

的变化が観察されなかったことから、投与に関連した毒性影響とは考えなかった。

本試験での無毒性量は雄で 1500 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 650 ppm (15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 44)

(2) 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 150, 500, 1500, 3000 ppm、雄 : 0, 8.1, 27.4, 82.0, 157.0、雌 : 0, 9.7, 32.5, 97.8, 193.0 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 8 の一般所見、血液生化学的所見、非腫瘍性病変が認められた。

表 8 ラットを用いた 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた所見

3000 ppm 投与群雌雄	腺胃浮腫、肝臓好酸性細胞巣増加
3000 ppm 投与群雄	血中リン増加、腺胃出血、腎盂鉍質沈着、腎盂移行上皮過形成
3000 ppm 投与群雌	腺胃びらん
1500 ppm 以上投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少
500 ppm 以上投与群雌	卵巣間質腺過形成

腫瘍性病変では、表 9 のとおり、1500 ppm 以上投与群雌に甲状腺 C 細胞腺腫の所見数増加が認められたが、用量相関性が見られないこと、また前がん病変である C 細胞過形成の所見数に有意な増加が認められなかったことから、検体投与に起因したものとは考えなかった。発がん性は認められない。

表 9 ラットを用いた 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
投与量(ppm)										
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
甲状腺 C 細胞過形成	15	8	12	14	19	19	24	19	19	15
甲状腺 C 細胞腺腫	8	13	17*	16	5	7	13	9	17*	16*
C 細胞癌	5	1	1	1	3	2	2	1	1	1
C 細胞腺腫/癌合計	13	14	18	17	8	9	15	10	18	17

Fisher-Irwin exact の検定、\* : P<0.05

本試験における無毒性量は雄で 500 ppm (27.4 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (9.7 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 45)

### (3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 100, 350, 1250, 2000/1800<sup>3</sup> ppm、雄: 0, 13.5, 47.2, 171.4, 251.9、雌: 0, 17.0, 65.1, 215.9, 281.1 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

2000/1800 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、1800 ppm 投与群の雌で卵巣比重量増加、肝細胞肥大が、1250 ppm 以上投与群の雌雄で異常発声、体重増加量抑制が、雄で腎比重量減少、肝細胞肥大が認められた。

発がん性は認められない。

本試験における無毒性量は、雌雄で 350 ppm (雄: 47.2 mg/kg 体重/日、雌: 65.1 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 46)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 150, 500, 2500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各群の検体摂取量は表 10 のとおり。

表 10 各投与群検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

親動物	児動物	150 ppm 投与群	500 ppm 投与群	2500 ppm 投与群
P 雄	F <sub>1</sub> 雄	9.8	31.2	163.4
P 雌	F <sub>1</sub> 雌	11.5	36.8	188.8
F <sub>1</sub> 雄	F <sub>2</sub> 雄	10.7	34.3	195.7
F <sub>1</sub> 雌	F <sub>2</sub> 雌	12.2	39.0	237.0

親動物では、2500 ppm 投与群で試験期間を通じた体重増加抑制 (P 雌雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、副腎比重量増加 (F<sub>1</sub> 雌雄)、脳比重量増加 (P 雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、腎重量減少 (P 雌雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、肝比重量増加 (F<sub>1</sub> 雌)、脾重量減少 (P 雌雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、精巣比重量増加 (F<sub>1</sub> 雄)、精巣上体比重量増加 (F<sub>1</sub> 雄)、前立腺重量減少 (F<sub>1</sub> 雄)、精嚢重量減少 (F<sub>1</sub> 雄)、胸腺比重量減少 (P 雄、F<sub>1</sub> 雌雄)、精子運動性低下 (F<sub>1</sub> 雄)、精子前進性低下 (P 雄) が認められ、500 ppm 投与群では授乳期の母体重低下 (P) が見られた。

児動物では、2500 ppm 投与群で体重低下 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、膈開口遅延 (F<sub>1</sub> 雌)、脳比重量増加 (F<sub>1</sub> 雌雄、F<sub>2</sub> 雌雄)、脾比重量減少 (F<sub>1</sub> 雌、F<sub>2</sub> 雌雄) が、500 ppm 投与群で包皮分離遅延 (F<sub>1</sub> 雄)、体重低下 (F<sub>1</sub>) が認められた。

なお、精子前進性低下については、最高用量の 2500 ppm 群でのみ認められ、投与との関連は明らかでないが、精子運動性に世代間に共通した大きな変化はなく、精子細胞数、精子数、精子形態及び生殖器の病理組織学的所見に変化は見られず、繁殖能にも変化が認

<sup>3</sup> 試験開始時は 1250 ppm を最高用量と設定していたが、より高い用量が必要であると考え、当初設定していた 700 ppm 投与群を、投与 5 週時より 2000 ppm、投与 11 週より 2500 ppm、投与 35 週より雄 2000 ppm、雌 1800 ppm と変更した。検体摂取量は雄で 2000、雌で 1800 ppm の飼料投与時の値を用いて計算した。

