

チアゾリルメチル部分の炭素-窒素結合の開裂 (MNG、NTG、MG)、④ニトログアニジン部分の脱ニトロ化 (TMG、MG)、と考えられる。(参照 9)

(2) トマト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トマト (品種: パティオ及び Bonset F1) にお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 3 のとおりである。

表 3 トマトにおける植物体内運命試験設計概要

試験区分	I	II	III	IV
処理方法	葉部塗布処理	果実部塗布処理	散布処理	植穴処理
処理量	2.5 μ g	10 μ g	7.9 mg/株	15 mg/株
標識体	Nit- ¹⁴ C-クロチアニジン、 Thi- ¹⁴ C-クロチアニジン		Nit- ¹⁴ C-クロチアニジン	
検体採取日	処理後 7、14、21、28 日目		採取前 17、3 日 の 2 回処理	処理後 97 日後
試料	葉	果実	果実	果実

試験区 I において、処理後 28 日には 95.4~95.6% TAR が葉に残存し、その葉部内への移行量は 5.9~7.8% TAR と僅かであった。試験区 II において、処理後 28 日に果実部に 97.8~98.6% TAR が果実部に認められ、果実部内には 6.8~8.7% TAR 分布した。試験区 III において、収穫時に果実部には 0.57 mg/kg (96.8% TRR) 分布し、果実部内の TRR は 3.2% であった。試験区 IV において、処理 97 日後の果実部には 0.014 mg/kg (0.3% TAR) 分布した。

試験区 I 又は II において、クロチアニジンの半減期はそれぞれ 132~158 日であり、処理 28 日後、クロチアニジンはそれぞれ 82.2~85.7% TAR であり、主要代謝物は僅か TZMU で 1.0~3.2% TAR であった。試験区 III のトマトにおいて、収穫時にクロチアニジンは 0.55 mg/kg (96.6% TRR) 分布した。試験区 IV において、処理 97 日後果実部にはクロチアニジンが 0.009 mg/kg (66.1% TRR) であり、主要代謝物は MNG 及び TZNG であり、それぞれ 0.002 mg/kg (17.7% TRR)、0.001 mg/kg (8.4% TRR) 分布した。

トマト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チアゾリルメチル部分の炭素-窒素結合の開裂 (MNG、NTG、MG)、④ニトログアニジン部分の脱ニトロ化 (TMG、MG) であると考えられる。(参照 10)

(3) チャ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水溶剤を調製し、クロチアニジンのチャにおける植物体内運命試験が行われた。チャ (品種: やぶきた) の葉部に、処理葉部移行試験では 3.5 μ g/葉を塗布し、処理 7、14、21、28 日後に検体を採取した。

非処理葉部移行試験では 50 μ g/葉を塗布し (Nit-¹⁴C-クロチアニジンのみ)、処理 28 日後に検体 (処理葉、その上位/下位の非処理葉、及び枝) を採取した。

処理葉部移行試験では、処理 28 日後に葉面上、葉部内にそれぞれ 88.7~90.7% TAR、5.2~8.3% TAR 分布した。非処理葉部移行試験では、処理葉部に 97.0% TAR が認められ、非処理葉部及び枝部中への分布は 0.1% TAR 以下であった。

チャの葉部でのクロチアニジンの半減期は 140 日以上であり、放射活性の大部分はクロチアニジン (88.2~90.5% TAR (12.4~13.2 mg/kg)) であり、代謝物は僅か 2.4% TAR 以下 (0.33 mg/kg) であった。

チャ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)、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チアゾリルメチル部分の炭素-窒素結合の開裂 (MNG、MG)、④ニトログアニジン部分の脱ニトロ化 (TMG、MG) であると考えられる。(参照 11)

