

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	80 g ai/ha	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
循環器系	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
	血圧・呼吸・心電図		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 (in vitro)	—	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
				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)

12. 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）。

13. 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>	宿主經由試験	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
	宿主經由試験 (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