

農薬・動物用医薬品評価書

アミトラズ

2007年5月

食品安全委員会

目次

| | |
|---------------------------------|----|
| ・ 目次 | 1 |
| ・ 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 | 4 |
| ・ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 | 5 |
| ・ 要約 | 6 |
| | |
| I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 | 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. 毒性等に関する科学的知見 | 9 |
| 1. 動物体内運命試験 | 9 |
| (1) マウス | 9 |
| (2) ラット | 9 |
| (3) 乳牛 | 10 |
| (4) 仔牛 | 10 |
| (5) 豚 | 11 |
| (6) イヌ | 11 |
| (7) みつばち | 11 |
| (8) ヒト | 12 |
| 2. 植物体内運命試験 | 12 |
| 3. 土壌中運命試験 | 13 |
| (1) 土壌中運命試験(好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌) | 13 |
| (2) 土壌吸着試験 | 13 |
| 4. 水中運命試験 | 13 |
| (1) 水中光分解試験(河川水及び滅菌蒸留水) | 13 |
| (2) 加水分解試験(緩衝液) | 14 |
| 5. 土壌残留試験 | 14 |
| 6. 作物残留試験 | 14 |
| 7. 一般薬理試験 | 14 |
| 8. 急性毒性試験 | 16 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験<GLP 対応> | 16 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 16 |

| | | |
|------|----------------------------|----|
| (1) | 90 日間亜急性毒性試験(ラット) | 16 |
| (2) | 90 日間亜急性毒性試験(マウス) | 17 |
| (3) | 90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 17 |
| (4) | 21 日間反復経皮毒性試験(ウサギ) <参考データ> | 17 |
| (5) | 21 日間反復吸入毒性試験(ラット) | 18 |
| (6) | 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験(ラット) | 18 |
| (7) | 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 18 |
| (8) | 代謝物 F の 21 日間亜急性毒性試験(ラット) | 18 |
| (9) | 代謝物 F の 90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 19 |
| 11. | 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 19 |
| (1) | 2 年間慢性毒性試験(イヌ) | 19 |
| (2) | 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 19 |
| (3) | 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) | 19 |
| (4) | 18 ヶ月間発がん性試験(マウス) | 20 |
| (5) | 2 年間発がん性試験(マウス) | 20 |
| 12. | 生殖発生毒性試験 | 20 |
| (1) | 3 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 | 21 |
| (4) | 発生毒性試験(ウサギ)① | 21 |
| (5) | 発生毒性試験(ウサギ)② <参考データ> | 21 |
| 13. | 遺伝毒性試験 | 22 |
| 14. | その他の試験 | 24 |
| (1) | ヒト志願者による二重盲検定 | 24 |
| (2) | ヒトにおける急性中毒例(文献) | 24 |
| (3) | 代謝物 B のヒト志願者による経口投与試験 | 24 |
| III. | 総合評価 | 26 |
| ・ | 別紙 1:代謝物/分解物略称 | 30 |
| ・ | 別紙 2:検査値等略称 | 31 |
| ・ | 別紙 3:作物残留試験成績 | 32 |
| ・ | 参照 | 33 |

<審議の経緯>

- 1975年 5月 7日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2006年 11月 6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1106001号)、同接受（参照2、7）
農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価についての要請(18消安第8073号)、同接受（参照7、10、11）
- 2006年 11月 9日 食品安全委員会第167回会合（要請事項説明）（参照7）
- 2007年 1月 22日 農薬専門調査会確認評価第二部会第2回会合（参照8）
- 2007年 2月 7日 農薬専門調査会幹事会第10回会合（参照9）
- 2007年 2月 23日 動物用医薬品専門調査会第69回会合（参照12）
- 2007年 3月 29日 食品安全委員会第184回会合（報告）
- 2007年 3月 29日より4月 27日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 5月 15日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 5月 17日 食品安全委員会第190回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣、農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

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

*2007年2月1日から

**2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

| | | |
|-------------|------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 布柴達男 | |

(2007年4月1日から)

| | | |
|-------------|--------|------|
| 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 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | |

