

15日間の光照射後、ボスカリドは90.6%が残留していた。二酸化炭素の発生量は15日後に0.2%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。

ボスカリドの土壌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る。(参照 11)

#### (4) 土壌吸着試験

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

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

### 4. 水中運命試験

#### (1) 水中加水分解試験

D 標識体を 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°C で5日間又は25°C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°Cにおける5日後及び25°Cにおける30日後の緩衝液中での放射エネルギーは処理量の100.3~101.1%及び99.4~99.5%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)

P 標識体を 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  $3\mu\text{g/mL}$  及び  $2.33\mu\text{g/mL}$  になるように加えた後、 $22\pm 1^\circ\text{C}$  で15及び8日間キセノン光を照射(315~400nmの範囲で  $3\text{mW/cm}^2$ ) 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処理量の94.4%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%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 1mg/L になるように加えた後、24.6~24.8 及び 24.9~26.6°C で120時間キセノン光を照射(290~800nmの範囲で  $609$  及び  $612\text{W/m}^2$ ) 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  $0.996\text{mg/L}$  及び  $0.944\text{mg/L}$  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)

D 標識体を底質相の共存下、非滅菌自然水に  $700\text{g a.i./ha}$  (試験系として  $460\mu\text{g a.i./2L}$ ) 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%であった。一方、底質相中放

射能濃度は、103 日後に 80.3%で最大となり、120 日後には 51.2%であった。物質収支損失は 120 日後に 26.8%であり、主に CO<sub>2</sub>の生成によるものと思われる。

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%及び 26.5%、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%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る。(参照 17)

## 5. 作物残留試験

ぶどう、いちご、トマト、なす、きゅうり、たまねぎ、小豆、いんげん、りんご、なし及びおうとうを用いて、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ている。その結果は表1のとおりであり、最高値は、最終散布後1日目に収穫したいちごの 7.39ppmであったが、3日目、7日目にはそれぞれ7.00ppm、4.46ppmと減衰した。(参照18～19)

表 1 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g a.i./ha)	回数 (回)	PHI 経過日数 (日)	残留値(ppm)	
						最高値	平均値
ぶどう (大粒種) 2000年	2	DF	1410~1880	3	7	5.20	3.86
					14	4.19	3.37
					21	3.85	3.03
いちご 2000年	2	DF	735.6~1175	3	1	7.39	4.28
					3	7.00	3.80
					7	4.46	2.23
トマト 2000年	2	DF	940	3	1	1.09	0.85
					3	0.561	0.51
					7	0.656	0.54
なす 2000年	2	DF	860.1~940	3	1	0.940	0.69
					3	0.647	0.46
					7	0.363	0.22
きゅうり 2000年	2	DF	940~1175	3	1	2.13	1.25
					3	1.06	0.73
					7	0.53	0.35
たまねぎ 2000年	2	DF	705	3	1	0.070	0.023
					7	0.036	0.012
					14	0.007	0.0053
小豆 (乾燥小実) 2000年	2	DF	705	3	7	0.138	0.123
					14	0.078	0.072
					20	0.064	0.056
いんげん (乾燥小実) 2000年	2	DF	705	3	7	0.402	0.19
					14	0.551	0.32
					21	0.685	0.41

いんげん (乾燥小実) 2002年	2	DF	705	2	21	0.446	0.36
					28	0.455	0.36
					35	0.288	0.23
					45	0.138	0.10
りんご 2000年	2	SE	408~425	3	1	0.579	0.40
					7	0.530	0.41
					14	0.409	0.30
なし 2000年	2	SE	204~272	3	1	0.569	0.45
					7	0.403	0.32
					14	0.459	0.34
おうとう 2000年	2	SE	340	3	1	1.32	0.84
					3	1.31	0.80
					7	0.83	0.61

注) a.i.: 有効成分量、PHI: 最終使用-収穫間隔日数、

DF: ドライフロアブル、SE: SE 剤 (懸濁剤と乳濁剤が一つの製剤に含まれるもの)

- ・一部に検出限界以下 (<0.01) を含むデータの平均値は 0.01 として計算した。

上記の作物残留試験成績に基づき、国内で栽培される農産物から摂取されるボスカリドの推定摂取量を表 2 に示した。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 2 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
ぶどう	3.86	5.8	22.4	4.4	17.0	1.6	6.2	3.8	14.7
いちご	4.28	0.3	1.3	0.4	1.7	0.1	0.4	0.3	1.3
トマト	0.85	24.3	20.7	16.9	14.4	24.5	20.8	18.9	16.1
なす	0.69	4	2.8	0.9	0.6	3.3	2.3	5.7	3.9
きゅうり	1.25	16.3	20.4	8.2	10.3	10.1	12.6	16.6	20.8
たまねぎ	0.023	30.3	0.7	18.5	0.4	33.1	0.8	22.6	0.5
小豆	0.123	1.4	0.6	0.5	0.2	0.1	0.0	2.7	1.1
いんげん	0.41								
りんご	0.41	35.3	14.5	36.2	14.8	30	12.3	35.6	14.6
なし	0.45	5.1	2.3	4.4	2.0	5.3	2.4	5.1	2.3
おうとう	0.84	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
合計			85.6		61.5		57.9		75.4

