

動物用医薬品評価書

アミトラスを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤(アピバー
ル)の食品健康影響評価について(案)

2007年3月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

<目次>

	頁
1. アミトラズについて	2
2. アピバールについて	2
3. 安全性に関する知見等について	2
4. 食品健康影響評価について	2

(別添) 農薬・動物用医薬品評価書(案) アミトラズ

<審議の経緯>

平成18年11月 6日	厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年11月 9日	第167回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年 2月23日	第69回動物用医薬品専門調査会
平成19年 3月29日	第184回食品安全委員会(報告)
平成19年 月 日	国民からの意見情報の募集
平成19年 月 日	

<食品安全委員会委員>

H18.12.20 まで

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

H18.12.21 から

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

*平成19年2月1日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員>

平成19年2月12日から

三森 国敏(座長)	三森 国敏(座長)		
井上 松久(座長代理)	井上 松久(座長代理)		
青木 宙	津田 修治	青木 宙	寺本 昭二
明石 博臣	寺本 昭二	明石 博臣	長尾 美奈子
江馬 眞	長尾 美奈子	江馬 眞	中村 政幸
大野 泰雄	中村 政幸	小川 久美子	林 眞
小川 久美子	林 眞	洪谷 淳	平塚 明
渋谷 淳	藤田 正一	嶋田 甚五郎	藤田 正一
嶋田 甚五郎	吉田 緑	鈴木 勝士	吉田 緑
鈴木 勝士		津田 修治	

アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤(アピバール)の食品健康影響評価について (案)

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条 1 項第 8 号の規定に基づき農林水産大臣から「アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤(アピバール)」、同法第 24 条 2 項の規定に基づき厚生労働大臣から「アミトラズ」について、意見を求められた。(平成 18 年 11 月 6 日、関係書類を接受)

1.アミトラズについて^{(1),(2)}

アミトラズは 1970 年代初頭に開発された殺虫剤(殺ダニ剤)であり、薬剤にダニが接触することで効力を発揮する。作用機構は、オクトパミンレセプターに作用して cAMP の過剰生産を引き起こし、リン酸化と脱リン酸化のバランスを乱すと考えられている。国内ではイヌのマダニ駆除剤として使用されているほか、農薬としても使用されている。国外では動物用医薬品として EU 諸国、中東、南アフリカ、アルゼンチン、ニュージーランド等、農薬として米国、EU 諸国等、世界各国で使用されている。

2.アピバールについて⁽³⁾

製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はアミトラズである。

②効能・効果

効能・効果はみつばち寄生ダニ(ミツバチヘギイタダニ)の駆除である。

③用法・用量

用法・用量は最初の採蜜期以前の早春期及び最終採蜜後の秋期に施用し、巣板 8 枚の標準みつばち巣箱当たり本剤 2 枚(500mg/枚)を用いる。本剤は、2 枚目と 3 枚目の巣板の間及び 6 枚目と 7 枚目の巣板の間にそれぞれ 1 枚ずつ、巣板の中央付近に懸垂する。使用期間は 6 週間以内とするとされている。また、本剤を投与されたみつばち群のプロポリス、ローヤルゼリー、蜂体は食用にしないこととされている。

3.安全性に関する知見等について

アミトラズを主剤とする製剤は、上記の通り国内及び国外で、動物用医薬品及び農薬として使用されている。国外における評価では JMPR で ADI 0.01mg/kg 体重/日⁽⁴⁾、EMA で ADI 0.003mg/kg 体重/日^{(5),(6)}、EPA で 0.00025mg/kg 体重/日の cRfD が設定されている⁽⁷⁾。国内では、平成 14 年に厚生労働省において 0.0025mg/kg 体重/日の ADI が設定されている⁽⁸⁾が、その後暫定基準が設定されたことに伴って今般新たに食品健康影響評価を求められている。

4.食品健康影響評価について

本製剤の主成分であるアミトラズについては、はちみつに対して暫定基準 0.2ppm が設定されていることから、詳細な毒性評価を別添のとおり実施した。

アミトラズの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アミトラズ 0.0025mg/kg 体重/日

なお、本製剤が適切に使用される限りにおいて、暫定基準値を超えないことは残留試験により確認されている。

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<参考資料>

- (1)アピパール製造販売承認申請書添付資料:概要(未公表)
- (2)アピパール製造販売承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (3)アピパール製造販売承認申請書(未公表)
- (4)JMPR : JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological
- (5)EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
AMITRAZ, SUMMARY REPORT (1)-(2), 1997
- (6)EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
AMITRAZ (Extrapolation to goats), SUMMARY REPORT (4), 2004
- (7)EPA : REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION, AMITRAZ, LIST A, CASE 0234
- (8)薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会議事要旨(平成 14 年 2 月)

(別添)

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

アミトラズ

2007年3月

食品安全委員会農薬・動物用医薬品専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	5
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 毒性等に関する科学的知見	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) マウス	8
(2) ラット	8
(3) 乳牛	9
(4) 仔牛	9
(5) 豚	10
(6) イヌ	10
(7) みつばち	10
(8) ヒト	11
2. 植物体内運命試験	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 土壌中運命試験(好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌)	12
(2) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 水中光分解試験(河川水及び滅菌蒸留水)	12
(2) 加水分解試験(緩衝液)	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	13
7. 一般薬理試験	13
8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<GLP 対応>	15
10. 亜急性毒性試験	15

(1)	90 日間亜急性毒性試験(ラット)	15
(2)	90 日間亜急性毒性試験(マウス)	16
(3)	90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	16
(4)	21 日間反復経皮毒性試験(ウサギ)〈参考データ〉	16
(5)	21 日間反復吸入毒性試験(ラット)	17
(6)	代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(7)	代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	17
(8)	代謝物 F の 21 日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(9)	代謝物 F の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	18
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1)	2 年間慢性毒性試験(イヌ)	18
(2)	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	18
(3)	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	18
(4)	18 ヶ月間発がん性試験(マウス)	19
(5)	2 年間発がん性試験(マウス)	19
12.	生殖発生毒性試験	19
(1)	3 世代繁殖試験(ラット)	19
(2)	発生毒性試験(ラット)①	20
(3)	発生毒性試験(ラット)②	20
(4)	発生毒性試験(ウサギ)①	20
(5)	発生毒性試験(ウサギ)②〈参考データ〉	20
13.	遺伝毒性試験	21
14.	その他の試験	23
(1)	ヒト志願者による二重盲検定	23
(2)	ヒトにおける急性中毒例(文献)	23
(3)	代謝物 B のヒト志願者による経口投与試験	23
Ⅲ.	総合評価	25
・	別紙 1:代謝物/分解物略称	29
・	別紙 2:検査値等略称	30
・	別紙 3:作物残留試験成績	31
・	参照	32

< 審議の経緯 >

農薬関係

- 1975年 5月 7日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2006年 11月 6日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 1106001 号)、同接受 (参照 2,7)
2006年 11月 9日 食品安全委員会第 167 回会合 (要請事項説明) (参照 7)
2007年 1月 22日 農薬専門調査会確認評価第二部会第 2 回会合 (参照 8)
2007年 2月 7日 農薬専門調査会幹事会第 10 回会合 (参照 9)

動物用医薬品関係

- 2006年 11月 6日 農林水産大臣(18 消安第 8073 号)、厚生労働大臣(厚生労働省発食安第 1106001 号)より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、同接受 (参照 7、10、11)
2006年 11月 9日 食品安全委員会第 167 回会合 (要請事項説明) (参照 7)
2007年 2月 23日 動物用医薬品専門調査会第 69 回会合 (参照 12)

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年 12月 20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年 12月 21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

*2007年 2月 1日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

<食品安全委員会動物用専門調査会専門委員名簿>

三森国敏（座長）	小川久美子	長尾美奈子
井上松久（座長代理）	渋谷 淳	中村政幸
青木 宙	嶋田甚五郎	林 真
明石博臣	鈴木勝士	藤田正一
江馬 眞	津田修治	吉田 緑
大野泰雄	寺本昭二	

