

0.2%TAR、0.1%TAR 以下検出された。ボスカリドの半減期、90%分解期間はそれぞれ108日、360日であった。

ボスカリドは好気性土壤中で緩やかな分解を受け、分解を受ける場合の主要分解経路は、ピリジン環の水酸化 (F50) 又はピリジン環のクロロ基の置換水酸化 (F49) であると考えられた。(参照 8)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

湛水にして嫌気状態の砂質壤土に Bip-¹⁴C-ボスカリドを 1mg/kg 及び 30mg/kg、Pyr-¹⁴C-ボスカリドを 1mg/kg になるように添加し、20℃の暗所で120日間インキュベーションし、ボスカリドの嫌氣的土壤中運命試験を行った。

1mg/kg 処理時の ERR は経時的に減少し、120日後では 73.9~84.2%TAR であった。このうち、ボスカリドは 73.6~77.0%TAR、同定された分解物として、Pyr-¹⁴C-ボスカリド処理群では F47 が 6.7%TAR、Bip-¹⁴C-ボスカリドでは 30mg/kg 処理群では F08 (ピリジン環の脱塩素化合物)、F49、F50 等が確認された。二酸化炭素は 120日後には 0.1~0.4%TAR 生成した。ボスカリドの半減期は 261~345日であった。

ボスカリドは嫌氣的土壤中であまり分解を受けず、分解を受ける場合の主要分解経路は、ビフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂であると考えられた。また、わずかながら、ピリジン環の水酸化 (F50)、ピリジン環のクロロ基の置換 (F08) 又は置換水酸化 (F49) が起こると考えられた。(参照 9~10)

(3) 土壤表層光分解試験

Pyr-¹⁴C-ボスカリドを最大容水量の 40%に水分を調整した砂質壤土に乾燥土壤当たり 4.6 µg/g で添加後、22±1℃で15日間キセノン光を照射 (290nm 以上で 3mW/cm²) し、ボスカリドの土壤表層光分解試験を行った。

15日間の光照射後、ボスカリドは 90.6%TAR が残留していた。二酸化炭素の発生量は 15日後に 0.2%TAR であった。ボスカリドの半減期は 135日であった。暗条件下では分解は認められなかった。

ボスカリドの土壤表層における光分解性は緩やかであるが、光によってその分解が促進すると考えられた。(参照 11)

(4) 土壤吸着試験

ボスカリドの土壤吸着試験を4種類の国内土壤 (畑地土壤淡色黒ボク土、畑地土壤灰色低地土、水田土壤灰色低地土、畑地土壤砂丘未熟土) を用いて行った。

吸着係数 $K_{ads} = 15.5 \sim 37.2$ 、有機炭素含量に基づく吸着係数 $K_{adsOC} = 6.72 \times 10^2 \sim 1.76 \times 10^3$ であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Bip-¹⁴C-ボスカリドを pH 4、pH 7、pH 9 の各緩衝液に濃度 3mg/L になるように加えた後、50℃で5日間又は 25℃で30日間それぞれインキュベーションし、ボスカリド

の水中加水分解試験を行った。

50℃における 5 日後及び 25℃における 30 日後の緩衝液中での放射エネルギーは 100～101% TAR 及び 99.4～99.5% TAR であった。ボスカリドはほとんど加水分解されず半減期は算出されなかった。(参照 13)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液、自然水)

Pyr-¹⁴C・ボスカリドを pH 5 の滅菌酢酸緩衝液及び非滅菌自然水にそれぞれ濃度約 3 µg/mL 及び 2.33 µg/mL になるように加えた後、22±1℃で 15 及び 8 日間キセノン光を照射 (315～400nm の範囲で 3mW/cm²) し、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

15 日後の緩衝液中での放射エネルギーは 94.4% TAR であった。また、8 日後の自然水中での放射エネルギーは処理量の 94.4% TAR であった。半減期は算出されなかった。(参照 14～15)

(3) 水中光分解試験 (蒸留水、河川水)