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものを  
用いた (参照 表 1)。

- ・「ff」: 平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 20~22) の結果に基づく農産物摂取量 ( $\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )
- ・「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 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

・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。

## 6. 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）が実施されている。その結果は表3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23）

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
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 a.i./ha	約110日

注) DF：ドライフロアブル

## 7. 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LD<sub>50</sub>はラット及びマウスの雌雄で>5,000mg/kg体重、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2,000mg/kg体重、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で>6.7mg/Lであった。（参照24～27）

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LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2000mg/kgであった。（参照28）

### (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, 2000mg/kg体重）投与による急性神経毒性試験を実施した。

2000mg/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2000mg/kg体重、雌で1000mg/kg体重、神経毒性の無毒性量は雌雄で2000mg/kg体重であると考えられる。（参照29）

## 8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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30～31）

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) を実施した。皮膚感作性は認められなかった。(参照 32)

## 9. 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, 15000ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

15000ppm 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、雌でプロトロンビン時間の短縮、血中総蛋白、グロブリン及び総コレステロールの増加が、5000ppm 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 $\gamma$ -GTP<sup>2</sup>の増加、甲状腺比重量の増加が、2000ppm 以上の投与群の雄で血中 $\gamma$ -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。

本試験での無毒性量は雌雄で 500ppm (雄 : 34mg/kg 体重/日、雌 : 40mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 33)

### (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, 8000ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

8000ppm 投与群の雌で血中トリグリセリドの減少が、4000ppm 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、1000ppm 以上投与群の雌雄で肝実重量 (1000ppm 投与群の雌を除く) 及び比重量の増加が認められた。

本試験での無毒性量は、雌雄で 150ppm (雄 29mg/kg 体重/日、雌 : 42mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 34)

### (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, 25000ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

25000ppm 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、2500ppm 以上の投与群の雌雄で淡褐色便、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。

本試験での無毒性量は雌雄で 250ppm (雄 : 7.6mg/kg 体重/日、雌 : 8.1mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 35、36)

<sup>2</sup> 検査値等の略称は別紙 2 のとおり (以下同じ)

#### (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, 15000ppm)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15000ppm(雄:1050.0mg/kg体重/日、雌:1272.5mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照37)

### 10. 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, 20000ppm)投与による12ヶ月間慢性毒性試験を実施した。

20000ppm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、2000ppm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。

本試験での無毒性量は雌雄で800ppm(雄:21.8mg/kg体重/日、雌:22.1mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照38)

#### (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, 15000ppm(15000ppm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 $\gamma$ -GTPの増加、肝比重量の増加が、500ppm以上の投与群の雄で血中 $\gamma$ -GTPの増加、雌で血中総コレステロールの増加、プロト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る。

本試験における無毒性量は雌雄で100ppm(雄:4.4mg/kg体重/日、雌:5.9mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照39、36)

#### (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, 15000ppm(15000ppm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る。

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る。

本試験における無毒性量は、雄で100ppm（4.6mg/kg体重/日）、雌で500ppm（29.7mg/kg体重/日）であると考えられる。（参照40、36）

#### （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, 8000ppm）投与による18ヶ月間発がん性試験を実施した。

8000ppm 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、2000ppm 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、400ppm 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、80ppm 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。

80ppm 以上投与群の雄及び8000ppm 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る。また、400ppm 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る。

本試験における無毒性量は、雄で80ppm（13mg/kg体重/日）、雌で400ppm（90mg/kg体重/日）であるとしている。発がん性は認められない。（参照41、36）

## 11. 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, 10000ppm）投与による2世代繁殖試験を実施した。

親動物では 10000ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加 (F0 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 (F0)、着床後胚死亡率の増加 (F1) が、1000ppm 以上投与群の雌雄で脾実重量及び比重量の減少 (F0 雌を除く)、小葉中心性肝細胞肥大、雄で小葉中心性肝細胞脂肪変性 (F1) が認められた。児動物では 10000ppm 投与群の雌雄で体重減少 (F1)、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、1000ppm 以上投与群の雌雄で体重減少 (F2) が、雄で脾実重量の減少 (F2) が、100ppm 以上投与群の雌雄で胸腺実重量 (F2 雄) 及び胸腺比重量 (F2 (100ppm 投与群のみ)) の減少が認められた。

F0 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る。

また、1000ppm 以上投与群の親動物及び 100ppm 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る。

本試験の無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 100ppm (F0 雄 : 10.1mg/kg 体重/日、F0 雌 : 10.7 mg/kg 体重/日、F1 雄 : 12.3 mg/kg 体重/日、F1 雌 : 12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 42)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠 Wistar ラット (一群雌 25 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 100, 300, 1000mg/kg 体重/日) 投与 (妊娠 6~19 日まで 14 日間) 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 1000mg/kg 体重投与群で胸椎体不完全骨化が、300mg/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る。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 43)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

母動物では 1000mg/kg 体重投与群で流産/早産、体重減少、摂餌量減少が、300mg/kg 体重以上投与群で流産が認められた。胎児では 1000mg/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る。

本試験の無毒性量は母動物で 100mg/kg 体重/日、胎児で 1000mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 44)