

分科会審議品目（農薬関係）

○ ポジティブリスト制度関係

- ・ アミトロール（不検出物質（暫定）の見直し＋I T申請）・・・・・・・・・・ 1

・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
と2文書がございます。



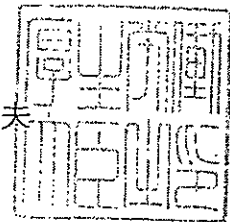
厚生労働省発食安0519第3号

平成23年5月19日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アミトロール

平成23年6月7日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年5月19日付け厚生労働省発食安0519第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアミトロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

アミトロール

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：アミトロール [Amitrole (ISO)]

(2) 用途：除草剤

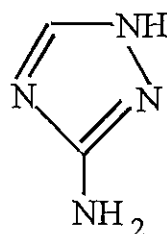
トリアゾール系除草剤であり、カロテノイド生合成阻害作用を有すると考えられている。果樹園の下草防除や非農耕地の雑草防除など広範囲に使用される。

(3) 化学名：

1-*H*-1,2,4-triazol-3-ylamine (IUPAC)

1-*H*-1,2,4-triazol-3-amine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂ H ₄ N ₄
分子量	84.1
水溶解度	1384 g/L (20°C、pH 4.0)
分配係数	log ₁₀ Pow = -0.93 (pH 4.5)
	log ₁₀ Pow = -0.77 (pH 7.1)
	log ₁₀ Pow = -0.80 (pH 9.9)

(JMPR 評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録されていない。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

また、小麦、大麦、えんどう、なたねに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) カナダ

① 231g/L アミトロール液剤

作物名	適用雑草	使用量 (製剤)	使用時期	使用方法
小麦 大麦 なたね えんどう	クボボ 一年生雑草	4.2 L/ha	作付 0-1 日前まで	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

アミトロール

② 分析法の概要

試料からアセトン・水 (3:1) 混液で抽出し、ジクロロメタン及びヘキサンで洗浄した後、プロピルスルホニルシリル化シリカゲル (PRS) カラムで精製する。N, O-ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド (BSTFA)・トリメチルクロロシラン (TMCS) 試薬でトリメチルシリル化して、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界: 0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアミトロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 0.12 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 繁殖試験

(期間) 2 世代

安全係数: 100

ADI: 0.0012 mg/kg 体重/day

また、本剤の発がん性については、以下のとおり評価されている。

この腫瘍形成のメカニズムは、本剤の投与により甲状腺の無機ヨウ素の取り込みが阻害され、その結果T3及びT4の血清中濃度が減少し、甲状腺がTSHによって連続的に刺激され、肥大、過形成及び異常増殖へと発展した結果であると考えられた。したがって、ラットにおいて認められた甲状腺腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

なお、本剤については、発がん性が疑われていたことから食品において「不検出」とされる農薬等の成分と定められていた。現在、前述のとおり食品安全委員会の評価で、また国際機関及び諸外国においても、本剤の発がん性は否定されているため、当部会としても基準値を設定することとした。

5. 諸外国の状況

1997年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はぶどう、核果類果実及び仁果類果実に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、カナダにおいて小麦、えんどう等、EUにおいてあぶらな科野菜類、仁果類果実等に、オーストラリアにおいて柑橘類果実、核果類果実等に、ニュージーランドにおいてアスパラガス、仁果類果実等に残留基準が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アミトロールとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてアミトロール（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

なお、小麦、大麦等については、「国外で使用する農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づき提出された植物代謝に関する試験成績において、代謝物の種類と生成量についての十分な情報が得られていないことから基準値を設定しないこととした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアミトロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3を参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	TMD I / AD I (%)、 ^{注)}
国民平均	3.8
幼小児 (1～6 歳)	12.1
妊婦	3.0
高齢者 (65 歳以上)	3.6

注) TMD I 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 5 で食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定められていたが、今般の見直しにより、いわゆる一律基準が適用される。

アミトロール 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (種子)	2	231g/L 液剤	2.0kg ai/ha 散布	—	98日	圃場A:<0.01(#)
					114日	圃場B:<0.01(#)
大麦 (種子)	3	231g/L 液剤	2.0kg ai/ha 散布	—	108日	圃場A:<0.01(#)
					89日	圃場B:<0.01(#)
					99日	圃場C:<0.01(#)
えんどう (種子)	2	231g/L 液剤	2.0kg ai/ha 散布	—	85日	圃場A:<0.01(#)
					114日	圃場B:<0.01(#)
えんどう (種子)	3	231g/L 液剤	2~4kg ai/ha 散布	—	104日	圃場A:<0.01(#)
					92, 97日	圃場B:<0.01(#)
					125日	圃場C:<0.01(#)
なたね (種子)	4	231g/L 液剤	2~4kg ai/ha 散布	—	153, 145日	圃場A:<0.01(#)
					111日	圃場B:<0.01(#)
					104, 99日	圃場C:<0.01(#)
					125日	圃場D:<0.01(#)
なたね (種子)	4	231g/L 液剤	2.0kg ai/ha 散布	—	108日	圃場A:<0.01(#)
					112日	圃場B:<0.01(#)
					126日	圃場C:<0.01(#)
					92日	圃場D:<0.01(#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		N.D.				
小麦		N.D.	IT		0.01	カナダ'
大麦		N.D.	IT		0.01	カナダ'
ライ麦		N.D.				
とうもろこし		N.D.				
そば		N.D.				
その他の穀類		N.D.				
大豆		N.D.				
小豆類		N.D.				
えんどう		N.D.	IT		0.01	カナダ'
そら豆		N.D.				
らっかせい		N.D.				
その他の豆類		N.D.				
ばれいしょ		N.D.				
さといも類(やつがしらを含む。)		N.D.				
かんしょ		N.D.				
やまいも(長いものをいう。)		N.D.				
こんにやくいも		N.D.				
その他のいも類		N.D.				
てんさい		N.D.				
さとうきび		N.D.				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		N.D.				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		N.D.				
かぶ類の根		N.D.				
かぶ類の葉		N.D.				
西洋わさび		N.D.				
クレソン		N.D.				
はくさい		N.D.				
キャベツ		N.D.				
芽キャベツ		N.D.				
ケール		N.D.				
こまつな		N.D.				
きょうな		N.D.				
チンゲンサイ		N.D.				
カリフラワー		N.D.				
ブロッコリー		N.D.				
その他のあぶらな科野菜		N.D.				
ごぼう		N.D.				
サルシフィー		N.D.				
アーティチョーク		N.D.				
チコリ		N.D.				
エンダイブ		N.D.				
しゅんぎく		N.D.				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		N.D.				
その他のきく科野菜		N.D.				
たまねぎ		N.D.				
ねぎ(リーキを含む。)		N.D.				
にんにく		N.D.				
にら		N.D.				
アスパラガス		N.D.				
わけぎ		N.D.				
その他のゆり科野菜		N.D.				
にんじん		N.D.				
パースニップ		N.D.				
パセリ		N.D.				
セロリ		N.D.				
みつば		N.D.				
その他のせり科野菜		N.D.				
トマト		N.D.				
ピーマン		N.D.				
なす		N.D.				
その他のなす科野菜		N.D.				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む。)		N.D.				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		N.D.				
しろうり		N.D.				
すいか		N.D.				
メロン類果実		N.D.				
まくわうり		N.D.				
その他のうり科野菜		N.D.				
ほうれんそう		N.D.				
たけのこ		N.D.				
オクラ		N.D.				
しょうが		N.D.				
未成熟えんどう		N.D.				
未成熟いんげん		N.D.				
えだまめ		N.D.				
マッシュルーム		N.D.				
しいたけ		N.D.				
その他のきのこ類		N.D.				
その他の野菜		N.D.				
みかん		N.D.				
なつみかんの果実全体		N.D.				
レモン		N.D.				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		N.D.				
グレープフルーツ		N.D.				
ライム		N.D.				
その他のかんきつ類果実		N.D.				
りんご	0.05	N.D.		0.05		
日本なし	0.05	N.D.		0.05		
西洋なし	0.05	N.D.		0.05		
マルメロ	0.05	N.D.		0.05		
びわ		N.D.		0.05		
もも		N.D.		0.05		
ネクタリン	0.05	N.D.		0.05		
あんず(アブリコットを含む。)	0.05	N.D.		0.05		
すもも(ブルーンを含む。)	0.05	N.D.		0.05		
うめ	0.05	N.D.		0.05		
おうとう(チェリーを含む。)	0.05	N.D.		0.05		
いちご		N.D.				
ラズベリー		N.D.				
ブラックベリー		N.D.				
ブルーベリー		N.D.				
クランベリー		N.D.				
ハuckleベリー		N.D.				
その他のベリー類果実		N.D.				
ぶどう	0.05	N.D.		0.05		
かき		N.D.				
バナナ		N.D.				
キウイ		N.D.				
パパイヤ		N.D.				
アボカド		N.D.				
パイナップル		N.D.				
グアバ		N.D.				
マンゴー		N.D.				
パッションフルーツ		N.D.				
なつめやし		N.D.				
その他の果実		N.D.				
ひまわりの種子		N.D.				
ごまの種子		N.D.				
べにばなの種子		N.D.				
綿実		N.D.				
なたね		N.D.	IT	0.01	カナダ	【<0.01(≒)(n=8)(カナダ)】
その他のオイルシード		N.D.				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		N.D. N.D. N.D. N.D.				
小麦粉(全粒粉を除く。)		N.D.				