（2007年2月12日から）

三森国敏（座長）	渋谷 淳	中村政幸
井上松久（座長代理）	嶋田甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木勝士	平塚 明
明石博臣	津田修治	藤田正一
江馬 眞	寺本昭二	吉田 緑
小川久美子	長尾美奈子	

要 約

殺虫剤（殺ダニ剤）である「アミトラズ」（IUPAC：*N'*-(2,4-ジメチルフェニル)-*N*'-[[2,4-ジメチルフェニル)イミノ]メチル]-*N*-メチルメタンイミダミド）について、各種評価書等（農薬抄録、JMPR レポート、米国 EPA レポート、Health Canada レポート、豪州 APVMA レポート）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命（マウス、ラット、乳牛、仔牛、豚、イヌ、みつばち、ヒト）、植物体内運命（りんご、レモン、西洋ナシ、きゅうり、いんげん豆）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒヒ）、亜急性毒性（ラット、マウス、ウサギ、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット、マウス）、発がん性（マウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、本剤の影響として中枢神経系に対する軽度の抑制が認められ、イヌで最も感受性が高いことが示唆された。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌マウスでリンパ/細網細胞系腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量でのみで認められ、また遺伝毒性が認められないことから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0025mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アミトラズ

英名：amitraz

3. 化学名

IUPAC

和名：N,N'-[(メチルイミノ)ジメチリジン]ジ-2,4-キシリジン

英名：N,N'-[(methylimino)dimethylidyne]di-2,4-xylylidine

CAS (No.33089-61-1)

和名：N'-[(2,4-ジメチルフェニル)-N-[(2,4-ジメチルフェニル)イミノ]メチル]-N-メチルメタンイミダミド

英名：N'-[(2,4-dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl)imino]methyl]-N-methylmethanimidamide

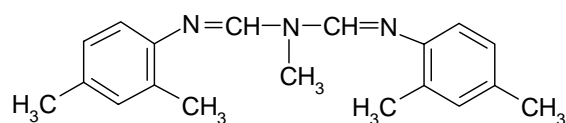
4. 分子式

C₁₉H₂₃N₃

5. 分子量

293.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

アミトラズは、1970年代初頭にイギリスのブーツ社により開発された殺虫剤(殺ダニ剤)であり、薬剤にダニが接触することで効力を発揮する。作用機構は、オクトパミンレセプターに作用してcAMPの過剰生産を引き起こし、リン酸化と脱リン酸化のバランスを乱すと考えられている。

日本では1975年5月7日に農薬登録されている。その後1985年10月22日にみかんのロウムシ類に対して、2003年12月17日にかんきつに適用拡大された。本原体の所有権は、現在はアリスライフサイエンス株式会社が有している。

動物用医薬品としては、国内ではイヌのマダニ駆除剤として使用されている。国外においてもEU諸国、中東、南アフリカ、アルゼンチン、ニュージーランド等で使用されている。

薬事法に基づき、みつばち寄生ダニ（ミツバチヘギイタダニ）の駆除を目的として承認申請がなされた。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録 (2006 年)、JMPR レポート (1998 年)、米国 EPA レポート (2004 年)、Health Canada レポート (1995 年) 及び豪州 APVMA レポート (1995 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 (II-1~4) は、アミトラズの両フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの (phe- ^{14}C -アミトラズ)、2位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (met- ^{14}C -アミトラズ)、フェニル環の水素を ^3H で標識すると同時に主鎖である 1,3,5-トリアザペントの炭素を ^{14}C で標識したもの (tri- ^{14}C -アミトラズ) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアミトラズに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) マウス

無処理又は予めアミトラズ 400 ppm を 3 週間混餌投与した雌雄の B6C3F1 マウスに ^{14}C -標識アミトラズ (9mCi/g) 0、10 mg/kg 体重を単回胃内投与した試験が実施されている。投与後 96 時間に尿、糞便及び組織を採取した。投与後 24 時間では総放射量の 86%が排泄されて、尿中排泄率は 62%であった。96 時間までには完全に排泄され、尿中排泄率は 73%であった。排泄経路及び速度は雌雄並びに前処理の有無において同様であった。最も高濃度に分布した組織は肝臓、副腎及び眼であり、最も低濃度に分布したのは骨、筋肉であった。(参照 3)

(2) ラット

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に met- ^{14}C -アミトラズを 10 mg/kg 体重単回経口投与し、排泄・体内分布を検討した。その結果、雌雄とも投与後 24 時間以内に約 82%TAR (TAR: 総処理放射能) が尿及び糞中に排泄され、主要排泄は尿 (雄 76.2%TAR、雌 73.3%TAR) であった。投与後 96 時間では雌雄とも 94%TAR が排泄され、組織内の放射能濃度は肝で比較的高値 (雄 0.35~0.41 $\mu\text{g/g}$ 、雌 0.43~0.65 $\mu\text{g/g}$) であったが、肝及び消化管内容物を除いては 0.29 $\mu\text{g/g}$ 以下とわずかであった。(参照 2)

ラット (一群雌雄各 4 匹、系統不明) に met- ^{14}C -アミトラズを 4 mg/kg 体重/日、28 日間経口投与し、投与 7 日目、28 日目、投与終了後 2 日目及び 7 日目の組織における放射能の分布を調べた。その結果、組織における放射能濃度は、投与期間中では甲状腺 (3.90~8.76 $\mu\text{g/g}$)、副腎 (1.20~2.81 $\mu\text{g/g}$)、肝 (1.51~2.10 $\mu\text{g/g}$) 及び皮膚 (0.40~1.07 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かった。投与終了後には急速に減少し、7 日目には皮膚 (0.19~0.37 $\mu\text{g/g}$)、肝 (0.28~0.35 $\mu\text{g/g}$)、副腎 (0.21~0.28 $\mu\text{g/g}$) 及び脾 (0.14~0.21 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かったが、他の組織では 0.14 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。(参照 2)

雌雄ラット (個体数、系統不明) に met- ^{14}C -アミトラズを 4 mg/kg 体重/日、26 日間経口投与し、尿中の主要代謝物を調べた。その結果、雄で少なくとも 2 種、雌で少なくとも 7 種の代謝物が検出されたが、加水分解処理によりこれらの代謝物は全て代謝物 F に変換した。(参照 2)

SD ラット雌雄（個体数不明）に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 1、10、50 及び 100 mg/kg 体重単回経口投与し、尿中代謝物の同定及び投与量による影響を検討した。その結果、尿中からアミトラズは検出されず、代謝において性差は認められなかった。主要代謝物は代謝物 G、H 及び B であった。G 及び H は合わせて 32%TRR（TRR：総残留放射能）まで認められ、TRR に対する割合は投与量に関わらず同程度であった。B の排泄は投与量に相関しており、1 mg/kg 体重投与群では 2.11~5.41%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 23.0~38.0% TRR 認められた。その他に代謝物 E、C、F（いずれの代謝物も 2.43%TRR 未満）及び各種抱合体が認められた。（参照 2）

<参考試験：ラットにおける代謝、1971 年>

雌雄ラット（個体数、系統不明）に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 10 mg/kg 体重単回経口投与し、呼吸及び排泄、体内分布について検討した。その結果、48 時間以内に尿及び糞中に約 45.5%TAR 排泄され、呼気への排泄は 0.1%TAR 未満であった。 T_{max} は 1~1.5 時間であった。組織内残留放射能は肝で最も高かった。（参照 2）

(3) 乳牛

Ayrshire 乳牛（雌 1 頭）に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 1.5 g、7 日間隔で 2 回経皮投与し、吸収・排泄、体内分布について検討した。その結果、塗布後 10~72 時間の乳における放射能濃度は 0.09 $\mu\text{g/g}$ であったが、塗布後 6 日目には 0.04 $\mu\text{g/g}$ に低下した。2 度目の塗布後における乳中放射能濃度の上昇は少なく、塗布後 9 日目（1 度目の塗布後 17 日目）には検出限界以下（ $<0.03 \mu\text{g/g}$ ）に低下した。尿中には 0.39~10.6 $\mu\text{g/g}$ 、糞中には 0.29~5.96 $\mu\text{g/g}$ 検出された。組織内残留は肝（0.87 $\mu\text{g/g}$ ）で最も高く、他の組織では 0.03~0.07 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 2）

