

### (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, 25000 ppm (雄: 0, 7.6, 78.1, 729、雌: 0, 8.1, 81.7, 825 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 90 日間亜急性毒性試験を実施した。

25000 ppm 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、2500 ppm 以上の投与群の雌雄で肝実重量の増加、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。

本試験において 2500 ppm 投与群の雌雄で肝実重量の増加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)

### (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, 15000 ppm (雄: 0, 10.5, 103, 1050、雌: 0, 12.7, 125, 1270 mg/kg 体重/日に相当)) 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 15000 ppm (雄: 1050 mg/kg 体重/日、雌: 1270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

## 11. 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, 20000 ppm (雄: 0, 5.5, 21.8, 57.4, 544、雌: 0, 5.8, 22.1, 58.3, 593 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 12 ヶ月間慢性毒性試験を実施した。

20000 ppm 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、2000 ppm 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。

本試験において 2000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺あるいは肝比重量の増加等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)

### (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, 15000 ppm (雄: 0, 4.4, 21.9, 110、雌: 0, 5.9, 30.0, 150 mg/kg 体重/日に相当、15000 ppm 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、プロトンピ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た。

本試験において 500 ppm 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等が認められたことから、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）

### (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, 15000 ppm（雄：0, 4.6, 23.0, 116, 雌：6.0, 29.7, 156 mg/kg 体重/日に相当、15000 ppm 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た。

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た。

本試験において 500 ppm 投与群の雄で好酸性肝細胞小増殖巣等、2500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、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）

(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, 8000 ppm(雄 : 0, 13, 65, 331, 1350、雌 : 18, 90, 443, 1800 mg/kg 体重/日に相当)) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験を実施した。

8000 ppm 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、2000 ppm 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、400 ppm 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、80 ppm 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。

80 ppm 以上投与群の雄及び 8000 ppm 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た。また、400 ppm 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た。

本試験において 400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、2000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加等が認められたことから、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)

12. 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, 10000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験を実施した。

表 8 2世代繁殖試験 (ラット) 投与量一覧における平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

| 投与群               |   | 100 ppm | 1000 ppm | 10000ppm |
|-------------------|---|---------|----------|----------|
| P 世代              | 雄 | 10.1    | 101      | 1040     |
|                   | 雌 | 10.7    | 107      | 1060     |
| F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 12.3    | 124      | 1300     |
|                   | 雌 | 12.5    | 125      | 1300     |

\*雌は生育時の平均検体摂取量

親動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加 (P 雄を除く)、雄で体重増加抑制 (F<sub>1</sub>)、運動精子率の減少 (F<sub>1</sub>)、雌で着床数の減少 (P)、着床後胚死亡率の増加 (F<sub>1</sub>)、雄で小葉中心性肝細胞脂肪変性 (F<sub>1</sub>) が、1000 ppm 以上投与群の雌雄で脾実重量及び比重量の減少 (P 雌を除く)、小葉中心性肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) が認められた。児動物では 10000 ppm 投与群の雌雄で体重減少 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 雌)、出産児数の減少 (F<sub>1</sub>)、生存率の低下 (F<sub>2</sub>) が、雄で脾比重量の減少 (F<sub>2</sub>) が、雌で胸腺 (F<sub>1</sub>) 及び脾 (F<sub>2</sub>) 実重量の減

少が、1000 ppm 以上投与群の雄で体重減少 (F<sub>2</sub>)、脾実重量の減少 (F<sub>2</sub>) が、100 ppm 以上投与群の雌雄で胸腺実重量 (F<sub>2</sub> 雄) 及び胸腺比重量 (F<sub>2</sub> (100 ppm 投与群のみ)) の減少が認められた。

P 親動物で認められた着床数の減少、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 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た。