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

上記以外の食品については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格5で食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定められていたが、今般の見直しにより、いわゆる一律基準が適用される。

(別紙3)

アミトロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	0.05	1.8	1.8	1.5	1.8
日本なし	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
西洋なし	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
マルメロ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (ブルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.05	0.3	0.2	0.1	0.2
計		2.4	2.3	2.0	2.3
ADI比 (%)		3.8	12.1	3.0	3.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 9月28日 インポートトレランス設定の申請（小麦、大麦等）
平成19年10月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る
食品健康影響評価について要請
平成22年10月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評
価について通知
平成23年 5月19日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 5月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

アミトロール

食品名	残留基準値
	ppm
りんご	0.05
日本なし	0.05
西洋なし	0.05
マルメロ	0.05
ネクタリン	0.05
あんず(アプリコットを含む。)	0.05
すもも(プルーンを含む。)	0.05
うめ	0.05
おうとう(チェリーを含む。)	0.05
ぶどう	0.05

※ アミトロール試験法については、告示から削除し通知により示すことが適当である。

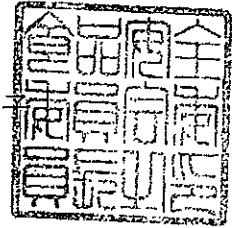
※米(玄米をいう。)、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし、そば、その他の穀類、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい、その他の豆類、ばれいしょ、さといも類(やつがしらを含む。)、かんしょ、やまいも(長いもをいう。)、こんにゃくいも、その他のいも類、てんさい、さとうきび、だいこん類(ラディッシュを含む。)、の根、だいこん類(ラディッシュを含む。)、の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー、その他のあぶらな科野菜、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)、その他のきく科野菜、たまねぎ、ねぎ(リーキを含む。)、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ、その他のゆり科野菜、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、その他のせり科野菜、トマト、ピーマン、なす、その他のなす科野菜、きゅうり(ガーキンを含む。)、かぼちゃ(スカッシュを含む。)、しろうり、すいか、メロン類果実、まくわうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、マッシュルーム、しいたけ、その他のきのこ類、その他の野菜、みかん、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)、グレープフルーツ、ライム、その他のかんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず(アプリコットを含む。)、すもも(プルーンを含む。)、うめ、おうとう(チェリーを含む。)、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー、ハックルベリー、その他のベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし、その他の果実、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね、その他のオイルシード、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド、くるみ、その他のナッツ類、茶、コーヒー豆、カカオ豆、ホップ及び小麦粉(全粒粉を除く。))については、現行基準が削除される。



府 食 第 782 号
平成 22 年 10 月 7 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアミトロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

アミトロールの一日摂取許容量を 0.0012 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

アミトロール

2010年10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	3
○ 要約	6
 I. 評価対象農薬の概要	 7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
 II. 安全性に係る試験の概要	 8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝物同定・定量	9
(4) 排泄	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) 小麦及びてんさい	10
(2) りんご	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	11
(3) 好氣的土壌中運命試験（分解物同定）	11
(4) 土壌表面光分解試験①	12
(5) 土壌表面光分解試験②	12
(6) 水/底質系における土壌中運命試験	12
(7) 土壌吸脱着試験	12
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験	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	14
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
10. 亜急性毒性試験	14
(1) 10 週間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (サル)	15
(3) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	16
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	16
(5) 90 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	16
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	17
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	17
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	18
(3) 発がん性試験 (ラット、生涯投与)	19
(4) 発がん性試験 (マウス、生涯投与)	19
(5) 発がん性試験 (マウス) <参考データ>	20
12. 生殖発生毒性試験	20
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	20
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	21
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	22
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	22
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	23
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	23
13. 遺伝毒性試験	23
14. その他の試験	26
Ⅲ. 食品健康影響評価	27
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	31
・ 別紙 2 : 検査値等略称	32
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	33
・ 参照	35

＜審議の経緯＞

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照 1）
2007年	9月	28日	インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2007年	10月	30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 1030001 号）、関係書類の接受（参照 2～9）
2007年	11月	1日	第 213 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	6月	27日	第 21 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	1月	22日	追加資料受理（参照 10）
2010年	3月	19日	第 37 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	6月	28日	第 63 回農薬専門調査会幹事会
2010年	7月	8日	第 339 回食品安全委員会（報告）
2010年	7月	8日	から 8 月 6 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年	9月	1日	第 66 回農薬専門調査会幹事会
2010年	10月	4日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	10月	7日	第 350 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）

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
廣瀬雅雄
本間清一

（2009 年 7 月 1 日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

トリアゾール系除草剤「アミトロール」(CAS No.61-31-4)は、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等の成分であると規定されており、インポートトレランス設定の要請に係る資料、JMPR 及び米国 EPA が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した各種毒性試験の成績には、ラット、マウス及びイヌを用いた亜急性経口毒性試験の不足、特殊な投与方法(用量の変更及びパルス投与)による長期毒性試験等のため、データに不十分な点があった。亜急性経口毒性試験の不足については、各動物種による慢性毒性又は発がん性試験が実施されており、評価可能と判断した。また、特殊な投与方法による試験については、他の長期毒性試験の成績も考慮すれば無毒性量を求めることが可能であると考えられ、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、てんさい及びりんご)、亜急性毒性(ラット、サル及びウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