3. 土壌中運命試験

(1) 湛水土壌運命試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン及び Thi-¹⁴C-クロチアニジンをそれぞれ供試土壌の乾燥重量に対して 0.225 mg/kg の用量で湛水状態の 3 種の土壌 (重埴土、砂埴土、軽埴土) に混和後、25°C の暗所で 180 日間インキュベーションし、好氣的及び嫌氣的 (軽埴土のみ) 条件下におけるクロチアニジンの湛水土壌運命試験が行われた。

クロチアニジンの半減期は、重埴土、砂埴土、軽埴土で好氣的条件下においてそれぞれ 50 日、70 日、60 日であった。嫌氣的条件下では、軽埴土で約 40 日であった。好氣的及び嫌氣的条件下のいずれの土壌でも主要分解物は TMG であり、嫌氣的条件下の軽埴土で 11.4% TAR 生成した。その他の分解物はいずれも 2.9% TAR 以下であった。180 日後の非抽出放射能は好氣的条件で 71.0~80.0% TAR、嫌氣的条件で 80.3% TAR に達した。揮発性成分は両条件下で 4.3% TAR 以下であった。滅菌土壌において、分解物は認められなかった。(参照 12)

(2) 畑地土壌運命試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン及び Thi-¹⁴C-クロチアニジンをそれぞれ供試土壌の乾燥重量に対して 0.5 mg/kg の用量で 3 種の土壌 (重埴土、砂埴土、軽埴土) に混和後、25°C の暗所で 180 日間インキュベーションし、好氣的及び嫌氣的 (軽埴土のみ) 条件下におけるクロチアニジンの畑地土壌運命試験が行われた。

クロチアニジンの半減期は、重埴土、砂埴土、軽埴土で好氣的条件下においてそれぞれ 190 日、210 日、200 日であった。嫌氣的条件下では、軽埴土で約 220 日であった。好氣的及び嫌氣的条件下のいずれの土壌でも主要分解物は MNG であり、好氣的条件下の軽埴土で 3.4% TAR 生成した。180 日後の非抽出放射能は好氣的条件下で 40.7~45.2% TAR、嫌氣的条件で 40.0~44.8% TAR であった。揮発性放射能は両条件下で 8.5% TAR 以下であった。(参照 12)

(3) 土壤表面光分解試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン を 0.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の用量で処理した軽埴土の薄層 (0.5 mm) に、14日間キセノン光 (40 W/m^2 (測定波長: 360~480 nm)) を照射し、クロチアニジンの土壤表面光分解試験が行われた。短波長除去フィルターは用いなかった。

14日後の主な放射性成分はクロチアニジンであり、73.0% TAR 認められた。分解物はいずれも 1.3% TAR 以下であった。対照処理 (遮光下) ではクロチアニジンは 85% TAR であった。(参照 13)

(4) 土壤吸着試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジンを用いた土壤吸着試験が4種類の国内土壤 (重埴土、砂壤土、軽埴土 (真壁)、軽埴土 (宮崎)) を用いて実施された。

吸着係数 $K_{\text{ads}}=1.12\sim 14.8$ 、有機炭素量補正吸着係数 $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}=90.0\sim 250$ であった。(参照 14)

(5) 土壤移行試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジンを用いた土壤吸着試験が3種類の国内土壤 (重埴土、砂壤土、軽埴土) を用いて実施された。深さ 30 cm に充填した土壤カラムを作成し、Nit-¹⁴C-クロチアニジンを混和処理 (重埴土及び砂壤土: 98 μg 、軽埴土: 44 μg) した土壤 20 g を均一に 1 cm に積層 (混和直後、又は混和後 (30日間熟成)) し、カラム移行性試験を行った。

最も吸着の弱かった砂壤土におけるカラム流出液は、処理量の 7.4% (混和直後) 及び 2.5% (30日間熟成) であり、その他は 0.1% 以下であった。熟成土壤においては、処理土壤を含む深さ 6cm までの画分に、重埴土及び軽埴土では放射能の大部分 (85.1~94.1%) が、砂壤土においても 50% 以上が認められた。(参照 14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン及び Thi-¹⁴C-クロチアニジン を pH4.0、5.0、7.0、9.0 緩衝液、蒸留水及び河川水に濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ となるよう溶解させ、25°C で1年間又は 50°C で 12週間インキュベートし、クロチアニジンの加水分解試験が行われた。

