

農薬評価書

チアメトキサム

2008年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 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.....	4
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	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. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験(吸収・排泄・分布及び代謝).....	7
2. 植物体内運命試験.....	8
(1)とうもろこし.....	8
(2)水稲(茎葉散布).....	9
(3)水稲(箱処理).....	10
(4)なし.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1)好氣的湛水土壌中運命試験.....	11
(2)好氣的土壌中運命試験.....	11
(3)嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(4)土壌吸着試験.....	12
4. 水中運命試験.....	12
(1)加水分解試験.....	12
(2)水中光分解試験(非標識体).....	13
(3)水中光分解試験(標識体).....	13
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	14
7. 一般薬理試験.....	15
8. 急性毒性試験.....	16
(1)急性毒性試験.....	16
(2)急性神経毒性試験(ラット).....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18

10. 亜急性毒性試験	18
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	20
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(3)18ヵ月間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	25
(1)2世代繁殖試験(ラット)	25
(2)発生毒性試験(ラット)	26
(3)発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	27
14. その他の試験	28
(1)マウスの肝毒性について	28
①肝酵素誘導試験	28
②肝細胞増殖能の検討	28
③肝アポトーシスの組織化学的検査	28
④マウスを用いた酸化ストレス関連項目(過酸化脂質と抗酸化物質)の測定	28
(2)ラットの精子に対する検討	29
(3)ラットにおける免疫毒性試験(胸腺への影響)	29
Ⅲ. 食品健康影響評価	30
・別紙1:代謝物/分解物略称	33
・別紙2:検査値等略称	34
・別紙3:作物残留試験成績	35
・別紙4:推定摂取量	43
・参照	45

<審議の経緯>

- 2000年 8月15日 初回農薬登録
- 2004年 7月20日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：れんこん、大豆、稲等）
- 2004年 8月 3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0803001号）、関係書類の接受（参照1～67）
- 2004年 8月 5日 第57回食品安全委員会（要請事項説明）（参照68）
- 2004年 8月18日 第15回農薬専門調査会（参照69）
- 2005年 3月17日 追加資料受理（参照70）
- 2005年 4月13日 第28回農薬専門調査会（参照71）
- 2005年11月29日 残留農薬基準告示（参照72）
- 2005年12月21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいこん、かんきつ、ミニトマト等）
- 2006年 1月17日 追加資料受理（参照73）
- 2006年 7月18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718002号）、関係書類の接受（参照74）
- 2006年 7月20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照75）
- 2006年10月 4日 第5回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照76）
- 2007年 7月 9日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ほうれんそう、わけぎ、こんにゃく等）
- 2007年 7月17日 追加資料受理（参照77）
- 2007年 9月 5日 第15回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照78）
- 2008年 2月15日 第35回農薬専門調査会幹事会（参照79）
- 2008年 2月28日 第228回食品安全委員会（報告）
- 2008年 2月28日 より2008年 3月28日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 4月 1日 農薬専門調査会より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 4月 3日 第232回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月から

(2007年3月31日まで)

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	

(2007年4月1日から)

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

ネオニコチノイド系殺虫剤である「チアメトキサム」(CAS No. 153719-23-4)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（とうもろこし、水稻及びなし）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、チアメトキサム投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められたが、本剤に遺伝毒性は認められず発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、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、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 1.84 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：チアメトキサム

英名：thiamethoxam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*EZ*)-3-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-5-メチル-1,3,5-オキサジアジナン-4-イリデン(ニトロ)アミン

英名：(*EZ*)-3-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidene(nitro)amine

CAS (No.153719-23-4)

和名：3-[(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル]テトラヒドロ-5-メチル-*N*-ニトロ-4*H*-1,3,5-オキサジアジン-4-イミン

英名：3-[(2-chloro-5-thiazolyl)methyl]tetrahydro-5-methyl-*N*-nitro-4*H*-1,3,5-oxadiazin-4-imine

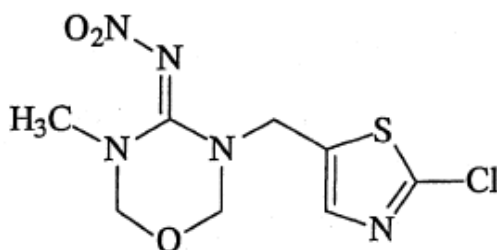
4. 分子式

C₈H₁₀ClN₅O₃S

5. 分子量

291.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

チアメトキサムはネオニコチノイド系殺虫剤であり、作用部位は昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体である。

我が国では2000年8月15日に初めて農薬登録され、平成17農薬年度によると原体ベースで27.0トンが輸入されている(参照80)。2004年7月現在、アメリカ、フランス、英国等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請(れんこん、大豆、稲等)がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1～4）は、チアメトキサムのチアゾール環 2 位を ^{14}C で標識したもの（[thi- ^{14}C]チアメトキサム）及びオキサジアジン環 4 位を ^{14}C で標識したもの（[oxa- ^{14}C]チアメトキサム）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チアメトキサムに換算した。代謝物/分解物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（吸収・排泄・分布及び代謝）

SD ラットに、[thi- ^{14}C]チアメトキサムまたは[oxa- ^{14}C]チアメトキサムを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）でそれぞれ単回経口投与、単回静脈内投与（低用量群のみ）または反復経口投与（[thi- ^{14}C]チアメトキサム、低用量群のみ、非標識化合物を 14 日間前投与した後、標識化合物を単回経口投与）し、動物体内運命試験が実施された。