*2007年4月11日から

**2007年4月25日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月11日まで)

| | | |
|-------------|-------|-------|
| 三森国敏 (座長) | 小川久美子 | 長尾美奈子 |
| 井上松久 (座長代理) | 渋谷 淳 | 中村政幸 |
| 青木 宙 | 嶋田甚五郎 | 林 真 |
| 明石博臣 | 鈴木勝士 | 藤田正一 |
| 江馬 眞 | 津田修治 | 吉田 緑 |
| 大野泰雄 | 寺本昭二 | |

(2007年2月12日から)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 三森国敏 (座長) | 渋谷 淳 | 中村政幸 |
| 井上松久 (座長代理) | 嶋田甚五郎 | 林 真 |
| 青木 宙 | 鈴木勝士 | 平塚 明 |
| 明石博臣 | 津田修治 | 藤田正一 |
| 江馬 眞 | 寺本昭二 | 吉田 緑 |
| 小川久美子 | 長尾美奈子 | |

要 約

殺虫剤（殺ダニ剤）である「アミトラズ」(IUPAC : *N'*-(2,4-ジメチルフェニル)-*N*'-[(2,4-ジメチルフェニル)イミノ]メチル]-*N*-メチルメタンイミダミド) について、各種評価書等（農薬抄録、JMPR レポート、米国 EPA レポート、Health Canada レポート、豪州 APVMA レポート及び動物用医薬品輸入承認申請書概要）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命（マウス、ラット、乳牛、仔牛、豚、イヌ、みつばち、ヒト）、植物体内運命（りんご、レモン、西洋ナシ、きゅうり、いんげん豆）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒヒ）、亜急性毒性（ラット、マウス、ウサギ、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット、マウス）、発がん性（マウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、本剤の影響として中枢神経系に対する軽度の抑制が認められ、イヌで最も感受性が高いことが示唆された。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌マウスでリンパ/細網細胞系腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量でのみで認められ、また遺伝毒性が認められないことから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.25 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 0.0025mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アミトラズ

英名：amitraz

3. 化学名

IUPAC

和名：N,N'-[(メチルイミノ)ジメチリジン]ジ-2,4-キシリジン

英名：N,N'-[(methylimino)dimethylidyne]di-2,4-xylylidine

CAS (No.33089-61-1)

和名：N'-(2,4-ジメチルフェニル)-N-[[[(2,4-ジメチルフェニル)イミノ]メチル]-N-メチルメタンイミダミド

英名：N'-(2,4-dimethylphenyl)-N-[[[(2,4-dimethylphenyl)imino]methyl]-N-methylmethanimidamide

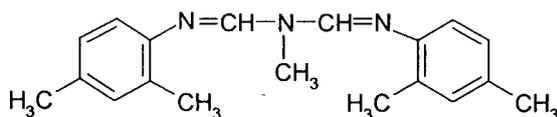
4. 分子式



5. 分子量

293.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

アミトラズは、1970年代初頭にイギリスのブーツ社により開発された殺虫剤（殺ダニ剤）であり、薬剤にダニが接触することで効力を発揮する。作用機構は、オクトパミンレセプターに作用してcAMPの過剰生産を引き起こし、リン酸化と脱リン酸化のバランスを乱すと考えられている。

日本では1975年5月7日に農薬登録されている。その後1985年10月22日にみかんのロウムシ類に対して、2003年12月17日にかんきつに適用拡大された。本原体の所有権は、現在はアリストライフサイエンス株式会社が有している。

動物用医薬品としては、国内ではイヌのマダニ駆除剤として使用されている。国外においてもEU諸国、中東、南アフリカ、アルゼンチン、ニュージーランド等で使用されてい

る。

薬事法に基づき、みつばち寄生ダニ（ミツバチヘギイタダニ）の駆除を目的として承認申請がなされた。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録 (2006 年)、JMPR レポート (1998 年)、米国 EPA レポート (2004 年)、Health Canada レポート (1995 年)、豪州 APVMA レポート (1995 年) 及び動物用医薬品輸入承認申請書概要 (2003 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 (II-1~4) は、アミトラズの両フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの (phe- ^{14}C -アミトラズ)、2位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (met- ^{14}C -アミトラズ)、フェニル環の水素を ^3H で標識すると同時に主鎖である 1,3,5-トリアザペンタの炭素を ^{14}C で標識したもの (tri- ^{14}C -アミトラズ) を用いて実施された。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ラズに換算した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) マウス