クロチアニジンの半減期は、25°C条件下では pH9.0 緩衝液で 1.5年、自然水中で 9年、50°C条件下では pH9 緩衝液で 14日、蒸留水中で 93日、河川水中で 73日と算出された。他の条件下ではクロチアニジンは安定であり、半減期を求められなかった。主要分解物は TZMU、ACT、CTNU 及び二酸化炭素であった。クロチアニジンの主要分解経路は加水分解反応による TZMU、CTNU の生成であると考えられる。(参照 15)

(2) 水中光分解試験

Nit-¹⁴C-クロチアニジン及び Thi-¹⁴C-クロチアニジンを蒸留水、自然水 (3種類) に濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ となるよう溶解させ、25°C でキセノン光 (18 W/m^2 (測定波長: 360~480 nm)) を照射し、クロチアニジンの水中光分解試験が行われた。短波長除去フィルターは用いな

かった。

クロチアニジンの推定半減期は、蒸留水で40～42分、自然水で46～58分であった。

主要分解物はTZMU、MAI、TMG、MG及び二酸化炭素であった。(参照16)

5. 作物残留試験

水稻、大豆、ばれいしょ、かんしょ、てんさい、だいこん、キャベツ、レタス、ねぎ、トマト、ピーマン、なす、きゅうり、スイカ、メロン、みかん、夏みかん、すだち、かぼす、りんご、なし、もも、うめ、おうとう、ぶどう、かき及び茶の計27種の作物を用いて、クロチアニジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されている。また27種のうち15種類の作物についてはTZNG、TZMU、MNG、TMGを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されている。その結果は別紙2のとおりであり、クロチアニジンの最高値は、最終散布後7日目に収穫した茶(荒茶)の38.0 mg/kgであったが、14日目、21日目にはそれぞれ7.93 mg/kg、3.28 mg/kgと減衰した。TZNG、TZMU、MNG、TMGの最高値は、全て茶であり、それぞれ0.167 mg/kg、1.21 mg/kg、0.44 mg/kg、0.70 mg/kgであった。また、最終散布後42日目のぶどうでTZNG(0.105 mg/kg)、MNG(0.113 mg/kg)が検出された。茶・ぶどう以外の作物での代謝物の残留値は全て0.1 mg/kg未満であった。(参照17～18)

作物残留試験成績に基づき、クロチアニジン(親化合物のみ)を暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物からの推定摂取量を表4に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からクロチアニジンが最大の残留を示す使用条件で、全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4 食品中より摂取されるクロチアニジンの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1～6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
水稻	0.104	185.1	19.3	97.7	10.2	139.7	14.5	188.8	19.6
大豆	0.01	56.1	0.6	33.7	0.3	45.5	0.5	58.8	0.6
ばれいしょ	0.007	36.6	0.3	21.3	0.1	39.8	0.3	27	0.2
だいこん (根)	0.010	45	0.5	18.7	0.2	28.7	0.3	58.5	0.6
だいこん (葉)	1.46	2.2	3.2	0.5	0.7	0.9	1.3	3.4	5.0
キャベツ	0.12	22.8	2.7	9.8	1.2	22.9	2.7	23.1	2.8
レタス	0.92	6.1	5.6	2.5	2.3	6.4	5.9	4.2	3.9
ねぎ	0.09	11.3	1.0	4.5	0.4	8.2	0.7	11.5	1.0
トマト	0.156	24.3	3.8	16.9	2.6	24.5	3.8	18.9	2.9

