.1 mg/kg/日、F1 雌；9.1 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4,900 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦、腹部膨満、異常歩行</li> <li>➢ 低体重</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肝絶対重量増加</li> <li>➤ 腎絶対重量及び補正重量増加</li> <li>◆ 700 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肝補正重量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 ppm（P 雄；7.1 mg/kg/日、P 雌；8.1 mg/kg/日、F1 雄；8.4 mg/kg/日、F1 雌；9.1 mg/kg/日）</li> </ul>
--	--

(2) ラット発生毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（雌 35 匹/群）
投与期間	GD 6 - 17
投与量（投与経路）	0, 12.5, 250, 5,000 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5,000 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 流涎、口周辺部の赤褐色の着色</li> <li>➤ 軽微な体重増加抑制</li> <li>➤ 皮膚の病変（痂皮、着色、脱毛）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：250 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児、出生児（F1, F2）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 検体投与による影響なし、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：5,000 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ウサギ発生毒性試験 ①	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 16～17 匹/群）
投与期間	GD 6 - 18
投与量（投与経路）	0, 10, 50, 250 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 250 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重減少（妊娠 6～8 日、8～10 日）</li> <li>➤ 体重増加抑制（妊娠 6～29 日）、摂餌量減少（妊娠 7 日以降）</li> <li>➤ 流産（2 例）</li> </ul> </li> <li>◆ 50 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制（妊娠 6～8 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>

	<p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 250 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 早期胚死亡増加傾向</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：50 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(4) ウサギ発生毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 22 匹/群)
投与期間	GD 6 - 28
投与量 (投与経路)	0, 30, 100, 300 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産・死亡 (1 例 ; 妊娠 26 日)</li> <li>➢ 排便減少又は無排便</li> <li>➢ 体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重、</li> <li>➢ 骨格変異 (13 肋骨、距骨未骨化) 増加</li> <li>➢ 催奇形作用はなし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (雌 24 匹/群)
投与期間	GD 6 - LD 20
投与量 (投与経路)	0, 250, 700, 2,100 ppm (混餌投与) 【28.4, 79.2, 238 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 立ち上がり回数の増加 (妊娠 18 日及び哺育 11 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：700 ppm (79.2 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,100 ppm</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 自発運動量減少（雄）</li> <li>➤ 驚愕反応に対する潜時の延長（雄）</li> <li>➤ 驚愕反応の振幅の増加（雌）</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：700 ppm（79.2 mg/kg/日）</li> </ul>
--	--

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種	SD ラット（雌雄各 10 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 25, 125, 500, 2,000 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,000 mg/kg 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与による影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：2,000 mg/kg/日</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（20 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 50, 300, 1,800, 10,800 ppm（混餌投与） 【M/F: 3.3/3.8, 20/23, 120/142, 734/820 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10,800 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>➤ 甲状腺比重量増加</li> <li>➤ 摂餌量減少（雌）</li> <li>➤ PT 及び APTT 延長（雄）</li> <li>➤ LDH 増加（雄）</li> <li>➤ 小葉中心性肝細胞肥大（雌）</li> <li>➤ 甲状腺微小濾胞の増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 1,800 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ AST, ALT, T.Chol 増加（雄）</li> <li>➤ T4 減少（雄）</li> <li>➤ 甲状腺絶対重量増加（雄）</li> <li>➤ 甲状腺微小濾胞の増加（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：300 ppm（20 mg/kg/日）</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：1,800 ppm（142 mg/kg/日）</li> </ul>



## ②4 フェンプロパトリン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：ピレスロイド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：主として接触毒性による殺虫作用を有し、気門や関節間膜等から中体内に侵入し末梢又は中枢神経の軸索又はシナプスに作用し、痙攣や麻痺を引き起こすことにより殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【農薬評価書に基づく】。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット3世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (28 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 40, 120, 360 ppm (混餌投与) P 世代 【M/F: 2.6/3.1, 7.8/9.1, 23.3/27.7 mg/kg/日】 F1 世代 【M/F: 3.1/3.5, 9.2/10.3, 28.4/34.7 mg/kg/日】 F2 世代 【M/F: 3.1/3.6, 9.3/10.7, 27.4/33.1 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 360 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (P 雌 ; 2 例、F2b 雌 ; 2 例)</li> <li>➢ 筋攣縮、過敏を伴う振戦 (P 雌 ; 哺育 2 から 3 週)</li> <li>➢ 体重増加抑制 (P 雌 ; 哺育 21 日、F1b 雄、F2b 雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 120 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡 (F1b 雌 ; 2 例)</li> <li>➢ 筋攣縮、過敏を伴う振戦 (F1b 雌 ; 哺育 2 週)</li> <li>➢ 体重増加抑制 (F1b 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 (雄) : 120 ppm (P 雄 ; 7.8 mg/kg/日、F1 雄 ; 9.2 mg/kg/日、F2 雄 ; 9.3 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌) : 40 ppm (P 雌 ; 3.1 mg/kg/日、F1 雌 ; 3.5 mg/kg/日、F2 雌 ; 3.6 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【児動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 360 ppm</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡率増加（生後4日以降）</li> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>◆ 120 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡（F2a, F2b）</li> <li>➤ 全身性振戦（F2）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：40 ppm（3.1 mg/kg/日）</li> </ul>
--	--