ボスカリドを滅菌蒸留水及び滅菌河川水に濃度約 1 mg/L になるように加えた後、24.6～24.8 及び 24.9～26.6℃で 120 時間キセノン光を照射 (290～800 nm の範囲で 609 及び 612 W/m²) し、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

残存濃度は 120 時間後に蒸留水及び河川水で 0.996 mg/L 及び 0.944 mg/L であった。半減期は算出されなかった。(参照 16)

(4) 水中光分解試験 (自然条件下)

Bip-¹⁴C・ボスカリドを底質相の共存下、非滅菌自然水に 700g ai/ha (試験系として 460 µg ai./2L) になるように加えた後、自然光暴露下で 120 日間インキュベーションし、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

水相中放射能濃度は経時的に減少し、120 日後には 22.0% TAR であった。一方、底質相中放射能濃度は、103 日後に 80.3% TAR で最大となり、120 日後には 51.2% TAR であった。物質収支損失は 120 日後に 26.8% TAR であり、主に CO₂ の生成によるものと考えられた。

抽出された放射性物質のうち、120 日後にはボスカリドが水相及び底質相で 19.2% TAR 及び 26.5% TAR、同定された分解物は水相中で F64 (パラクロロ安息香酸) が最大 9.42% TAR 検出された。

ボスカリドの水中光分解経路として、パラクロロ安息香酸及び未知代謝物への分解、無機化等が起こると考えられた。(参照 17)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土、砂丘未熟砂土、洪積埴土を用いて、ボスカリドを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。その結果は表 6 のとおりであり、推定半減期は、容器内試験では約 160～285 日、圃場試験では約 30～110 日であった。(参照 18)

表 6 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	濃度	推定半減期
容器内試験	火山灰軽埴土	純品	約 270 日
	砂丘未熟砂土	1.40mg/kg	約 170 日
	火山灰軽埴土	純品	約 285 日
	洪積埴土	2.80mg/kg	約 160 日
圃場試験	火山灰軽埴土	DF	約 30 日
	砂丘未熟砂土	1410g ai./ha	約 110 日

注) DF: ドライフロアブル

6. 作物残留試験

野菜、果実及び豆類を用いて、ボスカリドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙3のとおりであり、果皮を除く最高値は、最終散布後1日目に収穫したいちごの7.39 mg/kgであったが、3日目、7日目にはそれぞれ7.00 mg/kg、4.46 mg/kgと減衰した。(参照19～20、60～61)

作物残留試験成績に基づき、食品から摂取されるボスカリドの推定摂取量は表5に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からボスカリドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表5 食品中より摂取されるボスカリドの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

作物名	残留値 (ppm)	国民平均		小児 (1～6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
小豆	0.123	1.4	0.50	0.5	0.18	0.1	0.04	2.7	0.97
いんげん	0.36								
キャベツ	0.64	22.8	14.59	9.8	6.27	22.9	14.66	19.9	12.74
レタス	0.91	6.1	5.55	2.5	2.28	6.4	5.82	4.2	3.82
たまねぎ	0.02	30.3	0.61	18.5	0.37	33.1	0.66	22.6	0.45
トマト	0.84	24.3	52.2	16.9	36.3	24.5	52.7	18.9	40.6
ミニトマト	2.15								
ピーマン	2.54	4.4	11.18	2.0	5.08	1.9	4.83	3.7	9.40
なす	0.69	4.0	2.76	0.9	0.62	3.3	2.28	5.7	3.93
きゅうり	1.25	16.3	20.38	8.2	10.25	10.1	12.63	16.6	20.75
すいか	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
ミカン	0.14	41.6	5.82	35.4	4.96	45.8	6.41	42.6	5.96
夏みかん	2.81	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28

小粒カンキツ	2.52	0.4	1.01	0.1	0.25	0.1	0.25	0.6	1.51
りんご	0.40	35.3	14.12	36.2	14.48	30.0	12.00	35.6	14.24
なし	0.45	5.1	2.30	4.4	1.98	5.3	2.39	5.1	2.30
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.01	4.0	0.08	0.1	0.00
ネクタリン	0.58	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
おうとう	0.84	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
いちご	4.28	0.3	1.28	0.4	1.71	0.1	0.4	0.3	1.28
ぶどう	3.86	5.8	22.39	4.4	16.98	1.6	6.18	3.8	14.67
合計			155.12		102.14		121.75		133.04