無処理又は予めアミトラズ 400 ppm を 3 週間混餌投与した雌雄の B6C3F1 マウスに ^{14}C -標識アミトラズ (9mCi/g) 0、10 mg/kg 体重を単回胃内投与した試験が実施された。投与後 96 時間に尿、糞便及び組織を採取した。投与後 24 時間では総処理放射能 (TAR) の 86% が排泄されて、尿中排泄率は 62% であった。96 時間までには完全に排泄され、尿中排泄率は 73% であった。排泄経路及び速度は雌雄並びに前処理の有無において同様であった。最も高濃度に分布した組織は肝臓、副腎及び眼であり、最も低濃度に分布したのは骨、筋肉であった。(参照 3)

(2) ラット

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に met- ^{14}C -アミトラズを 10 mg/kg 体重単回経口投与し、排泄・体内分布を検討した。その結果、雌雄とも投与後 24 時間以内に約 82% TAR が尿及び糞中に排泄され、主要排泄は尿 (雄 76.2% TAR、雌 73.3% TAR) であった。投与後 96 時間では雌雄とも 94% TAR が排泄され、組織内の放射能濃度は肝で比較的高値 (雄 0.35~0.41 $\mu\text{g/g}$ 、雌 0.43~0.65 $\mu\text{g/g}$) であったが、肝及び消化管内容物を除いては 0.29 $\mu\text{g/g}$ 以下とわずかであった。(参照 2)

ラット (一群雌雄各 4 匹、系統不明) に met- ^{14}C -アミトラズを 4 mg/kg 体重/日、28 日間経口投与し、投与 7 日目、28 日目、投与終了後 2 日目及び 7 日目の組織における放射能の分布を調べた。その結果、組織における放射能濃度は、投与期間中では甲状腺 (3.90~8.76 $\mu\text{g/g}$)、副腎 (1.20~2.81 $\mu\text{g/g}$)、肝 (1.51~2.10 $\mu\text{g/g}$) 及び皮膚 (0.40~1.07 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かった。投与終了後には急速に減少し、7 日目には皮膚 (0.19~0.37 $\mu\text{g/g}$)、肝 (0.28~0.35 $\mu\text{g/g}$)、副腎 (0.21~0.28 $\mu\text{g/g}$) 及び脾 (0.14~0.21 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かったが、他の組織では 0.14 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。(参照 2)

雌雄ラット (個体数、系統不明) に met- ^{14}C -アミトラズを 4 mg/kg 体重/日、26 日間経口投与し、尿中の主要代謝物を調べた。その結果、雄で少なくとも 2 種、雌で少なくとも 7 種の代謝物が検出されたが、加水分解処理によりこれらの代謝物は全て代謝物 F に変換した。(参照 2)

SD ラット雌雄（個体数不明）に met-¹⁴C-アミトラズを 1、10、50 及び 100 mg/kg 体重単回経口投与し、尿中代謝物の同定及び投与量による影響を検討した。その結果、尿中からアミトラズは検出されず、代謝において性差は認められなかった。主要代謝物は代謝物 G、H 及び B であった。G 及び H は合わせて 32%TRR（TRR：総残留放射能）まで認められ、TRR に対する割合は投与量に関わらず同程度であった。B の排泄は投与量に相関しており、1 mg/kg 体重投与群では 2.11~5.41%TRR、100 mg/kg 体重投与群では 23.0~38.0% TRR 認められた。その他に代謝物 E、C、F（いずれの代謝物も 2.43%TRR 未満）及び各種抱合体が認められた。（参照 2）

<参考試験：ラットにおける代謝、1971 年>

雌雄ラット（個体数、系統不明）に met-¹⁴C-アミトラズを 10 mg/kg 体重単回経口投与し、呼吸及び排泄、体内分布について検討した。その結果、48 時間以内に尿及び糞中に約 45.5%TRR 排泄され、呼気への排泄は 0.1%TRR 未満であった。T_{max} は 1~1.5 時間であった。組織内残留放射能は肝で最も高かった。（参照 2）