(2) ラット発生毒性試験 ①	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌 27～28 匹/群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 0.4, 2.0, 10.0 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡（7 例；妊娠 6～15 日）</li> <li>➤ 振戦、眼の発赤（いずれも妊娠 6～15 日）</li> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少（いずれも妊娠 6～15 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.0 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：10.0 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験 ②	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌 25 匹/群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 0.4, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0, 10.0 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 10.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 死亡（6 例；妊娠 7～13 日）</li> <li>➤ 切迫と殺（1 例；妊娠 8 日）</li> <li>➤ 外部刺激に対する過敏、振戦、運動失調、痙性飛び上がり、色素涙、伏臥位、痙攣、円背位、斜視</li> </ul> </li> <li>◆ 6.0 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重減少（妊娠 6～8 日）</li> <li>➤ 体重増加抑制（妊娠 6～8 日以降）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少（妊娠 6～8 日以降）</li> <li>◆ 無毒性量：3.0 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：10.0 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

<b>(4) ウサギ発生毒性試験</b>	
動物種（動物数）	NZW ウサギ（雌 17～19 匹／群）
投与期間	GD 7 - 19
投与量（投与経路）	0, 4, 12, 36 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 36 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ふらつき、後肢の軽打（flicking）</li> </ul> </li> <li>◆ 12 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 流産（36 mg/kg/日：2 例；妊娠 19 日、22～23 日、12 mg/kg/日：1 例；妊娠 19 日）</li> <li>➢ 前肢の軽打、震え振戦</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：4 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 発生毒性、催奇形作用はなし</li> <li>◆ 無毒性量：36 mg/kg/日</li> </ul>

<b>(5) ラット発達神経毒性試験</b>	
動物種（動物数）	ラット（雌 25 匹／群）
投与期間	GD 6 - LD21
投与量（投与経路）	0, 40, 100, 250 ppm（混餌投与） 【妊娠期／哺育期；3/7, 8/10, 19/40 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 250 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 振戦</li> <li>➢ 毛づくろい回数増加</li> <li>➢ 運動性障害（軽度 1 例）</li> <li>➢ 後肢開脚（1 例）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重減少／体重増加抑制</li> <li>➤ 摂餌量減少</li> <li>◆ 無毒性量：100 ppm（妊娠期；8 mg/kg/日、哺育期；16 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 250 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 後肢握力低下</li> <li>➤ 自発運動量増加</li> <li>➤ 聴覚性驚愕反応に対する影響（最大反応増加、平均反応増加、最大反応潜時の短縮）</li> <li>➤ 脳絶対重量減少（雄；生後 21 日）</li> <li>➤ 脳長さ減少（雄；生後 21 日、72 日） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 雄の比重量、雌に影響がなく、神経病理組織学的変化がないことから体重増加抑制に起因した二次的影響と考察</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 ppm（妊娠期；8 mg/kg/日、哺育期；16 mg/kg/日）</li> </ul>
--	---

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種	SD ラット（雌雄各 12 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量（投与経路）	0, 3, 6, 15, 30 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 30 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦（雄；軽度、投与 3 時間後）</li> <li>➤ 間代性痙攣（投与 3 時間後）</li> </ul> </li> <li>◆ 15 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 振戦（雌；軽度、投与 3 時間後）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：15 mg/kg</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：6 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (12 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 15, 50, 150, 450, 600 ppm (混餌投与) 【M/F: 0.722/0.821, 2.49/2.82, 7.22/8.18, 21.3/25.2, 28.8/36.1 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 600 ppm<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 死亡 (雌 1 例、投与 46 日後)</li><li>➢ 眼脂 (雄 1 例)</li><li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li></ul></li><li>◆ 無毒性量 (雄) : 450 ppm (21.3 mg/kg/日)</li><li>◆ 無毒性量 (雌) : 450 ppm (25.2 mg/kg/日)</li></ul>

## ②⑤フィプロニル

**農薬の概要**

- ◆ 用途：フェニルピラゾール系殺虫剤
- ◆ 作用機序：昆虫において抑制性伝達物質とされる GABA による塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫作用を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表 1 にまとめた【EC 2005e, EFSA2006 の記載及び農薬評価書に基づく】。

**【EC 2005e】****ARfD の設定**

- ◆ ARfD は、急性神経毒性に基づいて設定した。
- ◆ 無影響量(NOEL)は、ラットの経口急性神経毒性試験での 2.5 mg/kg
- ◆ ARfD は、NOEL2.5 mg/kg を基に安全係数 100 で除した 0.025 mg/kg を算出した。
- ◆ 対して、RMS はラットの発達神経毒性試験で観察された出生児の神経学的影響 (NOEL=0.9 mg/kg) を考慮するように提案した。安全係数 100 を用いて ARfD を下記のように提案した。ARfD=0.009 mg/kg

**【EFSA 2006】****ラット繁殖試験**

- ◆ 母動物に対する無毒性量：0.25 mg/kg/日
- ◆ 出生児及び生殖毒性に対する無毒性量：2.5 mg/kg/日

**ラット及びウサギ発生毒性試験（催奇形試験）**

- ◆ 最も感受性の高い動物種はウサギ
- ◆ ウサギ母動物に対する無毒性量：0.2 mg/kg/日
- ◆ ウサギ発生（毒性）に対する無毒性量：>1.0 mg/kg/日
- ◆ ラット母動物に対する無毒性量：4 mg/kg/日
- ◆ ラット発生（毒性）に対する無毒性量：>20 mg/kg/日

**ラット急性神経毒性試験**

- ◆ 神経行動学的及び一般毒性に対する無毒性量：2.5 mg/kg
- ◆ 神経病理学的変化はなし

**イヌ 14 日間神経毒性試験**

- ◆ 20 mg/kg/日 (single dose tested): functional observations and loss of BW

- ◆ 神経系に病理組織学的変化はなし

#### ラット 90 日間神経毒性試験

- ◆ 神経学的影響はなし
- ◆ 神経毒性に対する無毒性量：8.9 mg/kg/日
- ◆ 一般毒性に対する無毒性量：0.3 mg/kg/日
  - 体重増加抑制及び摂餌