[thi- ^{14}C]チアメトキサム及び[oxa- ^{14}C]チアメトキサム単回投与時の血液中放射能濃度は、単回経口投与群で投与 1～4 時間後、静脈内投与群で投与 0.25 時間後に最大となり、最高濃度（ C_{\max} ）はそれぞれ 0.168～0.201、33.0～43.2 及び 0.525～0.686 $\mu\text{g/g}$ であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量経口投与群で 5～8 時間、高用量経口投与群で 7～9 時間、静脈内投与群で 2～3 時間であり、標識部位間に大きな違いは見られなかった。

投与 168 時間後、単回低用量経口投与群において、尿に総投与放射能（TAR）の 91.3～95.7%、組織、カーカスに合計 0.2～0.4% TAR、単回高用量経口投与群において、尿に 95.5～99.2% TAR、組織、カーカスに合計 0.3～0.7% TAR、反復経口投与群において、尿に 94.7～96.2% TAR、組織に 0.4～0.5% TAR が分布した。

吸収されたチアメトキサムは、尿及び糞中に急速に排泄され、いずれの投与群からも投与後 24 時間以内に 77.4～95.2% TAR が尿中に、2.4～6.2% TAR が糞中に排泄された。投与 7 日後には 93.1～104 % TAR が体外に排泄された。

チアメトキサムの消失は速く、組織中の $T_{1/2}$ は 2.4～5.7 時間であった。低用量経口投与群では投与 7 日後の肝臓における総残留放射能濃度（0.0033 $\mu\text{g/g}$ ）が最高であり、その他の組織では検出限界に近い値であった。単回高用量経口投与群では、血液に 0.149～0.199 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓に 0.240～0.557 $\mu\text{g/g}$ 分布した以外は、全ての組織で血液よりも低い値であった。

尿試料からは、未変化体が 68.7～82.6% TAR、B（クロチアニジン¹）が 5.1～13.1% TAR 検出され、その他の代謝物は 2.0% TAR 以下であった。糞中からは未変化体が 0.4～2.1% TAR 検出され、その他の代謝物は 1.0% TAR 以下であった。胆汁中からは未変化体が 1.1～1.2% TAR 検出され、B 及び G がそれぞれ 0.2 及び 0.1% TAR

¹: クロチアニジンは、住化武田農薬株式会社より 2002 年 4 月 24 日に農薬登録された。平成 17 農薬年度には原体ベースで 238.4 トン生産されている。稲、きゅうり、なす、ばれいしょ、リンゴ、うめ、かんきつ及び茶等に登録がある。

検出された。

チアメトキサムの主要代謝経路は、①オキサジアジン環の開裂、②グアニジン構造からの脱ニトロ化、③グアニジン構造の加水分解、④*N*-脱メチル化、⑤グルタチオン抱合、⑥チアゾール環とオキサジアジン環間の開裂であると考えられた。(参照 2、3)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムの通常処理区では浸漬液を調製し、とうもろこしの種子(品種: Magister)を一昼夜浸漬後、播種した。最終的な処理濃度は[thi-¹⁴C]チアメトキサムで 149 g ai/ha、[oxa-¹⁴C]チアメトキサムで 145 g ai/ha であった。また、[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムの過剰処理区では播種 2 週間後にそれぞれ 488 g ai/ha、485 g ai/ha を土壌処理し、茎部処理区では 6 葉期のとうもろこし茎部 2 ヶ所に各 1.26 mg を注入処理した。薬剤処理後、通常処理区では 0、14 ([thi-¹⁴C]チアメトキサム処理区のみ)、33、124 及び 166 日後に、過剰処理区では 89、152 日後に、茎部処理区では 78 日後に各試料を収穫し、とうもろこしにおける植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 1 に示されている。

表 1 とうもろこしにおける植物体内運命試験の試験設計概要

処理方法	通常処理					過剰処理		茎部注入
薬剤処理から検体採取までの日数	0	14	33	124	166	89	152	78
処理量 (g ai/ha)	145~ 149	149	145~ 149	145~ 149	145~ 149	485~ 488	485~ 488	1.26 mg×2
標識体	[thi- ¹⁴ C] チアメト キサム、 [oxa- ¹⁴ C] チアメト キサム	[thi- ¹⁴ C] チアメト キサム	[thi- ¹⁴ C]チアメトキサム、[oxa- ¹⁴ C]チアメトキサム					
試料	種子	茎葉、根、 種子	茎葉	茎葉	穀粒、 かい葉、 土壌	茎葉	穀粒、 かい葉	穀粒、葉、 稈

通常処理の 14 日後のとうもろこしにおいて、茎葉、根及び種子に 2.7、0.3 及

び 42.4% TAR が分布した。処理 33 日後の茎葉中には 2.1~2.3% TAR、124 日後の茎葉中には 5.5~6.5% TAR、収穫時 (166 日) には穀粒及びかい葉にそれぞれ 0.2~0.3% TAR (0.015~0.023 mg/kg)、4.3~6.6% TAR (0.238~0.346 mg/kg) 分布し、土壌には地表面下 0-10 cm に 50.4~59.1% TAR (0.069~0.113 mg/kg)、10-20 cm に 28.9~32.2% TAR (0.032~0.066 mg/kg)、20-30 cm に 12.0~17.4% TAR (0.011~0.026 mg/kg) 分布した。

過剰処理区処理 89 日後の茎葉中には 4.4~4.8% TAR、処理 152 日後の穀粒中、かい葉中にそれぞれ 0.2~0.4% TAR (0.041~0.080 mg/kg) 及び 5.7~6.9% TAR (0.882~1.030 mg/kg) 分布した。茎部注入 (78 日後) の穀粒、葉及び稈にそれぞれ 0.2~0.3% TAR (0.035~0.058 mg/kg)、62.5~64.4% TAR (59.1~66.7 mg/kg) 及び 2.0~4.2% TAR (0.868~1.70 mg/kg) 分布した。

