

農薬評価書

クロルフェナピル

2007年9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 -
要 約	- 5 -
I. 評価対象農薬の概要	- 6 -
1. 用途	- 6 -
2. 有効成分の一般名	- 6 -
3. 化学名	- 6 -
4. 分子式	- 6 -
5. 分子量	- 6 -
6. 構造式	- 6 -
7. 開発の経緯	- 6 -
II. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態(ラット)	- 7 -
(2) 排泄	- 7 -
(3) 胆汁排泄①	- 8 -
(4) 胆汁排泄②	- 8 -
(5) 体内分布(単回投与)	- 9 -
(6) 代謝物同定・定量	- 10 -
(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝	- 12 -
(8) 薬物動態(マウス)	- 13 -
2. 植物体内運命試験	- 13 -
(1) ひめりんご	- 13 -
(2) なす	- 14 -
(3) キャベツ	- 15 -
3. 土壌中運命試験	- 16 -
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	- 16 -
(2) 土壌表面における光分解	- 17 -
(3) 土壌吸着試験	- 17 -
4. 水中運命試験	- 17 -
(1) 加水分解試験(非標識体)	- 17 -
(2) 加水分解試験(標識体)	- 17 -
(3) 水中光分解運命試験(非標識体)	- 18 -
(4) 水中光分解運命試験(緩衝液)	- 18 -
(5) 水中光分解運命試験(自然水)	- 18 -
5. 土壌残留試験	- 19 -
6. 作物残留試験	- 19 -

7. 一般薬理試験	- 20 -
8. 急性毒性試験	- 21 -
(1) 急性毒性試験	- 21 -
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	- 21 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 22 -
10. 亜急性毒性試験	- 22 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 22 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	- 24 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 25 -
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	- 26 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 26 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 26 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 27 -
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	- 28 -
(4) 1年間慢性神経毒性試験(ラット)	- 29 -
13. 生殖発生毒性試験	- 31 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 31 -
(2) 2世代繁殖試験(ラット): 検討試験	- 32 -
(3) 発生毒性試験(ラット)	- 33 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	- 33 -
13. 遺伝毒性試験	- 34 -
14. その他の試験-神経毒性試験(回復性)(マウス)	- 35 -
Ⅲ. 総合評価	- 37 -
<別紙1: 代謝物/分解物等略称>	- 41 -
<別紙2: 検査値等略称>	- 42 -
<別紙3: 作物残留試験成績>	- 43 -
<別紙4: 推定摂取量>	- 50 -
<参照>	- 52 -

<審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 初回農薬登録
- 2005年 9月 22日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大：いちご、とうがらし類)
- 2005年 10月 4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1004002号)、同接受(参照1~58)
- 2005年 10月 6日 食品安全委員会第114回会合(要請事項説明)(参照59)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照60)
- 2006年 3月 1日 農薬専門調査会第42回会合(参照61)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0718029号)、同接受(参照62)
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第153回会合(要請事項説明)(参照63)
- 2007年 3月 15日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大：かぶ、さやえんどう等)
- 2007年 3月 22日 追加資料受理(参照64、65)
- 2007年 6月 6日 農薬専門調査会総合評価第一部会第12回会合(参照66)
- 2007年 7月 4日 農薬専門調査会幹事会第22回会合(参照67)
- 2007年 8月 9日 食品安全委員会第202回会合(報告)
- 2007年 8月 9日 より9月7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 9月 25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
- 2007年 9月 27日 食品安全委員会第208回会合(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	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 >

(2006年3月31日まで)

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

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

* 2007年4月11日から

** 2007年4月25日から

*** 2007年6月30日まで

**** 2007年7月1日から

要 約

ピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である「クロルフェナピル」(IUPAC: 4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチルピロール-3-カルボニトリル)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、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(ひめりんご、なす及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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は、ラットを用いた1年間慢性神経毒性試験の2.6 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0.026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤(殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：クロルフェナピル

英名：chlorfenapyr(ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチル
ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluoromethyl
pyrrole-3-carbonitrile

CAS (No. 122453-73-0)

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロ
メチル)-1*H*ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoro
methyl)-1*H*pyrrole-3-carbonitrile

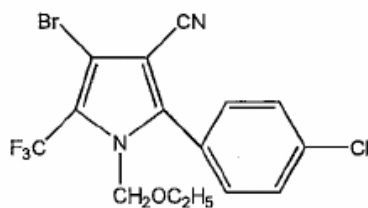
4. 分子式

C₁₅H₁₁BrClF₃N₂O

5. 分子量

407.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルフェナピルは、1998年にアメリカンサイアナミッド社(現 BASF 社)により開発されたピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である。2002年に三菱化学株式会社が我が国における開発と販売の独占実施権を取得している。

三菱化学株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(いちご、とうがらし類、かぶ、さやえんどう等)がなされ、参照 1~57、64、65 の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験(II.1~4)は、クロルフェナピルのピロール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものの(pyr- ^{14}C -クロルフェナピル)及びフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの(phe- ^{14}C -クロルフェナピル)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合はクロルフェナピルに換算した。代謝物/分解物等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) 薬物動態(ラット)

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 1 に示されている。

血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雌雄とも 8~12 時間後に最高濃度(C_{\max})に達した。その後、明確な二相性を示すことなく減少し、168 時間後には C_{\max} の 7~14%まで低下した。消失半減期($T_{1/2}$)は、43~58 時間であった。投与 168 時間後までの血中薬物濃度曲線下面積(AUC)はほぼ投与量に比例して増加し、高用量群では低用量群での結果の 9.6~10 倍であった。(参照 2)

表 1 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	8	8	8	12
C_{\max} (mg/L)	0.942	1.08	13.5	10.4
$T_{1/2}$ (hr)	55.3	57.3	43.1	54.4

注)4 動物の平均。

(2) 排泄

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与した排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。糞中への排泄率は高用量投与群において僅かに高まる傾向が認められた。尿中排泄率には僅かに雌雄間差が認められ、雄において雌の約 1.5 倍の排泄率であった。体内残留は高用量群においては総投与放射能(TAR)の 2.2~2.5%であった。低用量群では約 2 倍の 4.2~4.7%TAR であった。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重				20 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
pyr- ¹⁴ C-クロロフェナピル	15.5	74.8	9.6	81.5	11.2	83.3	8.1	84.8

* : ケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁排泄①

SD ラット(胆管カニューレション処理)に pyr-¹⁴C-クロロフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 24 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 24 時間の胆汁、尿(ケージ洗浄液を含む)及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 24 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 3.0~7.5 倍に達し、消化管より吸収された放射能の主要排泄経路は胆汁中であることが示された。胆汁、尿中への排泄率の和は尿・糞中排泄試験における尿中排泄率を大きく上回っていることから、尿・糞中排泄試験における糞中放射能の一部は胆汁を介して消化管内に排泄された放射能に由来するものと考えられた。(参照 2)

表 3 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	糞
2	雄	30.1	4.0	9.7
	雌	24.1	4.8	2.3
20	雄	17.4	5.5	18.8
	雌	19.9	4.4	10.8

