

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、肝絶対及び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認められた。

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。同群雄で脾絶対及び比重量の増加、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及び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 以上投与群雌雄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髓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 マウスの肝マイ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

1.4. 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 生頻度に用量相関性 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> -2,4-ジメチルフェニル- <i>N</i> -メチルホルムアミジン
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）：アリスト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-siryou1-1.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>)