(4) 仔牛

仔牛（性別、個体数、品種不明）に $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 50 mg 単回経口及び 450 mg 単回経皮投与同時に行い、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、尿及び糞中の放射能濃度は経時的に減少し、投与日及び投与 1 日後には 11.1~17.2 $\mu\text{g/g}$ であったが投与 7 日後には 0.29~0.9 $\mu\text{g/g}$ まで減少した。投与 7 日後の組織内残留は肝（0.42~2.19 $\mu\text{g/g}$ ）で最も高く、他の組織では 0.03~1.15 $\mu\text{g/g}$ と僅かであった。また、毛において親化合物、代謝物 B 及び C が認められた。（参照 2）

仔牛 1 頭（性別、品種不明）に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 2.1 mg/kg 体重、第一胃内に直接投与し、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、投与約 9 時間後までに尿中に 10.9%TAR が排泄された。組織内残留は筋肉、心臓、脳、骨髄及び大網では検出限界以下（ $<0.05 \mu\text{g/g}$ ）であったが、他の組織では高い残留が認められ、特に腎（4.78 $\mu\text{g/g}$ ）、肝（3.02 $\mu\text{g/g}$ ）及び消化管（0.13~1.73 $\mu\text{g/g}$ ）で高かった。（参照 2）

仔牛 1 頭（性別、品種不明）に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 1.9 mg/kg 体重単回経皮投与し、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、尿中排泄は 2.6%TAR であった。組織内残留は眼（1.77 $\mu\text{g/g}$ ）、肝（0.42 $\mu\text{g/g}$ ）、腎（0.32 $\mu\text{g/g}$ ）及び大腸（0.24 $\mu\text{g/g}$ ）を除いては 0.09 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。（参照 2）

(5) 豚

雌雄各 2 頭のブタの剃毛した背部に ^{14}C -標識アミトラズ (9mCi/g) 18mg/kg 体重を単回局所投与した試験が実施されている。投与後 12 時間に投与部位を穏やかに洗浄した結果、総放射量の 60-80%が除去された。投与後 60 時間に総放射量の 7%が排泄物中に検出された。大半の組織中濃度は 0.05ppm 未満であった。(参照 3)

(6) イヌ

ビーグル犬 (雌雄各 1 匹) に met- ^{14}C -アミトラズを 4 mg/kg 体重、単回カプセル経口投与し、吸収・排泄、体内分布及び代謝物について検討した。その結果、4 日以内に 80%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。96 時間後の組織内残留は、眼 (0.37~2.27 $\mu\text{g/g}$)、肝 (1.00~1.17 $\mu\text{g/g}$) 及び皮膚 (0.41~0.44 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かった。尿中代謝物は同定できなかった。また、血漿中で検出された放射能の 18.6%がタンパク質に結合していることが確認された。(参照 2)

(7) みつばち

セイヨウミツバチ雑種 6 蜂群 (巣板数 4 枚/箱、約 7000 匹/群) を用い、それぞれ 3 蜂群に対し、アミトラズ約 500mg を含むプラスチック板を巣板 4~5 枚につき 1 あるいは 2 枚を巣箱内に 6 週間懸垂した。懸垂開始直前、開始後 21 日及び 42 日 (懸垂終了)、懸垂終了後 7、14 (蜂蜜のみ 16 日)、21 及び 28 日に蜂蜜、蜜蝋及びみつばち虫体を採取した。蜂児は懸垂開始後 21 及び 42 日に 2 枚懸垂群のみから採取した。1 枚懸垂群において、蜂蜜では全て、蜜蝋では懸垂終了 7 日以降の全て、虫体では懸垂終了後 21 日以降の全てで検出限界 (蜂蜜: 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、蜜蝋及び虫体: 0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。2 枚懸垂群において、蜂蜜では懸垂開始後 21 日、懸垂終了後 7 日及び 16 日に 3 群中の 1-2 群で検出されたものの、21 日以降には全てが検出限界未満となった。蜜蝋では懸垂終了後 28 日まで 3 群中 1-3 群で検出された。虫体では懸垂終了後 21 日まで 3 群中 1-3 群で検出されたものの、28 日後には全てが検出限界未満となった。蜂児では懸垂開始後 21 日には全てが検出限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であったが、42 日では 3 群中 1 群で検出された。本試験において検出された加水分解物である N-2, 4-ジメチルフェニル-N-メチルホルムアミジン (代謝物 B) は、蜂蜜において最高濃度で 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、アミトラズ換算で 0.04 $\mu\text{g/g}$ であった。同様に蜜蝋での換算値は 0.49 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 10)

セイヨウミツバチ雑種 6 蜂群 (巣板数 4 枚/箱、約 8000-10000 匹/群) を用い、それぞれ 3 蜂群に対し、アミトラズ約 500mg を含むプラスチック板を巣板 4~5 枚につき 1 あるいは 2 枚を巣箱内に 6 週間懸垂した。懸垂開始直前、懸垂開始後 21 日及び 42 日 (懸垂終了)、懸垂終了後 7、14、21 及び 28 日に蜂蜜、蜜蝋及びみつばち虫体を採取した。1 枚懸垂群において、蜂蜜では全て、蜜蝋では懸垂終了後 14 日以降の全て、虫体では懸垂終了後 21 日以降の全てが検出限界 (蜂蜜: 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、蜜蝋及び虫体: 0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。2 枚懸垂群において、蜂蜜では全てで検出限界未満であっ

た。蜜蝋では懸垂終了 21 日後までは 3 群中 1-2 群で検出されたものの、28 日後には全てが検出限界未満となった。虫体では懸垂開始後 21 日から検出され、以後、懸垂終了時及び懸垂終了 7 日後では全て、14 日後では 3 群中 1 群で検出されたものの、21 日以降には全てで検出限界未満となった。本試験において検出された加水分解物である N-2, 4-ジメチルフェニル-N-メチルホルムアミジン(代謝物 B)は、蜂蜜においては残留が認められず、蜜蝋で検出された最高濃度で 0.27 µg/g、アミトラズ換算で 0.49 µg/g であった。(参照 1 1)

(8) ヒト

ヒトボランティア 2 名(男性、年齢 30-40 歳、体重 73-90kg)に met-¹⁴C-アミトラズを 0.25 mg/kg 体重、単回カプセル経口投与し、排泄及び代謝物同定試験が実施された。その結果、両ボランティアは投与後 90-160 分後に口渇、眠気、頭痛等が認められ、試験した他の動物種よりもアミトラズに対する感受性が高かった。尿中排泄率は両ボランティアとも類似しており、動物試験で認められたパターンと同じであった。投与後 24 時間以内に約 60% TAR が排泄され、72 時間では約 82% TAR であった。主要代謝物は G 及び H であり、合わせて 27.1% 尿中 TRR を占めた。微量代謝物として B、F、C、E が 1.4~5.8% 尿中 TRR 認められた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

りんご、レモン、西洋ナシ、きゅうり及びいんげん豆を用いたアミトラズの植物体内運命試験が実施された。

温室内で栽培していたりんご及びレモン(品種不明)の葉面に met-¹⁴C-アミトラズ 0.075 mg ai を塗布した結果、処理 21 日後の葉において、親化合物が 40.2% TAR (りんご) 及び 51.1% TAR (レモン) を占め、抱合体を含めた代謝物 B 及び C が、りんごでそれぞれ 28.8% TAR 及び 15.5% TAR、レモンでそれぞれ 23.1% TAR および 7.7% TAR が検出された。(参照 2)

りんご(品種: Variety Cox's Orange Pippin)に met-¹⁴C-アミトラズ 10 mg ai を乳剤に製剤化して処理した結果、21 日後の果実における残留放射能は 55.0% TAR であり、果皮に 38.5% TAR、果肉に 16.5% TAR が分布していた。この場合の親化合物は果皮で 6.1% TAR、果肉からは検出されなかった。代謝物 B 及び C は、果皮でそれぞれ 11.3% TAR 及び 3.8% TAR、果肉でそれぞれ 3.5% TAR 及び 9.0% TAR が検出された。(参照 2)