また、1000 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た。

本試験において、雌雄の親動物の 1000 ppm 以上の投与群において、小葉中心性肝細胞肥大が、児動物で体重減少が雄の 1000 ppm、雌の 10000 ppm 以上投与群で認められたため、無毒性量は雌雄の親動物及び雄児動物で 100 ppm (P 雄 : 10.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 12.3 mg/kg 体重/日)、雌児動物で 1000 ppm (P 雌 : 107 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 125 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

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

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 1000 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 日まで 22 日間、強制経口 (原体 : 0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験を実施した。

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

本試験において 300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産が認められたため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 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、試験結果は全て陰性であった (表 9)。

ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42~46)

表 9 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>S. typhimurium</i><br>TA100, TA98, TA1535,<br>TA1537 株,<br><i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 20~5500 $\mu$ g/7° レート<br>(+/-S9)                  | 陰性 |
|                 | 不定期 DNA 合成試験 | ラット初代培養肝細胞   | 1~50 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/mL (-S9)<br>10~1000 $\mu$ g/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験         | NMRI マウス雄 5 匹  | 500, 1000, 2000 (24 時間<br>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

代謝物 F49 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 10)。(参照 47)

表 10 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

| 被験物質    | 試験       | 対象  | 投与量                              | 結果 |
|---------|----------|---|----------------------------------|----|
| 代謝物 F49 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>TA100, TA98,<br>TA1535, TA1537 株<br><i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 4~5000 $\mu$ g/7° レート<br>(+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 14. 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

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた 14 日間混餌 (原体 : 0, 15000ppm) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験を実施した。

15000ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加、シトクロム P450 含量の増加、小葉中心帯

肝細胞滑面小胞体の増加、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。

これらの結果から、ボスカリド投与によりエトキシレゾルフィン及びペントキシレゾルフィンを基質としないシトクロム 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

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 28 日間混餌 (原体: 0, 15000ppm) 投与による甲状腺ホルモン・肝薬物代謝酵素誘導試験を実施した。

15000ppm 投与群の雌雄で T3 濃度の減少、TSH 濃度の増加、肝重量の増加、第 II 相薬物代謝酵素活性 (pNP-GT、MUF-GT、HOBI-GT) の増加、雄で T4 濃度の減少が認められた。(参照 49)

また、Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた 28 日間混餌 (原体: 0, 500, 2000, 5000ppm) 投与による甲状腺ホルモン・肝薬物酵素誘導試験を実施した。

5000ppm 投与群の雌で肝比重量の増加、甲状腺比重量の増加、2000ppm 以上投与群の雌雄で第 I 相薬物代謝酵素活性 (EROD、PROD、BROD) の増加、雄で T4 濃度の減少 (有意差なし)、TSH 濃度の増加、雌で甲状腺実重量の増加、500ppm 以上投与群の雌雄で第 II 相薬物代謝酵素活性 (pNP-GT、MUF-GT、HOBI-GT) の増加が、雄で肝比重量の増加が認められた。(参照 50)

## (3) ラットを用いた免疫毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた 4 週間混餌 (原体: 0, 100, 1000, 10000ppm) 投与による免疫毒性試験を実施した。

胸腺・脾臓重量と細胞数、胸腺と脾臓のリンパ球サブセットの解析成績、抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価など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。

ボスカリドには免疫系への影響はないと考えられた。(参照 51)

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ボスカリド」の食品健康影響評価を実施した。

代謝試験は、ボスカリドのジフェニル環を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの(Bip-<sup>14</sup>C-ボスカリド)及びピリジン環3位を<sup>14</sup>Cで標識したもの(Pyr-<sup>14</sup>C-ボスカリド)を用いて実施された。