親化合物の残留濃度は、通常処理区における穀粒中で 0.002 mg/kg (6.5~15.1% TRR)、かい葉中で 0.007~0.015 mg/kg (3.0~4.3% TRR)、過剰処理区では穀粒中で 0.006 mg/kg (7.9~15.1% TRR)、かい葉で 0.038~0.047 mg/kg (3.1~5.3% TRR) であった。また、茎部注入では、穀粒中で 0.001 mg/kg、葉で 30.6~32.3 mg/kg、稈で 1.1 mg/kg であった。

主要代謝物は、B (かい葉中の 3.6~4.3% TRR 及び穀粒中の 7.5~15.8% TRR)、C (かい葉中の 6.9~8.5% TRR) 及び E (かい葉中の 8.7~10.4% TRR) であった。

とうもろこしにおけるチアメトキサムの主要代謝経路は、①オキサジアジン環の開裂 (B の生成)、②ニトロ基の脱離 (C 及び E の生成) 等を経て更に分解される経路と考えられた。(参照 4、5)

(2) 水稻 (茎葉散布)

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムを用いて散布液を調製し、水稻 (品種: コシヒカリ) に 25 g ai/ha、コンテナ移植後 48~49 日 (出穂期)、98 日後 ([thi-¹⁴C]チアメトキサム) または 99 日後 ([oxa-¹⁴C]チアメトキサム) (いずれも収穫 21 日前) に計 2 回処理した。各散布 1 時間後及び移植 119 日後 (成熟時、[thi-¹⁴C]チアメトキサム) または 120 日後 (成熟時、[oxa-¹⁴C]チアメトキサム) に植物体を収穫し、玄米、粳穀及び稲わらに分けて分析し、田面水については各散布 1 時間後に採取し、水稻における植物体内運命試験 (茎葉散布) が実施された。

[thi-¹⁴C]チアメトキサム処理区の移植 119 日後及び[oxa-¹⁴C]チアメトキサム処理区の移植 120 日後の総残留放射能濃度は、玄米 0.026~0.050 mg/kg、粳穀 0.960~1.16 mg/kg 及び稲わら 1.01~1.08 mg/kg であった。このうち親化合物はそれぞれ 0.002~0.003 mg/kg (4.5~12.8% TRR)、0.628~0.821 mg/kg (65.4~70.8% TRR) 及び 0.507~0.570 mg/kg (50.3~53.0% TRR) であった。また、主要代謝物は B (玄米 4.2~10.6% TRR、粳穀 3.6~6.3% TRR 及び稲わら 7.7~11.4% TRR)、C (粳穀 2.7~3.0% TRR 及び稲わら 1.9~4.0% TRR)、F (玄米 0.1

～0.7%TRR、籾殻 3.7～4.4%TRR 及び稲わら 2.6～3.2%TRR)、G (玄米 1.1～2.6%TRR、籾殻 0.8～0.9%TRR 及び稲わら 1.0～1.8%TRR) 及び M (玄米 0.4～0.5%TRR、籾殻 0.1～0.7%TRR 及び稲わら 3.8～5.2%TRR) であった。

茎葉散布処理した水稲におけるチアメトキサムの主要代謝経路は、①オキサジアジン環の開裂 (B 及び G の生成)、②ニトロ基の脱離 (C の生成)、③イミンの加水分解 (F の生成)、④N-脱メチル化 (M の生成) であると考えられた。(参照 6、7)

(3) 水稲 (箱処理)

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムを用いて粒剤を調製し、水稲 (品種: コシヒカリ) の苗箱に 300 g ai/ha 相当を処理し、24 時間後にコンテナに移植した。処理 1、34 及び 71 日後に茎葉及び田面水を、処理 126 日 ([oxa-¹⁴C]チアメトキサム) または 127 日後 ([thi-¹⁴C]チアメトキサム) に残りの植物体を収穫し、玄米、籾殻及び稲わらにわけて分析し、水稲における植物体内運命試験 (箱処理) が実施された。

処理 126 日後([oxa-¹⁴C]チアメトキサム)及び 127 日後 ([thi-¹⁴C]チアメトキサム) の総残留放射能濃度は玄米 0.176～0.233 mg/kg、籾殻 0.526～0.665 mg/kg、稲わら 2.83～2.99 mg/kg 及び土壌 0.124～0.145 mg/kg であった。このうち未変化体はそれぞれ未検出～0.001 mg/kg (0～0.4%TRR)、0.035～0.144 mg/kg (6.7～21.7%TRR)、0.518～0.775 mg/kg (17.3～27.4%TRR)及び 0.011～0.014 mg/kg であった。

主要代謝物は、B (玄米 1.1～2.3%TRR、籾殻 13.1～16.2%TRR 及び稲わら 6.1～7.7%TRR)、C (玄米 0.3%TRR、籾殻 1.4～2.8%TRR 及び稲わら 4.1～5.9%TRR)、F (籾殻 0.9～1.6%TRR 及び稲わら 2.2～3.9%TRR)、G (玄米 0.4～0.9%TRR、籾殻 2.5～2.6%TRR 及び稲わら 3.3～3.8%TRR) 及び O (玄米 0.2～0.4%TRR、籾殻 1.1～1.8%TRR、稲わら 1.7～2.1%TRR) であった。

箱処理した水稲におけるチアメトキサムの主要代謝経路は、①オキサジアジン環の開裂 (B 及び G の生成)、②ニトロ基の脱離 (C の生成)、③イミンの加水分解 (F 及び G の生成)、④N-脱メチル化 (O の生成) であると考えられた。(参照 8、9)

(4) なし

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムを用いて散布液を調製し、圃場栽培のなし (品種: Bartlett) に 1 回あたり 150 g ai/ha (通常処理) または 1,500 g ai/ha (過剰処理) で、13 日間隔で計 2 回散布した。最終散布 15 日後に葉及び全果実を採取し、なしにおける植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、通常処理区の果実中で 0.488～0.701 mg/kg、葉で 40.1～51.0 mg/kg、過剰処理区の果実中で 6.81～7.07 mg/kg、葉で 417～451 mg/kg