西洋ナシ(品種不明)に met-¹⁴C-アミトラズを 0.06% ai の濃度で果実表面に処理した結果、処理 29 日後及び 61 日後(収穫期)の果実に 45 及び 52% TAR の残留放射能が検出され、主要代謝物は B (14.0% TAR) 及び C (5.3% TAR) であった。微量代謝物として E 及び D が同定され、親化合物は 1% TAR 以下であった。(参照 2)

レモン(Eureka 種)に phe-¹⁴C-アミトラズを 0.155~0.174 mg ai/個(1 倍処理区)または 1.73~18.1 mg ai/個(10 倍処理区)、収穫 43 日及び 15 日前の 2 回散布し、放射能分布及び代謝について検討した。試料は、1 回目散布後(0 日後試料)、2 回目散布後(28 日後試料)及び 2 回目の散布から 15 日後(最終試料)に採取した。0 及び 28 日後試料では、両処理区とも 92.0~97.6% TAR が果皮表面(洗浄液中)に認められた。最終試料

においては、1倍処理区では果皮中で63.8%TAR (1.53 mg/kg) と最も多く、果皮表面に22.2%TAR (0.53 mg/kg)、果肉中に14.2%TAR (0.33 mg/kg) 認められた。これに対し10倍処理区では果皮表面に58.6%TAR (13.0 mg/kg) 存在し、果皮中に34.8%TAR (7.68 mg/kg)、果肉中に6.6%TAR (1.48 mg/kg) であった。主要代謝物はBであり、1倍処理区では29.5%TRR (0.709 mg/kg)、10倍処理区では12.7%TRR (2.81 mg/kg) を占め、他に微量代謝物としてC、D、E、F、G及びHが認められた。親化合物は、1倍処理区では18.1%TRR (0.435 mg/kg)、10倍処理区では59.6%TRR (13.2 mg/kg) 認められた。主要代謝経路は、加水分解によって起こるN-メチル部位の開裂による主要代謝物B及びCの生成であった。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験 (好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌)

phe-¹⁴C-アミトラズを砂壤土 (採取地: Sutton Bonnington または Shelford) 及びシルト質壤土 (Willingham) に6 mg/kg の濃度で処理し、土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌では、処理されたアミトラズは90%以上が速やか (1日以内) に分解され、主として分解物Cが処理放射能の1/3を占め、14日後に1/10以下に減少した。同時に、分解物E及びBが生成したが、いずれも10%TARを超えることはなかった。両土壌とも90日後までに15.2~23.7%TAR、364日後までに24.8~34.5%TARの二酸化炭素が発生した。非抽出放射能は30~59日後に最大73.7~80.1%TARになり、その後364日後までに52.9~64.5%にやや減少した。

嫌氣的土壌での二酸化炭素発生は、90日後 (好氣的条件30日+嫌氣的条件60日) までに7.1~12.9%TARであり、好氣的土壌より少なかった。

無菌的土壌では二酸化炭素の発生は認められなかった。無菌的土壌でもアミトラズの分解は速やかで、1日後には親化合物が2%TAR以下に減少し、Cが40~50%TARを占め、30日後でも30~40%TARを占めた。BとEはこの間、1~6%TARの間で推移した。(参照2)

(2) 土壌吸着試験

アミトラズの土壌吸着試験が4種類の国内土壌 (埴壤土: 十勝、軽埴土: 石川、シルト質埴壤土: 茨城、砂土: 宮崎) を用いて実施されたが、アミトラズは土壌中で急速に分解したため、吸着係数は算出できなかった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 水中光分解試験 (河川水及び滅菌蒸留水)

河川水 (採取地: 神奈川県 水無川上流) 及び滅菌蒸留水におけるアミトラズの光分解試験が実施された。

河川水及び滅菌蒸留水ともに、光の照射によりアミトラズの分解速度は増加した。河川水中と滅菌蒸留水中での分解速度を比較すると、明条件及び暗条件とも滅菌蒸留水での分解が河川水中よりも速やかであったことから、この場合のアミトラズの分解

は微生物による寄与は少なく、試験水中の pH の影響(河川水の pH7.8、蒸留水 pH6.9) が大きいと考えられた。主要分解物 B は、試験水溶液の調製直後から検出され、アミトラズの減少とともに 24 時間後までは増加し、その後減少した。推定半減期は河川水及び滅菌蒸留水で 0.8 日 (20 時間) 及び 0.5 日 (11 時間) であった。これは、太陽光下での半減期に換算すると 5.1 日及び 2.8 日であった。(参照 2)

(2) 加水分解試験 (緩衝液)

phe-¹⁴C-アミトラズを用い、フタル酸緩衝液 (pH5.0)、リン酸緩衝液 (pH7.0) 及びホウ酸緩衝液 (pH9.0) における加水分解試験が実施された。

その結果、アミトラズは水溶液中で急速に加水分解された。pH5.0、7.0 及び 9.0 における半減期はそれぞれ 2.1 時間、22.1 時間及び 25.5 時間であり、酸性条件下で分解しやすいことが確認された。分解物は C、B 及び E であり、どの試験水においても C の生成が最も多かった。これらの化合物はともにさらに分解されやすく、B は分解して C となり、さらに分解して E となった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

埴壤土 (福島)、洪積埴壤土 (長野)、火山灰埴壤土 (栃木) 及び洪積砂質埴壤土 (愛知) を用いたアミトラズの土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。

推定半減期は表 1 に示されている。圃場試験では、測定したいずれの時点でも検出限界以下 (<0.1 mg/kg) であった。(参照 2)

表 1 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (アミトラズ)
圃場試験	0.8 g ai/樹	埴壤土	推定できず
	1000~1200 g ai/ha	洪積埴壤土	推定できず
容器内試験	0.5 mg/kg	火山灰埴壤土	約 3 時間
		洪積砂質埴壤土	約 3 時間

1)圃場試験で 20%乳剤、容器内試験で原体を使用

6. 作物残留試験

アミトラズ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。(参照 2)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表2 アミトラズ一般薬理試験概要

	試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) 投与経路	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	体温	ウサギ	5	25, 50 (経口)	—	25	25mg/kg 体重では軽微、50mg/kg 体重では急激な体温降下を示したが、いずれも 24 時間後には正常体温に回復
	発熱物質の影響			検体：50(経口) DNP ¹⁾ ：15(静注)			DNP による体温上昇を僅かに抑制、上昇持続時間も僅かに短縮
	筋弛緩	マウス	雄 5~10	300~1000	(懸垂法) 1000 (斜面法) 1000 (正向反射) 1000 (回転棒法) <1000	(懸垂法) >1000 (斜面法) >1000 (正向反射) >1000 (回転棒法) 1000	回転棒法のみ、投与後 1~4 時間の 10 例中 2 例に軽度の筋弛緩作用
	睡眠作用		雄 10	700 (経口)	—	700	睡眠持続時間の軽度な延長
	自発運動量		雄 10	700 (経口)	—	700	明らかな自発運動量の抑制
	自発性脳波	ウサギ	1	25, 50 (胃ゾンデ)	25	50	投与 1~2 時間後に律動性が不規則~消失し、著明な高振幅徐波及び心電図での徐脈を示し 4 時間後に死亡
循環器系	血圧・呼吸・心電図	ウサギ	雄 1	100, 200, 300 µg/kg 体重 (耳静脈静注)	血圧：200 呼吸：100 心電図：300 (µg/kg 体重)	血圧：300 呼吸：200 心電図：— (µg/kg 体重)	血圧下降、呼吸興奮が認められたが、心電図への影響は認められず
	腎臓に対する影響	ラット	雄 10	200 (経口)	(尿量) — (電解質) — (一般尿検査) —	(尿量) 200 (電解質) 200 (一般尿検査) 200	尿量が軽度増加、Na 及び K の顕著な減少、一般尿検査にてブドウ糖陽性
	平滑筋に対する影響	ウサギ 摘出腸管	1	3×10^{-5} , 3×10^{-4} 4×10^{-4} g/ml (<i>in vitro</i>)	—	3×10^{-5} g/ml	摘出腸管運動の抑制、緊張低下、運動の不規則、振幅の減少
	抗 ChE 作用		雄 3	300 µg/kg (静注)	300 µg/kg	—	血清 ChE 活性に影響せず
皮膚・眼	皮膚刺激 (Draize 法)	ウサギ	3	0.5 g	—	0.5 g	中程度の刺激性 (一次刺激性指数：2.7)
	眼刺激性 (Draize 法)		3	0.1 g	—	0.1 g	軽度で緩やかな刺激、投与後 24 時間以後に回復
	毛細血管透過性		5	100 (経口)	100	—	影響なし
血液系	血液凝固		3	50 (経口)	—	50	投与後 2~4 時間に凝固時間の短縮傾向
	溶血作用		3	50	50	—	溶血性は認められず