#### ラット発達神経毒性試験

- ◆ 発達神経毒性及び一般毒性に対する無毒性量：0.91 mg/kg/日
  - 15 mg/kg/日での出生児の神経行動学的影響（神経病理学的変化はなし）、母動物での体重減少及び摂餌量減少
- ◆ The overall systemic NOAEL：0.05 mg/kg/日
  - 授乳期間中の出生児の体重減少に基づく

ARfD(acute reference dose): 0.009 mg/kg (ラット発達神経毒性試験、安全係数 100)

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (30 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 3, 30, 300 ppm (混餌投与) 【Prenatal animals : 0/0, 0.25/0.28, 2.54/2.77, 24.7/27.5 (M/F) mg/kg/日】 【F1 animals : 0/0, 0.24/0.26, 2.54/2.71, 27.3/29.3 (M/F) mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、死亡例、けいれん(F0, F1)</li> <li>➢ Mating performance の軽度低下(F1 世代、83% vs 100% in control)</li> <li>➢ 小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化</li> </ul> </li> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝絶対及び比重量の増加</li> <li>➢ 甲状腺ろ胞上皮過形成 (F0, F1)を伴う甲状腺重量の増加 (30 ppm 群雌は除く)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 3 ppm (P 世代 - Male; 0.25 mg/kg/日, Female; 0.28 mg/kg/日、F1 世代 - Male; 0.24 mg/kg/日, Female; 0.26 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 出生時生存率の低下 【83% (F1a), 78% (F2) vs Control (97%)】</li> <li>➢ 生後4日生存率の低下 【59% (F1a), 73% (F2) vs Control (100%)】</li> <li>➢ 低体重 (出生時から生後25日の離乳まで)</li> <li>➢ 切歯放出遅延 (F1a)</li> <li>➢ けいれん(F1, F2)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 30 ppm (Male; 2.54 mg/kg/日, Female; 2.71 mg/kg/日)</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15
投与量 (投与経路)	0, 1, 4, 20 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	【母動物】

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少、飲水量増加</li> </ul> </li> <li>◆ 4 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制 (60% below controls)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1 mg/kg/日 【EFSA ; 4 mg/kg/日】</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：20 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 22 匹/群)
投与期間	GD 6 - 19
投与量 (投与経路)	0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.5 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制</li> </ul> </li> <li>◆ 0.2 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少 (投与期間中)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.1 mg/kg/日 【EFSA ; 0.2 mg/kg/日】</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.0 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット発達神経毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 10 - LD 10
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 10, 200 ppm (混餌投与) 【0, 0.05, 0.91, 15.2 mg/kg/日】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少 (妊娠 6~10 日)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制（妊娠 10 日以降）、摂餌量減少（妊娠 6～10 日）</li> <li>➢ 死亡例（2/30）【農薬評価書には記載なし】</li> <li>◆ 無毒性量：10 ppm（0.91 mg/kg/日）</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 200 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 生後 4 日生存率低下</li> <li>➢ 耳介開展遅延、切歯萌出遅延</li> <li>➢ 膈開口遅延</li> <li>➢ 聴覚驚愕反応低下（生後 22 日） <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 生後 60 日の聴覚驚愕反応、神経病理組織学的検査に異常なし</li> </ul> </li> <li>➢ 遊泳発達遅延（生後 6～12 日）</li> </ul> </li> <li>◆ 10 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重</li> <li>➢ 包皮分離遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 ppm（0.05 mg/kg/日）</li> </ul>
--	---

(5) ラット急性神経毒性試験 ①	
動物種（動物数）	SD ラット（雌雄各 10 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 0.5, 5.0, 50 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 50 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡例（雄 5 例；投与 2～6 日後）、雌 1 例）</li> <li>➢ 間代性痙攣、脱水、尿汚染、振戦、覚醒状態の低下、筋緊張低下、直腸温低下、自発運動量減少</li> <li>➢ 強直性痙攣、削瘦、被毛粗造、四肢低温、四肢蒼白、体重増加抑制、眼瞼下垂または半閉鎖、頭の上下動、瞳孔径縮小（以上、雄のみ）</li> </ul> </li> <li>◆ 5.0 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 後肢着地開脚幅縮小（投与 7 時間後）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.5 mg/kg</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験 ②	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹／性／群）
投与経路	経口投与

投与量	0, 2.5, 7.5, 25 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 25 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 異常行動、異常姿勢、体温低下、自発運動量減少（いずれも投与7時間後）</li> <li>➢ 体重増加抑制及び摂餌量減少（雄）</li> <li>➢ 前肢握力増加（雄）</li> <li>➢ 後肢着地開脚幅縮小（投与7時間後）（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 7.5 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 後肢着地開脚幅縮小（投与7時間後）（雄）</li> <li>➢ 体重増加抑制及び摂餌量減少（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：2.5 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 1, 5, 30, 300 ppm（混餌投与） 【M/F: 0.07/0.07, 0.33/0.37, 1.93/2.28, 19.9/24.0 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ A/G 比減少、TP 及び Glob 増加</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>➢ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>➢ 甲状腺ろ胞上皮肥大</li> <li>➢ 汎小葉性肝細胞脂肪性空砲化（雄）</li> <li>➢ MCV 及び MCH 減少（雌）、PLT 増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 30 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Ht 減少（雌）、PT 短縮（雌）</li> <li>➢ 肝絶対及び比重量増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雄）：30 ppm（1.93 mg/kg/日）</li> <li>◆ 無毒性量（雌）：5 ppm（0.37 mg/kg/日）</li> </ul>

