

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		①	②	③	④	
	分類		ネオニコチノイド系				
	有効成分名		アセタプリミド	クロチアニジン	ジノテフラン	イミダクロプリド	
発達神経毒性試験	投与期間		GD 6 - LD 21	GD 0 - LD 22	GD 0 - LD 21	GD 0 - LD 21	
	投与用量		2.5, 10, 45 mg/kg/日	150, 500, 1,750 ppm	1,000, 3,000, 10,000 ppm	100, 250, 750 ppm	
	母動物	一般毒性所見	死亡例(1例)、体重増加抑制、FC減少【45mg/kg】	体重増加抑制、FC減少【1,750ppm】	体重増加抑制【10,000ppm】	一過性のFC減少【750ppm】	
	児動物	一般毒性	生存率低下(生後0~1日)、体重増加抑制【45mg/kg】	死亡例(M:2, F3)【1,750ppm】 体重増加抑制【500ppm以上】	—	体重増加抑制【750ppm】	
		発育分化	—	—	—	—	
		神経行動学的所見	聴覚驚愕反応低下(雄：生後20日、60日)【45mg/kg】	自発運動量減少(雌雄：生後22日、62日)、聴覚性驚愕反応低下(雌：生後23日)【1,750 ppm】	—	運動能及び移動運動能の低下(雄：生後17日, 雌：生後17日, 21日)【750ppm】 なお、生後60日では変化なし	
		脳	重量	—	—	—	—
			形態計測	—	海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度減少、小脳顆粒層の厚みの低下(雌：生後12日)、海馬歯状回及び尾状核皮殻の厚みの減少(雌：生後83~87日)【1,750ppm】	—	—
		病理組織学的所見	—	—	—	—	

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		⑤	⑥	⑦	⑧	
	分類				スルホキシイミン系		
	有効成分名		チアクロプリド	チアメトキサム	スルホキサフロル	アセフェート	
発達神経毒性試験	投与期間		GD 0 - LD 22	GD 7 - LD 22	GD 6 - LD 21	GD 6 - LD 6 (P世代) PND 7 - 21 (F1世代)	
	投与用量		50, 300, 500 ppm	50, 400, 4,000 ppm	25, 100, 400 ppm	0.5, 1, 10 mg/kg/日	
	母動物	一般毒性所見	体重増加抑制、FC減少【300ppm以上】	体重増加抑制、FC減少【4,000ppm】	なし	なし	
	児動物	一般毒性	体重増加抑制【300ppm以上】	出生時低体重、継続的な低体重【4,000ppm】	生後4日生存率の低下、低体重(生後1及び4日)【400ppm】	赤血球ChE活性阻害(雌雄)、脳ChE活性阻害(雌)【10mg/kg】 脳ChE活性阻害(雄)【0.5mg/kg以上】	
		发育分化	包皮分離遅延、腔開口遅延【300ppm以上】	包皮分離遅延【4,000ppm】			
		神経行動学的所見		—	平面立ち直り反応の出現遅延【400ppm】		
		脳	重量		絶対重量が5%程度減少(生後12日雌雄、生後63日雄)⇒補正重量には影響はなし		
			形態計測		背側皮質の低値、視床及び皮質全体の幅の低値、海馬全体の幅の低値(生後63日)【4,000ppm】 小脳の錐体前裂、分子層の厚さ及び小脳の幅の低値(生後12日)【4,000ppm】⇒分子層の厚さの低値は内及び外顆粒層に変化がないこと、山頂前裂に変化がないことから投与による変化ではない可能性が高いと考察。小脳の幅の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		
		病理組織学的所見		—			