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた。

- ・「併」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照69～71）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたボスカリドの推定摂取量（ μ g/人/日）
- ・小豆といんげんの農産物摂取量はまとめて算出されているため、残留値の高いいんげんの値を用いた。
- ・トマトの値は、トマトとミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。

7. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表6に示されている。（参照21）

表7 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	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	状態	マウス 雌雄 3	0,320,800, 2000,5000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重 以上の用量で自 発運動の低下。
	状態	ラット 雄 5	0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし
	ヘキサフルオロ 睡眠	マウス 雄 8	0,128,320, 800,2000, 5000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重 以上の用量で睡 眠時間の延長。
	体温	ラット 雄 5	0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 5 0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5 0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし
消化器	炭末輸送能	マウス	雄 5 0,128,320, 800,2000, 5000 (腹腔内)	5000	-	影響なし
骨格筋	握力	ラット	雄 5 0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし
腎臓	尿量、尿中電解質濃度、排泄量、浸透圧、pH、潜血、たんぱく質、ケトン体、グルコース量	ラット	雄 5 0,2000,5000 (経口)	5000	-	影響なし

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）

ボスカリドの Wistar ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、Wistar ラットを用いた急性経皮毒性試験、Wistar ラットを用いた急性吸入毒性試験を実施した。急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で 5,000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 6.7 mg/L 超であった。（参照 22～25）

代謝物 F49 の Wistar ラットを用いた急性毒性試験を実施した。急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000 mg/kg 超であった。（参照 26）

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0, 500, 1000, 2000

mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験を実施した。

2000 mg/kg 体重投与群の雌で立毛が認められた。いずれの投与群においても本剤投与による神経毒性影響は認められなかった。

本試験での一般毒性の無毒性量は雄で 2000 mg/kg 体重、雌で 1000 mg/kg 体重、神経毒性の無毒性量は雌雄で 2000 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 27)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験を実施した。眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 28～29)

モルモットを用いた皮膚感受性試験 (Maximization 法) を実施した。皮膚感受性は認められなかった。(参照 30)

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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 100, 500, 2000, 5000, 15000 ppm (雄: 0, 7, 34, 137, 347, 1060、雌: 0, 8, 40, 159, 395, 1230 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

15000 ppm 投与群の雄で血中トリグリセリドの減少、甲状腺体重比重量 (以下「比重量」とする) の増加、脾比重量の減少が、雌でプロトンピン時間の短縮、血中総蛋白、グロブリン及び総コレステロールの増加が、5000 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が、雄で血中カルシウム濃度、総蛋白及びアルブミンの増加、副腎比重量の減少が、雌で血中 γ -GTP の増加、甲状腺比重量の増加が、2000 ppm 以上の投与群の雄で血中 γ -GTP の増加甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、甲状腺びまん性過形成が認められた。

本試験において 2000 ppm 投与群の雄及び 5000 ppm 投与群の雌で γ -GTP の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (34 mg/kg 体重/日)、雌で 2000 ppm (159 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 150, 1000, 4000, 8000 ppm (雄: 0, 29, 197, 788, 1520、雌: 0, 42, 277, 1180, 2210 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

8000 ppm 投与群の雌で血中トリグリセリドの減少が、4000 ppm 以上投与群の雄で血中総蛋白、アルブミン及びグロブリンの減少、高度な肝細胞脂肪化が、雌で血中 ALT の増加が、1000 ppm 以上投与群の雌雄で肝実重量 (1000 ppm 投与群の雌を除く) 及び比重量の増加が認められた。

本試験において 1000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は、雌雄で 150 ppm (雄 29 mg/kg 体重/日、雌: 42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 250, 2500, 25000 ppm (雄 : 0, 7.6, 78.1, 729、雌 : 0, 8.1, 81.7, 825 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