## ②⑥ピメトロジン

### 農薬の概要

- ◆ 用途：ピリジンアゾメチン系殺虫剤
- ◆ 作用機序：半翅目昆虫（アブラムシ類、ユナジラミ類、ウンカ類、ヨコバイ類等）のみ選択的な昆虫を捕まえる。

### 動物試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要は下記のとおりである【EPA 2000 の記載に基づく】。また、農薬評価書に記載された結果の概要を表1にまとめた。

#### ラット2世代繁殖試験

- ◆ 親動物に対する毒性用量で、出生児に対する全身性／発生毒性が認められた。
  - 親動物の無毒性量；雄 1.4 mg/kg/日，雌 1.6 mg/kg/日
  - 親動物の最小中毒量；雄 13.9 mg/kg/日，雌 16.0 mg/kg/日（F0, F1 雄に肝臓への影響）
  - 出生児（全身性／発生毒性）の無毒性量；雄 13.9 mg/kg/日，雌 16.0 mg/kg/日
  - 出生児の最小中毒量；雄 136.9 mg/kg/日，雌 151.6 mg/kg/日
    - ◇ F1, F2 児とも出生児低体重、眼瞼開裂の遅延
- ◆ 生殖毒性はなし；雄動物 136.9 mg/kg/日，雌動物 151.6 mg/kg/日の用量まで

#### ラット発生毒性試験

- ◆ 母動物に対する毒性用量でのみ、発生毒性が認められた。
  - 母動物の無毒性量；30 mg/kg/日
  - 母動物の最小中毒量；100 mg/kg/日
    - ◇ 体重増加抑制、摂餌量減少
  - 発生毒性に対する無毒性量；100 mg/kg/日
  - 発生毒性に対する最小中毒量；300 mg/kg/日
    - ◇ 骨格異常の発現頻度の増加

#### ウサギ発生毒性試験

- ◆ 母動物に対する毒性用量でのみ、発生毒性が認められた。
  - 母動物の無毒性量；10 mg/kg/日
  - 母動物の最小中毒量；75 mg/kg/日
    - ◇ 体重増加抑制、摂餌量減少、飼料効率減少
  - 発生毒性に対する無毒性量；10 mg/kg/日

- 発生毒性に対する最小中毒量 ; 75 mg/kg/日
- ◇ 骨格異常の発現頻度の増加

#### ラット発達神経毒性試験

- ◇ なし

#### ラット急性神経毒性試験

- ◇ 一過性の体温減少、FOB での活動量低下、自発運動量減少 ; 125 mg/kg/日

#### ラット亜急性神経毒性試験

- ◇ stereotypy (雄)、tiptoe gate or walking on toes (雄) ; 201 mg/kg/日 (雄)、
- ◇ FOB での活動量低下、自発運動量減少 ; 201 mg/kg/日 (雄)、224 mg/kg/日 (雌)

#### 出生前及び出生後の感受性

- ◇ 生殖発生毒性試験の成績に基づけば、ピメトロジンの子宮内または出生後の曝露のいずれかまたはその両方により、ラット又はウサギにおいて感受性を増強させることを示唆するものはない。

#### 結 論

- ◇ 必要な発達神経毒性試験が実施されていないので、EPA は幼児及び小児の安全を守るために追加の FQPA10 倍の安全ファクターを維持している。
- ◇ ピメトロジンのデータベースの評価は、以下のことを示している。DNT has the potential to lower regulatory endpoints for pymetrozine, それゆえ、10 倍のファクターを維持している。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (25 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 20, 200, 2,000 ppm (混餌投与) 【Prenatal animals : 0/0, 1.30/1.59, 12.9/16.0, 128/152 (M/F) mg/kg/日】 【F1 animals : 0/0, 1.51/1.82, 15.2/17.1, 159/186 (M/F) mg/kg/日】
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,000ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 肝及び脾絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 (P 雌)</li> <li>➢ 腎、胸腺及び心絶対重量減少、下垂体前葉好塩基性細胞肥大 (F1 雄)</li> <li>➢ 腎及び胸腺絶対重量減少、肝細胞肥大 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 200 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝細胞肥大 (P 雄)</li> <li>➢ 肝及び腎比重量増加、肝細胞肥大 (F1 雄)</li> <li>➢ 肝、副腎及び脳比重量増加 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 20 ppm (P 雄 : 1.30 mg/kg/日、P 雌 : 1.59 mg/kg/日、F1 雄 : 1.51 mg/kg/日、1.82 mg/kg/日)</li> </ul> <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 生殖能及び受胎能に影響なし</li> <li>◆ 無毒性量 : 2,000 ppm</li> </ul> <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低体重 (F1, F2)、眼瞼開裂遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 200 ppm (P 雄 : 12.9 mg/kg/日、P 雌 : 16.0 mg/kg/日、F1 雄 : 15.2 mg/kg/日、17.1 mg/kg/日)</li> </ul>
(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	CD (SD) ラット (雌 24 匹/群)
投与期間	GD 6 - 15

投与量（投与経路）	0, 30, 100, 300 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 300 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 13 肋骨短縮・中足骨未骨化・指趾骨未骨化の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 100 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 亜鈴型頸椎椎体骨化核の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul>

(3) ラット発生毒性試験（骨格所見確認のための追加試験）	
動物種（動物数）	CD (SD) ラット（雌 15 匹／群）
投与期間	GD 6 - 15
投与量（投与経路）	0, 3, 30 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：30 mg/kg/日</li> <li>➢ 先発の発生毒性試験において全投与群で認められた頸椎椎体骨化核分離は観察されなかった。</li> </ul>

