

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考える。

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 ヲ月間発がん性試験（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 ヲ月間発がん性試験（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 ・ 肝変異細胞巢 ・ 肝細胞核分裂増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 肝変異細胞巢 ・ 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巢の発生頻度が表 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巢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-ヒドロオキシラーゼ及び 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、

28 及び 60 日後に各 10 匹をと殺し、過酸化脂質と抗酸化物質の測定が実施された。

チアメトキサムの 2,500 または 5,000 ppm の用量での 60 日間投与により、GSH 濃度増加が認められた。過酸化物質である総 8-イソプロスタン F_{2a} 濃度、マロンジアルデヒド濃度及び抗酸化物質である α -トコフェロール濃度には変化は見られなかった。

チアメトキサムを雄マウスに 2,500 ppm 又は 5,000 ppm で 60 日間投与しても、肝臓において酸化ストレスの影響を示唆する変化は認められなかった。(参照 64)

(2) ラットの精子に対する検討

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において 10 ppm 以上の投与群で精子運動性の低下が観察されたことから、精子への影響について再評価した。SD ラット（一群雄 30 匹）を用いて、10 週間混餌（原体：0、10、30、1,000 及び 2,500 ppm（0、0.64、1.97、65.3 及び 165 mg/kg 体重/日に相当）] 投与し、ラットの精子に対する検討試験が実施された。

2,500 ppm 投与群で摂餌量減少、精巣比重量（左右）及び精巣上体尾部（右）比重量増加が認められた。精子の運動性、形態及び数のいずれもラットにおける正常値の範囲内にあった。

2,500 ppm まで精子に対する影響は認められなかった。(参照 65)

(3) ラットにおける免疫毒性試験（胸腺への影響）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において 30 ppm 以上投与群の F₁ 雌に胸腺重量の低下が観察されたことから、胸腺に及ぼす影響について免疫学的に検討した。SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いて、P 雄に 4 週間、P 雌に 12 週間、F₁ 雌雄に 8 週間にわたり混餌（原体：0、30、1,000 及び 2,500 ppm：表 25 参照）投与し、ラット F₁ における免疫毒性試験（胸腺への影響）が実施された。

表 25 精子に対する検討試験（ラット）投与量一覧（mg/kg 体重/日）

		30 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
P 世代	雄	2.08	73.1	175
	雌	3.21	106	260
F ₁ 世代	雄	3.44	116	295
	雌	3.28	108	260

ラット F₁ 胸腺に及ぼす影響を検討した結果、影響は認められなかった。(参照 66)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「チアメトキサム」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施され、血液中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 C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は単回経口投与群で 5~9 時間、静脈内投与群で 2~3 時間であった。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 時間であり、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。主な排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間以内に 77.4~95.2% TAR が尿に、2.4~6.2% TAR が糞中に排泄された。主要代謝物は B であり、尿からは 5.1~13.1% TAR、胆汁中から 0.2% TAR 検出された。主要代謝経路は、オキサジアジン環の開裂、グアニジン構造からの脱ニトロ化、グアニジン構造の加水分解、*N*-脱メチル化、グルタチオン抱合及び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。

とうもろこし、水稻及びなしを用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物は、B であった。

土壌中運命試験が実施され、土壌中における推定半減期は好氣的湛水条件下の水相で 3.32~3.35 日、土壌相で 39.2~46.6 日、好氣的条件下で 254~353 日、嫌氣的条件下で 23.5~24.2 日であった。

加水分解及び水中光分解試験が実施され、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、また、光照射により急速に分解した。主要分解物は加水分解試験では F、N 及び Q、水中光分解試験で W であった。

チアメトキサム及び分解物 B 及び 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、チアメトキサムの推定半減期は、容器内試験では約 10~89 日、圃場試験では約 1~48 日であり、分解物 B 及び C を含めた推定半減期は、容器内試験で約 35~144 日、圃場試験で約 1~50 日であった。

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、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の 1.42 mg/kg (チアメトキサムの 35%程度) であった。

