

試験終了時の各緩衝液中の残留放射能は、50℃の条件下では100~101%TAR、25℃の条件下では99.4~99.5%TARであった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど加水分解されなかったことから、推定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)

pH 5 の滅菌緩衝液 (酢酸) 及び非滅菌自然水 (池水、ドイツ、pH 8.1) に [pyr-<sup>14</sup>C]ボスカリドをそれぞれ約 3 及び 2.33 mg/L となるように添加し、22±1℃で 15 及び 8 日間、キセノン光 (光強度: 3 mW/cm<sup>2</sup>、測定波長: 315~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時の各緩衝液中での残留放射能は、滅菌緩衝液中では 94.4%TAR、非滅菌自然水中では 94.4%TAR であった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど水中光分解されなかったことから、推定半減期は算出されなかった。(参照 14、15)

## (3) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)

滅菌蒸留水及び自然水 (河川水、神奈川、pH 6.62) に非標識ボスカリドを約 1 mg/L となるように添加し、24.6~24.8 及び 24.9~26.6℃で 120 時間キセノン光 (光強度 滅菌蒸留水: 609 W/m<sup>2</sup>、滅菌自然水: 612 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時の各緩衝液中での残留放射能濃度は、滅菌蒸留水中では 0.996 mg/L、滅菌自然水中では 0.944 mg/L であった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど水中光分解されなかったため、推定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)

底質相共存下の非滅菌自然水 (池水、ドイツ、pH 8.8) に [bip-<sup>14</sup>C]ボスカリドを 700 g ai/ha (試験系として 230 µg ai/L) となるように添加し、自然光暴露下で 120 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

水相中放射能濃度は経時的に減少し、120 日後には 22.0%TAR となった。一方、底質相中放射能濃度は 103 日後に 80.3%TAR で最大となり、120 日後には 51.2%TAR に減少した。物質収支損失は 120 日後に 26.8%TAR であり、主に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成によるものと考えられた。

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%TAR、同定された分解物は水相中で W が最大 9.42%TAR 検出された。

ボスカリドの水中光分解経路として、W 及び未知分解物への分解、無機化等が起こると考えられた。(参照 17)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、砂丘未熟土・砂土（宮崎）及び洪積土・埴土（石川）を用いた土壌残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 20）

表 7 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度*	推定半減期（日）	
			ボスカリド	
容器内試験	火山灰土・軽埴土	1.40 mg/kg	約 270	
	砂丘未熟土・砂土		約 170	
	火山灰土・軽埴土	2.80 mg/kg	約 285	
	洪積土・埴土		約 160	
圃場試験	火山灰土・軽埴土	1.41 kg ai/ha	約 30	
	砂丘未熟土・砂土		約 110	

\*：容器試験で純品、圃場試験で 50%ドライフロアブル剤を使用。

## 6. 作物残留試験

野菜、果実及び豆類を用いて、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た。

国内での適用作物については別紙3に、今回インポートトレランス申請されている作物（セルリー及び大麦）については別紙4に示されている。国内で栽培される農産物の最高値は、温州みかんの果皮を除くと最終散布14日後に収穫した非結球レタス（サラダ菜）の9.98 mg/kgであった。

海外で栽培されている農産物の最高値は、最終散布日に収穫したセルリーの19.65 mg/kgであった。（参照19、20、60、61、72、75）

別紙 3 の作物残留試験の分析値に基づき、食品から摂取されるボスカリドの推定摂取量は表 8 に示されている。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、すべ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 8 食品中より摂取されるボスカリドの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

作物名	残留値 (ppm)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
小豆	0.123	1.4	0.50	0.5	0.18	0.1	0.04	2.7	0.97
いんげん	0.36								