				(経口)			
--	--	--	--	------	--	--	--

1) DNP : 2,4-ジニトロフェノール

8. 急性毒性試験

アミトラズ、代謝物 B、C 及び F の急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。臨床症状として視床下部機能低下、中枢神経系の抑制、興奮性、運動失調、呼吸困難、振戦、眼瞼下垂、体温低下等が認められ、これらの毒性の強度には種差が認められた。イヌで最も強い毒性を示し、ヒヒ、ウサギで中等度、ラット、モルモットでは低く、マウスで最も低かった。また、代謝物では B の毒性が強いことが示唆され、類似の症状が認められた。(参照 2,3,4,7)

表 3 急性毒性試験結果概要 (原体及び代謝物)

被験物質	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)/ LC ₅₀ (mg/L)
原体	ラット	経口	600
		経皮	>1600
		腹腔内	800
		吸入	65 mg/L
	マウス	経口	>1600
	モルモット		400-800
	ウサギ	経口	>100
		経皮	>200
	イヌ	経口	100
	ヒヒ		100-250
代謝物 B	ラット	経口	200
	マウス		150
	イヌ		>20
代謝物 C	ラット		1600
代謝物 F	ラット		>1600
	マウス		>1600

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 <GLP 対応>

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アミトラズは眼に対し軽微ないし軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2,3)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では顕著な皮膚感作性 (Grade V) が認められた。(参照 2,3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 3, 12 mg/kg 体重/

日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、50 及び 200 mg/kg 体重/日投与群も設けたが、50 mg/kg 体重/日投与群では発育抑制及び行動障害、200 mg/kg 体重/日投与群では興奮性及び衰弱が認められたため、ともに 7 日目で中止した。

12 mg/kg 体重/日投与群で過敏性及び興奮性、体重増加抑制、肝絶対・比重量減少が認められた。肉眼的及び組織学的病理検査において、検体投与の影響による所見は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は 3 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3,4)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 100, 200, 400, 600, 800 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

闘争による衰弱のため、100ppm 投与群雄 2 匹及び 600ppm 投与群雄 4 匹を切迫屠殺した。400ppm 以上投与群雄で攻撃行動の増加、体重増加抑制及び飼料効率低下、200ppm 以上投与群雌で体重増加抑制及び飼料効率低下が認められた。肉眼的病理検査において検体投与の影響による所見は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、病理組織学的検査を実施されていないなど限られたデータを用いての評価であったが、無毒性量は雄 200ppm (25.5 mg/kg 体重/日)、雌 100ppm (17.2 mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2,3,6)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0, 0.25, 1.0, 4.0 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で中枢神経系の抑制、運動失調、回帰性の直腸温及び心拍数低下が認められ、4.0 mg/kg 体重/日投与群でより顕著であった。他に 4.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄で血中 Glu 増加、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で尿糖及び肝重量増加と肝病変が検出された。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、少ない動物数による限られたデータを用いての評価であったが、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3,4,6)

(4) 21 日間反復経皮毒性試験 (ウサギ) <参考データ>

NZW ウサギ (一群雌雄各 4 匹) を用いた経皮 (原体 : 0, 50, 200 mg/kg 体重/日) 投与による反復経皮毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹及び雌 3 匹、50 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹、対照群雄 1 匹が死亡した。200 mg/kg 体重/日投与群雌で鎮静作用が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群雄で鎮静作用、局所的な皮膚反応、体重及び摂餌量低下、雌で摂餌量低下が認められた。しかし、全群において数匹の動物に感染 (細菌及び寄生虫の両方、またはどちらか) の兆候が認められたため、本試験は評価に用いることができないと判断された。(参照 2,3,4,6)

(5) 21 日間反復吸入毒性試験 (ラット)

CFHB ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた吸入 (原体 : 0.01, 0.1, 1.0 mg/L) 暴露による反復吸入毒性試験が実施された。

0.1mg/L 暴露群雌雄において、暴露中に僅かな呼吸困難、軽度な眼の刺激、音に対する感受性低下が認められ、暴露後は指診に対し過敏であり、攻撃性が認められた。1.0 mg/L 暴露群雌雄では、これらの症状が顕著に認められ、さらに運動失調、鼻の分泌物増加、多尿、振戦、昏睡、体重減少、摂餌量及び飲水量低下、PCV、Hb、RBC 及び TP 低下が認められた。0.01 mg/L 以上暴露群雌及び 0.1 mg/L 以上暴露群雄で体重増加抑制が認められた。0.1 mg/L 以上暴露群では様々な臓器の比重量増加が認められたが、付随する病理学的変化は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と判断された。無毒性量は雄で 0.01 mg/L、雌では設定できなかった。(参照 2,3,4)

(6) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

代謝物 B の Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 0.25, 1, 3, 12 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

12 mg/kg 体重/日投与群雄 2 匹が死因不明で、3 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹が肺炎で死亡した。12 mg/kg 体重/日投与群雌雄で試験 1 週目に興奮状態が認められたが 9 週目には正常状態に回復した。同群雄で脾絶対・比重量の増加、雌で体重増加抑制、肝比重量増加が認められた。3 mg/kg 体重/日以上投与群雄で体重増加抑制及び精巣比重量の増加、雌で副腎比重量及び子宮の絶対・比重量増加が認められたが、これらの臓器にはいずれも関連する病理組織学的変化が認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3)

(7) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

代謝物 B のビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0, 0.1, 0.25, 1.0 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.25mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で傾眠及び体温低下が認められた。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雌雄とも 0.1mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3)

(8) 代謝物 F の 21 日間亜急性毒性試験 (ラット)

代謝物 F の Wistar ラット (一群雌雄各 4~6 匹、対照群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 40, 100, 250 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群雄で軽度の体重増加抑制が認められたが、有意差はなく同群雌での体重変化は対照群と同等であったことから、偶発的な所見と考えられた。250 mg/kg 体重/日投与群雌で脾絶対重量の軽度な増加が認められたが、血液学的及び病理

学的変化を伴わず、重要性は不明であった。

以上の結果から、アミトラズの生体内変化によって生成される代謝物 F は親化合物よりも毒性が低いと考えられた。本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3)

(9) 代謝物 F の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

代謝物 F のビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制カプセル経口 (原体 : 0, 16, 40, 100 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

尿検査において、100 mg/kg 体重/日投与群雌雄の何匹かに尿糖以外の尿中還元物質量のわずかな上昇が認められた。これは毒性学上重要ではないが、代謝物 F の投与による影響を完全に無視することはできないと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日が雌雄において尿糖以外の尿中還元物質の尿排泄に影響を及ぼす境界と考えられたため、本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2,3)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0, 0.1, 0.25, 1.0 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

その結果、1.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄に軽い中枢神経系の抑制、雄 1 匹に軽い体温低下 (正常範囲内の低下) が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 2,3,4,6)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 15, 50, 200ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

200ppm 投与群雄及び 50ppm 投与群雌で神経過敏、興奮性及び攻撃性が認められ、雌に多く認められた。200ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。腫瘍の発生率、種類及び出現時間に関しては対照群との間に有意差はなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、病理組織学的検査結果の詳細が記載されていないなど限られたデータを用いての評価であったが、無毒性量は雄 50ppm (2.50 mg/kg 体重/日)、雌 15ppm (0.97 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 2,3,4)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 7, 25, 100, 400ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

