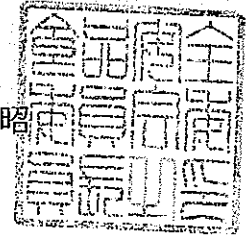


府食第90号
平成17年1月27日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成16年10月5日付け厚生労働省発食安第1005002号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたクロチアニジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

クロチアニジンの一日摂取許容量を0.097mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

クロチアニジン

2005年1月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 検討の経緯	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	3
・ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 試験結果概要	
1. ラットにおける動物体内運命試験	6
2. 植物体内運命試験	7
(1) イネにおける植物体内運命試験	7
(2) トマトにおける植物体内運命試験	9
(3) チャにおける植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	10
(1) 湛水土壌運命試験	10
(2) 畑地土壌運命試験	10
(3) 土壌表面光分解試験	11
(4) 土壌吸着試験	11
(5) 土壌移行試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	11
5. 作物残留試験	12
6. 乳汁への移行試験	13
7. 土壌残留試験	13
8. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験(経口/経皮/吸入:ラット、マウス)	14
(2) 急性神経毒性試験(ラット)①	15
(3) 急性神経毒性試験(ラット)②	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	15
10. 亜急性毒性試験	15

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	15
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	16
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	16
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 12ヶ月間慢性毒性試験(イヌ)	16
(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	17
(3) 78週間発がん性試験(マウス)	18
12. 生殖発生毒性試験	18
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	18
(2) 発生毒性試験(ラット)	19
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	19
13. 遺伝毒性試験	19
14. 一般薬理試験	21
III. 総合評価	22
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	25
・ 別紙2:作物残留試験成績	26
・ 別紙3:検査値等略称	29
・ 参照	30

<検討の経緯>

- 2001年12月20日 初回農薬登録（非食用）
- 2002年4月24日 初回農薬登録（食用）
- 2003年5月13日 農薬登録申請（適用拡大：大豆、キャベツ、ピーマン等）
- 2004年10月5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1005002号）（参照1）
- 2004年10月7日 食品安全委員会第64回会合（要請事項説明）（参照2）
- 2004年11月2日 農薬専門調査会第19回会合（参照3）
- 2004年12月2日 食品安全委員会第72回会合（報告）
- 2004年12月2日より12月29日 国民からの意見聴取
- 2005年1月26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

要 約

ネオニコチノイド系化合物の殺虫剤である「クロチアニジン」(IUPAC : (E)-1-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-3-メチル-2-ニトログアニジン) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(イネ、トマト、チャ)、土壌中運命、加水分解、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2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。

試験結果から、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験の9.7 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0.097 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロチアニジン

英名：clothianidin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-1-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-3-メチル-2-ニトログアニジン

英名：(E)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-3-methyl-2-nitroguanidine

CAS (No. 210880-92-5)

和名：[C(E)]-N[(2-クロロ-5-チアゾリル)メチル]-N'-メチル-N''-ニトログアニジン

英名：[C(E)]-N[(2-chloro-5-thiazolyl)methyl]-N'-methyl-N''-nitroguanidine

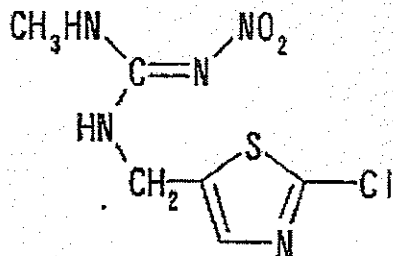
4. 分子式

$C_6H_8ClN_5O_2S$

5. 分子量

249.68

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロチアニジンは1988年に武田薬品工業(株)により発見されたネオニコチノイド系化合物の殺虫剤であり、作用機構は昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用である。我が国では2002年4月24日に初めて食用作物についての農薬登録がなされ、平成14農薬年度には原体ベースで42.6トン生産されている(参照4)。2004年7月現在、日本、米国、英国等で登録を取得している。

クロチアニジンは2003年5月に住化武田農薬株式会社(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照5~60の資料が提出されている。(参照5)

II. 試験結果概要

クロチアニジンのニトログアニジン部分の炭素を ^{14}C で標識したもの (Nit- ^{14}C -クロチアニジン) 及びチアゾール環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの (Thi- ^{14}C -クロチアニジン) を用いて各種試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合クロチアニジンに換算した。