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		⑩	⑪	⑫	⑬	
	分類		有機リン系				
	有効成分名		クロルピリホス	ダイアジノン	ジクロトホス	アルジカルブ	
発達神経毒性試験	投与期間		GD 6 - 20	GD 6 - LD 21	GD 7 - LD 7 (P世代) PND 8 - 22 (F1世代)	GD 6 - LD 10	
	投与用量		0.3, 1.0, 5.0 mg/kg/日	0.30, 30, 300 ppm	0.01, 0.05, 0.4 mg/kg/日	0.05, 0.1, 0.3 mg/kg/日	
	母動物	一般毒性所見	筋繊維束収縮（妊娠哺育期）、過呼吸及び過反応性（妊娠期）、体重増加抑制、FC減少、脳ChE活性阻害【5.0mg/kg】 赤血球ChE活性阻害【0.3mg/kg以上】	赤血球ChE活性阻害、脳ChE活性阻害【30ppm以上】	なし	体重増加抑制、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、赤血球ChE活性阻害など【0.3mg/kg】	
	児動物	一般毒性	体重増加抑制、FC減少、低体重（生後12日）【5.0mg/kg】	体重減少／体重増加抑制、赤血球ChE活性阻害（雌雄：生後4日）、脳ChE活性阻害（雌雄：生後21日）【300ppm】 赤血球ChE活性阻害（雌雄：生後21日）【30ppm以上】		体重増加抑制【0.1mg/kg以上】	
		发育分化	包皮分離遅延、膈開口遅延【5.0mg/kg】	性成熟の遅延【300ppm】			
		神経行動学的所見	聴覚性驚愕馴化における潜時延長、ピーク反応減弱【5.0mg/kg】	遊泳時間延長、エラー数増加（生後24日、60日）【300ppm】		立ち上がり回数減少（雄）、握力低下、熱刺激回避時間の延長（雄）【0.3mg/kg】 自発運動低下（雄）【0.1mg/kg以上】	
		脳	重量	絶対重量低下、比重量増加（生後12日）【5.0mg/kg】			
			形態計測	各部位の長さの減少（大脳の前後の方向の長さ、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）（生後12日）【5.0mg/kg】			視床及び皮質全体の幅の低値（雄：生後63日） 海馬の長さ及び視床の幅の低値（雌：生後63日）【0.4mg/kg】（中間及び低用量群での測定未実施）
		病理組織学的所見	—				

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		⑯	⑰	⑱	⑲	
	分類		カーバメート系				
	有効成分名		カルボフラン	カルバリル	ピフェントリン	シフルトリン	
発達神経毒性試験	投与期間		GD 6 - LD 10	GD 6 - LD 10	GD 6 - LD 21	GD 0 - LD 21	
	投与用量		20, 75, 300 ppm	0.1, 1.0, 10 mg/kg/日	50, 100, 125 ppm	30, 125, 200 ppm	
	母動物	一般毒性所見	体重増加抑制、FC減少【75 ppm以上】	体重増加抑制、縮瞳、振戦、歩行失調/総合的歩行不能、歩行低下、赤血球ChE活性阻害、脳ChE活性阻害【10 mg/kg】	立毛、毛づくろい回数増加、間代性痙攣（哺育10日）【125ppm】 振戦（哺育14日以降）【100ppm以上】	体重増加抑制、FC減少【200ppm】	
	児動物	一般毒性		産児死亡数増加【300 ppm】 生後4日生存率低下、低体重、体重増加抑制【75 ppm以上】	なし	振戦、間代性痙攣（生後21, 28日）【125ppm】 毛づくろい回数増加（雌：生後21日）【100ppm以上】	体重増加抑制【200ppm】
		发育分化		耳介開展遅延、下顎切歯萌出遅延、眼瞼開裂遅延、包皮分離遅延、腔開口遅延【75 ppm以上】			
		神経行動学的所見		Y字水路トライアル回数増加【300 ppm】 遊泳能力発達遅延【75 ppm以上】		聴覚性驚愕反応の変化（雌：生後20日）【100ppm以上】	聴覚性驚愕反応の低下（雄：生後22日、38日）【200ppm】
		脳	重量				脳絶対重量減少（雄：生後22日）【200ppm】
			形態計測				
	病理組織学的所見						