各種毒性試験結果から、アミトロール投与による影響は、主に、甲状腺(ろ胞上皮細胞過形成等)に認められた。発生毒性試験において、ウサギの胎児に外表奇形が認められたが、これは死亡胚数増加がみられる高用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられなかった。繁殖試験では親動物に顕著な一般毒性が発現する高用量で交尾率低下等が認められた。遺伝毒性試験においては、*in vitro* 及び昆虫を用いた試験系でいくつかの陽性結果が認められたものの、高用量まで試験された *in vivo* の試験系では陰性の結果であったことから、アミトロールには生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えられなかった。発がん性試験では、雌雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.12 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0.0012 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アミトロール

英名：amitrole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミン

英名：1*H*-1,2,4-triazol-3-ylamine

CAS (No.61-82-5)

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

英名：1*H*-1,2,4-triazol-3-amine

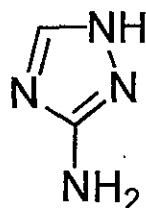
4. 分子式

C₂H₄N₄

5. 分子量

84.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

アミトロールは、カロテノイド生合成阻害作用を有するトリアゾール系除草剤であり、果樹園の下草防除や非農耕地の雑草防除など広範囲に使用される。国内では1975年に農薬としての登録が失効している。ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等の成分であると規定されている。今回、ニューファム株式会社よりインポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

アミトロールのインポートトレランス設定の要請に係る資料並びに JMPR 及び米国 EPA が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2～8)

各種運命試験[II.1～4]に用いたアミトロールの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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ロールに換算した。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。

略称	標識位置
[3- ¹⁴ C]アミトロール	トリアゾール環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[5- ¹⁴ C]アミトロール	トリアゾール環の 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[3,5- ¹⁴ C]アミトロール	トリアゾール環の 3 位と 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
¹⁴ C-アミトロール	標識位置不明のもの

1. 動物体内運命試験

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[5-¹⁴C]アミトロールを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に標識体を単回経口投与、又は低用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

① 血中濃度推移

各投与群における血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中放射能の T_{max} は経口投与群で 0.6～1.1 時間、 $T_{1/2}$ は低用量単回経口投与群の雌を除き、経口投与群では低用量で 9～13 時間、高用量で 2～3 時間であった。 C_{max} には性差は認められなかった。(参照 3)

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与方法	単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)	1		500		1		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	0.968	0.740	1.08	0.966	0.650	0.633	0.0009	0.002
C_{max} (μg/g)	0.884	0.846	390	332	0.807	0.937	1.34	1.08
$T_{1/2}$ (時間)	9.1	32.3	2.1	3.1	10.2	13.3	2.4	2.55

② 吸収率

排泄試験[1. (4)]において、経口及び静脈内投与群における排泄率はほぼ同様であったことから、吸収率は90%以上であると考えられた。(参照3)

(2) 分布

投与48時間後の臓器及び組織中残留放射能(胃腸管を除く)は、いずれの投与群においても2.9%TAR以下であった。最も残留放射能濃度が高かったのは肝臓で、低用量群で0.159~0.615 µg/g、高用量群で11.0~12.3 µg/gであった。(参照3)

(3) 代謝物同定・定量

尿中放射能の主要成分は親化合物であり、低用量投与群では62~82%TAR、高用量投与群では88~90%TAR検出された。主要代謝物としてCが低用量投与群で2~7%TAR、Bが2.6%TAR以下検出された。高用量投与群の雄では、代謝物Bが微量(0.8%TAR)検出された。

主要代謝反応は、トリアゾール環の5位の炭素上におけるSH基、Sメチル基又はN-アセチルシステインによる置換であると考えられた。(参照3)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

各投与群の投与後(最終投与後)48時間における尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

静脈内投与群の雌を除き、いずれの投与群においても94%TAR以上が回収された。投与後48時間における尿中排泄率は87%TAR以上(静脈内投与群の雌を除く)、糞中排泄率は1.5~6.2%TARであり、主要排泄経路は尿中であつた。静脈内投与群の雌においてのみ尿中排泄率が低かったが、これは投与放射能測定の問題によるものとされており、回収放射能に対する割合はいずれの投与群でも90%以上であつた。また、Wistar ラット(雄5匹)に低用量の[5-¹⁴C]アミトロールを単回経口投与して実施された予備試験において、投与後72時間における呼吸排泄率は0.097%TARであつた。(参照3)

表2 投与後48時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口 ^a		単回静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)	1		500		1		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	90.0 (90.7)	90.3 (93.7)	95.0 (97.3)	93.3 (98.1)	87.4 (93.2)	89.6 (93.9)	89.6 (94.6)	72.8 (95.1)
糞	6.2 (6.3)	3.7 (4.1)	2.3 (2.3)	1.5 (1.6)	3.6 (3.8)	3.5 (3.6)	3.1 (3.2)	2.5 (3.3)

注) 括弧内の数値は回収放射能に対する百分率。

^a: 最終投与後48時間における排泄率を示す。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦及びてんさい

[3,5-¹⁴C]アミトロールを4ポンド ai/エーカー (約 4,480 g ai/ha) の用量で土壌散布し、散布 15 日後に春蒔き小麦又はてんさいを播種し、播種 37 日後 (苗期)、94 日後、129 日後及び 199 日後 (収穫期) に植物体全体及び土壌試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の各部における総残留放射能は表 3 に示されている。

いずれの植物においても、残留放射能は植物体全体に広く分布した。処理土壌における残留放射能には、土壌成分を通して経時的に溶脱していく傾向がみられた。(参照 3)

表 3 小麦、てんさい及び処理土壌の各部における総残留放射能 (mg/kg)

試料		播種 37 日後 ^a		播種 94 日後		播種 129 日後		播種 199 日後	
		乾燥試料	湿潤試料	乾燥試料	湿潤試料	乾燥試料	湿潤試料	乾燥試料	湿潤試料
小麦	穂	2.00	0.57	0.76	0.09	0.46	0.11	0.43	0.29
	茎葉			0.92	0.31	0.55	0.16	0.50	0.25
	根			1.16	0.47	0.67	0.21	0.33	0.12
てんさい	葉	0.55	0.06	0.63	0.22	0.42	0.06	0.59	0.07
	茎			0.34	0.06	0.22	0.04	0.08	0.03
	根			0.20	0.03	0.26	0.06	0.20	0.06
処理土壌 (小麦)	深度 0-10cm	3.00	2.75	2.03	1.85	0.66	0.61	0.12	0.11
	深度 10-20cm	4.10	3.83	3.97	3.64	2.84	2.61	0.03	0.02
	深度 20-30cm	0.15	0.14	0.71	0.66	0.15	0.14	3.59	3.31
処理土壌 (てんさい)	深度 0-10cm	4.00	3.97	3.86	3.54	0.09	0.08	0.06	0.05
	深度 10-20cm	3.82	3.42	3.34	3.06	3.88	3.56	0.14	0.13
	深度 20-30cm	0.11	0.08	0.13	0.12	0.38	0.35	3.97	3.91