1. ラットにおける動物体内運命試験 (吸収・分布・代謝及び排泄)

Nit- ^{14}C -クロチアニジン及び Thi- ^{14}C -クロチアニジンを Wistar ラット (1群雌雄各3~5匹) に 5 mg/kg 体重 (低用量) または 250 mg/kg 体重 (高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与、単回静脈投与 (低用量群のみ)、または反復経口投与 (14日非標識体投与後、標識体を投与: 低用量群のみ) し、クロチアニジンの動物体内運命試験が実施された。

Nit- ^{14}C -クロチアニジン及び Thi- ^{14}C -クロチアニジン投与での単回投与時の血液中放射能濃度の最高濃度が低用量単回経口投与群では投与2時間後に最大の 1.86~2.36 $\mu\text{g/ml}$ となり、静脈投与群では投与直後に最大となり、4.90~5.62 $\mu\text{g/ml}$ (0.25及び0.5時間の結果を直線回帰して算出した値) となった。半減期は低用量単回経口投与群で 2.9~4.0時間、低用量静脈投与群で 1.8~2.4時間であり、標識部位間に大きな違いは見られなかった。

投与7日間までに、低用量単回経口投与群において、尿に総投与放射能 (TAR) の 92.0~95.8%、糞に 4.4~6.0% TAR、高用量投与群において、尿に 90.6~93.4% TAR、糞に 4.6~8.2% TAR 分布した。反復投与群では、投与後14日間までに、尿に 92.3~95.5% TAR、糞に 5.5~10.0% TAR 分布した。

クロチアニジンの低用量及び高用量単回経口投与群の主な組織の残留放射能は表1の通りであった。各組織とも経時的に減少し、投与後7日後、各組織における放射活性は、低用量単回経口投与群では 0.07% TAR 以下、高用量単回経口投与群では 0.06% TAR 以下であった。

表1 主な組織の残留放射能

投与群	性	2時間後 [*]	7日後
低用量 単回	雄	胃(7.17~9.98)、腎臓(5.69~6.83)、 肝臓(3.76~3.92)、副腎(2.69~2.80)、 心臓(2.13~2.36)、肺(2.10~2.20)、 血液(1.94~1.95)	体毛(0.02~0.08)、肝臓(0.02)、血液 (0.01~0.02)、腎(0.02以下)
	雌	胃(7.96~11.2)、腎臓(5.04~5.65)、 肝臓(3.21~4.23)、副腎(1.88~2.94)、 心臓(1.86~2.60)、筋肉(1.82~2.33)、 血液(1.81~2.23)	血液(0.01)、肝臓(0.01)、体毛(0.03 以下)、腎(0.02以下)、甲状腺(0.02 以下)
投与群	性	7日後	14日後
高用量 単回	雄	肝臓(0.86~1.34)、血液(0.63~0.95)、 皮膚(0.62~0.64)、体毛(0.49~0.61)、 坐骨神経(0.53~0.55)、甲状腺(0.33 ~0.64)、腎臓(0.33~0.57)	体毛(0.48~0.58)、血液(0.36~0.53)、 肝臓(0.28~0.38)、甲状腺(0.21~ 0.25)、皮膚(0.17~0.24)、腎臓(0.17 ~0.23)、坐骨神経(0.11~0.33)
	雌	体毛(0.61~0.63)、肝臓(0.59~0.67)、 血液(0.52~0.79)、坐骨神経(0.22~ 0.62)、副腎(0.41~0.59)	

*: 血中最高濃度到達時付近

注) 残留放射能濃度はクロチアニジン換算濃度(μg/g)。

低用量単回経口投与、低用量反復経口投与、高用量単回経口投与において、尿試料からは、クロチアニジンが61.4~79.6% TAR、代謝物TZNG¹が4.9~17.5% TAR、代謝物MNGが5.3~9.6% TAR、代謝物MTCAが4.9~9.8% TAR 検出され、その他の代謝物は2.9% TAR 以下であった。糞中からはクロチアニジンが投与量の1.2~5.7% TAR、代謝物TMGが1.5~3.6% TAR 検出され、その他の代謝物は0.7% TAR 以下であった。