(3) 乳牛

Ayrshire 乳牛（雌 1 頭）に met-¹⁴C-アミトラズを 1.5 g、7 日間隔で 2 回経皮投与し、吸収・排泄、体内分布について検討した。その結果、塗布後 10~72 時間の乳における放射能濃度は 0.09 µg/g であったが、塗布後 6 日目には 0.04 µg/g に低下した。2 度目の塗布後における乳中放射能濃度の上昇は少なく、塗布後 9 日目（1 度目の塗布後 17 日目）には検出限界以下（<0.03 µg/g）に低下した。尿中には 0.39~10.6 µg/g、糞中には 0.29~5.96 µg/g 検出された。組織内残留は肝（0.87 µg/g）で最も高く、他の組織では 0.03~0.07 µg/g であった。（参照 2）

(4) 仔牛

仔牛（性別、個体数、品種不明）に tri-¹⁴C-アミトラズを 50 mg 単回経口及び 450 mg 単回経皮投与同時に行い、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、尿及び糞中の放射能濃度は経時的に減少し、投与日及び投与 1 日後には 11.1~17.2 µg/g であったが投与 7 日後には 0.29~0.9 µg/g まで減少した。投与 7 日後の組織内残留は肝（0.42~2.19 µg/g）で最も高く、他の組織では 0.03~1.15 µg/g と僅かであった。また、毛において親化合物、代謝物 B 及び C が認められた。（参照 2）

仔牛 1 頭（性別、品種不明）に met-¹⁴C-アミトラズを 2.1 mg/kg 体重、第一胃内に直接投与し、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、投与約 9 時間後までに尿中に 10.9%TRR が排泄された。組織内残留は筋肉、心臓、脳、骨髄及び大網では検出限界以下（<0.05 µg/g）であったが、他の組織では高い残留が認められ、特に腎（4.78 µg/g）、肝（3.02 µg/g）及び消化管（0.13~1.73 µg/g）で高かった。（参照 2）

仔牛 1 頭（性別、品種不明）に met-¹⁴C-アミトラズを 1.9 mg/kg 体重単回経皮投与し、吸収・排泄及び体内分布について検討した。その結果、尿中排泄は 2.6%TRR であった。組織内残留は眼（1.77 µg/g）、肝（0.42 µg/g）、腎（0.32 µg/g）及び大腸（0.24 µg/g）を除いては 0.09 µg/g 以下であった。（参照 2）

(5) 豚

雌雄各 2 頭のブタの剃毛した背部に ^{14}C -標識アミトラズ (9mCi/g) 18mg/kg 体重を単回局所投与した試験が実施された。投与後 12 時間に投与部位を穏やかに洗浄した結果、60~80%TAR が除去された。投与後 60 時間に 7%TAR が排泄物中に検出された。大半の組織中濃度は 0.05ppm 未満であった。(参照 3)

(6) イヌ

ビーグル犬 (雌雄各 1 匹) に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズを 4mg/kg 体重、単回カプセル経口投与し、吸収・排泄、体内分布及び代謝物について検討した。その結果、4 日以内に 80%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。96 時間後の組織内残留は、眼 ($0.37\sim 2.27\ \mu\text{g/g}$)、肝 ($1.00\sim 1.17\ \mu\text{g/g}$) 及び皮膚 ($0.41\sim 0.44\ \mu\text{g/g}$) で比較的高かった。尿中代謝物は同定できなかつた。また、血漿中で検出された放射能の 18.6% がタンパク質に結合していることが確認された。(参照 2)