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		⑳	㉑	㉒	㉓
	分類		ピレスロイド系			フェニルピラゾール系
	有効成分名		シベルメトリン	エトフェンプロックス	フェンプロバトリン	フィプロニル
発達神経毒性試験	投与期間		詳細不明	GD 6 - LD 20	GD 6 - LD 21	GD 10 - LD 10
	投与用量		5, 15, 25 mg/kg/日	250, 700, 2,100 ppm	40, 100, 250 ppm	0.5, 10, 200 ppm
	母動物	一般毒性所見	臨床症状【5mg/kg以上】	立ち上がり回数増加（哺育18日、哺育11日） 【2,100ppm】	振戦、毛づくろい回数増加、体重減少／体重増加抑制、FC減少 【250ppm】	死亡例（2例）、体重減少 【200ppm】
		一般毒性	精巣及び精巣上体の変化 【25mg/kg】		体重増加抑制【250ppm】	低体重（出生時）、体重増加抑制【10ppm以上】
		発育分化				耳介開展遅延、切歯放出遅延、膈開口遅延 【200ppm】 包皮分離遅延【10ppm以上】
	児動物	神経行動学的所見	FOBの変化【25mg/kg】	自発運動量の減少（雄）、驚愕反応の潜時の延長（雄）、驚愕反応の振幅の増加（雌） 【2,100ppm】	後肢握力低下、自発運動量減少、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、最大反応潜時短縮） 【250ppm】	遊泳発達遅延（生後6～12日）、聴覚驚愕反応の低下（生後22日） 【200ppm】
		重量			脳絶対重量減少（雄：生後21日） 【250ppm】	
		脳形態計測			脳長さ減少（雄：生後21日、72日） 【250ppm】	
		病理組織学的所見				—

表3 発達神経毒性試験成績

試験名	#		②⑥	②⑦	②⑧
	分類		ピリジンアゾメチン誘導体	アベルメクチン系	ジアミド系
	有効成分名		ピメトロジン	アバメクチン	フルベンジアミド
発達神経毒性試験	投与期間		GD 6 - LD 21	GD 6 - LD 21	GD 6 - LD 21
	投与用量		100, 500, 2,500 ppm	0.12, 0.2, 0.4 mg/kg/日	120, 1,200, 12,000 ppm
	母動物	一般毒性所見	体重減少、円背位、立毛、鎮静化等（2例）、難産（1例）【2,500ppm】⇒児動物が得られないと判断して試験から除外 体重増加抑制、FC減少、全児死亡腹数の増加【500ppm以上】	①試験 毒性所見なし ②試験 FC減少【0.4mg/kg】	肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大【1,200ppm以上】
		一般毒性	死亡率増加（生後0～4日）【500ppm以上】	①試験 低体重【0.4mg/kg雄、0.2mg/kg以上雌】 ②試験 矮小児、脱水、振戦、低体重（生後7～35日）【0.4mg/kg】⇒生後37日で試験中止 低体重（生後28～62日）【0.12及び0.2mg/kg】	体重増加抑制、眼の異常（眼球腫大、角膜混濁、眼球突出、虹彩前癒着）【1,200ppm以上】 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、視神経萎縮）【12,000ppm】
		発育分化		①試験 臍開口遅延【0.2mg/kg以上】 ②試験 臍開口遅延【0.12及び0.2mg/kg】	包皮分離遅延【1,200ppm以上】 臍開口遅延【12,000ppm】
		神経行動学的所見			
	児動物	重量			
		脳形態計測	小脳錐体前裂のない顆粒層及び分子層の厚さ増加（雄）【500ppm】、 大脳中央の脳梁の厚さ（雄）及び大脳後方の皮質の厚さ増加（雌）【100ppm以上】、 小脳の高さ減少（雄）【100ppm】 ⇒明らかな用量相関がないこと、関連する他の部位には変化がないことから、いずれの変化も毒性影響ではないと考えられた。		
		病理組織学的所見	—		