クロチアニジンの主要代謝経路は、①ニトログアニジン基とチアゾリルメチル部分間の炭素-窒素結合の開裂(MNG、NTG、MG)、②ニトログアニジン基の加水分解(TZMU、TZU)、③N-メチルニトログアニジン基及びN-メチルウレア基の脱メチル化(TZNG、TZU、NTG)、④グルタチオンによるチアゾール環塩素の置換(MTCA) であると考えられる。(参照6~8)

2. 植物体内運命試験

(1) イネにおける植物体内運命試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン及びThi-¹⁴C-クロチアニジンを用いてイネ(品種:旭4号)にお

¹ 代謝物等の略称は別紙1を参照(以下同じ)。

ける植物体内運命試験が実施された。本試験で用いた試験設計概要は表 2 のとおりである。

表 2 イネにおける植物体内運命試験設計概要

試験区分	I	II	III
処理方法	葉部塗布処理		土壌混和处理
検体	イネの幼苗（播種後 1.5 ヶ月）	イネ体（出穂直後）	イネ体（播種後 3 週間）
処理量	16%水溶液を葉部表面の中央に 2 μ g 塗布処理	16%水溶液を葉部表面の中央に 15 μ g 塗布処理	土壌に 1.5 μ g/cm ² の割合で混和、イネ体を植えたポットの土壌表面に 300 μ g の処理土壌を均一に積層
検体採取日	処理後 7、14、21、28、35 日目	処理後 48 日目	処理後 30、60、130 日目

試験区 I において、処理 35 日後に 70.1~75.5% TAR が処理葉部に残存した。試験区 II においては、48 日後に 84.8~91.0% TAR (40.5~47.3mg/kg) が処理葉部に残存し、可食部（玄米）の放射活性は 0.2% TAR (0.02 mg/kg) であった。試験区 III においては、130 日後、稲体及び土壌中からそれぞれ 5.6~6.5% TAR、88.0~91.9% TAR の残留放射能が回収され、葉部に 3.4~4.5% TAR、葉鞘部に 0.9~1.0% TAR 存在し、処理経過日数と共に増加した。可食部（玄米）への移行は 0.1~0.2% TAR (0.02 mg/kg) と僅かであった。

試験区 I では、クロチアニジンが半減期 38~39 日の速度で減少し、35 日後クロチアニジンが 51.9~53.4% TAR、主要代謝物として TZNG、TZMU、MNG、TMG、MG、TZU、NTG が検出されたがいずれも 5% TAR 以下であった。試験区 II では、処理葉、非処理葉、葉鞘、籾殻、玄米に 40~47 mg/kg、0.03 mg/kg、n.d.~0.01 mg/kg、0.05~0.07 mg/kg、0.02 mg/kg の総残留放射能 (TRR) を検出した。各部での残留放射能の化学形態は、クロチアニジンが最も多く、それぞれ 81.3~82.7% TRR、40.0~49.1% TRR、41.1~42.8% TRR、38.3~47.1% TRR、10.8~11.0% TRR が検出された。処理葉、非処理葉、葉鞘、籾殻から主要代謝物として TZMU が 3.5~4.0% TRR、16.1~16.2% TRR、10.5~13.3% TRR、9.2~12.1% TRR 検出された。玄米からは MG を 12.4% TRR 検出した。主な代謝物は非処理葉及び葉鞘部で代謝物 TZMU、玄米で代謝物 MG であり、それぞれ 10.5~16.2% TAR、12.4% TAR であった。試験区 III では、玄米中の残留放射能の化学形態はクロチアニジン 12.7~15.5% TRR、TZMU 6.3~13.3% TRR、MG 7.1% TRR であった。その他の部位で検出された残留放射能は、籾殻 0.07~0.17 mg/kg、うちクロチアニジン 26.8~39.6% TRR、TZMU 14.4~17.1% TRR、葉 0.72~0.95 mg/kg、うちクロチアニジン 10.0~16.3% TRR、TZMU 15.3~15.7% TRR、TMG 13.1~13.3% TRR、MG 11.2% TRR、葉鞘 0.04~0.07 mg/kg、うちクロチアニジン 19.5~22.5% TRR、TZMU 14.4~16.9% TRR が検出された。

イネにおける主要代謝経路は、①ニトログアニジン部分からの脱メチル化 (TZNG、TZU、NTG)、②ニトログアニジン部分の加水分解 (TZMU、TZU)、③ニトログアニジン部分と