であった。このうち未変化体は、通常処理区の果実で 0.143~0.196 mg/kg (28.0~29.3%TRR)、過剰処理区の果実で 2.16~2.27 mg/kg (30.5~33.4%TRR) 及び葉で 64.2~75.3 mg/kg (14.3~18.0 %TRR) であった。

果実における主な代謝物として、B が通常処理区で 19.1~24.3%TRR 及び過剰処理区で 13.5~19.0%TRR を占め、G が通常処理区で 5.0~6.0%TRR 及び過剰処理区で 8.0~8.4%TRR を占めた。その他の代謝物は 5%TRR 以下であった。

なしにおけるチアメトキサムの主要代謝経路は、オキサジアジン環の開裂 (B 及び G の生成) であると考えられた。(参照 10)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムをそれぞれ 660 g ai/ha の用量で湛水状態の沖積・埴壤土 (兵庫) の水相に添加後、25°Cの暗所で 363 日間インキュベーションし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相での抽出性残留放射能は経過日数とともに減少し、処理 363 日後には 0.26~0.31%TAR となった。土壌相での抽出性残留放射能は、処理 42 日後に 74.7~75.7%TAR まで増加したが、その後減少し、処理 363 日後には 30.6~34.0%TAR となった。揮発性放射能は、処理 363 日後に 2.2~3.6%TAR であった。非抽出性残留放射能は徐々に増加し、363 日後には 61.9~62.8%TAR に達した。主要な分解物は、C 及び F ([thi-¹⁴C] チアメトキサム処理区のみ) であり、処理 120 日後にそれぞれ 37.1~39.1%TAR 及び 0.85%TAR まで増加したが、処理 363 日後に C は 26.9~30.8%TAR に減少し、F は検出限界未満となった。チアメトキサムの推定半減期及び 90%減衰期間は、水相で 3.32~3.35 及び 43.7~47.1 日、土壌相で 39.2~46.6 及び 130~155 日であり、試験系全体では 51.6~51.8 及び 162~170 日であった。

チアメトキサムは水相から土壌相に移行し、ニトロ基の脱離を経て、最終的に二酸化炭素まで分解されることが考えられた。(参照 11、12)

(2) 好氣的土壌中運命試験

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムをそれぞれ 200 g ai/ha (低用量：分解速度試験用) または 10,000 g ai/ha (高用量：分解物単離用) の用量で畑地土壌 (米国カリフォルニア州) に添加後、非滅菌/滅菌条件下で、25°C の暗所で 365 日間インキュベーションし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出性放射能は経過日数とともに減少し、処理 365 日後には 40.7~52.0%TAR となった。そのうち、親化合物は 42.2~46.2%TAR であった。非抽出性残留放射能は徐々に増加し、処理 365 日後には非滅菌条件下で 44.7~47.1%TAR であった。揮発性放射能は処理 365 日後までには低用量で 10.2~10.7%TAR、高用量で 13.8~15.3%TAR となり、二酸化炭素への分解が示唆された。主要な分解物は、

B、F、G、Q 及び U であった。分解物 F が高用量で 268 日後に 7.4% TAR 検出されたが、その他の分解物は試験期間中に 5 %TAR 未満であった。

チアメトキサムは非滅菌条件下では、2 相性の減衰を示し、推定半減期は 254 ~353 日（第 1 相で 4.7~7.0 日、第 2 相で 471~521 日）であった。滅菌条件下での推定半減期は 286~318 日であった。

チアメトキサムは好氣的土壤中分解を受け、最終的に二酸化炭素まで分解されると考えられた。（参照 13、14）

（3）嫌氣的土壤中運命試験

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムをそれぞれ 200 g ai/ha（低用量）または 10,000 g ai/ha（高用量）の用量で湛水土壌（米国カリフォルニア州）に添加し、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。試験土壌は 25°C の暗所で試験 21 日までは連続して、それ以降は揮発性放射能捕集の際に窒素を通気し、365 日間インキュベーションした。

チアメトキサムは経過日数とともに減少し、120 日後には 3.9~4.0% TAR となった。主要分解物は C 及び F で、C は試験 120 日前後に 58.9~63.4% TAR、F は試験 21 日前後に 5.4~4.8% TAR に達した後、緩やかに減少した。その他の分解物は 5% TAR 以下であった。揮発性放射能は最大で低用量で 2.7~7.1% TAR、高用量で 4.4~6.7% TAR 生成し、大半が二酸化炭素であった。非抽出性放射能は徐々に増加し、最大で 272 日後に 19.5% TAR に達した。

嫌氣性条件下でのチアメトキサムの推定半減期は 23.5~24.2 日であった。

嫌氣的土壤中におけるチアメトキサムの主要分解経路はニトロ基の脱離であり、さらに加水分解等を受けると考えられた。（参照 15、16）

（4）土壌吸着試験

チアメトキサムの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（細粒強グライ土：宮城、灰色低地土：高知、淡色黒ボク土：茨城、洪積・埴壤土：和歌山）を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.218~1.02、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 16.4~32.0 であった。（参照 17）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムを pH1（希塩酸）、5（酢酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 10 mg/L になるように添加した後、遮光、脱酸素条件下、25、40 及び 60°C でインキュベーションし、加水分解試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 2 に示されている。

表 2 加水分解試験の試験設計概要

	pH	温度	試験期間
条件 1-1	1、5、7	60°C	5 日間
条件 1-2	9		24 時間
条件 2	5	25°C	30 日間
条件 3	7	25、40、60°C	
条件 4	9		