められなかったことから、毒性学的意義は乏しいものと考えられた。児動物でみとめられた膈開口及び包皮分離の遅延は体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験の無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 150 ppm (P 雄 : 9.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 11.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 10.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 12.2 mg/kg 体重/日) であると考えられる。繁殖能に対する影響は認められない。(参照 47)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0, 10, 40, 125 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 125 mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 48)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0, 10, 25, 75, 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 100mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、流産増加、75 mg/kg 体重以上投与群で排便減少、着色尿増加が認められた。

胎児では 100 mg/kg 体重投与群の雌雄で低体重、腎臓低形成、尾椎椎体癒合、75 mg/kg 体重以上投与群で肺中葉欠損、化骨遅延の発現頻度上昇が認められた。

胎児における腎臓低形成は 1 母体に偏った発現であり、肺中葉欠損及び尾椎椎体癒合の発現率は背景データの範囲内であったことから、投与に関連した影響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 25 mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 49)

## 13. 遺伝毒性試験

クロチアニジンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は CHL 細胞を用いた染色体異常試験以外は、全て陰性であった (表 11)。CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発が認められたが、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、クロチアニジンは生体において遺伝毒性を発現しないものと考えられる。(参照 50~54)

表 1 1 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株		陰性
	遺伝子突然変異試験 (±S9)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)		陰性
	染色体異常試験 (±S9)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)		陽性 (±S9)
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット雄 4~6 匹	2500, 5000 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス雌雄 5 匹	25, 50, 100 (単回強制経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は全て陰性であった (表 12)。(参照 55~59)

表 1 2 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

被験物質	試験	対象	結果
TZNG	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	陰性
TZMU	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	陰性
TMG	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	陰性
MG	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	陰性
MAI	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. 一般薬理試験

マウス、モルモット又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。表 13 にその総括を示す。(参照 60)

表 13 一般薬理試験

試験の種類	供試生物	一群あたり供試数	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢神経	一般状態	マウス	雄 3 匹	0, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400	25	50	50 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下、振戦、呼吸深大が認められた。
	睡眠時間	マウス	雄 8 匹	0, 25, 75, 225	75	225	225 mg/kg 体重投与群で、睡眠時間の延長が認められた。死亡例が 2 匹認められた。
	痙攣誘発作用 (電撃痙攣)	マウス	雄 10 匹	0, 6.25, 12.5, 25, 75, 225	12.5	25	25 mg/kg 体重以上投与群で、強直性屈曲及び強直性伸展痙攣の誘発が認められた。
	痙攣誘発作用 (pentylene tetrazol 痙攣)	マウス	雄 10 匹	0, 25, 75, 225	225	>225	作用なし
	体温 (直腸温)	ラット	雄 6 匹	0, 30, 100, 300, 1000, 3000	100	300	300 mg/kg 体重以上投与群で直腸温の低値が認められた。
循環器	収縮期血圧・心拍数	ラット	雄 4 匹	0, 100, 300, 1000, 3000	300 (血圧)、100 (心拍数)	1000 (血圧)、300 (心拍数)	血圧に関し、投与 1 時間後に収縮期血圧の低下、投与 1、6 時間後に平均血圧の低下、心拍数に関し、投与 0.5 時間後に心拍数が有意に増加した。
自律神経	Ach 惹起収縮 His 惹起収縮 BaCl <sub>2</sub> 惹起収縮	モルモット 摘出回腸 標本	1 濃度 群: 4 標本	0, 1×10 <sup>-6</sup> , 1×10 <sup>-5</sup> , 1×10 <sup>-4</sup> mol/L	1×10 <sup>-5</sup> mol/L	1×10 <sup>-4</sup> mol/L	1×10 <sup>-4</sup> mol/L で、BaCl <sub>2</sub> による惹起収縮を統計学的に有意に抑制した。 Ach、His による収縮反応は、全群 mol/L で認められなかった。
消化器	小腸輸送能・活性炭末移行率	マウス	雄 8 匹	0, 25, 75, 225	25	75	75 mg/kg 体重以上投与群で小腸輸送能の抑制が認められた。
骨格筋	懸垂動作	マウス	雄 8 匹	0, 25, 75, 225	75	225	225 mg/kg 体重投与群で 3 時間後まで筋力の抑制傾向が認められた。
血液	血液凝固 PT、APTT	ラット	雄 6 匹	0, 300, 1000, 3000	3000	>3000	作用なし