(7) みつばち

セイヨウミツバチ雑種 6 蜂群 (巣板数 4 枚/箱、約 7000 匹/群) を用い、それぞれ 3 蜂群に対し、アミトラズ約 500mg を含むプラスチック板を巣板 4~5 枚につき 1 あるいは 2 枚を巣箱内に 6 週間懸垂した。懸垂開始直前、開始後 21 日及び 42 日 (懸垂終了)、懸垂終了後 7、14 (蜂蜜のみ 16 日)、21 及び 28 日に蜂蜜、蜜蝋及びみつばち虫体を採取した。蜂児は懸垂開始後 21 及び 42 日に 2 枚懸垂群のみから採取した。1 枚懸垂群において、蜂蜜では全て、蜜蝋では懸垂終了 7 日以降の全て、虫体では懸垂終了後 21 日以降の全てで検出限界 (蜂蜜: $0.01\ \mu\text{g/g}$ 、蜜蝋及び虫体: $0.05\ \mu\text{g/g}$) 未満であった。2 枚懸垂群において、蜂蜜では懸垂開始後 21 日、懸垂終了後 7 日及び 16 日に 3 群中の 1~2 群で検出されたものの、21 日以降には全てが検出限界未満となった。蜜蝋では懸垂終了後 28 日まで 3 群中 1~3 群で検出された。虫体では懸垂終了後 21 日までは 3 群中 1~3 群で検出されたものの、28 日後には全てが検出限界未満となった。蜂児では懸垂開始後 21 日には全てが検出限界 ($0.05\ \mu\text{g/g}$) 未満であったが、42 日には 3 群中 1 群で検出された。本試験において検出された加水分解物である *N*,2,4-ジメチルフェニル-*N*メチルホルムアミジン (代謝物 B) は、蜂蜜において最高濃度で $0.02\ \mu\text{g/g}$ 、アミトラズ換算で $0.04\ \mu\text{g/g}$ であった。同様に蜜蝋での換算値は $0.49\ \mu\text{g/g}$ であった。(参照 10)

セイヨウミツバチ雑種 6 蜂群 (巣板数 4 枚/箱、約 8000~10000 匹/群) を用い、それぞれ 3 蜂群に対し、アミトラズ約 500mg を含むプラスチック板を巣板 4~5 枚につき 1 あるいは 2 枚を巣箱内に 6 週間懸垂した。懸垂開始直前、懸垂開始後 21 日及び 42 日 (懸垂終了)、懸垂終了後 7、14、21 及び 28 日に蜂蜜、蜜蝋及びみつばち虫体を採取した。1 枚懸垂群において、蜂蜜では全て、蜜蝋では懸垂終了後 14 日以降の全て、虫体では懸垂終了後 21 日以降の全てが検出限界 (蜂蜜: $0.01\ \mu\text{g/g}$ 、蜜蝋及び虫体: $0.05\ \mu\text{g/g}$) 未満であった。2 枚懸垂群において、蜂蜜では全てで検出限界未満であった。

蜜蝋では懸垂終了 21 日後までは 3 群中 1~2 群で検出されたものの、28 日後には全てが検出限界未満となった。虫体では懸垂開始後 21 日から検出され、以後、懸垂終了時及び懸垂終了 7 日後では全て、14 日後では 3 群中 1 群で検出されたものの、21 日以降には全てで検出限界未満となった。本試験において検出された加水分解物である *N*-2,4-ジメチルフェニル-*N*-メチルホルムアミジン(代謝物 B)は、蜂蜜においては残留が認められず、蜜蝋で検出された最高濃度で 0.27 µg/g、アミトラズ換算で 0.49 µg/g であった。(参照 11)

(8) ヒト

ヒトボランティア 2 名(男性、年齢 30~40 歳、体重 73~90kg)に met-¹⁴C-アミトラズを 0.25 mg/kg 体重、単回カプセル経口投与し、排泄及び代謝物同定試験が実施された。その結果、両ボランティアは投与後 90~160 分後に口渇、眠気、頭痛等が認められ、試験した他の動物種よりもアミトラズに対する感受性が高かった。尿中排泄率は両ボランティアとも類似しており、動物試験で認められたパターンと同じであった。投与後 24 時間以内に約 60%TAR が排泄され、72 時間では約 82%TAR であった。主要代謝物は G 及び H であり、合わせて 27.1%尿中 TRR を占めた。微量代謝物として B、F、C、E が 1.4~5.8%尿中 TRR 認められた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