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	ロシアンウサギ（雌 20 匹／群）
投与期間	GD 7 - 19
投与量（投与経路）	0, 10, 75, 125 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡例（2 例：GD16, 17）、流産（1 例：GD19）、体重減少、摂餌</li> </ul> </li> </ul>

	<p>量減少</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 最小中毒量：75 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重減少、摂餌量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul> <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 125 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 初期吸収胚の増加、平均胎児数の減少</li> <li>➢ 前肢位置異常・胸骨分節癒合・骨化遅延（中手骨、距骨、中節骨）・尾椎椎体過剰骨化核の増加</li> </ul> </li> <li>◆ 75 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 恥骨低形成、過剰肋骨</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：10 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌 30 匹／群）
投与期間	GD 6 – LD 21
投与量（投与経路）	0, 100, 500, 2,500 ppm（混餌投与） 【妊娠期間：0, 8.1, 38.7, 173 mg/kg/日、哺育期間：0, 16.8, 82.6 mg/kg/日】 【2,500ppm 群は母動物毒性、児動物の高死亡率のため、哺育 14 日に除外】
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切迫と殺 3 例（難産、体重減少、円背位、立毛、鎮静化）</li> </ul> </li> <li>◆ 500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>➢ 全児死亡腹数増加</li> </ul> </li> </ul> <p>【児動物（F1）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡率増加（生後 0～4 日）</li> </ul> </li> </ul> <p>◇ 下記の変化がみられたが、明らかな用量相関性がないこと、関連する他の部位には変化がなかったことから毒性影響ではないと判断された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 500 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 小脳錐体前裂のない顆粒層及び分子層の厚さ増加（雄）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 大脳中央の脳梁の厚さ（雄）、大脳後方の皮質の厚さ増加（雌）</li> </ul> </li> <li>◆ 100 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 小脳の高さ減少</li> </ul> </li> </ul>
--	---

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	ラット（雌雄各 10 匹／群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 125, 500, 2,000 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,000 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 切迫と殺 2 例（雄）、死亡例 1 例（雄）</li> <li>➢ 尾を持った時の後肢の位置異常（投与約 4 時間後）</li> <li>➢ 腎盂拡張、尿細管拡張、腎盂炎、腎乳頭尿細管壊死（雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 500 mg/kg 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 覚醒状態の低下、立ち上がり回数の減少、体温低下（雌雄）</li> <li>➢ 振戦、正向反射の不良、後肢開脚幅の減少（雄）</li> <li>➢ 痛覚反応低下（雌）</li> <li>➢ 自発運動量の減少（雌雄）</li> </ul> </li> <li>◆ 一般毒性に対する無毒性量：500 mg/kg（雄）、2,000 mg/kg（雌）</li> <li>◆ 神経毒性に対する無毒性量：125 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	SD ラット（10 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 50, 500, 5,000 ppm（混餌投与） 【M/F: 0/0, 3.42/32.5/33.9, 360/370 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少</li> <li>➢ WBC, PLT, T.Bil, T. Chol 及び ALP 増加</li> <li>➢ A/G 比増加</li> <li>➢ 無機リン増加、尿量減少</li> <li>➢ 肝及び脾比重量増加</li> <li>➢ 胸腺絶対重量減少、胸腺軽度萎縮</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ MCV, MCH, MCHC 増加、Glu 及びカリウム減少、小葉中心性肝細胞肥大 (雄)</li><li>➤ ビリルビン尿 (雌)</li><li>◆ 無毒性量 (雄) : 500 ppm (32.5 mg/kg/日)</li><li>◆ 無毒性量 (雌) : 500 ppm (33.9 mg/kg/日)</li></ul>
--	--

## ⑳ アバメクチン

**農薬の概要**

- ◆ 用途：マクロライド系殺虫剤
- ◆ 作用機序：GABA アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害して死に至らしめることにより殺虫活性を示す。

**動物試験**

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要は下記のとおりである【EFSA 2022 の記載に基づく】。

ラット世代繁殖試験

- ◆ 親動物及び生殖に対する無毒性量；0.4 mg/kg/日（最高用量）
  - 影響なし
- ◆ 出生児に対する無毒性量；0.12 mg/kg/日
  - 出生児死亡率の増加、体重増加抑制、一過性の網膜異常

ラット発生毒性試験

- ◆ 発生毒性に対する無毒性量；0.8 mg/kg/日
  - 口蓋裂、性比、腰肋、腰椎数の変異（評価書と異なる）
- ◆ 母動物の無毒性量；1.6 mg/kg/日（最高用量）
  - 影響なし

ウサギ発生毒性試験

- ◆ 発生毒性に対する無毒性量；0.5 mg/kg/日
  - 彎曲手の増加、吸収胚の増加、骨化遅延、口蓋裂、臍帯ヘルニア
- ◆ 母動物の無毒性量；1.0 mg/kg/日
  - 飲水量の減少、摂餌量の減少、妊娠期間中の体重減少

上記の催奇形所見に基づいて、

The harmonised classification; Repr. 2, H361d ‘Suspected of damaging the unborn child’

ラット発達神経毒性試験（2つ）

- ◆ 母動物に対する無毒性量；0.4 mg/kg/日
- ◆ 発達神経毒性に対する最小中毒量；0.12 mg/kg/日
  - 体重減少、膈開口の遅延【両試験とも】

ラット急性神経毒性試験

- ◆ 急性神経毒性に対する無毒性量 ; 0.5 mg/kg/日
  - Reduced splay reflex

ラット慢性神経毒性試験

- ◆ 慢性神経毒性に対する無毒性量 ; 1.6 mg/kg/日
  - Clinical signs (irregular breathing, upward curvature of the spine, reduced righting reflex, reduced splay reflex, sides pinched)