^a: 播種 37 日後の苗期の植物体は極めて小さいため、分析は植物体全体について行われた。

(2) りんご

りんご (品種: Gelber Koestlicher, Gloster 又は Spartan) の圃場栽培又は容器栽培の果樹に[3,5-¹⁴C]アミトロールを 8,000 g ai/ha の用量で土壌散布、果樹から切り取った新芽に処理し、又は成熟果実柔組織の懸濁培養細胞に処理して植物体内運命試験が実施された。

散布 4 カ月後に収穫した圃場栽培の成熟果実における総残留放射能は最大 0.05 mg/kg であり、うち 75%が可溶性で、残り 25%は結合残留物であった。成熟果実中に親化合物は検出されず、主要代謝物として E の遊離体及び抱合体が 22~24%TRR (最大 0.012 mg/kg) 検出された。50%TRR 以上が植物成分に取り込まれていた。

容器栽培の果樹では 11.1%TAR が植物体に吸収された。成熟果実中残留放射能は 0.07%TAR であり、処理 5 カ月後で約 42%TAR が土壌中に残留した。成熟果実における総残留放射能は 0.1~0.2 mg/kg であり、主要代謝物として E の遊

離体及び抱合体が 7~8%TRR (最大 0.014 mg/kg) 検出された。

新芽及び懸濁培養細胞における主要代謝物は D であった。新芽では代謝物 E も少量認められた。アミトロールの高用量処理区における懸濁培養細胞では、主として代謝物 F が認められた。(参照 3)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[3-¹⁴C]アミトロールを 0.8 mg/kg の用量で埴質砂土に処理し、好氣的条件下、21~24℃で 52 週間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

処理後 26 週間で ¹⁴CO₂ が 50%TAR を超えて生成された。他に 2 種類の未同定分解物が 4%TAR 未満検出された。未抽出残渣は処理 13 週間後で最大 43.1%TAR に達し、52 週間後には 38.3%TAR に減少した。

好氣的条件下におけるアミトロールの推定半減期は、21~24℃で 22~26 日、7℃で 64~69 日と算出された。(参照 7)

(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

[3,5-¹⁴C]アミトロールをドイツ土壤 (砂土) 及び英国土壤 (壤土) に処理し、好氣的又は嫌氣的条件下の暗所でインキュベートして土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下では、処理後 28 日間で ¹⁴CO₂ がドイツ土壤で 70%TAR、英国土壤で 40~50%TAR 生成された。抽出放射能の主要成分は未変化のアミトロールであり、尿素及びシアナミドのような ¹⁴CO₂ への中間分解物は検出されなかった。好氣的条件下におけるアミトロールの推定半減期は 1~7 日であった。

嫌氣的条件下では揮発性化合物の生成は認められず、非結合放射能は処理 28 日後で 60%に、1 年後では 25%まで減少した。

好氣的条件下の滅菌土壤では放射能の有意な減少は認められず、CO₂ への分解は微生物及び酸素によって大きく影響を受けることが示唆された。[3-¹⁴C]アミトロール及び[5-¹⁴C]アミトロールを用いた試験においても同様の結果が得られた。

(参照 6、7)

(3) 好氣的土壤中運命試験 (分解物同定)

中間分解物を同定するために、[3-¹⁴C]アミトロール又は[5-¹⁴C]アミトロールを土壤あたり 1 又は 10 mg/kg となるように埴質シルト土壤に処理し、最長 20 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

いずれの標識体においても、アミトロールは速やかに ¹⁴CO₂ へ分解された。抽出放射能の主要成分は親化合物であり、分解物は 2.5%TAR 未満であった。一次分解物は 5-hydroxy-amitrole (分解物 G) であったが、極めて速やかに CO₂ に分解され、シアナミド及び尿素が検出された。分解物 F により第 2 の分解経路

が示唆された。

主要分解経路は、アミトロールの水酸化による G の生成、続く G の 1 及び 5 位間での開環、5 位での CO₂ の脱離、1 及び 2 位でのヒドラジンの脱離、シアナミドの加水分解による尿素を経由した CO₂ 及びアンモニアの生成であると考えられた。(参照 6)

(4) 土壌表面光分解試験①

[3,5-¹⁴C]アミトロールを砂質壤土(米国)に処理し、自然光又は人工光(Chroma 50 lamps)を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

アミトロールの推定半減期は、暗条件下の乾土では約 330 時間であったのに対して、光照射区では太陽光下に換算して約 10~20 時間であった。主要分解物はシアナミド及び尿素と推定された。(参照 6)

(5) 土壌表面光分解試験②

¹⁴C-アミトロールを砂質壤土に処理し、25℃で 30 日間キセノンアーク灯 (12 時間照射/日) を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

照射区では、親化合物は 30 日間で 91.1% TAR から 66.4% TAR まで減少した。唯一同定された分解物は 1,2,4-triazole (分解物 H) であり、30 日に最大 9.9% TAR に達した。アミトロールの推定半減期は 73 日であった。(参照 6、7)

(6) 水/底質系における土壌中運命試験

2 種類のオランダの水/底質系の表層水に、[3-¹⁴C]アミトロールを 5,000 g ai/ha 相当量を添加し、好氣的条件下で実施された土壌中運命試験では、水/底質系全体におけるアミトロールの推定半減期は 95 及び 76 日であった。同定された分解物はトリアゾール及び尿素 (いずれも 3% TAR 未満) であった。

米国 EPA のガイドラインに添って実施された 52 週間の試験では、推定半減期は 22℃で 73~82 日、7℃で 44 日であった。

同様の系を用いて、嫌氣的条件下で実施された試験では、温度及び微生物の活性の有無にかかわらず、アミトロールの分解は極めて緩慢であり、推定半減期は算出されなかった。(参照 6)

(7) 土壌吸脱着試験

4 種類の米国土壌 [砂質壤土 (カリフォルニア)、シルト質壤土 (テキサス)、シルト質埴壤土 (ウィスコンシン) 及び砂土 (ニュージャージー)] を用いて実施された土壌吸着試験の結果、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.685~3.79、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 31.4~117 であった。

4 種類の土壌 [シルト質埴土、砂質壤土、砂土及びシルト (いずれも採取地不明) pH 5.3~7.4] を用いて実施された土壌吸脱着試験の結果、Freundlich の

吸着係数 K_{ads} は 0.152~0.922、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 20.2~112 であった。同土壌を pH 4.5 に酸性化した場合の K_{ads} は 0.575~2.28 であった。

以上より、アミトロールの土壌への吸着は弱いと考えられた。

Freundlich の脱着係数 K_{des} は 0.740~1.81、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 66.6~282 であった。(参照 6、7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液に ^{14}C -アミトロールを添加し、約 25℃の暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの試料においても回収放射能の 100%がアミトロールであり、加水分解は認められなかったため、推定半減期は算出されなかった。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

pH 5、7 及び 9 の各滅菌緩衝液にアミトロールを添加し、約 25℃で 30 日間、キセノンアーク灯を照射して水中光分解試験が実施された。

pH 5 では分解はみられず、pH 7 及び 9 での推定半減期は、それぞれ 204 及び 761 日と算出された。(参照 7)