25000 ppm 投与群の雌雄で体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少が、雄で血中 ALP、カルシウムの増加、血中塩素の減少、肝比重量の増加、腎比重量の減少が、雌で赤血球数及び血色素量の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、甲状腺比重量の増加が、2500 ppm 以上の投与群の雌雄で肝実重量の増加、淡褐色便、軟便、血中トリグリセリドの増加が、雄で血小板数の増加が、雌で血中 ALP の増加、肝比重量の増加が認められた。

本試験において 2500 ppm 投与群の雌雄で肝実重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 250 ppm (雄 : 7.6 mg/kg 体重/日、雌 : 8.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 150, 1500, 15000 ppm (雄 : 0, 10.5, 103, 1050、雌 : 0, 12.7, 125, 1270 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験を実施した。

いずれの投与群においても投与による神経毒性影響は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で 15000 ppm (雄 : 1050 mg/kg 体重/日、雌 : 1270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 12ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 200, 800, 2000, 20000 ppm (雄 : 0, 5.5, 21.8, 57.4, 544、雌 : 0, 5.8, 22.1, 58.3, 593 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 12 ヶ月間慢性毒性試験を実施した。

20000 ppm 投与群の雌雄で淡褐色軟便、血中塩素濃度の減少が、雌で血中 ALP、総蛋白、グロブリン及び総コレステロールの増加、血中 ALT の減少、甲状腺比重量の増加が、2000 ppm 以上の投与群の雌雄で血中トリグリセリドの増加、雄で血中 ALP の増加、甲状腺比重量の増加が、雌で体重増加抑制、肝比重量の増加が認められた。投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において 2000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺あるいは肝比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 800 ppm (雄 : 21.8 mg/kg 体重/日、雌 : 22.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

(2) 24ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 100, 500, 2500, 15000 ppm (雄 : 0, 4.4, 21.9, 110、雌 : 0, 5.9, 30.0, 150 mg/kg 体重/日に相当、15000 ppm 群は 17 ヶ月目に試験中止・屠殺)) 投与による 24 ヶ月間慢性毒性試験を実施した。

2500ppm 投与群の雌雄で、総蛋白及びグロブリンの増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺びまん性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成（有意差なし）が、雄で血中アルブミンの増加、血中総コレステロールの増加、甲状腺実重量の増加、好酸性肝細胞小増殖巣、精巣のう胞状変化が、雌で Ht 値、MCV 及び MCH の減少、血中 γ -GTP の増加、肝比重量の増加が、500ppm 以上の投与群の雄で血中 γ -GTP の増加、雌で血中総コレステロールの増加、プロトロンビン時間の短縮が認められた。

2500ppm 投与群の雄で認められた精巣のう胞状変化については、本変化に伴い観察され得る精細管萎縮、間細胞過形成、間細胞腫の発生頻度が各用量群間で差が認められなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 500 ppm 投与群の雄で血中 γ -GTP の増加、雌で血中総コレステロールの増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100 ppm（雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36、55）

（3）24 ヶ月間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0, 100, 500, 2500, 15000 ppm（雄：0, 4.6, 23.0, 116, 雌：6.0, 29.7, 156 mg/kg 体重/日に相当、15000 ppm 群は 17 ヶ月目に試験中止・屠殺））投与による 24 ヶ月間発がん性試験を実施した。

2500ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺びまん性ろ胞細胞肥大が、雄で甲状腺限局性ろ胞細胞過形成、甲状腺比重量の増加が、雌で体重増加抑制が認められた。また、対照群に対して有意差がないものの、2500ppm 投与群の雌で甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が、500ppm 以上の投与群の雄で好酸性肝細胞小増殖巣、甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められた。

2500ppm 投与群の雌では、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成の増加に有意差が認められなかったが、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成、ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞腺癌の発生数を合計した場合（50 匹中 10 例）、対照群（50 匹中 2 例）と比較して増加していると考えられた。