ピーマン	1.02	4.4	4.5	2.0	2.0	1.9	1.9	3.7	3.8
なす	0.307	4.0	1.2	0.9	0.3	3.3	1.0	5.7	1.7
きゅうり	0.41	16.3	6.7	8.2	3.4	10.1	4.1	16.6	6.8
スイカ	0.011	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0
メロン類	0.023	0.4	0	0.3	0	0.1	0	0.3	0
みかん	0.121	41.6	5.0	35.4	4.3	45.8	5.5	42.6	5.2
夏みかん (果肉)	0.093	0.1	0	0.1	0	0.1	0	0.1	0
夏みかん (果皮)	1.11	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
みかん、夏 みかん以外 のかんきつ	0.297	2.4	0.7	1.4	0.4	3.4	1.0	2.2	0.7
りんご	0.089	35.3	3.1	36.2	3.2	30	2.7	35.6	3.2
なし	0.11	5.2	0.6	4.5	0.5	5.4	0.6	5.2	0.6
もも	0.097	0.5	0	0.7	0.1	4	0.4	0.1	0
うめ	1.02	1.1	1.1	0.3	0.3	1.4	1.4	1.1	1.1
おうとう	1.25	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ぶどう	0.815	5.8	4.7	4.4	3.6	1.6	1.3	3.8	3.1
かき	0.11	31.4	3.5	8.0	0.9	21.5	2.4	49.6	5.5
茶	15.8	3.0	47.4	1.4	22.1	3.5	55.3	4.3	67.9
合計			115.7		59.3		107.8		136.4

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものを
用いた(参照 別紙 2)。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 62～64)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クロチアニジンの推定摂取量(μ g/人/日)
- ・かんしょ及びてんさいについては、全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。
- ・みかん、夏みかん以外のかんきつについては、すだち及びかぼすのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。

6. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛(2頭)を用い、クロチアニジン(14 mg/頭/日)をカプセルに入れ7日間連続経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

投与開始1日後から最終投与後5日後まで、搾乳した試料からクロチアニジンは検出されなかった。(参照 19)

7. 土壌残留試験

火山灰壤土、沖積砂質埴土、火山灰軽埴土、壤質砂土を用いて、クロチアニジンを分析

対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されている。その結果は表5のとおりであり、クロチアニジンの推定半減期は、容器内試験では約10～67日、圃場試験では約4～65日であり、クロチアニジン及び分解物を含めた推定半減期は、容器内試験では約45～200日、圃場試験では約7～65日であった。（参照20～25）

表5 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	濃度	推定半減期	
			クロチアニジン	クロチアニジン＋分解物
容器内試験 (水田状態)	火山灰壌土	純品	32日	59日
	沖積砂質埴土	0.188 mg/kg	10日	45日
	火山灰埴土	純品	34日	61日
	沖積砂質埴土	0.25 mg/kg	29日	200日
容器内試験 (畑地状態)	火山灰軽埴土	純品	67日	98日
	壤質砂土	0.50 mg/kg	53日	68日
圃場試験 (水田状態)	火山灰壌土	487.5 ^G	8日	11日
	沖積砂質埴土	g ai/ha	4日	7日
	火山灰埴土	850 ^G g ai/ha	16日	34日
	沖積砂質埴土		4日	7日
圃場試験 (畑地状態)	火山灰軽埴土	500 ^G +480 ^{SP}	27日	26日
	壤質砂土	g ai/ha	65日	65日

注)・分解物：水田状態ではTZMU、TMG、MAI、畑地状態ではMNG

・G：粒剤、SP：水溶剤

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）

クロチアニジンのSDラット及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験、SDラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。急性毒性試験の結果は表6に示すとおり。（参照26～29）

表6 クロチアニジンの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	雄	雌
経口毒性 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	SDラット	>5000	>5000
	ICRマウス	389	465
経皮毒性 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	SDラット	>2000	>2000
吸入毒性 LC ₅₀ (mg/m ³)	SDラット	>6141	>6141