400ppm 投与群雄では早期死亡例が認められ、投与開始 78 週目までに半数以上が死

亡した。また同群で Lym 減少、Seg 増加、GOT、ALP 及び BUN 増加、雌で GPT、ALP 及び BUN 増加、TP 低下が認められた。100ppm 以上投与群雌雄で被毛失沢、立毛、自発運動低下、雄で体重増加抑制、雌で飲水量低下が認められた。25ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められた。臓器重量及び病理学的検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雄 25ppm (3.36 mg/kg 体重/日)、雌 7ppm (0.90 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 2)

(4) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

CFLP マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 25, 100, 400ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

400ppm 投与群雌雄で摂餌量増加、100ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。400ppm 投与群雌にリンパ/細網細胞系腫瘍 (lymphoreticular tumors) の発生頻度増加が認められた。その他、臓器重量及び病理学的検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は雌雄とも 25ppm (雄 : 2.79 mg/kg 体重/日、雌 : 4.11 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性については、400ppm 投与群雌でリンパ/細網細胞系腫瘍の発生頻度を増加させた。(参照 2)

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 75 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 25, 100, 400ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

400ppm 投与群雄で自発運動の亢進、立毛及び円背の増加、M/E 比低下が認められた。100ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、雄で攻撃行動 (皮膚に闘争による傷あり)、雌で M/E 比低下が認められた。400ppm 投与群雌において、肉眼的病理検査で肝腫瘍の発生率増加が認められ、病理組織学的検査では肝細胞癌及び肝細胞腺腫の増加が認められた。25ppm 以上投与群雄で胃の過角化症及び脾の髄外造血の発生頻度増加、雌で肝の過形成性結節、好塩基性肝細胞変性及び斑状血管拡張の発生頻度増加が認められた。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と判断された。無毒性量は雌雄とも 25ppm 未満と考えられた。発がん性については、400ppm 投与群雌で肝腫瘍の発生率を僅かに増加させた。(参照 2,3,4,6)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 12 匹、雌 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 15, 50, 200ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

200ppm 投与群 P 世代において、発育及び摂餌量に僅かな一時的抑制が認められ、

同群 F1 世代の哺育期間中に顕著な死亡率増加が生じたため、200ppm 投与群の試験は F1 世代で終了とした。50ppm 投与群では、腹数及び平均同腹児数に検体投与の影響は認められなかったが、全世代の児動物で死亡率の僅かな増加が認められ、有意差はないものの哺育 21 日目の同腹児数は対照群より少なかった。その他の検体投与による影響はどの群にも認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、病理組織学的検査結果の詳細が記載されていないなど限られたデータを用いての評価であったが、親動物に対する無毒性量は 50 ppm (雄 4.36 mg/kg 体重/日、雌 5.09 mg/kg 体重/日)、児動物に対する無毒性量は 15 ppm (雄 1.29 mg/kg 体重/日、雌 1.58 mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2,3,4,6)

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 11~13 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 1, 3, 12 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

12 mg/kg 体重/日投与群母動物で体重増加抑制、胎児で低体重が認められた。この他、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、非常に限られたデータを用いての評価であったが、無毒性量は母動物及び胎児で 3 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2,3,4,6)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 7.5, 15, 30 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

対照群の 1 匹が死亡した。30 mg/kg 体重/日投与群母動物で毛の汚れが認められた。15 mg/kg 体重/日以上投与群母動物で体重増加抑制、摂餌量低下、胎児で尿管拡張及び両側性の腎盂拡張が認められた。妊娠率はいずれの群でも高く、着床数、着床後胚死亡、胎児数、性比及び剖検所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなかったが、評価可能と考え、無毒性量は母動物及び胎児で 7.5 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 8~11 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 1, 5, 25 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群母動物に体重減少、流産及び感染症の悪化が認められた。胎児には検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。

本試験の実施は GLP 準拠下でなく、非常に限られたデータを用いての評価であったが、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考データ>

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 3, 6, 12 mg/kg 体重/日)

投与による発生毒性試験が実施された。

対照群を含む全群が、試験開始時から呼吸器疾患にかかっていたようだった。剖検所見では胸腔及び肺の異常所見が多数認められた。母動物が 12 mg/kg 体重/日投与群で 4 匹死亡（うち 3 匹は臨床状態の悪化及び流産のため切迫屠殺）、6 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹死亡、3 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹死亡（うち 1 匹は切迫屠殺）、対照群で 2 匹死亡した。全投与群の母動物に倦怠、斜視、多呼吸が認められ、重症度及び発生頻度は用量に依存していた。12 mg/kg 体重/日投与群母動物で体重増加抑制、摂餌量低下、流産が認められた。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群では、黄体数、着床部位、生存胎児数などに検体投与による悪影響は認められなかった。全投与群において、同腹児重量及び胎児の平均体重、性比への検体投与による悪影響は認められず、また投与の影響と考えられる胎児の異常及び変異も認められなかった。

本試験は、対照群を含め全群の母動物で死亡及び臨床症状が認められたため、評価に用いることはできないと判断された。（参照 3,4）。

1 3. 遺伝毒性試験

アミトラズを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。いずれの試験結果も陰性であった。（参照 2,3,4）

表 4 遺伝毒性試験結果概要（原体、農薬抄録）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45, H17 株)	20~2000 µg/disc (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> 株	10~5000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> G46 株	10~5000 µg/plate (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (+/-S9) (TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> 株(-S9)	62.5~1000 µg/plate	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538 株)	31.2~500 µg/plate (+/-S9*)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	33~10000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 [GLP]	ヒトリンパ球	3~30 µg/mL (+S9) 5~20 µg/mL (-S9)	陰性
	形質転換試験	マウス胎児線維芽細胞 (C3H/10T ^{1/2} 細胞)	12.5~37.5 µg/mL (+S9) 5~15 µg/mL (-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	ヒト胎児肺線維芽細胞	20~300 µg/mL (+/-S9)	陰性
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.01~0.3 mM (+ラット S9) 0.03~0.1 mM (-ラット S9) 0.1~0.3 mM (+マウス S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	宿主経路試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> G46 株 (腹腔内投与)	0, 30, 100 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	宿主経路試験 (雄マウス)	CFLP マウス (一群雄 5 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46, TA1532, TA1964 株、腹腔内投与)	0, 100, 200, 400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

	宿主経路試験 (雌マウス)	CFLP マウス (一群雌 5 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46, TA1532, TA1964 株、腹腔内投与)	0, 100, 200, 400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS)試験 [GLP]	SD ラット肝細胞 (検体投与群雄 5 匹)	100, 300 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	優勢致死試験 (雌マウス)	CFLP マウス (一群雌雄各 12 匹)	0, 12, 50 mg/kg 体重 (雌: 5 日間経口投与)	陰性
	優勢致死試験 (雄マウス)	CFLP マウス (一群雌雄各 20 匹)	0, 12, 50 mg/kg 体重 (雄: 5 日間経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

*) Phenobarbitone で誘導した雌雄の CFLP マウスの肝ミクロゾームを使用した。

代謝物 B、C、E 及び F を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。代謝物 E のマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が認められたが、*in vitro*での DNA 損傷性がなく、細胞形質転換試験も陰性であり、225 mg/kg 体重で 2 回経口投与した *in vivo*でのげっ歯類を用いた小核試験が陰性である点、さらにこの物質自体が主な代謝物ではないことなどを考慮して総合的に判断し、生体にとって特に問題となる遺伝毒性はないものと考えた。その他の試験結果は全て陰性であった。(参照 2,3)