キャベツ	0.64	22.8	14.59	9.8	6.27	22.9	14.66	19.9	12.74
レタス	0.91	6.1	5.55	2.5	2.28	6.4	5.82	4.2	3.82
たまねぎ	0.02	30.3	0.61	18.5	0.37	33.1	0.66	22.6	0.45
トマト	0.84	24.3	52.2	16.9	36.3	24.5	52.7	18.9	40.6
ミニトマト	2.15								
ピーマン	2.54	4.4	11.18	2.0	5.08	1.9	4.83	3.7	9.40
なす	0.69	4.0	2.76	0.9	0.62	3.3	2.28	5.7	3.93
きゅうり	1.25	16.3	20.38	8.2	10.25	10.1	12.63	16.6	20.75
すいか	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
ミカン	0.14	41.6	5.82	35.4	4.96	45.8	6.41	42.6	5.96
夏みかん	2.81	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28
小粒かんきつ	2.52	0.4	1.01	0.1	0.25	0.1	0.25	0.6	1.51
りんご	0.40	35.3	14.12	36.2	14.48	30.0	12.00	35.6	14.24
なし	0.45	5.1	2.30	4.4	1.98	5.3	2.39	5.1	2.30
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.01	4.0	0.08	0.1	0.00
ネクタリン	0.58	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
おうとう	0.84	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
いちご	4.28	0.3	1.28	0.4	1.71	0.1	0.4	0.3	1.28
ぶどう	3.86	5.8	22.39	4.4	16.98	1.6	6.18	3.8	14.67
かき	0.19	31.4	5.97	8	1.52	21.5	4.09	49.6	9.42
うめ	1.05	3.9	4.10	5.9	6.20	1.4	1.47	1.7	1.79
かぼちゃ	0.29	9.4	2.73	5.8	1.68	6.9	2.00	11.5	3.34
非結球レタス (サラダ菜)	9.98	6.1	60.9	2.5	25.0	6.4	63.9	4.2	41.9
非結球レタス (リーフレタス)									
にんじん	0.13	24.6	3.20	16.3	2.12	25.1	3.26	22.3	2.90
ししとう	6.65	0.2	1.33	0.1	0.67	0.1	0.67	0.3	2.00
さやえんどう (さや：花梗 を除く)	1.55	0.6	0.93	0.2	0.31	0.7	1.09	0.6	0.93
くきちしゃ	0.72	0.4	0.29	0.1	0.07	0.5	0.36	0.7	0.50
だいず (乾燥子実)	0.27	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
合計			234.53		139.68		198.56		195.90

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた。

- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査（参照 77~79）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたボスカリドの推定摂取量（ $\mu\text{g}$ /人/日）
- ・小豆及び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。

- ・トマトの値は、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・非結球レタスの値は、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・すもものデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

## 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。(参照21)

表9 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 3 匹	0、320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量低下。
	状態	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
	ヘキサフルオール 睡眠	ICR マウス	雄 8 匹	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長。
	体温	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
循環器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
消化器	炭末輸送 能	ICR マウス	雄 5 匹	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (腹腔内)	5,000	-	影響なし
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
腎臓 尿量、尿中 電解質濃 度、排泄量、 浸透圧、 pH、潜血、 たんぱく 質、ケトン 体、グルコ ース量	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし

- : 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ボスカリド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22~25）

表 10 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一般状態の悪化、呼吸困難等 死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 (全身)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		一般状態の悪化 死亡例なし
		>6.7	>6.7	

ボスカリドの代謝物 S を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 26）

表 11 急性毒性試験概要

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
代謝物 S	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

## (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、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立毛が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雄で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重、雌で 1,000 mg/kg 体重、神経毒性の無毒性量は、雌雄で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 27)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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。眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 28、29)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500、2,000、5,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	34	137	347	1,060
	雌	8	40	159	395	1,230

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、2,000 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、5,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (34 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (159 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 13 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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ TP、Glob 及び T. Chol 増加</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ カルシウム、TP 及び Alb 増加</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞び慢性過形成</li> </ul>	2,000 ppm 以下毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

(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、1,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	197	788	1,520
	雌	42	277	1,180	2,210

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm (29 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (277 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		・ TG 減少
4,000 ppm 以上	・ TP、Alb 及び Glob 減少 ・ 肝細胞脂肪化	・ ALT 上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