5. 土壌残留試験

3 種類のドイツ土壌 (German standard soil) にアミトロール原体を 0.2 mg/kg の濃度で処理した土壌残留試験 (容器内試験) において、アミトロールの推定半減期は 2.4~4.6 日と算出された。米国土壌 (壤質砂土) を用いて実施された容器内試験では、推定半減期は 7℃で 87 日、22℃で 26 日と算出された。

米国土壌 (1.3~1.8%の有機物を含む壤土) にアミトロール製剤を 8,700 g ai/ha の濃度で処理した土壌残留試験 (圃場試験) において、推定半減期は 17~21 日と算出された。(参照 6)

6. 作物残留試験

海外において、小麦、大麦等を用いて、アミトロール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。アミトロールの最大残留値は、散布 73~126 日後に収穫したぶどうで認められた 0.026 mg/kg であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

アミトロールのラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 3)

表 4 急性毒性試験概要

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	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
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	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.439	>0.439	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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、ウサギの眼粘膜に対して刺激性が認められたが、72 時間以内に 6 例中 2 例に回復がみられ、7 日後には全例が回復した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 3)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法では 20%の動物に皮膚反応が認められたが、Buehler 法では感作性は陰性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 10 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SDラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、1.5/330^a、12 及び 100 mg/kg体重/日) 投与による 10 週間亜急性毒性試験が実施された。参照群として抗甲状腺薬PTU投与群 (30/60^b mg/kg体重/日) が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群及び PTU 投与群では、抗甲状腺作用に関連した同様の影響が認められたが、甲状腺機能の抑制の程度は PTU 投与群の方が顕著であった。

本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、TSH 増加 (投与 42 日) が認められたので、投与 9 週までの無影響量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日未満、雌で 12 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。低用量投与群の投与 9 週以降の用量変更により、全投与群に影響が認め

^a 投与 9 週 (57 日) より用量が 330 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

^b 投与 9 週 (57 日) より用量が 60 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

られたため、無毒性量は設定できなかった。(参照 3)

表 5 10 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・立毛、四肢蒼白、運動低下 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・T.Chol 増加、TG 減少 ・T₃ 及び T₄ 減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・下垂体比重量増加 ・甲状腺肥大	・立毛、四肢蒼白 ・体重増加抑制傾向 ・摂餌量減少傾向 ・T.Chol 増加傾向、TG 減少傾向 ・T₃ 及び T₄ 減少 ・TSH 増加（投与 42 日） ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・下垂体細胞空胞化
12 mg/kg 体重/日 以上	・TSH 増加（投与 42 日） ・甲状腺絶対及び比重量増加傾向 ・甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞小型化、血管分布密度増加 ・下垂体細胞空胞化	・TSH 増加（投与 42 日） ・甲状腺絶対及び比重量増加傾向 ・甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞小型化、血管分布密度増加
1.5/330 mg/kg 体重/日*	・TSH 増加（投与 42 日） ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞小型化、血管分布密度増加 ・下垂体細胞空胞化	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞小型化、血管分布密度増加 ・下垂体細胞空胞化

*：投与量を試験途中で変更したため、この群で観察された所見のみ記載

(2) 90 日間亜急性毒性試験（サル）

カニクイザル（一群雌雄各 1 匹）を用いた強制経口（原体：0、30/1,000^c、100 及び 330 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。参照群として抗甲状腺剤 PTU 投与群（30/60/100^d mg/kg 体重/日）が設定された。各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

PTU 投与群では、甲状腺ホルモン濃度に有意な変化は認められなかった。

本試験において、雄ではすべての投与群で、雌では 330 mg/kg 体重/日及び 30/1,000 mg/kg 体重/日投与群で TSH 増加等が認められたので、無毒性量は雄では設定できず、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

^c 投与 8 週より投与量が 1,000 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

^d 投与 8 週より投与量が 60 mg/kg 体重/日に、11 週より 100 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

表 6 90 日間亜急性毒性試験（サル）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
330 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	・ T₃ 及び T₄ 減少、TSH 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、血管分布密度増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・ T₃ 及び T₄ 減少、TSH 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、血管分布密度増加	毒性所見なし
30/1,000 mg/kg 体重/日*	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T₃ 及び T₄ 減少、TSH 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、血管分布密度増加	・ 流涎 ・ 摂餌量減少 ・ T₃ 減少、TSH 増加 ・ 甲状腺：ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、血管分布密度増加

*：投与量を試験途中で変更したため、この群で観察された所見のみ記載

（３）28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた吸入（原体：0、0.1、0.32、0.99 及び 4.05 mg/L）暴露（5 時間/日、5 日/週）による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、0.32 mg/L 以上暴露群の雌雄で T₃ 濃度減少及び甲状腺の病理学的変化（肥大及び過形成）を伴う絶対及び比重量増加が、0.99 mg/L 以上暴露群の雌雄では T₄ 濃度減少及び甲状腺の病理組織学的変化（被膜肥厚及びリンパ球浸潤）が認められたので、無毒性量は雌雄で 0.1 mg/L であると考えられた。

（参照 3）

（４）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、10、50/100* 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に甲状腺の病理組織学的変化（立方/円柱上皮の存在、コロイド量減少を伴うろ胞の小型化）を伴う絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

（５）90 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒

。投与 2 日より投与量が 100 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

性量は雌雄で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

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、10、500 及び 1,500 ppm)投与(6 日/週)による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で T_3 及び T_4 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm (雄:0.29 mg/kg 体重/日、雌:0.31 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、4)

表 7 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	・摂餌量減少 ・外耳縁、後肢皮膚:隆起、暗色色素沈着 ・P 及び R 波振幅減少 ・筋量減少、嗜眠、四肢筋力低下 ・ナトリウム減少 ・T.Chol 及び Glob 増加、Alb 減少 ・TSH 減少 ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加 ・低色素症増加 ・心臓絶対及び比重量減少 ・甲状腺:血栓、色素沈着、出血 ・下垂体空胞化 ・皮膚:角化亢進、表皮肥厚、慢性炎症、色素沈着 ・胆嚢上皮細胞過形成	・摂餌量減少 ・流涙、脱毛、被毛粗剛 ・外耳縁皮膚:隆起、暗色色素沈着 ・R 波振幅減少 ・筋量減少、嗜眠、四肢筋力低下 ・T.Chol 及び LDH 増加 ・TSH 減少 ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加 ・低色素症増加 ・脳絶対及び比重量減少 ・胆嚢退色 ・甲状腺:被膜線維化、血管拡張、血管炎、血栓、色素沈着、出血 ・下垂体肥大 ・皮膚:角化亢進、表皮肥厚、慢性炎症、色素沈着 ・胆嚢上皮細胞過形成
500 ppm 以上	・流涙、脱毛、被毛粗剛 ・カリウム、LDH 及び AST 増加 ・T_3 及び T_4 減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・胆嚢退色 ・甲状腺:ろ胞上皮細胞過形成、被膜線維化、血管拡張、血管炎 ・下垂体肥大	・Glob 増加 ・T_3 及び T_4 減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・甲状腺 C 細胞過形成 (500 ppm 投与群のみ)
10 ppm	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)

Fischerラット(一群雌雄各75匹)を用いた混餌[原体:0、1/20^f(C群)、3/60^g(D群)、10/200^h(E群)及び5/100ⁱ(B群)ppm]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。なお、B群はアミトロール混合飼料の連続投与、C、D及びE群は4週毎にアミトロール混合飼料と基礎飼料を交互に与えるパルス投与とされた。