* : ケージ洗浄液を含む。

(4) 胆汁排泄②

SD ラット(胆管カニューレション処理)に pyr-¹⁴C-クロロフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 2.6~5.9 倍に達し、投与後 24 時間の試験[1.(3)]と同様に、消化管より吸収された放射能の主要排泄経路が胆汁中であることが示された。胆汁中代謝物の組成は投与 24 時間後

以降も顕著に変化する傾向は認められなかった。胆汁中代謝物は代謝物同定試験(後述の 1.(6))とほぼ同様なパターンを示し、主要代謝物は極性化合物(K の抱合体)であり、その他に L、K、J 及び B が検出され、親化合物は検出されなかった。(参照 4)

表 4 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
2	雄	44.0	7.5	32.6
	雌 ²⁾	37.4	7.1	15.1
20	雄	18.8	7.2	58.6
	雌	25.8	5.5	31.7

¹⁾ : ケージ洗浄液を含む。 ²⁾ : 3 動物の平均。他は 4 動物の平均。

(5) 体内分布(単回投与)

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

低用量及び高用量の単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

吸収された放射能は、種々の組織に分布し、脂肪組織中に最も高濃度に分布した。肝臓、腎臓、副腎等においても投与後初期の段階において血漿中濃度よりも高濃度に分布する傾向が認められた。消化管を除く組織の放射能の合計は投与 8 時間後において最も高く、低用量群では 35~36%TAR、高用量群で 29~39%TAR であった。最高濃度に達した後の減衰は血漿中濃度の減衰にほぼ比例して速やかであり、脂肪組織においては投与 168 時間後に最高濃度の 1/10 以下にまで低下した。投与 168 時間後における消化管を除く組織の放射能の合計は低用量群で 3.1~4.1%TAR、高用量群で 1.5~2.0%TAR まで低下しており、残留傾向は認められなかった。投与 168 時間後における体内に残存する放射能の多くは、脂肪組織の他、皮膚、筋肉等の全身にわたる組織に分布しており、特定の組織に高濃度に残存している傾向は認められなかった。(参照 2)

表 5 主要組織の残留放射能濃度(μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
2 mg/kg 体重	雄	脂肪(5.81)、褐色脂肪(4.54)、血漿(1.88)、肝臓(1.86)、血液(1.06)、リンパ節(1.00)	脂肪(0.37)、血漿(0.21)、肝臓(0.19)、血液(0.12)、その他(0.10未満)
	雌	褐色脂肪(6.27)、脂肪(4.96)、肝臓(1.82)、血漿(1.63)、リンパ節	脂肪(0.64)、血漿(0.23)、肝臓(0.20)、血液(0.14)、褐色脂肪

		(1.20)、甲状腺(0.98)、血液(0.93)	(0.11)、その他(0.10 未満)
20 mg/kg 体重	雄	脂肪(55.0)、褐色脂肪(43.7)、肝臓(11.6)、血漿(9.47)、リンパ節(7.66)、皮膚(5.46)、血液(5.34)、副腎(4.75)	血漿(1.13)、肝臓(1.06)、血液(0.71)、脂肪(0.64)、腎臓(0.45)、その他(0.40 未満)
	雌	褐色脂肪(66.5)、脂肪(50.2)、肝臓(19.9)、血漿(15.0)、リンパ節(11.4)、副腎(10.9)、皮膚(9.94)、卵巣(8.65)、血液(8.51)、甲状腺(8.20)、腎臓(8.20)	脂肪(2.02)、血漿(1.14)、肝臓(1.03)、血液(0.72)、腎臓(0.45)、褐色脂肪(0.41)、その他(0.40 未満)

1) : 雌雄とも投与 8 時間後。 2) : 雌雄とも投与 168 時間後。

(6) 代謝物同定・定量

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁試料中のクロルフェナピルの代謝物の同定・定量試験が実施された。

糞及び尿中における代謝物は表 6 に、胆汁及び糞中における代謝物は表 7 に示されている。

代謝物は尿中に 11 種、糞中に 25 種(内 1 種はクロルフェナピル未変化体)、胆汁中に 17 種が検出された。これらのうち 5 種がクロルフェナピル未変化体、B、D、F 及び K と同定された。クロルフェナピル未変化体、D 及び F は糞中のみに検出された。B は糞及び胆汁中に、K は尿、糞及び胆汁中に検出された。これらの他に、尿中で I が検出され、尿及び胆汁中で J、尿、糞及び胆汁中で L の構造が推定された。

尿及び糞中に共通して検出された K が主要な代謝物であったが、非常に多数の代謝物が生成したため、各々の含有率は低く、最大でも 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。代謝物の多くは 1%TAR 以下の微量代謝物であった。尿及び糞中の未同定極性代謝物(U-2~4、F-2~6 等)は、β-グルクロニダーゼ及びサルファターゼ処理によっては全く変化を受けなかった。これらの尿及び糞中極性代謝物は、胆汁中代謝物の腸肝循環を経た変化が成因と考えられることから、K の他の抱合体あるいは K がさらに変化を受けた代謝物の抱合体であると推察された。

表 6 糞及び尿中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	糞	17.0	B(1.6)、D(0.5)、F(0.3)、K(3.8)、L(1.4)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(13.8)
		尿	—	I(0.6)、J(0.1)、K(2.7)、L(1.1)、 未同定 U-2、3、4*(4.4)
	雌	糞	23.1	B(1.4)、D(0.4)、F(0.6)、K(3.1)、L(2.5)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(11.8)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.8)、L(0.8)、 未同定 U-2、3、4*(2.2)

20 mg/kg 体重	雄	糞	35.2	B(0.9)、D(0.7)、F(0.3)、K(2.8)、L(2.2)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(10.0)
		尿	—	I(0.4)、J(0.1)、K(2.3)、L(0.8)、 未同定 U-2、3、4*(3.7)
	雌	糞	33.0	B(1.1)、D(0.6)、F(0.3)、K(2.5)、L(2.4)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(8.5)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.7)、L(0.6)、 未同定 U-2、3、4*(1.9)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

胆汁中の主要代謝物は極性代謝物(B-2~B-6)であった。これらの代謝物は、β-グルクロニダーゼあるいはサルファターゼによる処理を行っても変化を受けないが、塩酸処理により主に K を生成することから、グルクロナイド、サルフェート以外の K の何らかの抱合体であると推定された。糞中にはこれらに相当する代謝物が検出されないことから、消化管内で変化を受けるか、あるいは腸肝循環によりさらに代謝されることが示唆された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物の同定及び定量結果より、以下のようなクロルフェナピルの体内動態が示唆された。即ち、クロルフェナピルの主要代謝経路は K を生成する経路であり、中間代謝物として N-アルキル基が脱離した F を経由し、ピロール環 4 位が変換を受ける経路と推定された。その他の代謝経路として、脱ハロゲン化、N-アルキル基末端の酸化等も見い出された。代謝物はいずれもピロール環、フェニル環の双方を保持しており、代謝過程において両環間の結合が開裂する可能性のないことが示された。また、これらの体内動態に顕著な雌雄差は認められなかった。(参照 3)