表 5 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.03~3.0 mM (+ラット S9) 3.0 mM (-ラット S9) 0.3~3.0 mM (+マウス S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	50~5000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.01~1.0 mM (+ラット S9) 0.3, 1.0 mM (-ラット S9) 0.1~1.0 mM (+マウス S9)	陰性
代謝物 E	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.3, 1.0 mM (+ラット S9) 0.3~2.0 mM (-ラット S9) 0.03~1.0 mM (+マウス S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 [GLP]	マウスリンパ腫細胞(L5178Y)	1.0~100 µg/mL (+S9) 3.3~600 µg/mL (-S9)	3.3 µg/mL 以上(+S9)で 陽性
	形質転換試験 [GLP]	マウス胎児線維芽細胞 (C3H/10T ^{1/2} 細胞)	5~20 µg/mL (+S9) 100~400 µg/mL (-S9)	陰性
代謝物 E (<i>in vivo</i>)	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹)	56.3~225 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性

代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	0.03~3.0 mM (+ラット S9) 0.03~1.0 mM (+マウス S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ヒト志願者による二重盲検定

成人男性 (6 名、年齢 18-45 歳、体重 60-70kg) に、アミトラズ及びプラセボ対照を経口投与し、安全性試験が実施された。被験者にはそれぞれフェーズ 1, 2 及び 3 にアミトラズ 0.0625 mg/kg 体重/日、アミトラズ 0.125 mg/kg 体重/日、プラセボ対照を無作為に割り当て、フェーズ 1~3 まで投与を実施した。投与の間隔は少なくとも 14 日とした。

試験後の検査では全被験者は健康状態良好であった。生命徴候 (血圧、脈拍、呼吸数、体温及び体重)、血液生化学的検査、血液学的検査、内科的診査、尿検査、心電図の各パラメータに臨床的有意と考えられる影響は認められず、精神運動機能 (psychomotor performance) 及び瞳孔反射ではプラセボ投与群と検体投与群に差は認められなかった。従って、本試験における無影響量は 0.125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2,3)

(2) ヒトにおける急性中毒例 (文献)

17 才の男性におけるアミトラズの急性中毒例が報告されている。

患者は農場労働者であり、圃場で昏睡状態のところを発見された。病院に運ばれた後昏睡は深まり、呼吸低下、動脈性低血圧、徐脈が始まった。症状から有機リン系殺虫剤の中毒が疑われ、硫酸アトロピンによる治療が開始された。しかし臨床症状に大きな変化はなく、また血液中 ChE 分析により、入院から 3 時間後には有機リン系殺虫剤中毒から脱していたことが示された。入院後 24 時間後に患者は意識を取り戻したが、記憶は 48 時間後まで回復しなかった。その後、患者がアミトラズ原液 50cc を飲んだことが明らかになった。患者は入院から 2 日後には問題なしとして退院した。

患者が飲んだのは、アミトラズ 12.5% と芳香族溶媒に加えてエピクロルヒドリン 2.5% を含有する液体と考えられた。中毒時の症状として認められた徐脈、動脈性低血圧、中枢神経系抑制及び呼吸低下はアミトラズを用いた実験において観察されたものと類似の症状であった。しかし、アミトラズは速やかに代謝され、薬理学的作用は短時間に消失することから、この症例で見られた持続的な神経精神的低下は溶媒であるエピクロルヒドリン及び芳香族炭化水素の相加作用あるいは共同作用に起因する可能性も考えられた。(参照 2)

(3) 代謝物 B のヒト志願者による経口投与試験

21~41 歳の成人女性 2 人及び男性 4 人に一週間間隔で代謝物 B (2mg、約 0.03 mg/kg 体重/日に相当) またはプラセボ (ラクトース) をカプセル経口投与した。

検体投与群及びプラセボ投与群で観察期間中、差異を示唆するような影響は認められ

なかった。血圧、脈拍数、及び口腔内温度において検体投与群とプラセボ投与群で値に差が認められたが、この差は試験開始時に見られたものと同程度であった。

以上の結果から、アミトラズの代謝物 B はヒトに対し影響は認められなかった。(参照 2,3)

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、「アミトラズ」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたアミトラズは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要排泄は尿中（約 80%TAR）であり、残りは糞中に排泄された。主要代謝物は G、H 及び B であった。植物体内運命試験の結果、果肉への移行は少なく、主要代謝物は B 及び C であった。動物用医薬品としてみつばちに使用した場合、暫定基準値を超えないことは残留試験により確認されている。

アミトラズ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、アミトラズの最高値は最終散布 21 日後に収穫したなつみかん（果皮）の 1.21 mg/kg、代謝物 B の最高値は最終散布 14 日後及び 28 日後に収穫した温州みかん（果皮）の 1.61 mg/kg であった。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をアミトラズ及び代謝物 B と設定した。

各種毒性試験結果から、本剤の影響として中枢神経系に対する軽度の抑制が認められ、イヌで最も感受性が高いことが示唆された。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌マウスでリンパ/細網細胞系腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量でのみで認められ、また遺伝毒性が認められないことから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。なお、本剤の評価は限られたデータあるいは GLP 規制前のデータを用いざるを得なかったが、評価には支障がないと判断した。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 6 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 0.25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0025 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 6 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 3, 12	3 体重増加抑制等	3 体重増加抑制等	3 体重増加抑制等		
	21日間 反復吸入 毒性試験	0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/L	0.01 mg/L 体重増加抑制、攻撃 行動等	— 体重増加抑制、攻撃 行動等	0.01 mg/L 体重増加抑制、攻撃 行動等		
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 15, 50, 200 ppm 雄：0, 0.77, 2.50, 10.2 雌：0, 0.97, 3.13, 12.6	雄：2.50 雌：0.97 興奮性及び攻撃性、 (発がん性は認めら れない)	2.5 興奮性及び攻撃性、 体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)	雄：2.5 雌：0.97 興奮性及び攻撃性、 体重増加抑制等 (発がん性は認めら れない)		— 神経過敏及び攻撃行 動
	3世代 繁殖試験	0, 15, 50, 200 ppm 雄：0, 1.29, 4.36, 16.4 雌：0, 1.58, 5.09, 20.1	雄：1.29 雌：1.58 死亡率増加等	親動物：4.4 繁殖毒性：1.3 死亡率増加等	親動物 雄：4.36 雌：5.09 児動物 雄：1.29 雌：1.58 死亡率増加等 (繁殖に対する悪影 響なし)		1.29 死亡率増加等
	発生毒性 試験①	0, 1, 3, 12	母動物：3 胎児：3 母動物：体重増加抑 制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：12 胎児：3 母動物：毒性所見な し 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：3 胎児：12 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		— 胎児低体重
発生毒性 試験②	0, 7.5, 15, 30		母動物及び胎児：7.5 母動物：体重増加抑 制等 胎児：尿管及び腎盂	母動物：7.5 胎児：30 母動物：体重増加抑 制等			

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
				拡張	胎児：尿管及び腎盂 拡張増加は有意差なし		
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 200, 400, 600, 800 ppm ----- 雄：0, 12.6, 25.5, 53.4, 96.2, 108 雌：0, 17.2, 34.5, 68.2, 112, 151	雄：25.5 雌：17.2 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加等	17 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加等			— 体重増加抑制、雄で 攻撃行動の増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 7, 25, 100, 400 ppm ----- 雄：0, 0.93, 3.36, 13.6, 60.4 雌：0, 0.90, 3.16, 12.8, 56.7	雄：3.36 雌：0.90 自発運動低下、体重 増加抑制等 (発がん性は認めら れない)				
	18ヶ月間 発がん性 試験	0, 25, 100, 400 ppm ----- 雄：0, 2.79, 12.5, 66.5 雌：0, 4.11, 16.3, 84.5	雄：2.79 雌：4.11 体重増加抑制等 400ppm 投与群雌で リンパ/細網細胞系 腫瘍の発生頻度増加	15 400ppm 投与群雌雄 で肝細胞腫瘍が増 加、雌でリンパ/細網 細胞系腫瘍の発生頻 度増加			— 400ppm 投与群でリ ンパ/細網細胞系腫 瘍の増加
	2年間 発がん性 試験	0, 25, 100, 400 ppm ----- 雄：0, 2.3, 9.6, 44.7 雌：0, 2.6, 10.8, 50.1	雄：— 雌：— 雄：胃の過角化症等 雌：肝の過形成結節 等 400ppm 投与群雌で 肝腫瘍の発生率が僅 かに増加	長期毒性：2.3 発がん性：11 体重増加抑制、M/E 比低下、攻撃行動等 400ppm 投与群雌で 肝腫瘍の発生率が僅 かに増加	— 雄で肺腺腫、雌で肝 細胞腺腫及び癌の発 生頻度に用量相关性 の増加傾向		2.2 攻撃行動 肝腫瘍及び癌の増加
ウサギ	発生毒性 試験①	0, 1, 5, 25	母動物：5 胎児：25 母動物：体重増加抑	母動物：25 胎児：5 母動物：毒性所見な	母動物：5 胎児：5 母動物：体重減少、		— 同腹児数減少