ADI, ARfD, (A)AOEL

- ◆ 0.0012 mg/kg/日
  - 発達神経毒性に対する最小中毒量に基づく
  - 全ての値は不確定ファクターは 100

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (30 匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量 (投与経路)	0, 0.05, 0.12, 0.40 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.40 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし (P 雌雄, F1b 雌雄)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.40 mg/kg/日</li> <li>◆ 繁殖能に対する影響なし</li> </ul> <p><b>【出生児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.40 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 出生日の死亡児数増加</li> <li>➢ 生後 7、14 日及び 21 日生存率低下</li> <li>➢ 同腹児数減少 (F1)</li> <li>➢ 同腹児死亡率増加 (F1)</li> <li>➢ 同腹児体重減少</li> <li>➢ 削瘦、吸入しない児動物増加</li> <li>➢ 衰弱 (F2)</li> <li>➢ 網膜皺襞の形成 (F2 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 0.12 mg/kg/日</li> </ul>

(2) ラット発生毒性試験	
動物種 (動物数)	SD ラット (雌 25 匹/群)
投与期間	GD 6 - 19
投与量 (投与経路)	0, 0.4, 0.8, 1.6 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.6 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 1.6 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1.6 mg/kg/日以下</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 毒性所見なし</li> <li>◆ 無毒性量：1.6 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(3) ウサギ発生毒性試験	
動物種 (動物数)	NZW ウサギ (雌 20 匹/群)
投与期間	GD 6 - 27
投与量 (投与経路)	0, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 (最小中毒量) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2.0 mg/kg/日 (最小中毒量) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎異常、骨化遅延</li> <li>➤ 上記所見は母動物毒性の二次的影響と考察</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.0 mg/kg/日</li> </ul>

(4) ラット発達神経毒性試験 ①	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 0.12, 0.2, 0.4 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 毒性所見なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.4 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【児動物 (F1)】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 雄低体重 (生後 28～62 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 0.2 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 雌低体重 (生後 28～62 日)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：0.12 mg/kg/日</li> <li>◆ 発達神経毒性は認められなかった。</li> </ul>
--	---

(5) ラット発達神経毒性試験 ②	
動物種 (動物数)	Wistar ラット (雌 30 匹/群)
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量 (投与経路)	0, 0.12, 0.2, 0.4 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 摂餌量減少</li> <li>➢ 雄の同腹児重量の減少</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.2 mg/kg/日</li> </ul> <p>【児動物 (F1)】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 0.4 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 雌雄で矮小児、脱水、振戦等がみられ、これらの個体は切迫と殺</li> <li>➢ 試験動物数の不足により生後 37 日で試験中止</li> <li>➢ 雌雄で低体重 (生後 7～35 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 0.12 及び 0.2 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 雌低体重 (生後 28～62 日)</li> <li>➢ 膈開口遅延</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：0.12 mg/kg/日未滿</li> <li>◆ 発達神経毒性は認められなかった。</li> </ul>

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 10 匹/群)
投与経路	経口投与
投与量	0, 0.5, 1.5, 6.0 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 6.0 mg/kg (雌) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 開脚步行、爪先歩行 (いずれも投与 1 日)</li> </ul> </li> <li>◆ 1.5 mg/kg 以上 (雌雄)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 開脚反射の低下</li> <li>◆ 神経毒性に対する無毒性量（雌雄）：0.5 mg/kg/日</li> </ul>
--	---

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	Wistar ラット（16 匹／性／群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 0.4, 1.6, 4.0 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 4.0 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 切迫と殺（全例）</li> <li>➤ 軽度な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位</li> <li>➤ 消瘦（腹部）</li> <li>➤ 鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱彎曲、立毛</li> <li>➤ 安定性の減少、不規則呼吸、活動性低下（雌）</li> <li>➤ 体重増加抑制（雌）</li> <li>➤ 胃の炎症性変化（前胃部／腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍、びらん）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1.6 mg/kg/日</li> </ul>

## ⑳フルベンジアミド

### 農薬の概要

- 用途：ヨウ化フタルアシド基を有する殺虫剤
- 作用機序： 鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャネル（リアノジン受容体）に作用し体収縮症状をもたらし殺虫活性を示す。

### 動物試験

ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験及び発達神経毒性試験等の結果の概要を表1にまとめた【EPA 2008a の記載及び農薬評価書に基づく】。

#### 【EPA 2008a】

##### Determination of Susceptibility (p30 3.3.6.1)

- ラット及びウサギの発生毒性試験において催奇形作用は示されていない。また prenatal susceptibility が増加するようなエビデンスも認められていない。しかし、複数の試験（2世代繁殖試験、1世代繁殖追加試験、発達神経毒性試験）においてラット出生児にのみ眼への悪影響が認められた。
- Since the iris and chamber angle are differentiating and specializing into define structures during postnatal days 5-20, neonatal rats appear to have an increased susceptibility to flubendiamide exposure compared to adults.