ラットを用いた動物体内運命試験を実施したところ、血漿中濃度は単回投与8時間後に最高値に達し、半減期は20.2~41.7時間であった。主な排泄経路は糞中であった。投与168時間後の組織内濃度は甲状腺、肝、骨髄、腎及び副腎において高濃度であった。投与48時間後の尿中ではボスカリドが投与量の0.16%以下、主要代謝物としてはF01、F02及びF48が検出された。糞中ではボスカリドが投与量の30.5~41.0% (Bip-<sup>14</sup>C-ボスカリド低用量群)、68.3~80.4% (Bip-<sup>14</sup>C-ボスカリド及びPyr-<sup>14</sup>C-ボスカリド高用量群)が検出され、主要代謝物ではF01、F06、F20及びF48が検出された。胆汁中ではボスカリドは検出されず、主要代謝物ではF02及びF05が検出された。主要代謝経路は、ビフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合、あるいはピリジン環クロロ基とグルタチオンのチオール基との置換であると考えられた。

レタス、ぶどう、いんげんまめを用いた植物体内運命試験の結果、レタス及びぶどうでは植物体内でほとんど代謝されないと考えられた。いんげんまめでは植物体内であまり代謝されないが、代謝される場合の主要代謝物はジフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂により生じるF47及びF62であった。

土壌中運命試験を実施したところ、土壌中半減期は好氣的条件下で108日、嫌氣的条件下で261~345日であった。土壌表層における光分解性は、半減期が135日と緩やかではあるが、光によって分解が促進すると考えられた。土壌吸着係数 $K_{oc}$ が670~1760を示し、ボスカリドは比較的土壌に吸着されやすいため、土壌に落下した場合、表層に留まると考えられた。

水中加水分解及び光分解試験を実施したところ、加水分解性は認められず、pH5の緩衝液、蒸留水、自然水中の光分解性は安定であった。一方、自然光による水/底質系試験では水相においてボスカリドは120日後に投与量の22%に減少し、主要代謝物はF64であった。

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を実施したところ、果皮を除く最高値は、最終散布後1日目に収穫したいちごの7.39 mg/kgであったが、3日目、7日目にはそれぞれ7.00 mg/kg、4.46 mg/kgと減衰した。

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)を実施したところ、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。

急性経口LD<sub>50</sub>はラット及びマウスの雌雄で5,000 mg/kg体重超、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2,000 mg/kg体重超、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で6.7 mg/L超であった。代謝物F49の急性経口LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2000 mg/kg体重超であった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験では、肝細胞肥大や好酸性肝細胞小増殖巣など肝臓への影響が認められた。肝酵素誘導試験を実施したところ、肝の解毒系の亢進に関連すると考えられる酵素誘導が認められた。

また、ラットを用いた各種試験(亜急性、慢性、発がん性)では、甲状腺ろ胞細胞腺腫

(有意差なし)のほか、甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成や甲状腺比重量の増加など甲状腺への影響が認められた。甲状腺への影響を検討するため甲状腺ホルモン・肝薬物代謝酵素誘導試験を実施したところ、本剤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系が亢進することにより血中T4濃度が減少し、次いで、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濃度が増加することが判明した。甲状腺の腫瘍性変化は、TSH濃度が増加し続ける用量で甲状腺が慢性的にTSHに暴露されることに起因すると考えられた。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に対する発がん性の機序は非遺伝毒性のものであり、したがって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た。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで29 mg/kg 体重/日、ラットで34 mg/kg 体重/日、イヌで7.6 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マウスで13 mg/kg 体重/日、ラットで4.4 mg/kg 体重/日、イヌで21.8 mg/kg 体重/日であった。

2世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで10.1 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で1000 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、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を実施したところ、試験結果は全て陰性であったことから、ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。また、代謝物F49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。

各種試験結果から暴露評価対象物質をボスカリド(本体のみ)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11に示されている。