急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で $1,560 \text{ mg/kg}$ 体重、マウスの雄で 783 mg/kg 体重、雌で 964 mg/kg 体重であった。経皮 LD_{50} はラットの雌雄で $2,000 \text{ mg/kg}$ 体重超、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 3.72 mg/L 超であった。代謝物 B の急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で $2,000 \text{ mg/kg}$ 体重超であった。

急性神経毒性試験で得られた神経毒性に関する無毒性量は、ラットで 100 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 17.6 mg/kg 体重/日、イヌで 8.23 mg/kg 体重/日であった。

亜急性神経毒性試験で得られた神経毒性に関する無毒性量は、ラットで 95.4 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はイヌで 4.05 mg/kg 体重/日、ラットで 21.0 mg/kg 体重/日、マウスで 2.63 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた発がん性試験では、肝変異細胞巣、肝細胞腺腫や肝細胞癌など肝臓への影響が認められた。肝酵素誘導試験において、チアメトキサムの投与により、生体異物代謝酵素が中程度に誘導された。チアメトキサム投与により細胞分裂促進作用による肝細胞腫瘍が誘発されたものと考えられるが、持続的な細胞増殖活性の亢進であり、単細胞壊死や炎症性細胞浸潤が高頻度に観察されているので、チアメトキサムは細胞傷害作用も有すると考えられた。これらのことから、チアメトキサムの肝腫瘍の発生メカニズムは、細胞障害による二次的な細胞増殖の結果生じたプロモーション作用によるものと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物で 1.84 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 200 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス及びラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞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細胞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、試験結果は全て陰性であったので、チアメトキサムに遺伝毒性はないものと考えられた。また、代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したところ、試験結果は陰性であった。

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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチアメトキサム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 26 に示されている。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ⁵
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：17.6 雌：92.5	雄：84.9 雌：182	雄：体重増加抑制等 雌：肝リンパ球組織球浸潤等
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：95.4 雌：216	雄：- 雌：-	毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：21.0 雌：50.3	雄：63.0 雌：155	雄：慢性腎症増加等 雌：Lym 減少等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物・児動物： P 雄：1.84 P 雌：2.37 F ₁ 雄：2.07 F ₁ 雌：2.63	親動物・児動物： P 雄：63.3 P 雌：76.2 F ₁ 雄：68.9 F ₁ 雌：88.2	親動物：尿細管硝子滴沈着増加 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：30 児動物：200	母動物：30 児動物：750	母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少等 (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間発がん性試験	雄：2.63 雌：3.68	雄：63.8 雌：87.6	雌雄：肝細胞腺腫増加等
ウサギ	発生毒性試験	母動物：15 胎児：50	母動物：50 胎児：150	母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：8.23 雌：9.27	雄：32.0 雌：33.9	雄：Glu 増加等 雌：PT 延長等
	1 年間慢性毒性試験	雄：4.05 雌：4.49	雄：21.0 雌：24.6	雌雄：BUN 増加等

-：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 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。

ADI 0.018 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) 1.84 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

⁵：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	<i>N</i> (2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)- <i>N</i> ² メチル- <i>N</i> ² ニトロ-グアニジン (クロチアニジン)
C	3-(2-クロロ-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 デンアミン
E	<i>N</i> (2-クロロ-チアゾール-5-イルメチル)- <i>N</i> ² メチル-グアニジン
F	3-(2-クロロ-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-オン
G	1-(2-クロロ-チアゾール-5-イルメチル)-3-メチル-ウレア
M	<i>N</i> (2-クロロ-チアゾール-5-イルメチル)- <i>N</i> ² ニトロ-グアニジン
N	1-(2-クロロ-チアゾール-5-イルメチル)-3-ニトロ-ウレア
O	(2-クロロ-チアゾール-5-イルメチル)-ウレア
Q	(2-クロロ-チアゾール-5-イル)-メチルアミン
U	ニトロ-(3-メチル-[1,3,5]オキサジアジナン-4-イリデン)-アミン
W	3-メチル-[1,3,5]オキサジアジナン-4-イリデン-アミン