各投与群の用量及び投与期間並びに各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表8に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表9に示されている。

本試験において、全投与群の雌雄で甲状腺肥大及びろ胞上皮細胞過形成が認められた。しかし、用量変更前の投与24及び36週の間計画殺時の病理学的検査では、36週までは連続投与及びパルス投与のいずれの群の動物にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。またC群では、投与60週まで毒性所見は認められなかった。C群は4週毎のパルス投与であるため、正確な投与量を得ることは難しいが、米国EPA資料では、平均投与量は0.35 mg/kg体重/日とされている。以上より、36週間連続投与における無毒性量は雌雄で5 ppm [0.25 mg/kg体重/日(計算値)]、60週間パルス投与における無毒性量は0.35 mg/kg体重/日であると考えられた。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、B及びE群の雌雄並びにD群の雄で甲状腺腫瘍の発生頻度が有意に増加した。(参照3、7)

^f 投与40週より投与量が20 ppmに引き上げられた。

^g 投与40週より投与量が60 ppmに引き上げられた。

^h 投与40週より投与量が200 ppmに引き上げられた。

ⁱ 投与40週より投与量が100 ppmに引き上げられた。

^j 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量(参照9)(以下同じ)。

表 8 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群		投与量及び投与期間	雄	雌
連続投与	B	5 ppm（雌雄：1~39 週） +100 ppm（雄：40~115 週、雌：40~119 週）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・T₃増加 （投与 36 週まで毒性所見なし）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・甲状腺絶対及び比重量増加 （投与 36 週まで毒性所見なし）
	E	10 ppm（雌雄：1~39 週） +200 ppm（雄：40~115 週、雌：40~119 週）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・T₃及び T₄増加 （投与 36 週まで毒性所見なし）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・T₃増加 （投与 36 週まで毒性所見なし）
パルス投与	D	3 ppm（雌雄：1~39 週） +60 ppm（雄：40~115 週、雌：40~119 週）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 （投与 36 週まで毒性所見なし）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 （投与 36 週まで毒性所見なし）
	C	1 ppm（雌雄：1~39 週） +20 ppm（雄：40~115 週、雌：40~119 週）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 （投与 60 週まで毒性所見なし）	・甲状腺肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 （投与 60 週まで毒性所見なし）

表 9 甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	対照	Ca	Da	Ea	B	対照	Ca	Da	Ea	B
検査動物数	60	57	55	60	58	52	54	50	56	56
ろ胞細胞腺腫	1	1	16**	48**	49**	0	1	5	42**	48**
ろ胞細胞癌	0	0	0	3	3	0	0	1	2	3

a：4 週毎のパルス投与、**：p<0.01

（3）発がん性試験（ラット、生涯投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 75 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10 及び 100 ppm）投与による生涯投与発がん性試験（最長投与期間：1,137～1,143 日）が実施された。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄に生存期間の有意な短縮、甲状腺の重量増加及びヨウ素蓄積率上昇、甲状腺腫瘍（良性及び悪性）の発生頻度増加が、雌に下垂体腫瘍（良性）の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm [0.5 mg/kg 体重/日（計算値）] であると考えられた。（参照 3）

（4）発がん性試験（マウス、生涯投与）

NMRI マウス（一群雌雄各 75 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10 及び 100 ppm）投与による生涯投与発がん性試験（最長投与期間：970～1,028 日）が実施され

た。

100 ppm 投与群の雄で甲状腺の重量増加及びヨウ素蓄積率上昇が認められた。100 ppm 投与群の雌においても同様の傾向が認められたが、その反応は雄よりも弱く、大部分は統計学的に有意ではなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄に甲状腺のヨウ素蓄積率上昇等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm [1.5 mg/kg 体重/日 (計算値)] であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(5) 発がん性試験 (マウス) <参考データ>

B6C3F₁ マウス (動物数不明) に、アミトロール原体を 500 ppm の濃度で混入した飼料を、第 1 群には妊娠期間中 (妊娠 12 日から分娩日まで)、第 2 群には哺育期間中 (分娩日から離乳日まで)、第 3 群には離乳日から 90 週まで摂取させて発がん性試験が実施された。第 1 及び 2 群についても観察は 90 週まで行われた。

肝細胞腺腫及び癌の発生頻度は表 10 に示されている。

第 1 群の雌雄及び第 2 群の雌では腫瘍発生頻度に投与の影響は認められなかった。第 2 群の雄及び第 3 群ではわずかな増加が認められた。

本試験については、投与量が 1 用量のため、参考データとされた。(参照 5、8)

表 10 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

投与群	肝細胞腺腫		肝細胞癌	
	雄	雌	雄	雌
第 1 群：妊娠期間中投与	4/74	0/83	1/74	0/83
第 2 群：哺育期間中投与	6/45	0/55	4/45	0/55
第 3 群：離乳日から 90 週まで投与	15/55	5/49	11/55	4/49

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、0.5、2、15 及び 113 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の親動物の雌雄で、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成が観察され、113 ppm 投与群の児動物で低体重等が認められ、繁殖能に関しては、113 ppm 投与群の親動物で交尾率低下等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雌雄で 2 ppm (P 雄: 0.12 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.16 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.16 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.21 mg/kg 体重/日)、児動物で 15 ppm (P 雄: 0.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.23 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.24 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1.64 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対する無毒性量は

15 ppm であると考えられた。(参照 3、4)

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁	親：F ₁ 、児：F ₂
親動物	113 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・甲状腺：結節性過形成(雄)、被膜線維化、血管拡張 ・下垂体赤色化 ・下垂体前葉好酸性細胞減少 ・下垂体空胞化細胞増加（雌） ・副腎、脾臓及び腎臓（雄）小型化 ・副腎皮質セロイド沈着（雄） ・副腎皮質萎縮（雌） ・肝細胞肥大、肝細胞変性/壊死、脂肪沈着 ・腎臓：尿路上皮鉍質化、尿中沈殿物 ・乳腺：腺房細胞、導管細胞空胞化（雌） ・交尾率低下 ・授精率/受胎率低下 ・着床痕数減少（雌）	・死亡（雄 6 例、雌 4 例） ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺肥大 ・甲状腺：結節性過形成、腺腫(雄)、被膜線維化(雌)、血管拡張 ・下垂体赤色化（雌） ・下垂体前葉好酸性細胞減少 ・下垂体空胞化細胞増加（雌） ・副腎、脾臓及び腎臓小型化 ・副腎皮質セロイド沈着（雄） ・副腎皮質萎縮（雌） ・肝細胞肥大 ・腎臓：尿路上皮鉍質化、尿中沈殿物、成熟遅延 ・乳腺：腺房細胞、導管細胞空胞化（雌） ・交尾率低下 ・授精率/受胎率低下 ・着床痕数減少（雌） ・妊娠期間延長（雌）
	15 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成（雄）	・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
	2 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	113 ppm	・生産児数減少 ・低体重 ・耳管開口遅延 ・甲状腺肥大 ・甲状腺：コロイド減少、ろ胞上皮細胞過形成	・生産児数減少 ・生存率低下 ・低体重 ・腎臓発達遅延
	15 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）発生毒性試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌 20～22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホール乳濁液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。また、一群 14 匹の妊娠雌に同様の投与を行って分娩させ、哺育 21 日まで母動物及び児動物の観察が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