表 7 胆汁及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.2)、J(0.5)、K(1.5)、L(1.2)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(20.7)
		糞	8.9	D(<0.1)、F(0.2)、K(0.1)
	雌	胆汁	—	B(<0.1)、J(0.4)、K(1.4)、L(0.8)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(16.9)
		糞	2.1	D(<0.1)、F(0.1)、K(0.1)
20 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.1)、J(0.6)、K(0.8)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(12.3)
		糞	17.5	D(0.2)、F(0.2)、K(<0.1)
	雌	胆汁	—	B(0.1)、J(0.4)、K(1.3)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(14.0)
		糞	10.1	D(0.1)、F(0.1)、K(<0.1)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝

SD ラット(一群雄各 4 匹)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重/日)で 7 日間(計 7 回)反復経口投与し、最終投与 168 時間後まで定期的に尿及び糞を採取し、また、最終投与 8、24 及び 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 8、主要組織の残留放射能濃度は表 9、最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物は表 10 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄率の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主な経路であった。投与期間中の累積排泄率は累積投与量にほぼ比例して上昇しており、反復投与によって排泄が顕著に遅延する傾向は認められなかった。投与終了後の排泄パターンは単回投与時とほぼ同様であり、最終投与 168 時間後に、尿、糞の合計で 93.4%TAR が排泄された。

吸収された放射能は種々の組織に分布し、各組織とも最終投与 8 時間後に最高濃度を示した。血漿中濃度よりも高濃度に分布する組織は、最終投与 8、24 及び 168 時間後の脂肪及び 168 時間後の肝臓であった。脂肪組織中には最も高濃度の分布が認められたが、最終投与 168 時間後には最高濃度の約 15%まで低下した。最終投与 168 時間後の体内残存は低レベルであり、残留傾向は認められなかった。神経系組織における分布濃度は低く、血漿中濃度の 1/10~1/50 程度であった。以上の体内動態は単回投与時と同様であり、反復投与によって体内動態が変化することはないことが示された。代謝物の分析結果も単回投与と同様であったことから、代謝経路も単回投与時と同様であると推定された。(参照 5)

表 8 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与回数	最終投与後 経過時間(hr)	累積排泄率		
		尿	糞	尿+糞
1		1.0	5.1	6.1
6		9.5	56.8	66.3
7	24	11.9	68.8	80.7
	168	14.5	78.9	93.4

表 9 反復投与後の主要組織の残留放射能濃度(μg/g)

経過時間(hr)		
8	24	168
脂肪(13.0)、血漿(7.09)、褐色脂肪(7.03)、肝臓(5.54)、血液(4.71)、皮膚(3.11)、腎臓(2.33)、その他(2.00 未満)	脂肪(9.17)、血漿(4.98)、褐色脂肪(3.96)、肝臓(3.39)、血液(3.00)、その他(2.00 未満)	脂肪(2.05)、肝臓(1.16)、血漿(0.987)、褐色脂肪(0.564)、腎臓(0.427)、血液(0.415)、その他(0.40 未満)

表 10 最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	尿	—	I(0.1)、J(0.1)、K(0.9)、L(0.1) 未同定 U-2、3、4*(1.2)
	糞	1.1	A(1.1)、B(0.3)、D(<0.1)、F(0.1)、K(0.8)、 L(0.5)、未同定 F-2、3、4、5、6*(4.0)

—：検出されず。*：K及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(8) 薬物動態(マウス)

ICR マウスに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 11 に示されている。血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雄は投与 4~8 時間後に、雌は投与 4~12 時間後に C_{max} に達した。その後二相性の減衰を示し、投与 168 時間後には C_{max} の 9~15% まで低下した。T_{1/2} は雄が 77~106 時間、雌が 52~74 時間であった。投与 168 時間後の高用量群の AUC は、低用量群の 5~6.5 倍であった。(参照 6)

表 11 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	4	8	12
C _{max} (mg/L)	2.63	3.21	13.5	18.8
T _{1/2} (hr)	106	52.1	76.6	73.7

注)4 動物の平均。

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、ひめりんご(品種：Malus prunifolia)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの揮散について、①ひめりんごの葉に塗布(試験期間：4 日間)、②ガラス面に塗布(4 日間)、③水溶液に通気(2 日間)、④濾紙に塗布して水に浸す(7 日間)、⑤水に浸さない(7 日間)の各試験を実施した結果、クロルフェナピルの揮散率は①42%TAR、②0%TAR、③48%TAR、④46%TAR、⑤22%TAR であった。なお、クロルフェナピルは水が介在する状態で揮散しやすいことが明らかになった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液を、葉面処理では、葉表及び葉裏の全面に一葉当たり 9.70 µg(0.37 µg/cm²)の割合で、果実処理では果実表面の全面に一個当たり 4.85 µg を塗布し、グロースキャビネット内で 56 日間生育させた。処理部位における放射能は果実においては、処理直後が総処理放射能(TAR)の 94.0%であり、その後、経時的に減少し、処理 56 日後には 54.9%TAR となった。この時、親化合物は総

残留放射能(TRR)の 99.1%を占めた。果実表面における残留放射能は経時的に減少したが、逆に溶媒可溶性放射能は処理 28 日後には 23.8%TAR となり、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.3%TAR 以下であった。代謝物 F が処理 28 日後に 0.3%TAR、56 日後に 0.2%TAR 検出された。

葉においては、処理直後の 95.8%TAR(36.6 mg/kg)から処理 7 日後に 20.5%TAR、56 日後に 15.9%TAR と急速に減少した。親化合物は処理 56 日後で 75.5%TRR を占めた。表面残留性放射能は果実より速く減少したが、吸収量は果実より少なく、処理 7 日以降 8~10%TAR の範囲内であった。代謝物として F が 1.9%TAR(56 日後)が検出された。また、水溶性画分の β -グルコシダーゼ分解により K 及び未同定代謝物 UK-1 が生成し、K は処理 28 日及び 56 日後に 0.1%TAR を検出した。他に多数の高極性代謝物が認められたが、いずれも 0.2%TAR 以下で同定できなかった。

本処理条件下の果実及び葉におけるクロルフェナピルの推定半減期は、処理放射能対比ではそれぞれ 100 日以上及び 3 日、残留濃度対比では 20 日及び 3 日であり、部位間で大きな差があった。これは水の蒸散に伴う揮散が関与しているものと推察された。(参照 7)

(2) なす

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、なす(品種：千両 2 号)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピル 0.21 μ g/mL を含む水耕液に、なす幼苗(第二葉未展開期)の根部を浸し、6、24、48 及び 96 時間後に植物を採取し、4 部位(根、茎、子葉及び本葉)の放射能を測定した。その結果、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを添加した水耕液中の放射能は、根部で処理 96 時間後に 70.2%TAR となった。根より上部の茎への移行は処理 48 時間後に 0.4%TAR であったが、葉への移行はなかった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100 μ g/mL)を果実の表面にクロルフェナピル 6.3 μ g/個の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理果実を採取し、放射能を測定した。また、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100 μ g/mL)を着果部位直下の葉表及び葉裏の全面にクロルフェナピルを 0.22 μ g/cm²の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、直上の葉、直下の葉及び処理部位の上の果実及びそれらの葉や果実がついていた茎に分割、採取して、放射能を測定した。その結果、処理部位における放射能は果実では処理直後で 94.9%TAR であったが、処理 28 日後には 29.6%TAR となった。表面の残留放射能は経時的に減少し、逆に溶媒可溶性放射能が増加して、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.1%TAR 以下であった。葉面処理の処理葉では、直後が 94.0%TAR で、処理 28 日後には 20.4%TAR となったが、非処理部位への移行はいずれの部位とも 0.2%TAR 以下であった。表面の残留放射能は果実より速やかに減少したが、吸収量は 6~10%TAR の範囲内であった。また、水可溶性及び非抽出性放射能は経時的に徐々に増加したが、処理 28 日後で 1.5%TAR 未満であった。