りんご、レモン、西洋ナシ、きゅうり及びいんげん豆を用いたアミトラズの植物体内運命試験が実施された。

温室内で栽培していたりんご及びレモン(品種不明)の葉面に met-¹⁴C-アミトラズ 0.075 mg ai を塗布した結果、処理 21 日後の葉において、親化合物が 40.2%TAR(りんご)及び 51.1%TAR(レモン)を占め、抱合体を含めた代謝物 B 及び C が、りんごでそれぞれ 28.8%TAR 及び 15.5%TAR、レモンでそれぞれ 23.1%TAR および 7.7%TAR が検出された。(参照 2)

りんご(品種: Variety Cox's Orange Pippin)に met-¹⁴C-アミトラズ 10 mg ai を乳剤に製剤化して処理した結果、21 日後の果実における残留放射能は 55.0%TAR であり、果皮に 38.5%TAR、果肉に 16.5%TAR が分布していた。この場合の親化合物は果皮で 6.1%TAR、果肉からは検出されなかった。代謝物 B 及び C は、果皮でそれぞれ 11.3%TAR 及び 3.8%TAR、果肉でそれぞれ 3.5%TAR 及び 9.0%TAR が検出された。(参照 2)

西洋ナシ(品種不明)に met-¹⁴C-アミトラズを 0.06% ai の濃度で果実表面に処理した結果、処理 29 日後及び 61 日後(収穫期)の果実に 45 及び 52%TAR の残留放射能が検出され、主要代謝物は B(14.0%TAR)及び C(5.3%TAR)であった。微量代謝物として E 及び D が同定され、親化合物は 1%TAR 以下であった。(参照 2)

レモン(Eureka 種)に phe-¹⁴C-アミトラズを 0.155~0.174 mg ai/個(1 倍処理区)または 1.73~18.1 mg ai/個(10 倍処理区)、収穫 43 日及び 15 日前の 2 回散布し、放射能分布及び代謝について検討した。試料は、1 回目散布後(0 日後試料)、2 回目散布後(28 日後試料)及び 2 回目の散布から 15 日後(最終試料)に採取した。0 及び 28 日後試料では、両処理区とも 92.0~97.6%TAR が果皮表面(洗浄液中)に認められた。最終試料

においては、1倍処理区では果皮中で63.8%TAR (1.53 mg/kg) と最も多く、果皮表面に22.2%TAR (0.53 mg/kg)、果肉中に14.2%TAR (0.33 mg/kg) 認められた。これに対し10倍処理区では果皮表面に58.6%TAR (13.0 mg/kg) 存在し、果皮中に34.8%TAR (7.68 mg/kg)、果肉中に6.6%TAR (1.48 mg/kg) であった。主要代謝物はBであり、1倍処理区では29.5%TRR (0.709 mg/kg)、10倍処理区では12.7%TRR (2.81 mg/kg) を占め、他に微量代謝物としてC、D、E、F、G及びHが認められた。親化合物は、1倍処理区では18.1%TRR (0.435 mg/kg)、10倍処理区では59.6%TRR (13.2 mg/kg) 認められた。主要代謝経路は、加水分解によって起こるN-メチル部位の開裂による主要代謝物B及びCの生成であった。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験 (好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌)

phe-¹⁴C-アミトラズを砂壤土 (採取地: Sutton Bonnington または Shelford) 及びシルト質壤土 (Willingham) に6 mg/kg の濃度で処理し、土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌では、処理されたアミトラズは90%以上が速やか (1日以内) に分解され、主として分解物Cが処理放射能の1/3を占め、14日後に1/10以下に減少した。同時に、分解物E及びBが生成したが、いずれも10%TARを超えることはなかった。両土壌とも90日後までに15.2~23.7%TAR、364日後までに24.8~34.5%TARの二酸化炭素が発生した。非抽出放射能は30~59日後に最大73.7~80.1%TARになり、その後364日後までに52.9~64.5%にやや減少した。

嫌氣的土壌での二酸化炭素発生は、90日後 (好氣的条件30日+嫌氣的条件60日) までに7.1~12.9%TARであり、好氣的土壌より少なかった。

無菌的土壌では二酸化炭素の発生は認められなかった。無菌的土壌でもアミトラズの分解は速やかで、1日後には親化合物が2%TAR以下に減少し、Cが40~50%TARを占め、30日後でも30~40%TARを占めた。BとEはこの間、1~6%TARの間で推移した。(参照2)