チアメトキサムは、条件 1-1 の pH1 及び 5 では分解は認められず、pH7 では 27～36%TAR が分解した。また、条件 1-2 では 24 時間後の残存率は 0.64～0.74%TAR となり、チアメトキサムはアルカリ性条件下で加水分解が促進された。主要分解物は F、N 及び Q であった。25°C、pH7 の緩衝液中でチアメトキサム、F、N 及び Q は処理 30 日後に 93.4～94.1、2.3～2.5、1.1～1.3 及び 0.63%TAR であり、25°C、pH9 の緩衝液中でチアメトキサム、F、N 及び Q は処理 30 日後に 0.68～8.5、27.9～33.3、53.6～59.7 及び 9.1%TAR であった。チアメトキサムの推定半減期は pH1 及び 5 では測定不可能であり、pH7 で 1,110～1,250 日、pH9 では 7.3～15.6 日であった。(参照 18、19)

(2) 水中光分解試験（非標識体）

チアメトキサムを滅菌蒸留水及び河川水（神奈川、pH7.7）にそれぞれ約 1 mg/L になるように加えた後、25±1°C で 14 日間キセノン光を連続照射し [測定波長：300～400 nm、光強度：47.9 W/m²（滅菌蒸留水）、49.4 W/m²（河川水）]、水中光分解試験が実施された。

暗所対照区において、チアメトキサムはわずかに分解し、処理 14 日後には 0.91～0.92 mg/L 程度まで減少した。光照射により、チアメトキサムは急速に分解した。処理 3 日後に、滅菌蒸留水、河川水とも、検出限界未満となった。主要分解物は W で、処理 14 日後に、滅菌蒸留水で 0.80 mg/L 及び河川水で 0.32 mg/L 生成した。チアメトキサムの推定半減期は滅菌蒸留水で 4.4 時間及び河川水で 4.3 時間であった。(参照 20)

(3) 水中光分解試験（標識体）

[thi-¹⁴C]チアメトキサムまたは[oxa-¹⁴C]チアメトキサムを用い、pH5（酢酸緩衝液）の滅菌緩衝液に 10 mg/L になるように加えた後、25°C で 30 日間、1 日 12 時間キセノンアーク光を照射し（測定波長：290～700 nm、光強度：410 W/m²）、水中光分解試験が行われた。

暗所対照区において、チアメトキサムはわずかに分解し、処理 30 日後には 93.1

～93.7%TARまで減少した。光照射により、チアメトキサムは速やかに分解した。主要分解物は、[thi-¹⁴C]チアメトキサムでは揮発性成分の硫化カルボニルとイソシアン酸であり、処理30日後には合計値が54.3%TARに達した。[oxa-¹⁴C]チアメトキサムではWが65.8%TAR生成した。その他、B、C及びFで、処理30日後に、0.68～2.9%TAR、検出限界未満～1.9%TAR及び3.3～8.5%TAR生成した。揮発性放射能は[oxa-¹⁴C]チアメトキサムでは1.5%TARであり、二酸化炭素であると考えられた。チアメトキサムの推定半減期は2.29～3.08日であった。(参照21、22)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（岩手）、沖積・埴壤土（三重）、火山灰・軽埴土（牛久）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、チアメトキサム、分解物B、C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。

結果は表3に示されている。（参照23～26）

表3 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	濃度	推定半減期	
			チアメトキサム	チアメトキサム＋ 分解物B、C
容器内試験 (湛水状態)	火山灰・壤土（岩手）	純品	約10日	約35日
	沖積・埴壤土（三重）	0.5 mg/kg	約11日	約53日
容器内試験 (畑地状態)	火山灰・軽埴土（牛久）	純品	約34日	約66日
	沖積埴・壤土（高知）	0.5 mg/kg	約89日	約144日
圃場試験 (水田状態)	火山灰・壤土（岩手）	粒剤	約1日	約1日
	沖積埴・壤土（三重）	300 g ai/ha	約2.5日	約3日
圃場試験 (畑地状態)	火山灰・軽埴土（牛久）	顆粒水溶剤	約48日	約50日
	沖積・埴壤土（高知）	133 g ai/ha	約37日	約38日

6. 作物残留試験

チアメトキサム及び代謝物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、その結果は別紙3に示されている。チアメトキサムの最高値は、最終散布7日後に収穫した茶（荒茶）の9.78 mg/kgであった。代謝物Bの最高値は、最終散布3日後に収穫したほうれんそうで、1.42 mg/kg（チアメトキサムの35%程度）検出された。（参照27～33）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、チアメトキサムを暴露評価対象物質として国内で登録のある農産物からの推定摂取量を表4に示した（別紙4参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からチアメトキサムが最大の

残留を示す使用条件で、今回申請された作物（れんこん、だいず、稲、未成熟とうもろこし、だいこん、かんきつ、ミニトマト、ほうれんそう、ししとう、わけぎ、こまつな、みずな、こんにゃく、とうがらし類、非結球レタス）を含む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4 食品中より摂取されるチアメトキサムの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	265	155	264	272

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表5に示されている。(参照 34)

表5 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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)	結果概要
中枢神経系	Wistar ラット	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上投与群 で眼裂の狭少 2,000 mg/kg 体重投与群 で死亡 1 例
			ICR マウス			雄 5
	ヘキハルビ® タール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、125、 250、500 (経口)	250	500
電撃痙攣	ICR マウス	雄 10	0、125、 250、500 (経口)	500	—	投与による影響なし