表面残留及び溶媒可溶性放射能画分中の代謝物を解析した結果、果実及び葉面処理でのクロルフェナピルは処理 56 日後で 29.5%TAR 及び 18.2%TAR で、その他に F が

同定されたが、その生成量は処理果実及び処理葉においても、0.1%**TAR** 以下であった。その他の代謝物も処理果実及び処理葉に検出されたが、その各代謝物の合計はいずれも 0.1%**TAR** 以下であった。(参照 8)

(3) キャベツ

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、キャベツ(品種：秋得)におけるグロースキャビネット(20~22°C、50000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

1) 土壌処理

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液(100 µg/mL)を、土壌(沖積土)に 0.2 mg ai/kg 相当量を加え、明条件(室内光、25°C)及び暗条件(28°C)で 30 日間インキュベーションした。その後、第一本葉期(播種 2 週間後)のキャベツ幼苗を移植し、7、14 及び 28 日後に試料を採取し、本葉、子葉、茎、根及び土壌に分画し放射能を測定した。その結果、明条件及び暗条件における pyr-¹⁴C-クロルフェナピル添加 30 日後の土壌中の抽出成分は 75.6%**TAR** 及び 82.4%**TAR**、さらに溶媒可溶性代謝物として、それぞれ 4.5%**TAR** 及び 6.9%**TAR** 検出した。両条件下での代謝物生成量に有意な差はみられず、主要代謝物は **D** であった。この土壌にキャベツ幼苗を移植し 28 日間生育させた結果、植物体中に放射能が 1.2~1.3%**TAR** 吸収された。その大部分は根に分布し、クロルフェナピル及び **D** が検出された。茎葉部への移行は 0.2%**TAR** であり、本葉でクロルフェナピルのみが 0.1%**TAR** 以下検出された。なお、植え付け時(30 日間のプレインキュベーション期間直後)の土壌中の **TRR** 及びクロルフェナピル及び **D** はそれぞれ 93~97%**TAR**、71~76%**TAR**、3.0~4.4%**TAR**、キャベツ栽培の 28 日後には 82~96%**TAR**、59~61%**TAR**、2.7~3.0%**TAR** であった。植物体における放射能濃度に土壌の前処理の違いによる差は認められなかった。

2) 結球処理

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液 1 mL を、結球部分を中心に半径 10 cm の範囲(繁茂した外葉を含め 8~10 枚)に塗布した(約 0.30 µg/cm²)。その後グロースキャビネット内(20~22°C)で生育させ、7、14 及び 28 日後に施用部位(結球より外れ外葉となった部分を含め 11~14 枚)、その他の葉(施用時に結球部分を中心に 10 cm の範囲に入らなかった外葉 8~12 枚)及び結球部分に分けて採取し、放射能を測定した。その結果、処理部位の **TRR** は処理直後 89.6%**TAR**、7 日後以降 28 日後まで約 70%**TAR** が検出された。水可溶性及び非抽出性放射能は 28 日後でそれぞれ 2.2 及び 2.3%**TAR** まで増加した。しかし、その他の葉及び結球部分への移行は 28 日後において 1.2%**TAR** 及び 0.2%**TAR** であった。

処理部位及びその他の葉における溶媒可溶性放射能画分中の残留放射能の化学形態は、処理部位では各時期ともに親化合物が 64%**TAR** 以上を占めた。処理部で 7 日後以降わずかに 5 種(そのうち **K**、**D** 及び **F** が同定された)が検出されたが、その他の葉ではクロルフェナピルのみが 0.4~1.0%**TAR** 検出された。また、代謝物については処理部位において溶媒可溶性代謝物が 14 日後に最高値を示し **D** 及び **K** が 0.5%**TAR**、**F** が 0.3%**TAR** 検出されたが、その他はいずれも 0.1%**TAR** 以下であった。水可溶性代謝物の合計は 28 日後に 2.2%**TAR** となり、代謝物は極性が一番高いもので最大

0.7%TAR を示したが、その他の代謝物は、9 種類以上の未同定極性代謝物でいずれも 0.2%TAR 以下であった。その他に非抽出性代謝物が 2.3%TAR 生成した。以上より、キャベツにおける主要な代謝反応はピロール環上のブロム基の脱離による D、脱ブロム化と酸化による K 及び N-脱エトキシメチルによる F の生成であった。(参照 9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを使用し、火山灰・軽埴土(茨城土壌)及び沖積・埴壤土(高知土壌)における好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下では空気、嫌氣的条件下では窒素を通気してプレインキュベーションした土壌及びオートクレーブで滅菌した土壌に標識化合物を乾土あたり約 0.5 µg/g 処理し、最大容水量を約 60%に調節した後、遮光下、28°C で、インキュベートした。

好氣的条件下において標識体間及び土壌間でクロルフェナピルの減衰に差はほとんどなかった。土壌中の溶媒可溶性放射能は経時的に減少し、処理 240 日後で 77~81%TAR、365 日後には茨城土壌で 63%TAR、高知土壌で 76%TAR となった。茨城土壌及び高知土壌でのクロルフェナピルの推定半減期は 230~250 日及び 260 日であった。親化合物を含めて phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 8 種類の分解物、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 10 種類の分解物を分離し、このうち 7 種類(C、D、E、F、G、H 及び K)を同定した。主要分解物は D であり、茨城土壌では phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 240 日後に 24.9%TAR、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 365 日後に 27.3%TAR に達した。同様に、高知土壌では、phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区では 240 日後に 26.5%TAR、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 365 日後に 29.9%TAR に達した。その他の分解物の生成量は 3%TAR 以下であった。

水可溶性放射能は両土壌とも 1%TAR 前後と僅かであった。一方、非抽出性放射能は経時的に増加し、処理 365 日後には茨城土壌で 20%TAR、高知土壌で 16%TAR となった。また、¹⁴CO₂ の発生及び揮散性化合物は少なく、処理 365 日後にはそれぞれ茨城土壌で 2.1%TAR 及び 1.4%TAR、高知土壌で 3.6%TAR 及び 2.7%TAR であった。揮発性化合物としてクロルフェナピル及び分解物 D が最終的に茨城土壌で 0.3~0.4%TAR 及び 0.2~1.0%TAR、高知土壌でそれぞれ 0.3~0.9%TAR 及び 0.6~1.8%TAR 検出された。

ピロール環とフェニル環の結合部分は両標識体施用とも ¹⁴CO₂ 発生量に差がないこと及び同定された分解物はいずれも両環を有していることから、結合部分の開裂はないものと考えられた。

嫌氣的条件の処理 30 日後において、クロルフェナピルは約 10%TAR と緩やかに分解し、主要分解物 D の生成量は 3.3%TAR に留まり好氣的条件の約 1/2 と少なかった。また、滅菌条件下では処理直後と 30 日後では分解物の量に殆ど差がなかった。