代謝物 TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI について SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。急性経口毒性試験の結果は表 7 に示すとおりである。なお、TZNG、TMG 及び MAI の雄に関しても例数は少ないが、雌とほぼ同様の LD₅₀ 値を示唆する結果が得られている。(参照 30~34)

表 7 代謝物の急性経口毒性 (LD₅₀) 試験結果 (mg/kg 体重)

代謝物	試験動物	雄	雌
TZNG	SD ラット		1481
TZMU		1424	1282
TMG			567
MG		550	446
MAI			758

(2) 急性神経毒性試験① (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 100, 200, 400 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦、活動性低下、運動失調、瞳孔ピンポイント化、雌で鼻部及び口部の着色、被毛の汚れが、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体温低下、雌で自発運動量減少が認められた。全投与群の雄で自発運動量減少が認められた。

本試験での神経毒性に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重未満、雌で 100 mg/kg 体重であると考えられる。(参照 35)

(3) 急性神経毒性試験② (ラット)

Fischer ラット (一群雄 12 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 20, 40, 60 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群でもクロチアニジン投与に関連した影響は認められなかった。

本試験の神経毒性に対する無毒性量は、雄で 60 mg/kg 体重であると考えられる。(参照 36)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色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。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対しては刺激性は認められなかった。(参照 37~38)

ハートレー系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 39)

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 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 150, 500, 3000 ppm、雄 : 0, 9.0,

27.9, 202、雌：0, 10.9, 34.0, 254 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3000 ppm 投与群雌雄で体重増加量抑制が、雄で *N*-Demeth²増加、*O*-Demeth 増加、PROD 増加、EROD 増加、脾臓色素沈着が認められた。

本試験での無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄：27.9 mg/kg 体重/日、雌：34.0 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 40~41)

(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, 325, 650, 1500, 2250 ppm、雄：0, 9.2, 19.3, 40.9, 58.2、雌：0, 9.6, 21.2, 42.1, 61.8 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2250 ppm 投与群の雌雄で白血球数減少、リンパ球数減少、雄で体重増加量抑制、Ht 減少、分葉核好中球数減少、ALT 減少、雌で総タンパクの減少が、1500 ppm 以上投与群の雌雄で消瘦、雌でアルブミン減少、ALT 減少が認められた。

本試験での無毒性量は、雌雄で 650 ppm (雄 19.3 mg/kg 体重/日、雌：21.2 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 42)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0, 150, 1000, 3000 ppm、雄：0, 9.2, 60.0, 177.0、雌：0, 10.6, 71.0, 200.1 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が実施された。

3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、飼料摂取量減少、脳比重量増加が認められた。

本試験での無毒性量は、雌雄で 1000 ppm (雄 60.0 mg/kg 体重/日、雌：71.0 mg/kg 体重/日) であると考えられる。神経毒性は認められなかった。(参照 43)

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 4 匹) を用いた混餌 (原体：0, 325, 650, 1500, 2000 ppm、雄：0, 7.8, 16.6, 36.3, 46.4、雌：0, 8.5, 15.0, 40.1, 52.9 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 12 ヶ月間慢性毒性試験が実施された。

2000 ppm 投与群の雄で耳に局所的な紅斑、投与 1~2 週間時において体重減少、雌で摂餌量減少、WBC 減少、好中球数減少、赤血球減少、Ht 減少、Hb 減少、副腎比重量増加、1500 ppm 以上投与群の雌で耳に局所的な紅斑、650 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 減少が認められた。

2000 ppm 投与群雌で認められた副腎比重量増加は、絶対重量に有意差がみられず、関連した病理組織学的変化も観察されなかったことから、投与に関連した変化とは考えなかった。また、650 ppm 以上投与群の雌雄で認められた ALT 減少は、関連した病理組織学

² 検査値の略称については別紙 3 を参照 (以下同じ)。