	正常体温	ICR ラット	雄 6	0、250、 500、1,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群 で体温低下
循環 器 系	血圧	Wistar ラット	雄 6	0、250、 500、1,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で 血圧低下
	心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、250、 500、1,000 (経口)	1,000	—	投与による影響なし
消 化 器 系	摘出回腸 <i>in vitro</i>	Hartley モルモット	雄 4	0、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 $1 \times 10^{-4}M$	$1 \times 10^{-4}M$	—	投与による影響なし
	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、125、 250、500 (経口)	125	250	250 mg/kg 体重投与群で腸 管輸送能抑制
骨 格 筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、125、 250、500 (経口)	500	—	投与による影響なし
血 液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 6	0、250、 500、1,000 (経口)	1,000	—	投与による影響なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6	0、250、 500、1,000 (経口)	1,000	—	投与による影響なし

*：検体は全て 0.5%MC 水溶液に懸濁して投与した。

—：無作用量又は作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チアメトキサムの SD ラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験が、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 6 に示されている。(参照 35～38)

表 6 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,560	1,560	雌雄： 眼瞼下垂、自発運動の低下、硬直性 痙攣、体重増加抑制（投与翌日～2 日後まで） 雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上で死 亡例あり
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	783	964	雌雄： 自発運動の低下、間代性痙攣、伏臥 雌： 体重増加抑制（投与翌日） 雌が 800 mg/kg 体重以上で、雄が 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>3.72	>3.72	

代謝物 B の Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。
結果は表 7 に示されている。（参照 39）

表 7 急性経口毒性試験概要（代謝物 B）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	震え、立毛、屈曲位 死亡例なし

（2）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な毒性所見は表 8 に示されている。

1,500 mg/kg 体重投与群の雌で死亡例（3 例）が認められた。

100 mg/kg 体重投与群では神経毒性を示す所見は認められなかった。

1,500 mg/kg 体重投与群では神経組織の病理組織学的変化及び持続性の神経毒性は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で正向反射への影響、直腸体温低下等が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 40）

表 8 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 体緊張の異常 ・ 踏み出すまでの時間延長 ・ 振戦 ・ 覚醒状態の低下 ・ 立ち上がり回数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 例死亡 ・ 流涙 ・ 体緊張の異常 ・ 呼吸異常 ・ 踏み出すまでの時間延長 ・ 歩行異常 ・ 振戦 ・ 覚醒状態の低下 ・ 立ち上がり回数減少 ・ うずくまり姿勢 ・ 着地開脚幅減少
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼瞼閉鎖 ・ 呼吸異常 ・ 歩行異常 ・ 正向反射への影響 ・ 直腸体温低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼瞼閉鎖 ・ 正向反射への影響 ・ 直腸体温低下
100 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 500mg/kg 体重投与群でみられた所見はいずれも投与後 2～3 時間の観察でのみ認められた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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が実施された。眼及び皮膚に対し刺激性は認められなかった。(参照 41、42)

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。ごく軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 43)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250、1,250、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	1,250 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.74	17.6	84.9	168	329
	雌	1.88	19.2	92.5	182	359

各投与群で認められた主な毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、2,500 ppm 以上投与群の雌で肝リンパ球組織球浸潤等が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (17.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,250 ppm (92.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 44、45)

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、ヘモグロビン濃度幅低下、PLT 増加傾向 ・ BUN、Chol 及びカルシウム増加 ・ 肝、腎、副腎比重量²増加 ・ 好塩基性尿細管増加 ・ 心、脾比重量増加 ・ 精巣絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、Mon 増加 ・ 肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ナトリウム低下 ・ 無機リン増加 ・ 尿細管急性病変³ ・ 肝細胞肥大 ・ 肝リンパ球組織球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単球比増加 ・ Glob 増加、ナトリウム及びクロール減少 ・ 肝リンパ球組織球浸潤 ・ 尿細管慢性病変 ・ 副腎皮質細胞脂肪化
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Cre 増加、Glu 及びクロール減少 ・ 尿細管硝子滴沈着 ・ 尿細管慢性病変 	1,250 ppm 以下毒性所見なし
250 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、250、1,000 及び

² : 体重比重量を比重量という (以下、同じ)。

³ : 急性尿細管病変は、硝子滴沈着が高まり上皮細胞が壊死に至った組織像であり、尿細管慢性病変は、上皮細胞が壊死・脱落后、塩基性細胞質になり再生・増生過程に進行した組織像を示している。これらの変化は、慢性腎症へと進行する過程を示したものとする。

2,500/2,000 ppm⁴：平均検体摂取量は表 11 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm	2,500/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.58	8.23	32.0	54.8
	雌	1.80	9.27	33.9	50.5

各投与群で認められた主な毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で Glu 増加等が、雌で PT 延長等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：8.23 mg/kg 体重/日、雌：9.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 46）

表 12 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCH、単球比、Mon 減少、リンパ球比増加、ヘモグロビン濃度分布幅低下、PT 延長 ・ CK 増加 ・ リン脂質減少 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 精子形成低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCHC、好酸球比増加 ・ Ht、RBC、Hb、MCV、MCH、WBC、好中球比、Neu、Baso、Lym、単球比、Mon 減少 ・ A/G 比、カルシウム減少 ・ 腎比重量増加 ・ 卵巣比重量減少
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Glu 増加 ・ Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ PT 延長
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：雄 0、10、30、500 及び 1,500 ppm、雌 0、10、30、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

⁴：投与当初、2,500 ppm 投与群に著しい飼料摂取量低下及び体重減少が認められたため、試験 15～18、26 日目以降は 2,000 ppm 投与し、試験 19～25 日目は投与を中断した。

表 13 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	500 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	1.9	31.8		95.4	
	雌	0.7	2.1		73.2		216

検体投与に関連する神経毒性は認められなかった。

本試験での神経毒性に関する無毒性量は、雄で 1,500 ppm (95.4 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (216 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、25、150、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 14 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	150 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.70	4.05	21.0	42.0
	雌	0.79	4.49	24.6	45.1