以上のことから、クロルフェナピルは主に酸化反応を受けて消失することが明らかとなった。(参照 10)

(2) 土壌表面における光分解

直径 5 cm のガラスシャーレに約 5 g の土(Agricultural Research Center (Princeton、ニュージャージー)から入手した *Sassafras sandyloam*)を入れ、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル及び phe-¹⁴C-クロルフェナピルを 440 g ai/ha となるように添加し、25±1°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 0.35 W/m²、波長 340 nm)を 30 日間照射した。

試験系からの総放射能回収率は phe-¹⁴C-クロルフェナピルで 95.3~104%及び pyr-¹⁴C-クロルフェナピルで 95.0~100%と良好で、揮散等による損失を認めなかった。照射区においてクロルフェナピルは擬一次反応速度論的に減衰し、30 日間で約 25%が分解した。推定半減期は、phe-¹⁴C-クロルフェナピルで 68 日、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルで 82 日と推定された。2 種類の分解物 F 及び K が生成され、30 日後にはそれぞれ約 5% TAR を占めた。同定できない放射性成分が複数認められたものの、両標識体のいずれについても抽出された放射能の 3%以上を占める分解物はなかった。(参照 11)

(3) 土壌吸着試験

クロルフェナピルの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌(高知、茨城、長野及び石川)を用いて実施された。

吸着係数 K は 101~224、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2350~13100 であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(非標識体)

非標識クロルフェナピルを pH 4 (0.1 M フタル酸緩衝液)、pH 7 (0.1 M リン酸緩衝液) 及び pH 9 (0.1 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、50±0.2°C の条件下でインキュベートし、7 日間にわたり加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 9 の緩衝液における処理 7 日後のクロルフェナピルの残存率はそれぞれ 83 及び 82% TAR(推定半減期は 25 及び 29 日)であり、50°C における加水分解に対して不安定であった。pH 7 では残存率 94% TAR、推定半減期 1 年以上と安定であった。

さらに、pH 4 及び 9 の緩衝液において、室温(25°C)条件下で、28 日間にわたる加水分解試験を実施した。

その結果、25°C 条件下での pH 4 及び 9 の緩衝液におけるクロルフェナピルの残存率はそれぞれ 104 及び 101% TAR、推定半減期は pH 4 及び 9 ともに 28 日以上であり、安定であった。(参照 13 及び 14)

(2) 加水分解試験(標識体)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを pH 5 (0.5 M フタル酸緩衝液)、pH 7 (0.5 M リン酸緩衝液)及び pH 9 (0.5 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.07 mg/L となるように加えた後、25±1°C の条件下で、30 日間にわたり加水分解試験が実施された。その結果、両標識体とも 25°C において pH 5、7 及び 9 のいずれにおいても 30 日後のクロルフェナピルの残存率は 99%以上で、推定半減期も 30 日以上

であり、加水分解に対して安定であった。(参照 15)

(3) 水中光分解運命試験(非標識体)

純水及びろ過滅菌した河川水(pH 7.5、神奈川県)にクロルフェナピルアセトン溶液を添加して 0.05 mg/L 溶液を調製し、290 nm 以下の光を除去したキセノンランプ(830 W/m²、測定波長 290~830 nm)を 16 時間照射した。この場合のクロルフェナピルの推定半減期は純水中で 7 時間、河川水中で 14.6 時間であった。(参照 16)

(4) 水中光分解運命試験(緩衝液)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを pH 5(酢酸緩衝液)、pH 7(0.067 M リン酸緩衝液)及び pH 9 (0.01 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.065 mg/L となるように加えた後、25±1°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 239.2 W/m²、測定波長 300~800 nm)を 30 日間にわたり照射し、水中光分解運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピル及び phe-¹⁴C-クロルフェナピルとも光照射により速やかに分解し、30 日後にクロルフェナピルは pH 5 で 1.3~2.3%TAR、pH 7 で 4.5~8.8%TAR、pH 9 で 0.9~1.2%TAR であった。主たる分解物としてクロルフェナピル異性体 O が同定され、その生成量は処理 30 日後において、pH 5 で 51.7~54.5%TAR、pH 7 で 61.8~62.0%TAR、pH 9 で 61.9~70.7%TAR であった。その他に複数の未同定分解物及び極性分解物が検出されたが、いずれも少量であり、10%TAR を超えて生成する分解物はなかった。

各緩衝液中においてクロルフェナピルは擬一次反応的に減衰した。算出された pH 5、7 及び 9 の緩衝液におけるクロルフェナピルの推定半減期は、それぞれ 5.2、7.5 及び 4.8 日であった。これは東京における 4~6 月の平均全天日射量に換算すると、pH 5、7 及び 9 においてそれぞれ 12.6、18.1 及び 11.6 日に相当した。(参照 17)

(5) 水中光分解運命試験(自然水)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを自然水(pH 7.2、大阪府河内長野市の地下水)に 0.06 µg/L となるように加えた後、25±2°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 537.1 W/m²、測定波長 300~800 nm)を 8 日間照射し、水中光分解運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルは光照射により速やかに分解し、処理 8 日後に 7.8%TAR に減少した。主たる分解物としてクロルフェナピル異性体 O が検出され、その生成量は処理 8 日後において 55.7%TAR に達した。また、エチル基の末端が酸化を受けた B が 5.6%TAR 検出された。その他に複数の未同定分解物が検出されたが、いずれも少量であり、10%TAR を超えて生成する分解物はなかった。

自然水中での光照射によりクロルフェナピルは擬一次反応的に減衰し、算出された推定半減期は 2.3 日であった。これは東京における 4~6 月の平均全天日射量に換算すると 12.3 日に相当した。自然水中においてクロルフェナピルは速やかに分解するものと考えられた。(参照 18)

5. 土壌残留試験

容器内試験では火山灰・軽埴土(茨城及び熊本)及び洪積・重埴土(福岡)、圃場試験では火山灰・軽埴土(茨城)及び沖積・埴壤土(高知)を用いて、クロルフェナピル及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場試験)が実施された。

推定半減期は表 15 に示されており、クロルフェナピルとしては 23~92 日、クロルフェナピルと分解物 D の含量として 114 日であった。(参照 19)

表 15 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	クロルフェナピル	クロルフェナピル +分解物 D
容器内試験	0.15 mg/kg	火山灰・軽埴土	23 (茨城) 40 (熊本)	—
		洪積・重埴土	92	114
圃場試験	150 g/ha	火山灰・軽埴土	35	—
		沖積・埴壤土	48	—

* : 容器内試験で原体、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用。 — : 検出限界未満。

6. 作物残留試験

クロルフェナピルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトンで抽出した試料を精製後、窒素リン検出器若しくは電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフを用いて定量するものであった。参考のため代謝物 F 及び D を一部の作物について分析した。

結果は別紙 3 に示されており、クロルフェナピルの最高値は、茶(荒茶)の最終散布 7 日後における 31.4 mg/kg であった。代謝物 F の最高値は、茶(荒茶)の最終散布 14 日後における 0.39 mg/kg であった。また、代謝物 D はキャベツとだいこん(根部)の 2 作物についてのみ分析し、いずれも定量限界未満であった。(参照 20)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、クロルフェナピルを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている(別紙 4 参照)。