哺育中の観察では、児動物にはいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったが、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では甲状腺絶対及び比重量増加が認められた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で甲状腺絶対及び比重量増加等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 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 3)

表 12 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加量減少	・ 低体重 ・ 甲状腺 : 暗色化、腫大 ・ 骨化遅延
500 mg/kg 体重/日以上	・ 摂餌量減少 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、4、40 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産等が、胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群では、外表、内臓及び骨格のいずれにおいても奇形の認められた腹が有意に増加したが、400 mg/kg 体重/日投与群における屈曲尾及び小口を除き、その頻度に用量相関性が示唆される所見はなかった。(参照 3)

表 13 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・ 肝比重量増加	・ 着床後死亡胚数増加 ・ 生存胎児数減少 ・ 低体重 ・ 屈曲尾 ・ 小口
40 mg/kg 体重/日以上	・ 流産 ・ 体重増加抑制	・ 骨化遅延
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（５）発生毒性試験（ウサギ）②

ヒマラヤウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。また、補足試験としてヒマラヤウサギ（一群雌 5 匹）に同様の投与を行い、母体毒性について検討された。

80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で骨格変異（胸骨分節癒合）の増加及び雄胎児で低体重が認められた。

補足試験では、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で Alb 及び TP 減少並びに肝絶対及び比重量減少が、80 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、CK 増加、T₃ 及び T₄ 減少並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められた。

以上より、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 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 3、4）

（６）発生毒性試験（ウサギ）③

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に経皮（原体：0、1、1.5 及び 2 g/kg 体重/日、6 時間/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、2 g/kg 体重/日投与群の母動物に妊娠 20 日における体重低値及び摂餌量減少が、胎児に吸収胚数増加及び低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1.5 g/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 3）

1 3. 遺伝毒性試験

アミトロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 修復試験及び前進突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた前進突然変異試験、UDS 試験、SCE 試験及び形質転換試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験及び伴性劣性致死試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 14 に示されている。

in vitro の試験系においていくつかの陽性結果が報告されているが、ガイドラインに定められており、かつ方法と共に評価が確立している試験系（細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びほ乳類培養細胞を用いる

染色体異常試験)では陰性であった。一方、*in vivo*の試験系においては、昆虫を用いる試験(ショウジョウバエを用いる翅毛スポット試験)で陽性結果が認められているが、方法、評価共に確立しているげっ歯類を用いる小核試験においては、現行のガイドラインで定められている限界用量の5倍に当たる高用量まで試験されているにもかかわらず陰性であった。以上を総合的に判断すると、アミトロール(原体)には生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えられなかった。(参照 3、5、10)

表 14 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.6~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i>	詳細不明	陰性
	DNA 修復試験 (Pol assay)	<i>E. coli</i> (WP2/WP67、W3110/p3478)	詳細不明
	DNA 修復試験 (Rec assay)	<i>E. coli</i> (WP2、WP100)	~4,000 µg/mL (+S9)
	前進突然変異試験 (RK test)	<i>E. coli</i> (CHY832 株)	2,500 µg/mL (-S9)
	前進突然変異試験 シリアンハムスター胚細胞 (Na ⁺ /K ⁺ ATPase、HGPRT 遺伝子座)	0.3~10 µg/mL (-S9)	陽性
	UDS 試験	Hela 細胞	0.1~100 µg/mL (+S9)
	SCE 試験	チャイニーズハムスター卵 巢 (CHO) 由来細胞	0.01~100 µg/mL (+S9)
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	0.3~10 µg/mL (-S9)
	マウスリンフォー マ TK 試験	L5178Y 細胞	5,000 µg/mL (+/-S9)
	染色体異常試験	ヒトリンバ球	1,000~5,000 µg/mL (+/-S9) (処理 4 時間) 500~2,500 µg/mL (-S9) (処理 24 時間) 3,000~5,000 µg/mL (+S9) (処理 24 時間)
in vivo	染色体異常試験	ヒトリンバ球	0.00001~1.0%w/v
	翅毛スポット試験	ショウジョウバエ	0.25~1 mM
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (雄)	10~48,000 ppm (混餌投与)
	優性致死試験	NMRI マウス (雄)	1,000 mg/kg 体重 (単回投与)
	優性致死試験	ICR マウス (雄)	100 mg/kg 体重/回 (49 回反復投与)
	小核試験	ICR マウス	500 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)
	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、10,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)

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

Spruce Farm ラット（一群雄 10 匹）にアミトロールを 13 週間混餌（0、2、10 及び 50 ppm）投与し、甲状腺に対する影響について検討された。

その結果、全投与群において甲状腺のヨウ素取り込みの減少、血中の蛋白結合ヨウ素（PBI）値の低下が認められた。10 ppm 以上投与群で甲状腺の病理組織学的変化（血管分布密度の増加）が、50 ppm 投与群では甲状腺重量増加が認められた。（参照 3）

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「アミトロール」はポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等の成分であると規定されている。本評価にあたっては、インポートトレランス設定の要請に係る資料、JMPR 及び米国 EPA が行った評価を基にした。参照した各種毒性試験の成績には、ラット、マウス及びイヌを用いた亜急性経口毒性試験の不足、特殊な投与方法（用量の変更及びパルス投与）による長期毒性試験等のため、データに不十分な点があった。亜急性経口毒性試験の不足については、各動物種による慢性毒性又は発がん性試験が実施されており、評価可能と判断した。また、特殊な投与方法による試験については、他の長期毒性試験も考慮すれば無毒性量を求めることが可能であると考えられ、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したアミトロールを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたアミトロールの吸収及び排泄は速やかであった。経口及び静脈内投与群における排泄率はほぼ同様であったことから、吸収率は 90%以上であると考えられた。主要排泄経路は尿中であった。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。尿中放射能の主要成分は親化合物であり、代謝物として B 及び C が少量検出された。主要代謝反応はトリアゾール環の 5 位の炭素上における SH 基、S メチル基又は N アセチルシステインによる置換であると考えられた。

¹⁴C で標識したアミトロールを用いた植物体内運命試験の結果、小麦及びてんさいでは残留放射能は植物体全体に広く分布した。りんごでは成熟果実中に親化合物は検出されず、主要代謝物として E が遊離体及び抱合体として検出された。