(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、2,500 及び 25,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	2,500 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	78.1	729
	雌	8.1	81.7	825

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で淡褐色便、軟便等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：7.6 mg/kg 体重/日、雌：8.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

表 17 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
25,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP 増加、カルシウム増加及び 血中塩素減少 ・ 肝比重量増加、腎比重量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ RBC 及び Hb 減少 ・ APTT 延長 ・ 甲状腺比重量増加
2,500 ppm 以上	・ 肝絶対重量増加 ・ 淡褐色便、軟便 ・ TG 及び PLT 増加	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 淡褐色便、軟便 ・ TG 増加 ・ ALP 増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし



#### (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、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 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。

表 18 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		150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	103	1,050
	雌	12.7	125	1,270

本試験において、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：1,050 mg/kg 体重/日、雌：1,270 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 34）

#### 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 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	21.8	57.4	544
	雌	5.8	22.1	58.3	593

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で甲状腺比重量増加等、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：21.8 mg/kg 体重/日、雌：22.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 20 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・淡褐色軟便</li> <li>・血中クロール減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・淡褐色軟便</li> <li>・血中クロール減少</li> <li>・ALP 増加及び ALT 減少</li> <li>・TP、Glob 及び T. Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 増加及び ALP 増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験（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、2,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.4	21.9	110
	雌	5.9	30.0	150

各投与群で認められた毒性所見は表 22 で認められている。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で GGT 増加、雌で T. Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm（雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36、55）

（小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序に関しては [14. (1)] を参照）

表 22 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成</li> <li>・Alb 及び T. Chol 増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成</li> <li>・Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・GGT 増加</li> </ul>

	・好酸性肝細胞小増殖巣	・肝比重量増加
500 ppm 以上	・GGT 増加	・T. Chol 増加、PT 時間短縮
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間発がん性試験 (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、2,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	23.0	116
	雌	6.0	29.7	156

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、甲状腺ろ胞細胞で認められた病変は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、2,500 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向、雄で甲状腺ろ胞細胞の限局性過形成及びび慢性肥大の増加が認められた。本試験における甲状腺への影響は、[14. (2)] で実施された試験結果より、ボスカリド投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T<sub>4</sub> をグルクロン酸抱合して排出することにより、血中 T<sub>4</sub> 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た。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で好酸性肝細胞小増殖巣等、2,500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (4.6 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (29.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、55)

(小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序に関しては [14. (1)]、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては [14. (2)] 及び [14. (3)] を参照)

表 24 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大</li> <li>・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成、甲状腺比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向</li> </ul>
500 ppm 以上	・好酸性肝細胞小増殖巣	500 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 25 甲状腺ろ胞細胞で認められた病変

性別	雄					雌				
	0	100	500	2,500	背景データ	0	100	500	2,500	背景データ
ろ胞細胞腺腫	0/50	0/50	1/50	4/50	平均 1.0% (範囲 0~6%)	0/50	1/50	0/50	3/50	平均 0.7% (範囲 0~10%)
ろ胞細胞腺癌	1/50	0/50	0/50	0/50	平均 0.6% (範囲 0~12%)	0/50	0/50	0/50	0/50	平均 0.8% (範囲 0~10%)
び慢性ろ胞細胞肥大	2/50	5/50	6/50	↑ 22/50		2/50	0/50	0/50	4/50	
限局性ろ胞細胞過形成	1/50	1/50	1/50	↑ 9/50		2/50	2/50	1/50	7/50	

↑ ↓ : p<0.01 (Fisher の直接確立計算法)

#### (4) 18カ月間発がん性試験（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、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	65	331	1,350
	雌	18	90	443	1,800

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、2,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 80

ppm (13 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (90 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 38、55)

表 27 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉周辺性肝細胞肥大</li> <li>・副腎皮質の限局性萎縮の減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝卵円形細胞増殖</li> </ul>
2,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉周辺性肝細胞肥大</li> </ul>
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	400 ppm 以下毒性所見なし
80 ppm	毒性所見なし	