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ルフェナピルが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたいちご、とうがらし類、かぶ、さやえんどう、非結球キャベツ、すいぜんじな、リーフレタス、サラダ菜、こまつな、みずな、さんとうさい、ひろしまな、よもぎ、バナナ及びリンゴを含む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もとに行った。

表 16 食品中より摂取されるクロルフェナピルの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	296	180	289	334

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 17 に示されている。(参照 21)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 3	0, 0.3, 1, 3, 10, 100 (経口)	1	3	3 mg/kg 体重以上で症状発現(身づくろい・反応性・自発運動の低下、歩行異常、腹位姿勢、下痢、間代性痙攣、流涎、瞳孔散大) 30 mg/kg 体重以上で死亡
	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 3	0, 3, 10, 30, 100, 300 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以上で症状発現(身づくろい・反応性・自発運動の低下、体温上昇、腹位姿勢、四肢の異常姿勢、間代性痙攣、歩行異常流涎) 100 mg/kg 体重以上で死亡
	ヘキソシル ピタール睡眠	マウス	雄 8	0, 1, 3, 10 (経口)	10	—	投与による影響なし
	体温 (直腸温)	ラット	雌 6	0, 3, 10, 30 (経口)	10	30	体温上昇
	自発脳波	ウサギ	雄 3	0, 3, 10, 30 (経口)	30	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ウサギ	雄 3	0, 3, 10, 30 (十二指腸内)	30	—	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 6	0, 3, 10, 30 (経口)	30	—	投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	マウス	雄 8	0, 1, 3, 10 (経口)	10	—	投与による影響なし
骨格筋	懸垂動作 試験	マウス	雄 8	0, 1, 3, 10 (経口)	10	—	投与による影響なし
血液	血液 凝固能	ラット	雄 6	0, 3, 10, 30 (経口)	30	—	投与による影響なし

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

SDラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験、ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 18 に示されている。(参照 22~25)

表 18 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SDラット 雌雄各 5 匹	461	304	雌雄：自発運動の減少、呼吸促迫、間代性痙攣、流涎、腹臥位 雄：仰臥位、左下横臥
経口	ICRマウス 雌雄各 5 匹	45	78	雌雄：活動性低下
経皮	NZWウサギ 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状なし
吸入	SDラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：苦悶呼吸、活動性低下、あえぎ呼吸、鼻流出物、性器の汚れ
		0.83	>2.7	

代謝物 F、D、G 及び K の SDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 19 に示されている。(参照 26~29)

表 19 急性毒性試験結果概要(代謝物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	F	SDラット 雌雄各 5 匹	27.0	29.4	雌雄：後肢伸展を伴う虚脱状態 雌：活動性増加、苦悶状態
経口	D	SDラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	雄：活動性低下 雄 1 匹、雌 1 匹死亡
経口	G	SDラット 雌雄各 5 匹	>5000	2500	雌雄：下痢 雌：活動性低下、頻尿、眼瞼下垂 雄 5000 mg/kg で死亡
経口	K	SDラット 雌雄各 5 匹	776	1370	雌雄：流涎、呼吸困難、活動性低下、高体温 雄：血様流涎、鼻周囲の褐色物、脱水状態、尿中赤色物 雌：眼瞼下垂、頻尿、虚脱状態

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(原体：0、45、90 及び 180 mg/kg 体重)投与による急性神経毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重投与群において、雌雄各 2 匹が死亡した。

一般状態観察において、180 mg/kg 体重投与群の 5 匹に嗜眠状態が見られ、そのうち 2 匹は投与日に死亡し、他の 3 匹は翌日回復した。90 mg/kg 体重投与群の 2 匹に嗜眠状態が見られ、投与翌日に回復した。機能検査では 180 mg/kg 体重投与群で歩行異常、運動障害、覚醒レベルの低下がみられた。

自発運動量の検査において、180 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量が対照群に比べて有意差はないものの低値を示した。同群の自発運動量は、投与前の検査においても対照群に比べ僅かに低値であり、同群の雌では投与当日に同様の変化は見られなかったことから、この変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

全動物の剖検及び一群雌雄各 5 匹の神経病理学的検査において、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重以上投与群に嗜眠状態が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 45 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 30)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、日本白色種ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度(日本白色種ウサギ)から中等度(NZW ウサギ)の眼粘膜刺激性が認められた。また、日本白色種ウサギではこの眼刺激性は洗眼により軽減されることが示された。(参照 31~33)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(雄を用いた Buehler 法及び雌を用いた Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 34 及び 35)

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 20 匹)を用いた混餌(原体：0、150、300、600、900 及び 1200 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	600 ppm	900 ppm	1200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	22.0	44.9	69.5	92.2
	雌	12.5	26.1	51.8	75.4	102.8

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に肝比重量¹の増加が、600 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm(10.9 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(26.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 36)

表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

¹：体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

投与群	雄	雌
1200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、鼻周囲の暗褐色物、活動低下 ・RBC、Hb、Ht 及び Alb 減少 ・ALT、GGT 及び BUN 増加 ・尿 pH 低下 ・[坐骨神経及び視神経海綿状変化]* 	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 及び BUN 増加
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝絶対重量増加(900ppm のみ)、脾絶対及び比重量増加 ・[肝細胞肥大] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・脾絶対及び比重量増加
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・[脳白質及び脊髄(頸部)ミエリン鞘海綿状変化]* 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・[肝細胞肥大(600ppm のみ)]
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 	300 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

注[])内の所見は統計学的有意差なし。 *:後出する「ミエリン鞘の腫脹」、「髄鞘の空胞化」または「空胞化」と同質の病変である。

ラット亜急性経口毒性試験で認められた神経病変の発生頻度は表 22 に示されている。

表 22 ラット亜急性経口毒性試験で認められた神経病変

性別	臓器	変化	投与群(ppm)					
			0	150	300	600	900	1200
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	坐骨 神経	(検査動物数)	20	0	0	0	0	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	1
	視神経	(検査動物数)	0	0	0	0	0	1
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	1
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	0	0
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	0

坐骨 神経	(検査動物数)	20	1	0	0	0	20
	ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	0

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体：0、40、80、160 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	80 ppm	160 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	14.8	27.6	62.6
	雌	9.2	19.3	40.0	78.0

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験で認められた神経病変は、軽度または中程度であり、運動失調又は活動性低下との相関性も見られなかった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 160 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 ppm(7.1 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm(19.3 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 37)

表 24 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 振戦(1 匹)、頻尿、食欲不振 体重増加抑制 RBC 及び Ht 増加 Alb 減少、ナトリウム増加 脳白質海綿状変化 	<ul style="list-style-type: none"> 1 匹死亡 体重増加抑制 WBC 増加 TP 及びカリウム増加 肝比重量増加 脳白質海綿状変化 脊髄(頸部)ミエリン海綿状変化
160 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加、脾絶対(160 ppm のみ)及び比重量増加 脊髄(頸部)ミエリン海綿状変化 	<ul style="list-style-type: none"> [体重増加抑制] Alb 減少(160 ppm のみ) 肝細胞肥大
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Lym 増加*、Neu 低下* 肝細胞肥大 	80 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