(2) 土壌吸着試験

アミトラズの土壌吸着試験が4種類の国内土壌 (埴壤土: 十勝、軽埴土: 石川、シルト質埴壤土: 茨城、砂土: 宮崎) を用いて実施されたが、アミトラズは土壌中で急速に分解したため、吸着係数は算出できなかった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 水中光分解試験 (河川水及び滅菌蒸留水)

河川水 (採取地: 神奈川県 水無川上流) 及び滅菌蒸留水におけるアミトラズの光分解試験が実施された。

河川水及び滅菌蒸留水ともに、光の照射によりアミトラズの分解速度は増加した。河川水中と滅菌蒸留水中での分解速度を比較すると、明条件及び暗条件とも滅菌蒸留水での分解が河川水中よりも速やかであったことから、この場合のアミトラズの分解

は微生物による寄与は少なく、試験水中の pH の影響（河川水の pH7.8、蒸留水 pH6.9）が大きいと考えられた。主要分解物 B は、試験水溶液の調製直後から検出され、アミトラズの減少とともに 24 時間後までは増加し、その後減少した。推定半減期は河川水及び滅菌蒸留水で 0.8 日（20 時間）及び 0.5 日（11 時間）であった。これは、太陽光下での半減期に換算すると 5.1 日及び 2.8 日であった。（参照 2）

（2）加水分解試験（緩衝液）

phe-¹⁴C-アミトラズを用い、フタル酸緩衝液（pH5.0）、リン酸緩衝液（pH7.0）及びホウ酸緩衝液（pH9.0）における加水分解試験が実施された。

その結果、アミトラズは水溶液中で急速に加水分解された。pH5.0、7.0 及び 9.0 における半減期はそれぞれ 2.1 時間、22.1 時間及び 25.5 時間であり、酸性条件下で分解しやすいことが確認された。分解物は C、B 及び E であり、どの試験水においても C の生成が最も多かった。これらの化合物はともにさらに分解されやすく、B は分解して C となり、さらに分解して E となった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

埴壌土（福島）、洪積埴壌土（長野）、火山灰埴壌土（栃木）及び洪積砂質埴壌土（愛知）を用いたアミトラズの土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 1 に示されている。圃場試験では、測定したいずれの時点でも検出限界以下（<0.1 mg/kg）であった。（参照 2）

表 1 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 濃度 ¹⁾ | 土壌 | 推定半減期（アミトラズ） |
|-------|-------------------|---------|--------------|
| 圃場試験 | 80 g ai/ha | 埴壌土 | 推定できず |
| | 1000~1200 g ai/ha | 洪積埴壌土 | 推定できず |
| 容器内試験 | 0.5 mg/kg | 火山灰埴壌土 | 約 3 時間 |
| | | 洪積砂質埴壌土 | 約 3 時間 |