- ・投与方法は全て強制経口投与した。
- ・全試験で検体はクロチアニジン原体を用いた。

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロチアニジン」の評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施され、血液中濃度は低用量単回経口投与 2 時間後、静脈投与直後に最高値に達し、半減期は経口投与で 2.9~4.0 時間、静脈投与で 1.8~2.4 時間であった。クロチアニジンの組織残留は、低用量単回投与群で投与 2 時間後に胃の 11.2  $\mu\text{g/g}$  を最高とし、高用量単回投与群では 7 日後に肝臓の 1.34  $\mu\text{g/g}$  を最高とし、経時的に減少した。主な排泄経路は尿中であり、投与後 7 日目までに低用量単回投与群で 92.0~95.8% TAR が尿から、4.4~6.0% TAR が糞から排泄され、高用量単回投与群で 90.6~93.4% TAR が尿から、4.6~8.2% TAR が糞から排泄された。反復投与群では投与後 14 日までに尿に 92.3~95.5% TAR、糞に 5.5~10.0% TAR 排泄された。主要代謝物は尿中で TZNG が 4.9~17.5% TAR、MNG が 5.3~9.6% TAR、MTCA が 4.9~9.8% TAR、糞中で TMG が 1.5~3.6% TAR 検出された。主要代謝経路は、ニトログアニジン基とチアゾリルメチル部分の開裂、ニトログアニジン基の加水分解、グアニジン基の脱メチル化、グルタチオンによるチアゾール環塩素の置換であると考えられる。

イネ、トマト、チャを用いた植物体内運命試験の結果、イネ、トマトで代謝を受け、主要代謝物はイネで TZMU、MG、トマトで MNG 及び TZNG であった。チャでは代謝物は僅かしか検出されなかった。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は湛水土壌の好氣的条件下で 50~70 日、嫌氣的条件下で約 40 日、畑地土壌の好氣的条件下で 190~210 日、嫌氣的条件下で約 220 日であった。土壌表面光分解試験の結果では、分解物はいずれも 1.3% TAR 以下であった。土壌吸着試験の結果では、吸着係数  $K_{\text{ads}}=1.12\sim 14.8$ 、有機炭素量補正吸着係数  $K_{\text{adsoc}}=90.0\sim 250$  であった。土壌移行試験の結果では、処理土壌を含む深さ 6cm までの画分に、処理放射能の大部分が認められた。

加水分解及び水中光分解試験の結果、遮光下でクロチアニジンは安定であり、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 年であったが、光照射により急速に分解し、半減期は蒸留水中で 40~42 分、自然水中で 46~58 分であった。主要分解物は加水分解試験では TZMU、ACT、CTNU 及び二酸化炭素であり、水中光分解試験で TZMU、MAI、TMG、MG 及び二酸化炭素であった。

水稻、野菜、果実等を用いて、クロチアニジン、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、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。

火山灰壤土、沖積砂質埴土、火山灰軽埴土、埴質砂土を用いて、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)において、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。

各種代謝及び残留試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロチアニジン（親化合物のみ）と設定した。

急性経口 LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>5000 mg/kg 体重、マウスの雄で 389 mg/kg 体重、雌で 465 mg/kg 体重であった。経皮 LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2000mg/kg 体重、吸入 LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で 6141 mg/m<sup>3</sup>であった。代謝物 TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の急性経口 LD<sub>50</sub>は、ラットの雌でそれぞれ、1481 mg/kg 体重、1282 mg/kg 体重、567 mg/kg 体重、446 mg/kg 体重、758 mg/kg 体重であった。

急性神経毒性に対する無毒性量はラットで 60 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 27.9 mg/kg 体重/日、イヌで 19.3 mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

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 47.2 mg/kg 体重/日、ラットで 9.7 mg/kg 体重/日、イヌで 15.0 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められない。

2世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 9.8 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、ラットの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 125 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められない。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施され、CHL 細胞を用いた染色体異常試験以外は、全て陰性であった。CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発が認められたが、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体において遺伝毒性を発現しないものと考えられる。

また、クロチアニジンの代謝物、TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の細菌を用いた復帰突然変異試験の試験結果は全て陰性であった。

各試験における無毒性量は表 14 のとおりであり、最小値はラット（雌）の慢性毒性/発がん性併合試験の 9.7 mg/kg 体重/日である。なお、2002 年の農薬取締法に基づく登録保留基準設定時に中央環境審議会において設定された ADI 0.078 mg/kg 体重/日の根拠はイヌの慢性毒性試験の 325 ppm 投与群雄の 7.8 mg/kg 体重/日であると考えられる。その際は同試験の 650 ppm 投与群雌雄で認められた ALT 減少を毒性影響としたものと考えられるが、当調査会における審議の結果、他の病理組織学的所見が観察されないことから、検体投与に関連した毒性影響ではないと結論した。よってイヌの無毒性量はラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量よりも大きくなったものである。（参照 61）

表 1 4 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	78 週間発がん性試験	雄：47.2 mg/kg 体重/日 雌：65.1 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：27.9 mg/kg 体重/日 雌：34.0 mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：60.0 mg/kg 体重/日 雌：71.0 mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：27.4 mg/kg 体重/日 雌：9.7 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物： P 雄：9.8 mg/kg 体重/日 P 雌：11.5 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄：10.7 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌：12.2 mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性試験	母動物：10 mg/kg 体重/日 胎児：125 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 25 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：19.3 mg/kg 体重/日 雌：21.2 mg/kg 体重/日	
	12 ヶ月間慢性毒性試験	雄：36.3 mg/kg 体重/日 雌：15.0 mg/kg 体重/日	

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	0.097 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	24 ヶ月間
(無毒性量)	9.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100