注)[]内の項目は統計学的有意差なし。 *：320 ppm 投与群では有意差なし。

本試験において認められた神経病変の発生頻度は表 25 に示されている。これらの神経病変は軽度または中低度の病変であった。

表 25 マウス 90 日間亜急性経口毒性試験で認められた神経病変

性別	臓器	変化	投与群 (ppm)				
			0	40	80	160	320
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	1	18
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	19

(3) 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、60、120 及び 300/240/200 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		低用量	中用量	高用量		
		60 ppm	120 ppm	300 ppm	240 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	3.9	4.4	6.0	7.3
	雌	2.2	4.5	6.0	5.8	7.1

高用量投与群においては、当初は 300 ppm の濃度で投与を開始したが、著しい毒性変化(嘔吐、消瘦及び摂餌量の著しい減少)が認められたため、投与量を段階的に減少させた(表 27 参照)。

表 27 高用量投与群の濃度変更過程

投与濃度(ppm)	投与開始後日数	毒性所見及び投与量変更の理由
300	1~14	嘔吐、消瘦、体重減少及び摂餌量の著しい減少
240	15~25	消瘦、体重減少、摂餌量の減少
200	26~93	症状発現なし

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液生化学的検査において、高用量群の雄でカリウムの高値が見られたが、背景データの範囲内であり検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、高用量投与群の雌雄で嘔吐、消瘦、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm(雄: 3.9 mg/kg 体重/日、雌: 4.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 38)

表 28 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
高用量群 (300/240/200 ppm)	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、消瘦 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、消瘦 体重減少、体重増加抑制 摂餌量減少
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 6 匹)を用いた経皮(原体：0、100、400 及び 1000 mg/kg 体重)投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。検体をガーゼに塗布し生理食塩水で湿らせた後、毎日 6 時間 4 週間(週 6 日、延べ 24 日)にわたり刈毛部に貼付した。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重投与群の雌雄で T.Chol の増加、肝比重量の増加及び肝細胞の細胞質空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 39)

表 29 ウサギ 28 日間亜急性経皮毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 肝細胞質空胞化(4 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 肝退色(3 例) 肝細胞質空胞化(4 例)
400 mg/kg 体重 以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 増加 肝比重量増加 [肝細胞質空胞化](1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 [肝退色](1 例) 肝細胞質空胞化(3 例)
100 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

注) []内の項目は統計学的有意差なし。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 5 匹または 6 匹(240 ppm 投与群のみ))を用いた経口(原体：0、60、120 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量	雄	2.1	4.0	8.7

(mg/kg 体重/日)	雌	2.3	4.5	10.1
--------------	---	-----	-----	------

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

血液生化学的検査において、120 及び 240 ppm 投与群の雄で Cre の高値が見られたが、背景データの範囲内であることから検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、240 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm(雄：4.0 mg/kg 体重/日、雌：4.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 40)

表 31 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎(1 匹) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与開始後 1 及び 2 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与開始後 1 及び 2 週)
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 65 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照)投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	15.0	30.8
	雌	3.6	18.6	37.0

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

血液生化学的検査において、300 及び 600 ppm 投与群の雌では TP 及びリンが増加し、600 ppm 投与群の雌ではカルシウム及び塩素が増加したが、いずれも軽度な変化であること、一過性の変化であること、背景データの範囲内であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、肝比重量増加及び肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm(雄：2.9 mg/kg 体重/日、雌：3.6 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 41)

表 33 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少、Retic 比及び Retic 増加 ・ Glob 増加、A/G 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC 及び Ht 減少、Retic 比増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ BUN 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 及び Glob 増加、A/G 比減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 65 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、20、120 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照)投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 34 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	16.6	34.5
	雌	3.7	21.9	44.5

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

臓器重量測定において、240 ppm 投与群の雄において、脳、肺及び副腎の比重量が増加し、腎絶対及び比重量が減少したが、いずれも同群の低体重に起因する変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。また、120 ppm 以下の投与群の雌雄に見られた臓器重量の変動は用量相関性がなく、検体投与の影響ではないと考えられた。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間で統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄に摂餌量減少及び神経系組織の空胞化等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄：2.8 mg/kg 体重/日、雌：3.7 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 42)

表 35 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 皮膚炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脊髄(頸部及び腰部)空胞化

	・視神経空胞化	
120 ppm 以上	・摂餌量減少 ・脳、脊髄(頸部、胸部及び腰部)空胞化	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳、視神経、脊髄(胸部)空胞化
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験において認められた神経病変の全動物における発生匹数は表 36 に示されている。中枢神経系の変化は、脳(脳梁、壁板、海馬及び小脳)の白質の空胞形成であり、中間及び最終と殺動物(瀕死期・死亡動物及び 80 週計画殺動物)の雌雄の 120 及び 240 ppm 投与群に認められた。最終と殺動物では、脊髄(頸部、胸部及び腰部)白質及び視神経にも空胞化が認められた。

表 36 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた神経病変(匹数)

	臓器	所見	雄				雌			
			0	20	120	240	0	20	120	240
全動物	脳	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	3	3	14 ^a	43 ^b	9	5	25 ^a	52 ^b
	視神経	(検査動物数)	53	54	52	55	55	55	52	54
		空胞化	0	0	0	12 ^b	0	0	1	14 ^b
	脊髄(頸部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	20 ^b	1	0	0	23 ^b
	脊髄(胸部)	(検査動物数)	55	55	55	54	55	55	55	55
		空胞化	0	1	2	17 ^b	2	0	1	16 ^b
	脊髄(腰部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	11 ^b	0	0	0	3

^a : p<0.01、^b : p<0.001 (Fisher 直接確率法)

(4) 1 年間慢性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 15~25 匹)を用いた混餌(原体 : 0、60、300 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照)投与による 1 年間慢性神経毒性試験が実施された。なお、投与後 13 週時の中間と殺対象動物として各群雌雄 5 匹、投与後 52 週時の最終と殺対象動物として 0 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 及び 300 ppm 投与群は雌雄各 5 匹、52 週間投与後 16 週間回復期間後最終と殺動物として 0、300 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 ppm 投与群は雌雄各 5 匹を割り当てた。

表 37 ラット 1 年間慢性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量	雄	2.6	13.6	28.2

(mg/kg 体重/日)	雌	3.4	18.0	37.4
--------------	---	-----	------	------

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

投与期間中 300 ppm 投与群以上で認められた体重増加抑制、体重当りの摂餌量増加は回復期間には認められず、体重も回復傾向が見られた。病理組織学的検査において、投与後 52 週時のと殺雄動物の神経系組織に髄鞘の腫脹及び空胞状変化等の神経病変が観察された。そこで 16 週間の回復期間終了後に雄の対照群と 600 ppm 投与群について、病理組織学的検査を実施した。その結果、投与後 52 週時のと殺雄動物に見られた神経病変は、回復期間後の 600 ppm 投与群の雄では、全く見られないか、対照群と同様の発生頻度及び程度であった。このことから、52 週間投与で惹起された神経病変は可逆性の変化であると考えられた。また、投与及び回復期間における機能検査による検査や自発運動量には検体の影響は見られず、神経病変は神経機能に影響を及ぼさないものと考えられた。なお、神経組織所見として記述した髄鞘の腫脹、髄鞘の空胞状変化、空胞化は同質の病変である。用語の定義は以下の通りである。