表 11 各試験における無毒性量および最小毒性量

| 動物種 | 試験                 | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)  | 備考  |
|-----|--------------------|--|--|---|
| マウス | 90 日間亜急性<br>毒性試験   | 雄：29<br>雌：42   | 雄：197<br>雌：277   | 雌雄：肝比重量の増加等                                   |
|     | 18 ヶ月間発がん<br>性試験   | 雄：13<br>雌：90   | 雄：65<br>雌：443  | 雄：体重増加抑制等<br>雌：肝比重量増加等<br>(発がん性は認められない)       |
| ラット | 90 日間亜急性<br>毒性試験   | 雄：34<br>雌：159  | 雄：137<br>雌：395   | 雌雄： $\gamma$ -GTP の増加等                        |
|     | 90 日間亜急性<br>神経毒性試験 | 雄：1050<br>雌：1270   | 雄：-<br>雌：-   | (神経毒性は認められない)                                 |
|     | 24 ヶ月間慢性<br>毒性試験   | 雄：4.4<br>雌：5.9   | 雄：21.9<br>雌：30.0   | 雄：血中 $\gamma$ -GTP 増加<br>雌：血中総コレステロールの<br>増加等 |
|     | 24 ヶ月間発がん<br>性試験   | 雄：4.6<br>雌：29.7  | 雄：23.0<br>雌：156  | 雄：好酸性肝細胞小増殖巣等<br>雌：小葉中心性肝細胞肥大等                |
|     | 2 世代繁殖試<br>験       | 親動物・児動物：<br>P 雄：10.1<br>P 雌：10.7<br>F <sub>1</sub> 雄：12.3<br>F <sub>1</sub> 雌：12.5 | 親動物・児動物：<br>P 雄：101<br>P 雌：107<br>F <sub>1</sub> 雄：124<br>F <sub>1</sub> 雌：125 | 親動物及び児動物<br>雌雄：脾比重量増加等                        |
|     | 発生毒性試験             | 母動物：1000<br>胎児：1000  | 母動物：-<br>胎児：-  | (催奇形性は認められない)                                 |
| ウサギ | 発生毒性試験             | 母動物：100<br>胎児：1000   | 母動物：1000<br>胎児：-   | 母動物：流産等<br>(催奇形性は認められない)                      |
| イヌ  | 90 日間亜急性<br>毒性試験   | 雄：7.6<br>雌：8.1   | 雄：78.1<br>雌：81.7   | 雌雄：体重増加抑制等                                    |
|     | 12 ヶ月間慢性<br>毒性試験   | 雄：21.8<br>雌：22.1   | 雄：57.4<br>雌：58.3   | 雌雄：甲状腺比重量増加等                                  |

-：無毒性量又は最小毒性量は認められなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量 (ADI) を設定した。

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| ADI          | 0.044mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験          |
| (動物種)        | ラット             |
| (期間)         | 24 ヶ月           |
| (投与方法)       | 混餌投与            |
| (無毒性量)       | 4.4mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100             |

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 略称  | 化学名   |
|-----|---|
| F01 | 2-クロロ-N(4'-クロロ-5-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル)ニコチンアミド   |
| F02 | 4'-クロロ-6-[[[(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]ビフェニル-3-イルグリコピラノシドウロン酸   |
| F05 | [3-[[[(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ]カルボニル]-2-ピリジニル]システイン  |
| F06 | N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド   |
| F08 | N(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド  |
| F20 | 2-クロロ-N(4'-クロロ-?-ヒドロキシ-?-メチルスルファニルビフェニル-2-イル)ニコチンアミド  |
| F43 | N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-グルタチオニルニコチンアミド  |
| F46 | N <sup>5</sup> -(2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-[[[(5-(4-クロロフェニル)-4-[[[(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-6-ヒドロキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-イル)スルファニル]メチル]-2-オキソエチル)グルタミン |
| F47 | 2-クロロニコチン酸  |
| F48 | 3-[[[(4'-クロロ-ビフェニル-2-イル)-アミノ]カルボニル]-2-ピリジニル-1-チオヘキソピラノシドウロン酸  |
| F49 | N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシニコチンアミド  |
| F50 | 2-クロロ-N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-?-ヒドロキシニコチンアミド  |
| F62 | 4'-クロロフェニル-2-アミノベンゼン  |
| F64 | 4'-クロロ安息香酸  |