アミトロールを分析対象化合物とした作物残留試験では、アミトロールの最大残留値は、散布 73～126 日後に収穫したぶどうで認められた 0.026 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アミトロール投与による影響は、主に甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成等）に認められた。発生毒性試験において、ウサギの胎児に外表奇形（屈曲尾及び小口）が認められたが、これは死亡胚数増加がみられる高用量での所見であり、母動物に毒性が生じない用量では胎児に対する影響はみられなかった。繁殖試験では親動物に顕著な一般毒性が発現する高用量で交尾率低下等が認められた。遺伝毒性試験においては、*in vitro* 及び昆虫を用いる試験系でいくつかの陽性結果が認められたが、高用量まで試験された *in vivo* の試験系で陰性の結果であったことから、アミトロールには生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えられなかった。発がん性試験において、雌雄のラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。この腫瘍形成のメカニズムは、本剤の投与により甲状腺の無機ヨウ素の取り込みが阻害され、その結果 T₃ 及び T₄ の血清中濃度が減少し、甲状腺が TSH によって連続的に刺激され、肥大、過形成及び異常増殖へと発展した結果であると考えられた。したがって、ラットにおいて認められた甲状腺腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアミトロール（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性/発がん性併合試験において、中間計画殺時の病理学的検査の結果、投与 36 週ではいずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められず、低用量のパルス投与群では投与 60 週まで毒性影響が認められなかったことから、ラットの慢性毒性に係る無毒性量は 0.35 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、非 GLP 試験ではあるが、ラットを用いた生涯投与による発がん性試験で無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日が得られており、一日摂取許容量（ADI）の設定は可能であると判断した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.12 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 0.0012 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.0012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.12 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て暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 15 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR (1997 年)	食品安全委員会
ラット	10 週間 亜急性 毒性試験	0、1.5/330 ²⁾ 、12、100		雌雄：－ 雌雄：甲状腺肥大等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1/20 ³⁾ 、3/60 ⁴⁾ 、 10/200 ⁵⁾ 、5/100 ⁶⁾ ppm 0、0.35、1.04、3.5、3.4 * 5/100 ppm 連続投与 群の投与量： 0.25 / 5 (計算値)		36 週間連続投与 雌雄：0.25 60 週間パルス投与 雌雄：0.35 雌雄：甲状腺肥大等 甲状腺腫瘍発生頻度増加 (雌雄)
	発がん性 試験 (生涯投与)	0、1、10、100 ppm 0、0.05、0.5、5		雌雄：0.5 雌雄：甲状腺腫瘍発生頻度 増加
	2 世代 繁殖試験	0、0.5、2、15、113 ppm P 雄：0、0.03、0.12、 0.9、5.88 P 雌：0、0.04、0.16、 1.23、7.83 F ₁ 雄：0、0.04、0.16、 1.24、12.0 F ₁ 雌：0、0.05、0.21、 1.64、15.6		親動物 P 雄：0.12 F ₁ 雄：0.16 P 雌：0.16 F ₁ 雌：0.21 児動物、繁殖能 P 雄：0.9 F ₁ 雄：1.24 P 雌：1.23 F ₁ 雌：1.64 親動物 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞 過形成 児動物：低体重等 繁殖能：交尾率低下等
	発生毒性 試験①	0、100、300、1,000		母動物、胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、100、500、1,000		母動物：100 胎児：500 母動物：甲状腺絶対及び比 重量増加等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	発がん性 試験 (生涯投与)	0、1、10、100 ppm 0、0.15、1.5、15		雌雄：1.5 雌雄：甲状腺ヨウ素蓄積率 上昇 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR (1997 年)	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性 試験①	0、4、40、400		母動物、胎児：4 母動物：流産増加等 胎児：骨化遅延
	発生毒性 試験②	0、5、20、80	母動物：5 胎児：20 母動物：Alb 及び TP 減少等 胎児：骨格変異増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：20 母動物：Alb 及び TP 減少等 胎児：骨格変異増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、10、500、1,500 ppm	0.29	雄：0.29 雌：0.31
		雄：0、0.29、13、32 雌：0、0.31、13、37	甲状腺腫誘発作用	雌雄：T ₃ 及び T ₄ 減少等
サル	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30/1,000、100、330		雄：— 雌：100
				雌雄：TSH 増加等
ADI			NOAEL：0.12 SF：50 ADI：0.002	NOAEL：0.12 SF：100 ADI：0.0012
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験	ラット 2 世代繁殖試験

/: 試験記載なし。

—：無毒性量は設定できなかった。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

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を記した。

2)：投与 9 週 (57 日) より投与量が 330 mg/kg 体重/日に引き上げられた。

3)：投与 40 週より投与量が 20 ppm に引き上げられた。(4 週毎のパルス投与)

4)：投与 40 週より投与量が 60 ppm に引き上げられた。(4 週毎のパルス投与)

5)：投与 40 週より投与量が 200 ppm に引き上げられた。(4 週毎のパルス投与)

6)：投与 40 週より投与量が 100 ppm に引き上げられた。(連続投与)

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B		3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole
C		3-amino-5-methylmercapto-1,2,4-triazole
D	aminotriazolylalanine	(3-amino-1,2,4-triazole-1-yl)-2-aminopropionic acid
E	triazolylalanine	(1,2,4-triazole-1-yl)-2-aminopropionic acid
F	urazole	3,5-dihydroxy-1,2,4-triazole
G	5-hydroxy-amitrole	—
H		1,2,4-triazole

—：参照資料中に記載がなく不明

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成

<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)	最大残留値 (mg/kg)
小麦(穀粒) 1997年	2	2,000 SL	1	98~114	<0.01
大麦(穀粒) 1997年	3	2,000 SL	1	89~108	<0.01
えんどう 1996~1997年	10	2,000~4,000 SL	1	85~125	<0.01
りんご 1979年	4	4,000 WG	2	50~98	<0.02
りんご 1982年	1	4,000 WP	2	55~98	<0.02
りんご 1990年	2	4,000 WP	1	42	<0.01
りんご 1983年	3	4,000 WP	1	60~120	<0.02
りんご 1991年	3	4,000~5,000 WP	2	11~50	<0.01
りんご 1992年	2	6,000 WG	1	111	<0.01
なし 1982年	1	4,000 WP	2	4~93	<0.02
なし 1983年	3	15,000 WP	1	60~120	<0.02
なし 1990年	1	6,000 WG	1	81	<0.01
もも (果実、全果実) 1992年	4	6,000 WG	1	37~105	<0.01
もも 1990~1991年	4	2,880~4,800 SL	1	95~169	<0.02
ぶどう 1992年	1	2,880 SL	1	15~99 102 109 113 119~122 126 129~189	<0.025 0.087* <0.025 0.026 <0.025 0.026 <0.025
ぶどう 1992年	1	4,800 SL	1	15~70 73 77~109 113 119~122 126 129~189	<0.025 0.026 <0.025 0.026 <0.025 0.026 <0.025
ぶどう 1979年	3	4,000 WP	2	60~120	<0.02
ぶどう 1983年	8	4,000 WG	2	28~80	<0.02

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)
ぶどう 1990 年	5	4,000 WP	1	42~75	<0.01
なたね 1996~1997 年	16	2,000~4,000 SL	1	92~153	<0.01

注) SL: 液剤、WG: 顆粒水和剤、WP: 水和剤

*: コンタミネーションによるものとされている。

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030001 号）
- 3 アミトロールの基準値改定について概要書（2007 年）：ニューファム株式会社、未公表
- 4 JMPR : "Amitrole", Pesticide residues in food-1997 evaluations. Part II.
Toxicological & Environmental. nos 926 on INCHEM (1997)
- 5 経済産業省製造産業局化学物質管理課監修、財団法人化学物質評価研究機構編：化学物質安全性（ハザード）評価シート（2002 年）
- 6 JMPR : "Amitrole", Pesticide residues in food-1998 evaluations. Part I. Residues.
p1-26（1998）
- 7 US EPA : Reregistration Eligibility Decision, Amitrole (1996)
- 8 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental
Health Criteria 158 : Amitrole (1994)
- 9 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health
Criteria 104 : Principle for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food
(1990)
- 10 アミトロールの食品健康影響評価に係る追加資料：ニューファム株式会社、2010 年、未公表