1)圃場試験で 20%乳剤、容器内試験で原体を使用

6. 作物残留試験

アミトラズ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 2 に示されている。（参照 2）

表2 アミトラズ一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数/群 | 投与量 (mg/kg 体重) 投与経路 | 無作用量 (mg/kg 体重) | 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 | | | | | | |
|-----------------|-------------|--------|--|---|---|--|--|------|--------------------------------|---|-----|--------------|
| 体温 | ウサギ | 5 | 25, 50 (経口) | — | 25 | 25mg/kg 体重では軽微、50mg/kg 体重では急激な体温降下を示したが、いずれも 24 時間後には正常体温に回復 | | | | | | |
| 発熱物質の影響 | | | 検体：50(経口) DNP ¹⁾ ：15(静注) | | | | | | DNP による体温上昇を僅かに抑制、上昇持続時間も僅かに短縮 | | | |
| 中枢神経系 | マウス | 雄 5~10 | 300~1000 | (懸垂法) 1000 (斜面法) 1000 (正向反射) 1000 (回転棒法) <1000 | (懸垂法) >1000 (斜面法) >1000 (正向反射) >1000 (回転棒法) 1000 | 回転棒法のみ、投与後 1~4 時間の 10 例中 2 例に軽度の筋弛緩作用 | | | | | | |
| | | | | | | | 睡眠作用 | 雄 10 | 700 (経口) | — | 700 | 睡眠持続時間の軽度な延長 |
| | | | | | | | 自発運動量 | 雄 10 | 700 (経口) | — | 700 | 明らかな自発運動量の抑制 |
| | 自発性脳波 | ウサギ | 1 | 25, 50 (胃ゾンデ) | 25 | 50 | 投与 1~2 時間後に律動性が不規則~消失し、著明な高振幅徐波及び心電図での徐脈を示し 4 時間後に死亡 | | | | | |
| 循環器系 | ウサギ | 雄 1 | 100, 200, 300 µg/kg 体重 (耳静脈静注) | 血圧：200 呼吸：100 心電図：300 (µg/kg 体重) | 血圧：300 呼吸：200 心電図：— (µg/kg 体重) | 血圧下降、呼吸興奮が認められたが、心電図への影響は認められず | | | | | | |
| | ラット | 雄 10 | 200 (経口) | (尿量) — (電解質) — (一般尿検査) — | (尿量) 200 (電解質) 200 (一般尿検査) 200 | 尿量が軽度増加、Na 及び K の顕著な減少、一般尿検査にてブドウ糖陽性 | | | | | | |
| 平滑筋に対する影響 | ウサギ 摘出腸管 | 1 | 3×10^{-5} , 3×10^{-4} 4×10^{-4} g/ml (in vitro) | — | 3×10^{-5} g/ml | 摘出腸管運動の抑制、緊張低下、運動の不規則、振幅の減少 | | | | | | |
| 抗 ChE 作用 | ウサギ | 雄 3 | 300 µg/kg (静注) | 300 µg/kg | — | 血清 ChE 活性に影響せず | | | | | | |
| 皮膚刺激 (Draize 法) | | 3 | 0.5 g | — | 0.5 g | 中程度の刺激性 (一次刺激性指数：2.7) | | | | | | |
| 眼刺激性 (Draize 法) | | 3 | 0.1 g | — | 0.1 g | 軽度で緩やかな刺激、投与後 24 時間以後に回復 | | | | | | |
| 毛細血管透過性 | | 5 | 100 (経口) | 100 | — | 影響なし | | | | | | |
| 血液系 | | 血液凝固 | 3 | 50 (経口) | — | 50 | 投与後 2~4 時間に凝固時間の短縮傾向 | | | | | |
| | 溶血作用 | 3 | 50 | 50 | — | 溶血性は認められず | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|------|--|--|--|
| | | | (経口) | | | |
|--|--|--|------|--|--|--|

1) DNP : 2,4-ジニトロフェノール

8. 急性毒性試験

アミトラズ、代謝物 B、C 及び F の急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。臨床症状として視床下部機能低下、中枢神経系の抑制、興奮性、運動失調、呼吸困難、振戦、眼瞼下垂、体温低下等が認められ、これらの毒性の強度には種差が認められた。イヌで最も強い毒性を示し、ヒヒ、ウサギで中等度、ラット、モルモットでは低く、マウスで最も低かった。また、代謝物では B の毒性が強いことが示唆され、類似の症状が認められた。(参照 2,3,4,7)

表 3 急性毒性試験結果概要 (原体及び代謝物)

| 被験物質 | 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重)/ LC ₅₀ (mg/L) |
|-------|-------|------|---|
| 原体 | ラット | 経口 | 600 |
| | | 経皮 | >1600 |
| | | 腹腔内 | 800 |
| | | 吸入 | 65 mg/L |
| | マウス | 経口 | >1600 |
| | モルモット | | 400-800 |
| | ウサギ | 経口 | >100 |
| | | 経皮 | >200 |
| | イヌ | 経口 | 100 |
| | ヒヒ | | 100-250 |
| 代謝物 B | ラット | 経口 | 200 |
| | マウス | | 150 |
| | イヌ | | >20 |
| 代謝物 C | ラット | | 1600 |
| 代謝物 F | ラット | | >1600 |
| | マウス | | >1600 |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 <GLP 対応>

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、アミトラズは眼に対し軽微ないし軽度の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2,3)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では顕著な皮膚感作性 (Grade V) が認められた。(参照 2,3)

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 21 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 3, 12 mg/kg 体重/