注) 結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「?」で示した。

<別紙2：検査値等略称>

| 略称            | 名称                       |
|---------------|--------------------------|
| ai            | 有効成分                     |
| ALP           | アルカリフォスファターゼ             |
| ALT           | アラニンアミノトランスフェラーゼ         |
| BROD          | ベンジルオキシレゾルフィン・O-デベンジラーゼ  |
| EROD          | エトキシレゾルフィン・O-デエチラーゼ      |
| ERR           | 抽出性残留放射能                 |
| $\gamma$ -GTP | $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ |
| HOBIGT        | 4-ヒドロキシビフェニル-グルクロン酸転移酵素  |
| Ht            | ヘマトクリット                  |
| MCH           | 平均赤血球血色素量                |
| MCV           | 平均赤血球容積                  |
| MUF-GT        | 4-メチルウンベリフェロン-グルクロン酸転移酵素 |
| PHI           | 最終使用から収穫までの日数            |
| pNP-GT        | p-ニトロフェノール-グルクロン酸転移酵素    |
| PROD          | ペントキシレゾルフィン・O-デペンチラーゼ    |
| T3            | トリヨードサイロニン               |
| T4            | サイロキシン                   |
| TAR           | 総処理放射能                   |
| TRR           | 総残留放射能                   |
| TSH           | 甲状腺刺激ホルモン                |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名<br>実施年                   | 試験<br>圃場数 | 剤型   | 使用量<br>(g ai./ha) | 回数<br>(回) | PHI | 残留値(mg/kg) |       |
|------------------------------|-----------|------|-------------------|-----------|-----|------------|-------|
|                              |           |      |                   |           |     | 最高値        | 平均値   |
| 小豆<br>(乾燥小実)<br>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<br>(乾燥小実)<br>2000-2002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  |
|                              |           |      |                   | 3         | 7   | 0.402      | 0.19  |
|                              |           |      |                   |           | 14  | 0.551      | 0.32  |
| 21                           | 0.685     | 0.41 |                   |           |     |            |       |
| キャベツ<br>2003年                | 2         | DF   | 666               | 2         | 1   | 2.16       | 1.24  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.95       | 0.64  |
|                              |           |      |                   |           | 14  | 0.85       | 0.29  |
| レタス<br>2003年                 | 2         | DF   | 1000              | 1         | 14  | 0.91       | 0.76  |
|                              |           |      |                   |           | 21  | 2.35       | 0.91* |
|                              |           |      |                   |           | 28  | 0.20       | 0.12* |
| たまねぎ<br>2000年                | 2         | DF   | 705               | 3         | 1   | 0.070      | 0.02  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.036      | 0.01  |
|                              |           |      |                   |           | 14  | 0.007      | 0.01  |
| トマト<br>2000年                 | 2         | DF   | 940               | 3         | 1   | 1.09       | 0.84  |
|                              |           |      |                   |           | 3   | 0.561      | 0.50  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.656      | 0.52  |
| ミニトマト<br>2004年               | 2         | DF   | 750-1500          | 3         | 1   | 2.94       | 2.15  |
|                              |           |      |                   |           | 3   | 2.27       | 1.72  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 1.47       | 1.02  |
| ピーマン<br>2000年                | 2         | DF   | 1000              | 3         | 1   | 3.61       | 2.54  |
|                              |           |      |                   |           | 3   | 2.53       | 1.88  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 2.19       | 1.16  |
| なす<br>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<br>2000年                | 2         | DF   | 940~1175          | 3         | 1   | 2.13       | 1.25  |
|                              |           |      |                   |           | 3   | 1.06       | 0.73  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.53       | 0.35  |
| すいか<br>2003年                 | 2         | DF   | 1250-1500         | 3         | 1   | 0.039      | 0.02  |
|                              |           |      |                   |           | 3   | 0.043      | 0.02  |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.038      | 0.02  |
| メロン<br>2003年                 | 2         | DF   | 1250-1500         | 3         | 1   | 0.034      | 0.01* |
|                              |           |      |                   |           | 3-4 | 0.022      | 0.03* |
|                              |           |      |                   |           | 7   | 0.024      | 0.01* |