##### Safety Factor for Infant and Children (p31 3.4)

- 毒性データ及び曝露データに基づいて、FQPA Safety Factor を 1x に減らすことを推奨した。（以下省略）

##### Acute Reference Dose (ARfD) – Females age 13-49 and the general Population (p32 3.5.1)

- Buphthalmia（牛眼、角膜膨出）の所見を ARfD のエンドポイントとした。
- 眼への影響に対する無毒性量 99.5 mg/kg/日を用いて、その値を UF100 で除した 0.995 mg/kg/日を ARfD とした。

#### 【EFSA 2013】p7

##### CONCLUSIONS OF THE EVALUATION 2. Mammalian toxicity

- 許容一日摂取量（ADI）は、ラットにおける長期毒性試験の NOAEL 1.7 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数（UF）100 を適用した場合、1 日あたり 0.017 mg/kg bw per day である。
- 急性参照用量（ARfD）は、DNT 試験（UF 100）で観察された発達影響（眼への影響）に関する NOAEL 10 mg/kg bw/日に基づいて 0.1 mg/kg bw である。 合意された作業者

の許容暴露レベル (AOEL) は、イヌの NOAEL 2.6 mg/kg 体重/日 (UF 100 および経口吸収の 23.5% 補正) に基づいて 0.006 mg/kg bw/日である。

表1 生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等の概要

(1) ラット2世代繁殖試験	
動物種(動物数)	Wistar Hannover ラット(24匹/性/群)
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量(投与経路)	0, 20, 50, 2,000, 20,000 ppm(混餌投与) P世代【M/F: 0/0, 1.30/1.59, 3.30/3.95, 131/159, 1,310/1,580 mg/kg/日】 F1世代【M/F: 0/0, 1.64/1.84, 4.05/4.59, 162/176, 1,640/1,810 mg/kg/日】
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 死亡例(分娩中): P雌; 1/24、 F1雌; 2例</li> <li>➢ 肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加(P雄、F1雄)</li> <li>➢ 副腎絶対重量増加(P雄)</li> <li>➢ 肝胆増生、多核肝細胞(P雌)</li> <li>➢ 副腎びまん性皮質細胞肥大、卵巣間質細胞の空洞化(P雌)</li> <li>➢ 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大(F1雄)</li> <li>➢ 精細胞数減少(F1雄)</li> <li>➢ 子宮絶対重量増加、肝胆管増生(F1雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 2,000 ppm以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>➢ 絶対重量及び比重量増加【肝、甲状腺、腎】(P雌、F1雌)</li> <li>➢ 絶対重量増加【副腎、卵巣】(P雌)</li> <li>➢ 下垂体比重量減少(F1雌雄)</li> <li>➢ その他 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 肝臓に投与に関連した影響あり</li> <li>◇ 肝重量増加(F0, F1); 2,000 ppm Females(↑35-63%), 20,000 ppm Males(↑11-25%)</li> <li>◇ 病理組織学的所見の増加</li> <li>◇ 甲状腺重量の増加(F0, F1): 2,000 ppm Females, 20,000 ppm Males</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 50 ppm (3.30/3.95 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul> <p><b>【生殖毒性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量: 20,000 ppm (1,310/1,580mg/kg/日 in M/F)</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 甲状腺比重量増加 (P 雄)</li> <li>➤ 肝胆増生 (P 雄、F1 雄)</li> <li>➤ 胸腺絶対重量減少 (P 雌、F1 雄)</li> <li>◆ 2000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 包皮分離遅延 (F1 雄)</li> <li>➤ 眼球腫大</li> <li>➤ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>➤ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>➤ 肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝褐色色素沈着</li> <li>➤ 胆管増生 (P 雌、F1 雌)</li> <li>➤ 虹彩癒着、出血、角膜上皮基底細胞水腫性変性、角膜上皮細胞空砲化、角膜炎、虹彩円、白内障</li> <li>➤ その他</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量 : 50 ppm (P; 3.30/3.95、F1; 4.05/4.59 mg/kg/日 in M/F)</li> </ul>
--	---

(2) ラット 1 世代繁殖試験 (追加試験)	
動物種 (動物数)	Wistar Hannover ラット (24 匹 / 性 / 群)
投与期間	Non-guideline
投与量	0, 50, 200, 2,000, 20,000 ppm P 世代 (M/F: 0/0, 3.25/3.84, 12.9/15.0, 127/149, 1,290/1,490 mg/kg/日) F1 世代 (M/F: 0/0, 4.05/5.28, 15.9/21.0, 160/206, 1,610/2,090 mg/kg/日)
結果の概要	<p><b>【親動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 甲状腺腫大及び褐色化 (P 雄)</li> <li>➤ 甲状腺絶対及び比重量増加 (P 雌)</li> <li>➤ 肝絶対及び比重量増加 (P 雄、F1 雄)</li> <li>➤ 肝暗調化、甲状腺褐色化 (F1 雄)</li> <li>➤ 肝腫大、甲状腺比重量増加 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 2,000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 下垂体絶対重量及び比重量減少 (F1 雄)</li> <li>➤ 肝腫大、肝絶対及び比重量増加、腎、卵巣、子宮絶対重量増加 (P 雌)</li> <li>➤ 肝暗調化、肝及び卵巣絶対及び比重量増加 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 200 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肝暗調化 (P 雌)</li> <li>➤ 腎絶対及び比重量増加 (F1 雌)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 下垂体絶対重量及び比重量減少 (F1 雌)</li> <li>◆ 無毒性量 (雄): 200 ppm (P 雄: 12.9 mg/kg/日、F1 雄: 15.9 mg/kg/日)</li> <li>◆ 無毒性量 (雌): 50 ppm (P 雌: 3.84 mg/kg/日、F1 雌: 5.28mg/kg/日)</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 眼球腫大、体重増加抑制</li> <li>➢ 胸腺絶対重量減少 (F1 雄)</li> <li>➢ 甲状腺絶対重量減少 (F1 雌)</li> <li>➢ 角膜炎、角膜上皮基底細胞の水腫瘍変性、角膜上皮細胞の空砲化 (F1 雌)</li> </ul> </li> <li>◆ 2,000 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肛門生殖突起間距離増加</li> <li>➢ 包皮分離遅延</li> <li>➢ 肝暗調化、肝絶対及び比重量増加</li> <li>➢ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>➢ 甲状腺絶対重量減少</li> <li>➢ 虹彩癒着、出血、虹彩炎、白内障</li> <li>➢ 角膜炎、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、角膜上皮細胞の空砲化</li> </ul> </li> <li>◆ 児動物の眼の異常の発現機序 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ラット出生児の乳汁経由での曝露によりビタミン K 依存性血液凝固能が低下し、眼房内出血が持続、悪化することにより眼房水の排出が障害され、眼圧が上昇することにより眼球腫大が発症すると考察</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 200 ppm (雄; 12.9mg/kg/日、雌; 15.0 mg/kg/日)</li> </ul>
--	--