## 1 2. 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、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験を実施した。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) における平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
P 世代	雄	10.1	101	1,040
	雌	10.7	107	1,060
F <sub>1</sub> 世代	雄	12.3	124	1,300
	雌	12.5	125	1,300

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の親動物及び 100 ppm 以上投与群の児動物で認められた脾及び胸腺重量減少は、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、免疫毒性試験 [14. (4)] において免疫系への影響が認められなかったことから、本変化は偶発的また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た。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が、児動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で低体重、10,000 ppm 投与群の雌で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 100 ppm (P 雄 : 10.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 10.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 12.3

mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：12.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 100 ppm (F<sub>1</sub> 雄：12.3 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (F<sub>1</sub> 雌：125 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 39)  
(免疫毒性試験に関しては[14. (4)]を参照)

表 29 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm		・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞脂肪変性	・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・低体重	・低体重	・生存率低下	・低体重 ・生存率低下
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・低体重	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm			毒性所見なし	

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物、胎児ともに投与に関連した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 40)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重投与群で早産、体重増加抑制及び摂餌量減少、300 mg/kg 体重以上投与群で流産が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100

mg/kg 体重/日、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 41)

### 13. 遺伝毒性試験

ボスカリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、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培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 30 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42、44~46)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)  <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1~50 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79)	20~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	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 (CHO)	3~500 µg/mL (-S9) 10~1,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス雄 5 匹	500、1,000、2,000 (24 時間間隔、2 回腹腔内 投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ボスカリドの代謝物 T の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 31 に示されており、陰性であったので、代謝物 T に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47)

表 31 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	投与量	結果
代謝物 T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	4~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の毒性試験

##### (1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ラットの 2 年間慢性毒性試験[11. (2)]及び 2 年間発がん性試験[11. (3)]において認められた小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序を解明するために、Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 32 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm	
		生化学的検査用	病理学的検査用
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,507	1,405
	雌	1,494	1,556

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加、P450 含量増加及び小葉中心帯肝細胞滑面小胞体増加、同群の雄で過酸化脂質の増加が認められた。EROD 及び PROD に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ボスカリド投与により EROD 及び PROD を基質としない P450 の誘導が認められると考えられるが、これらの変化は肝細胞の解毒反応を示すもので適応性反応と考えられた。(参照 48)

##### (2) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①

ラットの 2 年間発がん性試験[11. (3)]において認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成等の発生頻度が増加した。これらの発生機序を解明するためにラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①及び②の試験が実施された。



Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与し、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導が検討された。

表 33 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①  
の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	957
	雌	1,200

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で  $T_3$  減少、TSH 増加、肝重量増加及び第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBI-GT) 活性上昇、同群の雄で  $T_4$  減少が認められた。(参照 49)

(3) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0、500、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②が実施された。

表 34 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②  
の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	117	249
	雌	34.6	142	355

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加及び甲状腺比重量増加、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で第一相薬物代謝酵素活性 (EROD、PROD 及び BROD) 上昇、同群の雄で  $T_4$  減少 (有意差なし)、TSH 増加、同群の雌で甲状腺絶対重量増加、500 ppm 以上投与群の雌雄で第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBI-GT) 活性上昇、同群の雄で肝比重量増加が認められた。

ボスカリドの投与により、ラット体内において甲状腺ホルモンの恒常性を軽度に障害し、肝ミクロソーム酵素系の活性を上昇させることが認められた。(参照 50)

#### (4) ラットを用いた免疫毒性試験

ラットを用いた2世代繁殖試験[12. (1)]において、脾及び胸腺重量減少が認められた。本所見と関連した免疫毒性の有無を明らかにするために、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた 28 日間混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による免疫毒性試験が実施された。

表 35 ラットを用いた免疫毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.78	76.3	769

本試験において、脾及び胸腺重量ならびに細胞数、リンパ球サブセットの解析成績及び抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価等の免疫系への影響を示す指標には、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

免疫系への影響は認められなかった。(参照 51)