|                            |   |     |            |   |                    |                                 |                                 |
|----------------------------|---|-----|------------|---|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 温州みかん<br>(果実)<br>2003年     | 3 | DF  | 1333-3333  | 3 | 14<br>21<br>28     | 0.39<br>0.37<br>0.25            | 0.14<br>0.15<br>0.11            |
| 温州みかん<br>(果皮)<br>2003年     | 3 | DF  | 1333-3333  | 3 | 14<br>21<br>28     | 29.5<br>22.6<br>18.4            | 14.5<br>13.5<br>10.7            |
| 夏みかん<br>(果実)<br>2000-2002年 | 2 | DF  | 1333-1595  | 3 | 14<br>28<br>42     | 3.59<br>3.42<br>2.56            | 2.81<br>2.72<br>2.26            |
| 小粒かんきつ<br>2000年            | 2 | DF  | 1333       | 3 | 14<br>28<br>42     | 2.80<br>1.95<br>1.52            | 2.52<br>1.29<br>0.99            |
| りんご<br>2000年               | 2 | SE  | 408~425    | 3 | 1<br>7<br>14       | 0.579<br>0.530<br>0.409         | 0.40<br>0.41<br>0.30            |
| なし<br>2000年                | 2 | SE  | 204~272    | 3 | 1<br>7<br>14       | 0.569<br>0.403<br>0.459         | 0.45<br>0.32<br>0.34            |
| もも<br>(果肉)<br>2002年        | 2 | SE  | 273        | 2 | 1<br>7<br>14<br>21 | 0.033<br>0.038<br>0.34<br>0.028 | 0.02<br>0.02*<br>0.02*<br>0.02* |
| もも<br>(果皮)<br>2002年        | 2 | SE  | 273        | 2 | 1<br>7<br>14<br>21 | 7.45<br>9.48<br>2.87<br>2.79    | 4.24<br>4.81<br>1.50<br>1.40    |
| ネクタリン<br>2004年             | 2 | WDG | 272-340    | 2 | 1<br>7<br>14       | 0.85<br>0.83<br>0.51            | 0.58<br>0.53<br>0.44            |
| おうとう<br>2000年              | 2 | SE  | 340        | 3 | 1<br>3<br>7        | 1.32<br>1.31<br>0.83            | 0.84<br>0.80<br>0.61            |
| いちご<br>2000年               | 2 | DF  | 735.6~1175 | 3 | 1<br>3<br>7        | 7.39<br>7.00<br>4.46            | 4.22<br>3.76<br>2.21            |
| ぶどう<br>(大粒種)<br>2000年      | 2 | DF  | 1410~1880  | 3 | 7<br>14<br>21      | 5.20<br>4.19<br>3.85            | 3.83<br>3.31<br>2.96            |