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

750 ppm 以上投与群で組織学的所見として未成熟な精細管がみられたが、この変化は 1,500 ppm 投与群では期間を通して、750 ppm 投与群では試験初期に体重増加抑制がみられたことから、成長抑制による二次的影響として生じた成熟の遅延と解釈され、チアメトキサムが精巣に影響を及ぼしたものではないと判断された。

750 ppm 以上投与群雌及び 150 ppm 以上投与群雄で認められた PT 延長は、投与後の値と投与開始前の値と比較がそれほど大きな差ではないので、投与に関連した変化とは考えられなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で BUN 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：4.05 mg/kg 体重/日、雌：4.49 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 48)

表 15 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 血中の分類不能な細胞数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV、Mon 減少

	・赤血球粒度分布幅及び好中球比増加、Baso 及びリンパ球比減少	・Alb、A/G 比、CK 増加 ・無機リン減少
750 ppm 以上	・体重増加抑制（投与開始初期） ・BUN、Cre 増加	・体重増加抑制（投与開始初期） ・BUN、Cre 増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：雄 0、10、30、500 及び 1,500 ppm、雌 0、10、30、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）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。

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	500 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.41	1.29	21.0		63.0	
	雌	0.48	1.56		50.3		155

各投与群で認められた主な毒性所見（非腫瘍性病変）は表 17 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群雌で認められた WBC 増加、リンパ球比減少及び好中球比増加、10 ppm 以上投与群雌で認められた副腎比重量増加及び 50 ppm 以上投与群雌で認められた甲状腺比重量増加は、重量増加を裏付ける組織学的所見も観察されず、平均値及び個体別値も背景データの範囲内であったので、投与による影響とは考えられなかった。

雌で認められた肝変異細胞巢のほとんどが明細胞性細胞巢であった。

1,500 ppm 投与群雄で認められた腎臓の変化は、 α -2u-グロブリンの蓄積によるものと考えられた。

肉眼的病理検査では、投与に関連した変化は観察されなかった。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Ht 増加、好酸球比増加、Lym 減少 ・Cre、ナトリウム増加、A/G 比減少 ・心絶対重量減少 ・肝比重量増加

1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 増加 ・ BUN、Cre、AST、ALP 増加 ・ 甲状腺比重量減少 ・ 腎リンパ球浸潤増加 ・ 慢性腎症増加 	/
1,000/500 ppm 以下	500 ppm 以下毒性所見なし	1,000 ppm 以下毒性所見なし

脳悪性星状膠細胞腫及び皮膚/皮下脂肪腫の発生頻度が表 18 に示されている。

1,500 ppm 投与群雄に認められた脳悪性星状膠細胞腫(2/50 例)、皮膚/皮下組織の脂肪腫(3/50 例)は背景データに近い値かその範囲内であった(脳悪性星状膠細胞腫の背景データ：0~3.3%、皮膚/皮下脂肪腫の背景データ：0~6.7%)。また、これらの腫瘍は SD ラットに自然発生的に認められる腫瘍であり、さらに、所見がみられたのは最終と殺時であり、発生時期の早期化もみられなかった。以上より、これらの所見は投与に関連したものではないと考えられた。

表 18 脳悪性星状膠細胞腫及び皮膚/皮下脂肪腫の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	10	30	500	1,500	0	10	30	1,000	3,000
投与量(ppm)	0	10	30	500	1,500	0	10	30	1,000	3,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
脳悪性星状膠細胞腫	0	0	0	1	2*	0	0	1	0	0
皮膚/皮下脂肪腫	0	1	0	1	3*	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法では有意差なし、Peto の検定、* : p<0.05

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で慢性腎症増加等が、3,000 ppm 投与群の雌で Lym 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (21.0 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (50.3 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 49)

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、20、500、1,250 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 19 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	500 ppm	1,250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.65	2.63	63.8	162	354
	雌	0.89	3.68	87.6	215	479

各投与群で認められた主な毒性所見（非腫瘍性病変）は表 20 に示されている。

中間と殺群では、投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかったが、発がん性試験群（最終と殺群）では、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓に腫瘍及び小結節が高頻度で観察された。

表 20 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCH 増加、WBC 及び Lym 減少 ・ 腺胃上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCH 及び PLT 増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 腺胃上皮過形成
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Mon 減少 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 肝変異細胞巣 ・ 肝細胞核分裂増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 肝変異細胞巣 ・ 肝細胞核分裂増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝炎症性細胞浸潤 ・ 肝単細胞壊死 ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝炎症性細胞浸潤 ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝細胞肥大
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

肝細胞腫、肝細胞癌及び肝変異細胞巣の発生頻度が表 21 に示されている。

500 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞腺腫の増加と 2,500 ppm 投与群雄及び 1,250 ppm 以上投与群雌で肝細胞癌の増加が認められた。肝細胞腫瘍の発生時期は大部分が最終と殺時に観察されており、腫瘍発生時期の早期化は見られなかった。さらに、1,250 ppm 以上投与群雌雄で肝変異細胞巣が高頻度に見られた。

表 21 肝細胞腫、肝細胞癌及び肝変異細胞巢の発生頻度

投与量(ppm)	雄						雌					
	0	5	20	500	1,250	2,500	0	5	20	500	1,250	2,500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	9	5	8	17*	21**	39**	0	0	0	5**	8**	28**
肝細胞癌	3	3	2	4	4	16**	0	0	0	0	2*	3*
肝変異細胞巢	7	4	4	11	22**	32**	2	2	2	2	14**	37**

Peto の検定、* : p<0.05、Fisher の直接確率計算法、# : p<0.05

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 2.63 mg/kg 体重/日、雌 : 3.68 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、30、1,000 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.61	1.84	63.3	158
		雌	0.8	2.37	76.2	202
	F ₁ 世代	雄	0.69	2.07	68.9	181
		雌	0.88	2.63	88.2	236