本試験では甲状腺ろ胞細胞腺腫や甲状腺びまん性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成など甲状腺への影響が認められたが、13（2）の試験結果より、ボスカリド投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T4 をグルクロン酸抱合して排出することにより血中 T4 濃度が減少するため、下垂体-甲状腺のネガティブフィードバック機構を介して TSH 濃度が増加し、TSH 濃度が増加し続ける用量で甲状腺が慢性的に暴露されることが原因であると考えられる。また、遺伝毒性試験の結果が全て陰性であったことも考慮すると、ラットにおける甲状腺への発がん性の発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、ボスカリド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。

本試験において 500 ppm 投与群の雄で好酸性肝細胞小増殖巣等、2500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（4.6 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（29.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37、55）

(4) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 80, 400, 2000, 8000 ppm(雄 : 0, 13, 65, 331, 1350、雌 : 18, 90, 443, 1800 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 18 カ月間発がん性試験を実施した。

8000 ppm 投与群の雄で小葉周辺性肝細胞肥大、副腎皮質の限局性萎縮の減少が、雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝卵円形細胞増殖が、2000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加、小葉周辺性肝細胞肥大が、400 ppm 以上の投与群の雄で体重増加抑制、肝比重量の増加が、雌で小葉中心性肝細胞の脂肪性空胞化の増加、びまん性肝細胞の脂肪性空胞化の減少が、80 ppm 以上の投与群の雄で副腎比重量の増加が認められた。腫瘍性病変については対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

80 ppm 以上投与群の雄及び 8000 ppm 投与群の雌で認められた副腎比重量の増加については、いずれも当該試験実施機関における同一系統マウスを用いた過去 10 試験分の背景データの範囲内であったことから、投与による影響ではないと考えられた。また、400 ppm 投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化の増加、びまん性肝細胞脂肪性空胞化の減少は、肝臓重量の増加もなく、組織学的な肝細胞肥大も認められないことから、本変化は毒性学的に意義がないものと考えられた。

本試験において 400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、2000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 80 ppm (13 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (90 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38、55)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 100, 1000, 10000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験を実施した。

表 8 2 世代繁殖試験 (ラット) 投与量一覧における平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		100 ppm	1000 ppm	10000ppm
P 世代	雄	10.1	101	1040
	雌	10.7	107	1060
F ₁ 世代	雄	12.3	124	1300
	雌	12.5	125	1300

*雌は生育時の平均検体摂取量

親動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加 (P 雄を除く)、雄で体重増加抑制 (F₁)、運動精子率の減少 (F₁)、雌で着床数の減少 (P)、着床後胚死亡率の増加 (F₁)、雄で小葉中心性肝細胞脂肪変性 (F₁) が、1000 ppm 以上投与群の雌雄で脾実重量及び比重量の減少 (P 雌を除く)、小葉中心性肝細胞肥大 (P、F₁) が認められた。児動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で体重減少 (F₁、F₂ 雌)、出産児数の減少 (F₁)、生存率の低下 (F₂) が、雄で脾比重量の減少 (F₂) が、雌で胸腺 (F₁) 及び脾 (F₂) 実重量の減

少が、1000 ppm 以上投与群の雄で体重減少 (F₂)、脾実重量の減少 (F₂) が、100 ppm 以上投与群の雌雄で胸腺実重量 (F₂ 雄) 及び胸腺比重量 (F₂ (100 ppm 投与群のみ)) の減少が認められた。

P 親動物で認められた着床数の減少、F₁ 親動物で認められた運動精子率の減少及び着床後胚死亡率の増加、F₁ 児動物で認められた産児数の減少については、いずれも変化は小さく、背景データの範囲内であることから、投与の影響によるものではないと考えられた。