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
			制、流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	し 胎児：流産、同腹児 数減少等 (催奇形性は認められない)	流産 胎児：同腹児数減少、 胎児平均体重低下等 (催奇形性は認められない)	/	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 0.25, 1.0, 4.0	雌雄：0.25 中枢神経系の抑制等	0.25 中枢神経系の抑制等	0.25 中枢神経系の抑制等	/	0.25 血中 Glu 増加
	2年間 慢性毒性 試験	0, 0.1, 0.25, 1.0	雌雄：0.25 軽い中枢神経系の抑制	0.25 軽い中枢神経系の抑制	0.25 軽い中枢神経系の抑制	/	0.25 血中 Glu 増加
ヒト	二重盲検定 試験	0, 0.0625, 0.125	0.125 毒性所見なし	0.13 毒性所見なし	/	0.125 毒性所見なし	/
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.25 SF : 100 ADI : 0.0025	NOAEL : 1.3 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.25 UF : 1000 cRfD : 0.00025	NOAEL : 0.125 SF : 10 ADI : 0.0125	NOAEL : 0.25 SF : 100 ADI : 0.002
ADI 設定根拠資料			イヌ 2年間慢性毒性 試験	ラット 3世代繁殖試 験	イヌ 2年間慢性毒性 試験	ヒト二重盲検定試験	イヌ 2年間慢性毒性 試験

/：試験記載なし -：無毒性量が設定できず（または記載なし）

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) EMEA は JMPR に準拠

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>N</i> -メチル- <i>N</i> '(2,4-キシリル)ホルムアミジン
C	ホルム-2',4'-キシリジド
D	<i>N,N</i> 'ビス(2,4-キシリル)ホルムアミジン
E	2,4-ジメチルアニリン
F	4-アミノ-3-メチル安息香酸
G	4-カルボキシ-2-メチルホルムアニリド
H	4-カルボキシ-2-メチルアセタニリド

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック アデノシンモノホスフェイト
ChE	コリンエステラーゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
M/E 比	顆粒球/赤芽球比
Na	ナトリウム
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総処理放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					親化合物		代謝物 B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
みかん (果肉・露地) 1993年	2	1000	1	14	<0.005	<0.005	0.02	0.01*	0.015*	
				21	<0.005	<0.005	0.03	0.012*	0.017*	
みかん (果皮・露地) 1993年	2	1000	1	14	0.386	0.192	1.39	0.565	0.757	
				21	0.272	0.142	1.07	0.518	0.660	
温州みかん (果肉・施設) 1993年	2	933T	1	14	<0.005	<0.005	0.078	0.025*	0.030*	
				1	28	<0.005	<0.005	0.022	0.013*	0.018*
				1	42	<0.005	<0.005	0.048	0.018*	0.021*
				2	14	<0.005	<0.005	0.044	0.022*	0.027*
				2	28	<0.005	<0.005	0.110	0.042*	0.047*
				2	42	<0.005	<0.005	0.122	0.047	0.052*
温州みかん (果皮・施設) 1993年	2	933T	1	14	<0.05	<0.035	1.17	0.592	0.627*	
				1	28	<0.05	<0.035	1.03	0.560	0.595*
				1	42	<0.05	<0.035	0.64	0.395	0.430*
				2	14	<0.05	<0.035	1.38	1.245	1.280*
				2	28	<0.05	<0.035	1.61	1.318	1.353*
				2	42	<0.05	<0.035	1.05	0.782	0.817*
温州みかん (果肉・施設) 1994年	2	933T	1	14	<0.01	<0.01	0.052	0.050	0.060*	
				28	<0.01	<0.01	0.065	0.062	0.072*	
				42	<0.01	<0.01	0.044	0.044	0.054*	
温州みかん (果皮・施設) 1994年	2	933T	1	14	<0.05	<0.05	1.61	1.16	1.21*	
				28	<0.05	<0.05	0.85	0.765	0.815*	
				42	<0.05	<0.05	0.52	0.34	0.39*	
なつみかん (果実・露地) 1993年	2	667~800T	1	45	<0.01	<0.008	0.106	0.083	0.091*	
				60	<0.01	<0.008	0.111	0.084	0.092*	
				89-90	<0.01	<0.008	0.125	0.072	0.080*	
なつみかん (果肉・露地) 1995年	2	800	1	14	<0.005	<0.005	0.03	0.014	0.019*	
				21	0.005	0.005*	0.015	0.010	0.015*	
なつみかん (果皮・露地) 1995年	2	800	1	14	0.302	0.239	0.68	0.295	0.534	
				21	1.21	0.528	1.16	0.445	0.973	
なつみかん (全果実・露地) 1995年	2	800	1	14					0.182	
				21					0.306	
なつみかん (全果実・露地) 1997年	2	1000	1	30	0.173	0.082	0.376	0.240	0.322	
				45	0.080	0.036*	0.184	0.173	0.209*	
				60	0.048	0.025*	0.190	0.120	0.145*	
				90-91	0.026	0.013*	0.245	0.152	0.165*	
ゆず (果実・露地) 1993年	1	600T	1	102	<0.01	<0.008*	0.025	0.021	0.029*	
				2	51	<0.01	<0.008*	0.100	0.073	0.081*
すだち (果実・露地) 1994年	1	667T	1	42	<0.01	<0.01	0.033	0.030	0.040*	
すだち (果実・露地) 1997年	1	1000	1	45	<0.005	<0.005	0.16	0.16	0.165*	
				60	<0.005	<0.005	0.08	0.08	0.085*	
				90	<0.005	<0.005	0.02	0.02	0.025*	
かぼす (果実・露地) 1997年	1	1400	1	44	<0.005	<0.005	0.29	0.29	0.295*	
				61	<0.005	<0.005	0.24	0.24	0.245*	
				91	<0.005	<0.005	0.17	0.17	0.175*	
りんご (果実・露地) 1993年	2	1250	1	30	0.007	0.005*	0.13	0.052*	0.057*	
なし (果実・露地) 1993年	4	1000~1250	1	30	<0.005	<0.005	0.24	0.165	0.17*	

- ・ T : アミトラズ 10.0%+プロフェジン 10.0%乳剤 (タイクーン乳剤)、無印のものはアミトラズ 20.0%乳剤を使用した。
- ・ 処理方法は散布とし、それ以外の方法で実施した場合は処理量欄に方法を記載した。
- ・ 複数の試験機関で検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した (例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、<0.008 とした)。
- ・ 一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・ 全てのデータが検出限界以下の場合には検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録アミトラズ（殺虫剤）（平成 18 年 9 月 28 日改訂）：アリスタライフサイエンス株式会社
- 3 JMPR : 944_Amitraz (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological) (1998)
- 4 US EPA : Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document AMITRAZ, PC Code:106201, DP Number:D300297 (2004)
- 5 Health Canada : Decision Document, AMITRAZ. E95-02 (1995)
- 6 Australia APVMA : Australian Toxicology Evaluation of AMITRAZ (1995)
- 7 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 167 回会合資料 1-1
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai167/dai167kai-siryoul-1.pdf>)
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会第 2 回会合
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai2/index.html)
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 10 回会合
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai10/index.html)
- 10 2001-ALS-01 のミツバチにおける残留及び分布試験：(財) 畜産生物科学安全研究所、2003 年、未公表
- 11 2001-ALS-01 のミツバチにおける残留及び分布試験(Ⅱ):(財) 畜産生物科学安全研究所、2003 年、未公表
- 12 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会第 69 回会合
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/d-dai69/index.html>)