注)・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、\*を付した。

## <参照>

1. 農薬抄録ボスカリド（殺菌剤）2004年3月10日（改訂版）：BASF アグロ株式会社、2004年、一部公表（URL: <http://www.acis.go.jp/syouroku/boscalid/index.htm>）
2. <sup>14</sup>C-標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2000年、未公表
3. <sup>14</sup>C-標識検体のラットにおける生体内代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
4. <sup>14</sup>C-標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2003年、未公表
5. <sup>14</sup>C-標識検体のレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
6. <sup>14</sup>C-標識検体の果実における代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
7. <sup>14</sup>C-標識検体のまめにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
8. <sup>14</sup>C-標識検体の好氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
9. ジフェニル環-<sup>14</sup>C-標識検体の嫌氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
10. ピリジン環-<sup>14</sup>C-標識検体の嫌氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
11. <sup>14</sup>C-標識検体の土壌表層光分解試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
12. 土壌吸着試験（GLP 対応）：（株）日曹分析センター小田原事業所、2002年、未公表
13. <sup>14</sup>C-標識検体の加水分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
14. <sup>14</sup>C-標識検体の緩衝液中光分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
15. <sup>14</sup>C-標識検体の自然水中光分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2002年、未公表
16. 蒸留水及び自然水中光分解試験（GLP 対応）：（株）日曹分析センター小田原事業所、2001年、未公表
17. <sup>14</sup>C-標識検体の水/底質系における自然条件下での光分解運命試験（GLP 対応）：SLFA（独）、BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
18. ボスカリドの土壌残留試験：BASF アグロ株式会社、2001年、未公表
19. ボスカリドの作物残留試験：BASF アグロ株式会社、2001～2002年、未公表
20. ボスカリドの作物残留試験：BASF アグロ株式会社、2001年、未公表
21. 生体機能影響試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2000年、未公表
22. ラットにおける急性経口毒性試験：BASF 毒性研究所（独）、1998年、未公表
23. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2000年、未公表
24. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、1998年、未公表

表

25. ラットにおける粉塵ダストによる急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1997 年、未公表
26. 原体混在物 (代謝物 F49) のラットにおける急性経口毒性試験 : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
27. Wistar 系ラットにおける急性経口神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
28. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
29. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
30. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
31. ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
32. マウスを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
33. ビーグル犬における 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
34. Wistar 系ラットにおける 90 日間経口神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
35. イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
36. Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口慢性毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
37. Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
38. マウスにおける 18 ヶ月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
39. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
40. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
41. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
42. 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
43. チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999 年、未公表
44. マウス骨髄における小核試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999 年、未公表
45. ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
46. チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子突然変異試験) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
47. 原体混在物 (代謝物 F49) の細菌を用いる復帰突然変異試験 : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表

48. ラットにおける2週間混餌経口投与による肝酵素誘導試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、1999年、未公表
49. ラットにおける4週間混餌経口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（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2001年、未公表
50. ラットにおける4週間混餌経口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（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2003年、未公表
51. ラットにおける4週間混餌投与免疫毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2003年、未公表
52. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第21回会合資料1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai21/dai21kai-siryou1.pdf>）
53. 「ボスカリド」の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第21回会合資料2-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai21/dai21kai-siryou2-1.pdf>）
54. 第4回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai4/index.html>）
55. ボスカリドの安全性評価資料－回答資料（平成16年2月18日）－：BASF アグロ株式会社、2004年、未公表
56. 第9回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai9/index.html>）
57. ボスカリドに係る食品健康影響評価の結果の通知について〔平成16年5月20日付、府食第575号（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsho-34.pdf>）〕
58. 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16年12月16日付、平成16年厚生労働省告示第426号）
59. 農薬抄録ボスカリド（殺菌剤）2005年7月1日（改訂版）：BASF アグロ株式会社、2005年、公表予定（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyoukaiken.html#02>）
60. ボスカリド・ピラクロストロビンの作物残留性試験成績：BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
61. ボスカリド水和剤作物残留性試験成績：BASF アグロ株式会社、2003年、未公表
62. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第109回会合資料1-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/dai109kai-siryou1-1.pdf>）
63. 「ボスカリド」の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第109回会合資料1-2（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/dai99kai-siryou1-2.pdf>）
64. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生労働省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示499号）
65. 第39回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai39/index.html>）
66. 食品健康影響評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-1-b（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>）
67. 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響

- 評価について：食品安全委員会第153回会合資料1-4（URL：  
<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>）
68. 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第2回会合（URL：  
[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai1/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai1/index.html)）
69. 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
70. 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
71. 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年