親動物では、2,500 ppm 投与群で体重増加抑制 (P 雄、F₁ 雌雄)、摂餌量減少 (P 雄)、脾比重量増加 (P 雄、F₁ 雄)、心比重量増加 (P 雄)、肝比重量増加 (P 雄、F₁ 雄)、精巣絶対重量減少 (F₁ 雄)、尿細管円柱出現 (P 雄、F₁ 雄) が、1,000 ppm 以上投与群の雄で尿細管硝子滴沈着増加 (P 雄、F₁ 雄) が認められた。

児動物では、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

10 ppm 以上投与群の雄で運動精子率減少 (P 雄、F₁ 雄) が認められたが、精子数の減少及び精子の形態に異常は認められなかったこと、各群内において運動活性を示す精子数の個体別変動が大きいこと、病理組織学的に生殖器系に影響がみられないこと、さらに交尾率及び受精率低下が認められないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。また、F₁ 雌の 30 ppm 以上投与群で胸腺絶対重

量減少、1,000 及び 2,500 ppm 投与群で胸腺比重量減少が観察されたが、病理組織学的検査では異常はみられず、全ての群における雌の胸腺絶対重量及び比重量の値は背景データの範囲内であったことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雄で尿細管硝子滴沈着増加が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雄で 30 ppm (P 雄 : 1.84 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.07 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (P 雌 : 2.37 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.63 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 51)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、30、200 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で一過性の活動低下、立毛、吐出及びカーカス重量の低下が、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少、後頭骨化骨不整、第 13 肋骨短小、胸骨分節、中足骨、指節骨及び趾節骨等の未化骨または化骨不全が認められた。200 mg/kg 体重/日以下の投与群においては投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児の 750 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 200 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 52)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ロシアンウサギ (一群雌 19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で会陰部または膣に血液様分泌物及び体重減少、50 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。

胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少、胸骨分節癒合及び指節骨未化骨の増加が認められた。

本試験において、母動物の 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児の 150 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 53)

1 3. 遺伝毒性試験

チアメトキサムの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス肝初代培養細胞及びラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は全て陰性であり (表 23)、チアメトキサムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 54~59)

表 23 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98,TA100,TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	マウス肝初代培養細胞	7.33~235 µg/mL	陰性
		ラット肝初代培養細胞	13.0~1,670 µg/mL	
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	61.7~2,220 µg/mL (-S9)	陰性
			123~3,330 µg/mL (+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	284~2,270 µg/mL (-S9)	陰性
1,140~4,540 µg/mL (+S9)				
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	313, 625, 1,000 ¹⁾ mg/kg 体重 ※2 回経口投与	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 雌の 24 及び 48 時間後群については、1,250mg/kg 体重投与した。

代謝物 B 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 24)。(参照 60)

表 24 遺伝毒性試験概要 (代謝物 B)

被験物質	試験	対象	結果
代謝物 B (クロチアニジン)	復帰突然変異試験 (+/-S9)	<i>S.typhimurium</i> (TA98,TA100,TA102,TA1535,TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	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) マウスの肝毒性について

①肝酵素誘導試験

ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）を用いて、14 日間混餌 [原体：0、100、500 及び 2,500 ppm（雄：0、17、74 及び 376 mg/kg 体重/日、雌：0、20、92 及び 486 mg/kg 体重/日に相当）] 投与し、チアメトキサムの肝酵素誘導試験が実施された。

2,500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、CYP 濃度増加、GST 及びエポキシドヒドラーゼ活性増加及びテストステロン水酸化体増加が、雄で PROD 及び BROD 活性増加が、雌でラウリン酸 11-ヒドロキシラーゼ及び UDP-GT 活性増加が認められた。500 ppm 以上投与群の雌で EROD 及び BROD 活性増加が、100 ppm 以上投与群の雌で PROD 活性増加が認められた。

チアメトキサムの 500 ppm 以上の投与により、生体異物代謝酵素が中程度に誘導された。（参照 61）

②肝細胞増殖能の検討

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いて、混餌 [原体：0、100、500 及び 2,500 ppm（雄：0、15.8、71.6 及び 386 mg/kg 体重/日、雌：0、19.9、86.6 及び 463 mg/kg 体重/日に相当）] 投与し、各投与濃度とも投与 3、7、13、27 及び 57 日後に雌雄 5 匹をと殺し、チアメトキサムの肝細胞増殖能の検討試験が、BrdU 標識率を指標として実施された。

2,500 ppm 投与群雌雄で、肝比重量増加、肝細胞壊死及びアポトーシス、リポフスチンと考えられる色素沈着が、雌で肝細胞グリコーゲン蓄積/脂肪化及び BrdU 標識率増加が認められた。500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞グリコーゲン蓄積/脂肪化及び BrdU 標識率増加が認められた。

チアメトキサムは、肝細胞障害に対する再生性反応を示すものと考えられた。（参照 62）

③肝アポトーシスの組織化学的検査

「肝細胞増殖能の検討」（14-(1)-②）及び「18 ヶ月間発がん性試験（マウス）」（11-(3)）の 35 週中間と殺の肝臓を用い、TUNEL 法にて肝アポトーシスを同定した。

チアメトキサムの 500 ppm 及び 2,500 ppm の用量での 59 日間投与により、肝細胞アポトーシス増加が認められた。（参照 63）

④マウスを用いた酸化ストレス関連項目（過酸化脂質と抗酸化物質）の測定

ICR マウス（一群雄 10 匹）を用いて、混餌 [原体：0、2,500 及び 5,000 ppm（0、448 及び 976 mg/kg 体重/日に相当）] 投与し、各投与濃度とも投与 7、14、