また、1000 ppm 以上投与群の親動物及び 100 ppm 以上投与群の児動物で認められた脾及び胸腺重量の減少は、脾臓及び胸腺に肉眼的及び病理組織学的異常が認められなかったこと、13 (3) の免疫毒性試験において免疫系への影響が認められなかったことから、本変化は偶発的又は体重低下に基づく二次的な影響であり、投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、雌雄の親動物の 1000 ppm 以上の投与群において、小葉中心性肝細胞肥大が、児動物で体重減少が雄の 1000 ppm、雌の 10000 ppm 以上投与群で認められたため、無毒性量は雌雄の親動物及び雄児動物で 100 ppm (P 雄: 10.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 12.3 mg/kg 体重/日)、雌児動物で 1000 ppm (P 雌: 107 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 125 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日まで 14 日間、強制経口 (原体: 0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験を実施した。

母動物ではいずれの投与群においても投与による毒性影響は認められなかった。胎児では 1000 mg/kg 体重投与群で胸椎体不完全骨化が、300 mg/kg 体重以上の投与群で変異を有する胎児の発現率の上昇が認められたが、これらの上昇は背景データの範囲内であることから、投与の影響によるものではないと考えられた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 40)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日まで 22 日間、強制経口 (原体: 0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験を実施した。

母動物では 1000 mg/kg 体重投与群で流産/早産、体重減少、摂餌量減少が、300 mg/kg 体重以上投与群で流産が認められた。胎児では 1000 mg/kg 体重投与群で胸椎体不完全骨化を有する胎児に発生頻度の上昇が認められたが、この頻度は、背景データの範囲内であることから、投与の影響によるものではないと考えられた。

本試験において 300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産が認められたため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

13. 遺伝毒性試験

ボスカリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施され、試験結果は全て陰性であった (表 9)。

ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42~46)

表 9 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	20~5500 μ g/7 ^o レート (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	1~50 μ g/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞 (V79)	20~500 μ g/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO)	3~500 μ g/mL (-S9) 10~1000 μ g/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス雄 5 匹	500, 1000, 2000 (24 時間 間隔、2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 F49 の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった (表 10)。(参照 47)

表 10 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

被験物質	試験	対象	投与量	結果
代謝物 F49	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	4~5000 μ g/7 ^o レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の毒性試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた 14 日間混餌 (原体 : 0, 15000ppm) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験を実施した。

15000ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加、シトクロム P450 含量の増加、小葉中心帯

肝細胞滑面小胞体の増加、雄で過酸化脂質の増加が認められた。EROD 及び PROD に投与の影響は認められなかった。

これらの結果から、ボスカリド投与によりエトキシレゾルフィン及びペントキシレゾルフィンを基質としないシトクロム P450 の誘導が認められると考えられるが、これらの変化は肝細胞の解毒反応を示すもので適応性反応と考えられた。(参照 48)

(2) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0, 15000ppm)投与による甲状腺ホルモン・肝薬物代謝酵素誘導試験を実施した。

15000ppm 投与群の雌雄で T3 濃度の減少、TSH 濃度の増加、肝重量の増加、第 II 相薬物代謝酵素活性(pNP-GT、MUF-GT、HOBI-GT)の増加、雄で T4 濃度の減少が認められた。(参照 49)

また、Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0, 500, 2000, 5000ppm)投与による甲状腺ホルモン・肝薬物代謝酵素誘導試験を実施した。

5000ppm 投与群の雌で肝比重量の増加、甲状腺比重量の増加、2000ppm 以上投与群の雌雄で第 I 相薬物代謝酵素活性(EROD、PROD、BROD)の増加、雄で T4 濃度の減少(有意差なし)、TSH 濃度の増加、雌で甲状腺実重量の増加、500ppm 以上投与群の雌雄で第 II 相薬物代謝酵素活性(pNP-GT、MUF-GT、HOBI-GT)の増加が、雄で肝比重量の増加が認められた。(参照 50)

(3) ラットを用いた免疫毒性試験

Wistar ラット(一群雌雄各 16 匹)を用いた 4 週間混餌(原体:0, 100, 1000, 10000ppm)投与による免疫毒性試験を実施した。

胸腺・脾臓重量と細胞数、胸腺と脾臓のリンパ球サブセットの解析成績、抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価などの免疫系への影響を示す指標には、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

ボスカリドには免疫系への影響はないと考えられた。(参照 51)