髄鞘の腫脹	髄鞘における空胞形成により、髄鞘が腫脹した状態。脊髄神経根、末梢神経等に用いられた。
髄鞘の空胞状変化	脳・脊髄の白質において、髄鞘の腫脹がより広範かつ重篤な場合に用いられた。
空胞化	病変の存在部位が神経網のように髄鞘形成が未発達な部分における空胞形成について用いられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、食餌効率低下、小脳及び脊髄に髄鞘の腫脹等、雌で体重増加抑制及び食餌効率低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm(雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 43)

表 38 ラット 1 年間慢性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・淡蒼球、海馬采、錐体、視床髓条、前交連、外包、内包、脳梁、大脳脚、嗅球、嗅索、視神経/視交叉、脊髄頸部：髄鞘の空胞状変化 ・海馬、脳弓：空胞化 ・坐骨神経：髄鞘の腫脹 	
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・(体重当り)摂餌量増加、食餌効率低下 ・小脳白質：髄鞘の空胞化 ・脊髄神経根：髄鞘の腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・(体重当り)摂餌量増加、食餌効率低下

60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
--------	--------	--------

13. 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、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
P 世代	雄	4.5	22.2	44.0
	雌	5.0	24.5	48.3
F ₁ 世代	雄	4.4	22.5	44.6
	雌	5.1	25.6	50.7

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 40 に示されている。

親動物において、F₁ 世代の交配前期間の第 21 週から第 27 週にかけて、60 ppm 投与群を含む全投与群の雌で低体重を示した。60 ppm 投与群における低体重の原因が、体重測定日での各群における動物日齢のバラツキによる差であるか検討した。その結果、各投与群での生後日齢のバラツキはほぼ同等であり、生後日齢に基づき体重を評価しても、60 ppm を含め全投与群で有意な低体重が見られた。F₁ 世代用動物は生後 28 日に無作為に選抜されたが、その際、雌では体重の重い個体が対照群に選抜されてしまったことが有意な低体重を示した原因であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の繁殖能に関する検査項目(発情周期、交配率、受胎率及び妊娠率等)に関して投与の影響は認められなかった。

児動物では、F₁ 児動物の毛生について、300 及び 600 ppm 投与群で遅延が見られた。F₁ 児動物の膈開口についても 600 ppm 投与群で遅延が見られた。これらの遅延はその程度が軽微であるものの、600 ppm 投与群の児動物では体重の低値も見られており、軽度の発育遅延に伴う変化であると考えられた。その他の生後形態分化のいずれの指標にも検体投与の影響はなかった。

本試験において、親動物では 300 ppm 以上投与群の雌雄で低体重等、児動物では 300 ppm 投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 60 ppm(P 雄：4.5 mg/kg 体重/日、P 雌：5.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：雄 4.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 44)

表 40 ラット 2 世代繁殖試験で認められた所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌

親動物	600 ppm		毒性所見なし	・ 低体重及び体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	300 ppm 以上	・ 低体重及び体重増加抑制		300 ppm 以下毒性所見なし	・ 低体重
	60 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし
児動物	600 ppm		・ 膈開口遅延	・ 生後 4 日生存率低下	・ 生後 4 日生存率低下
	300 ppm 以上	・ 低体重 ・ 被毛発現遅延	・ 低体重 ・ 被毛発現遅延	・ 低体重	・ 低体重
	60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 世代繁殖試験(ラット)：検討試験

SD ラット(一群雌雄 30 匹)を用いて混餌(原体：0、30 及び 60 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照)投与による繁殖試験の検討試験が実施された。本試験は、投与濃度 0、60、300 及び 600 ppm で混餌投与して実施した 2 世代繁殖試験において認められた 60 ppm 投与群 F₁ 世代雌の交配前投与期間中の低体重の原因が、検体投与に起因するかどうかを確認する目的で行われた。

試験期間は、F₁ 世代の離乳時から 11 週間とした(交配前期間終了時に実験を終了)。

表 41 ラット 2 世代繁殖試験(検討試験)の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		30 ppm	60 ppm
P 世代	雄	1.84	3.60
	雌	2.09	4.15
F ₁ 世代	雄	2.22	4.57
	雌	2.52	5.32

P 世代では雌について 60 ppm 投与群で交配前期間の後期に軽度の体重増加抑制が見られた。しかし、同群の雄には影響がなく、F₁ 世代は雌雄ともに変化が見られず、一貫性に欠けていた。さらに、同じ SD ラットの 2 世代繁殖毒性試験[13.(1)]、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]及びラットの 1 年間慢性神経毒性試験[11.(4)]では、60 ppm 投与群で体重への影響を含め何らかの影響も認められなかった。従って、本試験で見られた 60 ppm 投与群の P 世代雌の体重増加抑制は毒性学的に意味の乏しい変化であると考えられた。

60 ppm 投与群で妊娠 14 日に有意な低体重が見られ、分娩 7 日の体重増加量に有意な高値が見られた。しかし、妊娠 14 日の低体重については同時期の体重増加量には有意差がないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。分娩 7 日の体重増加量の高値は一過性であること、低値ではなく高値であることから毒性学的に意味のない変化であると判断した。摂餌量に一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。

繁殖能の検査において、交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数、出産率、出生率及び離乳率のいずれにも検体投与に起因する変化は認められなかった。

F₁ 世代では、交配前期間の摂餌量に一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。出生児数、生存児数、性比、生存率、外表、一般状態、体重、生後形態分化及び剖検所見のいずれにも検体投与に起因する変化は認められなかった。30 ppm 投与群の雄の上切歯萌出が有意に早く発現したが、同様の変化が 60 ppm 投与群には認められなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

本試験において、本剤を 60 ppm で投与しても F₁ 親の成長に影響を与えないことが確認されたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (P 雄 : 3.60 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.15 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

(3) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体 : 0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重減少が見られ、75 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないものの体重増加抑制が見られた。摂餌量及び摂水量の減少が 225 及び 75 mg/kg 体重/日投与群で見られ、検体投与の影響と判断された。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の外表検査において、二重体、全身浮腫、臍帯ヘルニア及び糸状尾が散見されたが、発生頻度はいずれも低く、対照群との間に有意差がなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。外表、内臓または骨格異常を有する胎児の出現頻度は各群で同程度であった。225 mg/kg 体重/日投与群において、胸椎及び肋骨の骨化数の増加とそれに伴う腰椎骨化数減少が認められた。しかし、胸椎数および肋骨数の増加と腰椎数の減少は胸椎の腰椎化によるものではなく、骨格変異である過剰肋骨の出現率が背景データの範囲内ではあるものの、やや上昇したことに伴う二次的な変動であると考えられた。従って、胸椎、肋骨及び腰椎の骨化数にみられた変化は毒性学的な意義はないと判断された。

以上の結果から、75 mg/kg 体重/日群において、母動物の体重増加抑制、摂餌量及び摂水量が減少し、胎児には検体投与の影響が認められなかったことから無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 225 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 46)

(4) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(対照群雌 19 匹、投与群一群雌 20 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体 : 0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、いずれの群においても死亡及び流産・早産は見られず、一般状態の変化もなかった。30 及び 15 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が見