<b>(3) ラット発生毒性試験</b>	
動物種 (動物数)	Wistar Hannover ラット (雌 24 匹 / 群)
投与期間	GD 6 - 19
投与量 (投与経路)	0, 10, 100, 1,000 mg/kg/日 (経口投与)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 100 mg/kg/日以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 肝重量増加 (絶対 8-16%、相対 8-15% とも)</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量: 10 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 mg/kg/日以下</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 毒性所見なし</li> <li>➤ 発生毒性、催奇形作用ともになし</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：1,000 mg/kg/日</li> </ul>
--	--

(4) ウサギ発生毒性試験	
動物種（動物数）	JW ウサギ（雌 25 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - 27
投与量（投与経路）	0, 20, 100, 1,000 mg/kg/日（経口投与）
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 mg/kg/日 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 軟便（下痢 7/24 vs Control 群 0/22）</li> <li>➤ 摂餌量減少（妊娠末期）</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：100 mg/kg/日</li> </ul> <p><b>【胎 児】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,000 mg/kg/日以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 毒性所見なし</li> <li>➤ 発生毒性、催奇形作用ともになし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：1,000 mg/kg/日</li> </ul>

(5) ラット発達神経毒性試験	
動物種（動物数）	Wistar ラット（30 匹 / 群）
投与期間	GD 6 - LD 21
投与量（投与経路）	0, 120, 1,200, 12,000 ppm（混餌投与） (0, 9.9, 99.5, 980 mg/kg/日 last 2 wks of gestation and 3 wks of lactation)
結果の概要	<p><b>【母動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 1,200 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 肝臓重量の増加（絶対重量、比重量とも）</li> <li>➤ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量：120 ppm（9.9 mg/kg/日）</li> </ul> <p><b>【児動物】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 12,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 眼の異常（眼赤色化、虹彩腫大、対光反射の消失、網膜変性、角膜炎、鉍質沈着、ブドウ膜炎、白内障、視神経の萎縮）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 膈開口の遅延</li> <li>◆ 1,200 ppm 以上 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 体重増加抑制</li> <li>➤ 包皮分離の遅延</li> <li>➤ 眼の異常（眼球腫大、角膜混濁、眼球突出、虹彩前癒着）</li> </ul> </li> </ul> <p>【眼の所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 離乳前：Enlarged eyeball (1-6 litters on PND 15-21)、corneal opacity (2-3 litters on PND 16-21)、dark red (1-6 litters on PND 15-21)、exophthalmia (1litter on PND 20-21)</li> <li>◇ 離乳後 (PND 22-72)：enlarged (9 males/12 females)、general opacity (8 males/10 females)、red (4 males/8 females)、exophthalmia (2 males)</li> </ul> <p>【病理組織学的所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Retinal degeneration (2 males/1 female)、hemorrhage (3 males/1 female)、cataract (2 males/1 female)、atrophy of the optic nerve (3 males/1 female)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無毒性量：120 ppm (9.9 mg/kg/日)</li> <li>◆ 発達神経毒性は認められなかった。</li> </ul>
--	--

(6) ラット急性神経毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（雌雄各 12 匹 / 群）
投与経路	経口投与
投与量	0, 200, 700, 2,000 mg/kg
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2,000 mg/kg 以下 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体投与に関連した影響なし</li> </ul> </li> <li>◆ 無毒性量（雌雄）：2,000 mg/kg</li> </ul>

(7) ラット 90 日間亜急性毒性試験	
動物種（動物数）	Fischer ラット（10 匹 / 性 / 群）
投与期間	ガイドラインに準拠
投与量（投与経路）	0, 20, 50, 200, 2,000, 20,000 ppm（混餌投与） 【M/F: 1.15/1.30, 2.85/3.29, 11.4/13.1, 116/128, 1,190/1,320 mg/kg/日】
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 20,000 ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TP 増加及び Alb 増加</li> <li>➤ 肝絶対及び比重量増加（雄）</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ MCV 減少 (雄)</li><li>➤ MCH 減少 (雌)</li><li>➤ Glob 増加、T.Chol 減少及び TBA 減少</li><li>➤ 副腎、卵巢絶対重量及び比重量増加</li><li>◆ 2,000 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➤ PLT 増加</li><li>➤ Ht 減少, Hb 減少 (雌)</li><li>➤ GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下</li><li>➤ 腎絶対及び比重量増加 (雌)</li><li>➤ びまん性肝細胞肥大 (雌)</li><li>➤ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 (雌)</li></ul></li><li>◆ 200 ppm 以上<ul style="list-style-type: none"><li>➤ MCV 減少 (雌)</li><li>➤ 肝絶対及び比重量増加 (雌)</li><li>➤ 小葉周辺性肝細胞脂肪化 (雌)</li></ul></li><li>◆ 無毒性量 (雄): 200 ppm (11.4 mg/kg/日)</li><li>◆ 無毒性量 (雌): 50 ppm (3.29 mg/kg/日)</li></ul>
--	---